TABLE OF CONTENTS

略号一覧.....6
1. 製品開発の根拠.....9
1.1 はじめに.....9
1.2 予定される効能又は効果.....9
1.3 ホモ接合体家族性高コレステロール血症（HoFH）.....9
1.3.1 HoFH の有病率、病態生理、小児期における早期治療開始の必要性.....9
1.3.2 HoFH の診断基準.....10
1.3.3 HoFH 小児患者に対する治療の第一目標：LDL-C 値の低下.....13
1.3.4 海外及び本邦における HoFH の治療パラダイム.....14
1.4 本剤による HoFH 小児患者のアンメットメディカルニーズに対する治療.....20
1.5 臨床開発プログラム.....21
1.5.1 APH-19 試験の試験デザイン、実施に対する考察.....24
1.6 申請用法・用量.....27
2. 生物薬剤学に関する概括評価.....28
2.1 生物学的分析法.....29
2.2 生物学的同等性試験（AEGR-733-032 試験）.....29
3. 臨床薬理に関する概括評価.....30
3.1 5～17 歳の小児患者の開始用量（APH-19 試験の臨床データ及び相当する薬物動態・薬力学モデリング解析）.....30
3.2 5～17 歳の小児の最大推奨用量（APH-19 試験の臨床データ及び相当するファーマコメトリクス解析を用いて確認・調整）.....32
3.3 2～4 歳の小児の開始用量及び最大推奨用量（臨床試験データを用いて構築、検証及び改善された頑堅な PK/PD モデルに基づき算出）.....34
3.4 小児患者で推奨されるロミタピドの用量漸増レジメンにより、個別に有効性及び安全性の両立を図ることが可能となる.....34
3.5 腎障害や肝障害を有する患者でのロミタピドの減量（現在の添付文書での推奨）は小児患者にも該当する.....35
4. 有効性の概要.....36
4.1 臨床データ（5～17 歳）.....36

4.1.1 APH-19 試験の概要 36
4.1.2 APH-19 試験における被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性 39
4.1.3 APH-19 試験の主な有効性評価項目 42
4.1.4 本剤及び栄養補助食品の嗜好性と受容性 55
4.1.5 投与、食事及びサプリメントの遵守状況 55
4.2 2～4 歳の小児患者への臨床試験の有効性結果の外挿 56
4.2.1 2～4 歳の HoFH 小児患者における本剤の有効性の期待値....56
5. 安全性の概括評価....57
5.1 臨床データ（5～17 歳） 57
5.1.1 安全性評価の概要 57
5.1.2 全般的な曝露状況 58
5.1.3 有害事象 59
5.1.4 臨床検査結果 69
5.2 2～4 歳の小児患者への臨床試験の安全性結果の外挿 77
5.2.1 2～4 歳の HoFH 小児患者における本剤の予想される安全性....77
5.3 市販後データ 77
5.3.1 市販後データ 77
5.3.2 本邦における小児の使用実績 78
6. ベネフィットとリスクに関する結論....79
6.1 結論 84
7. 参考文献....86

LIST OF TABLES

Table 1: 小児における HoFH の診断基準.....12

Table 2: HoFH 治療薬として現在本邦で承認されている主な LLT 18

Table 3: 小児を対象とした APH-19 試験の概要 22

Table 4: 年齢群別の本剤開始用量及び用量漸増－APH-19 試験 24

Table 5: アロメトリックスケーリング法と PBPK モデリングを組み合わせて算出した、APH-19 試験の小児年齢群のモデリング結果及び推奨開始用量 27

Table 6: 人口統計学的特性及びベースラインの BMI－APH-19 試験（安全性解析対象集団） 39

Table 7: LDL-C のベースライン値－APH-19 試験（安全性解析対象集団）.....42

Table 8: ベースラインから主要評価時点までの LDL-C 値及び変化率－成人を対象とした第 3 相海外試験（UP1002/AEGR-733-005 試験、ITT 集団）及び国内試験（AEGR-733-030 試験、安全性解析対象集団／FAS 集団）並びに小児を対象とした第 3 相試験（APH-19 試験） 48

Table 9: 脂質／リポたん白パラメータ（副次評価項目）の絶対値及びベースラインから主要評価時点までの変化率－成人を対象とした第 3 相試験（UP1002/AEGR-733-005 試験、ITT 集団）及び小児を対象とした第 3 相試験（APH-19 試験） 50

Table 10: LDL-C 目標値を達成した被験者－APH-19 試験（FAS） 53

Table 11: 本剤の平均 1 日投与量－APH-19 試験（安全性解析対象集団） 59

Table 12: 到達用量の分布－APH-19 試験（安全性解析対象集団） 59

Table 13: TEAE の概要－海外成人（UP1001 試験、UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-012 試験）、国内成人（AEGR-733-030 試験）及び海外小児（APH-19 試験）の比較 61

Table 14: 発現率 10%以上の TEAE－APH-19 試験（安全性解析対象集団） 62

Table 15: 発現率 10%以上の本剤との因果関係が否定できない TEAE－海外成人（UP1001 試験、UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-012 試験）、国内成人（AEGR-733-030 試験）及び海外小児（APH-19 試験）の比較（安全性解析対象集団） 63

Table 16: 因果関係が否定できない肝機能系の TEAE－海外成人（UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-012 試験）、国内成人（AEGR-733-030 試験）及び海外小児（APH-19 試験）の比較（安全性解析対象集団） 67

Table 17: 投与開始後に認められた最も悪化した肝機能検査値－成人被験者（UP1002/AEGR-733-005 試験）と小児被験者（APH-19 試験）の比較（安全性解析対象集団） 72

Table 18: 肝脂肪率のベースライン値及びベースラインからの絶対変化量－成人被験者（UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-012 試験）と小児被験者（APH-19 試験）の比較（安全性解析対象集団） 76

LIST OF FIGURES

Figure 1 小児 FH 診断のフローチャート 11

Figure 2 LDLR の残存活性に対する HoFH 治療の有用性 15

Figure 3: PBPK モデリング及びアロメトリックスケーリング法に基づき提案された本剤の小児用開始用量（mg）の平均値 27

Figure 4: 成人の定常状態時の曝露量（5 mg 1 日 1 回投与時）と小児の各年齢層の曝露量との比較 31

Figure 5: PK/PD プロファイル（LDL-C）及び PK/安全性プロファイルの重複 －用量漸増の過程で、各年齢層の血中濃度が IC_{50} に到達又はそれを超えたが、安全性が許容可能な範囲（レベル 1 以下の肝毒性）で収まっていることを示す.....32

Figure 6: 成人の定常状態時の曝露量（60 mg 1 日 1 回投与時）と小児の各年齢層の曝露量との比較 33

Figure 7: ベースラインから Week 24 までの LDL-C 変化率の最小二乗平均値（主要評価項目）－APH-19 試験（FAS、43 例） 43

Figure 8: Week 24 におけるベースラインからの LDL-C 変化率の年齢群別ウォーターフォールプロット－APH-19 試験（FAS、Analysis Visit） 43

Figure 9: LDL-C 値のベースラインからの変化率の経時プロファイル－APH-19 試験（FAS） 45

Figure 10: 主要評価項目（Week 24 におけるベースラインからの LDL-C 変化率）のサブグループ解析のフォレストプロット－APH-19 試験（FAS） 46

Figure 11: ベースライン後の ALT の最大値と総ビリルビンの最大値の eDISH プロット－APH-19 試験（安全性解析対象集団） 70

Figure 12: ベースライン後の AST の最大値と総ビリルビンの最大値の eDISH プロット－APH-19 試験（安全性解析対象集団） 71

略号一覧

略称・略号	省略していない表現又は定義	日本語
ACC	American College of Cardiology	米国心臓病学会
AESI	Adverse events of special interest	特に注目すべき有害事象
AHA	American Heart Association	米国心臓協会
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANGPTL3	Angiopoietin-like 3	アンジオポエチン様たん白質 3
apo A1	Apolipoprotein A1	アポリポたん白 A1
apo B	Apolipoprotein B	アポリポたん白 B
APOB	Apolipoprotein B gene	アポリポたん白 B をコードする遺伝子
ARH	Autosomal recessive hypercholesterolemia	常染色体劣性高コレステロール血症
ASCVD	Atherosclerotic cardiovascular disease	アテローム動脈硬化性心血管疾患
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the curve	曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
CHD	Coronary heart disease	冠動脈性心疾患
CI	Confidence interval	信頼区間
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CVC	Central venous catheter	中心静脈カテーテル
DSMB	Data safety monitoring board	独立安全性データモニタリング委員会
EAP	Expanded access program	早期アクセスプログラム
EAS	European Atherosclerosis Society	－
ECG	Electrocardiogram	心電図
EL	Endothelial lipase	内皮リパーゼ
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EU	European Union	欧州連合
FAS	Full analysis set	－
FDA	Food and Drug Administration	（米国）食品医薬品局
FH	Familial hypercholesterolemia	家族性高コレステロール血症
HDL-C	High density lipoprotein cholesterol	高比重リポたん白コレステロール
HeFH	Heterozygous familial hypercholesterolemia	ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症

略称・略号	省略していない表現又は定義	日本語
HoFH	Homozygous familial hypercholesterolemia	ホモ接合体家族性高コレステロール血症
IC_{50}	Half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IQR	Inter Quartile Range	四分位範囲
ITT	Intent-to-Treat	－
LA	Lipoprotein apheresis	リポたん白質アフェレシス
LDL	Low density lipoprotein	低比重リポたん白質
LDL-C	Low density lipoprotein cholesterol	低比重リポたん白質コレステロール
LDLR	Low density lipoprotein receptor	LDL 受容体
LDLR	Low-Density Lipoprotein Receptor gene	低比重リポたん白質受容体をコードする遺伝子
LDLR AP1	Low-Density Lipoprotein Receptor Adapter Protein 1	低比重リポたん白質受容体アダプタータンパク質 1
LDLRAP1	Low-Density Lipoprotein Receptor Adapter Protein 1	低比重リポたん白質受容体アダプタータンパク質 1 をコードする遺伝子
LLT	Lipid-lowering therapy	脂質低下療法
LOCF	Last observation carried forward	－
Lp(a)	Lipoprotein a	リポたん白質(a)
LPL	lipoprotein lipase	リポたん白リパーゼ
MACE	Major adverse cardiac events	主要有害心血管イベント
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
MTP	Microsomal triglyceride transfer protein	ミクロソームトリグリセリド転送たん白
NMR	Nuclear magnetic resonance	核磁気共鳴
non-HDL-C	Non-high density lipoprotein cholesterol	非高比重リポたん白コレステロール
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物動態
PCSK9	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9	前駆たん白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型
PCSK9	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 gene	前駆たん白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型をコードする遺伝子
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PIP	Pediatric investigation plan	小児医薬品開発計画

略称・略号	省略していない表現又は定義	日本語
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PopPK	Population PK	母集団薬物動態
PSUR	Periodic safety update report	定期的安全性最新報告
PT	Preferred term	基本語
QOL	quality of life	生活の質
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SD	Standard deviation	標準偏差
SOC	System Organ Class	器官別大分類
TC	Total cholesterol	総コレステロール
TEAE	Treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
VLDL	Very low density lipoprotein	超低比重リポたん白質
VLDL-C	Very low density lipoprotein cholesterol	超低比重リポたん白質コレステロール
WHO	World Health Organization	世界保健機関
小児		本申請では 18 歳未満の患者を指す。

1. 製品開発の根拠

1.1 はじめに

ロミタピドメシル酸塩（以下、本剤）は、経口投与で効果が得られるミクロソームトリグリセリド転送たん白（MTP）の低分子の選択的阻害薬である。MTP は細胞内脂質転送たん白質であり、肝臓由来の超低比重リポたん白質（VLDL）［低比重リポたん白質（LDL）の前駆体］及び腸由来のカイロミクロンの形成において、トリグリセリド及びコレステロールエステルをアポリポたん白 B（apo B）に付加させる。MTP の活性を阻害した場合、肝臓の VLDL 及び腸のカイロミクロンの分泌がいずれも阻害されることが示されており、その結果、肝臓及び腸由来の血漿中脂質が低下する。

1.2 予定される効能又は効果

小児（2 歳以上）の「ホモ接合体家族性高コレステロール血症（HoFH）」を効能又は効果として予定している。

1.3 ホモ接合体家族性高コレステロール血症（HoFH）

HoFH は、LDL 受容体（LDLR）及びその関連遺伝子変異を原因とする非常に稀な進行性かつ生命を脅かす遺伝性代謝疾患であり、本邦では小児慢性特定疾病及び指定難病に定められている。HoFH の症状は、幼少期から発現し、血漿中低比重リポたん白質コレステロール（LDL-C）値は、出生時から慢性的に著しく上昇し、胎生期でも血中の LDL-C 濃度が非常に高値であることが報告され（Gidding, 2015, *Circulation*; McErlean, 2023, *BMJ*）、アキレス腱の肥厚や肘や瞼にコレステロールが沈着した隆起（黄色腫）が出現するという特徴がある。また，LDL-C の蓄積により動脈硬化が進行し早発性冠動脈疾患（心筋梗塞、狭心症）のリスクが高くなり、生命予後が著しく低下する。

1.3.1 HoFH の有病率、病態生理、小児期における早期治療開始の必要性

HoFH の世界的な有病率は、2023 年版の European Atherosclerosis Society（EAS）の臨床ガイダンス（Cuchel, 2023 *Eur Heart J*）で 25 万人あたり 1 人から 36 万人あたり 1 人と推定されており、新規症例は世界で 23,000 例と推定されている（Tromp, 2022, *Lancet*）。従来 HoFH の有病率は一般人口の 100 万人に 1 人とされていたが、近年の分子遺伝学的研究により、家族性高コレステロール血症（FH）は従来の予想よりも高い頻度であることが明らかとなり、現在では日本を含む多くの国で、HoFH の有病率は 17 万人～30 万人に 1 人と推定されている（Nohara, 2021, J *Atheroscler Thromb*）。厚生労働省の衛生行政報告例に基づき算出された特定医療費（指定難病）受給者証所持者数によると、2023 年末時点で HoFH 患者は 410 名程度登録されており、そのうち 0～9 歳は 0 名、10～19 歳は 1 名である（厚生労働省，2023）。これは本邦における FH 診断率の低さ、特に小児における FH の診断率は極めて低いこと（日本小児科学会 日本動脈硬化学会，2025）に起因すると考えられた。

臨床診断された FH の 6～8 割程度で疾患原性変異（pathogenic mutation）が同定され、そのほとんどは低比重リポたん白質受容体をコードする遺伝子（*LDLR*）である（Mabuchi, 2017, *J Atheroscler Thromb*; Tada, 2017, *Eur Heart J*; Hori, 2019, *Atherosclerosis*）。*LDLR* に対するリガンドであるアポリポたん白 B をコードする遺伝子（*APOB*）でも FH の原因になる変異が主に白人で報告されている（Hori, 2020, *J Clin Lipidol*）。2003 年に 3 番目の原因遺伝子として、*LDLR* 分解を制御する前駆たん白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型（PCSK9）をコードする遺伝子 *PCSK9* が報告され、本邦で

は臨床診断された FH の 5%前後が *PCSK9* 遺伝子変異によると報告されている（Noguchi, 2010, *Atherosclerosis*）。*LDLR*，*APOB*，*PSCK9* による FH は常染色体顕性（優性）遺伝形式を示し、FH ホモ接合体は遺伝子診断で 2 つの病原性変異を有する。多くは *LDLR* 遺伝子の両対立遺伝子に変異を有する（真性ホモ接合体・複合ヘテロ接合体）が、一部は二種の遺伝子（例えば *LDLR* 変異と *PSCK9* 変異）の組合せによる（ダブルヘテロ接合体）と報告されている（Harada-Shiba, 2003, *J Clin Endocrinol Metab*）。真性ホモ接合体・複合ヘテロ接合体では両親は FH ヘテロ接合体であるが、ダブルヘテロ接合体の場合は片親から 2 つの変異が遺伝する可能性があり、単純なメンデル遺伝形式に従わない。非常に稀な潜性（劣性）遺伝性形式の FH ホモ接合体（LDL 受容体アダプタータンパク質 1 をコードする遺伝子［*LDLRAP1*］のホモ接合体）として，常染色体劣性高コレステロール血症（ARH）が本邦でも数家系報告されている（Harada-Shiba, 2003, *J Clin Endocrinol Metab*; Tada, 2012, *Circ Cardiovasc Genet*）。これらの遺伝子異常により、程度の差はみられるものの LDLR 活性が基礎となる変異の性質によって変化した結果、血中からの LDL-C の取込みが低下し、胎生期から慢性的に血漿中 LDL-C 値が著しく上昇する（Gidding, 2015, *Circulation*; McErlean, 2023, *BMJ*）。

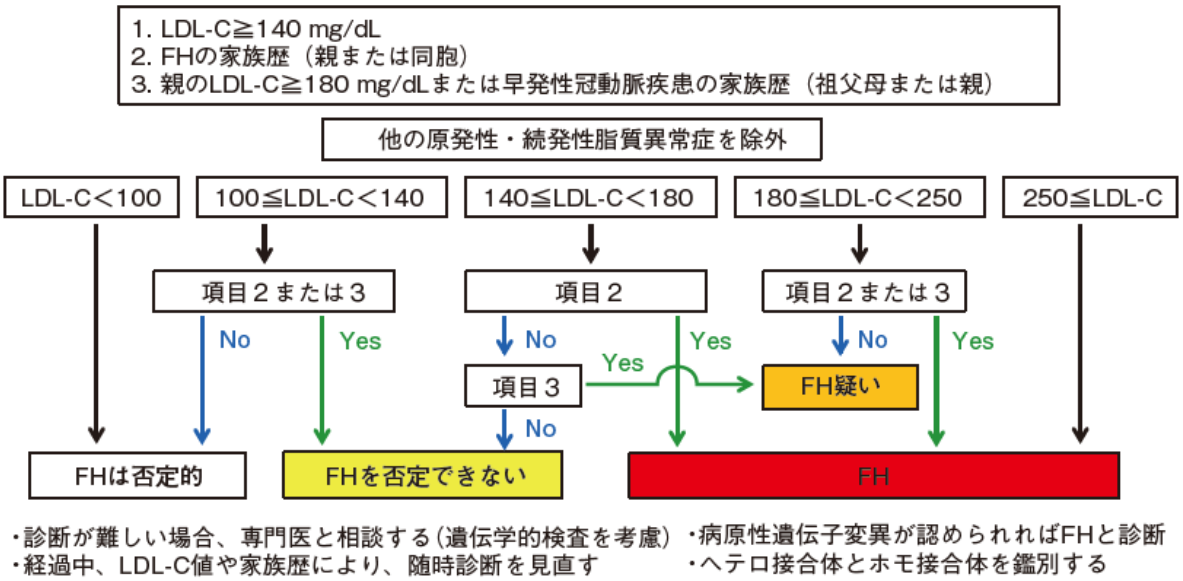
動脈硬化と LDL-C の関係については，生涯の累積 LDL-C（LDL-C 値×年数の積算値）にイベント発症の閾値があるという LDL-C 蓄積仮説が提唱されている（Nordestgaard, 2013, *European Heart Journal*）。例えば、健康成人では LDL-C 累積値が 55 歳で冠動脈性心疾患（CHD）発症閾値に到達するのに対し、治療を受けていない FH ヘテロ接合体（ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症［HeFH］）は 35 歳で、ホモ接合体（HoFH）はわずか 12.5 歳で同じ CHD 発症閾値に到達する。このように、重篤かつ予後不良な脂質異常症である HoFH は、新生児期から極めて LDL-C 高値であることから，生涯累積 LDL-C 値が早期に閾値に達して，若年で心血管疾患（CVD）の発症に至り予後不良になると考えられている（山下, 2018, 診療と新薬）。したがって LDL-C 蓄積仮説に従う場合、FH の治療開始年齢は早ければ早いほど良い（川尻, 2017, 総合健診）。また本邦ガイドラインでは、小児 FH 患者における治療開始に関して、FH は動脈硬化性疾患のハイリスク病態であり、LDL-C 値に応じて、早期からの治療開始を推奨する（エビデンスレベル：コンセンサス、推奨レベル：A）とされている（日本小児科学会 日本動脈硬化学会，2025）。

1.3.2 HoFH の診断基準

FH の診断には臨床的診断と遺伝学的診断があるが、本邦での小児 FH の診断においては前者を基本としている。しかし、臨床診断からもれる例が存在する可能性を否定はできないため、補助的に遺伝学的検査を行うことも考慮する。小児家族性高コレステロール血症診療ガイドラインフォーカスアップデート 2025（日本小児科学会 日本動脈硬化学会，2025）における診断フローチャートを Figure 1 に示す。

最初に、FH 以外の原発性又は続発性の高 LDL-C 血症の鑑別によりこれらを除外し、各項目への該当性を確認する。本人の LDL-C 値が 140 mg/dL 以上で、FH の家族歴がある場合は FH と診断する。また、本人の LDL-C 値が 140 mg/dL 以上で、親の LDL-C が 180 mg/dL 以上又は早発性冠動脈疾患の家族歴（祖父母又は親）がある場合は FH 疑いと診断されるが、この場合でも本人の LDL-C 値が 180 mg/dL 以上であれば FH と診断する。さらに、LDL-C 値が 250 mg/dL 以上の場合は、これのみで FH と診断される。LDL-C 値が 250 mg/dL 以上の LDL-C の著明高値例や黄色腫が認められる場合は、FH ホモ接合体を鑑別することとされている。

Figure 1 小児 FH 診断のフローチャート



	本人のLDL-C (mg/dL)				
	<100	100-139	140-179	180-249	≥250
FHの家族歴あり	否定的	否定できない	FH	FH	FH
親のLDL-C ≥ 180 mg/dL または 早発性冠動脈疾患の家族歴あり	否定的	否定できない	FH 疑い	FH	FH
家族歴なし	否定的	否定的	否定できない	FH 疑い	FH

出典：日本小児科学会 日本動脈硬化学会，2025

小児 HoFH は原則として両親から FH 原因遺伝子変異を受け継いでおり、血清 LDL-C 値は HeFH である両親や他の家族の約 2 倍となることから臨床的に診断される。HoFH の未治療時 LDL-C 値は通常 500 mg/dL 以上であるが、400 mg/dL 以上の場合は HoFH を疑い、できる限り家族（両親及びきょうだい）の血清 LDL-C 値や腱黄色腫、早発性冠動脈疾患などの臨床像の確認、血族婚の有無の確認が重要である。

HoFH ホモ接合体の臨床像にはある程度の幅があり、LDL-C 値が 500 mg/dL 未満でも遺伝学的検査から HoFH と診断される場合がある。また、遺伝子変異により治療に対する反応性が異なるため、HoFH が疑われる場合はできるだけ遺伝子変異を確定することが望ましい。

2014 年に EAS から発表された HoFH の臨床ガイダンス及びその 2023 年版アップデート、並びに本邦の小児家族性高コレステロール血症診療ガイドラインフォーカスアップデート 2025（日本小児科学会 日本動脈硬化学会，2025）に記載されている HoFH の診断基準を Table 1 に示す。2014 年の EAS 臨床ガイダンスでは、LDL-C 値が未治療の患者では 500 mg/dL 超、脂質低下療法（LLT）（スタチン、エゼチミブ、リポたん白質アフェレシス［LA］併用の有無を問わない）で治療中の患者では 300 mg/dL 以上であり、かつ 10 歳未満で皮膚又は腱に黄色腫が認められる、又は両親のいずれも未治療時の LDL-C 値が高値であり HeFH と一致する場合に、表現型 HoFH と診断することを推奨した（Cuchel, 2014, *Eur Heart J*）。この EAS ガイダンスは 2023 年に更新され、未治療時の LDL-C 値が 400 mg/dL を超える場合に HoFH 疑いとされ、更なる評価が推奨された（Cuchel, 2023 *Eur Heart J*）。このように HoFH の臨床診断基準は、本邦の小児家族性高コレステロール血症診療ガイドライン（日本小児科学会 日本動脈硬化学会，2025）と EAS 臨床ガイダンス間で概ね一致している。

さらに、HoFH の遺伝子診断基準は、EAS 臨床ガイダンス及び日本の治療ガイドラインで（日本小児科学会 日本動脈硬化学会，2025）一貫している。*LDLR*（機能喪失型欠損）（Berberich, 2019, *Nat Rev Cardiol*）、*APOB*（受容体結合不全）、*PCSK9*（機能獲得型）の病原性バリアント又は 2 つの対立遺伝子バリアントがみられた場合には HoFH と定義され、稀（症例の 1%未満）にみられる *LDLRAP1* バリアントは、希少疾患である家族性の ARH を引き起こす（D'Erasmo, 2020, *Curr Opin Lipidol*）。

Table 1: 小児における HoFH の診断基準

地域（年）	診断基準	遺伝子検査
国際ガイダンス* (Cuchel, 2014, *Eur Heart J*)	未治療の患者では LDL-C 値が 500 mg/dL（13 mmol/L）超、従来の LLT 治療を受けた患者では LDL-C 値が 300 mg/dL（8 mmol/L）以上であり、かつ 10 歳未満で皮膚又は腱に黄色腫が認められた場合、又は両親のいずれも未治療時の LDL-C 値が高値であり、HeFH と一致する場合。	*LDLR*、*APOB*、*PCSK9* 又は *LDLRAP1* 遺伝子座における 2 つの変異対立遺伝子の遺伝学的確認
国際ガイダンス* (Cuchel, 2023 *Eur Heart J*)	追加基準：LDL-C 値 400 mg/dL（10 mmol/L）超は HoFH を示唆しており、更なる評価が必要である。	*LDLR*、*APOB*、*PCSK9* 又は *LDLRAP1* の異なる染色体上、若しくは 2 ヵ所以上の異なる遺伝子座に、病原性／その可能性のあるバリアントが存在する。

日本（日本小児科学会 日本動脈硬化学会，2025）	原則として両親から FH 原因遺伝子変異を受け継いでおり、血清 LDL-C 値は FH ヘテロである両親や他の家族の約 2 倍となることから臨床的に診断される。未治療時 LDL-C は通常 500 mg/dL 以上であり、400 mg/dL 以上の場合、FH ホモ接合体を疑う。 できる限り家族（両親及びきょうだい）の血清 LDL-C 値や腱黄色腫、早発性冠動脈疾患などの臨床像の確認、血族婚の有無の確認が重要である。	FH 原因遺伝子（*LDLR*、*PCSK9*、*APOB*）に 2 つの病原性変異が 2 つの遺伝子座にまたがって確認される、又は *LDLRAP1* に 2 つの病原性変異が 2 つの遺伝子座にまたがって確認される。

* The International EAS (European Atherosclerosis Society) Panel included experts from the U.S., U.K., Europe, South America (Brazil), South Africa and Australia.

