

1 1.経緯

2 (詳細な内容については「M-124 治験薬概要書」参照)

3 1.1.開発の起源及び経緯

4 以下、省略

6 1.2.非臨床試験成績の要約

7 以下、省略

9 1.3.臨床試験成績の要約

10 【臨床薬理試験：第Ⅰ相】

11 第Ⅰ相臨床試験に関しては、国内で、50名の健常成人男子を対象に臨床薬理試験と
12 して単回投与試験(2、5、10、20mgを朝の空腹時に経口投与)、食事の影響の検討(10mg
13 を朝の空腹時あるいは朝食後に経口投与)及び反復投与試験(5、10、20mgを朝の空
14 腹時に7回経口投与)が実施されている。安全性に関し、いずれの試験においても、臨
15 床検査値の異常変動を含め臨床上問題となる変化や所見は認められなかった。薬物動態
16 に関し、単回投与試験では、投与量の増加率に比して、C_{max}及びAUC_{0-∞}の増加率は
17 正の相関を示した。食事の影響の検討、投与時期の影響の検討また反復投与試験におい
18 ても、本薬の血漿中未変化体濃度推移に与える影響は小さいものと考えられた。排泄に
19 ついては、単回投与時における本薬の尿中未変化体の累積排泄率は、いずれの投与量に
20 おいても低く、本薬は未変化体として尿中にはほとんど排泄されないものと考えられた。

22 【探索的試験：前期第Ⅱ相】

23 血清総コレステロール値(TC)220mg/dl以上の脂質異常症に対する本剤の有効性、安全
24 性をM-124を1日2回10mg、6週間投与してプラセボ投与群(P群)と比較検討した。そ
25 の結果、本薬投与群ではいずれの群でもTCが有意に低下した。安全性については、副作
26 用発現率では各群間における差は認められず、また、いずれの群においても重篤な副作用
27 は認められなかった。

29 【検証的試験：後期第Ⅱ相】

30 脂質異常症に対する本剤の有効性、安全性及び用量反応性並びに検証的試験(第Ⅲ相)に
31 用いるべき用量を、M-124を1日5、10、20mg、6週間投与してプラセボ投与群(P群)
32 と比較検討した。その結果、TCの低下率は5mgで15%、10mgで21%、20mgで27%、
33 LDLコレステロールの低下率は5mgで12%、10mgで17%、20mgで21%、血清トリグ
34 リセリド(TG)の低下率は5mgで24%、10mgで31%、20mgで37%で本剤の有効性が
35 検証された。さらに、用量相関性が認められた。
36 一方、副作用発現率では各群間における差は認められず、また、いずれの群においても重
37 篤な副作用は認められなかった。

38

39

40

1 2.治験の目的

2 2.1.治験の目的

3 脂質異常症の患者を対象として、M-124 10mg/日（5mg 1日2回）12週間投与にお
4 ける有効性及び安全性を対照薬 ABC 20mg/日（10mg1日2回）を用いて、多施設共同
5 無作為化二重盲検並行群間比較法により比較検討する。

6 有効性については血清総コレステロール、LDL コレステロール、トリグリセリドの変化
7 率と安全性について ABC に対する優越性の検証を行う。

9 2.2 治験のデザイン

10 2.2.1 治験のエンドポイント

11 下記項目を主要評価項目とする

12 有効性（12週または中止・脱落時）：TC 値（TC の変化率）、LDL コレステロール値
13 （LDL-C の変化率）、TG 値（TG の変化率）

14 安全性：有害事象発現例（有害事象発現率）

16 2.2.2 . 治験のデザイン

17 本試験は、脂質異常症の患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群
18 間比較法を用いた検証的試験（第Ⅲ相）とする。

19 比較群の構成

20 M-124 群：M-124 1日10mg

21 ABC 群：1日20mg

22 【設定根拠】

23 後期第Ⅱ相比較試験の結果 M-124 には用量相関性な TC、LDL コレステロール、TG の低下作用
24 が認められた。一方、安全性に関しては重篤な副作用が認められず、副作用の発現率に有意差は認
25 めなかった。後期第Ⅱ相比較試験の結果から M-124 は1日10mg で十分な脂質改善作用が認めら
26 れ、この用量が本薬の至適投与量と判断した。そこで、本薬の臨床的意義を調べるため、従来の高
27 脂血症治療薬の中で本薬と同様の作用機序である HMG-CoA 還元酵素阻害薬の ABC を対照薬とし
28 て選択し、第Ⅲ相比較臨床試験を企画した。本治験の目的である ABC を対照とした有効性におけ
29 る優越性の検証、安全性の検討のために、上記2群による並行群間比較法により実施することとし
30 た。また、治験における偏りを最小限にするために無作為化二重盲検法により実施することとした。
31 なお、本治験の目標症例数が200例であることから別紙に示す多施設にて共同で実施することとし
32 た。

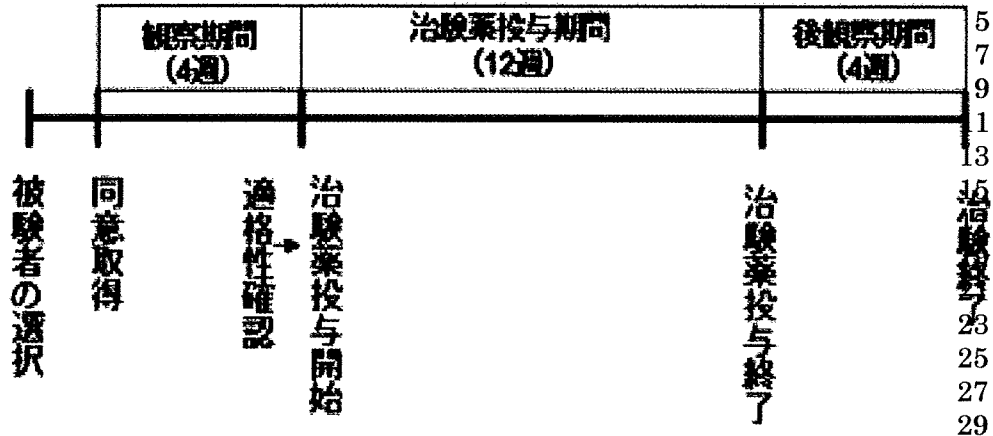
33 本薬の検証的試験（後期第Ⅱ相）において有効性は20mg1日1回投与群の効果が最大であると
34 考えられたものの、25mg1日1回投与群との差はわずかであったことから、効果の再現性を確認
35 するために、検証的試験（第Ⅲ相）に用いるべき用量を5mg1日2回投与と設定した。

