リバゼブ配合錠 LD・リバゼブ配合錠 HD

第 2 部（モジュール 2）

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

興和株式会社

目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法.....7
2.7.1.1 背景及び概観.....7
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯.....7
2.7.1.1.2 溶出試験法.....9
2.7.1.1.2.1 規格及び試験方法の概略.....9
2.7.1.1.2.2 溶出試験の条件.....9
2.7.1.1.3 分析法及びバリデーション.....11
2.7.1.2 個々の試験結果の要約.....12
2.7.1.2.1 溶出試験.....20
2.7.1.2.1.1 標準製剤の選定.....20
2.7.1.2.1.2 本剤 HD の生物学的同等性試験（溶出試験）.....24
2.7.1.2.1.3 本剤 LD の生物学的同等性試験（溶出試験）.....30
2.7.1.2.1.4 本剤 HD（市販予定製剤と同一処方の製剤）の生物学的同等性試験（溶出試験）.....38
2.7.1.2.1.5 ピタバスタチンカルシウム 4 mg 錠の生物学的同等性試験（溶出試験）.....41
2.7.1.2.1.6 ピタバスタチンカルシウム 2 mg 錠の生物学的同等性試験（溶出試験）.....43
2.7.1.2.2 生物学的同等性及び食事の影響の検討試験（K-924-01）［資料 5.3.1.2-1］（評価資料）.....46
2.7.1.2.2.1 生物学的同等性の成績.....46
2.7.1.2.2.2 食事の影響の成績.....47
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....49
2.7.1.3.1 溶出試験.....49
2.7.1.3.1.1 標準製剤の選定.....49
2.7.1.3.1.2 本剤 HD の生物学的同等性試験（溶出試験）.....49
2.7.1.3.1.3 本剤 LD の生物学的同等性試験（溶出試験）.....49
2.7.1.3.1.4 本剤 HD（市販予定製剤と同一処方の製剤）の生物学的同等性試験（溶出試験）.....49
2.7.1.3.1.5 ピタバスタチンカルシウム 4 mg 錠の生物学的同等性試験（溶出試験）.....50
2.7.1.3.1.6 ピタバスタチンカルシウム 2 mg 錠の生物学的同等性試験（溶出試験）.....50
2.7.1.3.2 生物学的同等性.....51
2.7.1.3.3 食事の影響の評価.....52
2.7.1.4 付録.....53

表目次

表 2.7.1-1 臨床試験に使用した製剤 8
表 2.7.1-2 溶出性（ピタバスタチンカルシウム）の規格及び試験方法の概略 9
表 2.7.1-3 溶出性（エゼチミブ）の規格及び試験方法の概略 9
表 2.7.1-4 溶出試験条件の概略（ピタバスタチンカルシウム） 10
表 2.7.1-5 溶出試験条件の概略（エゼチミブ） 10
表 2.7.1-6 血漿中ピタバスタチン及びエゼチミブの濃度測定法 11
表 2.7.1-7 *In Vitro* 溶出試験の要約 13
表 2.7.1-8 生物薬剤学試験の要約 19
表 2.7.1-9 検体に関する情報 20
表 2.7.1-10 試験条件（ゼチーア®錠 10 mg） 20
表 2.7.1-11 リバロ錠 4 mg の試験成績書の記載内容 21
表 2.7.1-12 検体に関する情報 24
表 2.7.1-13 溶出試験条件（ピタバスタチンカルシウム） 24
表 2.7.1-14 溶出試験条件（エゼチミブ） 25
表 2.7.1-15 ピタバスタチンカルシウムの溶出試験結果 28
表 2.7.1-16 エゼチミブの溶出試験結果 29
表 2.7.1-17 検体に関する情報 30
表 2.7.1-18 溶出試験条件（ピタバスタチンカルシウム） 30
表 2.7.1-19 溶出試験条件（エゼチミブ） 31
表 2.7.1-20 ピタバスタチンカルシウムの溶出試験結果（平均溶出率） 35
表 2.7.1-21 ピタバスタチンカルシウムの溶出試験結果（個々の溶出率） 35
表 2.7.1-22 エゼチミブの溶出試験結果（平均溶出率） 36
表 2.7.1-23 エゼチミブの溶出試験結果（個々の溶出率） 37
表 2.7.1-24 検体に関する情報 38
表 2.7.1-25 溶出試験結果（平均溶出率） 40
表 2.7.1-26 溶出試験結果（個々の溶出率） 40
表 2.7.1-27 検体に関する情報 41
表 2.7.1-28 溶出試験条件（ピタバスタチンカルシウム） 41
表 2.7.1-29 ピタバスタチンカルシウムの溶出試験結果 42
表 2.7.1-30 検体に関する情報 43
表 2.7.1-31 溶出試験条件（ピタバスタチンカルシウム） 43
表 2.7.1-32 ピタバスタチンカルシウムの溶出試験結果（平均溶出率） 45
表 2.7.1-33 ピタバスタチンカルシウムの溶出試験結果（個々の溶出率） 45
表 2.7.1-34 BE の評価結果（幾何平均値の比及びその 90%信頼区間） 47
表 2.7.1-35 FE の評価結果（幾何平均値の比及びその 90%信頼区間） 48

図目次

図 2.7.1-1 ゼチーア®錠 10 mg の溶出プロファイル（界面活性剤無添加）.....22
図 2.7.1-2 ゼチーア®錠 10 mg の溶出プロファイル（界面活性剤添加）.....23
図 2.7.1-3 ピタバスタチンカルシウムの溶出プロファイルの比較.....26
図 2.7.1-4 エゼチミブの溶出プロファイルの比較（界面活性剤無添加）.....27
図 2.7.1-5 エゼチミブの溶出プロファイルの比較（界面活性剤添加）.....28
図 2.7.1-6 ピタバスタチンカルシウムの溶出プロファイルの比較.....32
図 2.7.1-7 エゼチミブの溶出プロファイルの比較（界面活性剤無添加）.....33
図 2.7.1-8 エゼチミブの溶出プロファイルの比較（界面活性剤添加）.....34
図 2.7.1-9 ピタバスタチンカルシウムの溶出プロファイルの比較.....39
図 2.7.1-10 エゼチミブの溶出プロファイルの比較.....39
図 2.7.1-11 ピタバスタチンカルシウムの溶出プロファイルの比較.....42
図 2.7.1-12 ピタバスタチンカルシウムの溶出プロファイルの比較.....44

付録

付録 2.7.1-1 K-924 HD 空腹時単回経口投与時又はリバロ錠/ゼチーア®錠空腹時単回併用経口投与時のピタバスタチン（未変化体）血漿中薬物動態パラメータ 54
付録 2.7.1-2 K-924 HD 空腹時単回経口投与時又はリバロ錠/ゼチーア®錠空腹時単回併用経口投与時のピタバスタチン（ラクトン体）血漿中薬物動態パラメータ 54
付録 2.7.1-3 K-924 HD 空腹時単回経口投与時又はリバロ錠/ゼチーア®錠空腹時単回併用経口投与時のエゼチミブ（非抱合体）血漿中薬物動態パラメータ 55
付録 2.7.1-4 K-924 HD 空腹時単回経口投与時又はリバロ錠/ゼチーア®錠空腹時単回併用経口投与時のエゼチミブ（グルクロン酸抱合体）血漿中薬物動態パラメータ 55
付録 2.7.1-5 K-924 HD 空腹時単回経口投与時又はリバロ錠/ゼチーア®錠空腹時 単回併用経口投与時のエゼチミブ（総エゼチミブ）血漿中薬物動態パラメータ 56
付録 2.7.1-6 K-924 HD 空腹時単回経口投与時又は朝食後単回経口投与時のピタバスタチン（未変化体）血漿中薬物動態パラメータ.....56
付録 2.7.1-7 K-924 HD 空腹時単回経口投与時又は朝食後単回経口投与時のピタバスタチン（ラクトン体）血漿中薬物動態パラメータ.....57
付録 2.7.1-8 K-924 HD 空腹時単回経口投与時又は朝食後単回経口投与時のエゼチミブ（非抱合体）血漿中薬物動態パラメータ 57
付録 2.7.1-9 K-924 HD 空腹時単回経口投与時又は朝食後単回経口投与時のエゼチミブ（グルクロン酸抱合体）血漿中薬物動態パラメータ.....58
付録 2.7.1-10 K-924 HD 空腹時単回経口投与時又は朝食後単回経口投与時のエゼチミブ（総エゼチミブ）血漿中薬物動態パラメータ.....58

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AUC	Area under the concentration vs time curve	濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	Area under the concentration vs time curve from dosing to infinity	時点 0 から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	Area under the concentration vs time curve from dosing to the last measurable concentration	時点 0 から最終測定時間までの濃度-時間曲線下面積
BE	Biological Equivalence	生物学的同等性
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
Cmax	Maximum concentration	最高濃度
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	アメリカ食品医薬品局
FE	Food Effect	食事の影響
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
Kel	Terminal elimination rate constant	消失速度定数
LC/MS/MS	Liquid chromatography / tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法
$MRT_{0\text{-}inf}$	Mean residence time from dosing to infinity	時点 0 から無限大時間までの平均滞留時間
$MRT_{0\text{-}t}$	Mean residence time from dosing to the last measurable concentration	時点 0 から最終測定時間までの平均滞留時間
NPC1L1	Niemann-pick C1 Like 1	-
$t_{1/2}$	Estimate of the terminal elimination half-life	消失半減期
tmax	Time to maximum plasma concentration	最高濃度到達時間
Vd/F	Apparent volume of distribution at steady state	定常状態における見かけの分布容積

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

2.7.1.1.1 製剤開発の経緯

ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠（以下、本剤 LD）及びピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠（以下、本剤 HD）は本邦既承認薬である HMG-CoA 還元酵素阻害剤のピタバスタチンカルシウム水和物と小腸コレステロールトランスポーター阻害剤のエゼチミブの 2 種類の有効成分を含有する配合剤である。

有効性、安全性の確保及び有効期間内にわたる品質の確保を考慮した製剤設計の結果、本剤 LD、本剤 HD ともに臨床試験段階において内核に乳糖水和物、クロスポビドン、ヒプロメロース、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、結晶セルロース、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウムを配合した。また、ピタバスタチンカルシウム水和物の光安定性を考慮してフィルムコーティング錠としたことから、フィルムコーティング層にはヒプロメロース、酸化チタン、クエン酸トリエチル、軽質無水ケイ酸、カルナウバロウを配合した。市販に当たり、含量が異なる製剤同士の識別性の観点から、本剤 HD にはフィルムコーティング層に黄色三二酸化鉄を追加配合した。その結果、外観は、本剤 LD は白色、本剤 HD は淡黄色のフィルムコーティング錠となった。外形は、服用しやすさ、つまみやすさを考慮していずれも直径約 8.1mm の円形錠とした。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構との[redacted]相談（[redacted]）（受付日・番号：[redacted]年[redacted]月[redacted]日・#[redacted]）（1.13.2.1）での合意に基づき、日本人健康成人男性を対象として本剤 HD を空腹時に単回投与した際と本邦市販品のリバロ錠 4 mg 及びゼチーア錠®10 mg を空腹時に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する生物学的同等性試験（K-924-01）を実施した。また、本剤 HD 投与時の薬物動態に対する食事の影響についても同試験で評価した。

生物学的同等性試験は、「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 及び令和 2 年 3 月 19 日付、薬生薬審発 0319 第 1 号、別紙 1）」に従い評価した。また、本剤 HD 及び本剤 LD の処方変更の水準は、ピタバスタチンカルシウム及びエゼチミブともに「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（令和 2 年 3 月 19 日付、薬生薬審発 0319 第 1 号、別紙 2）」の B 水準に該当するため、本剤 LD は、溶出試験で本剤 HD との生物学的同等性を評価した。

評価資料とした臨床試験で使用した製剤の一覧を表 2.7.1-1 に示した。

本剤 LD は、市販予定製剤の処方と同一の製剤を使用した。

本剤 HD は、市販予定製剤にてフィルムコーティング層に配合される着色剤を除き、市販予定製剤と同一処方の製剤を使用した。本剤 HD の治験薬及び市販予定製剤の処方変更の水準は、ピタバスタチンカルシウム及びエゼチミブともに「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン（令和 2 年 3 月 19 日付、薬生薬審発 0319 第 1 号、別紙 3）」の A 水準に該当するため、溶出試験で生物学的同等性を評価した。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

実薬対照二重盲検比較試験（K-924-02）で使用したピタバスタチンカルシウム 4 mg 錠は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（令和 2 年 3 月 19 日付、薬生薬審発 0319 第 1 号、別紙 1)」に従い、溶出試験により市販品のリバロ錠 4 mg との溶出挙動の類似性を確認した。また、K-924-02 で使用したピタバスタチンカルシウム 2 mg 錠、及びピタバスタチンカルシウム 4 mg 錠の処方変更の水準は、「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（令和 2 年 3 月 19 日付、薬生薬審発 0319 第 1 号、別紙 2)」における B 水準に該当するため、ピタバスタチンカルシウム 2 mg 錠については、溶出試験でピタバスタチンカルシウム 4 mg 錠との生物学的同等性を評価した。

表 2.7.1-1 臨床試験に使用した製剤

試験番号	試験内容	製剤	ロット番号
K-924-01	健康成人男性と対象とした生物学的同等性及び食事の影響の検討試験	ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠	[redacted]
		リバロ錠 4 mg（市販品）	[redacted]
		ゼチーア®錠 10 mg（市販品）	[redacted]
K-924-02	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	ピタバスタチンカルシウム 2 mg 錠	[redacted]
		ピタバスタチンカルシウム 4 mg 錠	[redacted]
		ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠	[redacted]
		ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠	[redacted]
K-924-03	高コレステロール血症患者を対象とした非盲検長期投与試験	ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠	[redacted]
		ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠	[redacted]

2.7.1.1.2 溶出試験法

2.7.1.1.2.1 規格及び試験方法の概略

本剤 LD 及び本剤 HD におけるピタバスタチンカルシウム及びエゼチミブの溶出性の規格及び試験方法の概略を表 2.7.1-2 及び表 2.7.1-3 に示した。試験方法及び分析法バリデーションの詳細は資料 2.3.P.5.2 及び資料 2.3.P.5.3 に示した。

表 2.7.1-2 溶出性（ピタバスタチンカルシウム）の規格及び試験方法の概略

試験液	[redacted]
装置	回転バスケット法
回転数	毎分 [redacted] 回転
試験液量	900 mL
規格	[redacted]。

表 2.7.1-3 溶出性（エゼチミブ）の規格及び試験方法の概略

試験液	[redacted]
装置	パドル法
回転数	毎分 [redacted] 回転
試験液量	900 mL
規格	[redacted]。

2.7.1.1.2.2 溶出試験の条件

各製剤の溶出挙動の比較には、表 2.7.1-2 及び表 2.7.1-3 に示した規格及び試験方法の試験条件、並びに「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」で規定された試験条件を用いた。なお、ピタバスタチンカルシウムは水に溶解させた場合の pH が約 [redacted] であることから、「中性又は塩基性薬物を含む製剤、コーティング製剤」の試験条件（表 2.7.1-4 参照）に準拠して試験を行った。エゼチミブはいずれの試験液においても規定する試験時間までに平均溶出率が 85%に達しなかったため、「難溶性薬物を含む製剤」の試験条件（表 2.7.1-5）に準拠して試験を行った。溶出試験の分析法バリデーションの詳細は資料 5.3.1.3-7 に示した。

表 2.7.1-4 溶出試験条件の概略（ピタバスタチンカルシウム）

回転数	試験液の pH
50	1) 1.2 2) 4.0 [b] 3) 6.8 4) 水
100 [a]	1)～3)のうち、いずれか一つ

a: 30 分以内に標準製剤及び試験製剤ともに平均 85%以上溶出する場合、省略

b: 薬物の溶解性を考慮して選択

表 2.7.1-5 溶出試験条件の概略（エゼチミブ）

回転数	試験液の pH	界面活性剤 [b]
50	1) 1.2	無添加
	2) 4.0	同上
	3) 6.8	同上
	4) 水	同上
	5) 1.2	ポリソルベート 80 添加（[redacted]%）
	6) 4.0	同上
	7) 6.8	同上
100 [a]	5)～7)のうち、いずれか一つ	ポリソルベート 80 添加（[redacted]%）

a: 30 分以内に標準製剤及び試験製剤ともに平均 85%以上溶出する場合、省略

b: 試験時間内にエゼチミブが平均 85%以上溶出するために必要な濃度を事前に検討

2.7.1.1.3 分析法及びバリデーション

ピタバスタチン（未変化体、ラクトン体）及びエゼチミブ（非抱合体、グルクロン酸抱合体）の血漿中薬物濃度は、液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（LC/MS/MS）で測定した。血漿中ピタバスタチン及びエゼチミブの濃度測定法を表 2.7.1-6 に示した。総エゼチミブの血漿中薬物濃度は、エゼチミブ（グルクロン酸抱合体）をエゼチミブ（非抱合体）相当の濃度に変換し、エゼチミブ（非抱合体）との合計を総エゼチミブとして算出するために、以下の計算式*で算出した。

*：総エゼチミブ=エゼチミブ（非抱合体）+｛エゼチミブ（グルクロン酸抱合体）×0.69922｝

表 2.7.1-6 血漿中ピタバスタチン及びエゼチミブの濃度測定法

測定対象物質	ピタバスタチン（未変化体） ピタバスタチン（ラクトン体）	エゼチミブ（非抱合体） エゼチミブ（グルクロン酸抱合体）
測定方法	LC/MS/MS	LC/MS/MS
試料	ヒト血漿	ヒト血漿
定量下限（ng/mL）	0.5	エゼチミブ（非抱合体）：0.1 エゼチミブ（グルクロン酸抱合体）：1
検量線範囲（ng/mL） 前処理後試料中安定性 短期保存安定性 長期保存安定性 凍結融解安定性	[redacted]	
バリデーション報告書試験番号	①[redacted]998[redacted]116、②[redacted]998[redacted]127 ③[redacted]998[redacted]157、④[redacted]998[redacted]203	①[redacted]998[redacted]265、②[redacted]998[redacted]265[redacted]01
CTD 記載箇所	①資料 5.3.1.2-2、②資料 5.3.1.2-3 ③資料 5.3.1.2-4、④資料 5.3.1.2-5	①資料 5.3.1.2-6、②資料 5.3.1.2-7

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

生物学的同等性を検討した溶出試験の要約を表 2.7.1-7 に、生物学的同等性及び食事の影響の検討試験（K-924-01）の要約を表 2.7.1-8 に示した。

表 2.7.1-7 *In Vitro* 溶出試験の要約

試験番号	品名/ バッチ番号	成分名	試験液、回転数	用量 ユニット数	採取時間（min） 溶出率（%）[a]	試験報告書 添付場所
E20[redacted]/6509	リバロ錠 4 mg [redacted] （標準製剤）	ピタバスタチンカルシウム	pH1.2、50 回転	12	[redacted]	5.3.1.3-2
			pH4.0、50 回転	12		
			pH6.8、50 回転	12		
			水、50 回転	12		
	ゼチーア®錠 [redacted] （標準製剤）	エゼチミブ	pH1.2、50 回転	12		
			pH4.0、50 回転	12		
			pH6.8、50 回転	12		
			水、50 回転	12		
			pH1.2（界面活性剤添加）、50 回転	12		
			pH4.0（界面活性剤添加）、50 回転	12		
			pH6.8（界面活性剤添加）、50 回転	12		

a: 平均（最小～最大）

表 2.7.1-7 *In Vitro* 溶出試験の要約（続き）

試験番号	品名/ バッチ番号	成分名	試験液、回転数	用量 ユニット数	採取時間（min） 溶出率（%）[a]	試験報告書 添付場所
E20[redacted]/6509 E20[redacted]/6519	本剤 HD [redacted] （試験製剤）	ピタバスタチンカルシウム	pH1.2、50 回転	12	[redacted]	5.3.1.3-2
			pH4.0、50 回転	12		
			pH6.8、50 回転	12		
			水、50 回転	12		
		エゼチミブ	pH1.2、50 回転	12		
			pH4.0、50 回転	12		
			pH6.8、50 回転	12		
			水、50 回転	12		
			pH1.2（界面活性剤添加）、50 回転	12		
			pH4.0（界面活性剤添加）、50 回転	12		
			pH6.8（界面活性剤添加）、50 回転	12		
			pH6.8（界面活性剤添加）、100 回転 [b]	12		5.3.1.3-3

a: 平均（最小～最大）b: 試験番号 E20[redacted]/6519 の下で本剤 LD（ロット番号 [redacted]）との溶出挙動を比較するために実施した

表 2.7.1-7 *In Vitro* 溶出試験の要約（続き）

試験番号	品名/ バッチ番号	成分名	試験液、回転数	用量 ユニット数	採取時間（min） 溶出率（%）[a]	試験報告書 添付場所
E20[redacted]/6519	本剤 LD [redacted] （試験製剤）[b]	ピタバスタチンカルシウム	pH1.2、50 回転	12	[redacted]	5.3.1.3-3
			pH4.0、50 回転	12		
			pH6.8、50 回転	12		
			水、50 回転	12		
		エゼチミブ	pH1.2、50 回転	12		
			pH4.0、50 回転	12		
			pH6.8、50 回転	12		
			水、50 回転	12		
			pH1.2（界面活性剤添加）、50 回転	12		
			pH4.0（界面活性剤添加）、50 回転	12		
			pH6.8（界面活性剤添加）、50 回転	12		
			pH6.8（界面活性剤添加）、100 回転	12		

a: 平均（最小～最大）、b: このケースでの標準製剤は、本剤 HD（ロット番号 [redacted]）である

表 2.7.1-7 *In Vitro* 溶出試験の要約（続き）

試験番号	品名/ バッチ番号	成分名	試験液、回転数	用量 ユニット数	採取時間（min） 溶出率（%）[a]	試験報告書 添付場所
E20[redacted]/6542	本剤 HD[b] [redacted] （標準製剤）	ピタバスタチンカルシウム	[redacted]、[redacted]	12	[redacted]	5.3.1.3-4
		エゼチミブ	[redacted]	12		
	本剤 HD[c] [redacted] （試験製剤）	ピタバスタチンカルシウム	[redacted]、[redacted]	12		
		エゼチミブ	[redacted]	12		

a: 平均（最小～最大）

b: 生物学的同等性及び食事の影響の検討試験（K-924-01）で使用された治験薬

c: 市販予定製剤と同一処方の製剤

表 2.7.1-7 *In Vitro* 溶出試験の要約（続き）

試験番号	品名/ バッチ番号	成分名	試験液、回転数	用量 ユニット数	採取時間（min） 溶出率（%）[a]	試験報告書 添付場所
E20[redacted]/6520	ピタバスタチンカルシウム 4 mg 錠 [redacted]（試験製剤）[b]	ピタバスタチンカルシウム	pH1.2、50 回転	12	[redacted]	5.3.1.3-5
			pH4.0、50 回転	12		
			pH6.8、50 回転	12		
			水、50 回転	12		

a: 平均（最小～最大）、b: このケースでの標準製剤は、リバロ錠 4 mg（ロット番号 [redacted]）である

表 2.7.1-7 *In Vitro* 溶出試験の要約（続き）

試験番号	品名/ バッチ番号	成分名	試験液、回転数	用量 ユニット数	採取時間（min） 溶出率（%）[a]	試験報告書 添付場所
E20[redacted]/6521	ピタバスタチンカルシウム 2 mg 錠 [redacted]（試験製剤）[b]	ピタバスタチンカルシウム	pH1.2、50 回転	12	[redacted]	5.3.1.3-6
			pH4.0、50 回転	12		
			pH6.8、50 回転	12		
			水、50 回転	12		

a: 平均（最小～最大）、b: このケースでの標準製剤は、ピタバスタチンカルシウム 4 mg 錠（ロット番号 [redacted]）である

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

表 2.7.1-8 生物薬剤学試験の要約

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	対象 被験者数 年齢(平均±SD)	投与量	資料番号
K-924-01	本剤 HD 投与時とリバロ錠/ゼチーア®錠の併用投与時の生物学的同等性の検討	単施設、無作為化、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー比較試験	健康成人男性 55 名 24.7±4.5	本剤 HD 単回投与 リバロ錠 4 mg/ゼチーア®錠 10 mg 併用単回投与	5.3.1.2-1
	食事の影響の検討	単施設、無作為化、非盲検、1 群 2 期クロスオーバー比較試験	健康成人男性 14 名 27.5±5.1	本剤 HD 単回投与 (空腹時、食後)	

2.7.1.2.1 溶出試験

2.7.1.2.1.1 標準製剤の選定

(1) 検体

検体に関する情報を表 2.7.1-9 に示した。

表 2.7.1-9 検体に関する情報

名称	ロット番号	製造日	製造販売元
リバロ錠 4 mg	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	興和株式会社
	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	興和株式会社
	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	興和株式会社
ゼチーア®錠 10 mg	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]
	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]
	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]

(2) 試験条件

試験条件を表 2.7.1-10 に示した。

表 2.7.1-10 試験条件（ゼチーア®錠 10 mg）

回転数	試験液の pH	界面活性剤
50	1) 1.2	無添加
	2) 4.0	同上
	3) 6.8	同上
	4) 水	同上
	5) 1.2	ポリソルベート 80 添加（[redacted]%）
	6) 4.0	同上
	7) 6.8	同上

(3) 分析法

液体クロマトグラフィー

(4) 試験結果

1) リバロ錠 4 mg

リバロ錠 4 mg は規格及び試験方法に溶出試験（パドル 50 回転）が設定されており、その規格は「15 分間の溶出率は 85%以上」であることから、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従い、製造元から入手した試験成績書に記載された溶出試験の結果が規格に適合していることを確認した上で、任意の 1 ロットを標準製剤として選定した。ただし、標準製剤の含量は表示量に近いものが望ましいため、試験成績書に記載されたピタバスタチンカルシウムの含量値及び製造日を考慮してロット番号 [redacted] を標準製剤として選定した。

表 2.7.1-11 リバロ錠 4 mg の試験成績書の記載内容

確認項目	ロット番号 [redacted]	ロット番号 [redacted]	ロット番号 [redacted]
溶出試験の結果	規格に適合	規格に適合	規格に適合
ピタバスタチン カルシウムの含量値	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%
製造日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2) ゼチーア®錠 10 mg

界面活性剤を含まない試験液では、3 ロットともにエゼチミブの平均溶出率（%）が規定する試験時間までに 85%に達しなかったため、ゼチーア®錠 10 mg は「難溶性薬物を含む製剤である」と判定した（図 2.7.1-1 参照）。

規定の試験時間内にエゼチミブを平均 85%以上溶出させるために必要なポリソルベート 80 の最低濃度を検討した結果、[redacted]%であったため、ポリソルベート 80 を [redacted]%含む pH1.2、4.0 及び 6.8 の試験液で溶出試験を行ったところ、3 ロットともにエゼチミブは規定の試験時間内に平均 85%以上溶出した。溶出速度が最も遅い試験液はポリソルベート 80 を [redacted]%含む pH1.2 の試験液であったため、ポリソルベート 80 を [redacted]%含む pH1.2 の試験液にて溶出試験を行い、中間の溶出性を示したロット番号 [redacted] を標準製剤として選定した（図 2.7.1-2 参照）。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法



図 2.7.1-1 ゼチーア®錠 10 mg の溶出プロファイル（界面活性剤無添加）



図 2.7.1-2 ゼチーア®錠 10 mg の溶出プロファイル（界面活性剤添加）

再解析: 120 分時点における平均溶出率を 100%と見なして再解析した結果

2.7.1.2.1.2 本剤 HD の生物学的同等性試験（溶出試験）

(1) 検体

検体に関する情報を表 2.7.1-12 に示した。

表 2.7.1-12 検体に関する情報

位置付け	名称	ロット番号	製造日	製造元
試験製剤	K-924 HD 錠	[redacted]	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	興和株式会社 富士研究所
標準製剤	リバロ錠 4 mg	[redacted]	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	興和株式会社
標準製剤	ゼチーア®錠 10 mg	[redacted]	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	[redacted]

K-924 HD 錠: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

(2) 試験条件

試験条件を表 2.7.1-13 及び表 2.7.1-14 に示した。

表 2.7.1-13 溶出試験条件（ピタバスタチンカルシウム）

回転数（rpm）	試験液の pH	試験時間
50	①1.2 ②4.0 ③6.8 ④水	[redacted]
100 [a]	①～③のうち、いずれか一つ	

a : いずれの試験条件においても 50 回転にて、30 分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均 85 %以上溶出したため、100 回転の溶出試験は省略した

表 2.7.1-14 溶出試験条件（エゼチミブ）

回転数（rpm）	試験液の pH	界面活性剤	試験時間
50	①1.2	無添加	[redacted]
	②4.0	同上	
	③6.8	同上	
	④水	同上	
	⑤1.2	ポリソルベート 80 添加（[redacted]%）	
	⑥4.0	同上	
	⑦6.8	同上	
100 [a]	⑤～⑦のうち、いずれか一つ	ポリソルベート 80 添加（[redacted]%）	

a：ポリソルベート 80 を [redacted]%含む試験液では、いずれの試験条件においても 50 回転にて、30 分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均 85 %以上溶出したため、100 回転の溶出試験は省略した

(3) 分析法

液体クロマトグラフィー

(4) 試験結果

1) ピタバスタチンカルシウム

標準製剤及び試験製剤ともに、いずれの試験条件においても 15 分以内に平均 85 %以上溶出し、評価基準に適合した（図 2.7.1-3 参照）。いずれの試験条件においても 50 回転にて、30 分以内に標準製剤及び試験製剤ともに平均 85 %以上溶出したため、100 回転の溶出試験は省略した。



図 2.7.1-3 ピタバスタチンカルシウムの溶出プロファイルの比較

K-924 HD 錠: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

2) エゼチミブ（界面活性剤を含まない試験液）

試験結果を図 2.7.1-4 に示した。試験液を pH1.2 とした場合、規定された試験時間（2 時間）における標準製剤の平均溶出率は 10％以下であったため、規定された試験時間（2 時間）でのみ評価した。その結果、規定された試験時間（2 時間）における試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 ±9%の範囲にあり、評価基準に適合した。

試験液を pH4.0 及び pH6.8 とした場合、いずれも規定された試験時間（6 時間）において標準製剤の平均溶出率は 10％以下であったため、規定された試験時間（6 時間）でのみ評価した。その結果、いずれも規定された試験時間（6 時間）における試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 ±9 %の範囲にあり、評価基準に適合した。

試験液を水とした場合、規定された時間（6 時間）における標準製剤の平均溶出率は 10.8％であったため、標準製剤が規定された試験時間（6 時間）における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点（比較時点が 15 分未満となるため、15 分とした）、及び規定された試験時間（6 時間）にて評価した。その結果、いずれの比較時点においても試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 ±9 %の範囲にあり、評価基準に適合した。



図 2.7.1-4 エゼチミブの溶出プロファイルの比較（界面活性剤無添加）

K-924 HD 錠: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

3) エゼチミブ（界面活性剤を含む試験液）

試験結果を図 2.7.1-5 に示した。いずれの試験液においても標準製剤は 15 分以内に平均 85 %以上溶出したため、15 分時点における平均溶出率にて評価した。その結果、いずれの試験液においても 15 分における試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 ± 15 %の範囲にあり、評価基準に適合した。いずれの試験液においても 50 回転にて、30 分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均 85 %以上溶出したため、100 回転の溶出試験は省略した。



図 2.7.1-5 エゼチミブの溶出プロファイルの比較（界面活性剤添加）

(5) 溶出試験の結果一覧

ピタバスタチンカルシウム及びエゼチミブともに全ての試験条件において評価基準に適合したため、試験製剤及び標準製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

表 2.7.1-15 ピタバスタチンカルシウムの溶出試験結果

回転数（rpm）	試験液	溶出挙動	判定
50	pH1.2	標準製剤及び試験製剤ともに、15 分以内に平均 85 %以上溶出した。	適合
	pH4.0	標準製剤及び試験製剤ともに、15 分以内に平均 85 %以上溶出した。	適合
	pH6.8	標準製剤及び試験製剤ともに、15 分以内に平均 85 %以上溶出した。	適合
	水	標準製剤及び試験製剤ともに、15 分以内に平均 85 %以上溶出した。	適合

表 2.7.1-16 エゼチミブの溶出試験結果

回転数（rpm）	試験液	溶出挙動	判定
50	pH1.2	規定された試験時間（2 時間）における試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 ±9 %の範囲にあった。	適合
	pH4.0	規定された試験時間（6 時間）における試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 ±9 %の範囲にあった。	適合
	pH6.8	規定された試験時間（6 時間）における試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 ±9 %の範囲にあった。	適合
	水	15 分及び規定された試験時間（6 時間）における試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 ±9 %の範囲にあった。	適合
	pH1.2 [a]	15 分における試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 ±15 %の範囲にあった。	適合
	pH4.0 [a]	15 分における試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 ±15 %の範囲にあった。	適合
	pH6.8 [a]	15 分における試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 ±15 %の範囲にあった。	適合

a: ポリソルベート 80 添加（[redacted]%）

2.7.1.2.1.3 本剤 LD の生物学的同等性試験（溶出試験）

(1) 検体

検体に関する情報を表 2.7.1-17 に示した。

表 2.7.1-17 検体に関する情報

位置付け	名称	ロット番号	製造日	製造元
試験製剤	K-924 LD 錠	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	興和株式会社 富士研究所
標準製剤	K-924 HD 錠	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	興和株式会社 富士研究所

K-924 LD 錠: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD 錠: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

(2) 試験条件

試験条件を表 2.7.1-18 及び表 2.7.1-19 に示した。

表 2.7.1-18 溶出試験条件（ピタバスタチンカルシウム）

回転数（rpm）	試験液の pH	試験時間
50	①1.2 ②4.0 ③6.8 ④水	[redacted]
100 [a]	①～③のうち、いずれか一つ	

a : いずれの試験条件においても 50 回転にて、30 分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均 85 %以上溶出したため、100 回転の溶出試験は省略した

表 2.7.1-19 溶出試験条件（エゼチミブ）

回転数（rpm）	試験液の pH	界面活性剤	試験時間
50	①1.2	無添加	[redacted]
	②4.0	同上	
	③6.8	同上	
	④水	同上	
	⑤1.2	ポリソルベート 80 添加（[redacted]%）	
	⑥4.0	同上	
	⑦6.8	同上	
100	⑤～⑦のうち、いずれか一つ	ポリソルベート 80 添加（[redacted]%）	

(3) 分析法

液体クロマトグラフィー

(4) 試験結果

1) ピタバスタチンカルシウム

標準製剤及び試験製剤ともに、いずれの試験条件においても 15 分以内に平均 85 %以上溶出し、評価基準に適合した（図 2.7.1-6 参照）。いずれの試験条件においても 50 回転にて、30 分以内に標準製剤及び試験製剤ともに平均 85 %以上溶出したため、100 回転の溶出試験は省略した。

個々の溶出率については、標準製剤では、いずれの試験液においても 15 分で 85%以上の溶出率を示したため、比較時点を 15 分とした。試験液を水、pH1.2 及び pH4.0 とした場合、試験製剤の平均溶出率±15%を超えるものはなく、評価基準に適合した。pH6.8 の試験液の場合、試験製剤の平均溶出率±15%を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかったため、評価基準に適合した（詳細は資料 5.3.1.3-3 を参照）。



図 2.7.1-6 ピタバスタチンカルシウムの溶出プロファイルの比較

K-924 HD 錠: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠
K-924 LD 錠: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

2) エゼチミブ（界面活性剤を含まない試験液）

試験結果を図 2.7.1-7 に示した。試験液を pH1.2 とした場合、規定された試験時間（2 時間）における標準製剤の平均溶出率は 10 %以下であったため、規定された試験時間（2 時間）でのみ評価した。その結果、規定された試験時間（2 時間）における試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 ±6%の範囲にあり、評価基準に適合した。試験液を pH4.0、6.8 及び水とした場合、規定された試験時間（6 時間）において標準製剤の平均溶出率は 10%以下であったため、規定された試験時間（6 時間）でのみ評価した。その結果、規定された試験時間（6 時間）における試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 ±6%の範囲にあり、評価基準に適合した。

個々の溶出率については、標準製剤では、いずれの試験液においても規定の時間で平均溶出率が 50%に達しなかったため、比較時点は各試験液における規定の時間とした（pH1.2 は 2 時間、それ以外は 6 時間）。いずれの試験液においても、試験製剤の平均溶出率±9%を超えるものはなく、評価基準に適合した（詳細は資料 5.3.1.3-3 を参照）。



図 2.7.1-7 エゼチミブの溶出プロファイルの比較（界面活性剤無添加）

K-924 HD 錠: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠
K-924 LD 錠: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

3) エゼチミブ（界面活性剤を含む試験液）

試験結果を図 2.7.1-8 に示した。いずれの試験液においても、標準製剤は 15～30 分に平均 85 %以上溶出したため、f2 関数の値を算出した。f2 関数の値は「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」に従い、15 分、30 分及び 45 分時点における平均溶出率で比較した。その結果、f2 値はポリソルベート 80 を [redacted]%含む pH1.2 の試験液では [redacted]、ポリソルベート 80 を [redacted]%含む pH4.0 の試験液では [redacted]、ポリソルベート 80 を [redacted]%含む pH6.8 の試験液では [redacted]となり、いずれも評価基準に適合した。パドル法 50 回転では、[redacted]%のポリソルベートを含む pH1.2 の試験液の場合のみ、試験製剤において 30 分以内に平均 85%以上溶出しなかったため、100 回転の溶出試験を実施した。100 回転の溶出試験の試験液は標準製剤が規定された試験時間内に平均 85%以上溶出する条件で、溶出の遅い試験液を選択する必要があったため、標準製剤が平均 85%の溶出率に達するまでの時間が最も遅かった [redacted]%のポリソルベートを含む pH6.8 の試験液を選択した。その結果、標準製剤及び試験製剤ともに 15 分以内に平均 85 %以上溶出し、評価基準に適合した。

個々の溶出率については、標準製剤では、いずれの試験液においても 30 分で 85%以上の溶出率を示したため、比較時点は 30 分とした。ただし、100 回転では標準製剤において 15

分で 85%以上の溶出率を示したため、比較時点は 15 分とした。いずれの試験条件においても、試験製剤の平均溶出率±15%を超えるものはなく、評価基準に適合した（詳細は資料 5.3.1.3-3 を参照）。



図 2.7.1-8 エゼチミブの溶出プロファイルの比較（界面活性剤添加）

K-924 HD 錠: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠
K-924 LD 錠: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

(5) 溶出試験の結果一覧

ピタバスタチンカルシウム及びエゼチミブともに全ての試験条件において評価基準に適合したため、試験製剤及び標準製剤の溶出挙動の同等性が示された。したがって、試験製剤及び標準製剤は生物学的に同等と判断した。

表 2.7.1-20 ピタバスタチンカルシウムの溶出試験結果（平均溶出率）

回転数（rpm）	試験液	溶出挙動	判定
50	pH1.2	標準製剤及び試験製剤ともに、15 分以内に平均 85 %以上溶出した。	適合
	pH4.0	標準製剤及び試験製剤ともに、15 分以内に平均 85 %以上溶出した。	適合
	pH6.8	標準製剤及び試験製剤ともに、15 分以内に平均 85 %以上溶出した。	適合
	水	標準製剤及び試験製剤ともに、15 分以内に平均 85 %以上溶出した。	適合

表 2.7.1-21 ピタバスタチンカルシウムの溶出試験結果（個々の溶出率）

回転数（rpm）	試験液	溶出挙動	判定
50	pH1.2	試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものがなかった。	適合
	pH4.0	試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものがなかった。	適合
	pH6.8	試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。	適合
	水	試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものがなかった。	適合

表 2.7.1-22 エゼチミブの溶出試験結果（平均溶出率）

回転数（rpm）	試験液	溶出挙動	判定
50	pH1.2	規定された試験時間における標準製剤の平均溶出率は 10%以下であった。規定された試験時間における試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあった。	適合
	pH4.0	規定された試験時間における標準製剤の平均溶出率は 10%以下であった。規定された試験時間における試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあった。	適合
	pH6.8	規定された試験時間における標準製剤の平均溶出率は 10%以下であった。規定された試験時間における試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあった。	適合
	水	規定された試験時間における標準製剤の平均溶出率は 10%以下であった。規定された試験時間における試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあった。	適合
	pH1.2 [b]	標準製剤は 15～30 分に平均 85 %以上溶出した。標準製剤及び試験製剤の f2 関数の値（15 分、30 分、45 分）は 50 以上であった。	適合
	pH4.0 [b]	標準製剤は 15～30 分に平均 85 %以上溶出した。標準製剤及び試験製剤の f2 関数の値（15 分、30 分、45 分）は 50 以上であった。	適合
	pH6.8 [b]	標準製剤は 15～30 分に平均 85 %以上溶出した。標準製剤及び試験製剤の f2 関数の値（15 分、30 分、45 分）は 50 以上であった。	適合
100 [a]	pH6.8 [b]	標準製剤及び試験製剤ともに、15 分以内に平均 85 %以上溶出した。	適合

a: 標準製剤が規定された試験時間以内に平均 85%以上溶出する条件で、溶出の遅い試験液として pH6.8 を選択した（いずれの試験液も同様な溶出挙動を示したため、30 分における溶出率が最も低い試験液を選択した）

b: ポリソルベート 80 添加（[redacted]%）

表 2.7.1-23 エゼチミブの溶出試験結果（個々の溶出率）

回転数（rpm）	試験液	溶出挙動	判定
50	pH1.2	試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものがなかった。	適合
	pH4.0	試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものがなかった。	適合
	pH6.8	試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものがなかった。	適合
	水	試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものがなかった。	適合
	pH1.2 [b]	試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものがなかった。	適合
	pH4.0 [b]	試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものがなかった。	適合
	pH6.8 [b]	試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものがなかった。	適合
100 [a]	pH6.8 [b]	試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものがなかった。	適合

a: 標準製剤が規定された試験時間以内に平均 85%以上溶出する条件で、溶出の遅い試験液として pH6.8 を選択した（いずれの試験液も同様な溶出挙動を示したため、30 分における溶出率が最も低い試験液を選択した）

b: ポリソルベート 80 添加（[redacted]%）

2.7.1.2.1.4 本剤 HD（市販予定製剤と同一処方の製剤）の生物学的同等性試験（溶出試験）

(1) 検体

検体に関する情報を表 2.7.1-24 に示した。

表 2.7.1-24 検体に関する情報

位置付け	名称	ロット番号	製造日	製造元	備考
試験製剤	K-924 HD 錠	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	興和株式会社 富士研究所	申請用製剤 [a]
標準製剤	K-924 HD 錠	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	興和株式会社 富士研究所	臨床試験で使用された治験薬

K-924 HD 錠: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

a: 市販予定製剤と処方が同一の製剤

(2) 試験条件

経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインに従い、A 水準に要求される試験として、本剤 HD の規格及び試験方法に設定された溶出性の試験条件（表 2.7.1-2 及び表 2.7.1-3 参照）に従った。

(3) 分析法

液体クロマトグラフィー

(4) 試験結果

1) ピタバスタチンカルシウム

標準製剤及び試験製剤ともに、15 分以内に平均 85 %以上溶出し、評価基準に適合した（図 2.7.1-9 参照）。

個々の溶出率については、規格及び試験方法で設定されている試験時間（30 分）を比較時点とした。試験製剤の平均溶出率±15%を超えるものはなく、評価基準に適合した（詳細は資料 5.3.1.3-4 を参照）。



図 2.7.1-9 ピタバスタチンカルシウムの溶出プロファイルの比較

2) エゼチミブ

標準製剤及び試験製剤ともに、15 分以内に平均 85％以上溶出し、評価基準に適合した（図 2.7.1-10）。

個々の溶出率については、規格及び試験方法で設定されている試験時間（30 分）を比較時点とした。試験製剤の平均溶出率±15%を超えるものはなく、評価基準に適合した（詳細は資料 5.3.1.3-4 を参照）。



図 2.7.1-10 エゼチミブの溶出プロファイルの比較

(5) 溶出試験の結果一覧

ピタバスタチンカルシウム及びエゼチミブともに、いずれの評価基準にも適合し、試験製剤及び標準製剤の溶出挙動の同等性が示された。したがって、試験製剤及び標準製剤は生物学的に同等と判断した。

表 2.7.1-25 溶出試験結果（平均溶出率）

成分名	溶出挙動	判定
ピタバスタチンカルシウム	標準製剤及び試験製剤ともに、15 分以内に平均 85 %以上溶出した。	適合
エゼチミブ	標準製剤及び試験製剤ともに、15 分以内に平均 85 %以上溶出した。	適合

表 2.7.1-26 溶出試験結果（個々の溶出率）

成分名	溶出挙動	判定
ピタバスタチンカルシウム	試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものがなかった。	適合
エゼチミブ	試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものがなかった。	適合

2.7.1.2.1.5 ピタバスタチンカルシウム 4 mg 錠の生物学的同等性試験（溶出試験）

(1) 検体

検体に関する情報を表 2.7.1-27 に示した。

表 2.7.1-27 検体に関する情報

位置付け	名称	ロット番号	製造日	製造元
試験製剤	K-924 HD Placebo 錠	[redacted]	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	興和株式会社 富士研究所
標準製剤	リバロ錠 4 mg	[redacted]	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	興和株式会社

K-924 HD Placebo 錠: K-924-02 で使用したピタバスタチンカルシウム 4 mg 錠

(2) 試験条件

試験条件を表 2.7.1-28 に示した。

表 2.7.1-28 溶出試験条件（ピタバスタチンカルシウム）

回転数（rpm）	試験液の pH	試験時間
50	①1.2 ②4.0 ③6.8 ④水	[redacted]
100 [a]	①～③のうち、いずれか一つ	

a : いずれの試験条件においても 50 回転にて、30 分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均 85 %以上溶出したため、100 回転の溶出試験は省略した

(3) 分析法

液体クロマトグラフィー

(4) 試験結果

標準製剤及び試験製剤ともに、いずれの試験条件においても 15 分以内に平均 85 %以上溶出し、評価基準に適合した（図 2.7.1-11 参照）。いずれの試験条件においても 50 回転にて、30 分以内に標準製剤及び試験製剤ともに平均 85 %以上溶出したため、100 回転の溶出試験は省略した。



図 2.7.1-11 ピタバスタチンカルシウムの溶出プロファイルの比較

K-924 HD Placebo 錠: K-924-02 で使用したピタバスタチンカルシウム 4 mg 錠

(5) 溶出試験の結果一覧

全ての試験条件において評価基準に適合したため、試験製剤及び標準製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

表 2.7.1-29 ピタバスタチンカルシウムの溶出試験結果

回転数 (rpm)	試験液	溶出挙動	判定
50	pH1.2	標準製剤及び試験製剤ともに、15 分以内に平均 85 %以上溶出した。	適合
	pH4.0	標準製剤及び試験製剤ともに、15 分以内に平均 85 %以上溶出した。	適合
	pH6.8	標準製剤及び試験製剤ともに、15 分以内に平均 85 %以上溶出した。	適合
	水	標準製剤及び試験製剤ともに、15 分以内に平均 85 %以上溶出した。	適合

2.7.1.2.1.6 ピタバスタチンカルシウム 2 mg 錠の生物学的同等性試験（溶出試験）

(1) 検体

検体に関する情報を表 2.7.1-30 に示した。

表 2.7.1-30 検体に関する情報

位置付け	名称	ロット番号	製造日	製造元
試験製剤	K-924 LD Placebo 錠	[redacted]	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	興和株式会社 富士研究所
標準製剤	K-924 HD Placebo 錠	[redacted]	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	興和株式会社 富士研究所

K-924 HD Placebo 錠: K-924-02 で使用したピタバスタチンカルシウム 4 mg 錠

K-924 LD Placebo 錠: K-924-02 で使用したピタバスタチンカルシウム 2 mg 錠

(2) 試験条件

試験条件を表 2.7.1-31 に示した。

表 2.7.1-31 溶出試験条件（ピタバスタチンカルシウム）

回転数（rpm）	試験液の pH	試験時間
50	①1.2 ②4.0 ③6.8 ④水	[redacted]
100 [a]	①～③のうち、いずれか一つ	

a : いずれの試験条件においても 50 回転にて、30 分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均 85 %以上溶出したため、100 回転の溶出試験は省略した

(3) 分析法

液体クロマトグラフィー

(4) 試験結果

標準製剤及び試験製剤ともに、いずれの試験条件においても 15 分以内に平均 85 %以上溶出し、評価基準に適合した（図 2.7.1-12 参照）。いずれの試験条件においても 50 回転にて、30 分以内に標準製剤及び試験製剤ともに平均 85 %以上溶出したため、100 回転の溶出試験は省略した。

個々の溶出率については、標準製剤では、いずれの試験液においても 15 分で 85%以上の溶出率を示したため、比較時点は 15 分とした。いずれの試験液においても、試験製剤の平均溶出率±15%を超えるものはなく、評価基準に適合した（詳細は資料 5.3.1.3-6 を参照）。



図 2.7.1-12 ピタバスタチンカルシウムの溶出プロファイルの比較

K-924 HD Placebo 錠: K-924-02 で使用したピタバスタチンカルシウム 4 mg 錠
K-924 LD Placebo 錠: K-924-02 で使用したピタバスタチンカルシウム 2 mg 錠

(5) 溶出試験の結果一覧

全ての試験条件において評価基準に適合し、試験製剤及び標準製剤の溶出挙動の同等性が示された。したがって、試験製剤及び標準製剤は生物学的に同等と判断した。

表 2.7.1-32 ピタバスタチンカルシウムの溶出試験結果（平均溶出率）

回転数 （rpm）	試験液	溶出挙動	判定
50	pH1.2	標準製剤及び試験製剤ともに、15 分以内に平均 85 %以上溶出した。	適合
	pH4.0	標準製剤及び試験製剤ともに、15 分以内に平均 85 %以上溶出した。	適合
	pH6.8	標準製剤及び試験製剤ともに、15 分以内に平均 85 %以上溶出した。	適合
	水	標準製剤及び試験製剤ともに、15 分以内に平均 85 %以上溶出した。	適合

表 2.7.1-33 ピタバスタチンカルシウムの溶出試験結果（個々の溶出率）

回転数 （rpm）	試験液	溶出挙動	判定
50	pH1.2	試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものがなかった。	適合
	pH4.0	試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものがなかった。	適合
	pH6.8	試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものがなかった。	適合
	水	試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものがなかった。	適合

2.7.1.2.2 生物学的同等性及び食事の影響の検討試験（K-924-01）［資料 5.3.1.2-1］（評価資料）

健康成人男性を対象に本剤 HD を空腹時単回投与したときと、本邦市販製剤のリバロ錠 4 mg 及びゼチーア®錠 10 mg を空腹時単回併用投与したときの薬物動態における生物学的同等性の検討を、単施設、無作為化、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー比較試験で行った。

また、健康成人男性を対象に本剤 HD を空腹時又は朝食後に単回投与した時の薬物動態に及ぼす食事の影響の検討を、単施設、無作為化、非盲検、1 群 2 期クロスオーバー比較試験で行った。

生物学的同等性の評価では、被験者をリバロ錠/ゼチーア®錠併用先行投与群（AB 群）及び本剤 HD 先行投与群（BA 群）のいずれかに無作為（1：1）に割り付け、AB 群 27 名、BA 群 28 名に治験薬を投与した。また、各投与期の治験薬投与間は 7 日以上のウォッシュアウト期間を設けた。

食事の影響の評価は、AB 群で治療期第 2 期を完了した被験者のうち、被験者識別コードの番号昇順に 14 名を評価対象とし、生物学的同等性評価の治験薬投与から 7 日以上のウォッシュアウト期間を設けた後に、本剤 HD の食後投与を行った。

2.7.1.2.2.1 生物学的同等性の成績

本剤 HD を空腹時単回経口投与（以下、配合錠投与）又はリバロ錠/ゼチーア®錠を空腹時単回併用経口投与（以下、単剤併用投与）した際のピタバスタチン（未変化体、ラクトン体）、エゼチミブ（非抱合体、グルクロン酸抱合体）及び総エゼチミブの薬物動態パラメータを付録 2.7.1-1～付録 2.7.1-5 に示した。また、単剤併用投与に対する配合錠投与のピタバスタチン（未変化体、ラクトン体）、エゼチミブ（非抱合体、グルクロン酸抱合体、総エゼチミブ）の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}t}$ の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を表 2.7.1-34 に示した。

本治験の主要評価項目であるピタバスタチン（未変化体）及びエゼチミブ（非抱合体）の単剤併用投与に対する配合錠投与の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}t}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、ピタバスタチン（未変化体）ではそれぞれ 0.981（0.901～1.068）及び 0.989（0.962～1.017）、エゼチミブ（非抱合体）ではそれぞれ 0.883（0.795～0.981）及び 0.959（0.898～1.024）であった。ピタバスタチン（未変化体）の Cmax、$AUC_{0\text{-}t}$ 及びエゼチミブ（非抱合体）の $AUC_{0\text{-}t}$ の幾何平均値の比（配合錠投与/単剤併用投与）の 90%信頼区間は、生物学的同等の許容域である 0.80～1.25 の範囲に含まれたが、エゼチミブ（非抱合体）の Cmax の当該区間の下限は許容域をわずかに下回った。

また、ピタバスタチン（ラクトン体）、エゼチミブ（グルクロン酸抱合体）及び総エゼチミブも測定し、Cmax 及び $AUC_{0\text{-}t}$ の幾何平均値の比（配合錠投与/単剤併用投与）の 90%信頼区間は、いずれも生物学的同等の許容域である 0.80～1.25 の範囲に含まれた。

表 2.7.1-34 BE の評価結果（幾何平均値の比及びその 90%信頼区間）

	Analyte	Parameter	Ratio	90% CI lower	90% CI upper
ピタバスタチン	未変化体	Cmax	0.981	0.901	1.068
		AUC_{0-t}	0.989	0.962	1.017
	ラクトン体	Cmax	0.999	0.952	1.047
		AUC_{0-t}	0.976	0.951	1.002
エゼチミブ	非抱合体	Cmax	0.883	0.795	0.981
		AUC_{0-t}	0.959	0.898	1.024
	グルクロン酸抱合体	Cmax	0.887	0.824	0.954
		AUC_{0-t}	0.934	0.883	0.988
	総エゼチミブ	Cmax	0.888	0.825	0.956
		AUC_{0-t}	0.932	0.886	0.979

Ratio: 配合錠投与/単剤併用投与、CI: 信頼区間(Confidence interval)
K-924-01（資料 5.3.1.2-1）表 11-8 から引用・作成

2.7.1.2.2.2 食事の影響の成績

本剤 HD を空腹時単回経口投与（以下、空腹時投与）又は朝食後単回経口投与（以下、食後投与）した際のピタバスタチン（未変化体、ラクトン体）、エゼチミブ（非抱合体、グルクロン酸抱合体）及び総エゼチミブの薬物動態パラメータを付録 2.7.1-6～付録 2.7.1-10 に示した。また、本剤 HD 空腹時投与に対する食後投与のピタバスタチン及びエゼチミブの Cmax 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を表 2.7.1-35 に示した。

本治験の主要評価項目であるピタバスタチン（未変化体）及びエゼチミブ（非抱合体）の空腹時投与に対する食後投与の Cmax 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比（90％信頼区間）は、ピタバスタチン（未変化体）ではそれぞれ 0.575（0.505～0.656）及び 0.910（0.837～0.989）、エゼチミブ（非抱合体）ではそれぞれ 1.322（0.914～1.912）及び 1.022（0.937～1.114）であった。

ピタバスタチン（未変化体）及びエゼチミブ（非抱合体）の AUC_{0-t} の幾何平均値の比の 90 %信頼区間は、生物学的同等の許容域である 0.80～1.25 の範囲に含まれたが、Cmax はこの許容域に含まれなかった。

ピタバスタチン（ラクトン体）、エゼチミブ（グルクロン酸抱合体）及び総エゼチミブも、空腹時投与に対する食後投与の AUC_{0-t} の幾何平均値の比の 90 %信頼区間は、生物学的同等の許容域である 0.80～1.25 の範囲に含まれたが、Cmax はこの許容域に含まれず、それぞれの Cmax の幾何平均値の比（90％信頼区間）は、0.708（0.647～0.774）、1.222（1.009～1.479）及び 1.226（1.005～1.495）であった。

表 2.7.1-35 FE の評価結果（幾何平均値の比及びその 90%信頼区間）

Analyte		Parameter	Ratio	90% CI lower	90% CI upper
ピタバスタチン	未変化体	Cmax	0.575	0.505	0.656
		AUC_{0-t}	0.910	0.837	0.989
	ラクトン体	Cmax	0.708	0.647	0.774
		AUC_{0-t}	0.919	0.825	1.022
エゼチミブ	非抱合体	Cmax	1.322	0.914	1.912
		AUC_{0-t}	1.022	0.937	1.114
	グルクロン酸抱合体	Cmax	1.222	1.009	1.479
		AUC_{0-t}	1.058	0.932	1.202
	総エゼチミブ	Cmax	1.226	1.005	1.495
		AUC_{0-t}	1.059	0.964	1.164

Ratio: 食後/空腹時、CI: 信頼区間(Confidence interval)

K-924-01（資料 5.3.1.2-1）表 11-14 から引用・作成

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 溶出試験

2.7.1.3.1.1 標準製剤の選定

生物学的同等性及び食事の影響の検討試験（K-924-01）で使用したリバロ錠 4 mg 及びゼチーア®錠 10 mg につき、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って標準製剤を選定した。リバロ錠 4 mg については、溶出試験の規格が「15 分間の溶出率は 85%以上」であることから、3 ロットにつき製造元の試験成績書に記載された溶出試験の結果が規格に適合していることを確認した上で、有効成分の含量値が表示量に最も近く、かつ製造日が最も新しいロット番号 [redacted] を標準製剤として選定した。ゼチーア®錠 10 mg については、試験液を検討した上で 3 ロットにつき溶出試験を行い、中間の溶出性を示したロット番号 [redacted] を標準製剤として選定した（詳細は資料 5.3.1.3-1 参照）。

2.7.1.3.1.2 本剤 HD の生物学的同等性試験（溶出試験）

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、試験製剤（本剤 HD）及び標準製剤（リバロ錠 4 mg 及びゼチーア®錠 10 mg）の各有効成分（ピタバスタチンカルシウム及びエゼチミブ）につき、溶出挙動を比較した。その結果、ピタバスタチンカルシウム及びエゼチミブともに全ての試験条件において評価基準に適合し、試験製剤及び標準製剤の溶出挙動の類似性が示された（詳細は資料 5.3.1.3-2 参照）。

2.7.1.3.1.3 本剤 LD の生物学的同等性試験（溶出試験）

「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」に従い、試験製剤（本剤 LD）及び標準製剤（本剤 HD）の各有効成分（ピタバスタチンカルシウム及びエゼチミブ）につき、溶出挙動を比較した。その結果、ピタバスタチンカルシウム及びエゼチミブともに全ての試験条件において評価基準に適合し、試験製剤及び標準製剤の溶出挙動の同等性が示されたため、両製剤は生物学的に同等と判断した（詳細は資料 5.3.1.3-3 参照）。

2.7.1.3.1.4 本剤 HD（市販予定製剤と同一処方の製剤）の生物学的同等性試験（溶出試験）

「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、試験製剤［本剤 HD（市販予定製剤と同一処方の製剤）］及び標準製剤［本剤 HD（治験薬）］の各有効成分（ピタバスタチンカルシウム及びエゼチミブ）につき、溶出挙動を比較した。その結果、ピタバスタチンカルシウム及びエゼチミブともに評価基準に適合し、試験製剤及び標準製剤の溶出挙動の同等性が示されたため、両製剤は生物学的に同等と判断した（詳細は資料 5.3.1.3-4 参照）。

2.7.1.3.1.5 ピタバスタチンカルシウム 4 mg 錠の生物学的同等性試験（溶出試験）

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、試験製剤（K-924-02 で使用したピタバスタチンカルシウム 4 mg 錠）及び標準製剤（リバロ錠 4 mg）につき、ピタバスタチンカルシウムの溶出挙動を比較した。その結果、全ての試験条件において評価基準に適合し、試験製剤及び標準製剤の溶出挙動の類似性が示された（詳細は資料 5.3.1.3-5 参照）。

2.7.1.3.1.6 ピタバスタチンカルシウム 2 mg 錠の生物学的同等性試験（溶出試験）

「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」に従い、試験製剤（K-924-02 で使用したピタバスタチンカルシウム 2 mg 錠）及び標準製剤（K-924-02 で使用したピタバスタチンカルシウム 4 mg 錠）につき、ピタバスタチンカルシウムの溶出挙動を比較した。その結果、全ての試験条件において評価基準に適合し、試験製剤及び標準製剤の溶出挙動の同等性が示されたため、両製剤は生物学的に同等と判断した（詳細は資料 5.3.1.3-6 参照）。

2.7.1.3.2 生物学的同等性

健康成人男性を対象として、配合錠投与時と単剤併用投与時の生物学的同等性を検討した結果、ピタバスタチン（未変化体）の Cmax、AUC_{0-t} の幾何平均値の比（配合錠/単剤併用）の 90%信頼区間は、生物学的同等性の基準である 0.80～1.25 の範囲に含まれ、生物学的に同等であると判断した。一方で、エゼチミブ（非抱合体）では、AUC_{0-t} の幾何平均値の比（配合錠/単剤併用）の 90%信頼区間は、生物学的同等性の基準である 0.80～1.25 の範囲に含まれたが、Cmax は基準の下限をわずかに下回った。

しかしながら、以下に示す点から、本試験での単剤併用投与と本剤 HD 投与のエゼチミブ（非抱合体）の Cmax の差異は、臨床上大きな問題ではないと判断した。

- エゼチミブの作用点は小腸壁であり、エゼチミブ（非抱合体）及び胆汁中に排泄された活性代謝物［エゼチミブ（グルクロン酸抱合体)］の小腸管腔側からの直接曝露でコレステロール吸収阻害作用が発現するため、全身循環血漿中の薬物濃度と薬効との間には直接的な関係はないと推察されている [1)]。
- K-924-01 試験では、エゼチミブ（非抱合体）に対し、本剤 HD 空腹時単回投与時のエゼチミブ（グルクロン酸抱合体）の Cmax は約 12 倍、AUC_{0-t} は約 5 倍、単剤併用投与時のエゼチミブ（グルクロン酸抱合体）の Cmax は約 11 倍、AUC_{0-t} は約 6 倍であった。また、ゼチーア®錠の国内食事の影響試験（最終製剤）でも、空腹時単回投与時のエゼチミブ（グルクロン酸抱合体）の Cmax、AUC_{0-t} は、エゼチミブ（非抱合体）と比較してそれぞれ約 12 倍、約 6 倍であり、エゼチミブ（非抱合体）と比較し、エゼチミブ（グルクロン酸抱合体）は血漿中での存在比が大きかった [2)]。
- エゼチミブは、小腸壁細胞に存在するコレステロールトランスポーターである NPC1L1 に結合することで、小腸からのコレステロールの吸収を選択的に阻害するが、ヒト NPC1L1 への親和性（Ki 値）は、エゼチミブ（非抱合体）で 1590 nmol/L、エゼチミブ（グルクロン酸抱合体）で 660 nmol/L であり、エゼチミブ（グルクロン酸抱合体）は、エゼチミブ（非抱合体）より親和性が高く [3)]、また、胆管カニューレ処置ラットに、同用量のエゼチミブ（非抱合体）又はエゼチミブ（グルクロン酸抱合体）を十二指腸内投与した際のコレステロール吸収阻害作用はエゼチミブ非抱合体よりエゼチミブ（グルクロン酸抱合体）の方が強いことが示されている [4)] 。
- 血漿中でのエゼチミブ（非抱合体）とエゼチミブ（グルクロン酸抱合体）の存在比並びに薬理作用に対する寄与の大きさから、エゼチミブの薬効の主体はエゼチミブ（グルクロン酸抱合体）であると考えられること、K-924-01 試験では、エゼチミブ（グルクロン酸抱合体)及び総エゼチミブの Cmax は生物学的同等性の基準を満たしていたことから、本剤投与時と単剤併用投与時の臨床効果は同程度に発揮されると推察した。

なお、EMA のガイダンスでは、エゼチミブ（非抱合体）は血中に移行される前段階で広範にエゼチミブ（グルクロン酸抱合体）に代謝され、さらに腸肝循環を受けることに加え、前述したようにエゼチミブ（グルクロン酸抱合体）も活性を有しており、その曝露はエゼチミ

ブ（非抱合体）よりも大きいことから、総エゼチミブで BE 評価を行うことが推奨されており [5)-6)]、FDA のガイダンスでもエゼチミブ（非抱合体）と総エゼチミブで評価することを推奨している [7)]。

2.7.1.3.3 食事の影響の評価

健康成人男性を対象として、本剤 HD を空腹時又は食後に単回経口投与し、本剤の薬物動態への食事の影響を評価した結果、ピタバスタチン（未変化体）では、Cmax は空腹時投与に対して食後投与で 42.5%低下したが、$AUC_{0\text{-}t}$ には大きな差は認められなかった。また、エゼチミブ（非抱合体）では、Cmax は空腹時投与に対して食後投与で 32.2%上昇したが、$AUC_{0\text{-}t}$ には大きな差は認められなかった。

リバロ錠の食事の影響を検討した試験では、リバロ錠 2 mg の食後投与で、空腹時投与に対してピタバスタチン（未変化体）の Cmax は 36%の有意な低下を示したが、$AUC_{0\text{-}t}$ はほとんど影響を受けないことが確認されており、ピタバスタチンの吸収に対する食事の影響は小さいと判断されている [8)]。また、ゼチーア®錠の食事の影響を検討した試験では、ゼチーア®錠 10 mg の食後投与で、空腹時投与に対してエゼチミブ（非抱合体）の Cmax は 59%上昇するものの、$AUC_{0\text{-}t}$ への明らかな影響はないと報告されている [2)]。

以上より、本剤 HD 投与時の薬物動態への食事の影響は、各単剤投与時に認めた食事の影響と類似しており、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判断した。リバロ錠は食事の制限なく投与可能であるが、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。

2.7.1.4 付録

付録 2.7.1-1 K-924 HD 空腹時単回経口投与時又はリバロ錠/ゼチーア®錠空腹時単回併用経口投与時のピタバスタチン（未変化体）血漿中薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	K-924 HD				リバロ錠/ゼチーア®錠併用			
	n	Mean(SD)	GeoMean	CV	n	Mean(SD)	GeoMean	CV
Cmax(ng/mL)	55	64.215(29.056)	58.482	45.2	54	66.353(31.811)	60.109	47.9
AUC_{0-t}(ng･h/mL)	55	140.745(48.794)	133.602	34.7	54	143.664(49.904)	136.590	34.7
AUC_{0-inf}(ng･h/mL)	38	157.503(55.576)	149.281	35.3	45	166.242(53.594)	158.961	32.2
Tmax(h)	55	0.973(0.456)	0.876	46.8	54	0.870(0.414)	0.787	47.6
$t_{1/2}$(h)	38	12.227(2.886)	11.930	23.6	45	14.061(4.225)	13.528	30.0
MRT_{0-t}(h)	55	4.70(0.72)	4.65	15.4	54	4.92(1.11)	4.82	22.6
MRT_{0-inf}(h)	38	9.10(2.04)	8.89	22.4	45	10.50(3.13)	10.11	29.9
Kel(1/h)	38	0.0594(0.0122)	0.0581	20.6	45	0.0531(0.0135)	0.0513	25.4
CL/F(L/h)	38	28.13(8.58)	26.80	30.5	45	26.21(7.36)	25.16	28.1
Vd/F(L)	38	484.98(156.32)	461.19	32.2	45	515.37(160.50)	491.11	31.1

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-01（資料 5.3.1.2-1）表 11-3 から引用

付録 2.7.1-2 K-924 HD 空腹時単回経口投与時又はリバロ錠/ゼチーア®錠空腹時単回併用経口投与時のピタバスタチン（ラクトン体）血漿中薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	K-924 HD				リバロ錠/ゼチーア®錠併用			
	n	Mean(SD)	GeoMean	CV	n	Mean(SD)	GeoMean	CV
Cmax(ng/mL)	55	70.837(22.516)	67.469	31.8	54	71.786(23.096)	68.387	32.2
AUC_{0-t}(ng･h/mL)	55	406.395(108.526)	392.931	26.7	54	421.050(113.358)	407.476	26.9
AUC_{0-inf}(ng･h/mL)	55	430.091(109.170)	417.549	25.4	54	444.898(117.650)	431.279	26.4
Tmax(h)	55	1.327(0.511)	1.256	38.5	54	1.222(0.332)	1.184	27.1
$t_{1/2}$(h)	55	12.127(2.289)	11.916	18.9	54	12.509(2.627)	12.250	21.0
MRT_{0-t}(h)	55	9.53(1.38)	9.41	14.5	54	9.82(1.21)	9.73	12.4
MRT_{0-inf}(h)	55	12.41(1.99)	12.25	16.0	54	12.75(2.14)	12.58	16.8
Kel(1/h)	55	0.0592(0.0116)	0.0582	19.6	54	0.0577(0.0121)	0.0565	21.0

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-01（資料 5.3.1.2-1）表 11-4 から引用

付録 2.7.1-3 K-924 HD 空腹時単回経口投与時又はリバロ錠/ゼチーア®錠空腹時単回併用経口投与時のエゼチミブ（非抱合体）血漿中薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	K-924 HD				リバロ錠/ゼチーア®錠併用			
	n	Mean(SD)	GeoMean	CV	n	Mean(SD)	GeoMean	CV
Cmax(ng/mL)	55	5.7285(3.4775)	4.9408	60.7	54	6.6849(4.6191)	5.5982	69.1
$AUC_{0\text{-}t}$(ng･h/mL)	55	89.9823(41.0849)	82.2881	45.7	54	94.7826(43.6560)	86.0472	46.1
$AUC_{0\text{-}inf}$(ng･h/mL)	38	102.8377(45.3353)	94.8155	44.1	41	105.3760(48.7387)	96.1100	46.3
Tmax(h)	55	3.868(2.846)	2.807	73.6	54	4.458(4.315)	2.647	96.8
$t_{1/2}$(h)	38	16.950(6.663)	15.910	39.3	41	20.199(12.952)	17.603	64.1
$MRT_{0\text{-}t}$(h)	55	21.07(5.03)	20.48	23.9	54	21.92(5.35)	21.27	24.4
$MRT_{0\text{-}inf}$(h)	38	26.51(9.09)	25.20	34.3	41	30.36(17.01)	27.39	56.0
Kel(1/h)	38	0.0461(0.0159)	0.0435	34.4	41	0.0439(0.0192)	0.0394	43.7
CL/F(L/h)	38	113.17(40.42)	105.47	35.7	41	113.28(45.88)	104.05	40.5
Vd/F(L)	38	2621.75(1014.03)	2420.82	38.7	41	3239.05(2504.88)	2642.33	77.3

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-01（資料 5.3.1.2-1）表 11-5 から引用

付録 2.7.1-4 K-924 HD 空腹時単回経口投与時又はリバロ錠/ゼチーア®錠空腹時単回併用経口投与時のエゼチミブ（グルクロン酸抱合体）血漿中薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	K-924 HD				リバロ錠/ゼチーア®錠併用			
	n	Mean(SD)	GeoMean	CV	n	Mean(SD)	GeoMean	CV
Cmax(ng/mL)	55	94.6630(43.4067)	86.5297	45.9	54	105.7302(41.8710)	97.6833	39.6
$AUC_{0\text{-}t}$(ng･h/mL)	55	698.7232(304.3332)	635.3908	43.6	54	753.3420(327.6181)	682.4080	43.5
$AUC_{0\text{-}inf}$(ng･h/mL)	35	824.6973(356.5939)	756.1908	43.2	31	944.1120(336.0282)	889.1979	35.6
Tmax(h)	55	1.755(1.081)	1.486	61.6	54	1.634(1.346)	1.258	82.4
$t_{1/2}$(h)	35	19.979(8.789)	18.533	44.0	31	19.496(8.126)	18.139	41.7
$MRT_{0\text{-}t}$(h)	55	15.86(4.37)	15.22	27.6	54	16.21(4.94)	15.32	30.5
$MRT_{0\text{-}inf}$(h)	35	24.45(10.15)	22.80	41.5	31	24.54(8.49)	23.30	34.6
Kel(1/h)	35	0.0399(0.0135)	0.0375	33.9	31	0.0408(0.0149)	0.0382	36.6

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-01（資料 5.3.1.2-1）表 11-6 から引用

付録 2.7.1-5 K-924 HD 空腹時単回経口投与時又はリバロ錠/ゼチーア®錠空腹時 単回併用経口投与時のエゼチミブ（総エゼチミブ）血漿中薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	K-924 HD				リバロ錠/ゼチーア®錠併用			
	n	Mean(SD)	GeoMean	CV	n	Mean(SD)	GeoMean	CV
Cmax(ng/mL)	55	70.9870(32.0028)	65.0508	45.1	54	79.3250(31.0961)	73.3386	39.2
AUC_{0-t}(ng･h/mL)	55	583.9124(227.9338)	542.1253	39.0	54	629.2709(248.4685)	583.9746	39.5
AUC_{0-inf}(ng･h/mL)	41	636.2654(281.5715)	579.6217	44.3	41	695.3450(284.2663)	638.0771	40.9
Tmax(h)	55	1.850(1.167)	1.550	63.1	54	1.653(1.386)	1.264	83.9
$t_{1/2}$(h)	41	16.545(8.765)	14.644	53.0	41	16.275(8.838)	14.232	54.3
MRT_{0-t}(h)	55	17.08(4.06)	16.60	23.8	54	17.64(4.40)	17.07	24.9
MRT_{0-inf}(h)	41	22.16(9.68)	20.52	43.7	41	21.96(9.54)	20.16	43.4
Kel(1/h)	41	0.0534(0.0277)	0.0473	51.8	41	0.0553(0.0281)	0.0485	50.8

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-01（資料 5.3.1.2-1）表 11-7 から引用

付録 2.7.1-6 K-924 HD 空腹時単回経口投与時又は朝食後単回経口投与時のピタバスタチン（未変化体）血漿中薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	K-924 HD 空腹時投与				K-924 HD 朝食後投与			
	n	Mean(SD)	GeoMean	CV	n	Mean(SD)	GeoMean	CV
Cmax(ng/mL)	14	66.792(29.668)	62.643	44.4	14	37.386(9.808)	36.044	26.2
AUC_{0-t}(ng･h/mL)	14	138.985(54.606)	131.006	39.3	14	125.285(46.514)	119.208	37.1
AUC_{0-inf}(ng･h/mL)	8	171.818(65.914)	162.647	38.4	13	143.476(48.773)	137.332	34.0
Tmax(h)	14	0.823(0.318)	0.766	38.6	14	1.786(0.726)	1.683	40.7
$t_{1/2}$(h)	8	13.567(3.423)	13.200	25.2	13	12.596(3.628)	12.178	28.8
MRT_{0-t}(h)	14	4.64(0.67)	4.60	14.5	14	6.06(1.72)	5.85	28.4
MRT_{0-inf}(h)	8	9.68(2.38)	9.43	24.5	13	10.68(2.93)	10.32	27.5
Kel(1/h)	8	0.0541(0.0132)	0.0527	24.5	13	0.0586(0.0140)	0.0569	23.9
CL/F(L/h)	8	25.78(7.92)	24.59	30.7	13	30.23(8.06)	29.13	26.7
Vd/F(L)	8	490.31(168.29)	468.35	34.3	13	527.06(137.98)	511.71	26.2

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-01（資料 5.3.1.2-1）表 11-9 から引用

付録 2.7.1-7 K-924 HD 空腹時単回経口投与時又は朝食後単回経口投与時のピタバスタチン（ラクトン体）血漿中薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	K-924 HD 空腹時投与				K-924 HD 朝食後投与			
	n	Mean(SD)	GeoMean	CV	n	Mean(SD)	GeoMean	CV
Cmax(ng/mL)	14	74.729(21.974)	71.938	29.4	14	52.794(14.677)	50.914	27.8
$AUC_{0\text{-}t}$(ng･h/mL)	14	409.837(138.853)	390.512	33.9	14	372.105(104.010)	358.715	28.0
$AUC_{0\text{-}inf}$(ng･h/mL)	14	440.880(140.220)	422.411	31.8	13	408.654(108.200)	395.648	26.5
Tmax(h)	14	1.107(0.213)	1.091	19.2	14	2.321(0.750)	2.219	32.3
$t_{1/2}$(h)	14	12.700(2.574)	12.475	20.3	13	12.996(2.253)	12.809	17.3
$MRT_{0\text{-}t}$(h)	14	9.25(1.84)	9.05	19.9	14	10.61(1.94)	10.41	18.3
$MRT_{0\text{-}inf}$(h)	14	12.76(2.21)	12.60	17.3	13	14.40(2.17)	14.24	15.1
Kel(1/h)	14	0.0565(0.0104)	0.0556	18.5	13	0.0548(0.0101)	0.0540	18.4

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-01（資料 5.3.1.2-1）表 11-10 から引用

付録 2.7.1-8 K-924 HD 空腹時単回経口投与時又は朝食後単回経口投与時のエゼチミブ（非抱合体）血漿中薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	K-924 HD 空腹時投与				K-924 HD 朝食後投与			
	n	Mean(SD)	GeoMean	CV	n	Mean(SD)	GeoMean	CV
Cmax(ng/mL)	14	6.6431(5.3629)	5.1929	80.7	14	7.7244(3.4278)	6.8625	44.4
$AUC_{0\text{-}t}$(ng･h/mL)	14	90.5183(58.9957)	76.5515	65.2	14	89.0714(45.7205)	78.2310	51.3
$AUC_{0\text{-}inf}$(ng･h/mL)	8	116.9121(72.7765)	99.6665	62.2	11	114.8217(58.0417)	103.7906	50.5
Tmax(h)	14	3.125(2.073)	2.480	66.3	14	3.089(3.110)	2.124	100.7
$t_{1/2}$(h)	8	16.015(4.968)	15.222	31.0	11	25.357(17.159)	21.708	67.7
$MRT_{0\text{-}t}$(h)	14	19.51(4.76)	18.95	24.4	14	21.76(6.19)	20.90	28.5
$MRT_{0\text{-}inf}$(h)	8	25.01(6.55)	24.18	26.2	11	35.65(21.01)	31.67	58.9
Kel(1/h)	8	0.0483(0.0195)	0.0454	40.3	11	0.0361(0.0166)	0.0320	46.0
CL/F(L/h)	8	115.24(58.61)	100.33	50.9	11	104.92(41.54)	96.35	39.6
Vd/F(L)	8	2542.91(1329.42)	2203.45	52.3	11	3348.76(1880.93)	3017.36	56.2

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-01（資料 5.3.1.2-1）表 11-11 から引用

付録 2.7.1-9 K-924 HD 空腹時単回経口投与時又は朝食後単回経口投与時のエゼチミブ（グルクロン酸抱合体）血漿中薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	K-924 HD 空腹時投与				K-924 HD 朝食後投与			
	n	Mean(SD)	GeoMean	CV	n	Mean(SD)	GeoMean	CV
Cmax(ng/mL)	14	95.2169(32.9092)	90.0264	34.6	14	114.2658(34.7160)	109.9679	30.4
$AUC_{0\text{-}t}$(ng･h/mL)	14	714.6196(323.6347)	645.2364	45.3	14	741.1153(273.7950)	682.9345	36.9
$AUC_{0\text{-}inf}$(ng･h/mL)	9	888.9286(379.9226)	808.4699	42.7	10	929.2788(251.0808)	897.5735	27.0
Tmax(h)	14	1.536(1.096)	1.308	71.3	14	1.982(1.332)	1.702	67.2
$t_{1/2}$(h)	9	18.471(4.427)	17.956	24.0	10	22.721(11.360)	20.647	50.0
$MRT_{0\text{-}t}$(h)	14	15.31(4.34)	14.72	28.4	14	17.65(6.11)	16.51	34.6
$MRT_{0\text{-}inf}$(h)	9	22.86(6.35)	22.09	27.8	10	28.97(13.06)	26.60	45.1
Kel(1/h)	9	0.0398(0.0110)	0.0386	27.6	10	0.0365(0.0148)	0.0336	40.5

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-01（資料 5.3.1.2-1）表 11-12 から引用

付録 2.7.1-10 K-924 HD 空腹時単回経口投与時又は朝食後単回経口投与時のエゼチミブ（総エゼチミブ）血漿中薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	K-924 HD 空腹時投与				K-924 HD 朝食後投与			
	n	Mean(SD)	GeoMean	CV	n	Mean(SD)	GeoMean	CV
Cmax(ng/mL)	14	72.3179(25.8369)	68.1251	35.7	14	86.8169(26.2389)	83.5196	30.2
$AUC_{0\text{-}t}$(ng･h/mL)	14	597.2405(263.4707)	544.4483	44.1	14	614.6084(214.3595)	576.7623	34.9
$AUC_{0\text{-}inf}$(ng･h/mL)	10	701.0203(316.5243)	632.6196	45.2	11	724.9320(250.7598)	682.6867	34.6
Tmax(h)	14	1.821(1.419)	1.467	77.9	14	1.982(1.332)	1.702	67.2
$t_{1/2}$(h)	10	16.314(6.141)	14.963	37.6	11	21.579(12.243)	19.121	56.7
$MRT_{0\text{-}t}$(h)	14	16.33(3.81)	15.93	23.3	14	18.83(5.30)	18.09	28.2
$MRT_{0\text{-}inf}$(h)	10	21.96(7.25)	20.87	33.0	11	28.29(14.15)	25.58	50.0
Kel(1/h)	10	0.0525(0.0335)	0.0464	63.8	11	0.0401(0.0173)	0.0362	43.2

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-01（資料 5.3.1.2-1）表 11-13 から引用

リバゼブ配合錠 LD・リバゼブ配合錠 HD

第 2 部（モジュール 2）

2.7

臨床概要

2.7.2

臨床薬理試験

興和株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理試験 6
2.7.2.1 背景及び概観 6
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.2.2.1 ピタバスタチン及びエゼチミブの薬物相互作用検討試験（韓国） 6
2.7.2.2.1.1 試験デザイン 6
2.7.2.2.1.2 薬物動態解析対象被験者の内訳 7
2.7.2.2.1.3 薬物動態の統計解析結果 7
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 10
2.7.2.3.1 *In vitro* 薬物動態試験及び *in vitro* 薬物相互作用試験の結果 10
2.7.2.3.1.1 ピタバスタチン 10
2.7.2.3.1.2 エゼチミブ 10
2.7.2.3.2 薬物動態を検討した臨床試験 10
2.7.2.3.2.1 ピタバスタチン 11
2.7.2.3.2.1.1 単回投与時及び反復投与時の薬物動態 11
2.7.2.3.2.1.2 食事の影響の検討 11
2.7.2.3.2.2 エゼチミブ 11
2.7.2.3.2.2.1 単回投与時及び反復投与時の薬物動態 11
2.7.2.3.2.2.2 食事の影響の検討 12
2.7.2.3.3 特殊な患者集団での薬物動態 13
2.7.2.3.3.1 ピタバスタチン 13
2.7.2.3.3.1.1 高齢者（65 歳以上） 13
2.7.2.3.3.1.2 腎機能障害患者 13
2.7.2.3.3.1.3 肝機能障害患者 13
2.7.2.3.3.2 エゼチミブ 13
2.7.2.3.3.2.1 高齢者（65 歳以上） 13
2.7.2.3.3.2.2 腎機能障害患者 13
2.7.2.3.3.2.3 肝機能障害患者 14
2.7.2.3.3.2.4 性別 14
2.7.2.3.3.2.5 人種 14
2.7.2.3.4 薬物相互作用 14
2.7.2.3.4.1.1 ピタバスタチン 14
2.7.2.3.4.1.2 エゼチミブ 16
2.7.2.4 特別な試験 17
2.7.2.5 付録 17

表目次

表 2.7.2-1 ピタバスタチンの薬物動態パラメータ.....7
表 2.7.2-2 総エゼチミブの薬物動態パラメータ.....8
表 2.7.2-3 ピタバスタチン単独投与時に対するピタバスタチン/エゼチミブ併用投与時の Cmax,ss 及び $AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均値の比の点推定値及び 90%信頼区間.....9
表 2.7.2-4 エゼチミブ単独投与時に対するピタバスタチン/エゼチミブ併用投与時の Cmax,ss 及び $AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均値の比の点推定値及び 90%信頼区間.....10
表 2.7.2-5 ピタバスタチン及びエゼチミブ併用時の Cmax 及び AUC の比 （各単剤投与時との比較）.....15

図目次

図 2.7.2-1 血漿中ピタバスタチン濃度（平均値）の推移.....8
図 2.7.2-2 血漿中総エゼチミブ濃度（平均値）の推移.....9

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AUC	Area under the concentration versus time curve from dosing to infinity at steady-state	血中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{\tau,ss}$	Area under the concentration versus time curve within the dosing interval (τ) at steady-state	定常状態における時点 0 から投与間隔 τ 時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the concentration versus time curve from dosing to the last measurable concentration	時点 0 から最終測定時間までの濃度–時間曲線下面積
AUC_{0-x}	Area under the concentration vs time curve from dosing to x h	時点 0 から x 時間までの濃度–時間曲線下面積
CI	Confidence Interval	信頼区間
CLss/F	Clearance at steady-state	定常状態における見かけの（経口）クリアランス
Cmax	Maximum concentration	最高濃度
Cmax, ss	Maximum plasma concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
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
tmax, ss	Time to observed maximum plasma concentration at steady state	定常状態における最高血中濃度到達時間
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life	消失半減期
Vdss/F	Apparent volume of distribution at steady-state	定常状態における見かけの分布容積
INR	International normalized ratio	国際標準比
LDL	Low Density Lipoprotein	低比重リポ蛋白
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
tmax	Time to maximum plasma concentration	最高濃度到達時間
UDP	Uridine diphosphate	ウリジン二リン酸
UGT	UDP-glucuronosyltransferase	UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠（以下、本剤 LD）及びピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠（以下、本剤 HD）は本邦既承認薬である HMG-CoA 還元酵素阻害剤のピタバスタチンカルシウム水和物（以下、ピタバスタチン）と小腸コレステロールトランスポーター阻害剤であるエゼチミブの 2 種類の有効成分を含有する配合剤である。

既にピタバスタチン及びエゼチミブの各単剤で得られている知見より本剤の臨床薬理学的特性が説明可能であることから、[redacted]相談（[redacted]）（受付日・番号：[redacted]年[redacted]月[redacted]日・#[redacted]）（1.13.2.1）での合意に基づき、生物学的同等性及び食事の影響を評価した試験（K-924-01 試験）以外の新たなヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験及び臨床薬理試験は実施していない。なお、本項では本剤のピタバスタチン及びエゼチミブの薬物動態の情報をインタビューフォーム、申請資料概要及び公表文献などを基に要約する。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

本剤の開発にあたり、生物学的同等性及び食事の影響を評価した試験（K-924-01 試験）以外の新たな臨床薬理試験は実施していない。ただし、[redacted]相談（[redacted]）（受付日・番号：[redacted]年[redacted]月[redacted]日・#[redacted]）（1.13.2.1）での合意に基づき、ピタバスタチンカルシウム 4 mg とエゼチミブ 10 mg を併用した場合の薬物動態学的薬物相互作用を考察するため、韓国で実施されたピタバスタチン及びエゼチミブの薬物相互作用検討試験（JW-PTZ-101）の結果について本製造販売承認申請の参考資料に含めた。

2.7.2.2.1 ピタバスタチン及びエゼチミブの薬物相互作用検討試験（韓国）

（JW-PTZ-101、参考資料 5.3.3.4-1）

2.7.2.2.1.1 試験デザイン

本試験は、健康な男性被験者を対象としてピタバスタチンカルシウム 4 mg とエゼチミブ 10 mg を併用して反復経口投与後、各薬剤を単独投与したときと比較して、安全性と薬物動態学的特性が類似しているかどうかを検討することを目的としたオープンラベル、無作為化、反復投与、2 群間、単一順序・クロスオーバー臨床試験である。

第 1 期：ピタバスタチンカルシウム 4 mg 1 錠、1 日 1 回 4 日間反復投与、第 2 期：ピタバスタチンカルシウム 4 mg 1 錠とエゼチミブ 10 mg 1 錠を併用し、1 日 1 回 6 日間反復投与（A 群）及び第 1 期：エゼチミブ 10 mg 1 錠、1 日 1 回 6 日間反復投与、第 2 期：エゼチミブ 10 mg 1 錠とピタバスタチンカルシウム 4 mg 1 錠を併用し、1 日 1 回 4 日間反復投与（B 群）とした。

2.7.2.2.1.2 薬物動態解析対象被験者の内訳

スクリーニングに参加した 67 名の被験者のうち、50 名の被験者（A 群 20 名、B 群 30 名）が本試験に登録されたが、1 名の被験者（B 群）が治験薬投与前に同意を撤回した。そのため、49 名の被験者（A 群 20 名、B 群 29 名）に治験薬を投与した。治験薬投与開始後に同意を撤回した 3 名の被験者（A 群 1 名、B 群 2 名）、有害事象のために早期脱落した 1 名の被験者（B 群）、医師の判断により早期中断した 1 名の被験者（B 群）を除く、治験を完了した 44 名の被験者（A 群 19 名、B 群 25 名）を薬物動態の解析対象集団とした。

2.7.2.2.1.3 薬物動態の統計解析結果

実際に測定された投与後の血漿中濃度の平均値の推移は図 2.7.2-1～図 2.7.2-2 に、単独投与時と併用投与時の投与群別薬物動態パラメータは表 2.7.2-1～表 2.7.2-4 に示した。

1) 薬物動態パラメータの結果

- ピタバスタチンの薬物動態パラメータの結果

ピタバスタチンの定常状態における最高血漿中濃度（Cmax,ss）は、単独投与時 78.62 ± 37.07 ng/mL、併用投与時 81.39 ± 43.64 ng/mL であり、定常状態における血漿中濃度時間曲線下面積（$AUC_{\tau,ss}$）は、単独投与時 194.51 ± 80.88 ng·hr/mL、併用投与時 192.94 ± 78.40 ng·hr/mL であった。

表 2.7.2-1 ピタバスタチンの薬物動態パラメータ

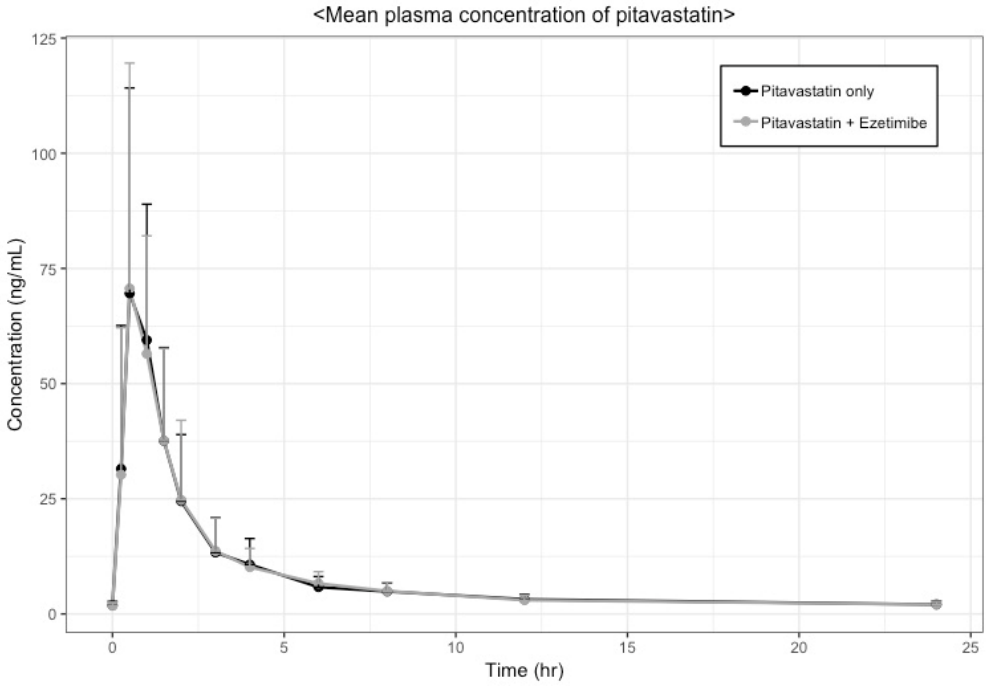
PK Parameters	Pitavastatin			Pitavastatin + Ezetimibe		
	Mean ± SD	Geometric mean	CV[b] (%)	Mean ± SD	Geometric mean	CV[b] (%)
Cmax,ss (ng/mL)	78.62 ± 37.07	70.78	47.15	81.39 ± 43.64	72.45	53.62
$AUC_{\tau,ss}$ (ng·hr/mL)	194.51 ± 80.88	180.34	41.58	192.94 ± 78.40	179.61	40.64
tmax,ss (hr)[a]	0.5 (0.25 –1.5)	-	-	0.5 (0.25 – 1.5)	-	-
$t_{1/2}$ (hr)	14.55 ± 4.31	13.96	29.65	16.73 ± 10.14	14.74	60.59
CLss/F(L/hr)	19.24 ± 7.20	17.95	37.44	18.58 ± 6.86	17.43	36.90
Vdss/F (L)	392.39 ± 162.97	361.50	41.53	426.23 ± 253.13	370.62	59.39

n=19

a: tmax,ss : median (range)

b: CV : Coefficient of variation of arithmetic mean

JW-PTZ-101 (資料 5.3.3.4-1) Table 4 から引用



JW-PTZ-101 (資料 5.3.3.4-1) Figure 2 から引用

図 2.7.2-1 血漿中ピタバスタチン濃度（平均値）の推移

- 総エゼチミブの薬物動態パラメータの結果

血漿中の総エゼチミブの Cmax,ss は、単独投与時 87.39 ± 46.98 ng/mL、併用投与時 88.48 ± 37.40 ng/mL であり、$AUC_{\tau,ss}$ は、単独投与時 566.81 ± 233.25 ng·hr/mL、併用投与時 642.31 ± 286.45 ng·hr/mL であった。

表 2.7.2-2 総エゼチミブの薬物動態パラメータ

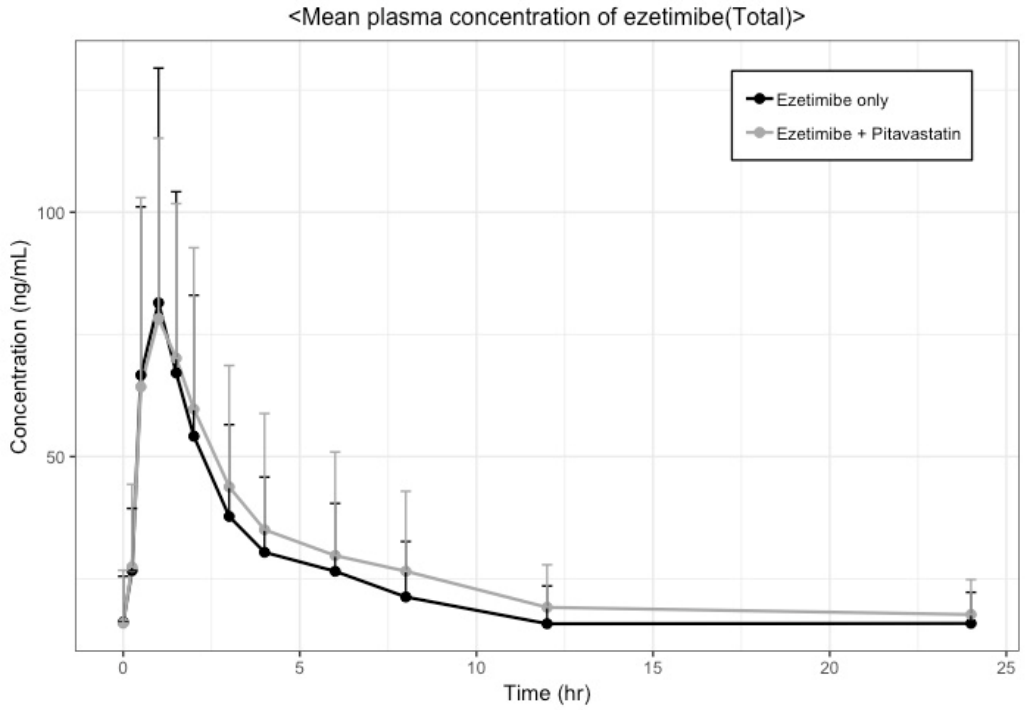
PK Parameters	Ezetimibe			Ezetimibe + Pitavastatin		
	Mean ± SD	Geometric mean	CV[b] (%)	Mean ± SD	Geometric mean	CV[b] (%)
Cmax,ss (ng/mL)	87.39 ± 46.98	76.10	53.76	88.48 ± 37.40	80.53	42.27
$AUC_{\tau,ss}$ (ng·hr/mL)	566.81 ± 233.25	522.81	41.15	642.31 ± 286.45	588.64	44.60
tmax,ss (hr)[a]	1 (0.5 – 4)	-	-	1 (0.5 - 3)	-	-
$t_{1/2}$ (hr)	28.64 ± 16.03	25.10	55.96	28.07 ± 21.66	22.24	77.17

n=25

a: tmax,ss : median (range)

b: CV : Coefficient of variation of arithmetic mean

JW-PTZ-101 (資料 5.3.3.4-1) Table 5 から引用・作成



JW-PTZ-101 (資料 5.3.3.4-1) Figure 3 から引用

図 2.7.2-2 血漿中総エゼチミブ濃度（平均値）の推移

2) 薬物動態学的解析の比較

ピタバスタチンの薬物動態学的解析の結果、単独投与に対する併用投与の Cmax,ss の幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）は、1.0236（0.8953-1.1702）で、同等性の範囲（0.8-1.25）を満たし、$AUC_{\tau,ss}$ は 0.9959（0.9181-1.0803）で同等性の範囲（0.8-1.25）を満たした（表 2.7.2-3）。

総エゼチミブの薬物動態学的解析の結果、単独投与に対する併用投与の Cmax,ss の幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）は 1.0582（0.9476-1.1817）で生物学的同等性の判定基準（0.8-1.25）を満たし、$AUC_{\tau,ss}$ は 1.1260（1.0567-1.1996）で生物学的同等性の判定基準を満たした（表 2.7.2-4）。

以上より、ピタバスタチンとエゼチミブとの薬物相互作用はないものと判断した。

表 2.7.2-3 ピタバスタチン単独投与時に対するピタバスタチン/エゼチミブ併用投与時の Cmax,ss 及び $AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均値の比の点推定値及び 90%信頼区間

Drug	Parameter	Point estimates	90% CI
Pitavastatin	Cmax,ss	1.0236	(0.8953-1.1702)
	$AUC_{\tau,ss}$	0.9959	(0.9181-1.0803)

n=19

JW-PTZ-101 (資料 5.3.3.4-1) Table 7 から引用

表 2.7.2-4 エゼチミブ単独投与時に対するピタバスタチン/エゼチミブ併用投与時の Cmax,ss 及び $AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均値の比の点推定値及び 90%信頼区間

Drug	Parameter	Point estimates	90% CI
Ezetimibe	Cmax,ss	1.0582	(0.9476-1.1817)
	$AUC_{\tau,ss}$	1.1260	(1.0567-1.1996)

n=25

JW-PTZ-101 (資料 5.3.3.4-1) Table 8 から引用

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 *In vitro* 薬物動態試験及び *in vitro* 薬物相互作用試験の結果

本剤の開発にあたり、新たなヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は実施していない。

ピタバスタチン及びエゼチミブの薬物動態学的特徴をインタビューフォーム、申請資料概要及び公表文献などを基に要約する。

2.7.2.3.1.1 ピタバスタチン

ピタバスタチンは、ヒト肝ミクロゾームを用いた代謝試験においてわずかに代謝され、主に CYP2C9 により 8 位水酸化体を生じた [1)]。

ピタバスタチンは CYP 分子種のモデル基質に対する阻害試験では、CYP2C9 の基質のトルブタミド、CYP3A4 の基質のテストステロンの代謝に影響しなかった [2)]。また、ピタバスタチンの肝臓への取り込みに有機アニオントランスポーターOATP1B1（OATP-C/OATP2）が関与しており、シクロスポリン、エリスロマイシン及びリファンピシンによって取り込みが阻害された [3)]。

ピタバスタチンの血漿蛋白結合率は高く、ヒト血漿及び 4%ヒト血清アルブミンで 99.5%～99.6%、0.06%ヒト α_1 酸性糖蛋白で 94.3%～94.9%であった [1)]。

2.7.2.3.1.2 エゼチミブ

ヒト由来の cDNA 発現系を用いた検討により、エゼチミブからエゼチミブのグルクロン酸抱合体に変換するフェノール性水酸基の抱合化反応に介在している UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ分子種は主に UGT1A1、1A3 及び 2B15 であることが確認されている [4)]。

ヒト血漿に添加したときの蛋白結合率は、^{3}H-エゼチミブ 99.5%～99.8%、^{3}H-エゼチミブ（グルクロン酸抱合体）87.8%～92.0%であった。肝機能障害や腎機能障害の血漿蛋白結合率への影響は認められていない [4)]。

2.7.2.3.2 薬物動態を検討した臨床試験

本剤の開発にあたり、生物学的同等性及び食事の影響を評価した試験（K-924-01 試験）以外の新たな臨床薬理試験は実施していない。ただし、[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、ピタバスタチンカルシウム 4 mg とエゼ

チミブ 10 mg を併用した場合の薬物動態学的薬物相互作用を考察するため、韓国で実施されたピタバスタチン及びエゼチミブの薬物相互作用検討試験（JW-PTZ-101）の結果について本製造販売承認申請の参考資料に含めた。

ピタバスタチン及びエゼチミブの薬物動態学的特徴をインタビューフォーム、申請資料概要及び公表文献などを基に要約する。

2.7.2.3.2.1 ピタバスタチン

2.7.2.3.2.1.1 単回投与時及び反復投与時の薬物動態

健康成人男性 6 名にピタバスタチンカルシウム 0.5、1、2、4 又は 8 mg を空腹時に単回経口投与したところ、投与後 0.5～0.8 時間で Cmax に達し、その後 3 相性に減衰した。また C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}32}$ はほぼ投与量に比例して増加した [5]。

健康成人男性 6 名にピタバスタチンカルシウム 4 mg を 1 日 1 回（朝食後）7 日間反復経口投与した。血漿中濃度は投与 3～4 日目以降定常状態に達し、1 日目と 7 日目の $t_{1/2}$ は 10.5 時間及び 11.6 時間であった。また蓄積性は認められなかった [5]。

健康成人（外国人）27 名を対象として、ピタバスタチンカルシウム 4 mg を 2 群 2 期クロスオーバー法（休薬期間 28 日間）により朝又は夕方にそれぞれ 14 日間経口投与した結果、朝投与と夕方投与ではピタバスタチンの薬物動態に差がなく、投与時間の影響はなかった。また、主要薬力学的評価項目は、朝投与と夕方投与で有意差はなかった [5]。

ピタバスタチンは尿中へはほとんど排泄されず、胆汁を介して排泄されると考えられる。

健康成人男性各 6 名にピタバスタチンカルシウム（0.5～8 mg）を空腹時に単回経口投与した。投与後 32 時間までの尿中排泄率は低く、未変化体とラクトン体を合計した排泄率は投与量の 2%未満であった [5]。

健康成人男性 6 名にピタバスタチンカルシウム 4 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したところ、未変化体及びラクトン体の排泄速度は初回から 7 日目の投与まで変化せず、総排泄量は投与量の 2.83%であった。尿中排泄量は投与終了とともに速やかに減少した [5]。

2.7.2.3.2.1.2 食事の影響の検討

健康成人男性 6 名にピタバスタチンカルシウム 2 mg をクロスオーバー法により食後又は空腹時に単回経口投与したところ、食後投与では空腹時投与に比して tmax は約 1 時間遅延し、Cmax は 36%の有意な低下を示したが、$AUC_{0\text{-}32}$ はほとんど影響を受けなかった [5]。

2.7.2.3.2.2 エゼチミブ

2.7.2.3.2.2.1 単回投与時及び反復投与時の薬物動態

健康成人男性又は高脂血症以外に明らかな疾患を有しない成人男性 27 名を対象に、プラセボ（n=9）若しくはエゼチミブ 10 mg、20 mg* 又は 40 mg*（各 6 名）を食後に単回経口投与して安全性及び薬物動態を検討した。その結果、40 mg*群の 1 名に咽頭痛、他の 1 名に水

様便が認められた以外、いずれの検査値にも臨床上安全性に問題となる所見は認められず、良好な忍容性を示し、血漿中エゼチミブ（非抱合体）及びエゼチミブ（グルクロン酸抱合体）濃度のいずれについても投与量に応じて Cmax 及び AUC_{0-t} の上昇が認められた[6]。

健康成人男性又は高脂血症以外に明らかな疾患を有しない成人男性 12 名（うちプラセボ 3 名）を対象に、エゼチミブ 20 mg*を 1 日 1 回朝食直前に 14 日間反復経口投与して安全性及び薬物動態を検討した。その結果、臨床上安全性に問題となる所見は認められず、良好な忍容性を示し、血漿中濃度は投与 3 日目までに定常状態に達することが確認された[7]。

健康成人男性（外国人 12 名）を対象として、エゼチミブ 20 mg*と各種 CYP の基質となる代表的な指標薬を併用したとき、エゼチミブは CYP1A2、CYP2C8/9、CYP2D6 及び CYP3A4 活性、並びに N-アセチルトランスフェラーゼ活性への影響は認められなかった[4]。

エゼチミブは消化管から吸収される際、小腸又は肝臓で初回通過効果を受け、広範かつ速やかにフェノール性水酸基のグルクロン酸抱合でエゼチミブ（グルクロン酸抱合体）へと変換する[15]。

健康成人男性（外国人 8 名）に［^{14}C］エゼチミブカプセル 20 mg*を単回投与したとき、血漿中の総放射能に占めるエゼチミブ（非抱合体）及びエゼチミブ（グルクロン酸抱合体）の割合（AUC 比）はそれぞれ 11%及び 82%（合計 93%）であり、エゼチミブ（グルクロン酸抱合体）の全身曝露はエゼチミブよりはるかに大きかった[8]。

健康成人男性（各 6 名）にエゼチミブ 10、20*又は 40 mg*を食後（食事開始後 30 分）に単回経口投与したとき、投与後 72 時間までの尿中への総エゼチミブ排泄率は 8.68%～11.2%であり、用量間に明らかな差は認められなかった。尿中へのエゼチミブ（非抱合体）排泄率は非常に低い値であったことから（投与量の 0.02%～0.04%/0-72 時間）、尿中の総エゼチミブ濃度はエゼチミブ（グルクロン酸抱合体）濃度の近似値として評価することが可能と判断した[6]。

健康成人男性（外国人 8 名）に［^{14}C］エゼチミブカプセル 20 mg*を空腹時に単回経口投与したとき、［^{14}C］エゼチミブに由来する投与放射能の大部分は糞中に排泄され、投与後 240 時間までの累積排泄率は 78%であった。同時に採取した尿中への放射能排泄率は 11%であり、投与後 240 時間までの総放射能回収率は 89%であった[8]。

エゼチミブ（グルクロン酸抱合体）は胆汁中に排泄されたのち、腸内細菌叢による脱抱合をうけ、一部はエゼチミブ（非抱合体）として再吸収される（腸肝循環）[8)、15)]。

＊：20、40 mg は承認外用量

2.7.2.3.2.2.2 食事の影響の検討

健康成人男性 20 名を対象としてエゼチミブ 10 mg を 2×2 クロスオーバー法により食後（朝食後 30 分）又は空腹時にそれぞれ単回経口投与した場合、エゼチミブ（非抱合体）及びエゼチミブ（グルクロン酸抱合体）の血漿中濃度推移はいずれも食事のタイミングとほぼ一致した明らかな多峰性が認められた。血漿中エゼチミブ（非抱合体）及びエゼチミブ抱合体エゼ

チミブ（グルクロン酸抱合体）濃度のいずれも、食事による AUC への明らかな影響は認められなかった [9]。

2.7.2.3.3 特殊な患者集団での薬物動態

2.7.2.3.3.1 ピタバスタチン

2.7.2.3.3.1.1 高齢者（65 歳以上）

高齢者 6 名（年齢 65～71 歳）と非高齢者 5 名（年齢 22～24 歳）にピタバスタチンカルシウム 2 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき、両群の薬物動態パラメータに差は認められなかった [10]。

2.7.2.3.3.1.2 腎機能障害患者

腎機能障害（血清クレアチニン基準値上限の 1.5 倍以上 3 倍以下）を有する高コレステロール血症患者 6 名と腎機能が正常な高コレステロール血症患者 6 名にピタバスタチンカルシウム 2 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、腎機能障害患者の投与 7 日目の血漿中濃度は腎機能正常者に比し Cmax で 1.7 倍、$AUC_{0\text{-}24}$ で 1.9 倍を示した [11]。

2.7.2.3.3.1.3 肝機能障害患者

外国人肝硬変患者 12 名と外国人健康成人 6 名にピタバスタチンカルシウム 2 mg を単回経口投与したとき、血漿中濃度は健康成人に比し Child-Pugh grade A の患者では Cmax で 1.3 倍、$AUC_{0\text{-}t}$ で 1.6 倍、Child-Pugh grade B の患者では Cmax で 2.7 倍、$AUC_{0\text{-}t}$ で 3.9 倍を示した [12]。

肝機能障害患者（脂肪肝）6 名と肝機能正常者 6 名に 1 日 1 回ピタバスタチンカルシウム 2 mg を 7 日間反復経口投与したとき、薬物動態への影響は少なかった [13]。

2.7.2.3.3.2 エゼチミブ

2.7.2.3.3.2.1 高齢者（65 歳以上）

高齢者 12 名（年齢 65～75 歳）にエゼチミブ 10 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したとき、非高齢対照群 11 名（年齢 20～24 歳）と比較して血漿中エゼチミブ（グルクロン酸抱合体）の $AUC_{0\text{-}24}$ は約 2.4 倍上昇したが、血漿中エゼチミブ（非抱合体）の $AUC_{0\text{-}24}$ に明らかな変化は認められなかった [14]。

2.7.2.3.3.2.2 腎機能障害患者

海外で重度の慢性腎機能障害患者（8 名、クレアチニンクリアランス 10～29 mL/min）にエゼチミブ 10 mg を単回経口投与したとき、健康成人（外国人 9 名、クレアチニンクリアランス＞80 mL/min）と比較して血漿中エゼチミブ（非抱合体）及びエゼチミブ（グルクロン酸抱合体）の $AUC_{0\text{-}t}$ はそれぞれ約 1.6 倍及び 1.5 倍に上昇した [15]。

2.7.2.3.3.2.3 肝機能障害患者

海外で軽度、中等度又は重度の慢性肝機能障害患者（各 4 名）若しくは健康成人（8 名）にエゼチミブ 10 mg を単回経口投与したとき、健康成人と比較して中等度及び重度の肝機能障害患者においては、エゼチミブ（非抱合体）の $AUC_{0\text{-}t}$ は 4.8～5.8 倍高値であり、エゼチミブ（グルクロン酸抱合体）の $AUC_{0\text{-}t}$ は肝機能障害の重症度に応じて 1.7～4 倍高値であった[15]。

2.7.2.3.3.2.4 性別

男性と比較して女性ではエゼチミブ（非抱合体）及び総エゼチミブの Cmax 及び AUC がそれぞれわずかに高かった[4]。

2.7.2.3.3.2.5 人種

エゼチミブの薬物動態への影響は認められなかった[4]。

2.7.2.3.4 薬物相互作用

2.7.2.3.4.1.1 ピタバスタチン

2.7.2.3.4.1.1.1 エゼチミブとの薬物相互作用

韓国人健康成人男性 50 名を対象に、ピタバスタチンカルシウム 4 mg とエゼチミブ 10 mg を併用投与した際の薬物相互作用が検討された。薬物動態の評価から、ピタバスタチン/エゼチミブ併用投与時のピタバスタチンの Cmax,ss と $AUC_{\tau,ss}$ のピタバスタチン単独投与時に対する幾何平均の比は、それぞれ 2.36%増加、0.41%減少した。Cmax,ss 及び $AUC_{\tau,ss}$ の 90%信頼区間は 0.8～1.25 の範囲内であった。エゼチミブ/ピタバスタチン併用投与時のエゼチミブの Cmax,ss と $AUC_{\tau,ss}$ のエゼチミブ単独投与時に対する幾何平均値の比は、それぞれ 5.82%、12.62%増加した。Cmax,ss 及び $AUC_{\tau,ss}$ の 90%信頼区間は 0.8~1.25 の範囲内であった。その結果、この試験においてピタバスタチンとエゼチミブの間で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 2.7.2-5 Korea）。

また、ピタバスタチンとエゼチミブの薬物相互作用については、エゼチミブの製造販売承認申請時に評価されており、日本人健康成人男性 18 名を対象に、ラテン方格クロスオーバー法にてピタバスタチンカルシウム 2 mg、エゼチミブ 10 mg、ピタバスタチンカルシウム 2 mg 及びエゼチミブ 10 mg をいずれも 1 日 1 回 7 日間反復投与した際の薬物動態の成績から、ピタバスタチンとエゼチミブの間で臨床的に意味のある薬物動態学的相互作用は認められなかったことが報告されている（表 2.7.2-5 Japan）[16]。

表 2.7.2-5 ピタバスタチン及びエゼチミブ併用時の Cmax 及び AUC の比
（各単剤投与時との比較）

Area	Dose	Product	N	Parameters	Point estimates	90 %CI
Korea[a]	4 mg	Pitavastatin	19	Cmax,ss	1.0236	0.8953-1.1702
				$AUC_{\tau,ss}$	0.9959	0.9181-1.0803
	10 mg	Ezetimibe	25	Cmax,ss	1.0582	0.9476-1.1817
				$AUC_{\tau,ss}$	1.1260	1.0567-1.1996
Japan[16)]	2 mg	Pitavastatin	16	Cmax,ss	0.998	0.883-1.13
				$AUC_{0\text{-}24h}$	0.975	0.905-1.05
	10 mg	Ezetimibe	17	Cmax,ss	1.02	0.845-1.22
				$AUC_{0\text{-}24h}$	1.09	0.921-1.28

a: JW-PTZ-101 (資料 5.3.3.4-1) Table 7、Table 8 から引用・作成

2.7.2.3.4.1.1.2 シクロスポリンとの薬物相互作用

健康成人男性 6 名にピタバスタチンカルシウム 2 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与し、6 日目の投与 1 時間前にシクロスポリン 2 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中ピタバスタチン濃度は 4 日目と比較して Cmax で 6.6 倍、$AUC_{0\text{-}24}$ で 4.6 倍に上昇した [17)]。