Abbreviations: *APOB*: Gene encoding apolipoprotein B; FH: Familial Hypercholesterolemia; HeFH: Heterozygous familial hypercholesterolemia; HoFH: Homozygous familial hypercholesterolemia; LDL-C: Low-density lipoprotein cholesterol; *LDLR*: Gene encoding LDL receptor; *LDLRAP1*: Gene encoding LDL receptor adapter protein 1; LLT: LDL-lowering therapy; *PCSK9*: Gene encoding proprotein convertase subtilisin/kexin type 9

1.3.3 HoFH 小児患者に対する治療の第一目標：LDL-C 値の低下

国内外のガイドラインは、HoFH と新たに診断された小児患者に対する治療の第一目標として、LDL-C 値を積極的に低下させ、コントロールすることを推奨している。アテローム動脈硬化性心血管疾患（ASCVD）の発症を遅らせるため、診断後できるだけ早く治療を開始することが推奨されている。

本邦の小児家族性高コレステロール血症診療ガイドラインでは、FH ホモ接合体では、“生涯累積 LDL-C 曝露値”が早期に冠動脈疾患発症の閾値を超えることが想定されるため、より早期から LDL-C をより低値にすることが求められる。また FH 小児患者に対する LDL-C の管理目標値を 140 mg/dL 未満としている（日本小児科学会 日本動脈硬化学会，2025）。

一方、2018 年米国心臓協会（AHA）及び米国心臓病学会（ACC）の「血中コレステロールの管理に関するガイドライン」では、重症型高コレステロール血症の小児患者に対する LDL-C の管理目標値を 110 mg/dL（2.8 mmol/L）未満としている（Grundy, 2019, *JACC*）。

EAS 臨床ガイダンスも、このアプローチに沿ったものであり、18 歳未満で治療を開始する小児及び青年に対して、LDL-C を 115 mg/dL（3 mmol/L 未満）まで低下させる、又は ASCVD が確定した患者では管理目標値を引き下げる（不特定）ことを推奨している。なお、HoFH 成人患者の場合は 70 mg/dL（1.8 mmol/L）未満への低下が推奨されており、さらに ASCVD リスク因子（リポたん白質(a)［Lp(a)］の上昇，糖尿病）を有する、又は ASCVD が確定している患者では 55 mg/dL（1.4 mmol/L）未満への低下が推奨される（Cuchel, 2023, *Eur Heart J*）。

その後、2023 年の EAS 臨床ガイダンスの更新版発表後に公表された別の国際共同試験によるコホート研究では、ASCVD を有する HoFH 小児患者に対して、LDL-C 値を 70 mg/dL（1.8 mmol/L）未満に低下させることが推奨された（Reijman, 2024, *Atherosclerosis*）。このアプローチの重要性が確認

され、世界中の患者において、複数の LLT レジメンを使用することで LDL-C 値の低下と転帰の改善がみられることが示された（Tromp, 2022, *Lancet*）。

1.3.4 海外及び本邦における HoFH の治療パラダイム

1.3.4.1 本邦における HoFH の治療パラダイム

本邦の小児 FH に関するガイドラインでは、FH と診断されれば、できるだけ早期に食事、運動習慣、生活リズムを含めた生活習慣の指導をすることが推奨されているが、LDL-C を管理目標値まで低下させることが難しい場合も多い。LDL-C 値の低下を含めた動脈硬化のリスクの低減に努め、特に小児 HoFH は、診療経験を有する専門医と相談し、薬物療法による反応性を見極め、不十分な場合には速やかに LA を開始することが推奨されている（日本小児科学会 日本動脈硬化学会, 2025）。

HoFH の治療に関する最新の EAS 臨床ガイダンスでも、新たに HoFH と診断された全ての患者（小児・青年期を含む）では、生活習慣の改善（食事療法及び禁煙）とあわせて、直ちに薬物療法と LA（1.3.4.1.2.2 項参照）を組み合わせた LLT を開始することが推奨されている（Cuchel, 2023, *Eur Heart J*）。

これまで、HoFH 患者の LDL-C 値を低下させることは、LDLR 依存性の従来の LLT（作用機序が LDLR 機能を必要とする。1.3.4.1.1 項参照）への反応性が乏しいために困難であった。しかし、過去 10 年間で、HoFH 成人患者に対する治療法は大きく進歩し、LDLR に依存しない新規の薬物療法（1.3.4.1.2 項参照）が承認されたことで LDL-C の治療効果が改善され、その結果、疾患の管理も改善された。HoFH の国際ガイダンスでは、初めに上述の従来の LLT や生活習慣の改善を実施した後、ほとんどの患者では LDL-C の管理目標値（Cuchel, 2023, *Eur Heart J*）を達成するために、このような LDLR に依存しない治療が必要になると記載されている。

HoFH の治療に推奨される様々なタイプの治療法を以下の項で説明し、日本で利用可能な治療法の概要を 1.3.4.2 項に示す。

1.3.4.1.1 LDLR 依存性の治療法

前述のように、国内外のガイドラインに基づく HoFH の管理では、LDL-C 値を最大限低下させ、管理目標値を達成することを目的として（Cuchel, 2014, *Eur Heart J*; Cuchel, 2023, *Eur Heart J*; Gidding, 2015, *Circulation*; 日本小児科学会 日本動脈硬化学会, 2025）、LDLR 依存性の LLT による標準治療（スタチン、エゼチミブ）をできるだけ早期に開始する。早期にスタチンの効果を見極め、LDL-C 値の低下が十分でなければ、PCSK9 阻害薬（エボロクマブ又はインクリシラン）を追加する。これらの治療はいずれも LDLR の残存活性の程度に依存して LDL-C が低下する（Figure 2）。PCSK9 阻害剤の投与によって LDL-C 平均値が約 30%低下し、ASCVD イベントのリスクが低下するようであるが（Cuchel, 2023, *Eur Heart J*）、ほとんどの患者で LDL-C は依然として管理目標値を大幅に上回る。その後の治療選択肢としては、LDLR に依存しない薬物療法及び／又は LA（1.3.4.1.2 項参照）がある。

Figure 2 LDLR の残存活性に対する HoFH 治療の有用性

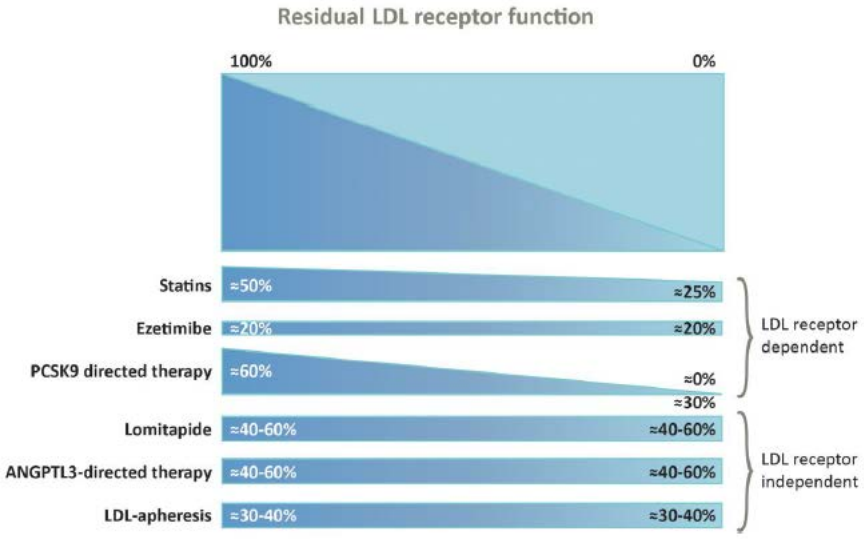


Figure reproduced from Cuchel, 2023, *Eur Heart J*
Abbreviations: ANGPLT3 = angiopoietin-like protein 3; LDL = low-density lipoprotein; PCSK9 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 9

1.3.4.1.2 LDLR に依存しない治療法

1.3.4.1.2.1 LDLR に依存しない薬物療法

現在、本邦では LDLR に依存しない HoFH 治療薬として、ロミタピドとエビナクマブの 2 つの薬剤が承認されている。標準治療の LLT に上乗せすると、いずれも血漿中の LDL-C 値を大幅に低下させることが示されている。

- 本剤は、2016 年 9 月に本邦で承認された 1 日 1 回経口投与する薬剤である。小児家族性高コレステロール血症診療ガイドラインフォーカスアップデート 2025（日本小児科学会 日本動脈硬化学会，2025）では、スタチンと PCSK9 阻害薬（エボロクマブ又はインクリシラン）との併用で LDL-C 値の低下が十分でない場合の選択肢として、本剤及びアンジオポエチン様たん白質 3（ANGPTL3）阻害薬（エビナクマブ）が推奨されている。

- 2023 年版の EAS 臨床ガイダンス（Cuchel, 2023, *Eur Heart J*）では、標準治療の LLT に本剤を上乗せ投与することで、血漿中 LDL-C 値を 60%低下できることが示されている（反応には多少のばらつきがある）。

- エビナクマブは月 1 回投与する点滴静注製剤であり、他の LLT の補助療法として使用される。本邦では 2024 年 1 月に効能又は効果を「ホモ接合体家族性高コレステロール血症」として承認されており、成人、青年及び小児患者（5 歳以上）がその治療対象であったが、2024 年 5 月に生後 6 ヵ月以上 5 歳未満の小児患者に適応が拡大された。（エヴキーザ®医薬品インタビューフォーム, 2025 年 5 月）。エビナクマブは、ANGPTL3（主に肝臓で発現し、リポたん白リパーゼ［LPL］及び内皮リパーゼ［EL］を阻害することにより脂質代謝を調節するアンジオポエチン様たん白ファミリーのメンバー）を阻害するファースト・イン・クラ

スのモノクローナル抗体である。エビナクマブにより ANGPTL3 が阻害されると、ANGPTL3 の阻害により、LPL 及び EL が活性を回復させることにより、血中トリグリセリド値及び高比重リポたん白コレステロール（HDL-C）値が低下する。エビナクマブはまた、EL 依存的な機序により、LDL 生成の上流で VLDL のプロセシング及び VLDL レムナントのクリアランスを促進することで、LDLR に依存せずに LDL-C を低下させる（エヴキーザ®添付文書, 2024 年 5 月）。エビナクマブは、LA の施行有無にかかわらず、最大耐量（MTD）の LLT と併用した場合、LDL-C 値を約 50%低下させることが示されている（Cuchel, 2023, *Eur Heart J*）。

1.3.4.1.2.2 リポたん白質アフェレシス（LA）

LA は、LDL を血液から選択的に除去する機械的濾過であり、週 2 回まで実施される（Klaus, 2018, *Pediatr Nephrol*）。HoFH 患者では効果のリバウンドには最長 30 日を要し、初期の LDL-C 平均低下率は 55%、時間平均の LDL-C 低下率は 30%～40%である（Kroon, 2000, *Atherosclerosis*; Thompson, 2010, *Atherosclerosis*）。直近の論文では、小児では初期の低下率 70%超を達成可能であることが示唆されている（Reijman, 2024, *Atherosclerosis*）。

日本の小児 FH 治療ガイドラインでも、薬物療法で治療を行っても LDL-C 値の十分なコントロールが得られない場合には、速やかな LA が推奨されている（日本小児科学会 日本動脈硬化学会, 2025）。

しかし、LA の施行は、費用、アクセスの多様性、患者の生活の質（QOL）に影響する処置の頻度及び処置時間に課題がある。さらに、ASCVD のリスク軽減に関する LA の長期有効性は確立していない。安全性について、よく見られる有害事象として鉄欠乏症（18.3%）、LA 処置用の血管アクセスの問題（17.3%）、腹痛及び悪心（17.3%）、又は頻度はやや低いものの低血圧、アナフィラキシー若しくはアレルギー反応、疲労及びポート関連敗血症などの有害事象（Luirink, 2019, *J Clin Lipidol*; Luirink, 2020, *Atherosclerosis*）、さらにうつ病、貧血及び疲労のリスク増加（Kayikcioglu, 2019, *J Clin Lipidol*）なども報告されている。さらに、LA 処置の臨床下での限界や、患者の QOL に及ぼす悪影響も明らかにされている（Cuchel, 2023 *Eur Heart J*）。スタチン、エゼチミブ、PCSK9 阻害薬に対する反応は LDLR の残存活性の程度に依存するが、LA は LDLR に依存しない治療法である。しかし、LA 後に見られるコレステロール値リバウンド現象（Thompsen and Thompson, 2006, *Atherosclerosis*）により、LA は週 1 回の施行が必要であるが、LLT は安定した LDL-C 低値を誘導する（Julius, 2016, *Med Devices (Auckl)*）。LA を週 1 回又は隔週 1 回施行しても、HoFH 患者の ASCVD の進行を防ぐことはできず（Græsdal, 2012, *J Clin Lipidol*; Klaus, 2018, *Pediatr Nephrol*; Giammanco, 2020, *Curr Med Chem*）、近年まで LA が CVD 発症に及ぼす影響は不明であった。最近の 1 つの研究（2 つの HoFH 国際レジストリ［HoFH International Clinical Collaboration 及び Children with Homozygous Hypercholesterolemia on Lipoprotein Apheresis］のデータを使用）でのみ、HoFH 患者において小児期及び青年期に LA を開始すると、ASCVD 及び死亡の長期リスクが低下することが示されている（Reijman, 2024, *Lancet Child Adolesc Health*）ことに留意が必要である。

1.3.4.1.2.3 肝臓移植

HoFH 患者に対する最も治癒的な治療法は肝臓移植であり、2 つの対立遺伝子の null バリアントを有する重症かつ低年齢の HoFH 小児患者には長期的なベネフィットが期待できる（Schmidt, 2008, *Clin Transplant*）。これは、最大限の治療（LA を含む）にもかかわらず、患者が（1）冠動脈疾患のエビ

デンスを示し、LDL-C 値が 1.8 mmol/L（70 mg/dL）を超える場合、又は（2）冠動脈疾患が最小限又は安定しているが、LDL-C 値が 13 mmol/L（500 mg/dL）を超える場合に、最終手段として検討される（Gidding, 2015, *Circulation*; Cuchel, 2023, *Eur Heart J*）。HoFH 患者は心疾患につながる進行性のアテローム性動脈硬化症を早期に発症するため、末期の心疾患により心臓移植が必要となる前に、肝臓移植をすることが推奨される（Lopez-Santamaria, 2000, *J Pediatr Surg*）。肝臓移植は、適切なドナー臓器の不足、外科的治療に伴うリスク及び一生にわたる免疫抑制療法が理由で、HoFH 患者に対して広く利用されているわけではない。

1.3.4.2 HoFH に対して本邦で承認されている治療

本邦で HoFH 治療薬として承認されている治療法を Table 2 に示す。

本邦で HoFH 成人患者に対して承認されている薬剤には、LDLR 依存性のスタチン、PCSK9 阻害薬、エゼチミブなどの LDLR に依存しない MTP 阻害薬、抗 ANGPTL3 抗体などがある。しかしながら、スタチンや PCSK9 阻害薬、エゼチミブはいずれもその主要な作用機序が LDLR の発現（活性）増強であるため、LDLR 活性がわずかに残っている defective type では少ないながらも効果を認めるものの、LDLR 活性が完全に欠損している negative type では LDL-C 値低下効果を認めないことが知られている。HoFH は LDLR 活性が完全に又は完全に近い状態までに失われているため、十分な LDL-C 値低下には LDLR 依存型、非依存型の両方の作用機序を持つ多剤併用での LLT が必要である。

一方、小児 HoFH に適応を持つ薬剤は、LDLR 依存性としてピタバスタチン（10 歳以上）、又は LDLR に依存しないエビナクマブ（生後 6 ヵ月以上）のみであり、HoFH 小児患者、特に 10 歳未満の患者に対して承認されている効果的な薬物療法は限られている。

Table 2:　HoFH 治療薬として現在本邦で承認されている主な LLT

LLT	作用機序	RELEVANT INDICATION	投与経路及び用法用量	年齢
シンバスタチン	HMG-CoA 還元酵素阻害剤	高脂血症、家族性高コレステロール血症	5～20 mg 1 日 1 回経口投与	成人
アトルバスタチン	HMG-CoA 還元酵素阻害剤	高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症	10～40 mg 1 日 1 回経口投与	成人
ロスバスタチン	HMG-CoA 還元酵素阻害剤	高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症	2.5～20 mg 1 日 1 回経口投与	成人
エゼチミブ	小腸コレステロールトランスポーター阻害剤	高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症、ホモ接合体性シトステロール血症	10 mg 1 日 1 回経口投与	成人
エボロクマブ	PCSK9 阻害剤	家族性高コレステロール血症、高コレステロール血症 ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。 ・心血管イベントの発現リスクが高い ・HMG-CoA 還元酵素阻害剤で効果不十分、又は HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療が適さない	140 mg を 2 週間に 1 回又は 420 mg を 4 週間に 1 回皮下投与。ホモ接合体で効果不十分な場合には 420 mg を 2 週間に 1 回皮下投与できる。	成人
ロミタピド	MTP 阻害剤	ホモ接合体家族性高コレステロール血症	5～40 mg 1 日 1 回経口投与	成人
エビナクマブ	ANGPTL3 阻害剤（モノクローナル抗体）	ホモ接合体家族性高コレステロール血症	15 mg/kg 4 週に 1 回点滴静注	6 カ月以上
LA	Mechanical filtration of the blood to selectively remove LDL		2～5 時間、1～2 週間に 1 回	—
プラバスタチン	HMG-CoA 還元酵素阻害剤	高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症	1 日 10 mg を 1 回又は 2 回に分け経口投与。重症の場合は 1 日 20 mg まで増量できる。	成人

LLT	**作用機序**	**RELEVANT INDICATION**	**投与経路及び用法用量**	**年齢**
ピタバスタチン	HMG-CoA 還元酵素阻害剤	高脂血症、家族性高コレステロール血症	成人：1～2 mg を 1 日 1 回経口投与。最大投与量は 1 日 4 mg までとする。 小児：1 mg を 1 日 1 回経口投与。最大投与量は 1 日 2 mg までとする。	10 歳以上

Abbreviations: ANGPTL3: Angiopoietin-like 3; HMG-CoA: 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A; LA: lipoprotein apheresis; LLT: lipid-lowering therapy; MTP: microsomal triglyceride transfer protein; PCSK9: proprotein convertase subtilisin kexin 9

LA は、5 歳未満の HoFH 小児患者が利用できる LDLR に依存しない治療法である。EAS 臨床ガイダンスでは、理想的には 3 歳までに LA を開始することが推奨されている。LA は、適切な訓練を受けたチームであれば、2～3 歳の小児に対しても技術的には可能である（Reijman, 2024, *Atherosclerosis*）が、本邦ガイドラインによれば、現実的な治療開始の時期は、ベッド上で臥床し体外循環施行が可能となる 4 歳～6 歳ごろからとなるとされている（日本小児科学会 日本動脈硬化学会, 2025）。HoFH は一般に薬剤の反応性が悪く、LA が適応となる例が多いが、国内では施設も限られているのが現状である。

HoFH 診断後できるだけ早期に、LDL-C 値を EAS 臨床ガイダンスの管理目標値まで迅速かつ持続的に低下させるために、小児患者で開始できる効果的で適切に評価された LDLR に依存しない薬物療法に対するアンメットニーズがある。これは、LA へのアクセスが限られている、又は非現実的である患者にとって特に重要である。さらに、本剤のような 1 日 1 回投与の簡便な経口療法を、コントロールされた低脂肪食や他の LLT と組み合わせて、特に侵襲性があり、若年患者でより多くの合併症［再発性中心静脈カテーテル（CVC）関連感染症、敗血症、自身による CVC の偶発的な抜去など］（Lischka, 2022, *BMC Pediatr*）を引き起こす可能性のある LA の頻度を減らすことが可能である。重症の場合には、LDL-C の目標値を達成するために、エビナクマブ、本剤及び／又は LA など複数の LDLR に依存しない治療法が必要になる可能性があることも考えられる。最近の研究では、少数の患者を対象として本剤とエビナクマブの両方で治療したところ、これら 3 つの治療法の LDL-C 低下効果は相加的であると示唆されている（Wiegman, 2024, *Circulation*）。

1.4 本剤による HoFH 小児患者のアンメットメディカルニーズに対する治療

本剤は 2012 年に米国（Juxtapid®）で、2013 年に欧州（Lojuxta®）で、HoFH 成人患者を対象に LA の有無にかかわらず、低脂肪食及び他の LLT の補助療法として初めて承認された。日本では 2016 年に承認されている。

現時点では、HoFH 小児患者に対しては、日本で承認された LDLR に依存しない薬物療法は限られており、学会や患者会からの本剤の小児の適応追加への強い要望がある。本剤はその作用機序により、HoFH 小児患者において LDL-C 値を低下させる LDLR に依存しない新たな治療選択肢となり、また簡便な経口投与であるため、他剤組み合わせ QOL を維持し治療を継続できる可能性があり、本患者集団におけるアンメットメディカルニーズに応えることが期待される。

APH-19 試験の開始前に、小児患者における本剤の有効性及び安全性について以下のエビデンスが報告されている。

- HoFH 患者の 7.6 歳女児に対する 49 ヵ月間にわたる本剤の使用が報告された（Chacra, 2019, *J Clin Lipidol*）。LDL-C 値は当初、29 ヵ月齢時に 1,009 mg/dL であった。低飽和脂肪／コレステロール食を 10 ヵ月間摂取した後、アトルバスタチン（5 mg/日）とエゼチミブ 10 mg/日を導入した。アトルバスタチンは 40 mg/日まで漸増された。このレジメンによる LDL-C の平均変化率は-44%であった。この患者には LDLR negative/negative の変異が認められたため、PCSK9 阻害剤の投与は検討されなかった。92 ヵ月齢（LDL-C 値 428 mg/dL）で左室大動脈ピーク勾配が増大し、弁逆流が進行したため、本剤の投与を開始した（5 mg/日）。アトルバスタチンとエゼチミブに追加して本剤を MTD 20 mg/日まで漸増したところ、LDL-C 値が 37%低下した。本剤は安全で忍容性が高く、患者は十分な成長と性的成熟を示した。しかし、本剤が LDL-C 値を低下させる有効性が認められたにもかかわらず、CVD は進行した。おそらく、治療開始時に既に大動脈

弁が損傷していたためと考えられる。以上より、非常に高リスクである小児集団における本剤の長期的な安全性及び有効性を確立し、本剤が CVD の発症と進行を遅らせることができるかどうかを評価するための更なる研究が、早急に必要であるとの結論が得られた。