36 さらに、有効性及び安全性を検討するための比較対照薬としては、医療現場において使用経験が
37 十分あり、有効性、安全性に対する評価が確立した、同様の薬効薬理作用を有する薬剤を選択すべ
38 きとされている。現在、本邦で本剤と同様の HMG-CoA 還元酵素阻害作用を有する高脂血症治療
39 薬としては ABC が臨床の場で使用されている。以上より本薬の比較対照薬として ABC を選択し
40 た。

41

1 2.2.2 治験期間

3 同意取得日から、投与終了後観察期間終了日までを治験期間とする。



30 (1)観察期間 (4 週間)

31 観察期間は基準値の把握のため 4 週間とする。

32
33 (2)治験薬投与期間 (12 週間)

34 M-124 5mg 錠及びそのプラセボ錠、ABC 10mg 錠及びそのプラセボ錠のいずれ
35 かを図 2. 1. に示すように朝食後に 2 錠、夕食後に 2 錠、1 日計 2 回、12 週間、
36 経口投与する。なお、投与 1 日目は夕食後にのみ服用し、投与 85 日目は朝食後にの
37 み服用する。

M-124 群		ABC 群	
朝食後	夕食後	朝食後	夕食後
●□	●□	○■	○■

44 ● : M-124 5mg 錠、○ : M-124 プラセボ錠
45 ■ : ABC 10mg 錠、□ : ABC プラセボ錠

46 図 2. 1. 用法・用量

47
48
49 (3)投与終了後観察期間 (4 週間)

50 治験薬の投与終了後 4 週間を投与終了後観察期間とし、問診等によりこの間に発現し
51 た有害事象の調査を実施する。

52
53
54 【設定根拠】

55 1)観察期間 : 参加適格性の確認及び比較データ入手のために、観察期間を設定した。

56 2)投与終了後観察期間 : 投与終了後も治験薬が安全性に影響を及ぼす可能性があることから設定し
57 た。

58

1 3.対象

2 3.1.対象疾患／症状

3 脂質異常症と診断された患者のうち、下記の選択基準をすべて満たし、かつ下記の除
4 外基準に抵触しない患者を対象とする。

5

6 3.2.選択基準

7 (1)本治験の参加について、本人から文書にて同意が得られた患者

8 (2)年齢：20歳以上80歳以下

9 (3)性別：不問

10 (4)入院・外来：不問

11 (5)検査値：観察期に測定した血清総コレステロール(TC)値が220mg/dl以上かつ血清トリ
12 グリセリド(TG)値が400mg/dl以下の脂質異常症患者(家族性高コレステロール血症患者を
13 含む)

14

15

16 **【設定根拠】**

17 (1)「医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)に関する省令」に基づく患者保護の規定を遵守すべく設定
18 した。

19 (2)年齢に関しては、本邦における疫学調査からTC値が220mg/dlを上回る人は20～80歳の範囲に、
20 広がっているが、20歳未満、80歳以上の頻度は少ないことからこの範囲とした。

21 (3)(4)性別及び入院・外来の別に関しては、特に限定する根拠がないことから不問とした。しかしなが
22 ら妊娠中、妊娠の可能性のある女性は安全性配慮のため除外とした。

23 (5)TC値が220mg/dlは脂質異常症治療ガイドラインに示されている数値で、治療基準とされているた
24 め、この数値を設定した。家族性高コレステロール血症患者については後期第II相試験でも有用性
25 が認められていることから、本治験でも対象集団に含めた。TG値については400mg/dlを超えると、
26 主要評価項目のLDL-CをFriedewald式で算出不可能となるため、TG値は400mg/dlを設定根拠と
27 した。

28

29

3.3.除外基準

30 1)コントロール不良の糖尿病もしくは高血圧症患者

31 2)心筋梗塞発症後6カ月未満の患者

32 3)脳血管障害発症後6カ月未満の患者

33 4)M-124の使用経験のある患者

34 5)重篤な肝機能障害・腎・心・肺または造血器障害のある患者

35 6)薬物アレルギーの既往歴のある患者

36 7)同意取得前12週間以内に他の治験に参加したことのある患者

37 8)妊婦または妊娠している可能性のある患者及び授乳中の患者

38 9)その他、治験責任(分担)医師が本治験の対象として不適格と判断した患者

39

40 **【設定根拠】**

41 (1)コントロール不良の糖尿病もしくは高血圧症患者は安全性を考慮して設定した。

42 (2)～(3)心臓障害、脳血管障害は安全性を考慮して設定した。

43 (4)被験薬の投与歴のある患者は治療効果が推測されるため除外した。

44 (5)肝障害、腎障害は医薬品等の副作用の重篤度分類基準を参考に設定した。

45 (6)治験薬の影響を完全に消すために12週間の非投与期間を設定した。

46 (7)～(8)患者への安全性及び倫理性に配慮して設定した。

1 (9)前述(1)～(8)以外の全般的要因を勘案し、患者の安全性確保を配慮して本治験参加の可否を判断で
2 きるようにするために設定した。

3 4.同意の取得

4 4.1.同意説明文書及び同意文書の作成

5 治験責任医師は、被験者から治験への参加の同意を得るために用いる同意説明文書及
6 び同意文書を作成する。同意説明文書及び同意文書は一体化させた文書又は一式の文書
7 とし、必要な場合にはこれを改訂する。