2.7.2.3.4.1.1.3 エリスロマイシンとの薬物相互作用

外国人健康成人 18 名にエリスロマイシン 500 mg を 1 日 4 回 6 日間反復経口投与し、4 日目の朝にピタバスタチンカルシウム 4 mg を併用投与したとき、単独投与と比較して血漿中ピタバスタチン濃度は Cmax で 3.6 倍、$AUC_{0\text{-}t}$ で 2.8 倍に上昇した [18)]。

2.7.2.3.4.1.1.4 リファンピシンとの薬物相互作用

外国人健康成人 18 名に 1 日 1 回リファンピシン 600 mg を 15 日間反復経口投与し、11～15 日目に 1 日 1 回ピタバスタチンカルシウムとして 4 mg を併用投与したとき、単独投与と比較して血漿中ピタバスタチン濃度は Cmax で 2.0 倍、$AUC_{0\text{-}t}$ で 1.3 倍に上昇した [19)]。

2.7.2.3.4.1.1.5 フィブラート系薬剤との薬物相互作用

外国人健康成人 24 名にピタバスタチンカルシウム 4 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与し、8 日目からフェノフィブラート又はゲムフィブロジルを 7 日間併用投与したとき、血漿中ピタバスタチン濃度（$AUC_{0\text{-}24}$）はフェノフィブラートで 1.2 倍、ゲムフィブロジルで 1.4 倍に上昇した [20)]。

2.7.2.3.4.1.2 エゼチミブ

2.7.2.3.4.1.2.1 CYP との薬物相互作用

健康成人男性 12 名を対象として、エゼチミブ 20 mg*と各種 CYP の基質となる代表的な指標薬を併用したとき、エゼチミブは CYP1A2、CYP2C8/9、CYP2D6 及び CYP3A4 活性、並びに N-アセチルトランスフェラーゼ活性への影響は認められなかった [4]。

＊：20 mg は承認外用量

2.7.2.3.4.1.2.2 HMG-CoA 還元酵素阻害剤との薬物相互作用

成人を対象として、各種 HMG-CoA 還元酵素阻害剤（シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチン）とエゼチミブ 10 mg を併用で 1 日 1 回、7 又は 14 日間経口投与した結果*、エゼチミブはいずれの HMG-CoA 還元酵素阻害剤の薬物動態に対しても明らかな影響を及ぼさず、また、いずれの HMG-CoA 還元酵素阻害剤もエゼチミブの薬物動態に明らかな影響を与えなかった [4]。

＊：ピタバスタチン以外は外国人（LDL コレステロール値 ≥ 130 mg/dL）を対象とした試験

2.7.2.3.4.1.2.3 陰イオン交換樹脂（コレスチミド、コレスチラミン等）との薬物相互作用

コレスチラミンは総エゼチミブの曝露（AUC）を低下させた。エゼチミブ単独投与と比較したコレスチラミン併用投与時の相対的バイオアベイラビリティは 45%であった [4]。

2.7.2.3.4.1.2.4 フェノフィブラートとの薬物相互作用

成人（8 名、LDL コレステロール値 ≥130 mg/dL）を対象として、フェノフィブラート 200 mg（1 日 1 回）とエゼチミブ 10 mg（1 日 1 回）を併用したとき、総エゼチミブの Cmax 及び AUC がそれぞれ 64%及び 48%上昇したが、臨床上意味のあるものではなかった。フェノフィブラートの薬物動態に及ぼすエゼチミブの影響は認められなかった [4]。

2.7.2.3.4.1.2.5 シクロスポリンとの薬物間相互作用

重度の腎機能障害のため腎移植を行い、シクロスポリンによる治療を受けていた 1 名の患者で、総エゼチミブの曝露が約 12 倍に上昇したとの報告がある [4]。

2.7.2.3.4.1.2.6 その他の薬剤との薬物間相互作用（ワルファリン等）

薬物相互作用に関する臨床試験で、エゼチミブ 10 mg とワルファリン、ジゴキシン、経口避妊薬（エチニルエストラジオール、レボノルゲストレル）を併用したとき、これらの薬物動態への影響は認められなかった。シメチジンとエゼチミブ 10 mg を併用した結果、エゼチ

ミブのバイオアベイラビリティに対する影響は認められなかった。制酸剤（水酸化アルミニウム及び水酸化マグネシウムを含有）とエゼチミブの併用で、総エゼチミブの AUC への影響は認められなかったが、Cmax は 55.9 ng/mL から 37.1 ng/mL に低下した [4]。

海外臨床試験（薬物相互作用試験）では、エゼチミブ 10 mg（1 日 1 回）を反復投与中の健康成人男性 12 名に、ワルファリンナトリウム錠 25 mg を単回投与したとき、ワルファリンのバイオアベイラビリティ及びプロトロンビン時間に明らかな影響は認められていない [4]。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし。

2.7.2.5 付録

該当なし。

リバゼブ配合錠 LD・リバゼブ配合錠 HD

第 2 部（モジュール 2）

2.7

臨床概要

2.7.3

臨床的有効性

興和株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性.....8
2.7.3.1 背景及び概観.....8
2.7.3.1.1 有効性評価の計画.....10
2.7.3.1.1.1 第 III 相検証試験（K-924-02）［資料 5.3.5.1-1］（評価資料）.....10
2.7.3.1.1.2 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）［資料 5.3.5.2-1（6 ヵ月データ）、5.3.5.2-2（1 年データ）］（評価資料）.....11
2.7.3.1.2 有効性の評価方法.....12
2.7.3.1.2.1 バイアスを最小にするための方策.....12
2.7.3.1.2.2 有効性の評価項目及び統計解析方法.....12
2.7.3.2 個々の試験結果の要約.....16
2.7.3.2.1.1 第 III 相検証試験（K-924-02）［資料 5.3.5.1-1］（評価資料）.....17
2.7.3.2.1.2 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）［資料 5.3.5.2-1（6 ヵ月データ）、5.3.5.2-2（1 年データ）］（評価資料）.....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
2.7.3.3.1.1 選択基準・除外基準の比較.....17
2.7.3.3.1.2 被験者の内訳.....19
2.7.3.3.1.3 解析したデータセット.....20
2.7.3.3.1.4 人口統計学的及び他の基準値の特性.....21
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討.....28
2.7.3.3.2.1 LDL-C（Friedewald 式）.....28
2.7.3.3.2.2 LDL-C（Friedewald 式）以外の脂質関連評価指標.....36
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較.....53
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....54
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性.....55
2.7.3.6 付録.....56

表目次

表 2.7.3-1 有効性評価に用いた臨床試験の一覧....9
表 2.7.3-2 リスク区分別の LDL-C 管理目標値....12
表 2.7.3-3 有効性評価に用いた試験の要約....16
表 2.7.3-4 選択基準の比較....18
表 2.7.3-5 除外基準の比較....18
表 2.7.3-6 解析対象被験者の内訳（無作為割付された被験者）（K-924-02）....20
表 2.7.3-7 解析対象被験者の内訳（名）（K-924-03）....21
表 2.7.3-8 人口統計学的データ及び他の基準値（FAS）（K-924-02）....22
表 2.7.3-9 人口統計学的データ及び他の基準値（FAS）（K-924-03）....25
表 2.7.3-10 治療期 12 週時の LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率（MMRM）（K-924-02）....29
表 2.7.3-11 各評価時点における LDL-C（Friedewald 式）の測定値及びベースラインからの変化率、変化量（FAS）（K-924-03）....32
表 2.7.3-12 治療期 24 週以降に治験薬の用量変更又は脂質異常症治療薬を追加した被験者を除いた集団の最終評価時の LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率34
表 2.7.3-13 治療期 12 週時における LDL-C（Friedewald 式）の脂質管理目標値の到達率（K-924-02）....35
表 2.7.3-14 各評価時点における LDL-C（Friedewald 式）の脂質管理目標値の到達率 （K-924-03）....35
表 2.7.3-15 本剤 LD から本剤 HD へ用量変更を行った前後の LDL-C（Friedewald 式）の変化率（FAS）....36
表 2.7.3-16 治療期 12 週時の脂質関連評価指標のベースラインからの変化率（MMRM）（K-924-02）....38
表 2.7.3-17 治療期 12 週時の脂質関連評価指標のベースラインからの変化率（共分散分析）（K-924-02）....39
表 2.7.3-18 各評価時点における脂質関連評価指標の測定値及びベースラインからの変化率、変化量（FAS）（K-924-03）....43

図目次

図 2.7.3-1 本治験のデザイン（K-924-02）.....10
図 2.7.3-2 本治験のデザイン（K-924-03）.....11
図 2.7.3-3 各評価時点における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの 変化率の推移（MMRM）（K-924-02）.....30
図 2.7.3-4 各評価時点における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率の推移（本剤投与例全体）（K-924-03）.....33
図 2.7.3-5 各評価時点における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率の推移（本剤 LD 群及び本剤 HD 群）（K-924-03）.....33

付録目次

付録 2.7.3-1 部分集団別治療期 12 週時の LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率（MMRM）（K-924-02） 56
付録 2.7.3-2 部分集団別最終評価時の LDL-C（Friedewald 式）の ベースラインからの変化率（K-924-03） 63
付録 2.7.3-3 部分集団別各評価時点における LDL-C（Friedewald 式）の 脂質管理目標値の到達率（K-924-03） 67

略語・略号一覧

略　号	略していない表現 (英語)	略していない表現 (日本語)
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ApoAI	Apolipoprotein A1	アポ蛋白 AI
ApoAII	Apolipoprotein AII	アポ蛋白 AII
ApoB	Apolipoprotein B	アポリポ蛋白 B
ApoB48	Apolipoprotein B48	アポ蛋白 B48
ApoCII	Apolipoprotein C2	アポ蛋白 CII
ApoCIII	Apolipoprotein CIII	アポ蛋白 CIII
ApoE	Apolipoprotein E	アポ蛋白 E
BMI	Body Mass Index	ボディー・マス指数
CI	Confidence Interval	信頼区間
CK	Creatine Kinase	クレアチンキナーゼ
CKD	Chronic Kidney Disease	慢性腎臓病
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate	推算糸球体濾過量
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FFA	Free Fatty Acid	遊離脂肪酸
HbA1c	Hemoglobin A1C	ヘモグロビン A1C
HDL	High Density Lipoprotein	高比重リポ蛋白
HDL-C	High Density Lipoprotein-Cholesterol	HDL-コレステロール
hs-CRP	high sensitivity C-Reactive Protein	高感度 C 反応性蛋白
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
JAS2017	Japan Atherosclerosis Society Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases 2017	動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版
LDL	Low Density Lipoprotein	低比重リポ蛋白
LDL-C	Low Density Lipoprotein-Cholesterol	LDL-コレステロール
LOCF	Last Observation Carried Forward	-
Lp(a)	Lipoprotein(a)	リポ蛋白(a)
MMRM	Mixed Model For Repeated Measurements	-
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PS	Pitavastatin calcium	ピタバスタチンカルシウム

2.7.3 臨床的有効性

略　号	略していない表現 (英語)	略していない表現 (日本語)
RLP-C	Remnant Like Particles-Cholesterol	レムナント様リポ蛋白-コレステロール
TC	Total Cholesterol	総コレステロール
TG	Triglyceride	トリグリセリド

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠（以下、本剤 LD）及びピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠（以下、本剤 HD）の有効性は、国内で実施した第 III 相検証試験（K-924-02）及び第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）を用いて評価した。

有効性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.3-1 に示した。

2.7.3 臨床的有効性

表 2.7.3-1 有効性評価に用いた臨床試験の一覧

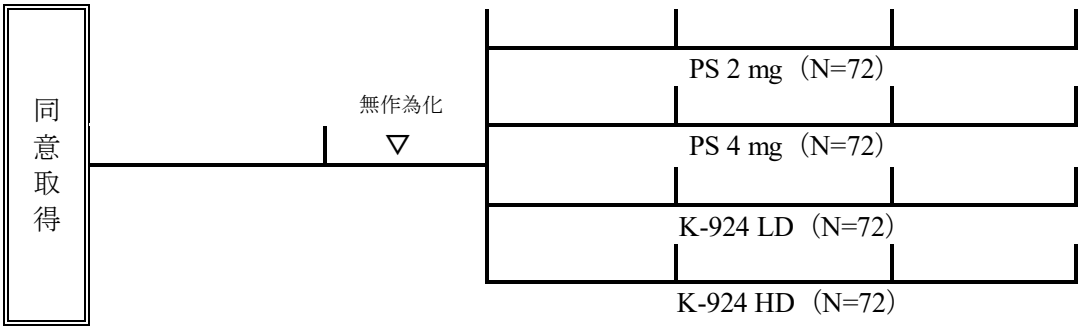
試験番号 資料番号	試験の種類	試験の目的	デザイン	対象	用法・用量	投与期間	有効性解析対象集団（FAS）の被験者数(名)	実施期間
K-924-02 資料 5.3.5.1-1	第 III 相	有効性及び安全性	多施設共同、実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	高コレステロール血症患者	(1) ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg（1 日 1 回） (2) ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg（1 日 1 回） (3) ピタバスタチンカルシウム 2 mg（1 日 1 回） (4) ピタバスタチンカルシウム 4 mg（1 日 1 回）	12 週間	(1) 72 (2) 72 (3) 72 (4) 72	2020 年 4 月～ 2020 年 11 月
K-924-03 資料 5.3.5.2-1 (6 ヵ月データ) 5.3.5.2-2 (1 年データ)	第 III 相	長期投与での有効性及び安全性	多施設共同、非盲検試験	高コレステロール血症患者	(1)ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg（1 日 1 回） (2)ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg（1 日 1 回）	52 週間	(1) 62 (2) 47	2020 年 3 月～ 2021 年 8 月

2.7.3.1.1 有効性評価の計画

2.7.3.1.1.1 第 III 相検証試験（K-924-02）［資料 5.3.5.1-1］（評価資料）

本治験は、高コレステロール血症患者を対象とした多施設共同、実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験である。本治験のデザインの概略を図 2.7.3-1 に示した。

治験参加の同意を文書で取得後、治験薬投与前 4 日～8 週（56 日）の間にスクリーニング検査を実施し、被験者の適格性を判断した。ピタバスタチンカルシウム水和物/エゼチミブ配合錠（以下、本剤）の有効性に影響する可能性のある併用禁止薬を使用していた場合、同意取得後に当該薬剤を中止し、4 週間以上の Wash out 期間を設けた。Wash out 期間を経過した後にスクリーニング検査を実施した。スクリーニング検査の結果から適格と判定された被験者は、年齢、性別、JAS2017 に基づくカテゴリー分類を割付因子として、動的に決定した割付確率に従い図 2.7.3-1 に示すいずれかの群に確率的に割り付けられ、治療期 0 週、4 週、8 週及び 12 週の計 4 回来院した。治験薬の投与期間は計 12 週間とし、目標被験者数は各群 72 名の計 288 名とした。



	0w	4w	8w	12w
スクリーニング期		治療期		
（Wash out 期間 [a]）	Scr 検査 4 日以上 8 週間以内	12 週間		

PS：ピタバスタチンカルシウム Scr：スクリーニング検査

a: 脂質の評価に影響する可能性がある薬剤を服用中の患者が治験に参加する場合、同意取得時に当該薬剤を中止し、4 週以上空けた後、スクリーニング検査を実施した（ただし、プロブコールなど長期にわたって血清脂質に影響を及ぼす前治療薬が投与されている場合には、Wash Out しての治験参加を禁止した）。

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 図 9.1-1 より引用

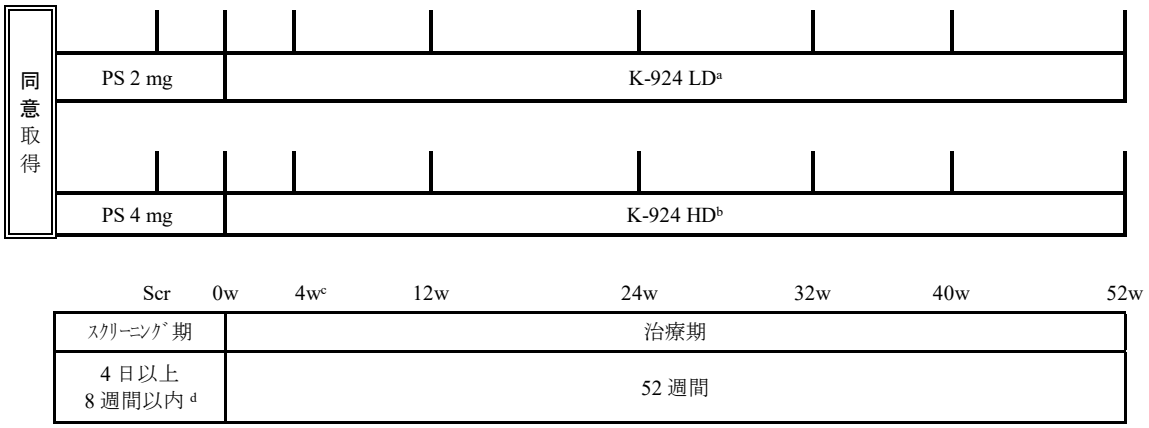
図 2.7.3-1 本治験のデザイン（K-924-02）

2.7.3.1.1.2 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）［資料 5.3.5.2-1（6 ヵ月データ）、5.3.5.2-2（1 年データ）］（評価資料）

本治験は、ピタバスタチンカルシウム 2 mg 又は 4 mg 投与で効果不十分の高コレステロール血症患者を対象とした、多施設共同、非盲検試験である。本治験のデザインの概略を図 2.7.3-2 に示した。

治験参加の文書同意を取得後、治験薬投与前 4 日～8 週（56 日）の間にスクリーニング検査を実施し、被験者の適格性を判断した。適格と判断された被験者について、ピタバスタチンカルシウム 2 mg を投与中の被験者は本剤 LD 群に、ピタバスタチンカルシウム 4 mg を投与中の被験者は本剤 HD 群に割り付けられ、治療期 0 週、4 週、12 週、24 週、32 週、40 週、52 週の計 7 回来院することとした。なお、4 週は被験者の来院は必須とせず、電話や情報通信機器を用いた診察も許容した。治験薬の投与期間は 52 週間とし、目標症例数は本剤 LD 群及び本剤 HD 群をあわせて 110 名とした。

本剤 LD 群及び本剤 HD 群において、12 週以上投与しても LDL-C が管理目標値に達しておらず、安全性に問題がない場合、24 週以降の規定来院時からそれぞれ本剤 HD への増量、他の脂質異常症治療薬の追加を可能とした。



PS：ピタバスタチンカルシウム、Scr：スクリーニング検査

a: 12 週以上投与しても LDL-C が管理目標値に達しておらず、安全性に問題がない場合、24 週以降の規定来院時から本剤 HD への増量を可能とした。

b: 12 週以上投与しても LDL-C が管理目標値に達しておらず、安全性に問題がない場合、24 週以降の規定来院時から他の脂質異常症治療薬の追加を可能とした。

c: 被験者の来院は必須とせず、電話や情報通信機器を用いた診察も許容した。

d: スクリーニング検査は、同意取得後治験薬投与開始前 4 日以上 8 週間以内に実施した。

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 図 9.1-1 より引用

図 2.7.3-2 本治験のデザイン（K-924-03）

2.7.3.1.2 有効性の評価方法

2.7.3.1.2.1 バイアスを最小にするための方策

被験者選択及び評価に対するバイアスを最小とする目的で、実薬を対照とした K-924-02 において、無作為化及び盲検化を実施した。

盲検化の水準は二重盲検とし、被験者、治験責任医師等及び治験依頼者などに対して、治療期 12 週までの全てのデータが固定されるまで盲検性を維持した。

治験薬の盲検化は、識別不能な PS 2 mg、PS 4 mg、本剤 LD 及び本剤 HD を用い、同じ外観及び錠数の薬剤を服用することにより行った。

2.7.3.1.2.2 有効性の評価項目及び統計解析方法

K-924-02 及び K-924-03 の有効性の評価項目及び統計解析方法を以下に記述した。いずれの解析も、有意水準は両側 5%、信頼係数は両側 95%とした。なお、p 値について、$p \leq 0.01$ を**、$p \leq 0.05$ を*と略記することがある。また、有効性評価指標は、主に脂質関連［LDL-C（Friedewald 式及び直接法）、non-HDL-C、HDL-C（直接法）、TC（Cholesterol）、TG、RLP-C（直接法）、FFA、ApoAI、ApoAII、ApoB、ApoB48、ApoCII、ApoCIII、ApoE、Lathosterol、Sitosterol（Beta-sitosterol）、Campesterol、Lp(a)］とし有効性を評価した。

ベースライン値は、K-924-02、K-924-03 ともに、スクリーニング検査時及び治療期 0 週時の値がある場合は平均値をベースライン値とし、治療期 0 週時の値のみの場合は治療期 0 週時の値をベースライン値とした。

LDL-C（Friedewald 式）の脂質管理目標値の到達率は、スクリーニング時における患者の冠動脈疾患発症リスクに応じた LDL-C の管理目標値が設定され（表 2.7.3-2）、その目標値への到達有無の割合を示した。

LDL-C（Friedewald 式）の評価について、TG が 400 mg/dL 以上の場合は、直接法の値を代入し評価した。

表 2.7.3-2 リスク区分別の LDL-C 管理目標値

	管理区分	脂質管理目標値（mg/dL）
		LDL-C
一次予防 まず生活習慣の改善を行った後、薬物治療の適用を考慮する	低リスク	<160
	中リスク	<140
	高リスク	<120
二次予防 生活習慣の是正とともに薬物治療を考慮する	冠動脈疾患の既往	<100（<70）[a]

[a] 家族性高コレステロール血症、急性冠症候群の時に考慮する。糖尿病でも他の高リスク病態（非心原性脳梗塞、末梢動脈疾患、慢性腎臓病、メタボリックシンドローム、主要危険因子の重複、喫煙）を合併する時はこれに準じる。

2.7.3 臨床的有効性

(1) 第 III 相検証試験（K-924-02）

有効性の解析対象集団は無作為割付され、少なくとも治療期用の治験薬を 1 回は服用し、有効性評価指標について、ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者の集団（FAS）とした。

［主要評価項目］

治療期 12 週時における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率*

*変化率：（各評価時点の測定値 - ベースライン値） / ベースライン値

［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について、MMRM により本剤 HD 群の PS 4 mg 群に対する優越性、本剤 LD 群の PS 2 mg 群に対する優越性、及び本剤 HD 群の LDL-C のベースラインからの変化率が本剤 LD 群の LDL-C のベースラインからの変化率を下回ることを検討した。このモデルは投与群、評価時点、投与群と評価時点との交互作用、割付時の層別因子である JAS2017 に基づくカテゴリー分類を固定効果、LDL-C のベースライン値を共変量とし、無構造の分散共分散構造を用いた。自由度の推定には、Kenward-Roger の方法を用いた。この解析では服薬中止後のデータは利用しなかった。また、開鍵後に本剤 HD 群と本剤 LD 群の比較を副次的解析として追加した。

［副次評価項目 1］

治療期 12 週時における LDL-C（Friedewald 式）の脂質管理目標値の到達率

［解析方法］

各群の到達率及びその 95%信頼区間を算出し本剤 LD 群と PS 2 mg 群の到達率の比較及び本剤 HD 群と PS 4 mg 群の到達率の比較を行った。

［副次評価項目 2］

治験終了時の各有効性評価指標のベースラインからの変化率又は変化量

［解析方法］

主要評価項目の解析と同様の解析を行った。評価時点がベースライン及び 12 週のみの評価指標［LDL-C（Friedewald 式及び直接法）、non-HDL-C、HDL-C（直接法）、TC（Cholesterol）、TG 以外］については、共分散分析により同様の比較を行った。

［副次評価項目 3］

各評価時点における各有効性評価指標の測定値及びベースラインからの変化率又は変化量

［解析方法］

各群における各評価時点の基本統計量を算出した。また、ベースラインからの比較を値の性質に応じて 1 標本 t 検定又は Wilcoxon 順位和検定を用いて行った。

(2) 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）

有効の解析対象集団は少なくとも治療期用の治験薬を 1 回は服用し、有効性評価指標について、ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者の集団（FAS）とした。

治療期 52 週又は中止時を最終評価時（LOCF）として解析を行った。なお、最終検査時期が 40 週と規定されている項目［RLP-C（直接法）、Lathosterol、Sitosterol、Campesterol、FFA、ApoAI、ApoAII、ApoB、ApoB48、ApoCII、ApoCIII、ApoE、Lp(a)］は、治療期 40 週又は中止時を最終評価時と定義する。

［評価項目 1］

最終評価時における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率

解析方法：

各被験者の最終評価時における LDL-C のベースラインからの変化率を求め、基本統計量の算出と 1 標本 t 検定を実施した。

［評価項目 2］

各評価時点における LDL-C（Friedewald 式）の脂質管理目標値の到達率。なお、JAS2017 に基づくカテゴリー分類別の部分集団解析では、「冠動脈疾患の既往があり二次予防に該当」する集団に対しては LDL-C が 70 mg/dL 未満の到達率も評価した。また、「家族性高コレステロール血症、急性冠症候群を合併する場合、糖尿病で他の高リスク病態を合併する場合で二次予防に該当」する集団に対しては LDL-C が 55 mg/dL 未満の到達率も評価した。

解析方法：

到達率及びその 95%信頼区間を算出した。

［評価項目 3］

最終評価時における各有効性評価指標のベースラインからの変化率又は変化量

解析方法：

評価項目 1 の解析と同様の解析を行った。

［評価項目 4］

各評価時点における各有効性評価指標の測定値及びベースラインからの変化率又は変化量

解析方法：

各評価時点の基本統計量を算出した。また、ベースラインからの比較を値の性質に応じて 1 標本 t 検定又は Wilcoxon 符号付順位検定を用いて行った。

2.7.3 臨床的有効性

［評価項目 5］
用量変更を行った被験者の割合

解析方法：
治療期 24 週以降に用量変更を行った被験者の割合を算出した。また、治療期 24 週以降に用量変更を行った被験者を対象に、用量変更開始時をベースラインとした最終評価時における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化量又は変化率を求め、基本統計量の算出と 1 標本 t 検定を実施した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

表 2.7.3-3 有効性評価に用いた試験の要約

試験番号 資料番号	試験の種類	試験の目的	デザイン	対象	用法・用量	投与期間	投与開始/完了時の被験者数(名)	有効性解析対象集団（FAS[a]）の被験者数(名)	主な有効性評価項目
K-924-02 資料 5.3.5.1-1	第 III 相	有効性及び安全性	多施設共同、実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	高コレステロール血症患者	(1) ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg（1 日 1 回） (2) ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg（1 日 1 回） (3) ピタバスタチンカルシウム 2 mg（1 日 1 回） (4) ピタバスタチンカルシウム 4 mg（1 日 1 回）	12 週間	(1) 72/72 (2) 72/72 (3) 72/72 (4) 72/70	(1) 72 (2) 72 (3) 72 (4) 72	[主要評価項目] 治療期 12 週時における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率
K-924-03 資料 5.3.5.2-1 (6 ヵ月データ) 5.3.5.2-2 (1 年データ)	第 III 相	長期投与での有効性及び安全性	多施設共同、非盲検試験	高コレステロール血症患者	(1)ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg（1 日 1 回） (2)ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg（1 日 1 回）	52 週間	(1) 63/60 (2) 47/46	(1) 62 (2) 47	最終評価時における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率

a: Full Analysis Set; 少なくとも治療期用の治験薬を 1 回は服用し、有効性評価指標について、ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者の集団

2.7.3.2.1.1 第 III 相検証試験（K-924-02）［資料 5.3.5.1-1］（評価資料）

治療期 12 週時における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率について、最小二乗平均の差は本剤 LD 群と PS 2 mg 群で-11.942%（95%CI -15.159%～-8.726% ; p≤0.001）、本剤 HD 群と PS 4 mg 群では-12.690%（95%CI -15.932%～-9.449% ; p ≤ 0.001）であり、いずれも統計学的な有意差が認められた。また、本剤 HD 群の本剤 LD 群との最小二乗平均の差は-6.420%（95%CI -9.642%～-3.197%）であり、本剤 HD 群の変化率は本剤 LD 群の変化率を下回っていた。

各評価時点の、LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率は、治療期 4 週から 12 週まで、全ての投与群でベースラインと比較して統計学的に有意な低下が認められた。

2.7.3.2.1.2 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）［資料 5.3.5.2-1（6 ヵ月データ）、5.3.5.2-2（1 年データ）］（評価資料）

最終評価時における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率（平均値 ± 標準偏差）は、本剤投与例全体-30.28 ± 14.30%、本剤 LD 群-29.50 ± 11.71%、本剤 HD 群-31.32 ± 17.20%であり、いずれも統計学的に有意な低下が認められた（1 標本 t 検定; p≤0.001）。また、治療期 4 週から 52 週までの各評価時点では、本剤投与例全体-26.68 ± 15.52%～-30.38 ± 14.48%、本剤 LD 群-25.55 ± 14.45%～-30.62 ± 11.13%、本剤 HD 群-26.93 ± 15.16%～-31.33 ± 17.39%であり、いずれの評価時点でも統計学的に有意な低下が認められ（1 標本 t 検定; p ≤ 0.001）、その効果は持続した。

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

2.7.3.3.1.1 選択基準・除外基準の比較

K-924-02 及び K-924-03 の選択基準及び除外基準の比較をそれぞれ表 2.7.3-4、表 2.7.3-5 に示した。

2.7.3 臨床的有効性

表 2.7.3-4 選択基準の比較

項目	K-924-02	K-924-03
年齢	同意取得時の年齢が 20 歳以上の高コレステロール血症患者	同意取得時の年齢が 20 歳以上の高コレステロール血症患者
食事療法・運動療法	スクリーニング検査日の 12 週間以上前より一定の食事療法及び/又は運動療法を実施している者	スクリーニング検査日の 4 週間以上前より一定の食事療法及び/又は運動療法を実施している者
前治療	—	スクリーニング検査日の 4 週間以上前より PS 2 mg/日又は PS 4 mg/日を投与している者
LDL-C（Friedewald 式）	スクリーニング検査時の LDL-C（Friedewald 式）が JAS2017 に基づくカテゴリー分類において、以下のいずれかを満たす者 ・一次予防の低リスクに該当：LDL-C が 160 mg/dL 以上 220 mg/dL 未満 ・一次予防の中リスクに該当：LDL-C が 140 mg/dL 以上 190 mg/dL 未満 ・一次予防の高リスクに該当：LDL-C が 120 mg/dL 以上 160 mg/dL 未満	スクリーニング検査時の LDL-C（Friedewald 式）が JAS2017 に基づくカテゴリー分類において、以下のいずれかを満たす者 ・一次予防の低リスクに該当：LDL-C が 160 mg/dL 以上 ・一次予防の中リスクに該当：LDL-C が 140 mg/dL 以上 ・一次予防の高リスクに該当：LDL-C が 120 mg/dL 以上 ・冠動脈疾患の既往があり二次予防に該当：LDL-C が 100 mg/dL 以上 ・家族性高コレステロール血症、急性冠症候群を合併する場合、糖尿病で他の高リスク病態を合併する場合で二次予防に該当：LDL-C が 70 mg/dL 以上

表 2.7.3-5 除外基準の比較

項目	K-924-02	K-924-03
ミオパチー又は横紋筋融解症の既往	ピタバスタチン又はエゼチミブによるミオパチー又は横紋筋融解症の既往を有する者	ピタバスタチン又はエゼチミブによるミオパチー又は横紋筋融解症の既往を有する者
過敏症の既往	ピタバスタチン又はエゼチミブへの過敏症の既往歴を有する者	ピタバスタチン又はエゼチミブへの過敏症の既往歴を有する者
肝障害又は胆道閉塞	重篤な肝障害（Child Pugh 分類 B 以上）又は胆道閉塞を有する者	重篤な肝障害（Child Pugh 分類 B 以上）又は胆道閉塞を有する者
妊娠・授乳	妊娠中の女性、授乳中の女性、治験期間中に妊娠又は授乳の予定がある女性、又は特定の避妊法を使用しない妊娠可能な女性	妊娠中の女性、授乳中の女性、治験期間中に妊娠又は授乳の予定がある女性、又は特定の避妊法を使用しない妊娠可能な女性
CK	スクリーニング検査の CK が基準値上限の 3 倍以上の者	スクリーニング検査の CK が基準値上限の 3 倍以上の者
ALT・AST	スクリーニング検査の ALT 及び AST が基準値上限の 2 倍以上の者	スクリーニング検査の ALT 及び AST が基準値上限の 2 倍以上の者
糖尿病	1 型糖尿病患者又はスクリーニング検査にて HbA1c 8%以上を呈するコントロール不良の 2 型糖尿病患者	1 型糖尿病患者又はスクリーニング検査にて HbA1c 8%以上を呈するコントロール不良の 2 型糖尿病患者
高血圧	スクリーニング検査にて収縮期血圧 160 mmHg 以上又は拡張期血圧 100 mmHg 以上を呈するコントロール不良の高血圧症患者	スクリーニング検査にて収縮期血圧 160 mmHg 以上又は拡張期血圧 100 mmHg 以上を呈するコントロール不良の高血圧症患者
腎機能障害	スクリーニング検査の eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満の者又は透析患者	スクリーニング検査の eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満の者又は透析患者

表 2.7.3-5 除外基準の比較（続き）

項目	K-924-02	K-924-03
心不全	NYHA 心機能分類で III 以上の心不全を合併する者	NYHA 心機能分類で III 以上の心不全を合併する者
不整脈	コントロール不良の不整脈患者	コントロール不良の不整脈患者
代謝内分泌	コントロール不良の代謝内分泌疾患患者	コントロール不良の代謝内分泌疾患患者
冠動脈疾患・家族性高コレステロール血症	冠動脈疾患の既往又は家族性高コレステロール血症患者	—
悪性腫瘍	悪性腫瘍を合併する者、又は寛解後再発の可能性が高いと判断される者	悪性腫瘍を合併する者、又は寛解後再発の可能性が高いと判断される者
急性冠症候群・脳卒中	—	同意取得前 12 ヵ月以内に急性冠症候群又は脳卒中を発症した者
採血	スクリーニング検査実施前 4 週以内に 200 mL 以上の全血採血、男性の場合は 12 週以内若しくは女性の場合は 16 週以内に 400 mL 以上の全血採血、又は 2 週以内に成分採血（血漿成分・血小板成分）のいずれかを行った者	スクリーニング検査実施前 4 週以内に 200 mL 以上の全血採血、男性の場合は 12 週以内若しくは女性の場合は 16 週以内に 400 mL 以上の全血採血、又は 2 週以内に成分採血（血漿成分・血小板成分）のいずれかを行った者
薬物アレルギー	重篤な薬物アレルギー（アナフィラキシーショック等）の既往のある者	重篤な薬物アレルギー（アナフィラキシーショック等）の既往のある者
併用禁止薬	同意取得後、治験期間中に併用禁止薬の投与が必要な者	同意取得後、治験期間中に併用禁止薬の投与が必要な者
TG	スクリーニング検査の TG が 400 mg/dL 以上の者	スクリーニング検査の TG が 400 mg/dL 以上の者
LDL アフェレーシス	LDL アフェレーシスを施行している者	LDL アフェレーシスを施行している者
吸収不良	吸収不良を有する者又は既往のある者、その他吸収に影響を及ぼすと考えられる消化管の外科的処置（虫垂切除術、ヘルニア治療術等を除く）を受けたことのある者	吸収不良を有する者又は既往のある者、その他吸収に影響を及ぼすと考えられる消化管の外科的処置（虫垂切除術、ヘルニア治療術等を除く）を受けたことのある者
依存症	アルコール依存症又は薬物依存症の者	アルコール依存症又は薬物依存症の者
他の臨床試験への参加	治験薬投与前 16 週以内に他の臨床試験に参加し、有効成分が含まれない偽薬以外の治験薬を投与された者、又は本治験と同時に他の臨床試験に参加する者	治験薬投与前 16 週以内に他の臨床試験に参加し、有効成分が含まれない偽薬以外の治験薬を投与された者、又は本治験と同時に他の臨床試験に参加する者
本剤投与経験	本剤を投与された経験のある者	本剤を投与された経験のある者
医師判断	治験責任医師又は治験分担医師により不適当と判断された者	治験責任医師又は治験分担医師により不適当と判断された者

2.7.3.3.1.2 被験者の内訳

(1) 第 III 相検証試験（K-924-02）

K-924-02 では 483 名から同意を取得した。スクリーニング検査の結果 293 名が適格と判断され、いずれかの治療群に無作為に割り付けられた。無作為化された 293 名の被験者（PS 2 mg 群 73 名、PS 4 mg 群 73 名、本剤 LD 群 73 名、本剤 HD 群 74 名）のうち 5 名が治験薬投与前に中止（PS 2 mg 群 1 名、PS 4 mg 群 1 名、本剤 LD 群 1 名、本剤 HD 群 2 名）となり、288 名に治験薬が投与された（PS 2 mg 群 72 名、PS 4 mg 群 72 名、本剤 LD 群 72 名、本剤 HD 群 72 名）。治験薬投与後に本剤 HD 群の 2 名が有害事象の発現で中止となり、治験を完了した

被験者は 286 名（PS 2 mg 群 72 名、PS 4 mg 群 72 名、本剤 LD 群 72 名、本剤 HD 群 70 名）であった。（2.7.6.3.2.1 参照）

(2) 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）

K-924-03 では 130 名から同意を取得し、スクリーニング検査の結果、適格と判断された 110 名が本登録され、治験薬が投与された。治験薬投与後から治療期 52 週までに治験を中止した被験者は 4 名（本剤 LD 群 3 名、本剤 HD 群 1 名）であり、その理由の内訳は「同意撤回」が 2 名（本剤 LD 群 1 名、本剤 HD 群 1 名）、「有害事象」が 1 名（本剤 LD 群 1 名）、「治験責任医師又は分担医師の判断」が 1 名（本剤 LD 群 1 名）であった。治療期 52 週までの治験を完了した被験者は 106 名（本剤 LD 群 60 名、本剤 HD 群 46 名）であった。（2.7.6.4.2.1 参照）

2.7.3.3.1.3 解析したデータセット

(1) 第 III 相検証試験（K-924-02）

K-924-02 の解析対象被験者の内訳を表 2.7.3-6 に示した。

無作為割付された 293 名のうち、治験薬を全く服薬しなかった 5 名（PS 2 mg 群 1 名、PS 4 mg 群 1 名、本剤 LD 群 1 名、本剤 HD 群 2 名）を除外した 288 名（PS 2 mg 群 72 名、PS 4 mg 群 72 名、本剤 LD 群 72 名、本剤 HD 群 72 名）を安全性の解析対象集団とした。治験薬が投与された 288 名は、全例が有効性評価指標（LDL-C）について、ベースラインとベースライン後の測定値を有していたため、全例を有効性の解析対象集団（FAS）とした。

表 2.7.3-6 解析対象被験者の内訳（無作為割付された被験者）（K-924-02）

解析対象集団		PS 2 mg 群 (N = 73)	PS 4 mg 群 (N = 73)	K-924 LD 群 (N = 73)	K-924 HD 群 (N = 74)
安全性解析対象集団	採用	72	72	72	72
	不採用	1	1	1	2
	投与前中止	1	1	1	2
FAS	採用	72	72	72	72
	不採用	0	0	0	0

N: 無作為割付された被験者数

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 表 11.1-1 より引用

(2) 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）

K-924-03 の解析対象被験者の内訳を表 2.7.3-7 に示した。

スクリーニング検査の結果、適格と判断された 110 名が本登録され、前治療薬であるピタバスタチンの用量に従って、本剤 LD 群 64 名、本剤 HD 群 46 名に割り当てられたが、本剤 LD 群として治験薬投与開始予定であった 1 名において、誤って投与開始時から本剤 HD が

投与された。治験責任医師は、本剤 HD は被験者の安全性に問題なく、LDL-C の値から通常診療においても使用の可能性があると判断し継続されたことから、その症例は本剤 HD 群として解析を行った。

本登録された 110 名のうち、初回以降来院せず治験薬投与後の情報がない 1 名（本剤 LD 群 1 名）を除外した 109 名（本剤 LD 群 62 名、本剤 HD 群 47 名）を安全性の解析対象集団とした。治験薬が投与された 109 名は、全例が有効性評価指標（LDL-C）について、ベースラインとベースライン後の測定値を有していたため、全例を有効性の解析対象集団（FAS）とした。

表 2.7.3-7 解析対象被験者の内訳（名）（K-924-03）

解析対象集団		Total	K-924 LD	K-924 HD
本登録		110	64	46
投与開始		110	63	47
安全性	採用	109	62	47
解析対象集団	不採用（治験薬投与後の情報がない者）	1	1	0
FAS	採用	109	62	47
	不採用	0	0	0

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠
K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠
K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 11.1-1 より引用

2.7.3.3.1.4 人口統計学的及び他の基準値の特性

(1) 第 III 相検証試験（K-924-02）

K-924-02 の人口統計学的データ及び他の基準値の特性の一覧を表 2.7.3-8 に示した。

FAS の年齢の平均値 ± 標準偏差（以下同様）は 56.1 ± 9.0 歳、体重は 62.52 ± 12.27 kg、BMI は 23.43 ± 3.69 kg/m^2 であった。65 歳以上の被験者の割合は 20.5%、男性の割合は 47.9%、2 型糖尿病の有病率は 11.1%、高血圧症の有病率は 18.4%であった。JAS2017 に基づくカテゴリー分類のうち、高リスクは 23.3%、中リスクは 28.8%、低リスクは 47.9%であった。ベースラインの LDL-C（Friedewald 式）は 166.06 ± 20.19 mg/dL、LDL-C（直接法）は 166.0 ± 19.9 mg/dL、non-HDL-C は 191.1 ± 22.2 mg/dL、HDL-C（直接法）は 58.4 ± 15.7 mg/dL、TC（Cholesterol）は 249.4 ± 25.2 mg/dL、TG は 126.3 ± 67.6 mg/dL であった。

表 2.7.3-8 人口統計学的データ及び他の基準値（FAS）（K-924-02）

Demographics		PS 2 mg (N = 72)	PS 4 mg (N = 72)	K-924 LD (N = 72)	K-924 HD (N = 72)	Total (N = 288)
Age	Mean(SD)	56.4(9.5)	55.7(8.5)	55.5(9.5)	56.8(8.7)	56.1(9.0)
	Median	56.0	54.0	54.5	56.0	55.0
	Min,Max	29,75	43,73	37,74	27,74	27,75
Age Category	<65	57(79.2)	57(79.2)	57(79.2)	58(80.6)	229(79.5)
	65<=	15(20.8)	15(20.8)	15(20.8)	14(19.4)	59(20.5)
Sex	Male	34(47.2)	34(47.2)	35(48.6)	35(48.6)	138(47.9)
	Female	38(52.8)	38(52.8)	37(51.4)	37(51.4)	150(52.1)
Height (cm), SC	Mean(SD)	163.48(8.60)	162.16(9.32)	163.13(8.72)	163.11(7.64)	162.97(8.56)
	Median	162.60	162.45	163.80	163.50	163.30
	Min,Max	144.9,183.9	142.6,180.2	146.5,182.7	143.5,179.7	142.6,183.9
Waist Circumference (cm), BL	Mean(SD)	85.58(8.81)	85.30(9.81)	86.78(9.99)	86.45(11.00)	86.03(9.90)
	Median	85.78	84.83	84.83	86.73	85.75
	Min,Max	65.8,105.2	61.7,117.7	70.3,114.1	64.6,119.0	61.7,119.0
Weight (kg), BL	Mean(SD)	62.27(11.39)	61.53(12.81)	63.43(12.33)	62.83(12.70)	62.52(12.27)
	Median	63.23	60.90	62.38	63.33	63.00
	Min,Max	42.3,86.8	40.6,102.4	39.7,97.3	38.6,100.6	38.6,102.4
Body Mass Index (kg/m2), BL	Mean(SD)	23.20(3.40)	23.27(3.74)	23.72(3.55)	23.52(4.10)	23.43(3.69)
	Median	22.96	22.79	23.01	23.37	22.97
	Min,Max	16.1,33.2	16.9,35.8	17.7,35.0	15.7,38.6	15.7,38.6
BMI Category	<25	57(79.2)	52(72.2)	50(69.4)	47(65.3)	206(71.5)
	25<=	15(20.8)	20(27.8)	22(30.6)	25(34.7)	82(28.5)
Race	ASIAN	72(100.0)	72(100.0)	72(100.0)	72(100.0)	288(100.0)
Ethnicity	NOT HISPANIC OR LATINO	72(100.0)	72(100.0)	72(100.0)	72(100.0)	288(100.0)
Smoking History	No	64(88.9)	63(87.5)	63(87.5)	64(88.9)	254(88.2)
	Yes	8(11.1)	9(12.5)	9(12.5)	8(11.1)	34(11.8)
Alcohol habit	No	42(58.3)	40(55.6)	37(51.4)	34(47.2)	153(53.1)
	Yes	30(41.7)	32(44.4)	35(48.6)	38(52.8)	135(46.9)
Type2 Diabetes Mellitus	No	65(90.3)	63(87.5)	62(86.1)	66(91.7)	256(88.9)
	Yes	7(9.7)	9(12.5)	10(13.9)	6(8.3)	32(11.1)
Hypertension	No	61(84.7)	63(87.5)	56(77.8)	55(76.4)	235(81.6)
	Yes	11(15.3)	9(12.5)	16(22.2)	17(23.6)	53(18.4)
Metabolic Syndrome	No	54(75.0)	58(80.6)	54(75.0)	50(69.4)	216(75.0)
	Yes	18(25.0)	14(19.4)	18(25.0)	22(30.6)	72(25.0)
Chronic Kidney Disease	No	64(88.9)	67(93.1)	68(94.4)	67(93.1)	266(92.4)
	Yes	8(11.1)	5(6.9)	4(5.6)	5(6.9)	22(7.6)
Background of Liver Disorder	No	64(88.9)	68(94.4)	66(91.7)	67(93.1)	265(92.0)
	Yes	8(11.1)	4(5.6)	6(8.3)	5(6.9)	23(8.0)
Background of Kidney Disorder	No	60(83.3)	63(87.5)	61(84.7)	62(86.1)	246(85.4)
	Yes	12(16.7)	9(12.5)	11(15.3)	10(13.9)	42(14.6)
Risk Category of Arteriosclerosis	Low Risk	34(47.2)	35(48.6)	35(48.6)	34(47.2)	138(47.9)
	Intermediate Risk	22(30.6)	20(27.8)	21(29.2)	20(27.8)	83(28.8)
	High Risk	16(22.2)	17(23.6)	16(22.2)	18(25.0)	67(23.3)
Hyperlipidemia Medication	Statin	5(6.9)	5(6.9)	9(12.5)	7(9.7)	26(9.0)
	Non-Statin	3(4.2)	2(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	5(1.7)
	None	64(88.9)	65(90.3)	63(87.5)	65(90.3)	257(89.2)
LDL Cholesterol Friedewald (mg/dL), BL	Mean(SD)	166.18(19.11)	162.14(21.94)	168.92(19.88)	167.01(19.51)	166.06(20.19)
	Median	166.30	161.20	168.30	166.10	165.50
	Min,Max	121.4,218.9	114.1,219.8	124.2,209.2	124.6,209.1	114.1,219.8
LDL Cholesterol Friedewald (<Med., >=Med.)	<Med.	35(48.6)	40(55.6)	33(45.8)	35(48.6)	143(49.7)
	>=Med.	37(51.4)	32(44.4)	39(54.2)	37(51.4)	145(50.3)

表 2.7.3-8 人口統計学的データ及び他の基準値（FAS）（K-924-02）（続き）

Demographics		PS 2 mg (N = 72)	PS 4 mg (N = 72)	K-924 LD (N = 72)	K-924 HD (N = 72)	Total (N = 288)
LDL Cholesterol (mg/dL), BL	Mean(SD)	165.5(19.7)	161.8(21.2)	170.1(19.8)	166.6(18.4)	166.0(19.9)
	Median	165.5	159.5	169.3	167.3	165.5
	Min,Max	120,218	116,213	123,214	128,205	116,218
Non-HDL Cholesterol (mg/dL), BL	Mean(SD)	189.6(22.1)	185.8(23.6)	197.5(22.0)	191.3(19.9)	191.1(22.2)
	Median	188.3	186.8	194.8	190.8	190.5
	Min,Max	140,252	138,239	151,252	154,240	138,252
HDL Cholesterol (mg/dL), BL	Mean(SD)	57.3(17.2)	58.8(15.5)	57.7(14.5)	59.7(15.6)	58.4(15.7)
	Median	53.5	58.3	55.0	56.3	56.0
	Min,Max	31,116	35,101	32,106	35,119	31,119
HDL Cholesterol Category	< 40 mg/dL	8(11.1)	5(6.9)	6(8.3)	3(4.2)	22(7.6)
	40 mg/dL <=	64(88.9)	67(93.1)	66(91.7)	69(95.8)	266(92.4)
Cholesterol (mg/dL), BL	Mean(SD)	246.9(26.1)	244.6(26.0)	255.2(23.2)	251.0(24.8)	249.4(25.2)
	Median	244.3	242.0	255.3	252.0	247.8
	Min,Max	194,328	177,309	194,311	192,306	177,328
Triglycerides (mg/dL), BL	Mean(SD)	119.3(71.2)	118.6(57.5)	144.4(75.3)	122.9(63.1)	126.3(67.6)
	Median	103.3	106.5	121.8	106.0	110.3
	Min,Max	40,522	40,310	32,455	45,361	32,522
Triglycerides Category	< 150 mg/dL	57(79.2)	51(70.8)	44(61.1)	55(76.4)	207(71.9)
	150 mg/dL <=	15(20.8)	21(29.2)	28(38.9)	17(23.6)	81(28.1)
Glomerular Filtration Rate, Est, BL	Mean(SD)	69.99(11.22)	72.38(9.63)	71.46(11.37)	70.59(11.28)	71.11(10.88)
	Median	69.88	73.53	71.93	68.75	71.25
	Min,Max	41.1,102.6	50.5,98.9	40.6,91.2	43.1,106.3	40.6,106.3
Glomerular Filtration Rate, Est Category	< 60 mL/min/1.73 m^2	10(13.9)	9(12.5)	10(13.9)	10(13.9)	39(13.5)
	60 mL/min/1.73 m^2 <=	62(86.1)	63(87.5)	62(86.1)	62(86.1)	249(86.5)
Creatinine (mg/dL), BL	Mean(SD)	0.793(0.177)	0.761(0.131)	0.783(0.166)	0.784(0.164)	0.780(0.160)
	Median	0.748	0.755	0.758	0.725	0.753
	Min,Max	0.50,1.57	0.52,1.07	0.52,1.45	0.58,1.38	0.50,1.57
High Sensitivity CRP (mg/dL), W0	Mean(SD)	0.0532(0.0778)	0.0485(0.0638)	0.0508(0.0729)	0.0560(0.0740)	0.0521(0.0720)
	Median	0.0285	0.0245	0.0255	0.0330	0.0280
	Min,Max	0.004,0.500	0.002,0.402	0.004,0.462	0.002,0.418	0.002,0.500
High Sensitivity CRP Category	< 0.1 mg/dL	65(90.3)	64(88.9)	64(88.9)	60(83.3)	253(87.8)
	0.1 mg/dL <=	7(9.7)	8(11.1)	8(11.1)	12(16.7)	35(12.2)
Lathosterol (mg/L), W0	Mean(SD)	3.508(1.542)	3.616(1.570)	3.664(1.720)	3.616(1.403)	3.601(1.556)
	Median	3.245	3.375	3.400	3.590	3.390
	Min,Max	1.07,9.11	1.06,7.14	1.26,8.09	1.06,6.94	1.06,9.11
Lathosterol (<Med., >=Med.)	<Med.	39(54.2)	36(50.0)	36(50.0)	32(44.4)	143(49.7)
	>=Med.	33(45.8)	36(50.0)	36(50.0)	40(55.6)	145(50.3)
Beta-sitosterol (mg/L), W0	Mean(SD)	3.429(1.757)	3.154(1.678)	3.702(2.560)	3.356(1.838)	3.410(1.989)
	Median	2.995	2.635	2.820	2.875	2.810
	Min,Max	1.11,13.10	1.10,9.58	1.18,16.00	1.01,12.70	1.01,16.00
Beta-sitosterol (<Med., >=Med.)	<Med.	34(47.2)	41(56.9)	34(47.2)	33(45.8)	142(49.3)
	>=Med.	38(52.8)	31(43.1)	38(52.8)	39(54.2)	146(50.7)
Campesterol (mg/L), W0	Mean(SD)	6.043(3.121)	5.410(2.802)	6.494(4.403)	5.845(2.994)	5.948(3.394)
	Median	5.280	4.670	5.150	5.470	5.095
	Min,Max	2.08,21.70	1.91,17.10	1.89,27.30	2.14,20.40	1.89,27.30
Campesterol (<Med., >=Med.)	<Med.	31(43.1)	44(61.1)	35(48.6)	34(47.2)	144(50.0)
	>=Med.	41(56.9)	28(38.9)	37(51.4)	38(52.8)	144(50.0)

表 2.7.3-8 人口統計学的データ及び他の基準値（FAS）（K-924-02）（続き）

Demographics		PS 2 mg (N = 72)	PS 4 mg (N = 72)	K-924 LD (N = 72)	K-924 HD (N = 72)	Total (N = 288)
Glucose (mg/dL), BL	Mean(SD)	103.3(16.1)	103.2(12.7)	105.3(16.9)	102.2(10.9)	103.5(14.3)
	Median	98.5	102.0	100.3	100.5	100.5
	Min,Max	83,169	63,144	85,188	82,131	63,188
Hemoglobin A1C (%), BL	Mean(SD)	5.80(0.51)	5.79(0.48)	5.80(0.52)	5.74(0.49)	5.78(0.50)
	Median	5.70	5.65	5.70	5.65	5.70
	Min,Max	5.2,7.7	5.0,7.7	4.9,7.8	5.0,7.3	4.9,7.8
Systolic Blood Pressure (mmHg), BL	Mean(SD)	114.8(13.5)	113.4(14.8)	116.1(14.5)	112.9(13.8)	114.3(14.1)
	Median	114.5	115.0	115.0	113.0	114.5
	Min,Max	83,142	81,147	85,151	87,151	81,151
Diastolic Blood Pressure (mmHg), BL	Mean(SD)	73.5(10.5)	72.3(9.1)	74.0(9.9)	72.6(9.9)	73.1(9.8)
	Median	74.0	74.0	72.8	72.5	73.5
	Min,Max	46,96	52,91	55,96	49,93	46,96

カテゴリカルデータ: 該当被験者数(%)で表示

SC: スクリーニング検査時、BL: ベースライン、W0: 治療期 0 週時

N: 被験者数

LDL Cholesterol Friedewald: Friedewald 式で算出（ただし、TG が 400 mg/dL 以上の場合は、直接法の値を代入）

LDL Cholesterol: 直接法

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 表 11.2-1 より引用

(2) 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）

K-924-03 の人口統計学的データ及び他の基準値の特性の一覧を表 2.7.3-9 に示した。

本剤投与例全体での FAS の年齢の平均値 ± 標準偏差（以下同様）は 63.3 ± 10.1 歳、体重は 66.52 ± 11.86 kg、BMI は 24.90 ± 3.44 kg/m^2 であった。65 歳以上の被験者の割合は 47.7%、男性の割合は 67.9%、2 型糖尿病の有病率は 46.8%、高血圧症の有病率は 77.1%、家族性高コレステロール血症の有病率は 6.4%であった。JAS2017 に基づくカテゴリー分類のうち、一次予防の高リスクは 45.0%、一次予防の中リスクは 7.3%、一次予防の低リスクは 3.7%、二次予防は 44.0%であった。ベースラインの LDL-C（Friedewald 式）は 134.38 ± 37.90 mg/dL、LDL-C（直接法）は 133.8 ± 37.1 mg/dL、non-HDL-C は 159.7 ± 39.3 mg/dL、HDL-C（直接法）は 55.0 ± 14.4 mg/dL、TC（Cholesterol）は 214.6 ± 43.1 mg/dL、TG は 127.2 ± 57.0 mg/dL であった。

2.7.3 臨床的有効性

表 2.7.3-9 人口統計学的データ及び他の基準値（FAS）（K-924-03）

Demographics		Total (N =109)	K-924 LD (N = 62)	K-924 HD (N = 47)
Age	Mean(SD)	63.3(10.1)	63.8(8.9)	62.7(11.7)
	Median	64.0	64.0	65.0
	Min,Max	38,88	41,88	38,85
Age Category	<65	57(52.3)	34(54.8)	23(48.9)
	65<=	52(47.7)	28(45.2)	24(51.1)
Sex	Male	74(67.9)	42(67.7)	32(68.1)
	Female	35(32.1)	20(32.3)	15(31.9)
Height (cm), SC	Mean(SD)	163.19(9.14)	162.85(9.04)	163.64(9.34)
	Median	164.40	163.85	164.80
	Min,Max	138.0,181.3	138.0,179.3	144.5,181.3
Waist Circumference (cm), BL	Mean(SD)	88.48(8.94)	87.45(8.13)	89.84(9.84)
	Median	86.50	86.28	90.15
	Min,Max	67.2,111.8	71.5,108.0	67.2,111.8
Weight (kg), BL	Mean(SD)	66.52(11.86)	65.48(11.43)	67.89(12.40)
	Median	66.50	65.38	67.38
	Min,Max	43.3,98.4	43.3,92.1	50.4,98.4
Body Mass Index (kg/m2), BL	Mean(SD)	24.90(3.44)	24.63(3.49)	25.25(3.38)
	Median	24.33	23.95	25.09
	Min,Max	18.2,37.0	18.2,37.0	19.6,34.2
BMI Category	<25	61(56.0)	38(61.3)	23(48.9)
	25<=	48(44.0)	24(38.7)	24(51.1)
Race	ASIAN	109(100.0)	62(100.0)	47(100.0)
Ethnicity	NOT HISPANIC OR LATINO	109(100.0)	62(100.0)	47(100.0)
Smoking History	No	86(78.9)	50(80.6)	36(76.6)
	Yes	23(21.1)	12(19.4)	11(23.4)
Alcohol habit	No	55(50.5)	32(51.6)	23(48.9)
	Yes	54(49.5)	30(48.4)	24(51.1)
Type2 Diabetes Mellitus	No	58(53.2)	32(51.6)	26(55.3)
	Yes	51(46.8)	30(48.4)	21(44.7)
Hypertension	No	25(22.9)	15(24.2)	10(21.3)
	Yes	84(77.1)	47(75.8)	37(78.7)
Metabolic Syndrome	No	50(45.9)	32(51.6)	18(38.3)
	Yes	59(54.1)	30(48.4)	29(61.7)
Chronic Kidney Disease	No	89(81.7)	49(79.0)	40(85.1)
	Yes	20(18.3)	13(21.0)	7(14.9)

表 2.7.3-9 人口統計学的データ及び他の基準値（FAS）（K-924-03）（続き）

Demographics		Total (N =109)	K-924 LD (N = 62)	K-924 HD (N = 47)
Background of Liver Disorder	No	92(84.4)	54(87.1)	38(80.9)
	Yes	17(15.6)	8(12.9)	9(19.1)
Background of Kidney Disorder	No	72(66.1)	40(64.5)	32(68.1)
	Yes	37(33.9)	22(35.5)	15(31.9)
Risk Category of Arteriosclerosis	Primary Prevention, Low Risk	4(3.7)	1(1.6)	3(6.4)
	Primary Prevention, Intermediate Risk	8(7.3)	5(8.1)	3(6.4)
	Primary Prevention, High Risk	49(45.0)	34(54.8)	15(31.9)
	Secondary Prevention	48(44.0)	22(35.5)	26(55.3)
	Secondary Prevention, LDL-C < 100 mg/dL	7(6.4)	5(8.1)	2(4.3)
	Secondary Prevention, LDL-C < 70 mg/dL	41(37.6)	17(27.4)	24(51.1)
Primary Dyslipidemia	No	102(93.6)	60(96.8)	42(89.4)
	Yes	7(6.4)	2(3.2)	5(10.6)
Familial hypercholesterolemia	No	102(93.6)	60(96.8)	42(89.4)
	Yes	7(6.4)	2(3.2)	5(10.6)
FH. for Heterozygote	No	106(97.2)	61(98.4)	45(95.7)
	Yes	3(2.8)	1(1.6)	2(4.3)
FH. for Homozygote	No	109(100.0)	62(100.0)	47(100.0)
FH. for Unknown	No	105(96.3)	61(98.4)	44(93.6)
	Yes	4(3.7)	1(1.6)	3(6.4)
Familial combined hyperlipidemia	No	109(100.0)	62(100.0)	47(100.0)
Familial type III hyperlipidemia	No	109(100.0)	62(100.0)	47(100.0)
Familial type IV hyperlipidemia	No	109(100.0)	62(100.0)	47(100.0)
Other primary hyperlipidemia	No	109(100.0)	62(100.0)	47(100.0)
LDL Cholesterol Friedewald (mg/dL), BL	Mean(SD)	134.38(37.90)	133.26(33.18)	135.85(43.70)
	Median	131.60	132.75	127.50
	Min,Max	69.4,304.0	69.4,258.8	74.5,304.0
LDL Cholesterol Friedewald (<Med., >=Med.)	<Med.	54(49.5)	29(46.8)	25(53.2)
	>=Med.	55(50.5)	33(53.2)	22(46.8)

表 2.7.3-9 人口統計学的データ及び他の基準値（FAS）（K-924-03）（続き）

Demographics		Total (N =109)	K-924 LD (N = 62)	K-924 HD (N = 47)
LDL Cholesterol (mg/dL), BL	Mean(SD)	133.8(37.1)	132.6(32.2)	135.4(43.1)
	Median	132.0	133.0	122.0
	Min,Max	71,304	76,254	71,304
Non-HDL Cholesterol (mg/dL), BL	Mean(SD)	159.7(39.3)	156.9(32.7)	163.3(46.8)
	Median	153.5	154.3	149.5
	Min,Max	101,359	101,276	101,359
HDL Cholesterol (mg/dL), BL	Mean(SD)	55.0(14.4)	56.0(13.9)	53.6(15.0)
	Median	51.5	52.5	49.0
	Min,Max	32,104	34,104	32,104
HDL Cholesterol Category	< 40 mg/dL	8(7.3)	5(8.1)	3(6.4)
	40 mg/dL <=	101(92.7)	57(91.9)	44(93.6)
Cholesterol (mg/dL), BL	Mean(SD)	214.6(43.1)	212.9(38.6)	216.9(48.9)
	Median	211.5	214.5	208.5
	Min,Max	138,418	141,338	138,418
Triglycerides (mg/dL), BL	Mean(SD)	127.2(57.0)	118.1(52.6)	139.1(60.8)
	Median	117.5	111.0	135.0
	Min,Max	34,311	34,273	44,311
Triglycerides Category	< 150 mg/dL	79(72.5)	49(79.0)	30(63.8)
	150 mg/dL <=	30(27.5)	13(21.0)	17(36.2)
Glomerular Filtration Rate, Est, BL	Mean(SD)	67.81(14.70)	66.89(13.43)	69.03(16.29)
	Median	66.50	67.28	66.05
	Min,Max	35.3,106.9	38.9,104.3	35.3,106.9
Glomerular Filtration Rate, Est Category	< 60 mL/min/1.73 m^2	32(29.4)	18(29.0)	14(29.8)
	60 mL/min/1.73 m^2 <=	77(70.6)	44(71.0)	33(70.2)
Creatinine (mg/dL), BL	Mean(SD)	0.851(0.199)	0.854(0.188)	0.847(0.214)
	Median	0.830	0.835	0.820
	Min,Max	0.45,1.58	0.47,1.42	0.45,1.58
High Sensitivity CRP (mg/dL), W0	Mean(SD)	0.0676(0.0940)	0.0516(0.0563)	0.0887(0.1254)
	Median	0.0330	0.0265	0.0520
	Min,Max	0.002,0.500	0.002,0.268	0.002,0.500
High Sensitivity CRP Category	< 0.1 mg/dL	87(79.8)	51(82.3)	36(76.6)
	0.1 mg/dL <=	22(20.2)	11(17.7)	11(23.4)

表 2.7.3-9 人口統計学的データ及び他の基準値（FAS）（K-924-03）（続き）

Demographics		Total (N =109)	K-924 LD (N = 62)	K-924 HD (N = 47)
Lathosterol (mg/L), W0	Mean(SD)	1.756(0.931)	1.723(0.808)	1.801(1.080)
	Median	1.600	1.660	1.540
	Min,Max	0.20,5.95	0.32,4.47	0.20,5.95
Lathosterol (<Med., >=Med.)	<Med.	52(47.7)	26(41.9)	26(55.3)
	>=Med.	57(52.3)	36(58.1)	21(44.7)
Beta-sitosterol (mg/L), W0	Mean(SD)	3.491(1.696)	3.645(1.794)	3.289(1.553)
	Median	3.120	3.265	3.030
	Min,Max	1.21,11.60	1.21,11.60	1.22,7.85
Beta-sitosterol (<Med., >=Med.)	<Med.	54(49.5)	28(45.2)	26(55.3)
	>=Med.	55(50.5)	34(54.8)	21(44.7)
Campesterol (mg/L), W0	Mean(SD)	6.492(3.426)	6.756(3.451)	6.144(3.397)
	Median	5.870	5.935	5.660
	Min,Max	1.88,21.40	1.88,21.40	2.03,16.00
Campesterol (<Med., >=Med.)	<Med.	54(49.5)	29(46.8)	25(53.2)
	>=Med.	55(50.5)	33(53.2)	22(46.8)
Glucose (mg/dL), BL	Mean(SD)	113.6(17.8)	113.2(18.5)	114.1(17.1)
	Median	111.5	111.8	111.0
	Min,Max	83,163	86,154	83,163
Hemoglobin A1C (%), BL	Mean(SD)	6.39(0.72)	6.39(0.74)	6.40(0.71)
	Median	6.25	6.20	6.40
	Min,Max	5.2,8.0	5.2,7.9	5.2,8.0
Systolic Blood Pressure (mmHg), BL	Mean(SD)	130.1(14.1)	129.9(14.3)	130.3(13.9)
	Median	131.0	130.8	131.5
	Min,Max	94,161	94,155	99,161
Diastolic Blood Pressure (mmHg), BL	Mean(SD)	76.9(10.9)	77.3(11.4)	76.3(10.4)
	Median	77.0	77.0	75.0
	Min,Max	45,98	45,98	57,97
FIB4 index, SC	Mean(SD)	1.348(0.550)	1.362(0.542)	1.330(0.565)
	Median	1.246	1.270	1.246
	Min,Max	0.39,3.58	0.54,3.20	0.39,3.58
FIB4 index Category	< 1.3	58(53.2)	31(50.0)	27(57.4)
	1.3 <=	51(46.8)	31(50.0)	20(42.6)

カテゴリカルデータ: 該当被験者数（%）で表示、SC: スクリーニング検査時、BL: ベースライン、W0: 治療期 0 週時、N: 被験者数、LDL Cholesterol Friedewald：Friedewald 式で算出（ただし、TG が 400 mg/dL 以上の場合は、直接法の値を代入）、LDL Cholesterol：直接法

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 11.2-1 より引用

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 LDL-C（Friedewald 式）

(1) ベースラインからの変化率

1) 第 III 相検証試験（K-924-02）

主要評価項目である治療期 12 週時における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率について、MMRM により本剤 HD 群の PS 4 mg 群に対する優越性、本剤 LD 群の PS 2 mg 群に対する優越性、及び本剤 HD 群の LDL-C のベースラインからの変化率が本剤 LD 群

の LDL-C のベースラインからの変化率を下回ることを検討した。このモデルでは投与群、評価時点、投与群と評価時点との交互作用、割付時の層別因子である JAS2017 に基づくカテゴリー分類を固定効果、LDL-C のベースライン値を共変量とし、無構造の分散共分散構造を用いた。自由度の推定には、Kenward-Roger の方法を用いた。MMRM により検討した結果を表 2.7.3-10 に、各評価時点の LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率の推移を図 2.7.3-3 に示した。

治療期 12 週時における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率について、最小二乗平均の差は本剤 LD 群と PS 2 mg 群で-11.942%（95%CI -15.159%～-8.726% ; p≤0.001）、本剤 HD 群と PS 4 mg 群では-12.690%（95%CI -15.932%～-9.449% ; p ≤ 0.001）であり、いずれも統計学的な有意差が認められた。また、本剤 HD 群の本剤 LD 群との最小二乗平均の差は-6.420%（95%CI -9.642%～-3.197%）であり、本剤 HD 群の変化率は本剤 LD 群の変化率を下回っていた。

各評価時点の、LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率は、治療期 4 週から 12 週まで、全ての投与群でベースラインと比較して統計学的に有意な低下が認められた。

表 2.7.3-10 治療期 12 週時の LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率（MMRM）（K-924-02）

		PS 2 mg	PS 4 mg	K-924 LD	K-924 HD
Baseline (mg/dL)	Mean(SD)	166.18(19.11)	162.14(21.94)	168.92(19.88)	167.01(19.51)
Week12 (mg/dL)	Mean(SD)	100.24(15.61)	88.73(16.92)	81.48(21.18)	69.99(14.16)
% Change	Mean(SD)	-39.48(8.32)	-44.82(10.77)	-51.67(11.32)	-57.74(9.48)
	LS Means(SE)	-39.481(1.154)	-45.152(1.161)	-51.423(1.157)	-57.843(1.162)
	95%CI	-41.752 , -37.209	-47.439 , -42.866	-53.700 , -49.146	-60.130 , -55.556
Differences of				vs PS 2 mg	vs PS 4 mg
LS Means	Estimate			-11.942	-12.690
	95%CI			-15.159 , -8.726	-15.932 , -9.449
	p-value[a]			0.000**	0.000**
					vs K-924 LD
	Estimate				-6.420
	95%CI				-9.642 , -3.197
	p-value[a]				0.000**[b]

a: Model (MMRM): 投与群、評価時点、投与群と評価時点との交互作用、割付時の層別因子である JAS2017 に基づくカテゴリー分類を固定効果、LDL-C のベースライン値を共変量とした解析モデル。Week4、Week8 では各群 72 名、Week12 では PS 2 mg 群、PS 4 mg 群、本剤 LD 群は 72 名、本剤 HD 群 70 名の被験者のデータが解析モデルに含まれる。

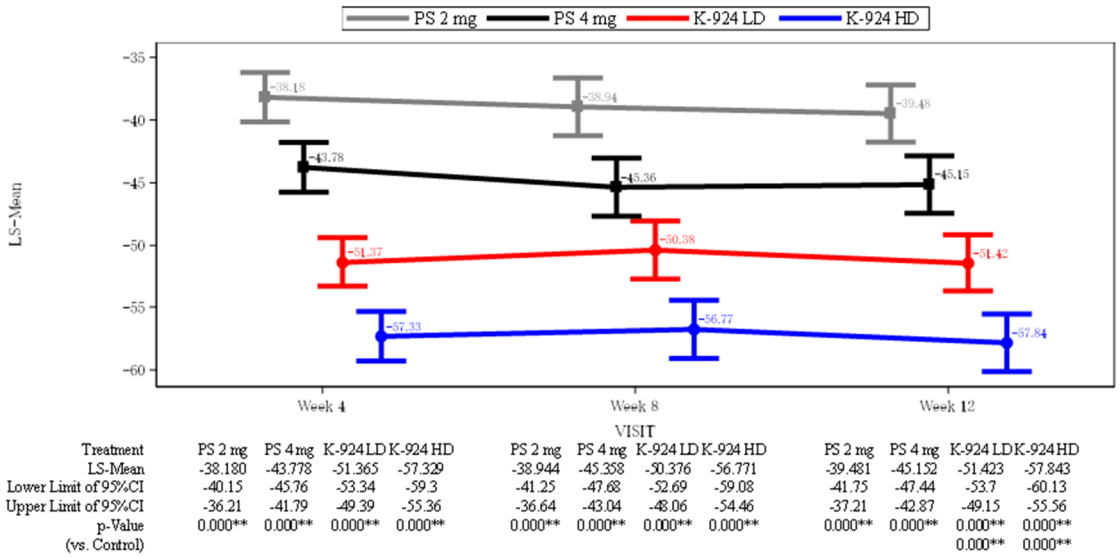
b: 副次的解析

p-value(** : p ≤ 0.01、* : p ≤ 0.05)

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 表 11.4-1 より引用



Treatment	PS 2 mg	PS 4 mg	K-924 LD	K-924 HD	PS 2 mg	PS 4 mg	K-924 LD	K-924 HD	PS 2 mg	PS 4 mg	K-924 LD	K-924 HD
LS-Mean	-38.180	-43.778	-51.365	-57.329	-38.944	-45.358	-50.376	-56.771	-39.481	-45.152	-51.423	-57.843
Lower Limit of 95%CI	-40.15	-45.76	-53.34	-59.3	-41.25	-47.68	-52.69	-59.08	-41.75	-47.44	-53.7	-60.13
Upper Limit of 95%CI	-36.21	-41.79	-49.39	-55.36	-36.64	-43.04	-48.06	-54.46	-37.21	-42.87	-49.15	-55.56
p-Value (vs. Control)	0.000**	0.000**	0.000**	0.000**	0.000**	0.000**	0.000**	0.000**	0.000**	0.000**	0.000**	0.000**

Model (MMRM): 投与群、評価時点、投与群と評価時点との交互作用、割付時の層別因子である JAS2017 に基づくカテゴリー分類を固定効果、LDL-C のベースライン値を共変量とした解析モデル。Week4、Week8 では各群 72 名、Week12 では PS 2 mg 群、PS 4 mg 群、本剤 LD 群は 72 名、本剤 HD 群 70 名の被験者のデータが解析モデルに含まれる。

p-value (** : $p \leq 0.01$、* : $p \leq 0.05$)

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 図 11.4-1 より引用

図 2.7.3-3 各評価時点における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率の推移（MMRM）（K-924-02）

2) 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）

本試験では、治療期 52 週又は中止時を最終評価時（LOCF）として解析を行った。

ピタバスタチンカルシウム 2 mg 又は 4 mg 投与で効果不十分の高コレステロール血症患者を対象に、ピタバスタチンカルシウム 2 mg 又は 4 mg 投与から、それぞれ本剤 LD 又は本剤 HD 投与に切り替えた時の有効性を評価した。

LDL-C（Friedewald 式）の測定値、ベースラインからの変化量及び変化率の結果を表 2.7.3-11、図 2.7.3-4、図 2.7.3-5 に示した。

最終評価時における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率（平均値 ± 標準偏差）は、本剤投与例全体-30.28 ± 14.30%、本剤 LD 群-29.50 ± 11.71%、本剤 HD 群-31.32 ± 17.20%であり、いずれも統計学的に有意な低下が認められた（1 標本 t 検定; $p \leq 0.001$）。また、治療期 4 週から 52 週までの各評価時点では、本剤投与例全体-26.68 ± 15.52%～-30.38 ± 14.48%、本剤 LD 群-25.55 ± 14.45%～-30.62 ± 11.13%、本剤 HD 群-26.93 ± 15.16%～-

31.33 ± 17.39%であり、いずれの評価時点でも統計学的に有意な低下が認められ（1 標本 t 検定; $p \leq 0.001$）、その効果は持続した。

表 2.7.3-11 各評価時点における LDL-C（Friedewald 式）の測定値及びベースラインからの変化率、変化量（FAS）（K-924-03）

			Baseline	Value	Change from Baseline	Percent Change from Baseline(%)		
Visit	Treatment	N[a]	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	95%CI	p
Week4	Total	98	137.88(37.23)	97.47(33.97)	-40.41(24.90)	-29.00(13.11)	-31.63,-26.37	0.000**
	K-924 LD	55	136.71(31.71)	93.60(20.82)	-43.11(22.72)	-30.62(11.13)	-33.63,-27.61	0.000**
	K-924 HD	43	139.37(43.65)	102.42(45.43)	-36.96(27.32)	-26.93(15.16)	-31.59,-22.26	0.000**
Week12	Total	107	133.99(38.11)	95.45(38.31)	-38.54(27.39)	-28.60(14.06)	-31.29,-25.90	0.000**
	K-924 LD	61	132.68(33.14)	91.67(22.15)	-41.01(24.48)	-29.81(12.05)	-32.90,-26.73	0.000**
	K-924 HD	46	135.73(44.17)	100.47(52.52)	-35.26(30.79)	-26.98(16.35)	-31.84,-22.13	0.000**
Week24	Total	106	133.95(38.29)	96.44(35.24)	-37.52(26.78)	-27.40(14.44)	-30.18,-24.62	0.000**
	K-924 LD	60	132.59(33.41)	94.38(21.10)	-38.22(25.52)	-27.33(13.31)	-30.77,-23.89	0.000**
	K-924 HD	46	135.73(44.17)	99.13(47.97)	-36.61(28.59)	-27.50(15.94)	-32.24,-22.77	0.000**
Week32	Total	107	133.99(38.11)	95.40(25.20)	-38.59(33.76)	-26.68(15.52)	-29.65,-23.70	0.000**
	K-924 LD	61	132.68(33.14)	96.68(22.57)	-36.00(26.00)	-25.55(14.45)	-29.25,-21.85	0.000**
	K-924 HD	46	135.73(44.17)	93.71(28.49)	-42.02(41.98)	-28.17(16.88)	-33.18,-23.16	0.000**
Week40	Total	106	133.95(38.29)	92.22(26.30)	-41.74(29.28)	-29.61(14.18)	-32.34,-26.87	0.000**
	K-924 LD	60	132.59(33.41)	92.08(21.75)	-40.51(24.58)	-29.38(12.25)	-32.55,-26.22	0.000**
	K-924 HD	46	135.73(44.17)	92.40(31.52)	-43.34(34.69)	-29.90(16.50)	-34.80,-24.99	0.000**
Week52	Total	106	133.95(38.29)	90.77(23.87)	-43.18(33.34)	-30.38(14.48)	-33.17,-27.59	0.000**
	K-924 LD	60	132.59(33.41)	92.00(21.98)	-40.60(24.01)	-29.64(11.88)	-32.71,-26.58	0.000**
	K-924 HD	46	135.73(44.17)	89.17(26.29)	-46.56(42.63)	-31.33(17.39)	-36.50,-26.17	0.000**
Week52	Total	109	134.38(37.90)	91.28(23.81)	-43.10(32.89)	-30.28(14.30)	-33.00,-27.57	0.000**
(LOCF)	K-924 LD	62	133.26(33.18)	92.73(22.08)	-40.53(23.63)	-29.50(11.71)	-32.47,-26.52	0.000**
	K-924 HD	47	135.85(43.70)	89.35(26.03)	-46.50(42.16)	-31.32(17.20)	-36.37,-26.27	0.000**

N: 被験者数

Test: one sample t-test

a: The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

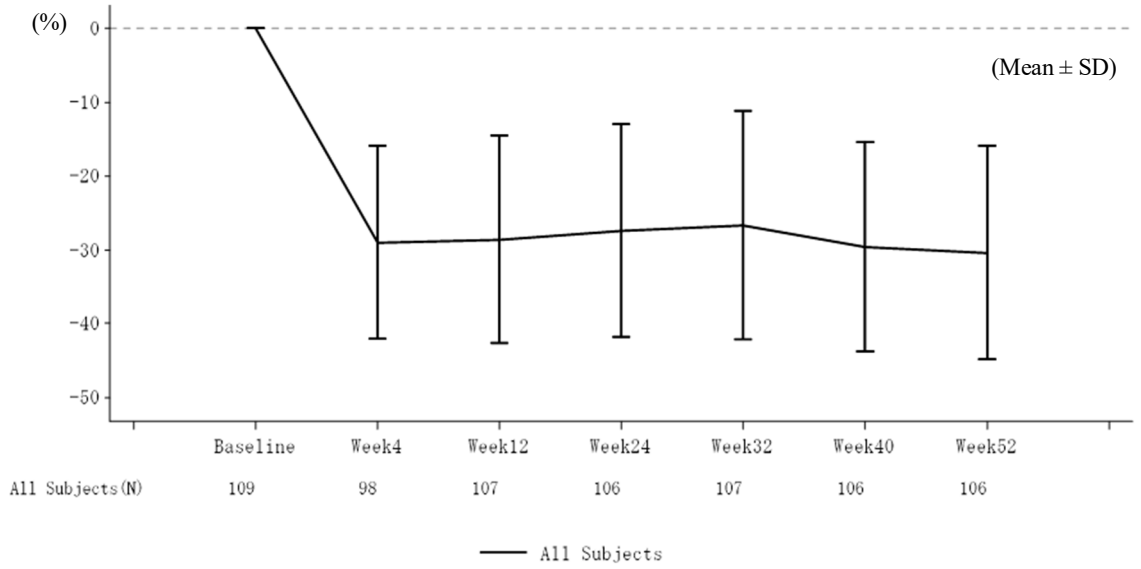
LOCF: Last Observation Carried Forward

p-value(** : $p \leq 0.01$、* : $p \leq 0.05$)

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

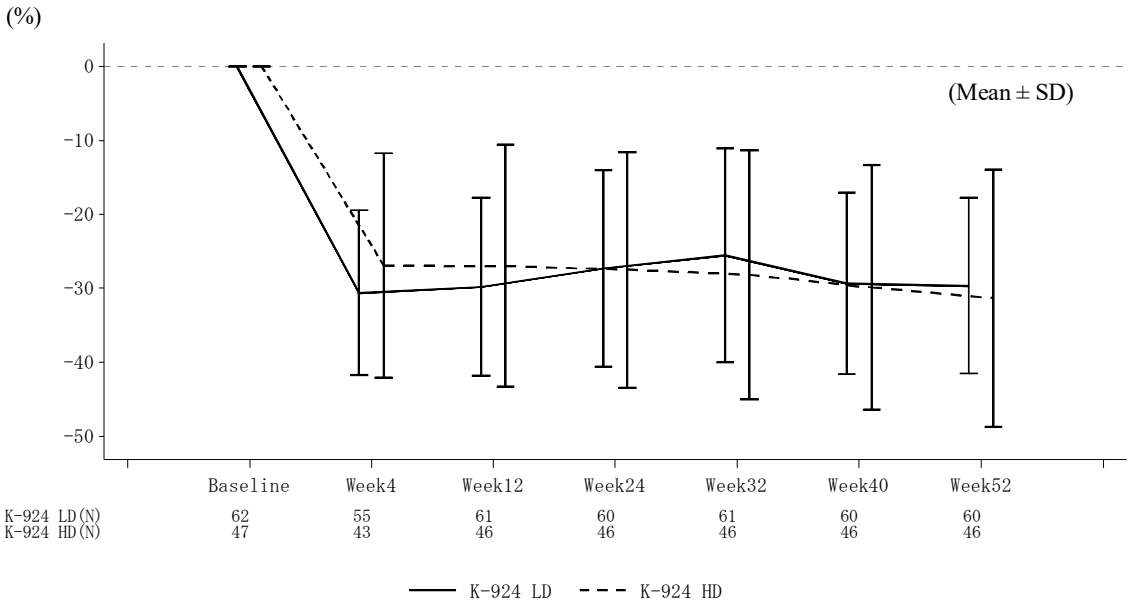
K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 11.4-1 より引用



K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 図 11.4-1 より引用

図 2.7.3-4 各評価時点における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率の推移（本剤投与例全体）（K-924-03）



K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠
K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠
K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 図 11.4-2 より引用

図 2.7.3-5 各評価時点における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率の推移（本剤 LD 群及び本剤 HD 群）（K-924-03）

本治験では、治療期 24 週以降本剤 LD 群については本剤 HD への増量、本剤 HD 群については他の脂質異常症治療薬の追加を可能としていたことから、割付時から最終評価時までを通して本剤 LD 群であった集団（治療期 24 週以降に本剤 HD に用量変更した症例を除いた集団）、割付時から最終評価時までを通して本剤 HD 群であった集団（治療期 24 週以降に脂質異常症治療薬を追加した症例を除いた集団）を部分集団として、最終評価時の LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率について検討し、その結果を表 2.7.3-12 に示した。

割付時から最終評価時までを通して本剤 LD 群であった集団（治療期 24 週以降に本剤 HD に用量変更した症例を除いた集団）及び割付時から最終評価時までを通して本剤 HD 群であった集団（治療期 24 週以降に脂質異常症治療薬を追加した症例を除いた集団）の最終評価時における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率は、-28.86 ± 11.80%及び-29.06 ± 14.45%であり、本剤投与例全体、本剤 LD 群、本剤 HD 群と比較して大きな違いは認めなかった。

表 2.7.3-12 治療期 24 週以降に治験薬の用量変更又は脂質異常症治療薬を追加した被験者を除いた集団の最終評価時の LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率

Category	Arm	N[a]	Baseline Mean(SD)	Week52(LOCF) Mean(SD)	% Change Mean(SD)	p
Subjects taking K-924 LD from the beginning to the end of the study (Exclude subjects who changed the dose from K-924 LD to K-924 HD)						
Yes	K-924 LD	56	133.24(31.92)	93.71(22.29)	-28.86(11.80)	0.000**
Subjects taking K-924 HD from the beginning to the end of the study (Exclude concomitant use of other antihyperlipidemic drug)						
Yes	K-924 HD	44	128.50(32.27)	89.65(24.41)	-29.06(14.45)	0.000**

N: 被験者数

Test: one sample t-test

a: The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

LOCF: Last Observation Carried Forward

p-value(** : p ≤ 0.01、* : p ≤ 0.05)

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 11.4-2 より引用

(2) 脂質管理目標値の到達率

1) 第 III 相検証試験（K-924-02）

治療期 12 週時における LDL-C（Friedewald 式）の脂質管理目標値の到達率を表 2.7.3-13 に示した。

治療期 12 週時における LDL-C（Friedewald 式）の脂質管理目標値の到達率は、PS 2 mg 群で 100.0%、PS 4 mg 群で 98.6%、本剤 LD 群で 97.2%、本剤 HD 群で 100.0%であり、本剤 LD 群と PS 2 mg 群及び本剤 HD 群と PS 4 mg 群の群間比較では、統計学的な有意差は認められなかった。

表 2.7.3-13 治療期 12 週時における LDL-C（Friedewald 式）の脂質管理目標値の到達率（K-924-02）

	PS 2 mg (N=72)	PS 4 mg (N=72)	K-924 LD (N=72)	K-924 HD (N=70)
Number of responders (%)	72(100.0)	71(98.6)	70(97.2)	70(100.0)
95%CI	95.0,100.0	92.5,100.0	90.3,99.7	94.9,100.0
			vs PS 2 mg	vs PS 4 mg
Dif. of %			-2.8	1.4
95%CI			-6.6,1.0	-1.3,4.1
p-value[a]			0.497	1.000

N: 治療期 12 週時の LDL-C（Friedewald 式）を有する被験者数
a: Fisher's exact test
K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠
K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠
K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 表 11.4-6 より引用

2) 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）

最終評価時を含む各評価時点における LDL-C（Friedewald 式）の脂質管理目標値の到達率を表 2.7.3-14 に示した。

最終評価時における本剤投与例全体での LDL-C（Friedewald 式）の脂質管理目標値の到達率は、88.1%であった。また、治療期 4 週から 52 週までの到達率は 83.2%～88.7%であった。

表 2.7.3-14 各評価時点における LDL-C（Friedewald 式）の脂質管理目標値の到達率（K-924-03）

	Total			K-924 LD			K-924 HD		
Visit	N	n（%）	95%CI	N	n（%）	95%CI	N	n（%）	95%CI
Week4	98	86(87.8)	79.6,93.5	55	50(90.9)	80.0,97.0	43	36(83.7)	69.3,93.2
Week12	107	92(86.0)	77.9,91.9	61	56(91.8)	81.9,97.3	46	36(78.3)	63.6,89.1
Week24	106	90(84.9)	76.6,91.1	60	53(88.3)	77.4,95.2	46	37(80.4)	66.1,90.6
Week32	107	89(83.2)	74.7,89.7	61	53(86.9)	75.8,94.2	46	36(78.3)	63.6,89.1
Week40	106	92(86.8)	78.8,92.6	60	55(91.7)	81.6,97.2	46	37(80.4)	66.1,90.6
Week52	106	94(88.7)	81.1,94.0	60	55(91.7)	81.6,97.2	46	39(84.8)	71.1,93.7
Week52(LOCF)	109	96(88.1)	80.5,93.5	62	56(90.3)	80.1,96.4	47	40(85.1)	71.7,93.8

N: 被験者数
LOCF: Last Observation Carried Forward
K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠
K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠
K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 11.4-5 より引用

(3) 用量変更を行った被験者の割合及び変化率

第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）

治療期 24 週以降に本剤 LD から本剤 HD へと用量変更を行った被験者の用量変更開始時をベースラインとした最終評価時における LDL-C（Friedewald 式）の変化率を算出し、表 2.7.3-15 に示した。

治療期 24 週以降に本剤 LD から本剤 HD へ用量変更を行った被験者は、本剤 LD 群 62 名中 6 名（9.7%）であった。

治療期 24 週以降時に治験薬を本剤 LD から本剤 HD へ用量変更した 6 名の用量変更開始時をベースラインとした最終評価時における LDL-C（Friedewald 式）の変化率は-13.77 ± 11.44%であった。

表 2.7.3-15 本剤 LD から本剤 HD へ用量変更を行った前後の LDL-C（Friedewald 式）の変化率（FAS）

N	Baseline Mean(SD)	Before up-titration Mean(SD)	After up-titration[a] Mean(SD)	Change from before to after up-titration[a] Mean(SD)	Percent Change from before to after up-titration（%）[a] Mean(SD)
6	133.43(47.16)	96.27(12.60)	83.63(19.33)	-12.63(10.37)	-13.77(11.44)

a: Week52(LOCF: Last Observation Carried Forward)

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 11.4-6 より引用

2.7.3.3.2.2 LDL-C（Friedewald 式）以外の脂質関連評価指標

(1) ベースラインからの変化率

1) 第 III 相検証試験（K-924-02）

治験終了時である治療期 12 週時の脂質関連評価指標のベースラインからの変化率について、LDL-C（直接法）、non-HDL-C、HDL-C（直接法）、TC（Cholesterol）、TG の MMRM による検討の結果を表 2.7.3-16、その他脂質関連評価指標の共分散分析による検討の結果を表 2.7.3-17 に示した。

LDL-C（直接法）、non-HDL-C 及び TC（Cholesterol）は、本剤 LD 群及び本剤 HD 群はそれぞれ PS 2 mg 群及び PS 4 mg 群に対し、治療期 12 週時のベースラインからの変化率が統計学的に有意に下回り、治療期 4 週から 12 週まで、全ての投与群でベースラインと比較して統計学的に有意な低下が認められた。HDL-C（直接法）は、本剤 LD 群と PS 2 mg 群及び本剤 HD 群と PS 4 mg 群の群間比較で統計学的な有意差は認められず、治療期 4 週から 12 週まで全ての投与群でベースラインと比較して統計学的に有意な上昇が認められた。TG は、本剤 LD 群は PS 2 mg 群に対し、治療期 12 週時のベースラインからの変化率が統計学的に有意に下回ったが、本剤 HD 群と PS 4 mg 群の群間比較では統計学的な有意差は認められなかった。また、治療期 4 週から 12 週まで、全ての投与群でベースラインと比較して統計学的に有意な低下が認められた。

その他の脂質関連評価指標の治療期 12 週時のベースラインからの変化率について、RLP-C（直接法）、ApoB、ApoCII、ApoCIII、ApoE、Lathosterol 及び Lp(a)は全ての投与群で、ApoB48 は本剤 HD 群のみで、Sitosterol（Beta-sitosterol）及び Campesterol は本剤 LD 群及び本剤 HD 群で統計学的に有意なベースラインからの低下を認めた。また、ApoAI は PS 2 mg 群及び本剤 LD 群で、Apo AII は PS 2 mg 群、PS 4 mg 群及び本剤 HD 群で統計学的に有意なベースラ

インからの上昇を認めた。FFA はいずれの投与群でもベースラインからの有意な変化を認めなかった。

本剤 LD 群で PS 2 mg 群に対し変化率が統計学的に有意に下回った項目は、RLP-C（直接法）、ApoAII、ApoB、ApoB48、ApoCII、ApoCIII、Sitosterol（Beta-sitosterol）及び Campesterol であった。本剤 HD 群で PS 4 mg 群に対し変化率が統計学的に有意に下回った項目は RLP-C（直接法）、ApoB、ApoB48、ApoCII、Sitosterol（Beta-sitosterol）及び Campesterol であった。Lathosterol は本剤 LD 群及び本剤 HD 群でそれぞれ PS 2 mg 群及び PS 4 mg 群に対し、変化率が統計学的に有意に上回った。

表 2.7.3-16 治療期 12 週時の脂質関連評価指標のベースラインからの変化率（MMRM）（K-924-02）

Treatment	Baseline Mean(SD)	Week12 Mean(SD)	% Change LS Means(SE)	Differences of LS Means	Estimate	95% CI	p-value
LDL Cholesterol (mg/dL)							
PS 2 mg	165.5(19.7)	100.3(16.4)	-39.246 (1.199)	K-924 LD - PS 2 mg	-13.219	-16.568 , -9.870	0.000**
PS 4 mg	161.8(21.2)	87.4(17.4)	-45.756 (1.207)	K-924 HD - PS 4 mg	-13.872	-17.236 , -10.508	0.000**
K-924 LD	170.1(19.8)	80.2(20.5)	-52.465 (1.205)	K-924 HD - K-924 LD	-7.164	-10.513 , -3.814	0.000**
K-924 HD	166.6(18.4)	67.2(15.4)	-59.628 (1.205)				
Non-HDL Cholesterol (mg/dL)							
PS 2 mg	189.6(22.1)	119.4(19.6)	-37.033 (1.118)	K-924 LD - PS 2 mg	-11.105	-14.240 , -7.971	0.000**
PS 4 mg	185.8(23.6)	106.6(19.6)	-42.315 (1.126)	K-924 HD - PS 4 mg	-12.198	-15.332 , -9.064	0.000**
K-924 LD	197.5(22.0)	101.8(21.6)	-48.138 (1.128)	K-924 HD - K-924 LD	-6.374	-9.505 , -3.242	0.000**
K-924 HD	191.3(19.9)	87.1(17.6)	-54.512 (1.124)				
HDL Cholesterol (mg/dL)							
PS 2 mg	57.3(17.2)	60.7(16.9)	6.626(1.241)	K-924 LD - PS 2 mg	2.243	-1.210 , 5.697	0.202
PS 4 mg	58.8(15.5)	61.4(16.3)	5.030(1.241)	K-924 HD - PS 4 mg	1.376	-2.091 , 4.844	0.435
K-924 LD	57.7(14.5)	62.2(14.3)	8.869(1.241)	K-924 HD - K-924 LD	-2.463	-5.933 , 1.007	0.163
K-924 HD	59.7(15.6)	62.7(15.1)	6.406(1.251)				
Cholesterol (mg/dL)							
PS 2 mg	246.9(26.1)	180.1(22.2)	-27.081(0.897)	K-924 LD - PS 2 mg	-8.247	-10.757 , -5.737	0.000**
PS 4 mg	244.6(26.0)	168.0(20.9)	-31.184(0.900)	K-924 HD - PS 4 mg	-9.109	-11.622 , -6.595	0.000**
K-924 LD	255.2(23.2)	164.0(24.7)	-35.328(0.901)	K-924 HD - K-924 LD	-4.965	-7.467 , -2.462	0.000**
K-924 HD	251.0(24.8)	149.8(20.8)	-40.292(0.901)				
Triglycerides (mg/dL)							
PS 2 mg	119.3(71.2)	95.4(44.9)	-15.369(2.720)	K-924 LD - PS 2 mg	-7.863	-15.477 , -0.249	0.043*
PS 4 mg	118.6(57.5)	89.4(41.9)	-21.860(2.721)	K-924 HD - PS 4 mg	-4.154	-11.762 , 3.454	0.283
K-924 LD	144.4(75.3)	103.1(61.4)	-23.232(2.736)	K-924 HD - K-924 LD	-2.782	-10.425 , 4.862	0.474
K-924 HD	122.9(63.1)	85.8(41.5)	-26.014(2.748)				

Model (MMRM): 投与群、評価時点、投与群と評価時点との交互作用、割付時の層別因子である JAS2017 に基づくカテゴリー分類を固定効果、LDL-C のベースライン値を共変量とした解析モデル。Week4、Week8 では各群 72 名、Week12 では PS 2 mg 群、PS 4 mg 群、本剤 LD 群は 72 名、本剤 HD 群 70 名の被験者のデータが解析モデルに含まれる。 p-value(**：$p \leq 0.01$、*：$p \leq 0.05$)

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠 K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 表 11.4-2 から引用

表 2.7.3-17 治療期 12 週時の脂質関連評価指標のベースラインからの変化率（共分散分析）（K-924-02）

Treatment	Baseline		Week12		% Change	Differences of LS Means			
	N	Mean(SD)	N	Mean(SD)	LS Means(SE)		Estimate	95%CI	p-value
RLP Cholesterol (mg/dL)									
PS 2 mg	72	7.61(6.41)	72	3.31(2.01)	-51.063(2.757)	K-924 LD - PS 2 mg	-8.394	-16.099 , -0.688	0.033*
PS 4 mg	72	7.27(3.76)	72	2.83(1.74)	-58.193(2.762)	K-924 HD - PS 4 mg	-12.030	-19.765 , -4.295	0.002**
K-924 LD	72	8.99(5.11)	72	3.44(2.97)	-59.457(2.770)	K-924 HD - K-924 LD	-10.766	-18.512 , -3.020	0.007**
K-924 HD	72	7.92(4.43)	70	2.37(2.00)	-70.223(2.795)				
Free Fatty Acid (mEq/L)									
PS 2 mg	72	0.530(0.204)	72	0.497(0.188)	0.929(4.267)	K-924 LD - PS 2 mg	2.952	-8.942 , 14.846	0.626
PS 4 mg	72	0.540(0.221)	72	0.491(0.232)	-1.266(4.268)	K-924 HD - PS 4 mg	4.854	-7.110 , 16.817	0.425
K-924 LD	72	0.499(0.189)	72	0.495(0.180)	3.881(4.275)	K-924 HD - K-924 LD	-0.294	-12.281 , 11.693	0.962
K-924 HD	72	0.534(0.214)	70	0.488(0.185)	3.587(4.329)				
Apolipoprotein A1 (mg/dL)									
PS 2 mg	71	144.2(25.7)	71	147.3(23.8)	2.406(0.927)	K-924 LD - PS 2 mg	0.478	-2.094 , 3.050	0.715
PS 4 mg	72	145.8(20.2)	72	147.1(22.1)	0.870(0.919)	K-924 HD - PS 4 mg	0.221	-2.358 , 2.800	0.866
K-924 LD	72	148.3(21.2)	72	151.8(21.3)	2.884(0.919)	K-924 HD - K-924 LD	-1.792	-4.369 , 0.784	0.172
K-924 HD	72	148.6(21.6)	70	149.2(20.2)	1.092(0.933)				
Apolipoprotein AII (mg/dL)									
PS 2 mg	71	32.79(5.96)	71	34.83(7.02)	6.200(1.496)	K-924 LD - PS 2 mg	-4.798	-8.964 , -0.632	0.024*
PS 4 mg	72	33.34(5.40)	72	34.94(6.90)	4.773(1.482)	K-924 HD - PS 4 mg	-1.057	-5.211 , 3.098	0.617
K-924 LD	72	34.76(6.22)	72	34.99(7.03)	1.403(1.487)	K-924 HD - K-924 LD	2.314	-1.845 , 6.473	0.274
K-924 HD	72	33.70(6.20)	70	34.77(6.15)	3.717(1.503)				
Apolipoprotein B (mg/dL)									
PS 2 mg	71	107.6(12.7)	71	77.2(11.7)	-28.126(1.158)	K-924 LD - PS 2 mg	-9.760	-12.995 , -6.524	0.000**
PS 4 mg	72	106.0(13.5)	72	70.5(12.6)	-33.508(1.155)	K-924 HD - PS 4 mg	-10.616	-13.847 , -7.386	0.000**
K-924 LD	72	111.7(12.2)	72	68.5(12.4)	-37.886(1.161)	K-924 HD - K-924 LD	-6.239	-9.479 , -2.998	0.000**
K-924 HD	72	107.7(10.5)	70	60.3(11.1)	-44.124(1.166)				
Apolipoprotein B48 (mg/L)									
PS 2 mg	71	7.871(6.110)	70	8.526(7.261)	11.378(5.950)	K-924 LD - PS 2 mg	-20.488	-37.363 , -3.614	0.018*
PS 4 mg	68	8.184(6.159)	68	7.275(6.203)	-0.156(6.034)	K-924 HD - PS 4 mg	-18.372	-35.374 , -1.369	0.034*
K-924 LD	67	9.571(7.628)	66	7.529(5.800)	-9.111(6.148)	K-924 HD - K-924 LD	-9.417	-26.611 , 7.778	0.282
K-924 HD	68	8.059(5.350)	65	5.796(5.131)	-18.527(6.177)				

表 2.7.3-17 治療期 12 週時の脂質関連評価指標のベースラインからの変化率（共分散分析）（K-924-02）（続き）

Treatment	Baseline		Week12		% Change	Differences of LS Means			
	N	Mean(SD)	N	Mean(SD)	LS Means(SE)		Estimate	95% CI	p-value
Apolipoprotein C2 (mg/dL)									
PS 2 mg	71	5.28(1.97)	71	4.43(1.63)	-15.235(2.103)	K-924 LD - PS 2 mg	-11.123	-17.023 , -5.224	0.000**
PS 4 mg	72	5.46(2.14)	72	4.53(1.81)	-16.066(2.082)	K-924 HD - PS 4 mg	-13.441	-19.274 , -7.608	0.000**
K-924 LD	72	6.45(3.12)	72	4.40(1.61)	-26.358(2.104)	K-924 HD - K-924 LD	-3.149	-9.016 , 2.718	0.292
K-924 HD	72	5.69(1.81)	70	3.98(1.49)	-29.507(2.109)				
Apolipoprotein CIII (mg/dL)									
PS 2 mg	71	11.24(3.56)	71	9.83(2.81)	-11.462(1.956)	K-924 LD - PS 2 mg	-7.659	-13.124 , -2.194	0.006**
PS 4 mg	72	11.28(3.41)	72	9.59(3.00)	-14.138(1.942)	K-924 HD - PS 4 mg	-3.888	-9.328 , 1.553	0.161
K-924 LD	72	12.63(4.35)	72	9.86(3.05)	-19.121(1.953)	K-924 HD - K-924 LD	1.095	-4.358 , 6.549	0.693
K-924 HD	72	11.73(2.91)	70	9.53(2.61)	-18.025(1.966)				
Apolipoprotein E (mg/dL)									
PS 2 mg	71	3.12(0.86)	71	2.21(0.56)	-28.076(1.745)	K-924 LD - PS 2 mg	-4.227	-9.095 , 0.642	0.089
PS 4 mg	72	3.12(0.84)	72	2.15(0.67)	-30.719(1.733)	K-924 HD - PS 4 mg	-4.131	-8.985 , 0.723	0.095
K-924 LD	72	3.42(1.03)	72	2.23(0.67)	-32.302(1.742)	K-924 HD - K-924 LD	-2.547	-7.425 , 2.330	0.305
K-924 HD	72	3.15(0.88)	70	2.03(0.71)	-34.850(1.756)				
Lathosterol (mg/L)									
PS 2 mg	72	3.508(1.542)	72	1.546(0.721)	-54.850(2.092)	K-924 LD - PS 2 mg	20.698	14.875 , 26.521	0.000**
PS 4 mg	72	3.616(1.570)	72	1.373(0.698)	-60.617(2.090)	K-924 HD - PS 4 mg	13.957	8.095 , 19.819	0.000**
K-924 LD	72	3.664(1.720)	72	2.233(1.122)	-34.152(2.091)	K-924 HD - K-924 LD	-12.508	-18.370 , -6.645	0.000**
K-924 HD	72	3.616(1.403)	70	1.831(0.660)	-46.660(2.121)				
Beta-sitosterol (mg/L)									
PS 2 mg	72	3.429(1.757)	72	3.182(1.509)	-3.186(2.041)	K-924 LD - PS 2 mg	-46.533	-52.220 , -40.846	0.000**
PS 4 mg	72	3.154(1.678)	72	3.025(1.501)	-0.922(2.045)	K-924 HD - PS 4 mg	-50.980	-56.707 , -45.253	0.000**
K-924 LD	72	3.702(2.560)	72	1.839(1.459)	-49.719(2.046)	K-924 HD - K-924 LD	-2.183	-7.915 , 3.549	0.454
K-924 HD	72	3.356(1.838)	70	1.591(0.965)	-51.902(2.070)				
Campesterol (mg/L)									
PS 2 mg	72	6.043(3.121)	72	5.598(2.765)	-3.741(2.076)	K-924 LD - PS 2 mg	-53.154	-58.939 , -47.368	0.000**
PS 4 mg	72	5.410(2.802)	72	5.173(2.546)	-1.970(2.083)	K-924 HD - PS 4 mg	-57.830	-63.658 , -52.001	0.000**
K-924 LD	72	6.494(4.403)	72	2.715(2.080)	-56.895(2.083)	K-924 HD - K-924 LD	-2.905	-8.739 , 2.929	0.328
K-924 HD	72	5.845(2.994)	70	2.322(1.385)	-59.800(2.106)				

表 2.7.3-17 治療期 12 週時の脂質関連評価指標のベースラインからの変化率（共分散分析）（K-924-02）（続き）

Treatment	Baseline		Week12		% Change	Differences of LS Means			
	N	Mean(SD)	N	Mean(SD)	LS Means(SE)		Estimate	95% CI	p-value
Lipoprotein-a (mg/dL)									
PS 2 mg	71	18.46(21.22)	71	17.20(22.32)	-15.340(3.681)	K-924 LD - PS 2 mg	-1.243	-11.452 , 8.966	0.811
PS 4 mg	72	17.38(14.33)	72	16.08(15.51)	-13.872(3.655)	K-924 HD - PS 4 mg	5.511	-4.737 , 15.759	0.291
K-924 LD	72	18.75(16.68)	72	17.40(19.11)	-16.582(3.654)	K-924 HD - K-924 LD	8.221	-2.028 , 18.471	0.115
K-924 HD	72	17.84(18.26)	70	17.89(20.52)	-8.361(3.707)				

N: number of patients in each time point

Model (共分散分析): Intercept, Baseline LDL-C, Risk Category of Arteriosclerosis, Treatment

p-value(**：$p \leq 0.01$、*：$p \leq 0.05$)

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 表 11.4-3 より引用

2)　第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）

最終評価時を含む各評価時点における脂質関連評価指標［LDL-C（直接法）、non-HDL-C、HDL-C（直接法）、TC（Cholesterol）、TG、RLP-C（直接法）、FFA、ApoAI、ApoAII、ApoB、ApoB48、ApoCII、ApoCIII、ApoE、Lathosterol、Sitosterol（Beta-sitosterol）、Campesterol、Lp(a)］の測定値、ベースラインからの変化率及び変化量を表 2.7.3-18 に示した。

最終評価時及び全評価時点における LDL-C（Friedewald 式）以外の脂質関連評価指標のベースラインからの変化率について、本剤投与例全体で統計学的に有意に低下した項目は LDL-C（直接法）、non-HDL-C、TC（Cholesterol）、TG、RLP-C（直接法）、ApoB、ApoCII、ApoCIII、ApoE、Sitosterol（Beta-sitosterol）及び Campesterol であり、統計学的に有意に増加した項目は HDL-C（直接法）及び Lathosterol であった。

表 2.7.3-18 各評価時点における脂質関連評価指標の測定値及びベースラインからの変化率、変化量（FAS）（K-924-03）

			Baseline	Value	Change from Baseline	Percent Change from Baseline（%）		
	Arm	N[a]	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	95%CI	p
LDL Cholesterol (mg/dL)								
Week4	Total	98	137.3(36.5)	94.5(33.4)	-42.8(25.6)	-30.76(13.58)	-33.48,-28.04	0.000**
	K-924 LD	55	135.9(31.0)	90.8(20.0)	-45.1(23.4)	-32.18(11.61)	-35.32,-29.05	0.000**
	K-924 HD	43	139.1(42.8)	99.4(45.0)	-39.7(28.2)	-28.94(15.70)	-33.78,-24.11	0.000**
Week12	Total	107	133.4(37.3)	94.6(37.9)	-38.8(28.2)	-28.73(14.78)	-31.56,-25.89	0.000**
	K-924 LD	61	131.9(32.0)	91.3(22.2)	-40.6(25.7)	-29.51(13.22)	-32.89,-26.12	0.000**
	K-924 HD	46	135.3(43.5)	98.9(52.0)	-36.3(31.3)	-27.69(16.71)	-32.65,-22.73	0.000**
Week24	Total	106	133.3(37.4)	95.3(34.7)	-37.9(27.4)	-27.69(14.60)	-30.50,-24.88	0.000**
	K-924 LD	60	131.7(32.3)	93.0(20.3)	-38.7(26.0)	-27.75(13.52)	-31.25,-24.26	0.000**
	K-924 HD	46	135.3(43.5)	98.3(47.5)	-37.0(29.4)	-27.61(16.07)	-32.38,-22.84	0.000**
Week32	Total	107	133.4(37.3)	92.2(23.9)	-41.2(34.2)	-28.68(15.65)	-31.68,-25.68	0.000**
	K-924 LD	61	131.9(32.0)	93.4(21.3)	-38.5(26.0)	-27.60(14.21)	-31.24,-23.96	0.000**
	K-924 HD	46	135.3(43.5)	90.5(27.2)	-44.7(42.7)	-30.12(17.44)	-35.30,-24.94	0.000**
Week40	Total	106	133.3(37.4)	90.9(24.7)	-42.4(29.6)	-30.02(14.10)	-32.74,-27.30	0.000**
	K-924 LD	60	131.7(32.3)	91.1(19.9)	-40.6(25.1)	-29.37(12.21)	-32.52,-26.21	0.000**
	K-924 HD	46	135.3(43.5)	90.5(30.1)	-44.8(34.8)	-30.87(16.35)	-35.73,-26.02	0.000**
Week52	Total	106	133.3(37.4)	89.5(23.0)	-43.7(33.4)	-30.86(14.51)	-33.66,-28.07	0.000**
	K-924 LD	60	131.7(32.3)	91.3(21.4)	-40.5(24.0)	-29.68(11.84)	-32.73,-26.62	0.000**
	K-924 HD	46	135.3(43.5)	87.3(25.1)	-48.0(42.6)	-32.41(17.42)	-37.58,-27.24	0.000**
Week52 (LOCF)	Total	109	133.8(37.1)	90.2(23.1)	-43.6(33.0)	-30.73(14.36)	-33.46,-28.00	0.000**
	K-924 LD	62	132.6(32.2)	92.2(21.7)	-40.3(23.7)	-29.45(11.73)	-32.43,-26.48	0.000**
	K-924 HD	47	135.4(43.1)	87.4(24.8)	-47.9(42.1)	-32.41(17.23)	-37.47,-27.35	0.000**

表 2.7.3-18 各評価時点における脂質関連評価指標の測定値及びベースラインからの変化率、変化量（FAS）（K-924-03）（続き）

			Baseline	Value	Change from Baseline	Percent Change from Baseline（%）		
	Arm	N[a]	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	95%CI	p
Non-HDLCholesterol (mg/dL)								
Week4	Total	98	163.1(39.1)	119.4(36.7)	-43.7(27.5)	-26.34(12.81)	-28.91,-23.77	0.000**
	K-924 LD	55	159.8(32.0)	113.4(21.6)	-46.4(24.2)	-28.16(10.90)	-31.11,-25.21	0.000**
	K-924 HD	43	167.3(46.7)	127.0(49.1)	-40.2(31.2)	-24.02(14.71)	-28.54,-19.49	0.000**
Week12	Total	107	159.1(39.3)	117.7(40.1)	-41.4(29.0)	-25.71(13.44)	-28.29,-23.13	0.000**
	K-924 LD	61	155.9(32.1)	113.4(24.1)	-42.5(25.9)	-26.35(11.95)	-29.41,-23.29	0.000**
	K-924 HD	46	163.3(47.3)	123.3(54.4)	-40.0(33.0)	-24.87(15.30)	-29.41,-20.32	0.000**
Week24	Total	106	158.9(39.4)	118.1(37.4)	-40.8(29.2)	-24.96(13.82)	-27.62,-22.29	0.000**
	K-924 LD	60	155.5(32.2)	114.2(21.5)	-41.3(27.0)	-25.26(12.94)	-28.60,-21.91	0.000**
	K-924 HD	46	163.3(47.3)	123.2(51.1)	-40.1(32.1)	-24.56(15.03)	-29.03,-20.10	0.000**
Week32	Total	107	159.1(39.3)	117.1(26.2)	-42.0(36.6)	-24.50(15.29)	-27.43,-21.57	0.000**
	K-924 LD	61	155.9(32.1)	117.0(23.4)	-38.9(27.3)	-23.73(13.82)	-27.27,-20.19	0.000**
	K-924 HD	46	163.3(47.3)	117.2(29.8)	-46.1(46.2)	-25.52(17.16)	-30.62,-20.43	0.000**
Week40	Total	106	158.9(39.4)	113.7(28.2)	-45.3(31.8)	-27.02(13.77)	-29.67,-24.37	0.000**
	K-924 LD	60	155.5(32.2)	112.6(21.6)	-42.9(26.8)	-26.38(12.37)	-29.58,-23.19	0.000**
	K-924 HD	46	163.3(47.3)	115.0(35.1)	-48.3(37.4)	-27.84(15.51)	-32.45,-23.24	0.000**
Week52	Total	106	158.9(39.4)	112.5(24.6)	-46.4(35.6)	-27.43(14.23)	-30.17,-24.69	0.000**
	K-924 LD	60	155.5(32.2)	111.5(23.0)	-44.1(25.4)	-27.47(11.79)	-30.51,-24.42	0.000**
	K-924 HD	46	163.3(47.3)	113.9(26.8)	-49.4(45.8)	-27.39(17.04)	-32.45,-22.33	0.000**
Week52	Total	109	159.7(39.3)	113.3(24.9)	-46.3(35.2)	-27.31(14.08)	-29.98,-24.64	0.000**
(LOCF)	K-924 LD	62	156.9(32.7)	112.9(23.9)	-44.0(25.1)	-27.25(11.69)	-30.22,-24.28	0.000**
	K-924 HD	47	163.3(46.8)	114.0(26.5)	-49.3(45.3)	-27.39(16.85)	-32.34,-22.44	0.000**