- ベースライン時の LDL-C 値が 1,050 mg/dL であった遺伝学的に複合ヘテロ接合体型と確認された HoFH の 8 歳男児の症例が報告された（Kolovou, 2019, *JACC Case Rep*）。標準治療により、LDL-C 値は 866 mg/dL まで低下していた。LA による治療は、静脈アクセスの問題及び両親の消極的姿勢から実施不可能であったため、本剤の投与を 2.5 mg/日から開始した。本剤は 40 mg/日まで漸増され、LDL-C 値は更に 390 mg/dL まで低下した。また、黄色腫の厚さ、硬さ、大きさが著しく減少した。論文作成時点での投与期間は 2 年であった。

- 平均年齢 11.6 ± 1.1 歳の HoFH 小児患者 11 例が、指名患者ベースで本剤を投与された（Ben-Omran, 2019, *Adv Ther*）。これらの症例は、CVD の早発、標準治療で十分な効果が得られないこと、APH-19 試験の開始を待てないことなどから、「緊急治療が必要」と判断された。本剤は、LA 施行（5/11 例）を含む LLT の補助として平均（標準偏差［SD］）で 20.0（2.9）ヵ月間投与され、平均投与量（SD）は 24.5（4.3）mg/日であった。ベースラインの LDL-C 平均値（SD）は 419（74.6）mg/dL で、変化率は-58.4（6.8）%であった。6 例が、2014 年の EAS 臨床ガイダンスで LDL-C の管理目標値である 135 mg/dL（3.5 mmol/L）未満と同程度を達成し、そのうち 3 例は LA の施行頻度が減少し、2 例は LA を完全に中止した。有害事象は、成人を対象とした第 3 相試験（UP1002/AEGR-733-005 試験）及び実臨床で認められたものと一致しており、本剤の投与を中止した患者は認められなかった。全体として、有効性及び安全性の結果は HoFH 成人患者での報告と同様であった。本症例集積研究に参加した 6 例の小児全例にとって、LA の頻度減少又は中止できたことは重要で好ましい結果であり、年齢が上がるにつれて時間の制約が増えることを考えるとベネフィットであった。

    - 注目すべき症例として、本症例集積研究の 1 例である 3 歳女児患者（国名未記載）は、LDL-C 値が 739 mg/dL であった（Ben-Omran, 2019, *Adv Ther*）。当初はアトルバスタチンとエゼチミブの投与を開始し、その後本剤 2.5 mg/日を追加し、2.5 mg ずつ 15 mg まで漸増した（この時点で患者は 5 歳であった）。LDL-C の最低値は 236 mg/dL まで低下した。報告された有害事象は軟便が 1 件のみであり、超音波検査で肝臓の病理所見は認められなかった。論文発表時点での本剤の総曝露期間は 13 ヵ月であった。

この公表されたエビデンスのデータは、本剤が低脂肪食及び LLT の補助として、HoFH 小児患者にとって安全で有効な治療選択肢となりうることを示している。

1.5 臨床開発プログラム

本剤の HoFH 小児患者での適応を追加取得するため、HoFH 成人患者での承認取得後に、一定の LLT を受けている HoFH 小児患者での本剤の安全性及び有効性の評価を目的とし、第 3 相国際共同多施設小児対象試験（APH-19 試験）を 2020 年 12 月に開始した。なお、本試験には、日本の小児患者は含まれていない。本試験の概要を Table 3 に示す。本試験には、Week 24 における有効性の主要評価項目、及び重要な点として、2 年間の長期安全性・有効性データが含まれていることで、本試験の全期間にわたって本剤投与が小児被験者の成長と発育に及ぼす影響を評価した。

Table 3: 小児を対象とした APH-19 試験の概要

STUDY NUMBER	N	DESIGN	KEY INCLUSION CRITERIA	PRIMARY OBJECTIVE	TREATMENT
APH-19	43*	Single-arm, open-label, international, multi-center study to evaluate the efficacy and safety of lomitapide in pediatric patients aged 5 to 17 years of age, with HoFH on stable lipid lowering therapy	Male and female subjects aged 5 to 17 years with HoFH as defined by any of the criteria recommended by the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolemia of the EAS (Cuchel, 2014, *Eur Heart J*) Baseline LDL-C on LLT (C_{max} of LDL-C immediately prior to LA, if applicable) of either: • >160 mg/dL (4.1 mmol/L), no documented CV disease or • >130 mg/dL (3.4 mmol/L), established CV disease defined as aortic valve disease and/or coronary atherosclerosis Body weight ≥15 kg or BMI and height both >10th percentile according to WHO Growth Charts for Boys and Girls 5 to 19 Years of Age	To evaluate the efficacy of lomitapide as defined by the percent change in LDL-C at the MTD [for age group] at Week 24±3 days compared to Baseline when added to stable LLT (including LA when applicable) in pediatric subjects (5 to 17 years of age) with HoFH	Screening: Subjects were screened for study entry within 12 weeks prior to the first dose of lomitapide. The screening period lasted up to 6 weeks Run-in Period: 6 weeks prior to the start of the Efficacy Phase, subjects were stabilized on their current LLT regimen (including LA, if applicable) and established on a low-fat diet. Vitamin E and EFA supplementation commenced from between Week -3 and Week -2. Efficacy Phase (24 weeks): Lomitapide was initiated on Day 1 of the Efficacy Phase, at the recommended starting dose for the patient's age and escalated to the maximum dose applicable to their age (Table 4), based upon safety and tolerability in addition to LDL-C values. LLT (including LA, if applicable) established during the Run-in Period remained unchanged throughout the Efficacy Phase. Safety Phase (80 weeks): Each subject continued to receive their MTD of lomitapide (achieved during the Efficacy Phase) for an additional 80±1 weeks in the Safety Phase, unless criteria were met for reducing or increasing the dose. During the Safety Phase, adjustments to background LLT (including LA, if applicable) were allowed at the discretion of the Investigator. Follow-up: Following completion of the 104-week treatment period, eligible subjects‡ could choose to enter the EAP. Subjects ≥18 years of age could opt to transition to commercial product under the approved product label for adults, where available. For both groups, a follow-up phone call was conducted at Week 108±1 week. Subjects who had opted not to continue treatment with lomitapide attended in-person for a Week 108 Follow-up Visit Total lomitapide treatment period on study was 2 years.

* 46 subjects enrolled, 43 subjects entered Efficacy Phase.

Abbreviations: BMI = body mass index; CV = cardiovascular; EAP = Expanded Access Program; EAS = European Atherosclerosis Society; EFA = essential fatty acid; HoFH = Homozygous Familial Hypercholesterolemia; IU = international units; LA = lipoprotein apheresis; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; LLT = lipid-lowering therapy; MTD = maximum tolerated dose; WHO = World Health Organization

‡ who completed the study per protocol and were <18 years of age

Table 4: 年齢群別の本剤開始用量及び用量漸増－APH-19 試験

	LOMITAPIDE DAILY DOSE*‡ (MG)					
AGE GROUP	DAY 1[a]	WEEK 4 ±3 DAYS	WEEK 8 ±3 DAYS	WEEK 12 ±3 DAYS	WEEK 16 ±3 DAYS	MAXIMUM
5 to 10 years	2	2	5	10	20	20 (10 in Child Pugh A)
11 to 15 years	2	5	10	20	40	40 (20 in Child Pugh A)
16 to 17 years	5	10	20	40	60	60[b] (40 in Child Pugh A)

* Starting doses, dose escalation regimens, and appropriate maximum doses for different pediatric age ranges in Study APH-19 were determined using allometric scaling and physiologically based pharmacokinetic modelling as well as simulation approaches. The calculation was based on the approved dosing regimen for adults using the assumptions that disease progression, response to intervention, and concentration response (CR) were similar in children and adults. These assumptions are considered reasonable due to the genetic cause of HoFH and the mechanism of action of lomitapide.

‡ Lomitapide capsules were provided in 4 dose strengths of 2 mg, 5 mg, 10 mg, and 20 mg. Each patient took 1 to 3 capsule(s) once daily to achieve the doses specified in the titration scheme.

[a] Start of treatment (Day 1 of dosing/Study Day 1) was designated as Day 0 in the study protocol

[b] Per protocol the maximum daily dose was 60 mg, however during the study, all subjects were down-titrated/reduced, see Section 5.1.2.

1.5.1 APH-19 試験の試験デザイン、実施に対する考察

本試験は、一定の LLT を受けている 5 歳以上の HoFH 小児患者を対象として、本剤の有効性及び安全性を評価する単群、非盲検、国際共同、多施設試験であった。

本試験のデザインに関する科学的根拠を以下に示し、本希少疾患を対象とした本試験においてデータの質を最大化することでバイアスを最小化し、小児患者における本剤の治療効果を適切に評価できるよう用いた特定のデザイン要素について詳しく説明する。本試験で本剤の有効性を評価するために用いた統計学的手法は 4.1.1.2 項に示した。

- 本疾患の希少性：2023 年の推定では、全世界の HoFH 患者数は約 3 万人である（Cuchel, 2023, *Eur Heart J*）。
- HoFH 小児患者におけるアンメットメディカルニーズの高さ：HoFH の自然経過は、LDLR 機能に影響する遺伝子異常の性質からよく理解されている。LDL-C 値が著しく上昇すると、動脈硬化が早期かつ重度に進行し、ASCVD を早期発症する。未治療の場合の平均死亡年齢は 18 歳であり、有効性の高い LLT は生存率を大幅に改善する（Thompson, 2018, *Eur Heart J*）。標準治療の選択肢は、主にスタチン、エゼチミブ及び PCSK9 阻害剤であり、これらは LDL-C 値を低下させるが、LDLR の残存活性に応じて最大で 30%の低下しか認められない（Cuchel, 2023, *Eur Heart J*）。LA は血漿中の LDL-C を機械的に除去する療法である。LA は施行頻度にもよるが、LDLR の残存活性とは関係なく、LDL-C 値を速やかに平均で 55%低下させ、時間平均で 30%～40%低下させることができる（Kroon, 2000, *Atherosclerosis*; Thompson, 2015, *Atherosclerosis*）。しかし、LA には適切な静脈アクセスが必要であり、費用及び時間のかかる処置であるため QOL が低下し、さらにコレステロールのリバウンド効果により LDL-C 値が変動する。本治療による CVD

発症への影響も不明である（Luirink, 2019, *J Clin Lipidol*）が、近年の研究では、LA の早期開始が HoFH 患者における ASCVD 及び死亡の長期リスク低下と関連することが示されている（Reijman, 2024, *Lancet Child Adolesc Health*）。

- 現時点で利用可能な標準治療的治療があるにもかかわらず、小児患者の LDL-C 値（及び CVD のリスク）は高いままであり、他の LLT（該当する場合は LA を含む）及び低脂肪食との併用で本剤を投与することにより、LDL-C 値のベースラインからの低下量が成人と同程度になると予測されたため、標準治療と併用して全ての小児被験者に本剤を投与する長期介入試験を実施することは適切と考えられた。
- 成人を対象とした試験では、LDL-C 値が約 50%低下し、本剤の添付文書の有効性を裏付けている。この LDL-C 値の低下は、標準治療中のベースライン値と比較して容易に識別可能と考えられるため、有効性評価のためにプラセボ対照が必要ではないと判断された。
- プラセボ対照試験は、本剤群における消化管系及び肝機能系の有害事象の発現率が高く、患者及び治験責任医師の盲検性が損なわれる可能性がある。このため、プラセボ対照試験は現実的ではないと考えられた。
- 成長や性的成熟のような安全性変数を評価するには長期間の観察が必要であり、プラセボ対照試験は倫理的に実現不可能と考えられた。

治療効果を適切に評価するための APH-19 試験の試験デザインのポイント

評価項目：

本試験の主要評価項目及び主な副次評価項目は、中央検査室で得られた客観的脂質測定値であった（Lp(a)を除く）。これらの脂質パラメータは全て、これらの患者に対する臨床的ベネフィット（ASCVD リスクの低下）を予測する、十分に定義され検証された代替評価項目であり（Thompson, 2018, *Eur Heart J*）、達成された場合、本剤投与による有効性の実質的なエビデンスとなる。

本試験のデザインには、患者に対するベネフィットを客観的に反映する有効性評価項目も含めた。

- 副次評価項目は、LLT 及び LA のベースラインからの変化とした：本試験の 80 週間の安全性評価期では、最適な標準治療を実施するために、治験責任医師の裁量で標準治療の LLT（該当する場合は LA を含む）の調整を許容した。被験者の LLT の変化をモニターし、本剤による治療が HoFH 患者の LLT 低下や LA の頻度減少を引き起こすかを検討した。LA は LDL-C 値を低下させる効果があるが、侵襲的で時間のかかる処置であり、患者（及び介護者）の QOL に影響を及ぼすためである。
- 探索的評価項目である黄色腫の消失及び／又は退縮－不快な病変（例えば、かゆみや圧痛がある）は、その部位によっては、日常生活（例えば、審美的な影響、手先の器用さの制限、履物の選択など）に悪影響を及ぼす可能性がある。FH 患者の大規模サンプルを分析した結果、黄色腫を有する FH 患者は自己認識する健康状態が悪いことが示されている（Mata, 2012, *Eur J Public Health*）。黄色腫の減少／退縮は、HoFH 患者にとって目に見える変化であり、治療効果を実感できる指標となる。

バイアスの最小化：

a）標準治療の LLT 及び低脂肪食による LDL-C 値の低下効果、b）HoFH 患者では LDL-C 値及び他の脂質測定値が時間とともに上昇し、自然には改善しないという知見という 2 つの交絡の可能性を回避するため、非盲検単群の APH-19 試験のデザインには、本剤の有効性の実質的なエビデンスを確実に示すために、以下の強力な対照尺度を含めた。

- 被験者は最低 6 週間の Run-in Period に組み入れられ、その間、投与中の LLT の用量を安定化させた。LA レジメンが適用される場合はその安定化も含めた。
- Run-in Period 中、被験者には脂肪エネルギーが 20%未満、又は脂肪が 30 g 未満のいずれか量の少ない方の食事を提供し、それを摂取するよう指導し、実施してもらった。
- Run-in Period 後、適格な被験者は 24 週間の有効性評価期（Week 0 から Week 24）に組み入れられ、年齢群に応じた本剤の MTD まで増量した。有効性評価期間中は内服薬及び LA（該当する場合）を含め、全ての併用 LLT を変更しないよう指示した。
- LA は LDL-C 値の急激な低下を引き起こし、その後数日から数週間かけてゆっくりと回復することから、脂質パラメータは LA にできるだけ近い時期に、また常に LA 前に評価することが重要であった。脂質評価のための採血時点が一度決まると、その後は、前回の LA 治療と相対的なタイミングを維持することとされた。また、前回のアフェレシスから採血までの経過時間を記録した。

APH-19 試験では対照群を設定しなかったため、観察された有効性の一部又は全てについて、本剤とスタチン投与との相互作用によってスタチンの曝露量が増加し、有効性が高まった可能性を考慮することも重要であった。この可能性は、以前にスタチンが最大限に投与された状況で認められた治療効果の大きさから、非常に低いと考えられた。さらに、小児患者集団は LDLR の機能が低い、又は欠如しているため、スタチン投与量を増やしても反応せず、スタチン投与量を増やすとスタチンに関連した有害事象の発現が増加する可能性が高いと予想された。

他の LLT の無作為化試験におけるプラセボ対照群では、LDL-C 値のベースラインからの経時的変化はほとんど認められなかったものの、APH-19 試験では Run-in Period を設定し、極端な値を安定させ、また単群試験で有効性を評価する際に平均値への回帰の可能性を減らすことを目的とした。

1.5.1.1 用法・用量の設定根拠

APH-19 試験における本剤の開始用量（Table 4 参照）は、以下に示すモデルに基づく複合アプローチによって決定した。

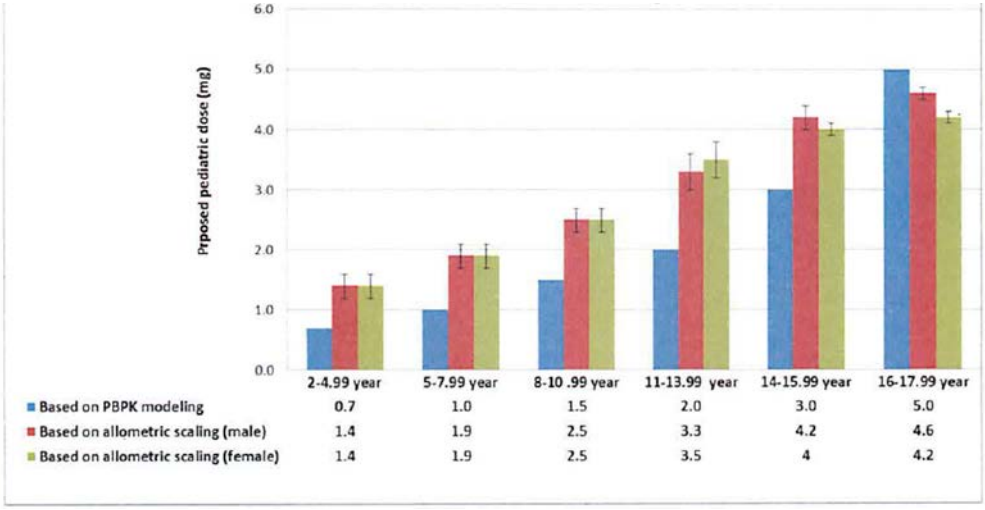
1) アロメトリックスケーリング法（体格や臓器の成熟度による成人及び小児の見かけのクリアランスの違いを考慮し、成人の薬物動態［PK］から小児の 1 日投与量を算出する方法）

2) 生理学的 PK（PBPK）モデル（成人を対象とした初回の医薬品製造販売承認申請［以下、初回申請］時 CTD M5.3.3.5-3 参照）は、海外成人を対象とした第 3 相 UP1002/AEGR-733-005 試験（初回申請時 CTD M5.3.3.5-4 参照）のデータを用いて検証された。小児患者の各年齢群における適切な用量は、開始用量 5 mg 及び最大用量 60 mg 投与後の相対曝露量を成人の基準曝露量と比較することにより決定した。詳細は M2.7.2 3.2 項を参照。

いずれのアプローチでも、成長及び成熟に伴う消失クリアランスの変化を考慮し、海外成人の開始用量（5 mg）を小児に外挿した。

いずれの外挿法でも、小児の開始用量はほぼ同量と予測された（Figure 3 及び Table 5Table 5）。最終的に推奨される開始用量は、製剤の利用可能な用量を考慮して決定した。詳細は M2.7.2 3.2 項を参照のこと。

Figure 3: PBPK モデリング及びアロメトリックスケーリング法に基づき提案された本剤の小児用開始用量（mg）の平均値



Error bars represent the standard deviation of the calculated mean dose

Table 5: アロメトリックスケーリング法と PBPK モデリングを組み合わせて算出した、APH-19 試験の小児年齢群のモデリング結果及び推奨開始用量

AGE GROUP (YEARS)	PBPK MODELLING SUGGESTED DOSE (MG)	ALLOMETRIC SCALING SUGGESTED DOSE (MG)	SUGGESTED STARTING DOSE (CONCLUSION OF COMBINED ANALYSES) (MG)
5-10	1 to 1.5	1.9 to 2.5	2
11-15	2 to 3	3.3 to 4.2	2
16-18	4 to 4.5	4.2 to 4.6	5

モデルで予測された開始用量は、実際の小児臨床試験の各年齢層における MTD まで増量された。

1.6 申請用法・用量

本一変申請では、1）HoFH 小児患者を対象とした APH-19 試験、2）5 歳以上の小児患者を対象とした APH-19 試験及び海外成人を対象とした UP1002/AEGR-733-005 試験の有効性及び安全性データを 2 歳以上 4 歳以下に外挿した結果（M5.3.5.3-1 Extrapolation Methods and Analysis for Pediatric HoFH Patients Age 2 to 4 Years）に基づき、適応となる年齢を 2 歳以上とし、本剤の用法用量を以下のように追加したいと考えている（下線は新しい文章）。

【ジャクスタピッドカプセル小児用2 mg】

通常、2歳以上18歳未満の患者には、1日1回夕食後2時間以上あけて、ロミタピドとして下表のとおり年齢に応じた用量を経口投与する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には、下表のとおり4週間（2歳以上11歳未満の初回増量は8週間）以上の間隔をあけて段階的に増量することができる。

年齢	用量（mg）					
	投与開始					最大用量
	1～4週	5～8週	9～12週	13～16週	17週以降	
2歳以上11歳未満	2	2	5	10	20	20
11歳以上16歳未満	2	5	10	20	40	40
16歳以上18歳未満	5	10	20	40	40	40

【ジャクスタピッドカプセル5 mg、同カプセル10 mg、同カプセル20 mg】

〈18歳以上の患者〉

通常、18歳以上の患者には、1日1回夕食後2時間以上あけて、ロミタピドとして5 mgの経口投与から開始する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には2週間以上の間隔をあけて10 mgに増量する。さらに増量が必要な場合には、4週間以上の間隔で忍容性を確認しながら段階的に20 mg、40 mgに増量することができる。

〈2歳以上18歳未満の患者〉

通常、2歳以上18歳未満の患者には、1日1回夕食後2時間以上あけて、ロミタピドとして下表のとおり年齢に応じた用量を経口投与する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には、下表のとおり4週間（2歳以上11歳未満の初回増量は8週間）以上の間隔をあけて段階的に増量することができる。

年齢	用量（mg）					
	投与開始					最大用量
	1～4週	5～8週	9～12週	13～16週	17週以降	
2歳以上11歳未満	2	2	5	10	20	20
11歳以上16歳未満	2	5	10	20	40	40
16歳以上18歳未満	5	10	20	40	40	40

2. 生物薬剤学に関する概括評価

APH-19 試験では、市販されている 5、10 及び 20 mg カプセル剤並びに新規用量である 2 mg カプセル剤が使用された。

本申請では、2 歳以上の小児への初回投与を容易にするため、2 mg カプセル剤を開発した。各年齢群の開始用量の算出方法は、M2.7.2 3.1 項を参照。本一変申請には、小児への用法・用量追加が含まれる。2 mg カプセル剤は、他の用量と同じ製造工程を採用し、表示量を保証するため、定量組成でカプセル充填量が 200 mg に調整されている。

カプセル剤を全て服用できない患者に対して、カプセル剤を開封し、少量（大さじ 1 杯）のすりおろしたリンゴ又はすりつぶしたバナナに内容物を振りかけるという服用方法も用意されている。こ

の選択肢が問題ないことを裏付けるために、生物学的同等性及び品質（関連する食品との適合性及び安定性）のデータが取得され、それぞれ 2.2 項及び M2.3.P.2.6 項に示した。

本申請には、市販承認されている剤形に関する新しいデータは含まれていない。

2.1 生物学的分析法

本申請の根拠となる PK データを取得した臨床試験（小児を対象とした APH-19 試験）で使用された生物学的分析法（バリデーションレポート 7881-114）は、開発初期の臨床試験で使用され、初回申請で提出した分析法と同一である。本試験法は、0.025～50.0 ng/mL の広い定量範囲でロミタピドを測定することができる。

2.2 生物学的同等性試験（AEGR-733-032 試験）

小児患者がカプセル剤を服用する際に起こりうる困難に対処するため、成人を対象に非盲検、無作為化及びクロスオーバーの第 1 相試験を実施した。この試験では、カプセル剤を開封し、すりおろしたリンゴ又はすりつぶしたバナナに内容物を振りかけたもの及び 20 mg カプセル剤の単回経口投与を比較し、20 mg ロミタピドのバイオアベイラビリティを測定した（AEGR-733-032 試験）。

AEGR-733-032 試験のデザインの詳細は、初回申請時 CTD M2.7.2 2.3.6 項を参照。本試験は、非盲検試験であり、主な目的は、経口ロミタピドの PK を評価することであった。副次目的は、(i) 20 mg カプセル剤の内容物をすりおろしたリンゴ又はすりつぶしたバナナに振りかけた際の嗜好性を調査すること並びに(ii) 健康被験者におけるロピタミド 20 mg の安定性及び忍容性を更に評価することであった。

簡潔に述べると、最高血漿中濃度（C_{max}）、曲線下面積（AUC）$_{0\text{-}t}$及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の値は、3 つの治療群（20 mg カプセル剤の内容物をすりおろしたリンゴに振りかけたもの、すりつぶしたバナナに振りかけたもの及びカプセル剤のままのもの）の間で、概ね同程度であった。代謝物の血漿中濃度を含む AEGR-733-032 試験のより詳細な結果は、初回申請時 CTD M2.7.2 2.3.6 項を参照。嗜好性に関しては、被験者の 15 例がすりおろしたリンゴを好み、15 例がすりつぶしたバナナを好んだ。この結果より、どちらでも小児集団において許容されうることが示唆された。