8 作成及び改訂した当該文書は治験依頼者に提出するとともに、予め治験審査委員会の
9 承認を得るものとする。

10

11 【同意説明文書に記載すべき内容】

12 (1)当該治験が研究を伴うこと

13 (2)治験の目的

14 (3)治験の方法（治験の試験的側面、被験者の選択基準及び各々の処置に割り付けられる
15 確率を含む）

16 (4) 予測される治験薬による被験者の心身の健康に対する利益（予期される
17 臨床上の利益）、当該利益が見込まれない場合はその旨及び予測される被
18 験者に対する不利益（危険性及び不便）

19 (5)当該疾患に対する他の治療方法の有無及びその内容（その治療方法に関して予測され
20 る重要な利益及び危険性）

21 (6)治験に参加する期間（参加予定期間）

22 (7)治験に参加する予定の被験者数

23 (8)治験に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることのできる補償及び治療

24 (9) 治験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者およびその代諾者は、治
25 験への参加を随時拒否または撤回することができること。また、拒否・撤回によって
26 被験者が不利な扱いを受けたり、治験に参加しない場合に受けるべき利益を失うこと
27 はないこと。

28 (10)治験への参加の継続について被験者（及びその代諾者）の意思に影響を与える可能性
29 のある情報が得られた場合には速やかに被験者（及びその代諾者）に伝えられること

30 (11)治験への参加を中止させる場合の条件又は理由

31 (12)モニター、監査担当者、治験審査委員会及び規制当局が原資料（医療記録）を閲覧で
32 きること。その際、被験者の秘密は保全されること。また、同意文書に被験者（及び
33 代諾者）が記名・捺印又は署名することによって閲覧を認めたことになること

34 (13)結果が公表される場合であっても、被験者に係わる秘密が保全されること

35 (14)被験者が費用負担をする必要がある場合はその内容

36 (15)被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容

37 (16)治験責任医師の氏名、職名及び連絡先

38 (17)被験者が治験及び被験者の権利に関して更に情報が欲しい場合又は健康被害が発生
39 した場合に照会又は連絡すべき治験実施医療機関の相談窓口

40 (18)被験者が守るべき事項

41 (19)当該治験の適否等について調査審議を行う治験審査委員会の種類、各治験審査委員会
42 において調査審議を行う事項その他当該治験に係る治験審査委員会に関する事項（治
43 験審査委員会の設置者の名称及び所在地、当該設置者に係る閲覧可能な情報等）

44 (20)被験者に他の主治医がいる場合には、同意のもとに他の主治医に連絡すること

45 (21)その他、当該治験に係わる必要な事項

1 4.2.同意取得の時期と方法

2 治験責任（分担）医師は選択基準に合致し除外基準に抵触しないと思われる患者本人
3 に対して、本治験の開始（本治験に必要な検査の実施、若しくは本治験参加のための
4 治療薬の休薬）に先立ち、治験審査委員会により承認された同意説明文書を用いて、十
5 分に説明した後、自由意思による治験参加の同意を文書で得る。説明にあたっては、治
6 験責任（分担）医師は被験者から同意を得る前に、質問する機会と、治験に参加するか
7 否かを判断するのに十分な時間を与えなければならない。なお、被験者に説明を行った
8 治験責任（分担）医師は同意文書に署名し、日付を記入する。また、治験協力者が補足
9 的な説明を行った場合には、当該治験協力者も署名し、日付を記入する。治験責任（分
10 担）医師は同意文書を当該実施医療機関の定める部署で保管、あるいは特に規定のない
11 場合は診療録に貼付して保管するとともに、写しを被験者に交付する。

12 13 4.3.同意取得時の留意事項

- 14 (1)治験責任（分担）医師及び治験協力者は、治験への参加又は治験への参加の継続に関
15 し、被験者に強制したり又は不当な影響を及ぼしてはならない。
16 (2)被験者に権利を放棄させるかそれを疑わせる語句、または治験責任（分担）医師、治
17 験協力者、実施医療機関、治験依頼者の法的責任を免除するかそれを疑わせる語句が
18 含まれてはならない。
19 (3)被験者が理解可能で、可能な限り非専門的な言葉を用いる。
20 (4)被験者が他の医師による治療を受けている場合、治験責任（分担）医師は被験者の同
21 意を得て、その医師に被験者が治験に参加したことを連絡する。
22

23 4.4.被験者に対する新たな情報の提供

24 治験への参加の継続について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得ら
25 れた場合には、治験責任(分担)医師は、当該情報を速やかに被験者に伝え、被験者の治
26 験への参加の継続について、被験者の意思を確認しなければならない。また、治験責任
27 医師は、同意説明文書及び同意文書を改訂する必要があると認める情報を得た場合には、
28 速やかに当該情報に基づき同意説明文書及び同意文書を改訂し、治験依頼者に提出する
29 とともに、治験審査委員会の承認を得る。

30 なお、被験者が治験に参加している間に同意説明文書及び同意文書を改訂した場合
31 は、治験責任（分担）医師は、その都度改訂された同意説明文書及び同意文書を用いて
32 改めて説明し、治験への参加の継続について文書にて同意を得、新たに記名捺印又は署
33 名と日付を記入した同意文書の写し及び改訂された同意説明文書を被験者に交付する。
34

35 5.被験者の登録

36 被験者の治験への登録は、M-124 治験登録センター（以下、治験登録センター）が下記
37 の要領で行う。（別紙参照）
38

39 5.1.被験者登録の流れ

40 以下、省略

41 5.2 登録されなかった被験者の取り扱い

42 以下、省略

43 5.3.登録内容の照会

44 以下、省略

1 5.4.仮登録番号及び症例番号の付番

2 以下、省略

4 6. 治験薬

5 6.1.治験薬の名称等

6 (1) 被験薬名：M-124

7 治験薬コード：M-124

分子量：……………

8 化学名：……………

分子式：……………

9 構造式：略

10 その他の物理化学的特性値については治験薬概要書参照

12 (2) 対照薬名：ABC

分子量：……………

13 化学名：……………

分子式：……………

14 構造式：略

16 6.2.剤形及び含量

17 本治験では、表 6.1. に示す治験依頼者が提供する 4 種類の錠剤を使用する。M-124
18 プラセボ錠及び M-124 5mg 錠は●●●●株式会社にて、ABC プラセボ錠及び ABC
19 10mg 錠は××××株式会社にて製造する。