表 2.7.3-18 各評価時点における脂質関連評価指標の測定値及びベースラインからの変化率、変化量（FAS）（K-924-03）（続き）

			Baseline	Value	Change from Baseline	Percent Change from Baseline（%）		
	Arm	N[a]	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	95%CI	p
HDL Cholesterol (mg/dL)								
Week4	Total	98	55.5(14.6)	56.3(14.4)	0.8(4.6)	1.93(8.45)	0.24,3.62	0.026*
	K-924 LD	55	56.9(14.1)	57.8(13.0)	1.0(4.6)	2.44(8.18)	0.23,4.65	0.031*
	K-924 HD	43	53.8(15.3)	54.4(15.9)	0.6(4.8)	1.28(8.83)	-1.44,4.00	0.348
Week12	Total	107	55.1(14.5)	56.9(14.8)	1.8(5.1)	3.80(9.85)	1.91,5.69	0.000**
	K-924 LD	61	56.1(14.0)	57.2(13.6)	1.2(4.2)	2.75(8.03)	0.69,4.80	0.010**
	K-924 HD	46	53.9(15.1)	56.4(16.4)	2.6(6.1)	5.19(11.80)	1.69,8.69	0.005**
Week24	Total	106	55.3(14.4)	59.0(14.9)	3.8(5.5)	7.49(9.76)	5.61,9.36	0.000**
	K-924 LD	60	56.4(13.9)	60.3(14.6)	3.9(4.8)	7.47(8.38)	5.30,9.63	0.000**
	K-924 HD	46	53.9(15.1)	57.4(15.3)	3.6(6.4)	7.51(11.40)	4.13,10.90	0.000**
Week32	Total	107	55.1(14.5)	60.0(16.2)	4.9(6.8)	9.32(12.80)	6.87,11.77	0.000**
	K-924 LD	61	56.1(14.0)	61.3(15.5)	5.2(6.5)	9.94(13.14)	6.58,13.31	0.000**
	K-924 HD	46	53.9(15.1)	58.3(17.1)	4.4(7.3)	8.50(12.43)	4.81,12.19	0.000**
Week40	Total	106	55.3(14.4)	60.9(16.1)	5.6(7.2)	10.67(13.01)	8.17,13.18	0.000**
	K-924 LD	60	56.4(13.9)	61.3(15.0)	5.0(6.5)	9.39(11.41)	6.44,12.34	0.000**
	K-924 HD	46	53.9(15.1)	60.4(17.5)	6.5(8.0)	12.34(14.80)	7.95,16.74	0.000**
Week52	Total	106	55.3(14.4)	57.8(15.9)	2.5(7.1)	4.87(12.11)	2.53,7.20	0.000**
	K-924 LD	60	56.4(13.9)	60.1(16.4)	3.7(6.7)	6.62(11.05)	3.77,9.47	0.000**
	K-924 HD	46	53.9(15.1)	54.7(15.0)	0.9(7.3)	2.58(13.15)	-1.32,6.49	0.189
Week52	Total	109	55.0(14.4)	57.6(15.9)	2.6(7.3)	5.27(13.30)	2.74,7.79	0.000**
(LOCF)	K-924 LD	62	56.0(13.9)	60.1(16.1)	4.0(7.1)	7.52(13.06)	4.20,10.84	0.000**
	K-924 HD	47	53.6(15.0)	54.3(15.1)	0.8(7.3)	2.29(13.16)	-1.57,6.16	0.239

表 2.7.3-18 各評価時点における脂質関連評価指標の測定値及びベースラインからの変化率、変化量（FAS）（K-924-03）（続き）

			Baseline	Value	Change from Baseline	Percent Change from Baseline（%）		
	Arm	N[a]	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	95%CI	p
Cholesterol (mg/dL)								
Week4	Total	98	218.6(42.2)	175.7(40.0)	-42.9(26.8)	-19.30(9.91)	-21.29,-17.32	0.000**
	K-924 LD	55	216.7(37.2)	171.2(26.6)	-45.4(24.0)	-20.35(8.49)	-22.65,-18.06	0.000**
	K-924 HD	43	221.1(48.2)	181.5(52.2)	-39.6(30.1)	-17.97(11.44)	-21.49,-14.45	0.000**
Week12	Total	107	214.2(43.2)	174.6(43.1)	-39.6(29.3)	-18.13(10.69)	-20.18,-16.08	0.000**
	K-924 LD	61	212.0(38.2)	170.7(27.8)	-41.3(26.4)	-18.71(9.46)	-21.13,-16.29	0.000**
	K-924 HD	46	217.2(49.4)	179.7(57.4)	-37.4(33.0)	-17.37(12.21)	-20.99,-13.74	0.000**
Week24	Total	106	214.2(43.4)	177.2(40.1)	-37.0(28.6)	-16.66(10.67)	-18.71,-14.61	0.000**
	K-924 LD	60	211.9(38.5)	174.5(25.7)	-37.4(26.5)	-16.65(9.76)	-19.17,-14.13	0.000**
	K-924 HD	46	217.2(49.4)	180.6(53.4)	-36.5(31.4)	-16.67(11.86)	-20.19,-13.15	0.000**
Week32	Total	107	214.2(43.2)	177.1(29.9)	-37.1(35.5)	-16.01(12.20)	-18.34,-13.67	0.000**
	K-924 LD	61	212.0(38.2)	178.3(28.8)	-33.7(27.5)	-14.98(11.03)	-17.80,-12.16	0.000**
	K-924 HD	46	217.2(49.4)	175.5(31.5)	-41.7(43.8)	-17.37(13.60)	-21.40,-13.33	0.000**
Week40	Total	106	214.2(43.4)	174.5(31.5)	-39.6(31.1)	-17.39(10.95)	-19.50,-15.28	0.000**
	K-924 LD	60	211.9(38.5)	173.9(26.9)	-38.0(26.9)	-17.00(9.72)	-19.51,-14.49	0.000**
	K-924 HD	46	217.2(49.4)	175.4(36.9)	-41.8(36.0)	-17.90(12.46)	-21.60,-14.20	0.000**
Week52	Total	106	214.2(43.4)	170.3(29.8)	-43.9(35.2)	-19.37(11.43)	-21.57,-17.17	0.000**
	K-924 LD	60	211.9(38.5)	171.5(30.4)	-40.4(25.2)	-18.53(9.25)	-20.92,-16.14	0.000**
	K-924 HD	46	217.2(49.4)	168.6(29.3)	-48.6(45.0)	-20.46(13.80)	-24.55,-16.36	0.000**
Week52	Total	109	214.6(43.1)	171.0(30.1)	-43.7(35.0)	-19.25(11.41)	-21.42,-17.08	0.000**
(LOCF)	K-924 LD	62	212.9(38.6)	173.0(31.0)	-40.0(25.3)	-18.27(9.35)	-20.65,-15.90	0.000**
	K-924 HD	47	216.9(48.9)	168.3(29.0)	-48.6(44.5)	-20.54(13.66)	-24.55,-16.53	0.000**

表 2.7.3-18 各評価時点における脂質関連評価指標の測定値及びベースラインからの変化率、変化量（FAS）（K-924-03）（続き）

			Baseline	Value	Change from Baseline	Percent Change from Baseline（%）		
	Arm	N[a]	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	95%CI	p
Triglycerides (mg/dL)								
Week4	Total	98	127.0(58.5)	111.2(58.2)	-15.8(38.2)	-10.36(25.59)	-15.49,-5.23	0.000**
	K-924 LD	55	115.6(52.5)	99.1(45.7)	-16.5(36.3)	-11.33(24.34)	-17.91,-4.75	0.001**
	K-924 HD	43	141.5(63.0)	126.6(68.6)	-15.0(41.0)	-9.12(27.35)	-17.54,-0.70	0.034*
Week12	Total	107	126.4(56.7)	112.8(49.9)	-13.6(36.9)	-7.00(25.87)	-11.96,-2.04	0.006**
	K-924 LD	61	116.3(51.1)	108.8(45.4)	-7.5(35.3)	-2.87(24.59)	-9.17,3.43	0.366
	K-924 HD	46	139.7(61.4)	118.0(55.4)	-21.7(37.8)	-12.48(26.77)	-20.43,-4.53	0.003**
Week24	Total	106	125.6(56.3)	109.9(61.1)	-15.7(42.9)	-9.81(34.68)	-16.49,-3.13	0.004**
	K-924 LD	60	114.8(50.0)	99.2(50.7)	-15.6(36.2)	-11.51(24.98)	-17.97,-5.06	0.001**
	K-924 HD	46	139.7(61.4)	123.9(70.7)	-15.8(50.7)	-7.59(44.48)	-20.80,5.62	0.253
Week32	Total	107	126.4(56.7)	109.9(56.9)	-16.5(43.2)	-10.96(27.36)	-16.21,-5.72	0.000**
	K-924 LD	61	116.3(51.1)	101.6(47.1)	-14.7(37.5)	-10.53(24.29)	-16.75,-4.31	0.001**
	K-924 HD	46	139.7(61.4)	120.8(66.8)	-18.9(50.2)	-11.54(31.24)	-20.81,-2.26	0.016*
Week40	Total	106	125.6(56.3)	109.3(65.7)	-16.3(43.0)	-12.47(27.00)	-17.67,-7.27	0.000**
	K-924 LD	60	114.8(50.0)	102.7(52.7)	-12.1(40.5)	-9.08(27.65)	-16.22,-1.94	0.014*
	K-924 HD	46	139.7(61.4)	117.9(79.3)	-21.8(46.0)	-16.89(25.75)	-24.54,-9.25	0.000**
Week52	Total	106	125.6(56.3)	110.7(57.6)	-14.9(42.3)	-9.01(29.84)	-14.76,-3.27	0.002**
	K-924 LD	60	114.8(50.0)	97.3(45.6)	-17.5(40.0)	-11.62(27.63)	-18.75,-4.48	0.002**
	K-924 HD	46	139.7(61.4)	128.2(66.8)	-11.5(45.3)	-5.62(32.49)	-15.27,4.03	0.247
Week52	Total	109	127.2(57.0)	112.3(58.4)	-14.8(42.2)	-8.94(29.56)	-14.55,-3.33	0.002**
(LOCF)	K-924 LD	62	118.1(52.6)	100.7(49.2)	-17.4(40.2)	-11.44(27.45)	-18.41,-4.47	0.002**
	K-924 HD	47	139.1(60.8)	127.7(66.2)	-11.4(44.8)	-5.65(32.14)	-15.08,3.79	0.234

表 2.7.3-18 各評価時点における脂質関連評価指標の測定値及びベースラインからの変化率、変化量（FAS）（K-924-03）（続き）

			Baseline	Value	Change from Baseline	Percent Change from Baseline（%）		
	Arm	N[a]	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	95%CI	p
RLP Cholesterol (mg/dL)								
Week12	Total	107	6.25(3.73)	3.62(2.40)	-2.63(2.95)	-36.53(32.55)	-42.77,-30.29	0.000**
	K-924 LD	61	5.47(2.82)	3.36(1.88)	-2.11(2.31)	-33.82(29.31)	-41.33,-26.32	0.000**
	K-924 HD	46	7.28(4.51)	3.96(2.95)	-3.32(3.54)	-40.12(36.44)	-50.94,-29.30	0.000**
Week40	Total	106	6.20(3.72)	3.58(2.88)	-2.62(3.29)	-38.11(36.97)	-45.23,-30.99	0.000**
	K-924 LD	60	5.37(2.74)	3.32(2.17)	-2.05(2.71)	-33.17(39.29)	-43.31,-23.02	0.000**
	K-924 HD	46	7.28(4.51)	3.92(3.59)	-3.37(3.82)	-44.55(33.02)	-54.36,-34.74	0.000**
Week40	Total	109	6.29(3.76)	3.69(3.00)	-2.60(3.32)	-37.41(37.13)	-44.46,-30.36	0.000**
(LOCF)	K-924 LD	62	5.59(2.96)	3.52(2.53)	-2.07(2.82)	-32.72(39.40)	-42.72,-22.71	0.000**
	K-924 HD	47	7.21(4.48)	3.91(3.55)	-3.30(3.81)	-43.60(33.30)	-53.38,-33.82	0.000**
Free Fatty Acid (mEq/L)								
Week12	Total	107	0.621(0.251)	0.599(0.254)	-0.023(0.253)	5.485(52.809)	-4.637,15.606	0.285
	K-924 LD	61	0.657(0.239)	0.618(0.243)	-0.039(0.219)	-0.459(36.981)	-9.930,9.012	0.923
	K-924 HD	46	0.573(0.262)	0.573(0.269)	0.000(0.293)	13.366(68.077)	-6.850,33.582	0.190
Week40	Total	106	0.620(0.252)	0.562(0.269)	-0.057(0.223)	-4.798(37.571)	-12.034,2.438	0.191
	K-924 LD	60	0.655(0.241)	0.590(0.274)	-0.065(0.221)	-6.503(35.203)	-15.597,2.591	0.158
	K-924 HD	46	0.573(0.262)	0.525(0.259)	-0.048(0.228)	-2.574(40.743)	-14.673,9.525	0.670
Week40	Total	109	0.626(0.253)	0.568(0.267)	-0.058(0.222)	-4.821(37.151)	-11.874,2.233	0.178
(LOCF)	K-924 LD	62	0.664(0.243)	0.598(0.273)	-0.066(0.220)	-6.566(34.811)	-15.406,2.275	0.143
	K-924 HD	47	0.576(0.259)	0.529(0.257)	-0.047(0.225)	-2.519(40.300)	-14.352,9.313	0.670
Apolipoprotein A1 (mg/dL)								
Week12	Total	107	143.4(20.7)	143.4(22.7)	0.0(11.1)	0.14(7.75)	-1.34,1.63	0.851
	K-924 LD	61	144.3(19.6)	143.2(18.4)	-1.2(9.3)	-0.49(6.82)	-2.23,1.26	0.579
	K-924 HD	46	142.2(22.2)	143.8(27.7)	1.6(13.0)	0.97(8.84)	-1.65,3.60	0.459
Week40	Total	106	143.6(20.7)	150.3(22.8)	6.7(13.5)	4.93(9.77)	3.04,6.81	0.000**
	K-924 LD	60	144.7(19.6)	151.0(20.5)	6.3(12.5)	4.73(9.32)	2.33,7.14	0.000**
	K-924 HD	46	142.2(22.2)	149.4(25.7)	7.2(14.9)	5.18(10.43)	2.08,8.28	0.002**
Week40	Total	109	143.3(20.7)	150.2(22.8)	6.9(13.9)	5.13(10.13)	3.20,7.05	0.000**
(LOCF)	K-924 LD	62	144.6(19.5)	151.4(20.3)	6.8(13.3)	5.18(10.05)	2.62,7.73	0.000**
	K-924 HD	47	141.6(22.3)	148.7(25.9)	7.0(14.7)	5.07(10.35)	2.03,8.10	0.002**

表 2.7.3-18 各評価時点における脂質関連評価指標の測定値及びベースラインからの変化率、変化量（FAS）（K-924-03）（続き）

			Baseline	Value	Change from Baseline	Percent Change from Baseline（%）		
	Arm	N[a]	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	95%CI	p
Apolipoprotein AII (mg/dL)								
Week12	Total	107	33.84(6.25)	34.02(6.38)	0.18(4.80)	1.31(13.04)	-1.19,3.80	0.303
	K-924 LD	61	33.62(6.22)	33.44(5.29)	-0.19(4.42)	0.54(12.19)	-2.58,3.66	0.732
	K-924 HD	46	34.13(6.35)	34.78(7.58)	0.65(5.28)	2.32(14.17)	-1.89,6.53	0.272
Week40	Total	106	33.84(6.28)	33.81(5.42)	-0.03(3.98)	0.89(10.76)	-1.18,2.96	0.396
	K-924 LD	60	33.62(6.27)	33.36(4.69)	-0.26(4.24)	0.54(11.59)	-2.46,3.53	0.721
	K-924 HD	46	34.13(6.35)	34.40(6.25)	0.27(3.64)	1.35(9.68)	-1.52,4.23	0.348
Week40	Total	109	33.92(6.31)	33.93(5.48)	0.01(3.95)	0.98(10.70)	-1.05,3.01	0.339
(LOCF)	K-924 LD	62	33.82(6.36)	33.64(4.89)	-0.18(4.22)	0.72(11.55)	-2.21,3.66	0.623
	K-924 HD	47	34.04(6.30)	34.31(6.21)	0.26(3.60)	1.33(9.58)	-1.49,4.14	0.348
Apolipoprotein B (mg/dL)								
Week12	Total	107	96.3(18.6)	79.6(23.9)	-16.7(18.1)	-17.16(14.51)	-19.94,-14.38	0.000**
	K-924 LD	61	94.4(16.6)	77.0(14.1)	-17.4(13.3)	-17.80(11.23)	-20.68,-14.93	0.000**
	K-924 HD	46	98.8(20.9)	83.2(32.6)	-15.7(23.1)	-16.30(18.07)	-21.67,-10.94	0.000**
Week40	Total	106	96.1(18.6)	76.8(16.2)	-19.3(16.5)	-19.11(13.47)	-21.71,-16.52	0.000**
	K-924 LD	60	94.0(16.4)	76.2(12.8)	-17.7(13.5)	-18.04(11.61)	-21.04,-15.04	0.000**
	K-924 HD	46	98.8(20.9)	77.5(19.8)	-21.3(19.6)	-20.50(15.60)	-25.14,-15.87	0.000**
Week40	Total	109	96.7(18.7)	77.5(16.6)	-19.2(16.4)	-18.93(13.43)	-21.48,-16.38	0.000**
(LOCF)	K-924 LD	62	94.9(17.0)	77.0(13.4)	-17.9(13.4)	-18.06(11.45)	-20.97,-15.15	0.000**
	K-924 HD	47	99.0(20.8)	78.2(20.1)	-20.9(19.7)	-20.07(15.72)	-24.68,-15.45	0.000**
Apolipoprotein B48 (mg/L)								
Week12	Total	101	8.067(6.128)	7.527(6.381)	-0.540(5.208)	10.409(74.000)	-4.199,25.018	0.161
	K-924 LD	59	7.499(6.209)	7.021(5.980)	-0.478(5.816)	13.337(70.005)	-4.907,31.580	0.149
	K-924 HD	42	8.864(5.994)	8.237(6.916)	-0.627(4.277)	6.297(79.960)	-18.620,31.214	0.613
Week40	Total	98	7.867(5.805)	13.976(16.383)	6.109(14.180)	90.098(132.615)	63.510,116.685	0.000**
	K-924 LD	56	7.553(6.225)	14.109(15.087)	6.556(13.189)	102.948(135.669)	66.616,139.280	0.000**
	K-924 HD	42	8.286(5.237)	13.798(18.155)	5.512(15.547)	72.964(128.024)	33.069,112.859	0.001**
Week40	Total	106	7.982(6.057)	13.678(15.972)	5.696(13.715)	84.024(129.346)	59.114,108.935	0.000**
(LOCF)	K-924 LD	62	7.570(6.095)	13.524(14.489)	5.955(12.672)	94.048(131.881)	60.556,127.539	0.000**
	K-924 HD	44	8.564(6.024)	13.895(18.028)	5.332(15.208)	69.900(125.821)	31.647,108.153	0.001**

表 2.7.3-18 各評価時点における脂質関連評価指標の測定値及びベースラインからの変化率、変化量（FAS）（K-924-03）（続き）

			Baseline	Value	Change from Baseline	Percent Change from Baseline （%）		
	Arm	N[a]	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	95%CI	p
Apolipoprotein C2 (mg/dL)								
Week12	Total	107	5.54(2.16)	4.68(1.76)	-0.86(1.17)	-13.46(17.89)	-16.89,-10.03	0.000**
	K-924 LD	61	5.27(2.14)	4.54(1.65)	-0.73(1.20)	-11.78(17.02)	-16.14,-7.42	0.000**
	K-924 HD	46	5.90(2.16)	4.87(1.91)	-1.03(1.11)	-15.68(18.95)	-21.31,-10.05	0.000**
Week40	Total	106	5.53(2.17)	4.70(1.85)	-0.83(1.30)	-13.07(20.27)	-16.98,-9.17	0.000**
	K-924 LD	60	5.25(2.15)	4.61(1.72)	-0.64(1.12)	-10.61(18.80)	-15.47,-5.76	0.000**
	K-924 HD	46	5.90(2.16)	4.82(2.01)	-1.08(1.48)	-16.29(21.83)	-22.77,-9.80	0.000**
Week40	Total	109	5.57(2.19)	4.76(1.87)	-0.82(1.30)	-12.73(20.21)	-16.57,-8.90	0.000**
(LOCF)	K-924 LD	62	5.35(2.21)	4.72(1.80)	-0.63(1.13)	-10.30(18.81)	-15.08,-5.53	0.000**
	K-924 HD	47	5.87(2.14)	4.81(1.99)	-1.06(1.47)	-15.94(21.72)	-22.32,-9.56	0.000**
Apolipoprotein CIII (mg/dL)								
Week12	Total	107	11.59(3.41)	10.41(3.55)	-1.18(2.49)	-9.42(18.05)	-12.89,-5.96	0.000**
	K-924 LD	61	11.21(3.44)	10.05(3.06)	-1.16(2.38)	-8.88(16.30)	-13.06,-4.71	0.000**
	K-924 HD	46	12.09(3.33)	10.88(4.10)	-1.21(2.67)	-10.14(20.32)	-16.17,-4.11	0.001**
Week40	Total	106	11.60(3.42)	10.28(3.71)	-1.32(2.81)	-10.35(19.91)	-14.18,-6.51	0.000**
	K-924 LD	60	11.22(3.47)	9.79(2.94)	-1.42(2.42)	-10.93(18.54)	-15.72,-6.15	0.000**
	K-924 HD	46	12.09(3.33)	10.90(4.48)	-1.19(3.28)	-9.59(21.76)	-16.05,-3.12	0.005**
Week40	Total	109	11.65(3.49)	10.36(3.76)	-1.28(2.78)	-10.01(19.77)	-13.77,-6.26	0.000**
(LOCF)	K-924 LD	62	11.36(3.60)	9.98(3.14)	-1.38(2.40)	-10.49(18.46)	-15.18,-5.80	0.000**
	K-924 HD	47	12.03(3.32)	10.86(4.44)	-1.16(3.24)	-9.38(21.57)	-15.72,-3.05	0.005**

表 2.7.3-18 各評価時点における脂質関連評価指標の測定値及びベースラインからの変化率、変化量（FAS）（K-924-03）（続き）

			Baseline	Value	Change from Baseline	Percent Change from Baseline（%）		
	Arm	N[a]	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	95%CI	p
Apolipoprotein E (mg/dL)								
Week12	Total	107	2.82(1.03)	2.34(0.88)	-0.48(0.59)	-15.29(18.23)	-18.79,-11.80	0.000**
	K-924 LD	61	2.75(1.05)	2.29(0.84)	-0.46(0.54)	-14.82(16.99)	-19.17,-10.47	0.000**
	K-924 HD	46	2.92(1.00)	2.42(0.93)	-0.50(0.64)	-15.92(19.94)	-21.84,-9.99	0.000**
Week40	Total	106	2.81(1.03)	2.31(1.03)	-0.51(0.75)	-16.84(23.66)	-21.40,-12.28	0.000**
	K-924 LD	60	2.74(1.06)	2.25(1.00)	-0.49(0.67)	-16.68(23.90)	-22.86,-10.51	0.000**
	K-924 HD	46	2.92(1.00)	2.38(1.07)	-0.53(0.84)	-17.05(23.61)	-24.06,-10.04	0.000**
Week40	Total	109	2.85(1.05)	2.34(1.03)	-0.51(0.74)	-16.82(23.42)	-21.26,-12.37	0.000**
(LOCF)	K-924 LD	62	2.78(1.08)	2.28(1.00)	-0.51(0.67)	-16.91(23.57)	-22.90,-10.93	0.000**
	K-924 HD	47	2.94(1.00)	2.41(1.08)	-0.52(0.83)	-16.69(23.48)	-23.58,-9.79	0.000**
Lathosterol (mg/L)								
Week12	Total	107	1.755(0.940)	2.188(0.871)	0.432(0.786)	42.761(55.130)	32.194,53.327	0.000**
	K-924 LD	61	1.722(0.815)	2.209(0.773)	0.486(0.787)	44.969(50.465)	32.044,57.893	0.000**
	K-924 HD	46	1.799(1.092)	2.160(0.995)	0.361(0.787)	39.833(61.225)	21.652,58.014	0.000**
Week40	Total	106	1.753(0.944)	2.112(0.777)	0.359(0.777)	37.805(51.734)	27.842,47.769	0.000**
	K-924 LD	60	1.718(0.821)	2.189(0.741)	0.471(0.721)	42.686(48.083)	30.264,55.107	0.000**
	K-924 HD	46	1.799(1.092)	2.011(0.818)	0.212(0.829)	31.440(56.041)	14.798,48.082	0.000**
Week40	Total	109	1.756(0.931)	2.117(0.770)	0.361(0.772)	37.438(51.332)	27.692,47.184	0.000**
(LOCF)	K-924 LD	62	1.723(0.808)	2.199(0.735)	0.477(0.717)	42.492(47.669)	30.386,54.597	0.000**
	K-924 HD	47	1.801(1.080)	2.008(0.809)	0.207(0.821)	30.771(55.617)	14.441,47.101	0.000**
Beta-sitosterol (mg/L)								
Week12	Total	107	3.510(1.699)	1.842(0.973)	-1.668(0.993)	-46.822(13.890)	-49.484,-44.160	0.000**
	K-924 LD	61	3.644(1.808)	1.875(1.073)	-1.770(1.010)	-48.190(13.561)	-51.663,-44.717	0.000**
	K-924 HD	46	3.331(1.542)	1.799(0.831)	-1.532(0.964)	-45.008(14.261)	-49.243,-40.773	0.000**
Week40	Total	106	3.517(1.705)	1.869(1.001)	-1.649(1.110)	-45.560(14.587)	-48.369,-42.751	0.000**
	K-924 LD	60	3.660(1.819)	1.968(1.158)	-1.692(1.126)	-45.870(14.051)	-49.500,-42.240	0.000**
	K-924 HD	46	3.331(1.542)	1.740(0.741)	-1.591(1.100)	-45.155(15.405)	-49.729,-40.580	0.000**
Week40	Total	109	3.491(1.696)	1.907(1.085)	-1.584(1.225)	-43.434(23.438)	-47.884,-38.984	0.000**
(LOCF)	K-924 LD	62	3.645(1.794)	2.041(1.279)	-1.604(1.312)	-42.858(27.641)	-49.877,-35.838	0.000**
	K-924 HD	47	3.289(1.553)	1.731(0.735)	-1.558(1.113)	-44.194(16.599)	-49.068,-39.321	0.000**

表 2.7.3-18 各評価時点における脂質関連評価指標の測定値及びベースラインからの変化率、変化量（FAS）（K-924-03）（続き）

			Baseline	Value	Change fromBaseline	Percent Change from Baseline（%）		
	Arm	N[a]	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	95%CI	p
Campesterol (mg/L)								
Week12	Total	107	6.515(3.430)	2.824(1.683)	-3.692(2.217)	-56.109(12.279)	-58.462,-53.756	0.000**
	K-924 LD	61	6.733(3.475)	2.879(1.889)	-3.854(2.126)	-57.467(11.854)	-60.503,-54.431	0.000**
	K-924 HD	46	6.227(3.387)	2.751(1.380)	-3.476(2.337)	-54.308(12.727)	-58.087,-50.529	0.000**
Week40	Total	106	6.528(3.444)	2.664(2.011)	-3.865(2.694)	-58.334(15.697)	-61.357,-55.311	0.000**
	K-924 LD	60	6.760(3.498)	2.837(2.490)	-3.923(2.694)	-58.737(17.297)	-63.205,-54.268	0.000**
	K-924 HD	46	6.227(3.387)	2.438(1.101)	-3.789(2.722)	-57.809(13.498)	-61.817,-53.800	0.000**
Week40	Total	109	6.492(3.426)	2.769(2.232)	-3.723(2.918)	-55.759(26.514)	-60.793,-50.725	0.000**
(LOCF)	K-924 LD	62	6.756(3.451)	3.021(2.788)	-3.735(3.063)	-55.137(32.491)	-63.388,-46.886	0.000**
	K-924 HD	47	6.144(3.397)	2.436(1.089)	-3.708(2.748)	-56.579(15.790)	-61.215,-51.943	0.000**
Lipoprotein-a (mg/dL)								
Week12	Total	107	22.30(24.49)	22.47(27.02)	0.16(5.96)	-3.92(29.58)	-9.59,1.75	0.173
	K-924 LD	61	21.74(25.38)	22.00(27.56)	0.27(5.26)	-3.77(28.32)	-11.02,3.48	0.303
	K-924 HD	46	23.06(23.52)	23.08(26.59)	0.02(6.84)	-4.12(31.49)	-13.47,5.23	0.380
Week40	Total	106	22.20(24.58)	22.38(27.10)	0.18(6.74)	-4.13(30.59)	-10.02,1.76	0.167
	K-924 LD	60	21.54(25.54)	21.54(25.97)	0.00(5.40)	-0.81(31.57)	-8.96,7.35	0.843
	K-924 HD	46	23.06(23.52)	23.47(28.75)	0.42(8.22)	-8.46(29.02)	-17.08,0.16	0.054
Week40	Total	109	22.34(24.39)	22.57(26.88)	0.23(6.68)	-3.85(30.26)	-9.59,1.90	0.187
(LOCF)	K-924 LD	62	22.07(25.31)	22.17(25.78)	0.10(5.39)	-0.49(31.17)	-8.40,7.43	0.902
	K-924 HD	47	22.69(23.39)	23.10(28.55)	0.41(8.13)	-8.28(28.73)	-16.72,0.16	0.054

N: 被験者数

Test: one sample t-test

a: The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

LOCF: Last Observation Carried Forward

p-value(**：$p \leq 0.01$、*：$p \leq 0.05$)

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 11.4-3 から引用

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

(1) 第 III 相検証試験（K-924-02）

以下に示す部分集団別の治療期 12 週時の LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率を付録 2.7.3-1 に示した。

［部分集団］

JAS2017 に基づくカテゴリー分類（高リスク、中リスク、低リスク）、年齢（65 歳未満/以上）、性別（男性、女性）、BMI［< 25、25 ≤（単位: kg/m^2）］、飲酒習慣（有/無）、2 型糖尿病（有/無）、高血圧症（有/無）、メタボリックシンドローム（有/無）、CKD（有/無）、前治療薬（未治療、スタチン、スタチン以外）、LDL-C（Friedewald 式）カテゴリー（中央値未満/以上）、HDL-C（直接法）カテゴリー［< 40、40 ≤（単位: mg/dL）］、TG カテゴリー［< 150、150 ≤（単位: mg/dL）］、eGFR カテゴリー［< 60、60 ≤（単位: mL/min/1.73 m^2）］、hs-CRP カテゴリー［< 0.1、0.1 ≤（単位: mg/dL）］、Lathosterol カテゴリー（中央値未満/以上）、Sitosterol（Beta-sitosterol）カテゴリー（中央値未満/以上）、Campesterol カテゴリー（中央値未満/以上）

各部分集団の評価症例数が限られており、解釈に注意が必要であるが、群間比較において、一部の部分集団で投与群間の有意差を認めなかったものの、すべての集団で、本剤 LD 群及び本剤 HD 群はそれぞれ PS 2 mg 群及び PS 4 mg 群に対し、変化率が下回っており、また、多くの部分集団で、本剤 HD 群は本剤 LD 群と比較し変化率が下回っていた。また、各部分集団の LDL-C（Friedewald 式）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。

(2) 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）

以下に示す部分集団別の最終評価時の LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率を付録 2.7.3-2 に、JAS2017 に基づくカテゴリー分類別の各評価時点における LDL-C（Friedewald 式）の脂質管理目標値の到達率、「冠動脈疾患の既往があり二次予防に該当」する集団に対しては LDL-C が 70 mg/dL 未満の到達率、「家族性高コレステロール血症、急性冠症候群を合併する場合、糖尿病で他の高リスク病態を合併する場合で二次予防に該当」する集団に対しては LDL-C が 55 mg/dL 未満の到達率を付録 2.7.3-3 に示した。

［部分集団］

JAS2017 に基づくカテゴリー分類［一次予防の低リスク、一次予防の中リスク、一次予防の高リスク、二次予防（全体）、二次予防（LDL-C 管理目標値 : < 100 mg/dL）、二次予防（LDL-C 管理目標値 : < 70 mg/dL）］、年齢（65 歳未満/以上）、性別（男性、女性）、BMI［< 25、25 ≤（単位: kg/m^2）］、飲酒習慣（有/無）、2 型糖尿病（有/無）、高血圧症（有/無）、メタボリックシンドローム（有/無）、CKD（有/無）、家族性高コレステロール血症（全体）（有/無）、LDL-C（Friedewald 式）カテゴリー（中央値未満/以上）、HDL-C カテゴリー［< 40、40 ≤（単位: mg/dL）］、

TG カテゴリー［< 150、150 ≤（単位: mg/dL）］、eGFR カテゴリー［< 60、60 ≤（単位: mL/min/1.73 m^2）］、hs-CRP カテゴリー［< 0.1、0.1 ≤（単位: mg/dL）］、Lathosterol カテゴリー（中央値未満/以上）、Sitosterol（Beta-sitosterol）カテゴリー（中央値未満/以上）、Campesterol カテゴリー（中央値未満/以上）

1) 部分集団別の最終評価時における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率

各部分集団の評価症例数が限られており、解釈に注意が必要であるが、全ての部分集団において最終評価時の本剤投与例全体での LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率はいずれも有意な低下を認めた。

2) JAS2017 に基づくカテゴリー分類別の各評価時点における LDL-C（Friedewald 式）の脂質管理目標値の到達率

各評価時点における本剤投与例全体での LDL-C の脂質管理目標値の到達率は、一次予防の低リスクでは 75.0%～100%、一次予防の中リスクでは 87.5%～100%、一次予防の高リスクでは 80.9%～93.5%、二次予防全体集団として脂質管理目標値 LDL-C < 100 mg/dL への到達率は 81.3%～85.4%、二次予防の脂質管理目標値 LDL-C < 100 mg/dL 集団として脂質管理目標値 LDL-C < 100 mg/dL への到達率は 57.1%～71.4%、二次予防の脂質管理目標値 LDL-C < 70 mg/dL 集団として脂質管理目標値 LDL-C < 70 mg/dL への到達率は 28.1%～43.9%、二次予防の脂質管理目標値 LDL-C < 100 mg/dL 集団として脂質管理目標値 LDL-C < 70 mg/dL への到達率は 0%～14.3%及び二次予防の脂質管理目標値 LDL-C < 70 mg/dL 集団として脂質管理目標値 LDL-C < 55 mg/dL への到達率は 0%～17.1%であった。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤の用法は既承認薬であるピタバスタチン及びエゼチミブの用法・用量に従い、ピタバスタチンでは食事の有無に係る投与条件が規定されていないのに対して、エゼチミブが食後投与であることから、1 日 1 回 1 錠を食後に経口投与と設定した。

ピタバスタチンの含量については、ピタバスタチン及びエゼチミブの併用割合が高い用量として、ピタバスタチンカルシウム 2 mg 及び 4 mg を選択した。なお、ピタバスタチン及びエゼチミブを併用している患者のうち、ピタバスタチンカルシウムの 1 mg を使用している患者も一定数存在していると推計されるが、動脈硬化性疾患の予防を目的としてピタバスタチンカルシウム 1 mg を投与されている患者において LDL-C の管理目標値を達成できない場合には、ガイドラインでの推奨に則り、エゼチミブの追加投与の前にピタバスタチンの増量を考慮すべきと考えられることから、本剤に配合するピタバスタチンカルシウムの用量として 1 mg は選択しなかった。

本邦でのエゼチミブの承認用量が 1 日 1 回 10 mg のみであることから、エゼチミブの配合用量を 10 mg とした。

第 III 相検証試験（K-924-02）では、高コレステロール血症患者を対象に、本剤 LD 又は本剤 HD を 1 日 1 回 1 錠食後に 12 週間経口投与した時の有効性について、PS 2 mg 又は PS 4 mg を対照として比較検討した。有効性は主要評価項目である治療期 12 週時における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率で、本剤 HD 群の PS 4 mg 群に対する優越性（最小二乗平均の差-12.690% ; $p \leq 0.001$）、本剤 LD 群の PS 2 mg 群に対する優越性（最小二乗平均の差-11.942% ; $p \leq 0.001$）及び本剤 HD 群の変化率が本剤 LD 群の変化率を下回ること（最小二乗平均の差-6.420%）が検証された。

第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）では、ピタバスタチンカルシウム 2 mg 又は 4 mg 投与で効果不十分の高コレステロール血症患者を対象に、本剤 LD 又は本剤 HD を 1 日 1 回 1 錠食後に治療期 52 週まで経口投与した時の有効性について検討した。治療期 52 週までの有効性は、最終評価時及び各評価時点における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率において、本剤投与例全体で統計学的に有意な低下が認められ、治療期 4 週から 52 週までその効果は持続した。また、本剤 LD 群及び本剤 HD 群いずれの群においても本剤投与例全体と同様の結果であった。

以上から、本剤の用量についてはピタバスタチンカルシウム/エゼチミブとして 2 mg/10 mg 又は 4 mg/10 mg を選択することが妥当と考えられた。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）では、ピタバスタチンカルシウム 2 mg 又は 4 mg 投与で効果不十分の高コレステロール血症患者を対象に、ピタバスタチンカルシウム 2 mg 又は 4 mg 投与から、それぞれ本剤 LD 又は本剤 HD 投与に切り替えた時の有効性を評価した。

最終評価時における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率（平均値 ± 標準偏差）は、本剤投与例全体-30.28 ± 14.30%、本剤 LD 群-29.50 ± 11.71%、本剤 HD 群-31.32 ± 17.20%であり、いずれも統計学的に有意な低下が認められた（1 標本 t 検定; $p \leq 0.001$）。また、治療期 4 週から 52 週までの各評価時点では、本剤投与例全体-26.68 ± 15.52%～-30.38 ± 14.48%、本剤 LD 群-25.55 ± 14.45%～-30.62 ± 11.13%、本剤 HD 群-26.93 ± 15.16%～-31.33 ± 17.39%であり、いずれの評価時点でも統計学的に有意な低下が認められ（1 標本 t 検定; $p \leq 0.001$）、その効果は持続した。

最終評価時における本剤投与例全体での LDL-C（Friedewald 式）の脂質管理目標値の到達率は、88.1%であった。また、治療期 4 週から 52 週までの到達率は 83.2%～88.7%であった。

以上から、治療期 4 週から 52 週までその効果は持続した。また、本剤 LD 群及び本剤 HD 群いずれの群においても本剤投与例全体と同様の結果であった。

2.7.3.6 付録

付録 2.7.3-1 部分集団別治療期 12 週時の LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率（MMRM）（K-924-02）

Category	Treatment	N	Baseline Mean(SD)	Week12 Mean(SD)	% Change LS Means(SE)	Differences of LS Means	Estimate	95% CI	p-value
Risk Category of Arteriosclerosis									
Low Risk	PS 2 mg	34	177.59(14.00)	106.77(15.04)	-39.964(1.538)	K-924 LD - PS 2 mg	-11.310	-15.592 , -7.027	0.000**
	PS 4 mg	35	177.25(15.49)	91.46(15.32)	-48.238(1.516)	K-924 HD - PS 4 mg	-13.377	-17.677 , -9.078	0.000**
	K-924 LD	35	181.42(15.26)	87.73(22.18)	-51.274(1.520)	K-924 HD - K-924 LD	-10.341	-14.648 , -6.035	0.000**
	K-924 HD	34	178.22(14.95)	69.17(11.04)	-61.615(1.558)				
Intermediate Risk	PS 2 mg	22	164.60(16.04)	99.42(13.68)	-39.207(1.926)	K-924 LD - PS 2 mg	-9.841	-15.326 , -4.356	0.001**
	PS 4 mg	20	158.13(12.64)	92.41(16.35)	-41.805(2.046)	K-924 HD - PS 4 mg	-16.124	-21.888 , -10.360	0.000**
	K-924 LD	21	165.31(13.85)	83.96(16.65)	-49.048(1.973)	K-924 HD - K-924 LD	-8.880	-14.498 , -3.263	0.002**
	K-924 HD	20	166.16(16.28)	69.86(15.30)	-57.928(2.025)				
High Risk	PS 2 mg	16	144.10(10.89)	87.48(11.05)	-38.776(2.852)	K-924 LD - PS 2 mg	-16.037	-24.104 , -7.970	0.000**
	PS 4 mg	17	135.73(13.26)	78.78(17.78)	-43.299(2.839)	K-924 HD - PS 4 mg	-7.061	-14.989 , 0.867	0.080
	K-924 LD	16	146.32(12.63)	64.56(15.27)	-54.813(2.863)	K-924 HD - K-924 LD	4.453	-3.379 , 12.285	0.260
	K-924 HD	18	146.78(13.22)	71.60(18.04)	-50.360(2.705)				
Age									
<65	PS 2 mg	57	168.14(18.22)	102.27(15.77)	-39.016(1.304)	K-924 LD - PS 2 mg	-12.085	-15.729 , -8.440	0.000**
	PS 4 mg	57	165.54(22.13)	91.09(16.76)	-44.550(1.311)	K-924 HD - PS 4 mg	-14.303	-17.956 , -10.651	0.000**
	K-924 LD	57	171.76(20.45)	83.27(20.78)	-51.100(1.308)	K-924 HD - K-924 LD	-7.753	-11.387 , -4.119	0.000**
	K-924 HD	58	168.99(19.09)	69.46(14.00)	-58.854(1.304)				
65<=	PS 2 mg	15	158.71(21.18)	92.49(12.62)	-41.245(2.416)	K-924 LD - PS 2 mg	-11.381	-18.220 , -4.542	0.002**
	PS 4 mg	15	149.19(15.99)	79.75(14.80)	-47.171(2.437)	K-924 HD - PS 4 mg	-6.874	-13.895 , 0.148	0.055
	K-924 LD	15	158.14(13.18)	74.69(22.00)	-52.626(2.412)	K-924 HD - K-924 LD	-1.418	-8.372 , 5.535	0.684
	K-924 HD	14	158.78(19.77)	72.11(15.12)	-54.045(2.498)				

付録 2.7.3-1 部分集団別治療期 12 週時の LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率（MMRM）（K-924-02）（続き）

Category	Treatment	N	Baseline Mean(SD)	Week12 Mean(SD)	% Change LS Means(SE)	Differences of LS Means	Estimate	95% CI	p-value
Sex									
Male	PS 2 mg	34	158.50(16.93)	100.66(17.55)	-36.511(1.837)	K-924 LD - PS 2 mg	-15.153	-20.279 , -10.028	0.000**
	PS 4 mg	34	154.61(19.96)	92.61(18.89)	-40.559(1.856)	K-924 HD - PS 4 mg	-13.519	-18.677 , -8.360	0.000**
	K-924 LD	35	164.64(21.36)	78.70(20.43)	-51.665(1.822)	K-924 HD - K-924 LD	-2.412	-7.486 , 2.661	0.349
	K-924 HD	35	161.29(20.70)	72.74(16.44)	-54.077(1.814)				
Female	PS 2 mg	38	173.04(18.51)	99.86(13.87)	-42.127(1.287)	K-924 LD - PS 2 mg	-9.122	-12.746 , -5.499	0.000**
	PS 4 mg	38	168.87(21.67)	85.26(14.32)	-49.410(1.292)	K-924 HD - PS 4 mg	-11.802	-15.459 , -8.145	0.000**
	K-924 LD	37	172.97(17.72)	84.11(21.81)	-51.250(1.303)	K-924 HD - K-924 LD	-9.962	-13.626 , -6.298	0.000**
	K-924 HD	37	172.42(16.87)	67.25(11.00)	-61.212(1.319)				
BMI									
<25	PS 2 mg	57	166.80(18.46)	101.18(16.18)	-39.154(1.392)	K-924 LD - PS 2 mg	-11.852	-15.876 , -7.829	0.000**
	PS 4 mg	52	161.51(22.83)	87.63(16.97)	-45.821(1.471)	K-924 HD - PS 4 mg	-12.881	-17.108 , -8.654	0.000**
	K-924 LD	50	170.88(19.70)	82.84(22.51)	-51.006(1.491)	K-924 HD - K-924 LD	-7.696	-11.924 , -3.468	0.000**
	K-924 HD	47	170.39(18.43)	69.68(15.71)	-58.702(1.547)				
25<=	PS 2 mg	15	163.81(21.93)	96.64(13.09)	-40.931(2.006)	K-924 LD - PS 2 mg	-11.224	-16.418 , -6.030	0.000**
	PS 4 mg	20	163.78(19.88)	91.58(16.90)	-43.789(1.749)	K-924 HD - PS 4 mg	-12.232	-16.917 , -7.546	0.000**
	K-924 LD	22	164.46(20.02)	78.39(17.88)	-52.155(1.662)	K-924 HD - K-924 LD	-3.865	-8.395 , 0.665	0.093
	K-924 HD	25	160.66(20.28)	70.55(11.10)	-56.020(1.558)				
Alcohol habit									
No	PS 2 mg	42	167.47(18.85)	100.69(15.17)	-39.829(1.513)	K-924 LD - PS 2 mg	-12.653	-17.016 , -8.290	0.000**
	PS 4 mg	40	163.53(18.33)	89.89(16.94)	-44.710(1.556)	K-924 HD - PS 4 mg	-14.434	-18.988 , -9.879	0.000**
	K-924 LD	37	166.73(18.79)	79.56(23.91)	-52.482(1.610)	K-924 HD - K-924 LD	-6.662	-11.286 , -2.037	0.005**
	K-924 HD	34	167.82(17.37)	68.88(13.48)	-59.144(1.699)				
Yes	PS 2 mg	30	164.37(19.65)	99.60(16.44)	-39.276(1.795)	K-924 LD - PS 2 mg	-10.838	-15.697 , -5.979	0.000**
	PS 4 mg	32	160.39(25.96)	87.28(17.05)	-45.773(1.747)	K-924 HD - PS 4 mg	-10.786	-15.488 , -6.084	0.000**
	K-924 LD	35	171.24(20.99)	83.52(17.98)	-50.114(1.667)	K-924 HD - K-924 LD	-6.446	-11.006 , -1.886	0.006**
	K-924 HD	38	166.28(21.46)	70.93(14.82)	-56.559(1.598)				

付録 2.7.3-1 部分集団別治療期 12 週時の LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率（MMRM）（K-924-02）（続き）

Category	Treatment	N	Baseline Mean(SD)	Week12 Mean(SD)	% Change LS Means(SE)	Differences of LS Means	Estimate	95% CI	p-value
Type2 Diabetes Mellitus									
No	PS 2 mg	65	167.96(19.09)	101.79(15.52)	-39.220(1.194)	K-924 LD - PS 2 mg	-10.867	-14.240 , -7.493	0.000**
	PS 4 mg	63	165.73(20.35)	90.62(16.48)	-44.994(1.219)	K-924 HD - PS 4 mg	-13.892	-17.262 , -10.522	0.000**
	K-924 LD	62	172.55(18.34)	85.09(19.70)	-50.087(1.227)	K-924 HD - K-924 LD	-8.799	-12.171 , -5.428	0.000**
	K-924 HD	66	168.94(19.07)	69.54(14.30)	-58.886(1.195)				
Yes	PS 2 mg	7	149.60(9.01)	85.80(6.74)	-42.030(3.317)	K-924 LD - PS 2 mg	-16.707	-25.474 , -7.940	0.001**
	PS 4 mg	9	136.97(15.77)	75.49(14.48)	-46.049(2.985)	K-924 HD - PS 4 mg	-2.258	-11.784 , 7.268	0.631
	K-924 LD	10	146.42(13.56)	59.14(16.22)	-58.737(2.745)	K-924 HD - K-924 LD	10.430	1.269 , 19.591	0.027*
	K-924 HD	6	145.78(9.47)	74.80(12.69)	-48.307(3.536)				
Hypertension									
No	PS 2 mg	61	170.06(17.02)	101.94(15.29)	-39.904(1.237)	K-924 LD - PS 2 mg	-10.880	-14.405 , -7.356	0.000**
	PS 4 mg	63	165.06(20.10)	90.05(16.63)	-45.275(1.225)	K-924 HD - PS 4 mg	-14.120	-17.675 , -10.565	0.000**
	K-924 LD	56	170.17(19.48)	83.39(21.76)	-50.784(1.292)	K-924 HD - K-924 LD	-8.611	-12.241 , -4.980	0.000**
	K-924 HD	55	171.80(16.25)	69.63(13.31)	-59.395(1.316)				
Yes	PS 2 mg	11	144.63(15.90)	90.78(14.52)	-37.424(3.158)	K-924 LD - PS 2 mg	-16.269	-24.834 , -7.703	0.000**
	PS 4 mg	9	141.66(24.54)	79.49(16.95)	-44.268(3.564)	K-924 HD - PS 4 mg	-8.328	-17.084 , 0.427	0.062
	K-924 LD	16	164.55(21.29)	74.80(18.04)	-53.693(2.720)	K-924 HD - K-924 LD	1.096	-6.351 , 8.544	0.769
	K-924 HD	17	151.51(21.57)	71.11(16.94)	-52.596(2.508)				
Metabolic Syndrome									
No	PS 2 mg	54	170.51(17.58)	101.17(14.37)	-40.556(1.254)	K-924 LD - PS 2 mg	-11.222	-14.720 , -7.724	0.000**
	PS 4 mg	58	165.11(20.66)	90.43(17.47)	-45.136(1.221)	K-924 HD - PS 4 mg	-14.882	-18.441 , -11.323	0.000**
	K-924 LD	54	172.15(19.40)	82.54(19.54)	-51.778(1.256)	K-924 HD - K-924 LD	-8.240	-11.823 , -4.657	0.000**
	K-924 HD	50	173.76(15.60)	69.46(14.31)	-60.018(1.318)				
Yes	PS 2 mg	18	153.17(17.96)	97.42(19.03)	-36.504(2.663)	K-924 LD - PS 2 mg	-13.864	-21.422 , -6.306	0.001**
	PS 4 mg	14	149.83(23.56)	81.69(12.60)	-45.564(3.033)	K-924 HD - PS 4 mg	-6.903	-14.646 , 0.841	0.080
	K-924 LD	18	159.23(18.56)	78.31(25.86)	-50.367(2.681)	K-924 HD - K-924 LD	-2.100	-9.307 , 5.107	0.563
	K-924 HD	22	151.66(19.09)	71.15(14.08)	-52.467(2.412)				

付録 2.7.3-1 部分集団別治療期 12 週時の LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率（MMRM）（K-924-02）（続き）

Category	Treatment	N	Baseline Mean(SD)	Week12 Mean(SD)	% Change LS Means(SE)	Differences of LS Means	Estimate	95% CI	p-value
Chronic Kidney Disease									
No	PS 2 mg	64	169.10(17.82)	102.16(15.22)	-39.213(1.233)	K-924 LD - PS 2 mg	-12.050	-15.434 , -8.667	0.000**
	PS 4 mg	67	164.00(21.52)	89.88(16.95)	-45.015(1.210)	K-924 HD - PS 4 mg	-13.037	-16.417 , -9.656	0.000**
	K-924 LD	68	169.77(19.86)	82.37(21.12)	-51.263(1.197)	K-924 HD - K-924 LD	-6.789	-10.139 , -3.439	0.000**
	K-924 HD	67	168.53(19.01)	70.37(13.44)	-58.052(1.213)				
Yes	PS 2 mg	8	142.78(11.98)	84.83(8.91)	-40.653(3.217)	K-924 LD - PS 2 mg	-14.052	-26.027 , -2.076	0.024*
	PS 4 mg	5	137.20(8.28)	73.32(4.82)	-47.514(4.145)	K-924 HD - PS 4 mg	-8.117	-20.372 , 4.139	0.181
	K-924 LD	4	154.45(15.64)	66.45(18.27)	-54.705(4.678)	K-924 HD - K-924 LD	-0.926	-13.855 , 12.003	0.882
	K-924 HD	5	146.60(15.34)	65.08(23.13)	-55.630(4.069)				
Hyperlipidemia Medication									
Statin	PS 2 mg	5	173.70(32.25)	102.92(22.52)	-41.347(3.128)	K-924 LD - PS 2 mg	-14.316	-22.462 , -6.169	0.002**
	PS 4 mg	5	155.12(18.69)	85.04(20.48)	-44.849(3.340)	K-924 HD - PS 4 mg	-7.677	-16.495 , 1.141	0.084
	K-924 LD	9	179.22(20.22)	79.87(15.95)	-55.663(2.433)	K-924 HD - K-924 LD	3.136	-4.611 , 10.884	0.408
	K-924 HD	7	166.14(15.20)	78.17(12.63)	-52.526(2.685)				
Non-Statin	PS 2 mg	3	160.73(20.72)	93.33(14.71)	-42.591(1.780)	K-924 LD - PS 2 mg	-	-	-
	PS 4 mg	2	139.20(7.64)	72.40(2.83)	-46.941(2.196)	K-924 HD - PS 4 mg	-	-	-
	K-924 LD	0	-	-	-	K-924 HD - K-924 LD	-	-	-
	K-924 HD	0	-	-	-				
None	PS 2 mg	64	165.85(18.05)	100.35(15.25)	-39.263(1.257)	K-924 LD - PS 2 mg	-11.809	-15.326 , -8.292	0.000**
	PS 4 mg	65	163.38(22.12)	89.52(16.77)	-44.831(1.254)	K-924 HD - PS 4 mg	-13.566	-17.069 , -10.063	0.000**
	K-924 LD	63	167.45(19.55)	81.71(21.92)	-51.072(1.269)	K-924 HD - K-924 LD	-7.325	-10.836 , -3.814	0.000**
	K-924 HD	65	167.10(20.02)	69.08(14.12)	-58.397(1.256)				

付録 2.7.3-1 部分集団別治療期 12 週時の LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率（MMRM）（K-924-02）（続き）

Category	Treatment	N	Baseline Mean(SD)	Week12 Mean(SD)	% Change LS Means(SE)	Differences of LS Means	Estimate	95% CI	p-value
LDL Cholesterol Friedewald, BL									
<Med.	PS 2 mg	35	150.61(11.06)	93.08(13.30)	-37.861(1.807)	K-924 LD - PS 2 mg	-13.044	-18.169 , -7.920	0.000**
	PS 4 mg	40	146.64(14.04)	84.73(18.41)	-42.604(1.705)	K-924 HD - PS 4 mg	-12.874	-17.819 , -7.929	0.000**
	K-924 LD	33	151.12(10.51)	73.92(17.20)	-50.905(1.864)	K-924 HD - K-924 LD	-4.573	-9.721 , 0.575	0.081
	K-924 HD	35	150.56(11.55)	67.01(15.02)	-55.478(1.819)				
>=Med	PS 2 mg	37	180.90(12.10)	107.01(14.71)	-41.009(1.477)	K-924 LD - PS 2 mg	-10.999	-15.082 , -6.915	0.000**
	PS 4 mg	32	181.51(12.54)	93.74(13.52)	-48.092(1.592)	K-924 HD - PS 4 mg	-12.062	-16.400 , -7.723	0.000**
	K-924 LD	39	183.99(11.71)	87.89(22.30)	-52.008(1.436)	K-924 HD - K-924 LD	-8.146	-12.227 , -4.064	0.000**
	K-924 HD	37	182.57(10.63)	72.81(12.87)	-60.154(1.490)				
HDL Cholesterol, BL									
< 40 mg/dL	PS 2 mg	8	148.61(17.17)	100.25(17.37)	-32.838(3.368)	K-924 LD - PS 2 mg	-17.835	-29.094 , -6.575	0.004**
	PS 4 mg	5	153.72(31.76)	87.00(22.59)	-41.706(4.563)	K-924 HD - PS 4 mg	-17.949	-34.077 , -1.822	0.031*
	K-924 LD	6	148.88(18.60)	73.70(13.61)	-50.672(3.967)	K-924 HD - K-924 LD	-8.983	-23.198 , 5.232	0.198
	K-924 HD	3	157.03(24.27)	66.47(16.70)	-59.655(5.641)				
40 mg/dL <=	PS 2 mg	64	168.37(18.30)	100.23(15.52)	-40.298 (1.234)	K-924 LD - PS 2 mg	-11.146	-14.558 , -7.735	0.000**
	PS 4 mg	67	162.76(21.23)	88.86(16.64)	-45.321 (1.214)	K-924 HD - PS 4 mg	-12.592	-15.953 , -9.231	0.000**
	K-924 LD	66	170.74(19.10)	82.19(21.67)	-51.444 (1.218)	K-924 HD - K-924 LD	-6.469	-9.829 , -3.108	0.000**
	K-924 HD	69	167.44(19.38)	70.15(14.16)	-57.913 (1.197)				
Triglycerides Category, BL									
< 150 mg/dL	PS 2 mg	57	165.95(17.92)	98.72(15.17)	-40.564(1.307)	K-924 LD - PS 2 mg	-9.745	-13.661 , -5.828	0.000**
	PS 4 mg	51	162.28(21.62)	88.71(17.14)	-45.121(1.395)	K-924 HD - PS 4 mg	-13.793	-17.622 , -9.963	0.000**
	K-924 LD	44	172.13(18.99)	84.59(21.16)	-50.308(1.494)	K-924 HD - K-924 LD	-8.606	-12.553 , -4.658	0.000**
	K-924 HD	55	168.98(19.24)	69.04(15.17)	-58.914(1.341)				
150 mg/dL <=	PS 2 mg	15	167.03(23.80)	106.01(16.42)	-36.157(2.413)	K-924 LD - PS 2 mg	-16.907	-22.859 , -10.955	0.000**
	PS 4 mg	21	161.78(23.25)	88.78(16.78)	-44.899(2.049)	K-924 HD - PS 4 mg	-9.424	-15.513 , -3.336	0.003**
	K-924 LD	28	163.89(20.54)	76.60(20.63)	-53.064(1.764)	K-924 HD - K-924 LD	-1.260	-6.967 , 4.447	0.661
	K-924 HD	17	160.62(19.58)	72.95(10.23)	-54.324(2.261)				

付録 2.7.3-1 部分集団別治療期 12 週時の LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率（MMRM）（K-924-02）（続き）

Category	Treatment	N	Baseline Mean(SD)	Week12 Mean(SD)	% Change LS Means(SE)	Differences of LS Means	Estimate	95% CI	p-value
Glomerular Filtration Rate, Est, BL									
< 60 mL/min/1.73 m^2	PS 2 mg	10	145.50(12.64)	84.24(9.29)	-42.295(3.412)	K-924 LD - PS 2 mg	-8.226	-18.595 , 2.142	0.116
	PS 4 mg	9	146.98(22.44)	77.53(13.89)	-47.553(3.527)	K-924 HD - PS 4 mg	-12.078	-22.004 , -2.152	0.019*
	K-924 LD	10	165.85(18.82)	81.24(28.82)	-50.522(3.527)	K-924 HD - K-924 LD	-9.110	-19.036 , 0.817	0.071
	K-924 HD	10	152.72(17.60)	63.64(17.74)	-59.631(3.372)				
60 mL/min/1.73 m^2 <=	PS 2 mg	62	169.51(17.89)	102.82(14.90)	-38.912(1.226)	K-924 LD - PS 2 mg	-12.783	-16.197 , -9.369	0.000**
	PS 4 mg	63	164.30(21.17)	90.33(16.80)	-44.761(1.224)	K-924 HD - PS 4 mg	-12.849	-16.276 , -9.421	0.000**
	K-924 LD	62	169.42(20.15)	81.52(19.99)	-51.695(1.226)	K-924 HD - K-924 LD	-5.915	-9.333 , -2.496	0.001**
	K-924 HD	62	169.31(18.94)	70.93(13.48)	-57.610(1.231)				
High Sensitivity CRP Category, 0w									
< 0.1 mg/dL	PS 2 mg	65	166.25(18.24)	100.25(15.36)	-39.523(1.199)	K-924 LD - PS 2 mg	-12.321	-15.677 , -8.965	0.000**
	PS 4 mg	64	163.47(21.19)	88.68(16.72)	-45.531(1.214)	K-924 HD - PS 4 mg	-12.478	-15.939 , -9.017	0.000**
	K-924 LD	64	168.64(20.34)	80.76(19.81)	-51.845(1.210)	K-924 HD - K-924 LD	-6.164	-9.601 , -2.727	0.000**
	K-924 HD	60	168.28(19.96)	70.27(14.93)	-58.009(1.261)				
0.1 mg/dL <=	PS 2 mg	7	165.49(27.77)	100.11(19.13)	-37.934(4.470)	K-924 LD - PS 2 mg	-9.369	-21.783 , 3.044	0.133
	PS 4 mg	8	151.44(26.31)	89.13(19.72)	-41.926(4.200)	K-924 HD - PS 4 mg	-16.366	-27.340 , -5.392	0.005**
	K-924 LD	8	171.16(16.71)	87.25(31.23)	-47.304(4.260)	K-924 HD - K-924 LD	-10.989	-22.451 , 0.474	0.060
	K-924 HD	12	160.66(16.41)	68.65(9.98)	-58.292(3.423)				
Lathosterol, 0w									
<Med.	PS 2 mg	39	161.75(17.62)	98.29(14.53)	-39.367(1.731)	K-924 LD - PS 2 mg	-12.217	-17.197 , -7.238	0.000**
	PS 4 mg	36	157.63(24.24)	84.44(17.85)	-46.442(1.819)	K-924 HD - PS 4 mg	-12.690	-17.965 , -7.415	0.000**
	K-924 LD	36	170.64(17.98)	81.59(23.87)	-51.584(1.816)	K-924 HD - K-924 LD	-7.549	-12.776 , -2.321	0.005**
	K-924 HD	32	167.13(17.65)	67.87(15.47)	-59.132(1.936)				
>=Med	PS 2 mg	33	171.42(19.73)	102.54(16.73)	-39.736(1.530)	K-924 LD - PS 2 mg	-11.500	-15.684 , -7.317	0.000**
	PS 4 mg	36	166.64(18.63)	93.02(14.98)	-43.871(1.469)	K-924 HD - PS 4 mg	-12.870	-16.871 , -8.869	0.000**
	K-924 LD	36	167.21(21.73)	81.37(18.44)	-51.236(1.461)	K-924 HD - K-924 LD	-5.505	-9.481 , -1.529	0.007**
	K-924 HD	40	166.92(21.11)	71.59(13.06)	-56.741(1.387)				

付録 2.7.3-1 部分集団別治療期 12 週時の LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率（MMRM）（K-924-02）（続き）

Category	Treatment	N	Baseline Mean(SD)	Week12 Mean(SD)	% Change LS Means(SE)	Differences of LS Means	Estimate	95% CI	p-value
Beta-sitosterol, 0w									
<Med.	PS 2 mg	34	161.82(18.64)	97.02(14.04)	-39.643(1.825)	K-924 LD - PS 2 mg	-11.385	-16.512 , -6.258	0.000**
	PS 4 mg	41	158.36(20.77)	90.99(18.93)	-42.461(1.679)	K-924 HD - PS 4 mg	-15.041	-20.027 , -10.055	0.000**
	K-924 LD	34	165.78(20.35)	80.83(23.59)	-51.028(1.834)	K-924 HD - K-924 LD	-6.474	-11.627 , -1.321	0.014*
	K-924 HD	33	164.64(19.40)	70.33(16.08)	-57.502(1.865)				
>=Med	PS 2 mg	38	170.08(18.92)	103.12(16.54)	-39.091(1.443)	K-924 LD - PS 2 mg	-12.795	-16.827 , -8.763	0.000**
	PS 4 mg	31	167.13(22.77)	85.75(13.56)	-48.757(1.595)	K-924 HD - PS 4 mg	-9.479	-13.705 , -5.252	0.000**
	K-924 LD	38	171.73(19.28)	82.07(19.07)	-51.886(1.437)	K-924 HD - K-924 LD	-6.349	-10.353 , -2.345	0.002**
	K-924 HD	39	169.01(19.64)	69.71(12.53)	-58.236(1.426)				
Campesterol, 0w									
<Med.	PS 2 mg	31	163.12(18.81)	96.54(13.03)	-40.437(1.793)	K-924 LD - PS 2 mg	-11.062	-15.941 , -6.183	0.000**
	PS 4 mg	44	160.63(21.21)	90.06(18.35)	-43.666(1.509)	K-924 HD - PS 4 mg	-13.584	-18.129 , -9.040	0.000**
	K-924 LD	35	165.99(19.48)	79.66(17.45)	-51.499(1.688)	K-924 HD - K-924 LD	-5.752	-10.511 , -0.992	0.018*
	K-924 HD	34	163.23(19.17)	70.38(15.84)	-57.251(1.723)				
>=Med	PS 2 mg	41	168.49(19.24)	103.03(16.92)	-38.792(1.528)	K-924 LD - PS 2 mg	-12.559	-16.942 , -8.175	0.000**
	PS 4 mg	28	164.51(23.23)	86.64(14.47)	-47.423(1.859)	K-924 HD - PS 4 mg	-10.981	-15.821 , -6.141	0.000**
	K-924 LD	37	171.69(20.12)	83.21(24.30)	-51.351(1.606)	K-924 HD - K-924 LD	-7.052	-11.517 , -2.587	0.002**
	K-924 HD	38	170.39(19.45)	69.64(12.69)	-58.403(1.591)				

Model (MMRM): 投与群、評価時点、投与群と評価時点との交互作用、割付時の層別因子である JAS2017 に基づくカテゴリー分類を固定効果、LDL-C のベースライン値を共変量とした解析モデル。

p-value(**：p≤0.01、*：p≤0.05)

N: number of patients at baseline

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 表 11.4-7 より引用

付録 2.7.3-2 部分集団別最終評価時の LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率（K-924-03）

Category	Arm	N[a]	Baseline Mean(SD)	Week52(LOCF) Mean(SD)	% Change Mean(SD)	p
Risk Category of Arteriosclerosis						
Primary Prevention,	Total	4	187.40(25.84)	138.30(6.42)	-25.33(8.93)	0.011*
Low Risk	K-924 LD	1	211.20(.)	141.80(.)	-32.86(.)	.
	K-924 HD	3	179.47(24.98)	137.13(7.32)	-22.82(9.04)	0.049*
Primary Prevention,	Total	8	192.15(60.10)	106.80(20.54)	-39.12(21.43)	0.001**
Intermediate Risk	K-924 LD	5	181.24(44.57)	118.96(12.88)	-31.40(17.32)	0.015*
	K-924 HD	3	210.33(88.75)	86.53(12.60)	-51.97(24.71)	0.068
Primary Prevention,	Total	49	142.84(18.78)	95.74(20.50)	-31.95(14.99)	0.000**
High Risk	K-924 LD	34	139.50(14.33)	97.66(16.94)	-29.77(10.97)	0.000**
	K-924 HD	15	150.41(25.22)	91.40(27.12)	-36.91(21.20)	0.000**
Secondary Prevention	Total	48	111.69(30.87)	80.21(20.81)	-27.52(11.85)	0.000**
	K-924 LD	22	109.17(31.44)	76.93(18.83)	-28.50(12.24)	0.000**
	K-924 HD	26	113.82(30.84)	82.98(22.33)	-26.69(11.69)	0.000**
Secondary Prevention	Total	41	108.04(27.68)	77.39(20.44)	-28.07(11.21)	0.000**
LDL-C < 70 mg/dL	K-924 LD	17	100.10(17.78)	71.22(16.11)	-28.68(12.08)	0.000**
	K-924 HD	24	113.66(32.14)	81.75(22.32)	-27.64(10.79)	0.000**
Secondary Prevention	Total	7	133.07(41.61)	96.74(15.22)	-24.28(15.76)	0.007**
LDL-C < 100 mg/dL	K-924 LD	5	140.02(48.83)	96.32(14.68)	-27.89(14.20)	0.012*
	K-924 HD	2	115.70(2.12)	97.80(22.91)	-15.28(21.35)	0.496
Age						
<65	Total	57	144.55(41.46)	97.50(24.41)	-30.44(14.74)	0.000**
	K-924 LD	34	142.72(35.26)	98.09(20.65)	-30.01(11.32)	0.000**
	K-924 HD	23	147.27(49.97)	96.63(29.58)	-31.08(18.97)	0.000**
65<=	Total	52	123.22(30.21)	84.45(21.34)	-30.11(13.94)	0.000**
	K-924 LD	28	121.78(26.80)	86.23(22.37)	-28.87(12.36)	0.000**
	K-924 HD	24	124.90(34.27)	82.38(20.36)	-31.55(15.73)	0.000**
Sex						
Male	Total	74	130.98(39.79)	90.81(24.15)	-28.62(14.62)	0.000**
	K-924 LD	42	129.02(34.51)	91.57(22.21)	-27.90(12.16)	0.000**
	K-924 HD	32	133.56(46.27)	89.81(26.82)	-29.57(17.50)	0.000**
Female	Total	35	141.56(32.95)	92.26(23.39)	-33.79(13.10)	0.000**
	K-924 LD	20	142.17(29.00)	95.17(22.17)	-32.86(10.20)	0.000**
	K-924 HD	15	140.74(38.66)	88.37(25.16)	-35.04(16.51)	0.000**
BMI						
<25	Total	61	134.27(36.59)	91.28(23.47)	-30.63(13.34)	0.000**
	K-924 LD	38	134.44(34.87)	89.41(20.75)	-32.25(12.12)	0.000**
	K-924 HD	23	133.98(40.08)	94.36(27.62)	-27.94(15.03)	0.000**
25<=	Total	48	134.52(39.90)	91.28(24.48)	-29.85(15.56)	0.000**
	K-924 LD	24	131.40(30.94)	97.99(23.53)	-25.14(9.76)	0.000**
	K-924 HD	24	137.64(47.70)	84.56(24.01)	-34.55(18.80)	0.000**
Alcohol habit						
No	Total	55	127.71(32.65)	88.64(20.63)	-29.15(12.52)	0.000**
	K-924 LD	32	125.91(31.95)	87.09(19.66)	-29.77(10.76)	0.000**
	K-924 HD	23	130.21(34.15)	90.78(22.18)	-28.28(14.84)	0.000**
Yes	Total	54	141.16(41.82)	93.96(26.59)	-31.44(15.94)	0.000**
	K-924 LD	30	141.10(33.19)	98.75(23.24)	-29.21(12.83)	0.000**
	K-924 HD	24	141.25(51.39)	87.98(29.68)	-34.23(19.06)	0.000**

付録 2.7.3-2 部分集団別最終評価時の LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率（K-924-03）（続き）

Category	Arm	N[a]	Baseline	Week52(LOCF)	% Change	p
			Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	
Type2 Diabetes Mellitus						
No	Total	58	141.01(43.85)	94.19(22.55)	-30.35(14.62)	0.000**
	K-924 LD	32	138.21(38.48)	95.72(20.23)	-29.05(11.37)	0.000**
	K-924 HD	26	144.45(50.27)	92.31(25.40)	-31.96(17.95)	0.000**
Yes	Total	51	126.83(28.32)	87.96(24.98)	-30.20(14.06)	0.000**
	K-924 LD	30	127.98(26.02)	89.55(23.83)	-29.98(12.24)	0.000**
	K-924 HD	21	125.20(31.90)	85.70(26.96)	-30.53(16.64)	0.000**
Hypertension						
No	Total	25	147.34(40.41)	98.80(25.05)	-31.81(12.19)	0.000**
	K-924 LD	15	147.98(41.49)	95.88(20.79)	-34.02(8.71)	0.000**
	K-924 HD	10	146.37(40.91)	103.18(31.07)	-28.49(16.05)	0.000**
Yes	Total	84	130.52(36.49)	89.04(23.11)	-29.83(14.90)	0.000**
	K-924 LD	47	128.56(29.03)	91.73(22.60)	-28.05(12.25)	0.000**
	K-924 HD	37	133.01(44.52)	85.62(23.61)	-32.08(17.63)	0.000**
Metabolic Syndrome						
No	Total	50	137.23(39.43)	93.06(25.08)	-31.03(12.22)	0.000**
	K-924 LD	32	138.84(39.50)	91.49(22.74)	-32.84(11.83)	0.000**
	K-924 HD	18	134.37(40.29)	95.84(29.26)	-27.80(12.56)	0.000**
Yes	Total	59	131.96(36.72)	89.77(22.79)	-29.65(15.92)	0.000**
	K-924 LD	30	127.31(24.01)	94.06(21.66)	-25.93(10.65)	0.000**
	K-924 HD	29	136.77(46.36)	85.32(23.44)	-33.50(19.43)	0.000**
Chronic Kidney Disease						
No	Total	89	136.20(37.78)	92.96(22.63)	-29.94(13.35)	0.000**
	K-924 LD	49	134.53(31.68)	94.33(20.22)	-28.84(11.02)	0.000**
	K-924 HD	40	138.24(44.46)	91.28(25.42)	-31.30(15.79)	0.000**
Yes	Total	20	126.27(38.37)	83.77(27.91)	-31.79(18.26)	0.000**
	K-924 LD	13	128.46(39.37)	86.69(28.16)	-31.98(14.26)	0.000**
	K-924 HD	7	122.20(39.16)	78.34(28.77)	-31.44(25.47)	0.017*
Familial hypercholesterolemia						
No	Total	102	130.17(32.68)	89.90(22.03)	-29.81(12.73)	0.000**
	K-924 LD	60	131.64(32.04)	91.34(21.01)	-29.66(11.78)	0.000**
	K-924 HD	42	128.07(33.87)	87.83(23.51)	-30.02(14.13)	0.000**
Yes	Total	7	195.66(56.53)	111.34(39.14)	-37.24(29.81)	0.016*
	K-924 LD	2	181.75(41.65)	134.40(10.47)	-24.74(11.49)	0.202
	K-924 HD	5	201.22(65.00)	102.12(43.56)	-42.24(34.51)	0.052
LDL Cholesterol Friedewald, BL						
<Med.	Total	54	107.61(16.71)	79.38(17.26)	-26.42(10.79)	0.000**
	K-924 LD	29	108.65(17.25)	78.76(16.38)	-27.57(10.11)	0.000**
	K-924 HD	25	106.41(16.35)	80.10(18.54)	-25.07(11.59)	0.000**
>=Med	Total	55	160.65(34.34)	102.95(23.69)	-34.08(16.27)	0.000**
	K-924 LD	33	154.89(28.41)	105.01(19.04)	-31.19(12.87)	0.000**
	K-924 HD	22	169.30(40.90)	99.86(29.56)	-38.41(19.89)	0.000**

付録 2.7.3-2 部分集団別最終評価時の LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率（K-924-03）（続き）

Category	Arm	N[a]	Baseline Mean(SD)	Week52(LOCF) Mean(SD)	% Change Mean(SD)	p
HDL Cholesterol, BL						
< 40 mg/dL	Total	8	106.54(31.87)	74.58(24.47)	-30.37(8.86)	0.000**
	K-924 LD	5	105.16(24.56)	79.24(20.54)	-24.98(5.48)	0.001**
	K-924 HD	3	108.83(48.33)	66.80(33.28)	-39.36(4.53)	0.004**
40 mg/dL <=	Total	101	136.58(37.60)	92.60(23.37)	-30.28(14.67)	0.000**
	K-924 LD	57	135.72(32.85)	93.92(21.99)	-29.89(12.05)	0.000**
	K-924 HD	44	137.69(43.35)	90.89(25.21)	-30.77(17.63)	0.000**
Triglycerides Category, BL						
< 150 mg/dL	Total	79	134.00(35.32)	92.83(23.81)	-29.44(13.10)	0.000**
	K-924 LD	49	135.73(33.32)	93.40(20.87)	-29.93(12.53)	0.000**
	K-924 HD	30	131.18(38.77)	91.90(28.33)	-28.65(14.17)	0.000**
150 mg/dL <=	Total	30	135.36(44.66)	87.18(23.71)	-32.50(17.10)	0.000**
	K-924 LD	13	123.93(32.18)	90.22(26.97)	-27.88(8.10)	0.000**
	K-924 HD	17	144.09(51.49)	84.86(21.45)	-36.03(21.21)	0.000**
Glomerular Filtration Rate, Est, BL						
< 60 mL/min/1.73 m^2	Total	32	120.48(26.84)	82.38(22.72)	-30.76(14.95)	0.000**
	K-924 LD	18	124.84(24.18)	85.49(21.68)	-31.70(10.52)	0.000**
	K-924 HD	14	114.86(29.88)	78.39(24.21)	-29.55(19.62)	0.000**
60 mL/min/1.73 m^2 <=	Total	77	140.15(40.41)	94.97(23.41)	-30.08(14.11)	0.000**
	K-924 LD	44	136.70(35.90)	95.70(21.79)	-28.60(12.16)	0.000**
	K-924 HD	33	144.75(45.91)	94.01(25.71)	-32.07(16.34)	0.000**
High Sensitivity CRP Category, 0w						
< 0.1 mg/dL	Total	87	135.72(39.57)	90.74(23.95)	-31.23(14.56)	0.000**
	K-924 LD	51	132.78(34.11)	91.14(21.34)	-30.16(12.61)	0.000**
	K-924 HD	36	139.90(46.41)	90.16(27.53)	-32.74(17.03)	0.000**
0.1 mg/dL <=	Total	22	129.05(30.67)	93.41(23.69)	-26.55(12.81)	0.000**
	K-924 LD	11	135.50(29.83)	100.11(25.01)	-26.43(5.41)	0.000**
	K-924 HD	11	122.59(31.52)	86.71(21.31)	-26.67(17.77)	0.001**
Lathosterol, 0w						
<Med.	Total	52	125.98(28.18)	87.03(21.90)	-29.95(13.48)	0.000**
	K-924 LD	26	124.62(22.80)	87.66(20.70)	-29.60(11.37)	0.000**
	K-924 HD	26	127.33(33.11)	86.40(23.44)	-30.29(15.54)	0.000**
>=Med	Total	57	142.04(43.84)	95.15(24.99)	-30.59(15.11)	0.000**
	K-924 LD	36	139.50(38.10)	96.39(22.61)	-29.42(12.11)	0.000**
	K-924 HD	21	146.40(53.01)	93.01(29.10)	-32.59(19.39)	0.000**
Beta-sitosterol, 0w						
<Med.	Total	54	119.39(25.18)	84.07(18.87)	-28.97(11.60)	0.000**
	K-924 LD	28	118.66(21.90)	83.82(17.70)	-28.93(10.70)	0.000**
	K-924 HD	26	120.18(28.73)	84.35(20.41)	-29.01(12.72)	0.000**
>=Med	Total	55	149.09(42.50)	98.35(26.11)	-31.57(16.53)	0.000**
	K-924 LD	34	145.28(36.23)	100.07(22.85)	-29.96(12.62)	0.000**
	K-924 HD	21	155.24(51.44)	95.55(31.07)	-34.18(21.51)	0.000**

付録 2.7.3-2 部分集団別最終評価時の LDL-C（Friedewald 式）の ベースラインからの変化率（K-924-03）（続き）

Category	Arm	N[a]	Baseline	Week52(LOCF)	% Change	p
			Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	
Campesterol, 0w						
<Med.	Total	54	119.46(25.42)	83.91(18.81)	-29.11(11.53)	0.000**
	K-924 LD	29	119.35(22.02)	84.81(18.30)	-28.61(10.44)	0.000**
	K-924 HD	25	119.58(29.34)	82.86(19.72)	-29.70(12.88)	0.000**
>=Med	Total	55	149.02(42.41)	98.51(26.06)	-31.43(16.60)	0.000**
	K-924 LD	33	145.48(36.67)	99.69(23.02)	-30.28(12.84)	0.000**
	K-924 HD	22	154.34(50.25)	96.73(30.54)	-33.16(21.26)	0.000**

N: 被験者数

Test: one sample t-test

a: The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

LOCF: Last Observation Carried Forward

p-value(**：$p \leq 0.01$、*：$p \leq 0.05$)

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 11.4-7 より引用

付録 2.7.3-3 部分集団別各評価時点における LDL-C（Friedewald 式）の脂質管理目標値の到達率（K-924-03）

	Total			K-924 LD			K-924 HD		
Visit	N	n（%）	95%CI	N	n（%）	95%CI	N	n（%）	95%CI
Primary Prevention, Low Risk: Number of Responders Who Achieved Less Than 160 mg / dL									
Week4	4	4(100.0)	39.8,100.0	1	1(100.0)	2.5,100.0	3	3(100.0)	29.2,100.0
Week12	4	4(100.0)	39.8,100.0	1	1(100.0)	2.5,100.0	3	3(100.0)	29.2,100.0
Week24	4	4(100.0)	39.8,100.0	1	1(100.0)	2.5,100.0	3	3(100.0)	29.2,100.0
Week32	4	4(100.0)	39.8,100.0	1	1(100.0)	2.5,100.0	3	3(100.0)	29.2,100.0
Week40	4	3(75.0)	19.4,99.4	1	0(0.0)	0.0,97.5	3	3(100.0)	29.2,100.0
Week52	4	4(100.0)	39.8,100.0	1	1(100.0)	2.5,100.0	3	3(100.0)	29.2,100.0
Week52(LOCF)	4	4(100.0)	39.8,100.0	1	1(100.0)	2.5,100.0	3	3(100.0)	29.2,100.0
Primary Prevention, Intermediate Risk: Number of Responders Who Achieved Less Than 140 mg / dL									
Week4	8	7(87.5)	47.3,99.7	5	5(100.0)	47.8,100.0	3	2(66.7)	9.4,99.2
Week12	8	7(87.5)	47.3,99.7	5	5(100.0)	47.8,100.0	3	2(66.7)	9.4,99.2
Week24	8	7(87.5)	47.3,99.7	5	5(100.0)	47.8,100.0	3	2(66.7)	9.4,99.2
Week32	8	7(87.5)	47.3,99.7	5	4(80.0)	28.4,99.5	3	3(100.0)	29.2,100.0
Week40	8	7(87.5)	47.3,99.7	5	5(100.0)	47.8,100.0	3	2(66.7)	9.4,99.2
Week52	8	8(100.0)	63.1,100.0	5	5(100.0)	47.8,100.0	3	3(100.0)	29.2,100.0
Week52(LOCF)	8	8(100.0)	63.1,100.0	5	5(100.0)	47.8,100.0	3	3(100.0)	29.2,100.0
Primary Prevention, High Risk: Number of Responders Who Achieved Less Than 120 mg / dL									
Week4	47	42(89.4)	76.9,96.5	32	29(90.6)	75.0,98.0	15	13(86.7)	59.5,98.3
Week12	47	40(85.1)	71.7,93.8	33	30(90.9)	75.7,98.1	14	10(71.4)	41.9,91.6
Week24	46	39(84.8)	71.1,93.7	32	29(90.6)	75.0,98.0	14	10(71.4)	41.9,91.6
Week32	47	38(80.9)	66.7,90.9	33	29(87.9)	71.8,96.6	14	9(64.3)	35.1,87.2
Week40	46	43(93.5)	82.1,98.6	32	30(93.8)	79.2,99.2	14	13(92.9)	66.1,99.8
Week52	46	42(91.3)	79.2,97.6	32	30(93.8)	79.2,99.2	14	12(85.7)	57.2,98.2
Week52(LOCF)	49	44(89.8)	77.8,96.6	34	31(91.2)	76.3,98.1	15	13(86.7)	59.5,98.3
Secondary Prevention: Number of Responders Who Achieved Less Than 100 mg / dL									
Week4	39	33(84.6)	69.5,94.1	17	15(88.2)	63.6,98.5	22	18(81.8)	59.7,94.8
Week12	48	41(85.4)	72.2,93.9	22	20(90.9)	70.8,98.9	26	21(80.8)	60.6,93.4
Week24	48	40(83.3)	69.8,92.5	22	18(81.8)	59.7,94.8	26	22(84.6)	65.1,95.6
Week32	48	40(83.3)	69.8,92.5	22	19(86.4)	65.1,97.1	26	21(80.8)	60.6,93.4
Week40	48	39(81.3)	67.4,91.1	22	20(90.9)	70.8,98.9	26	19(73.1)	52.2,88.4
Week52	48	40(83.3)	69.8,92.5	22	19(86.4)	65.1,97.1	26	21(80.8)	60.6,93.4
Week52(LOCF)	48	40(83.3)	69.8,92.5	22	19(86.4)	65.1,97.1	26	21(80.8)	60.6,93.4
Secondary Prevention, LDL-C < 100 mg/dL: Number of Responders Who Achieved Less Than 100 mg / dL									
Week4	7	5(71.4)	29.0,96.3	5	4(80.0)	28.4,99.5	2	1(50.0)	1.3,98.7
Week12	7	4(57.1)	18.4,90.1	5	3(60.0)	14.7,94.7	2	1(50.0)	1.3,98.7
Week24	7	4(57.1)	18.4,90.1	5	3(60.0)	14.7,94.7	2	1(50.0)	1.3,98.7
Week32	7	4(57.1)	18.4,90.1	5	3(60.0)	14.7,94.7	2	1(50.0)	1.3,98.7
Week40	7	4(57.1)	18.4,90.1	5	3(60.0)	14.7,94.7	2	1(50.0)	1.3,98.7
Week52	7	4(57.1)	18.4,90.1	5	3(60.0)	14.7,94.7	2	1(50.0)	1.3,98.7
Week52(LOCF)	7	4(57.1)	18.4,90.1	5	3(60.0)	14.7,94.7	2	1(50.0)	1.3,98.7
Secondary Prevention, LDL-C < 70 mg/dL: Number of Responders Who Achieved Less Than 70 mg / dL									
Week4	32	9(28.1)	13.7,46.7	12	4(33.3)	9.9,65.1	20	5(25.0)	8.7,49.1
Week12	41	18(43.9)	28.5,60.3	17	8(47.1)	23.0,72.2	24	10(41.7)	22.1,63.4
Week24	41	12(29.3)	16.1,45.5	17	5(29.4)	10.3,56.0	24	7(29.2)	12.6,51.1
Week32	41	14(34.1)	20.1,50.6	17	6(35.3)	14.2,61.7	24	8(33.3)	15.6,55.3
Week40	41	12(29.3)	16.1,45.5	17	5(29.4)	10.3,56.0	24	7(29.2)	12.6,51.1
Week52	41	14(34.1)	20.1,50.6	17	6(35.3)	14.2,61.7	24	8(33.3)	15.6,55.3
Week52(LOCF)	41	14(34.1)	20.1,50.6	17	6(35.3)	14.2,61.7	24	8(33.3)	15.6,55.3

付録 2.7.3-3 部分集団別各評価時点における LDL-C（Friedewald 式）の脂質管理目標値の到達率（K-924-03）（続き）

	Total			K-924 LD			K-924 HD		
Visit	N	n（%）	95%CI	N	n（%）	95%CI	N	n（%）	95%CI
Secondary Prevention, LDL-C < 100 mg/dL: Number of Responders Who Achieved Less Than 70 mg / dL									
Week4	7	1(14.3)	0.4,57.9	5	0(0.0)	0.0,52.2	2	1(50.0)	1.3,98.7
Week12	7	0(0.0)	0.0,41.0	5	0(0.0)	0.0,52.2	2	0(0.0)	0.0,84.2
Week24	7	0(0.0)	0.0,41.0	5	0(0.0)	0.0,52.2	2	0(0.0)	0.0,84.2
Week32	7	1(14.3)	0.4,57.9	5	0(0.0)	0.0,52.2	2	1(50.0)	1.3,98.7
Week40	7	0(0.0)	0.0,41.0	5	0(0.0)	0.0,52.2	2	0(0.0)	0.0,84.2
Week52	7	0(0.0)	0.0,41.0	5	0(0.0)	0.0,52.2	2	0(0.0)	0.0,84.2
Week52(LOCF)	7	0(0.0)	0.0,41.0	5	0(0.0)	0.0,52.2	2	0(0.0)	0.0,84.2
Secondary Prevention, LDL-C < 70 mg/dL: Number of Responders Who Achieved Less Than 55 mg / dL									
Week4	32	2(6.3)	0.8,20.8	12	1(8.3)	0.2,38.5	20	1(5.0)	0.1,24.9
Week12	41	5(12.2)	4.1,26.2	17	3(17.6)	3.8,43.4	24	2(8.3)	1.0,27.0
Week24	41	2(4.9)	0.6,16.5	17	1(5.9)	0.1,28.7	24	1(4.2)	0.1,21.1
Week32	41	0(0.0)	0.0,8.6	17	0(0.0)	0.0,19.5	24	0(0.0)	0.0,14.2
Week40	41	3(7.3)	1.5,19.9	17	2(11.8)	1.5,36.4	24	1(4.2)	0.1,21.1
Week52	41	7(17.1)	7.2,32.1	17	4(23.5)	6.8,49.9	24	3(12.5)	2.7,32.4
Week52(LOCF)	41	7(17.1)	7.2,32.1	17	4(23.5)	6.8,49.9	24	3(12.5)	2.7,32.4

N: 被験者数

LOCF: Last Observation Carried Forward

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 11.4-8 より引用

リバゼブ配合錠 LD・リバゼブ配合錠 HD

第 2 部（モジュール 2）

2.7

臨床概要

2.7.4

臨床的安全性

興和株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性.....9
2.7.4.1 医薬品への曝露.....9
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.....9
2.7.4.1.1.1 安全性評価の対象とした臨床試験の概要.....9
2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法.....11
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況.....15
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.....24
2.7.4.2.1 有害事象の解析.....24
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象.....24
2.7.4.2.1.1.1 有害事象及び副作用の発現割合.....24
2.7.4.2.1.1.2 比較的よく見られる有害事象及び副作用.....25
2.7.4.2.1.1.3 有害事象及び副作用の程度別集計.....28
2.7.4.2.1.1.4 有害事象及び副作用の時期別集計（K-924-03）.....29
2.7.4.2.1.2 死亡.....31
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象.....31
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象.....33
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析.....33
2.7.4.2.1.5.1 SOC 別の有害事象.....33
2.7.4.2.1.5.2 注目する有害事象.....35
2.7.4.2.1.5.2.1 肝炎.....36
2.7.4.2.1.5.2.2 胆嚢.....37
2.7.4.2.1.5.2.3 胃腸.....37
2.7.4.2.1.5.2.4 アレルギー反応又は発疹.....38
2.7.4.2.1.5.2.5 CK 及び筋症状.....38
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明.....38
2.7.4.3 臨床検査値の評価.....39
2.7.4.3.1 肝機能関連検査値.....39
2.7.4.3.2 CK.....42
2.7.4.3.3 糖関連検査.....43
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.....47
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性.....48
2.7.4.5.1 内因性要因.....48
2.7.4.5.2 外因性要因.....51
2.7.4.5.3 薬物相互作用.....53
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用.....53

2.7.4.5.5 過量投与.....53
2.7.4.5.6 薬物乱用.....53
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象.....53
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.....53
2.7.4.6 市販後データ.....53
2.7.4.7 付録.....54

表目次

表 2.7.4-1 安全性評価に用いた主要な臨床試験の一覧.....10
表 2.7.4-2 臨床検査項目（K-924-02 及び K-924-03）.....11
表 2.7.4-3 程度評価基準.....11
表 2.7.4-4 重篤度の判断基準.....12
表 2.7.4-5 治験薬との関連性評価基準.....12
表 2.7.4-6 Evidence from Individual Cases（個別症例からの根拠）.....13
表 2.7.4-7 注目する有害事象.....14
表 2.7.4-8 治験薬投与期間（安全性解析対象集団）（K-924-02）.....15
表 2.7.4-9 治験薬投与期間（安全性解析対象集団）（K-924-03）.....16
表 2.7.4-10 人口統計学的データ及び他の基準値（安全性解析対象集団）（K-924-02）.....17
表 2.7.4-11 人口統計学的データ及び他の基準値（安全性解析対象集団）（K-924-03）.....20
表 2.7.4-12 有害事象及び副作用の要約表（K-924-02）.....24
表 2.7.4-13 有害事象及び副作用の要約表（K-924-03）.....25
表 2.7.4-14 いずれかの群で 2 名以上に認められた有害事象（K-924-02）.....26
表 2.7.4-15 いずれかの群で 2 名以上に認められた副作用（K-924-02）.....27
表 2.7.4-16 本剤投与例全体で 2 名以上に認められた有害事象（K-924-03）.....28
表 2.7.4-17 有害事象及び副作用の時期別発現割合（K-924-03）.....30
表 2.7.4-18 その他の重篤な有害事象の一覧（K-924-02）.....31
表 2.7.4-19 その他の重篤な有害事象の一覧（K-924-03）.....32
表 2.7.4-20 治験薬を中止した有害事象の一覧（K-924-02）.....33
表 2.7.4-21 SOC 別の有害事象発現状況（K-924-02）.....34
表 2.7.4-22 SOC 別の有害事象発現状況（K-924-03）.....35
表 2.7.4-23 注目する有害事象の発現割合（K-924-02）.....36
表 2.7.4-24 注目する有害事象の発現割合（K-924-03）.....36
表 2.7.4-25 治療期 12 週の肝機能関連検査値のベースラインからの変化量（K-924-02）.....40
表 2.7.4-26 最終評価時の肝機能関連検査値のベースラインからの変化量（K-924-03）.....41
表 2.7.4-27 治療期 12 週の CK のベースラインからの変化量（K-924-02）.....42
表 2.7.4-28 最終評価時の CK のベースラインからの変化量 (K-924-03).....42
表 2.7.4-29 治療期 12 週の糖関連検査値のベースラインからの変化量（K-924-02）.....44
表 2.7.4-30 最終評価時の糖関連検査値のベースラインからの変化量（K-924-03）.....46
表 2.7.4-31 内因性要因別の有害事象の発現割合（K-924-02）.....48
表 2.7.4-32 内因性要因別の有害事象の発現割合（K-924-03）.....50
表 2.7.4-33 外因性要因別の有害事象の発現割合（K-924-02）.....52
表 2.7.4-34 外因性要因別の有害事象の発現割合（K-924-03）.....52

付録

付録 2.7.4-1 有害事象の程度別発現割合（K-924-02） 55
付録 2.7.4-2 副作用の程度別発現割合（K-924-02） 61
付録 2.7.4-3 有害事象の程度別発現割合（K-924-03） 63
付録 2.7.4-4 副作用の程度別発現割合（K-924-03） 74
付録 2.7.4-5 本剤投与例全体で2名以上に認められた有害事象の時期別発現割合(K-924-03) 75
付録 2.7.4-6 本剤 LD 群で 2 名以上に認められた有害事象の時期別発現割合（K-924-03） .76
付録 2.7.4-7 本剤 HD 群で 2 名以上に認められた有害事象の時期別発現割合（K-924-03）.77
付録 2.7.4-8 肝炎に関連する有害事象（K-924-02） 78
付録 2.7.4-9 胆嚢に関連する有害事象（K-924-02） 79
付録 2.7.4-10 胃腸に関連する有害事象（K-924-02） 80
付録 2.7.4-11 アレルギー反応又は発疹に関連する有害事象（K-924-02） 81
付録 2.7.4-12 胆嚢に関連する有害事象（K-924-03） 82
付録 2.7.4-13 胃腸に関連する有害事象（K-924-03） 83
付録 2.7.4-14 アレルギー反応又は発疹に関連する有害事象（K-924-03） 84
付録 2.7.4-15 AST の各評価時点における測定値及びベースラインからの変化量（K-924-02） 85
付録 2.7.4-16 ALT の各評価時点における測定値及びベースラインからの変化量（K-924-02） 86
付録 2.7.4-17 γ-GTP の各評価時点における測定値及びベースラインからの変化量 （K-924-02） 87
付録 2.7.4-18 ALP の各評価時点における測定値及びベースラインからの変化量（K-924-02） 88
付録 2.7.4-19 T-bil の各評価時点における測定値及びベースラインからの変化量（K-924-02） 89
付録 2.7.4-20 AST の各評価時点における測定値及びベースラインからの変化量（K-924-03） 90
付録 2.7.4-21 ALT の各評価時点における測定値及びベースラインからの変化量（K-924-03） 91
付録 2.7.4-22 γ-GTP の各評価時点における測定値及びベースラインからの変化量 （K-924-03） 92
付録 2.7.4-23 ALP の各評価時点における測定値及びベースラインからの変化量（K-924-03） 93
付録 2.7.4-24 T-bil の各評価時点における測定値及びベースラインからの変化量（K-924-03） 94

2.7.4 臨床的安全性

付録 2.7.4-25 CK の各評価時点における測定値及びベースラインからの変化量 （K-924-02）.....95
付録 2.7.4-26 CK の各評価時点における測定値及びベースラインからの変化量 （K-924-03）.....96
付録 2.7.4-27 グルコースの各評価時点における測定値及びベースラインからの変化量 （K-924-02）.....97
付録 2.7.4-28 HbA1c の各評価時点における測定値及びベースラインからの変化量 （K-924-02）.....98
付録 2.7.4-29 グリコアルブミンの各評価時点における測定値及びベースラインからの 変化量（K-924-02）.....99
付録 2.7.4-30 インスリンの各評価時点における測定値及びベースラインからの変化量 （K-924-02）.....100
付録 2.7.4-31 HOMA-R の各評価時点における測定値及びベースラインからの変化量 （K-924-02）.....101
付録 2.7.4-32 グルコースの各評価時点における測定値及びベースラインからの変化量 （K-924-03）.....102
付録 2.7.4-33 HbA1c の各評価時点における測定値及びベースラインからの変化量 （K-924-03）.....103
付録 2.7.4-34 グリコアルブミンの各評価時点における測定値及びベースラインからの 変化量（K-924-03）.....104
付録 2.7.4-35 インスリンの各評価時点における測定値及びベースラインからの変化量 （K-924-03）.....105
付録 2.7.4-36 HOMA-R の各評価時点における測定値及びベースラインからの変化量 （K-924-03）.....106

略語・略号一覧

略　号	略していない表現 (英語)	略していない表現 (日本語)
A/G 比	Albumin/Globulin Ratio	アルブミン/グロブリン比
ALP	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
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
APTT	Activated Partial Thromboplastin Time	活性化部分トロンボプラスチン時間
BMI	Body Mass Index	ボディー・マス指数
Ca	Calcium	カルシウム
ChE	Cholinesterase	コリンエステラーゼ
CI	Confidence Interval	信頼区間
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences	国際医学団体協議会
CK	Creatine Kinase	クレアチンキナーゼ
CKD	Chronic Kidney Disease	慢性腎臓病
Cl	Chloride	クロール
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate	推算糸球体濾過量
Fe	Iron	鉄
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
HbA1c	Hemoglobin A1C	ヘモグロビン A1C
HDL	High Density Lipoprotein	高比重リポ蛋白
HDL-C	High Density Lipoprotein-Cholesterol	HDL-コレステロール
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
HOMA-R	Homeostatic Model Assessment Ratio	インスリン抵抗性を示す指標
Ht	Hematocrit	ヘマトクリット
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
INR	InternationalNormalized Ratio	国際標準比
JAS2017	Japan Atherosclerosis Society Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases 2017	動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版
K	Potassium	カリウム

2.7.4 臨床的安全性

略　号	略していない表現 (英語)	略していない表現 (日本語)
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDL	Low Density Lipoprotein	低比重リポ蛋白
LDL-C	Low Density Lipoprotein-Cholesterol	LDL-コレステロール
MCH	Erythrocyte Mean Corpuscular Hemoglobin	平均赤血球血色素量
MCHC	Erythrocyte Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration	平均赤血球血色素濃度
MCV	Erythrocyte Mean Corpuscular Volume	平均赤血球容積
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese	ICH 国際医薬用語集日本語版
Na	Sodium	ナトリウム
P	Inorganic Phosphate	無機リン
pH	potential Hydrogen	水素イオン指数
PS	Pitavastatin Calcium	ピタバスタチンカルシウム
PT	Prothrombin Time	プロトロンビン時間
PT	Preferred Term	基本語
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
T-bil	Total bilirubin	総ビリルビン
TC	Total Cholesterol	総コレステロール
TG	Triglyceride	トリグリセリド
γ-GTP	γ-Glutamyl Transpeptitase	γ-グルタミルトランスペプチターゼ

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 安全性評価の対象とした臨床試験の概要

ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠（以下、本剤 LD）及びピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠（以下、本剤 HD）の安全性は、国内で実施した生物学的同等性及び食事の影響の検討試験（K-924-01）、第 III 相検証試験（K-924-02）及び第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）を用いて評価した。これらの 3 試験のうち、K-924-02 及び K-924-03 の 2 試験を本剤の臨床的安全性評価に係る主要な臨床試験として本項に示し、K-924-01 の成績は 2.7.6.1 に示した。

安全性評価に用いた主要な臨床試験の一覧を表 2.7.4-1 に示した。また、K-924-02 及び K-924-03 の試験デザインの詳細は 2.7.3.1.1 に記載した。

(1) 第 III 相検証試験（K-924-02）

本試験は、高コレステロール血症患者を対象とした多施設共同、実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験である。本試験では、被験者を PS 2 mg 群、PS 4 mg 群、本剤 LD 群及び本剤 HD 群のいずれかに割り付け、本剤 LD 又は本剤 HD を 1 日 1 回 1 錠食後に 12 週間経口投与したときの有効性及び安全性について、PS 2 mg 錠又は PS 4 mg 錠を対照として比較した。

(2) 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）

本試験は、高コレステロール血症患者を対象とした多施設共同、非盲検試験である。本試験では、PS 2 mg 又は 4 mg 投与で効果不十分の高コレステロール血症患者にそれぞれ本剤 LD 又は本剤 HD を 1 日 1 回 1 錠食後に 52 週間経口投与したときの有効性及び安全性を検討した。なお、本剤 LD、本剤 HD を 12 週以上投与しても LDL-C が管理目標値に達しておらず、安全性に問題がない場合、24 週以降の規定来院時からそれぞれ本剤 HD への増量、他の脂質異常症治療薬の追加を可能とした。

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4-1 安全性評価に用いた主要な臨床試験の一覧

試験番号 資料番号	試験の種類	試験の目的	デザイン	対象	用法・用量	投与期間	安全性解析対象集団の被験者数(名)	実施期間
K-924-02 資料 5.3.5.1-1	第 III 相	有効性及び安全性	多施設共同、実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	高コレステロール血症患者	(1) ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg（1 日 1 回） (2) ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg（1 日 1 回） (3) ピタバスタチンカルシウム 2 mg（1 日 1 回） (4) ピタバスタチンカルシウム 4 mg（1 日 1 回）	12 週間	(1) 72 (2) 72 (3) 72 (4) 72	2020 年 4 月～ 2020 年 11 月
K-924-03 資料 5.3.5.2-1 (6 ヵ月データ) 5.3.5.2-2 (1 年データ)	第 III 相	長期投与での有効性及び安全性	多施設共同、非盲検試験	高コレステロール血症患者	(1)ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg（1 日 1 回） (2)ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg（1 日 1 回）	52 週間	(1) 62 (2) 47	2020 年 3 月～ 2021 年 8 月

2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法

(1) 安全性評価指標

K-924-02 及び K-924-03 では、有害事象及び副作用、生理学的検査［体重、BMI、血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）、脈拍数］、臨床検査の成績に基づき、安全性を評価した。K-924-02 及び K-924-03 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（K-924-02 及び K-924-03）

項　目	内　容
血液学的検査	白血球数、白血球分画（好中球比、リンパ球比、単球比、好酸球比、好塩基球比）赤血球数、MCV、MCH、MCHC、網状赤血球比、Hb、Ht、血小板数、フィブリノゲン、APTT、PT（秒、INR）
血液生化学的検査	総蛋白、アルブミン、A/G 比、尿素窒素、尿酸、クレアチニン、eGFR[a]、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、γ-GTP、LDH、ALP、ChE、CK、Na、K、Cl、Ca、P、Fe
糖関連検査	グルコース、インスリン、HOMA-R[b]、グリコアルブミン、HbA1c
尿検査	定性（ウロビリノーゲン、潜血、ビリルビン、ケトン体、ブドウ糖、蛋白質、pH）、

a：eGFR（creat）＝194 ×（血清クレアチニン）$^{-1.094}$ ×（年齢）$^{-0.287}$（女性はこれに× 0.739）
b：HOMA-R ＝ 空腹時グルコース × 空腹時インスリン濃度 ÷ 405

(2) 有害事象の取扱い

1) 有害事象の定義

有害事象とは、治験薬を投与された被験者に生じた全ての好ましくない又は意図しない疾病又はその徴候（臨床検査値の異常を含む）をいい、治験薬との因果関係の有無は問わないものとした。

2) 有害事象の程度

有害事象の程度は、表 2.7.4-3 に示した基準を参考に分類した。

表 2.7.4-3 程度評価基準

1. 軽度	日常生活（食事、睡眠、入浴、外出、仕事、運動等）に支障を与えない
2. 中等度	日常生活（食事、睡眠、入浴、外出、仕事、運動等）に支障を与える
3. 高度	日常生活（食事、睡眠、入浴、外出、仕事、運動等）が不可能

3) 重篤な有害事象の定義

有害事象の重篤度判定基準を表 2.7.4-4 に示した。

表 2.7.4-4 重篤度の判断基準

1.重篤	重篤な有害事象又は副作用とは、医薬品が投与された（投与量にかかわらない）際に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとのうち、以下のものをいう。 a.死に至るもの b.生命を脅かすもの c.治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの d.永続的又は顕著な障害･機能不全に陥るもの e.先天異常を来すもの f.上記 a～e に掲げるものに準じて重篤であるもの
2.重篤でない	上記以外

4) 治験薬との関連性

治験薬との関連性は、表 2.7.4-5 に示した基準を参考に分類した。また、治験薬との関連性の判断材料として CIOMS VI Appendix 7 に示された「Evidence from Individual Cases」表 2.7.4-6 を参照した。

有害事象のうち、「関連あり」と判断されたものを副作用として集計した。

表 2.7.4-5 治験薬との関連性評価基準

1.関連あり	治験薬と有害事象の因果関係に合理的な可能性がある
2.関連なし	治験薬と有害事象の因果関係に合理的な可能性がない

表 2.7.4-6 Evidence from Individual Cases（個別症例からの根拠）

CIOMS VI Appendix 7 原文 [1)a]	参考
Positive rechallenge	再投与結果が陽性である
Definitive(i.e., clearly defined, well documented specific case histories)	明確(明確に規定され、十分記録された特定の症例履歴)
Time to onset plausible	発現までの時間が妥当
Positive dechallenge	投与中止結果が陽性である
Lack of confounding risk factors	交絡リスク因子が無い
Amount and duration of exposure consistent / plausible with cause and effect	曝露の量と期間が因果関係と一致/妥当
Corroboration of the accuracy of the case history	病歴の正確度の実証
Case clear-cut, easily evaluated	症例が疑いの余地がなく、評価が容易
Co-medication unlikely to play a role	併用薬の関与の可能性が低い
Lack of alternative explanation	他の理由が存在しない

a: 原文に含まれている「Investigator's causality assessment（治験担当医師の関連性評価）」は、治験依頼者が治験薬との関連性を判断する際の材料であるため、本表から削除した。

5) 有害事象のコーディング

収集した有害事象情報をもとに、MedDRA/J™ から適切な用語を選定し、有害事象名を読み替えた。用語選択は「MedDRA®用語選択考慮事項」を参考にして行った。K-924-02 及び K-924-03 の有害事象は MedDRA/J Ver. 24.0 でコーディングした。

6) 有害事象の集計期間

本資料中では、治験薬投与後から治験終了までに発現した有害事象を集計し、本剤の安全性を評価した。

(3) 安全性解析対象集団

K-924-02 では、無作為割付され、治験薬が投与された 288 名（PS 2 mg 群 72 名、PS 4 mg 群 72 名、本剤 LD 群 72 名、本剤 HD 群 72 名）を安全性解析対象集団とした。

K-924-03 では、治験薬が投与された 110 名のうち、初回以降来院せず治験薬投与後の情報がない 1 名（本剤 LD 群 1 名）を除外した 109 名（本剤 LD 群 62 名、本剤 HD 群 47 名）を安全性解析対象集団とした。

(4) 評価及び解析

以下の内容について、K-924-02 では投与群ごと、K-924-03 では投与例全体及び開始用量別に集計した。

2.7.4 臨床的安全性

1) 有害事象及び副作用

- 有害事象及び副作用、重篤な有害事象及び副作用、重要な有害事象及び副作用（重篤な有害事象及び副作用以外で治験薬の投与を中止した有害事象及び副作用を重要な有害事象及び副作用とした）の発現被験者数、発現割合及び発現件数（全事象、SOC 別、PT 別）を集計した。K-924-02 では、Fisher の直接確率検定に基づき、本剤 LD 群と PS 2 mg 群、本剤 HD 群と PS 4 mg 群の全事象の発現割合を比較した。
- 程度別及び時期別（K-924-03 のみ）に有害事象及び副作用の発現被験者数、発現割合及び発現件数（全事象、SOC 別、PT 別）を集計した。
- 注目する有害事象として、「肝炎」「胆嚢」「胃腸」「アレルギー反応又は発疹」「CK 及び筋症状」に関連する有害事象の発現被験者数、発現割合及び発現件数（全事象、SOC 別、PT 別）及び規定したカットオフ値に該当した被験者数を集計した。K-924-02 では、Fisher の直接確率検定に基づき、本剤 LD 群と PS 2 mg 群、本剤 HD 群と PS 4 mg 群の有害事象の発現割合を比較した。

表 2.7.4-7 注目する有害事象

注目する有害事象	抽出条件	背景
肝炎	SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」 ただし、良性肝新生物（嚢胞およびポリープを含む）及び悪性および詳細不明の肝新生物を除く	ピタバスタチンカルシウム水和物、エゼチミブともに、重大な副作用として肝機能障害が報告されていることから設定した。
	以下のカットオフ値に該当する臨床検査値変動 ・規定来院日において、連続した基準値上限の 3 倍以上の AST 及び/又は ALT の増加 ・基準値上限の 5 倍以上の AST 及び/又は ALT の増加 ・基準値上限の 10 倍以上の AST 及び/又は ALT の増加 ・基準値上限の 2 倍未満（基準値上限以下も含める）の ALP 増加及び基準値上限の 2 倍を超える総ビリルビン増加を伴う、基準値上限の 3 倍以上の AST 及び/又は ALT の増加	
胆嚢	SMQ「機能性、炎症性および胆石が関連する胆道系障害」	非臨床試験で本剤に含まれるエゼチミブが胆嚢で生成される胆汁のコレステロール含量を増加させることが報告されており、胆嚢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設定した。
胃腸	SOC「胃腸障害」 ただし、HGLT 口腔内軟部組織疾患、唾液腺疾患、舌疾患、歯牙および歯肉の状態、消化管感染、良性消化管新生物、悪性および詳細不明の消化管新生物 NEC を除く	エゼチミブが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設定した。
アレルギー反応又は発疹	SMQ「過敏症」	エゼチミブの重大な副作用として過敏症が報告されていることから設定した。
CK 及び筋症状	以下のカットオフ値に該当する臨床検査値変動 ・基準値上限の 10 倍以上の CK の増加 ・筋肉症状（SMQ「横紋筋融解症/ミオパチー」）を伴う、基準値上限の 10 倍以上の CK の増加	ピタバスタチンカルシウム水和物の重大な副作用として横紋筋融解症及びミオパチー、エゼチミブの重大な副作用として横紋筋融解症が報告されていることから設定した。

2) 生理学的検査、臨床検査

生理学的検査及び臨床検査のベースラインからの変化量について、基本統計量を算出した。また、各評価時点のベースラインからの変化量について、Wilcoxon 符号付順位検定にて検討した。ベースライン値はスクリーニング検査時及び治療期 0 週時の値の平均値とした。K-924-03 では、各評価時点の集計に加えて最終評価時（治療期 52 週又は中止時）の集計を行った。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

(1) 第 III 相検証試験（K-924-02）

K-924-02 の治験薬の投与期間を表 2.7.4-8 に示した。

K-924-02 では、PS 2 mg、PS 4 mg、本剤 LD、本剤 HD のいずれかを 1 日 1 回 1 錠 12 週間投与した。安全性解析対象集団は 288 名で、投与群別の内訳は、PS 2 mg 群 72 名、PS 4 mg 群 72 名、本剤 LD 群 72 名、本剤 HD 群 72 名であった。

治験薬投与期間の平均値 ± 標準偏差は、PS 2 mg 群 84.2 ± 3.2 日、PS 4 mg 群 84.1 ± 2.5 日、本剤 LD 群 84.3 ± 2.6 日、本剤 HD 群 83.3 ± 5.0 日であった。

表 2.7.4-8 治験薬投与期間（安全性解析対象集団）（K-924-02）

		PS 2 mg (N=72)	PS 4 mg (N=72)	K-924 LD (N=72)	K-924 HD (N=72)	Total (N=288)
Study Drug	Mean(SD)	84.2(3.2)	84.1(2.5)	84.3(2.6)	83.3(5.0)	84.0(3.5)
Exposure	Median	84.0	84.0	84.0	84.0	84.0
(days)	Q1,Q3	84.0,84.0	84.0,84.0	84.0,84.0	84.0,84.0	84.0,84.0
	Min,Max	77,95	77,91	77,92	56,91	56,95
Study Drug	<=28	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Exposure	28< <=56	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.4)	1(0.3)
Category	56< <=84	61(84.7)	62(86.1)	65(90.3)	62(86.1)	250(86.8)
(days)	84<	11(15.3)	10(13.9)	7(9.7)	9(12.5)	37(12.8)

N: 安全性解析対象集団の被験者数
Category: 被験者数(%)
K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠
K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠
K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 表 12.1-1 より引用