生物学的同等性のデータに基づき、内容物を食品に振りかける選択肢を備えたカプセル剤が小児への使用に適していると考える。

小児を対象とした APH-19 試験では、被験者は、カプセル剤の内容物をすりおろしたリンゴ又はすりつぶしたバナナに振りかける選択肢が与えられた。3 例の被験者のみ、いくつかの観察時点でカプセル剤を服用できなかったことが報告された。その場合は、カプセル剤を開封し、すりつぶしたバナナに振りかけた。収集した嗜好性のデータ（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 11.4.1.7 項）では、カプセル剤を服用する際のロミタピドの投与に問題がないことが示された。親／保護者の大多数（試験の全ての観察時点で 80%超）は、子供が治験薬を服用したことに対して好ましい反応をしたと報告し、服薬拒否の問題は報告されなかった。

小児に対する臨床試験の被験者及び親／保護者の実際の経験より、カプセル剤の服用方法に選択肢を与えることが小児集団に適切であると確認された。

3. 臨床薬理に関する概括評価

成人でのロミタピドの臨床薬理に関する詳細は、要約して提出済みである。ロミタピドの初回申請以降、PK・薬力学（PD）モデリング解析を実施したため、これらの検討結果を以下に示す。なお、以下の検討は、海外の成人及び小児のデータに基づいており、日本人のデータは含まれていない。

成人のデータ（BMS-CV145-001、BMS-CV145-002、BMS-CV145-003、UP1002/AEGR-733-005 試験）及び小児のデータ（APH-19 試験）を用い、併合母集団薬物動態（PopPK）解析及び PK/PD（有効性及び安全性）モデルを構築し、以下について検討した。

1) HoFH 成人患者及び小児患者のロミタピドの曝露量を明らかにし、予測する。
2) 個体間変動を明らかにし、年齢等の共変量が曝露量に及ぼす影響を特定する。
3) HoFH 小児患者の各年齢層の開始用量を特定する。
4) HoFH 小児患者の各年齢層の最大推奨用量を特定する。
5) PK と有効性の評価項目（LDL-C 濃度）とを関連付け、薬効に及ぼす年齢の影響を検討する。
6) PK と肝マーカー（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］及びアラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］）とを関連付け、肝毒性のリスクに及ぼす年齢の影響を検討する。

上記の Model-Informed Drug Development により、ロミタピドの PK、PK/PD の関連性（血漿中濃度と LDL-C の低下［有効性の指標］）及び PK/安全性の関連性（血漿中濃度と ALT 及び AST の増加［肝機能の安全性に関する指標］）を明らかにすることが可能であった。これらの解析の結果、成人及び小児でのロミタピドの PK は、年齢に応じて調整した用量範囲（APH-19 試験で使用）内で線形性を示し、ロミタピドの PK に影響を及ぼす臨床的に重要な共変量は認められなかった。さらに、これらの解析では、ロミタピドの有効性及び安全性は、成人及び小児患者の各年齢層で同程度であることが確認された。

3.1 5～17 歳の小児患者の開始用量（APH-19 試験の臨床データ及び相当する薬物動態・薬力学モデリング解析）

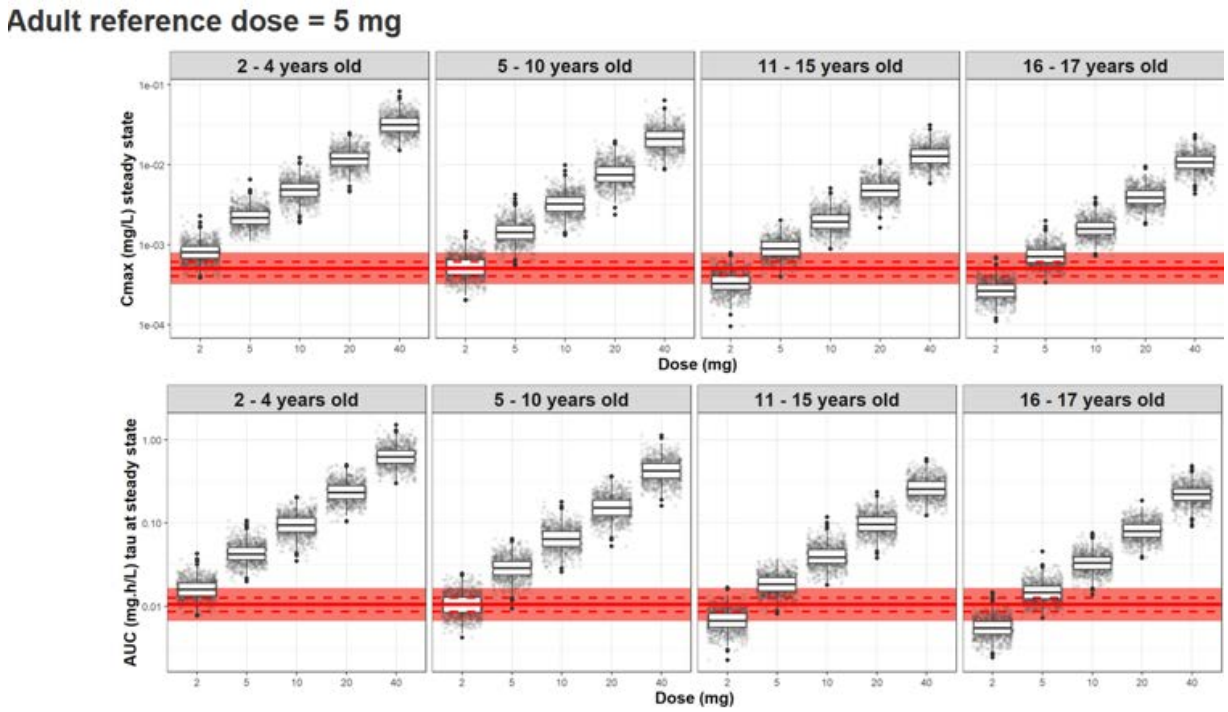
APH-19 試験（1.5.1.1 項）での 5～17 歳の小児患者の開始用量は、既承認の成人における開始用量 5 mg を基に、一般的に用いられている 2 つのモデルに基づいたスケーリング法（PBPK モデリング及びアロメトリックスケーリング）を用いて外挿した。これらのスケーリングは、小児患者への外挿に先立ち、成人の臨床試験データを用いてそれぞれ独立して構築・検証した。小児患者の各年齢層の開始用量は、既承認の開始用量 5 mg を成人に投与したときの曝露量と一致するよう設定した。

小児患者の各年齢層に設定した開始用量を、APH-19 試験で実際に使用した。当該試験で得られた PK データを成人のデータと共にプールした併合 PopPK モデルを構築し、成人及び小児患者両方の PK 特性を明らかにした。構築した PopPK モデルに基づき、以下のとおり、設定した本剤の開始用量の適切性を事後的に検証した。

i. 構築された併合 PopPK モデルは、APH-19 試験で得られた小児患者のデータを明らかな偏りや不適合なく良好に特徴づけ、予測することができた。評価した各年齢層の用量範囲で、PK は線形かつ用量依存的であり、ロミタピドの PK に影響を及ぼす臨床的に有意な共変量は認められなかった。

ii. モデルの構築及び妥当性の確認後、成人・小児併合モデルを用いて、小児の各年齢層に設定した開始用量での定常状態における C_{max} 及び AUC を予測した。本解析では、モデル予測された定常状態における小児の C_{max} 及び AUC 値（Figure 4 の各年齢層の 2 mg の Boxplot を参照）が、成人の参照値範囲内（Figure 4 の赤帯部分）に含まれていることから、モデルで予測された小児の定常状態における C_{max} 及び AUC は、成人の定常状態における C_{max} 及び AUC と同程度であることが示された。

Figure 4: 成人の定常状態時の曝露量（5 mg 1 日 1 回投与時）と小児の各年齢層の曝露量との比較



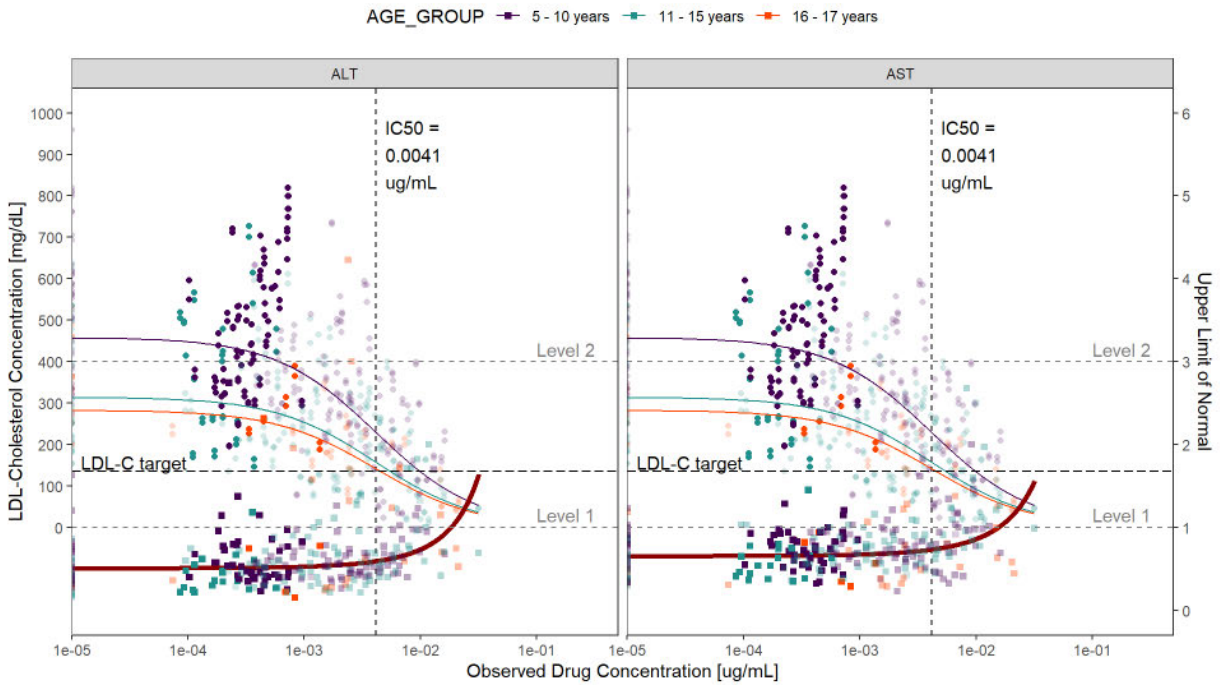
Note: the red solid line represents the median value for adults at the reference doses, the dashed lines are the 25th and 75th percentiles (quartiles) and the ribbon is the 90% prediction interval (95th to 5th percentiles).

さらに、ロミタピドの曝露量と有効性の指標（LDL-C）及び安全性の指標（ALT/AST）とを関連付けたところ、APH-19 試験で選択した、年齢に応じて調整した開始用量は適切であることが示された。

i) 開始用量を投与したときに到達したロミタビド濃度（Figure 5 の濃い色の点）は、LDL-C に対する最大効果の 50%達成に必要な濃度（成人及び小児患者の併合データセットの併合 PK/PD モデルで、50%阻害濃度［IC_{50}］を 0.0042 mg/L と推定）より低かった。

ii) 年齢で調整した開始用量を投与したとき、臨床的に重要な ALT 及び AST の増加は認められなかった。これは、PK/安全性の検討によって数値化されており、開始用量投与後に、レベル 1 以上の肝毒性が発現するリスクは無視できる程度であることが示されている（Figure 5）。要約すると、これらの PK/有効性及び PK/安全性の評価により、実臨床で使用する用量漸増の投与レジメンは、年齢に応じて調整する開始用量の適切性が裏付けられた。

Figure 5: PK/PD プロファイル（LDL-C）及び PK/安全性プロファイルの重複ー用量漸増の過程で、各年齢層の血中濃度が IC_{50} に到達又はそれを超えたが、安全性が許容可能な範囲（レベル 1 以下の肝毒性）で収まっていることを示す



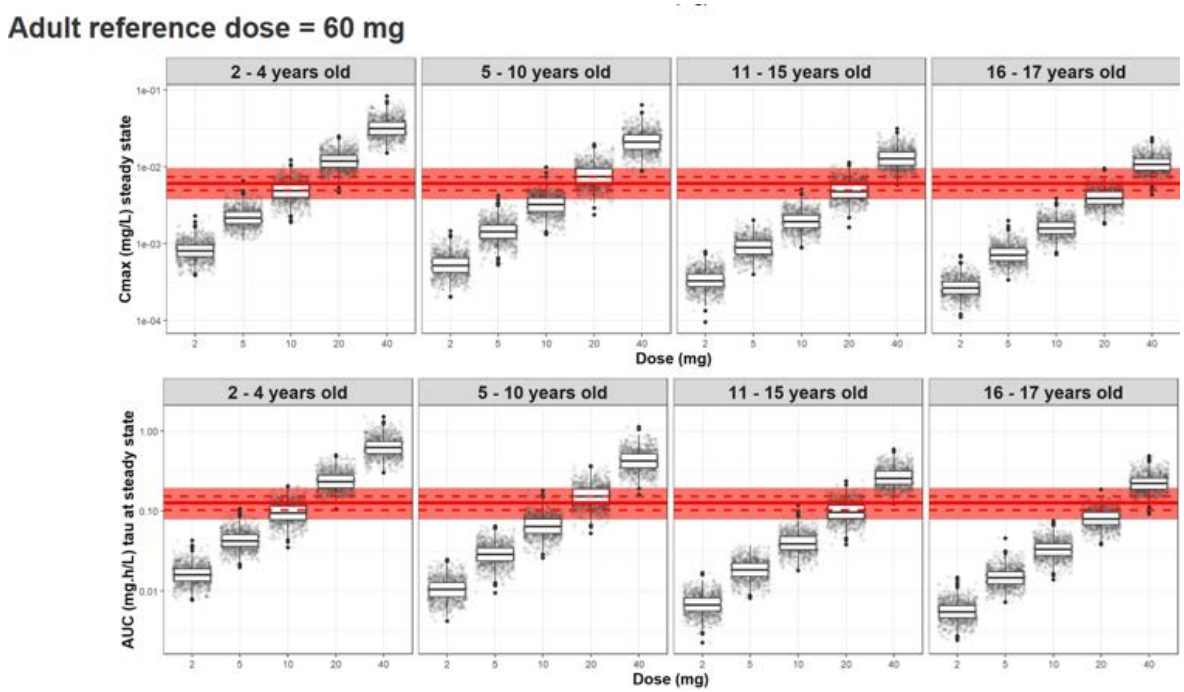
Key:
Age group stratification by color;
Rounded spots: PK/PD (LDL-C) relationships;
Squared spots: PK/safety relationship respectively;

Concentrations following starting doses are highlighted using darker colors;
Dotted vertical line as references for IC_{50}=0.0041 ug/mL
Horizontal lines are a reference for AST and ALT normal range (≤1 x ULN) vs Hepatotoxicity Level 1 (>1 and <3 x ULN) vs Hepatotoxicity Level 2 or higher (≥3 x ULN) and LDL-C target value of <135 mg/dL

3.2 5～17 歳の小児の最大推奨用量（APH-19 試験の臨床データ及び相当するファーマコメトリクス解析を用いて確認・調整）

成人・小児の併合 PopPK モデルは、APH-19 試験のデータと併用され、各年齢層における最大推奨用量の選定に活用された。最初に、成人の最大推奨用量 60 mg を参照し、小児の各年齢層の最大推奨量を決定するために、曝露量の一致を目的としたアプローチを採用した（Figure 6）。

Figure 6: 成人の定常状態時の曝露量（60 mg 1 日 1 回投与時）と小児の各年齢層の曝露量との比較



Note: the red solid line represents the median value for adults at the reference doses, the dashed lines are the 25th and 75th percentiles (quartiles) and the ribbon is the 90% prediction interval (95th to 5th percentiles).

曝露量マッチング解析の結果により、最大推奨 1 日用量は、2～10 歳では 20 mg、11～15 歳では 40 mg、16～17 歳では 40 mg を超えて投与すべきではないことが示唆された。これらの最大推奨用量は、それぞれの年齢層における PK/PD（有効性及び安全性）解析により裏付けられた。詳細を以下に示す。

i) 小児の各年齢層に応じた最大推奨用量投与時の血漿中濃度は、LDL-C に対する最大効果の 50%を達成するのに必要な濃度（モデルにより IC_{50} を 0.0042 mg/L と推定）に達するために必要な濃度を十分に超えており、多くの患者が、APH-19 試験の有効性の副次的評価項目である、EAS の LDL-C 推奨目標値 135 mg/dL 未満（Cuchel, 2014, *Eur Heart J*）、及び 2023 年に改訂された EAS の LDL-C 管理目標値 115 mg/dL 未満（Cuchel, 2023, *Eur Heart J*）を達成するのに十分な濃度であった。

ii) APH-19 試験では、ALT 及び AST の用量依存的な増加が認められたが、PK/安全性の検討により、最大推奨用量を投与したときの濃度では、レベル 1 を超える肝毒性のリスクは低いことが示された（Figure 5）。有効性の評価期間中、最大推奨用量でレベル 1 を超える肝毒性が認められたのは 1 例のみであった。

iii) 現在、本剤の投与を受けるすべての患者に必須である、十分な肝機能の観察の根拠となっている ALT 及び AST の増加は、成人と同様に、経過観察、投与量減量又は投与中断により臨床的に管理された。

iv) 投与量をさらに増量することで、LDL-C をさらに低下させる可能性はあるが、ロミタピドの忍容性とのバランスを考慮しなければならない。

詳細は、M2.7.2 3.2.3 項を参照のこと。

3.3 2～4 歳の小児の開始用量及び最大推奨用量（臨床試験データを用いて構築、検証及び改善された頑堅な PK/PD モデルに基づき算出）

2～4 歳の小児（対象集団）の曝露量について、成人及び 5 歳以上の小児（参照集団）を対象として構築し、臨床データを用いて検証された PK 及び PK/PD モデリング及びシミュレーション（3.1 項及び 3.2 項）を使用し、曝露－反応、有効性（4.2 項）、安全性（5.2 項及び Figure 5）を外挿して比較可能な開始用量及び最大推奨用量を予測した。外挿の詳細は M1.9.6 Extrapolation Methods and Analysis for Pediatric HoFH Patients Age 2 to 4 Years 3 項及び M2.7.2 3.3 項に示した。要約を以下に示す。

- 酵素の発達は成熟しており、特に 2 歳を超える小児では顕著である（Samant, 2015, *J Clin Pharmacol*）と仮定したアロメトリックスケーリングに基づき、対象集団への外挿は、アロメトリックスケーリングが参照集団の PK から測定するのに十分であると考えられた。さらに、すでに実施済みのサイズスケーリング及び成熟関数の両方を組み込んだ PopPK モデルでは、1 歳を超えた年齢層の PK プロファイルを予測するのに有用であることが示されている（Back, 2019, *Pharmaceutics*）。参照集団に対する併合 PK モデルでは、既に構造的に組み込まれていた体重を除き、いずれの共変量（人種や民族、出身国等）も PK に有意な影響を及ぼさなかった。
- 2～4 歳の小児（対象集団）の用量を選択するため、併合 PopPK 及び PK/PD（有効性及び安全性）モデル（Figure 5）を用い、以下について確認した。
    - 開始用量は、2 mg 1 日 1 回投与時の曝露量が、成人に 5 mg 1 日 1 回を投与したときの曝露量と同程度である（Figure 4）。
    - 最大推奨用量は、20 mg 1 日 1 回投与時の曝露量が、成人に 60 mg 1 日 1 回を投与したときの曝露量と同程度である（Figure 6）。

3.4 小児患者で推奨されるロミタピドの用量漸増レジメンにより、個別に有効性及び安全性の両立を図ることが可能となる

HoFH 小児患者の用量漸増レジメンは、個体間で異なる忍容性、肝機能に関する安全性及び有効性（LDL-C の目標値）を考慮し、各患者に応じた用量を投与することが可能である。APH-19 試験では、この用量漸増レジメンを用いることで、18/43 例（41.9%）が達成困難な目標値（EAS［2014］の LDL-C 管理目標値 135 mg/dL 未満）を達成し、うち 16 例（37.2%）は Week 24（有効性評価期終了時）までに EAS 2023 の管理目標値 LDL-C 115 mg/dL 未満を達成した（4.1.3.1.3 項）。

APH-19 試験の結果について以下に要約する。

- 平均達成用量は、Week 24（29.36 mg）及び Week 104（安全性評価期終了時）（26.32 mg）でほとんど差はみられなかった。安全性評価期を完了した被験者は 39 例（90.7%）で、試験

を早期に終了した被験者は 4 例（9.3%）と少なく、いずれも 11～17 歳の年齢群の被験者であった（M2.7.4 Table 3）。

- 多くの被験者が、各年齢群に設定した MTD に到達した（M2.7.4 Table 4）。安全性評価期中、5～10 歳の年齢群の 6/20 例は、本年齢群に設定した MTD（20 mg）を超えた用量の投与を受けた（治験実施計画書改訂版に従い、治験責任医師の依頼及び治験依頼者の承諾の下、30 mg まで増量）。

- 計画されたモデリング法を介したデータの解析では、16～17 歳の年齢群には 40 mg が適切な最大推奨用量であることが示された（Figure 4 及び 5.1.2 項）。すなわち、16～17 歳の年齢群に 40 mg を投与したときの曝露量は、成人に最大用量 60 mg を投与したときの曝露量と一致すると予測された。この予測は、APH-19 試験の結果でも確認されており、16～17 歳の年齢群の被験者で 60 mg まで増量されたのは限られた被験者のみで、いずれの被験者も忍容性が認められないために投与を中断又は投与量を減量した。したがって、40mg の最大用量は、LDL-C の目標値を達成するのに十分であり、かつ全体的に忍容性が良好であると考えられる。

- 試験期間中、被験者の 3 分の 1 以上は、本剤の投与レジメンの変更を要しなかった（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.1.5.1）。他の被験者では投与中断や投与量の減量があったものの、肝機能に関する Treatment-emergent adverse event（TEAE）により投与を中止した被験者はおらず、いずれの事象も消失した。注目すべき点として、5～10 歳の年齢群の 1 例に関する叙述では、本剤との因果関係が否定できない重篤な TEAE（トランスアミナーゼ増加）が報告された後、本剤の投与レジメンに大幅な調整が加えられたが（M2.7.4 2.1.3.1 項参照）、トランスアミナーゼが正常値に戻った後、当該被験者は試験を完了し、EAP プログラムに移行した。

PopPK 及び PD/PK（有効性及び安全性）モデル（3.3 項参照）の外挿により、2～4 歳の患者には、5～10 歳の年齢層と同一の用量漸増レジメンを推奨することが可能と考えられた（ジャクスタピッド添付文書、M2.7.2 Table 8）。

以上のことから、小児集団の年齢に応じて調整された推奨開始用量（2 mg 又は 5 mg）、PK 及び予想される安全性と有効性に基づいて定義された各年齢層の最大推奨用量（20 mg 又は 40 mg）を目標とする個別アプローチにより、予測される患者間のばらつきを臨床的に管理することが可能になる。各年齢層に応じた投与量漸増により、2 歳以上の HoFH 小児患者の有効性及び安全性の管理が可能となる。

3.5 腎障害や肝障害を有する患者でのロミタピドの減量（現在の添付文書での推奨）は小児患者にも該当する

ロミタピドの PK に及ぼす腎機能障害及び肝機能障害の影響は、過去に成人で検討されており（初回申請時 CTD M2.7.2 3.1 項参照）、その結果、添付文書では、個別の用量漸増（ジャクスタピッド添付文書）及び年齢層別の MTD の調整により、これらの影響を軽減することが推奨されている。小児患者においても同様のアプローチを提案し、腎機能障害や肝機能障害を有する小児患者では、該当する最大推奨用量を、年齢層に応じて減量することとする。

4. 有効性の概要

本申請では、LA の有無を問わず、5 歳以上の HoFH 小児患者において、低脂肪食及び他の LLT の補助薬として本剤の使用を支持する目的での本剤のベネフィット・リスクプロファイルの包括的評価を可能にした APH-19 試験で得られた新たなデータを示している。これらの臨床データに加えて提示した外挿解析の結果（M5.3.5.3-1 Extrapolation Methods and Analysis for Pediatric HoFH Patients Age 2 to 4 Years）により、LA の併用の有無を問わず、2～4 歳の小児患者に対して本剤を低脂肪食及び他の LLT の補助として用いることが支持されている。