20 表 6.1. 剤形及び含量

治験薬	剤形	含量
M-124 プラセボ錠	白色フィルムコート錠	—
M-124 5mg 錠	白色フィルムコート錠	1 錠中に M-124 5mg 含有
ABC プラセボ錠	白色糖衣錠	—
ABC 10mg 錠	白色糖衣錠	1 錠中に ABC 10mg 含有

22 6.3.包装及び表示

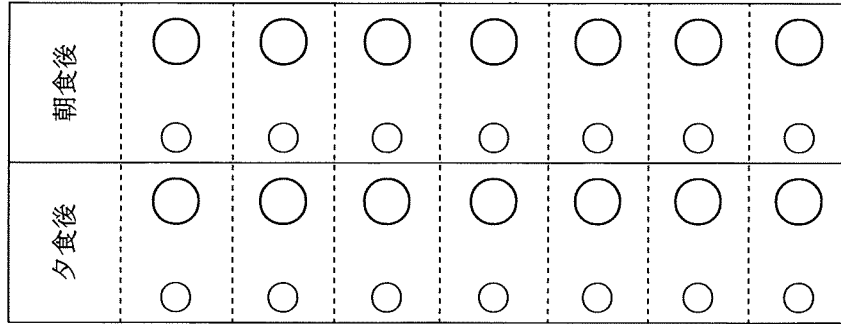
23 6.3.1.包装形態

24 (1)1 症例分：1 回分 2 錠を朝食後および夕食後、計 2 回分、計 4 錠を 1 日分とする。7 日
25 分、計 28 錠を PTP 包装で 1 シートとする。1 シートをアルミピロー包装(乾
26 燥剤入り)し、12 アルミピロー包装を 1 症例分(84 日分、12 週間分)とし
27 て小箱に入れて封印する。

28 (2)1 組分：上記 1 症例分の小箱 3 箱(3 症例分)を大箱に入れて 1 組分とする。

1 6.3.2.包装及びラベル表示

2 図 6.1. に治験薬の包装を示す。ラベル表示については図 6.2. (省略) に示す。



3 図 6.1. PTP包装 (1 シート)

4

5

6 図 6.2. 治験薬小箱ラベルおよび大箱ラベル
7 以下、省略

8

9 6.4.治験薬の管理

10

11 以下、省略

12 6.5.治験薬の識別不能性の確認

13

14 以下、省略

15 7.治験薬の盲検化

16 7.1 割付け(無作為化)の方法

17 無作為割付け

18 7.2.盲検化の方法及び盲検性の維持

19 本治験は二重盲検法により実施する。盲検化は M-124 5mg 錠と識別不能なプラセ
20 ボ錠、ABC 10mg 錠と識別不能なプラセボ錠を用いて行う。

21 治験終了後も、キーコードが開封されるまで、治験薬割付け責任者以外の本治験に関
22 係する全ての者は盲検下に置かれる。治験薬の外観上及び包装の識別不能性については、
23 割付け前及びキーコードの開鍵前(治験終了時)に、治験薬割付け責任者が確認する。

24 エマージェンシーキーが開鍵された場合、治験薬割付け責任者はキーコードの開鍵前
25 に関鍵報告書等の内容により、定められた手順に従い開鍵作業が実施されたことを確認
26 する。

27 7.3.キーコード及びエマージェンシーキーの作成及び保管

28 以下、省略

29

30

1 7.4. キーコードの開鍵（キーオープン）

2 全ての症例報告書の作成が終了し、症例報告書により収集されたデータが固定された後
3 に治験薬割付け責任者がキーコードを開鍵（キーオープン）する。

4
5 7.5. エマージェンシーキーの開鍵

6 重篤な有害事象が発現し、被験者の安全確保等の観点から治験責任医師が割付けられ
7 た治験薬を特定する必要があると判断した場合には、その旨を治験依頼者に連絡する。
8 治験依頼者は、あらかじめ定めた方法により当該症例のエマージェンシーキーのキー
9 オープンを決定、キーオープンし、治験責任医師に連絡する。

10 治験依頼者は、エマージェンシーキーのキーオープンが必要であると判断した理
11 由とともにキーオープン結果を知らせた範囲を記録に残す。

12
13 8. 投与量および投与方法

14 8.1. 投与量

15 M-124 5mg 錠及びそのプラセボ錠、ABC 10mg 錠及びそのプラセボ錠のいずれかを投
16 与する。投与量は以下のとおりとする。

17 M-124 群：M-124 10mg/日
18 ABC 群：ABC 20mg/日
19

20 8.2 投与方法

21 M-124 5mg 錠及びそのプラセボ錠、ABC 10mg 錠及びそのプラセボ錠のいずれ
22 かを図 8.1. に示すように 1 回 2 錠を 1 日 2 回（朝食後、夕食後）に経口投与す
23 る。投与期間は 12 週間とする。なお、投与 1 日目は夕食後のみ服用し、投与 85
24 日目は朝食後のみ服用する。

25
26

M-124 群		ABC 群	
朝食後	夕食後	朝食後	夕食後
●□	●□	○■	○■

27
28
29
30

31 ●：M-124 5mg 錠、●：○：M-124 プラセボ錠
32 ■：ABC 10mg 錠、□：ABC プラセボ錠

33 図 8.1.用法・用量

34
35 【設定根拠】

36 以下省略
37

38 9. 併用薬及び併用療法

39 9.1. 併用禁止薬剤（別紙参照）

40 以下の薬剤は同意取得後から後観察期間まで使用しないものとする。

41 (1)血清脂質降下剤（HMG-CoA 還元酵素阻害剤、陰イオン交換樹脂、プロブコール、

1 フィブラート系、ニコチン製剤、EPA製剤、その他)