(2) 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）

K-924-03 の治験薬の投与期間を表 2.7.4-9 に示した。

K-924-03 では、PS 2 mg 投与中の被験者は本剤 LD を、PS 4 mg 投与中の被験者は本剤 HD を 1 日 1 回 1 錠 52 週間投与した。安全性解析対象集団は 109 名で、投与群別の内訳は、本剤 LD 群 62 名、本剤 HD 群 47 名であった。

治験薬投与期間の平均値 ± 標準偏差は、本剤投与例全体では 347.6 ± 45.5 日、本剤 LD 群では 346.7 ± 46.3 日、本剤 HD 群では 348.8 ± 45.0 日であった。

表 2.7.4-9 治験薬投与期間（安全性解析対象集団）（K-924-03）

		Total (N=109)	K-924 LD (N=62)	K-924 HD (N=47)
Study Drug	Mean(SD)	347.6(45.5)	346.7(46.3)	348.8(45.0)
Exposure	Median	357.0	356.5	357.0
(days)	Q1,Q3	343.0,364.0	343.0,364.0	343.0,364.0
	Min,Max	28,385	28,385	56,383
Study Drug	<=28	1(0.9)	1(1.6)	0(0.0)
Exposure	28< <=84	1(0.9)	0(0.0)	1(2.1)
Category	84< <=168	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
(days)	168< <=224	1(0.9)	1(1.6)	0(0.0)
	224< <=280	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	280< <=364	100(91.7)	55(88.7)	45(95.7)
	364<	6(5.5)	5(8.1)	1(2.1)

N: 安全性解析対象集団の被験者数
Category: 被験者数(%)
K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠
K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠
K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 12.1-1 より引用

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

(1) 第 III 相検証試験（K-924-02）

K-924-02 の人口統計学的データ及び他の基準値の特性の一覧表を表 2.7.4-10 に示した。

安全性解析対象集団の年齢の平均値 ± 標準偏差（以下同様）は 56.1 ± 9.0 歳、体重は 62.52 ± 12.27 kg、BMI は 23.43 ± 3.69 kg/m^2 であった。65 歳以上の被験者の割合は 20.5%、男性の割合は 47.9%、2 型糖尿病の有病率は 11.1%、高血圧症の有病率は 18.4%であった。JAS2017 に基づくカテゴリー分類のうち、高リスクは 23.3%、中リスクは 28.8%、低リスクは 47.9%であった。ベースラインの LDL-C（Friedewald 式）は 166.06 ± 20.19 mg/dL、LDL-C（直接法）は 166.0 ± 19.9 mg/dL、non-HDL-C は 191.1 ± 22.2 mg/dL、HDL-C（直接法）は 58.4 ± 15.7 mg/dL、TC（Cholesterol）は 249.4 ± 25.2 mg/dL、TG は 126.3 ± 67.6 mg/dL であった。

表 2.7.4-10 人口統計学的データ及び他の基準値（安全性解析対象集団）（K-924-02）

Demographics		PS 2 mg (N = 72)	PS 4 mg (N = 72)	K-924 LD (N = 72)	K-924 HD (N = 72)	Total (N = 288)
Age	Mean(SD)	56.4(9.5)	55.7(8.5)	55.5(9.5)	56.8(8.7)	56.1(9.0)
	Median	56.0	54.0	54.5	56.0	55.0
	Min,Max	29,75	43,73	37,74	27,74	27,75
Age Category	<65	57(79.2)	57(79.2)	57(79.2)	58(80.6)	229(79.5)
	65<=	15(20.8)	15(20.8)	15(20.8)	14(19.4)	59(20.5)
Sex	Male	34(47.2)	34(47.2)	35(48.6)	35(48.6)	138(47.9)
	Female	38(52.8)	38(52.8)	37(51.4)	37(51.4)	150(52.1)
Height (cm), SC	Mean(SD)	163.48(8.60)	162.16(9.32)	163.13(8.72)	163.11(7.64)	162.97(8.56)
	Median	162.60	162.45	163.80	163.50	163.30
	Min,Max	144.9,183.9	142.6,180.2	146.5,182.7	143.5,179.7	142.6,183.9
Waist Circumference (cm), BL	Mean(SD)	85.58(8.81)	85.30(9.81)	86.78(9.99)	86.45(11.00)	86.03(9.90)
	Median	85.78	84.83	84.83	86.73	85.75
	Min,Max	65.8,105.2	61.7,117.7	70.3,114.1	64.6,119.0	61.7,119.0
Weight (kg), BL	Mean(SD)	62.27(11.39)	61.53(12.81)	63.43(12.33)	62.83(12.70)	62.52(12.27)
	Median	63.23	60.90	62.38	63.33	63.00
	Min,Max	42.3,86.8	40.6,102.4	39.7,97.3	38.6,100.6	38.6,102.4
Body Mass Index (kg/m^2), BL	Mean(SD)	23.20(3.40)	23.27(3.74)	23.72(3.55)	23.52(4.10)	23.43(3.69)
	Median	22.96	22.79	23.01	23.37	22.97
	Min,Max	16.1,33.2	16.9,35.8	17.7,35.0	15.7,38.6	15.7,38.6
BMI Category	<25	57(79.2)	52(72.2)	50(69.4)	47(65.3)	206(71.5)
	25<=	15(20.8)	20(27.8)	22(30.6)	25(34.7)	82(28.5)
Race	ASIAN	72(100.0)	72(100.0)	72(100.0)	72(100.0)	288(100.0)
Ethnicity	NOT HISPANIC OR LATINO	72(100.0)	72(100.0)	72(100.0)	72(100.0)	288(100.0)
Smoking History	No	64(88.9)	63(87.5)	63(87.5)	64(88.9)	254(88.2)
	Yes	8(11.1)	9(12.5)	9(12.5)	8(11.1)	34(11.8)
Alcohol habit	No	42(58.3)	40(55.6)	37(51.4)	34(47.2)	153(53.1)
	Yes	30(41.7)	32(44.4)	35(48.6)	38(52.8)	135(46.9)
Type2 Diabetes Mellitus	No	65(90.3)	63(87.5)	62(86.1)	66(91.7)	256(88.9)
	Yes	7(9.7)	9(12.5)	10(13.9)	6(8.3)	32(11.1)
Hypertension	No	61(84.7)	63(87.5)	56(77.8)	55(76.4)	235(81.6)
	Yes	11(15.3)	9(12.5)	16(22.2)	17(23.6)	53(18.4)
Metabolic Syndrome	No	54(75.0)	58(80.6)	54(75.0)	50(69.4)	216(75.0)
	Yes	18(25.0)	14(19.4)	18(25.0)	22(30.6)	72(25.0)
Chronic Kidney Disease	No	64(88.9)	67(93.1)	68(94.4)	67(93.1)	266(92.4)
	Yes	8(11.1)	5(6.9)	4(5.6)	5(6.9)	22(7.6)
Background of Liver Disorder	No	64(88.9)	68(94.4)	66(91.7)	67(93.1)	265(92.0)
	Yes	8(11.1)	4(5.6)	6(8.3)	5(6.9)	23(8.0)
Background of Kidney Disorder	No	60(83.3)	63(87.5)	61(84.7)	62(86.1)	246(85.4)
	Yes	12(16.7)	9(12.5)	11(15.3)	10(13.9)	42(14.6)
Risk Category of Arteriosclerosis	Low Risk	34(47.2)	35(48.6)	35(48.6)	34(47.2)	138(47.9)
	Intermediate Risk	22(30.6)	20(27.8)	21(29.2)	20(27.8)	83(28.8)
	High Risk	16(22.2)	17(23.6)	16(22.2)	18(25.0)	67(23.3)
Hyperlipidemia Medication	Statin	5(6.9)	5(6.9)	9(12.5)	7(9.7)	26(9.0)
	Non-Statin	3(4.2)	2(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	5(1.7)
	None	64(88.9)	65(90.3)	63(87.5)	65(90.3)	257(89.2)
LDL Cholesterol Friedewald (mg/dL), BL	Mean(SD)	166.18(19.11)	162.14(21.94)	168.92(19.88)	167.01(19.51)	166.06(20.19)
	Median	166.30	161.20	168.30	166.10	165.50
	Min,Max	121.4,218.9	114.1,219.8	124.2,209.2	124.6,209.1	114.1,219.8
LDL Cholesterol Friedewald (<Med., >=Med.)	<Med.	35(48.6)	40(55.6)	33(45.8)	35(48.6)	143(49.7)
	>=Med.	37(51.4)	32(44.4)	39(54.2)	37(51.4)	145(50.3)

表 2.7.4-10 人口統計学的データ及び他の基準値（安全性解析対象集団）（K-924-02）（続き）

Demographics		PS 2 mg (N = 72)	PS 4 mg (N = 72)	K-924 LD (N = 72)	K-924 HD (N = 72)	Total (N = 288)
LDL Cholesterol (mg/dL), BL	Mean(SD)	165.5(19.7)	161.8(21.2)	170.1(19.8)	166.6(18.4)	166.0(19.9)
	Median	165.5	159.5	169.3	167.3	165.5
	Min,Max	120,218	116,213	123,214	128,205	116,218
Non-HDL Cholesterol (mg/dL), BL	Mean(SD)	189.6(22.1)	185.8(23.6)	197.5(22.0)	191.3(19.9)	191.1(22.2)
	Median	188.3	186.8	194.8	190.8	190.5
	Min,Max	140,252	138,239	151,252	154,240	138,252
HDL Cholesterol (mg/dL), BL	Mean(SD)	57.3(17.2)	58.8(15.5)	57.7(14.5)	59.7(15.6)	58.4(15.7)
	Median	53.5	58.3	55.0	56.3	56.0
	Min,Max	31,116	35,101	32,106	35,119	31,119
HDL Cholesterol Category	< 40 mg/dL	8(11.1)	5(6.9)	6(8.3)	3(4.2)	22(7.6)
	40 mg/dL <=	64(88.9)	67(93.1)	66(91.7)	69(95.8)	266(92.4)
Cholesterol (mg/dL), BL	Mean(SD)	246.9(26.1)	244.6(26.0)	255.2(23.2)	251.0(24.8)	249.4(25.2)
	Median	244.3	242.0	255.3	252.0	247.8
	Min,Max	194,328	177,309	194,311	192,306	177,328
Triglycerides (mg/dL), BL	Mean(SD)	119.3(71.2)	118.6(57.5)	144.4(75.3)	122.9(63.1)	126.3(67.6)
	Median	103.3	106.5	121.8	106.0	110.3
	Min,Max	40,522	40,310	32,455	45,361	32,522
Triglycerides Category	< 150 mg/dL	57(79.2)	51(70.8)	44(61.1)	55(76.4)	207(71.9)
	150 mg/dL <=	15(20.8)	21(29.2)	28(38.9)	17(23.6)	81(28.1)
Glomerular Filtration Rate, Est, BL	Mean(SD)	69.99(11.22)	72.38(9.63)	71.46(11.37)	70.59(11.28)	71.11(10.88)
	Median	69.88	73.53	71.93	68.75	71.25
	Min,Max	41.1,102.6	50.5,98.9	40.6,91.2	43.1,106.3	40.6,106.3
Glomerular Filtration Rate, Est Category	< 60 mL/min/1.73m^2	10(13.9)	9(12.5)	10(13.9)	10(13.9)	39(13.5)
	60 mL/min/1.73m^2 <=	62(86.1)	63(87.5)	62(86.1)	62(86.1)	249(86.5)
Creatinine (mg/dL), BL	Mean(SD)	0.793(0.177)	0.761(0.131)	0.783(0.166)	0.784(0.164)	0.780(0.160)
	Median	0.748	0.755	0.758	0.725	0.753
	Min,Max	0.50,1.57	0.52,1.07	0.52,1.45	0.58,1.38	0.50,1.57
High Sensitivity CRP (mg/dL), W0	Mean(SD)	0.0532(0.0778)	0.0485(0.0638)	0.0508(0.0729)	0.0560(0.0740)	0.0521(0.0720)
	Median	0.0285	0.0245	0.0255	0.0330	0.0280
	Min,Max	0.004,0.500	0.002,0.402	0.004,0.462	0.002,0.418	0.002,0.500
High Sensitivity CRP Category	< 0.1 mg/dL	65(90.3)	64(88.9)	64(88.9)	60(83.3)	253(87.8)
	0.1 mg/dL <=	7(9.7)	8(11.1)	8(11.1)	12(16.7)	35(12.2)
Lathosterol (mg/L), W0	Mean(SD)	3.508(1.542)	3.616(1.570)	3.664(1.720)	3.616(1.403)	3.601(1.556)
	Median	3.245	3.375	3.400	3.590	3.390
	Min,Max	1.07,9.11	1.06,7.14	1.26,8.09	1.06,6.94	1.06,9.11
Lathosterol (<Med., >=Med.)	<Med.	39(54.2)	36(50.0)	36(50.0)	32(44.4)	143(49.7)
	>=Med.	33(45.8)	36(50.0)	36(50.0)	40(55.6)	145(50.3)
Beta-sitosterol (mg/L), W0	Mean(SD)	3.429(1.757)	3.154(1.678)	3.702(2.560)	3.356(1.838)	3.410(1.989)
	Median	2.995	2.635	2.820	2.875	2.810
	Min,Max	1.11,13.10	1.10,9.58	1.18,16.00	1.01,12.70	1.01,16.00
Beta-sitosterol (<Med., >=Med.)	<Med.	34(47.2)	41(56.9)	34(47.2)	33(45.8)	142(49.3)
	>=Med.	38(52.8)	31(43.1)	38(52.8)	39(54.2)	146(50.7)
Campesterol (mg/L), W0	Mean(SD)	6.043(3.121)	5.410(2.802)	6.494(4.403)	5.845(2.994)	5.948(3.394)
	Median	5.280	4.670	5.150	5.470	5.095
	Min,Max	2.08,21.70	1.91,17.10	1.89,27.30	2.14,20.40	1.89,27.30
Campesterol (<Med., >=Med.)	<Med.	31(43.1)	44(61.1)	35(48.6)	34(47.2)	144(50.0)
	>=Med.	41(56.9)	28(38.9)	37(51.4)	38(52.8)	144(50.0)
Glucose (mg/dL), BL	Mean(SD)	103.3(16.1)	103.2(12.7)	105.3(16.9)	102.2(10.9)	103.5(14.3)
	Median	98.5	102.0	100.3	100.5	100.5
	Min,Max	83,169	63,144	85,188	82,131	63,188

表 2.7.4-10 人口統計学的データ及び他の基準値（安全性解析対象集団）（K-924-02）（続き）

Demographics		PS 2 mg (N = 72)	PS 4 mg (N = 72)	K-924 LD (N = 72)	K-924 HD (N = 72)	Total (N = 288)
Hemoglobin A1C (%), BL	Mean(SD)	5.80(0.51)	5.79(0.48)	5.80(0.52)	5.74(0.49)	5.78(0.50)
	Median	5.70	5.65	5.70	5.65	5.70
	Min,Max	5.2,7.7	5.0,7.7	4.9,7.8	5.0,7.3	4.9,7.8
Systolic Blood Pressure (mmHg), BL	Mean(SD)	114.8(13.5)	113.4(14.8)	116.1(14.5)	112.9(13.8)	114.3(14.1)
	Median	114.5	115.0	115.0	113.0	114.5
	Min,Max	83,142	81,147	85,151	87,151	81,151
Diastolic Blood Pressure (mmHg), BL	Mean(SD)	73.5(10.5)	72.3(9.1)	74.0(9.9)	72.6(9.9)	73.1(9.8)
	Median	74.0	74.0	72.8	72.5	73.5
	Min,Max	46,96	52,91	55,96	49,93	46,96

カテゴリカルデータ: 該当被験者数(%)で表示

SC: スクリーニング検査時、BL: ベースライン、W0: 治療期 0 週時

N: 被験者数

LDL Cholesterol Friedewald：Friedewald 式で算出（ただし、TG が 400 mg/dL 以上の場合は、直接法の値を代入）

LDL Cholesterol：直接法

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 表 11.2-1 より引用

(2) 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）

K-924-03 の人口統計学的データ及び他の基準値の特性の一覧表を表 2.7.4-11 に示した。

本剤投与例全体での安全性解析対象集団の年齢の平均値 ± 標準偏差（以下同様）は 63.3 ± 10.1 歳、体重は 66.52 ± 11.86 kg、BMI は 24.90 ± 3.44 kg/m^2 であった。65 歳以上の被験者の割合は 47.7%、男性の割合は 67.9%、2 型糖尿病の有病率は 46.8%、高血圧症の有病率は 77.1%、家族性高コレステロール血症の有病率は 6.4%であった。JAS2017 に基づくカテゴリー分類のうち、一次予防の高リスクは 45.0%、一次予防の中リスクは 7.3%、一次予防の低リスクは 3.7%、二次予防は 44.0%であった。ベースラインの LDL-C（Friedewald 式）は 134.38 ± 37.90 mg/dL、LDL-C（直接法）は 133.8 ± 37.1 mg/dL、non-HDL-C は 159.7 ± 39.3 mg/dL、HDL-C（直接法）は 55.0 ± 14.4 mg/dL、TC（Cholesterol）は 214.6 ± 43.1 mg/dL、TG は 127.2 ± 57.0 mg/dL であった。

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4-11 人口統計学的データ及び他の基準値（安全性解析対象集団）（K-924-03）

Demographics		Total (N=109)	K-924 LD (N=62)	K-924 HD (N=47)
Age	Mean(SD)	63.3(10.1)	63.8(8.9)	62.7(11.7)
	Median	64.0	64.0	65.0
	Min,Max	38,88	41,88	38,85
Age Category	<65	57(52.3)	34(54.8)	23(48.9)
	65<=	52(47.7)	28(45.2)	24(51.1)
Sex	Male	74(67.9)	42(67.7)	32(68.1)
	Female	35(32.1)	20(32.3)	15(31.9)
Height (cm), SC	Mean(SD)	163.19(9.14)	162.85(9.04)	163.64(9.34)
	Median	164.40	163.85	164.80
	Min,Max	138.0,181.3	138.0,179.3	144.5,181.3
Waist Circumference (cm), BL	Mean(SD)	88.48(8.94)	87.45(8.13)	89.84(9.84)
	Median	86.50	86.28	90.15
	Min,Max	67.2,111.8	71.5,108.0	67.2,111.8
Weight (kg), BL	Mean(SD)	66.52(11.86)	65.48(11.43)	67.89(12.40)
	Median	66.50	65.38	67.38
	Min,Max	43.3,98.4	43.3,92.1	50.4,98.4
Body Mass Index (kg/m2), BL	Mean(SD)	24.90(3.44)	24.63(3.49)	25.25(3.38)
	Median	24.33	23.95	25.09
	Min,Max	18.2,37.0	18.2,37.0	19.6,34.2
BMI Category	<25	61(56.0)	38(61.3)	23(48.9)
	25<=	48(44.0)	24(38.7)	24(51.1)
Race	ASIAN	109(100.0)	62(100.0)	47(100.0)
Ethnicity	NOT HISPANIC OR LATINO	109(100.0)	62(100.0)	47(100.0)
Smoking History	No	86(78.9)	50(80.6)	36(76.6)
	Yes	23(21.1)	12(19.4)	11(23.4)
Alcohol habit	No	55(50.5)	32(51.6)	23(48.9)
	Yes	54(49.5)	30(48.4)	24(51.1)
Type2 Diabetes Mellitus	No	58(53.2)	32(51.6)	26(55.3)
	Yes	51(46.8)	30(48.4)	21(44.7)
Hypertension	No	25(22.9)	15(24.2)	10(21.3)
	Yes	84(77.1)	47(75.8)	37(78.7)
Metabolic Syndrome	No	50(45.9)	32(51.6)	18(38.3)
	Yes	59(54.1)	30(48.4)	29(61.7)
Chronic Kidney Disease	No	89(81.7)	49(79.0)	40(85.1)
	Yes	20(18.3)	13(21.0)	7(14.9)

表 2.7.4-11 人口統計学的データ及び他の基準値（安全性解析対象集団）（K-924-03）（続き）

Demographics		Total (N=109)	K-924 LD (N=62)	K-924 HD (N=47)
Background of Liver Disorder	No	92(84.4)	54(87.1)	38(80.9)
	Yes	17(15.6)	8(12.9)	9(19.1)
Background of Kidney Disorder	No	72(66.1)	40(64.5)	32(68.1)
	Yes	37(33.9)	22(35.5)	15(31.9)
Risk Category of Arteriosclerosis	Primary Prevention, Low Risk	4(3.7)	1(1.6)	3(6.4)
	Primary Prevention, Intermediate Risk	8(7.3)	5(8.1)	3(6.4)
	Primary Prevention, High Risk	49(45.0)	34(54.8)	15(31.9)
	Secondary Prevention	48(44.0)	22(35.5)	26(55.3)
	Secondary Prevention, LDL-C < 100 mg/dL	7(6.4)	5(8.1)	2(4.3)
	Secondary Prevention, LDL-C < 70 mg/dL	41(37.6)	17(27.4)	24(51.1)
Primary Dyslipidemia	No	102(93.6)	60(96.8)	42(89.4)
	Yes	7(6.4)	2(3.2)	5(10.6)
Familial hypercholesterolemia	No	102(93.6)	60(96.8)	42(89.4)
	Yes	7(6.4)	2(3.2)	5(10.6)
FH. for Heterozygote	No	106(97.2)	61(98.4)	45(95.7)
	Yes	3(2.8)	1(1.6)	2(4.3)
FH. for Homozygote	No	109(100.0)	62(100.0)	47(100.0)
FH. for Unknown	No	105(96.3)	61(98.4)	44(93.6)
	Yes	4(3.7)	1(1.6)	3(6.4)
Familial combined hyperlipidemia	No	109(100.0)	62(100.0)	47(100.0)
Familial type III hyperlipidemia	No	109(100.0)	62(100.0)	47(100.0)
Familial type IV hyperlipidemia	No	109(100.0)	62(100.0)	47(100.0)
Other primary hyperlipidemia	No	109(100.0)	62(100.0)	47(100.0)
LDL Cholesterol Friedewald (mg/dL), BL	Mean(SD)	134.38(37.90)	133.26(33.18)	135.85(43.70)
	Median	131.60	132.75	127.50
	Min,Max	69.4,304.0	69.4,258.8	74.5,304.0
LDL Cholesterol Friedewald (<Med., >=Med.)	<Med.	54(49.5)	29(46.8)	25(53.2)
	>=Med.	55(50.5)	33(53.2)	22(46.8)

表 2.7.4-11 人口統計学的データ及び他の基準値（安全性解析対象集団）（K-924-03）（続き）

Demographics		Total (N=109)	K-924 LD (N=62)	K-924 HD (N=47)
LDL Cholesterol (mg/dL), BL	Mean(SD)	133.8(37.1)	132.6(32.2)	135.4(43.1)
	Median	132.0	133.0	122.0
	Min,Max	71,304	76,254	71,304
Non-HDL Cholesterol (mg/dL), BL	Mean(SD)	159.7(39.3)	156.9(32.7)	163.3(46.8)
	Median	153.5	154.3	149.5
	Min,Max	101,359	101,276	101,359
HDL Cholesterol (mg/dL), BL	Mean(SD)	55.0(14.4)	56.0(13.9)	53.6(15.0)
	Median	51.5	52.5	49.0
	Min,Max	32,104	34,104	32,104
HDL Cholesterol Category	< 40 mg/dL	8(7.3)	5(8.1)	3(6.4)
	40 mg/dL <=	101(92.7)	57(91.9)	44(93.6)
Cholesterol (mg/dL), BL	Mean(SD)	214.6(43.1)	212.9(38.6)	216.9(48.9)
	Median	211.5	214.5	208.5
	Min,Max	138,418	141,338	138,418
Triglycerides (mg/dL), BL	Mean(SD)	127.2(57.0)	118.1(52.6)	139.1(60.8)
	Median	117.5	111.0	135.0
	Min,Max	34,311	34,273	44,311
Triglycerides Category	< 150 mg/dL	79(72.5)	49(79.0)	30(63.8)
	150 mg/dL <=	30(27.5)	13(21.0)	17(36.2)
Glomerular Filtration Rate, Est, BL	Mean(SD)	67.81(14.70)	66.89(13.43)	69.03(16.29)
	Median	66.50	67.28	66.05
	Min,Max	35.3,106.9	38.9,104.3	35.3,106.9
Glomerular Filtration Rate, Est Category	< 60 mL/min/1.73 m^2	32(29.4)	18(29.0)	14(29.8)
	60 mL/min/1.73 m^2 <=	77(70.6)	44(71.0)	33(70.2)
Creatinine (mg/dL), BL	Mean(SD)	0.851(0.199)	0.854(0.188)	0.847(0.214)
	Median	0.830	0.835	0.820
	Min,Max	0.45,1.58	0.47,1.42	0.45,1.58
High Sensitivity CRP (mg/dL), W0	Mean(SD)	0.0676(0.0940)	0.0516(0.0563)	0.0887(0.1254)
	Median	0.0330	0.0265	0.0520
	Min,Max	0.002,0.500	0.002,0.268	0.002,0.500
High Sensitivity CRP Category	< 0.1 mg/dL	87(79.8)	51(82.3)	36(76.6)
	0.1 mg/dL <=	22(20.2)	11(17.7)	11(23.4)

表 2.7.4-11 人口統計学的データ及び他の基準値（安全性解析対象集団）（K-924-03）（続き）

Demographics		Total (N=109)	K-924 LD (N=62)	K-924 HD (N=47)
Lathosterol (mg/L), W0	Mean(SD)	1.756(0.931)	1.723(0.808)	1.801(1.080)
	Median	1.600	1.660	1.540
	Min,Max	0.20,5.95	0.32,4.47	0.20,5.95
Lathosterol (<Med., >=Med.)	<Med.	52(47.7)	26(41.9)	26(55.3)
	>=Med.	57(52.3)	36(58.1)	21(44.7)
Beta-sitosterol (mg/L), W0	Mean(SD)	3.491(1.696)	3.645(1.794)	3.289(1.553)
	Median	3.120	3.265	3.030
	Min,Max	1.21,11.60	1.21,11.60	1.22,7.85
Beta-sitosterol (<Med., >=Med.)	<Med.	54(49.5)	28(45.2)	26(55.3)
	>=Med.	55(50.5)	34(54.8)	21(44.7)
Campesterol (mg/L), W0	Mean(SD)	6.492(3.426)	6.756(3.451)	6.144(3.397)
	Median	5.870	5.935	5.660
	Min,Max	1.88,21.40	1.88,21.40	2.03,16.00
Campesterol (<Med., >=Med.)	<Med.	54(49.5)	29(46.8)	25(53.2)
	>=Med.	55(50.5)	33(53.2)	22(46.8)
Glucose (mg/dL), BL	Mean(SD)	113.6(17.8)	113.2(18.5)	114.1(17.1)
	Median	111.5	111.8	111.0
	Min,Max	83,163	86,154	83,163
Hemoglobin A1C (%), BL	Mean(SD)	6.39(0.72)	6.39(0.74)	6.40(0.71)
	Median	6.25	6.20	6.40
	Min,Max	5.2,8.0	5.2,7.9	5.2,8.0
Systolic Blood Pressure (mmHg), BL	Mean(SD)	130.1(14.1)	129.9(14.3)	130.3(13.9)
	Median	131.0	130.8	131.5
	Min,Max	94,161	94,155	99,161
Diastolic Blood Pressure (mmHg), BL	Mean(SD)	76.9(10.9)	77.3(11.4)	76.3(10.4)
	Median	77.0	77.0	75.0
	Min,Max	45,98	45,98	57,97
FIB4 index, SC	Mean(SD)	1.348(0.550)	1.362(0.542)	1.330(0.565)
	Median	1.246	1.270	1.246
	Min,Max	0.39,3.58	0.54,3.20	0.39,3.58
FIB4 index Category	< 1.3	58(53.2)	31(50.0)	27(57.4)
	1.3 <=	51(46.8)	31(50.0)	20(42.6)

カテゴリカルデータ: 該当被験者数(%)で表示、

SC: スクリーニング検査時、BL: ベースライン、W0: 治療期 0 週時

N: 被験者数

LDL Cholesterol Friedewald：Friedewald 式で算出（ただし、TG が 400 mg/dL 以上の場合は、直接法の値を代入）

LDL Cholesterol：直接法

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 11.2-1 より引用

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 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 有害事象及び副作用の発現割合

(1) 第 III 相検証試験（K-924-02）

K-924-02 の有害事象及び副作用の要約表を表 2.7.4-12 に示した。

有害事象の発現割合は、PS 2 mg 群 16.7%（12/72 名）、PS 4 mg 群 26.4%（19/72 名）、本剤 LD 群 25.0%（18/72 名）、本剤 HD 群 19.4%（14/72 名）であった。本剤 LD 群と PS 2 mg 群及び本剤 HD 群と PS 4 mg 群の群間比較で、統計学的な有意差は認められなかった（Fisher の直接確率検定でそれぞれ $p = 0.305$、$p = 0.428$）。

副作用の発現割合は、PS 2 mg 群 2.8%（2/72 名）、PS 4 mg 群 6.9%（5/72 名）、本剤 LD 群 5.6%（4/72 名）、本剤 HD 群 6.9%（5/72 名）であった。本剤 LD 群と PS 2 mg 群及び本剤 HD 群と PS 4 mg 群の群間比較で、統計学的な有意差は認められなかった（Fisher の直接確率検定でそれぞれ $p = 0.681$、$p = 1.000$）。

表 2.7.4-12 有害事象及び副作用の要約表（K-924-02）

	PS 2 mg (N=72)	PS 4 mg (N=72)	K-924 LD (N=72)	K-924 HD (N=72)
Adverse Events	12(16.7) [22]	19(26.4) [25]	18(25.0) [20]	14(19.4) [15]
Adverse Drug Reactions	2(2.8) [2]	5(6.9) [5]	4(5.6) [4]	5(6.9) [5]
Serious Adverse Events	0(0.0) [0]	2(2.8) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
Serious Adverse Drug Reactions	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(2.8) [2]
Adverse Drug Reactions Leading to Study Drug Discontinuation	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]

N: 安全性解析対象集団の被験者数

被験者数(%) [件数]

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 表 12.2-3 より引用・作成

(2) 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）

K-924-03 の有害事象及び副作用の要約表を表 2.7.4-13 に示した。

有害事象の発現割合は、本剤投与例全体では 59.6%（65/109 名）であり、その内訳は本剤 LD 群では 58.1%（36/62 名）、本剤 HD 群では 61.7%（29/47 名）であった。

副作用の発現割合は、本剤投与例全体では 0.9%（1/109 名）であり、その内訳は本剤 HD 群で 2.1%（1/47 名）であった。

表 2.7.4-13 有害事象及び副作用の要約表（K-924-03）

	All Subjects (N=109)	K-924 LD (N=62)	K-924 HD (N=47)
Adverse Events	65(59.6) [129]	36(58.1) [70]	29(61.7) [59]
Adverse Drug Reactions	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
Serious Adverse Events	12(11.0) [15]	6(9.7) [8]	6(12.8) [7]
Serious Adverse Drug Reactions	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
Adverse Drug Reactions Leading to Study Drug Discontinuation	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

N: 安全性解析対象集団の被験者数

被験者数(%) [件数]

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 12.2-3 より引用

2.7.4.2.1.1.2 比較的よく見られる有害事象及び副作用

本項では、K-924-02 ではいずれかの投与群で 2 名以上に認められた有害事象、K-924-03 では投与例全体で 2 名以上に認められた有害事象を示した。

「新医薬品の総審査期間短縮に向けた申請に係る CTD のフォーマットについて（事務連絡 平成 23 年 1 月 17 日）」では、有害事象が比較的少ない疾患分野ではいずれかの群における発現割合が 2%以上を基本的な目安としているが、K-924-02 及び K-924-03 の有害事象の発現割合が低く、また、各群の例数も少ないことを踏まえ、発現割合による基準を設定せず、複数名で発現した有害事象を抽出するのが適当と考え、上述の基準で評価を行った。

(1) 第 III 相検証試験（K-924-02）

有害事象及び副作用のうち、いずれかの群で 2 名以上に認められた有害事象を表 2.7.4-14 に、いずれかの群で 2 名以上に認められた副作用を表 2.7.4-15 に示した。なお、治療期に発現した全ての有害事象及び副作用は 2.7.6.3.5.2 に示した。

いずれかの群で 2 名以上に認められた有害事象は、PS 2 mg 群では上咽頭炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血小板数減少、背部痛、発疹、PS 4 mg 群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、尿潜血陽性、本剤 LD 群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、本剤 HD 群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった。

いずれかの群で 2 名以上に認められた副作用は、PS 4 mg 群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、本剤 HD 群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった。

表 2.7.4-14 いずれかの群で 2 名以上に認められた有害事象（K-924-02）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	PS 2 mg (N=72)	PS 4 mg (N=72)	K-924 LD (N=72)	K-924 HD (N=72)
Total Events	9(12.5) [11]	11(15.3) [12]	7(9.7) [7]	7(9.7) [7]
【感染症および寄生虫症】	2(2.8) [2]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
上咽頭炎	2(2.8) [2]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
【臨床検査】	4(5.6) [4]	11(15.3) [12]	6(8.3) [6]	7(9.7) [7]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0) [0]	4(5.6) [4]	2(2.8) [2]	4(5.6) [4]
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(0.0) [0]	1(1.4) [1]	2(2.8) [2]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2(2.8) [2]	3(4.2) [3]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0(0.0) [0]	2(2.8) [2]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
血小板数減少	2(2.8) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
尿潜血陽性	0(0.0) [0]	3(4.2) [3]	1(1.4) [1]	1(1.4) [1]
【筋骨格系および結合組織障害】	3(4.2) [3]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
背部痛	3(4.2) [3]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【皮膚および皮下組織障害】	2(2.8) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
発疹	2(2.8) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

MedDRA/J Ver. 24.0

N: 安全性解析対象集団の被験者数

被験者数(%) [件数]

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 表 12.2-4 より引用

表 2.7.4-15 いずれかの群で 2 名以上に認められた副作用（K-924-02）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	PS 2 mg (N=72)	PS 4 mg (N=72)	K-924 LD (N=72)	K-924 HD (N=72)
Total Events	0(0.0) [0]	4(5.6) [4]	2(2.8) [2]	4(5.6) [4]
【臨床検査】	0(0.0) [0]	4(5.6) [4]	2(2.8) [2]	4(5.6) [4]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0) [0]	2(2.8) [2]	1(1.4) [1]	4(5.6) [4]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0(0.0) [0]	2(2.8) [2]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]

MedDRA/J Ver. 24.0
N: 安全性解析対象集団の被験者数
被験者数(%) [件数]
K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠
K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠
K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 表 12.2-5 より引用

(2) 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）

有害事象のうち､本剤投与例全体で 2 名以上に認められた有害事象を表 2.7.4-16 に示した。なお、治療期に発現した全ての有害事象及び副作用は 2.7.6.4.5.2 に示した。

本剤投与例全体で 2 名以上に認められた有害事象は、回転性めまい、便秘、下痢、大腸ポリープ、末梢性浮腫、発熱、胃腸炎、上咽頭炎、COVID-19、歯牙破折、2 型糖尿病、関節痛、背部痛、関節周囲炎、頚動脈狭窄、頭痛、発疹、蕁麻疹及び末梢動脈閉塞性疾患であり、その内訳は本剤 LD 群で回転性めまいが 1 名 1 件、便秘が 2 名 3 件、下痢が 1 名 1 件、大腸ポリープが 3 名 3 件、末梢性浮腫が 2 名 2 件、発熱が 1 名 1 件、胃腸炎が 2 名 2 件、歯牙破折が 2 名 2 件、関節痛が 3 名 3 件、背部痛が 2 名 2 件、関節周囲炎が 1 名 1 件、頚動脈狭窄が 1 名 1 件、頭痛が 1 名 2 件、発疹が 2 名 2 件、蕁麻疹が 1 名 1 件及び末梢動脈閉塞性疾患が 2 名 2 件、本剤 HD 群で回転性めまいが 2 名 3 件、下痢が 1 名 1 件、末梢性浮腫が 1 名 1 件、発熱が 1 名 1 件、上咽頭炎が 3 名 4 件、COVID-19 が 2 名 2 件、2 型糖尿病が 2 名 2 件、関節痛が 3 名 3 件、背部痛が 1 名 1 件、関節周囲炎が 1 名 1 件、頚動脈狭窄が 1 名 1 件、頭痛が 1 名 1 件、発疹が 1 名 1 件及び蕁麻疹が 1 名 1 件であった。本剤投与例全体で 2 名以上に認められた副作用はなかった。

表 2.7.4-16 本剤投与例全体で 2 名以上に認められた有害事象（K-924-03）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	All Subjects (N=109)	K-924 LD (N=62)	K-924 HD (N=47)
Total Events	37(33.9) [52]	20(32.3) [29]	17(36.2) [23]
【耳および迷路障害】	3(2.8) [4]	1(1.6) [1]	2(4.3) [3]
回転性めまい	3(2.8) [4]	1(1.6) [1]	2(4.3) [3]
【胃腸障害】	7(6.4) [8]	6(9.7) [7]	1(2.1) [1]
便秘	2(1.8) [3]	2(3.2) [3]	0(0.0) [0]
下痢	2(1.8) [2]	1(1.6) [1]	1(2.1) [1]
大腸ポリープ	3(2.8) [3]	3(4.8) [3]	0(0.0) [0]
【一般・全身障害および投与部位の状態】	5(4.6) [5]	3(4.8) [3]	2(4.3) [2]
末梢性浮腫	3(2.8) [3]	2(3.2) [2]	1(2.1) [1]
発熱	2(1.8) [2]	1(1.6) [1]	1(2.1) [1]
【感染症および寄生虫症】	7(6.4) [8]	2(3.2) [2]	5(10.6) [6]
胃腸炎	2(1.8) [2]	2(3.2) [2]	0(0.0) [0]
上咽頭炎	3(2.8) [4]	0(0.0) [0]	3(6.4) [4]
ＣＯＶＩＤ－１９	2(1.8) [2]	0(0.0) [0]	2(4.3) [2]
【傷害、中毒および処置合併症】	2(1.8) [2]	2(3.2) [2]	0(0.0) [0]
歯牙破折	2(1.8) [2]	2(3.2) [2]	0(0.0) [0]
【代謝および栄養障害】	2(1.8) [2]	0(0.0) [0]	2(4.3) [2]
２型糖尿病	2(1.8) [2]	0(0.0) [0]	2(4.3) [2]
【筋骨格系および結合組織障害】	10(9.2) [11]	5(8.1) [6]	5(10.6) [5]
関節痛	6(5.5) [6]	3(4.8) [3]	3(6.4) [3]
背部痛	3(2.8) [3]	2(3.2) [2]	1(2.1) [1]
関節周囲炎	2(1.8) [2]	1(1.6) [1]	1(2.1) [1]
【神経系障害】	4(3.7) [5]	2(3.2) [3]	2(4.3) [2]
頚動脈狭窄	2(1.8) [2]	1(1.6) [1]	1(2.1) [1]
頭痛	2(1.8) [3]	1(1.6) [2]	1(2.1) [1]
【皮膚および皮下組織障害】	5(4.6) [5]	3(4.8) [3]	2(4.3) [2]
発疹	3(2.8) [3]	2(3.2) [2]	1(2.1) [1]
蕁麻疹	2(1.8) [2]	1(1.6) [1]	1(2.1) [1]
【血管障害】	2(1.8) [2]	2(3.2) [2]	0(0.0) [0]
末梢動脈閉塞性疾患	2(1.8) [2]	2(3.2) [2]	0(0.0) [0]

MedDRA/J Ver. 24.0

N: 安全性解析対象集団の被験者数

被験者数(%) [件数]

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 12.2-4 より引用

2.7.4.2.1.1.3 有害事象及び副作用の程度別集計

(1) 第 III 相検証試験（K-924-02）

K-924-02 の有害事象及び副作用の程度別発現割合を付録 2.7.4-1 及び付録 2.7.4-2 に示した。

K-924-02 では、高度の有害事象及び副作用は認められなかった。中等度の有害事象は PS 2 mg 群で 1 名（1.4%）3 件（上腹部痛、嘔吐、冷汗）及び PS 4 mg 群で 1 名（1.4%）1 件（尿路結石）であり、本剤 LD 群及び本剤 HD 群では認められなかった。中等度の副作用は認められなかった。その他の有害事象及び副作用は全て軽度であった。

(2) 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）

K-924-03 の有害事象及び副作用の程度別発現割合を付録 2.7.4-3 及び付録 2.7.4-4 に示した。

K-924-03 では、高度の有害事象及び副作用は認められなかった。中等度の有害事象は本剤投与例全体で 15 名（13.8%）21 件であり、その内訳は本剤 LD 群で 8 名（12.9%）12 件（末梢動脈閉塞性疾患が 2 件、冠動脈狭窄、回転性めまい、自己免疫性甲状腺炎、糖尿病網膜症、網膜動脈瘤破裂、尺骨骨折、背部痛、関節周囲炎、肺腺癌及び脳梗塞が各 1 件）、本剤 HD 群で 7 名（14.9%）9 件（肘部管症候群、回転性めまいが各 2 件、狭心症、黄斑浮腫、消化不良、処置後感染、椎間板突出が各 1 件）であった。中等度の副作用はなかった。その他の有害事象及び副作用は全て軽度であった。

2.7.4.2.1.1.4 有害事象及び副作用の時期別集計（K-924-03）

K-924-03 の有害事象及び副作用の時期別発現割合を表 2.7.4-17 に示した。また、本剤投与例全体、本剤 LD 群又は本剤 HD 群で 2 名以上に認められた有害事象の時期別集計結果を付録 2.7.4-5～付録 2.7.4-7 に示した。

治療期 0～12 週（投与開始 1～85 日）、治療期 12～24 週（投与開始 86～169 日）、治療期 24～36 週（投与開始 170～253 日）、治療期 36～48 週（投与開始 254～337 日）、治療期 48 週超（投与開始 338 日～）に認められた有害事象の発現割合は、本剤投与例全体でそれぞれ 27.5%（30/109 名）、22.4%（24/107 名）、32.7%（35/107 名）、18.7%（20/107 名）、5.7%（6/106 名）であり、その内訳は本剤 LD 群でそれぞれ 32.3%（20/62 名）、19.7%（12/61 名）、23.0%（14/61 名）、19.7%（12/61 名）、6.7%（4/60 名）、本剤 HD 群でそれぞれ 21.3%（10/47 名）、26.1%（12/46 名）、45.7%（21/46 名）、17.4%（8/46 名）、4.3%（2/46 名）であった。副作用は、本剤投与例全体で治療期 0～12 週に 0.9%（1/109 名）に認められたのみであり、その内訳は本剤 HD 群で 2.1%（1/47 名）であった。

投与期間の延長に伴い有害事象及び副作用の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

表 2.7.4-17 有害事象及び副作用の時期別発現割合（K-924-03）

_	_	Total	0≦≦12	12＜≦24	24＜≦36	36＜≦48	48＜
All Subjects	n	109	109	107	107	107	106
	Adverse Events	65(59.6) [129]	30(27.5) [36]	24(22.4) [27]	35(32.7) [36]	20(18.7) [23]	6(5.7) [7]
	Adverse Drug Reactions	1(0.9) [1]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
K-924 LD	n	62	62	61	61	61	60
	Adverse Events	36(58.1) [70]	20(32.3) [23]	12(19.7) [13]	14(23.0) [15]	12(19.7) [14]	4(6.7) [5]
	Adverse Drug Reactions	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
K-924 HD	n	47	47	46	46	46	46
	Adverse Events	29(61.7) [59]	10(21.3) [13]	12(26.1) [14]	21(45.7) [21]	8(17.4) [9]	2(4.3) [2]
	Adverse Drug Reactions	1(2.1) [1]	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

0≦≦12: 治療期 0～12 週（投与開始 1～85 日）、12＜≦24: 治療期 12～24 週（投与開始 86～169 日）、24＜≦36: 治療期 24～36 週（投与開始 170～253 日）、36＜≦48: 治療期 36～48 週（投与開始 254～337 日）、48＜: 治療期 48 週超（投与開始 338 日～）

n: 被験者数

被験者数(%) [件数]

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 12.2-9 より引用

2.7.4.2.1.2 死亡

K-924-02 及び K-924-03 で死亡例は認められなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

(1) 第 III 相検証試験（K-924-02）

その他の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4-18 に示した。

その他の重篤な有害事象は 2 名 2 件で、内訳は PS 4 mg 群で 2 名 2 件（尿路結石及び前立腺癌）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。前立腺癌は病期が超低リスクの段階であったため経過観察の方針となり、治験期間中に処置が行われず、転帰は未回復となった。

これらの事象に関する詳細な叙述は 2.7.6.3.5.4 に記載した。

表 2.7.4-18 その他の重篤な有害事象の一覧（K-924-02）

被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名 報告用語	有害事象名 PT[a]	重篤度	程度	発現日[b]	持続期間[c]	処置 治験薬	処置 その他	転帰	因果関係
投与群: PS 4 mg 群											
[redacted]	女 4[redacted] 歳	尿路結石（左）	尿路結石	重篤	中等度	20 日	66 日	継続	あり	回復	関連なし
[redacted]	男 6[redacted] 歳	前立腺癌	前立腺癌	重篤	軽度	8 日	終了時継続	継続	なし	未回復	関連なし

a: MedDRA/J Ver. 24.0

b: 投与開始日を 1 日目として起算

c: 発現日を 1 日目として転帰確認日までの期間を算出

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 表 12.3-1 より引用

(2) 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）

その他の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4-19 に示した。

その他の重篤な有害事象は、12 名 15 件認められ、全て治験薬との因果関係が否定された。本剤 LD 群の肺腺癌、本剤 HD 群の椎間板突出と胃腺癌は、治験終了時点で治療継続中のため転帰は未回復となったが、その他の事象は回復又は軽快した。

これらの事象に関する詳細な叙述は 2.7.6.4.5.4 に記載した。

表 2.7.4-19 その他の重篤な有害事象の一覧（K-924-03）

被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名		重篤度	程度	発現日[b]	持続期間[c]	処置		転帰	因果関係
		報告用語	PT[a]					治験薬	その他		
投与群: K-924 LD 群											
[redacted]	女 8[redacted]歳	左眼網膜細動脈瘤破裂	網膜動脈瘤破裂	重篤	中等度	42 日	261 日	継続	あり	回復	関連なし
[redacted]	男 5[redacted]歳	脳梗塞	脳梗塞	重篤	中等度	96 日	103 日	継続	なし	回復	関連なし
		肺腺癌	肺腺癌	重篤	中等度	96 日	中止時継続	中止	あり	未回復	関連なし
[redacted]	男 7[redacted]歳	冠動脈狭窄症	冠動脈狭窄	重篤	中等度	31 日	終了時継続	継続	あり	軽快	関連なし
		下肢閉塞性動脈硬化症の悪化	末梢動脈閉塞性疾患	重篤	中等度	49 日	終了時継続	継続	あり	軽快	関連なし
[redacted]	男 7[redacted]歳	末梢性めまい	回転性めまい	重篤	中等度	131 日	32 日	継続	あり	回復	関連なし
[redacted]	男 6[redacted]歳	脂肪腫	脂肪腫	重篤	軽度	294 日	19 日	継続	あり	回復	関連なし
[redacted]	男 6[redacted]歳	左肘頭粉砕骨折	尺骨骨折	重篤	中等度	116 日	136 日	継続	あり	回復	関連なし
投与群: K-924 HD 群											
[redacted]	男 5[redacted]歳	COVID-19	COVID-19	重篤	軽度	128 日	14 日	継続	あり	回復	関連なし
[redacted]	女 6[redacted]歳	術後感染症	処置後感染	重篤	中等度	67 日	10 日	継続	あり	回復	関連なし
[redacted]	男 4[redacted]歳	狭心症の悪化	狭心症	重篤	中等度	274 日	11 日	継続	あり	回復	関連なし
[redacted]	女 6[redacted]歳	腰部椎間板ヘルニア（L3/4）	椎間板突出	重篤	中等度	85 日	終了時継続	継続	あり	未回復	関連なし
[redacted]	男 5[redacted]歳	肘部管症候群（左）	肘部管症候群	重篤	中等度	26 日	242 日	継続	あり	回復	関連なし
		肘部管症候群（右）	肘部管症候群	重篤	中等度	32 日	236 日	継続	あり	回復	関連なし
[redacted]	女 7[redacted]歳	胃底腺型胃癌	胃腺癌	重篤	軽度	289 日	終了時継続	継続	あり	未回復	関連なし

a: MedDRA/J Ver. 24.0　b: 投与開始日を 1 日目として起算　c: 発現日を 1 日目として転帰確認日までの期間を算出

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠　K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 12.3-1 より引用

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

重篤な有害事象以外で治験薬の投与を中止した有害事象を重要な有害事象として集計した。

(1) 第 III 相検証試験（K-924-02）

K-924-02 で治験薬を中止した有害事象一覧を表 2.7.4-20 に示した。

K-924-02 の重篤な有害事象以外で治験薬の投与を中止した有害事象は 2 名 2 件で、内訳は本剤 HD 群で 2 名 2 件（掌蹠膿疱症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）であり、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加のみ治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判断された。

表 2.7.4-20 治験薬を中止した有害事象の一覧（K-924-02）

被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名 報告用語	有害事象名 PT[a]	重篤度	程度	発現日[b]	持続期間[c]	処置 治験薬	処置 その他	転帰	因果関係
投与群: K-924 HD 群											
[redacted]	女 5[redacted] 歳	ALT 上昇	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	非重篤	軽度	57 日	36 日	中止	なし	回復	関連あり
[redacted]	女 4[redacted] 歳	掌蹠膿疱症の悪化	掌蹠膿疱症	非重篤	軽度	3 日	終了時継続	中止	あり	未回復	関連なし

a: MedDRA/J Ver. 24.0

b: 投与開始日を 1 日目として起算

c: 発現日を 1 日目として転帰確認日までの期間を算出

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 表 12.3-2 より引用

(2) 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）

K-924-03 では、治験薬を中止した有害事象は本剤 LD 群で 1 名 1 件に認められた重篤な有害事象である肺腺癌のみで、重要な有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1 SOC 別の有害事象

(1) 第 III 相検証試験（K-924-02）

K-924-02 の SOC 別の有害事象の発現状況を表 2.7.4-21 に示した。

発現頻度の高い SOC（いずれかの群で発現割合が 5%以上）は、「臨床検査」、「感染症および寄生虫症」及び「筋骨格系および結合組織障害」であった。

表 2.7.4-21 SOC 別の有害事象発現状況（K-924-02）

MedDRA System Organ Class	PS 2 mg (N=72)	PS 4 mg (N=72)	K-924 LD (N=72)	K-924 HD (N=72)
Total Events	12(16.7) [22]	19(26.4) [25]	18(25.0) [20]	14(19.4) [15]
眼障害	1(1.4) [1]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
胃腸障害	2(2.8) [3]	2(2.8) [2]	2(2.8) [2]	1(1.4) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
感染症および寄生虫症	4(5.6) [4]	1(1.4) [1]	3(4.2) [3]	0(0.0) [0]
傷害、中毒および処置合併症	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
臨床検査	4(5.6) [6]	11(15.3) [13]	7(9.7) [8]	10(13.9) [10]
代謝および栄養障害	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]
筋骨格系および結合組織障害	4(5.6) [4]	2(2.8) [2]	3(4.2) [3]	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]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
神経系障害	0(0.0) [0]	2(2.8) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
腎および尿路障害	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
皮膚および皮下組織障害	2(2.8) [4]	1(1.4) [2]	2(2.8) [2]	2(2.8) [3]

MedDRA/J Ver. 24.0

N: 安全性解析対象集団の被験者数

被験者数(%) [件数]

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 表 12.2-8 より引用

(2) 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）

K-924-03 の SOC 別の有害事象の発現状況を表 2.7.4-22 に示した。

本剤投与例全体での発現頻度の高い SOC（発現割合が 5%以上）は、「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「感染症および寄生虫症」、「筋骨格系および結合組織障害」、「神経系障害」、「皮膚および皮下組織障害」であった。

表 2.7.4-22 SOC 別の有害事象発現状況（K-924-03）

MedDRA System Organ Class	All Subjects (N=109)	K-924 LD (N=62)	K-924 HD (N=47)
Total Events	65(59.6) [129]	36(58.1) [70]	29(61.7) [59]
心臓障害	3(2.8) [4]	2(3.2) [3]	1(2.1) [1]
耳および迷路障害	3(2.8) [4]	1(1.6) [1]	2(4.3) [3]
内分泌障害	1(0.9) [2]	1(1.6) [2]	0(0.0) [0]
眼障害	5(4.6) [6]	4(6.5) [5]	1(2.1) [1]
胃腸障害	14(12.8) [15]	8(12.9) [9]	6(12.8) [6]
一般・全身障害および投与部位の状態	7(6.4) [9]	4(6.5) [6]	3(6.4) [3]
肝胆道系障害	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
感染症および寄生虫症	18(16.5) [21]	8(12.9) [10]	10(21.3) [11]
傷害、中毒および処置合併症	5(4.6) [6]	3(4.8) [3]	2(4.3) [3]
臨床検査	3(2.8) [3]	1(1.6) [1]	2(4.3) [2]
代謝および栄養障害	3(2.8) [3]	0(0.0) [0]	3(6.4) [3]
筋骨格系および結合組織障害	16(14.7) [17]	9(14.5) [10]	7(14.9) [7]
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）	3(2.8) [3]	2(3.2) [2]	1(2.1) [1]
神経系障害	8(7.3) [11]	5(8.1) [6]	3(6.4) [5]
精神障害	2(1.8) [2]	1(1.6) [1]	1(2.1) [1]
腎および尿路障害	2(1.8) [2]	2(3.2) [2]	0(0.0) [0]
生殖系および乳房障害	3(2.8) [3]	2(3.2) [2]	1(2.1) [1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(1.8) [2]	1(1.6) [1]	1(2.1) [1]
皮膚および皮下組織障害	8(7.3) [11]	3(4.8) [3]	5(10.6) [8]
血管障害	4(3.7) [4]	3(4.8) [3]	1(2.1) [1]

MedDRA/J Ver. 24.0

N: 安全性解析対象集団の被験者数

被験者数(%) [件数]

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 12.2-7 より引用

2.7.4.2.1.5.2 注目する有害事象

注目する有害事象の発現状況を本項にまとめた。

「肝炎」、「胆嚢」、「胃腸」及び「アレルギー反応又は発疹」に関連する有害事象の発現割合を表 2.7.4-23（K-924-02）及び表 2.7.4-24（K-924-03）に示した。また、「肝炎」、「胆嚢」、「胃腸」及び「アレルギー反応又は発疹」の SOC、PT 別の集計結果は付録 2.7.4-8～付録 2.7.4-14 に示した。

表 2.7.4-23 注目する有害事象の発現割合（K-924-02）

	PS 2 mg (N=72)	PS 4 mg (N=72)	K-924 LD (N=72)	K-924 HD (N=72)
肝炎	0(0.0) [0]	6(8.3) [6]	4(5.6) [4]	7(9.7) [7]
胆嚢	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]
胃腸	1(1.4) [2]	2(2.8) [2]	1(1.4) [1]	1(1.4) [1]
アレルギー反応又は発疹	3(4.2) [4]	1(1.4) [2]	2(2.8) [2]	1(1.4) [2]

N: 安全性解析対象集団の被験者数

被験者数(%) [件数]

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 表 12.2-9 より引用・作成

表 2.7.4-24 注目する有害事象の発現割合（K-924-03）

	All Subjects (N=109)	K-924 LD (N=62)	K-924 HD (N=47)
肝炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
胆嚢	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
胃腸	10(9.2) [11]	4(6.5) [5]	6(12.8) [6]
アレルギー反応又は発疹	10(9.2) [12]	5(8.1) [5]	5(10.6) [7]

N: 安全性解析対象集団の被験者数

被験者数(%) [件数]

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 12.2-8 より引用

2.7.4.2.1.5.2.1 肝炎

(1) 第 III 相検証試験（K-924-02）

肝炎に関連する有害事象の発現割合は、PS 2 mg 群で 0.0%（0/72 名）、PS 4 mg 群で 8.3%（6/72 名）、本剤 LD 群で 5.6%（4/72 名）、本剤 HD 群で 9.7%（7/72 名）であり、本剤 LD 群と PS 2 mg 群及び本剤 HD 群と PS 4 mg 群の群間比較で、いずれも統計学的な有意差を認めなかった（Fisher の直接確率検定でそれぞれ $p = 0.120$、$p = 1.000$）。

肝炎に関連する有害事象はいずれも軽度、非重篤で、本剤 LD 群のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 名 1 件を除き、回復又は軽快した。また、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 7 名 7 件（PS 4 mg 群 2 名 2 件、本剤 LD 群 1 名 1 件、本剤 HD 群 4 名 4 件）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 3 名 3 件（PS 4 mg 群 2 名 2 件、本剤 LD 群 1 名 1 件）が副作用と判断された。

設定した AST、ALT、ALP、T-bil のカットオフ基準に該当する被験者はいずれの投与群でも認められなかった。

(2) 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）

肝炎に関連する有害事象は認められなかった。また、設定した AST、ALT、ALP、T-bil のカットオフ基準に該当する被験者も認められなかった。

2.7.4.2.1.5.2.2 胆嚢

(1) 第 III 相検証試験（K-924-02）

胆嚢に関連する有害事象の発現割合は、本剤 HD 群で 1.4%（1/72 名）、その他の群では 0.0%（0/72 名）であり、本剤 HD 群と PS 4 mg 群の群間比較で、いずれも統計学的な有意差を認めなかった（Fisher の直接確率検定で p = 1.000）。

胆嚢に関連する有害事象は、本剤 HD 群の血中アルカリホスファターゼ増加の 1 名 1 件のみであり、軽度、非重篤、転帰は回復で、治験薬との因果関係は否定された。

(2) 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）

胆嚢に関連する有害事象の発現割合は、本剤投与例全体で 0.9%（1/109 名）であり、その内訳は本剤 HD 群で 2.1%（1/47 名）であった。

胆嚢に関連する有害事象は、本剤 HD 群の胆石症の 1 名 1 件のみであり、軽度、非重篤、転帰は未回復で、治験薬との因果関係は否定された。

2.7.4.2.1.5.2.3 胃腸

(1) 第 III 相検証試験（K-924-02）

胃腸に関連する有害事象の発現割合は、PS 2 mg 群で 1.4%（1/72 名）、PS 4 mg 群で 2.8%（2/72 名）、本剤 LD 群で 1.4%（1/72 名）、本剤 HD 群で 1.4%（1/72 名）であり、本剤 LD 群と PS 2 mg 群及び本剤 HD 群と PS 4 mg 群の群間比較において、いずれも統計学的な有意差を認めなかった（Fisher の直接確率検定でそれぞれ p = 1.000、p = 1.000）。

胃腸に関連する有害事象は、いずれも軽度又は中等度、非重篤で、全て回復した。また、本剤 LD 群の排便障害 1 名 1 件のみ副作用と判断された。

(2) 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）

胃腸に関連する有害事象の発現割合は、本剤投与例全体で 9.2%（10/109 名）であり、その内訳は本剤 LD 群で 6.5%（4/62 名）、本剤 HD 群で 12.8%（6/47 名）であった。

胃腸に関連する有害事象は、いずれも軽度又は中等度、非重篤であった。本剤 LD 群の便秘、下痢及び本剤 HD 群の胃食道逆流性疾患の転帰は未回復であったが、その他の事象は回復した。また、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

2.7.4.2.1.5.2.4 アレルギー反応又は発疹

(1) 第 III 相検証試験（K-924-02）

アレルギー反応又は発疹に関連する有害事象の発現割合は、PS 2 mg 群で 4.2%（3/72 名）、PS 4 mg 群で 1.4%（1/72 名）、本剤 LD 群で 2.8%（2/72 名）、本剤 HD 群で 1.4%（1/72 名）であり、本剤 LD 群と PS 2 mg 群及び本剤 HD 群と PS 4 mg 群の群間比較において、いずれも統計学的な有意差を認めなかった（Fisher の直接確率検定でそれぞれ p = 1.000、p = 1.000）。

アレルギー反応又は発疹に関連する有害事象は、いずれも軽度、非重篤で、全て回復又は軽快した。また、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

(2) 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）

アレルギー反応又は発疹に関連する有害事象の発現割合は、本剤投与例全体で 9.2%（10/109 名）であり、その内訳は本剤 LD 群で 8.1%（5/62 名）、本剤 HD 群で 10.6%（5/47 名）であった。

アレルギー反応又は発疹に関連する有害事象はいずれも軽度、非重篤であった。本剤 LD 群の蕁麻疹、アレルギー性結膜炎及び本剤 HD 群のそう痒症、結膜炎の転帰は未回復であったが、その他の事象は回復した。また、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

2.7.4.2.1.5.2.5 CK 及び筋症状

(1) 第 III 相検証試験（K-924-02）

設定した CK 及び筋症状のカットオフ基準に該当する被験者はいずれの投与群でも認められなかった。

なお、筋症状に関連する有害事象は、PS 2 mg 群で 2 名 2 件、PS 4 mg 群 3 名 3 件、本剤 LD 群で 1 名 1 件に血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められ、PS 2 mg 群の 1 名 1 件、PS 4 mg 群の 1 名 1 件が副作用と判断された。いずれも軽度、非重篤で、全て回復した。

(2) 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）

設定した CK 及び筋症状のカットオフ基準に該当する被験者は認められなかった。

なお、筋症状に関連する有害事象は、本剤 HD 群で 1 名 1 件に血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められ、副作用と判断された。当該事象は軽度、非重篤で、転帰は回復であった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

K-924-02 及び K-924-03 で発現したその他の重篤な有害事象及び重要な有害事象に関する叙述は、それぞれ 2.7.6.3.5.4、2.7.6.4.5.4 に記載した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

本項では、HMG-CoA 還元酵素阻害剤及びエゼチミブのリスクとして注目されている肝機能障害、横紋筋融解症、糖代謝に関連する臨床検査値の検討結果を示した。

その他の検査項目を含め、K-924-02 及び K-924-03 の臨床検査値の評価で、本剤投与時に臨床的に問題となるような特記すべき変化や傾向は認めなかった。

2.7.4.3.1 肝機能関連検査値

(1) 第 III 相検証試験（K-924-02）

治療期 12 週の肝機能関連検査値（AST、ALT、γ-GTP、ALP、T-bil）のベースラインからの変化量を表 2.7.4-25 に、各評価時点の測定値及びベースラインからの変化量を付録 2.7.4-15～付録 2.7.4-19 に示した。

治療期 12 週におけるベースラインからの変化量を用いた解析（Wilcoxon 符号付順位検定）の結果、AST、ALT、γ-GTP は、全投与群で統計学的に有意なベースラインからの上昇が認められた。ALP は、本剤 LD 群のみで統計学的に有意なベースラインからの減少が認められた。T-bil は、全投与群でベースラインからの有意な変化は認められなかった。いずれの検査項目においても、全ての投与群で臨床的に問題と考えられる変化は認められなかった。

表 2.7.4-25 治療期 12 週の肝機能関連検査値のベースラインからの変化量（K-924-02）

Variable		Statistic	PS 2 mg	PS 4 mg	K-924 LD	K-924 HD
Aspartate		n	72	72	72	70
Aminotransferase	Baseline	Mean(SD)	19.5(5.5)	20.4(5.7)	21.0(6.8)	21.2(6.5)
(U/L)		95%CI	18.2,20.8	19.1,21.7	19.4,22.6	19.6,22.7
	Value	Mean(SD)	22.3(7.7)	24.4(9.4)	26.3(9.2)	27.8(8.1)
		95%CI	20.5,24.1	22.2,26.6	24.2,28.5	25.9,29.7
	Change	Mean(SD)	2.8(4.3)	4.0(5.7)	5.3(6.8)	6.6(6.0)
		95%CI	1.8,3.8	2.7,5.4	3.7,6.9	5.2,8.1
		p	0.000**	0.000**	0.000**	0.000**
Alanine		n	72	72	72	70
Aminotransferase	Baseline	Mean(SD)	18.8(11.2)	20.6(12.9)	19.3(9.2)	21.1(14.0)
(U/L)		95%CI	16.2,21.5	17.6,23.6	17.2,21.5	17.7,24.4
	Value	Mean(SD)	23.2(13.6)	27.3(18.4)	28.2(17.0)	32.8(18.1)
		95%CI	20.0,26.4	23.0,31.6	24.2,32.2	28.5,37.1
	Change	Mean(SD)	4.3(7.0)	6.7(8.9)	8.9(13.2)	11.7(12.1)
		95%CI	2.7,6.0	4.6,8.8	5.8,12.0	8.8,14.6
		p	0.000**	0.000**	0.000**	0.000**
Gamma		n	72	72	72	70
Glutamyl	Baseline	Mean(SD)	23.7(17.9)	26.9(21.5)	36.4(43.0)	33.6(30.5)
Transferase		95%CI	19.5,27.9	21.9,32.0	26.3,46.5	26.4,40.9
(U/L)	Value	Mean(SD)	27.4(25.6)	32.6(30.7)	39.2(40.8)	38.7(37.0)
		95%CI	21.4,33.4	25.4,39.9	29.6,48.7	29.9,47.5
	Change	Mean(SD)	3.7(10.1)	5.7(14.6)	2.7(31.6)	5.1(12.6)
		95%CI	1.3,6.1	2.3,9.2	-4.7,10.2	2.1,8.1
		p	0.000**	0.000**	0.047*	0.000**
Alkaline		n	72	72	72	70
Phosphatase	Baseline	Mean(SD)	69.9(18.1)	68.6(16.9)	71.7(19.3)	72.7(22.3)
(U/L)		95%CI	65.6,74.2	64.7,72.6	67.1,76.2	67.3,78.0
	Value	Mean(SD)	69.6(17.5)	69.2(16.9)	70.4(17.9)	71.8(20.8)
		95%CI	65.4,73.7	65.2,73.2	66.2,74.6	66.8,76.8
	Change	Mean(SD)	-0.4(6.9)	0.5(6.8)	-1.3(6.9)	-0.9(7.2)
		95%CI	-2.0,1.3	-1.1,2.2	-2.9,0.4	-2.6,0.9
		p	0.946	0.889	0.043*	0.413
Total bilirubin		n	72	72	72	70
(mg/dL)	Baseline	Mean(SD)	0.78(0.22)	0.82(0.27)	0.78(0.29)	0.78(0.24)
		95%CI	0.73,0.83	0.75,0.88	0.72,0.85	0.72,0.83
	Value	Mean(SD)	0.79(0.24)	0.82(0.29)	0.78(0.25)	0.78(0.28)
		95%CI	0.73,0.84	0.75,0.89	0.73,0.84	0.71,0.85
	Change	Mean(SD)	0.01(0.17)	0.00(0.16)	0.00(0.20)	0.00(0.15)
		95%CI	-0.03,0.05	-0.03,0.04	-0.05,0.05	-0.03,0.04
		p	0.223	0.738	0.704	0.719

p-value(**：p≤0.01、*：p≤0.05)

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 14.3.5.3 より引用・作成

(2) 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）

最終評価時の肝機能関連検査値（AST、ALT、γ-GTP、ALP、T-bil）のベースラインからの変化量を表 2.7.4-26 に、各評価時点の測定値及びベースラインからの変化量を付録 2.7.4-20～付録 2.7.4-24 に示した。

最終評価時におけるベースラインからの変化量を用いた解析（Wilcoxon 符号付順位検定）の結果、AST は本剤投与例全体及び本剤 HD において、統計学的に有意なベースラインからの上昇が認められた。ALT は、本剤投与例全体及び本剤 LD、HD 両群において、統計学的に有意なベースラインからの上昇が認められた。ALP は、本剤投与例全体及び本剤 HD 群で、統計学的に有意なベースラインからの減少が認められた。γ-GTP 及び T-bil は、本剤投与例全体及び本剤 LD、HD 両群でベースラインからの有意な変化は認められなかった。いずれの検査項目においても、臨床的に問題と考えられる変化は認められなかった。

表 2.7.4-26 最終評価時の肝機能関連検査値のベースラインからの変化量（K-924-03）

Variable		Statistic	All Subjects	K-924 LD	K-924 HD
Aspartate		n	109	62	47
Aminotransferase	Baseline	Mean(SD)	23.0(6.0)	22.1(5.9)	24.2(6.1)
(U/L)		95%CI	21.9,24.2	20.6,23.6	22.4,26.0
	Value	Mean(SD)	25.0(8.0)	23.4(5.7)	27.1(9.9)
		95%CI	23.5,26.5	21.9,24.8	24.2,30.1
	Change	Mean(SD)	2.0(7.2)	1.2(5.1)	3.0(9.2)
		95%CI	0.6,3.4	-0.1,2.5	0.3,5.7
		p	0.000**	0.067	0.001**
Alanine		n	109	62	47
Aminotransferase	Baseline	Mean(SD)	23.0(10.7)	22.0(10.2)	24.3(11.4)
(U/L)		95%CI	21.0,25.0	19.4,24.6	21.0,27.7
	Value	Mean(SD)	25.8(11.6)	24.2(10.5)	27.8(12.7)
		95%CI	23.6,27.9	21.5,26.9	24.1,31.5
	Change	Mean(SD)	2.8(9.6)	2.2(8.0)	3.4(11.5)
		95%CI	0.9,4.6	0.2,4.3	0.1,6.8
		p	0.000**	0.031*	0.002**
Gamma		n	109	62	47
Glutamyl	Baseline	Mean(SD)	33.6(24.3)	30.1(19.8)	38.3(28.7)
Transferase (U/L)		95%CI	29.0,38.2	25.1,35.1	29.9,46.7
	Value	Mean(SD)	32.2(24.7)	27.8(14.8)	38.0(32.8)
		95%CI	27.5,36.9	24.0,31.5	28.4,47.7
	Change	Mean(SD)	-1.4(12.9)	-2.3(10.7)	-0.3(15.4)
		95%CI	-3.9,1.0	-5.1,0.4	-4.8,4.2
		p	0.098	0.200	0.346
Alkaline		n	109	62	47
Phosphatase	Baseline	Mean(SD)	73.4(19.4)	71.6(20.7)	75.9(17.4)
(U/L)		95%CI	69.8,77.1	66.3,76.8	70.8,81.0
	Value	Mean(SD)	72.8(22.8)	72.0(25.0)	74.0(19.9)
		95%CI	68.5,77.2	65.6,78.3	68.1,79.8
	Change	Mean(SD)	-0.6(11.5)	0.4(12.5)	-2.0(10.1)
		95%CI	-2.8,1.6	-2.8,3.6	-4.9,1.0
		p	0.032*	0.429	0.022*
Total bilirubin		n	109	62	47
(mg/dL)	Baseline	Mean(SD)	0.81(0.31)	0.82(0.31)	0.80(0.31)
		95%CI	0.75,0.87	0.74,0.90	0.71,0.89
	Value	Mean(SD)	0.79(0.29)	0.80(0.29)	0.78(0.31)
		95%CI	0.73,0.84	0.72,0.87	0.69,0.87
	Change	Mean(SD)	-0.02(0.19)	-0.02(0.19)	-0.02(0.19)
		95%CI	-0.06,0.01	-0.07,0.03	-0.08,0.04
		p	0.223	0.346	0.385

p-value(**：p≤0.01、*：p≤0.05)　K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠、K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 12.4-1～表 12.4-5 より引用・作成

2.7.4.3.2 CK

(1) 第 III 相検証試験（K-924-02）

治療期 12 週の CK のベースラインからの変化量を表 2.7.4-27 に、各評価時点の測定値及びベースラインからの変化量を付録 2.7.4-25 に示した。

治療期 12 週におけるベースラインからの変化量を用いた解析（Wilcoxon 符号付順位検定）の結果、PS 4 mg 群、本剤 LD 群及び本剤 HD 群で、統計学的に有意なベースラインからの上昇が認められたが、全ての投与群で臨床的に問題と考えられる変化は認められなかった。

表 2.7.4-27 治療期 12 週の CK のベースラインからの変化量（K-924-02）

Variable		Statistic	PS 2 mg	PS 4 mg	K-924 LD	K-924 HD
Creatine Kinase		n	72	72	72	70
(U/L)	Baseline	Mean(SD)	114.0(62.9)	112.4(51.7)	114.3(55.0)	114.7(59.3)
		95%CI	99.3,128.8	100.2,124.5	101.3,127.2	100.6,128.9
	Value	Mean(SD)	128.9(79.5)	163.2(249.6)	133.8(78.6)	136.7(72.4)
		95%CI	110.3,147.6	104.6,221.9	115.3,152.3	119.4,154.0
	Change	Mean(SD)	14.9(64.6)	50.9(247.7)	19.6(48.2)	22.0(50.5)
		95%CI	-0.3,30.1	-7.4,109.1	8.2,30.9	9.9,34.0
		p	0.089	0.000**	0.002**	0.000**

p-value(** : p≤0.01、* : p≤0.05)

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 14.3.5.3 より引用・作成

(2) 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）

最終評価時の CK のベースラインからの変化量を表 2.7.4-28 に、各評価時点の測定値及びベースラインからの変化量を付録 2.7.4-26 に示した。最終評価時におけるベースラインからの変化量を用いた解析（Wilcoxon 符号付順位検定）の結果、本剤投与例全体及び本剤 LD、HD 両群でベースラインからの有意な変化は認められなかった。

表 2.7.4-28 最終評価時の CK のベースラインからの変化量 (K-924-03)

Variable		Statistic	All Subjects	K-924 LD	K-924 HD
Creatine Kinase		n	109	62	47
(U/L)	Baseline	Mean(SD)	151.7(87.9)	146.1(75.0)	159.2(102.9)
		95%CI	135.1,168.4	127.1,165.2	128.9,189.4
	Value	Mean(SD)	155.9(107.6)	162.5(95.5)	147.1(122.2)
		95%CI	135.4,176.3	138.3,186.8	111.2,182.9
	Change	Mean(SD)	4.1(86.1)	16.4(68.0)	-12.1(103.9)
		95%CI	-12.2,20.4	-0.9,33.7	-42.6,18.4
		p	0.866	0.114	0.151

p-value(** : p≤0.01、* : p≤0.05)

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 12.4-6 より引用・作成

2.7.4.3.3 糖関連検査

(1) 第 III 相検証試験（K-924-02）

治療期 12 週の糖関連検査値（グルコース、HbA1c、グリコアルブミン、インスリン、HOMA-R）のベースラインからの変化量を表 2.7.4-29 に、各評価時点の測定値及びベースラインからの変化量を付録 2.7.4-27～付録 2.7.4-31 に示した。

治療期 12 週におけるベースラインからの変化量を用いた解析（Wilcoxon 符号付順位検定）の結果、グルコースは、PS 4 mg 群のみで、HbA1c では PS 4 mg 群、本剤 LD 群及び本剤 HD 群において、統計学的に有意なベースラインからの上昇が認められたが、いずれの検査項目においても、臨床的に問題と考えられる変化は認められなかった。

表 2.7.4-29 治療期 12 週の糖関連検査値のベースラインからの変化量（K-924-02）

Variable		Statistic	PS 2 mg	PS 4 mg	K-924 LD	K-924 HD
Glucose (mg/dL)		n	72	72	72	70
	Baseline	Mean(SD)	103.3(16.1)	103.2(12.7)	105.3(16.9)	102.3(11.0)
		95%CI	99.6,107.1	100.2,106.2	101.4,109.3	99.6,104.9
	Value	Mean(SD)	103.9(14.9)	104.6(15.1)	106.7(16.6)	103.1(14.5)
		95%CI	100.5,107.4	101.1,108.2	102.8,110.6	99.6,106.6
	Change	Mean(SD)	0.6(7.0)	1.4(5.3)	1.3(9.5)	0.9(8.0)
		95%CI	-1.0,2.3	0.2,2.7	-0.9,3.5	-1.1,2.8
		p	0.214	0.027*	0.067	0.793
Hemoglobin A1C (%)		n	72	72	72	70
	Baseline	Mean(SD)	5.80(0.51)	5.79(0.48)	5.80(0.52)	5.74(0.50)
		95%CI	5.68,5.93	5.68,5.91	5.67,5.92	5.62,5.86
	Value	Mean(SD)	5.82(0.54)	5.86(0.56)	5.84(0.52)	5.85(0.51)
		95%CI	5.70,5.95	5.73,5.99	5.72,5.96	5.73,5.97
	Change	Mean(SD)	0.02(0.19)	0.06(0.18)	0.04(0.19)	0.11(0.18)
		95%CI	-0.03,0.06	0.02,0.11	0.00,0.08	0.07,0.15
		p	0.685	0.010**	0.009**	0.000**
Glycated Albumin (%)		n	72	72	72	70
	Baseline	Mean(SD)	14.86(1.71)	14.75(1.83)	14.72(1.90)	14.88(1.43)
		95%CI	14.46,15.26	14.32,15.18	14.27,15.16	14.54,15.22
	Value	Mean(SD)	14.88(1.76)	14.79(2.03)	14.68(1.99)	14.90(1.65)
		95%CI	14.47,15.29	14.31,15.26	14.21,15.14	14.51,15.30
	Change	Mean(SD)	0.02(0.77)	0.03(0.78)	-0.04(0.62)	0.02(0.73)
		95%CI	-0.16,0.20	-0.15,0.22	-0.19,0.11	-0.15,0.19
		p	0.953	0.909	0.510	0.681
Insulin (mU/L)		n	72	72	72	70
	Baseline	Mean(SD)	5.67(3.29)	5.29(2.54)	5.47(3.03)	5.15(2.60)
		95%CI	4.90,6.44	4.69,5.88	4.75,6.18	4.53,5.77
	Value	Mean(SD)	5.75(3.58)	5.33(2.64)	5.48(3.50)	5.17(3.18)
		95%CI	4.91,6.59	4.71,5.95	4.66,6.31	4.41,5.93
	Change	Mean(SD)	0.08(2.06)	0.04(1.36)	0.02(2.63)	0.02(1.42)
		95%CI	-0.41,0.56	-0.28,0.36	-0.60,0.63	-0.32,0.36
		p	0.555	0.885	0.189	0.980
Homeostatic Model Assessment Ratio		n	72	72	72	70
	Baseline	Mean(SD)	1.49(0.99)	1.37(0.73)	1.45(0.87)	1.33(0.73)
		95%CI	1.25,1.72	1.20,1.54	1.25,1.66	1.15,1.50
	Value	Mean(SD)	1.50(1.03)	1.41(0.78)	1.50(1.13)	1.35(0.91)
		95%CI	1.26,1.74	1.23,1.59	1.23,1.77	1.13,1.56
	Change	Mean(SD)	0.01(0.60)	0.04(0.40)	0.05(0.90)	0.02(0.40)
		95%CI	-0.13,0.16	-0.06,0.13	-0.16,0.26	-0.08,0.11
		p	0.333	0.429	0.559	0.954

p-value(**：p≤0.01、*：p≤0.05)

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 14.3.5.4 より引用・作成

(2) 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）

最終評価時の糖関連検査値（グルコース、HbA1c、グリコアルブミン、インスリン、HOMA-R）のベースラインからの変化量を表 2.7.4-30 に、各評価時点の測定値及びベースラインからの変化量を付録 2.7.4-32～付録 2.7.4-36 示した。

2.7.4 臨床的安全性

最終評価時におけるベースラインからの変化量を用いた解析（Wilcoxon 符号付順位検定）の結果、グルコースは本剤投与例全体で統計学的に有意なベースラインからの上昇が認められた。HbA1c は本剤投与例全体及び本剤 LD、HD 両群で、統計学的に有意なベースラインからの上昇が認められた。グリコアルブミンは本剤投与例全体及び本剤 LD、HD 両群で統計学的に有意なベースラインからの減少が認められた。インスリン及び HOMA-R は本剤投与例全体及び本剤 LD、HD 両群でベースラインからの有意な変化は認められなかった。いずれの検査項目においても、臨床的に問題と考えられる変化は認められなかった。

表 2.7.4-30 最終評価時の糖関連検査値のベースラインからの変化量（K-924-03）

Variable		Statistic	All Subjects	K-924 LD	K-924 HD
Glucose		n	109	62	47
(mg/dL)	Baseline	Mean(SD)	113.6(17.8)	113.2(18.5)	114.1(17.1)
		95%CI	110.2,117.0	108.6,117.9	109.1,119.1
	Value	Mean(SD)	116.1(22.1)	113.6(19.7)	119.4(24.6)
		95%CI	111.9,120.3	108.6,118.6	112.2,126.7
	Change	Mean(SD)	2.5(16.1)	0.4(15.4)	5.3(16.7)
		95%CI	-0.5,5.6	-3.5,4.3	0.4,10.2
		p	0.049*	0.249	0.063
Hemoglobin		n	109	62	47
A1C (%)	Baseline	Mean(SD)	6.39(0.72)	6.39(0.74)	6.40(0.71)
		95%CI	6.25,6.53	6.20,6.57	6.19,6.61
	Value	Mean(SD)	6.55(0.85)	6.52(0.83)	6.59(0.88)
		95%CI	6.39,6.71	6.31,6.73	6.33,6.85
	Change	Mean(SD)	0.16(0.34)	0.13(0.35)	0.19(0.33)
		95%CI	0.09,0.22	0.04,0.22	0.10,0.29
		p	0.000**	0.000**	0.000**
Glycated		n	109	62	47
Albumin (%)	Baseline	Mean(SD)	15.84(2.42)	15.97(2.61)	15.67(2.15)
		95%CI	15.38,16.30	15.31,16.63	15.03,16.30
	Value	Mean(SD)	15.44(2.74)	15.63(2.95)	15.18(2.45)
		95%CI	14.92,15.96	14.88,16.38	14.46,15.90
	Change	Mean(SD)	-0.40(1.08)	-0.34(1.08)	-0.48(1.08)
		95%CI	-0.61,-0.20	-0.61,-0.06	-0.80,-0.17
		p	0.000**	0.005**	0.001**
Insulin		n	109	62	47
(mU/L)	Baseline	Mean(SD)	9.60(16.08)	10.53(20.03)	8.39(8.52)
		95%CI	6.55,12.66	5.44,15.61	5.89,10.89
	Value	Mean(SD)	10.64(19.14)	11.09(23.26)	10.05(11.92)
		95%CI	7.01,14.28	5.18,17.00	6.55,13.55
	Change	Mean(SD)	1.04(6.73)	0.57(4.73)	1.66(8.72)
		95%CI	-0.24,2.32	-0.64,1.77	-0.90,4.22
		p	0.290	0.577	0.370
Homeostatic		n	109	62	47
Model	Baseline	Mean(SD)	2.79(5.10)	3.09(6.41)	2.39(2.52)
Assessment		95%CI	1.82,3.76	1.46,4.72	1.65,3.13
Ratio	Value	Mean(SD)	3.33(6.79)	3.32(7.75)	3.35(5.35)
		95%CI	2.05,4.62	1.36,5.29	1.78,4.92
	Change	Mean(SD)	0.55(3.18)	0.24(1.65)	0.96(4.46)
		95%CI	-0.06,1.15	-0.18,0.65	-0.35,2.27
		p	0.151	0.543	0.148

p-value(**：p≤0.01、*：p≤0.05)

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 12.4-7～表 12.4-11 より引用・作成

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

K-924-02 及び K-924-03 の生理学的検査［体重、BMI、血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）、脈拍数］の評価で、本剤投与時に臨床的に問題となるような特記すべき変化や傾向は認めなかった。

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

以下に示す内因性要因別の有害事象の発現割合を集計した。

- 人口統計学的特性（年齢：65 歳未満/以上、性別：男性/女性）
- 合併症（2 型糖尿病：有/無、高血圧：有/無）
- JAS2017 に基づくカテゴリー分類

  K-924-02：低リスク/中リスク/高リスク

  K-924-03：一次予防の低リスク、一次予防の中リスク、一次予防の高リスク、二次予防（全体）、二次予防（LDL-C 管理目標値：<100 mg/dL）、二次予防（LDL-C 管理目標値：<70 mg/dL）
- 前治療薬（未治療/スタチン/スタチン以外）（K-924-02 のみ）
- LDL-C（Friedewald 式）のベースライン値カテゴリー（中央値未満/以上）
- 肝障害の有無（SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索［ただし、良性肝新生物（嚢胞およびポリープを含む）及び悪性および詳細不明の肝新生物を除く］」を合併する被験者を肝障害有とした）
- 腎障害の有無（eGFR のベースライン値が 60 未満又は CKD を合併する被験者を腎障害有とした）
- 家族性高コレステロール血症の有無（K-924-03 のみ）

(1) 第 III 相検証試験（K-924-02）

K-924-02 の内因性要因別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-31 に示した。

各部分集団の評価症例数が限られており、解釈に注意が必要であるが、いずれの集団においても、有害事象の発現割合に特記すべき違いはみられなかった。

表 2.7.4-31 内因性要因別の有害事象の発現割合（K-924-02）

		PS 2 mg (N = 72)	PS 4 mg (N = 72)	K-924 LD (N = 72)	K-924 HD (N = 72)
Age					
<65	n	57	57	57	58
	Total Events	9(15.8) [12]	14(24.6) [18]	15(26.3) [17]	10(17.2) [11]
65<=	n	15	15	15	14
	Total Events	3(20.0) [10]	5(33.3) [7]	3(20.0) [3]	4(28.6) [4]
Sex					
Male	n	34	34	35	35
	Total Events	4(11.8) [4]	9(26.5) [13]	4(11.4) [4]	7(20.0) [7]
Female	n	38	38	37	37
	Total Events	8(21.1) [18]	10(26.3) [12]	14(37.8) [16]	7(18.9) [8]

表 2.7.4-31 内因性要因別の有害事象の発現割合（K-924-02）（続き）

		PS 2 mg (N = 72)	PS 4 mg (N = 72)	K-924 LD (N = 72)	K-924 HD (N = 72)
Type2 Diabetes Mellitus					
No	n	65	63	62	66
	Total Events	11(16.9) [20]	16(25.4) [22]	15(24.2) [17]	12(18.2) [13]
Yes	n	7	9	10	6
	Total Events	1(14.3) [2]	3(33.3) [3]	3(30.0) [3]	2(33.3) [2]
Hypertension					
No	n	61	63	56	55
	Total Events	10(16.4) [18]	17(27.0) [22]	13(23.2) [15]	10(18.2) [11]
Yes	n	11	9	16	17
	Total Events	2(18.2) [4]	2(22.2) [3]	5(31.3) [5]	4(23.5) [4]
Risk Category of Arteriosclerosis					
Low Risk	n	34	35	35	34
	Total Events	7(20.6) [9]	10(28.6) [13]	8(22.9) [9]	7(20.6) [8]
Intermediate Risk	n	22	20	21	20
	Total Events	1(4.5) [6]	4(20.0) [7]	5(23.8) [6]	3(15.0) [3]
High Risk	n	16	17	16	18
	Total Events	4(25.0) [7]	5(29.4) [5]	5(31.3) [5]	4(22.2) [4]
Hyperlipidemia Medication					
Statin	n	5	5	9	7
	Total Events	0(0.0) [0]	1(20.0) [1]	2(22.2) [3]	1(14.3) [1]
Non-Statin	n	3	2	0	0
	Total Events	0(0.0) [0]	2(100.0) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
None	n	64	65	63	65
	Total Events	12(18.8) [22]	16(24.6) [22]	16(25.4) [17]	13(20.0) [14]
LDL Cholesterol Friedewald					
<Med.	n	35	40	33	35
	Total Events	6(17.1) [14]	9(22.5) [11]	9(27.3) [10]	7(20.0) [7]
>=Med.	n	37	32	39	37
	Total Events	6(16.2) [8]	10(31.3) [14]	9(23.1) [10]	7(18.9) [8]
Background of Liver Disorder					
No	n	64	68	66	67
	Total Events	12(18.8) [22]	19(27.9) [25]	18(27.3) [20]	14(20.9) [15]
Yes	n	8	4	6	5
	Total Events	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
Background of Kidney Disorder					
No	n	60	63	61	62
	Total Events	9(15.0) [17]	15(23.8) [20]	14(23.0) [15]	13(21.0) [14]
Yes	n	12	9	11	10
	Total Events	3(25.0) [5]	4(44.4) [5]	4(36.4) [5]	1(10.0) [1]

N: 安全性解析対象集団の被験者数　　被験者数(%) [件数]

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠、K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠、K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 表 12.2-6 より引用

(2) 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）

K-924-03 の内因性要因別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-32 に示した。

各部分集団の評価症例数が限られており、解釈に注意が必要であるが、いずれの集団においても、有害事象の発現割合に特記すべき違いはみられなかった。

表 2.7.4-32 内因性要因別の有害事象の発現割合（K-924-03）

		All Subjects (N=109)	K-924 LD (N=62)	K-924 HD (N=47)
Age				
<65	n	57	34	23
	Total Events	29(50.9) [47]	17(50.0) [25]	12(52.2) [22]
65<=	n	52	28	24
	Total Events	36(69.2) [82]	19(67.9) [45]	17(70.8) [37]
Sex				
Male	n	74	42	32
	Total Events	40(54.1) [78]	23(54.8) [46]	17(53.1) [32]
Female	n	35	20	15
	Total Events	25(71.4) [51]	13(65.0) [24]	12(80.0) [27]
Type2 Diabetes Mellitus				
No	n	58	32	26
	Total Events	31(53.4) [54]	14(43.8) [23]	17(65.4) [31]
Yes	n	51	30	21
	Total Events	34(66.7) [75]	22(73.3) [47]	12(57.1) [28]
Hypertension				
No	n	25	15	10
	Total Events	13(52.0) [22]	8(53.3) [13]	5(50.0) [9]
Yes	n	84	47	37
	Total Events	52(61.9) [107]	28(59.6) [57]	24(64.9) [50]
Risk Category of Arteriosclerosis				
Primary Prevention,Low Risk	n	4	1	3
	Total Events	2(50.0) [3]	0(0.0) [0]	2(66.7) [3]
Primary Prevention, Intermediate Risk	n	8	5	3
	Total Events	4(50.0) [10]	3(60.0) [6]	1(33.3) [4]
Primary Prevention, High Risk	n	49	34	15
	Total Events	29(59.2) [50]	21(61.8) [34]	8(53.3) [16]
Secondary Prevention	n	48	22	26
	Total Events	30(62.5) [66]	12(54.5) [30]	18(69.2) [36]
Secondary Prevention, LDL-C < 70 mg/dL	n	41	17	24
	Total Events	26(63.4) [59]	10(58.8) [26]	16(66.7) [33]
Secondary Prevention, LDL-C < 100 mg/dL	n	7	5	2
	Total Events	4(57.1) [7]	2(40.0) [4]	2(100.0) [3]
LDL Cholesterol Friedewald				
<Med.	n	54	29	25
	Total Events	34(63.0) [75]	15(51.7) [36]	19(76.0) [39]
>=Med	n	55	33	22
	Total Events	31(56.4) [54]	21(63.6) [34]	10(45.5) [20]

表 2.7.4-32 内因性要因別の有害事象の発現割合（K-924-03）（続き）

		All Subjects (N=109)	K-924 LD (N=62)	K-924 HD (N=47)
Background of Liver Disorder				
No	n	92	54	38
	Total Events	57(62.0) [115]	31(57.4) [62]	26(68.4) [53]
Yes	n	17	8	9
	Total Events	8(47.1) [14]	5(62.5) [8]	3(33.3) [6]
Background of Kidney Disorder				
No	n	72	40	32
	Total Events	42(58.3) [77]	24(60.0) [43]	18(56.3) [34]
Yes	n	37	22	15
	Total Events	23(62.2) [52]	12(54.5) [27]	11(73.3) [25]
Familial hypercholesterolemia				
No	n	102	60	42
	Total Events	62(60.8) [124]	35(58.3) [68]	27(64.3) [56]
Yes	n	7	2	5
	Total Events	3(42.9) [5]	1(50.0) [2]	2(40.0) [3]

被験者数(%) [件数]
K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠
K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠
K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 12.2-5 より引用

2.7.4.5.2 外因性要因

以下に示す外因性要因別の有害事象の発現割合を集計した。

- 飲酒習慣（有/無）
- 喫煙習慣（有/無）

(1) 第 III 相検証試験（K-924-02）

K-924-02 の外因性要因別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-33 に示した。

各部分集団の評価症例数が限られており、解釈に注意が必要であるが、いずれの集団においても、有害事象の発現割合に特記すべき違いはみられなかった。

表 2.7.4-33 外因性要因別の有害事象の発現割合（K-924-02）

		PS 2 mg (N = 72)	PS 4 mg (N = 72)	K-924 LD (N = 72)	K-924 HD (N = 72)
Smoking History					
No	n	64	63	63	64
	Total Events	10(15.6) [20]	18(28.6) [24]	14(22.2) [16]	12(18.8) [13]
Yes	n	8	9	9	8
	Total Events	2(25.0) [2]	1(11.1) [1]	4(44.4) [4]	2(25.0) [2]
Alcohol habit					
No	n	42	40	37	34
	Total Events	5(11.9) [8]	9(22.5) [12]	6(16.2) [8]	7(20.6) [8]
Yes	n	30	32	35	38
	Total Events	7(23.3) [14]	10(31.3) [13]	12(34.3) [12]	7(18.4) [7]

N: 安全性解析対象集団の被験者数

被験者数(%) **[件数]**

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 表 12.2-7 より引用

(2) 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）

K-924-03 の外因性要因別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-34 に示した。

各部分集団の評価症例数が限られており、解釈に注意が必要であるが、いずれの集団においても、有害事象の発現割合に特記すべき違いはみられなかった。

表 2.7.4-34 外因性要因別の有害事象の発現割合（K-924-03）

		All Subjects (N=109)	K-924 LD (N=62)	K-924 HD (N=47)
Smoking History				
No	n	86	50	36
	Total Events	49(57.0) [99]	28(56.0) [53]	21(58.3) [46]
Yes	n	23	12	11
	Total Events	16(69.6) [30]	8(66.7) [17]	8(72.7) [13]
Alcohol habit				
No	n	55	32	23
	Total Events	36(65.5) [74]	20(62.5) [39]	16(69.6) [35]
Yes	n	54	30	24
	Total Events	29(53.7) [55]	16(53.3) [31]	13(54.2) [24]

N: 安全性解析対象集団の被験者数

被験者数(%) [件数]

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 12.2-6 より引用

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本剤と他剤の薬物相互作用を検討する試験は実施していない。本剤の配合成分である、ピタバスタチンとエゼチミブ薬物相互作用については、薬物相互作用試験（JW-PTZ-101、参考資料）等の結果より、薬物相互作用はないことが確認されている。(2.7.2 参照)。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

K-924-02 及び K-924-03 では、妊娠中、授乳中の被験者は含まれておらず、本剤の使用に関する臨床データは得られていない。なお、ピタバスタチンは、妊婦又は妊娠している可能性のある女性､授乳婦への投与は禁忌であり､本剤はこれらの患者への使用は想定していない。

2.7.4.5.5 過量投与

K-924-02 及び K-924-03 で過量投与に関する報告はない。

2.7.4.5.6 薬物乱用

本剤の開発段階で、薬物乱用を示唆する所見は得られていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

本剤の開発段階で、離脱症状及び反跳現象を示唆する所見は得られていない。

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

本剤で自動者運転及び機械操作に対する影響又は精神機能障害を評価した臨床試験は実施していない。また、ピタバスタチン及びエゼチミブの添付文書では、自動車運転や機械操作に関する注意喚起は行われていない。

2.7.4.6 市販後データ

本剤は国内、海外ともに市販されていないため、市販後データは得られていない。

2.7.4.7 付録

付録 2.7.4-1 有害事象の程度別発現割合（K-924-02）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term		PS 2 mg (N=72)	PS 4 mg (N=72)	K-924 LD (N=72)	K-924 HD (N=72)
Total Events	Mild	11(15.3) [19]	18(25.0) [24]	18(25.0) [20]	14(19.4) [15]
	Moderate	1(1.4) [3]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【眼障害】	Mild	1(1.4) [1]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
緑内障	Mild	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
角膜炎	Mild	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【胃腸障害】	Mild	1(1.4) [1]	2(2.8) [2]	2(2.8) [2]	1(1.4) [1]
	Moderate	1(1.4) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
腹痛	Mild	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
上腹部痛	Mild	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Moderate	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
齲歯	Mild	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
口内炎	Mild	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
嘔吐	Mild	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Moderate	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term		PS 2 mg (N=72)	PS 4 mg (N=72)	K-924 LD (N=72)	K-924 HD (N=72)
軟便	Mild	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
排便障害	Mild	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [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】	Mild	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
疼痛	Mild	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【感染症および寄生虫症】	Mild	4(5.6) [4]	1(1.4) [1]	3(4.2) [3]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
虫垂炎	Mild	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
胃腸炎	Mild	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
帯状疱疹	Mild	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
麦粒腫	Mild	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
上咽頭炎	Mild	2(2.8) [2]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
足部白癬	Mild	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term		PS 2 mg (N=72)	PS 4 mg (N=72)	K-924 LD (N=72)	K-924 HD (N=72)
【傷害、中毒および処置合併症】	Mild	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
足骨折	Mild	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【臨床検査】	Mild	4(5.6) [6]	11(15.3) [13]	7(9.7) [8]	10(13.9) [10]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	Mild	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Mild	0(0.0) [0]	4(5.6) [4]	2(2.8) [2]	4(5.6) [4]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Mild	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	2(2.8) [2]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Mild	2(2.8) [2]	3(4.2) [3]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
血中乳酸脱水素酵素増加	Mild	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
血中ナトリウム減少	Mild	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
血中尿素増加	Mild	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Mild	0(0.0) [0]	2(2.8) [2]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term		PS 2 mg (N=72)	PS 4 mg (N=72)	K-924 LD (N=72)	K-924 HD (N=72)
血小板数減少	Mild	2(2.8) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
白血球数増加	Mild	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
尿潜血陽性	Mild	0(0.0) [0]	3(4.2) [3]	1(1.4) [1]	1(1.4) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
尿中蛋白陽性	Mild	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
尿中ケトン体陽性	Mild	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
血中アルカリホスファターゼ増加	Mild	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【代謝および栄養障害】	Mild	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
痛風	Mild	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【筋骨格系および結合組織障害】	Mild	4(5.6) [4]	2(2.8) [2]	3(4.2) [3]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
関節痛	Mild	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
関節炎	Mild	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term		PS 2 mg (N=72)	PS 4 mg (N=72)	K-924 LD (N=72)	K-924 HD (N=72)
背部痛	Mild	3(4.2) [3]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
結節性変形性関節症	Mild	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
椎間板突出	Mild	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
筋骨格硬直	Mild	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [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）】	Mild	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
前立腺癌	Mild	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【神経系障害】	Mild	0(0.0) [0]	2(2.8) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
頭痛	Mild	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
感覚鈍麻	Mild	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【腎および尿路障害】	Mild	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
尿路結石	Mild	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term		PS 2 mg (N=72)	PS 4 mg (N=72)	K-924 LD (N=72)	K-924 HD (N=72)
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【皮膚および皮下組織障害】	Mild	1(1.4) [3]	1(1.4) [2]	2(2.8) [2]	2(2.8) [3]
	Moderate	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
冷汗	Mild	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Moderate	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
接触皮膚炎	Mild	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
湿疹	Mild	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
紅斑	Mild	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
そう痒症	Mild	1(1.4) [1]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
発疹	Mild	2(2.8) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
そう痒性皮疹	Mild	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
掌蹠膿疱症	Mild	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

MedDRA/J Ver. 24.0　N: 安全性解析対象集団の被験者数

被験者数(%) [件数]

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠、K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 14.3.1.15 より引用

付録 2.7.4-2 副作用の程度別発現割合（K-924-02）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term		PS 2 mg (N=72)	PS 4 mg (N=72)	K-924 LD (N=72)	K-924 HD (N=72)
Total Events	Mild	2(2.8) [2]	5(6.9) [5]	4(5.6) [4]	5(6.9) [5]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【胃腸障害】	Mild	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
排便障害	Mild	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【臨床検査】	Mild	2(2.8) [2]	5(6.9) [5]	3(4.2) [3]	5(6.9) [5]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Mild	0(0.0) [0]	2(2.8) [2]	1(1.4) [1]	4(5.6) [4]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Mild	1(1.4) [1]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
血中尿素増加	Mild	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Mild	0(0.0) [0]	2(2.8) [2]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
白血球数増加	Mild	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term		PS 2 mg (N=72)	PS 4 mg (N=72)	K-924 LD (N=72)	K-924 HD (N=72)
尿中蛋白陽性	Mild	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

MedDRA/J Ver. 24.0

N: 安全性解析対象集団の被験者数

被験者数(%) [件数]

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 14.3.1.16 より引用

付録 2.7.4-3　有害事象の程度別発現割合（K-924-03）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term		All Subjects (N=109)	K-924 LD (N=62)	K-924 HD (N=47)
Total Events	Mild	50(45.9) [108]	28(45.2) [58]	22(46.8) [50]
	Moderate	15(13.8) [21]	8(12.9) [12]	7(14.9) [9]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【心臓障害】	Mild	1(0.9) [2]	1(1.6) [2]	0(0.0) [0]
	Moderate	2(1.8) [2]	1(1.6) [1]	1(2.1) [1]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
狭心症	Mild	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Moderate	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
心房細動	Mild	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
第二度房室ブロック	Mild	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
冠動脈狭窄	Mild	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Moderate	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【耳および迷路障害】	Mild	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
	Moderate	2(1.8) [3]	1(1.6) [1]	1(2.1) [2]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
回転性めまい	Mild	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
	Moderate	2(1.8) [3]	1(1.6) [1]	1(2.1) [2]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【内分泌障害】	Mild	0(0.0) [1]	0(0.0) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term		All Subjects (N=109)	K-924 LD (N=62)	K-924 HD (N=47)
原発性アルドステロン症	Mild	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
自己免疫性甲状腺炎	Mild	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Moderate	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【眼障害】	Mild	2(1.8) [3]	2(3.2) [3]	0(0.0) [0]
	Moderate	3(2.8) [3]	2(3.2) [2]	1(2.1) [1]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
眼瞼炎	Mild	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
アレルギー性結膜炎	Mild	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
糖尿病網膜症	Mild	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Moderate	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
眼痛	Mild	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
黄斑浮腫	Mild	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Moderate	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
網膜動脈瘤破裂	Mild	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Moderate	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【胃腸障害】	Mild	13(11.9) [14]	8(12.9) [9]	5(10.6) [5]
	Moderate	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
腹痛	Mild	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term		All Subjects (N=109)	K-924 LD (N=62)	K-924 HD (N=47)
上腹部痛	Mild	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
便秘	Mild	2(1.8) [3]	2(3.2) [3]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
下痢	Mild	2(1.8) [2]	1(1.6) [1]	1(2.1) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
消化不良	Mild	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Moderate	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
食中毒	Mild	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
胃炎	Mild	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
胃食道逆流性疾患	Mild	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
口内炎	Mild	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
大腸ポリープ	Mild	3(2.8) [3]	3(4.8) [3]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [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】	Mild	7(6.4) [9]	4(6.5) [6]	3(6.4) [3]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
冷感	Mild	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
注射部位紅斑	Mild	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term		All Subjects (N=109)	K-924 LD (N=62)	K-924 HD (N=47)
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
末梢性浮腫	Mild	3(2.8) [3]	2(3.2) [2]	1(2.1) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
発熱	Mild	2(1.8) [2]	1(1.6) [1]	1(2.1) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
血管穿刺部位疼痛	Mild	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
穿刺部位硬結	Mild	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【肝胆道系障害】	Mild	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
胆石症	Mild	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【感染症および寄生虫症】	Mild	17(15.6) [20]	8(12.9) [10]	9(19.1) [10]
	Moderate	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
結膜炎	Mild	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
膀胱炎	Mild	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
胃腸炎	Mild	2(1.8) [2]	2(3.2) [2]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
上咽頭炎	Mild	3(2.8) [4]	0(0.0) [0]	3(6.4) [4]

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term		All Subjects (N=109)	K-924 LD (N=62)	K-924 HD (N=47)
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
歯周炎	Mild	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
咽頭炎	Mild	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
歯髄炎	Mild	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
足部白癬	Mild	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
ウイルス性上気道感染	Mild	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
性器感染	Mild	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
ヘリコバクター感染	Mild	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
ヘリコバクター性胃炎	Mild	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
咽喉頭炎	Mild	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
処置後感染	Mild	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Moderate	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
感染性皮膚嚢腫	Mild	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term		All Subjects (N=109)	K-924 LD (N=62)	K-924 HD (N=47)
ＣＯＶＩＤ－１９	Mild	2(1.8) [2]	0(0.0) [0]	2(4.3) [2]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【傷害、中毒および処置合併症】	Mild	4(3.7) [5]	2(3.2) [2]	2(4.3) [3]
	Moderate	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
尺骨骨折	Mild	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Moderate	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
挫傷	Mild	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
創傷	Mild	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
歯牙破折	Mild	2(1.8) [2]	2(3.2) [2]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
半月板損傷	Mild	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【臨床検査】	Mild	3(2.8) [3]	1(1.6) [1]	2(4.3) [2]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Mild	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
尿中蛋白陽性	Mild	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
頚動脈内膜中膜肥厚度増加	Mild	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term		All Subjects (N=109)	K-924 LD (N=62)	K-924 HD (N=47)
【代謝および栄養障害】	Mild	3(2.8) [3]	0(0.0) [0]	3(6.4) [3]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
糖尿病	Mild	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
２型糖尿病	Mild	2(1.8) [2]	0(0.0) [0]	2(4.3) [2]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【筋骨格系および結合組織障害】	Mild	14(12.8) [14]	8(12.9) [8]	6(12.8) [6]
	Moderate	2(1.8) [3]	1(1.6) [2]	1(2.1) [1]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
関節痛	Mild	6(5.5) [6]	3(4.8) [3]	3(6.4) [3]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
背部痛	Mild	2(1.8) [2]	1(1.6) [1]	1(2.1) [1]
	Moderate	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
筋膜炎	Mild	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
頚部痛	Mild	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
骨粗鬆症	Mild	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
関節周囲炎	Mild	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
	Moderate	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
変形性脊椎症	Mild	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term		All Subjects (N=109)	K-924 LD (N=62)	K-924 HD (N=47)
弾発指	Mild	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
椎間板突出	Mild	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Moderate	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
	Severe	0(0.0) [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）】	Mild	2(1.8) [2]	1(1.6) [1]	1(2.1) [1]
	Moderate	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
胃腺癌	Mild	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
脂肪腫	Mild	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
肺腺癌	Mild	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Moderate	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【神経系障害】	Mild	6(5.5) [8]	4(6.5) [5]	2(4.3) [3]
	Moderate	2(1.8) [3]	1(1.6) [1]	1(2.1) [2]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
頚動脈狭窄	Mild	2(1.8) [2]	1(1.6) [1]	1(2.1) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
脳梗塞	Mild	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Moderate	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
頭痛	Mild	2(1.8) [3]	1(1.6) [2]	1(2.1) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
感覚鈍麻	Mild	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term		All Subjects (N=109)	K-924 LD (N=62)	K-924 HD (N=47)
頭蓋内動脈瘤	Mild	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
神経痛	Mild	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
肘部管症候群	Mild	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Moderate	1(0.9) [2]	0(0.0) [0]	1(2.1) [2]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【精神障害】	Mild	2(1.8) [2]	1(1.6) [1]	1(2.1) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
適応障害	Mild	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
身体症状症	Mild	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【腎および尿路障害】	Mild	2(1.8) [2]	2(3.2) [2]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
緊張性膀胱	Mild	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
腎嚢胞	Mild	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【生殖系および乳房障害】	Mild	3(2.8) [3]	2(3.2) [2]	1(2.1) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
良性前立腺肥大症	Mild	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term		All Subjects (N=109)	K-924 LD (N=62)	K-924 HD (N=47)
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
乳房痛	Mild	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
前立腺炎	Mild	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	Mild	2(1.8) [2]	1(1.6) [1]	1(2.1) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
咳嗽	Mild	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
鼻乾燥	Mild	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【皮膚および皮下組織障害】	Mild	8(7.3) [11]	3(4.8) [3]	5(10.6) [8]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
ざ瘡	Mild	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
接触皮膚炎	Mild	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
湿疹	Mild	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
そう痒症	Mild	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
発疹	Mild	3(2.8) [3]	2(3.2) [2]	1(2.1) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term		All Subjects (N=109)	K-924 LD (N=62)	K-924 HD (N=47)
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
蕁麻疹	Mild	2(1.8) [2]	1(1.6) [1]	1(2.1) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
皮脂欠乏症	Mild	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
手皮膚炎	Mild	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【血管障害】	Mild	2(1.8) [2]	1(1.6) [1]	1(2.1) [1]
	Moderate	2(1.8) [2]	2(3.2) [2]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
高血圧	Mild	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
末梢動脈閉塞性疾患	Mild	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Moderate	2(1.8) [2]	2(3.2) [2]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
内出血	Mild	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

MedDRA/J Ver. 24.0

N: 安全性解析対象集団の被験者数

被験者数(%) [件数]

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 14.3.1.11 より引用

付録 2.7.4-4 副作用の程度別発現割合（K-924-03）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term		All Subjects (N=109)	K-924 LD (N=62)	K-924 HD (N=47)
Total Events	Mild	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【臨床検査】	Mild	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Mild	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
	Moderate	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

MedDRA/J Ver. 24.0

N: 安全性解析対象集団の被験者数

被験者数(%) [件数]

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 14.3.1.12 より引用

付録 2.7.4-5 本剤投与例全体で 2 名以上に認められた有害事象の時期別発現割合（K-924-03）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	Total (N=109)	0≦≦12 (N=109)	12＜≦24 (N=107)	24＜≦36 (N=107)	36＜≦48 (N=107)	48＜ (N=106)
Total Events	37(33.9) [52]	12(11.0) [12]	12(11.2) [12]	19(17.8) [19]	6(5.6) [6]	3(2.8) [3]
【耳および迷路障害】	3(2.8) [4]	1(0.9) [1]	1(0.9) [1]	2(1.9) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
回転性めまい	3(2.8) [4]	1(0.9) [1]	1(0.9) [1]	2(1.9) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【胃腸障害】	7(6.4) [8]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	3(2.8) [3]	3(2.8) [3]	1(0.9) [1]
便秘	2(1.8) [3]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.9) [1]	1(0.9) [1]	1(0.9) [1]
下痢	2(1.8) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.9) [1]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]
大腸ポリープ	3(2.8) [3]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(0.9) [1]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]
【一般・全身障害および投与部位の状態】	5(4.6) [5]	0(0.0) [0]	1(0.9) [1]	1(0.9) [1]	1(0.9) [1]	2(1.9) [2]
末梢性浮腫	3(2.8) [3]	0(0.0) [0]	1(0.9) [1]	1(0.9) [1]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]
発熱	2(1.8) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(1.9) [2]
【感染症および寄生虫症】	7(6.4) [8]	2(1.8) [2]	2(1.9) [2]	3(2.8) [3]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]
胃腸炎	2(1.8) [2]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
上咽頭炎	3(2.8) [4]	1(0.9) [1]	1(0.9) [1]	1(0.9) [1]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]
ＣＯＶＩＤ－１９	2(1.8) [2]	0(0.0) [0]	1(0.9) [1]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【傷害、中毒および処置合併症】	2(1.8) [2]	1(0.9) [1]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
歯牙破折	2(1.8) [2]	1(0.9) [1]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【代謝および栄養障害】	2(1.8) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(1.9) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
２型糖尿病	2(1.8) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(1.9) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【筋骨格系および結合組織障害】	10(9.2) [11]	2(1.8) [2]	5(4.7) [5]	3(2.8) [3]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]
関節痛	6(5.5) [6]	2(1.8) [2]	2(1.9) [2]	2(1.9) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
背部痛	3(2.8) [3]	0(0.0) [0]	2(1.9) [2]	0(0.0) [0]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]
関節周囲炎	2(1.8) [2]	0(0.0) [0]	1(0.9) [1]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【神経系障害】	4(3.7) [5]	1(0.9) [1]	1(0.9) [1]	3(2.8) [3]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
頚動脈狭窄	2(1.8) [2]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
頭痛	2(1.8) [3]	0(0.0) [0]	1(0.9) [1]	2(1.9) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【皮膚および皮下組織障害】	5(4.6) [5]	2(1.8) [2]	1(0.9) [1]	2(1.9) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
発疹	3(2.8) [3]	2(1.8) [2]	0(0.0) [0]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
蕁麻疹	2(1.8) [2]	0(0.0) [0]	1(0.9) [1]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【血管障害】	2(1.8) [2]	2(1.8) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
末梢動脈閉塞性疾患	2(1.8) [2]	2(1.8) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

0≦≦12: 治療期 0～12 週（投与開始 1～85 日）、12＜≦24: 治療期 12～24 週（投与開始 86～169 日）、24＜≦36: 治療期 24～36 週（投与開始 170～253 日）、36＜≦48: 治療期 36～48 週（投与開始 254～337 日）、48＜: 治療期 48 週超（投与開始 338 日～）

MedDRA/J Ver. 24.0、N: 安全性解析対象集団の被験者数、被験者数(%) [件数]、K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 12.2-10 より引用

付録 2.7.4-6 本剤 LD 群で 2 名以上に認められた有害事象の時期別発現割合（K-924-03）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	Total (N=62)	0≦≦12 (N=62)	12＜≦24 (N=61)	24＜≦36 (N=61)	36＜≦48 (N=61)	48＜ (N=60)
Total Events	16(25.8) [21]	9(14.5) [9]	3(4.9) [3]	5(8.2) [5]	3(4.9) [3]	1(1.7) [1]
【胃腸障害】	5(8.1) [6]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]	2(3.3) [2]	2(3.3) [2]	1(1.7) [1]
便秘	2(3.2) [3]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.6) [1]	1(1.6) [1]	1(1.7) [1]
大腸ポリープ	3(4.8) [3]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]	1(1.6) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
【一般・全身障害および投与部位の状態】	2(3.2) [2]	0(0.0) [0]	1(1.6) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
末梢性浮腫	2(3.2) [2]	0(0.0) [0]	1(1.6) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【感染症および寄生虫症】	2(3.2) [2]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
胃腸炎	2(3.2) [2]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【傷害、中毒および処置合併症】	2(3.2) [2]	1(1.6) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
歯牙破折	2(3.2) [2]	1(1.6) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【筋骨格系および結合組織障害】	5(8.1) [5]	2(3.2) [2]	1(1.6) [1]	1(1.6) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
関節痛	3(4.8) [3]	2(3.2) [2]	0(0.0) [0]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
背部痛	2(3.2) [2]	0(0.0) [0]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
【皮膚および皮下組織障害】	2(3.2) [2]	2(3.2) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
発疹	2(3.2) [2]	2(3.2) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【血管障害】	2(3.2) [2]	2(3.2) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
末梢動脈閉塞性疾患	2(3.2) [2]	2(3.2) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