HoFH 成人患者を対象とした国内第 3 相試験（AEGR-733-030 試験）、海外第 3 相試験（UP1002/AEGR-733-005 試験）及び長期継続投与試験（AEGR-733-012 試験）の試験デザインの特徴については、初回申請時 CTD M2.7.3 1.4.1.1 項を参照。

4.1 臨床データ（5～17 歳）

4.1.1 APH-19 試験の概要

APH-19 試験は、一定の LLT 及び低脂肪食を摂取している 5 歳以上の HoFH 小児患者を対象に、本剤の有効性及び長期安全性を評価する目的でデザインされた、第 3 相、国際多施設共同、非盲検、単群試験である。

本項には、小児を対象とした試験での有効性の主な結果を、適宜海外成人及び国内成人と比較して示す。小児を対象とした APH-19 試験の有効性の結果は、M2.7.3 2.2 項、M2.7.6 及び M2.7.3 5 項（有効性及び／又は忍容性の持続）及び 6 項に要約している。成人を対象とした試験結果の詳細は、初回申請時 CTD M2.7.3 を参照のこと。

4.1.1.1 試験デザインの概要

APH-19 試験の主要目的は、5～17 歳の HoFH 小児被験者を対象に、一定の LLT（該当する場合は LA を含む）に本剤を上乗せ投与したときの本剤の有効性（Week 24±3 日の MTD における LDL-C のベースラインに対する変化率）を評価することであった。副次目的は、レジメンのその他の臨床的有効性及び安全性の評価項目を評価すること、HoFH 患者の EAS 臨床ガイダンスに照らして被験者の LDL-C 値を評価すること、及びレジメンが被験者の標準治療の LLT（該当する場合は LA を含む）レジメンに及ぼす影響を評価することであった。

APH-19 試験の試験デザイン、主な組入れ基準、主要目的及び治療法を Table 3 に示す。

対象患者の概要を以下に示す。

- 5 歳から 17 歳で、以下のいずれかの基準（EAS の FH に関するコンセンサスパネルの推奨基準）で定義される HoFH の診断を受けた者（Cuchel, 2014, *Eur Heart J*）
    - *LDLR*、*APOB*、*PCSK9* 又は *LDLRAP1* の遺伝子座上の 2 つの対立遺伝子に変異が遺伝学的に確認されている
      又は

- 未治療の場合はLDL-C値が500 mg/dL（13 mmol/L）超、又は治療後のLDL-C値が300 mg/dL（8 mmol/L）以上で、以下のいずれかを伴う場合
  - 10 歳未満で発現した皮膚又は腱黄色腫
  - 両親のいずれも未治療時の LDL-C 値が HeFH と一致する

- LLT 治療下の LDL-C のベースライン値（該当する場合は LA 直前の LDL-C 値の C_{max}）が以下のいずれかに該当する者
  - 160 mg/dL（4.1 mmol/L）超、CVD の診断記録なし
    又は
  - 130 mg/dL（3.4 mmol/L）超、大動脈弁疾患及び／又はアテローム性動脈硬化症と定義される確立されたCVD

- 体重が 15 kg 以上の者、又は体格指数（BMI）及び身長がともに世界保健機関（WHO）の 5～19 歳の男女別成長チャートの 10 パーセンタイルを超える者

本試験はスクリーニング期、6 週間の Run-in Period、被験者の MTD を決定する 24 週間の有効性評価期、有効性評価期終了後に開始される 80 週間の安全性評価期、及び追跡期間の 5 つのパートで構成された。詳細は Table 3 を参照。

4.1.1.2 統計学的手法及び考慮事項

有効性の持続性は、経時的なデータの欠測を考慮した適切な統計学的手法を用いて評価した。主要評価項目及び主な副次評価項目については、主要解析では last observation carried forward（LOCF）法を用いて欠測データを補完した。帰無仮説（ベースラインからの変化率がゼロに等しい）と対立仮説（ベースラインからの変化率がゼロに等しくない）の検定には、1 標本の t 検定を用いた。また、感度分析として、missing at random を仮定して混合モデル反復測定（MMRM）モデルを使用したデータ解析を実施した。米国食品医薬品局（FDA）からのフィードバックに基づき、baseline observation carried forward（BOCF）を用いた感度分析も実施した。本感度分析は、データが欠測している被験者の変化量を 0 とするため、保守的な分析であった。全ての投与被験者を有効性及び安全性の解析に含めた。

APH-19 試験で用いた統計学的手法及び定義の詳細は、APH-19 試験の統計解析計画書（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Appendix 16.1.9）に記載されている。本申請にあたり、注意すべき点を以下の項及び 4.1.3.1.7 項に記述する。

4.1.1.2.1 Lp(a)値の解析（有効性の主な副次評価項目の一つ）

Lp(a)の評価は、検査室のセットアップ段階で中央検査室が評価する脂質パネルから誤って削除された。APH-19 試験期間中にこの問題を解決するための措置を講じたが（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Section 9.8.1.2 参照）、得られた Lp(a)のデータの解釈に制限が生じた。ただし、得られた Lp(a)のデータは、治療効果（本剤投与レジメンは Lp(a)の低下を引き起こした）という点で、他の脂質／リポたん白質パラメータのデータと一致している。

4.1.1.2.2 サブグループ解析

APH-19 試験では部分集団間の差異を検出する検出力はなかったものの、以下に示すいくつかの部分集団について解析した。部分集団を固定効果とした共分散分析モデルにより、Week 24 における各部分集団内の平均変化率及び両側 95%信頼区間（CI）を推定した。サブグループ解析は Full analysis set（FAS）に基づいて実施した（詳細は、M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Section 9.7.1.2.7 を参照）。以下に解析した部分集団を示す。

- 年齢群（5～10 歳、11～17 歳）
- 性別（男性、女性）
- スクリーニング時に CVD の既往歴が記録されている被験者と、記録されていない被験者（年齢群を併合）
- スクリーニング時に、確立された CVD（大動脈弁疾患及び／又はアテローム性動脈硬化症と定義）を有する被験者と、確立された CVD を有さない被験者（年齢群を併合）
- LA を除く LLT を併用していた被験者と、LA を含む LLT を併用していた被験者（年齢群を併合）
- 減量／投与中断なしの被験者と、減量／投与中断ありの被験者（年齢群を併合）
- 年齢群内で MTD に達した被験者と、MTD に達しなかった被験者（年齢群を併合）
- *LDLR* バリアントのカテゴリーが「defective/defective」の被験者、「defective/negative」の被験者、「negative/negative」の被験者（各部分集団に 3 例以上の被験者が含まれる場合）

LDLR の変異は様々なレベルで LDLR 活性を損なう可能性があるため、表現型の挙動によって以下のように分類される（Galicia-Garcia, 2020, *Sci Rep*; Gidding, 2015, *Circulation*）。

- クラス 1：受容体又は前駆体たん白質が合成されない
- クラス 2：受容体たん白質合成の欠如又は障害、LDLR の小胞体への部分的又は完全な保持
- クラス 3：受容体たん白質の合成は正常だが、apo B との結合に異常又は欠陥がある
- クラス 4：エンドサイトーシスの欠陥、コーティングされたピットでのクラスター化及び受容体複合体の内在化が起こらない
- クラス 5：LDLR のリサイクル能力が低下し、受容体がリサイクルされずに急速に分解される

LDLR の機能欠損は複雑であり、1 つの変異が複数のクラスに属することもある（Gidding, 2015, *Circulation*）。したがって、APH-19 試験では医学的検討の結果、*LDLR* の変異を以下の 4 つのグループに分類した：*LDLR* バリアントのカテゴリーが「defective/defective」、「defective/negative」、「negative/negative」及び「不明」

4.1.2 APH-19 試験における被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性

4.1.2.1 被験者の内訳

APH-19 試験には 46 例の HoFH 患者が登録された。3 例（6.5%）は Run-in Period を完了せず、うち 1 例は、投与前に発現した心筋虚血の重篤な有害事象（SAE）により死亡した。したがって、43 例（93.5%）が有効性評価期に組み入れられ、本剤を投与された。

43 例中 41 例（95.3%）が有効性の主要評価時点の Week 24（有効性評価期終了時）まで本剤の投与を完了し、80 週間の安全性評価期に移行した。

APH-19 試験では脱落率が非常に低く、コンプライアンスも良好であった（4.1.5 項参照）。安全性評価期を完了した被験者は 39 例（90.7%）であった。試験を早期中止した被験者は 4 例（9.3%）であり、4 例全例が 11～17 歳であった。

- 有効性評価期に、2 例（4.7%）が試験を早期中止した。中止理由は、いずれも特に注目すべき有害事象（AESI）であった。
- 安全性評価期に、2 例（4.7%）が試験を早期中止した。中止理由は、1 例が同意撤回、もう 1 例は有害事象の頻発及びコンプライアンス違反であった。

投与中止理由についての詳細は、M2.7.4 2.1.4.2 項に要約している。

試験終了後、被験者の多くは市販されている本剤の投与に切り替えるか、早期アクセスプログラム（EAP）に登録し、本剤の投与を継続した。安全性評価期を完了した 39 例のうち 30 例（77%）が Week 104 の来院後も投与を継続し、その後更に 5 例が EAP に登録した。

4.1.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの BMI

被験者の人口統計学的特性及びベースラインの BMI データを Table 6 に示す。5～10 歳群が 20 例、11～17 歳群が 23 例であった。全被験者の平均年齢（SD）は 10.7（3.99）歳であった。ベースライン時に 5 歳であった被験者は 5 例であった（5～10 歳群の 25%、試験集団全体の 11.6%）（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.4.1）。女性は 24 例（55.8%）、男性は 19 例（44.2%）であった。人種は白人 42 例（97.7%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人 1 例（2.3%）であり、民族は非ヒスパニック又は非ラテン系 42 例（97.7%）、ヒスパニック又はラテン系 1 例（2.3%）であった。

Table 6: 人口統計学的特性及びベースラインの BMI－APH-19 試験（安全性解析対象集団）

	5 TO 10 YEARS N=20	11 TO 17 YEARS N=23	OVERALL N=43
Sex, n (%)			
Male	10 (50.0)	9 (39.1)	19 (44.2)
Female	10 (50.0)	14 (60.9)	24 (55.8)
Age, years			
Mean (SD)	7.0 (1.54)	14.0 (1.97)	10.7 (3.99)
Median	7.0	14.0	11.0
Range	5 to 10	11 to 17	5 to 17

Race, n (%)			
White	19 (95.0)	23 (100.0)	42 (97.7)
Black or African American	1 (5.0)	0	1 (2.3)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	1 (5.0)	0	1 (2.3)
Not Hispanic or Latino	19 (95.0)	23 (100.0)	42 (97.7)
Country, n (%)			
Germany	1 (5.0)	6 (26.1)	7 (16.3)
Spain	3 (15.0)	4 (17.4)	7 (16.3)
Italy	5 (25.0)	2 (8.7)	7 (16.3)
Saudi Arabia	3 (15.0)	10 (43.5)	13 (30.2)
Tunisia	5 (25.0)	1 (4.3)	6 (14.0)
Israel	3 (15.0)	0	3 (7.0)
BMI at Baseline, kg/m^2			
Mean (SD)	15.78 (3.338)	21.52 (4.840)	18.85 (5.071)
Median	14.90	20.70	18.90
Range	12.5 to 27.4	11.2 to 32.6	11.2 to 32.6
IQR	13.55 to 16.90	19.40 to 24.30	14.60 to 21.90
BMI percentile[a]			
Mean (SD)	38.867 (34.3409)	62.191 (32.6468)	51.343 (35.0762)
Median	28.500	64.340	50.000
Range	1.00 to 99.0	0.10 to 99.00	0.10 to 99.00
IQR	11.67 to 65.00	40.670 to 95.18	15.00 to 86.00
BMI z score[b]			
Mean (SD)	-0.311 (1.3881)	0.263 (1.7024)	-0.004 (1.5728)
Median	-0.445	0.390	-0.070
Range	-2.39 to 3.01	-4.71 to 2.51	-4.71 to 3.01
IQR	-1.32 to 0.42	-0.28 to 1.67	-1.23 to 1.17

Abbreviations: BMI=body mass index; IQR=interquartile range; N=number of subjects; n=number of subjects meeting the criterion; SD=standard deviation.
[a] Percentiles calculated using either WHO growth reference indicators for children 5 to 19 years or CDC website (https://www.cdc.gov/healthyweight/bmi/calculator.html).
[b] z-scores calculated using the WHO growth reference indicators for children 5 to 19 years.
(%)=n/N×100. BMI=weight (kg)/height (m)^2
Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.1.2.1

4.1.2.3 HoFH の診断

HoFH と診断されてからの期間の中央値（範囲）は 58.6（3～172）ヵ月であった。5～10 歳群では 44.8（14～85）ヵ月、11～17 歳群では 60.6（3～172）ヵ月であった。遺伝学的に HoFH と確認された被験者は、43 例中 40 例（93.0%）であった。*LDLR* 遺伝子座の 2 つの対立遺伝子に変異を有していたのは 39 例（90.7%）であった。1 例（2.3%）はスクリーニング時の遺伝子検査結果が「不明」であったが、その後の本試験期間中に *LDLRAP1* 遺伝子座のホモ接合体変異（表現型的に HoFH と一致する ARH）が確認された。被験者の遺伝学的特性（入手可能な場合）、治療後／未治療時の LDL-C 値及び黄色腫の発現に関する詳細は、M2.7.3 2.1.2 項を参照のこと。

4.1.2.4 疾患特性

CVD を除くと、両年齢群で最も多く報告された合併症は黄色腫であった（全体で 25 例［58.1%］）。

有効性評価期に移行した被験者の多くは、低年齢で、本試験への参加前に標準的な LLT を受けていたにもかかわらず、CVD が認められた。CVD を併発していた被験者は 28 例（65.1%）であり、5～10 歳群で 11 例（55%）（低年齢にもかかわらず）、11～17 歳群で 17 例（73.9%）（より強力な治療レジメンにもかかわらず）であった。CVD 既往歴ありの被験者は 10 例（23.3%）、大動脈弁疾患及び／又はアテローム性動脈硬化症の既往又は進行中の CVD と定義される確立された CVD が認められた被験者は 21 例（48.8%）であった。

既往歴及び合併症の詳細は、M2.7.3 2.1.2.3 項に記載している。

4.1.2.5 LLT 前治療及び LLT 併用療法

有効性評価期に移行した 43 例全例が LLT 前治療歴を有しており、2 種類以上の前治療薬を使用していた被験者は 67.4%、3 種類以上の前治療薬を使用していた被験者は 11.6%であった。多く報告された LLT 前治療薬は、スタチン（39 例［90.7%］）及びエゼチミブやエボロクマブ等のその他の脂質改善薬（32 例［74.4%］）であった。

Run-in Period 中及び有効性評価期中に LA を施行された被験者は 19 例（44.2%）であり、その内訳は 5～10 歳群が 6 例（30.0%）、11～17 歳群が 13 例（56.5%）であった。

有効性評価期中に被験者が受けた LLT 併用療法の詳細については、M2.7.3 2.1.2.4 項を参照のこと。

APH-19 試験で本剤を投与された 43 例中 21 例（48.8%）が欧州連合（EU）の施設（ドイツ 7 例［16.3%］、スペイン 7 例［16.3%］、イタリア 7 例［16.3%］）で、13 例（30.2%）がサウジアラビアの施設で、6 例（14.0%）がチュニジアの施設で、3 例（7.0%）がイスラエルの施設で治療を受けた。1.5.1.1 項で述べたように、APH-19 試験のコホート全体での LDLR 依存性の LLT の使用は、国際的な HoFH レジストリの小児患者データにみられる LLT のレジメンと概ね同等であった（Table 15, Consensus Statement 2024）。

- 被験者のほとんどがスタチン（80%超）及びエゼチミブ（60%超）を投与中であった。
- APH-19 試験の 11～17 歳群における LA の施行回数及び頻度は、国際的な HoFH レジストリで認められたものと同程度であった（年齢の中央値 11.0 歳、四分位範囲［IQR］7.0～16.0）。
- APH-19 試験の 5～10 歳群における LA の施行頻度を、米国の HoFH レジストリ（CASCADE；Cuchel, 2023, *J Am Heart Assoc*）と比較した。これはレジストリがカバーする年齢範囲により適切な比較が可能となったためである（年齢の中央値 9.6 歳、IQR 5.8～11.8 歳）。この比較でも LA の施行頻度は同程度だった。

4.1.2.6 ベースラインの脂質及びリポたん白質値

有効性評価期に移行した 43 例全例で、標準治療の LLT（該当する場合は LA を含む）による前治療歴があるにもかかわらず、ベースライン時の LDL-C、総コレステロール（TC）、apo B、非高比重リポたん白コレステロール（non-HDL-C）値は高値であった。ベースライン時の LDL-C 平均値を Table 7 に示す。LA 施行中の被験者では、全ての評価時点で、予定されている LA 施行の直前にベースライン時及び空腹時脂質パネルの測定を実施した（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Appendix 16.1.1）。

Table 7: LDL-C のベースライン値－APH-19 試験（安全性解析対象集団）

	REFERENCE RANGE	5 TO 10 YEARS N=20	11 TO 17 YEARS N=23	OVERALL N=43
LDL-C, mg/dL	<110 mg/dL			
Mean		538.507	346.472	435.791
(SD)		(199.9212)	(126.8001)	(189.4620)
Range		268.34 to 902.44	152.34 to 619.03	152.34 to 902.44
Median		526.811	346.438	390.517
IQR		363.451 to 726.902	245.523 to 457.794	279.548 to 571.855

Abbreviations: IQR=interquartile range; LDL-C=low-density lipoprotein.

Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.1.2.2

その他の脂質及びリポたん白質のベースライン値の詳細については、M2.7.3 2.1.2.5 項に記載している。

以上より、APH-19 試験の小児被験者では、現在の EAS 臨床ガイダンスに従って、LA（週 2 回まで）を含む、忍容性に応じて個別化された治療レジメンによる最適な標準治療を受けていたにもかかわらず、ベースラインの LDL-C 値は目標値に達していなかった。このことは、本患者集団に対するアンメットメディカルニーズが高いことを示している。

4.1.3 APH-19 試験の主な有効性評価項目

APH-19 試験の主要評価項目の定義は、M2.7.3 1.4.1.1 項に記載している。

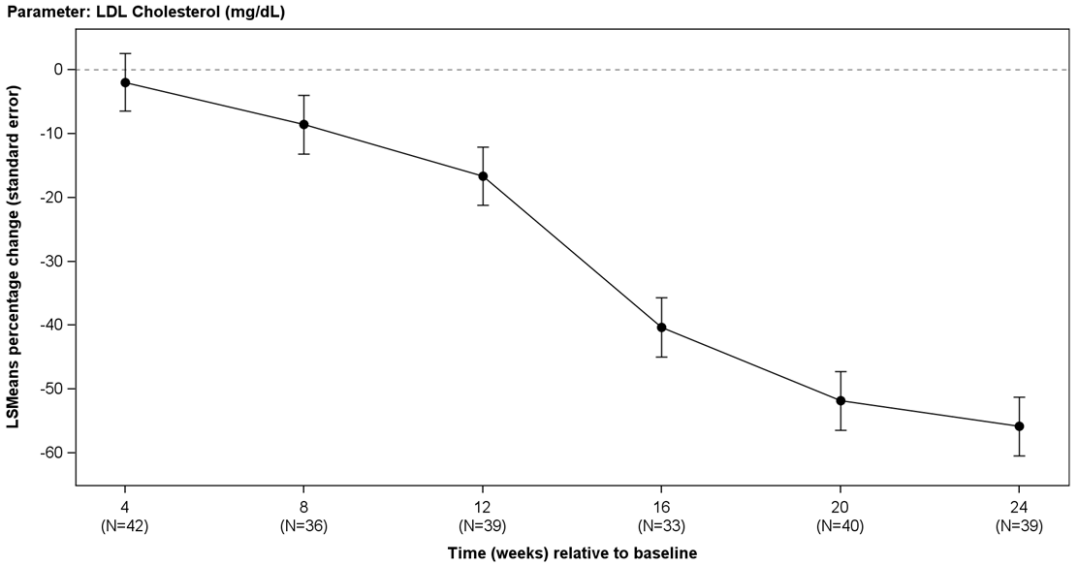
4.1.3.1 LDL-C

本剤は、低脂肪食及び LA（該当する場合）を含む他の LLT の補助として、HoFH 小児患者において HoFH 成人患者と同様に、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある LDL-C の速やかな低下を持続的にもたらす。APH-19 試験の結果は、小児集団における本剤の有効性を示す有力なエビデンスとなる。

4.1.3.1.1 ベースラインから Week 24 までの LDL-C 変化量（主要評価項目）

APH-19 試験では主要評価項目を達成した。本剤投与により、HoFH 患者において LDL-C 値が低下した（M2.7.3 Table 10 及び Figure 3）。全体として、Week 24/LOCF における LDL-C 値のベースラインからの平均変化率（95% CI）は-53.9%（-61.9, -46.0）であり、統計学的に有意（p<0.0001）かつ臨床的に意義のある変化であった。これは、ASCVD 発症の重要なリスク因子（Thompson, 2018, *Eur Heart J*）が大幅に低下したことを示している（Figure 7）。

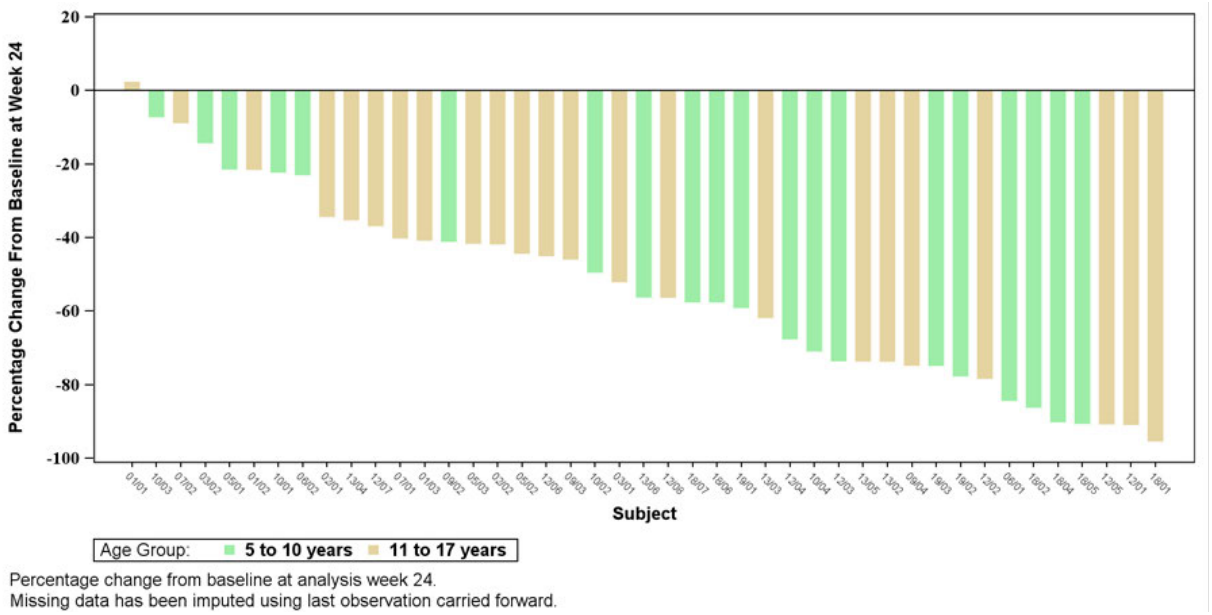
Figure 7: ベースラインから Week 24 までの LDL-C 変化率の最小二乗平均値（主要評価項目）－APH-19 試験（FAS、43 例）



Source: Figure adapted from M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Figure 7

治験実施計画書の重大な逸脱が多数報告された 11～17 歳群の 1 例（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.2.2）を除く全ての被験者で、有効性評価期の終了時点（Week 24）で LDL-C のベースラインからの低下が認められた（Figure 8）。

Figure 8: Week 24 におけるベースラインからの LDL-C 変化率の年齢群別ウォーターフォールプロットーAPH-19 試験（FAS、Analysis Visit）



Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Figure 14.2.1.1

4.1.3.1.2 ベースラインから Week 24 までの LDL-C 変化率は年齢群間で一貫していた

Week 24 における LDL-C のベースラインからの低下は臨床的に意義のある低下であり、両年齢群で一貫してみられた。これらのデータは M2.7.3 Table 12 に示している。以下に概略を示す。

- 5～10 歳群（20 例）では、Week 24 における LDL-C のベースラインからの平均変化率（95% CI）は、-56.5%（-68.3, -44.8）であった。ベースラインからの変化率の中央値（IQR）は、-58.6%（-76.526～-32.309）であった。