2
3
4 **【設定根拠】**

5 前治療薬については 4 週間の観察期間を設けたことから薬効評価に影響を及ぼさないと判断し
6 た。併用禁止薬剤は同じ高脂血症治療薬など本剤の薬効評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤は
7 併用禁止とした。

8
9 **9.2.併用制限薬**

10 以前より使用していた下記の薬剤は併用してもよいが、同意取得後から後観察期間まで原則
11 として種類、用法、用量を変更しない。

12
13 (1) 血清脂質に影響を与える薬剤

14 デコレール、ソーヤレシチン、EPLなど。

15 (2) 各種ホルモン剤（インスリン、副腎皮質ホルモン、卵胞ホルモン、甲状腺ホルモン、
16 蛋白同化ステロイド等）

17 (3) メジャートランキライザー(フェノチアジン系、ブチロフェノン系)

18 (4) 抗うつ薬（三環系）

19 (5) 抗肥満薬

20 (6) 食欲増進薬

21 (7) 降圧薬（チアジド系、レセルピン系、 α 遮断剤、 β 遮断剤）

22 (8) 抗ヒスタミン薬

23 (9) 経口糖尿病薬

24
25 **【設定根拠】**

26 特に薬効評価に影響を及ぼさない範囲で併用制限薬を設定した。薬効評価への影響を最小限に抑
27 えるため、同意取得後から後観察期間までの併用薬の種類、使用量、用法は一定にとするよう設定
28 した。

1 **10. 観察、検査、調査項目および評価時期**

2 本治験の観察、検査、調査項目及び時期（スケジュール）を図 10.1. に示す。
3

	同意取得日	観察期間 4週間	投与開始日	投与4週後	投与8週後	投与12週後	後観察期間 4週間	追跡調査
被験者背景	○							
自覚所見 多覚所見	○	○	○	○	○	○	○	
治験薬				○	○	○		
食事状況 運動状況	○	○	○	○	○	○	○	
理学的検査	○		○	○	○	○	○	
血液検査	○		○	○	○	○	○	
生化学	○	○	○	○	○	○	○	
脂質	○	○	○	○	○	○	○	
アポ蛋白 リポ蛋白	○		○			○		
その他	○		○			○	○	
脂質改善度						○		
全般改善度						○		○
概括改善度						○		

4
5 **図 10.1. 観察、検査、調査項目及び時期（スケジュール）**

6
7 **10.1. 被験者背景**

8 投与開始前までに以下に示す内容について調査し、症例報告書に記入する。

- 9 ①被験者識別コード ②被験者イニシャル ③性別 ④身長 ⑤体重
10 ⑥生年月日 ⑦入院・外来 ⑧文書同意取得日 ⑨診断名 ⑩既往歴* ⑪合併症
11 ⑫WHO 分類 ⑬発症時期 ⑭家族歴 ⑮黄色腫 ⑯生活状況 ⑰前治療薬 ⑱嗜好
12 ⑲運動状況 ⑳臍の肥厚

13 *：治験責任（分担）医師が治験の評価上重要と判断したもののみ症例報告書に記入す
14 る。

15
16
17
18 **10.2.有効性評価のための調査項目**

19 （「11.1.有効性の評価項目」に算出方法等の詳細は示した）

- 1 (1)有効性評価指標
- 2 1)血清脂質検査
- 3 検査項目：TC、TG、HDL-C、アポ蛋白、Lp(a)、リポ蛋白分画、LDL-C
- 4 2)計算値
- 5 Atherogenic Index (AI)、LDL-C は下記の式を用いて算出する。
- 6 $AI=(TC-(HDL-C))/HDL-C$
- 7
- 8 LDL-C(Friedeald 式を用いる)
- 9 $LDL-C=TC-HDL-C-(0.2XTG)$
- 10
- 11 (2)有効性評価
- 12 治験責任医師、治験分担医師は下記の項目について判定を行い、症例報告書に記載を
- 13 する。判定の時期は治療期 12 週とする。。
- 14 1) 脂質変化
- 15 2) 脂質改善度
- 16 3) 全般改善度
- 17 4) 有用度
- 18
- 19
- 20 10.3. 安全性評価のための調査項目
- 21 (「10.5.安全性の評価」に算出方法等の詳細は示した)
- 22 (1) 安全性評価指標
- 23 1) 自覚症状、多覚所見
- 24 2) 体重および血圧、心拍数
- 25 3) 臨床検査
- 26 同意取得日、投与開始日、投与 4、8、12 週後 (又は中止時) の来院時に、以下に示
- 27 す臨床検査を実施する。採血及び採尿は各実施医療機関で実施し、測定は臨床検査測定
- 28 施設で実施する。
- 29
- 30 <<臨床検査項目>>
- 31 ①血液学的検査：白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、
- 32 血小板数、白血球分画 (好中球桿状型、好中球分葉型、好酸球、単球、リンパ球、
- 33 好塩基球)
- 34 ②血液生化学検査：総蛋白、蛋白分画、A/G 比、AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、
- 35 LDH、 γ -GTP、アルブミン、CK、尿素窒素、クレアチニン、総コレステロー
- 36 ル、トリグリセライド、総ビリルビン、直接ビリルビン、Na、K、Cl、Ca、血
- 37 糖
- 38 ③血液脂質、リポ蛋白、アポ蛋白検査：血清総コレステロール値、LDL コレステロ
- 39 ール値、トリグリセリド値の投与開始日から投与終了時の変化量
- 40 HDL コレステロール、アポ蛋白、Lp(a)、リポ蛋白分画
- 41 ④尿検査
- 42 蛋白定性、糖定性、ウロビリノーゲン定性、潜血反応
- 43 ⑤免疫検査