0≦≦12: 治療期 0～12 週（投与開始 1～85 日）、12＜≦24: 治療期 12～24 週（投与開始 86～169 日）、24＜≦36: 治療期 24～36 週（投与開始 170～253 日）、36＜≦48: 治療期 36～48 週（投与開始 254～337 日）、48＜: 治療期 48 週超（投与開始 338 日～）

MedDRA/J Ver. 24.0

N: 安全性解析対象集団の被験者数

被験者数(%) [件数]

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 12.2-11 より引用

付録 2.7.4-7 本剤 HD 群で 2 名以上に認められた有害事象の時期別発現割合（K-924-03）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	Total (N=47)	0≦≦12 (N=47)	12＜≦24 (N=46)	24＜≦36 (N=46)	36＜≦48 (N=46)	48＜ (N=46)
Total Events	11(23.4) [14]	2(4.3) [2]	4(8.7) [4]	7(15.2) [7]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]
【耳および迷路障害】	2(4.3) [3]	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	2(4.3) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
回転性めまい	2(4.3) [3]	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	2(4.3) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【感染症および寄生虫症】	5(10.6) [6]	1(2.1) [1]	2(4.3) [2]	2(4.3) [2]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]
上咽頭炎	3(6.4) [4]	1(2.1) [1]	1(2.2) [1]	1(2.2) [1]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]
ＣＯＶＩＤ－１９	2(4.3) [2]	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【代謝および栄養障害】	2(4.3) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(4.3) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
２型糖尿病	2(4.3) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(4.3) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【筋骨格系および結合組織障害】	3(6.4) [3]	0(0.0) [0]	2(4.3) [2]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
関節痛	3(6.4) [3]	0(0.0) [0]	2(4.3) [2]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

0≦≦12: 治療期 0～12 週（投与開始 1～85 日）、12＜≦24: 治療期 12～24 週（投与開始 86～169 日）、24＜≦36: 治療期 24～36 週（投与開始 170～253 日）、36＜≦48: 治療期 36～48 週（投与開始 254～337 日）、48＜: 治療期 48 週超（投与開始 338 日～）

MedDRA/J Ver. 24.0

N: 安全性解析対象集団の被験者数

被験者数(%) [件数]

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 12.2-12 より引用

付録 2.7.4-8 肝炎に関連する有害事象（K-924-02）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	PS 2 mg (N=72)	PS 4 mg (N=72)	K-924 LD (N=72)	K-924 HD (N=72)
Total Events	0(0.0) [0]	6(8.3) [6]	4(5.6) [4]	7(9.7) [7]
【臨床検査】	0(0.0) [0]	6(8.3) [6]	4(5.6) [4]	7(9.7) [7]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0) [0]	4(5.6) [4]	2(2.8) [2]	4(5.6) [4]
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(0.0) [0]	1(1.4) [1]	2(2.8) [2]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0(0.0) [0]	2(2.8) [2]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
血中アルカリホスファターゼ増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]

MedDRA/J Ver. 24.0

N: 安全性解析対象集団の被験者数

被験者数(%) [件数]

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 14.3.1.9 より引用

付録 2.7.4-9 胆嚢に関連する有害事象（K-924-02）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	PS 2 mg (N=72)	PS 4 mg (N=72)	K-924 LD (N=72)	K-924 HD (N=72)
Total Events	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]
【臨床検査】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]
血中アルカリホスファターゼ増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]

MedDRA/J Ver. 24.0

N: 安全性解析対象集団の被験者数

被験者数(%) [件数]

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 14.3.1.9 より引用

付録 2.7.4-10 胃腸に関連する有害事象（K-924-02）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	PS 2 mg (N=72)	PS 4 mg (N=72)	K-924 LD (N=72)	K-924 HD (N=72)
Total Events	1(1.4) [2]	2(2.8) [2]	1(1.4) [1]	1(1.4) [1]
【胃腸障害】	1(1.4) [2]	2(2.8) [2]	1(1.4) [1]	1(1.4) [1]
腹痛	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]
上腹部痛	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
嘔吐	1(1.4) [1]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
軟便	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
排便障害	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]

MedDRA/J Ver. 24.0

N: 安全性解析対象集団の被験者数

被験者数(%) [件数]

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 14.3.1.9 より引用

付録 2.7.4-11 アレルギー反応又は発疹に関連する有害事象（K-924-02）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	PS 2 mg (N=72)	PS 4 mg (N=72)	K-924 LD (N=72)	K-924 HD (N=72)
Total Events	3(4.2) [4]	1(1.4) [2]	2(2.8) [2]	1(1.4) [2]
【胃腸障害】	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
口内炎	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【皮膚および皮下組織障害】	2(2.8) [3]	1(1.4) [2]	2(2.8) [2]	1(1.4) [2]
接触皮膚炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
湿疹	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
紅斑	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]
そう痒症	1(1.4) [1]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]
発疹	2(2.8) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
そう痒性皮疹	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

MedDRA/J Ver. 24.0

N: 安全性解析対象集団の被験者数

被験者数(%) [件数]

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 14.3.1.9 より引用

付録 2.7.4-12 胆嚢に関連する有害事象（K-924-03）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	All Subjects (N=109)	K-924 LD (N=62)	K-924 HD (N=47)
Total Events	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
【肝胆道系障害】	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
胆石症	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]

MedDRA/J Ver. 24.0

N: 安全性解析対象集団の被験者数

被験者数(%) [件数]

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 14.3.1.2 より引用

付録 2.7.4-13 胃腸に関連する有害事象（K-924-03）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	All Subjects (N=109)	K-924 LD (N=62)	K-924 HD (N=47)
Total Events	10(9.2) [11]	4(6.5) [5]	6(12.8) [6]
【胃腸障害】	10(9.2) [11]	4(6.5) [5]	6(12.8) [6]
腹痛	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
上腹部痛	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
便秘	2(1.8) [3]	2(3.2) [3]	0(0.0) [0]
下痢	2(1.8) [2]	1(1.6) [1]	1(2.1) [1]
消化不良	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
食中毒	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
胃炎	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
胃食道逆流性疾患	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]

MedDRA/J Ver. 24.0

N: 安全性解析対象集団の被験者数

被験者数(%) [件数]

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 14.3.1.2 より引用

付録 2.7.4-14 アレルギー反応又は発疹に関連する有害事象（K-924-03）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	All Subjects (N=109)	K-924 LD (N=62)	K-924 HD (N=47)
Total Events	10(9.2) [12]	5(8.1) [5]	5(10.6) [7]
【眼障害】	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
アレルギー性結膜炎	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
【胃腸障害】	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
口内炎	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
【感染症および寄生虫症】	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
結膜炎	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
【皮膚および皮下組織障害】	7(6.4) [9]	3(4.8) [3]	4(8.5) [6]
接触皮膚炎	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
湿疹	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
そう痒症	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
発疹	3(2.8) [3]	2(3.2) [2]	1(2.1) [1]
蕁麻疹	2(1.8) [2]	1(1.6) [1]	1(2.1) [1]
手皮膚炎	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]

MedDRA/J Ver. 24.0

N: 安全性解析対象集団の被験者数

被験者数(%) [件数]

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 14.3.1.2 より引用

付録 2.7.4-15 AST の各評価時点における測定値及びベースラインからの変化量（K-924-02）

Visit Variable	Statistic	PS 2 mg	PS 4 mg	K-924 LD	K-924 HD
Baseline	n	72	72	72	72
Value	Mean(SD)	19.5(5.5)	20.4(5.7)	21.0(6.8)	21.1(6.6)
	95%CI	18.2,20.8	19.1,21.7	19.4,22.6	19.6,22.7
Week4	n	71	72	72	72
Value	Mean(SD)	21.0(5.6)	23.0(6.7)	25.1(9.8)	26.9(10.2)
	95%CI	19.7,22.3	21.5,24.6	22.8,27.4	24.5,29.3
Change	Mean(SD)	1.5(3.1)	2.6(4.0)	4.0(6.5)	5.8(6.4)
	95%CI	0.7,2.2	1.7,3.6	2.5,5.5	4.3,7.3
	p	0.000**	0.000**	0.000**	0.000**
Week8	n	72	72	72	72
Value	Mean(SD)	21.7(7.4)	24.3(8.6)	25.3(8.5)	27.9(9.3)
	95%CI	20.0,23.5	22.3,26.4	23.3,27.2	25.7,30.0
Change	Mean(SD)	2.3(4.0)	3.9(5.4)	4.2(4.8)	6.7(6.1)
	95%CI	1.3,3.2	2.7,5.2	3.1,5.3	5.3,8.1
	p	0.000**	0.000**	0.000**	0.000**
Week12	n	72	72	72	70
Value	Mean(SD)	22.3(7.7)	24.4(9.4)	26.3(9.2)	27.8(8.1)
	95%CI	20.5,24.1	22.2,26.6	24.2,28.5	25.9,29.7
Change	Mean(SD)	2.8(4.3)	4.0(5.7)	5.3(6.8)	6.6(6.0)
	95%CI	1.8,3.8	2.7,5.4	3.7,6.9	5.2,8.1
	p	0.000**	0.000**	0.000**	0.000**

p-value(**：p≤0.01、*：p≤0.05)

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 表 12.4-1 より引用

付録 2.7.4-16 ALT の各評価時点における測定値及びベースラインからの変化量（K-924-02）

Visit Variable	Statistic	PS 2 mg	PS 4 mg	K-924 LD	K-924 HD
Baseline	n	72	72	72	72
Value	Mean(SD)	18.8(11.2)	20.6(12.9)	19.3(9.2)	21.2(14.0)
	95%CI	16.2,21.5	17.6,23.6	17.2,21.5	17.9,24.5
Week4	n	72	72	72	72
Value	Mean(SD)	21.0(11.2)	24.5(14.5)	26.3(13.6)	31.0(19.8)
	95%CI	18.3,23.6	21.1,27.9	23.1,29.5	26.4,35.7
Change	Mean(SD)	2.2(5.4)	3.9(6.4)	7.0(9.5)	9.8(11.0)
	95%CI	0.9,3.4	2.4,5.4	4.8,9.2	7.2,12.4
	p	0.000**	0.000**	0.000**	0.000**
Week8	n	72	72	72	72
Value	Mean(SD)	22.7(14.2)	28.4(21.9)	25.8(12.2)	33.2(21.0)
	95%CI	19.4,26.0	23.2,33.5	22.9,28.6	28.2,38.1
Change	Mean(SD)	3.9(7.1)	7.8(12.9)	6.5(7.1)	12.0(11.8)
	95%CI	2.2,5.5	4.7,10.8	4.8,8.1	9.2,14.7
	p	0.000**	0.000**	0.000**	0.000**
Week12	n	72	72	72	70
Value	Mean(SD)	23.2(13.6)	27.3(18.4)	28.2(17.0)	32.8(18.1)
	95%CI	20.0,26.4	23.0,31.6	24.2,32.2	28.5,37.1
Change	Mean(SD)	4.3(7.0)	6.7(8.9)	8.9(13.2)	11.7(12.1)
	95%CI	2.7,6.0	4.6,8.8	5.8,12.0	8.8,14.6
	p	0.000**	0.000**	0.000**	0.000**

p-value(**：p≤0.01、*：p≤0.05)

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 表 12.4-2 より引用

付録 2.7.4-17 γ-GTP の各評価時点における測定値及びベースラインからの変化量（K-924-02）

Visit Variable	Statistic	PS 2 mg	PS 4 mg	K-924 LD	K-924 HD
Baseline	n	72	72	72	72
Value	Mean(SD)	23.7(17.9)	26.9(21.5)	36.4(43.0)	33.2(30.2)
	95%CI	19.5,27.9	21.9,32.0	26.3,46.5	26.1,40.3
Week4	n	72	72	72	72
Value	Mean(SD)	23.7(20.0)	29.1(24.6)	36.8(34.8)	37.8(40.7)
	95%CI	19.0,28.4	23.4,34.9	28.6,44.9	28.2,47.3
Change	Mean(SD)	0.0(4.7)	2.2(9.9)	0.4(26.6)	4.6(14.8)
	95%CI	-1.1,1.1	-0.1,4.6	-5.9,6.6	1.1,8.1
	p	0.873	0.177	0.508	0.015*
Week8	n	72	72	72	72
Value	Mean(SD)	25.0(19.0)	32.3(35.1)	37.4(35.8)	39.4(41.7)
	95%CI	20.5,29.4	24.1,40.6	29.0,45.8	29.6,49.2
Change	Mean(SD)	1.2(5.6)	5.4(18.8)	1.0(28.7)	6.3(18.0)
	95%CI	-0.1,2.6	1.0,9.8	-5.8,7.7	2.0,10.5
	p	0.035*	0.001**	0.272	0.000**
Week12	n	72	72	72	70
Value	Mean(SD)	27.4(25.6)	32.6(30.7)	39.2(40.8)	38.7(37.0)
	95%CI	21.4,33.4	25.4,39.9	29.6,48.7	29.9,47.5
Change	Mean(SD)	3.7(10.1)	5.7(14.6)	2.7(31.6)	5.1(12.6)
	95%CI	1.3,6.1	2.3,9.2	-4.7,10.2	2.1,8.1
	p	0.000**	0.000**	0.047*	0.000**

p-value(**：p≤0.01、*：p≤0.05)

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 表 12.4-3 より引用

付録 2.7.4-18 ALP の各評価時点における測定値及びベースラインからの変化量（K-924-02）

Visit Variable	Statistic	PS 2 mg	PS 4 mg	K-924 LD	K-924 HD
Baseline	n	72	72	72	72
Value	Mean(SD)	69.9(18.1)	68.6(16.9)	71.7(19.3)	73.4(22.8)
	95%CI	65.6,74.2	64.7,72.6	67.1,76.2	68.0,78.8
Week4	n	72	72	72	72
Value	Mean(SD)	70.4(18.5)	70.4(18.1)	72.0(18.5)	74.6(22.2)
	95%CI	66.1,74.8	66.1,74.6	67.7,76.4	69.4,79.8
Change	Mean(SD)	0.5(5.5)	1.7(6.7)	0.4(6.5)	1.2(6.0)
	95%CI	-0.8,1.8	0.2,3.3	-1.1,1.9	-0.2,2.6
	p	0.409	0.083	0.521	0.177
Week8	n	72	72	72	72
Value	Mean(SD)	69.5(18.1)	69.3(18.1)	69.7(17.6)	73.6(21.5)
	95%CI	65.2,73.7	65.0,73.5	65.5,73.8	68.5,78.6
Change	Mean(SD)	-0.5(6.1)	0.6(7.2)	-2.0(5.9)	0.2(8.1)
	95%CI	-1.9,1.0	-1.1,2.3	-3.4,-0.6	-1.7,2.1
	p	0.776	0.991	0.015*	0.666
Week12	n	72	72	72	70
Value	Mean(SD)	69.6(17.5)	69.2(16.9)	70.4(17.9)	71.8(20.8)
	95%CI	65.4,73.7	65.2,73.2	66.2,74.6	66.8,76.8
Change	Mean(SD)	-0.4(6.9)	0.5(6.8)	-1.3(6.9)	-0.9(7.2)
	95%CI	-2.0,1.3	-1.1,2.2	-2.9,0.4	-2.6,0.9
	p	0.946	0.889	0.043*	0.413

p-value(**：p≤0.01、*：p≤0.05)

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 表 12.4-4 より引用

付録 2.7.4-19 T-bil の各評価時点における測定値及びベースラインからの変化量（K-924-02）

Visit Variable	Statistic	PS 2 mg	PS 4 mg	K-924 LD	K-924 HD
Baseline	n	72	72	72	72
Value	Mean(SD)	0.78(0.22)	0.82(0.27)	0.78(0.29)	0.77(0.24)
	95%CI	0.73,0.83	0.75,0.88	0.72,0.85	0.72,0.83
Week4	n	72	72	72	72
Value	Mean(SD)	0.77(0.21)	0.79(0.30)	0.76(0.26)	0.72(0.23)
	95%CI	0.72,0.82	0.72,0.87	0.70,0.82	0.67,0.78
Change	Mean(SD)	-0.01(0.16)	-0.02(0.17)	-0.02(0.18)	-0.05(0.13)
	95%CI	-0.04,0.03	-0.06,0.01	-0.06,0.02	-0.08,-0.02
	p	0.657	0.097	0.379	0.003**
Week8	n	72	72	72	72
Value	Mean(SD)	0.76(0.22)	0.80(0.32)	0.76(0.23)	0.76(0.26)
	95%CI	0.70,0.81	0.72,0.87	0.71,0.81	0.70,0.82
Change	Mean(SD)	-0.02(0.13)	-0.02(0.17)	-0.02(0.20)	-0.01(0.17)
	95%CI	-0.05,0.01	-0.06,0.02	-0.07,0.02	-0.05,0.03
	p	0.292	0.195	0.803	0.383
Week12	n	72	72	72	70
Value	Mean(SD)	0.79(0.24)	0.82(0.29)	0.78(0.25)	0.78(0.28)
	95%CI	0.73,0.84	0.75,0.89	0.73,0.84	0.71,0.85
Change	Mean(SD)	0.01(0.17)	0.00(0.16)	0.00(0.20)	0.00(0.15)
	95%CI	-0.03,0.05	-0.03,0.04	-0.05,0.05	-0.03,0.04
	p	0.223	0.738	0.704	0.719

p-value(**：p≤0.01、*：p≤0.05)

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 表 12.4-5 より引用

付録 2.7.4-20 AST の各評価時点における測定値及びベースラインからの変化量（K-924-03）

Visit Variable	Statistic	All Subjects	K-924 LD	K-924 HD
Baseline	n	109	62	47
Value	Mean(SD)	23.0(6.0)	22.1(5.9)	24.2(6.1)
	95%CI	21.9,24.2	20.6,23.6	22.4,26.0
Week4	n	97	55	42
Value	Mean(SD)	23.9(6.8)	23.6(7.3)	24.3(6.2)
	95%CI	22.5,25.2	21.6,25.5	22.4,26.2
Change	Mean(SD)	1.2(3.9)	1.5(4.0)	0.8(3.8)
	95%CI	0.4,2.0	0.4,2.5	-0.4,2.0
	p	0.002**	0.007**	0.103
Week12	n	106	60	46
Value	Mean(SD)	24.6(6.6)	23.5(6.3)	25.9(6.9)
	95%CI	23.3,25.8	21.9,25.2	23.9,28.0
Change	Mean(SD)	1.5(4.2)	1.4(3.9)	1.8(4.7)
	95%CI	0.7,2.4	0.4,2.3	0.4,3.2
	p	0.000**	0.005**	0.015*
Week24	n	106	60	46
Value	Mean(SD)	25.7(6.9)	25.5(7.9)	26.0(5.4)
	95%CI	24.4,27.1	23.5,27.6	24.4,27.6
Change	Mean(SD)	2.6(5.4)	3.2(5.4)	1.9(5.2)
	95%CI	1.6,3.7	1.8,4.6	0.3,3.4
	p	0.000**	0.000**	0.003**
Week32	n	107	61	46
Value	Mean(SD)	25.4(7.3)	24.8(7.9)	26.1(6.4)
	95%CI	24.0,26.8	22.8,26.9	24.2,28.0
Change	Mean(SD)	2.4(5.1)	2.6(5.3)	2.0(4.8)
	95%CI	1.4,3.3	1.3,4.0	0.6,3.4
	p	0.000**	0.000**	0.002**
Week40	n	106	60	46
Value	Mean(SD)	24.8(7.1)	24.6(7.0)	25.2(7.3)
	95%CI	23.5,26.2	22.8,26.3	23.0,27.3
Change	Mean(SD)	1.7(5.4)	2.2(4.8)	1.0(6.1)
	95%CI	0.7,2.8	1.0,3.5	-0.8,2.9
	p	0.000**	0.000**	0.167
Week52	n	105	59	46
Value	Mean(SD)	25.1(8.1)	23.5(5.7)	27.1(10.0)
	95%CI	23.6,26.7	22.1,25.0	24.2,30.1
Change	Mean(SD)	2.0(7.3)	1.2(5.2)	3.0(9.3)
	95%CI	0.6,3.4	-0.1,2.6	0.2,5.8
	p	0.001**	0.091	0.001**
Week52(LOCF)	n	109	62	47
Value	Mean(SD)	25.0(8.0)	23.4(5.7)	27.1(9.9)
	95%CI	23.5,26.5	21.9,24.8	24.2,30.1
Change	Mean(SD)	2.0(7.2)	1.2(5.1)	3.0(9.2)
	95%CI	0.6,3.4	-0.1,2.5	0.3,5.7
	p	0.000**	0.067	0.001**

p-value(**：p≤0.01、*：p≤0.05)

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 12.4-1 より引用

付録 2.7.4-21 ALT の各評価時点における測定値及びベースラインからの変化量（K-924-03）

Visit Variable	Statistic	All Subjects	K-924 LD	K-924 HD
Baseline	n	109	62	47
Value	Mean(SD)	23.0(10.7)	22.0(10.2)	24.3(11.4)
	95%CI	21.0,25.0	19.4,24.6	21.0,27.7
Week4	n	98	55	43
Value	Mean(SD)	25.3(12.7)	24.5(13.3)	26.4(11.9)
	95%CI	22.8,27.9	20.9,28.1	22.7,30.0
Change	Mean(SD)	2.3(5.3)	2.6(5.7)	2.0(4.8)
	95%CI	1.3,3.4	1.0,4.1	0.6,3.5
	p	0.000**	0.003**	0.003**
Week12	n	107	61	46
Value	Mean(SD)	26.3(12.9)	25.0(11.9)	28.0(14.2)
	95%CI	23.8,28.8	21.9,28.0	23.8,32.2
Change	Mean(SD)	3.4(7.5)	2.9(6.0)	4.0(9.2)
	95%CI	2.0,4.8	1.4,4.5	1.3,6.8
	p	0.000**	0.000**	0.000**
Week24	n	106	60	46
Value	Mean(SD)	27.7(11.8)	27.7(13.3)	27.7(9.7)
	95%CI	25.4,29.9	24.2,31.1	24.8,30.5
Change	Mean(SD)	4.7(8.4)	5.5(8.0)	3.6(8.9)
	95%CI	3.1,6.3	3.4,7.5	1.0,6.3
	p	0.000**	0.000**	0.000**
Week32	n	107	61	46
Value	Mean(SD)	27.4(12.7)	26.3(12.4)	28.8(13.1)
	95%CI	25.0,29.8	23.1,29.5	24.9,32.7
Change	Mean(SD)	4.5(8.4)	4.3(6.9)	4.8(10.2)
	95%CI	2.9,6.1	2.5,6.0	1.8,7.9
	p	0.000**	0.000**	0.000**
Week40	n	106	60	46
Value	Mean(SD)	26.1(12.1)	25.7(11.4)	26.7(13.2)
	95%CI	23.8,28.5	22.7,28.6	22.8,30.7
Change	Mean(SD)	3.1(8.1)	3.5(6.2)	2.7(10.1)
	95%CI	1.6,4.7	1.9,5.1	-0.3,5.7
	p	0.000**	0.000**	0.010*
Week52	n	106	60	46
Value	Mean(SD)	25.9(11.6)	24.5(10.5)	27.7(12.8)
	95%CI	23.7,28.1	21.8,27.2	23.9,31.5
Change	Mean(SD)	2.9(9.7)	2.3(8.1)	3.7(11.5)
	95%CI	1.0,4.8	0.2,4.4	0.2,7.1
	p	0.000**	0.031*	0.001**
Week52(LOCF)	n	109	62	47
Value	Mean(SD)	25.8(11.6)	24.2(10.5)	27.8(12.7)
	95%CI	23.6,27.9	21.5,26.9	24.1,31.5
Change	Mean(SD)	2.8(9.6)	2.2(8.0)	3.4(11.5)
	95%CI	0.9,4.6	0.2,4.3	0.1,6.8
	p	0.000**	0.031*	0.002**

p-value(**：p≤0.01、*：p≤0.05)

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 12.4-2 より引用

付録 2.7.4-22 γ-GTP の各評価時点における測定値及びベースラインからの変化量（K-924-03）

Visit Variable	Statistic	All Subjects	K-924 LD	K-924 HD
Baseline	n	109	62	47
Value	Mean(SD)	33.6(24.3)	30.1(19.8)	38.3(28.7)
	95%CI	29.0,38.2	25.1,35.1	29.9,46.7
Week4	n	98	55	43
Value	Mean(SD)	35.3(28.8)	30.4(22.4)	41.5(34.6)
	95%CI	29.5,41.1	24.4,36.5	30.8,52.1
Change	Mean(SD)	1.1(8.0)	0.5(5.0)	1.9(10.7)
	95%CI	-0.5,2.7	-0.9,1.8	-1.4,5.2
	p	0.921	0.966	0.869
Week12	n	107	61	46
Value	Mean(SD)	35.8(29.7)	32.2(22.8)	40.5(36.6)
	95%CI	30.1,41.5	26.4,38.1	29.7,51.4
Change	Mean(SD)	2.5(13.7)	2.1(7.3)	3.0(19.3)
	95%CI	-0.1,5.1	0.3,4.0	-2.7,8.7
	p	0.007**	0.024*	0.117
Week24	n	106	60	46
Value	Mean(SD)	35.7(26.9)	32.7(23.4)	39.8(30.6)
	95%CI	30.6,40.9	26.6,38.7	30.7,48.8
Change	Mean(SD)	2.4(13.3)	2.6(11.0)	2.2(15.9)
	95%CI	-0.1,5.0	-0.3,5.4	-2.5,7.0
	p	0.006**	0.005**	0.203
Week32	n	107	61	46
Value	Mean(SD)	34.4(24.8)	30.9(19.3)	39.0(30.3)
	95%CI	29.7,39.2	26.0,35.9	30.0,48.0
Change	Mean(SD)	1.1(11.8)	0.9(8.6)	1.5(15.1)
	95%CI	-1.1,3.4	-1.4,3.1	-3.0,6.0
	p	0.045*	0.145	0.162
Week40	n	106	60	46
Value	Mean(SD)	34.8(31.8)	30.0(18.0)	41.1(43.1)
	95%CI	28.7,40.9	25.3,34.6	28.3,53.9
Change	Mean(SD)	1.5(17.0)	-0.1(8.5)	3.5(23.9)
	95%CI	-1.8,4.7	-2.3,2.1	-3.5,10.6
	p	0.367	0.441	0.636
Week52	n	106	60	46
Value	Mean(SD)	32.0(24.9)	27.7(15.0)	37.6(33.0)
	95%CI	27.2,36.8	23.9,31.6	27.8,47.4
Change	Mean(SD)	-1.3(13.0)	-2.4(10.9)	0.1(15.4)
	95%CI	-3.8,1.2	-5.2,0.5	-4.5,4.6
	p	0.143	0.219	0.463
Week52(LOCF)	n	109	62	47
Value	Mean(SD)	32.2(24.7)	27.8(14.8)	38.0(32.8)
	95%CI	27.5,36.9	24.0,31.5	28.4,47.7
Change	Mean(SD)	-1.4(12.9)	-2.3(10.7)	-0.3(15.4)
	95%CI	-3.9,1.0	-5.1,0.4	-4.8,4.2
	p	0.098	0.200	0.346

p-value(**：p≤0.01、*：p≤0.05)

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 12.4-3 より引用

付録 2.7.4-23 ALP の各評価時点における測定値及びベースラインからの変化量（K-924-03）

Visit Variable	Statistic	All Subjects	K-924 LD	K-924 HD
Baseline	n	109	62	47
Value	Mean(SD)	73.4(19.4)	71.6(20.7)	75.9(17.4)
	95%CI	69.8,77.1	66.3,76.8	70.8,81.0
Week4	n	98	55	43
Value	Mean(SD)	72.7(20.4)	71.7(21.4)	74.0(19.1)
	95%CI	68.7,76.8	65.9,77.5	68.1,79.9
Change	Mean(SD)	-1.6(6.0)	-0.9(4.7)	-2.5(7.2)
	95%CI	-2.8,-0.4	-2.1,0.4	-4.7,-0.3
	p	0.001**	0.188	0.004**
Week12	n	107	61	46
Value	Mean(SD)	72.0(20.1)	71.9(22.1)	72.1(17.2)
	95%CI	68.2,75.8	66.2,77.6	67.0,77.2
Change	Mean(SD)	-1.1(6.7)	0.6(6.2)	-3.4(6.8)
	95%CI	-2.4,0.2	-0.9,2.2	-5.4,-1.4
	p	0.099	0.660	0.003**
Week24	n	106	60	46
Value	Mean(SD)	72.2(18.9)	71.2(20.7)	73.6(16.3)
	95%CI	68.6,75.9	65.8,76.5	68.8,78.4
Change	Mean(SD)	-0.6(7.2)	0.5(6.6)	-1.9(7.7)
	95%CI	-2.0,0.8	-1.2,2.2	-4.2,0.4
	p	0.110	0.576	0.001**
Week32	n	107	61	46
Value	Mean(SD)	71.4(18.1)	71.0(19.8)	72.0(15.8)
	95%CI	68.0,74.9	66.0,76.1	67.3,76.7
Change	Mean(SD)	-1.7(8.2)	-0.2(7.7)	-3.5(8.4)
	95%CI	-3.2,-0.1	-2.2,1.8	-6.0,-1.0
	p	0.103	0.760	0.009**
Week40	n	106	60	46
Value	Mean(SD)	73.2(20.1)	72.2(21.0)	74.6(19.0)
	95%CI	69.4,77.1	66.8,77.6	69.0,80.2
Change	Mean(SD)	0.4(8.8)	1.5(8.1)	-1.0(9.6)
	95%CI	-1.3,2.1	-0.6,3.6	-3.8,1.9
	p	0.637	0.045*	0.220
Week52	n	106	60	46
Value	Mean(SD)	72.4(23.0)	71.5(25.2)	73.7(20.0)
	95%CI	68.0,76.8	65.0,78.0	67.7,79.6
Change	Mean(SD)	-0.4(11.5)	0.8(12.3)	-1.9(10.2)
	95%CI	-2.6,1.8	-2.4,3.9	-4.9,1.1
	p	0.047*	0.503	0.028*
Week52(LOCF)	n	109	62	47
Value	Mean(SD)	72.8(22.8)	72.0(25.0)	74.0(19.9)
	95%CI	68.5,77.2	65.6,78.3	68.1,79.8
Change	Mean(SD)	-0.6(11.5)	0.4(12.5)	-2.0(10.1)
	95%CI	-2.8,1.6	-2.8,3.6	-4.9,1.0
	p	0.032*	0.429	0.022*

p-value(**：p≤0.01、*：p≤0.05)

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 12.4-4 より引用

付録 2.7.4-24 T-bil の各評価時点における測定値及びベースラインからの変化量（K-924-03）

Visit Variable	Statistic	All Subjects	K-924 LD	K-924 HD
Baseline	n	109	62	47
Value	Mean(SD)	0.81(0.31)	0.82(0.31)	0.80(0.31)
	95%CI	0.75,0.87	0.74,0.90	0.71,0.89
Week4	n	98	55	43
Value	Mean(SD)	0.79(0.29)	0.80(0.31)	0.77(0.26)
	95%CI	0.73,0.85	0.72,0.89	0.69,0.85
Change	Mean(SD)	-0.02(0.17)	-0.03(0.18)	-0.02(0.17)
	95%CI	-0.06,0.01	-0.07,0.02	-0.07,0.03
	p	0.079	0.066	0.523
Week12	n	107	61	46
Value	Mean(SD)	0.81(0.29)	0.80(0.28)	0.83(0.32)
	95%CI	0.75,0.87	0.73,0.87	0.74,0.92
Change	Mean(SD)	0.00(0.18)	-0.03(0.18)	0.04(0.18)
	95%CI	-0.03,0.04	-0.07,0.02	-0.02,0.09
	p	0.643	0.237	0.133
Week24	n	106	60	46
Value	Mean(SD)	0.81(0.31)	0.79(0.27)	0.83(0.37)
	95%CI	0.75,0.87	0.72,0.86	0.72,0.94
Change	Mean(SD)	-0.01(0.17)	-0.04(0.17)	0.04(0.16)
	95%CI	-0.04,0.03	-0.08,0.00	-0.01,0.09
	p	0.512	0.229	0.046*
Week32	n	107	61	46
Value	Mean(SD)	0.83(0.33)	0.85(0.37)	0.81(0.28)
	95%CI	0.77,0.90	0.75,0.94	0.73,0.89
Change	Mean(SD)	0.02(0.18)	0.03(0.15)	0.02(0.21)
	95%CI	-0.01,0.06	-0.01,0.06	-0.05,0.08
	p	0.087	0.264	0.356
Week40	n	106	60	46
Value	Mean(SD)	0.84(0.30)	0.83(0.28)	0.85(0.33)
	95%CI	0.78,0.90	0.76,0.91	0.76,0.95
Change	Mean(SD)	0.03(0.19)	0.01(0.20)	0.06(0.17)
	95%CI	-0.01,0.06	-0.05,0.06	0.01,0.11
	p	0.047*	0.588	0.016*
Week52	n	106	60	46
Value	Mean(SD)	0.80(0.30)	0.81(0.29)	0.78(0.31)
	95%CI	0.74,0.85	0.73,0.88	0.69,0.87
Change	Mean(SD)	-0.02(0.19)	-0.02(0.19)	-0.01(0.19)
	95%CI	-0.05,0.02	-0.07,0.03	-0.07,0.04
	p	0.375	0.386	0.514
Week52(LOCF)	n	109	62	47
Value	Mean(SD)	0.79(0.29)	0.80(0.29)	0.78(0.31)
	95%CI	0.73,0.84	0.72,0.87	0.69,0.87
Change	Mean(SD)	-0.02(0.19)	-0.02(0.19)	-0.02(0.19)
	95%CI	-0.06,0.01	-0.07,0.03	-0.08,0.04
	p	0.223	0.346	0.385

p-value(**：p≤0.01、*：p≤0.05)

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 12.4-5 より引用

付録 2.7.4-25 CK の各評価時点における測定値及びベースラインからの変化量（K-924-02）

Visit Variable	Statistic	PS 2 mg	PS 4 mg	K-924 LD	K-924 HD
Baseline	n	72	72	72	72
Value	Mean(SD)	114.0(62.9)	112.4(51.7)	114.3(55.0)	113.6(58.9)
	95%CI	99.3,128.8	100.2,124.5	101.3,127.2	99.7,127.4
Week4	n	72	72	72	72
Value	Mean(SD)	132.8(75.4)	137.3(85.2)	136.3(83.5)	131.3(73.0)
	95%CI	115.1,150.5	117.3,157.3	116.7,156.0	114.2,148.5
Change	Mean(SD)	18.7(56.8)	24.9(64.9)	22.1(61.1)	17.8(46.3)
	95%CI	5.4,32.1	9.6,40.2	7.7,36.5	6.9,28.6
	p	0.001**	0.000**	0.001**	0.000**
Week8	n	72	72	72	72
Value	Mean(SD)	130.4(100.3)	129.7(72.1)	126.0(76.7)	130.7(73.9)
	95%CI	106.9,154.0	112.7,146.6	107.9,144.0	113.3,148.1
Change	Mean(SD)	16.4(85.6)	17.3(60.8)	11.7(54.9)	17.1(53.7)
	95%CI	-3.7,36.5	3.0,31.6	-1.2,24.6	4.5,29.8
	p	0.007**	0.001**	0.052	0.001**
Week12	n	72	72	72	70
Value	Mean(SD)	128.9(79.5)	163.2(249.6)	133.8(78.6)	136.7(72.4)
	95%CI	110.3,147.6	104.6,221.9	115.3,152.3	119.4,154.0
Change	Mean(SD)	14.9(64.6)	50.9(247.7)	19.6(48.2)	22.0(50.5)
	95%CI	-0.3,30.1	-7.4,109.1	8.2,30.9	9.9,34.0
	p	0.089	0.000**	0.002**	0.000**

p-value(**：p≤0.01、*：p≤0.05)

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 表 12.4-6 より引用

付録 2.7.4-26 CK の各評価時点における測定値及びベースラインからの変化量（K-924-03）

Visit Variable	Statistic	All Subjects	K-924 LD	K-924 HD
Baseline	n	109	62	47
Value	Mean(SD)	151.7(87.9)	146.1(75.0)	159.2(102.9)
	95%CI	135.1,168.4	127.1,165.2	128.9,189.4
Week4	n	98	55	43
Value	Mean(SD)	150.3(129.3)	160.9(135.3)	136.7(121.4)
	95%CI	124.4,176.2	124.3,197.5	99.3,174.1
Change	Mean(SD)	-3.2(87.9)	10.4(96.7)	-20.7(72.4)
	95%CI	-20.8,14.4	-15.7,36.6	-43.0,1.6
	p	0.655	0.395	0.085
Week12	n	107	61	46
Value	Mean(SD)	150.5(111.4)	147.4(76.3)	154.7(146.4)
	95%CI	129.2,171.8	127.8,166.9	111.2,198.1
Change	Mean(SD)	-2.1(90.3)	-0.5(54.9)	-4.2(123.1)
	95%CI	-19.4,15.2	-14.6,13.5	-40.8,32.3
	p	0.661	0.637	0.265
Week24	n	106	60	46
Value	Mean(SD)	148.0(77.8)	156.9(87.7)	136.4(61.6)
	95%CI	133.0,163.0	134.3,179.6	118.1,154.7
Change	Mean(SD)	-4.9(73.9)	8.6(60.7)	-22.5(85.8)
	95%CI	-19.1,9.3	-7.1,24.3	-47.9,3.0
	p	0.881	0.517	0.340
Week32	n	107	61	46
Value	Mean(SD)	146.0(84.5)	149.4(84.4)	141.6(85.5)
	95%CI	129.8,162.2	127.8,171.0	116.2,167.0
Change	Mean(SD)	-6.6(73.8)	1.5(62.0)	-17.3(86.6)
	95%CI	-20.7,7.6	-14.4,17.4	-43.0,8.5
	p	0.341	0.449	0.428
Week40	n	106	60	46
Value	Mean(SD)	147.5(108.3)	157.4(130.9)	134.6(68.0)
	95%CI	126.7,168.4	123.6,191.2	114.4,154.8
Change	Mean(SD)	-5.4(98.5)	9.1(102.1)	-24.3(91.2)
	95%CI	-24.4,13.6	-17.3,35.5	-51.3,2.8
	p	0.174	0.628	0.114
Week52	n	106	60	46
Value	Mean(SD)	157.5(108.2)	165.8(95.2)	146.5(123.5)
	95%CI	136.6,178.3	141.2,190.4	109.9,183.2
Change	Mean(SD)	4.5(87.2)	17.5(68.8)	-12.3(105.0)
	95%CI	-12.3,21.3	-0.3,35.3	-43.5,18.9
	p	0.795	0.079	0.144
Week52(LOCF)	n	109	62	47
Value	Mean(SD)	155.9(107.6)	162.5(95.5)	147.1(122.2)
	95%CI	135.4,176.3	138.3,186.8	111.2,182.9
Change	Mean(SD)	4.1(86.1)	16.4(68.0)	-12.1(103.9)
	95%CI	-12.2,20.4	-0.9,33.7	-42.6,18.4
	p	0.866	0.114	0.151

p-value(**：p≤0.01、*：p≤0.05)

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 12.4-6 より引用

付録 2.7.4-27 グルコースの各評価時点における測定値及びベースラインからの変化量（K-924-02）

Visit Variable	Statistic	PS 2 mg	PS 4 mg	K-924 LD	K-924 HD
Baseline	n	72	72	72	72
Value	Mean(SD)	103.3(16.1)	103.2(12.7)	105.3(16.9)	102.2(10.9)
	95%CI	99.6,107.1	100.2,106.2	101.4,109.3	99.6,104.7
Week4	n	72	72	72	72
Value	Mean(SD)	104.4(17.6)	106.4(16.7)	106.5(16.6)	103.0(12.9)
	95%CI	100.3,108.6	102.4,110.3	102.6,110.4	99.9,106.0
Change	Mean(SD)	1.1(7.0)	3.2(7.8)	1.1(6.1)	0.8(5.8)
	95%CI	-0.5,2.7	1.3,5.0	-0.3,2.6	-0.6,2.1
	p	0.101	0.000**	0.054	0.708
Week8	n	72	72	72	72
Value	Mean(SD)	104.2(16.3)	104.6(14.0)	105.9(16.2)	103.0(14.2)
	95%CI	100.4,108.0	101.3,107.9	102.1,109.7	99.7,106.4
Change	Mean(SD)	0.9(6.7)	1.4(6.0)	0.5(6.0)	0.9(6.9)
	95%CI	-0.7,2.5	0.0,2.8	-0.9,1.9	-0.7,2.5
	p	0.141	0.012*	0.341	0.604
Week12	n	72	72	72	70
Value	Mean(SD)	103.9(14.9)	104.6(15.1)	106.7(16.6)	103.1(14.5)
	95%CI	100.5,107.4	101.1,108.2	102.8,110.6	99.6,106.6
Change	Mean(SD)	0.6(7.0)	1.4(5.3)	1.3(9.5)	0.9(8.0)
	95%CI	-1.0,2.3	0.2,2.7	-0.9,3.5	-1.1,2.8
	p	0.214	0.027*	0.067	0.793

p-value(**：p≤0.01、*：p≤0.05)

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 14.3.5.4 より引用・作成

付録 2.7.4-28 HbA1c の各評価時点における測定値及びベースラインからの変化量（K-924-02）

Visit Variable	Statistic	PS 2 mg	PS 4 mg	K-924 LD	K-924 HD
Baseline	n	72	72	72	72
Value	Mean(SD)	5.80(0.51)	5.79(0.48)	5.80(0.52)	5.74(0.49)
	95%CI	5.68,5.93	5.68,5.91	5.67,5.92	5.63,5.86
Week4	n	72	72	72	72
Value	Mean(SD)	5.79(0.53)	5.81(0.60)	5.79(0.54)	5.77(0.50)
	95%CI	5.67,5.92	5.67,5.95	5.66,5.91	5.65,5.88
Change	Mean(SD)	-0.01(0.14)	0.02(0.21)	-0.01(0.15)	0.02(0.14)
	95%CI	-0.05,0.02	-0.03,0.06	-0.05,0.02	-0.01,0.06
	p	0.428	0.731	0.720	0.245
Week8	n	72	72	72	72
Value	Mean(SD)	5.79(0.52)	5.83(0.56)	5.82(0.51)	5.84(0.50)
	95%CI	5.67,5.92	5.69,5.96	5.70,5.94	5.73,5.96
Change	Mean(SD)	-0.01(0.15)	0.03(0.18)	0.02(0.17)	0.10(0.15)
	95%CI	-0.05,0.03	-0.01,0.07	-0.02,0.06	0.06,0.14
	p	0.390	0.336	0.108	0.000**
Week12	n	72	72	72	70
Value	Mean(SD)	5.82(0.54)	5.86(0.56)	5.84(0.52)	5.85(0.51)
	95%CI	5.70,5.95	5.73,5.99	5.72,5.96	5.73,5.97
Change	Mean(SD)	0.02(0.19)	0.06(0.18)	0.04(0.19)	0.11(0.18)
	95%CI	-0.03,0.06	0.02,0.11	0.00,0.08	0.07,0.15
	p	0.685	0.010**	0.009**	0.000**

p-value(**：p≤0.01、*：p≤0.05)

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 14.3.5.4 より引用・作成

付録 2.7.4-29 グリコアルブミンの各評価時点における測定値及びベースラインからの変化量（K-924-02）

Visit Variable	Statistic	PS 2 mg	PS 4 mg	K-924 LD	K-924 HD
Baseline	n	72	72	72	72
Value	Mean(SD)	14.86(1.71)	14.75(1.83)	14.72(1.90)	14.89(1.41)
	95%CI	14.46,15.26	14.32,15.18	14.27,15.16	14.56,15.22
Week4	n	72	72	72	72
Value	Mean(SD)	14.91(1.84)	15.00(2.40)	14.69(2.00)	14.89(1.66)
	95%CI	14.48,15.35	14.44,15.57	14.22,15.16	14.51,15.28
Change	Mean(SD)	0.05(0.62)	0.25(1.09)	-0.03(0.58)	0.00(0.61)
	95%CI	-0.09,0.20	-0.01,0.50	-0.17,0.11	-0.14,0.15
	p	0.363	0.167	0.435	0.792
Week8	n	72	72	72	72
Value	Mean(SD)	14.96(1.87)	14.70(2.04)	14.68(2.08)	14.85(1.54)
	95%CI	14.52,15.40	14.22,15.18	14.19,15.17	14.49,15.21
Change	Mean(SD)	0.10(0.75)	-0.05(0.72)	-0.04(0.63)	-0.04(0.64)
	95%CI	-0.08,0.27	-0.22,0.11	-0.19,0.11	-0.19,0.11
	p	0.258	0.496	0.304	0.321
Week12	n	72	72	72	70
Value	Mean(SD)	14.88(1.76)	14.79(2.03)	14.68(1.99)	14.90(1.65)
	95%CI	14.47,15.29	14.31,15.26	14.21,15.14	14.51,15.30
Change	Mean(SD)	0.02(0.77)	0.03(0.78)	-0.04(0.62)	0.02(0.73)
	95%CI	-0.16,0.20	-0.15,0.22	-0.19,0.11	-0.15,0.19
	p	0.953	0.909	0.510	0.681

p-value(**：p≤0.01、*：p≤0.05)

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 14.3.5.4 より引用・作成

付録 2.7.4-30 インスリンの各評価時点における測定値及びベースラインからの変化量（K-924-02）

Visit Variable	Statistic	PS 2 mg	PS 4 mg	K-924 LD	K-924 HD
Baseline	n	72	72	72	72
Value	Mean(SD)	5.67(3.29)	5.29(2.54)	5.47(3.03)	5.09(2.60)
	95%CI	4.90,6.44	4.69,5.88	4.75,6.18	4.48,5.70
Week4	n	71	72	72	72
Value	Mean(SD)	5.44(2.65)	5.59(3.01)	5.59(2.98)	5.10(2.85)
	95%CI	4.81,6.06	4.88,6.30	4.89,6.29	4.43,5.77
Change	Mean(SD)	-0.26(1.84)	0.30(1.37)	0.12(1.31)	0.01(1.23)
	95%CI	-0.70,0.18	-0.02,0.63	-0.19,0.43	-0.28,0.30
	p	0.630	0.106	0.557	0.701
Week8	n	72	72	72	72
Value	Mean(SD)	5.83(4.00)	5.31(2.43)	5.43(2.81)	5.23(3.93)
	95%CI	4.89,6.77	4.74,5.88	4.77,6.09	4.31,6.16
Change	Mean(SD)	0.16(2.68)	0.03(1.47)	-0.03(1.73)	0.15(2.09)
	95%CI	-0.47,0.79	-0.32,0.37	-0.44,0.37	-0.34,0.64
	p	0.679	0.377	0.850	0.920
Week12	n	72	72	72	70
Value	Mean(SD)	5.75(3.58)	5.33(2.64)	5.48(3.50)	5.17(3.18)
	95%CI	4.91,6.59	4.71,5.95	4.66,6.31	4.41,5.93
Change	Mean(SD)	0.08(2.06)	0.04(1.36)	0.02(2.63)	0.02(1.42)
	95%CI	-0.41,0.56	-0.28,0.36	-0.60,0.63	-0.32,0.36
	p	0.555	0.885	0.189	0.980

p-value(**：p≤0.01、*：p≤0.05)

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 14.3.5.4 より引用・作成

付録 2.7.4-31 HOMA-R の各評価時点における測定値及びベースラインからの変化量（K-924-02）

Visit Variable	Statistic	PS 2 mg	PS 4 mg	K-924 LD	K-924 HD
Baseline	n	72	72	72	72
Value	Mean(SD)	1.49(0.99)	1.37(0.73)	1.45(0.87)	1.31(0.73)
	95%CI	1.25,1.72	1.20,1.54	1.25,1.66	1.14,1.48
Week4	n	71	72	72	72
Value	Mean(SD)	1.42(0.79)	1.50(0.90)	1.51(0.90)	1.34(0.84)
	95%CI	1.23,1.60	1.29,1.71	1.30,1.72	1.14,1.53
Change	Mean(SD)	-0.07(0.52)	0.13(0.44)	0.06(0.39)	0.03(0.35)
	95%CI	-0.19,0.06	0.03,0.23	-0.03,0.15	-0.06,0.11
	p	0.746	0.026*	0.344	0.574
Week8	n	72	72	72	72
Value	Mean(SD)	1.53(1.17)	1.39(0.71)	1.45(0.83)	1.37(1.13)
	95%CI	1.25,1.80	1.22,1.56	1.25,1.64	1.11,1.64
Change	Mean(SD)	0.04(0.82)	0.02(0.41)	0.00(0.51)	0.06(0.59)
	95%CI	-0.15,0.23	-0.08,0.11	-0.12,0.11	-0.08,0.20
	p	0.697	0.240	0.894	0.796
Week12	n	72	72	72	70
Value	Mean(SD)	1.50(1.03)	1.41(0.78)	1.50(1.13)	1.35(0.91)
	95%CI	1.26,1.74	1.23,1.59	1.23,1.77	1.13,1.56
Change	Mean(SD)	0.01(0.60)	0.04(0.40)	0.05(0.90)	0.02(0.40)
	95%CI	-0.13,0.16	-0.06,0.13	-0.16,0.26	-0.08,0.11
	p	0.333	0.429	0.559	0.954

p-value(**：p≤0.01、*：p≤0.05)

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 14.3.5.4 より引用・作成

付録 2.7.4-32 グルコースの各評価時点における測定値及びベースラインからの変化量（K-924-03）

Visit Variable	Statistic	All Subjects	K-924 LD	K-924 HD
Baseline	n	109	62	47
Value	Mean(SD)	113.6(17.8)	113.2(18.5)	114.1(17.1)
	95%CI	110.2,117.0	108.6,117.9	109.1,119.1
Week4	n	98	55	43
Value	Mean(SD)	115.2(20.0)	114.8(20.4)	115.7(19.7)
	95%CI	111.2,119.2	109.3,120.3	109.6,121.7
Change	Mean(SD)	1.3(11.8)	1.0(12.2)	1.6(11.5)
	95%CI	-1.1,3.6	-2.3,4.3	-2.0,5.1
	p	0.127	0.232	0.345
Week12	n	107	61	46
Value	Mean(SD)	112.4(17.6)	113.0(18.5)	111.6(16.3)
	95%CI	109.0,115.7	108.2,117.7	106.8,116.5
Change	Mean(SD)	-0.9(11.1)	0.0(12.3)	-1.9(9.2)
	95%CI	-3.0,1.3	-3.2,3.1	-4.7,0.8
	p	0.785	0.688	0.299
Week24	n	106	60	46
Value	Mean(SD)	116.2(24.1)	115.6(20.8)	117.0(28.1)
	95%CI	111.6,120.8	110.2,121.0	108.7,125.3
Change	Mean(SD)	2.8(15.1)	2.3(14.5)	3.4(16.0)
	95%CI	-0.1,5.7	-1.4,6.1	-1.3,8.2
	p	0.156	0.073	0.983
Week32	n	107	61	46
Value	Mean(SD)	117.5(22.8)	118.2(21.7)	116.7(24.3)
	95%CI	113.2,121.9	112.6,123.7	109.4,123.9
Change	Mean(SD)	4.3(12.5)	5.2(13.6)	3.1(11.0)
	95%CI	1.9,6.7	1.7,8.7	-0.2,6.4
	p	0.000**	0.000**	0.077
Week40	n	106	60	46
Value	Mean(SD)	118.4(27.8)	118.5(24.3)	118.3(32.2)
	95%CI	113.1,123.8	112.2,124.8	108.8,127.9
Change	Mean(SD)	5.0(18.8)	5.2(16.4)	4.8(21.7)
	95%CI	1.4,8.7	1.0,9.5	-1.7,11.2
	p	0.027*	0.013*	0.710
Week52	n	106	60	46
Value	Mean(SD)	115.9(22.0)	113.6(19.7)	119.0(24.7)
	95%CI	111.7,120.2	108.5,118.7	111.6,126.3
Change	Mean(SD)	2.5(16.3)	0.3(15.7)	5.4(16.9)
	95%CI	-0.6,5.7	-3.7,4.4	0.4,10.4
	p	0.055	0.255	0.066
Week52(LOCF)	n	109	62	47
Value	Mean(SD)	116.1(22.1)	113.6(19.7)	119.4(24.6)
	95%CI	111.9,120.3	108.6,118.6	112.2,126.7
Change	Mean(SD)	2.5(16.1)	0.4(15.4)	5.3(16.7)
	95%CI	-0.5,5.6	-3.5,4.3	0.4,10.2
	p	0.049*	0.249	0.063

p-value(**：p≤0.01、*：p≤0.05)

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2)表 12.4-7 より引用

付録 2.7.4-33 HbA1c の各評価時点における測定値及びベースラインからの変化量（K-924-03）

Visit Variable	Statistic	All Subjects	K-924 LD	K-924 HD
Baseline	n	109	62	47
Value	Mean(SD)	6.39(0.72)	6.39(0.74)	6.40(0.71)
	95%CI	6.25,6.53	6.20,6.57	6.19,6.61
Week4	n	98	55	43
Value	Mean(SD)	6.36(0.73)	6.35(0.72)	6.37(0.75)
	95%CI	6.21,6.50	6.16,6.55	6.14,6.60
Change	Mean(SD)	-0.05(0.20)	-0.06(0.19)	-0.04(0.21)
	95%CI	-0.09,-0.01	-0.11,-0.01	-0.10,0.03
	p	0.007**	0.040*	0.077
Week12	n	107	61	46
Value	Mean(SD)	6.42(0.73)	6.40(0.70)	6.44(0.77)
	95%CI	6.28,6.56	6.22,6.58	6.21,6.67
Change	Mean(SD)	0.04(0.25)	0.03(0.22)	0.05(0.29)
	95%CI	-0.01,0.09	-0.03,0.09	-0.03,0.14
	p	0.080	0.192	0.299
Week24	n	106	60	46
Value	Mean(SD)	6.50(0.83)	6.50(0.87)	6.49(0.80)
	95%CI	6.34,6.66	6.28,6.72	6.25,6.73
Change	Mean(SD)	0.11(0.35)	0.12(0.38)	0.10(0.31)
	95%CI	0.04,0.18	0.02,0.22	0.01,0.19
	p	0.001**	0.002**	0.099
Week32	n	107	61	46
Value	Mean(SD)	6.52(0.82)	6.50(0.80)	6.56(0.86)
	95%CI	6.37,6.68	6.30,6.70	6.30,6.81
Change	Mean(SD)	0.14(0.32)	0.13(0.32)	0.17(0.33)
	95%CI	0.08,0.21	0.05,0.21	0.07,0.26
	p	0.000**	0.000**	0.001**
Week40	n	106	60	46
Value	Mean(SD)	6.60(0.97)	6.56(0.90)	6.64(1.07)
	95%CI	6.41,6.78	6.33,6.79	6.32,6.96
Change	Mean(SD)	0.21(0.47)	0.18(0.41)	0.25(0.54)
	95%CI	0.12,0.30	0.08,0.29	0.09,0.41
	p	0.000**	0.000**	0.001**
Week52	n	106	60	46
Value	Mean(SD)	6.55(0.85)	6.53(0.83)	6.59(0.89)
	95%CI	6.39,6.72	6.31,6.74	6.33,6.86
Change	Mean(SD)	0.17(0.34)	0.14(0.35)	0.20(0.32)
	95%CI	0.10,0.23	0.05,0.23	0.11,0.30
	p	0.000**	0.000**	0.000**
Week52(LOCF)	n	109	62	47
Value	Mean(SD)	6.55(0.85)	6.52(0.83)	6.59(0.88)
	95%CI	6.39,6.71	6.31,6.73	6.33,6.85
Change	Mean(SD)	0.16(0.34)	0.13(0.35)	0.19(0.33)
	95%CI	0.09,0.22	0.04,0.22	0.10,0.29
	p	0.000**	0.000**	0.000**

p-value(**：p≤0.01、*：p≤0.05)

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 12.4-11 より引用

付録 2.7.4-34 グリコアルブミンの各評価時点における測定値及びベースラインからの変化量（K-924-03）

Visit Variable	Statistic	All Subjects	K-924 LD	K-924 HD
Baseline	n	109	62	47
Value	Mean(SD)	15.84(2.42)	15.97(2.61)	15.67(2.15)
	95%CI	15.38,16.30	15.31,16.63	15.03,16.30
Week4	n	98	55	43
Value	Mean(SD)	15.98(2.48)	16.18(2.59)	15.73(2.33)
	95%CI	15.49,16.48	15.48,16.88	15.02,16.45
Change	Mean(SD)	0.04(0.74)	0.05(0.56)	0.03(0.93)
	95%CI	-0.11,0.19	-0.10,0.20	-0.26,0.32
	p	0.865	0.865	0.941
Week12	n	107	61	46
Value	Mean(SD)	15.91(2.46)	16.08(2.62)	15.70(2.25)
	95%CI	15.44,16.39	15.41,16.75	15.03,16.36
Change	Mean(SD)	0.07(0.78)	0.11(0.72)	0.01(0.85)
	95%CI	-0.08,0.21	-0.08,0.29	-0.24,0.26
	p	0.409	0.167	0.801
Week24	n	106	60	46
Value	Mean(SD)	15.56(2.72)	15.71(2.98)	15.37(2.37)
	95%CI	15.04,16.08	14.94,16.48	14.67,16.07
Change	Mean(SD)	-0.32(1.24)	-0.32(1.31)	-0.32(1.15)
	95%CI	-0.55,-0.08	-0.65,0.02	-0.66,0.02
	p	0.000**	0.001**	0.017*
Week32	n	107	61	46
Value	Mean(SD)	15.71(2.83)	15.85(2.99)	15.52(2.62)
	95%CI	15.17,16.25	15.09,16.62	14.74,16.29
Change	Mean(SD)	-0.14(1.20)	-0.12(1.26)	-0.17(1.13)
	95%CI	-0.37,0.09	-0.44,0.21	-0.51,0.16
	p	0.054	0.226	0.186
Week40	n	106	60	46
Value	Mean(SD)	15.82(3.13)	15.89(3.20)	15.73(3.07)
	95%CI	15.22,16.42	15.06,16.71	14.82,16.64
Change	Mean(SD)	-0.06(1.44)	-0.14(1.36)	0.04(1.55)
	95%CI	-0.34,0.22	-0.49,0.22	-0.42,0.50
	p	0.041*	0.110	0.258
Week52	n	106	60	46
Value	Mean(SD)	15.45(2.76)	15.65(2.97)	15.20(2.48)
	95%CI	14.92,15.98	14.88,16.42	14.46,15.93
Change	Mean(SD)	-0.42(1.07)	-0.37(1.07)	-0.49(1.09)
	95%CI	-0.63,-0.22	-0.65,-0.10	-0.81,-0.17
	p	0.000**	0.002**	0.002**
Week52(LOCF)	n	109	62	47
Value	Mean(SD)	15.44(2.74)	15.63(2.95)	15.18(2.45)
	95%CI	14.92,15.96	14.88,16.38	14.46,15.90
Change	Mean(SD)	-0.40(1.08)	-0.34(1.08)	-0.48(1.08)
	95%CI	-0.61,-0.20	-0.61,-0.06	-0.80,-0.17
	p	0.000**	0.005**	0.001**

p-value(**：p≤0.01、*：p≤0.05)

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 12.4-9 より引用

付録 2.7.4-35 インスリンの各評価時点における測定値及びベースラインからの変化量（K-924-03）

Visit Variable	Statistic	All Subjects	K-924 LD	K-924 HD
Baseline	n	109	62	47
Value	Mean(SD)	9.60(16.08)	10.53(20.03)	8.39(8.52)
	95%CI	6.55,12.66	5.44,15.61	5.89,10.89
Week4	n	97	55	42
Value	Mean(SD)	9.70(17.08)	10.89(21.47)	8.15(8.47)
	95%CI	6.26,13.14	5.09,16.69	5.50,10.79
Change	Mean(SD)	-0.13(3.10)	-0.17(3.67)	-0.08(2.19)
	95%CI	-0.76,0.49	-1.16,0.82	-0.77,0.60
	p	0.368	0.300	0.819
Week12	n	106	60	46
Value	Mean(SD)	9.63(16.90)	10.70(21.16)	8.23(8.72)
	95%CI	6.37,12.88	5.23,16.17	5.64,10.82
Change	Mean(SD)	-0.06(2.88)	0.02(3.05)	-0.16(2.67)
	95%CI	-0.62,0.49	-0.77,0.80	-0.95,0.63
	p	0.307	0.444	0.537
Week24	n	106	60	46
Value	Mean(SD)	9.76(14.85)	10.50(18.21)	8.79(8.84)
	95%CI	6.90,12.62	5.80,15.20	6.17,11.42
Change	Mean(SD)	0.07(4.12)	-0.19(3.57)	0.40(4.78)
	95%CI	-0.73,0.86	-1.11,0.73	-1.02,1.82
	p	0.055	0.052	0.420
Week32	n	107	61	46
Value	Mean(SD)	10.39(18.32)	11.64(23.25)	8.73(8.07)
	95%CI	6.87,13.90	5.68,17.59	6.33,11.13
Change	Mean(SD)	0.74(4.46)	1.05(4.61)	0.34(4.27)
	95%CI	-0.11,1.60	-0.13,2.23	-0.93,1.61
	p	0.018*	0.008**	0.497
Week40	n	106	60	46
Value	Mean(SD)	9.87(17.16)	11.29(22.02)	8.02(6.71)
	95%CI	6.57,13.18	5.60,16.98	6.03,10.01
Change	Mean(SD)	0.18(4.08)	0.61(4.20)	-0.37(3.91)
	95%CI	-0.61,0.97	-0.48,1.69	-1.53,0.79
	p	0.215	0.160	0.790
Week52	n	105	59	46
Value	Mean(SD)	10.77(19.49)	11.28(23.84)	10.11(12.04)
	95%CI	7.00,14.54	5.07,17.50	6.53,13.68
Change	Mean(SD)	1.05(6.85)	0.53(4.83)	1.72(8.80)
	95%CI	-0.28,2.37	-0.73,1.79	-0.90,4.33
	p	0.333	0.732	0.332
Week52(LOCF)	n	109	62	47
Value	Mean(SD)	10.64(19.14)	11.09(23.26)	10.05(11.92)
	95%CI	7.01,14.28	5.18,17.00	6.55,13.55
Change	Mean(SD)	1.04(6.73)	0.57(4.73)	1.66(8.72)
	95%CI	-0.24,2.32	-0.64,1.77	-0.90,4.22
	p	0.290	0.577	0.370

p-value(**：p≤0.01、*：p≤0.05)

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 12.4-8 より引用

付録 2.7.4-36 HOMA-R の各評価時点における測定値及びベースラインからの変化量（K-924-03）

Visit Variable	Statistic	All Subjects	K-924 LD	K-924 HD
Baseline	n	109	62	47
Value	Mean(SD)	2.79(5.10)	3.09(6.41)	2.39(2.52)
	95%CI	1.82,3.76	1.46,4.72	1.65,3.13
Week4	n	97	55	42
Value	Mean(SD)	2.90(5.73)	3.27(7.16)	2.41(2.98)
	95%CI	1.74,4.05	1.33,5.21	1.48,3.34
Change	Mean(SD)	0.04(0.91)	0.01(1.04)	0.08(0.72)
	95%CI	-0.15,0.22	-0.27,0.29	-0.15,0.31
	p	0.714	0.463	0.946
Week12	n	106	60	46
Value	Mean(SD)	2.77(5.27)	3.13(6.61)	2.31(2.69)
	95%CI	1.76,3.79	1.42,4.83	1.51,3.11
Change	Mean(SD)	-0.04(0.86)	-0.01(0.89)	-0.07(0.83)
	95%CI	-0.20,0.13	-0.24,0.22	-0.32,0.18
	p	0.882	0.950	0.873
Week24	n	106	60	46
Value	Mean(SD)	3.07(5.79)	3.36(7.11)	2.69(3.42)
	95%CI	1.95,4.18	1.52,5.19	1.68,3.71
Change	Mean(SD)	0.26(2.01)	0.22(2.40)	0.31(1.39)
	95%CI	-0.13,0.65	-0.40,0.84	-0.10,0.72
	p	0.008**	0.016*	0.209
Week32	n	107	61	46
Value	Mean(SD)	3.10(5.89)	3.54(7.52)	2.51(2.39)
	95%CI	1.97,4.23	1.61,5.46	1.80,3.22
Change	Mean(SD)	0.31(1.54)	0.44(1.71)	0.13(1.27)
	95%CI	0.01,0.60	0.00,0.88	-0.25,0.51
	p	0.004**	0.002**	0.369
Week40	n	106	60	46
Value	Mean(SD)	3.15(6.57)	3.64(8.31)	2.50(3.04)
	95%CI	1.88,4.41	1.49,5.79	1.60,3.40
Change	Mean(SD)	0.34(1.62)	0.51(1.96)	0.12(1.02)
	95%CI	0.02,0.65	0.00,1.01	-0.19,0.42
	p	0.017*	0.014*	0.307
Week52	n	105	59	46
Value	Mean(SD)	3.37(6.91)	3.37(7.94)	3.37(5.40)
	95%CI	2.03,4.71	1.31,5.44	1.76,4.97
Change	Mean(SD)	0.56(3.24)	0.23(1.68)	0.99(4.51)
	95%CI	-0.07,1.19	-0.21,0.66	-0.35,2.33
	p	0.160	0.652	0.120
Week52(LOCF)	n	109	62	47
Value	Mean(SD)	3.33(6.79)	3.32(7.75)	3.35(5.35)
	95%CI	2.05,4.62	1.36,5.29	1.78,4.92
Change	Mean(SD)	0.55(3.18)	0.24(1.65)	0.96(4.46)
	95%CI	-0.06,1.15	-0.18,0.65	-0.35,2.27
	p	0.151	0.543	0.148

p-value(**：p≤0.01、*：p≤0.05)

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 12.4-10 より引用

リバゼブ配合錠 LD・リバゼブ配合錠 HD

第 2 部（モジュール 2）

2.7

臨床概要

2.7.5

参考文献

興和株式会社

目次

2.7.5 参考文献.....3

2.7.5 参考文献

【2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法】

1) MSD 株式会社. ゼチーア®錠 10 mg 医薬品インタビューフォーム. 2020 年 9 月改訂(第 8 版）.
2) 三上洋, 石川研介, 辻文人, 吉岡隆之, 山本章. 小腸コレステロールトランスポーター阻害薬 Ezetimibe の薬物動態試験 －バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響の検討－. 臨床医薬. 2007;23:417-25.
3) Hawes BE, O'neill KA, Yao X, Crona JH, Davis HR, Graziano MP, et al. In vivo responsiveness to ezetimibe correlates with niemann-pick C1 like-1 (NPC1L1) binding affinity: Comparison of multiple species NPC1L1 orthologs. Mol Pharmacol. 2007;71(1):19-29.
4) Heek M, Farley C, Compton D S, Hoos L, Alton K B, Sybertz E J, et al. Comparison of the activity and disposition of the novel cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, and its glucuronide, SCH60663. Br J Pharmacol. 2000;129(8):1748-54.
5) Ezetimibe tablet 10 mg product-specific bioequivalence guidance
6) Overview of comments received on `Ezetimibe tablet 10 mg product-specific bioequivalence guidance`
7) Draft Guidance on Ezetimibe
8) 中谷矩章, 上馬場和夫, 武部雅人, 小島順司. 新規 HMG-CoA 還元酵素阻害薬 NK-104(ピタバスタチン)の第 I 相臨床試験－健康成人男子志願者を対象とした単回および 7 日間反復経口投与試験－. 臨床医薬. 2001;17:741-66.

【2.7.2 臨床薬理試験】

1) Fujino H, Yamada I, Kojima J, Hirano M, Matsumoto H, Yoneda M. Studies on the metabolic fate of NK-104, a new inhibitor of HMG-CoA reductase (5) : In vitro metabolism and plasma protein binding in animals and human. 薬物動態. 1999;14:415-24.
2) Fujino H, Yamada I, Shimada S, Nagao T, Yoneda M. Metabolic fate of pitavastatin (NK-104), a new inhibitor of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase. Effects on drug-metabolizing systems in rats and humans. Arzneimittelforschung. 2002;52:745-53.
3) Hirano M, Maeda K, Shitara Y, Sugiyama Y. Drug-drug interaction between pitavastatin and various drugs via OATP1B1. Drug Metab Dispos. 2006;34:1229-36.
4) Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas AO, Paolini JF, Bergman AJ, Alton KB. Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. Clin Pharmacokinet. 2005;44:467-94.
5) 興和株式会社. リバロ錠 1 mg/2 mg/4 mg, リバロ OD 錠 1 mg/2 mg/4 mg 医薬品インタビューフォーム. 2020 年 12 月改訂(第 31 版).
6) 深瀬広幸, 石川研介, 辻文人, 吉岡隆之. 小腸コレステロールトランスポーター阻害剤 Ezetimibe の第 I 相単回投与試験. 臨床医薬. 2007;23:397-406.

2.7.5 参考文献

7) 深瀬広幸, 石川研介, 辻文人, 吉岡隆之. 小腸コレステロールトランスポーター阻害剤 Ezetimibe の第 I 相反復投与試験. 臨床医薬. 2007;23:407-15.
8) Patrick JE, Kosoglou T, Stauber KL, Alton KB, Maxwell SE, Zhu Y, et al. Disposition of the selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in healthy male subjects. Drug Metab Dispos. 2002;30:430-7.
9) 三上洋, 石川研介, 辻文人, 吉岡隆之, 山本章. 小腸コレステロールトランスポーター阻害剤 Ezetimibe の薬物動態試験 -バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響の検討-. 臨床医薬. 2007;23:417-25.
10) 中谷矩章, 立野政雄, 中村幹, 小島順司. NK-104 の高齢者における薬物動態試験-高齢者および非高齢者における NK-104 反復経口投与時の薬物動態の検討-. 臨床医薬. 2001;17:957-70.
11) 興和株式会社. リバロ錠 1 mg, リバロ錠 2 mg, リバロ錠 4 mg 再審査報告書: 製造販売後臨床試験(2013 年 12 月 19 日再審査結果公表).
12) 興和株式会社. リバロ錠 1 mg, リバロ錠 2 mg 申請資料概要 : 肝硬変患者における薬物動態(平成 15 年 7 月 17 日承認、へ. 吸収、分布、代謝、排泄 4.(3))
13) 森治樹, 山田みちる, 片海晟五, 森正樹, 齋藤康. ピタバスタチン(NK-104)の肝機能障害者における薬物動態試験-脂肪肝における 7 日間反復投与時の薬物動態-. 臨床医薬. 2003;19:371-9.
14) 三上洋, 石川研介, 辻文人, 吉岡隆之, 山本章. 小腸コレステロールトランスポーター阻害剤 Ezetimibe の薬物動態試験 -高齢者及び非高齢者における薬物動態の検討-. 臨床医薬. 2007;23:427-35.
15) 藤原豊博. 小腸コレステロールトランスポーター阻害薬エゼチミブ(ゼチーア)錠の基礎と臨床. 薬理と治療. 2008;36:81-116.
16) 三上洋, 石川研介, 辻文人, 吉岡隆之, 山本章. 小腸コレステロールトランスポーター阻害剤 Ezetimibe とピタバスタチンとの薬物相互作用検討試験. 臨床医薬. 2007;23:437-50.
17) 蓮沼智子, 中村正彦, 矢地孝, 有沢紀子, 福島邦昭, 飯島肇他. 新規 HMG-CoA 還元酵素阻害薬ピタバスタチン(NK-104) の薬物間相互作用-シクロスポリンのピタバスタチン血漿中濃度に及ぼす影響-. 臨床医薬. 2003;19:381-9.
18) 興和株式会社. 社内資料: エリスロマイシンとの相互作用.
19) 興和株式会社. 社内資料: リファンピシンとの相互作用.
20) Mathew P. ピタバスタチン(NK-104)のフィブラート系薬剤(フェノフィブラート, ゲムフィブロジル)併用時における薬物動態試験. 診療と新薬. 2003;40:779-85.

【2.7.3 臨床的有効性】

該当なし

2.7.5 参考文献

【2.7.4 臨床的安全性】

1) CIOMS Working Group VI. Management of Safety Information from Clinical Trials. 2005; Appendix7.

リバゼブ配合錠 LD・リバゼブ配合錠 HD

第 2 部（モジュール 2）

2.7

臨床概要

2.7.6

個々の試験のまとめ

興和株式会社

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 12
2.7.6.1 生物学的同等性及び食事の影響の検討試験（K-924-01）［資料 5.3.1.2-1］（評価資料） 12
2.7.6.1.1 試験方法の概要 12
2.7.6.1.2 被験者の内訳及び解析したデータセット 19
2.7.6.1.2.1 被験者の内訳 19
2.7.6.1.2.2 解析したデータセット 20
2.7.6.1.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 20
2.7.6.1.4 BE の成績 21
2.7.6.1.5 FE の成績 26
2.7.6.1.6 安全性の評価 31
2.7.6.1.7 結論 31
2.7.6.1.7.1 BE の評価 31
2.7.6.1.7.2 FE の評価 31
2.7.6.1.7.3 安全性の評価 31
2.7.6.2 第 I 相試験（JW-PTZ-101）［資料 5.3.3.4-1］（参考資料） 32
2.7.6.2.1 試験方法の概要 32
2.7.6.2.2 被験者の内訳及び解析したデータセット 37
2.7.6.2.2.1 被験者の内訳 37
2.7.6.2.2.2 解析したデータセット 38
2.7.6.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 38
2.7.6.2.4 薬物動態学的評価 42
2.7.6.2.4.1 薬物動態の結果及び個々の被験者データ集計 42
2.7.6.2.4.1.1 薬物動態の統計解析結果 42
2.7.6.2.4.1.2 薬物動態の結論 45
2.7.6.2.5 安全性の評価 46
2.7.6.2.5.1 有害事象の分析 46
2.7.6.2.5.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の一覧表 49
2.7.6.2.5.3 臨床的検査（バイタルサイン、身体検査、臨床検査、12 誘導心電図等） 49
2.7.6.2.5.3.1 バイタルサイン及び身体検査 49
2.7.6.2.5.3.2 臨床検査及び 12 誘導心電図 49
2.7.6.2.5.4 安全性の結論 50
2.7.6.2.6 結論 50
2.7.6.3 第 III 相検証試験（K-924-02）［資料 5.3.5.1-1］（評価資料） 52
2.7.6.3.1 試験方法の概要 52

2.7.6.3.2 被験者の内訳及び解析したデータセット.....60
2.7.6.3.2.1 被験者の内訳.....60
2.7.6.3.2.2 解析したデータセット.....61
2.7.6.3.3 人口統計学的及び他の基準値の特性.....62
2.7.6.3.4 有効性の評価.....65
2.7.6.3.4.1 主要評価項目.....65
2.7.6.3.4.2 副次評価項目.....66
2.7.6.3.4.2.1 治験終了時の各有効性評価指標のベースラインからの変化率又は変化量.....66
2.7.6.3.4.2.2 治療期 12 週時における LDL-C（Friedewald 式）の脂質管理目標値の到達率.....78
2.7.6.3.5 安全性の評価.....78
2.7.6.3.5.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量.....78
2.7.6.3.5.2 有害事象の分析.....78
2.7.6.3.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象.....82
2.7.6.3.5.3.1 死亡.....82
2.7.6.3.5.3.2 その他の重篤な有害事象.....82
2.7.6.3.5.3.3 他の重要な有害事象.....83
2.7.6.3.5.4 死亡、その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述.....83
2.7.6.3.5.4.1 その他の重篤な有害事象.....83
2.7.6.3.5.4.2 他の重要な有害事象.....86
2.7.6.3.5.5 臨床検査値、生理学的検査.....87
2.7.6.3.6 結論.....87
2.7.6.4 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）［資料 5.3.5.2-1（6 ヵ月データ）、5.3.5.2-2（1 年データ）］（評価資料）.....88
2.7.6.4.1 試験方法の概要.....88
2.7.6.4.2 被験者の内訳及び解析したデータセット.....96
2.7.6.4.2.1 被験者の内訳.....96
2.7.6.4.2.2 解析したデータセット.....97
2.7.6.4.3 人口統計学的及び他の基準値の特性.....97
2.7.6.4.4 有効性の評価.....102
2.7.6.4.4.1 LDL-C（Friedewald 式）.....102
2.7.6.4.4.2 LDL-C（Friedewald 式）以外の脂質関連評価指標.....105
2.7.6.4.4.3 その他の有効性評価指標.....117
2.7.6.4.4.4 LDL-C（Friedewald 式）の脂質管理目標値の到達率.....121
2.7.6.4.4.5 用量変更を行った被験者の割合.....121
2.7.6.4.5 安全性の評価.....122

2.7.6.4.5.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量 122
2.7.6.4.5.2 有害事象の分析 122
2.7.6.4.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の一覧表 127
2.7.6.4.5.3.1 死亡 127
2.7.6.4.5.3.2 その他の重篤な有害事象 127
2.7.6.4.5.3.3 他の重要な有害事象 129
2.7.6.4.5.4 死亡、その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述 129
2.7.6.4.5.4.1 その他の重篤な有害事象 129
2.7.6.4.5.5 臨床検査、生理学的検査 150
2.7.6.4.6 結論 150

表目次

表 2.7.6.1-1 試験方法の概要 12
表 2.7.6.1-2 検査スケジュール 17
表 2.7.6.1-3 本治験の投与群 18
表 2.7.6.1-4 BE 評価における人口統計学的データ 20
表 2.7.6.1-5 FE 評価における人口統計学的データ 20
表 2.7.6.1-6 K-924 HD 空腹時単回経口投与時又はリバロ錠/ゼチーア®錠空腹時単回併用経口投与時のピタバスタチン（未変化体）血漿中薬物動態パラメータ 23
表 2.7.6.1-7 K-924 HD 空腹時単回経口投与時又はリバロ錠/ゼチーア®錠空腹時単回併用経口投与時のピタバスタチン（ラクトン体）血漿中薬物動態パラメータ 23
表 2.7.6.1-8 K-924 HD 空腹時単回経口投与時又はリバロ錠/ゼチーア®錠空腹時単回併用経口投与時のエゼチミブ（非抱合体）血漿中薬物動態パラメータ 24
表 2.7.6.1-9 K-924 HD 空腹時単回経口投与時又はリバロ錠/ゼチーア®錠空腹時単回併用経口投与時のエゼチミブ（グルクロン酸抱合体）血漿中薬物動態パラメータ 24
表 2.7.6.1-10 K-924 HD 空腹時単回経口投与時又はリバロ錠/ゼチーア®錠空腹時 単回併用経口投与時のエゼチミブ（総エゼチミブ）血漿中薬物動態パラメータ 25
表 2.7.6.1-11 BE の評価結果（幾何平均値の比及びその 90%信頼区間） 25
表 2.7.6.1-12 K-924 HD 空腹時単回経口投与時又は朝食後単回経口投与時のピタバスタチン（未変化体）血漿中薬物動態パラメータ 28
表 2.7.6.1-13 K-924 HD 空腹時単回経口投与時又は朝食後単回経口投与時のピタバスタチン（ラクトン体）血漿中薬物動態パラメータ 28
表 2.7.6.1-14 K-924 HD 空腹時単回経口投与時又は朝食後単回経口投与時のエゼチミブ（非抱合体）血漿中薬物動態パラメータ 29
表 2.7.6.1-15 K-924 HD 空腹時単回経口投与時又は朝食後単回経口投与時のエゼチミブ（グルクロン酸抱合体）血漿中薬物動態パラメータ 29
表 2.7.6.1-16 K-924 HD 空腹時単回経口投与時又は朝食後単回経口投与時のエゼチミブ（総エゼチミブ）血漿中薬物動態パラメータ 30
表 2.7.6.1-17 FE の評価結果（幾何平均値の比及びその 90%信頼区間） 30
表 2.7.6.2-1 試験方法の概要 32
表 2.7.6.2-2 被験者の内訳 37
表 2.7.6.2-3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（連続変数） 40
表 2.7.6.2-4 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（離散変数） 41
表 2.7.6.2-5 ピタバスタチンの薬物動態パラメータ 42
表 2.7.6.2-6 総エゼチミブの薬物動態パラメータ 43
表 2.7.6.2-7 ピタバスタチン単独投与時に対するピタバスタチン/エゼチミブ併用投与時の Cmax,ss 及び $AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均値の比の点推定値及び 90%信頼区間 44

表 2.7.6.2-8 エゼチミブ単独投与時に対するピタバスタチン/エゼチミブ併用投与時の Cmax,ss 及び $AUC_{τ,ss}$ の幾何平均値の比の点推定値及び 90%信頼区間.....45
表 2.7.6.2-9 有害事象の要約表 （A 群） 47
表 2.7.6.2-10 有害事象の要約表 （B 群） 47
表 2.7.6.2-11 SOC・PT 別の有害事象及び副作用（A 群） 48
表 2.7.6.2-12 SOC・PT 別の有害事象及び副作用（B 群） 49
表 2.7.6.3-1 試験方法の概要.....52
表 2.7.6.3-2 検査・観察スケジュール.....59
表 2.7.6.3-3 解析対象被験者の内訳（無作為割付された被験者） 62
表 2.7.6.3-4 人口統計学的データ及び他の基準値（FAS） 62
表 2.7.6.3-5 治療期 12 週時の LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率（MMRM） 65
表 2.7.6.3-6 治療期 12 週時の脂質関連評価指標のベースラインからの変化率（MMRM） ...68
表 2.7.6.3-7 治療期 12 週時の脂質関連評価指標のベースラインからの変化率（ANCOVA） 69
表 2.7.6.3-8 治療期 12 週時のリポ蛋白分画（HPLC）主要 4 分画のベースラインからの変化率（ANCOVA） 73
表 2.7.6.3-9 治療期 12 週時のその他有効性評価指標のベースラインからの変化率（ANCOVA） 76
表 2.7.6.3-10 治療期 12 週時における LDL-C（Friedewald 式）の脂質管理目標値の到達率.78
表 2.7.6.3-11 有害事象及び副作用の要約表（安全性の解析対象集団） 80
表 2.7.6.3-12 治療期に発現した有害事象（安全性解析対象集団） 80
表 2.7.6.3-13 治療期中に発現した副作用（安全性解析対象集団） 82
表 2.7.6.3-14 その他の重篤な有害事象の一覧.....82
表 2.7.6.3-15 治験薬を中止した有害事象の一覧.....83
表 2.7.6.4-1 試験方法の概要.....88
表 2.7.6.4-2 本治験の検査・観察スケジュール.....95
表 2.7.6.4-3 解析対象被験者の内訳（名） 97
表 2.7.6.4-4 人口統計学的データ及び他の基準値（FAS） 98
表 2.7.6.4-5 各評価時点における LDL-C（Friedewald 式）の測定値及びベースラインからの変化率、変化量（FAS） 103
表 2.7.6.4-6 治療期 24 週以降に治験薬の用量変更又は脂質異常症治療薬を追加した被験者を除いた集団の最終評価時の LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率 105
表 2.7.6.4-7 各評価時点における脂質関連評価指標の測定値及びベースラインからの変化率、変化量（FAS） 107
表 2.7.6.4-8 各評価時点におけるその他の有効性評価指標の測定値及びベースラインからの変化率、変化量（FAS） 118
表 2.7.6.4-9 各時点における LDL-C（Friedewald 式）の脂質管理目標値の達成率.....121

表 2.7.6.4-10 本剤 LD から本剤 HD へ用量変更を行った前後の LDL-C（Friedewald 式）の変化率（FAS） 121
表 2.7.6.4-11 有害事象及び副作用の要約表（安全性の解析対象集団） 123
表 2.7.6.4-12 治療期に発現した有害事象（安全性解析対象集団） 124
表 2.7.6.4-13 治療期中に発現した副作用（安全性解析対象集団） 126
表 2.7.6.4-14 その他の重篤な有害事象の一覧 128

図目次

図 2.7.6.1-1 治験デザインの概略 18
図 2.7.6.1-2 被験者の内訳 19
図 2.7.6.1-3 K-924 HD 空腹時単回経口投与時及びリバロ錠/ゼチーア®錠単回併用経口投与時のピタバスタチン（未変化体）の血漿中薬物濃度の推移（ノーマルスケール） 22
図 2.7.6.1-4 K-924 HD 単回経口投与及びリバロ錠/ゼチーア®錠単回併用経口投与時のエゼチミブ（非抱合体）の血漿中薬物濃度の推移（ノーマルスケール） 22
図 2.7.6.1-5 K-924 HD 錠を空腹時及び朝食後単回経口投与したときのピタバスタチン（未変化体）の血漿中薬物濃度の推移（ノーマルスケール） 27
図 2.7.6.1-6 K-924 HD 錠を空腹時及び朝食後単回経口投与した際のエゼチミブ（非抱合体）の血漿中薬物濃度の推移（ノーマルスケール） 27
図 2.7.6.2-1 被験者の内訳 38
図 2.7.6.2-2 血漿中ピタバスタチン濃度（平均値）の推移 43
図 2.7.6.2-3 血漿中総エゼチミブ濃度（平均値）の推移 44
図 2.7.6.3-1 本治験のデザインの概略 58
図 2.7.6.3-2 被験者の内訳 61
図 2.7.6.3-3 各評価時点における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率の推移（MMRM） 66
図 2.7.6.4-1 本治験のデザイン 94
図 2.7.6.4-2 被験者の内訳 96
図 2.7.6.4-3 各評価時点における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率の推移（本剤投与例全体） 104
図 2.7.6.4-4 各評価時点における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率の推移（本剤 LD 群及び本剤 HD 群） 104

2.7.6 個々の試験のまとめ

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ADR	Adverse Drug Reaction	副作用
AE	Adverse Event	有害事象
A/G 比	Albumin/Globulin Ratio	アルブミン/グロブリン比
ALP	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
ApoAI	Apolipoprotein A1	アポ蛋白 AI
ApoAII	Apolipoprotein AII	アポ蛋白 AII
ApoB	Apolipoprotein B	アポリポ蛋白 B
ApoB48	Apolipoprotein B48	アポ蛋白 B48
ApoCII	Apolipoprotein C2	アポ蛋白 CII
ApoCIII	Apolipoprotein CIII	アポ蛋白 CIII
ApoE	Apolipoprotein E	アポ蛋白 E
APTT	Activated Partial Thromboplastin Time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
$AUC_{0\text{-}inf}$	Area under the concentration versus time curve from dosing to infinity	時点 0 から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	Area under the concentration versus time curve from dosing to the last measurable concentration	時点 0 から最終測定時間までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{\tau,ss}$	Area under the concentration versus time curve within the dosing interval (τ) at steady-state	定常状態における時点 0 から投与間隔 τ 時間までの濃度-時間曲線下面積
BE	Biological Equivalence	生物学的同等性
BMI	Body Mass Index	ボディー・マス指数
Ca	Calcium	カルシウム
ChE	Cholinesterase	コリンエステラーゼ
CI	Confidence Interval	信頼区間
CK	Creatine Kinase	クレアチンキナーゼ
Cl	Chloride	クロール
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
CLss/F	Clearance at steady-state	定常状態における見かけの（経口）クリアランス
CM	Chylomicron	カイロミクロン
Cmax	Maximum concentration	最高濃度
Cmax,ss	maximum concentration at steady-state	定常状態における最高血漿中濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
ECG	Electrocardiogram	心電図
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate	推算糸球体濾過量
Fe	Iron	鉄
FE	Food Effect	食事の影響
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン

2.7.6 個々の試験のまとめ

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
HbA1c	Hemoglobin A1C	ヘモグロビン A1C
HBs Ag	Hepatitis B virus surface antigen	B 型肝炎の表面抗原
HCV Ab	Hepatitis C virus antibody	HCV 抗体
HDL	High Density Lipoprotein	高比重リポ蛋白
HDL-C	High Density Lipoprotein-Cholesterol	HDL-コレステロール
HIV Ag/Ab	Human immunodeficiency virus antibody	HIV 抗原抗体
HOMA-R	Homeostatic Model Assessment Ratio	インスリン抵抗性を示す指標
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
Ht	Hematocrit	ヘマトクリット
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
INR	International normalized ratio	国際標準比
JAS2017	Japan Atherosclerosis Society Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases 2017	動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版
K	Potassium	カリウム
Kel	Terminal elimination rate constant	消失速度定数
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDL	Low Density Lipoprotein	低比重リポ蛋白
LDL-C	Low Density Lipoprotein-Cholesterol	LDL-コレステロール
L-FABP	Liver-Type Fatty Acid Binding Protein	L 型脂肪酸結合タンパク
Lp(a)	Lipoprotein(a)	リポ蛋白(a)
M2BPGi	Mac-2 binding protein glycosylated isomers	Mac-2 結合蛋白糖鎖修飾異性体
MCH	Erythrocyte Mean Corpuscular Hemoglobin	平均赤血球血色素量
MCHC	Erythrocyte Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration	平均赤血球血色素濃度
MCV	Erythrocyte Mean Corpuscular Volume	平均赤血球容積
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese	ICH 国際医薬用語集日本語版
$MRT_{0\text{-}inf}$	Mean residence time from dosing to infinity	時点 0 から無限大時間までの平均滞留時間
$MRT_{0\text{-}t}$	Mean residence time from dosing to the last measurable concentration	時点 0 から最終測定時間までの平均滞留時間
Na	Sodium	ナトリウム
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
P	Inorganic Phosphate	無機リン
pH	potential Hydrogen	水素イオン指数
PS	Pitavastatin Calcium	ピタバスタチンカルシウム
PT	Prothrombin Time	プロトロンビン時間

2.7.6 個々の試験のまとめ

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
PT	Preferred Term	基本語
RLP-C	Remnant Like Particles-Cholesterol	レムナント様リポ蛋白-コレステロール
SOC	System Organ Class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Estimate of the terminal elimination half-life	消失半減期
TC	Total Cholesterol	総コレステロール
TG	Triglyceride	トリグリセリド
tmax	Time to maximum plasma concentration	最高濃度到達時間
tmax, ss	time to maximum plasma concentration at steady-state	定常状態における最高血中濃度到達時間
TNF-α	Tumor Necrosis Factor-α	腫瘍壊死因子 α
Vd/F	Apparent volume of distribution at steady state	定常状態における見かけの分布容積
Vdss/F	apparent volume of distribution at steady-state	定常状態における見かけの分布容積
VLDL	Very Low Density Lipoprotein	超低比重リポ蛋白
γ-GTP	γ-Glutamyl Transpeptitase	γ-グルタミルトランスペプチターゼ

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.1 生物学的同等性及び食事の影響の検討試験（K-924-01）［資料 5.3.1.2-1］（評価資料）

2.7.6.1.1 試験方法の概要

試験方法の概要を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1 試験方法の概要

<table>
<tr><td colspan="2">治験の標題：K-924 生物学的同等性及び食事の影響の検討試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験責任医師名　：[redacted]</td></tr>
<tr><td colspan="2">実施医療機関　：[redacted]</td></tr>
<tr><td colspan="2">公表文献：なし</td></tr>
<tr><td>治験実施期間（年数）：1.5 ヵ月間
最初の被験者の同意取得日　：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
最終の被験者の検査･観察終了日　：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日</td><td>治験の種類：
臨床薬理試験
開発のフェーズ：
第 I 相</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験の目的：
健康成人男性を対象にピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠（以下、本剤 HD）を空腹時単回投与したときと、本邦市販製剤のピタバスタチン 4 mg 及びエゼチミブ 10 mg を空腹時単回併用投与したときの薬物動態における生物学的同等性（以下、BE）を確認する。
本剤 HD を空腹時又は朝食後に単回投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響（以下、FE）を検討する。
また、各投与群の安全性も併せて検討する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験デザイン：
本治験は健康成人男性を対象とした単施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー（BE：2 群 2 期、FE：1 群 2 期）比較試験である。本治験のデザインの概略を図 2.7.6.1-1 に、検査スケジュールを表 2.7.6.1-2 示した。
治験参加への文書同意取得後、治療期第 1 期の治験薬投与開始はスクリーニング検査実施から 28 日以内とし、スクリーニング検査実施から治療期第 1 期の治験薬投与開始までは 48 時間以上あけた。適格と判断された被験者は、BE の評価としてピタバスタチン 4 mg（リバロ錠）/エゼチミブ 10 mg（ゼチーア®錠）併用先行投与群（AB 群）及び本剤 HD 先行投与群（BA 群）のいずれかの群に各群 27 名となるよう無作為化に割付けられた。リバロ錠/ゼチーア®錠併用先行投与群に割り付けられ治療期第 2 期を完了した被験者のうち、被験者識別コードの番号昇順に 14 名が FE の評価として治療期第 3 期（C）に移行した。各治療期ではそれぞれ 4 泊 5 日の入院管理とし、治験薬は各治療期 Day 1 の朝に単回投与した。各治療期の治験薬投与間は 7 日以上、各治療期の退院から入院の間は 3 日以上あけた。</td></tr>
</table>

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-924-01）

被験者数（計画時及び解析時）：
計画時：計 54 名
BE の評価
・リバロ錠/ゼチーア®錠併用先行投与群（AB 群）：27 名
・本剤 HD 先行投与群（BA 群）：27 名
FE の評価
・14 名
（AB 群に割り付けられ治療期第 2 期を完了した被験者のうち、被験者識別コードの番号昇順に 14 名が治療期第 3 期へ移行する：C）
解析時：BE の解析対象集団：55 名
（AB 群：27 名、BA 群 28 名）
FE の解析対象集団：14 名
（FE 群：14 名）
安全性の解析対象集団：55 名
（AB 群 27 名、BA 群：28 名）

選択基準：
(1) 健康成人男性志願者
(2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 35 歳以下の者
(3) スクリーニング検査時の BMI が 18.5 以上 25.0 未満の者

除外基準：
(1) 重篤な薬物アレルギーの既往歴のある者
(2) 過敏性疾患を有する者（症状を呈していない花粉症患者を除く）
(3) スクリーニング検査時に治験責任医師又は治験分担医師により臨床的に問題となる異常が認められたと判断された者
(4) 治療期第 1 期治験薬投与前 4 週以内に医薬品（市販薬を含む）・サプリメントを使用した者、又は治験参加期間中の使用が必要な者
(5) スクリーニング検査実施前 4 週以内に 200 mL 以上の全血採血、12 週以内に 400 mL 以上の全血採血、又は 2 週以内に成分採血（血漿成分・血小板成分）のいずれかを行った者
(6) 治験薬投与前 16 週以内に他の臨床試験に参加し、プラセボ以外の治験薬を投与された者、又は本治験と同時に他の臨床試験に参加する者
(7) アルコール依存症又は薬物依存症の者
(8) 吸収不良を有する者又は既往のある者、その他吸収に影響を及ぼすと考えられる消化管の外科的処置（虫垂切除術、ヘルニア治療術等を除く）を受けたことのある者
(9) その他、治験責任医師又は治験分担医師により治験参加が不適当と判断された者

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-924-01）

治験薬、ロット番号：
K-924 HD 錠：
1 錠中にピタバスタチンカルシウム 4.0 mg 及びエゼチミブ 10 mg を含有する錠剤
ロット番号：[redacted]

リバロ錠 4 mg：
1 錠中にピタバスタチンカルシウム 4.0 mg を含有する錠剤
ロット番号：[redacted]

ゼチーア®錠 10 mg：
1 錠中にエゼチミブ 10 mg を含有する錠剤
ロット番号：[redacted]

投与方法・投与量及び投与期間：
スクリーニング期：治験薬を投与しない。
治療期：本治験の投与群は表 2.7.6.1-3 参照とする
BE の評価
・リバロ錠/ゼチーア®錠併用先行投与群：AB 群
治療期第 1 期：リバロ錠 4 mg 及びゼチーア®錠 10 mg 各 1 錠を、空腹時に単回経口併用投与する。（A）
治療期第 2 期：本剤 HD 1 錠を、空腹時に単回経口投与する。（B）
・本剤 HD 先行投与群：BA 群
治療期第 1 期：本剤 HD 1 錠を、空腹時に単回経口投与する。（B）
治療期第 2 期：リバロ錠 4 mg 及びゼチーア®錠 10 mg 各 1 錠を、空腹時に単回経口併用投与する。（A）
FE の評価
治療期第 2 期：本剤 HD1 錠を、空腹時に単回経口投与する。（B）
治療期第 3 期：本剤 HD 錠 1 錠を、朝食後に単回経口投与する。（C）

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-924-01）

統計手法：

(1) 解析対象集団

1) 薬物動態の解析対象集団

治験薬を投与され、その後の血漿中薬物濃度データがある被験者の集団とした。

2) 安全性の解析対象集団

無作為割付され、少なくとも治療期用の治験薬を 1 回は服薬した被験者の集団とした。

(2) 薬物動態評価

［主要評価項目］

1) BE の評価

本剤 HD 空腹時単回投与時とピタバスタチン 4 mg 及びエゼチミブ 10 mg 空腹時単回併用投与時のピタバスタチン（未変化体）及びエゼチミブ（非抱合体）の薬物動態パラメータ（Cmax、AUC_{0-t}）

2) FE の評価

本剤 HD の空腹時単回投与時と朝食後単回投与時のピタバスタチン（未変化体）及びエゼチミブ（非抱合体）の薬物動態パラメータ（Cmax、AUC_{0-t}）

[解析方法]

1) ピタバスタチン 4 mg 及びエゼチミブ 10 mg 空腹時単回併用投与時に対する本剤 HD 空腹時単回投与時の Cmax、AUC_{0-t} の幾何平均値の比の 90%信頼区間を算出し、90%信頼区間が 0.8～1.25 の範囲にあるか否かを確認した。

2) 本剤 HD 空腹時投与に対する K-924 HD 錠朝食後投与の Cmax、AUC_{0-t} の幾何平均値の比の 90%信頼区間を算出し、90%信頼区間が 0.8～1.25 の範囲にあるか否かを確認した。

［副次評価項目］

1) 血漿中薬物濃度

・ピタバスタチン：未変化体、ラクトン体

・エゼチミブ：非抱合体、総エゼチミブ、グルクロン酸抱合体

2) 血漿中薬物動態パラメータ

・ピタバスタチン（未変化体）及びエゼチミブ（非抱合体）：

Cmax、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、tmax、$t_{1/2}$、MRT_{0-t}、MRT_{0-inf}、Kel、CL/F、Vd/F

・ピタバスタチン（ラクトン体）、エゼチミブ（総エゼチミブ、グルクロン酸抱合体）：

Cmax、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、tmax、$t_{1/2}$、MRT_{0-t}、MRT_{0-inf}、Kel

[解析方法]

1) 被験者ごとの血漿中薬物濃度の推移及び投与群ごとの平均値の推移を経時的にグラフに示した。併せて、各治験薬投与時に各測定時点における血漿中薬物濃度の基本統計量を算出した。各治験薬投与時の推移及び各被験者の変動範囲を目視により確認した。
2) 血漿中薬物動態パラメータを各被験者及び各治験薬投与時に算出し、各治験薬投与時の基本統計量を算出した。その際、各治験薬投与時の各パラメータを基本統計量により比較した。また、各被験者の変動範囲についても評価した。

(3) 安全性評価項目

1) 各治験薬投与後に発現した有害事象及び副作用発現の有無・割合

[解析方法]

・収集した有害事象情報をもとに、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J™）から適切な用語を選定し、有害事象名を読み替えた。用語選択は「MedDRA® 用語選択：考慮事項」を参考にして実施した。
・被験者ごとに一覧表を作成した。
・有害事象及び副作用について、各治験薬投与時の件数、発現例数、発現率を集計することとした。また、器官別大分類（SOC）ごと、基本語（PT）ごとの集計も行うこととした。

2) 生理学的検査及び臨床検査値の各測定時点における測定値及びベースライン*からの変化（変化率又は変化量）

* 各治験薬投与直前の検査値をベースラインとした。

[解析方法]

連続データが得られる検査項目について、各検査時期の測定値及びベースラインからの変化について基本統計量を算出した。その他の項目については、分類されたカテゴリの各測定時点の頻度、及びベースラインからの変化を示した。ベースラインからの変化については Wilcoxon 符号付順位検定を行った。これらの解析をそれぞれの治験薬投与（BE の評価における本剤 HD 空腹時投与及びピタバスタチン/エゼチミブ空腹時投与、FE の評価における本剤 HD 空腹時投与及び本剤 HD 朝食後投与）ごとに行った。

連続データが得られる検査項目について、各被験者の推移図を作成した。基準値の存在する全ての検査項目について、各測定時点の測定値をそれぞれの治験薬投与ごとにシフトテーブル又は一覧表に示した。

(4) 有意水準、信頼係数

有意水準は両側 5%とした。

安全性評価指標の信頼係数を両側 95%、薬物動態評価指標の信頼係数を両側 90%とした。

表 2.7.6.1-2 検査スケジュール

	スクリーニング検査	入院1（治療期第1期時）																						
		Day -1	Day 1																		Day 2*1		Day 3*1	Day4*1	
時刻(目安)	Day -28～-2	19:00	8:00	9:00	9:15	9:30	9:45	10:00	10:30	11:00	12:00	13:00	14:00	15:00	16:00	17:00	19:00	21:00	1:00	9:00	9:00	9:00	
治験薬投与後時間(h)		-14	-1	0	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	3	4	5	6	7	8	10	12	16	24	48	72	
被験者背景の調査・確認	X																						
治験薬投与				X																			
食事		X										X					X						
診察、問診	X		X																	X		X	
身長	X	入院																					退院
体重	X		X																			X	
血圧・脈拍数	X		X																	X			
体温			X																	X			
12誘導心電図	X																			X			
臨床検査(血液、尿)	X		X																	X		X	
血中薬物濃度(ピタバスタチン)			X		X	X		X	X	X	X	X		X		X	X	X		X	X		
血中薬物濃度(エゼチミブ)			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		

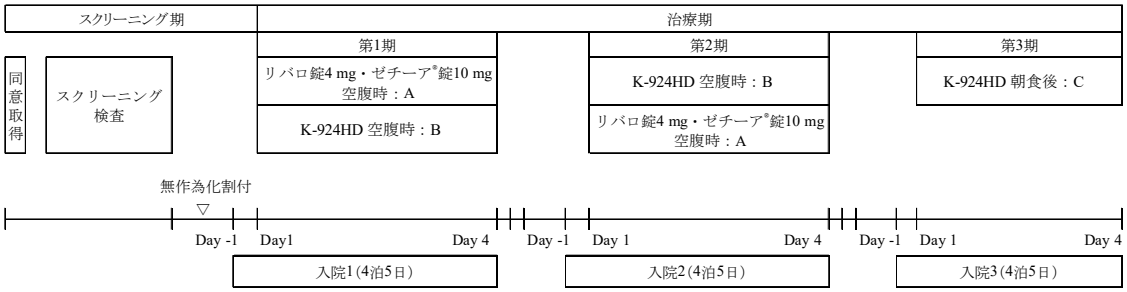
	入院2（治療期第2期時）																						
	Day -1	Day 1																	Day 2*1		Day 3*1	Day4*1	
時刻(目安)	19:00	8:00	9:00	9:15	9:30	9:45	10:00	10:30	11:00	12:00	13:00	14:00	15:00	16:00	17:00	19:00	21:00	1:00	9:00	9:00	9:00	
治験薬投与後時間(h)	-14	-1	0	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	3	4	5	6	7	8	10	12	16	24	48	72	
治験薬投与			X																				
食事	X										X					X							
診察、問診		X																	X		X		
体重		X																			X	退院	
血圧・脈拍数		X																	X				
体温		X																	X				
12誘導心電図																			X				
臨床検査(血液、尿)		X																	X		X		
血中薬物濃度(ピタバスタチン)		X		X	X		X	X	X	X	X		X		X	X	X		X	X			
血中薬物濃度(エゼチミブ)		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		

	入院3（治療期第3期時）																						
	Day -1	Day 1																	Day 2*1		Day 3*1	Day4*1	
時刻(目安)	19:00	8:00	8:30	9:00	9:15	9:30	9:45	10:00	10:30	11:00	12:00	13:00	14:00	15:00	16:00	17:00	19:00	21:00	1:00	9:00	9:00	9:00	
治験薬投与後時間(h)	-14	-1	-0.5	0	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	3	4	5	6	7	8	10	12	16	24	48	72	
治験薬投与				X																			
食事	X		X*2									X					X						
診察、問診		X																		X		X	
体重		X																				X	退院
血圧・脈拍数		X																		X			
体温		X																		X			
12誘導心電図																				X			
臨床検査(血液、尿)		X																		X		X	
血中薬物濃度(ピタバスタチン)		X			X	X		X	X	X	X	X		X		X	X	X		X	X		
血中薬物濃度(エゼチミブ)		X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

*1 9:00、13:00及び19:00を目安に食事を摂る。9:00は全ての検査、診察が終了した後に食事を摂る。
*2 Arne-Melander標準朝食 を摂取する。
※ 中止時検査は可能な限り全ての観察・検査項目を実施する。

K-924-01（資料 5.3.1.2-1）表 9-5 から引用

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-924-01）



K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠
K-924-01（資料 5.3.1.2-1）図 9-1 から引用

図 2.7.6.1-1 治験デザインの概略

表 2.7.6.1-3 本治験の投与群

投与群	治療期		
	第 1 期	第 2 期	第 3 期
AB 群(食事の影響)	A	B	C
BA 群	B	A	-

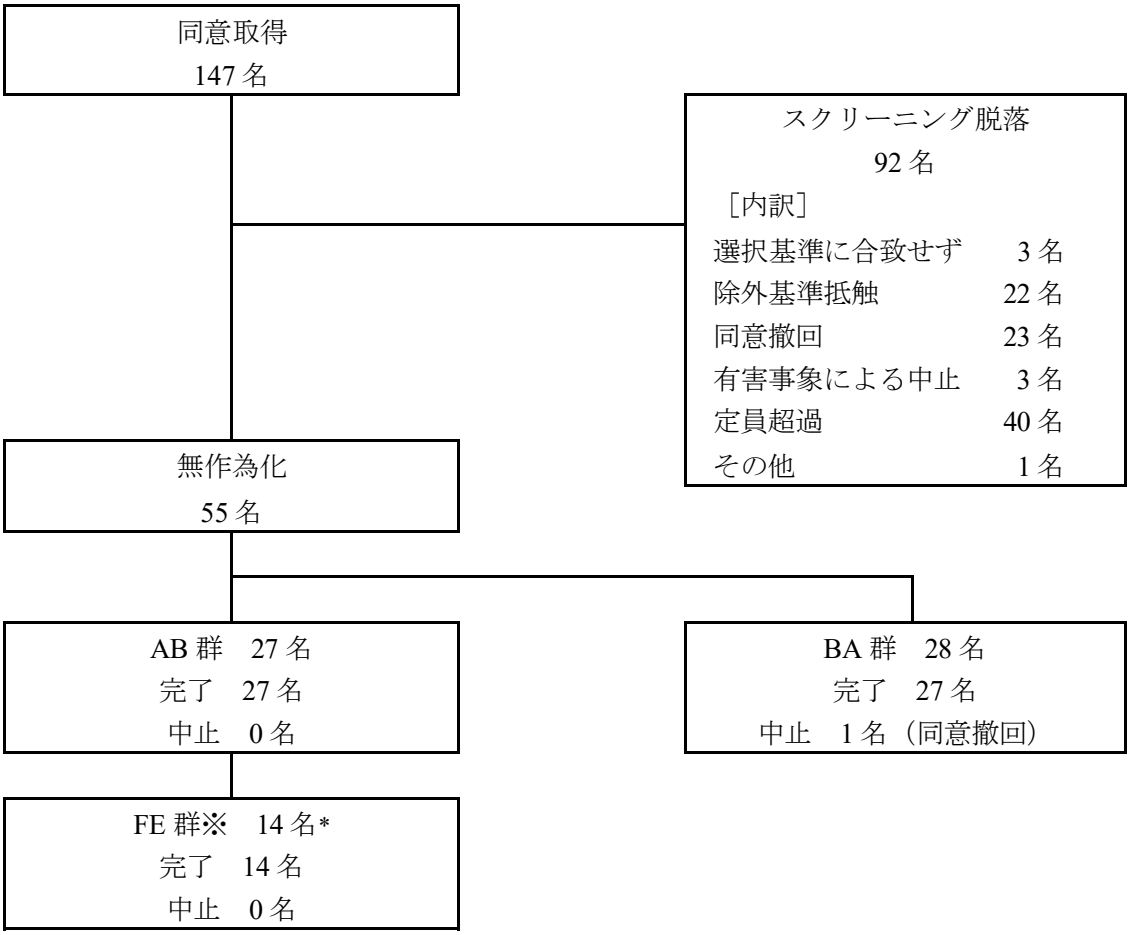
K-924-01（資料 5.3.1.2-1）表 9-2 から引用

2.7.6.1.2 被験者の内訳及び解析したデータセット

2.7.6.1.2.1 被験者の内訳

本治験の BE 評価及び FE 評価の被験者の内訳を図 2.7.6.1-2 に示した。

本治験では、計 147 名から同意取得し、スクリーニング検査を実施した。適格と判断された被験者の内、54 名を BE 評価のリバロ錠/ゼチーア®錠併用先行投与群（AB 群）及び本剤 HD 先行投与群（BA 群）のいずれかに無作為（1：1）に割り付けた。BA 群の 1 名が、治療期第 1 期終了後に同意撤回により中止となったため、1 名の被験者追加を行い、計 55 名の被験者に治験薬が投与された。また、AB 群で治療期第 2 期を完了した被験者のうち、被験者識別コードの番号昇順に 14 名が FE 評価のため治療期第 3 期に移行（FE 群※）し、全例が治験を完了した。



* AB 群の内、被験者識別コードの番号昇順に 14 名が治療期倍 3 期へと移行した。

K-924-01（資料 5.3.1.2-1）図 10-1 から引用

図 2.7.6.1-2 被験者の内訳

2.7.6.1.2.2 解析したデータセット

治験薬を投与され、その後の血漿中薬物濃度データがある被験者 55 名全てを薬物動態解析対象集団とし、BE の評価は 55 名、FE の評価は 14 名で行った。また、無作為割付され、少なくとも治療期用の治験薬を 1 回は服薬した被験者 55 名全てを安全性解析対象集団とした。

2.7.6.1.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

BE 評価及び FE 評価における人口統計学的データをそれぞれ表 2.7.6.1-4 及び表 2.7.6.1-5 に示した。薬物動態解析対象集団（BE 評価）での被験者背景の各項目は群間で偏りがなかった。

表 2.7.6.1-4 BE 評価における人口統計学的データ

Demographics	_	Group AB	Group BA	Total
Age (years)	n	27	28	55
	Mean(SD)	26.4(4.7)	23.1(3.6)	24.7(4.5)
Height (cm)	n	27	28	55
	Mean(SD)	171.15(5.11)	171.44(4.99)	171.30(5.00)
Weight (kg)	n	27	28	55
	Mean(SD)	61.45(5.80)	62.43(6.12)	61.95(5.93)
Body Mass Index (kg/m2)	n	27	28	55
	Mean(SD)	20.97(1.44)	21.23(1.72)	21.10(1.58)

K-924-01（資料 5.3.1.2-1）表 11-1 から引用

表 2.7.6.1-5 FE 評価における人口統計学的データ

	_	Group Food-Effect
Age (years)	n	14
	Mean(SD)	27.7(5.1)
Height (cm)	n	14
	Mean(SD)	170.68(5.45)
Weight (kg)	n	14
	Mean(SD)	62.23(5.09)
Body Mass Index (kg/m2)	n	14
	Mean(SD)	21.37(1.44)

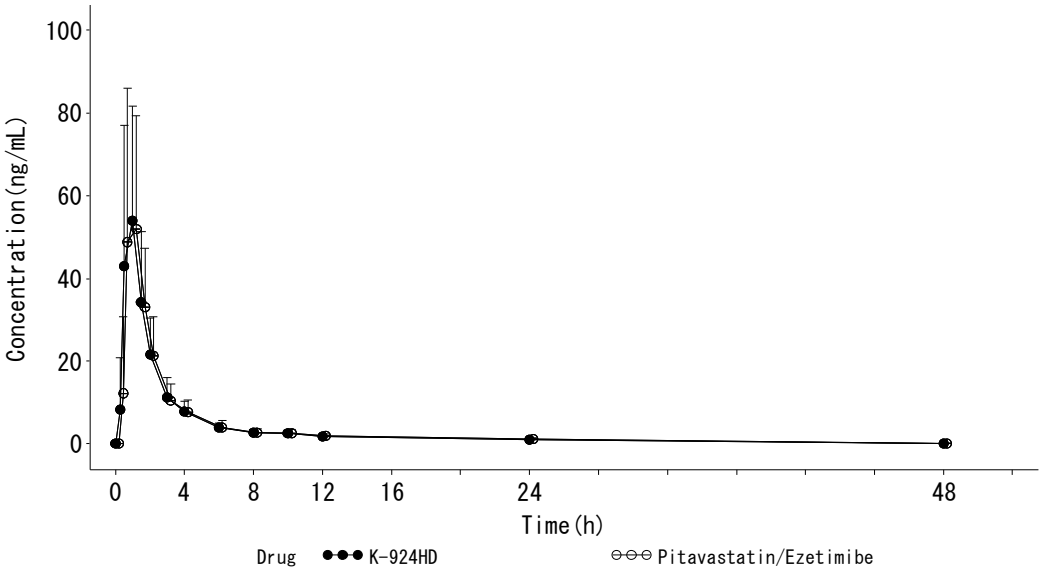
K-924-01（資料 5.3.1.2-1）表 11-2 から引用

2.7.6.1.4 BE の成績

本剤 HD を空腹時単回経口投与（以下、配合錠投与）又はリバロ錠/ゼチーア®錠を空腹時単回併用経口投与（以下、単剤併用投与）した際のピタバスタチン（未変化体）及びエゼチミブ（非抱合体）の血漿中薬物濃度推移を図 2.7.6.1-3、図 2.7.6.1-4 に、ピタバスタチン（未変化体、ラクトン体)、エゼチミブ（非抱合体、グルクロン酸抱合体）及び総エゼチミブの薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-6～表 2.7.6.1-10 に示した。また、単剤併用投与に対する配合錠投与のピタバスタチン（未変化体、ラクトン体)、エゼチミブ（非抱合体、グルクロン酸抱合体、総エゼチミブ）の Cmax 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.1-11 に示した。