- 11～17 歳群（23 例）では、Week 24 における LDL-C のベースラインからの平均変化率（95% CI）は、-51.6%（-62.6, -40.7）であった。ベースラインからの変化率の中央値（IQR）は、-45.3%（-73.954～-37.117）であった。

11～17 歳群の被験者は、概ね有効性評価期に LA を含むより強力な LLT を受けていた（4.1.2.5 項）。

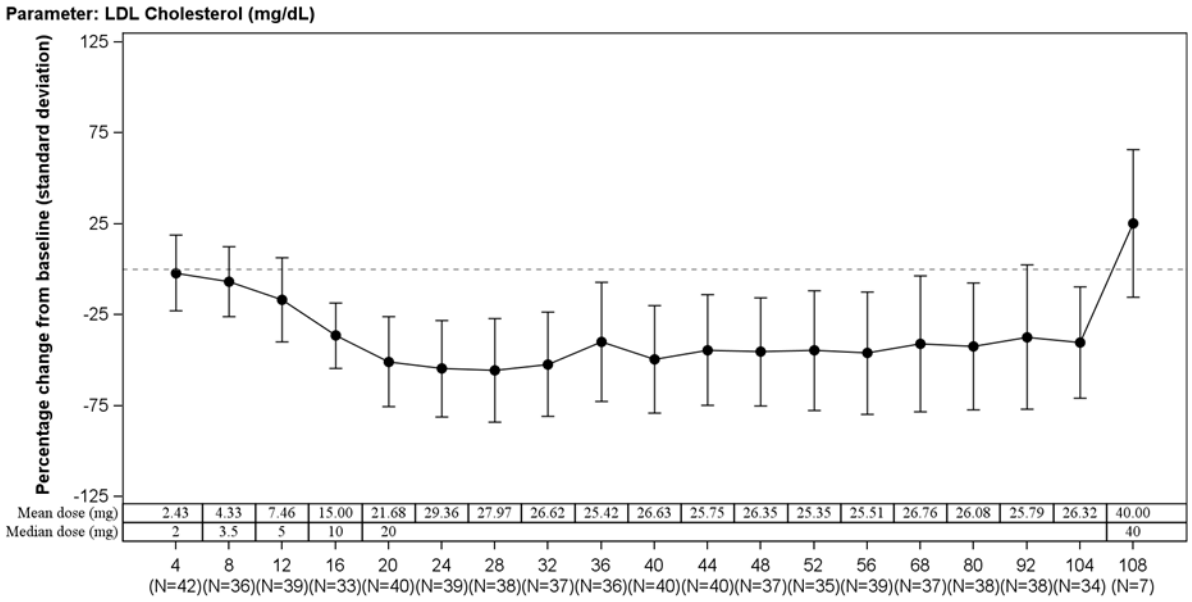
4.1.3.1.3 LDL-C 値の統計学的に有意な一貫した低下は Week 12 から Week 104 まで持続した

LDL-C のベースラインからの平均変化率には、Week 12 までに統計学的に有意かつ臨床的に意義のある低下がみられ、Week 104 まで低下が持続した。ベースラインから有効性評価期終了時までの最大変化量がみられた時点（最低値は Week 28 でみられた）は、本剤の最大用量を投与された時点とほぼ一致していた（Figure 9）。Week 104 までの安全性評価期中、ベースラインと比較したときの統計学的に有意かつ大幅な LDL-C 値の低下は持続していた。これは、以下に示す状況にもかかわらず認められた。1）標準治療の LLT/LA の変更が安全性評価期では許容されていたこと（4.1.3.3 項参照）、2）本剤の平均投与量がわずかに減少していたこと（Week 24 で 29.36 mg/日、Week 104 で 26.32 mg/日）、3）安全性評価期中の服薬アドヒアランスの低下（4.1.5 項参照）。

Week 104 時点で本剤の投与を中止していた少数の被験者（7 例［16%］）で、ほとんどの脂質パラメータが 4 週間以内、すなわち Week 108 までにベースライン値まで戻ったことは注目に値する（Figure 9）。

80 週間の安全性評価期を通して併用する LLT の変更が許容され、Week 24 に LA を施行された被験者の 47.1%で LA の頻度減少又は中止がみられたことから、本剤の持続的な有効性は、有効性評価期の厳密に管理された条件と比較して、より実臨床に近い長期投与の状況を反映していると考えられる。このことから、HoFH 小児患者において、LA の施行頻度を減少又は中止しても、LDL-C 値の大幅な低下が持続する点で、本剤の長期的有効性が確認された。

Figure 9: LDL-C 値のベースラインからの変化率の経時プロファイルーAPH-19 試験（FAS）



Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Figure 14.2.1.10

4.1.3.1.4 ベースライン時及び Week 24/LOCF までの LA レジメン

APH-19 試験では、19 例（44.2%）が LLT に加えて LA を施行された。LA の施行は有効性の解析結果に影響を及ぼす可能性があるため、有効性評価期には、Run-in Period に設定した LA レジメンを必ず遵守することとした（M2.7.3 2.1.2.4 項, Table 7）（4.1.3.3 項も参照）。

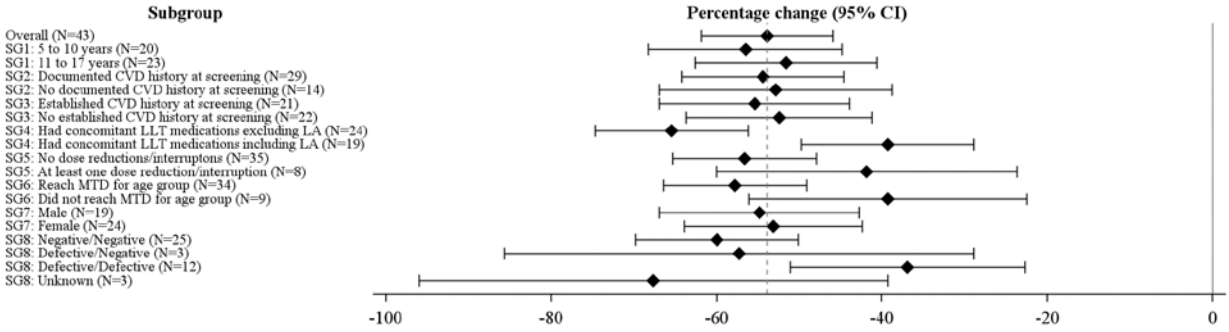
全体として、直近の LA からの経過時間は、ベースラインと Week 24/LOCF の LDL-C 評価時点で同程度であった（M2.7.3 2.1.3.1.2 項, Table 11）ことから、Week 24 に LA の施行頻度が増えていたのではなく、有効性の結果に影響を及ぼさなかったことが確認された。

4.1.3.1.5 サブグループ解析

サブグループ解析（解析した全ての部分集団は 4.1.1.2.2 項を参照）の結果、ほとんどの部分集団で一貫した結果が示された（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Figure 14.2.1.2）。

ベースラインから Week 24 までの LDL-C 変化率は、年齢群別、性別、CVD 既往歴の記録の有無別、確立された CVD の有無別、減量の有無別、各年齢群での MTD 達成別においても同様であった（Figure 10）。

Figure 10: 主要評価項目（Week 24 におけるベースラインからの LDL-C 変化率）のサブグループ解析のフォレストプロットーAPH-19 試験（FAS）



Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Figure 14.2.1.2

Week 24 におけるベースラインからの LDL-C 変化率は、LA を含む LLT を併用している被験者、LDLR の機能が defective/defective の被験者では小さかった。これらの所見（LDLR 機能カテゴリーの部分集団でみられた医学的に妥当性が欠如している結果を含む）を精査したところ、上記の部分集団に含まれる被験者は、早期中止、コンプライアンス違反、各年齢群の最大用量に達していないなどの潜在的交絡因子の影響を受け、結果に偏りが生じている可能性があるという仮説が立てられ、更なる解析を実施した（4.1.3.1.6 項に記述）。LDLR 機能カテゴリーの部分集団でみられた所見については、4.1.3.7 項で議論する。

4.1.3.1.6 本剤の奏効予測因子（LDL-C）の単変量解析及び多変量解析

ベースライン特性、投与量、LA の併用による影響を更に検討するため、多くの探索的な単変量解析及び多変量解析を行い、Week 24 における LDL-C 変化率と以下の変数との関係を評価した。年齢、性別、CVD 既往歴の記録、確立された CVD 既往歴、LDLR の機能カテゴリー、LA の併用有無、減量の有無、MTD 達成／未達、実施国、HoFH と診断されてからの期間、ベースラインの BMI、ベースラインの体表面積及びベースラインの LDL-C 値（M5.3.5.2-2 Exploratory Statistical Analysis Report Investigating Baseline Characteristics Associated with the Percent Change from Baseline to Week 24 in LDL-C in Study APH-19 参照）。これらの解析の結果、ベースラインの LDL-C 値と LA の併用有無が、Week 24 に認められた LDL-C 変化率と最も強い相関があると示唆された。以下に概要を記述する。

- ベースラインの LDL-C 高値の被験者では、Week 24 における LDL-C 値の変化量が大きかった。これは、ベースライン高値で開始した場合には、LDL-C の低下幅がより大きいためと考えられる。

- LA を併用しなかった被験者（24 例）では平均変化率（SD）が大きく（-65%［24.1%］）、LA を併用した被験者（19 例）では平均変化率が小さかった（-39%［20.2%］）。LA と本剤を併用した被験者では LDL-C 変化量が小さかったが、これらの治療法は異なるコレステロール代謝経路で作用しているものの、生物学的な天井効果を示している可能性がある。

- LA の施行と LDL-C のベースライン値との間に交互作用は認められず（p=0.2308）、LA の影響はいずれのベースライン LDL-C 値でも一貫していることを示唆しており、LA を施行した被験者ではベースライン値によらず一貫して約 40%の低下がみられた。この結果は、

LDL-C のベースライン値によらず一貫して LA による更なる低下が制限されるという、前述の生物学的な天井効果の仮説と一致する。この概念は、他の併用 LLT で認められるものと同様であり、第 2 又は第 3 の作用機序が追加されると、LDL-C の更なる低下はしばしば抑制される（Tromp, 2022, *Lancet*）。

結論として、本剤は Week 24 時点で LDL-C を低下させる効果があり、平均変化率は約-53%であった。この低下は、全ての部分集団で一貫してみられた。ベースラインの LDL-C 高値の被験者ではより大きな低下が期待でき、LA を施行していない被験者では LA を施行した被験者と比較して、より大きな低下が期待できる。

4.1.3.1.7 小児を対象とした試験（APH-19 試験）と成人を対象とした海外試験（UP1002/AEGR-733-005 試験）及び国内試験（AEGR-733-030 試験）での本剤投与による LDL-C 低下量の比較

LDL-C のベースラインからの平均変化量は、小児を対象とした APH-19 試験並びに成人を対象とした海外 UP1002/AEGR-733-005 試験及び国内 AEGR-733-030 試験のいずれも、一貫して大きく低下した。Table 8 にデータを並べて比較する。成人を対象とした試験における最も近い評価時点（有効性評価期終了時、Week 26/LOCF）で認められた LDL-C の低下と一致して、APH-19 試験でも平均 LDL-C 値の低下が認められた。UP1002/AEGR-733-005 試験の Intent-to-Treat（ITT）集団では、ベースラインからの LDL-C の平均変化率が-40%（$p<0.001$）であった（平均 LDL-C 値はベースラインの 336 mg/dL［8.7 mmol/L］から 190 mg/dL［4.9 mmol/L］に低下した）。

なお、APH-19 試験では、空腹時脂質及びリポたん白パラメータのベースライン値が、海外成人を対象とした UP1002/AEGR-733-005 試験と異なる方法で算出された。

- APH-19 試験では、24 週間の有効性評価期の Week 0 Day 1（LLT［LA を含む］が一定とされた後、本剤の投与開始前）の測定値をベースラインと定義した。
- UP1002/AEGR-733-005 試験では、Visit 2（Run-in Period 中 4 週間以上の LLT［LA を含む］の安定化期かつ無作為化前の 2 週間）及び Visit 3（有効性評価期の Week 0 Day 1、Run-in Period 中 6 週間以上の LLT［LA を含む］が一定とされた後、かつ本剤初回投与の直前）の平均値をベースラインと定義した。

各試験で、本剤の薬理効果を評価できるベースライン値が定義された。上記の 2 試験を直接統計学的に比較すると、試験デザイン及び患者集団、その他の内的要因や外的要因のわずかな違いによる交絡が生じる。しかし、各試験において脂質パラメータの大きな変化がみられたことは、これらの変化が短時間の自然変動のみではなく、治験薬にも起因する可能性があることを示している。

Table 8: ベースラインから主要評価時点までの LDL-C 値及び変化率－成人を対象とした第 3 相海外試験（UP1002/AEGR-733-005 試験、ITT 集団）及び国内試験（AEGR-733-030 試験、安全性解析対象集団／FAS 集団）並びに小児を対象とした第 3 相試験（APH-19 試験）

	UP1002/AEGR-733-005 (Adult Pivotal Phase 3 Study)				AEGR-733-030 (Adult Phase 3 Study)				APH-19 (Pediatric Pivotal Phase 3 Study)			
Parameter (units)	Baseline[A]	Primary Endpoint (Week 26/LOCF) (N = 29)			Baseline[A]	Primary Endpoint (Week 26/LOCF) (N = 9)			Baseline[B]	Primary Endpoint (Week 24/LOCF) (N = 43)		
	Mean (SD)	Mean (SD)	% Change (95% CI[C])	p-value[D]	Mean (SD)	Mean (SD)	% Change (95% CI[C])	p-value[D]	Mean (SD)	Mean (SD)	% Change (95% CI[C])	p-value
LDL-C, direct (mg/dL)	336 (114)	190 (104)	-40 (-51.9, -28.2)	<0.001	199.3 (65.93)	117.9 (62.07)	−42.2 (−56.2, −28.3)	0.0001	436 (189)	175.4 (89.9)	-53.9 (-61.8590, -45.9612)	<0.0001

[A] Defined as the mean of values at Week -2 and Week 0

[B] Defined as the last non-missing value (including scheduled and unscheduled assessments) prior to the subject receiving study treatment in the Efficacy Phase (Visit 4)

[C] 95% CI for mean percentage change

[D] p-value on the mean percent change from Baseline based on paired t-test

Source: Adapted from 初回申請時 CTD M2.7.3 表 17、表 8、M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.2.1.1

APH-19 試験における本剤投与による有効性の結果は、M2.7.3 2.1.3.1 項（LDL-C）及び M2.7.3 2.1.3.2.1.1 項（その他の脂質／リポたん白パラメータ）、並びに M2.7.3 2.1.3.2.2 項（Week 104 までのその他の全ての時点における脂質パラメータのベースラインからの変化率）に要約している。

4.1.3.2 その他の脂質／リポたん白パラメータ

検討された用量の本剤投与に対する他の動脈硬化性の脂質／リポたん白パラメータにおける有効性の結果は、LDL-C の結果と一致していた。

主な有効性の副次評価項目である non-HDL-C、TC、超低比重リポたん白質コレステロール（VLDL-C）、apo B 及びトリグリセリドの結果は、変化の方向及び程度ともに、主要評価項目である LDL-C の結果と一貫していた。有効性評価期終了時（Week 24/LOCF）におけるベースラインからの平均変化率は、いずれのパラメータにおいても統計学的に有意で臨床的に意義がある低下を示した（M2.7.3 Table 13 及び M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Figure 14.2.1.10）。また、副次評価項目の年齢群のサブグループ解析の結果は、主要評価項目の結果と同様であった。

LDL-C、non-HDL-C、TC、apo B、TC/HDL-C 比については Week 12 までに、VLDL-C、トリグリセリド、nmol/L 単位で測定された Lp(a)については、Week 16 までにベースラインからの平均変化率が統計学的に有意で臨床的に意義のある低下を示し、Week 104 までその低下が維持された。

本剤の Lp(a)値低下作用は、院内検査室のデータからも支持されている（M2.7.3 2.1.3.2.1.2 項）。

有効性の副次評価項目のサブグループ解析の結果（解析した部分集団は 4.1.1.2.2 項を参照）は、主要評価項目のサブグループ解析結果と同様であった（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Section 11.4.1.2.3）。

主要評価項目と同様に、APH-19 試験の有効性評価期終了時に認められた脂質／リポたん白値（副次評価項目）の低下は、成人を対象とした UP1002/AEGR-733-005 試験の有効性評価期終了時（Week 26/LOCF）に認められた低下パターンと一致していた。2 試験で共通する副次評価項目を、Table 9 に並べて示した。

Table 9: 脂質／リポたん白パラメータ（副次評価項目）の絶対値及びベースラインから主要評価時点までの変化率－成人を対象とした第 3 相試験（UP1002/AEGR-733-005 試験、ITT 集団）及び小児を対象とした第 3 相試験（APH-19 試験）

	UP1002/AEGR-733-005 (Adult Pivotal Phase 3 Study)				APH-19 (Pediatric Pivotal Phase 3 Study)			
Parameter (units)	Baseline[A]	Secondary Endpoints (Week 26/LOCF) (N = 29)			Baseline[B]	Secondary Endpoint (Week 24/LOCF) (N = 43)		
	Mean (SD)	Mean (SD)	% Change (SD) [95% CI[C]]	p-value[D]	Mean (SD)	Mean (SD)	% Change (SD) [95% CI[C]]	p-value[D]
Total Cholesterol (mg/dL)	430 (135)	258 (118)	-36.4 (28.2) [-47.1, -25.7]	<0.001	486 (188)	217 (94)	-50.2 (24.5) [-57.7281, -42.6237]	<0.0001
Apo B (mg/dL)	259 (80)	148 (74)	-39.4 (30.1) [-50.8, -28.0]	<0.001	317 (133)	131 (63)	-53.1 (24.8) [-60.7167, -45.4777]	<0.0001
Triglycerides (mg/dL)	103 (48)	64 (45)	-29.0 (55.72) [-50.2, -7.8]	0.009	92 (39)	42 (23)	-49.3 (31.7) [-59.0515, -39.5221]	<0.0001
Non-HDL-C (mg/dL)	386 (132)	217 (113)	-40.0 (29.66) [-51.3, -28.8]	<0.001	454 (192)	184 (92)	-54.2 (25.0) [-61.8872, -46.4837]	<0.0001
VLDL-C (mg/dL)	21 (10)	13 (9)	-28.6 (57.45) [-50.5, -6.8]	0.012	18 (8)	8 (5)	-49.7 (31.6) [-59.4066, -39.9487]	<0.0001
Lp(a) (nmol/L)[E]	78 (64)	62 (41)	-11.0 (34.04) [-23.9, 2.0]	0.094	n = 27 132 (107)	n = 28 83 (76)	n = 27 -26.8 (32.6) [-39.6398, -13.8733]	0.0021[F]
Lp(a) (mg/dL)[E]	n/a	n/a	n/a	n/a	n = 14 42 (54)	n = 15 33 (31)	n = 14 0.88 (46.99) [-26.2535, 28.0075]	

Abbreviations: Apo B = Apolipoprotein; LOCF = last observation carried forward; SD = standard deviation; N=number of subjects in the analysis set; n=number of subjects meeting the criterion; n/a = not applicable; Non-HDL-C = Non-high-density lipoprotein cholesterol; VLDL-C = Very-low-density lipoprotein cholesterol

[A] Defined as the mean of values at Week -2 and Week 0
[B] Defined as the last non-missing value (including scheduled and unscheduled assessments) prior to the subject receiving study treatment in the Efficacy Phase (Visit 4)
[C] 95% CI for mean percentage change
[D] testing (using one-sample t-test) the null hypothesis that the percentage change from Baseline is equal to zero against the alternative hypothesis the percentage change from Baseline is not equal to zero
[E] In Study APH-19 these parameters were reported by local laboratories using different devices and assays. Given the limitations on conversion from mass to molar units, data were analyzed separately and then results combined using Fisher's combination test
[F] Fisher combined p-value
Sources:
初回申請時 CTD M5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 14.2.2.1.1, Table 14.2.2.2.1, Table 14.2.2.3.1, Table 14.2.2.4.1, Table 14.2.2.5.1, Table 14.2.2.6.1, Table 14.2.2.9.1, Table 14.2.2.1.1, Table 14.2.2.2.1 and Table 14.2.2.3.1
M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.1.2.2, Table 14.2.2.1, Table 14.2.3.1, Table 14.2.4.1, Table 14.2.5.1, Table 14.2.6.1 and Table 14.2.7.1.

4.1.3.3 LLT 及び LA のベースラインからの変更

検討した本剤投与レジメンにより、HoFH 小児患者のおよそ半数で LA の頻度減少又は中止が可能となった。

APH-19 試験の 80 週間の安全性評価期では、最適な標準治療を確実に実施するために、治験責任医師の裁量で標準治療の LLT（該当する場合は LA を含む）の調整が許容された。被験者の LLT 変更をモニターし、本剤投与が HoFH 患者の LLT の減量、特に有効ではあるが侵襲的で時間のかかる処置であり、QOL に影響を及ぼす LA の施行頻度を減少させるかどうかを検討した。

LLT を投与されている被験者の割合は、経時的な変化がほとんどみられず（全来院を通して 95.1%～100.0%）、この結果はスタチンやエゼチミブなどの第一選択薬が中止される可能性は低いことから、予想どおりであった。

本剤投与により LA の施行頻度は減少した。

- 安全性評価期では、Week 24（有効性評価期終了時）に LA を施行されていた 17 例中 8 例（47.1%）で、LA 施行の頻度減少（6 例）又は中止（2 例）となった。
- LA の頻度減少の理由で最も多く報告されたものは、LDL-C 値低下、全身健康状態／疾患の改善であった。
- さらに、試験期間中、LA の頻度増加又は新たに開始した報告はなかった。

APH-19 試験のデータの詳細は M2.7.3 2.1.3.2.3 項に示しており、上記の 8 例に関するこれらの変化の詳細及び理由も表に要約している（M2.7.3 Table 15）。

APH-19 試験では、LA の頻度減少又は中止が 17 例中 8 例にみられ、成人を対象とした UP1002/AEGR-733-005 試験の試験終了時（Week 78）までにみられた LA レジメンの変更と同様である。概説すると、UP1002/AEGR-733-005 試験の安全性評価期に相当する評価期に移行した 13 例中 6

例（46%）が、Week 78 まで LDL-C 低値を維持したまま、LA 施行を完全に中止する（3 例）か、頻度減少する（3 例）ことができた。

結論として、APH-19 試験では、LDL-C 値に対する本剤投与の効果により、Week 24 時点で LA を施行されていた被験者のほぼ半数において、LA の施行頻度を減少又は完全に中止することができた。LDL-C 値が改善し、持続的なコントロールが可能になった場合、医師は初めに心保護作用が知られている第一選択薬のスタチンなどのベネフィット・リスクプロファイルが良好な 1 日 1 回投与の薬剤を減量／中止するよりも、より侵襲的で患者への悪影響が大きい LA などの LLT を減量／中止する選択をするというのは妥当な仮説である（Oesterle, 2017, *Circ Res*）。さらに、スタチンはコレステロール低下作用以外にも、内皮機能の改善、アテローム性動脈硬化プラークの安定性の増強、酸化ストレス及び炎症の減弱、血栓形成反応の抑制、平滑筋増殖抑制及び免疫調節など「多面的」に有益な作用をもたらす（Liao and Laufs, 2005, *Annu Rev Pharmacol Toxicol*; Wang, 2008, *Trends Mol Med*）。このことにより、APH-19 試験で、LLT の投与量が比較的一定であった理由を説明可能である。

APH-19 試験の結果から、本剤は Week 24 時点で LA を施行していた小児被験者のほぼ半数において、LA を頻度減少又は中止させることが明確に示された。さらに、LLT の一環として行われた LA に明らかに関連する複数の重篤な TEAE（血管デバイス感染、敗血症性ショック、動静脈瘻血栓症、シャント閉塞、血管デバイス閉塞）が報告された（M2.7.4 参照）。

LA 施行の頻度減少又は完全な中止が個々の小児患者（及びその保護者）に及ぼす影響は、非常にポジティブなものになりうる。移動時間（患者の自宅から遠く離れた専門医療機関への往復）や LA の処置時間が大幅に短縮され、その結果、小児患者の学業が治療のため頻繁に中断されることにより支障をきたす可能性を減らすことができる。患者の保護者の生活にも良い影響を及ぼし、拘束時間が軽減される。さらに、LA への依存を減らすことで疾患のコントロールが良好となり、LA 後に LDL-C 値がリバウンド変動する（Thompsen and Thompson, 2006, *Atherosclerosis*）可能性が低くなる。一方で、LLT は一定の LDL-C 低値を誘導する（Julius, 2016, *Med Devices (Auckl)*）。