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42

抗核抗体
⑥内分泌検査
TSH,T3,T4,ACTH,コルチゾール、テストステロン、アルドステロン

臨床検査値は、臨床検査測定施設の基準値から逸脱した場合を異常値とする。
臨床検査値異常変動を認めた症例では、可能な限り投与開始前の検査値に復するまで
あるいは回復傾向が確認されるまで追跡調査する。但し、更なる追跡調査を不必要と判
断し追跡調査を打ち切った場合、又は何らかの理由で追跡調査が実施できなかった場合
はその理由を症例報告書に記入する。

【設定根拠】
検査項目は検証的試験（第Ⅱ相）と同一に設定した。検査時期は参加適格性を確認するために投与開始
4日前までに1回、投与開始後検査値との比較対照とするために投与開始時に1回実施することとし、
その他の検査時期については検証的試験（第Ⅱ相）と同一に設定した。

(2)有害事象
有害事象については12.2に記載した。

10.4. 治験薬服薬状況の調査

担当医師（治験責任または治験分担医師）は、特に以下の項目に注意して被験者に
服薬方法を説明すること。

- ①治療期は外観の異なる薬剤が入っているが間違いでなく、必ず1回2錠ずつ服用する。
- ② 前回処方された薬剤の飲み残しがあっても今回処方された薬剤を服用すること。
- ③ 飲み忘れ等により残薬が生じた場合は、次回来院時に必ず持参すること。
- ④ 不明な点があった場合は、治験責任（分担）医師に問い合わせること。

10.5. 併用薬、併用療法の調査

脂質異常症治療以外の併用薬の使用について調査する。

10.6. 薬理遺伝学研究

M-124 を用いる本治験または一連の臨床試験において、薬物動態、薬力学あるいは
臨床反応においてばらつきが認められ、その原因が遺伝子多型に起因することが疑われる
場合、探索的に遺伝子解析研究を実施する。本研究は、詳細を記載した「遺伝子解析研究
実施計画書」（別添）について、治験審査委員会の承認が得られた施設で実施する。

本治験参加の同意とは別に、遺伝子解析研究に対する同意が文書で得られた被験者に対
し、観察期間に1回10mlを治験の採血とは別に採取する。

1 11 有効性および安全性の評価

2 11.1 有効性の評価項目

3 (1) 有効性評価指標

4 1) 血清脂質検査

5 検査項目：TC、TG、HDL-C、アポ蛋白、Lp(a)、リポ蛋白分画、LDL-C

6 2) 計算値

7 Atherogenic Index (AI)、LDL-C は下記の式を用いて算出する。

$$8 \quad AI = (TC - HDL-C) / HDL-C$$

9

10 LDL-C (Friedeald 式を用いる)

$$11 \quad LDL-C = TC - HDL-C - (0.2 \times TG)$$

12

13 (2) 有効性評価

14 治験責任医師、治験分担医師は下記の項目について判定を行い、症例報告書に記載を
15 する。判定の時期は治療期 12 週とする。

16 1) 脂質変化

17 ① 評価基準

18 TC、TG、LDL-C、HDL-C について投与開始日の値を基準として評価日の値
19 をパーセント (%) 表示で記載する。

20 ② 解析方法

21 ペアード t テストを用いる。

22 2) 脂質改善度

23 ① 評価基準

24 TC、TG、LDL-C、HDL-C について (1) 脂質変化で算出した値をもとに下
25 表 (省略) で示した脂質改善度判定基準に従い、以下の 5 段階で判定する。

26 1. 著明改善 2. 中等度改善 3. 軽度改善 4. 不変 5. 悪化

27 ② 解析方法

28 Wilcoxon の順位和検定を用いる

29

30 3) 全般改善度

31 ① 評価基準

32 TC 改善度を中心に他の脂質改善度ならびに臨床症状等を総合的に判断して治験終了時
33 または中止時に全般改善度を以下の 5 段階で判定する。

34 1. 著明改善 2. 中等度改善 3. 軽度改善 4. 不変 5. 悪化

35 ② 解析方法

36 Wilcoxon の順位和検定を用いる

37

38

- 1 4) 有用度
2 全般改善度などを総合的に判断して治験終了時または中止時に全般改善度を以下の 5
3 段階で判定する。
4 1. 著明改善 2. 中等度改善 3. 軽度改善 4. 不変 5. 悪化
5 ②解析方法
6 Wilcoxon の順位和検定を用いる
7
8 【設定根拠】
9 以下、省略
10
11 **11.2.安全性の評価**
12 (1) 安全性評価指標
13 1) 自覚症状、多覚所見
14 2) 体重および血圧、心拍数
15 3) 臨床検査
16 ①血液学的検査
17 白血球、赤血球、白血球分類、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数
18 ②生化学的検査
19 総蛋白、A/G比、蛋白分画、血糖、クレアチニン、尿素窒素、尿酸、総ビリルビン、
20 直接ビリルビン、AST、ALT、LDH、ALP、 γ -GTP、CK、ChE、血清
21 電解質(Na, K, Cl, Ca, P)
22 ③内分泌検査
23 TSH、T3、T4、コルチゾール、ACTH、テストステロン、アルドステロン
24 ④免疫検査
25 結核抗体、直接クームス
26 ⑤尿検査
27 蛋白、糖、ウロビリノゲン、ビリルビン
28
29 (2) 安全性評価
30 1) 副作用
31 ①評価基準
32 有害事象(11.3に有害事象を定義)のうち、治験薬との関連性が1、2、3の
33 ものを副作用とする。当項目を安全性の主要評価項目とする。
34 1. 関係あり 2. 恐らく関係あり 3. 関係あるかもしれない
35 4. たぶん関係なし 5. 関係なし
36
37 2) 概括安全度
38 ①評価基準
39 副作用、臨床検査所見および理学的検査所見を考慮して治験終了時に安全度
40 を以下の4段階で判定する。
41 1. 問題なし
42 2. やや問題あり(無処置で継続可能と考えられた)
43 3. 問題あり(何らかの処置が必要と考えられた)
44 4. 重大な問題あり(投与継続は不可能と考えられた)