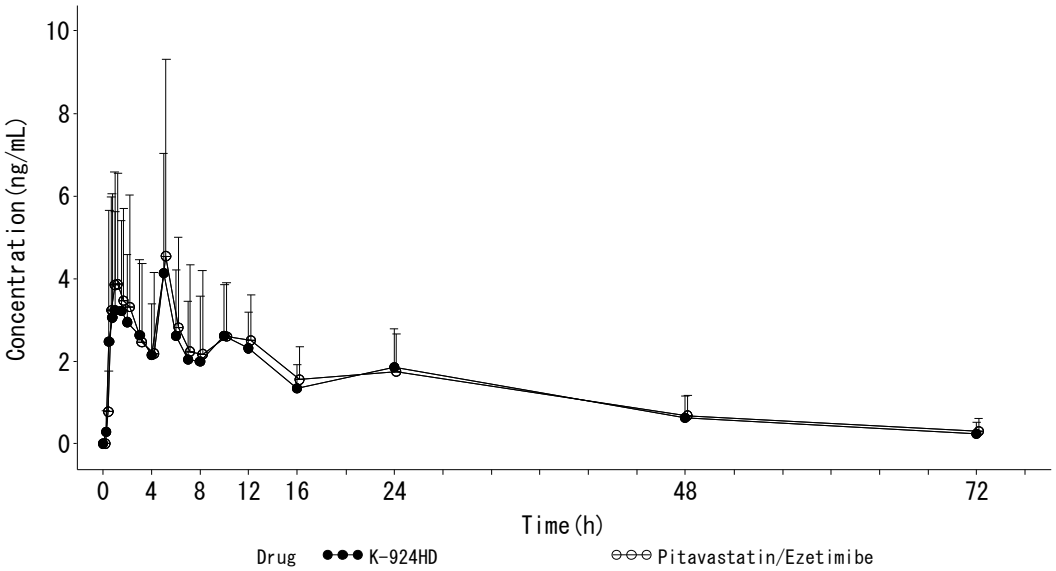
本治験の主要評価項目であるピタバスタチン（未変化体）及びエゼチミブ（非抱合体）の単剤併用投与に対する配合錠投与の Cmax 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、ピタバスタチン（未変化体）ではそれぞれ 0.981（0.901～1.068）及び 0.989（0.962～1.017)、エゼチミブ（非抱合体）ではそれぞれ 0.883（0.795～0.981）及び 0.959（0.898～1.024）であった。ピタバスタチン（未変化体）の Cmax、AUC_{0-t} 及びエゼチミブ（非抱合体）の AUC_{0-t} の幾何平均値の比（配合錠投与/単剤併用投与）の 90%信頼区間は、生物学的同等の許容域である 0.80～1.25 の範囲に含まれたが、エゼチミブ（非抱合体）の Cmax の当該区間の下限は許容域をわずかに下回った。

また、ピタバスタチン（ラクトン体)、エゼチミブ（グルクロン酸抱合体）及び総エゼチミブも測定し、Cmax 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比（配合錠投与/単剤併用投与）の 90%信頼区間は、いずれも生物学的同等の許容域である 0.80～1.25 の範囲に含まれた。



K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠
Pitavastatin/Ezetimibe: リバロ錠/ゼチーア®錠併用投与
K-924-01（資料 5.3.1.2-1）図 11-1 から引用

図 2.7.6.1-3 K-924 HD 空腹時単回経口投与時及びリバロ錠/ゼチーア®錠単回併用経口投与時のピタバスタチン（未変化体）の血漿中薬物濃度の推移（ノーマルスケール）



K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠
Pitavastatin/Ezetimibe: リバロ錠/ゼチーア®錠併用投与
K-924-01（資料 5.3.1.2-1）図 11-3 から引用

図 2.7.6.1-4 K-924 HD 単回経口投与及びリバロ錠/ゼチーア®錠単回併用経口投与時のエゼチミブ（非抱合体）の血漿中薬物濃度の推移（ノーマルスケール）

表 2.7.6.1-6 K-924 HD 空腹時単回経口投与時又はリバロ錠/ゼチーア®錠空腹時単回併用経口投与時のピタバスタチン（未変化体）血漿中薬物動態パラメータ

薬物動態	K-924 HD				リバロ錠/ゼチーア®錠併用			
パラメータ	n	Mean(SD)	GeoMean	CV	n	Mean(SD)	GeoMean	CV
Cmax(ng/mL)	55	64.215(29.056)	58.482	45.2	54	66.353(31.811)	60.109	47.9
AUC_{0-t}(ng･h/mL)	55	140.745(48.794)	133.602	34.7	54	143.664(49.904)	136.590	34.7
AUC_{0-inf}(ng･h/mL)	38	157.503(55.576)	149.281	35.3	45	166.242(53.594)	158.961	32.2
tmax(h)	55	0.973(0.456)	0.876	46.8	54	0.870(0.414)	0.787	47.6
$t_{1/2}$(h)	38	12.227(2.886)	11.930	23.6	45	14.061(4.225)	13.528	30.0
MRT_{0-t}(h)	55	4.70(0.72)	4.65	15.4	54	4.92(1.11)	4.82	22.6
MRT_{0-inf}(h)	38	9.10(2.04)	8.89	22.4	45	10.50(3.13)	10.11	29.9
Kel(1/h)	38	0.0594(0.0122)	0.0581	20.6	45	0.0531(0.0135)	0.0513	25.4
CL/F(L/h)	38	28.13(8.58)	26.80	30.5	45	26.21(7.36)	25.16	28.1
Vd/F(L)	38	484.98(156.32)	461.19	32.2	45	515.37(160.50)	491.11	31.1

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-01（資料 5.3.1.2-1）表 11-3 から引用

表 2.7.6.1-7 K-924 HD 空腹時単回経口投与時又はリバロ錠/ゼチーア®錠空腹時単回併用経口投与時のピタバスタチン（ラクトン体）血漿中薬物動態パラメータ

薬物動態	K-924 HD				リバロ錠/ゼチーア®錠併用			
パラメータ	n	Mean(SD)	GeoMean	CV	n	Mean(SD)	GeoMean	CV
Cmax(ng/mL)	55	70.837(22.516)	67.469	31.8	54	71.786(23.096)	68.387	32.2
AUC_{0-t}(ng･h/mL)	55	406.395(108.526)	392.931	26.7	54	421.050(113.358)	407.476	26.9
AUC_{0-inf}(ng･h/mL)	55	430.091(109.170)	417.549	25.4	54	444.898(117.650)	431.279	26.4
tmax(h)	55	1.327(0.511)	1.256	38.5	54	1.222(0.332)	1.184	27.1
$t_{1/2}$(h)	55	12.127(2.289)	11.916	18.9	54	12.509(2.627)	12.250	21.0
MRT_{0-t}(h)	55	9.53(1.38)	9.41	14.5	54	9.82(1.21)	9.73	12.4
MRT_{0-inf}(h)	55	12.41(1.99)	12.25	16.0	54	12.75(2.14)	12.58	16.8
Kel(1/h)	55	0.0592(0.0116)	0.0582	19.6	54	0.0577(0.0121)	0.0565	21.0

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-01（資料 5.3.1.2-1）表 11-4 から引用

表 2.7.6.1-8 K-924 HD 空腹時単回経口投与時又はリバロ錠/ゼチーア®錠空腹時単回併用経口投与時のエゼチミブ（非抱合体）血漿中薬物動態パラメータ

薬物動態	K-924 HD				リバロ錠/ゼチーア®錠併用			
パラメータ	n	Mean(SD)	GeoMean	CV	n	Mean(SD)	GeoMean	CV
Cmax(ng/mL)	55	5.7285(3.4775)	4.9408	60.7	54	6.6849(4.6191)	5.5982	69.1
AUC_{0-t}(ng･h/mL)	55	89.9823(41.0849)	82.2881	45.7	54	94.7826(43.6560)	86.0472	46.1
AUC_{0-inf}(ng･h/mL)	38	102.8377(45.3353)	94.8155	44.1	41	105.3760(48.7387)	96.1100	46.3
tmax(h)	55	3.868(2.846)	2.807	73.6	54	4.458(4.315)	2.647	96.8
$t_{1/2}$(h)	38	16.950(6.663)	15.910	39.3	41	20.199(12.952)	17.603	64.1
MRT_{0-t}(h)	55	21.07(5.03)	20.48	23.9	54	21.92(5.35)	21.27	24.4
MRT_{0-inf}(h)	38	26.51(9.09)	25.20	34.3	41	30.36(17.01)	27.39	56.0
Kel(1/h)	38	0.0461(0.0159)	0.0435	34.4	41	0.0439(0.0192)	0.0394	43.7
CL/F(L/h)	38	113.17(40.42)	105.47	35.7	41	113.28(45.88)	104.05	40.5
Vd/F(L)	38	2621.75(1014.03)	2420.82	38.7	41	3239.05(2504.88)	2642.33	77.3

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-01（資料 5.3.1.2-1）表 11-5 から引用

表 2.7.6.1-9 K-924 HD 空腹時単回経口投与時又はリバロ錠/ゼチーア®錠空腹時単回併用経口投与時のエゼチミブ（グルクロン酸抱合体）血漿中薬物動態パラメータ

薬物動態	K-924 HD				リバロ錠/ゼチーア®錠併用			
パラメータ	n	Mean(SD)	GeoMean	CV	n	Mean(SD)	GeoMean	CV
Cmax(ng/mL)	55	94.6630(43.4067)	86.5297	45.9	54	105.7302(41.8710)	97.6833	39.6
AUC_{0-t}(ng･h/mL)	55	698.7232(304.3332)	635.3908	43.6	54	753.3420(327.6181)	682.4080	43.5
AUC_{0-inf}(ng･h/mL)	35	824.6973(356.5939)	756.1908	43.2	31	944.1120(336.0282)	889.1979	35.6
tmax(h)	55	1.755(1.081)	1.486	61.6	54	1.634(1.346)	1.258	82.4
$t_{1/2}$(h)	35	19.979(8.789)	18.533	44.0	31	19.496(8.126)	18.139	41.7
MRT_{0-t}(h)	55	15.86(4.37)	15.22	27.6	54	16.21(4.94)	15.32	30.5
MRT_{0-inf}(h)	35	24.45(10.15)	22.80	41.5	31	24.54(8.49)	23.30	34.6
Kel(1/h)	35	0.0399(0.0135)	0.0375	33.9	31	0.0408(0.0149)	0.0382	36.6

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-01（資料 5.3.1.2-1）表 11-6 から引用

表 2.7.6.1-10 K-924 HD 空腹時単回経口投与時又はリバロ錠/ゼチーア®錠空腹時 単回併用経口投与時のエゼチミブ（総エゼチミブ）血漿中薬物動態パラメータ

薬物動態	K-924 HD				リバロ錠/ゼチーア®錠併用			
パラメータ	n	Mean(SD)	GeoMean	CV	n	Mean(SD)	GeoMean	CV
Cmax(ng/mL)	55	70.9870(32.0028)	65.0508	45.1	54	79.3250(31.0961)	73.3386	39.2
AUC_{0-t}(ng･h/mL)	55	583.9124(227.9338)	542.1253	39.0	54	629.2709(248.4685)	583.9746	39.5
AUC_{0-inf}(ng･h/mL)	41	636.2654(281.5715)	579.6217	44.3	41	695.3450(284.2663)	638.0771	40.9
tmax(h)	55	1.850(1.167)	1.550	63.1	54	1.653(1.386)	1.264	83.9
$t_{1/2}$(h)	41	16.545(8.765)	14.644	53.0	41	16.275(8.838)	14.232	54.3
MRT_{0-t}(h)	55	17.08(4.06)	16.60	23.8	54	17.64(4.40)	17.07	24.9
MRT_{0-inf}(h)	41	22.16(9.68)	20.52	43.7	41	21.96(9.54)	20.16	43.4
Kel(1/h)	41	0.0534(0.0277)	0.0473	51.8	41	0.0553(0.0281)	0.0485	50.8

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-01（資料 5.3.1.2-1）表 11-7 から引用

表 2.7.6.1-11 BE の評価結果（幾何平均値の比及びその 90%信頼区間）

Analyte		Parameter	Ratio	90% CI lower	90% CI upper
ピタバスタチン	未変化体	Cmax	0.981	0.901	1.068
		AUC_{0-t}	0.989	0.962	1.017
	ラクトン体	Cmax	0.999	0.952	1.047
		AUC_{0-t}	0.976	0.951	1.002
エゼチミブ	非抱合体	Cmax	0.883	0.795	0.981
		AUC_{0-t}	0.959	0.898	1.024
	グルクロン酸抱合体	Cmax	0.887	0.824	0.954
		AUC_{0-t}	0.934	0.883	0.988
	総エゼチミブ	Cmax	0.888	0.825	0.956
		AUC_{0-t}	0.932	0.886	0.979

Ratio: 配合錠投与/単剤併用投与、CI: 信頼区間(Confidence interval)

K-924-01（資料 5.3.1.2-1）表 11-8 から引用・作成

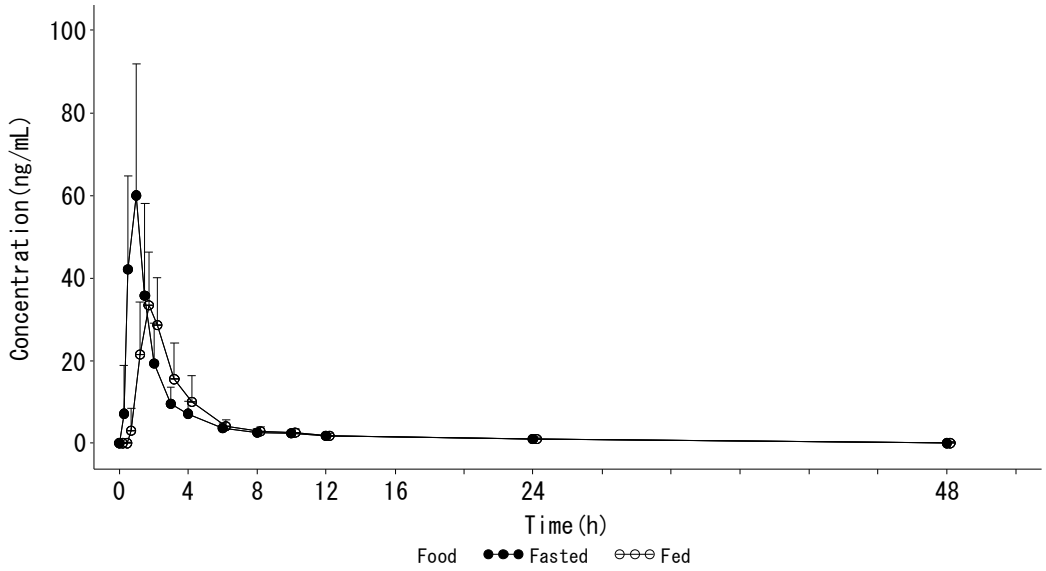
2.7.6.1.5 FE の成績

本剤 HD を空腹時単回経口投与（以下、空腹時投与）又は朝食後単回経口投与（以下、食後投与）した際のピタバスタチン（未変化体）及びエゼチミブ（非抱合体）の血漿中薬物濃度推移を図 2.7.6.1-5 及び図 2.7.6.1-6 に、ピタバスタチン（未変化体、ラクトン体）、エゼチミブ（非抱合体、グルクロン酸抱合体）及び総エゼチミブの薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-12～表 2.7.6.1-16 に示した。また、本剤 HD 空腹時投与に対する食後投与のピタバスタチン及びエゼチミブの Cmax 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.1-17 に示した。

本治験の主要評価項目であるピタバスタチン（未変化体）及びエゼチミブ（非抱合体）の本剤 HD 空腹時投与に対する食後投与の Cmax 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、ピタバスタチン（未変化体）ではそれぞれ 0.575（0.505～0.656）及び 0.910（0.837～0.989）、エゼチミブ（非抱合体）ではそれぞれ 1.322（0.914～1.912）及び 1.022（0.937～1.114）であった。

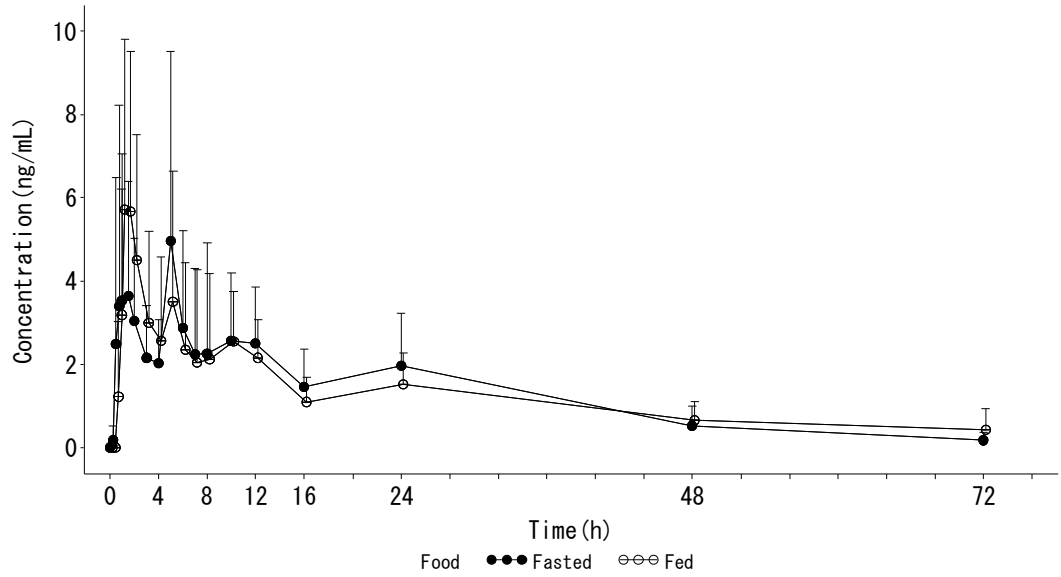
ピタバスタチン（未変化体）及びエゼチミブ（非抱合体）の AUC_{0-t} の幾何平均値の比の 90%信頼区間は、生物学的同等の許容域である 0.80～1.25 の範囲に含まれたが、Cmax はこの許容域に含まれなかった。

ピタバスタチン（ラクトン体）、エゼチミブ（グルクロン酸抱合体）及び総エゼチミブにおいても、AUC_{0-t} の幾何平均値の比の 90%信頼区間は、生物学的同等の許容域である 0.80～1.25 の範囲に含まれたが、Cmax はこの許容域に含まれず、それぞれの Cmax の幾何平均値の比（食後投与/空腹時投与）（90%信頼区間）は、0.708（0.647～0.774）、1.222（1.009～1.479）及び 1.226（1.005～1.495）であった。



K-924-01（資料 5.3.1.2-1）図 11-6 から引用

図 2.7.6.1-5 K-924 HD 錠を空腹時及び朝食後単回経口投与したときのピタバスタチン（未変化体）の血漿中薬物濃度の推移（ノーマルスケール）



K-924-01（資料 5.3.1.2-1）図 11-9 から引用

図 2.7.6.1-6 K-924 HD 錠を空腹時及び朝食後単回経口投与した際のエゼチミブ（非抱合体）の血漿中薬物濃度の推移（ノーマルスケール）

表 2.7.6.1-12 K-924 HD 空腹時単回経口投与時又は朝食後単回経口投与時のピタバスタチン（未変化体）血漿中薬物動態パラメータ

薬物動態	K-924 HD 空腹時投与				K-924 HD 朝食後投与			
パラメータ	n	Mean(SD)	GeoMean	CV	n	Mean(SD)	GeoMean	CV
Cmax(ng/mL)	14	66.792(29.668)	62.643	44.4	14	37.386(9.808)	36.044	26.2
$AUC_{0\text{-}t}$(ng･h/mL)	14	138.985(54.606)	131.006	39.3	14	125.285(46.514)	119.208	37.1
$AUC_{0\text{-}inf}$(ng･h/mL)	8	171.818(65.914)	162.647	38.4	13	143.476(48.773)	137.332	34.0
tmax(h)	14	0.823(0.318)	0.766	38.6	14	1.786(0.726)	1.683	40.7
$t_{1/2}$(h)	8	13.567(3.423)	13.200	25.2	13	12.596(3.628)	12.178	28.8
$MRT_{0\text{-}t}$(h)	14	4.64(0.67)	4.60	14.5	14	6.06(1.72)	5.85	28.4
$MRT_{0\text{-}inf}$(h)	8	9.68(2.38)	9.43	24.5	13	10.68(2.93)	10.32	27.5
Kel(1/h)	8	0.0541(0.0132)	0.0527	24.5	13	0.0586(0.0140)	0.0569	23.9
CL/F(L/h)	8	25.78(7.92)	24.59	30.7	13	30.23(8.06)	29.13	26.7
Vd/F(L)	8	490.31(168.29)	468.35	34.3	13	527.06(137.98)	511.71	26.2

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-01（資料 5.3.1.2-1）表 11-9 から引用

表 2.7.6.1-13 K-924 HD 空腹時単回経口投与時又は朝食後単回経口投与時のピタバスタチン（ラクトン体）血漿中薬物動態パラメータ

薬物動態	K-924 HD 空腹時投与				K-924 HD 朝食後投与			
パラメータ	n	Mean(SD)	GeoMean	CV	n	Mean(SD)	GeoMean	CV
Cmax(ng/mL)	14	74.729(21.974)	71.938	29.4	14	52.794(14.677)	50.914	27.8
$AUC_{0\text{-}t}$(ng･h/mL)	14	409.837(138.853)	390.512	33.9	14	372.105(104.010)	358.715	28.0
$AUC_{0\text{-}inf}$(ng･h/mL)	14	440.880(140.220)	422.411	31.8	13	408.654(108.200)	395.648	26.5
tmax(h)	14	1.107(0.213)	1.091	19.2	14	2.321(0.750)	2.219	32.3
$t_{1/2}$(h)	14	12.700(2.574)	12.475	20.3	13	12.996(2.253)	12.809	17.3
$MRT_{0\text{-}t}$(h)	14	9.25(1.84)	9.05	19.9	14	10.61(1.94)	10.41	18.3
$MRT_{0\text{-}inf}$(h)	14	12.76(2.21)	12.60	17.3	13	14.40(2.17)	14.24	15.1
Kel(1/h)	14	0.0565(0.0104)	0.0556	18.5	13	0.0548(0.0101)	0.0540	18.4

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-01（資料 5.3.1.2-1）表 11-10 から引用

表 2.7.6.1-14 K-924 HD 空腹時単回経口投与時又は朝食後単回経口投与時のエゼチミブ（非抱合体）血漿中薬物動態パラメータ

薬物動態	K-924 HD 空腹時投与				K-924 HD 朝食後投与			
パラメータ	n	Mean(SD)	GeoMean	CV	n	Mean(SD)	GeoMean	CV
Cmax(ng/mL)	14	6.6431(5.3629)	5.1929	80.7	14	7.7244(3.4278)	6.8625	44.4
$AUC_{0\text{-}t}$(ng･h/mL)	14	90.5183(58.9957)	76.5515	65.2	14	89.0714(45.7205)	78.2310	51.3
$AUC_{0\text{-}inf}$(ng･h/mL)	8	116.9121(72.7765)	99.6665	62.2	11	114.8217(58.0417)	103.7906	50.5
tmax(h)	14	3.125(2.073)	2.480	66.3	14	3.089(3.110)	2.124	100.7
$t_{1/2}$(h)	8	16.015(4.968)	15.222	31.0	11	25.357(17.159)	21.708	67.7
$MRT_{0\text{-}t}$(h)	14	19.51(4.76)	18.95	24.4	14	21.76(6.19)	20.90	28.5
$MRT_{0\text{-}inf}$(h)	8	25.01(6.55)	24.18	26.2	11	35.65(21.01)	31.67	58.9
Kel(1/h)	8	0.0483(0.0195)	0.0454	40.3	11	0.0361(0.0166)	0.0320	46.0
CL/F(L/h)	8	115.24(58.61)	100.33	50.9	11	104.92(41.54)	96.35	39.6
Vd/F(L)	8	2542.91(1329.42)	2203.45	52.3	11	3348.76(1880.93)	3017.36	56.2

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-01（資料 5.3.1.2-1）表 11-11 から引用

表 2.7.6.1-15 K-924 HD 空腹時単回経口投与時又は朝食後単回経口投与時のエゼチミブ（グルクロン酸抱合体）血漿中薬物動態パラメータ

薬物動態	K-924 HD 空腹時投与				K-924 HD 朝食後投与			
パラメータ	n	Mean(SD)	GeoMean	CV	n	Mean(SD)	GeoMean	CV
Cmax(ng/mL)	14	95.2169(32.9092)	90.0264	34.6	14	114.2658(34.7160)	109.9679	30.4
$AUC_{0\text{-}t}$(ng･h/mL)	14	714.6196(323.6347)	645.2364	45.3	14	741.1153(273.7950)	682.9345	36.9
$AUC_{0\text{-}inf}$(ng･h/mL)	9	888.9286(379.9226)	808.4699	42.7	10	929.2788(251.0808)	897.5735	27.0
tmax(h)	14	1.536(1.096)	1.308	71.3	14	1.982(1.332)	1.702	67.2
$t_{1/2}$(h)	9	18.471(4.427)	17.956	24.0	10	22.721(11.360)	20.647	50.0
$MRT_{0\text{-}t}$(h)	14	15.31(4.34)	14.72	28.4	14	17.65(6.11)	16.51	34.6
$MRT_{0\text{-}inf}$(h)	9	22.86(6.35)	22.09	27.8	10	28.97(13.06)	26.60	45.1
Kel(1/h)	9	0.0398(0.0110)	0.0386	27.6	10	0.0365(0.0148)	0.0336	40.5

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-01（資料 5.3.1.2-1）表 11-12 から引用

表 2.7.6.1-16 K-924 HD 空腹時単回経口投与時又は朝食後単回経口投与時のエゼチミブ（総エゼチミブ）血漿中薬物動態パラメータ

薬物動態	K-924 HD 空腹時投与				K-924 HD 朝食後投与			
パラメータ	n	Mean(SD)	GeoMean	CV	n	Mean(SD)	GeoMean	CV
Cmax(ng/mL)	14	72.3179(25.8369)	68.1251	35.7	14	86.8169(26.2389)	83.5196	30.2
AUC_{0-t}(ng･h/mL)	14	597.2405(263.4707)	544.4483	44.1	14	614.6084(214.3595)	576.7623	34.9
AUC_{0-inf}(ng･h/mL)	10	701.0203(316.5243)	632.6196	45.2	11	724.9320(250.7598)	682.6867	34.6
tmax(h)	14	1.821(1.419)	1.467	77.9	14	1.982(1.332)	1.702	67.2
$t_{1/2}$(h)	10	16.314(6.141)	14.963	37.6	11	21.579(12.243)	19.121	56.7
MRT_{0-t}(h)	14	16.33(3.81)	15.93	23.3	14	18.83(5.30)	18.09	28.2
MRT_{0-inf}(h)	10	21.96(7.25)	20.87	33.0	11	28.29(14.15)	25.58	50.0
Kel(1/h)	10	0.0525(0.0335)	0.0464	63.8	11	0.0401(0.0173)	0.0362	43.2

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-01（資料 5.3.1.2-1）表 11-13 から引用

表 2.7.6.1-17 FE の評価結果（幾何平均値の比及びその 90%信頼区間）

Analyte		Parameter	Ratio	90% CI lower	90% CI upper
ピタバスタチン	未変化体	Cmax	0.575	0.505	0.656
		AUC_{0-t}	0.910	0.837	0.989
	ラクトン体	Cmax	0.708	0.647	0.774
		AUC_{0-t}	0.919	0.825	1.022
エゼチミブ	非抱合体	Cmax	1.322	0.914	1.912
		AUC_{0-t}	1.022	0.937	1.114
	グルクロン酸抱合体	Cmax	1.222	1.009	1.479
		AUC_{0-t}	1.058	0.932	1.202
	総エゼチミブ	Cmax	1.226	1.005	1.495
		AUC_{0-t}	1.059	0.964	1.164

Ratio: 食後/空腹時、CI: 信頼区間(Confidence interval)

K-924-01（資料 5.3.1.2-1）表 11-14 から引用

2.7.6.1.6 安全性の評価

有害事象は、治験薬が投与された 55 名中 2 名 2 件で認められ、「失神寸前の状態」及び「下痢」であり、いずれも本剤 HD 投与時に認められた。このうち、副作用は「下痢」であった。いずれの有害事象も軽度であり回復した。

また、死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は発生せず、臨床検査値及び生理学的検査の推移に関しても、特記すべき所見は認めなかった。

2.7.6.1.7 結論

2.7.6.1.7.1 BE の評価

単剤併用投与時に対する配合錠投与時のピタバスタチン（未変化体）の Cmax、AUC_{0-t} 及びエゼチミブ（非抱合体）の AUC_{0-t} の幾何平均値の比の 90%信頼区間は、生物学的同等の許容域である 0.80～1.25 の範囲に含まれたが、エゼチミブ（非抱合体）の Cmax の幾何平均値の比（配合錠投与/単剤併用投与）の 90%信頼区間は 0.795～0.981 であり、当該区間の下限は許容域を僅かに下回った。

2.7.6.1.7.2 FE の評価

空腹時投与時に対する食後投与時の、ピタバスタチン（未変化体）及びエゼチミブ（非抱合体）の AUC_{0-t} の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、生物学的同等の許容域である 0.80～1.25 の範囲に含まれたが、Cmax の幾何平均値の比（90%信頼区間）はこの許容域に含まれず、ピタバスタチン（未変化体）及びエゼチミブ（非抱合体）の Cmax の幾何平均値の比（食後投与/空腹時投与）は、それぞれ 0.575 及び 1.322 であった。

2.7.6.1.7.3 安全性の評価

本剤 HD 投与時に 55 名中 2 名で 2 件の有害事象を認めたが、いずれも軽度であり回復した。また、死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は発生せず、臨床検査値及び生理学的検査の推移に関しても、特記すべき所見は認めなかったことから、本治験では安全性上の問題は認められなかった。

2.7.6.2 第 I 相試験（JW-PTZ-101）［資料 5.3.3.4-1］（参考資料）

2.7.6.2.1 試験方法の概要

試験方法の概要を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1 試験方法の概要

<table>
<tr><td colspan="2">治験の標題：健康な男性被験者を対象としてピタバスタチンカルシウム 4 mg とエゼチミブ 10 mg を併用して反復経口投与後、安全性と薬物動態学的特性を評価するためのオープンラベル、無作為化、反復投与、2 群間、単一順序・クロスオーバー臨床試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験責任医師名：[redacted]</td></tr>
<tr><td colspan="2">実施医療機関：[redacted]</td></tr>
<tr><td colspan="2">公表文献：なし</td></tr>
<tr><td>治験実施期間：2 ヵ月
最初の被験者のスクリーニング日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
最後の被験者の最終訪問日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日</td><td>治験の種類：
臨床薬理試験
開発のフェーズ：第 I 相</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験の目的：
健康な男性被験者を対象としてピタバスタチンカルシウム 4 mg とエゼチミブ 10 mg を併用投与したときの安全性と薬物動態を、各薬剤を単独投与したときと比較して、その特性が類似しているかどうかを検討する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験デザイン：
1. 治験デザイン
オープンラベル、無作為化、反復投与、2 群間、単一順序・クロスオーバー臨床試験
1) 合計被験者数：合計 50 名
2) 試験期別投与薬剤
<table>
<tr><th>群</th><th>被験者数</th><th>第 1 期</th><th>第 2 期</th></tr>
<tr><td>A</td><td>20 名</td><td>リバロ®錠</td><td>リバロ®錠+Ezetrol®錠</td></tr>
<tr><td>B</td><td>30 名</td><td>Ezetrol®錠</td><td>Ezetrol®錠+リバロ®錠</td></tr>
</table>
(1) 投与期間
・ A 群：
- 第 1 期：リバロ®錠 4 mg 1 錠、1 日 1 回 4 日間反復投与
- 第 2 期：リバロ®錠 4 mg 1 錠と Ezetrol®錠 10 mg 1 錠を併用し、1 日 1 回 6 日間反復投与
・ B 群：
- 第 1 期：Ezetrol®錠 10 mg 1 錠、1 日 1 回 6 日間反復投与
- 第 2 期：Ezetrol®錠 10 mg 1 錠とリバロ®錠 4 mg 1 錠を併用し、1 日 1 回 4 日間反復投与</td></tr>
<tr><td colspan="2">被験者数（計画時及び解析時）：
計画時：50 名（A 群：20 名、B 群：30 名）
解析時：安全性の解析対象集団 49 名（A 群：20 名、B 群：29 名）
薬物動態的分析の解析対象集団 44 名（A 群：19 名、B 群：25 名）</td></tr>
</table>

2.7.6 個々の試験のまとめ（JW-PTZ-101）

選択基準：

1) スクリーニング検査当時の年齢が 19 歳以上 45 歳以下の健康な男性
2) スクリーニング当時の体重が 50 kg 以上かつ理想体重（ideal body weight）*の ± 20%以内の体重の者
   *理想体重（ideal body weight）=（身長 cm - 100）×0.9
3) 臨床試験期間中に適切に避妊し（ホルモン以外の避妊方法：避妊リング、子宮内避妊用具（IUD）、男性用コンドーム、女性用コンドーム、ペッサリー（passary）、殺精子剤、卵管手術等）、臨床試験期間及び試験終了後 1 ヵ月まで精子を提供しないことに同意した者
4) 本臨床試験に関する詳しい説明を聞いた後、自分の意志で参加を決定し、注意事項を遵守することについて書面で同意した者

2.7.6 個々の試験のまとめ（JW-PTZ-101）

除外基準：

1) 臨床的に有意な意義のある心血管系、呼吸器系、腎臓、内分泌系、血液系、消化器系、中枢神経系、泌尿器系、筋・骨格系、精神科系疾患もしくは悪性腫瘍等の既往歴がある者、現在活動性の疾患を有する者（ただし、完治した既往歴及び現在の健康状態に影響を及ぼさない場合は登録可能である）
2) 治験薬の吸収に影響を与え得る胃腸関係の疾患（クローン病、潰瘍、急性又は慢性膵炎等）や胃腸関係の手術（ただし、単純な盲腸手術や鼠径ヘルニア手術を除く）の既往歴がある者
3) 治験薬や添加剤に対して過敏反応又はその他の薬剤もしくは添加剤に臨床的に有意な意義のある過敏反応の既往歴がある者
4) スクリーニング時に実施される健康診断（既往歴、身体検査、バイタルサイン、12 誘導心電図検査、臨床検査等）を通じて被験者として不適合と判断された者
5) 臨床検査結果のうち以下に該当する数値を示す者
   - 血中 AST 又は ALT > 正常上限値の 1.25 倍
   - 血中 Total bilirubin > 正常上限値の 1.5 倍
   - 血中 CPK >正常上限値の 1.5 倍
   - Total cholesterol > 正常上限値の 1.25 倍
   - MDRD（Modification of Diet in Renal Disease）式を利用した eGFR（estimated Glomerular Filtration Rate） < 60 mL/min/1.73 m^2 である場合
   - 血清検査（HBsAg, Anti-HCV Ab, HIV Ag/Ab, Syphilis reagin test）の結果が陽性
6) 治験薬の主成分、ピーナッツ、大豆又は本剤に含まれる成分に過敏症を有する者
7) ガラクトース不耐性（galactose intolerance）、Lapp 乳糖分解酵素欠乏症（Lapp lactase deficiency）又はグルコース - ガラクトース吸収不良（glucose-galactose malabsorption）等の遺伝的な問題がある者
8) スクリーニング時点で 5 分以上の休憩後、座位で測定した血圧において、収縮期血圧 ≥140 mmHg 又は < 90 mmHg、拡張期血圧 ≥ 90 mmHg 又は < 60 mmHg に該当する数値を示した者
9) 薬物乱用の既往歴がある者
10) 過度なカフェイン及びアルコール摂取、喫煙者（カフェイン：> 5 杯/日、アルコール：> 210 g /週、タバコ：> 10 本/日）
11) 治験薬の投与前 90 日以内に他の臨床試験又は生物学的同等性試験に参加して、投与を受けた経験がある者
12) 治験薬の投与前 30 日以内にバルビツール類医薬品等の医薬品代謝酵素の誘導及び抑制医薬品を服用した者
13) 治験薬の投与前 60 日以内に全血を献血した者、又は治験薬の投与前 30 日以内に血漿を献血した者

14) 治験薬の投与前 7 日以内にグレープフルーツを含む飲食物（例、1 L 以上のグレープフルーツ含有飲料）を摂取した者
15) 治験薬の投与前 14 日以内に医療用医薬品や漢方薬を服用した者、又は治験薬の投与前 7 日以内に一般医薬品又はビタミン製剤を服用した者
16) 入院 24 時間前から退院までの期間中、カフェイン含有飲食物（コーヒー、茶（紅茶、緑茶等）、炭酸飲料、コーヒー、牛乳、滋養強壮剤ドリンク等）を摂取したり、飲酒又は喫煙を禁じることができない者
17) 本臨床試験に影響を与え得る身体的、精神的疾患等の他の事由があるか、又は本臨床試験への参加に適していないと医師が判断した者

治験薬：

1. リバロ®錠 4 mg（ピタバスタチンカルシウム 4 mg）
2. Ezetrol®錠 10 mg（エゼチミブ 10 mg）

投与方法・投与量及び投与期間：

投与方法：

治験責任医師又は治験分担医師が直接投与した。被験者に治験薬を経口投与し、噛まずに飲み込むように指示した。口腔検査で服薬が完了したかを確認した。

投与量及び投与期間：

- A 群：
  - 第 1 期：リバロ®錠 4 mg 1 錠、1 日 1 回 4 日間反復投与
  - 第 2 期：リバロ®錠 4 mg 1 錠と Ezetrol®錠 10 mg 1 錠を併用し、1 日 1 回 6 日間反復投与
- B 群：
  - 第 1 期：Ezetrol®錠 10 mg 1 錠、1 日 1 回 6 日間反復投与
  - 第 2 期：Ezetrol®錠 10 mg 1 錠とリバロ®錠 4 mg 1 錠を併用し、1 日 1 回 4 日間反復投与

評価項目

1. 薬物動態学的評価項目
   - A 群
     主要評価項目：ピタバスタチンの $AUC_{\tau,ss}$ 及び Cmax,ss
     副次要評価項目：ピタバスタチンの tmax,ss 、$t_{1/2}$、CLss/F、Vdss/F、Accumulation index
   - B 群
     主要評価項目：総エゼチミブの $AUC_{\tau,ss}$ 及び Cmax,ss
     副次要評価項目：総エゼチミブの tmax,ss 、$t_{1/2}$ 他
2. 安全性評価項目
   - バイタルサイン、身体検査、12 誘導心電図検査、臨床検査等の項目別結果
   - 有害事象及び副作用の発現症例数並びに評価項目別（発現割合、発現件数）の結果

2.7.6 個々の試験のまとめ（JW-PTZ-101）

統計手法：

1. 人口学的情報
   - 被験者番号を付与された全ての被験者について分析した。
   - 記述統計学的分析：主要な人口学的変数（年齢、体重、身長等）について、群ごとに記述統計量を示した。

2. 薬物動態学的な評価
   - 薬物動態学的評価のための採血を臨床試験計画書に基づいて実施し、試験を終了した後、定量できる薬物の濃度を有している被験者について分析した。
   - 記述統計学的分析：全ての薬物動態学的な評価項目について治験薬の投与方法で記述統計量を示した。
   - 薬物動態学的な比較評価

     - A 群

     主要評価項目について、ピタバスタチン単独投与時及びピタバスタチン、エゼチミブ併用投与時の幾何平均値と、単独比併用投与時の幾何比平均値の比の点推定値及び 90%信頼区間を算出した。

     - B 群

     主要評価項目について、エゼチミブ単独投与時及びエゼチミブ、ピタバスタチン併用投与時の幾何平均値と、単独比併用投与時の幾何平均値の比の点推定値及び 90%信頼区間を算出した。

3. 安全性評価
   - 治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者に対して、安全性評価の分析を行った。
   - 1 回以上の有害事象を経験した被験者数及び百分率を群（単独投与 vs 併用投与）別に分けて記述し、Fisher's exact test を利用して単独投与時と併用投与時の差を検定した。有害事象の重症度、重篤度、治験薬との因果関係について投与群ごとにまとめた。
   - 臨床検査等の安全性評価項目については、投与群ごとに記述統計量を提示し、臨床的に意義のある変動があった症例を記述することとした。投与群の差はないと判断し、統計学的検定を実施しなかった。

2.7.6.2.2 被験者の内訳及び解析したデータセット

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳

本治験での被験者の内訳を表 2.7.6.2-2 及び図 2.7.6.2-1 に示した。

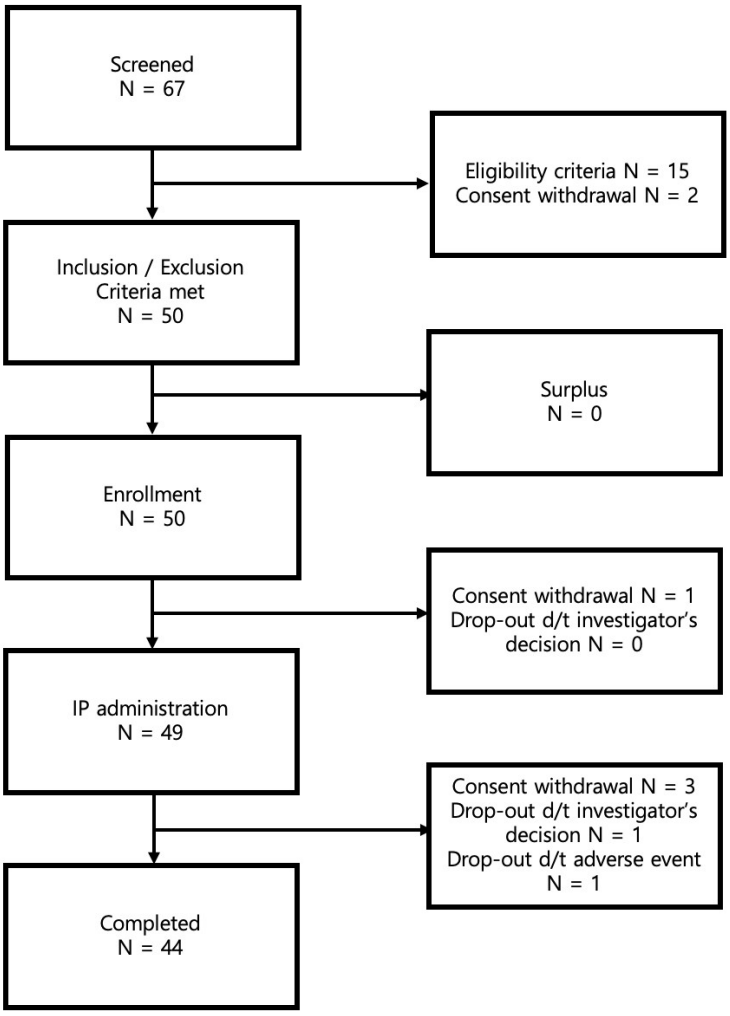
合計 67 名の被験者がスクリーニングに参加し、そのうち臨床試験を行うには不適合と判断された被験者 15 名、被験者番号を付与する前に同意を撤回した被験者 2 名を除いた 50 名が被験者の選択基準及び除外基準を満たし、合計 50 名（A 群 20 名、B 群 30 名）に割付番号を付与した。

そのうち割付番号を付与した後で同意を撤回した被験者 1 名（B 群 1 名）を除いた A 群 20 名、B 群 29 名、合計 49 名を対象に投与を開始した。そのうち A 群 1 名、B 群 2 名が投与中に同意を撤回した。1 名が有害事象で早期脱落し、1 名が医師の判断により早期中断した。その後、A 群 19 名、B 群 25 名、合計 44 名の被験者が全ての投与を完了し、臨床試験を完了した。

表 2.7.6.2-2 被験者の内訳

Description	Total (N)
Screening summary	
Number of volunteers screened	67
Number of subjects enrolled	50
Number of volunteers NOT enrolled	17
Reasons for screening failure	
Eligibility criteria	15
Consent withdrawal	2
Others	0
Subject allocation	
Enrolled	50
Treated	49
Non-treated	1
Completed	44
Drop-out	6
Reason for drop-out	
Consent withdrawal	4
Serious protocol non-compliance	1
Investigators decision related to adverse event	1

JW-PTZ-101（資料 5.3.3.4-1）Table 1 から引用



JW-PTZ-101（資料 5.3.3.4-1）Figure 1 から引用

図 2.7.6.2-1 被験者の内訳

2.7.6.2.2.2 解析したデータセット

薬物動態学的評価は、薬物動態学的採血を全て終え、定量できる薬物の濃度を有している被験者から取得したデータを利用して分析した。したがって、1 回以上投与が行われた 49 名の被験者のうち、臨床試験を完了した被験者 44 名を対象にして薬物動態的分析を行った。

安全性評価は、治験薬を 1 回以上投与された被験者を対象にして分析を行った。

2.7.6.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

本治験の人口統計学的データ及び他の基準値の特性の一覧を表 2.7.6.2-3、表 2.7.6.2-4 に示した。

2.7.6 個々の試験のまとめ（JW-PTZ-101）

人口統計学的データは、臨床試験に参加して割付番号が付与された全ての者を対象とした。年齢は 29.48 ± 6.57 歳、身長は 172.88 ± 5.59 cm、体重は 68.26 ± 7.95 kg だった。バイタルサイン及び臨床検査の結果は全て正常であるか、又は臨床的に問題ない範囲に含まれていた。

表 2.7.6.2-3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（連続変数）

	Unit	Group A N = 20	Group B N = 30	Total N = 50
		Mean ± SD (range)	Mean ± SD (range)	Mean ± SD (range)
Demographics				
Age	years	30.50 ± 5.76 (23 – 43)	28.80 ± 7.07 (19 – 43)	29.48 ± 6.57 (19 – 43)
Height	cm	172.86 ± 5.76 (159.00 – 182.70)	172.90 ± 5.57 (162.90 – 188.10)	172.88 ± 5.59 (159.00 – 188.10)
Weight	kg	67.72 ± 6.94 (57.60 – 81.50)	68.63 ± 8.65 (52.00 – 87.10)	68.26 ± 7.95 (52.00 – 87.10)
Vital sign				
Systolic blood pressure	mmHg	115.90 ± 9.83 (98 – 133)	116.00 ± 7.48 (102 – 133)	115.96 ± 8.40. (98 – 133)
Diastolic blood pressure	mmHg	72.05 ± 7.71 (61 – 84)	73.30 ± 6.76 (60 – 86)	72.80 ± 7.11 (60 – 86)
Pulse rate	bpm	74.20 ± 11.56 (53 – 95)	82.57 ± 9.26 (60 – 99)	79.22 ± 10.94 (53 – 99)
Body temperature	˚C	36.37 ± 0.30 (35.8 – 36.8)	36.41 ± 0.34 (35.9 – 37.0)	36.40 ± 0.32 (35.8 – 37.0)
ECG				
Ventricular rate	bpm	63.65 ± 7.86 (49 – 83)	66.60 ± 10.55 (49 – 96)	65.42 ± 9.59 (49 – 96)
PR interval	msec	157.00 ± 20.88 (120 – 200)	159.33 ± 18.20 (120 – 196)	158.40 ± 19.14 (120 – 200)
QRS	msec	93.00 ± 8.32 (82 – 114)	93.73 ± 9.03 (78 – 116)	93.44± 8.68 (78 – 116)
QT	msec	394.60± 18.91 (356 – 440)	384.53 ± 24.04 (344 – 440)	388.56 ± 22.48 (344 – 440)
QTc	msec	405.00 ± 16.84 (365 – 429)	402.23 ± 22.36 (361 – 450)	403.34 ± 20.19 (361 – 450)

JW-PTZ-101（資料 5.3.3.4-1） Table 2 から引用

表 2.7.6.2-4 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（離散変数）

Variables	Group A N = 20	Group B N = 30	Total N = 50
Medical history			
Number of subjects with no medical history	17(85.00)	28(93.33)	45(90.00)
Number of subjects having clinically NOT significant medical history	3(15.00)	2(6.67)	5(10.00)
Affected organ systems in subjects having medical history			
Blood and lymphatic system disorders	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
Cardiac disorders	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
Congenital, familial and genetic disorders	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
Ear and labyrinth disorders	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
Endocrine disorders	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
Eye disorders	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
Gastrointestinal disorders	1(5.00)	0(0.00)	1(2.00)
General disorders and administration site conditions	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
Hepatobiliary disorders	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
Immune system disorders	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
Infections and infestation	0(0.00)	2(6.67)	2(4.00)
Injury, poisoning and procedural complications	1(5.00)	0(0.00)	1(2.00)
Investigations	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
Metabolism and nutrition disorders	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
Nervous system disorders	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
Product issues	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
Psychiatric disorders	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
Renal and urinary disorders	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
Reproductive system and breast disorders	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1(5.00)	0(0.00)	1(2.00)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
Social circumstances	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
Surgical and medical procedures	1(5.00)	1(3.33)	2(4.00)
Vascular disorders	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
Affected organ systems in subjects having abnormality(ies) in physical examination			
General	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
Nutrition	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
Integumentary system (skin/mucosa)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
Ophthalmologic system (eye, excluding decrease visual acuity)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
Ear, nose, & throat	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
Thyroid	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
Respiratory system	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
Cardiovascular system	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
Abdomen	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
Kidney / Genitourinary system	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
Neuropsychiatry	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
Musculoskeletal system	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
Vertebra / Limb / Any malignancies	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
Peripheral blood supply	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
Lymphatics	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
Others	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)

表 2.7.6.2-4 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（離散変数）（続き）

Variables	Group A N = 20	Group B N = 30	Total N = 50
Lifestyle – Smoking			
Number of smokers (NOT exceeding the amount indicated in exclusion criteria)	14(70.00)	16(53.33)	30(60.00)
Number of non-smokers	6(30.00)	14(46.67)	20(40.00)
Lifestyle - Alcohol consumption			
Number of subjects consuming alcohol (NOT exceeding the amount indicated in exclusion criteria)	12(60.00)	17(56.67)	29(58.00)
Number of subjects NOT consuming alcohol	8(40.00)	13(43.33)	21(42.00)
Lifestyle - Caffeine consumption			
Number of subjects consuming caffeine (NOT exceeding the amount indicated in exclusion criteria)	11(55.00)	20(66.67)	31(62.00)
Number of subjects NOT consuming caffeine	9(45.00)	10(33.33)	19(38.00)

All data are presented as number of subject (proportaion).

JW-PTZ-101（資料 5.3.3.4-1） Table 3 から引用

2.7.6.2.4 薬物動態学的評価

2.7.6.2.4.1 薬物動態の結果及び個々の被験者データ集計

2.7.6.2.4.1.1 薬物動態の統計解析結果

実際に測定された投与後の血漿中濃度の平均値の推移は図 2.7.6.2-2、図 2.7.6.2-3 に、単独投与時と併用投与時の投与群別薬物動態パラメータは表 2.7.6.2-5、表 2.7.6.2-6 に示した。

2.7.6.2.4.1.1.1 薬物動態パラメータの結果

2.7.6.2.4.1.1.1.1 ピタバスタチンの薬物動態パラメータの結果

ピタバスタチンの定常状態における最高血漿中濃度（Cmax,ss）は、単独投与時 78.62 ± 37.07 ng/mL、併用投与時 81.39 ± 43.64 ng/mL であった。定常状態における血漿中濃度時間曲線下面積（$AUC_{\tau,ss}$）は、単独投与時 194.51 ± 80.88 ng・hr/mL、併用投与時 192.94 ± 78.40 ng・hr/mL を示した。

表 2.7.6.2-5 ピタバスタチンの薬物動態パラメータ

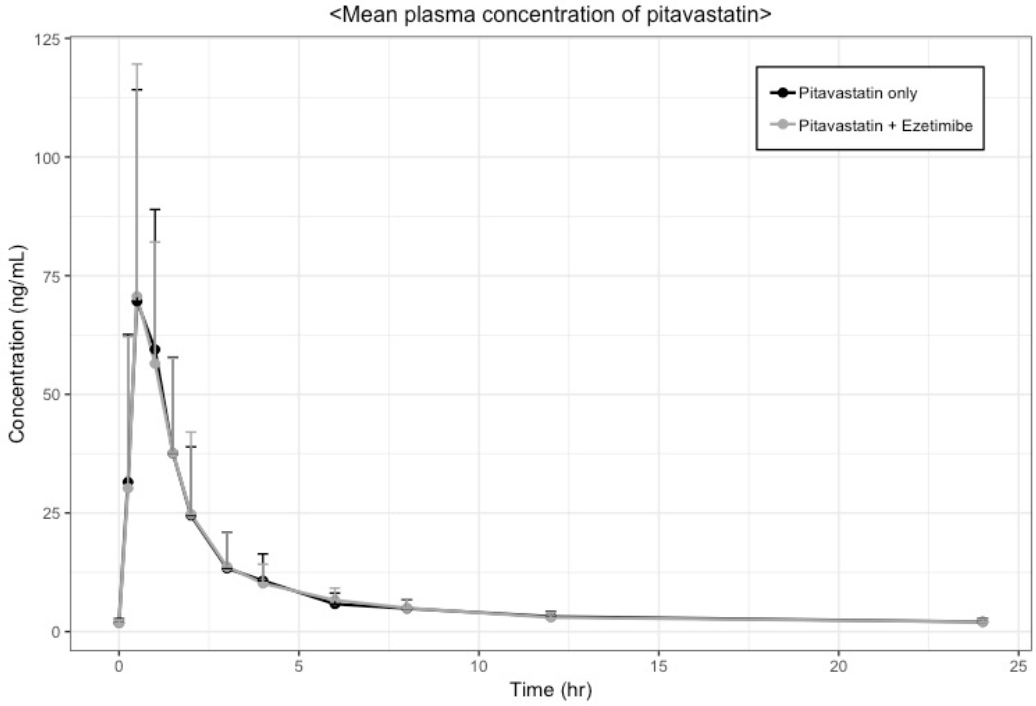
PK Parameters	Pitavastatin			Pitavastatin + Ezetimibe		
	Mean ± SD	Geometric mean	CV[b] (%)	Mean ± SD	Geometric mean	CV[b] (%)
Cmax,ss (ng/mL)	78.62±37.07	70.78	47.15	81.39±43.64	72.45	53.62
$AUC_{\tau,ss}$ (ng·hr/mL)	194.51±80.88	180.34	41.58	192.94±78.40	179.61	40.64
tmax,ss (hr)[a]	0.5 (0.25 –1.5)	-	-	0.5 (0.25 – 1.5)	-	-
$t_{1/2}$ (hr)	14.55±4.31	13.96	29.65	16.73±10.14	14.74	60.59
CLss/F(L/hr)	19.24±7.20	17.95	37.44	18.58±6.86	17.43	36.90
Vdss/F (L)	392.39±162.97	361.50	41.53	426.23±253.13	370.62	59.39

n=19

a: tmax,ss : median (range)

b: CV: Coefficient of variation of arithmetic mean

JW-PTZ-101（資料 5.3.3.4-1） Table 4 から引用



JW-PTZ-101（資料 5.3.3.4-1）Figure 2 から引用

図 2.7.6.2-2 血漿中ピタバスタチン濃度（平均値）の推移

2.7.6.2.4.1.1.1.2 総エゼチミブの薬物動態パラメータの結果

血漿中の総エゼチミブの Cmax,ss は、単独投与時 87.39 ± 46.98 ng/mL、併用投与時 88.48 ± 37.40 ng/mL であった。$AUC_{\tau,ss}$ は、単独投与時 566.81 ± 233.25 ng・hr/mL、併用投与時 642.31 ± 286.45 ng・hr/mL を示した。

表 2.7.6.2-6 総エゼチミブの薬物動態パラメータ

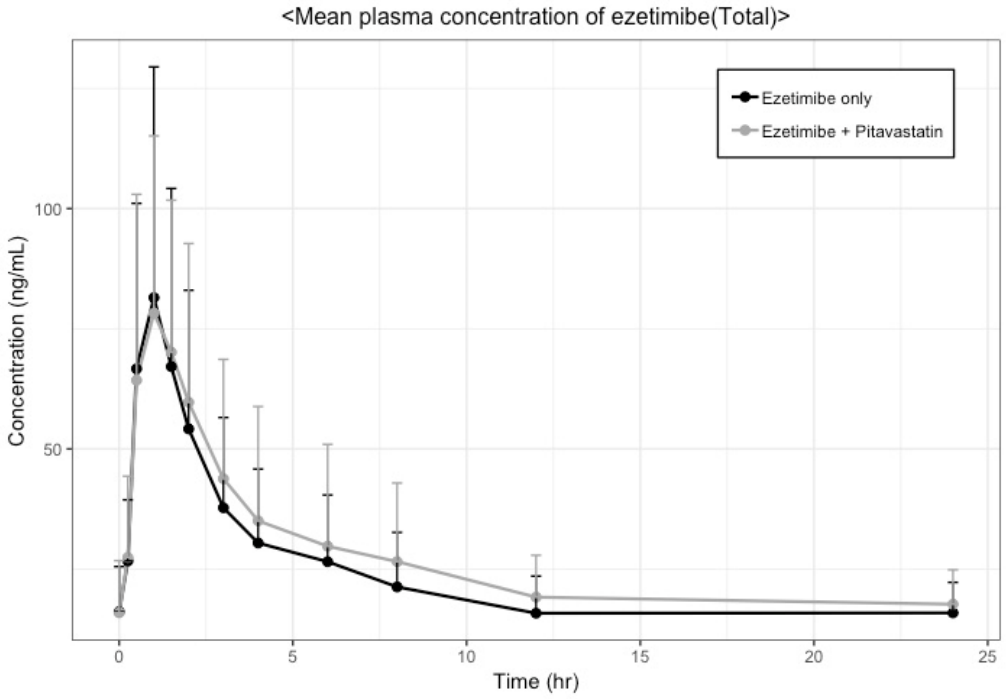
PK Parameters	Ezetimibe			Ezetimibe + Pitavastatin		
	Mean ± SD	Geometric mean	CV[b] (%)	Mean ± SD	Geometric mean	CV[b] (%)
Cmax,ss (ng/mL)	87.39±46.98	76.10	53.76	88.48±37.40	80.53	42.27
$AUC_{\tau,ss}$ (ng·hr/mL)	566.81±233.25	522.81	41.15	642.31±286.45	588.64	44.60
tmax,ss (hr)[a]	1 (0.5 – 4)	-	-	1 (0.5 - 3)	-	-
$t_{1/2}$ (hr)	28.64±16.03	25.10	55.96	28.07±21.66	22.24	77.17

n=25

a: tmax,ss : median (range)

b: CV: Coefficient of variation of arithmetic mean

JW-PTZ-101（資料 5.3.3.4-1）Table 5 から引用・作成



JW-PTZ-101（資料 5.3.3.4-1）Figure 3 から引用

図 2.7.6.2-3 血漿中総エゼチミブ濃度（平均値）の推移

2.7.6.2.4.1.1.2 薬物動態学的解析の比較

2.7.6.2.4.1.1.2.1 ピタバスタチンの薬物動態学的解析の比較

ピタバスタチンの薬物動態学的解析の結果、単独投与に対する併用投与の Cmax,ss の幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）は、1.0236（0.8953-1.1702）で、生物学的同等性の判定基準（0.8-1.25）を満たし、$AUC_{\tau,ss}$ は、0.9959（0.9181-1.0803）で生物学的同等性の判定基準（0.8-1.25）を満たした（表 2.7.6.2-7）。

表 2.7.6.2-7 ピタバスタチン単独投与時に対するピタバスタチン/エゼチミブ併用投与時の Cmax,ss 及び $AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均値の比の点推定値及び 90%信頼区間

Drug	Parameters	Point estimates	90% CI
Pitavastatin	Cmax,ss	1.0236	(0.8953 – 1.1702)
	$AUC_{\tau,ss}$	0.9959	(0.9181 – 1.0803)

n=19

JW-PTZ-101（資料 5.3.3.4-1）Table 7 から引用

2.7.6.2.4.1.1.2.2 総エゼチミブの薬物動態学的解析の比較

総エゼチミブに対する薬物動態学的評価の結果、単独投与に対する併用投与の Cmax,ss の幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）は、1.0582（0.9476 - 1.1817）で同等性の範囲（0.8 - 1.25）を満たし、$AUC_{\tau,ss}$ は、1.1260（1.0567 - 1.1996）で同等性の範囲を満たした（表 2.7.6.2-8）。

表 2.7.6.2-8 エゼチミブ単独投与時に対するピタバスタチン/エゼチミブ併用投与時の Cmax,ss 及び $AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均値の比の点推定値及び 90%信頼区間

Drug	Parameters	Point estimates	90% CI
Ezetimibe	Cmax,ss	1.0582	(0.9476 – 1.1817)
	$AUC_{\tau,ss}$	1.1260	(1.0567 – 1.1996)

n=25

JW-PTZ-101（資料 5.3.3.4-1）Table 8 から引用

2.7.6.2.4.1.2 薬物動態の結論

薬物動態学的評価の結果、ピタバスタチンについては単独投与に比べエゼチミブ併用投与時のピタバスタチンの Cmax,ss 及び $AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均値はそれぞれ 2.36%増加、0.41%減少し、Cmax,ss の 90%信頼区間と $AUC_{\tau,ss}$ の 90%信頼区間は全て 0.8-1.25 に含まれた。エゼチミブの単独投与に比べピタバスタチンと併用投与時の総エゼチミブの Cmax,ss と $AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均値はそれぞれ 5.82%、12.62%増加し、90%信頼区間は全て 0.8-1.25 に含まれた。

2.7.6.2.5 安全性の評価

2.7.6.2.5.1 有害事象の分析

有害事象及び副作用の要約表を表 2.7.6.2-9 及び表 2.7.6.2-10 に、SOC・PT 別の有害事象及び副作用を表 2.7.6.2-11 及び表 2.7.6.2-12 に示した。

治験薬を 1 回以上投与された 49 名（A 群 20 名、B 群 29 名）の被験者の中で重篤な有害事象（SAE）は発現しなかった。49 名の被験者のうち 9 名（18.37%、9/49 名）の被験者から 14 件の有害事象（AE）が発現した。このうち、既存の許可事項等で知られている頻繁な有害事象等を根拠にして判断したとき、治験薬との関連性がある有害事象（副作用、ADR）は、8 名（16.33%、8/49 名）で 9 件発現した。

発現した有害事象の重症度は、全て軽症であったが、副作用（そう痒症）が発現した 1 名は、医師に試験を続けることができないと判断され治験を中止した。

治験薬を投与された全被験者の安全性評価の結果、A 群の場合は単独投与時には 20 名の被験者のうち 0 名（0.00%、0/20 名）の被験者で 0 件、併用投与時には 19 名の被験者のうち 4 名（21.05%、4/19 名）の被験者で 5 件の有害事象（AE）が発現し、有害事象を認めた被験者数は、単独投与時に比べて併用投与時に有意に増加した。（Fisher's exact test：p = 0.0471）。このうち副作用は、単独投与時には 20 名の被験者のうち 0 名（00.00%、0/20 名）の被験者で 0 件、併用投与時には 19 名の被験者のうち 4 名（21.05%、4/19 名）の被験者で 5 件発現しており、副作用を認めた被験者数は、単独投与時と併用投与時に有意な差があった（Fisher's exact test：p = 0.0471）。B 群の場合単独投与時には、29 名の被験者のうち 2 名（6.90%、2/29 名）の被験者で 2 件、併用投与時には 25 名の被験者のうち 3 名（12.00%、3/25 名）の被験者で 7 件の有害事象（AE）が発現し、有害事象を認めた被験者数は、単独投与時と併用投与時に有意な差はなかった（Fisher's exact test：p = 0.6534）。このうち副作用は、単独投与時には 29 名の被験者のうち 2 名（6.90%、2/29 名）の被験者で 2 件、併用投与時には 25 名の被験者のうち 2 名（8.00%、2/25 名）の被験者で 2 件発現しており、副作用を認めた被験者数は、単独投与時と併用投与時に有意な差はなかった（Fisher's exact test：p> .9999）。

発現した副作用は扁桃炎 1 件（A 群：併用投与 1 名）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1 件（A 群：併用投与 1 名）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 件（A 群：併用投与 1 名）、尿中ケトン体 1 件（A 群：併用投与 1 名）、血小板数減少（A 群：併用投与 1 名）、鼻出血 1 件（B 群：単独投与 1 名）、そう痒症 1 件（B 群：単独投与 1 名）、白血球数増加 1 件（B 群：単独投与 1 名）、頭痛 1 件（B 群：併用投与 1 名）であった。

表 2.7.6.2-9 有害事象の要約表 （A 群）

	Pitavastatin N = 20	Pitavastatin + Ezetimibe N = 19	Total N = 20	*p*-value[1]
Number of adverse events	0 (0.00), [0]	4 (21.05), [5]	4 (20.00), [5]	0.0471
Number of adverse drug reactions	0 (0.00), [0]	4 (21.05), [5]	4 (20.00), [5]	0.0471
Number of Serious adverse events	0 (0.00), [0]	0 (0.00), [0]	0(0.00), [0]	-
Number of Serious adverse drug reactions	0 (0.00), [0]	0 (0.00), [0]	0(0.00), [0]	-

MedDRA Ver.20.1

All data are presented as 'Number of subjects (proportion), [Number of events]'

1) Fisher's exact test

JW-PTZ-101（資料 5.3.3.4-1） Table 11 から引用

表 2.7.6.2-10 有害事象の要約表 （B 群）

	Ezetimibe N = 29	Ezetimibe + Pitavastatin N = 25	Total N = 29	*p*-value[1)]
Number of adverse events	2 (6.90), [2]	3 (12.00), [7]	5 (17.24), [9]	0.6534
Number of adverse drug reactions	2 (6.90), [2]	2 (8.00), [2]	4 (13.79), [4]	>.9999
Number of Serious adverse events	0 (0.00), [0]	0 (0.00), [0]	0(0.00), [0]	-
Number of Serious adverse drug Reactions	0 (0.00), [0]	0 (0.00), [0]	0(0.00), [0]	-

MedDRA Ver.20.1

All data are presented as 'Number of subjects (proportion), [Number of events]'

1) Fisher's exact test

JW-PTZ-101（資料 5.3.3.4-1） Table 12 から引用

表 2.7.6.2-11 SOC・PT 別の有害事象及び副作用（A 群）

	Pitavastatin N = 20		Pitavastatin + Ezetimibe N = 19		Total N = 20	
	AEs	ADRs[1]	AEs	ADRs[1]	AEs	ADRs[1]
感染症および寄生虫症	**0(0.00)[0]**	**0(0.00)[0]**	**1(5.26)[1]**	**1(5.26)[1]**	**1(5.00)[1]**	**1(5.00)[1]**
扁桃炎	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	1(5.26) [1]	1(5.26) [1]	1(5.00) [1]	1(5.00) [1]
臨床検査	**0(0.00)[0]**	**0(0.00)[0]**	**4(21.05)[4]**	**4(21.05)[4]**	**4(20.00)[4]**	**4(20.00)[4]**
ヘモグロビン減少	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]
ヘマトクリット減少	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]
赤血球数減少	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]
平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	1(5.26) [1]	1(5.26) [1]	1(5.00) [1]	1(5.00) [1]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	1(5.26) [1]	1(5.26) [1]	1(5.00) [1]	1(5.00) [1]
尿中ケトン体陽性	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	1(5.26) [1]	1(5.26) [1]	1(5.00) [1]	1(5.00) [1]
白血球数増加	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]
血小板数減少	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	1(5.26) [1]	1(5.26) [1]	1(5.00) [1]	1(5.00) [1]
神経系障害	**0(0.00)[0]**	**0(0.00)[0]**	**0(0.00)[0]**	**0(0.00)[0]**	**0(0.00)[0]**	**0(0.00)[0]**
頭痛	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0(0.00)[0]**	**0(0.00)[0]**	**0(0.00)[0]**	**0(0.00)[0]**	**0(0.00)[0]**	**0(0.00)[0]**
鼻出血	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]
皮膚および皮下組織障害	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	**0(0.00)[0]**	**0(0.00)[0]**	**0(0.00)[0]**	**0(0.00)[0]**
そう痒症	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]
Total	**0(0.00)[0]**	**0(0.00)[0]**	**4(21.05)[5]**	**4(21.05)[5]**	**4(20.00)[5]**	**4(20.00)[5]**

MedDRA Ver.20.1

All data are presented as 'Number of subjects (proportion) [Number of events]'

[1)] Adverse event considered to be 'Definitely related', 'Possibly related', 'Probably related', 'Unlikely related', 'Unassessable/unclassifiable' to the investigational products

JW-PTZ-101（資料 5.3.3.4-1）Table 13 から引用

表 2.7.6.2-12 SOC・PT 別の有害事象及び副作用（B 群）

	Ezetimibe N = 29		Ezetimibe + Pitavastatin N = 25		Total N = 29	
	AEs	ADRs[1]	AEs	ADRs[1]	AEs	ADRs[1]
感染症および寄生虫症	**0(0.00)[0]**	**0(0.00)[0]**	**0(0.00)[0]**	**0(0.00)[0]**	**0(0.00)[0]**	**0(0.00)[0]**
扁桃炎	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]
臨床検査	**0(0.00)[0]**	**0(0.00)[0]**	**2(8.00)[6]**	**1(4.00)[1]**	**2(6.90)[6]**	**1(3.45)[1]**
ヘモグロビン減少	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	1(4.00)[1]	0(0.00)[0]	1(3.45)[1]	0(0.00)[0]
ヘマトクリット減少	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	1(4.00)[1]	0(0.00)[0]	1(3.45)[1]	0(0.00)[0]
赤血球数減少	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	1(4.00)[1]	0(0.00)[0]	1(3.45)[1]	0(0.00)[0]
平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	1(4.00)[2]	0(0.00)[0]	1(3.45)[2]	0(0.00)[0]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]
尿中ケトン体陽性	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]
白血球数増加	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	1(4.00)[1]	1(4.00)[1]	1(3.45)[1]	1(3.45)[1]
血小板数減少	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]
神経系障害	**0(0.00)[0]**	**0(0.00)[0]**	**1(4.00)[1]**	**1(4.00)[1]**	**1(3.45)[1]**	**1(3.45)[1]**
頭痛	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	1(4.00)[1]	1(4.00)[1]	1(3.45)[1]	1(3.45)[1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1(3.45)[1]**	**1(3.45)[1]**	**0(0.00)[0]**	**0(0.00)[0]**	**1(3.45)[1]**	**1(3.45)[1]**
鼻出血	1(3.45)[1]	1(3.45)[1]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	1(3.45)[1]	1(3.45)[1]
皮膚および皮下組織障害	**1(3.45)[1]**	**1(3.45)[1]**	**0(0.00)[0]**	**0(0.00)[0]**	**1(3.45)[1]**	**1(3.45)[1]**
そう痒症	1(3.45)[1]	1(3.45)[1]	0(0.00)[0]	0(0.00)[0]	1(3.45)[1]	1(3.45)[1]
Total	**2(6.90)[2]**	**2(6.90)[2]**	**3(12.00)[7]**	**2(8.00)[2]**	**5(17.24)[9]**	**4(13.79)[4]**

MedDRA Ver.20.1

All data are presented as 'Number of subjects (proportion) [Number of events]'

[1)] Adverse event considered to be 'Definitely related', 'Possibly related', 'Probably related', 'Unlikely related', 'Unassessable/unclassifiable' to the investigational products

JW-PTZ-101（資料 5.3.3.4-1）Table 14 から引用

2.7.6.2.5.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の一覧表

治験期間を通じて死亡及び重篤な有害事象/副作用（serious AE / ADR）は認めなかった。

2.7.6.2.5.3 臨床的検査（バイタルサイン、身体検査、臨床検査、12 誘導心電図等）

2.7.6.2.5.3.1 バイタルサイン及び身体検査

49 名の被験者のうち、投与前後に臨床的に意義があると判断された結果はなく、単独投与と併用投与の間に有意な差はないと判断し、統計学的検定は実施しなかった。

2.7.6.2.5.3.2 臨床検査及び 12 誘導心電図

49 名の被験者のうち、投与前後に臨床的に意義があると判断された結果は合計 5 名（A 群：併用投与 4 名、B 群：単独投与 1 名）であった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1

件、血小板数減少 1 件、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1 件、尿中ケトン体陽性 1 件、白血球数増加 1 件だった。単独投与と併用投与の間に臨床的に意味のある差はないと判断し、統計学的検定は実施しなかった。

2.7.6.2.5.4 安全性の結論

A 群の場合、有害事象及び副作用発現の被験者数において、単独投与した場合と併用投与した場合の間に統計学的に有意な差が見られた。ただし、二つの薬剤いずれも単独投与時と併用投与時に主要評価項目が同等の範囲内に該当した。ピタバスタチン単独投与を継続しながら、休薬期なくエゼチミブ併用投与を開始する治験デザインを考慮したとき、ピタバスタチン単独薬剤の長期服用による有害事象の可能性を排除することはできず、エゼチミブ単独薬剤の場合と有害事象の被験者数において有意な差は見られなかったため（Fisher's exact test、p-value＝0.1966）、エゼチミブ単独薬剤による可能性も排除できない。発現した有害事象もその大半が非特異的であり、関連性評価において 5 件の有害事象のうち 3 件（60%）が「薬物との関連性が低い」と判定された。したがって、薬剤の相互作用に起因する有害事象と断定するのは難しいと判断される。B 群の場合、有害事象及び副作用発現の被験者数において、単独投与した場合と併用投与した場合の間に統計学的に有意な差は見られなかった。重症の有害事象及び重篤な有害事象（SAE）等は発現しておらず、大半の検査結果も臨床的に意義のある変化を示しておらず、単独投与時と併用投与時の安全性に臨床的に意味のある差はないと判断した。

2.7.6.2.6 結論

本臨床試験は、ピタバスタチンとエゼチミブの配合剤開発のためにピタバスタチン単独投与時及びエゼチミブを併用投与時のピタバスタチンの薬物動態学的評価とエゼチミブ単独投与及びピタバスタチンを併用投与時のエゼチミブの薬物動態学的評価を行った。そして、各群で安全性を評価した。

薬物動態学的評価の結果、ピタバスタチンについては単独投与に比べエゼチミブと併用投与時でピタバスタチンの Cmax,ss 及び $AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均値は、それぞれ 2.36%増加、0.41%減少し、Cmax,ss の 90%信頼区間と $AUC_{\tau,ss}$ の 90%信頼区間は 0.8-1.25 に含まれた。エゼチミブについては単独投与に比べピタバスタチンと併用投与時のエゼチミブの Cmax,ss と $AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均値はそれぞれ 5.82%、12.62%増加し、90%信頼区間は全て 0.8-1.25 に含まれた。安全性評価の結果、A 群でピタバスタチン単独投与時とエゼチミブを併用投与時の副作用が発現した被験者数に有意な差が見られた（p = 0.0471）。ただし、二つの薬剤いずれも単独投与時と併用投与時に主要評価項目が同等の範囲内に該当し、単独投与を継続しながら、休薬期なく併用投与を開始する治験デザインを考慮したとき、単独薬剤の長期服用による有害事象の可能性を排除することはできないが、エゼチミブ単独投与の場合との間で有意な差が見られなかったため（Fisher's exact test、p-value＝0.1966）、エゼチミブ単独投与による可能性も排

除できない。発現した有害事象も大半が非特異的であり、関連性評価で 5 件の有害事象のうち 3 件（60%）が薬剤との関連性が低いと判定された。したがって、薬剤の相互作用に起因する有害事象と断定するのは難しいと判断される。B 群いずれも単独投与と併用投与における安全性に臨床的に意味のある差は見られなかった。したがって、ピタバスタチンとエゼチミブとの薬物相互作用はないものと判断される。

2.7.6.3 第 III 相検証試験（K-924-02）［資料 5.3.5.1-1］（評価資料）

2.7.6.3.1 試験方法の概要

試験方法の概要を表 2.7.6.3-1 に示した。

表 2.7.6.3-1 試験方法の概要

<table>
<tr><td colspan="2">治験の標題：K-924 第 III 相検証試験
高コレステロール血症患者を対象とした多施設共同、実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験責任医師名：[redacted] ほか計 3 名</td></tr>
<tr><td colspan="2">実施医療機関：医療法人 平心会 大阪治験病院 ほか計 3 医療機関</td></tr>
<tr><td colspan="2">公表文献：なし</td></tr>
<tr><td>治験実施期間：8 ヵ月
最初の被験者の同意取得日　：2020 年 4 月 2 日
最終の被験者の検査･観察終了日　：2020 年 11 月 21 日</td><td>治験の種類：検証的試験
開発のフェーズ：第 III 相</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験の目的：
高コレステロール血症患者を対象に、K-924 LD（以下、本剤 LD）又は K-924 HD（以下、本剤 HD）を 1 日 1 回 1 錠食後に 12 週間経口投与したときの有効性及び安全性について、ピタバスタチン 2 mg 錠又はピタバスタチン 4 mg 錠を対照として比較検討する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験デザイン：
本治験は、高コレステロール血症患者を対象とした多施設共同、実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験である。本治験のデザインの概略を図 2.7.6.3-1 に、検査・観察のスケジュールを表 2.7.6.3-2 に示した。
治験参加の同意を文書で取得後、治験薬投与前 4 日～8 週（56 日）の間にスクリーニング検査を実施し、被験者の適格性を判断した。ピタバスタチンカルシウム水和物/エゼチミブ配合錠（以下、本剤）の有効性に影響する可能性のある併用禁止薬を使用していた場合、同意取得後に当該薬剤を中止し、4 週間以上の Wash out 期間を設けた。Wash out 期間を経過した後にスクリーニング検査を実施した。スクリーニング検査の結果から適格と判定された被験者は、年齢、性別、JAS2017 に基づくカテゴリー分類を割付因子として、動的に決定した割付確率に従い図 2.7.6.3-1 に示すいずれかの群に確率的に割付けられ、治療期 0 週、4 週、8 週及び 12 週の計 4 回来院した。治験薬の投与期間は計 12 週間とし、目標症例数は各群 72 例の計 288 例とした。</td></tr>
<tr><td colspan="2">被験者数（計画時及び解析時）：
計画時：288 名（PS 2 mg 群、PS 4 mg 群、本剤 LD 群及び本剤 HD 群 各 72 名）
解析時：
安全性の解析対象集団 288 名（PS 2 mg 群 72 名、PS 4 mg 群 72 名、本剤 LD 群 72 名及び本剤 HD 群 72 名）
有効性の解析対象集団（FAS）288 名（PS 2 mg 群 72 名、PS 4 mg 群 72 名、本剤 LD 群 72 名及び本剤 HD 群 72 名）</td></tr>
</table>

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-924-02）

選択基準：

(1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の高コレステロール血症患者
(2) スクリーニング検査日の 12 週間以上前より一定の食事療法及び/又は運動療法を実施している者
(3) スクリーニング検査時の LDL-C（Friedewald 式）が動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 に基づくカテゴリー分類において、以下のいずれかを満たす者
- 一次予防の低リスクに該当：LDL-C が 160 mg/dL 以上 220 mg/dL 未満
- 一次予防の中リスクに該当：LDL-C が 140 mg/dL 以上 190 mg/dL 未満
- 一次予防の高リスクに該当：LDL-C が 120 mg/dL 以上 160 mg/dL 未満

除外基準：

(1) ピタバスタチン又はエゼチミブによるミオパチー又は横紋筋融解症の既往を有する者
(2) ピタバスタチン又はエゼチミブへの過敏症の既往歴を有する者
(3) 重篤な肝障害（Child Pugh 分類 B 以上）又は胆道閉塞を有する者
(4) 妊娠中の女性、授乳中の女性、治験期間中に妊娠又は授乳の予定がある女性、又は特定の避妊法を使用しない妊娠可能な女性
(5) スクリーニング検査の CK が基準値上限の 3 倍以上の者
(6) スクリーニング検査の ALT 及び AST が基準値上限の 2 倍以上の者
(7) 1 型糖尿病患者又はスクリーニング検査にて HbA1c 8%以上を呈するコントロール不良の 2 型糖尿病患者
(8) スクリーニング検査にて収縮期血圧 160 mmHg 以上又は拡張期血圧 100 mmHg 以上を呈するコントロール不良の高血圧症患者
(9) スクリーニング検査の eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満の者又は透析患者
(10) NYHA 心機能分類で III 以上の心不全を合併する者
(11) コントロール不良の不整脈患者
(12) コントロール不良の代謝内分泌疾患患者
(13) 冠動脈疾患の既往又は家族性高コレステロール血症患者
(14) 悪性腫瘍を合併する者、又は寛解後再発の可能性が高いと判断される者
(15) スクリーニング検査実施前 4 週以内に 200 mL 以上の全血採血、男性の場合は 12 週以内若しくは女性の場合は 16 週以内に 400 mL 以上の全血採血、又は 2 週以内に成分採血（血漿成分・血小板成分）のいずれかを行った者
(16) 重篤な薬物アレルギー（アナフィラキシーショック等）の既往のある者
(17) 同意取得後、治験期間中に併用禁止薬の投与が必要な者
(18) スクリーニング検査の TG が 400 mg/dL 以上の者
(19) LDL アフェレーシスを施行している者
(20) 吸収不良を有する者又は既往のある者、その他吸収に影響を及ぼすと考えられる消化管の外科的処置（虫垂切除術、ヘルニア治療術等を除く）を受けたことのある者
(21) アルコール依存症又は薬物依存症の者
(22) 治験薬投与前 16 週以内に他の臨床試験に参加し、Placebo 以外の治験薬を投与された者、又は本治験と同時に他の臨床試験に参加する者
(23) 本剤を投与された経験のある者
(24) 治験責任医師又は治験分担医師により不適当と判断された者

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-924-02）

治験薬、ロット番号：
本剤 LD：
1 錠中にピタバスタチンカルシウムを 2.0 mg、エゼチミブを 10 mg 含有する白色フィルムコーティング錠
製造ロット番号：[redacted]、包装ロット番号：[redacted]
本剤 HD：
1 錠中にピタバスタチンカルシウムを 4.0 mg、エゼチミブを 10 mg 含有する白色フィルムコーティング錠
製造ロット番号：[redacted]、包装ロット番号：[redacted]
PS 2 mg：
1 錠中にピタバスタチンカルシウムを 2.0 mg 含有する白色フィルムコーティング錠
製造ロット番号：[redacted]、包装ロット番号：[redacted]
PS 4 mg：
1 錠中にピタバスタチンカルシウムを 4.0 mg 含有する白色フィルムコーティング錠
製造ロット番号：[redacted]、包装ロット番号：[redacted]

投与方法・投与量及び投与期間：
スクリーニング期：治験薬は投与しなかった。
治療期：
以下の薬剤を 1 日 1 回 1 錠食後に経口投与した。なお、治験期間中は可能な限り服用タイミング（朝、昼、夕）を統一した。
- 本剤 LD 群：本剤 LD（ピタバスタチン 2 mg/エゼチミブ 10 mg 含有）
- 本剤 HD 群：本剤 HD（ピタバスタチン 4 mg/エゼチミブ 10 mg 含有）
- PS 2 mg 群：ピタバスタチンカルシウム錠 2 mg
- PS 4 mg 群：ピタバスタチンカルシウム錠 4 mg

投与期間：12 週間

統計手法：

(1) 解析対象集団

1) 有効性の解析対象集団

FAS（Full Analysis Set）：無作為割付され、少なくとも治療期用の治験薬を 1 回は服用し、有効性評価指標（LDL-C 値）について、ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者の集団とした。

2) 安全性の解析対象集団

無作為割付され、少なくとも治療期用の治験薬を 1 回は服薬した被験者の集団とした。

(2) 有効性評価

評価指標：

［脂質関連］

LDL-C（Friedewald 式[*1]及び直接法）、non-HDL-C[*2]、HDL-C（直接法）、TC（Cholesterol）、TG、RLP-C（直接法）、FFA、ApoAI、ApoAII、ApoB、ApoB48、ApoCII、ApoCIII、ApoE、Lathosterol、Sitosterol（Beta-sitosterol）、Campesterol、Lp(a)、リポ蛋白分画（HPLC）

*1: LDL-C = TC - (HDL-C + TG/5)（空腹時採血かつ TG 値が 400 mg/dL 未満の場合に適応）

*2：non-HDL-C = TC - HDL-C

［その他］

hs-CRP、TNF-α、アディポネクチン、尿中アルブミン（クレアチニン比）、L-FABP

評価項目：

［主要評価項目］

治療期 12 週時における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率*

*変化率：（各時点の測定値 - ベースライン値）/ベースライン値

［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について、Mixed model for repeated measurements（以下、MMRM）により本剤 HD 群の PS 4 mg 群に対する優越性、本剤 LD 群の PS 2 mg 群に対する優越性、及び本剤 HD 群の LDL-C のベースラインからの変化率が本剤 LD 群の LDL-C のベースラインからの変化率を下回ることを検討した。このモデルは投与群、時点、投与群と時点との交互作用、割付時の層別因子である JAS2017 に基づくカテゴリー分類を固定効果、LDL-C のベースライン値を共変量とし、無構造の分散共分散構造を用いた。自由度の推定には、Kenward-Roger の方法を用いた。この解析では服薬中止後のデータは利用しなかった。また、開鍵後に本剤 HD 群と本剤 LD 群の比較を副次的解析として追加した。

［副次評価項目 1］

治験終了時の各有効性評価指標のベースラインからの変化率又は変化量

［解析方法］

主要評価項目の解析と同様の解析を行った。評価時点がベースライン及び 12 週のみの評価指標［LDL-C（Friedewald 式及び直接法）、non-HDL-C、HDL-C（直接法）、TC（Cholesterol）、TG 以外］については、共分散分析（以下、ANCOVA）により同様の比較を行った。

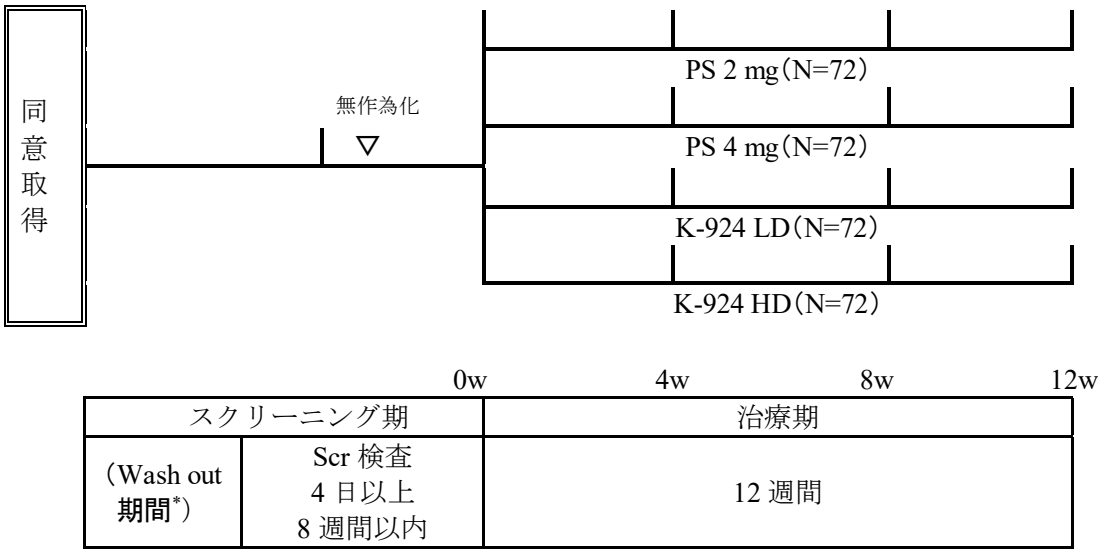
［副次評価項目 2］
治療期 12 週時における LDL-C（Friedewald 式）の脂質管理目標値の到達率
［解析方法］
各群の到達率及びその 95%信頼区間を算出し本剤 LD 群と PS 2 mg 群の到達率の比較及び本剤 HD 群と PS 4 mg 群の到達率の比較を行った。
［副次評価項目 3］
各時点における各有効性評価指標の測定値及びベースラインからの変化率又は変化量
［解析方法］
各群における各時点の基本統計量を算出した。また、ベースラインからの比較を値の性質に応じて 1 標本 t 検定又は Wilcoxon 順位和検定を用いて行った。

(3) 安全性評価
評価指標：
［評価指標 1］
有害事象及び副作用
［評価指標 2］
生理学的検査
体重、BMI[*1]、血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）、脈拍数
臨床検査
［血液学的検査］
白血球数、白血球分画（好中球比、リンパ球比、単球比、好酸球比、好塩基球比）、赤血球数、MCV、MCH、MCHC、網状赤血球比、Hb、Ht、血小板数、フィブリノゲン、APTT、PT（秒、INR）
［血液生化学的検査］
総蛋白、アルブミン、A/G 比、尿素窒素、尿酸、クレアチニン、eGFR[*2]、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、γ-GTP、LDH、ALP、ChE、CK、Na、K、Cl、Ca、P、Fe
［糖関連検査］
グルコース、インスリン、HOMA-R[*3]、グリコアルブミン、HbA1c
［尿検査］
定性（ウロビリノーゲン、潜血、ビリルビン、ケトン体、ブドウ糖、蛋白質、pH）
*1：BMI = 体重（kg）/身長（m）^{2}
*2：eGFR（creat）= 194 ×（血清クレアチニン）$^{-1.094}$ ×（年齢）$^{-0.287}$（女性はこれに× 0.739）
*3：HOMA-R = 空腹時グルコース×空腹時インスリン濃度÷405
評価項目：
［安全性評価項目 1］
治験終了時における治験薬投与後の有害事象及び副作用の発現有無・割合
［解析方法］
Fisher の直接確率検定に基づき、本剤 LD 群と PS 2 mg 群、本剤 HD 群と PS 4 mg 群の発現割合を比較した。また、発現割合の差の 95%信頼区間を求めた。
［安全性評価項目 2］
生理学的検査及び臨床検査のベースラインからの変化率又は変化量
［解析方法］
各時点での変化を Wilcoxon 符号付順位検定にて検討した。ベースライン値と各時点の臨床検査値を投与群ごとに散布図を作成し、群ごとの推移をプロットした。

［安全性評価項目 3］
治療期中に AST、ALT、ALP、CK がカットオフ値を上回った被験者の数
［カットオフ値］
1) 規定来院日において、連続した基準値上限の 3 倍以上の AST 及び/又は ALT の増加
2) 基準値上限の 5 倍以上の AST 及び/又は ALT の増加
3) 基準値上限の 10 倍以上の AST 及び/又は ALT の増加
4) 基準値上限の 2 倍未満の ALP 増加及び基準値上限の 2 倍を超える総ビリルビン増加を伴う、基準値上限の 3 倍以上の AST 及び/又は ALT の増加
5) 基準値上限の 10 倍以上の CK の増加
6) 筋肉症状を伴う、基準値上限の 10 倍以上の CK の増加
［解析方法］
治験薬投与開始前より上記に該当する者を除き、治験薬投与後にカットオフ値を上回った被験者数を群ごとに算出した。
［安全性評価項目 4］
以下の有害事象の発現割合
・ 肝炎
・ 胆嚢
・ 胃腸
・ アレルギー反応又は発疹
［解析方法］
治験薬投与後に認められた有害事象のうち、上記に該当する事象を、群ごとに集計し発現割合を算出した。

(4) 有意水準、信頼係数
有意水準は両側 5%、信頼係数は両側 95%とした。

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-924-02）



PS：ピタバスタチン Scr：スクリーニング検査

*脂質の評価に影響する可能性がある薬剤を服用中の患者が治験に参加する場合、同意取得時に当該薬剤を中止し、4 週以上空けた後、スクリーニング検査を実施した（ただし、プロブコールなど長期にわたって血清脂質に影響を及ぼす前治療薬が投与されている場合には、Wash out しての治験参加を禁止した）。

K-924 LD: ピタバスチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 図 9.1-1 より引用

図 2.7.6.3-1 本治験のデザインの概略

表 2.7.6.3-2 検査・観察スケジュール

	ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ期		治療期[*1]			
来院時点	同意取得	ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ検査	0 週	4 週	8 週	12 週
許容範囲（日）	―	-56～-4	1	16～43	44～71	72～99
同意取得	O					
被験者背景の調査	O	O	O[*4]			
診察・問診		O	O	O	O	O
生理学的検査						
身長		O				
体重、BMI、血圧、脈拍数		O	O	O	O	O
腹囲、12 誘導心電図		O	O			O
血液学的検査 白血球数、白血球分画(好中球比、リンパ球比、単球比、好酸球比、好塩基球比)、赤血球数、MCV、MCH、MCHC、網状赤血球比、Hb、Ht、血小板数、フィブリノゲン、APTT、PT(秒、INR)		O	O	O	O	O
血液生化学的検査 総蛋白、アルブミン、A/G 比、尿素窒素、尿酸、クレアチニン、eGFR、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、γ-GTP、LDH、ALP、ChE、CK、Na、K、Cl、Ca、P、Fe		O	O	O	O	O
脂質関連検査 LDL-C(Friedewald 式及び直接法)、non-HDL-C、HDL-C(直接法)、TC (Cholesterol）、TG		O	O	O	O	O
RLP-C(直接法)、FFA、ApoAI、ApoAII、ApoB、ApoB48、ApoCII、ApoCIII、ApoE、Lathosterol、Sitosterol (Beta-sitosterol）、Campesterol、Lp(a)、リポ蛋白分画(HPLC)[*2]			O			O
糖関連検査 グルコース、インスリン、HOMA-R、グリコアルブミン、HbA1c		O	O	O	O	O
血液特殊検査 hs-CRP、TNF-α、アディポネクチン[*2]			O			O
尿検査 定性(ウロビリノーゲン、潜血、ビリルビン、ケトン体、ブドウ糖、蛋白質、pH)、沈渣(赤血球、白血球、扁平上皮細胞、移行上皮細胞など)		O	O	O	O	O
尿中アルブミン（クレアチニン比）、L-FABP			O			O
妊娠検査[*3]		O				O
有害事象の確認		O	O	O	O	O

*1：中止時は可能な限り 12 週時と同一の観察検査を実施した。

*2：本登録適格と判断された順に、120 名の被験者にて実施した。

*3：該当被験者のみ実施した。

*4：本登録前までに調査し、記録した。

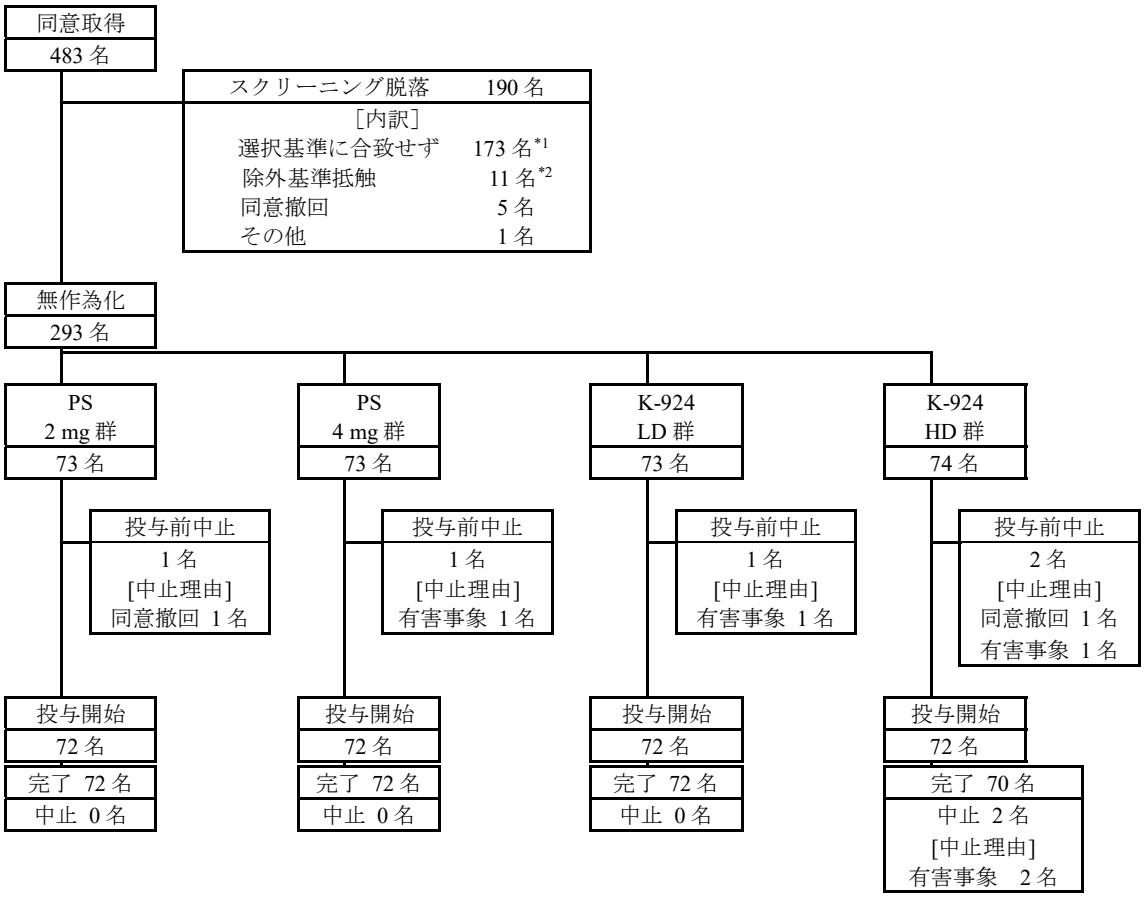
K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 表 9.5-1 より引用

2.7.6.3.2 被験者の内訳及び解析したデータセット

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳

本治験での被験者の内訳を図 2.7.6.3-2 に示した。

本治験では 483 名から同意を取得した。スクリーニング検査の結果 293 名が適格と判断され、いずれかの治療群に無作為に割り付けられた。無作為化された 293 名の被験者（PS 2 mg 群 73 名、PS 4 mg 群 73 名、本剤 LD 群 73 名、本剤 HD 群 74 名）のうち 5 名が治験薬投与前に中止（PS 2 mg 群 1 名、PS 4 mg 群 1 名、本剤 LD 群 1 名、本剤 HD 群 2 名）となり、288 名で治験薬が投与された（PS 2 mg 群 72 名、PS 4 mg 群 72 名、本剤 LD 群 72 名、本剤 HD 群 72 名）。治験薬投与後に本剤 HD 群の 2 名が有害事象の発現で中止となり、治験を完了した被験者は 286 名（PS 2 mg 群 72 名、PS 4 mg 群 72 名、本剤 LD 群 72 名、本剤 HD 群 70 名）であった。



*1：うち 7 名は除外基準にも抵触

*2：除外基準抵触に加え選択基準にも合致していない 7 名は、「選択基準に合致せず」で集計対象としている。

K-924 LD: ピタバスチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 図 10.1-1 より引用

図 2.7.6.3-2 被験者の内訳

2.7.6.3.2.2 解析したデータセット

解析対象被験者の内訳を表 2.7.6.3-3 に示した。

無作為割付された 293 名のうち、治験薬を全く服薬しなかった 5 名（PS 2 mg 群 1 名、PS 4 mg 群 1 名、本剤 LD 群 1 名、本剤 HD 群 2 名）を除外した 288 名（PS 2 mg 群 72 名、PS 4 mg 群 72 名、本剤 LD 群 72 名、本剤 HD 群 72 名）を安全性の解析対象集団とした。治験薬が投与された 288 名は、全例が有効性評価指標（LDL-C）について、ベースラインとベースライン後の測定値を有していたため、全例を有効性の解析対象集団（FAS）とした。

表 2.7.6.3-3 解析対象被験者の内訳（無作為割付された被験者）

解析対象集団		PS 2 mg 群 (N = 73)	PS 4 mg 群 (N = 73)	K-924 LD 群 (N = 73)	K-924 HD 群 (N = 74)
安全性	採用	72	72	72	72
解析対象集団	不採用	1	1	1	2
	投与前中止	1	1	1	2
FAS	採用	72	72	72	72
	不採用	0	0	0	0

N: 無作為割付された被験者数

K-924 LD: ピタバスチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1)表 11.1-1 より引用

2.7.6.3.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

本治験の人口統計学的データ及び他の基準値の特性の一覧を表 2.7.6.3-4 に示した。

FAS の年齢の平均値 ± 標準偏差（以下同様）は 56.1 ± 9.0 歳、体重は 62.52 ± 12.27 kg、BMI は 23.43 ± 3.69 kg/m^2 であった。65 歳以上の被験者の割合は 20.5%、男性の割合は 47.9%、2 型糖尿病の有病率は 11.1%、高血圧症の有病率は 18.4%であった。JAS2017 に基づくカテゴリー分類のうち、高リスクは 23.3%、中リスクは 28.8%、低リスクは 47.9%であった。ベースラインの LDL-C（Friedewald 式）は 166.06 ± 20.19 mg/dL、LDL-C（直接法）は 166.0 ± 19.9 mg/dL、non-HDL-C は 191.1 ± 22.2 mg/dL、HDL-C（直接法）は 58.4 ± 15.7 mg/dL、TC（Cholesterol）は 249.4 ± 25.2 mg/dL、TG は 126.3 ± 67.6 mg/dL であった。

表 2.7.6.3-4 人口統計学的データ及び他の基準値（FAS）

Demographics		PS 2 mg (N = 72)	PS 4 mg (N = 72)	K-924 LD (N = 72)	K-924 HD (N = 72)	Total (N = 288)
Age	Mean(SD)	56.4(9.5)	55.7(8.5)	55.5(9.5)	56.8(8.7)	56.1(9.0)
	Median	56.0	54.0	54.5	56.0	55.0
	Min,Max	29,75	43,73	37,74	27,74	27,75
Age Category	<65	57(79.2)	57(79.2)	57(79.2)	58(80.6)	229(79.5)
	65<=	15(20.8)	15(20.8)	15(20.8)	14(19.4)	59(20.5)
Sex	Male	34(47.2)	34(47.2)	35(48.6)	35(48.6)	138(47.9)
	Female	38(52.8)	38(52.8)	37(51.4)	37(51.4)	150(52.1)
Height (cm), SC	Mean(SD)	163.48(8.60)	162.16(9.32)	163.13(8.72)	163.11(7.64)	162.97(8.56)
	Median	162.60	162.45	163.80	163.50	163.30
	Min,Max	144.9,183.9	142.6,180.2	146.5,182.7	143.5,179.7	142.6,183.9
Waist Circumference (cm), BL	Mean(SD)	85.58(8.81)	85.30(9.81)	86.78(9.99)	86.45(11.00)	86.03(9.90)
	Median	85.78	84.83	84.83	86.73	85.75
	Min,Max	65.8,105.2	61.7,117.7	70.3,114.1	64.6,119.0	61.7,119.0
Weight (kg), BL	Mean(SD)	62.27(11.39)	61.53(12.81)	63.43(12.33)	62.83(12.70)	62.52(12.27)
	Median	63.23	60.90	62.38	63.33	63.00
	Min,Max	42.3,86.8	40.6,102.4	39.7,97.3	38.6,100.6	38.6,102.4
Body Mass Index (kg/m2), BL	Mean(SD)	23.20(3.40)	23.27(3.74)	23.72(3.55)	23.52(4.10)	23.43(3.69)
	Median	22.96	22.79	23.01	23.37	22.97
	Min,Max	16.1,33.2	16.9,35.8	17.7,35.0	15.7,38.6	15.7,38.6
BMI Category	<25	57(79.2)	52(72.2)	50(69.4)	47(65.3)	206(71.5)
	25<=	15(20.8)	20(27.8)	22(30.6)	25(34.7)	82(28.5)

表 2.7.6.3-4 人口統計学的データ及び他の基準値（FAS）（続き）

Demographics		PS 2 mg (N = 72)	PS 4 mg (N = 72)	K-924 LD (N = 72)	K-924 HD (N = 72)	Total (N = 288)
Race	ASIAN	72(100.0)	72(100.0)	72(100.0)	72(100.0)	288(100.0)
Ethnicity	NOT HISPANIC OR LATINO	72(100.0)	72(100.0)	72(100.0)	72(100.0)	288(100.0)
Smoking History	No	64(88.9)	63(87.5)	63(87.5)	64(88.9)	254(88.2)
	Yes	8(11.1)	9(12.5)	9(12.5)	8(11.1)	34(11.8)
Alcohol habit	No	42(58.3)	40(55.6)	37(51.4)	34(47.2)	153(53.1)
	Yes	30(41.7)	32(44.4)	35(48.6)	38(52.8)	135(46.9)
Type2 Diabetes Mellitus	No	65(90.3)	63(87.5)	62(86.1)	66(91.7)	256(88.9)
	Yes	7(9.7)	9(12.5)	10(13.9)	6(8.3)	32(11.1)
Hypertension	No	61(84.7)	63(87.5)	56(77.8)	55(76.4)	235(81.6)
	Yes	11(15.3)	9(12.5)	16(22.2)	17(23.6)	53(18.4)
Metabolic Syndrome	No	54(75.0)	58(80.6)	54(75.0)	50(69.4)	216(75.0)
	Yes	18(25.0)	14(19.4)	18(25.0)	22(30.6)	72(25.0)
Chronic Kidney Disease	No	64(88.9)	67(93.1)	68(94.4)	67(93.1)	266(92.4)
	Yes	8(11.1)	5(6.9)	4(5.6)	5(6.9)	22(7.6)
Background of Liver Disorder	No	64(88.9)	68(94.4)	66(91.7)	67(93.1)	265(92.0)
	Yes	8(11.1)	4(5.6)	6(8.3)	5(6.9)	23(8.0)
Background of Kidney Disorder	No	60(83.3)	63(87.5)	61(84.7)	62(86.1)	246(85.4)
	Yes	12(16.7)	9(12.5)	11(15.3)	10(13.9)	42(14.6)
Risk Category of Arteriosclerosis	Low Risk	34(47.2)	35(48.6)	35(48.6)	34(47.2)	138(47.9)
	Intermediate Risk	22(30.6)	20(27.8)	21(29.2)	20(27.8)	83(28.8)
	High Risk	16(22.2)	17(23.6)	16(22.2)	18(25.0)	67(23.3)
Hyperlipidemia Medication	Statin	5(6.9)	5(6.9)	9(12.5)	7(9.7)	26(9.0)
	Non-Statin	3(4.2)	2(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	5(1.7)
	None	64(88.9)	65(90.3)	63(87.5)	65(90.3)	257(89.2)
LDL Cholesterol Friedewald (mg/dL), BL	Mean(SD)	166.18(19.11)	162.14(21.94)	168.92(19.88)	167.01(19.51)	166.06(20.19)
	Median	166.30	161.20	168.30	166.10	165.50
	Min,Max	121.4,218.9	114.1,219.8	124.2,209.2	124.6,209.1	114.1,219.8
LDL Cholesterol Friedewald (<Med., >=Med.)	<Med.	35(48.6)	40(55.6)	33(45.8)	35(48.6)	143(49.7)
	>=Med.	37(51.4)	32(44.4)	39(54.2)	37(51.4)	145(50.3)
LDL Cholesterol (mg/dL), BL	Mean(SD)	165.5(19.7)	161.8(21.2)	170.1(19.8)	166.6(18.4)	166.0(19.9)
	Median	165.5	159.5	169.3	167.3	165.5
	Min,Max	120,218	116,213	123,214	128,205	116,218
Non-HDL Cholesterol (mg/dL), BL	Mean(SD)	189.6(22.1)	185.8(23.6)	197.5(22.0)	191.3(19.9)	191.1(22.2)
	Median	188.3	186.8	194.8	190.8	190.5
	Min,Max	140,252	138,239	151,252	154,240	138,252
HDL Cholesterol (mg/dL), BL	Mean(SD)	57.3(17.2)	58.8(15.5)	57.7(14.5)	59.7(15.6)	58.4(15.7)
	Median	53.5	58.3	55.0	56.3	56.0
	Min,Max	31,116	35,101	32,106	35,119	31,119
HDL Cholesterol Category	< 40 mg/dL	8(11.1)	5(6.9)	6(8.3)	3(4.2)	22(7.6)
	40 mg/dL <=	64(88.9)	67(93.1)	66(91.7)	69(95.8)	266(92.4)
Cholesterol (mg/dL), BL	Mean(SD)	246.9(26.1)	244.6(26.0)	255.2(23.2)	251.0(24.8)	249.4(25.2)
	Median	244.3	242.0	255.3	252.0	247.8
	Min,Max	194,328	177,309	194,311	192,306	177,328
Triglycerides (mg/dL), BL	Mean(SD)	119.3(71.2)	118.6(57.5)	144.4(75.3)	122.9(63.1)	126.3(67.6)
	Median	103.3	106.5	121.8	106.0	110.3
	Min,Max	40,522	40,310	32,455	45,361	32,522
Triglycerides Category	< 150 mg/dL	57(79.2)	51(70.8)	44(61.1)	55(76.4)	207(71.9)
	150 mg/dL <=	15(20.8)	21(29.2)	28(38.9)	17(23.6)	81(28.1)

表 2.7.6.3-4 人口統計学的データ及び他の基準値（FAS）（続き）

Demographics		PS 2 mg (N = 72)	PS 4 mg (N = 72)	K-924 LD (N = 72)	K-924 HD (N = 72)	Total (N = 288)
Glomerular Filtration Rate, Est, BL	Mean(SD)	69.99(11.22)	72.38(9.63)	71.46(11.37)	70.59(11.28)	71.11(10.88)
	Median	69.88	73.53	71.93	68.75	71.25
	Min,Max	41.1,102.6	50.5,98.9	40.6,91.2	43.1,106.3	40.6,106.3
Glomerular Filtration Rate, Est Category	< 60 mL/min/1.73 m^2	10(13.9)	9(12.5)	10(13.9)	10(13.9)	39(13.5)
	60 mL/min/1.73 m^2 <=	62(86.1)	63(87.5)	62(86.1)	62(86.1)	249(86.5)
Creatinine (mg/dL), BL	Mean(SD)	0.793(0.177)	0.761(0.131)	0.783(0.166)	0.784(0.164)	0.780(0.160)
	Median	0.748	0.755	0.758	0.725	0.753
	Min,Max	0.50,1.57	0.52,1.07	0.52,1.45	0.58,1.38	0.50,1.57
High Sensitivity CRP (mg/dL), W0	Mean(SD)	0.0532(0.0778)	0.0485(0.0638)	0.0508(0.0729)	0.0560(0.0740)	0.0521(0.0720)
	Median	0.0285	0.0245	0.0255	0.0330	0.0280
	Min,Max	0.004,0.500	0.002,0.402	0.004,0.462	0.002,0.418	0.002,0.500
High Sensitivity CRP Category	< 0.1 mg/dL	65(90.3)	64(88.9)	64(88.9)	60(83.3)	253(87.8)
	0.1 mg/dL <=	7(9.7)	8(11.1)	8(11.1)	12(16.7)	35(12.2)
Lathosterol (mg/L), W0	Mean(SD)	3.508(1.542)	3.616(1.570)	3.664(1.720)	3.616(1.403)	3.601(1.556)
	Median	3.245	3.375	3.400	3.590	3.390
	Min,Max	1.07,9.11	1.06,7.14	1.26,8.09	1.06,6.94	1.06,9.11
Lathosterol (<Med., >=Med.)	<Med.	39(54.2)	36(50.0)	36(50.0)	32(44.4)	143(49.7)
	>=Med.	33(45.8)	36(50.0)	36(50.0)	40(55.6)	145(50.3)
Beta-sitosterol (mg/L), W0	Mean(SD)	3.429(1.757)	3.154(1.678)	3.702(2.560)	3.356(1.838)	3.410(1.989)
	Median	2.995	2.635	2.820	2.875	2.810
	Min,Max	1.11,13.10	1.10,9.58	1.18,16.00	1.01,12.70	1.01,16.00
Beta-sitosterol (<Med., >=Med.)	<Med.	34(47.2)	41(56.9)	34(47.2)	33(45.8)	142(49.3)
	>=Med.	38(52.8)	31(43.1)	38(52.8)	39(54.2)	146(50.7)
Campesterol (mg/L), W0	Mean(SD)	6.043(3.121)	5.410(2.802)	6.494(4.403)	5.845(2.994)	5.948(3.394)
	Median	5.280	4.670	5.150	5.470	5.095
	Min,Max	2.08,21.70	1.91,17.10	1.89,27.30	2.14,20.40	1.89,27.30
Campesterol (<Med., >=Med.)	<Med.	31(43.1)	44(61.1)	35(48.6)	34(47.2)	144(50.0)
	>=Med.	41(56.9)	28(38.9)	37(51.4)	38(52.8)	144(50.0)
Glucose (mg/dL), BL	Mean(SD)	103.3(16.1)	103.2(12.7)	105.3(16.9)	102.2(10.9)	103.5(14.3)
	Median	98.5	102.0	100.3	100.5	100.5
	Min,Max	83,169	63,144	85,188	82,131	63,188
Hemoglobin A1C (%), BL	Mean(SD)	5.80(0.51)	5.79(0.48)	5.80(0.52)	5.74(0.49)	5.78(0.50)
	Median	5.70	5.65	5.70	5.65	5.70
	Min,Max	5.2,7.7	5.0,7.7	4.9,7.8	5.0,7.3	4.9,7.8
Systolic Blood Pressure (mmHg), BL	Mean(SD)	114.8(13.5)	113.4(14.8)	116.1(14.5)	112.9(13.8)	114.3(14.1)
	Median	114.5	115.0	115.0	113.0	114.5
	Min,Max	83,142	81,147	85,151	87,151	81,151
Diastolic Blood Pressure (mmHg), BL	Mean(SD)	73.5(10.5)	72.3(9.1)	74.0(9.9)	72.6(9.9)	73.1(9.8)
	Median	74.0	74.0	72.8	72.5	73.5
	Min,Max	46,96	52,91	55,96	49,93	46,96