4.1.3.4 LDL-C 管理目標値の達成

本剤投与により、大多数の HoFH 小児患者において、EAS に推奨されている厳しい LDL-C 管理目標値を達成可能である。

HoFH に関する EAS のコンセンサス・ステートメントは、EU における HoFH の管理に関する主要な臨床ガイダンスであり、世界中で参考とされている（Cuchel, 2023, *Eur Heart J*）。APH-19 試験は、当時の EAS 臨床ガイダンス（同じく EAS 専門委員会より発表されたもの、Cuchel, 2014, *Eur Heart J*）を考慮してデザインされており、2014 年に発表されたガイダンスの作成者も、LDL-C の管理目標値が積極的な目標であることを認めていた。

APH-19 試験の副次評価項目は、HoFH 小児患者に対して推奨される 2014 年に発表された EAS 臨床ガイダンスの LDL-C 管理目標値である 135 mg/dL 未満（Cuchel, 2014, *Eur Heart J*）を、Week 24 又は試験期間中に達成した被験者数及びその割合とした。試験開始後に更新された、HoFH 小児患者に対する引き下げられた LDL-C 管理目標値（115 mg/dL 未満［Cuchel, 2023, *Eur Heart J*］及び 110 mg/dL 未満［Grundy, 2019, *JACC*］）の達成を評価する探索的評価項目を試験期間中に追加した。これらの探索的解析の結果は、比較しやすいように、あらかじめ定義された副次評価項目の結果とともに示した。いずれの結果も M2.7.3 2.1.3.2.4 項及び Table 10 に示す。

Table 10: LDL-C 目標値を達成した被験者－APH-19 試験（FAS）

RECOMMENDED LDL-C GOAL	VISIT	5 TO 10 YEARS (N=20) n (%)	11 TO 17 YEARS (N=23) n (%)	OVERALL (N=43) n (%)
<135 mg/dL [a]	Anytime up to Week 24	7 (35.0)	11 (47.8)	18 (41.9)
	Anytime up to Week 104	10 (50.0)	13 (56.5)	23 (53.5)
<115 mg/dL [b]	Anytime up to Week 24	5 (25.0)	11 (47.8)	16 (37.2)
	Anytime up to Week 104	7 (35.0)	13 (56.5)	20 (46.5)
<110 mg/dL [c]	Anytime up to Week 24	4 (20.0)	10 (43.5)	14 (32.6)
	Anytime up to Week 104	6 (30.0)	13 (56.5)	19 (44.2)

Abbreviations: EAS= European Atherosclerosis Society; LDL-C=low-density lipoprotein cholesterol; N=number of subjects in the analysis set; n=number of subjects meeting the criterion.
[a] 3.5 mmol/L; EAS Consensus Statement 2013 (Cuchel, 2014, *Eur Heart J*), secondary endpoint
[b] 3.0 mmol/L; EAS Consensus Statement 2023 (Cuchel, 2023 *Eur Heart J*); exploratory endpoint
[c] 2.9 mmol/L; 2018 American College of Cardiology/American Heart Association Task Force (Grundy, 2019, JACC); exploratory endpoint
Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.2.11.1 and Table 14.2.11.3

以下に概略を示す。

- Week 24 までのいずれかの時点で、5～10 歳の 7 例（35.0%）及び 11～17 歳の 11 例（47.8%）の計 18 例（41.9%）が、2014 年に発表された EAS 臨床ガイダンスの LDL-C 管理目標値である 135 mg/dL 未満を達成した。
- Week 104 までのいずれかの時点で、5～10 歳の 10 例（50.0%）及び 11～17 歳の 13 例（56.5%）の計 23 例（53.5%）が、2014 年に発表された EAS 臨床ガイダンスの LDL-C 管理目標値である 135 mg/dL 未満を達成した。

また、被験者の多くが、2023 年に更新された EAS が推奨する LDL-C の管理目標値、及び 2018 年に発表された ACC/AHA の LDL-C 管理目標値に相当する LDL-C 値を達成した。APH-19 試験では、LDL-C の管理目標値を 135 mg/dL 未満とする 2014 年の EAS 臨床ガイダンスに従っていたが、治療ガイダンスの改訂が臨床現場で実施されるには時間がかかると認識されていることから、この探索的解析の結果は非常に好ましいと考えられる。また、APH-19 試験開始時に 2023 年に発表された EAS 臨床ガイダンスの低い管理目標値が設定されていれば、4.1.3.3 項で詳述した LA の変更に関して、治験責任医師が異なる決定を下した可能性も考えられる。

5～10 歳群と比較して、11～17 歳群では LDL-C の管理目標値に達している割合が高かった。この結果は、本剤の反応性の予測因子に関する追加解析結果（4.1.3.1.6 項に記載）によって説明できる。ベースラインの LDL-C が高値の被験者では Week 24 の LDL-C の変化量が大きかったが、これはベースラインが高値の被験者ほど LDL-C の低下幅が大きいためと考えられる。さらに、LA を併用していない被験者では、LA を併用している被験者よりも平均変化量が大きく低下した。以上より、LA を施行していない被験者（典型的な APH-19 試験の低年齢群の被験者）では、ベースラインの LDL-C 高値からの低下幅が大きかった。しかし、低年齢患者ではあまり積極的な LLT レジメンではなかったため、LDL-C を治療目標値まで低下させるためには LDL-C の変化量がより大きい必要があった。

4.1.3.5 黄色腫の消失及び／又は縮小

本剤投与により、被験者の約 90%で黄色腫の縮小が、約 50%で明らかな消失が認められており、明らかな有効性が認められる（M2.7.3 2.1.3.3.2 項）。

ベースライン時に黄色腫を有する 27 例（62.8%）のうち、試験期間中に

- 24 例（黄色腫を有する被験者の 88.9%）にサイズの縮小が認められた
- 13 例（黄色腫を有する被験者の 48.1%）に黄色腫の消失が認められた

APH-19 試験では、上記の改善により患者の QOL に直接的な影響（例えば、靴が再び履けるようになったなど）がみられた。APH-19 試験では、HoFH 小児患者（又はその保護者）に対する黄色腫の縮小／消失の心理的影響に関するデータは収集されなかったが、公表されているエビデンスによると、身体症状の目に見える改善は、生涯続く本疾患に対する長期的な本剤の服薬コンプライアンスへの動機付けにプラスの影響を及ぼすと考えられる（Cicero, 2023, *Intern Emerg Med*）。

4.1.3.6 頸動脈内膜中膜厚（CIMT）及び血流依存性血管拡張反応（FMD）

HoFH 患者は、頸動脈のアテローム性動脈硬化症を含む ASCVD の急速な進行にしばしば悩まされる。そのため、探索的評価項目として、頸動脈内膜中膜厚（CIMT；頸動脈の内層の厚さ）と血流依存性血管拡張反応（FMD；血流の増加により動脈がどの程度拡張するかを測定する）のベースラインからの変化率を Week 56 及び Week 104 に評価した。CIMT は必ず測定し、FMD は可能な限り測定することとした。

CIMT のベースラインからの変化は概ね小さかったが、おそらく治験実施施設の評価における専門性の違いが原因で、データにはかなりのばらつきがみられた。詳細は M2.7.3 2.1.3.3.1 項を参照のこと。CIMT は探索的評価項目とした。本剤が CIMT の安定化及び／又は退縮をもたらすことを示す症例のデータが公表されている（Blom, 2022, *Adv Ther*）。しかし、2023 年に発表された EAS 臨床ガイダンス（Cuchel, 2023, *Eur Heart J*）では、CIMT の増加よりも頸動脈プラークが早期アテローム性動脈硬化症のマーカーであると考えられており、その評価には CT 血管造影及び／又は心磁気共鳴画像法（MRI）を用いるべきであるとされている（ただし、これは鎮静／麻酔や放射線被曝の必要性から、小児試験では実際的な影響を及ぼすと考えられる）。

FMD のベースラインからの変化量に関する結果が得られた被験者は、全体で 3 例のみ、各時点 1 例のみであった（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.3.12.1）ため、結論を出すことはできなかった。

4.1.3.7 LDLR 機能カテゴリーのサブグループ解析

4.1.3.1.5 項で述べたように、Week 24 の LDL-C のベースラインからの平均変化率（LOCF）は、LDLR 機能カテゴリーが negative/negative の被験者（-60.0%）よりも、defective/defective の被験者（-36.9%）の方が小さかった。医学的見地から、また本剤の作用機序を考慮すると、negative/negative の被験者と比較して defective/defective の被験者で本剤の有効性が劣ることは考えられないと判断された。このため、追加で探索的な多変量解析を行うこととした（4.1.3.4 項及び M5.3.5.2-2 Exploratory Statistical Analysis Report Investigating Baseline Characteristics Associated with the Percent Change from Baseline to Week 24 in LDL-C in Study APH-19）。

4.1.3.4 項で述べたように、多変量解析の結果から、ベースラインの LDL-C 高値、LA を施行されていないこと（すなわち、積極的な LDL-C 低下療法を受けていないこと）が、APH-19 試験における本剤投与に対する LDL-C の反応性を高める主要な指標であることを示していた。LDLR 機能カテゴリーが defective/defective の被験者を更に精査したところ、この部分集団には以下の被験者が含まれていた。

- 有効性評価期中に試験を早期中止した 2 例（きょうだいの関係）（5.1.3.1 項及び M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Section 11.4.1.1.3 参照）
- 治験実施計画書の逸脱（非遵守）が報告された 4 例（4.1.5 項及び M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Section 11.4.1.1.3 参照）
- 当該年齢群の最大許容量に達しなかった 3 例（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Section 11.4.1.1.3 参照）

したがって、この部分集団の被験者の多くは、*LDLR* 遺伝子変異の状態よりも交絡因子の影響を受けており、本剤の有効性が制限され、結果に偏りが生じた可能性がある。全体として、この部分集団の被験者では平均年齢が高く、ベースラインの LDL-C 平均値は低く、LA の施行頻度は高かった。このことから、ベースラインの LDL-C が低値の被験者ほど LA によるベネフィットが小さいという多変量解析の結果が裏付けられた。

4.1.4 本剤及び栄養補助食品の嗜好性と受容性

本剤は、カプセルで服用しても、すりつぶしたバナナ／リンゴに振りかけて服用しても、小児患者に受け入れられ、嗜好性が高い。栄養補助食品療法は小児患者にも受け入れられる。

本剤の小児医薬品開発計画（PIP）（P/0374/2024）の要件は、小児患者における本剤のカプセル内容物の受容性／嗜好性の良好な結果を確認することであった。APH-19 試験では、保護者／法定後見人による被験薬及び栄養補助食品の嗜好性並びに投与の容易性を評価した（使用した方法及び評価の時点の詳細については、M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Section 9.5.1.4 参照）。

APH-19 試験において、小児患者における本剤カプセルの嗜好性及び受容性が確認されており、大部分の保護者は、栄養補助食品を子どもに与えることに問題を報告しなかった（詳細は M2.7.3 2.1.5 項参照）。

有効性評価期に組み入れられた 43 例全例が、LLT の前治療及び／又は Run-in Period に LLT を受けており（4.1.2.5 項参照）、APH-19 試験に組み入れられる前に HoFH に対する通常の薬物治療を受けていた。さらに、LLT 前治療は、HoFH に対する当時の EAS 臨床ガイダンス（Cuchel, 2023, *Eur Heart J*）（1.3.2 項参照）に沿ったものであったことから、APH-19 試験で得られた本剤及び栄養補助食品の投与頻度に関する受容性についての上記の知見は、実臨床におけるレジメンの小児患者の受容性を代表するものである可能性が高いと考えられる。

4.1.5 投与、食事及びサプリメントの遵守状況

APH-19 試験のデザイン（及び予定されている小児適応）により、本剤投与レジメンの遵守状況が評価された。遵守状況評価の詳細な結果は、M2.7.4 1.2.2 項に要約している。治験薬の遵守状況は、安全性評価期（全体で 78.0%）よりも有効性評価期（86.0%）で高く、また、いずれの評価期でも 11

～17 歳群と比較して 5～10 歳群で高かった（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.1.5.1）。これは、慢性的な健康問題を抱える青少年における治療遵守の報告と一致している（Taddeo, 2008, *Pediatr Child Health*）。

低脂肪食の遵守は、試験期間中、被験者が全ての飲食物を定期的に記録し、栄養士及び／又は試験チームメンバーが記録を確認することで評価した。遵守率は高く、有効性評価期では 91%、安全性評価期の Week 56 までは 85%と同程度であった。安全性評価期の Week 56 から Week 104 では、73%とわずかに低下した。本剤投与の遵守状況と同様に、低年齢小児では飲食物の摂取に両親／保護者のコントロールが大きいため、低脂肪食の遵守状況が高かった。詳細は、M2.7.4 1.2.2 項に示す。

栄養補助食品の服用遵守については、各来院時に聴取し、電子症例報告書（eCRF）に記録した。遵守率は、安全性評価期（Week 56 までは 71%、Week 56 から Week 104 までは 63%）と比較して有効性評価期（全体で 88%）の方が高かった。上記同様、遵守率は低年齢小児の方が高かった。詳細は、M2.7.4 1.2.2 項に示す。

4.2 2～4 歳の小児患者への臨床試験の有効性結果の外挿

2～4 歳の HoFH 小児患者に対しては、LDLR に依存しない薬物療法の選択肢が限られている（1.3.4.2 項）。この高いアンメットメディカルニーズと、本年齢群での臨床試験の実施が不可能であった[1]ことから、2～4 歳の患者への臨床投与をサポートするため、モデルベースでの外挿アプローチを試みた。

本剤を投与された 5 歳以上の HoFH 小児患者及び成人（健康成人及び HoFH 患者）（あわせて「参照集団」）から得られた既存の臨床データを用いて、期待される安全性、有効性及び薬理作用を、対象集団である 2～4 歳の小児患者集団に外挿した。2～4 歳の小児に対する本剤の開始用量及び推奨最大用量の妥当性は 3.3 項に、安全性の予測は 5.2 項に示す。

使用した外挿法の詳細は、M5.3.5.3-1 Extrapolation Methods and Analysis for Pediatric HoFH Patients Age 2 to 4 Years に示す。

4.2.1 2～4 歳の HoFH 小児患者における本剤の有効性の期待値

2～4 歳の HoFH 小児患者における本剤の投与期間及びエフェクトサイズの期待値は、少なくとも成人及び 5～17 歳の HoFH 小児患者にみられるものと同程度と考えられる。

HoFH の症状、診断基準、疾患重症度の定義に用いる測定項目及び疾患のサブタイプは、年齢によらず、小児及び成人の HoFH 患者で同様である（M5.3.5.3-1 Extrapolation Methods and Analysis for Pediatric HoFH Patients Age 2 to 4 Years, Section 2.1）。さらに、治療介入に対する反応は、HoFH 成人患者と 5 歳以上の HoFH 小児患者で同様である。

本剤の薬理作用は対象集団と参照集団で同じであり、期待される投与期間も両集団で同じ（生涯）である（M5.3.5.3-1 Extrapolation Methods and Analysis for Pediatric HoFH Patients Age 2 to 4 Years, Section 3.1）。

[1] EMA の PDCO (P/0374/2024) で合意された PIP に記載されているように、APH-19 試験デザインには 5 歳未満の小児患者は含まれなかった。

本剤は特徴として曝露-反応関係を有する。シミュレーション並びに母集団 PK 及び PK/PD モデリングアプローチにより、小児患者における LDL-C 値低下に関する本剤の有効性が十分に特徴づけられる（Figure 5、M5.3.5.3-1 Extrapolation Methods and Analysis for Pediatric HoFH Patients Age 2 to 4 Years, Section 3.1 及び詳細は M2.7.2 3.3 項）。

5～17 歳の HoFH 小児患者を対象とした APH-19 試験において、忍容性及び有効性を示す年齢ベースの用量範囲を正確に予測した PK/PD 解析の結果、2～4 歳の患者を含む全ての年齢群で LDL-C が一貫して臨床的に意味のある低下をもたらすには、目標曝露量とそれに対応する臨床用量が適切であることが示された。

多くの共変量について解析した結果、参照集団と比較して対象集団で本剤に対する反応性に有意に影響する関連因子は認められなかった。APH-19 試験では、Week 24 の LDL-C 変化率と強い関連を示した因子は、ベースラインの LDL-C 値及び LA の併用のみであった（4.1.3.1.6 項参照）。ベースラインの LDL-C が高値で、LA を施行されていない被験者では、全体としてベースラインからの LDL-C 値の低下量が大きかった。低年齢小児患者では高年齢小児患者よりも LDL-C が高値であるため（4.1.2.6 項参照）、2～4 歳の HoFH 小児患者では、本剤の MTD まで増量すると、個々の LDL-C 値がベースラインから更に大きく低下するベネフィットが得られる可能性があると考えられる。

5. 安全性の概括評価

5.1 臨床データ（5～17 歳）

5.1.1 安全性評価の概要

APH-19 試験では、全ての解析は安全性解析対象集団を対象として実施した。投与量にかかわらず治験薬投与を受けた全ての被験者を安全性解析対象集団と定義し、解析は被験者が受けた治療に基づいて実施した。

標準的な安全性評価として、身体検査（タナー分類、身長、体重、BMI を含む）、バイタルサイン及び血圧、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、肝機能検査、尿検査及び妊娠検査［該当する場合］を含む）、空腹時脂質パネルにおける安全性評価項目（HDL-C 及びアポリポたん白 A1［apo A1］）、ホルモンレベルの測定、12 誘導心電図（ECG）及び標準的な心エコー検査結果、肺機能検査、核磁気共鳴（NMR）又は超音波による肝脂肪量の測定及び有害事象及び併用薬のモニタリングが実施された。APH-19 試験に登録された小児被験者は、脂肪由来のカロリーが 20%未満又は脂肪摂取量が 30 g 未満のいずれか少ない方に制限された低脂肪食を遵守することが求められた。また、本剤の作用機序が腸管上皮細胞に作用することに起因することより、脂溶性ビタミン及び必須脂肪酸のモニタリングが実施された。

5.1.1.1 有害事象の評価

APH-19 試験では、有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 27.0 を用いてコーディングし、重症度評価には有害事象共通用語規準（CTCAE）バージョン 5.0 を用いた。集計は、TEAE のみを対象とした。TEAE は治験薬の初回投与日又はそれ以降、最終投与の 30 日後までに発現した有害事象と定義した。

APH-19 試験では、以下を AESI と定義した。

- 悪性肝腫瘍、小腸腫瘍、膵腫瘍、大腸腫瘍
- 肝機能異常
    - 本剤の投与中止に至った肝トランスアミナーゼの上昇
    - 本剤を減量又は中断したにもかかわらず持続する肝トランスアミナーゼの基準値上限の 3 倍超の上昇
    - 肝トランスアミナーゼの基準値上限の 5 倍以上の上昇
    - 症候性肝障害
    - その他の肝機能評価又は検査、又は肝生検や画像診断で得られた組織所見
- 消化器系の有害事象
    - 治験薬の投与中止に至った事象
    - 消化器系事象により入院に至った事象
    - 内視鏡検査等の追加検査を要した事象
- 主な先天異常

これらの AESI の定義は、本剤の定期的安全性最新報告（PSUR）に記載された内容と同一であり、本剤の主たる作用部位及び重要な潜在的リスクに基づいて設定されたものである。

5.1.2 全般的な曝露状況

全体として、APH-19 試験において 43 例の小児被験者が少なくとも 1 回本剤を投与された。APH-19 試験における曝露データの要約を M2.7.4 Table 5 に示す。

本剤の投与は、被験者の年齢に応じた推奨開始用量から開始し、Table 4 に示す年齢に応じた最大用量まで漸増した。安全性評価期において、治験責任医師及び治験依頼者のいずれもが、5〜15 歳の被験者がそれぞれの年齢群で推奨される本剤の最大用量を超えて更に増量することが適格と判断した場合、治験責任医師は治験依頼者と協議の上、個々の被験者の安全性、有効性及び LLT 併用基準に基づき定義した範囲まで、本剤を増量することが可能とした。新たに増量した被験者で、4 週間以上の忍容性が認められた場合、当該被験者の新しい MTD とみなした。

5〜10 歳の被験者のうち 19 例（95.0%）が有効性評価期中に当該年齢群における最大用量（20 mg）に達した。安全性評価期中に、これら 19 例のうち 6 例が MTD（30 mg）に達した。治験実施計画書で 11〜15 歳の被験者における最大用量は 40 mg と規定されており、当該年齢群の 17 例中 13 例（76.5%）が 40 mg に達した。治験実施計画書で 16〜17 歳の被験者における最大用量は 60 mg と規定されており、当該年齢群の 6 例中 3 例（50.0%）が 60 mg に達したが、いずれの被験者も TEAE により 60 mg に達した後すぐに減量が必要となった。PK データ（3.2 項参照）より、16〜17 歳の被験者における 40 mg の用量は、成人における 60 mg の曝露量により近いことがその後判明したため、米国での小児適応追加の申請資料では、16〜17 歳の患者に対する最大推奨用量は 40 mg としている。さらに、60 mg の用量に関するデータが限られていること及び観察された TEAE により、16〜17 歳の患者に対する最大用量 60 mg としての推奨は適切でないと判断された。

本試験期間中の平均 1 日投与量を Table 11 に示す。

Table 11: 本剤の平均 1 日投与量－APH-19 試験（安全性解析対象集団）

	EFFICACY PHASE			SAFETY PHASE		
	5 TO 10 YEARS N=20	11 TO 17 YEARS N=23	OVERALL N=43	5 TO 10 YEARS N=20	11 TO 17 YEARS N=21	OVERALL N=41
Average daily dose (mg/day)						
Mean (SD)	8.77 (1.993)	17.87 (7.452)	13.64 (7.208)	19.48 (4.866)	33.27 (10.332)	26.54 (10.645)
Median	9.73	16.74	9.88	20.00	40.00	21.62
Range	1.9 to 11.0	4.5 to 33.1	1.9 to 33.1	4.7 to 26.5	9.7 to 51.7	4.7 to 51.7

Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.1.5.1

FDA からのフィードバックを受け、Week 24、Week 56 及び Week 104 における本剤の到達用量の分布を開始用量の設定に用いられた年齢群別に評価するため、事後解析を実施した。その結果の要約を Table 12 に示す。

Table 12: 到達用量の分布－APH-19 試験（安全性解析対象集団）

	5 TO 10 YEARS			11 TO 15 YEARS			16 TO 17 YEARS		
Dose (mg)	W24 N=20 n (%)	W56 N=20 n (%)	W104 N=20 n (%)	W24 N=16 n (%)	W56 N=16 n (%)	W104 N=16 n (%)	W24 N=5 n (%)	W56 N=4 n (%)	W104 N=3 n (%)
2	0	2 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0
5	1 (5.0)	0	2 (10.0)	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	0
15	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0
20	19 (95.0)	16 (80.0)	11 (55.0)	3 (18.8)	3 (18.8)	3 (18.8)	0	3 (75.0)	2 (66.7)
30	0	2 (10.0)	6 (30.0)	0	1 (6.3)	1 (6.3)	1 (20.0)	0	0
40	0	0	0	12 (75.0)	11 (68.8)	11 (68.8)	1 (20.0)	0	1 (33.3)
60	0	0	0	0	0	0	3 (60.0)	1 (25.0)	0

N: Number of subjects in age group attending Visit

n: number of subjects with dose in the age group at the visits, percentages based on N

Dose is the actual dose taken at each Week

Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.1.5.1_post

なお、11～17 歳群の被験者のうち 4 例の被験者が試験を中止した。中止理由は、AESI による中止が 2 例、被験者による同意撤回が 1 例、「その他」（治験責任医師により「頻繁な有害事象発現及び不遵守」と判断）に分類された中止が 1 例であった。

5.1.3 有害事象

本剤の作用機序、非臨床試験、成人における臨床試験及び市販後データと一致して、小児における安全性プロファイルは、主に胃腸障害及び肝トランスアミナーゼ値の上昇が特徴的であったが、これらはいずれも、経過観察又は用量の減量／中断により、それぞれ改善した。

5.1.3.1 有害事象の解析

APH-19 試験における TEAE の概要を、海外成人を対象とした UP1001 試験（16 週間）、UP1002/AEGR-733-005 試験（78 週間）及びその継続試験である AEGR-733-012 試験、並びに国内成人を対象とした AEGR-733-030 試験（56 週間）の結果と並べて、Table 13 に示す。