1
2 安全性に何らかの問題を認めると判定した場合には、その理由を必ず症例報告書に記
3 載する。

4
5 ②解析方法

6 Wilcoxon の順位和検定、比率および比率の差の 95%信頼区間の算出を行う。

7
8 3) 臨床検査値

9 臨床検査値は基準値から逸脱した値を逸脱値として扱う。

10
11 11.3.有害事象等の定義

12 (1)有害事象の定義

13 有害事象とは、治験薬が投与された際に起こるあらゆる好ましくない医療上のできご
14 とをいう。必ずしも治験薬の投与との関連性が明らかなもののみを示すものではない。
15 つまり、治験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない、或いは意図しない徴
16 候（臨床検査値の異常を含む）、症状、又は病気のことであり、治験薬との関連性の有
17 無は問わない。後観察期間終了後までは、本治験における有害事象として扱う。

18
19 臨床検査値については、治験薬の投与開始後に臨床的に意義のある異常な変化が認
20 められた場合には、異常変動「有」とし、症例報告書に記入する。なお、検査値が「正
21 常→異常」、「異常→異常（悪化）」に推移したにも拘らず、異常変動を「無」と判定し
22 た場合は、その理由を症例報告書に記入する。

23
24 有害事象（自覚症状、他覚所見）が発現した場合には、治験責任（分担）医師は、症
25 状名、発現日、重篤性、重症度、処置、転帰、消失日、治験薬との因果関係について、
26 調査及び判定し、症例報告書に記入する。

27 治験薬との因果関係は原疾患、合併症など基礎疾患の自然経過、併用療法、その他の
28 危険因子など治験薬以外の原因及び治験薬と事象発現との時間的関連を勘案し、「合理
29 的な可能性」が存在するか否かを評価する。合理的可能性が不明または判断できない場
30 合は可能性ありとする。治験薬との因果関係が「1. 合理的な可能性なし」と判定され
31 た場合は、その理由を症例報告書に記入する。

32
33 表 11. 1. 治験薬との因果関係の判断基準

治験薬との因果関係	判断基準
1.合理的な可能性なし	治験薬以外の原因(原疾患、合併症など基礎疾患の自然経過、併用療法、その他の危険因子)が特定できる場合など、治験薬との因果関係を否定できる場合。
2. 合理的な可能性あり	治験薬と事象発現との時間的関連、あるいは治験薬以外の原因を勘案し、治験薬との因果関係に合理的な可能性がある場合。また、合理的可能性が不明あるいは判断できない場合も含む。

34
35
36 なお、重症度は下記の表に従い、判定する。

1

表 11.2. 有害事象（自覚症状、他覚所見）の重症度の判定基準

重症度	判定基準
1.軽 度	日常生活に支障が無く、容易に耐えうる程度
2.中等度	日常生活に支障を生じる程度。あるいは何らかの処置を必要とする程度。
3.高 度	日常生活を不可能にする程度。

2

3

4

5

(2)重篤な有害事象の定義

6

有害事象のうち、以下の何れかに該当するものを重篤な有害事象とする。

7

1)死に至るもの

8

2)生命を脅かすもの

9

3)治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの

10

4)永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの

11

5)先天異常をきたすもの

12

6)上記 1)～5)に掲げる症例に準じて重篤である症例

13

14

15

12.有害事象発生時の対応

16

12.1 有害事象発生時の対応

17

治験責任（分担）医師は、有害事象が発現した場合、適切な処置を行い、治験依頼者に報告するとともに、可能な限り有害事象が回復するまで治験終了後も経過を観察する（追跡調査）。ただし、医学的根拠に基づき有害事象が回復しないと予想される場合、被験者に説明した上で治験としての観察を終了する。

21

22

23

12.2.重篤な有害事象発現時の対応

24

治験責任（分担）医師は、重篤な有害事象が発現した場合は適切な処置を行うとともに、治験薬との因果関係の有無に拘らず、直ちに治験依頼者に電話又は FAX 等で報告する（速報：別紙又は実施医療機関様式）。

26

また、治験責任医師は 7 日以内に詳細な報告書（詳報：別紙又は実施医療機関様式）を作成し、治験依頼者に報告する。

27

なお、治験依頼者から追加情報の提供を求められた場合には、治験責任医師はこれに応じなければならない。

31

32

33

12.3.予測される副作用

34

(1)本薬の非臨床試験成績

35

・ 以下、省略……………

36

(2)先行する治験にて発現した副作用

37

1)臨床薬理試験

38

ALT(GPT)の上昇（1/84 例）

39

2)探索的試験（第Ⅱ相）

1 尿潜血陽性 (3/120 例)、白血球数増加 (2/120 例)、LDH 増加 (2/120 例)、総コレ
2 ステロール増加 (2/120 例)、尿蛋白陽性 (2/120 例)、胸やけ (2/120 例)、嘔気 (2/120
3 例) 等

4 3) 検証的試験 (第Ⅱ相)

5 γ -GTP 増加(5/200 例)、AST(GOT)増加(4/200 例)、ALT(GPT)増加(4/200 例)、便秘
6 (4/200 例)、ALP 増加(3/200 例)、血清トリグリセリド増加(3/200 例)、尿蛋白陽性
7 (3/200 例)、胃重感(2/200 例)、口喝(2/200 例)、眠気(2/200 例)、嘔気(2/200 例)、総
8 コレステロール増加(2/200 例)、LDH 増加(2/200 例)、尿潜血陽性(2/200 例)、尿糖
9 陽性(2/200 例)等

10

11 (3) 対照薬 (ABC) における副作用 (詳細は「別紙: 添付文書 20××年×月改訂 (第△版)」
12 参照)