カテゴリカルデータ: 該当被験者数(%)で表示

SC: スクリーニング検査時、BL: ベースライン、W0: 治療期 0 週時

N: 被験者数

LDL Cholesterol Friedewald: Friedewald 式で算出（ただし、TG が 400 mg/dL 以上の場合は、直接法の値を代入）

LDL Cholesterol: 直接法

K-924 LD: ピタバスチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 表 11.2-1 より引用

2.7.6.3.4 有効性の評価

2.7.6.3.4.1 主要評価項目

主要評価項目である治療期 12 週時における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率について、MMRM により本剤 HD 群の PS 4 mg 群に対する優越性、本剤 LD 群の PS 2 mg 群に対する優越性、及び本剤 HD 群の LDL-C のベースラインからの変化率が本剤 LD 群の LDL-C のベースラインからの変化率を下回ることを検討した。このモデルでは投与群、時点、投与群と時点との交互作用、割付時の層別因子である JAS2017 に基づくカテゴリー分類を固定効果、LDL-C のベースライン値を共変量とし、無構造の分散共分散構造を用いた。自由度の推定には、Kenward-Roger の方法を用いた。MMRM により検討した結果を表 2.7.6.3-5 に、各評価時点の LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率の推移を図 2.7.6.3-3 に示した。

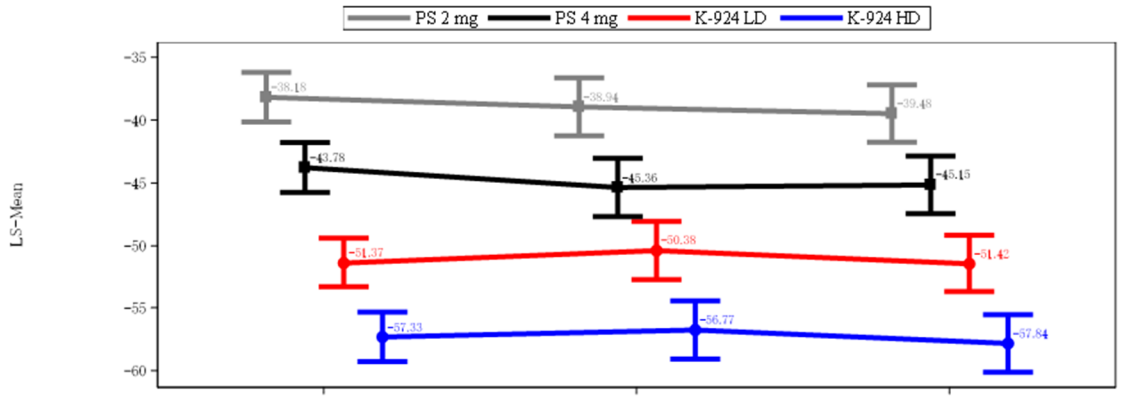
治療期 12 週時における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率について、最小二乗平均の差は本剤 LD 群と PS 2 mg 群で-11.942%（95%CI -15.159%～-8.726% ; p≤0.001）、本剤 HD 群と PS 4 mg 群では-12.690%（95%CI -15.932%～-9.449% ; p ≤ 0.001）であり、いずれも統計学的な有意差が認められた。また、本剤 HD 群の本剤 LD 群との最小二乗平均の差は-6.420%（95%CI -9.642%～-3.197%）であり、本剤 HD 群の変化率は本剤 LD 群の変化率を下回っていた。

各評価時点の、LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率は、治療期 4 週から 12 週まで、全ての投与群でベースラインと比較して統計学的に有意な低下が認められた。

表 2.7.6.3-5 治療期 12 週時の LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率（MMRM）

		PS 2 mg	PS 4 mg	K-924 LD	K-924 HD
Baseline (mg/dL)	Mean(SD)	166.18(19.11)	162.14(21.94)	168.92(19.88)	167.01(19.51)
Week12 (mg/dL)	Mean(SD)	100.24(15.61)	88.73(16.92)	81.48(21.18)	69.99(14.16)
% Change	Mean(SD)	-39.48(8.32)	-44.82(10.77)	-51.67(11.32)	-57.74(9.48)
	LS Means(SE)	-39.481(1.154)	-45.152(1.161)	-51.423(1.157)	-57.843(1.162)
	95%CI	-41.752 , -37.209	-47.439 , -42.866	-53.700 , -49.146	-60.130 , -55.556
Differences of				vs PS 2 mg	vs PS 4 mg
LS Means	Estimate			-11.942	-12.690
	95%CI			-15.159 , -8.726	-15.932 , -9.449
	p-value[a]			0.000**	0.000**
					vs K-924 LD
	Estimate				-6.420
	95%CI				-9.642 , -3.197
	p-value[a]				0.000**[b]

a: Model (MMRM): 投与群、時点、投与群と時点との交互作用、割付時の層別因子である JAS2017 に基づくカテゴリー分類を固定効 LDL-C のベースライン値を共変量とした解析モデル。Week4、Week8 では各群 72 名、Week12 では PS 2 mg 群、PS 4 mg 群、本剤 LD 群は 72 名、本剤 HD 群 70 名の被験者のデータが解析モデルに含まれる。　b: 副次的解析　p-value(** : p ≤ 0.01、* : p ≤ 0.05)
K-924 LD: ピタバスチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠　K-924 HD: ピタバスチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠
K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 表 11.4-1 より引用



Treatment	PS 2 mg	PS 4 mg	K-924 LD	K-924 HD	PS 2 mg	PS 4 mg	K-924 LD	K-924 HD	PS 2 mg	PS 4 mg	K-924 LD	K-924 HD
LS-Mean	-38.180	-43.778	-51.365	-57.329	-38.944	-45.358	-50.376	-56.771	-39.481	-45.152	-51.423	-57.843
Lower Limit of 95%CI	-40.15	-45.76	-53.34	-59.3	-41.25	-47.68	-52.69	-59.08	-41.75	-47.44	-53.7	-60.13
Upper Limit of 95%CI	-36.21	-41.79	-49.39	-55.36	-36.64	-43.04	-48.06	-54.46	-37.21	-42.87	-49.15	-55.56
p-Value (vs. Control)	0.000**	0.000**	0.000**	0.000**	0.000**	0.000**	0.000**	0.000**	0.000**	0.000**	0.000**	0.000**
											0.000**	0.000**

Model (MMRM): 投与群、時点、投与群と時点との交互作用、割付時の層別因子である JAS2017 に基づくカテゴリー分類を固定効果、LDL-C のベースライン値を共変量とした解析モデル。Week4、Week8 では各群 72 名、Week12 では PS 2 mg 群、PS 4 mg 群、本剤 LD 群は 72 名、本剤 HD 群 70 名の被験者のデータが解析モデルに含まれる。

p-value (** : $p \leq 0.01$、* : $p \leq 0.05$)

K-924 LD: ピタバスチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 図 11.4-1 より引用

図 2.7.6.3-3 各評価時点における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率の推移（MMRM）

2.7.6.3.4.2 副次評価項目

2.7.6.3.4.2.1 治験終了時の各有効性評価指標のベースラインからの変化率又は変化量

2.7.6.3.4.2.1.1 脂質関連評価指標（リポ蛋白分画を除く）

治験終了時である治療期 12 週時の脂質関連評価指標（リポ蛋白分画を除く）のベースラインからの変化率について、LDL-C（直接法）、non-HDL-C、HDL-C（直接法）、TC（Cholesterol）、TG の MMRM による検討の結果を表 2.7.6.3-6、その他脂質関連評価指標の ANCOVA による検討の結果を表 2.7.6.3-7 に示した。

LDL-C（直接法）、non-HDL-C 及び TC（Cholesterol）は、本剤 LD 群及び本剤 HD 群はそれぞれ PS 2 mg 群及び PS 4 mg 群に対し、治療期 12 週時のベースラインからの変化率が統計学的に有意に下回り、治療期 4 週から 12 週まで、全ての投与群でベースラインと比較して統計学的に有意な低下が認められた。HDL-C（直接法）は、本剤 LD 群と PS 2 mg 群及び本剤 HD 群と PS 4 mg 群の群間比較で統計学的な有意差は認められず、治療期 4 週から 12 週まで

全ての投与群でベースラインと比較して統計学的に有意な上昇が認められた。TG は、本剤 LD 群は PS 2 mg 群に対し、治療期 12 週時のベースラインからの変化率が統計学的に有意に下回ったが、本剤 HD 群と PS 4 mg 群の群間比較では統計学的な有意差は認められなかった。また、治療期 4 週から 12 週まで、全ての投与群でベースラインと比較して統計学的に有意な低下が認められた。

その他の脂質関連評価指標の治療期 12 週のベースラインからの変化率について、RLP-C（直接法）、ApoB、ApoCII、ApoCIII、ApoE、Lathosterol 及び Lp(a)は全ての投与群で、ApoB48 は本剤 HD 群のみで、Sitosterol（Beta-sitosterol）及び Campesterol は本剤 LD 群及び本剤 HD 群で統計学的に有意なベースラインからの低下を認めた。また、ApoAI は PS 2 mg 群及び本剤 LD 群で、Apo AII は PS 2 mg 群、PS 4 mg 群及び本剤 HD 群で統計学的に有意なベースラインからの上昇を認めた。FFA はいずれの投与群でもベースラインからの有意な変化を認めなかった。

本剤 LD 群で PS 2 mg 群に対し変化率が統計学的に有意に下回った項目は、RLP-C（直接法）、ApoAII、ApoB、ApoB48、ApoCII、ApoCIII、Sitosterol（Beta-sitosterol）及び Campesterol であった。本剤 HD 群で PS 4 mg 群に対し変化率が統計学的に有意に下回った項目は RLP-C（直接法）、ApoB、ApoB48、ApoCII、Sitosterol（Beta-sitosterol）及び Campesterol であった。Lathosterol は本剤 LD 群及び本剤 HD 群でそれぞれ PS 2 mg 群及び PS 4 mg 群に対し、変化率が統計学的に有意に上回った。

表 2.7.6.3-6 治療期 12 週時の脂質関連評価指標のベースラインからの変化率（MMRM）

Treatment	Baseline Mean(SD)	Week12 Mean(SD)	% Change LS Means(SE)	Differences of LS Means	Estimate	95%CI	p-value
LDL Cholesterol (mg/dL)							
PS 2 mg	165.5(19.7)	100.3(16.4)	-39.246 (1.199)	K-924 LD - PS 2 mg	-13.219	-16.568 , -9.870	0.000**
PS 4 mg	161.8(21.2)	87.4(17.4)	-45.756 (1.207)	K-924 HD - PS 4 mg	-13.872	-17.236 , -10.508	0.000**
K-924 LD	170.1(19.8)	80.2(20.5)	-52.465 (1.205)	K-924 HD - K-924 LD	-7.164	-10.513 , -3.814	0.000**
K-924 HD	166.6(18.4)	67.2(15.4)	-59.628 (1.205)				
Non-HDL Cholesterol (mg/dL)							
PS 2 mg	189.6(22.1)	119.4(19.6)	-37.033 (1.118)	K-924 LD - PS 2 mg	-11.105	-14.240 , -7.971	0.000**
PS 4 mg	185.8(23.6)	106.6(19.6)	-42.315 (1.126)	K-924 HD - PS 4 mg	-12.198	-15.332 , -9.064	0.000**
K-924 LD	197.5(22.0)	101.8(21.6)	-48.138 (1.128)	K-924 HD - K-924 LD	-6.374	-9.505 , -3.242	0.000**
K-924 HD	191.3(19.9)	87.1(17.6)	-54.512 (1.124)				
HDL Cholesterol (mg/dL)							
PS 2 mg	57.3(17.2)	60.7(16.9)	6.626(1.241)	K-924 LD - PS 2 mg	2.243	-1.210 , 5.697	0.202
PS 4 mg	58.8(15.5)	61.4(16.3)	5.030(1.241)	K-924 HD - PS 4 mg	1.376	-2.091 , 4.844	0.435
K-924 LD	57.7(14.5)	62.2(14.3)	8.869(1.241)	K-924 HD - K-924 LD	-2.463	-5.933 , 1.007	0.163
K-924 HD	59.7(15.6)	62.7(15.1)	6.406(1.251)				
Cholesterol (mg/dL)							
PS 2 mg	246.9(26.1)	180.1(22.2)	-27.081(0.897)	K-924 LD - PS 2 mg	-8.247	-10.757 , -5.737	0.000**
PS 4 mg	244.6(26.0)	168.0(20.9)	-31.184(0.900)	K-924 HD - PS 4 mg	-9.109	-11.622 , -6.595	0.000**
K-924 LD	255.2(23.2)	164.0(24.7)	-35.328(0.901)	K-924 HD - K-924 LD	-4.965	-7.467 , -2.462	0.000**
K-924 HD	251.0(24.8)	149.8(20.8)	-40.292(0.901)				
Triglycerides (mg/dL)							
PS 2 mg	119.3(71.2)	95.4(44.9)	-15.369(2.720)	K-924 LD - PS 2 mg	-7.863	-15.477 , -0.249	0.043*
PS 4 mg	118.6(57.5)	89.4(41.9)	-21.860(2.721)	K-924 HD - PS 4 mg	-4.154	-11.762 , 3.454	0.283
K-924 LD	144.4(75.3)	103.1(61.4)	-23.232(2.736)	K-924 HD - K-924 LD	-2.782	-10.425 , 4.862	0.474
K-924 HD	122.9(63.1)	85.8(41.5)	-26.014(2.748)				

Model (MMRM): 投与群、時点、投与群と時点との交互作用、割付時の層別因子である JAS2017 に基づくカテゴリー分類を固定効果、LDL-C のベースライン値を共変量とした解析モデル。Week4、Week8 では各群 72 名、Week12 では PS 2 mg 群、PS 4 mg 群、本剤 LD 群は 72 名、本剤 HD 群 70 名の被験者のデータが解析モデルに含まれる。

p-value(**：$p \leq 0.01$、*：$p \leq 0.05$)

K-924 LD: ピタバスチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠　　K-924 HD: ピタバスチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 表 11.4-2 から引用

表 2.7.6.3-7 治療期 12 週時の脂質関連評価指標のベースラインからの変化率（ANCOVA）

Treatment	Baseline		Week12		% Change	Differences of LS Means			
	N	Mean(SD)	N	Mean(SD)	LS Means(SE)		Estimate	95%CI	p-value
RLP Cholesterol (mg/dL)									
PS 2 mg	72	7.61(6.41)	72	3.31(2.01)	-51.063(2.757)	K-924 LD - PS 2 mg	-8.394	-16.099 , -0.688	0.033*
PS 4 mg	72	7.27(3.76)	72	2.83(1.74)	-58.193(2.762)	K-924 HD - PS 4 mg	-12.030	-19.765 , -4.295	0.002**
K-924 LD	72	8.99(5.11)	72	3.44(2.97)	-59.457(2.770)	K-924 HD - K-924 LD	-10.766	-18.512 , -3.020	0.007**
K-924 HD	72	7.92(4.43)	70	2.37(2.00)	-70.223(2.795)				
Free Fatty Acid (mEq/L)									
PS 2 mg	72	0.530(0.204)	72	0.497(0.188)	0.929(4.267)	K-924 LD - PS 2 mg	2.952	-8.942 , 14.846	0.626
PS 4 mg	72	0.540(0.221)	72	0.491(0.232)	-1.266(4.268)	K-924 HD - PS 4 mg	4.854	-7.110 , 16.817	0.425
K-924 LD	72	0.499(0.189)	72	0.495(0.180)	3.881(4.275)	K-924 HD - K-924 LD	-0.294	-12.281 , 11.693	0.962
K-924 HD	72	0.534(0.214)	70	0.488(0.185)	3.587(4.329)				
Apolipoprotein A1 (mg/dL)									
PS 2 mg	71	144.2(25.7)	71	147.3(23.8)	2.406(0.927)	K-924 LD - PS 2 mg	0.478	-2.094 , 3.050	0.715
PS 4 mg	72	145.8(20.2)	72	147.1(22.1)	0.870(0.919)	K-924 HD - PS 4 mg	0.221	-2.358 , 2.800	0.866
K-924 LD	72	148.3(21.2)	72	151.8(21.3)	2.884(0.919)	K-924 HD - K-924 LD	-1.792	-4.369 , 0.784	0.172
K-924 HD	72	148.6(21.6)	70	149.2(20.2)	1.092(0.933)				
Apolipoprotein AII (mg/dL)									
PS 2 mg	71	32.79(5.96)	71	34.83(7.02)	6.200(1.496)	K-924 LD - PS 2 mg	-4.798	-8.964 , -0.632	0.024*
PS 4 mg	72	33.34(5.40)	72	34.94(6.90)	4.773(1.482)	K-924 HD - PS 4 mg	-1.057	-5.211 , 3.098	0.617
K-924 LD	72	34.76(6.22)	72	34.99(7.03)	1.403(1.487)	K-924 HD - K-924 LD	2.314	-1.845 , 6.473	0.274
K-924 HD	72	33.70(6.20)	70	34.77(6.15)	3.717(1.503)				
Apolipoprotein B (mg/dL)									
PS 2 mg	71	107.6(12.7)	71	77.2(11.7)	-28.126(1.158)	K-924 LD - PS 2 mg	-9.760	-12.995 , -6.524	0.000**
PS 4 mg	72	106.0(13.5)	72	70.5(12.6)	-33.508(1.155)	K-924 HD - PS 4 mg	-10.616	-13.847 , -7.386	0.000**
K-924 LD	72	111.7(12.2)	72	68.5(12.4)	-37.886(1.161)	K-924 HD - K-924 LD	-6.239	-9.479 , -2.998	0.000**
K-924 HD	72	107.7(10.5)	70	60.3(11.1)	-44.124(1.166)				
Apolipoprotein B48 (mg/L)									
PS 2 mg	71	7.871(6.110)	70	8.526(7.261)	11.378(5.950)	K-924 LD - PS 2 mg	-20.488	-37.363 , -3.614	0.018*
PS 4 mg	68	8.184(6.159)	68	7.275(6.203)	-0.156(6.034)	K-924 HD - PS 4 mg	-18.372	-35.374 , -1.369	0.034*
K-924 LD	67	9.571(7.628)	66	7.529(5.800)	-9.111(6.148)	K-924 HD - K-924 LD	-9.417	-26.611 , 7.778	0.282
K-924 HD	68	8.059(5.350)	65	5.796(5.131)	-18.527(6.177)				

表 2.7.6.3-7 治療期 12 週時の脂質関連評価指標のベースラインからの変化率（ANCOVA）（続き）

Treatment	Baseline		Week12		% Change	Differences of LS Means			
	N	Mean(SD)	N	Mean(SD)	LS Means(SE)		Estimate	95%CI	p-value
Apolipoprotein C2 (mg/dL)									
PS 2 mg	71	5.28(1.97)	71	4.43(1.63)	-15.235(2.103)	K-924 LD - PS 2 mg	-11.123	-17.023 , -5.224	0.000**
PS 4 mg	72	5.46(2.14)	72	4.53(1.81)	-16.066(2.082)	K-924 HD - PS 4 mg	-13.441	-19.274 , -7.608	0.000**
K-924 LD	72	6.45(3.12)	72	4.40(1.61)	-26.358(2.104)	K-924 HD - K-924 LD	-3.149	-9.016 , 2.718	0.292
K-924 HD	72	5.69(1.81)	70	3.98(1.49)	-29.507(2.109)				
Apolipoprotein CIII (mg/dL)									
PS 2 mg	71	11.24(3.56)	71	9.83(2.81)	-11.462(1.956)	K-924 LD - PS 2 mg	-7.659	-13.124 , -2.194	0.006**
PS 4 mg	72	11.28(3.41)	72	9.59(3.00)	-14.138(1.942)	K-924 HD - PS 4 mg	-3.888	-9.328 , 1.553	0.161
K-924 LD	72	12.63(4.35)	72	9.86(3.05)	-19.121(1.953)	K-924 HD - K-924 LD	1.095	-4.358 , 6.549	0.693
K-924 HD	72	11.73(2.91)	70	9.53(2.61)	-18.025(1.966)				
Apolipoprotein E (mg/dL)									
PS 2 mg	71	3.12(0.86)	71	2.21(0.56)	-28.076(1.745)	K-924 LD - PS 2 mg	-4.227	-9.095 , 0.642	0.089
PS 4 mg	72	3.12(0.84)	72	2.15(0.67)	-30.719(1.733)	K-924 HD - PS 4 mg	-4.131	-8.985 , 0.723	0.095
K-924 LD	72	3.42(1.03)	72	2.23(0.67)	-32.302(1.742)	K-924 HD - K-924 LD	-2.547	-7.425 , 2.330	0.305
K-924 HD	72	3.15(0.88)	70	2.03(0.71)	-34.850(1.756)				
Lathosterol (mg/L)									
PS 2 mg	72	3.508(1.542)	72	1.546(0.721)	-54.850(2.092)	K-924 LD - PS 2 mg	20.698	14.875 , 26.521	0.000**
PS 4 mg	72	3.616(1.570)	72	1.373(0.698)	-60.617(2.090)	K-924 HD - PS 4 mg	13.957	8.095 , 19.819	0.000**
K-924 LD	72	3.664(1.720)	72	2.233(1.122)	-34.152(2.091)	K-924 HD - K-924 LD	-12.508	-18.370 , -6.645	0.000**
K-924 HD	72	3.616(1.403)	70	1.831(0.660)	-46.660(2.121)				
Beta-sitosterol (mg/L)									
PS 2 mg	72	3.429(1.757)	72	3.182(1.509)	-3.186(2.041)	K-924 LD - PS 2 mg	-46.533	-52.220 , -40.846	0.000**
PS 4 mg	72	3.154(1.678)	72	3.025(1.501)	-0.922(2.045)	K-924 HD - PS 4 mg	-50.980	-56.707 , -45.253	0.000**
K-924 LD	72	3.702(2.560)	72	1.839(1.459)	-49.719(2.046)	K-924 HD - K-924 LD	-2.183	-7.915 , 3.549	0.454
K-924 HD	72	3.356(1.838)	70	1.591(0.965)	-51.902(2.070)				
Campesterol (mg/L)									
PS 2 mg	72	6.043(3.121)	72	5.598(2.765)	-3.741(2.076)	K-924 LD - PS 2 mg	-53.154	-58.939 , -47.368	0.000**
PS 4 mg	72	5.410(2.802)	72	5.173(2.546)	-1.970(2.083)	K-924 HD - PS 4 mg	-57.830	-63.658 , -52.001	0.000**
K-924 LD	72	6.494(4.403)	72	2.715(2.080)	-56.895(2.083)	K-924 HD - K-924 LD	-2.905	-8.739 , 2.929	0.328
K-924 HD	72	5.845(2.994)	70	2.322(1.385)	-59.800(2.106)				

表 2.7.6.3-7 治療期 12 週時の脂質関連評価指標のベースラインからの変化率（ANCOVA）（続き）

Treatment	Baseline		Week12		% Change	Differences of LS Means			
	N	Mean(SD)	N	Mean(SD)	LS Means(SE)		Estimate	95%CI	p-value
Lipoprotein-a (mg/dL)									
PS 2 mg	71	18.46(21.22)	71	17.20(22.32)	-15.340(3.681)	K-924 LD - PS 2 mg	-1.243	-11.452 , 8.966	0.811
PS 4 mg	72	17.38(14.33)	72	16.08(15.51)	-13.872(3.655)	K-924 HD - PS 4 mg	5.511	-4.737 , 15.759	0.291
K-924 LD	72	18.75(16.68)	72	17.40(19.11)	-16.582(3.654)	K-924 HD - K-924 LD	8.221	-2.028 , 18.471	0.115
K-924 HD	72	17.84(18.26)	70	17.89(20.52)	-8.361(3.707)				

N: Number of patients in each time point

Model (ANCOVA): Intercept, Baseline LDL-C, Risk Category of Arteriosclerosis, Treatment

P-value(**：$p \leq 0.01$、*：$p \leq 0.05$)

K-924 LD: ピタバスチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 表 11.4-3 より引用

2.7.6.3.4.2.1.2 リポ蛋白分画（HPLC）

治療期 12 週時の主要 4 分画（CM、VLDL、LDL、HDL）のコレステロール、TG、粒子数のベースラインからの変化率について、ANCOVA による検討の結果を表 2.7.6.3-8 に示した。

治療期 12 週時のベースラインからのコレステロール変化率について、CM 分画では、いずれの投与群でもベースラインからの有意な変化を認めず、本剤 LD 群と PS 2 mg 群及び本剤 HD 群と PS 4 mg 群の比較で統計学的な有意差は認められなかった。VLDL 分画及び LDL 分画では、全ての投与群でベースラインと比較して統計学的に有意な低下を認め、本剤 LD 群及び本剤 HD 群はそれぞれ PS 2 mg 群及び PS 4 mg 群に対し、変化率が統計学的に有意に下回った。HDL 分画では、全ての投与群でベースラインと比較して統計学的に有意な上昇を認めたが、本剤 LD 群と PS 2 mg 群及び本剤 HD 群と PS 4 mg 群の比較で統計学的な有意差は認められなかった。

治療期 12 週時のベースラインからの TG 変化率について、CM 分画では、いずれの投与群でもベースラインからの有意な変化を認めず、本剤 HD 群と PS 4 mg 群及び本剤 LD 群と PS 2 mg 群の比較で統計学的な有意差は認められなかった。VLDL 分画及び LDL 分画では、全ての投与群でベースラインと比較して統計学的に有意な低下を認めたが、本剤 LD 群と PS 2 mg 群及び本剤 HD 群と PS 4 mg 群の比較で統計学的な有意差は認められなかった。HDL 分画では、本剤 HD 群のみでベースラインと比較して統計学的に有意な低下を認め、本剤 LD 群と PS 2 mg 群及び本剤 HD 群と PS 4 mg 群の比較で統計学的な有意差は認められなかった。

治療期 12 週時のベースラインからの粒子数変化率について、CM 分画では、いずれの投与群でもベースラインからの有意な変化を認めず、本剤 HD 群と PS 4 mg 群及び本剤 LD 群と PS 2 mg 群の比較で統計学的な有意差は認められなかった。VLDL 分画及び LDL 分画では、いずれの投与群でもベースラインと比較して統計学的に有意な粒子数の減少を認め、本剤 LD 群及び本剤 HD 群はそれぞれ PS 2 mg 群及び PS 4 mg 群に対し、統計学的に有意な減少が認められた。HDL 分画では、PS 2 mg 群のみでベースラインと比較して統計学的に有意な粒子数の増加を認め、本剤 LD 群と PS 2 mg 群及び本剤 HD 群と PS 4 mg 群の比較で統計学的な有意差は認められなかった。

表 2.7.6.3-8 治療期 12 週時のリポ蛋白分画（HPLC）主要 4 分画のベースラインからの変化率（ANCOVA）

	Treatment	Baseline		Week12		% Change	Differences od LS Means			
		N	Mean(SD)	N	Mean(SD)	LS Means(SE)		Estimate	95%CI	p-value
cholesterol (mg/dL)										
CM	PS 2 mg	29	1.732(2.726)	29	0.889(1.137)	1.952(24.421)	K-924 LD - PS 2 mg	-0.681	-68.387 , 67.026	0.984
	PS 4 mg	30	1.691(2.183)	30	0.904(0.917)	17.764(24.001)	K-924 HD - PS 4 mg	-65.282	-134.009 , 3.445	0.062
	K-924 LD	31	2.461(3.585)	31	1.177(1.652)	1.271(23.857)	K-924 HD - K-924 LD	-48.790	-118.014 , 20.435	0.165
	K-924 HD	28	1.057(1.271)	28	0.513(0.688)	-47.519(25.065)				
VLDL	PS 2 mg	29	42.348(14.632)	29	25.018(8.974)	-39.810(3.180)	K-924 LD - PS 2 mg	-13.559	-22.373 , -4.745	0.003**
	PS 4 mg	30	46.214(14.517)	30	23.775(8.936)	-45.272(3.115)	K-924 HD - PS 4 mg	-15.389	-24.297 , -6.480	0.001**
	K-924 LD	31	47.052(15.823)	31	21.415(10.768)	-53.369(3.076)	K-924 HD - K-924 LD	-7.292	-16.162 , 1.579	0.106
	K-924 HD	28	43.198(10.899)	28	16.788(7.173)	-60.661(3.228)				
LDL	PS 2 mg	29	136.546(18.215)	29	88.859(14.095)	-34.228(1.909)	K-924 LD - PS 2 mg	-14.462	-19.728 , -9.196	0.000**
	PS 4 mg	30	132.072(20.225)	30	78.422(12.841)	-40.476(1.885)	K-924 HD - PS 4 mg	-12.486	-17.884 , -7.089	0.000**
	K-924 LD	31	134.935(22.055)	31	68.426(13.606)	-48.690(1.847)	K-924 HD - K-924 LD	-4.272	-9.598 , 1.054	0.115
	K-924 HD	28	139.309(18.596)	28	63.412(15.974)	-52.962(1.950)				
HDL	PS 2 mg	29	53.298(17.045)	29	55.421(15.080)	5.200(2.006)	K-924 LD - PS 2 mg	3.062	-2.473 , 8.596	0.275
	PS 4 mg	30	52.561(15.464)	30	54.379(14.020)	4.238(1.973)	K-924 HD - PS 4 mg	0.870	-4.776 , 6.517	0.761
	K-924 LD	31	54.969(12.190)	31	59.235(13.927)	8.262(1.939)	K-924 HD - K-924 LD	-3.153	-8.736 , 2.430	0.266
	K-924 HD	28	56.870(13.493)	28	58.899(13.242)	5.109(2.046)				
TG (mg/dL)										
CM	PS 2 mg	29	10.296(16.649)	29	6.250(7.698)	37.370(26.852)	K-924 LD - PS 2 mg	-44.717	-119.034 , 29.600	0.2360
	PS 4 mg	30	10.133(13.038)	30	6.731(7.538)	25.259(26.389)	K-924 HD - PS 4 mg	-56.740	-132.297 , 18.818	0.140
	K-924 LD	31	13.709(18.734)	31	7.697(10.105)	-7.347(26.159)	K-924 HD - K-924 LD	-24.134	-99.959 , 51.691	0.530
	K-924 HD	28	6.573(8.513)	28	3.670(4.365)	-31.481(27.528)				
VLDL	PS 2 mg	29	80.226(55.532)	29	61.870(42.450)	-17.492(6.219)	K-924 LD - PS 2 mg	-1.543	-18.848 , 15.763	0.860
	PS 4 mg	30	85.605(59.134)	30	65.892(43.134)	-16.911(6.100)	K-924 HD - PS 4 mg	-16.327	-33.741 , 1.087	0.066
	K-924 LD	31	103.667(63.124)	31	70.491(43.504)	-19.035(6.068)	K-924 HD - K-924 LD	-14.203	-31.676 , 3.270	0.110
	K-924 HD	28	79.148(42.172)	28	49.091(25.067)	-33.238(6.332)				

表 2.7.6.3-8 治療期 12 週時のリポ蛋白分画（HPLC）主要 4 分画のベースラインからの変化率（ANCOVA）（続き）

	Treatment	Baseline		Week12		% Change	Differences od LS Means			
		N	Mean(SD)	N	Mean(SD)	LS Means(SE)		Estimate	95%CI	p-value
TG (mg/dL)										
LDL	PS 2 mg	29	26.009(7.043)	29	21.767(4.890)	-14.749(1.951)	K-924 LD - PS 2 mg	-0.305	-5.704 , 5.093	0.911
	PS 4 mg	30	26.862(8.197)	30	21.924(4.192)	-15.029(1.917)	K-924 HD - PS 4 mg	1.318	-4.169 , 6.804	0.635
	K-924 LD	31	27.650(7.375)	31	22.335(4.776)	-15.055(1.894)	K-924 HD - K-924 LD	1.343	-4.129 , 6.815	0.628
	K-924 HD	28	25.246(4.883)	28	21.806(3.629)	-13.712(1.993)				
HDL	PS 2 mg	29	12.837(4.898)	29	12.525(4.501)	0.451(4.219)	K-924 LD - PS 2 mg	-5.887	-17.553 , 5.779	0.320
	PS 4 mg	30	12.638(3.603)	30	11.903(2.585)	-2.584(4.149)	K-924 HD - PS 4 mg	-10.513	-22.344 , 1.317	0.081
	K-924 LD	31	13.758(5.695)	31	12.409(5.615)	-5.435(4.093)	K-924 HD - K-924 LD	-7.662	-19.429 , 4.104	0.200
	K-924 HD	28	12.981(3.948)	28	10.863(2.997)	-13.098(4.293)				
Particle number (nM)										
CM	PS 2 mg	29	1.054(1.691)	29	0.619(0.761)	24.419(24.439)	K-924 LD - PS 2 mg	-29.043	-96.707 , 38.621	0.397
	PS 4 mg	30	1.035(1.328)	30	0.660(0.721)	23.459(24.018)	K-924 HD - PS 4 mg	-58.416	-127.186 , 10.355	0.095
	K-924 LD	31	1.423(1.959)	31	0.773(1.012)	-4.624(23.823)	K-924 HD - K-924 LD	-30.333	-99.408 , 38.742	0.386
	K-924 HD	28	0.667(0.846)	28	0.362(0.439)	-34.957(25.062)				
VLDL	PS 2 mg	29	150.754(54.215)	29	103.855(40.330)	-30.338(3.260)	K-924 LD - PS 2 mg	-9.607	-18.665 , -0.549	0.038*
	PS 4 mg	30	160.254(49.209)	30	104.496(38.793)	-33.304(3.189)	K-924 HD - PS 4 mg	-13.524	-22.629 , -4.419	0.004**
	K-924 LD	31	171.960(55.669)	31	101.540(43.576)	-39.945(3.164)	K-924 HD - K-924 LD	-6.883	-15.979 , 2.214	0.137
	K-924 HD	28	155.876(40.720)	28	81.781(28.944)	-46.828(3.306)				
LDL	PS 2 mg	29	1683.194(233.567)	29	1131.069(185.764)	-32.132(1.845)	K-924 LD - PS 2 mg	-12.815	-17.903 , -7.728	0.000**
	PS 4 mg	30	1621.855(239.040)	30	1012.716(157.924)	-37.518(1.822)	K-924 HD - PS 4 mg	-11.422	-16.619 , -6.224	0.000**
	K-924 LD	31	1681.204(252.693)	31	913.655(175.218)	-44.947(1.786)	K-924 HD - K-924 LD	-3.993	-9.129 , 1.143	0.126
	K-924 HD	28	1691.676(216.803)	28	846.233(186.028)	-48.940(1.879)				
HDL	PS 2 mg	29	15150.889(2698.507)	29	15608.778(2693.231)	3.187(1.513)	K-924 LD - PS 2 mg	-0.305	-4.503 , 3.893	0.886
	PS 4 mg	30	14987.191(2115.949)	30	15278.452(1981.762)	1.901(1.492)	K-924 HD - PS 4 mg	-2.780	-7.050 , 1.489	0.200
	K-924 LD	31	15900.892(2061.031)	31	16295.104(2374.519)	2.882(1.468)	K-924 HD - K-924 LD	-3.761	-7.964 , 0.442	0.079
	K-924 HD	28	15844.990(1872.456)	28	15632.693(2100.238)	-0.880(1.541)				

N: Number of patients in each time point　　Model (ANCOVA): Intercept, Baseline LDL-C, Risk Category of Arteriosclerosis, Treatment

p-value(**：$p \leq 0.01$、*：$p \leq 0.05$)

K-924 LD: ピタバスチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠　　K-924 HD: ピタバスチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 表 11.4-4 より引用

2.7.6.3.4.2.1.3 その他の有効性評価指標

その他の有効性評価指標である hs-CRP、TNF-α、アディポネクチン、尿中アルブミン（クレアチニン比）、L-FABP の治療期 12 週時のベースラインからの変化率について、ANCOVA による検討の結果を表 2.7.6.3-9 に示した。

その他の有効性評価指標である hs-CRP、TNF-α、アディポネクチン、尿中アルブミン（クレアチニン比）、L-FABP の治療期 12 週のベースラインからの変化率について、TNF-α は PS 2 mg 群及び本剤 LD 群で、アディポネクチンは本剤 HD 群で統計学的に有意なベースラインからの低下を認めた。また、hs-CRP（対数変換値）は PS 2 mg 群、本剤 LD 群及び本剤 HD 群で、尿中アルブミン（クレアチニン比）は本剤 LD 群で、L-FABP は全投与群で統計学的に有意なベースラインからの上昇を認めた。

本剤 LD 群と PS 2 mg 群及び本剤 HD 群と PS 4 mg 群の群間比較で、いずれの項目も統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.3-9 治療期 12 週時のその他有効性評価指標のベースラインからの変化率（ANCOVA）

Treatment	Baseline		Week12		% Change	Differences of LS Means			
	N	Mean(SD)	N	Mean(SD)	LS Means(SE)		Estimate	95%CI	p-value
High Sensitive C Reactive Protein (mg/dL)									
PS 2 mg	72	0.0532(0.0778)	72	0.0488(0.0682)	71.423(23.508)	K-924 LD - PS 2 mg	-65.452	-130.890 , -0.013	0.050*
PS 4 mg	72	0.0485(0.0638)	72	0.0449(0.0576)	16.763(23.514)	K-924 HD - PS 4 mg	-12.636	-78.600 , 53.328	0.706
K-924 LD	72	0.0508(0.0729)	72	0.0454(0.0736)	5.971(23.506)	K-924 HD - K-924 LD	-1.845	-67.793 , 64.104	0.956
K-924 HD	72	0.0560(0.0740)	70	0.0479(0.0889)	4.127(23.855)				
High Sensitive C Reactive Protein (mg/dL), Logarithmic									
PS 2 mg	72	-3.529(1.058)	72	-3.623(1.087)	10.095(4.746)	K-924 LD - PS 2 mg	0.154	-13.062 , 13.371	0.982
PS 4 mg	72	-3.581(1.054)	72	-3.729(1.133)	8.112(4.744)	K-924 HD - PS 4 mg	6.855	-6.450 , 20.159	0.311
K-924 LD	72	-3.646(1.144)	72	-3.856(1.203)	10.249(4.747)	K-924 HD - K-924 LD	4.718	-8.595 , 18.030	0.486
K-924 HD	72	-3.538(1.207)	70	-3.865(1.277)	14.967(4.813)				
Tumor Necrosis Factor (ng/L)									
PS 2 mg	72	5.993(3.161)	72	4.969(1.655)	-7.056(3.225)	K-924 LD - PS 2 mg	-1.537	-10.512 , 7.438	0.736
PS 4 mg	72	5.676(2.721)	72	5.372(1.772)	-0.220(3.224)	K-924 HD - PS 4 mg	-4.136	-13.173 , 4.901	0.368
K-924 LD	72	5.778(1.962)	72	5.106(1.436)	-8.594(3.223)	K-924 HD - K-924 LD	4.238	-4.800 , 13.276	0.357
K-924 HD	72	5.694(2.127)	70	5.293(1.974)	-4.356(3.269)				
Adiponectin (mg/L)									
PS 2 mg	29	10.17(7.59)	29	9.41(6.24)	-4.200(2.293)	K-924 LD - PS 2 mg	0.221	-6.104 , 6.545	0.945
PS 4 mg	30	9.84(8.62)	30	9.53(8.71)	-2.725(2.253)	K-924 HD - PS 4 mg	-4.024	-10.455 , 2.406	0.218
K-924 LD	31	9.89(6.13)	31	9.29(5.43)	-3.979(2.218)	K-924 HD - K-924 LD	-2.770	-9.156 , 3.615	0.392
K-924 HD	28	9.82(6.11)	28	9.00(5.44)	-6.750(2.334)				
Albumin/Creatinine (mg/gCr), Urinalysis									
PS 2 mg	72	9.65(15.45)	72	10.95(19.53)	25.623(28.981)	K-924 LD - PS 2 mg	77.351	-3.317 , 158.020	0.060
PS 4 mg	72	6.78(9.99)	72	7.88(12.60)	46.657(29.042)	K-924 HD - PS 4 mg	-18.103	-99.657 , 63.451	0.662
K-924 LD	72	9.40(21.37)	72	12.35(21.48)	102.974(28.978)	K-924 HD - K-924 LD	-74.420	-155.747 , 6.907	0.073
K-924 HD	72	11.59(28.51)	70	16.74(60.52)	28.554(29.441)				

表 2.7.6.3-9 治療期 12 週時のその他有効性評価指標のベースラインからの変化率（ANCOVA）（続き）

Treatment	Baseline		Week12		% Change	Differences of LS Means			
	N	Mean(SD)	N	Mean(SD)	LS Means(SE)		Estimate	95%CI	p-value
Fatty Acid Binding Protein 1 (ug/L), Urinalysis									
PS 2 mg	72	2.141(1.742)	72	2.776(2.362)	85.617(18.780)	K-924 LD - PS 2 mg	-3.379	-55.794 , 49.035	0.899
PS 4 mg	72	2.187(1.853)	72	3.139(3.696)	77.509(18.774)	K-924 HD - PS 4 mg	10.554	-42.130 , 63.238	0.694
K-924 LD	72	2.878(3.640)	72	3.321(2.832)	82.238(18.797)	K-924 HD - K-924 LD	5.824	-46.767 , 58.416	0.828
K-924 HD	72	2.776(3.715)	70	3.014(2.443)	88.062(19.033)				
Fatty Acid Binding Protein 1Cre (ug/gCr), Urinalysis									
PS 2 mg	72	1.90(1.04)	72	2.34(1.52)	33.592(8.397)	K-924 LD - PS 2 mg	0.933	-22.451 , 24.317	0.937
PS 4 mg	72	1.89(1.28)	72	2.33(1.89)	40.730(8.397)	K-924 HD - PS 4 mg	7.908	-15.636 , 31.452	0.509
K-924 LD	72	2.02(1.48)	72	2.57(2.47)	34.525(8.400)	K-924 HD - K-924 LD	14.113	-9.441 , 37.667	0.239
K-924 HD	72	1.99(1.98)	70	2.38(1.33)	48.638(8.517)				

N: Number of patients in each time point

Model (ANCOVA): Intercept, Baseline LDL-C, Risk Category of Arteriosclerosis, Treatment

P-value(**：$p \leq 0.01$、*：$p \leq 0.05$)

K-924 LD: ピタバスチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1.-1) 表 11.4-5 より引用

2.7.6.3.4.2.2 治療期 12 週時における LDL-C（Friedewald 式）の脂質管理目標値の到達率

治療期 12 週時における LDL-C（Friedewald 式）の脂質管理目標値の到達率（95%信頼区間）を表 2.7.6.3-10 に示した。

治療期 12 週時における LDL-C（Friedewald 式）の脂質管理目標値の到達率は、PS 2 mg 群で 100.0%、PS 4 mg 群で 98.6%、本剤 LD 群で 97.2%、本剤 HD 群で 100.0%であり、本剤 LD 群と PS 2 mg 群及び本剤 HD 群と PS 4 mg 群の群間比較では、統計学的な有意差は認められなかった。

表 2.7.6.3-10 治療期 12 週時における LDL-C（Friedewald 式）の脂質管理目標値の到達率

	PS 2 mg (N=72)	PS 4 mg (N=72)	K-924 LD (N=72)	K-924 HD (N=70)
Number of responders (%)	72(100.0)	71(98.6)	70(97.2)	70(100.0)
95%CI	95.0,100.0	92.5,100.0	90.3,99.7	94.9,100.0
			vs PS 2 mg	vs PS 4 mg
Dif. of %			-2.8	1.4
95%CI			-6.6,1.0	-1.3,4.1
p-value[a]			0.497	1.000

N: 治療期 12 週時の LDL-C（Friedewald 式）を有する被験者数

a: Fisher's exact test

K-924 LD: ピタバスチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 表 11.4-6 より引用

2.7.6.3.5 安全性の評価

2.7.6.3.5.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

無作為割付され、少なくとも治療期用の治験薬を 1 回は服薬した 288 名を安全性の解析対象集団とした。投与群別の内訳は、PS 2 mg 群 72 名、PS 4 mg 群 72 名、本剤 LD 群 72 名、本剤 HD 群 72 名であった。

治験薬投与期間の平均値 ± 標準偏差は、PS 2 mg 群 84.2 ± 3.2 日、PS 4 mg 群 84.1 ± 2.5 日、本剤 LD 群 84.3 ± 2.6 日、本剤 HD 群 83.5 ± 5.0 日であった。

2.7.6.3.5.2 有害事象の分析

有害事象及び副作用の要約表を表 2.7.6.3-11、SOC・PT 別の有害事象を表 2.7.6.3-12、副作用を表 2.7.6.3-13 に示した。

有害事象の発現割合は、PS 2 mg 群 16.7%（12/72 名）、PS 4 mg 群 26.4%（19/72 名）、本剤 LD 群 25.0%（18/72 名）本剤 HD 群 19.4%（14/72 名）であった。本剤 LD 群と PS 2 mg 群及

び本剤 HD 群と PS 4 mg 群の群間比較では、統計学的な有意差を認めなかった。（Fisher の直接確率検定でそれぞれ p = 0.305、p = 0.428）。

副作用の発現割合は、PS 2 mg 群 2.8%（2/72 名）、PS 4 mg 群 6.9%（5/72 名）、本剤 LD 群 5.6%（4/72 名）、本剤 HD 群 6.9%（5/72 名）であった。本剤 LD 群と PS 2 mg 群及び本剤 HD 群と PS 4 mg 群の群間比較では、統計学的な有意差を認めなかった。（Fisher の直接確率検定、でそれぞれ p = 0.681、p = 1.000）。

いずれかの群で 2 名以上に認められた有害事象は、PS 2 mg 群では上咽頭炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血小板数減少、背部痛、発疹、PS 4 mg 群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、尿潜血陽性、本剤 LD 群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、本剤 HD 群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった。また、いずれかの群で 2 名以上に認められた副作用は、PS 4 mg 群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、本剤 HD 群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった。

本治験では、高度の有害事象及び副作用はみられなかった。中等度の有害事象は PS 2 mg 群で 1 名（1.4%）3 件（上腹部痛、嘔吐、冷汗）及び PS 4 mg 群で 1 名（1.4%）1 件（尿路結石）に認められ、中等度の副作用はみられなかった。その他の有害事象及び副作用はすべて軽度であった。

注目する有害事象として、「肝炎」、「胆嚢」、「胃腸」、「アレルギー反応又は発疹」に関連する事象を集計した。「肝炎」に関連する有害事象の発現割合は、PS 2 mg 群で 0%（0/72 名）、PS 4 mg 群で 8.3%（6/72 名）、本剤 LD 群で 5.6%（4/72 名）、本剤 HD 群で 9.7%（7/72 名）、「胆嚢」に関連する有害事象の発現割合は、本剤 HD 群で 1.4%（1/72 名）、その他の群では 0%（0/72 名）、「胃腸」に関連する有害事象の発現割合は、PS 2 mg 群で 1.4%（1/72 名）、PS 4 mg 群で 2.8%（2/72 名）、本剤 LD 群で 1.4%（1/72 名）、本剤 HD 群で 1.4%（1/72 名）、「アレルギー反応又は発疹」に関連する有害事象の発現割合は、PS 2 mg 群で 4.2%（3/72 名）、PS 4 mg 群で 1.4%（1/72 名）、本剤 LD 群で 2.8%（2/72 名）、本剤 HD 群で 1.4%（1/72 名）であり、これらの事象の発現割合は、本剤 LD 群と PS 2 mg 群及び本剤 HD 群と PS 4 mg 群の群間比較では、いずれも統計学的な有意差を認めなかった。

表 2.7.6.3-11 有害事象及び副作用の要約表（安全性の解析対象集団）

	PS 2 mg (N=72)	PS 4 mg (N=72)	K-924 LD (N=72)	K-924 HD (N=72)
Adverse Events	12(16.7) [22]	19(26.4) [25]	18(25.0) [20]	14(19.4) [15]
Adverse Drug Reactions	2(2.8) [2]	5(6.9) [5]	4(5.6) [4]	5(6.9) [5]
Serious Adverse Events	0(0.0) [0]	2(2.8) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
Serious Adverse Drug Reactions	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(2.8) [2]
Adverse Drug Reactions Leading to Study Drug Discontinuation	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]

被験者数（%） [件数]

K-924 LD: ピタバスチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 表 12.2-3 より引用

表 2.7.6.3-12 治療期に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	PS 2 mg (N=72)	PS 4 mg (N=72)	K-924 LD (N=72)	K-924 HD (N=72)
Total Events	12(16.7) [22]	19(26.4) [25]	18(25.0) [20]	14(19.4) [15]
【眼障害】	1(1.4) [1]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
緑内障	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
角膜炎	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【胃腸障害】	2(2.8) [3]	2(2.8) [2]	2(2.8) [2]	1(1.4) [1]
腹痛	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]
上腹部痛	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
齲歯	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
口内炎	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
嘔吐	1(1.4) [1]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
軟便	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
排便障害	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	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(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
疼痛	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
【感染症および寄生虫症】	4(5.6) [4]	1(1.4) [1]	3(4.2) [3]	0(0.0) [0]
虫垂炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
胃腸炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
帯状疱疹	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
麦粒腫	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
上咽頭炎	2(2.8) [2]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
足部白癬	1(1.4) [1]	0(0.0) [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(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
足骨折	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
【臨床検査】	4(5.6) [6]	11(15.3) [13]	7(9.7) [8]	10(13.9) [10]
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0) [0]	4(5.6) [4]	2(2.8) [2]	4(5.6) [4]

表 2.7.6.3-12 治療期に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	PS 2 mg (N=72)	PS 4 mg (N=72)	K-924 LD (N=72)	K-924 HD (N=72)
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(0.0) [0]	1(1.4) [1]	2(2.8) [2]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2(2.8) [2]	3(4.2) [3]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
血中乳酸脱水素酵素増加	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
血中ナトリウム減少	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]
血中尿素増加	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0(0.0) [0]	2(2.8) [2]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
血小板数減少	2(2.8) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
白血球数増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]
尿潜血陽性	0(0.0) [0]	3(4.2) [3]	1(1.4) [1]	1(1.4) [1]
尿中蛋白陽性	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
尿中ケトン体陽性	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
血中アルカリホスファターゼ増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]
【代謝および栄養障害】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]
痛風	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]
【筋骨格系および結合組織障害】	4(5.6) [4]	2(2.8) [2]	3(4.2) [3]	0(0.0) [0]
関節痛	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
関節炎	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
背部痛	3(4.2) [3]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
結節性変形性関節症	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
椎間板突出	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
筋骨格硬直	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	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]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
前立腺癌	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【神経系障害】	0(0.0) [0]	2(2.8) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
頭痛	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
感覚鈍麻	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【腎および尿路障害】	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
尿路結石	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【皮膚および皮下組織障害】	2(2.8) [4]	1(1.4) [2]	2(2.8) [2]	2(2.8) [3]
冷汗	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
接触皮膚炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
湿疹	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
紅斑	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]
そう痒症	1(1.4) [1]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]
発疹	2(2.8) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
そう痒性皮疹	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
掌蹠膿疱症	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]

MedDRA/J Ver. 24.0

N: 安全性解析対象集団の被験者数

被験者数(%) [件数]

K-924 LD: ピタバスチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 表 12.2-1 より引用

表 2.7.6.3-13 治療期中に発現した副作用（安全性解析対象集団）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	PS 2 mg (N=72)	PS 4 mg (N=72)	K-924 LD (N=72)	K-924 HD (N=72)
Total Events	2(2.8) [2]	5(6.9) [5]	4(5.6) [4]	5(6.9) [5]
【胃腸障害】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
排便障害	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
【臨床検査】	2(2.8) [2]	5(6.9) [5]	3(4.2) [3]	5(6.9) [5]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0) [0]	2(2.8) [2]	1(1.4) [1]	4(5.6) [4]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(1.4) [1]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
血中尿素増加	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0(0.0) [0]	2(2.8) [2]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
白血球数増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]
尿中蛋白陽性	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]

MedDRA/J Ver. 24.0

N: 安全性解析対象集団の被験者数

被験者数(%) [件数]

K-924 LD: ピタバスチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 表 12.2-2 より引用

2.7.6.3.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

2.7.6.3.5.3.1 死亡

治験期間を通じて死亡例は認めなかった。

2.7.6.3.5.3.2 その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.3-14 に示した。

その他の重篤な有害事象は 2 名 2 件で、内訳は PS 4 mg 群で 2 名 2 件（尿路結石及び前立腺癌）であり、いずれも治験責任医師等により治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.3-14 その他の重篤な有害事象の一覧

被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名 報告用語	PT[a]	重篤度	程度	発現日[b]	持続期間[c]	処置 治験薬	処置 その他	転帰	因果関係
投与群: PS 4 mg 群											
[redacted]	女 4[redacted]歳	尿路結石（左）	尿路結石	重篤	中等度	20 日	66 日	継続	あり	回復	関連なし
[redacted]	男 6[redacted]歳	前立腺癌	前立腺癌	重篤	軽度	8 日	終了時継続	継続	なし	未回復	関連なし

a: MedDRA/J Ver. 24.0

b: 投与開始日を 1 日目として起算

c: 発現日を 1 日目として転帰確認日までの期間を算出

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 表 12.3-1 より引用

2.7.6.3.5.3.3 他の重要な有害事象

本治験では、治験薬の投与を中止した有害事象を重要な有害事象とした。治験薬を中止した有害事象一覧を表 2.7.6.3-15 に示した。

重要な有害事象は 2 名 2 件で、内訳は本剤 HD 群で 2 名 2 件（掌蹠膿疱症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）であり、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加のみ治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判断された。

表 2.7.6.3-15 治験薬を中止した有害事象の一覧

被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名 報告用語	有害事象名 PT [a]	重篤度	程度	発現日 [b]	持続期間 [c]	処置 治験薬	処置 その他	転帰	因果関係
投与群: K-924 HD 群											
[redacted]	女 5[redacted] 歳	ALT 上昇	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	非重篤	軽度	57 日	36 日	中止	なし	回復	関連あり
[redacted]	女 4[redacted] 歳	掌蹠膿疱症の悪化	掌蹠膿疱症	非重篤	軽度	3 日	終了時継続	中止	あり	未回復	関連なし

a: MedDRA/J Ver. 24.0

b: 投与開始日を 1 日目として起算

c: 発現日を 1 日目として転帰確認日までの期間を算出

K-924 HD: ピタバスチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 表 12.3-2 より引用

2.7.6.3.5.4 死亡、その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述

2.7.6.3.5.4.1 その他の重篤な有害事象

治療期に発現した重篤な有害事象 2 名 2 件の概要を以下に叙述した。

(1) 尿路結石

被験者識別コード：[redacted]

投与群：PS 4 mg 群（ピタバスタチン 4 mg/日）

性別：女性、年齢（歳）[*1]：4[redacted]

既往歴：なし、合併症：便秘症

有害事象名（基本語）[*2]：尿路結石

重篤度：重篤、程度：中等度

発現時期（day）[*3]：20、持続期間（day）[*4]：66、転帰：回復

治験薬との関連性：関連なし

治験薬投与に関する処置：継続、有害事象に対する他の処置：あり

前治療薬：なし

併用薬[*5]：ビサコジル錠 5 mg
その他の有害事象：なし

経緯：

20[redacted]　本治験への参加同意を取得し、スクリーニング期を開始した。
20[redacted]　治験薬の投与を開始した。
20[redacted]　0 時過ぎ左下腹部痛が出現し、痛みが持続するため 2 時頃救急車で他院へ搬送された。腹部 CT と超音波検査にて尿管膀胱移行部（左）に 3 mm の結石が一つ認められ、尿路結石（左）と診断された。入院し、点滴と坐薬にて治療し、痛みが軽快したため同日 14 時退院となった。
入院以降の本事象に対する使用薬剤は次のとおり。
・ソリューゲン F 注（1 回のみ・1 回 1000 mL、20[redacted]）
・アセリオ静注液（1 回のみ・1 回 50 mL、20[redacted]）
・チアトンカプセル 10 mg（1 日 3 回毎食後・1 回 10 mg、20[redacted]～20[redacted]）
・ジクロフェナクナトリウム坐剤 50 mg（頓用・1 回 50 mg、20[redacted]）
20[redacted]　他院再診にて腹部 X 線検査を実施した。結石の有無は不明であるが、自排の可能性もあるため、痛みが強くなった際に再度受診をするよう指示があった。
20[redacted]　治療期 4 週のため来院し、痛みは軽快したが、継続しているとのことであった。
20[redacted]　他院主治医より、診療情報提供書及び電話確認にて情報を入手した。
20[redacted]　治療期 8 週のため来院し、症状著変なく、継続しているとのことであった。
20[redacted]　左下腹部痛が消失した。
20[redacted]　治療期 12 週のため来院し、自覚症状はないとのことであった。
20[redacted]　治療期 12 週時の臨床検査結果にて、尿潜血（±）、尿沈渣（赤血球）1 未満/HPF であり、自覚症状がないことより回復と判断した。

因果関係判定の治験責任医師等の見解：
治験薬との関連性については、尿路結石は 30～50 代に好発し、季節的要因として夏期に多く発症することが知られていることより偶発事象と判断し、「治験薬との関連性はなし」と判断した。

因果関係判定根拠に関する依頼者の見解：
「入院又は入院期間の延長」のため、重篤と考える。治験薬との関連性は、「関連なし」と考える（尿路結石の発生が多くなる夏季に発現していることや年齢が好発する 50 歳代に近いこと、また、ゼチーア、リバロのインタビューフォームに副作用として尿路結石の記載がないことから本剤の因果関係はないと考える。）

*1: 同意取得時
*2: MedDRA/J version 24.0
*3: 投与開始日を 1 日目として起算
*4: 発現日を 1 日目として転帰確認日までの期間を算出
*5: 有害事象発現までに使用していた薬剤のみ記載

(2)　前立腺癌

被験者識別コード：[redacted]
投与群：PS 4 mg 群（ピタバスタチン 4 mg/日）
性別：男性、年齢（歳）*1：6[redacted]
既往歴：なし、合併症：低 HDL コレステロール血症

有害事象名（基本語）*2：前立腺癌
重篤度：重篤、程度：軽度
発現時期（day）*3：8、持続期間（day）*4：終了時継続、転帰：未回復
治験薬との関連性：関連なし
治験薬投与に関する処置：継続、有害事象に対する他の処置：なし
前治療薬：なし、併用薬*5：なし
その他の有害事象：なし

経緯：

20[redacted]	他院の血液検査にて PSA の値が 4.392 ng/mL であることを確認した。
20[redacted]	本治験への参加同意を取得し、スクリーニング期を開始した。
20[redacted]	治療期を開始した。
20[redacted]	他院泌尿器科に検査入院し、経直腸的前立腺針生検を受け、adenocarcinoma Gleason score 3 + 3 を認めた。
20[redacted]	退院した。
20[redacted]	骨シンチグラム（全身）にて明らかな転移を認めなかった。
20[redacted]	CT 検査（躯幹）にて明らかな転移を認めなかった。
20[redacted]	治療期 4 週にて来院し、上述の生検及び画像検査を受けた旨、被験者本人から申告があった。また同日午後に他院泌尿器科を受診し、検査結果の説明を受けた旨、被験者本人から電話で連絡を受けた。
20[redacted]	生検及び画像検査を行った他院より情報提供書を入手した。 前立腺癌 T1cN0M0 超低リスクのため経過観察の方針であり、治験継続は可と判断された。
20[redacted]	治験薬の投与を終了した。
20[redacted]	治療期 12 週にて来院し、前立腺癌は、他院管理下にて治療をせずに経過観察中であり、実施医療機関での追跡は不要と判断された。

因果関係判定の治験責任医師等の見解：
治験参加前より PSA 上昇傾向を認め、治療期開始 1 週間後の検査で診断された前立腺癌である。時間的関係から判断し、「治験薬との関連性はなし」と判断した。

因果関係判定根拠に関する依頼者の見解：
前立腺癌の症例は、医学的に重要な事象であり重篤と考える。被験者は 6[redacted] 歳の男性で前立腺癌が好発する年代であること、治験薬投与前に PSA 上昇が確認されていること、そして、治験薬投与開始 1 週間後の生検にて確認されて時間的関係がないことから、有害事象と治験薬との関連性はないと考える。

*1: 同意取得時
*2: MedDRA/J version 24.0
*3: 投与開始日を 1 日目として起算
*4: 発現日を 1 日目として転帰確認日までの期間を算出
*5: 有害事象発現までに使用していた薬剤のみ記載

2.7.6.3.5.4.2 他の重要な有害事象

治験薬の投与を中止した有害事象は 2 名 2 件で、内訳は本剤 HD 群で 2 名 2 件（掌蹠膿疱症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）であった。

(1) 掌蹠膿疱症
被験者識別コード：[redacted]、年齢：4[redacted] 歳、性別：女性
当該被験者は、合併症に掌蹠膿疱症を有しており、投与 3 日目に悪化（軽度、非重篤）を認め、投与 6 日目から薬物治療、休薬を開始した。投与 11 日目より治験薬投与を再開するが、その後も症状の継続を認め、投与 56 日目に有害事象の治療を優先するため、被験者本人の希望にて治験薬投与中止となった。治験薬投与後に発現した事象であるが終了後も改善みられずむしろ悪化していることから、最終的に治験薬との因果関係はなしと判断された。

(2) アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
被験者識別コード：[redacted]、年齢：5[redacted] 歳、性別：女性
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（軽度、非重篤）は投与開始 57 日目に発現した。本事象の発現による被験者からの同意撤回により、投与 62 日目に治験薬投与中止となった。治験薬中止以外の処置は要さず、事象の発現から 36 日目に回復した。薬剤投与と事象との間に時間的に妥当な相関関係があり、薬剤以外の要因が考えにくいため、治験薬との因果関係はありと判断された。

		Visit	Screening	0 週	4 週	追跡 1	8 週	追跡 2	中止時	追跡 3	追跡 4
検査項目	基準値	経過日数	-14	1	29	36	57	64	71	83	92
AST (U/L)	10 - 40		24	34	40		60	47	52	32	
ALT (U/L)	5 - 45		35	41	76	72	102	71	81	46	44

2.7.6.3.5.5 臨床検査値、生理学的検査

臨床検査及び生理学的検査では、本剤投与時に臨床的に問題となるような特記すべき変化や傾向は認めなかった。

2.7.6.3.6 結論

高コレステロール血症患者を対象に、本剤 LD 又は本剤 HD を 1 日 1 回 1 錠食後に 12 週間経口投与したときの有効性と安全性について、PS 2 mg 錠又は PS 4 mg 錠を対照として比較検討した。

有効性は主要評価項目である治療期 12 週時における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率で、本剤 HD 群の PS 4 mg 群に対する優越性、本剤 LD 群の PS 2 mg 群に対する優越性及び本剤 HD 群の変化率が本剤 LD 群の変化率を下回ることが検証された。

安全性は、有害事象及び副作用の発現割合で、本剤 LD 群と PS 2 mg 群及び本剤 HD 群と PS 4 mg 群の群間比較で統計学的な有意差は認められず、本治験では本剤の安全性に特記すべき問題は認められなかった。

以上より、本剤 LD 及び本剤 HD は、同用量のピタバスタチン単剤治療と比較して強力な LDL-C 低下作用と同程度の安全性を有することが示された。

2.7.6.4 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）[資料 5.3.5.2-1（6 ヵ月データ）、5.3.5.2-2（1 年データ）]（評価資料）

2.7.6.4.1 試験方法の概要

試験方法の概要を表 2.7.6.4-1 に示した。

表 2.7.6.4-1 試験方法の概要

<table>
<tr><td colspan="2">治験の標題：K-924 第 III 相 52 週長期投与試験
－高コレステロール血症患者を対象とした多施設共同、非盲検試験－</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験責任医師名　：[redacted]　ほか計 13 名</td></tr>
<tr><td colspan="2">実施医療機関　　：宮の森記念病院 ほか計 13 医療機関</td></tr>
<tr><td colspan="2">公表文献：なし</td></tr>
<tr><td rowspan="2">治験実施期間（年数）：1.4 年
最初の被験者の同意取得日：2020 年 3 月 23 日
最終の被験者の検査･観察終了日：2021 年 8 月 17 日</td><td>治験の種類：長期投与試験</td></tr>
<tr><td>開発のフェーズ：第 III 相</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験の目的：
ピタバスタチンカルシウム 2 mg 又は 4 mg 投与で効果不十分の高コレステロール血症患者を対象に K-924 LD 錠（以下、本剤 LD）又は K-924 HD 錠（以下、本剤 HD）を 1 日 1 回 1 錠食後に 52 週間経口投与したときの有効性及び安全性について検討する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験デザイン：
本治験は、ピタバスタチンカルシウム 2 mg 又は 4 mg 投与で効果不十分の高コレステロール血症患者を対象とした、多施設共同、非盲検試験である。本治験のデザインの概略を図 2.7.6.4-1、検査・観察のスケジュールを表 2.7.6.4-2 に示した。
治験参加の文書同意を取得後、治験薬投与前 4 日～8 週（56 日）の間にスクリーニング検査を実施し、被験者の適格性を判断した。適格と判断された被験者について、ピタバスタチンカルシウム 2 mg を投与中の被験者は本剤 LD 群に、ピタバスタチンカルシウム 4 mg を投与中の被験者は本剤 HD 群に割り付けられ、治療期 0 週、4 週、12 週、24 週、32 週、40 週、52 週の計 7 回来院することとした。なお、4 週は被験者の来院は必須とせず、電話や情報通信機器を用いた診察も許容した。治験薬の投与期間は 52 週間とし、目標症例数は本剤 LD 群及び本剤 HD 群をあわせて 110 例とした。
本剤 LD 群、本剤 HD 群において、12 週以上投与しても LDL-C が管理目標値に達しておらず、安全性に問題がない場合、24 週以降の規定来院時からそれぞれ本剤 HD への増量、他の脂質異常症治療薬の追加を可能とした。</td></tr>
<tr><td colspan="2">被験者数（計画時及び解析時）：
計画時：110 名（本剤 LD 群と本剤 HD 群の合計）
解析時：安全性の解析対象集団　109 名（本剤 LD 群 62 名、本剤 HD 群 47 名）
有効性の解析対象集団（FAS）　109 名（本剤 LD 群 62 名、本剤 HD 群 47 名）</td></tr>
</table>

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-924-03）

選択基準：

(1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の高コレステロール血症患者

(2) スクリーニング検査日の 4 週間以上前より一定の食事療法及び/又は運動療法を実施している者

(3) スクリーニング検査日の 4 週間以上前よりピタバスタチンカルシウム 2 mg/日又はピタバスタチンカルシウム 4 mg/日を投与している者

(4) スクリーニング検査時の LDL-C（Friedewald 式）が動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 に基づくカテゴリー分類において、以下のいずれかを満たす者

- 一次予防の低リスクに該当：LDL-C が 160 mg/dL 以上
- 一次予防の中リスクに該当：LDL-C が 140 mg/dL 以上
- 一次予防の高リスクに該当：LDL-C が 120 mg/dL 以上
- 冠動脈疾患の既往があり二次予防に該当：LDL-C が 100 mg/dL 以上
- 家族性高コレステロール血症、急性冠症候群を合併する場合、糖尿病で他の高リスク病態を合併する場合で二次予防に該当：LDL-C が 70 mg/dL 以上

除外基準：

(1) ピタバスタチン又はエゼチミブによるミオパチー又は横紋筋融解症の既往を有する者

(2) ピタバスタチン又はエゼチミブへの過敏症の既往歴を有する者

(3) 重篤な肝障害（Child Pugh 分類 B 以上）又は胆道閉塞を有する者

(4) 妊娠中の女性、授乳中の女性、治験期間中に妊娠又は授乳の予定がある女性、又は特定の避妊法を使用しない妊娠可能な女性

(5) スクリーニング検査の CK が基準値上限の 3 倍以上の者

(6) スクリーニング検査の ALT 及び AST が基準値上限の 2 倍以上の者

(7) 1 型糖尿病患者又はスクリーニング検査にて HbA1c 8%以上を呈するコントロール不良の 2 型糖尿病患者

(8) スクリーニング検査にて収縮期血圧 160 mmHg 以上又は拡張期血圧 100 mmHg 以上を呈するコントロール不良の高血圧症患者

(9) スクリーニング検査の eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満の者又は透析患者

(10) NYHA 心機能分類で III 以上の心不全を合併する者

(11) コントロール不良の不整脈患者

(12) コントロール不良の代謝内分泌疾患患者

(13) 悪性腫瘍を合併する者、又は寛解後再発の可能性が高いと判断される者

(14) 同意取得前 12 ヵ月以内に急性冠症候群又は脳卒中を発症した者

(15) スクリーニング検査実施前 4 週以内に 200 mL 以上の全血採血、男性の場合は 12 週以内若しくは女性の場合は 16 週以内に 400 mL 以上の全血採血、又は 2 週以内に成分採血（血漿成分・血小板成分）のいずれかを行った者

(16) 重篤な薬物アレルギー（アナフィラキシーショック等）の既往のある者

(17) 同意取得後、治験期間中に併用禁止薬の投与が必要な者

(18) スクリーニング検査の TG が 400 mg/dL 以上の者
(19) LDL アフェレーシスを施行している者
(20) 吸収不良を有する者又は既往のある者、その他吸収に影響を及ぼすと考えられる消化管の外科的処置（虫垂切除術、ヘルニア治療術等を除く）を受けたことのある者
(21) アルコール依存症又は薬物依存症の者
(22) 治験薬投与前 16 週以内に他の臨床試験に参加し、有効成分が含まれない偽薬以外の治験薬を投与された者、又は本治験と同時に他の臨床試験に参加する者
(23) 本剤を投与された経験のある者
(24) 治験責任医師又は治験分担医師により不適当と判断された者

治験薬、ロット番号：
本剤 LD：1 錠中にピタバスタチンカルシウムを 2.0 mg、エゼチミブを 10 mg 含有する白色フィルムコーティング錠
ロット番号：[redacted]、[redacted]

本剤 HD：1 錠中にピタバスタチンカルシウムを 4.0 mg、エゼチミブを 10 mg 含有する白色フィルムコーティング錠
ロット番号：[redacted]、[redacted]

投与方法・投与量及び投与期間：
[スクリーニング期]
治験薬の投与は行わないが、被験者が服用中のピタバスタチンカルシウム（2 mg/日又は 4 mg/日）は継続して服用した。

[治療期]
- 本剤 LD 群：本剤 LD（ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 含有）を 1 日 1 回 1 錠食後に経口投与する。
- 本剤 HD 群：本剤 HD（ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 含有）を 1 日 1 回 1 錠食後に経口投与する。

投与期間：52 週間

統計手法：

(1) 解析対象集団

1) 有効性の解析対象集団

FAS（Full Analysis Set）：少なくとも治療期用の治験薬を 1 回は服用し、有効性評価指標について、ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者の集団とした。

2) 安全性の解析対象集団

少なくとも治療期用の治験薬を 1 回は服薬した被験者の集団とした。

(2) 有効性評価

評価指標：

[脂質関連]

LDL-C（Friedewald 式[*1] 及び直接法）、non-HDL-C[*2]、HDL-C（直接法）、TC（Cholesterol）、TG、RLP-C（直接法）、FFA、ApoAI、ApoAII、ApoB、ApoB48、ApoCII、ApoCIII、ApoE、Lathosterol、Sitosterol（Beta-sitosterol）、Campesterol、Lp(a)

*1: LDL-C = TC - (HDL-C + TG/5)（空腹時採血かつ TG 値が 400 mg/dL 未満の場合に適応）

*2: non-HDL-C = TC - HDL-C にて算出した。

[その他]

M2BPGi、ヒアルロン酸、IV 型コラーゲン、hs-CRP、TNF-α、尿中アルブミン（クレアチニン比）、L-FABP

[評価項目 1]

最終評価時における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率

解析方法：

各被験者の最終評価時における LDL-C のベースラインからの変化率を求め、基本統計量の算出と 1 標本 t 検定を実施した。

[評価項目 2]

最終評価時における各有効性評価指標のベースラインからの変化率又は変化量

解析方法：

評価項目 1 の解析と同様の解析を行った。

[評価項目 3]

各時点における各有効性評価指標の測定値及びベースラインからの変化率又は変化量

解析方法：

各時点の基本統計量を算出した。また、ベースラインからの比較を値の性質に応じて 1 標本 t 検定又は Wilcoxon 符号付順位検定を用いて行った。

[評価項目 4]

各時点における LDL-C（Friedewald 式）の脂質管理目標値の達成率。なお、JAS2017 に基づくカテゴリー分類別の部分集団解析では、「冠動脈疾患の既往があ

り二次予防に該当」する集団に対しては LDL-C が 70 mg/dL 未満の達成率も評価した。また、「家族性高コレステロール血症、急性冠症候群を合併する場合、糖尿病で他の高リスク病態を合併する場合で二次予防に該当」する集団に対しては LDL-C が 55 mg/dL 未満の達成率も評価した。

解析方法：

到達率及びその 95%信頼区間を算出した。

[評価項目 5]

用量変更を行った被験者の割合

解析方法：

治療期 24 週以降に用量変更を行った被験者の割合を算出した。また、治療期 24 週以降に用量変更を行った被験者を対象に、用量変更開始時をベースラインとした最終評価時における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化量又は変化率を求め、基本統計量の算出と 1 標本 t 検定を実施した。

(3) 安全性評価

[評価指標 1]

有害事象及び副作用

[評価指標 2]

生理学的検査

体重、BMI[*1]、血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）、脈拍数

臨床検査

[血液学的検査]

白血球数、白血球分画（好中球比、リンパ球比、単球比、好酸球比、好塩基球比）、赤血球数、MCV、MCH、MCHC、網状赤血球比、Hb、Ht、血小板数、フィブリノゲン、APTT、PT（秒、INR）

[血液生化学的検査]

総蛋白、アルブミン、A/G 比、尿素窒素、尿酸、クレアチニン、eGFR[*2]、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、γ-GTP、LDH、ALP、ChE、CK、Na、K、Cl、Ca、P、Fe

[糖関連検査]

グルコース、インスリン、HOMA-R[*3]、グリコアルブミン、HbA1c

[尿検査]

定性（ウロビリノーゲン、潜血、ビリルビン、ケトン体、ブドウ糖、蛋白質、pH）

*1: BMI＝体重（kg）／身長（m）^{2}

*2 eGFR (creat) = 194×（血清クレアチニン）$^{-1.094}$×（年齢）$^{-0.287}$（女性はこれに×0.739）

*3: HOMA-R = 空腹時グルコース ×空腹時インスリン濃度 ÷ 405 にて算出した。

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-924-03）

[評価項目 1]

治験終了時における治験薬投与後の有害事象及び副作用の発現有無・割合

解析方法：

有害事象及び副作用について、発現例数、発現件数及び発現率を算出した。

有害事象及び副作用の初発時期について、治験薬投与開始から 12 週ごとの発現例数、発現件数及び発現率を算出した。

[評価項目 2]

生理学的検査及び臨床検査のベースラインからの変化量

解析方法：

各時点での変化を Wilcoxon 符号付順位検定にて検討した。

ベースライン値と各時点の臨床検査値の散布図を作成し、推移をプロットした。

[評価項目 3]

治療期中に AST、ALT、ALP、CK がカットオフ値を上回った被験者の数

[カットオフ値]

1) 規定来院日において、連続した基準値上限の 3 倍以上の AST 及び/又は ALT の増加
2) 基準値上限の 5 倍以上の AST 及び/又は ALT の増加
3) 基準値上限の 10 倍以上の AST 及び/又は ALT の増加
4) 基準値上限の 2 倍未満の ALP 増加及び基準値上限の 2 倍を超える総ビリルビン増加を伴う、基準値上限の 3 倍以上の AST 及び/又は ALT の増加
5) 基準値上限の 10 倍以上の CK の増加
6) 筋肉症状を伴う、基準値上限の 10 倍以上の CK の増加

解析方法：

治験薬投与開始前より上記に該当する者を除き、治験薬投与後にカットオフ値を上回った被験者数を算出した。

[評価項目 4]

以下の有害事象の発現割合

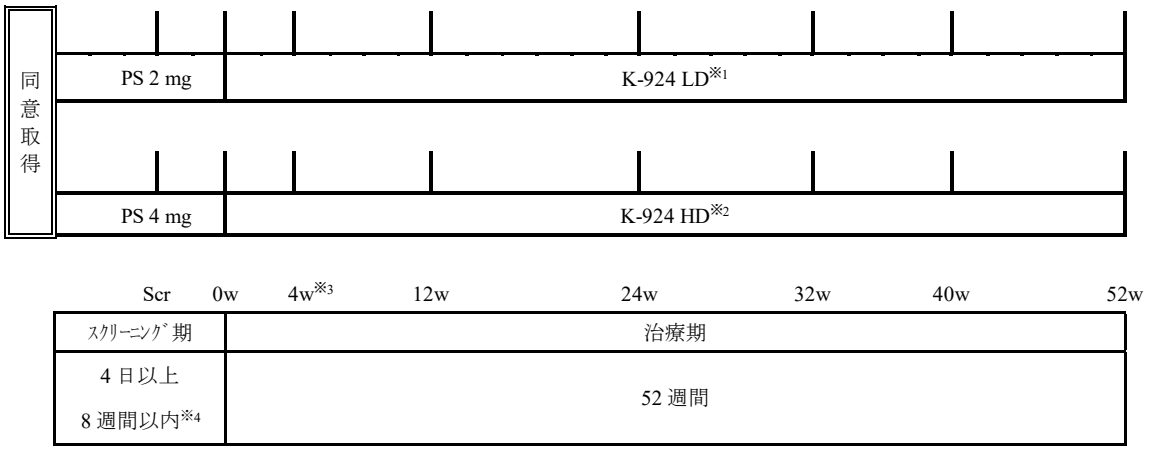
・肝炎
・胆嚢
・胃腸
・アレルギー反応又は発疹

解析方法：

治験薬投与後に認められた有害事象のうち、上記に該当する事象を集計し発現割合を算出した。

(4) 有意水準、信頼係数

有意水準は両側 5%、信頼係数は両側 95%とした。



PS：ピタバスタチンカルシウム、Scr：スクリーニング検査

※1: 12 週以上投与しても LDL-C が管理目標値に達しておらず、安全性に問題がない場合、24 週以降の規定来院時から本剤 HD への増量を可能とした。

※2: 12 週以上投与しても LDL-C が管理目標値に達しておらず、安全性に問題がない場合、24 週以降の規定来院時から他の脂質異常症治療薬の追加を可能とした。

※3: 被験者の来院は必須とせず、電話や情報通信機器を用いた診察も許容した。

※4: スクリーニング検査は、同意取得後治験薬投与開始前 4 日以上 8 週間以内に実施した。

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 図 9.1-1 より引用

図 2.7.6.4-1 本治験のデザイン

表 2.7.6.4-2 本治験の検査・観察スケジュール

	ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ期		治療期[*1]						
来院時点	同意取得	ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ検査	0 週	4 週[*5]	12 週	24 週	32 週	40 週	52 週
許容範囲（日)	―	-56 ～ -4	1	16 ～ 43	58 ～ 113	142 ～ 197	198 ～ 253	254 ～ 309	338 ～ 393
同意取得	O								
被験者背景の調査	O	O	O[*4]						
診察・問診		O	O	O	O	O	O	O	O
生理学的検査									
身長		O							
体重、BMI、血圧、脈拍数		O	O	O	O	O	O	O	O
腹囲、12 誘導心電図		O	O			O			O
血液学的検査 白血球数、白血球分画（好中球比、リンパ球比、単球比、好酸球比、好塩基球比）、赤血球数、MCV、MCH、MCHC、網状赤血球比、Hb、Ht、血小板数、フィブリノゲン、APTT、PT（秒、INR）		O	O	O	O	O	O	O	O
血液生化学的検査 総蛋白、アルブミン、A/G 比、尿素窒素、尿酸、クレアチニン、eGFR、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、γ-GTP、LDH、ALP、ChE、CK、Na、K、Cl、Ca、P、Fe		O	O	O	O	O	O	O	O
脂質関連検査									
LDL-C（Friedewald 式及び直接法）、non-HDL-C、HDL-C（直接法）、TC（Cholesterol）、TG		O	O	O	O	O	O	O	O
RLP-C（直接法）、FFA、ApoAI、ApoAII、ApoB、ApoB48、ApoCII、ApoCIII、ApoE、Lp(a)			O		O			O	
Lathosterol、Sitosterol（Beta-sitosterol）、Campesterol			O		O			O	
糖関連検査 グルコース、インスリン、HOMA-R、グリコアルブミン、HbA1c		O	O	O	O	O	O	O	O
血液特殊検査									
M2BPGi[*2]、ヒアルロン酸[*2]、IV 型コラーゲン[*2]			O					O	
hs-CRP、TNF-α			O		O			O	
尿検査									
定性（ウロビリノーゲン、潜血、ビリルビン、ケトン体、ブドウ糖、蛋白質、pH）、沈渣（赤血球、白血球、扁平上皮細胞、移行上皮細胞等）		O	O	O	O	O	O	O	O
尿中アルブミン（クレアチニン比）、L-FABP			O		O			O	
妊娠検査[*3]		O				O			O
有害事象の確認		O	O	O	O	O	O	O	O

*1：中止時は可能な限り 0 週時と同一（該当被験者は妊娠検査も実施した）の観察検査を実施した。*2：スクリーニング検査時の FIB4-index 値（計算式：年齢（歳） × AST（IU/L）/[血小板数(10^9/L) × √ ALT（IU/L)]）が 1.3 以上の被検者のみ実施した。*3：該当被験者のみ実施した。*4：本登録前までに調査し、記録した。*5：被験者の来院は必須とせず、電話や情報通信機器を用いて診察・問診、有害事象の確認のみを実施することを許容した。
K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 9.5-1 より引用

2.7.6.4.2 被験者の内訳及び解析したデータセット

2.7.6.4.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.4-2 に示した。

本治験では 130 名から同意を取得し、スクリーニング検査の結果、適格と判断された 110 名が本登録され、治験薬が投与された。治験薬投与後から治療期 52 週までに治験を中止した被験者は 4 名（本剤 LD 群 3 名、本剤 HD 群 1 名）であり、その理由の内訳は「同意撤回」が 2 名（本剤 LD 群 1 名、本剤 HD 群 1 名）、「有害事象」が 1 名（本剤 LD 群 1 名）、「治験責任医師又は分担医師の判断」が 1 名（本剤 LD 群 1 名）であった。治療期 52 週までの治験を完了した被験者は 106 名（本剤 LD 群 60 名、本剤 HD 群 46 名）であった。



a: うち 1 名は除外基準にも抵触

b: 除外基準抵触に加え選択基準にも合致している 1 名は、「選択基準に合致せず」でのみ集計

c: 前治療薬であるピタバスタチンの用量に従って、本剤 LD 群 64 名、本剤 HD 群 46 名に割り当てられたが、本剤 LD 群として治験薬投与開始予定であった 1 名において、本剤 HD が投与された。

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 図 10.1-1 より引用

図 2.7.6.4-2 被験者の内訳

2.7.6.4.2.2 解析したデータセット

解析対象被験者の内訳を表 2.7.6.4-3 に示した。

本治験では、スクリーニング検査の結果、適格と判断された 110 名が本登録され、前治療薬であるピタバスタチンの用量に従って、本剤 LD 群 64 名、本剤 HD 群 46 名に割り当てられたが、本剤 LD 群として治験薬投与開始予定であった 1 名において、誤って投与開始時から本剤 HD が投与された。治験責任医師は、本剤 HD は被験者の安全性に問題なく、LDL-C の値から通常診療においても使用の可能性があると判断し継続されたことから、その症例は本剤 HD 群として解析を行った。

本登録された 110 名のうち、初回以降来院せず治験薬投与後の情報がない 1 名（本剤 LD 群 1 名）を除外した 109 名（本剤 LD 群 62 名、本剤 HD 群 47 名）を安全性の解析対象集団とした。治験薬が投与された 109 名は、全例が有効性評価指標（LDL-C）について、ベースラインとベースライン後の測定値を有していたため、全例を有効性の解析対象集団（FAS）とした。

表 2.7.6.4-3 解析対象被験者の内訳（名）

解析対象集団		Total	K-924 LD	K-924 HD
本登録		110	64	46
投与開始		110	63	47
安全性	採用	109	62	47
解析対象集団	不採用（治験薬投与後の情報がない者）	1	1	0
FAS	採用	109	62	47
	不採用	0	0	0

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠
K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠
K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 11.1-1 より引用

2.7.6.4.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

本治験の人口統計学的データ及び他の基準値の特性の一覧を表 2.7.6.4-4 に示した。

本剤投与例全体での FAS の年齢の平均値 ± 標準偏差（以下同様）は 63.3 ± 10.1 歳、体重は 66.52 ± 11.86 kg、BMI は 24.90 ± 3.44 kg/m^2 であった。65 歳以上の被験者の割合は 47.7%、男性の割合は 67.9%、2 型糖尿病の有病率は 46.8%、高血圧症の有病率は 77.1%、家族性高コレステロール血症の有病率は 6.4%であった。JAS2017 に基づくカテゴリー分類のうち、一次予防の高リスクは 45.0%、一次予防の中リスクは 7.3%、一次予防の低リスクは 3.7%、二次予防は 44.0%であった。ベースラインの LDL-C（Friedewald 式）は 134.38 ± 37.90 mg/dL、LDL-C（直接法）は 133.8 ± 37.1 mg/dL、non-HDL-C は 159.7 ± 39.3 mg/dL、HDL-C（直接法）は 55.0 ± 14.4 mg/dL、TC（Cholesterol）は 214.6 ± 43.1 mg/dL、TG は 127.2 ± 57.0 mg/dL であった。

表 2.7.6.4-4 人口統計学的データ及び他の基準値（FAS）

Demographics		Total (N = 109)	K-924 LD (N = 62)	K-924 HD (N = 47)
Age	Mean(SD)	63.3(10.1)	63.8(8.9)	62.7(11.7)
	Median	64.0	64.0	65.0
	Min,Max	38,88	41,88	38,85
Age Category	<65	57(52.3)	34(54.8)	23(48.9)
	65<=	52(47.7)	28(45.2)	24(51.1)
Sex	Male	74(67.9)	42(67.7)	32(68.1)
	Female	35(32.1)	20(32.3)	15(31.9)
Height (cm), SC	Mean(SD)	163.19(9.14)	162.85(9.04)	163.64(9.34)
	Median	164.40	163.85	164.80
	Min,Max	138.0,181.3	138.0,179.3	144.5,181.3
Waist Circumference (cm), BL	Mean(SD)	88.48(8.94)	87.45(8.13)	89.84(9.84)
	Median	86.50	86.28	90.15
	Min,Max	67.2,111.8	71.5,108.0	67.2,111.8
Weight (kg), BL	Mean(SD)	66.52(11.86)	65.48(11.43)	67.89(12.40)
	Median	66.50	65.38	67.38
	Min,Max	43.3,98.4	43.3,92.1	50.4,98.4
Body Mass Index (kg/m2), BL	Mean(SD)	24.90(3.44)	24.63(3.49)	25.25(3.38)
	Median	24.33	23.95	25.09
	Min,Max	18.2,37.0	18.2,37.0	19.6,34.2
BMI Category	<25	61(56.0)	38(61.3)	23(48.9)
	25<=	48(44.0)	24(38.7)	24(51.1)
Race	ASIAN	109(100.0)	62(100.0)	47(100.0)
Ethnicity	NOT HISPANIC OR LATINO	109(100.0)	62(100.0)	47(100.0)
Smoking History	No	86(78.9)	50(80.6)	36(76.6)
	Yes	23(21.1)	12(19.4)	11(23.4)
Alcohol habit	No	55(50.5)	32(51.6)	23(48.9)
	Yes	54(49.5)	30(48.4)	24(51.1)
Type2 Diabetes Mellitus	No	58(53.2)	32(51.6)	26(55.3)
	Yes	51(46.8)	30(48.4)	21(44.7)
Hypertension	No	25(22.9)	15(24.2)	10(21.3)
	Yes	84(77.1)	47(75.8)	37(78.7)
Metabolic Syndrome	No	50(45.9)	32(51.6)	18(38.3)
	Yes	59(54.1)	30(48.4)	29(61.7)
Chronic Kidney Disease	No	89(81.7)	49(79.0)	40(85.1)
	Yes	20(18.3)	13(21.0)	7(14.9)

表 2.7.6.4-4 人口統計学的データ及び他の基準値（FAS）（続き）

Demographics		Total (N = 109)	K-924 LD (N = 62)	K-924 HD (N = 47)
Background of Liver Disorder	No	92(84.4)	54(87.1)	38(80.9)
	Yes	17(15.6)	8(12.9)	9(19.1)
Background of Kidney Disorder	No	72(66.1)	40(64.5)	32(68.1)
	Yes	37(33.9)	22(35.5)	15(31.9)
Risk Category of Arteriosclerosis	Primary Prevention, Low Risk	4(3.7)	1(1.6)	3(6.4)
	Primary Prevention, Intermediate Risk	8(7.3)	5(8.1)	3(6.4)
	Primary Prevention, High Risk	49(45.0)	34(54.8)	15(31.9)
	Secondary Prevention	48(44.0)	22(35.5)	26(55.3)
	Secondary Prevention, LDL-C < 100 mg/dL	7(6.4)	5(8.1)	2(4.3)
	Secondary Prevention, LDL-C < 70 mg/dL	41(37.6)	17(27.4)	24(51.1)
Primary Dyslipidemia	No	102(93.6)	60(96.8)	42(89.4)
	Yes	7(6.4)	2(3.2)	5(10.6)
Familial hypercholesterolemia	No	102(93.6)	60(96.8)	42(89.4)
	Yes	7(6.4)	2(3.2)	5(10.6)
FH. for Heterozygote	No	106(97.2)	61(98.4)	45(95.7)
	Yes	3(2.8)	1(1.6)	2(4.3)
FH. for Homozygote	No	109(100.0)	62(100.0)	47(100.0)
FH. for Unknown	No	105(96.3)	61(98.4)	44(93.6)
	Yes	4(3.7)	1(1.6)	3(6.4)
Familial combined hyperlipidemia	No	109(100.0)	62(100.0)	47(100.0)
Familial type III hyperlipidemia	No	109(100.0)	62(100.0)	47(100.0)
Familial type IV hyperlipidemia	No	109(100.0)	62(100.0)	47(100.0)
Other primary hyperlipidemia	No	109(100.0)	62(100.0)	47(100.0)
LDL Cholesterol Friedewald (mg/dL), BL	Mean(SD)	134.38(37.90)	133.26(33.18)	135.85(43.70)
	Median	131.60	132.75	127.50
	Min,Max	69.4, 304.0	69.4,258.8	74.5, 304.0
LDL Cholesterol Friedewald (<Med., >=Med.)	<Med.	54(49.5)	29(46.8)	25(53.2)
	>=Med.	55(50.5)	33(53.2)	22(46.8)

表 2.7.6.4-4 人口統計学的データ及び他の基準値（FAS）（続き）

Demographics		Total (N = 109)	K-924 LD (N = 62)	K-924 HD (N = 47)
LDL Cholesterol (mg/dL), BL	Mean(SD)	133.8(37.1)	132.6(32.2)	135.4(43.1)
	Median	132.0	133.0	122.0
	Min,Max	71,304	76,254	71,304
Non-HDL Cholesterol (mg/dL), BL	Mean(SD)	159.7(39.3)	156.9(32.7)	163.3(46.8)
	Median	153.5	154.3	149.5
	Min,Max	101,359	101,276	101,359
HDL Cholesterol (mg/dL), BL	Mean(SD)	55.0(14.4)	56.0(13.9)	53.6(15.0)
	Median	51.5	52.5	49.0
	Min,Max	32,104	34,104	32,104
HDL Cholesterol Category	< 40 mg/dL	8(7.3)	5(8.1)	3(6.4)
	40 mg/dL <=	101(92.7)	57(91.9)	44(93.6)
Cholesterol (mg/dL), BL	Mean(SD)	214.6(43.1)	212.9(38.6)	216.9(48.9)
	Median	211.5	214.5	208.5
	Min,Max	138,418	141,338	138,418
Triglycerides (mg/dL), BL	Mean(SD)	127.2(57.0)	118.1(52.6)	139.1(60.8)
	Median	117.5	111.0	135.0
	Min,Max	34,311	34,273	44,311
Triglycerides Category	< 150 mg/dL	79(72.5)	49(79.0)	30(63.8)
	150 mg/dL <=	30(27.5)	13(21.0)	17(36.2)
Glomerular Filtration Rate, Est, BL	Mean(SD)	67.81(14.70)	66.89(13.43)	69.03(16.29)
	Median	66.50	67.28	66.05
	Min,Max	35.3,106.9	38.9,104.3	35.3,106.9
Glomerular Filtration Rate, Est Category	< 60 mL/min/1.73 m^2	32(29.4)	18(29.0)	14(29.8)
	60 mL/min/1.73 m^2 <=	77(70.6)	44(71.0)	33(70.2)
Creatinine (mg/dL), BL	Mean(SD)	0.851(0.199)	0.854(0.188)	0.847(0.214)
	Median	0.830	0.835	0.820
	Min,Max	0.45,1.58	0.47,1.42	0.45,1.58
High Sensitivity CRP (mg/dL), W0	Mean(SD)	0.0676(0.0940)	0.0516(0.0563)	0.0887(0.1254)
	Median	0.0330	0.0265	0.0520
	Min,Max	0.002,0.500	0.002,0.268	0.002,0.500
High Sensitivity CRP Category	< 0.1 mg/dL	87(79.8)	51(82.3)	36(76.6)
	0.1 mg/dL <=	22(20.2)	11(17.7)	11(23.4)

表 2.7.6.4-4 人口統計学的データ及び他の基準値（FAS）（続き）

Demographics		Total (N = 109)	K-924 LD (N = 62)	K-924 HD (N = 47)
Lathosterol (mg/L), W0	Mean(SD)	1.756(0.931)	1.723(0.808)	1.801(1.080)
	Median	1.600	1.660	1.540
	Min,Max	0.20,5.95	0.32,4.47	0.20,5.95
Lathosterol (<Med., >=Med.)	<Med.	52(47.7)	26(41.9)	26(55.3)
	>=Med.	57(52.3)	36(58.1)	21(44.7)
Beta-sitosterol (mg/L), W0	Mean(SD)	3.491(1.696)	3.645(1.794)	3.289(1.553)
	Median	3.120	3.265	3.030
	Min,Max	1.21,11.60	1.21,11.60	1.22,7.85
Beta-sitosterol (<Med., >=Med.)	<Med.	54(49.5)	28(45.2)	26(55.3)
	>=Med.	55(50.5)	34(54.8)	21(44.7)
Campesterol (mg/L), W0	Mean(SD)	6.492(3.426)	6.756(3.451)	6.144(3.397)
	Median	5.870	5.935	5.660
	Min,Max	1.88,21.40	1.88,21.40	2.03,16.00
Campesterol (<Med., >=Med.)	<Med.	54(49.5)	29(46.8)	25(53.2)
	>=Med.	55(50.5)	33(53.2)	22(46.8)
Glucose (mg/dL), BL	Mean(SD)	113.6(17.8)	113.2(18.5)	114.1(17.1)
	Median	111.5	111.8	111.0
	Min,Max	83,163	86,154	83,163
Hemoglobin A1C (%), BL	Mean(SD)	6.39(0.72)	6.39(0.74)	6.40(0.71)
	Median	6.25	6.20	6.40
	Min,Max	5.2,8.0	5.2,7.9	5.2,8.0
Systolic Blood Pressure (mmHg), BL	Mean(SD)	130.1(14.1)	129.9(14.3)	130.3(13.9)
	Median	131.0	130.8	131.5
	Min,Max	94,161	94,155	99,161
Diastolic Blood Pressure (mmHg), BL	Mean(SD)	76.9(10.9)	77.3(11.4)	76.3(10.4)
	Median	77.0	77.0	75.0
	Min,Max	45,98	45,98	57,97
FIB4 index, SC	Mean(SD)	1.348(0.550)	1.362(0.542)	1.330(0.565)
	Median	1.246	1.270	1.246
	Min,Max	0.39,3.58	0.54,3.20	0.39,3.58
FIB4 index Category	< 1.3	58(53.2)	31(50.0)	27(57.4)
	1.3 <=	51(46.8)	31(50.0)	20(42.6)

カテゴリカルデータ: 該当被験者数(%)で表示、SC: スクリーニング検査時、BL: ベースライン、W0: 治療期 0 週時、N: 被験者数、LDL Cholesterol Friedewald：Friedewald 式で算出（ただし、TG が 400 mg/dL 以上の場合は、直接法の値を代入）、LDL Cholesterol：直接法

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 11.2-1 より引用・作成

2.7.6.4.4 有効性の評価

治療期 52 週又は中止時を最終評価時（LOCF）として解析を行った。なお、最終検査時期が 40 週と規定されている項目［RLP-C（直接法）、FFA、ApoAI、ApoAII、ApoB、ApoB48、ApoCII、ApoCIII、ApoE、Lathosterol、Sitosterol、Campesterol、Lp(a) 、M2BPGi、ヒアルロン酸、IV 型コラーゲン、hs-CRP、hs-CRP（対数変換後）、TNF-α、尿中アルブミン（クレアチニン比）、L-FABP、L-FABP（クレアチニン補正値）］は、治療期 40 週又は中止時を最終評価時と定義した。

ピタバスタチンカルシウム 2 mg 又は 4 mg 投与で効果不十分の高コレステロール血症患者を対象に、ピタバスタチンカルシウム 2 mg 又は 4 mg 投与から、それぞれ本剤 LD 又は本剤 HD 投与に切り替えた時の有効性を評価した。

2.7.6.4.4.1 LDL-C（Friedewald 式）

LDL-C（Friedewald 式）の測定値、ベースラインからの変化量及び変化率の結果を表 2.7.6.4-5、図 2.7.6.4-3、図 2.7.6.4-4 に示した。

最終評価時における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率（平均値 ± 標準偏差）は、本剤投与例全体-30.28 ± 14.30%、本剤 LD 群-29.50 ± 11.71%、本剤 HD 群-31.32 ± 17.20%であり、いずれも統計学的に有意な低下が認められた（1 標本 t 検定; $p \leq 0.001$）。また、治療期 4 週から 52 週までの各時点では、本剤投与例全体-26.68 ± 15.52%～-30.38 ± 14.48%、本剤 LD 群-25.55 ± 14.45%～-30.62 ± 11.13%、本剤 HD 群-26.93 ± 15.16%～-31.33 ± 17.39%であり、いずれの時点でも統計学的に有意な低下が認められ（1 標本 t 検定; $p \leq 0.001$）、その効果は持続した。

表 2.7.6.4-5 各評価時点における LDL-C（Friedewald 式）の測定値及びベースラインからの変化率、変化量（FAS）

			Baseline	Value	Change from Baseline	Percent Change from Baseline(%)		
Visit	Treatment	N[a]	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	95%CI	p
Week4	Total	98	137.88(37.23)	97.47(33.97)	-40.41(24.90)	-29.00(13.11)	-31.63,-26.37	0.000**
	K-924 LD	55	136.71(31.71)	93.60(20.82)	-43.11(22.72)	-30.62(11.13)	-33.63,-27.61	0.000**
	K-924 HD	43	139.37(43.65)	102.42(45.43)	-36.96(27.32)	-26.93(15.16)	-31.59,-22.26	0.000**
Week12	Total	107	133.99(38.11)	95.45(38.31)	-38.54(27.39)	-28.60(14.06)	-31.29,-25.90	0.000**
	K-924 LD	61	132.68(33.14)	91.67(22.15)	-41.01(24.48)	-29.81(12.05)	-32.90,-26.73	0.000**
	K-924 HD	46	135.73(44.17)	100.47(52.52)	-35.26(30.79)	-26.98(16.35)	-31.84,-22.13	0.000**
Week24	Total	106	133.95(38.29)	96.44(35.24)	-37.52(26.78)	-27.40(14.44)	-30.18,-24.62	0.000**
	K-924 LD	60	132.59(33.41)	94.38(21.10)	-38.22(25.52)	-27.33(13.31)	-30.77,-23.89	0.000**
	K-924 HD	46	135.73(44.17)	99.13(47.97)	-36.61(28.59)	-27.50(15.94)	-32.24,-22.77	0.000**
Week32	Total	107	133.99(38.11)	95.40(25.20)	-38.59(33.76)	-26.68(15.52)	-29.65,-23.70	0.000**
	K-924 LD	61	132.68(33.14)	96.68(22.57)	-36.00(26.00)	-25.55(14.45)	-29.25,-21.85	0.000**
	K-924 HD	46	135.73(44.17)	93.71(28.49)	-42.02(41.98)	-28.17(16.88)	-33.18,-23.16	0.000**
Week40	Total	106	133.95(38.29)	92.22(26.30)	-41.74(29.28)	-29.61(14.18)	-32.34,-26.87	0.000**
	K-924 LD	60	132.59(33.41)	92.08(21.75)	-40.51(24.58)	-29.38(12.25)	-32.55,-26.22	0.000**
	K-924 HD	46	135.73(44.17)	92.40(31.52)	-43.34(34.69)	-29.90(16.50)	-34.80,-24.99	0.000**
Week52	Total	106	133.95(38.29)	90.77(23.87)	-43.18(33.34)	-30.38(14.48)	-33.17,-27.59	0.000**
	K-924 LD	60	132.59(33.41)	92.00(21.98)	-40.60(24.01)	-29.64(11.88)	-32.71,-26.58	0.000**
	K-924 HD	46	135.73(44.17)	89.17(26.29)	-46.56(42.63)	-31.33(17.39)	-36.50,-26.17	0.000**
Week52	Total	109	134.38(37.90)	91.28(23.81)	-43.10(32.89)	-30.28(14.30)	-33.00,-27.57	0.000**
(LOCF)	K-924 LD	62	133.26(33.18)	92.73(22.08)	-40.53(23.63)	-29.50(11.71)	-32.47,-26.52	0.000**
	K-924 HD	47	135.85(43.70)	89.35(26.03)	-46.50(42.16)	-31.32(17.20)	-36.37,-26.27	0.000**

N: 被験者数

Test: one sample t-test

a: The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

LOCF: Last Observation Carried Forward

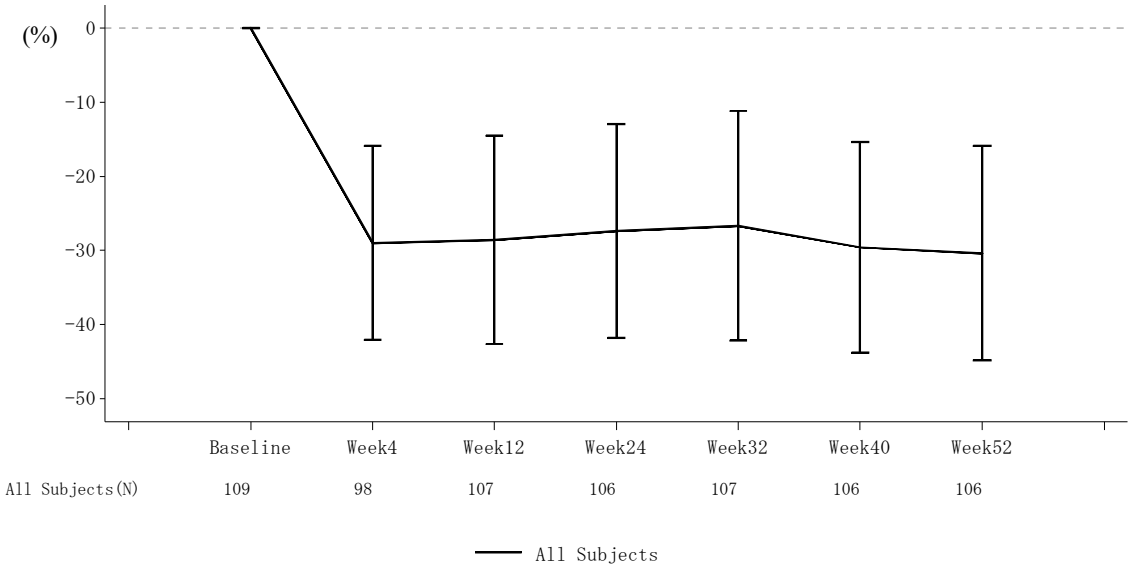
p-value(** : $p \leq 0.01$、* : $p \leq 0.05$)

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 11.4-1 より引用

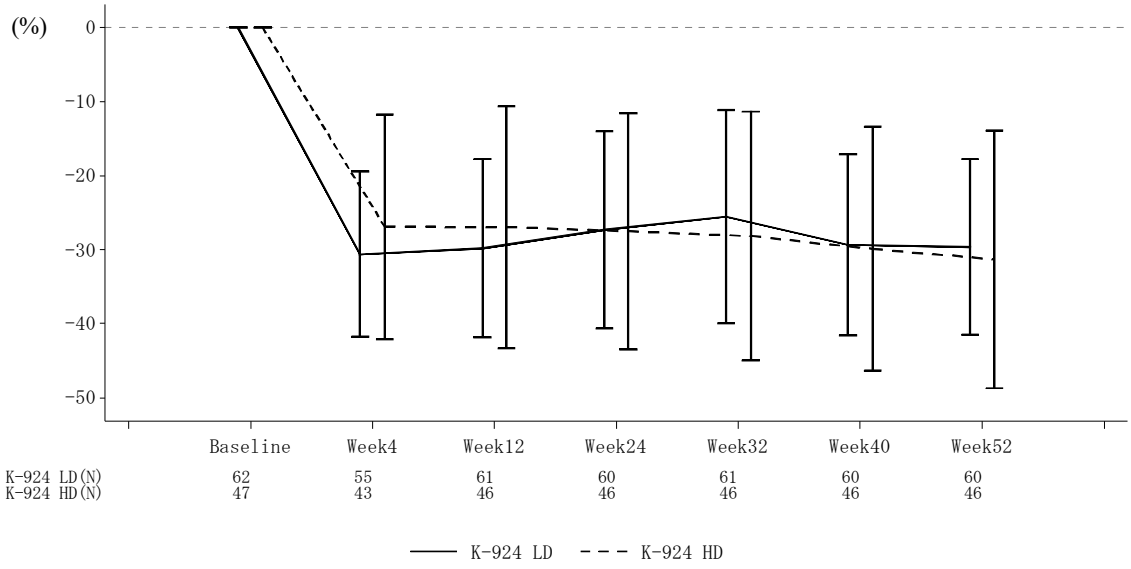
2.7.6 個々の試験のまとめ（K-924-03）



(Mean ± SD)

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 図 11.4 1 より引用

図 2.7.6.4-3 各評価時点における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率の推移（本剤投与例全体）



(Mean ± SD)

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 図 11.4-2 より引用

図 2.7.6.4-4 各評価時点における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率の推移（本剤 LD 群及び本剤 HD 群）

本治験では、治療期 24 週以降本剤 LD 群については本剤 HD への増量、本剤 HD 群については他の脂質異常症治療薬の追加を可能としていたことから、割付時から最終評価時までを通して本剤 LD 群であった集団（治療期 24 週以降に本剤 HD に用量変更した症例を除いた集団）、割付時から最終評価時までを通して本剤 HD 群であった集団（治療期 24 週以降に脂質異常症治療薬を追加した症例を除いた集団）を部分集団として、最終評価時の LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率について検討し、その結果を表 2.7.6.4-6 に示した。

割付時から最終評価時までを通して本剤 LD 群であった集団（治療期 24 週以降に本剤 HD に用量変更した症例を除いた集団）及び割付時から最終評価時までを通して本剤 HD 群であった集団（治療期 24 週以降に脂質異常症治療薬を追加した症例を除いた集団）の最終評価時における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率は、-28.86 ± 11.80%及び-29.06 ± 14.45%であり、本剤投与例全体、本剤 LD 群、本剤 HD 群と比較して大きな違いは認めなかった。

表 2.7.6.4-6 治療期 24 週以降に治験薬の用量変更又は脂質異常症治療薬を追加した被験者を除いた集団の最終評価時の LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率

Category	Arm	N[a]	Baseline Mean(SD)	Week52(LOCF) Mean(SD)	% Change Mean(SD)	p
Subjects taking K-924 LD from the beginning to the end of the study (Exclude subjects who changed the dose from K-924 LD to K-924 HD)						
Yes	K-924 LD	56	133.24(31.92)	93.71(22.29)	-28.86(11.80)	0.000**
Subjects taking K-924 HD from the beginning to the end of the study (Exclude concomitant use of other antihyperlipidemic drug)						
Yes	K-924 HD	44	128.50(32.27)	89.65(24.41)	-29.06(14.45)	0.000**

N: 被験者数

Test: one sample t-test

a: The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

LOCF: Last Observation Carried Forward

p-value(** : $p \leq 0.01$、* : $p \leq 0.05$)

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 11.4-2 より引用

2.7.6.4.4.2 LDL-C（Friedewald 式）以外の脂質関連評価指標

最終評価時を含む各時点における脂質関連評価指標［LDL-C（直接法）、non-HDL-C、HDL-C（直接法）、TC（Cholesterol）、TG、RLP-C（直接法）、FFA、ApoAI、ApoAII、ApoB、ApoB48、ApoCII、ApoCIII、ApoE、Lathosterol、Sitosterol（Beta-sitosterol）、Campesterol、Lp(a)］の測定値、ベースラインからの変化率及び変化量をそれぞれ、表 2.7.6.4-7 に示した。

最終評価時及び全時点における LDL-C（Friedewald 式）以外の脂質関連評価指標のベースラインからの変化率について、本剤投与例全体で統計学的に有意に低下した項目は LDL-C（直接法）、non-HDL-C、TC（Cholesterol）、TG、RLP-C（直接法）、ApoB、ApoCII、ApoCIII、

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-924-03）

ApoE、Sitosterol（Beta-sitosterol）及び Campesterol であり、統計学的に有意に増加した項目は HDL-C（直接法）及び Lathosterol であった。

表 2.7.6.4-7 各評価時点における脂質関連評価指標の測定値及びベースラインからの変化率、変化量（FAS）

			Baseline	Value	Change from Baseline	Percent Change from Baseline（%）		
	Arm	N[a]	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	95%CI	p
LDL Cholesterol (mg/dL)								
Week4	Total	98	137.3(36.5)	94.5(33.4)	-42.8(25.6)	-30.76(13.58)	-33.48,-28.04	0.000**
	K-924 LD	55	135.9(31.0)	90.8(20.0)	-45.1(23.4)	-32.18(11.61)	-35.32,-29.05	0.000**
	K-924 HD	43	139.1(42.8)	99.4(45.0)	-39.7(28.2)	-28.94(15.70)	-33.78,-24.11	0.000**
Week12	Total	107	133.4(37.3)	94.6(37.9)	-38.8(28.2)	-28.73(14.78)	-31.56,-25.89	0.000**
	K-924 LD	61	131.9(32.0)	91.3(22.2)	-40.6(25.7)	-29.51(13.22)	-32.89,-26.12	0.000**
	K-924 HD	46	135.3(43.5)	98.9(52.0)	-36.3(31.3)	-27.69(16.71)	-32.65,-22.73	0.000**
Week24	Total	106	133.3(37.4)	95.3(34.7)	-37.9(27.4)	-27.69(14.60)	-30.50,-24.88	0.000**
	K-924 LD	60	131.7(32.3)	93.0(20.3)	-38.7(26.0)	-27.75(13.52)	-31.25,-24.26	0.000**
	K-924 HD	46	135.3(43.5)	98.3(47.5)	-37.0(29.4)	-27.61(16.07)	-32.38,-22.84	0.000**
Week32	Total	107	133.4(37.3)	92.2(23.9)	-41.2(34.2)	-28.68(15.65)	-31.68,-25.68	0.000**
	K-924 LD	61	131.9(32.0)	93.4(21.3)	-38.5(26.0)	-27.60(14.21)	-31.24,-23.96	0.000**
	K-924 HD	46	135.3(43.5)	90.5(27.2)	-44.7(42.7)	-30.12(17.44)	-35.30,-24.94	0.000**
Week40	Total	106	133.3(37.4)	90.9(24.7)	-42.4(29.6)	-30.02(14.10)	-32.74,-27.30	0.000**
	K-924 LD	60	131.7(32.3)	91.1(19.9)	-40.6(25.1)	-29.37(12.21)	-32.52,-26.21	0.000**
	K-924 HD	46	135.3(43.5)	90.5(30.1)	-44.8(34.8)	-30.87(16.35)	-35.73,-26.02	0.000**
Week52	Total	106	133.3(37.4)	89.5(23.0)	-43.7(33.4)	-30.86(14.51)	-33.66,-28.07	0.000**
	K-924 LD	60	131.7(32.3)	91.3(21.4)	-40.5(24.0)	-29.68(11.84)	-32.73,-26.62	0.000**
	K-924 HD	46	135.3(43.5)	87.3(25.1)	-48.0(42.6)	-32.41(17.42)	-37.58,-27.24	0.000**
Week52	Total	109	133.8(37.1)	90.2(23.1)	-43.6(33.0)	-30.73(14.36)	-33.46,-28.00	0.000**
(LOCF)	K-924 LD	62	132.6(32.2)	92.2(21.7)	-40.3(23.7)	-29.45(11.73)	-32.43,-26.48	0.000**
	K-924 HD	47	135.4(43.1)	87.4(24.8)	-47.9(42.1)	-32.41(17.23)	-37.47,-27.35	0.000**