13 以下、省略

14

15 (4) 類薬における副作用

16 以下、省略

17

18 13. 中止基準と手順

19 治験全体の中止又は中断の基準については「19. 治験の終了又は中止及び中断」に記
20 載した。

21

22 13.1. 中止基準

23 (1) 個々の被験者の中止の基準

24 下記に該当する被験者は治験を中止する。治験責任(分担)医師は可能な限り、中止
25 時点で必要な検査、調査を実施する。

26

- 27 1) 効果過剰または効果不十分であり、治験責任(分担)医師が中止すべきと判断した場合。
- 28 2) 有害事象が発現し、治験責任(分担)医師が中止すべきと判断した場合。
- 29 3) 治験開始後に被験者が服薬、検査を拒否または同意を撤回した場合。
- 30 4) 治験開始後に (有効性評価または安全性確保の上で) 対象として不適切であること
31 が判明した場合。
- 32 5) 治験開始後に被験者の都合で必要な検査、調査の実施が不可能であることが判明し
33 た場合。

34

35 有害事象の発現、合併症の悪化などの安全性上の問題が生じ治験を中止した場合、
36 治験責任医師は適切な処置を実施するとともに、症状や検査値が治験開始前の状態
37 に回復するまで (治療の必要のなくなるまで) 経過観察する。

38

39 (2) 治験の一部および全体の中止基準

- 40 1) 重篤な有害事象の発現等により、治験の中止が妥当と判断された場合。
- 41 2) 医療機関の長から中止の指示があった場合。
- 42 3) 治験依頼者が実施するモニタリングによって治験責任(分担)医師、実施医療機関また
43 は治験に関わるその他の施設に重大な不遵守が発見された場合。

44

1 13.2.中止手順

2 (1)治験責任（分担）医師は、中止基準に該当することが判明した場合には、当該被験者
3 にその旨を説明し、治験を中止する。また、必要な場合には適切な処置を行う。

4 (2)予定来院日に来院せず、継続観察ができなくなった被験者については、早急に健在確
5 認を行い、その理由とその後の経過について可能な限り調査する。

6
7 中止した症例については、中止年月日、中止理由、処置、その後の経過等について症例
8 報告書に記載する。

9
10

11 14.統計解析

12 治験依頼者は、治験終了後、本項に従って症例の取扱いを決定し、症例の固定を行う。
13 本項に規定していない事項で症例の取扱いを検討する必要がある場合には、治験依頼者の
14 GCP 標準業務手順書に定められた手順に従って、症例の取扱い規定及び症例の取扱いを
15 決定する。

16
17

14.1.解析対象集団及びデータの取扱い

18 14.1.1.有効性に関する解析対象

19 有効性の解析の対象とする集団は以下に規定する最大の解析対象集団（Full
20 Analysis Set：以下「FAS」と略す）と治験実施計画書に適合した対象集団 PPS とす
21 る。

22
23

(1)FAS

24 投与開始症例のうち、以下の症例を除いたものとする。

- 25 1)GCP に違反した症例
- 26 2)対象疾患が脂質異常症でなかった症例
- 27 3)服薬期間が 2 週間未満の症例
- 28 4)治験薬投与開始後の有効性の主要評価項目データが全く得られなかった症例

29
30

(2)PPS

31 FAS の中で以下の症例を除いたものとする。

- 32 1)治験薬の服薬率が 80%未満の症例
- 33 2)選択基準から逸脱、又は除外基準に抵触した症例

34
35

36 14.1.2.安全性に関する解析対象

37 安全性解析対象集団は、投与開始症例のうち、以下の症例を除いたものとする。

- 38 (1)治験薬を全く服用しなかった症例
- 39 (2)治験薬投与開始後の安全性データが全く得られなかった症例

40
41

42 14.2.統計解析計画

43 以下に記す解析方法について、より詳細な内容を記載した統計解析計画書を、治験薬
44 のキーコードの開封前までに別途作成する。

45

14.2.1.人口統計学的及び他の基準値の特性に関する検討

FAS において、主要な人口統計学的及び他の基準値の特性に関する群間の均一性を検討する。

14.2.2.有効性に関する解析

主たる解析対象集団を FAS とし、本剤の有効性を検討するために以下の解析を実施する。また結果の安定性を確認するため、PPS についても同様の解析を実施する。

14.2.2.1.主要評価項目とその解析方法

有効性はTC変化率、LDL-C変化率、TG変化率を、安全性は有害事象、臨床検査値を主要評価項目（主要エンドポイント）として解析する。また血清脂質の推移、脂質改善度、概括安全度、有害事象の発現率を副次的評価項目（副次的エンドポイント）として解析する。その他の項目は探索的評価項目として解析する。

以下省略

14.2.3.安全性に関する解析

解析対象集団を安全性解析対象集団とし、本剤の安全性を検討するために、以下の解析を実施する。

14.2.3.1.評価項目

有害事象、副作用、重篤な有害事象、臨床検査値

14.2.3.2.解析方法

(1) ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) の器官別大分類、基本語別に有害事象発現頻度、重篤な有害事象発現頻度、副作用発現頻度を集計し、それぞれの発現割合について、群間差を検討するために、分割表 χ^2 検定又は Fisher の直接確率法を実施する。

(2) 臨床検査値については、各投与群ごとに投与開始前を基準とした投与 2、4 週後（又は中止時）との差の要約統計量の算出及び paired t 検定を実施する。また 2 標本 Wilcoxon 検定を実施する。

14.2.3.3.有意水準

有意水準は両側 5%とする。

14.2.4.統計・解析上の論点

14.2.4.1.人口統計学的及び他の基準値の特性の不均衡の調整

投与群間に不均一が認められた人口統計学的及び他の基準値の特性については、共分散分析（又はロジスティック回帰分析）を用い、有効性の主要評価項目への影響について考察する。投与群間の不均衡の有無によらず、その投与初期値を共変量に含めた共分散分析を実施する。

さらに、医学的に関心のある人口統計学的及び他の基準値の特性について層別解析、欠測値及び外れ値の取扱いは統計解析計画書に記載する。また、盲検下レビューにて各評価項目の分布を検討し、データの分布が歪んでいる場合は必要に応じて対数変換等適切なデータ変換や解析手法の変更を検討し、統計解析計画書に記載する。

15. 目標症例数

400 例（各投与群 200 例）を目標症例数とする。