表 2.7.6.4-7 各評価時点における脂質関連評価指標の測定値及びベースラインからの変化率、変化量（FAS）（続き）

			Baseline	Value	Change from Baseline	Percent Change from Baseline（%）		
	Arm	N[a]	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	95%CI	p
Non-HDLCholesterol (mg/dL)								
Week4	Total	98	163.1(39.1)	119.4(36.7)	-43.7(27.5)	-26.34(12.81)	-28.91,-23.77	0.000**
	K-924 LD	55	159.8(32.0)	113.4(21.6)	-46.4(24.2)	-28.16(10.90)	-31.11,-25.21	0.000**
	K-924 HD	43	167.3(46.7)	127.0(49.1)	-40.2(31.2)	-24.02(14.71)	-28.54,-19.49	0.000**
Week12	Total	107	159.1(39.3)	117.7(40.1)	-41.4(29.0)	-25.71(13.44)	-28.29,-23.13	0.000**
	K-924 LD	61	155.9(32.1)	113.4(24.1)	-42.5(25.9)	-26.35(11.95)	-29.41,-23.29	0.000**
	K-924 HD	46	163.3(47.3)	123.3(54.4)	-40.0(33.0)	-24.87(15.30)	-29.41,-20.32	0.000**
Week24	Total	106	158.9(39.4)	118.1(37.4)	-40.8(29.2)	-24.96(13.82)	-27.62,-22.29	0.000**
	K-924 LD	60	155.5(32.2)	114.2(21.5)	-41.3(27.0)	-25.26(12.94)	-28.60,-21.91	0.000**
	K-924 HD	46	163.3(47.3)	123.2(51.1)	-40.1(32.1)	-24.56(15.03)	-29.03,-20.10	0.000**
Week32	Total	107	159.1(39.3)	117.1(26.2)	-42.0(36.6)	-24.50(15.29)	-27.43,-21.57	0.000**
	K-924 LD	61	155.9(32.1)	117.0(23.4)	-38.9(27.3)	-23.73(13.82)	-27.27,-20.19	0.000**
	K-924 HD	46	163.3(47.3)	117.2(29.8)	-46.1(46.2)	-25.52(17.16)	-30.62,-20.43	0.000**
Week40	Total	106	158.9(39.4)	113.7(28.2)	-45.3(31.8)	-27.02(13.77)	-29.67,-24.37	0.000**
	K-924 LD	60	155.5(32.2)	112.6(21.6)	-42.9(26.8)	-26.38(12.37)	-29.58,-23.19	0.000**
	K-924 HD	46	163.3(47.3)	115.0(35.1)	-48.3(37.4)	-27.84(15.51)	-32.45,-23.24	0.000**
Week52	Total	106	158.9(39.4)	112.5(24.6)	-46.4(35.6)	-27.43(14.23)	-30.17,-24.69	0.000**
	K-924 LD	60	155.5(32.2)	111.5(23.0)	-44.1(25.4)	-27.47(11.79)	-30.51,-24.42	0.000**
	K-924 HD	46	163.3(47.3)	113.9(26.8)	-49.4(45.8)	-27.39(17.04)	-32.45,-22.33	0.000**
Week52	Total	109	159.7(39.3)	113.3(24.9)	-46.3(35.2)	-27.31(14.08)	-29.98,-24.64	0.000**
(LOCF)	K-924 LD	62	156.9(32.7)	112.9(23.9)	-44.0(25.1)	-27.25(11.69)	-30.22,-24.28	0.000**
	K-924 HD	47	163.3(46.8)	114.0(26.5)	-49.3(45.3)	-27.39(16.85)	-32.34,-22.44	0.000**

表 2.7.6.4-7 各評価時点における脂質関連評価指標の測定値及びベースラインからの変化率、変化量（FAS）（続き）

			Baseline	Value	Change from Baseline	Percent Change from Baseline（%）		
	Arm	N[a]	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	95%CI	p
HDL Cholesterol (mg/dL)								
Week4	Total	98	55.5(14.6)	56.3(14.4)	0.8(4.6)	1.93(8.45)	0.24,3.62	0.026*
	K-924 LD	55	56.9(14.1)	57.8(13.0)	1.0(4.6)	2.44(8.18)	0.23,4.65	0.031*
	K-924 HD	43	53.8(15.3)	54.4(15.9)	0.6(4.8)	1.28(8.83)	-1.44,4.00	0.348
Week12	Total	107	55.1(14.5)	56.9(14.8)	1.8(5.1)	3.80(9.85)	1.91,5.69	0.000**
	K-924 LD	61	56.1(14.0)	57.2(13.6)	1.2(4.2)	2.75(8.03)	0.69,4.80	0.010**
	K-924 HD	46	53.9(15.1)	56.4(16.4)	2.6(6.1)	5.19(11.80)	1.69,8.69	0.005**
Week24	Total	106	55.3(14.4)	59.0(14.9)	3.8(5.5)	7.49(9.76)	5.61,9.36	0.000**
	K-924 LD	60	56.4(13.9)	60.3(14.6)	3.9(4.8)	7.47(8.38)	5.30,9.63	0.000**
	K-924 HD	46	53.9(15.1)	57.4(15.3)	3.6(6.4)	7.51(11.40)	4.13,10.90	0.000**
Week32	Total	107	55.1(14.5)	60.0(16.2)	4.9(6.8)	9.32(12.80)	6.87,11.77	0.000**
	K-924 LD	61	56.1(14.0)	61.3(15.5)	5.2(6.5)	9.94(13.14)	6.58,13.31	0.000**
	K-924 HD	46	53.9(15.1)	58.3(17.1)	4.4(7.3)	8.50(12.43)	4.81,12.19	0.000**
Week40	Total	106	55.3(14.4)	60.9(16.1)	5.6(7.2)	10.67(13.01)	8.17,13.18	0.000**
	K-924 LD	60	56.4(13.9)	61.3(15.0)	5.0(6.5)	9.39(11.41)	6.44,12.34	0.000**
	K-924 HD	46	53.9(15.1)	60.4(17.5)	6.5(8.0)	12.34(14.80)	7.95,16.74	0.000**
Week52	Total	106	55.3(14.4)	57.8(15.9)	2.5(7.1)	4.87(12.11)	2.53,7.20	0.000**
	K-924 LD	60	56.4(13.9)	60.1(16.4)	3.7(6.7)	6.62(11.05)	3.77,9.47	0.000**
	K-924 HD	46	53.9(15.1)	54.7(15.0)	0.9(7.3)	2.58(13.15)	-1.32,6.49	0.189
Week52	Total	109	55.0(14.4)	57.6(15.9)	2.6(7.3)	5.27(13.30)	2.74,7.79	0.000**
(LOCF)	K-924 LD	62	56.0(13.9)	60.1(16.1)	4.0(7.1)	7.52(13.06)	4.20,10.84	0.000**
	K-924 HD	47	53.6(15.0)	54.3(15.1)	0.8(7.3)	2.29(13.16)	-1.57,6.16	0.239

表 2.7.6.4-7 各評価時点における脂質関連評価指標の測定値及びベースラインからの変化率、変化量（FAS）（続き）

			Baseline	Value	Change from Baseline	Percent Change from Baseline（%）		
	Arm	N[a]	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	95%CI	p
Cholesterol (mg/dL)								
Week4	Total	98	218.6(42.2)	175.7(40.0)	-42.9(26.8)	-19.30(9.91)	-21.29,-17.32	0.000**
	K-924 LD	55	216.7(37.2)	171.2(26.6)	-45.4(24.0)	-20.35(8.49)	-22.65,-18.06	0.000**
	K-924 HD	43	221.1(48.2)	181.5(52.2)	-39.6(30.1)	-17.97(11.44)	-21.49,-14.45	0.000**
Week12	Total	107	214.2(43.2)	174.6(43.1)	-39.6(29.3)	-18.13(10.69)	-20.18,-16.08	0.000**
	K-924 LD	61	212.0(38.2)	170.7(27.8)	-41.3(26.4)	-18.71(9.46)	-21.13,-16.29	0.000**
	K-924 HD	46	217.2(49.4)	179.7(57.4)	-37.4(33.0)	-17.37(12.21)	-20.99,-13.74	0.000**
Week24	Total	106	214.2(43.4)	177.2(40.1)	-37.0(28.6)	-16.66(10.67)	-18.71,-14.61	0.000**
	K-924 LD	60	211.9(38.5)	174.5(25.7)	-37.4(26.5)	-16.65(9.76)	-19.17,-14.13	0.000**
	K-924 HD	46	217.2(49.4)	180.6(53.4)	-36.5(31.4)	-16.67(11.86)	-20.19,-13.15	0.000**
Week32	Total	107	214.2(43.2)	177.1(29.9)	-37.1(35.5)	-16.01(12.20)	-18.34,-13.67	0.000**
	K-924 LD	61	212.0(38.2)	178.3(28.8)	-33.7(27.5)	-14.98(11.03)	-17.80,-12.16	0.000**
	K-924 HD	46	217.2(49.4)	175.5(31.5)	-41.7(43.8)	-17.37(13.60)	-21.40,-13.33	0.000**
Week40	Total	106	214.2(43.4)	174.5(31.5)	-39.6(31.1)	-17.39(10.95)	-19.50,-15.28	0.000**
	K-924 LD	60	211.9(38.5)	173.9(26.9)	-38.0(26.9)	-17.00(9.72)	-19.51,-14.49	0.000**
	K-924 HD	46	217.2(49.4)	175.4(36.9)	-41.8(36.0)	-17.90(12.46)	-21.60,-14.20	0.000**
Week52	Total	106	214.2(43.4)	170.3(29.8)	-43.9(35.2)	-19.37(11.43)	-21.57,-17.17	0.000**
	K-924 LD	60	211.9(38.5)	171.5(30.4)	-40.4(25.2)	-18.53(9.25)	-20.92,-16.14	0.000**
	K-924 HD	46	217.2(49.4)	168.6(29.3)	-48.6(45.0)	-20.46(13.80)	-24.55,-16.36	0.000**
Week52	Total	109	214.6(43.1)	171.0(30.1)	-43.7(35.0)	-19.25(11.41)	-21.42,-17.08	0.000**
(LOCF)	K-924 LD	62	212.9(38.6)	173.0(31.0)	-40.0(25.3)	-18.27(9.35)	-20.65,-15.90	0.000**
	K-924 HD	47	216.9(48.9)	168.3(29.0)	-48.6(44.5)	-20.54(13.66)	-24.55,-16.53	0.000**

表 2.7.6.4-7 各評価時点における脂質関連評価指標の測定値及びベースラインからの変化率、変化量（FAS）（続き）

			Baseline	Value	Change from Baseline	Percent Change from Baseline（%）		
	Arm	N[a]	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	95%CI	p
Triglycerides (mg/dL)								
Week4	Total	98	127.0(58.5)	111.2(58.2)	-15.8(38.2)	-10.36(25.59)	-15.49,-5.23	0.000**
	K-924 LD	55	115.6(52.5)	99.1(45.7)	-16.5(36.3)	-11.33(24.34)	-17.91,-4.75	0.001**
	K-924 HD	43	141.5(63.0)	126.6(68.6)	-15.0(41.0)	-9.12(27.35)	-17.54,-0.70	0.034*
Week12	Total	107	126.4(56.7)	112.8(49.9)	-13.6(36.9)	-7.00(25.87)	-11.96,-2.04	0.006**
	K-924 LD	61	116.3(51.1)	108.8(45.4)	-7.5(35.3)	-2.87(24.59)	-9.17,3.43	0.366
	K-924 HD	46	139.7(61.4)	118.0(55.4)	-21.7(37.8)	-12.48(26.77)	-20.43,-4.53	0.003**
Week24	Total	106	125.6(56.3)	109.9(61.1)	-15.7(42.9)	-9.81(34.68)	-16.49,-3.13	0.004**
	K-924 LD	60	114.8(50.0)	99.2(50.7)	-15.6(36.2)	-11.51(24.98)	-17.97,-5.06	0.001**
	K-924 HD	46	139.7(61.4)	123.9(70.7)	-15.8(50.7)	-7.59(44.48)	-20.80,5.62	0.253
Week32	Total	107	126.4(56.7)	109.9(56.9)	-16.5(43.2)	-10.96(27.36)	-16.21,-5.72	0.000**
	K-924 LD	61	116.3(51.1)	101.6(47.1)	-14.7(37.5)	-10.53(24.29)	-16.75,-4.31	0.001**
	K-924 HD	46	139.7(61.4)	120.8(66.8)	-18.9(50.2)	-11.54(31.24)	-20.81,-2.26	0.016*
Week40	Total	106	125.6(56.3)	109.3(65.7)	-16.3(43.0)	-12.47(27.00)	-17.67,-7.27	0.000**
	K-924 LD	60	114.8(50.0)	102.7(52.7)	-12.1(40.5)	-9.08(27.65)	-16.22,-1.94	0.014*
	K-924 HD	46	139.7(61.4)	117.9(79.3)	-21.8(46.0)	-16.89(25.75)	-24.54,-9.25	0.000**
Week52	Total	106	125.6(56.3)	110.7(57.6)	-14.9(42.3)	-9.01(29.84)	-14.76,-3.27	0.002**
	K-924 LD	60	114.8(50.0)	97.3(45.6)	-17.5(40.0)	-11.62(27.63)	-18.75,-4.48	0.002**
	K-924 HD	46	139.7(61.4)	128.2(66.8)	-11.5(45.3)	-5.62(32.49)	-15.27,4.03	0.247
Week52	Total	109	127.2(57.0)	112.3(58.4)	-14.8(42.2)	-8.94(29.56)	-14.55,-3.33	0.002**
(LOCF)	K-924 LD	62	118.1(52.6)	100.7(49.2)	-17.4(40.2)	-11.44(27.45)	-18.41,-4.47	0.002**
	K-924 HD	47	139.1(60.8)	127.7(66.2)	-11.4(44.8)	-5.65(32.14)	-15.08,3.79	0.234

表 2.7.6.4-7 各評価時点における脂質関連評価指標の測定値及びベースラインからの変化率、変化量（FAS）（続き）

			Baseline	Value	Change from Baseline	Percent Change from Baseline（%）		
	Arm	N[a]	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	95%CI	p
RLP Cholesterol (mg/dL)								
Week12	Total	107	6.25(3.73)	3.62(2.40)	-2.63(2.95)	-36.53(32.55)	-42.77,-30.29	0.000**
	K-924 LD	61	5.47(2.82)	3.36(1.88)	-2.11(2.31)	-33.82(29.31)	-41.33,-26.32	0.000**
	K-924 HD	46	7.28(4.51)	3.96(2.95)	-3.32(3.54)	-40.12(36.44)	-50.94,-29.30	0.000**
Week40	Total	106	6.20(3.72)	3.58(2.88)	-2.62(3.29)	-38.11(36.97)	-45.23,-30.99	0.000**
	K-924 LD	60	5.37(2.74)	3.32(2.17)	-2.05(2.71)	-33.17(39.29)	-43.31,-23.02	0.000**
	K-924 HD	46	7.28(4.51)	3.92(3.59)	-3.37(3.82)	-44.55(33.02)	-54.36,-34.74	0.000**
Week40	Total	109	6.29(3.76)	3.69(3.00)	-2.60(3.32)	-37.41(37.13)	-44.46,-30.36	0.000**
(LOCF)	K-924 LD	62	5.59(2.96)	3.52(2.53)	-2.07(2.82)	-32.72(39.40)	-42.72,-22.71	0.000**
	K-924 HD	47	7.21(4.48)	3.91(3.55)	-3.30(3.81)	-43.60(33.30)	-53.38,-33.82	0.000**
Free Fatty Acid (mEq/L)								
Week12	Total	107	0.621(0.251)	0.599(0.254)	-0.023(0.253)	5.485(52.809)	-4.637,15.606	0.285
	K-924 LD	61	0.657(0.239)	0.618(0.243)	-0.039(0.219)	-0.459(36.981)	-9.930,9.012	0.923
	K-924 HD	46	0.573(0.262)	0.573(0.269)	0.000(0.293)	13.366(68.077)	-6.850,33.582	0.190
Week40	Total	106	0.620(0.252)	0.562(0.269)	-0.057(0.223)	-4.798(37.571)	-12.034,2.438	0.191
	K-924 LD	60	0.655(0.241)	0.590(0.274)	-0.065(0.221)	-6.503(35.203)	-15.597,2.591	0.158
	K-924 HD	46	0.573(0.262)	0.525(0.259)	-0.048(0.228)	-2.574(40.743)	-14.673,9.525	0.670
Week40	Total	109	0.626(0.253)	0.568(0.267)	-0.058(0.222)	-4.821(37.151)	-11.874,2.233	0.178
(LOCF)	K-924 LD	62	0.664(0.243)	0.598(0.273)	-0.066(0.220)	-6.566(34.811)	-15.406,2.275	0.143
	K-924 HD	47	0.576(0.259)	0.529(0.257)	-0.047(0.225)	-2.519(40.300)	-14.352,9.313	0.670
Apolipoprotein A1 (mg/dL)								
Week12	Total	107	143.4(20.7)	143.4(22.7)	0.0(11.1)	0.14(7.75)	-1.34,1.63	0.851
	K-924 LD	61	144.3(19.6)	143.2(18.4)	-1.2(9.3)	-0.49(6.82)	-2.23,1.26	0.579
	K-924 HD	46	142.2(22.2)	143.8(27.7)	1.6(13.0)	0.97(8.84)	-1.65,3.60	0.459
Week40	Total	106	143.6(20.7)	150.3(22.8)	6.7(13.5)	4.93(9.77)	3.04,6.81	0.000**
	K-924 LD	60	144.7(19.6)	151.0(20.5)	6.3(12.5)	4.73(9.32)	2.33,7.14	0.000**
	K-924 HD	46	142.2(22.2)	149.4(25.7)	7.2(14.9)	5.18(10.43)	2.08,8.28	0.002**
Week40	Total	109	143.3(20.7)	150.2(22.8)	6.9(13.9)	5.13(10.13)	3.20,7.05	0.000**
(LOCF)	K-924 LD	62	144.6(19.5)	151.4(20.3)	6.8(13.3)	5.18(10.05)	2.62,7.73	0.000**
	K-924 HD	47	141.6(22.3)	148.7(25.9)	7.0(14.7)	5.07(10.35)	2.03,8.10	0.002**

表 2.7.6.4-7 各評価時点における脂質関連評価指標の測定値及びベースラインからの変化率、変化量（FAS）（続き）

			Baseline	Value	Change from Baseline	Percent Change from Baseline（%）		
	Arm	N[a]	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	95%CI	p
Apolipoprotein AII (mg/dL)								
Week12	Total	107	33.84(6.25)	34.02(6.38)	0.18(4.80)	1.31(13.04)	-1.19,3.80	0.303
	K-924 LD	61	33.62(6.22)	33.44(5.29)	-0.19(4.42)	0.54(12.19)	-2.58,3.66	0.732
	K-924 HD	46	34.13(6.35)	34.78(7.58)	0.65(5.28)	2.32(14.17)	-1.89,6.53	0.272
Week40	Total	106	33.84(6.28)	33.81(5.42)	-0.03(3.98)	0.89(10.76)	-1.18,2.96	0.396
	K-924 LD	60	33.62(6.27)	33.36(4.69)	-0.26(4.24)	0.54(11.59)	-2.46,3.53	0.721
	K-924 HD	46	34.13(6.35)	34.40(6.25)	0.27(3.64)	1.35(9.68)	-1.52,4.23	0.348
Week40	Total	109	33.92(6.31)	33.93(5.48)	0.01(3.95)	0.98(10.70)	-1.05,3.01	0.339
(LOCF)	K-924 LD	62	33.82(6.36)	33.64(4.89)	-0.18(4.22)	0.72(11.55)	-2.21,3.66	0.623
	K-924 HD	47	34.04(6.30)	34.31(6.21)	0.26(3.60)	1.33(9.58)	-1.49,4.14	0.348
Apolipoprotein B (mg/dL)								
Week12	Total	107	96.3(18.6)	79.6(23.9)	-16.7(18.1)	-17.16(14.51)	-19.94,-14.38	0.000**
	K-924 LD	61	94.4(16.6)	77.0(14.1)	-17.4(13.3)	-17.80(11.23)	-20.68,-14.93	0.000**
	K-924 HD	46	98.8(20.9)	83.2(32.6)	-15.7(23.1)	-16.30(18.07)	-21.67,-10.94	0.000**
Week40	Total	106	96.1(18.6)	76.8(16.2)	-19.3(16.5)	-19.11(13.47)	-21.71,-16.52	0.000**
	K-924 LD	60	94.0(16.4)	76.2(12.8)	-17.7(13.5)	-18.04(11.61)	-21.04,-15.04	0.000**
	K-924 HD	46	98.8(20.9)	77.5(19.8)	-21.3(19.6)	-20.50(15.60)	-25.14,-15.87	0.000**
Week40	Total	109	96.7(18.7)	77.5(16.6)	-19.2(16.4)	-18.93(13.43)	-21.48,-16.38	0.000**
(LOCF)	K-924 LD	62	94.9(17.0)	77.0(13.4)	-17.9(13.4)	-18.06(11.45)	-20.97,-15.15	0.000**
	K-924 HD	47	99.0(20.8)	78.2(20.1)	-20.9(19.7)	-20.07(15.72)	-24.68,-15.45	0.000**
Apolipoprotein B48 (mg/L)								
Week12	Total	101	8.067(6.128)	7.527(6.381)	-0.540(5.208)	10.409(74.000)	-4.199,25.018	0.161
	K-924 LD	59	7.499(6.209)	7.021(5.980)	-0.478(5.816)	13.337(70.005)	-4.907,31.580	0.149
	K-924 HD	42	8.864(5.994)	8.237(6.916)	-0.627(4.277)	6.297(79.960)	-18.620,31.214	0.613
Week40	Total	98	7.867(5.805)	13.976(16.383)	6.109(14.180)	90.098(132.615)	63.510,116.685	0.000**
	K-924 LD	56	7.553(6.225)	14.109(15.087)	6.556(13.189)	102.948(135.669)	66.616,139.280	0.000**
	K-924 HD	42	8.286(5.237)	13.798(18.155)	5.512(15.547)	72.964(128.024)	33.069,112.859	0.001**
Week40	Total	106	7.982(6.057)	13.678(15.972)	5.696(13.715)	84.024(129.346)	59.114,108.935	0.000**
(LOCF)	K-924 LD	62	7.570(6.095)	13.524(14.489)	5.955(12.672)	94.048(131.881)	60.556,127.539	0.000**
	K-924 HD	44	8.564(6.024)	13.895(18.028)	5.332(15.208)	69.900(125.821)	31.647,108.153	0.001**

表 2.7.6.4-7 各評価時点における脂質関連評価指標の測定値及びベースラインからの変化率、変化量（FAS）（続き）

			Baseline	Value	Change from Baseline	Percent Change from Baseline（%）		
	Arm	N[a]	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	95%CI	p
Apolipoprotein C2 (mg/dL)								
Week12	Total	107	5.54(2.16)	4.68(1.76)	-0.86(1.17)	-13.46(17.89)	-16.89,-10.03	0.000**
	K-924 LD	61	5.27(2.14)	4.54(1.65)	-0.73(1.20)	-11.78(17.02)	-16.14,-7.42	0.000**
	K-924 HD	46	5.90(2.16)	4.87(1.91)	-1.03(1.11)	-15.68(18.95)	-21.31,-10.05	0.000**
Week40	Total	106	5.53(2.17)	4.70(1.85)	-0.83(1.30)	-13.07(20.27)	-16.98,-9.17	0.000**
	K-924 LD	60	5.25(2.15)	4.61(1.72)	-0.64(1.12)	-10.61(18.80)	-15.47,-5.76	0.000**
	K-924 HD	46	5.90(2.16)	4.82(2.01)	-1.08(1.48)	-16.29(21.83)	-22.77,-9.80	0.000**
Week40	Total	109	5.57(2.19)	4.76(1.87)	-0.82(1.30)	-12.73(20.21)	-16.57,-8.90	0.000**
(LOCF)	K-924 LD	62	5.35(2.21)	4.72(1.80)	-0.63(1.13)	-10.30(18.81)	-15.08,-5.53	0.000**
	K-924 HD	47	5.87(2.14)	4.81(1.99)	-1.06(1.47)	-15.94(21.72)	-22.32,-9.56	0.000**
Apolipoprotein CIII (mg/dL)								
Week12	Total	107	11.59(3.41)	10.41(3.55)	-1.18(2.49)	-9.42(18.05)	-12.89,-5.96	0.000**
	K-924 LD	61	11.21(3.44)	10.05(3.06)	-1.16(2.38)	-8.88(16.30)	-13.06,-4.71	0.000**
	K-924 HD	46	12.09(3.33)	10.88(4.10)	-1.21(2.67)	-10.14(20.32)	-16.17,-4.11	0.001**
Week40	Total	106	11.60(3.42)	10.28(3.71)	-1.32(2.81)	-10.35(19.91)	-14.18,-6.51	0.000**
	K-924 LD	60	11.22(3.47)	9.79(2.94)	-1.42(2.42)	-10.93(18.54)	-15.72,-6.15	0.000**
	K-924 HD	46	12.09(3.33)	10.90(4.48)	-1.19(3.28)	-9.59(21.76)	-16.05,-3.12	0.005**
Week40	Total	109	11.65(3.49)	10.36(3.76)	-1.28(2.78)	-10.01(19.77)	-13.77,-6.26	0.000**
(LOCF)	K-924 LD	62	11.36(3.60)	9.98(3.14)	-1.38(2.40)	-10.49(18.46)	-15.18,-5.80	0.000**
	K-924 HD	47	12.03(3.32)	10.86(4.44)	-1.16(3.24)	-9.38(21.57)	-15.72,-3.05	0.005**

表 2.7.6.4-7 各評価時点における脂質関連評価指標の測定値及びベースラインからの変化率、変化量（FAS）（続き）

			Baseline	Value	Change from Baseline	Percent Change from Baseline（%）		
	Arm	N[a]	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	95%CI	p
Apolipoprotein E (mg/dL)								
Week12	Total	107	2.82(1.03)	2.34(0.88)	-0.48(0.59)	-15.29(18.23)	-18.79,-11.80	0.000**
	K-924 LD	61	2.75(1.05)	2.29(0.84)	-0.46(0.54)	-14.82(16.99)	-19.17,-10.47	0.000**
	K-924 HD	46	2.92(1.00)	2.42(0.93)	-0.50(0.64)	-15.92(19.94)	-21.84,-9.99	0.000**
Week40	Total	106	2.81(1.03)	2.31(1.03)	-0.51(0.75)	-16.84(23.66)	-21.40,-12.28	0.000**
	K-924 LD	60	2.74(1.06)	2.25(1.00)	-0.49(0.67)	-16.68(23.90)	-22.86,-10.51	0.000**
	K-924 HD	46	2.92(1.00)	2.38(1.07)	-0.53(0.84)	-17.05(23.61)	-24.06,-10.04	0.000**
Week40	Total	109	2.85(1.05)	2.34(1.03)	-0.51(0.74)	-16.82(23.42)	-21.26,-12.37	0.000**
(LOCF)	K-924 LD	62	2.78(1.08)	2.28(1.00)	-0.51(0.67)	-16.91(23.57)	-22.90,-10.93	0.000**
	K-924 HD	47	2.94(1.00)	2.41(1.08)	-0.52(0.83)	-16.69(23.48)	-23.58,-9.79	0.000**
Lathosterol (mg/L)								
Week12	Total	107	1.755(0.940)	2.188(0.871)	0.432(0.786)	42.761(55.130)	32.194,53.327	0.000**
	K-924 LD	61	1.722(0.815)	2.209(0.773)	0.486(0.787)	44.969(50.465)	32.044,57.893	0.000**
	K-924 HD	46	1.799(1.092)	2.160(0.995)	0.361(0.787)	39.833(61.225)	21.652,58.014	0.000**
Week40	Total	106	1.753(0.944)	2.112(0.777)	0.359(0.777)	37.805(51.734)	27.842,47.769	0.000**
	K-924 LD	60	1.718(0.821)	2.189(0.741)	0.471(0.721)	42.686(48.083)	30.264,55.107	0.000**
	K-924 HD	46	1.799(1.092)	2.011(0.818)	0.212(0.829)	31.440(56.041)	14.798,48.082	0.000**
Week40	Total	109	1.756(0.931)	2.117(0.770)	0.361(0.772)	37.438(51.332)	27.692,47.184	0.000**
(LOCF)	K-924 LD	62	1.723(0.808)	2.199(0.735)	0.477(0.717)	42.492(47.669)	30.386,54.597	0.000**
	K-924 HD	47	1.801(1.080)	2.008(0.809)	0.207(0.821)	30.771(55.617)	14.441,47.101	0.000**
Beta-sitosterol (mg/L)								
Week12	Total	107	3.510(1.699)	1.842(0.973)	-1.668(0.993)	-46.822(13.890)	-49.484,-44.160	0.000**
	K-924 LD	61	3.644(1.808)	1.875(1.073)	-1.770(1.010)	-48.190(13.561)	-51.663,-44.717	0.000**
	K-924 HD	46	3.331(1.542)	1.799(0.831)	-1.532(0.964)	-45.008(14.261)	-49.243,-40.773	0.000**
Week40	Total	106	3.517(1.705)	1.869(1.001)	-1.649(1.110)	-45.560(14.587)	-48.369,-42.751	0.000**
	K-924 LD	60	3.660(1.819)	1.968(1.158)	-1.692(1.126)	-45.870(14.051)	-49.500,-42.240	0.000**
	K-924 HD	46	3.331(1.542)	1.740(0.741)	-1.591(1.100)	-45.155(15.405)	-49.729,-40.580	0.000**
Week40	Total	109	3.491(1.696)	1.907(1.085)	-1.584(1.225)	-43.434(23.438)	-47.884,-38.984	0.000**
(LOCF)	K-924 LD	62	3.645(1.794)	2.041(1.279)	-1.604(1.312)	-42.858(27.641)	-49.877,-35.838	0.000**
	K-924 HD	47	3.289(1.553)	1.731(0.735)	-1.558(1.113)	-44.194(16.599)	-49.068,-39.321	0.000**

表 2.7.6.4-7 各評価時点における脂質関連評価指標の測定値及びベースラインからの変化率、変化量（FAS）（続き）

			Baseline	Value	Change fromBaseline	Percent Change from Baseline（%）		
	Arm	N[a]	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	95%CI	p
Campesterol (mg/L)								
Week12	Total	107	6.515(3.430)	2.824(1.683)	-3.692(2.217)	-56.109(12.279)	-58.462,-53.756	0.000**
	K-924 LD	61	6.733(3.475)	2.879(1.889)	-3.854(2.126)	-57.467(11.854)	-60.503,-54.431	0.000**
	K-924 HD	46	6.227(3.387)	2.751(1.380)	-3.476(2.337)	-54.308(12.727)	-58.087,-50.529	0.000**
Week40	Total	106	6.528(3.444)	2.664(2.011)	-3.865(2.694)	-58.334(15.697)	-61.357,-55.311	0.000**
	K-924 LD	60	6.760(3.498)	2.837(2.490)	-3.923(2.694)	-58.737(17.297)	-63.205,-54.268	0.000**
	K-924 HD	46	6.227(3.387)	2.438(1.101)	-3.789(2.722)	-57.809(13.498)	-61.817,-53.800	0.000**
Week40	Total	109	6.492(3.426)	2.769(2.232)	-3.723(2.918)	-55.759(26.514)	-60.793,-50.725	0.000**
(LOCF)	K-924 LD	62	6.756(3.451)	3.021(2.788)	-3.735(3.063)	-55.137(32.491)	-63.388,-46.886	0.000**
	K-924 HD	47	6.144(3.397)	2.436(1.089)	-3.708(2.748)	-56.579(15.790)	-61.215,-51.943	0.000**
Lipoprotein-a (mg/dL)								
Week12	Total	107	22.30(24.49)	22.47(27.02)	0.16(5.96)	-3.92(29.58)	-9.59,1.75	0.173
	K-924 LD	61	21.74(25.38)	22.00(27.56)	0.27(5.26)	-3.77(28.32)	-11.02,3.48	0.303
	K-924 HD	46	23.06(23.52)	23.08(26.59)	0.02(6.84)	-4.12(31.49)	-13.47,5.23	0.380
Week40	Total	106	22.20(24.58)	22.38(27.10)	0.18(6.74)	-4.13(30.59)	-10.02,1.76	0.167
	K-924 LD	60	21.54(25.54)	21.54(25.97)	0.00(5.40)	-0.81(31.57)	-8.96,7.35	0.843
	K-924 HD	46	23.06(23.52)	23.47(28.75)	0.42(8.22)	-8.46(29.02)	-17.08,0.16	0.054
Week40	Total	109	22.34(24.39)	22.57(26.88)	0.23(6.68)	-3.85(30.26)	-9.59,1.90	0.187
(LOCF)	K-924 LD	62	22.07(25.31)	22.17(25.78)	0.10(5.39)	-0.49(31.17)	-8.40,7.43	0.902
	K-924 HD	47	22.69(23.39)	23.10(28.55)	0.41(8.13)	-8.28(28.73)	-16.72,0.16	0.054

N: 被験者数

Test: one sample t-test

a: The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

LOCF: Last Observation Carried Forward

p-value(**：$p \leq 0.01$、*：$p \leq 0.05$)

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 11.4-3 から引用

2.7.6.4.4.3 その他の有効性評価指標

最終評価時を含む各時点におけるその他の有効性評価指標［M2BPGi、ヒアルロン酸、IV型コラーゲン、hs-CRP、TNF-α、尿中アルブミン（クレアチニン比）、L-FABP］の測定値、ベースラインからの変化率及び変化量を表 2.7.6.4-8 に示した。

最終評価時及び全時点におけるその他の有効性評価指標のベースラインからの変化率について、本剤投与例全体で統計学的に有意に増加した項目はヒアルロン酸、IV 型コラーゲン、尿中アルブミン（クレアチニン比）、L-FABP であった。なお、統計学的に有意に低下した項目はなかった。

表 2.7.6.4-8 各評価時点におけるその他の有効性評価指標の測定値及びベースラインからの変化率、変化量（FAS）

Visit	Arm	N[a]	Baseline Mean(SD)	Value Mean(SD)	Change from Baseline Mean(SD)	Percent Change from Baseline（%） Mean(SD)	95%CI	p
M2BPGi								
Week40	Total	50	0.733(0.279)	0.708(0.305)	-0.025(0.168)	-3.020(19.700)	-8.619,2.579	0.284
	K-924 LD	31	0.702(0.247)	0.688(0.290)	-0.014(0.184)	-1.289(20.950)	-8.973,6.395	0.734
	K-924 HD	19	0.783(0.325)	0.740(0.335)	-0.043(0.139)	-5.844(17.647)	-14.350,2.661	0.166
Week40 (LOCF)	Total	51	0.732(0.276)	0.707(0.302)	-0.025(0.166)	-2.961(19.507)	-8.447,2.526	0.284
	K-924 LD	31	0.702(0.247)	0.688(0.290)	-0.014(0.184)	-1.289(20.950)	-8.973,6.395	0.734
	K-924 HD	20	0.777(0.317)	0.736(0.326)	-0.041(0.136)	-5.552(17.226)	-13.614,2.510	0.166
Hyaluronic Acid (ug/L)								
Week40	Total	50	54.41(39.52)	57.91(42.08)	3.50(28.88)	25.13(75.07)	3.79,46.46	0.022*
	K-924 LD	31	50.45(35.88)	53.12(42.53)	2.66(25.62)	25.26(84.87)	-5.87,56.39	0.108
	K-924 HD	19	60.87(45.11)	65.73(41.26)	4.86(34.26)	24.92(57.77)	-2.92,52.76	0.076
Week40 (LOCF)	Total	51	53.90(39.30)	57.33(41.87)	3.43(28.59)	24.64(74.40)	3.71,45.56	0.022*
	K-924 LD	31	50.45(35.88)	53.12(42.53)	2.66(25.62)	25.26(84.87)	-5.87,56.39	0.108
	K-924 HD	20	59.23(44.52)	63.85(41.03)	4.62(33.37)	23.67(56.50)	-2.77,50.12	0.076
Collagen Type IV (ug/L)								
Week40	Total	50	128.6(31.7)	141.5(37.9)	12.8(15.3)	10.14(12.16)	6.68,13.59	0.000**
	K-924 LD	31	123.6(27.5)	136.3(32.3)	12.7(14.5)	10.80(12.35)	6.27,15.33	0.000**
	K-924 HD	19	136.9(36.8)	149.8(45.3)	12.9(16.9)	9.06(12.10)	3.23,14.89	0.004**
Week40 (LOCF)	Total	51	128.5(31.4)	141.1(37.6)	12.6(15.2)	9.94(12.12)	6.53,13.35	0.000**
	K-924 LD	31	123.6(27.5)	136.3(32.3)	12.7(14.5)	10.80(12.35)	6.27,15.33	0.000**
	K-924 HD	20	136.2(36.0)	148.5(44.5)	12.3(16.7)	8.60(11.95)	3.01,14.19	0.004**
High Sensitive C Reactive Protein (mg/dL)								
Week12	Total	107	0.0679(0.0948)	0.0683(0.0972)	0.0004(0.0903)	53.1297(193.0850)	16.1221,90.1373	0.005**
	K-924 LD	61	0.0513(0.0567)	0.0604(0.0837)	0.0091(0.0766)	63.6582(201.5520)	12.0383,115.2781	0.017*
	K-924 HD	46	0.0899(0.1265)	0.0787(0.1128)	-0.0112(0.1056)	39.1680(182.4983)	-15.0273,93.3633	0.152
Week40	Total	106	0.0675(0.0952)	0.0602(0.0875)	-0.0073(0.0887)	100.2291(708.6088)	-36.2405,236.6987	0.148
	K-924 LD	60	0.0503(0.0567)	0.0548(0.0858)	0.0045(0.0920)	166.5288(936.2281)	-75.3246,408.3821	0.173
	K-924 HD	46	0.0899(0.1265)	0.0672(0.0901)	-0.0227(0.0827)	13.7512(94.3592)	-14.2700,41.7725	0.328
Week40 (LOCF)	Total	109	0.0676(0.0940)	0.0607(0.0868)	-0.0069(0.0881)	98.0718(698.9348)	-34.6264,230.7700	0.146
	K-924 LD	62	0.0516(0.0563)	0.0563(0.0854)	0.0048(0.0915)	162.2139(921.2130)	-71.7304,396.1582	0.171
	K-924 HD	47	0.0887(0.1254)	0.0664(0.0892)	-0.0223(0.0819)	13.4587(93.3494)	-13.9498,40.8671	0.328

表 2.7.6.4-8 各評価時点におけるその他の有効性評価指標の測定値及びベースラインからの変化率、変化量（FAS）（続き）

Visit	Arm	N[a]	Baseline Mean(SD)	Value Mean(SD)	Change from Baseline Mean(SD)	Percent Change from Baseline（%） Mean(SD)	95%CI	p
High Sensitive C Reactive Protein (mg/dL), Logarithmic								
Week12	Total	107	-3.381(1.223)	-3.369(1.218)	0.012(0.843)	5.572(39.262)	-1.954,13.097	0.145
	K-924 LD	61	-3.545(1.132)	-3.462(1.183)	0.082(0.827)	0.466(26.412)	-6.299,7.230	0.891
	K-924 HD	46	-3.164(1.314)	-3.246(1.266)	-0.082(0.864)	12.342(51.174)	-2.855,27.539	0.109
Week40	Total	106	-3.392(1.223)	-3.452(1.142)	-0.061(0.922)	9.794(43.280)	1.458,18.129	0.022*
	K-924 LD	60	-3.566(1.129)	-3.560(1.104)	0.006(1.006)	5.327(31.897)	-2.913,13.567	0.201
	K-924 HD	46	-3.164(1.314)	-3.312(1.188)	-0.148(0.801)	15.620(54.548)	-0.579,31.819	0.058
Week40 (LOCF)	Total	109	-3.374(1.213)	-3.434(1.137)	-0.060(0.916)	9.616(42.966)	1.459,17.774	0.021*
	K-924 LD	62	-3.530(1.129)	-3.526(1.109)	0.004(1.002)	5.317(32.031)	-2.817,13.452	0.196
	K-924 HD	47	-3.169(1.300)	-3.313(1.175)	-0.145(0.792)	15.288(54.000)	-0.567,31.143	0.058
Tumor Necrosis Factor (ng/L)								
Week12	Total	107	7.050(3.353)	6.559(3.004)	-0.491(1.594)	-3.290(27.054)	-8.475,1.896	0.211
	K-924 LD	61	6.653(2.634)	6.166(2.596)	-0.487(1.404)	-5.860(21.877)	-11.463,-0.257	0.041*
	K-924 HD	46	7.575(4.091)	7.080(3.432)	-0.495(1.832)	0.120(32.635)	-9.572,9.811	0.980
Week40	Total	106	7.074(3.359)	6.970(3.865)	-0.104(3.054)	2.908(43.819)	-5.531,11.347	0.496
	K-924 LD	60	6.689(2.641)	6.913(3.734)	0.224(2.630)	5.774(45.684)	-6.028,17.575	0.332
	K-924 HD	46	7.575(4.091)	7.044(4.071)	-0.531(3.517)	-0.830(41.457)	-13.141,11.481	0.893
Week40 (LOCF)	Total	109	7.061(3.323)	6.963(3.814)	-0.098(3.015)	2.959(43.272)	-5.257,11.174	0.477
	K-924 LD	62	6.667(2.615)	6.889(3.676)	0.222(2.592)	5.818(45.034)	-5.619,17.254	0.313
	K-924 HD	47	7.580(4.046)	7.060(4.028)	-0.520(3.480)	-0.812(41.004)	-12.852,11.227	0.893
Albumin/Creatinine (mg/gCr), Urinalysis								
Week12	Total	107	75.15(376.04)	68.05(243.53)	-7.10(163.92)	81.66(322.43)	19.86,143.46	0.010*
	K-924 LD	61	48.70(148.09)	54.33(152.09)	5.63(70.64)	84.20(378.85)	-12.83,181.23	0.088
	K-924 HD	46	110.23(549.21)	86.25(329.03)	-23.97(236.92)	78.28(231.28)	9.60,146.97	0.026*
Week40	Total	106	75.80(377.76)	98.23(392.94)	22.43(79.29)	99.78(174.83)	66.11,133.45	0.000**
	K-924 LD	60	49.40(149.24)	77.93(213.11)	28.53(99.94)	87.91(174.19)	42.91,132.90	0.000**
	K-924 HD	46	110.23(549.21)	124.71(547.22)	14.48(38.21)	115.27(176.36)	62.90,167.65	0.000**
Week40 (LOCF)	Total	109	74.01(372.63)	96.01(387.67)	22.00(78.23)	98.72(172.69)	65.93,131.51	0.000**
	K-924 LD	62	48.13(146.94)	76.07(209.84)	27.94(98.35)	88.03(171.39)	44.50,131.55	0.000**
	K-924 HD	47	108.16(543.40)	122.33(541.49)	14.17(37.85)	112.82(175.24)	61.37,164.27	0.000**

表 2.7.6.4-8 各評価時点におけるその他の有効性評価指標の測定値及びベースラインからの変化率、変化量（FAS）（続き）

Visit	Arm	N[a]	Baseline Mean(SD)	Value Mean(SD)	Change from Baseline Mean(SD)	Percent Change from Baseline（%） Mean(SD)	95%CI	p
Fatty Acid Binding Protein 1 (ug/L), Urinalysis								
Week12	Total	107	3.449(2.872)	4.200(5.517)	0.751(4.611)	69.787(236.861)	24.389,115.185	0.003**
	K-924 LD	61	3.523(2.844)	4.477(6.596)	0.954(5.477)	42.504(103.150)	16.086,68.922	0.002**
	K-924 HD	46	3.350(2.938)	3.832(3.669)	0.482(3.154)	105.967(340.029)	4.991,206.943	0.040*
Week40	Total	106	3.445(2.885)	4.971(11.527)	1.526(10.721)	59.452(183.709)	24.072,94.832	0.001**
	K-924 LD	60	3.517(2.867)	4.141(4.472)	0.624(3.245)	38.765(114.000)	9.315,68.214	0.011*
	K-924 HD	46	3.350(2.938)	6.053(16.784)	2.703(15.871)	86.436(245.751)	13.457,159.415	0.021*
Week40 (LOCF)	Total	109	3.438(2.854)	4.924(11.370)	1.485(10.574)	58.250(181.389)	23.812,92.688	0.001**
	K-924 LD	62	3.487(2.834)	4.093(4.407)	0.605(3.196)	38.277(112.427)	9.726,66.829	0.009**
	K-924 HD	47	3.374(2.910)	6.019(16.602)	2.646(15.702)	84.597(243.392)	13.135,156.060	0.021*
Fatty Acid Binding Protein 1Cre (ug/gCr), Urinalysis								
Week12	Total	107	3.41(5.43)	4.02(7.46)	0.61(6.66)	36.24(110.38)	15.09,57.40	0.001**
	K-924 LD	61	3.23(3.26)	4.17(8.98)	0.93(7.06)	22.53(68.17)	5.07,39.99	0.012*
	K-924 HD	46	3.64(7.43)	3.82(4.83)	0.18(6.14)	54.43(148.03)	10.47,98.39	0.016*
Week40	Total	106	3.42(5.45)	4.03(7.57)	0.61(3.07)	31.57(85.05)	15.19,47.95	0.000**
	K-924 LD	60	3.26(3.29)	3.84(5.10)	0.58(3.19)	27.21(90.30)	3.89,50.54	0.023*
	K-924 HD	46	3.64(7.43)	4.28(9.97)	0.64(2.93)	37.26(78.30)	14.01,60.51	0.002**
Week40 (LOCF)	Total	109	3.40(5.38)	4.01(7.46)	0.61(3.02)	31.63(83.96)	15.69,47.57	0.000**
	K-924 LD	62	3.22(3.24)	3.82(5.02)	0.60(3.14)	27.96(88.90)	5.38,50.54	0.016*
	K-924 HD	47	3.64(7.35)	4.27(9.86)	0.63(2.90)	36.46(77.63)	13.67,59.26	0.002**

N: 被験者数　　Test: one sample t-test

a: The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

LOCF: Last Observation Carried Forward

p-value(**：$p \leq 0.01$、*：$p \leq 0.05$)

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 11.4-4 より引用

2.7.6.4.4.4 LDL-C（Friedewald 式）の脂質管理目標値の到達率

最終評価時を含む各時点における LDL-C（Friedewald 式）の脂質管理目標値の到達率を表 2.7.6.4-9 に示した。

最終評価時における本剤投与例全体での LDL-C（Friedewald 式）の脂質管理目標の到達率は、88.1%であった。また、治療期 4 週から 52 週までの到達率は 83.2%～88.7%であった。

表 2.7.6.4-9 各時点における LDL-C（Friedewald 式）の脂質管理目標値の達成率

	Total			K-924 LD			K-924 HD		
Visit	N	n（%）	95%CI	N	n（%）	95%CI	N	n（%）	95%CI
Week4	98	86(87.8)	79.6,93.5	55	50(90.9)	80.0,97.0	43	36(83.7)	69.3,93.2
Week12	107	92(86.0)	77.9,91.9	61	56(91.8)	81.9,97.3	46	36(78.3)	63.6,89.1
Week24	106	90(84.9)	76.6,91.1	60	53(88.3)	77.4,95.2	46	37(80.4)	66.1,90.6
Week32	107	89(83.2)	74.7,89.7	61	53(86.9)	75.8,94.2	46	36(78.3)	63.6,89.1
Week40	106	92(86.8)	78.8,92.6	60	55(91.7)	81.6,97.2	46	37(80.4)	66.1,90.6
Week52	106	94(88.7)	81.1,94.0	60	55(91.7)	81.6,97.2	46	39(84.8)	71.1,93.7
Week52(LOCF)	109	96(88.1)	80.5,93.5	62	56(90.3)	80.1,96.4	47	40(85.1)	71.7,93.8

N: 被験者数

LOCF: Last Observation Carried Forward

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 11.4-5 より引用

2.7.6.4.4.5 用量変更を行った被験者の割合

治療期 24 週以降に本剤 LD から本剤 HD へと用量変更を行った被験者の用量変更開始時をベースラインとした最終評価時における LDL-C（Friedewald 式）の変化率を算出し、表 2.7.6.4-10 に示した。

治療期 24 週以降に本剤 LD から本剤 HD へ用量変更を行った被験者は、本剤 LD 群 62 名中 6 名（9.7%）であった。

治療期 24 週以降に治験薬を本剤 LD から本剤 HD へ用量変更した 6 名の用量変更開始時をベースラインとした最終評価時における LDL-C（Friedewald 式）の変化率は-13.77 ± 11.44%であった。

表 2.7.6.4-10 本剤 LD から本剤 HD へ用量変更を行った前後の LDL-C（Friedewald 式）の変化率（FAS）

	Baseline	Before up-titration	After up-titration[a]	Change from before to after up-titration[a]	Percent Change from before to after up-titration（%）[a]
N	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)
6	133.43(47.16)	96.27(12.60)	83.63(19.33)	-12.63(10.37)	-13.77(11.44)

a: Week52(LOCF: Last Observation Carried Forward)

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2)表 11.4-6 より引用

2.7.6.4.5 安全性の評価

2.7.6.4.5.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

本登録された 110 名のうち、初回以降来院せず治験薬投与後の情報がない 1 名（本剤 LD 群 1 名）を除外した 109 名（本剤 LD 群 62 名、本剤 HD 群 47 名）を安全性の解析対象集団とした。

治験薬投与期間の平均値 ± 標準偏差は、本剤投与例全体では 347.6 ± 45.5 日、本剤 LD 群では 346.7 ± 46.3 日、本剤 HD 群では 348.8 ± 45.0 日であった。また、治験薬投与期間が 168 日を超えて 224 日以下であったのは本剤 LD 群 1 名、28 日を超えて 84 日以下であったのは本剤 HD 群 1 名、28 日以下であったのは本剤 LD 群 1 名であった。

2.7.6.4.5.2 有害事象の分析

有害事象及び副作用の要約表を表 2.7.6.4-11、SOC・PT 別の有害事象を表 2.7.6.4-12、SOC・PT 別の副作用を表 2.7.6.4-13 に示した。

有害事象発現割合は、本剤投与例全体では 59.6%（65/109 名）であり、その内訳は本剤 LD 群では 58.1%（36/62 名）、本剤 HD 群では 61.7%（29/47 名）であった。

副作用発現割合は、本剤投与例全体では 0.9%（1/109 名）であり、その内訳は本剤 HD 群で 2.1%（1/47 名）であった。

本剤投与例全体で 2 名以上に認められた有害事象は、回転性めまい、便秘、下痢、大腸ポリープ、末梢性浮腫、発熱、胃腸炎、上咽頭炎、COVID-19、歯牙破折、2 型糖尿病、関節痛、背部痛、関節周囲炎、頚動脈狭窄、頭痛、発疹、蕁麻疹及び末梢動脈閉塞性疾患であり、その内訳は本剤 LD 群で回転性めまいが 1 名 1 件、便秘が 2 名 3 件、下痢が 1 名 1 件、大腸ポリープが 3 名 3 件、末梢性浮腫が 2 名 2 件、発熱が 1 名 1 件、胃腸炎が 2 名 2 件、歯牙破折が 2 名 2 件、関節痛が 3 名 3 件、背部痛が 2 名 2 件、関節周囲炎が 1 名 1 件、頚動脈狭窄が 1 名 1 件、頭痛が 1 名 2 件、発疹が 2 名 2 件、蕁麻疹が 1 名 1 件及び末梢動脈閉塞性疾患が 2 名 2 件、本剤 HD 群で回転性めまいが 2 名 3 件、下痢が 1 名 1 件、末梢性浮腫が 1 名 1 件、発熱が 1 名 1 件、上咽頭炎が 3 名 4 件、COVID-19 が 2 名 2 件、2 型糖尿病が 2 名 2 件、関節痛が 3 名 3 件、背部痛が 1 名 1 件、関節周囲炎が 1 名 1 件、頚動脈狭窄が 1 名 1 件、頭痛が 1 名 1 件、発疹が 1 名 1 件及び蕁麻疹が 1 名 1 件であった。本剤投与例全体で 2 名以上に認められた副作用はなかった。

高度の有害事象及び副作用は認められなかった。中等度の有害事象は本剤投与例全体で 15 名（13.8%）21 件であり、その内訳は本剤 LD 群で 8 名（12.9%）12 件（末梢動脈閉塞性疾患が 2 件、冠動脈狭窄、回転性めまい、自己免疫性甲状腺炎、糖尿病網膜症、網膜動脈瘤破裂、尺骨骨折、背部痛、関節周囲炎、肺腺癌及び脳梗塞が各 1 件）、本剤 HD 群で 7 名（14.9%）9 件（肘部管症候群、回転性めまいが各 2 件、狭心症、黄斑浮腫、消化不良、処置後感染、椎間板突出が各 1 件）であった。中等度の副作用はなかった。その他の有害事象及び副作用は全て軽度であった。

注目する有害事象（肝炎、胆嚢、胃腸、アレルギー反応又は発疹）のうち、肝炎に関連する有害事象は認められなかった。胆嚢に関連する有害事象の発現割合は、本剤投与例全体で0.9%（1/109 名）であり、その内訳は本剤 HD 群で 2.1%（1/47 名）であった。胃腸に関連する有害事象の発現割合は、本剤投与例全体で 9.2%（10/109 名）であり、その内訳は本剤 LD 群で 6.5%（4/62 名）、本剤 HD 群で 12.8%（6/47 名）であった。アレルギー反応又は発疹に関連する有害事象の発現割合は、本剤投与例全体で 9.2%（10/109 名）であり、その内訳は本剤 LD 群で 8.1%（5/62 名）、本剤 HD 群で 10.6%（5/47 名）であった。胃腸に関連する有害事象のうち、本剤 HD 群の 1 名（2.1%）1 件（消化不良）が中等度であったが、その他の胆嚢、胃腸及びアレルギー反応又は発疹に関連する有害事象は、いずれも軽度で、治験薬との関連性はいずれも否定された。

治療期 0～12 週（投与開始 1～85 日）、治療期 12～24 週（投与開始 86～169 日）、治療期 24～36 週（投与開始 170～253 日）、治療期 36～48 週（投与開始 254～337 日）、治療期 48 週超（投与開始 338 日～）に認められた有害事象発現割合は、本剤投与例全体でそれぞれ 27.5%（30/109 名）、22.4%（24/107 名）、32.7%（35/107 名）、18.7%（20/107 名）、5.7%（6/106 名）であり、その内訳は本剤 LD 群でそれぞれ 32.3%（20/62 名）、19.7%（12/61 名）、23.0%（14/61 名）、19.7%（12/61 名）、6.7%（4/60 名）、本剤 HD 群でそれぞれ 21.3%（10/47 名）、26.1%（12/46 名）、45.7%（21/46 名）、17.4%（8/46 名）、4.3%（2/46 名）であった。副作用は、本剤投与例全体で治療期 0～12 週に 0.9%（1/109 名）に認められたのみであり、その内訳は本剤 HD 群で 2.1%（1/47 名）であった。

表 2.7.6.4-11 有害事象及び副作用の要約表（安全性の解析対象集団）

	All Subjects (N=109)	K-924 LD (N=62)	K-924 HD (N=47)
Adverse Events	65(59.6) [129]	36(58.1) [70]	29(61.7) [59]
Adverse Drug Reactions	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
Serious Adverse Events	12(11.0) [15]	6(9.7) [8]	6(12.8) [7]
Serious Adverse Drug Reactions	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
Adverse Drug Reactions Leading to Study Drug Discontinuation	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

N: 被験者数

被験者数(%) ［件数］

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 12.2-3 より引用

表 2.7.6.4-12 治療期に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	All Subjects (N=109)	K-924 LD (N=62)	K-924 HD (N=47)
Total Events	65(59.6) [129]	36(58.1) [70]	29(61.7) [59]
【心臓障害】	3(2.8) [4]	2(3.2) [3]	1(2.1) [1]
狭心症	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
心房細動	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
第二度房室ブロック	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
冠動脈狭窄	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
【耳および迷路障害】	3(2.8) [4]	1(1.6) [1]	2(4.3) [3]
回転性めまい	3(2.8) [4]	1(1.6) [1]	2(4.3) [3]
【内分泌障害】	1(0.9) [2]	1(1.6) [2]	0(0.0) [0]
原発性アルドステロン症	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
自己免疫性甲状腺炎	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
【眼障害】	5(4.6) [6]	4(6.5) [5]	1(2.1) [1]
眼瞼炎	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
アレルギー性結膜炎	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
糖尿病網膜症	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
眼痛	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
黄斑浮腫	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
網膜動脈瘤破裂	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
【胃腸障害】	14(12.8) [15]	8(12.9) [9]	6(12.8) [6]
腹痛	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
上腹部痛	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
便秘	2(1.8) [3]	2(3.2) [3]	0(0.0) [0]
下痢	2(1.8) [2]	1(1.6) [1]	1(2.1) [1]
消化不良	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
食中毒	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
胃炎	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
胃食道逆流性疾患	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
口内炎	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
大腸ポリープ	3(2.8) [3]	3(4.8) [3]	0(0.0) [0]
【一般・全身障害および投与部位の状態】	7(6.4) [9]	4(6.5) [6]	3(6.4) [3]
冷感	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
注射部位紅斑	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
末梢性浮腫	3(2.8) [3]	2(3.2) [2]	1(2.1) [1]
発熱	2(1.8) [2]	1(1.6) [1]	1(2.1) [1]
血管穿刺部位疼痛	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
穿刺部位硬結	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
【肝胆道系障害】	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
胆石症	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]

表 2.7.6.4-12 治療期に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	All Subjects (N=109)	K-924 LD (N=62)	K-924 HD (N=47)
【感染症および寄生虫症】	18(16.5) [21]	8(12.9) [10]	10(21.3) [11]
結膜炎	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
膀胱炎	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
胃腸炎	2(1.8) [2]	2(3.2) [2]	0(0.0) [0]
上咽頭炎	3(2.8) [4]	0(0.0) [0]	3(6.4) [4]
歯周炎	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
咽頭炎	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
歯髄炎	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
足部白癬	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
ウイルス性上気道感染	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
性器感染	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
ヘリコバクター感染	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
ヘリコバクター性胃炎	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
咽喉頭炎	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
処置後感染	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
感染性皮膚嚢腫	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
ＣＯＶＩＤ－１９	2(1.8) [2]	0(0.0) [0]	2(4.3) [2]
【傷害、中毒および処置合併症】	5(4.6) [6]	3(4.8) [3]	2(4.3) [3]
尺骨骨折	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
挫傷	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
創傷	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
歯牙破折	2(1.8) [2]	2(3.2) [2]	0(0.0) [0]
半月板損傷	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
【臨床検査】	3(2.8) [3]	1(1.6) [1]	2(4.3) [2]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
尿中蛋白陽性	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
頚動脈内膜中膜肥厚度増加	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
【代謝および栄養障害】	3(2.8) [3]	0(0.0) [0]	3(6.4) [3]
糖尿病	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
２型糖尿病	2(1.8) [2]	0(0.0) [0]	2(4.3) [2]
【筋骨格系および結合組織障害】	16(14.7) [17]	9(14.5) [10]	7(14.9) [7]
関節痛	6(5.5) [6]	3(4.8) [3]	3(6.4) [3]
背部痛	3(2.8) [3]	2(3.2) [2]	1(2.1) [1]
筋膜炎	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
頚部痛	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
骨粗鬆症	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
関節周囲炎	2(1.8) [2]	1(1.6) [1]	1(2.1) [1]
変形性脊椎症	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
弾発指	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
椎間板突出	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
【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）】	3(2.8) [3]	2(3.2) [2]	1(2.1) [1]
胃腺癌	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
脂肪腫	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
肺腺癌	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
【神経系障害】	8(7.3) [11]	5(8.1) [6]	3(6.4) [5]
頚動脈狭窄	2(1.8) [2]	1(1.6) [1]	1(2.1) [1]
脳梗塞	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
頭痛	2(1.8) [3]	1(1.6) [2]	1(2.1) [1]
感覚鈍麻	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
頭蓋内動脈瘤	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
神経痛	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
肘部管症候群	1(0.9) [2]	0(0.0) [0]	1(2.1) [2]

表 2.7.6.4-12 治療期に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	All Subjects (N=109)	K-924 LD (N=62)	K-924 HD (N=47)
【精神障害】	2(1.8) [2]	1(1.6) [1]	1(2.1) [1]
適応障害	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
身体症状症	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
【腎および尿路障害】	2(1.8) [2]	2(3.2) [2]	0(0.0) [0]
緊張性膀胱	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
腎嚢胞	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
【生殖系および乳房障害】	3(2.8) [3]	2(3.2) [2]	1(2.1) [1]
良性前立腺肥大症	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
乳房痛	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
前立腺炎	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	2(1.8) [2]	1(1.6) [1]	1(2.1) [1]
咳嗽	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
鼻乾燥	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
【皮膚および皮下組織障害】	8(7.3) [11]	3(4.8) [3]	5(10.6) [8]
ざ瘡	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
接触皮膚炎	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
湿疹	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
そう痒症	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
発疹	3(2.8) [3]	2(3.2) [2]	1(2.1) [1]
蕁麻疹	2(1.8) [2]	1(1.6) [1]	1(2.1) [1]
皮脂欠乏症	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
手皮膚炎	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
【血管障害】	4(3.7) [4]	3(4.8) [3]	1(2.1) [1]
高血圧	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
末梢動脈閉塞性疾患	2(1.8) [2]	2(3.2) [2]	0(0.0) [0]
内出血	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]

MedDRA/J Ver. 24.0

N: 被験者数

被験者数(%) [件数]

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 12.2-1 より引用

表 2.7.6.4-13 治療期中に発現した副作用（安全性解析対象集団）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	All Subjects (N=109)	K-924 LD (N=62)	K-924 HD (N=47)
Total Events	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
【臨床検査】	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]

MedDRA/J Ver. 24.0

N: 被験者数

被験者数(%) [件数]

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 12.2-2 より引用

2.7.6.4.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の一覧表

2.7.6.4.5.3.1 死亡

治験期間を通じて死亡例は認められなかった。

2.7.6.4.5.3.2 その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.4-14 に示した。

その他の重篤な有害事象は、12 名 15 件認められ、その内訳は本剤 LD 群で 6 名 8 件（網膜動脈瘤破裂、脳梗塞、肺腺癌、冠動脈狭窄、末梢動脈閉塞性疾患、回転性めまい、脂肪腫、尺骨骨折が各 1 件）、本剤 HD 群で 6 名 7 件（肘部管症候群が 2 件、COVID-19、処置後感染、狭心症、椎間板突出、胃腺癌が各 1 件）であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.4-14 その他の重篤な有害事象の一覧

被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名 報告用語	有害事象名 PT[a]	重篤度	程度	発現日[b]	持続期間[c]	処置 治験薬	処置 その他	転帰	因果関係
投与群: K-924 LD 群											
[redacted]	女 8[redacted]歳	左眼網膜細動脈瘤破裂	網膜動脈瘤破裂	重篤	中等度	42 日	261 日	継続	あり	回復	関連なし
[redacted]	男 5[redacted]歳	脳梗塞	脳梗塞	重篤	中等度	96 日	103 日	継続	なし	回復	関連なし
		肺腺癌	肺腺癌	重篤	中等度	96 日	中止時継続	中止	あり	未回復	関連なし
[redacted]	男 7[redacted]歳	冠動脈狭窄症	冠動脈狭窄	重篤	中等度	31 日	終了時継続	継続	あり	軽快	関連なし
		下肢閉塞性動脈硬化症の悪化	末梢動脈閉塞性疾患	重篤	中等度	49 日	終了時継続	継続	あり	軽快	関連なし
[redacted]	男 7[redacted]歳	末梢性めまい	回転性めまい	重篤	中等度	131 日	32 日	継続	あり	回復	関連なし
[redacted]	男 6[redacted]歳	脂肪腫	脂肪腫	重篤	軽度	294 日	19 日	継続	あり	回復	関連なし
[redacted]	男 6[redacted]歳	左肘頭粉砕骨折	尺骨骨折	重篤	中等度	116 日	136 日	継続	あり	回復	関連なし
投与群: K-924 HD 群											
[redacted]	男 5[redacted]歳	COVID-19	COVID-19	重篤	軽度	128 日	14 日	継続	あり	回復	関連なし
[redacted]	女 6[redacted]歳	術後感染症	処置後感染	重篤	中等度	67 日	10 日	継続	あり	回復	関連なし
[redacted]	男 4[redacted]歳	狭心症の悪化	狭心症	重篤	中等度	274 日	11 日	継続	あり	回復	関連なし
[redacted]	女 6[redacted]歳	腰部椎間板ヘルニア（L3/4）	椎間板突出	重篤	中等度	85 日	終了時継続	継続	あり	未回復	関連なし
[redacted]	男 5[redacted]歳	肘部管症候群（左）	肘部管症候群	重篤	中等度	26 日	242 日	継続	あり	回復	関連なし
		肘部管症候群（右）	肘部管症候群	重篤	中等度	32 日	236 日	継続	あり	回復	関連なし
[redacted]	女 7[redacted]歳	胃底腺型胃癌	胃腺癌	重篤	軽度	289 日	終了時継続	継続	あり	未回復	関連なし

a: MedDRA/J Ver. 24.0　b: 投与開始日を 1 日目として起算　c: 発現日を 1 日目として転帰確認日までの期間を算出

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠　K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 12.3-1 より引用

2.7.6.4.5.3.3 他の重要な有害事象

本治験では、重篤な有害事象以外で治験薬の投与を中止した有害事象を重要な有害事象とした。治験薬を中止した有害事象は、本剤 LD 群で 1 名 1 件に認められた重篤な有害事象である肺腺癌のみで、重要な有害事象は認められなかった。

2.7.6.4.5.4 死亡、その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述

2.7.6.4.5.4.1 その他の重篤な有害事象

治療期に発現した重篤な有害事象 12 名 15 件の概要を以下に叙述した。

(1) 左眼網膜細動脈瘤破裂

被験者識別コード：[redacted]

投与群：本剤 LD 群

性別：女性、年齢（歳）[*1]：8[redacted]、身長（cm）：139.5、体重（kg）：43.9

既往歴：なし

合併症：2 型糖尿病、高血圧、不眠症、胃炎、骨粗鬆症、皮膚乾燥、爪の皮膚糸状菌症、側弯症

JAS2017 カテゴリー分類：一次予防（高リスク）

有害事象名（基本語）[*2]：網膜動脈瘤破裂

重篤度：重篤、程度：中等度

発現時期（day）[*3]：42、持続期間（day）[*4]：261、転帰：回復

治験薬との関連性：関連なし

治験薬投与に関する処置：継続、有害事象に対する他の処置：あり

前治療薬[*5]：なし

併用薬[*6]：シタグリプチンリン酸塩水和物錠 50 mg、テルミサルタン錠 20 mg、ドキサゾシンメシル酸塩錠 2 mg、ボノプラザンフマル酸塩錠 10 mg、ゾルピデム酒石酸塩錠 5 mg、フロセミド錠 10 mg、アレンドロン酸ナトリウム水和物ゼリー35 mg、10%サリチル酸ワセリン軟膏、アトラント外用液 1%、ヘパリン類似物質軟膏 0.3%

その他の有害事象：便秘［発現時期（day）[*3]：237、持続期間（day）[*4]：65］、便秘［発現時期（day）[*3]：351、持続期間（day）[*4]：終了時継続］

経緯：

20[redacted]　同意取得。

20[redacted]　治験薬投与開始。

20[redacted]　治療期 4 週のため来院。著変なし。

20[redacted]　左眼が暗く見えにくくなったことを自覚した。

20[redacted]　他院受診し、入院となり精査した。
20[redacted]　症状軽快し、退院となる。
20[redacted]　治療期 12 週のため来院。上記入院に関して被験者より聴取。
他院での診断名は不明であり、被験者より入院中は検査のみで処置等の治療は無かった旨聴取し、当時点では重篤な有害事象に該当せずと医師が判断。
20[redacted]　被験者の入院時に同席した被験者の家族より電話連絡にて、他院での診断名は黄斑下血腫であったことを聴取。事象名より事象発現時に入院加療が必要な状態であったと判断し、重篤な有害事象に該当すると判断。
20[redacted]　他院より診療情報提供書を入手し、疾患名が左眼網膜細動脈瘤破裂であること、併用治療の記載はなく、処方薬はないことを確認。
20[redacted]　他院より電話にて[redacted]に硝子体内ガス注入の処置がなされたことを聴取した。
20[redacted]　他院へ受診し、経過良好のため回復となる。今後は別の他院にてフォローのため通院予定。
20[redacted]　治療期 40 週のため来院。[redacted]の他院受診について聴取し、視力は試験開始当初の状態まで改善はしていないものの、網膜動脈瘤破裂の病態は回復していることから、転帰：回復と判断する。

因果関係判定の治験責任医師等の見解：
加齢によるものと考えられるため。

因果関係判定根拠に関する依頼者の見解：
「入院または入院期間の延長」により重篤、治験薬との関連性は関連なしと考える（網膜細動脈瘤のリスクとなる糖尿病、高血圧、脂質異常症を現病歴にもつため治験薬との関連性はなしと考える）。

(2) 脳梗塞
被験者識別コード：[redacted]
投与群：本剤 LD 群
性別：男性、年齢（歳）[*1]：5[redacted]、身長（cm）：175.9、体重（kg）：72.95
既往歴：なし
合併症：高トリグリセリド血症、低 HDL コレステロール血症
JAS2017 カテゴリー分類：一次予防（高リスク）

有害事象名（基本語）[*2]：脳梗塞
重篤度：重篤、程度：中等度
発現時期（day）[*3]：96、持続期間（day）[*4]：103、転帰：回復
治験薬との関連性：関連なし

治験薬投与に関する処置：継続、有害事象に対する他の処置：なし
前治療薬[*5]：なし
併用薬[*6]：ピタバスタチンカルシウム 1 mg 錠「トーワ」、ボノプラザンフマル酸塩 10 mg
その他の有害事象：肺腺癌［発現時期（day）[*3]：96、持続期間（day）[*4]：中止時継続］

経緯：

20[redacted] 同意取得。スクリーニング実施。
20[redacted] 治療期 0 週実施。体調不変。本剤 LD 錠投与開始。
20[redacted] 治療期 4 週実施。体調不変。
20[redacted] 治療期 12 週実施。体調不変。同意説明文書 01.20 版への変更について再同意取得。
20[redacted] 治療期 24 週の来院日について、変更希望の連絡を受ける。
20[redacted] 来院日調整の為、連絡をしたが不在。
20[redacted]～ 継続的に連絡をしたが不在。メール手紙等にも返信が無かった。
20[redacted]
20[redacted] 被験者の自宅を訪問し、連絡を頂きたい旨ご家族に伝える。
20[redacted] 被験者本人より CRC に電話連絡を受ける。
・脳梗塞にて[redacted]月[redacted]日より入院、現在も入院中。
上記情報より重篤な有害事象に該当すると判断。
20[redacted] 詳細確認の為、被験者に電話連絡し下記聴取。
・[redacted] 自宅にて転倒。救急車にて搬送、他院に緊急入院となる。
・治験薬は[redacted]の朝まで服用。
・退院は[redacted]頃の見込み。
・自覚症状としての後遺症無し。
20[redacted] 被験者より電話連絡を受け下記聴取。
・退院日が[redacted]になった。
20[redacted] 治療期 32 週実施。
被験者より下記聴取。
・[redacted]より、ピタバスタチン 1 mg 錠、タケキャブ錠 10 mg の処方を受ける。
・ピタバスタチン 1 mg 錠は[redacted]まで服用分にて中止を指示。
[redacted]日より治験薬 LD 錠再開継続。
・体調不変。
入院時の所見・検査結果・処置・薬剤の処方についての詳細を確認するため、診療情報提供依頼書を他院に送付した。
20[redacted] 退院日をもって本事象の回復日とする。
20[redacted] 他院より診療情報提供書を入手し、以下確認し、発現日再考。
20[redacted] 脳梗塞症状（右上肢脱力、家族の問いかけに反応が鈍い）で緊急

搬送される。
20[redacted]/[redacted] に当院脳外科から以下の 2 剤が開始になり、継続している。
ピタバスタチン Ca・OD 錠 1 mg「トーワ」1 錠
1 回 1 錠（1 日 1 錠） 1 日 1 回 朝食後
タケキャブ錠 10 mg 1 錠
1 回 1 錠（1 日 1 錠） 1 日 1 回 朝食後

20[redacted]/[redacted]/[redacted] 規定外にて来院。下記、被験者より聴取。
20[redacted]/[redacted]/[redacted]救急搬送時入院は無かった。
被験者の希望により今後の診療情報の入手不可。
本状をもって最終報とする。
重篤と判断した理由について再考し、入院又は入院期間の延長から死亡・死亡の恐れ・入院又は入院期間の延長・障害・先天異常に準じて重篤と判断した。
治験薬との因果関係について再考し、原病進行により発症したとの考えから、肺腺癌によるトルソー症候群に変更。事象名は変更せず脳梗塞と判断した。

因果関係判定の治験責任医師等の見解：
治験薬との因果関係：なし
肺腺癌によるトルソー症候群

因果関係判定根拠に関する依頼者の見解：
「医学的に重要」より重篤、治験薬との関連性はなしと考える（高 LDL コレステロール血症、高 TG 血症、低 HDL 血症を持ち、加えて喫煙、肥満（BMI25）であることから脳梗塞を発症するリスクが高い被験者である。また、肺腺癌の被験者でありトルソー症候群のリスクが高く、有害事象と治験薬との関連性はないと判断した）。

(3) 肺腺癌
被験者識別コード：[redacted]
投与群：本剤 LD 群
性別：男性、年齢（歳）[*1]：5[redacted]、身長（cm）：175.9、体重（kg）：72.95
既往歴：なし
合併症：高トリグリセリド血症、低 HDL コレステロール血症
JAS2017 カテゴリー分類：一次予防（高リスク）

有害事象名（基本語）[*2]：肺腺癌
重篤度：重篤、程度：中等度
発現時期（day）[*3]：96、持続期間（day）[*4]：中止時継続、転帰：未回復

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-924-03）

治験薬との関連性：関連なし
治験薬投与に関する処置：継続、有害事象に対する他の処置：あり
前治療薬[*5]：なし
併用薬[*6]：ピタバスタチンカルシウム 1 mg 錠「トーワ」、ボノプラザンフマル酸塩 10 mg
その他の有害事象：脳梗塞［発現時期（day）[*3]：96、持続期間（day）[*4]：103］

経緯：

20[redacted]　同意取得。スクリーニング実施。
20[redacted]　治療期 0 週実施。体調不変。本剤 LD 錠投与開始。
20[redacted]　治療期 4 週実施。体調不変。
20[redacted]　治療期 12 週実施。体調不変。同意説明文書 01.20 版への変更について再同意取得。
20[redacted]　治療期 24 週の来院日について、変更希望の連絡を受ける。
20[redacted]　来院日調整の為、連絡をしたが不在。
20[redacted]～　継続的に連絡をしたが不在。メール手紙等にも返信が無かった。
20[redacted]
20[redacted]　被験者の自宅を訪問し、連絡を頂きたい旨ご家族に伝える。
20[redacted]　SAE 脳梗塞の発現を被験者聴取より確認。
20[redacted]　治療期 32 週実施。
SAE 脳梗塞に関して診療情報提供依頼書を他院に送付した。
20[redacted]　他院より診療情報提供書を入手し、以下確認。
肺腺癌 cT2aN3MO stageIIIB
左肺尖部縦隔側 4 cm 大原発、20[redacted] EUS-FNA で診断、左背部痛→改善
EGFR 陰性 ALK 陰性 ROS1 陰性 BRAF 陰性、PDL1 未提出
20[redacted] 脳梗塞症状（右上肢脱力、家族の問いかけに反応鈍い）で緊急搬送され、その際に肺癌疑いが判明
本人希望で年明けから治療開始
20[redacted]-CDDP+S1+RTx 60 Gy/30 回
20[redacted] 放射線治療終了 退院
20[redacted] 頃再入院 2 コース目予定
20[redacted]　規定外にて来院。下記、被験者より聴取。
[redacted]より再入院にて治療、[redacted]に退院。
治験薬は[redacted]以降、[redacted]まで服用。
その後ピタバスタチン1 mgを[redacted]から[redacted]まで服用。
今後は治療に専念することを希望。
本日にて治験中止、治験薬の回収を行った。
他院にて通院継続となる為、追跡は不要とする。
被験者の希望により今後の診療情報の入手不可。

因果関係判定の治験責任医師等の見解：
治験薬との因果関係：なし（喫煙によるもの）
治験継続：不可

因果関係判定根拠に関する依頼者の見解：
「入院または入院期間の延長」より重篤、治験薬との関連性はなしと考える（肺腺癌のリスクとなる喫煙の習慣があり、50 代と好発する年代である。また、肺腺癌は進行が穏やかであり、治験薬投与 3 ヵ月で発病、進行したとは考えづらく、治験薬と関連はないと判断する）。

(4) 冠動脈狭窄症
被験者識別コード：[redacted]
投与群：本剤 LD 群
性別：男性、年齢（歳）：7[redacted]、身長（cm）：162.5、体重（kg）：63.1
既往歴：虫垂切除
合併症：狭心症、不眠症、末梢動脈閉塞性疾患、動脈硬化症、高血圧、2 型糖尿病、慢性心不全、脊柱管狭窄症、大動脈弁狭窄、糖尿病性腎症
JAS2017 カテゴリー分類：二次予防（管理目標値 LDL-C 70 mg/dL 未満）

有害事象名（基本語）[*2]：冠動脈狭窄
重篤度：重篤、程度：中等度
発現時期（day）[*3]：31、持続期間（day）[*4]：終了時継続、転帰：軽快
治験薬との関連性：関連なし
治験薬投与に関する処置：継続、有害事象に対する他の処置：あり
前治療薬[*5]：ビラスチン錠 20 mg
併用薬[*6]：フェルビナク軟膏 3%、ロキソプロフェンナトリウム水和物テープ 100 mg、ブロチゾラム OD 錠 0.25 mg、アムロジピンベシル酸塩 OD 錠 5 mg、オルメサルタンメドキソミル OD 錠 40 mg、カルベジロール錠 10 mg、クロピドグレル硫酸塩錠 75 mg、アスピリン錠 100 mg、ビルダグリプチン錠 50 mg、ボグリボース OD フィルム 0.2、ツムラ芍薬甘草湯エキス顆粒（医療用）7.5 g、リマプロストアルファデクス錠 5 μg、ミロガバリンベシル酸塩錠 5 mg

その他の有害事象：第二度房室ブロック［発現時期（day）[*3]：31、持続期間（day）[*4]：終了時継続］、末梢動脈閉塞性疾患［発現時期（day）[*3]：49、持続期間（day）[*4]：終了時継続］、血管穿刺部位疼痛［発現時期（day）[*3]：49、持続期間（day）[*4]：1］、末梢性浮腫［発現時期（day）[*3]：243、持続期間（day）[*4]：終了時継続］

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-924-03）

経緯：

20[redacted]　同意取得。

20[redacted]　治験薬投与開始。

20[redacted]　20[redacted] 実施の会社の定期健康診断時、心電図異常の指摘あり、規定外来院。自覚症状なし。
精査の為、採血、心電図及び冠動脈造影を実施。心電図著変なし。
冠動脈造影 CT にて高度動脈硬化、LAD 狭窄疑いの所見あり。
20[redacted] PCI スタンバイ CAG にて精査を計画した。

20[redacted]　CAG 目的のため当院へ入院。
CAG を施行。#2 50%（ISR）#4AV 90% #6 25-50% #8 75% #12 50% #13 100%
LAD RFR 0.79 FFR 0.76 #8 の治療の方針とした。
LAD #8 に対してステント留置。
光干渉断層法で圧着拡張良好、終了とした。
20[redacted] 一時退院予定。
残枝 #4AV に関しては、[redacted] に入院、PCI 施行予定。

20[redacted]　経過良好の為、一時退院。

20[redacted]　治療期 4 週にて来院。

20[redacted]　20[redacted] 実施の PCI 残枝に対して加療目的で再入院。
RCA #4AV に対してステント留置。
光干渉断層法で評価良好、治療を終了とした。

20[redacted]　経過良好の為、退院。
退院をもって、転帰軽快と判断する。

20[redacted]　治療期52週実施、治験終了。
術後の経過観察において著変がないため追跡不要と判断。

因果関係判定の治験責任医師等の見解：
　合併症の病状経過により狭窄が進行し、新規病変が認められたと考えられ、治験薬の作用機序を鑑み本事象と治験薬との因果関係は関連なしと判断する。

因果関係判定根拠に関する依頼者の見解：
　「入院又は入院期間の延長」のため、重篤と考える。
治験薬との関連性は､「関連なし」と考える（冠動脈狭窄の増悪の素因となり得る脂質異常症、2 型糖尿病、高血圧を合併した高齢者である。また、経皮的冠動脈ステント留置術、経皮的冠動脈形成術、経皮的血管形成術の処置歴がある）。

(5)　下肢閉塞性動脈硬化症の悪化
　被験者識別コード：[redacted]
　投与群：本剤 LD 群

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-924-03）

性別：男性、年齢（歳）：7[redacted]、身長（cm）：162.5、体重（kg）：63.1
既往歴：虫垂切除
合併症：狭心症、不眠症、末梢動脈閉塞性疾患、動脈硬化症、高血圧、2 型糖尿病、慢性心不全、脊柱管狭窄症、大動脈弁狭窄、糖尿病性腎症
JAS2017 カテゴリー分類：二次予防（管理目標値 LDL-C 70 mg/dL 未満）

有害事象名（基本語）[*2]：末梢動脈閉塞性疾患
重篤度：重篤、程度：中等度
発現時期（day）[*3]：49、持続期間（day）[*4]：終了時継続、転帰：軽快
治験薬との関連性：関連なし
治験薬投与に関する処置：継続、有害事象に対する他の処置：あり
前治療薬[*5]：ビラスチン錠 20 mg
併用薬[*6]：フェルビナク軟膏 3%、ロキソプロフェンナトリウム水和物テープ 100 mg、ブロチゾラム OD 錠 0.25 mg、アムロジピンベシル塩酸塩 OD 錠 5 mg、オルメサルタンメドキソミル OD 錠 40 mg、カルベジロール錠 10 mg、クロピドグレル硫酸塩錠 75 mg、アスピリン錠 100 mg、ビルダグリプチン錠 50 mg、ボグリボース OD フィルム 0.2、ツムラ芍薬甘草湯エキス顆粒（医療用）7.5 g、リマプロストアルファデクス錠 5 μg、ミロガバリンベシル酸塩錠 5 mg
その他の有害事象：第二度房室ブロック［発現時期（day）[*3]：31、持続期間（day）[*4]：終了時継続］、冠動脈狭窄［発現時期（day）[*3]：31、持続期間（day）[*4]：終了時継続］、血管穿刺部位疼痛［発現時期（day）[*3]：49、持続期間（day）[*4]：1］、末梢性浮腫［発現時期（day）[*3]：243、持続期間（day）[*4]：終了時継続］

経緯：

20[redacted]　同意取得。
20[redacted]　治験薬投与開始。
20[redacted]　両下肢違和感の自覚あり、当院を規定外受診。
ABI 実施。右：0.92 左：0.68。
左下肢に狭窄疑いあり。
20[redacted] PCI 入院時の下肢造影を計画した。
20[redacted]　冠動脈 PCI 目的のため当院へ入院。
PCI 実施後、左下肢造影を実施 、EVT 施行適応病変を確認。
20[redacted] の入院及び EVT 施行を計画した。
20[redacted]　下肢動脈 EVT 目的のため当院へ入院。
確認造影施行。LtSFA 90%、LtCIA 90%狭窄を確認。LtSFA、LtCIA に対して EVT を施行。最終造影にて良好な血行再建が得られていることを確認、手技を終了とし、転帰：軽快と判断した。
術後良好にて[redacted]退院予定とした。

20[redacted]　経過良好のため退院
20[redacted]　ABI 実施。右：1.03 左：0.97。血流良好。経過観察とする。
20[redacted]　治療期52週実施、治験終了。
　　術後の経過観察において著変がないため追跡不要と判断。

因果関係判定の治験責任医師等の見解：
　合併症の病状経過により狭窄が進行し、新規病変が認められたと考えられ、治験薬の作用機序を鑑み本事象と治験薬との因果関係は関連はなしと判断する。

因果関係判定根拠に関する依頼者の見解：
　「入院又は入院期間の延長」のため、重篤と考える。
　治験薬との関連性は、「関連なし」と考える（閉塞性動脈硬化症の素因となり得る脂質異常症、2 型糖尿病、高血圧を合併し、下肢閉塞性動脈硬化症の病歴がある高齢者である）。

(6)　末梢性めまい
　被験者識別コード：[redacted]
　投与群：本剤 LD 群
　性別：男性、年齢（歳）：7[redacted]、身長（cm）：161.3、体重（kg）：67.3
　既往歴：急性心筋梗塞、心室細動、心筋虚血
　合併症：脳梗塞、高血圧、便秘、不眠症、アレルギー性鼻炎、2 型糖尿病、歯膿瘍、背部痛、慢性腎臓病、低 HDL コレステロール血症、白内障、腎結石症、左室肥大
　JAS2017 カテゴリー分類：二次予防（管理目標値 LDL-C 70 mg/dL 未満）

　有害事象名（基本語）[*2]：回転性めまい
　重篤度：重篤、程度：中等度
　発現時期（day）[*3]：131、持続期間（day）[*4]：32、転帰：回復
　治験薬との関連性：関連なし
　治験薬投与に関する処置：継続、有害事象に対する他の処置：あり
　前治療薬[*5]：なし
　併用薬[*6]:アスピリン錠100 mg、ラベプラゾールナトリウム錠10 mg、バルサルタン錠40 mg、センノシド錠 12 mg、ポピドンヨード液 7% 30 mL、ゾピクロン錠 7.5 mg、ロキソプロフェンナトリウム水和物テープ 50 mg、100 mg、アムロジピンベシル酸塩 OD 錠 5 mg、ロキソプロフェンナトリウム水和物錠 60 mg、レバミピド錠 100 mg、ディレグラ配合錠、ニトログリセリン錠 0.3 mg、酸化マグネシウム錠 330 mg、レボフロキサシン水和物錠 250 mg、デキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウム、ジクロフェナクナトリウム点眼液、レボフロキサシン水和物点眼液 1.5%
　その他の有害事象：なし

経緯：

20[redacted]　同意取得。スクリーニング検査実施。
20[redacted]　治療期 0 週実施、本剤 LD 錠投与開始。
20[redacted]　嘔吐発現し、救急車にて他院へ緊急搬送、入院となった。
20[redacted]　被験者より上記入院の事実と経緯、および症状が入院時より軽快したこと、現在も入院中であることについて、CRC へ電話連絡。
CRC より上記を治験責任医師および主治医（治験分担医師）へ報告。
20[redacted]　被験者より 20[redacted] に退院したこと、および診断名について「めまい」と診断されたこと、めまい症状はまだ継続していることを CRC へ電話報告。
20[redacted]　CRC より上記を治験責任医師および主治医（治験分担医師）へ報告。
事象が継続しており、転帰：軽快から変更なく、20[redacted] に送付した他院レターの返信を以て事象名再考とする。
20[redacted]　治療期 24 週実施。被験者より症状消失と聴取したため転帰を回復とする。
また、他院レターより事象名を再考し「末梢性めまい」とする。

因果関係判定の治験責任医師等の見解：

投与開始から 4 ヵ月以上経過しており､時間的関係から治験薬との関連性はなしと考える。

因果関係判定根拠に関する依頼者の見解：

「入院または入院期間の延長」により重篤、治験薬との関連性はなしと考える（有害事象が発生してからも治験薬を継続しており転帰が回復となっていること、治験薬開始から 4 ヵ月経過しており時間的関連性が否定できることから関連性はなしと考える)。

(7)　脂肪腫

被験者識別コード：[redacted]
投与群：本剤 LD 群
性別：男性、年齢（歳）：6[redacted]、身長（cm）：163.7、体重（kg）：67.9
既往歴：なし、
合併症：　2 型糖尿病、便秘、不眠症、慢性胃炎、脂肪肝、良性前立腺肥大症、筋痙縮、裂肛、高血圧、湿疹
JAS2017 カテゴリー分類：一次予防（高リスク）

有害事象名（基本語）[*2]：脂肪腫
重篤度：重篤、程度：軽度
発現時期（day）[*3]：294、持続期間（day）[*4]：19、転帰：回復
治験薬との関連性：関連なし
治験薬投与に関する処置：継続、有害事象に対する他の処置：あり
前治療薬[*5]：エゼチミブ

併用薬[*6]：ラフチジン OD 錠 10 mg、ロキソプロフェンナトリウム水和物テープ 100 mg、ロキソプロフェンナトリウム水和物錠 60 mg、酸化マグネシウム錠 330 mg、ヘモポリゾン軟膏、ゾピクロン錠 7.5 mg、シグマビタン配合カプセル B25、ジフェンヒドラミンクリーム 1%、リンデロン-VG 軟膏 0.12%、フェキソフェナジン塩酸塩錠 60 mg、タムスロシン塩酸塩 OD 錠 0.2 mg

その他の有害事象：良性前立腺肥大症［発現時期（day）[*3]：291、持続期間（day）[*4]：終了時継続］

経緯：

20[redacted]	同意取得、スクリーニング検査実施。
20[redacted]	治療期 0 週実施、本剤 LD 錠投与開始。
20[redacted]	当院形成外科受診。被験者より脂肪腫について 20[redacted] に症状自覚した旨聴取。精査目的にて MRI 検査実施。
20[redacted]	MRI 検査の結果、良性の脂肪腫と診断。 [redacted] 月 [redacted] 日入院、[redacted] 月 [redacted] 日手術にて切除予定となる。
20[redacted]	入院。
20[redacted]	皮下腫瘍摘出術施行。
20[redacted]	経過良好のため退院。転帰を回復と判断する。

因果関係判定の治験責任医師等の見解：
作用機序を鑑み、治験薬との因果関係は関連なしと考える。

因果関係判定根拠に関する依頼者の見解：
「入院または入院期間の延長」より重篤、治験薬との関連性はないと考える。
（脂肪腫は健常人においても起こりうる事象であり、また、糖尿病や肥満の集団においてより起こりやすいことが知られている。本被験者は、2 型糖尿病を合併症に持っており、脂肪腫を発現するリスクがあることから、治験薬と脂肪腫との因果関係はないと考える）。

(8) 左肘頭粉砕骨折

被験者識別コード：[redacted]
投与群：本剤 LD 群
性別：男性、年齢（歳）：6[redacted]、身長（cm）：173.4、体重（kg）：67.3
既往歴：なし
合併症：冠動脈硬化症、2 型糖尿病、高血圧、筋痙縮、不眠症、頚動脈硬化症
JAS2017 カテゴリー分類：二次予防（管理目標値 LDL-C 70 mg/dL 未満）

有害事象名（基本語）[*2]：尺骨骨折
重篤度：重篤、程度：中等度
発現時期（day）[*3]：116、持続期間（day）[*4]：136、転帰：回復
治験薬との関連性：関連なし
治験薬投与に関する処置：継続、有害事象に対する他の処置：あり
前治療薬[*5]：なし
併用薬[*6]：アジルサルタン錠 20 mg、ゾルピデム酒石酸塩錠 5 mg、芍薬甘草湯エキス顆粒、インスリングルリジン　キット、インスリングラルギン　キット、トコフェロールニコチン酸エステル製剤ソフトカプセル 200 mg
その他の有害事象：末梢動脈閉塞性疾患［発現時期（day）[*3]：85、持続期間（day）[*4]：終了時継続］、尺骨骨折［発現時期（day）[*3]：116、持続期間（day）[*4]：136］、頚動脈狭窄［発現時期（day）[*3]：218、持続期間（day）[*4]：終了時継続］、身体症状症［発現時期（day）[*3]：293、持続期間（day）[*4]：終了時継続］

経緯：

20[redacted]	同意取得。
20[redacted]	本剤 LD 錠投与開始。
20[redacted]	通常診療にて当院を受診。下記の情報を聴取した。20[redacted] 自転車にて走行中に転倒、左肘を強打し他院救急外来にて応急処置を受け、同日はそのまま帰宅。20[redacted] 再受診し、「左肘頭粉砕骨折」と診断された。手術のため、20[redacted] 他院入院、20[redacted] 手術予定と聴取した。
20[redacted]	他院に入院したことを被験者より聴取。治験参加レターを他院へ送付した。
20[redacted]	他院からの治験参加レターの返信があり、20[redacted] にプレート固定手術を施行したこと、セレコックス錠 100 mg（[redacted]～[redacted]）、ネキシウムカプセル 20 mg（[redacted]～[redacted]）、サワシリン錠 250 mg（[redacted]～[redacted]）を使用していたことを確認した。返信を入手したため、被験者へも CRC より電話連絡したところ、20[redacted] 他院を退院し、次回リハビリテーション目的に [redacted] 受診予定である旨を聴取し、転帰を軽快と判断した。
20[redacted]	20[redacted] に他院を受診し、左腕のレントゲン撮影施行。 経過良好であり、終診となった旨を被験者より聴取した。 他院の終診をもって回復と判断した。

因果関係判定の治験責任医師等の見解：
本事象は、被験者の転倒に起因するものであり、治験薬との関連性は否定できるものと考える。

因果関係判定根拠に関する依頼者の見解：
「入院又は入院期間の延長」のため、重篤と考える。

治験薬との関連性は、「関連なし」と考える（骨折は被験者の転倒によるものである。また被験者は高齢者であり、高齢者は転倒、骨折のリスクをもつ）。

(9) COVID-19

被験者識別コード：[redacted]
投与群：本剤 HD 群
性別：男性、年齢（歳）：5[redacted]、身長（cm）：166.4、体重（kg）：61.9
既往歴：脳梗塞、合併症：なし
JAS2017 カテゴリー分類：一次予防（高リスク）

有害事象名（基本語）[*2]：COVID-19
重篤度：重篤、程度：軽度
発現時期（day）[*3]：128、持続期間（day）[*4]：14、転帰：回復
治験薬との関連性：関連なし
治験薬投与に関する処置：継続、有害事象に対する他の処置：あり
前治療薬[*5]：なし
併用薬[*6]：なし
その他の有害事象：なし

経緯：

20[redacted]　同意取得。スクリーニング実施。
20[redacted]　治療期 0 週実施。体調不変。本剤 HD 錠投与開始。
20[redacted]　治療期 4 週実施。体調不変。
20[redacted]　治療期 12 週実施。体調不変。
20[redacted]　治療期 24 週実施。被験者より以下の情報を聴取し、重篤な有害事象に該当すると判断した。また、[redacted] の退院をもって、転帰：回復と判断した。

・[redacted] 発熱
・[redacted] 被験者が新型コロナウイルス感染を疑い保健所へ連絡及び検査を実施。解熱の為カロナールの処方を受ける。
・[redacted] 被験者が新型コロナウイルス陽性の連絡を受ける。
・[redacted] 他院に入院
・[redacted] 回復。退院した。

因果関係判定の治験責任医師等の見解：
新型コロナウイルス感染の為、治験薬との因果関係はなしと判断した。

因果関係判定根拠に関する依頼者の見解：
「入院または入院期間の延長」のため重篤、治験薬との関連性は関連なしと考える（コロナウイルスによる有害事象であるため）。

(10) 術後感染症
被験者識別コード：[redacted]
投与群：本剤 HD 群
性別：女性、年齢（歳）：6[redacted]、身長（cm）：148.1、体重（kg）：57.3
既往歴：子宮摘出
合併症：心筋梗塞、狭心症、動脈硬化症、高血圧、皮脂欠乏性湿疹、緊張性膀胱、高尿酸血症、下痢、慢性胃炎、アレルギー性鼻炎、腎結石症、耐糖能障害、肝機能異常、慢性腎臓病、皮膚嚢腫
JAS2017 カテゴリー分類：二次予防（管理目標値 LDL-C 70 mg/dL 未満）

有害事象名（基本語）[*2]：処置後感染
重篤度：重篤、程度：中等度
発現時期（day）[*3]：67、持続期間（day）[*4]：10、転帰：回復
治験薬との関連性：関連なし
治験薬投与に関する処置：継続、有害事象に対する他の処置：あり
前治療薬[*5]：なし
併用薬[*6]：アイミクス配合錠 HD、モサプリドクエン酸塩水和物錠 5 mg、ランソプラゾール OD 錠 15 mg、トピロキソスタット錠 20 mg、ビフィズス菌錠、クロピドグレル硫酸塩錠 75 mg、ミラベグロン錠 50 mg、ヘパリン類似物質軟膏 0.3%、セファクロルカプセル 250 mg、アセトアミノフェン錠 200 mg、ゲンタマイシン硫酸塩軟膏 0.1%「タイヨー」
その他の有害事象：上腹部痛［発現時期（day）[*3]：71、持続期間（day）[*4]：25］、蕁麻疹［発現時期（day）[*3]：235、持続期間（day）[*4]：11］

経緯：

20[redacted]	同意取得。
20[redacted]	治験薬投与開始。
20[redacted]	治療期 4 週にて当院受診。 左肘・右膝の結節様について相談あり。 他院形成外科への紹介状を作成、専門医受診を被験者へ指示。
20[redacted]	形成外科より、紹介状返信あり。 20[redacted] に「左肘・右膝粉瘤疑い」に対し手術予定であることを確認。
20[redacted]	形成外科受診。「左肘・右膝粉瘤疑い」に対し、切除術施行。 同日帰宅。
20[redacted]	自宅にて 39 度台の発熱あり。

20[redacted]　術後フォローの為、形成外科受診。
術後感染症を認め、同院皮膚科へ即日入院。
20[redacted]　被験者より、術後感染症の為皮膚科へ入院となった旨、連絡あり。
重篤な有害事象であると判断した。
20[redacted]　被験者より、経過良好の為、20[redacted] に皮膚科を退院した旨、連絡あり。転帰回復と判断した。

因果関係判定の治験責任医師等の見解：
左肘・右膝粉瘤切除術後の感染症であると考えられ、治験薬の作用機序を鑑み治験薬の作用機序を鑑み治験薬との関連性はなしと判断する。

因果関係判定根拠に関する依頼者の見解：
「入院又は入院期間の延長」のため、重篤と考える。
治験薬との関連性は、「関連なし」と考える（手術後早期の感染であること、被験者の病歴に易感染リスクとなる耐糖能異常があることから治験薬との関連性はなしと考える）。

(11) 狭心症の悪化
被験者識別コード：[redacted]
投与群：本剤 HD 群
性別：男性、年齢（歳）：4[redacted]、身長（cm）：167.4、体重（kg）：65.4
既往歴：急性心筋梗塞
合併症：アトピー性皮膚炎、狭心症、高血圧、慢性心不全
JAS2017 カテゴリー分類：二次予防（管理目標値 LDL-C 70 mg/dL 未満）

有害事象名（基本語）[*2]：狭心症
重篤度：重篤、程度：中等度
発現時期（day）[*3]：274、持続期間（day）[*4]：11、転帰：回復
治験薬との関連性：関連なし
治験薬投与に関する処置：継続、有害事象に対する他の処置：あり
前治療薬[*5]：なし
併用薬[*6]：アスピリン錠 100 mg、プラスグレル塩酸塩錠 3.75 mg、エソメプラゾールマグネシウム水和物カプセル 20 mg、エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5 mg、カルベジロール錠 10 mg、ヘパリン類似物質ローション 0.3%
その他の有害事象：なし

経緯：
20[redacted]　同意取得、スクリーニング検査実施。
20[redacted]　治療期 0 週実施、本剤 HD 錠投与開始。

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-924-03）

20[redacted]　治療期 40 週実施、被験者より胸部違和感があると聴取。
20[redacted]　心臓カテーテル検査を実施するため検査入院。
20[redacted]　退院。#5、#6、#11 に有意狭窄あり PCI 予定となる。
20[redacted]　PCI 実施のために入院。
PCI 実施
#6～5（LMT）拡張、#11～5（LMT）拡張、#LAD 拡張
#5 ステント留置、#6 ステント留置。
20[redacted]　経過良好であり退院。
今後は合併症（狭心症）の薬剤療法継続にて問題なく、転帰を回復と判断する。

因果関係判定の治験責任医師等の見解：
治験開始前より狭窄が見られており、治験薬の作用を考慮すると治験薬との関連はなしと判断する。

因果関係判定根拠に関する依頼者の見解：
「入院または入院期間の延長」により重篤、治験薬との関連性は関連なしとする（治験開始前より狭窄がみられていることや既往歴に急性心筋梗塞をもち、現病歴として高コレステロール血症、高血圧があり狭窄のリスクが高い被験者であり、治験薬と有害事象の因果関係は関連ないと判断した）。

(12) 腰部椎間板ヘルニア（L3/4）
被験者識別コード：[redacted]
投与群：本剤 HD 群
性別：女性、年齢（歳）：6[redacted]、身長（cm）：157.5、体重（kg）：67.6
既往歴：なし
合併症：2 型糖尿病、高血圧、糖尿病網膜症、白内障、胆石症、脂肪肝、関節周囲炎、腰部脊柱管狭窄症、椎間板突出、びらん性胃炎
JAS2017 カテゴリー分類：一次予防（高リスク）

有害事象名（基本語）[*2]：椎間板突出
重篤度：重篤、程度：中等度
発現時期（day）[*3]：85、持続期間（day）[*4]：終了時継続、転帰：未回復
治験薬との関連性：関連なし
治験薬投与に関する処置：継続、有害事象に対する他の処置：あり
前治療薬[*5]：なし

併用薬[*6]： ボグリボース OD 錠 0.3 mg、ミカムロ配合錠 AP、リオベル配合錠 LD、メトホルミン塩酸塩錠 500 mg、トアラセット配合錠、ロキソプロフェンナトリウム水和物錠 60 mg、ケトプロフェンパップ XR120 mg、ブロムフェナクナトリウム水和物点眼液 0.1%
その他の有害事象：咳嗽［発現時期（day）[*3]：155、持続期間（day）[*4]：8］

経緯：

20[redacted]　同意取得、スクリーニング検査実施。
合併症として、股関節周囲炎・腰部脊柱間狭窄症・腰部椎間板ヘルニア（L5/2）を有していた。

20[redacted]　治療期 0 週実施、本剤 HD 錠投与開始。

20[redacted]　有害事象として、腰部椎間板ヘルニア（L3/4）発現。

20[redacted]　当院の整形外科受診し、20[redacted] 入院および 20[redacted] に L4 部に SNRB 予定が決定。

20[redacted]　入院。

20[redacted]　L4 部に SNRB 実施（キシロカイン注、リンデロン注投与）。

20[redacted]　経過良好のため退院。
痛みが継続していることから、転帰は未回復のまま継続とする。

20[redacted]　治療期 52 週実施
本事象は治験薬との因果関係が否定されているため、今後は当院整形外科でのフォローとし、治験としての追跡は終了とする。

因果関係判定の治験責任医師等の見解：
元々腰部に多数合併症を有していたため、治験薬との関連はなしと判断する。

因果関係判定根拠に関する依頼者の見解：
「入院または入院期間の延長」より重篤、治験薬との関連性はなしと考える（治験参加より以前に腰部椎間板ヘルニア（L5/S）の既往があり、当該事象のリスクの高い患者と考えられる）。

(13) 肘部管症候群（左）
被験者識別コード：[redacted]
投与群：本剤 HD 群
性別：男性、年齢（歳）：5[redacted]、身長（cm）：164.4、体重（kg）：90.7
既往歴：白内障手術
合併症：2 型糖尿病、慢性心不全、高血圧、心筋梗塞、高トリグリセリド血症、肥満、糖尿病網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性ニューロパチー、慢性腎臓病
JAS2017 カテゴリー分類：二次予防（管理目標値 LDL-C 70 mg/dL 未満）

有害事象名（基本語）[*2]：肘部管症候群
重篤度：重篤、程度：中等度
発現時期（day）[*3]：26、持続期間（day）[*4]：242、転帰：回復
治験薬との関連性：関連なし
治験薬投与に関する処置：継続、有害事象に対する他の処置：あり
前治療薬[*5]：ロスバスタチンカルシウム錠 2.5 mg
併用薬[*6]：タケルダ配合錠、エナラプリルマレイン酸塩錠 5 mg、アムロジピンベシル酸塩錠 5 mg、カルベジロール錠 10 mg、アジルサルタン錠 10 mg、20 mg
その他の有害事象：頚動脈狭窄［発現時期（day）[*3]：61、持続期間（day）[*4]：終了時継続］、適応障害［発現時期（day）[*3]：143、持続期間（day）[*4]：182］、肘部管症候群（右）［発現時期（day）[*3]：32、持続期間（day）[*4]：236］、下痢［発現時期（day）[*3]：229、持続期間（day）[*4]：39］、末梢性浮腫［発現時期（day）[*3]：314、持続期間（day）[*4]：終了時継続］

経緯：

20[redacted]	同意取得。
20[redacted]	本剤 HD 錠投与開始。
20[redacted]	治療期 4 週実施のため当院を受診。[redacted] より左手の違和感を感じ、[redacted] に他院を受診し肘部管症候群の診断を受けたことを被験者より聴取した。
20[redacted]	肘部管症候群に対する治療について相談のため、当院を受診。20[redacted] に他院へ再度受診予定であることを聴取した。治験参加レターを他院へ送付した。
20[redacted]	治療期 12 週実施のため当院を受診。被験者より、20[redacted] 他院に入院し、[redacted] 尺骨神経前方移行術を実施予定である旨、聴取した。
20[redacted]	被験者からの電話連絡にて、他院への入院を確認した。
20[redacted]	他院からの治験参加レターの返信を確認し、CRC より被験者への電話連絡にて、20[redacted] に全身麻酔下で尺骨神経前方移行術を施行され、20[redacted] 他院を退院し、次回 [redacted] に再受診予定であることを聴取した。
20[redacted]	[redacted] 右肘部管症候群に対し、右尺骨神経前方移行術を施行することとなり、左右の部位を特定し、別事象としての取りあげを判断した。よって、肘部管症候群の事象名については、再考の結果「肘部管症候群（左）」と判断する。
20[redacted]	20[redacted] に他院を受診。 被験者聴取により、経過良好であり今後は定期フォローとなった旨を確認し、回復と判断した。

因果関係判定の治験責任医師等の見解：
本事象は、治験薬の作用機序を鑑み、治験薬との因果関係は否定できるものと考える。
因果関係判定根拠に関する依頼者の見解：

「入院または入院期間の延長」より重篤と考える。治験薬との関連性は関連なしと考える（肘部管症候群は肘の骨の変形などの物理的変形が原因であるため、治験薬との関連性は関連なしと考える）。

(14) 肘部管症候群（右）

被験者識別コード：[redacted]

投与群：本剤 HD 群

性別：男性、年齢（歳）：5[redacted]、身長（cm）：164.4、体重（kg）：90.7

既往歴：白内障手術

合併症：2 型糖尿病、慢性心不全、高血圧、心筋梗塞、高トリグリセリド血症、肥満、糖尿病網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性ニューロパチー、慢性腎臓病

JAS2017 カテゴリー分類：二次予防（管理目標値 LDL-C 70 mg/dL 未満）

有害事象名（基本語）[*2]：肘部管症候群

重篤度：重篤、程度：中等度

発現時期（day）[*3]： 32、持続期間（day）[*4]：236、転帰：回復

治験薬との関連性：関連なし

治験薬投与に関する処置：継続、有害事象に対する他の処置：あり

前治療薬[*5]： ロスバスタチンカルシウム錠 2.5 mg

併用薬[*6]：タケルダ配合錠、エナラプリルマレイン酸塩錠 5 mg、アムロジピンベシル酸塩錠 5 mg、カルベジロール錠 10 mg、アジルサルタン錠 10 mg、20 mg

その他の有害事象：肘部管症候群（左）［発現時期（day）[*3]：26、持続期間（day）[*4]：242、頚動脈狭窄［発現時期（day）[*3]：61、持続期間（day）[*4]：終了時継続］、適応障害［発現時期（day）[*3]： 143、持続期間（day）[*4]：182］、下痢［発現時期（day）[*3]：229、持続期間（day）[*4]：39］、末梢性浮腫［発現時期（day）[*3]：314、持続期間（day）[*4]：終了時継続］

経緯：

20[redacted]	同意取得。
20[redacted]	本剤 HD 錠投与開始。
20[redacted]	治療期 4 週実施のため当院を受診。[redacted] より左手の違和感を感じ、[redacted] に他院を受診し肘部管症候群の診断を受けたことを被験者より聴取した。
20[redacted]	[redacted] に全身麻酔下で左の尺骨神経前方移行術を施行し、[redacted] に他院を退院したことを [redacted] の電話連絡にて被験者より聴取した。
20[redacted]	[redacted] 被験者からの電話連絡にて、以下のことを聴取した。右腕よりも左腕の症状が強かった為、優先的に左腕の手術を行った。左腕の術後経過良好であることを踏まえ、右の肘部管症候群に対する手術について他院担当医師へ相談した。[redacted] に右の尺骨神経前方移行術を他院にて施行予定である。同日、治験参加レターを他院へ送付した。

20[redacted]　被験者からの電話連絡にて、[redacted] 他院に入院したことを聴取した。
20[redacted]　[redacted] 定期受診の為、当院へ来院。[redacted] に全身麻酔下にて右尺骨神経前方移行術を施行され、[redacted] 他院を退院し、次回 [redacted] に再受診予定であることを聴取した。また、他院からの治験参加レターの返信を確認した。
20[redacted]　20[redacted] に他院を受診。被験者聴取により、経過良好であり今後は定期フォローとなった旨を確認し、回復と判断した。

因果関係判定の治験責任医師等の見解：
本事象は、治験薬の作用機序を鑑み、治験薬との因果関係は否定できるものと考える。

因果関係判定根拠に関する依頼者の見解：
「入院または入院期間の延長」より重篤と考える。治験薬との関連性は関連なしと考える（肘部管症候群は肘の骨の変形などの物理的変形が原因であるため、治験薬との関連性は関連なしと考える）。

(15) 胃底腺型胃癌
被験者識別コード：[redacted]
投与群：本剤 HD 群
性別：女性、年齢（歳）：7[redacted]、身長（cm）：149.4、体重（kg）：51.0
既往歴：肺の悪性新生物、肺葉切除、乳癌、乳房切除、子宮脱、子宮脱修復
合併症：2 型糖尿病、高血圧、白内障
JAS2017 カテゴリー分類：一次予防（高リスク）

有害事象名（基本語）[*2]：胃腺癌
重篤度：重篤、程度：軽度
発現時期（day）[*3]：289、持続期間（day）[*4]：終了時継続、転帰：未回復
治験薬との関連性：関連なし
治験薬投与に関する処置：継続、有害事象に対する他の処置：あり
前治療薬[*5]：なし
併用薬[*6]：ボグリボース口腔内崩壊錠 0.3 mg、アムロジピンベシル酸塩口腔内崩壊錠 5 mg、グリメピリド錠 1 mg、ダパグリフロジンプロピレングリコール錠 5 mg、インスリングラルギン（遺伝子組換え）、ジクロフェナクナトリウム製剤点眼液、ピレノキシン点眼液、アンブロキソール塩酸塩徐放カプセル 45 mg、モンテルカストナトリウム錠 10 mg、クロベタゾン酪酸エステル軟膏 0.05%、ロキソプロフェンナトリウム水和物錠 60 mg、ロキソプロフェンナトリウム水和物テープ 100 mg、レバミピド錠 100 mg、ミヤ BM 錠
その他の有害事象：咽頭炎［発現時期（day）[*3]：30、持続期間（day）[*4]：5］、背部痛［発現時期（day）[*3]：155、持続期間（day）[*4]：終了時継続］、胃食道逆流性疾患［発現時期（day）[*3]：215、持続期間（day）[*4]：終了時継続］

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-924-03）

経緯：

20[redacted]　治験について説明を行い、文書にて同意を取得

20[redacted]　スクリーニング検査を実施
他院にて、20[redacted] に乳癌後のフォロー、20[redacted] に肺癌後のフォローの予定を確認

20[redacted]　被験者に電話確認を行い、再発等の異常はないことを確認

20[redacted]　他院の癌のフォロー検査の結果を持参いただき、20[redacted] の検査結果で CEA: 1.0 ng/ml、CA15-3: 11 U/ml。他院からの返信レターにて、現在定期検査のみフォローであることを確認。選択除外基準を確認し適格と判断し、治験薬の投与を開始。

20[redacted]　治療期 40 週来院時、「[redacted] 月ごろから、暖気や排ガスが最近多い」と聴取し、20[redacted] に当院消化器内科にて上部内視鏡検査の予定とした。ミヤ BM を処方し、経過観察とした。

20[redacted]　消化器内科を受診、上部内視鏡検査を実施。
ネキシウムカプセル処方。次回 20[redacted] の受診及び説明予定

20[redacted]　次回受診について確認した際、上部内視鏡検査の病理結果を確認し、胃底腺型胃癌の診断を確認。医学的に重篤であると判断し、SAE 第 1 報として報告する。

20[redacted]　治療期 52 週来院。治験薬投与は、20[redacted] の最終内服で投与終了。
胃痛、胸焼け、嘔気、黒色便なし。胃底腺型胃癌については、治験薬との因果関係はなしと判断し、今後は通常診療として加療を行う事で問題なしと判断した。
消化器内科にて担当医より胃底腺型胃癌についての IC あり。切除希望あり。20[redacted] に造影 CT 検査を行い、[redacted] 月に EMRC の予定としている。
治験としては本日で追跡終了とする。

因果関係判定の治験責任医師等の見解：

20[redacted] から治験薬開始、内服中の発現であるが、胃底腺型胃癌自体非常にまれなものであること、治験薬の作用機序を考えても、合理的可能性がない。

因果関係判定根拠に関する依頼者の見解：

「医学的に重要」より重篤、治験薬との関連性はないと考える（胃癌のリスクファクターとなる 2 型糖尿病を合併症に持ち、飲酒習慣があり、高齢であることから治験薬との関連性はないと考える）。

*1: 同意取得時

*2: MedDRA/J version 24.0

*3: 投与開始日を 1 日目として起算

*4: 発現日を 1 日目として転帰確認日までの期間を算出
*5: 治験薬投与開始以前のピタバスタチン投与は省略
*6: 有害事象発現までに使用していた薬剤のみ記載

2.7.6.4.5.5 臨床検査、生理学的検査

臨床検査及び生理学的検査では、本剤投与時に臨床的に問題となるような特記すべき変化や傾向は認められなかった。

2.7.6.4.6 結論

ピタバスタチンカルシウム 2 mg 又は 4 mg 投与で効果不十分の高コレステロール血症患者を対象に、本剤 LD 又は本剤 HD を 1 日 1 回 1 錠食後に治療期 52 週まで経口投与したときの有効性と安全性について検討した。

有効性は、最終評価時及び各評価時点における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率において、本剤投与例全体で統計学的に有意な低下が認められ、治療期 4 週から 52 週までその効果は持続した。また、本剤 LD 群及び本剤 HD 群いずれの群においても本剤投与例全体と同様の結果であった。

安全性は、本治験では本剤の安全性に特記すべき問題は認められなかった。

以上より、本剤 LD 及び本剤 HD は、高コレステロール血症患者に対して治療期 4 週から 52 週まで持続した LDL-C 低下作用を有し、安全性は良好であることが示された。