小児被験者における TEAE の発現率は、5～10 歳群で 95.0%、11～17 歳群で 100.0%、全体で 97.7%であり、成人被験者と同程度であった。これは、治験実施施設が適切に有害事象を報告していたことを示唆している。治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現率は 74.4%（5～10 歳群：65.0%、11～17 歳群：82.6%）であり、成人被験者の発現率よりも低かった。全体で、因果関係を問わない重篤な TEAE を発現した小児被験者は 43 例中 11 例（25.6%）（5～10 歳群：20.0%、11～17 歳群：30.4%）で、海外成人被験者と同程度であった。治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な TEAE を発現した被験者は、小児で 1 例、海外成人で 3 例であった。APH-19 試験において、2 例（4.7%）の被験者が中等度の下痢の TEAE を発現し、投与中止に至った。2 例は 11～17 歳群の女児きょうだいであった。これに対して、海外成人被験者では 4 例が TEAE（腹痛、下痢［高度］、悪心、胃腸炎）により投与中止に至った。

APH-19 試験において、本剤投与後に試験治療下での死亡は報告されなかった（本剤最終投与から 103 日後の死亡のみ報告された）。これに対して、成人の継続試験である AEGR-733-012 試験では 1 例の試験治療下の死亡（心突然死）が報告されたが、本剤との因果関係は否定された。

Table 13: TEAE の概要－海外成人（UP1001 試験、UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-012 試験）、国内成人（AEGR-733-030 試験）及び海外小児（APH-19 試験）の比較

	NON-JAPANESE ADULT HOFH (≥18 YEARS)		JAPANESE ADULT HOFH (≥18 YEARS)	NON-JAPANESE PEDIATRIC HOFH (5 TO 17 YEARS)		
	UP1001 (N=6) n (%)	UP1002/ AEGR-733-005 & AEGR-733-012 (N=29) n (%)	AEGR-733-030 (N=9) n (%)	AGE CATEGORY		
				5-10 (N=20) n (%)	11-17 (N=23) n (%)	TOTAL (N=43) n (%)
At least one TEAE	6 (100.0)	28 (96.6)	9 (100.0)	19 (95.0)	23 (100.0)	42 (97.7)
Treatment-Related TEAE	6 (100.0)	26 (89.7)	9 (100.0)	13 (65.0)	19 (82.6)	32 (74.4)
Severe TEAE	4 (66.7)	12 (41.4)	3 (33.3)	3 (15.0)	5 (21.7)	8 (18.6)
Life-threatening TEAE	0	0	0	0	2 (8.7)	2 (4.7)
Serious TEAE	1 (16.7)	8 (27.6)	1 (11.1)	4 (20.0)	7 (30.4)	11 (25.6)
Serious related TEAE	0	3 (10.3)	0	1 (5.0)	0	1 (2.3)
TEAE Resulting in Treatment Discontinuation	0	4 (13.8)	1 (11.1)	0	2 (8.7)	2 (4.7)
Death on Study	0	1 (3.4)	0	0	0	0

Source: 初回申請時 CTD M5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.1A.1 and Table 1.2.1A.3, 初回申請時 CTD M5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Post-text Listing 16.2.7.1.1, 初回申請時 CTD M5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Post text Listing 16.2.7.1, 初回申請時 CTD M5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 14.3.1.4.1, M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1.1

成人と比較して小児被験者では、因果関係が否定できない TEAE、高度の TEAE 及び投与中止に至った TEAE の発現率は低かった。

5.1.3.1.1 比較的よく見られる有害事象

APH-19 試験において、発現率 10%以上のよく見られる TEAE を Table 14 に示す。

報告が多かった TEAE（器官別大分類［SOC］）は、「胃腸障害」及び「臨床検査」であり、基本語（PT）別では下痢（51.2%）及び腹痛（44.2%）であった。いずれの事象も 5～10 歳群及び 11～17 歳群で同程度の発現率であった。嘔吐は、11～17 歳群と比較して 5～10 歳群で多く発現し（それぞれ 8.7%及び 50.0%）、発熱も、11～17 歳と比較して 5～10 歳群で多く発現した（それぞれ 17.4%及び 50.0%）。嘔吐及び発熱は、低年齢小児で比較的よく見られる事象である。多く報告された「臨床検査」に関連する TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（39.5%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（34.9%）であった。

Table 14: 発現率 10%以上の TEAE－APH-19 試験（安全性解析対象集団）

PREFERRED TERM	5 TO 10 YEARS (N=20) N (%)	11 TO 17 YEARS (N=23) N (%)	TOTAL (N=43) N (%)
下痢	9 (45.0)	13 (56.5)	22 (51.2)
腹痛	8 (40.0)	11 (47.8)	19 (44.2)
発熱	10 (50.0)	4 (17.4)	14 (32.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (45.0)	8 (34.8)	17 (39.5)
嘔吐	10 (50.0)	2 (8.7)	12 (27.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (35.0)	8 (34.8)	15 (34.9)
ＣＯＶＩＤ－１９	4 (20.0)	5 (21.7)	9 (20.9)
咳嗽	6 (30.0)	1 (4.3)	7 (16.3)
貧血	3 (15.0)	5 (21.7)	8 (18.6)
心室肥大の心電図所見 [1]	2 (10.0)	3 (13.0)	5 (11.6)

[1] Reported as AEs due to being identified based on protocol-mandated procedure (ECG).

Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1.4.

5.1.3.1.2 比較的よくみられる本剤との因果関係が否定できない有害事象

全体で、治験責任医師により本剤との因果関係が否定できないと判断された TEAE を発現した小児被験者は 43 例中 32 例（74.4%）で、5～10 歳群では 13 例（65.0%）、11～17 歳群では 19 例（82.6%）であった。成人と小児のデータの比較を Table 15 に示す。

Table 15: 発現率 10%以上の本剤との因果関係が否定できない TEAE－海外成人（UP1001 試験、UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-012 試験）、国内成人（AEGR-733-030 試験）及び海外小児（APH-19 試験）の比較（安全性解析対象集団）

PREFERRED TERM	NON-JAPANESE ADULT HOFH (≥18 YEARS)			Japanese ADULT HOFH (≥18 YEARS)	NON-JAPANESE PEDIATRIC HOFH (5 TO 17 YEARS)
	STUDY UP1001 (N=6) n (%)	STUDY UP1002/ AEGR-733-005 & AEGR-733-012 (N=29) n (%)	TOTAL (N=35) n (%)	AEGR-733-030 (N=9) n (%)	STUDY APH-19 (N=43) n (%)
Subjects with any related TEAE	**6 (100.0)**	**26 (89.7)**	**32 (91.4)**	**9 (100.0)**	**32 (74.4)**
下痢	5 (83.3)	23 (79.3)	28 (80.0)	8 (88.9)	17 (39.5)
腹痛	0	7 (24.1)	7 (20.0)	0	17 (39.5)
悪心	2 (33.3)	18 (62.1)	20 (57.1)	1 (11.1)	3 (7.0)
嘔吐	2 (33.3)	9 (31.0)	11 (31.4)	0	7 (16.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (50.0)	6 (20.7)	9 (25.7)	0	13 (30.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (50.0)	3 (10.3)	6 (17.1)	0	13 (30.2)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (3.4)	1 (2.9)	0	5 (11.6)
上腹部痛	2 (33.3)	5 (17.2)	7 (20.0)	0	3 (7.0)
消化不良	1 (16.7)	8 (27.6)	9 (25.7)	0	0
腹部不快感	0	9 (31.0)	9 (25.7)	0	0
腹部膨満	0	5 (17.2)	5 (14.3)	1 (11.1)	0
鼓腸/放屁 [1]	0	6 (20.7)	6 (17.1)	1 (11.1)	1 (2.3)
体重減少	0	5 (17.2)	5 (14.3)	0	1 (2.3)
食欲減退	1 (16.7)	3 (10.3)	4 (11.4)	1 (11.1)	5 (11.6)
便秘	1 (16.7)	3 (10.3)	4 (11.4)	0	0
国際標準比増加	2 (33.3)	1 (3.4)	3 (8.6)	0	0
下腹部痛	0	0	0	1 (11.1)	0
軟便	0	0	0	1 (11.1)	0
倦怠感	0	0	0	1 (11.1)	0

肝機能異常	0	0	0	1 (11.1)	0
肝機能検査異常	0	1 (3.4)	1 (2.9)	3 (33.3)	0
頭痛	0	1 (3.4)	1 (2.9)	1 (11.1)	0
薬疹	0	0	0	1 (11.1)	0
湿疹	0	0	0	1 (11.1)	0
アレルギー性そう痒症	0	0	0	1 (11.1)	0
発疹	0	0	0	1 (11.1)	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	1 (11.1)	0
筋肉痛	0	0	0	1 (11.1)	0

Source: 初回申請時 CTD M5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.1A.1 and Table 1.2.4A.1, 初回申請時 CTD M5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 14.3.1.4.3, M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1.8 及び M5.3.5.3-2 副作用集計表 Table 1

Adverse events were coded using the MedDRA Dictionary, version 17.0 (Study UP1001), version 17.0 (Study AEGR-733-030), version 27.0 (Study APH-19) and version 28.1 (Study UP1002/AEGR-733-005 & AEGR-733-012)

[1] 「Flatulence」の日本語は MedDRA version 17.0 では「放屁」, version 27.0 及び 28.1 では「鼓腸」とした。

両小児年齢群において多く報告された因果関係が否定できない TEAE（SOC）は、「胃腸障害」及び「臨床検査」であり、小児試験における腹痛を除く胃腸障害の TEAE（下痢、悪心、嘔吐等）の発現率は、海外成人試験に比べて著しく低く、また、消化不良については報告されなかった。因果関係が否定できないアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は各 13 例（30.2%）の小児被験者で報告され、海外成人被験者（それぞれ 25.7%及び 17.1%）よりも高い発現率であった。

5.1.3.1.3 死亡

APH-19 試験では、治験薬を 1 回以上投与された被験者で死亡は報告されなかった。一方、成人被験者を対象とした継続試験である AEGR-733-012 試験では、1 例の試験治療下の死亡（心突然死）が報告されているが、本剤との因果関係は否定された。APH-19 試験の Run-in Period 中に 1 例の被験者が死亡した。当該被験者は試験登録から 7 日後に死亡しており、本剤の投与開始前であった。当該被験者は[redacted]歳を超えており、出生直後に HoFH と診断されていたにもかかわらず、試験登録前の約 1 年間にわたりアトルバスタチンによる治療のみを受けていた。高度な HoFH でありながらも十分に治療されていなかったことから、虚血性心疾患を発症し、死亡に至ったと考えられる。また、別の被験者は、APH-19 試験完了後の本剤最終投与から 103 日後に無脈性電気活動が報告され、死亡した。当該被験者は 1[redacted]歳であり、本剤の投与を 729 日間受けていた。当該被験者は試験期間中に 2 件の重篤な TEAE を発現しており、そのうち 1 件は主要有害心血管イベント（MACE）であり、大規模外科手術である冠動脈バイパス移植術を受けた際に大動脈アテローム硬化症が発現した。もう 1 件の重篤な TEAE は硬膜下血腫であり、1 件目の重篤な大動脈アテローム硬化症による入院延長が必要となった。

5.1.3.1.4 その他の重篤な有害事象

全体で、試験期間中に重篤な TEAE が発現した小児被験者は 43 例中 11 例（25.6%）で、5～10 歳群では 4 例（20.0%）、11～17 歳群では 7 例（30.4%）であった（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 47 参照）。報告された重篤な TEAE の大半は、被験者の基礎疾患に関連しており、小児における一部の重篤な TEAE は、LA 療法に起因する合併症（血管デバイス感染、敗血症性ショック、動静脈瘻血栓症、シャント閉塞、血管デバイス閉塞等）や、ASCVD に起因する合併症（混合性大動脈弁疾患、胸痛、大動脈硬化症等）によるものであった。

トランスアミナーゼ上昇の重篤な TEAE 1 件は、治験薬との因果関係が否定できないと判断された（当該事象の叙述については、M2.7.4 2.1.3.1 項を参照）。当該被験者は[redacted]歳[redacted]ヵ月であり、MTD である 20 mg まで用量を漸増した結果、トランスアミナーゼ上昇の重篤な TEAE が発現し、これは治験実施計画書で定義されたレベル 4 の肝毒性の基準（ALT が基準値上限の 10 倍超、AST が基準値上限の 5 倍超）に該当していたため、独立安全性データモニタリング委員会（DSMB）に報告された。本剤の投与は一時中断され、症状の改善後、より低用量で再開された。ALT 値が上昇し始めたため、投与は再び中断され、その後、最も低い用量（2 mg）で再開された。20 mg/日への再漸増後、中等度の AESI のトランスアミナーゼ上昇が再び発現したため、投与を再び中断し、用量を減量した。当該被験者は本試験を中止することなく完了し、その後、EAP に移行し、30 mg/日の用量で本剤の投与を受けた。

成人被験者において発現した重篤な TEAE の大半は、被験者の基礎疾患である CVD（急性冠動脈症候群、狭心症、冠動脈硬化症等）又は過去の心臓手術に関連しており、本剤との因果関係は否定された。Week 138 に報告された 1 件の肝毒性の重篤な TEAE は、本剤との因果関係が否定できないと判断された（当該事象の叙述については、初回申請時 CTD M2.5 5.6.1 項を参照）。当該被験者には、本剤投与の前及び投与中にトランスアミナーゼの上昇が認められており、通常より多量のアルコール摂取も報告されていた。本剤及びその他の関与が疑われる薬剤の投与を中止したことで ALT 及び AST 値は速やかに改善した。肝生検を行ったが、軽度の脂肪肝を認めたのみで、組織学的検査上、問題となるような炎症や線維化は認められなかった。本剤の投与を再開したが、その後、肝毒性に関する事象は報告されなかった。

5.1.3.1.5 高度の有害事象

全体で、高度の TEAE は小児被験者 9 例に計 11 件発現した（M2.7.4 Table 14 参照）。高度の肝酵素上昇の 1 件は、治験責任医師により本剤との因果関係が否定できないと判断され、前項で述べられているように、重篤な TEAE 及び AESI として報告された。

11～17 歳群の被験者に高度の大動脈硬化症 1 件が発現し、この TEAE は生命を脅かす TEAE と判断された。この事象は重篤な TEAE として報告され、MACE と判断されたが、本剤との因果関係は否定された。叙述は、M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 14.3.3 項に示す。

全体で、高度の TEAE の発現率は小児被験者で成人被験者と比較して低く、それぞれ 20.9%及び 34.3%であった。成人被験者では、高度の因果関係が否定できない胃腸障害及び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がより多く報告された。

5.1.3.1.6 投与中止に至った有害事象

104 週間にわたる小児試験において、有害事象による投与中止率は低く、試験開始から最初の 3 ヵ月以内に中等度の下痢（AESI）により、小児被験者 2 例（5%）が投与中止に至った。これらの被験者は女児きょうだいであり、低用量での投与継続を希望せず投与中止に至った。一方、成人被験者 35 例のうち 4 例（11%）が、主に胃腸障害の有害事象により投与中止に至った。

5.1.3.1.7 特に注目すべき有害事象

5.1.1.1 項に定義する AESI は合計 5 例（11.6%）で報告された。「肝機能異常」に該当する AESI は 3 例に発現した。そのうち 2 例は軽度の脂肪肝を発現した（1 例は脂肪肝に加えて肝腫大も発現した）が、いずれも本剤の用量変更には至らなかった。別の 1 例は、トランスアミナーゼ上昇（ALT 及び AST 上昇）の重篤な TEAE に該当する AESI を 1 件、高度の AESI を 1 件、中等度の AESI を 1 件発現し、本剤の投与は一時中断されたが、試験には継続して参加し、その後 EAP に移行した。「消化器系の有害事象」に該当する AESI（中等度の下痢）は 2 例に発現し、いずれの被験者（女児きょうだい）も試験中止に至った。「悪性肝腫瘍、小腸腫瘍、膵腫瘍、大腸腫瘍」又は「主な先天異常」に該当する AESI は報告されなかった。

5.1.3.1.8 器官別又は症候群別有害事象の解析

5.1.3.1.8.1 肝機能異常の有害事象

HoFH 成人及び小児集団における因果関係が否定できない肝機能系の TEAE を Table 16 に示す。

Table 16: 因果関係が否定できない肝機能系の TEAE－海外成人（UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-012 試験）、国内成人（AEGR-733-030 試験）及び海外小児（APH-19 試験）の比較（安全性解析対象集団）

Preferred Term	non-Japanese Adult HoFH (≥18 years)	Japanese Adult HoFH (≥18 years)	non-Japanese Pediatric HoFH (5 to 17 years)
	Study UP1002/AEGR-733-005 & AEGR-733-012 (N = 29) n (%)	Study AEGR-733-030 (N = 9) n (%)	Study APH-19 (N=43) n (%)
Subjects with any hepatic related TEAE	10 (34.5)	4 (44.4)	21 (48.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (20.7)	0	13 (30.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (10.3)	0	13 (30.2)
トランスアミナーゼ上昇	1 (3.4)	0	5 (11.6)
脂肪肝	2 (6.9)	0	2 (4.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	0	0	1 (2.3)
肝腫大	1 (3.4)	0	1 (2.3)
肝超音波検査異常	0	0	1 (2.3)
肝毒性	2 (6.9)	0	0
国際標準比増加 [1]	1 (3.4)	0	0
国際標準比異常 [1]	1 (3.4)	0	0
肝機能検査異常	1 (3.4)	3 (33.3)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (3.4)	0	0
肝機能異常	0	1 (11.1)	0

[1] Subjects receiving concomitant warfarin

Source: 初回申請時 CTD M5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 14.3.1.4.9, M5.3.5.2-1 APH 19 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1.8 and Table 14.3.1.14 及び M5.3.5.3-2 副作用集計表 Table 1

Adverse events were coded using the MedDRA Dictionary, version 17.0 (Study AEGR-733-030), version 27.0 (Study APH-19) and version 28.1 (Study UP1002/AEGR-733-005 & AEGR-733-012)

APH-19 試験では、肝機能異常に分類される TEAE は、小児被験者 43 例中 21 例（48.8%）に発現し、2 つの年齢群間の発現率は同程度であった。海外成人被験者集団では、肝機能系の TEAE の発現率は 35%と低かったが、高度の事象が多くみられた。小児被験者集団では、因果関係が否定できない肝機能系の TEAE の重症度は、高度で重篤な肝機能系の TEAE 及び AESI（5.1.3.1.4 項参照）に該当するトランスアミナーゼ上昇を発現した 1 例を除いて、全ての事象で軽度から中等度であった。一方、海外成人被験者集団では、4 例が高度の因果関係が否定できない肝機能系の TEAE（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、脂肪肝、肝毒性、トランスアミナーゼ上昇）を発現し、このうち肝毒性は重篤な TEAE と判断された。

APH-19 試験において、肝機能系の TEAE 初回発現までの期間の推定中央値は全体で 411 日であり、5～10 歳群（350 日）と比較して、11～17 歳群（644 日）で長かった。一方、海外成人を対象とした UP1002/AEGR-733-005 試験（継続試験である AEGR-733-012 試験を含む）における肝機能系の TEAE 初回発現までの期間の中央値は 126 日であった。

肝機能系の TEAE の相対的な発現時期、すなわち、APH-19 試験の有効性評価期と安全性評価期のどちらでより多く発現したかを明らかにするために事後解析（M2.7.4 9 項参照）を実施した。TEAE の発現件数は安全性評価期の方が多かったが、各評価期の長さの違いを考慮すると、平均発現率は有効性評価期で 1.09 件／年であったのに対し、安全性評価期では 0.75 件／年であった。安全性評価期におけるイベント発現のリスク比（標準誤差）は 0.71（0.286）であり、これは、成人試験の結果と同様であった。このことは、本剤の長期投与により肝機能系の TEAE 発現のリスクが増加しないことを示している。

治験実施計画書及び HoFH 成人患者を適応とする本剤の添付文書に規定された用量の減量又は中断に至った肝機能系の TEAE が、小児被験者 3 例に 8 件発現した（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 12.2.3.5 項参照）。

成人被験者及び小児被験者のいずれにおいても、肝障害による試験中止例は認められなかった。

5.1.3.1.8.2 消化器系の有害事象

SOC「胃腸障害」の TEAE は、APH-19 試験の被験者の 72.1%に発現し、成人被験者（91%）に比べて発現率は低かった。小児被験者で発現した全ての事象は軽度又は中等度であり、重篤な消化器系の TEAE は報告されなかった。投与中断／減量に至った消化器系の TEAE は、14 例（32.6%）に 156 件中 37 件（23.7%）のみ認められた。

因果関係が否定できない「胃腸障害」の発現率は、小児被験者では 55.8%であり、成人被験者の 86%（UP1001 試験：83%、UP1002/AEGR-733-005 試験：86%）と比較して低かった。

因果関係が否定できない消化器系の TEAE については、Table 15 より成人被験者と小児被験者を比較できる。特に、下痢、悪心及び嘔吐の発現率は成人ではそれぞれ 80.0%、57.1%及び 31.4%であったのに比べ、小児ではそれぞれ 39.5%、7.0%及び 16.3%と顕著に少なかった。PT の「腹痛」及び「上部腹痛」を併合した広義の腹痛の発現率は、成人及び小児被験者間で同程度であった。小児では腹部不快感又は腹部膨満は報告されなかった。個々の PT における相違は、小児の安全性解析対象集団では腹痛の種類を識別することが難しいためと考えられる。低年齢群（5～10 歳）と高年齢群（11～17 歳）では、下痢及び腹痛は同程度の割合で報告されたが、嘔吐は低年齢群では高年齢群よりも多く報告された（それぞれ 50.0%及び 8.7%）。

本剤の用量が漸増された後、AESI の下痢により 2 例（女児きょうだい）が試験を早期中止した。一方、成人を対象とした第 3 相 UP1002/AEGR-733-005 試験では、漸増期（有効性評価期）中の Week 12 までに 3 例が胃腸障害により投与を中止している（Cuchel, 2013, *Lancet*）。

消化器系の TEAE の初回発現までの期間の推定中央値は、小児被験者では 130 日（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Figure 14.3.1.3）であったのに対し、成人被験者では 24 日であった。

消化器系の TEAE の相対的な発現時期、すなわち APH-19 試験の有効性評価期と安全性評価期のどちらでより多く発現したかを明らかにするために事後解析（M2.7.4 9 項参照）を実施した。TEAE

の発現件数は安全性評価期の方が多かったが、各評価期の長さの違いを考慮すると、平均発現率は有効性評価期で 2.01 件／年であったのに対し、安全性評価期では 0.64 件／年であった。安全性評価期におけるイベント発現のリスク比（標準誤差）は 0.42（0.084）であり、これは、成人試験の結果と同様であった。このことは、本剤の長期投与により消化器系の TEAE の発現リスクが増加しないことを示している。

5.1.4 臨床検査結果

5.1.4.1 血液学的検査

全体として、ベースラインから Week 104 までの期間において、血液学的パラメータに臨床的に意味のある変化は認められなかった。一部の血液学的パラメータ（ヘマトクリット、ヘモグロビン、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球容積、赤血球分布幅）では、ベースラインの正常値から臨床的に意義のある値への変動が認められた。これらの変動は主に、貧血の既往を有する被験者又は LA 治療継続により貧血を発現した被験者において認められた。LA 治療は、フェリチン、トランスフェリン、ビタミン B12 の顕著な減少を引き起こし、鉄欠乏性貧血の原因となることが知られている（Bramlage, 2010, *Ther Apher Dial*; Kayikcioglu, 2021, *Curr Atheroscler Rep*）。白血球、血小板及び赤血球に臨床的に意義のある異常が認められた被験者はいなかった。

5.1.4.2 血液生化学検査

5.1.4.2.1 脂質パネル

アルブミン、二酸化炭素、クロール、クレアチニン、グルコース、カリウム、たん白、ナトリウム、血清リパーゼについては、臨床的に意義のある値は報告されなかった。アルカリホスファターゼ、カルシウム及び血中尿素窒素については臨床的に意義のある値が報告されたが、症例数は少なく、特筆すべきものではないと考えられる。

ベースラインからのクレアチンキナーゼ変化率は経時的に顕著に増加したが、試験期間中に臨床的に意義のあるクレアチンキナーゼ異常値が認められた被験者はほとんどいなかった。ベースライン後に臨床的に意義のある値が認められた被験者全例（5～10 歳群：4 例、11～17 歳群：2 例）に、TEAE（計 6 件）が報告された。このうち 2 例（全体の 4.7%、いずれも 5～10 歳群）に認められた 2 件の事象は因果関係が否定できないと判断された。全ての事象は軽度で、1 日間投与を中断した 1 例を除き、本剤の用量を変更することなく消失した。

臨床的に意義のある C 反応性たん白（CRP）上昇はいずれも、治験薬との因果関係が否定された TEAE 又は感染性若しくは炎症状態を示唆するその他の TEAE に続発して発現しており、いずれの上昇も臨床的な懸念があるとはみなされなかった。

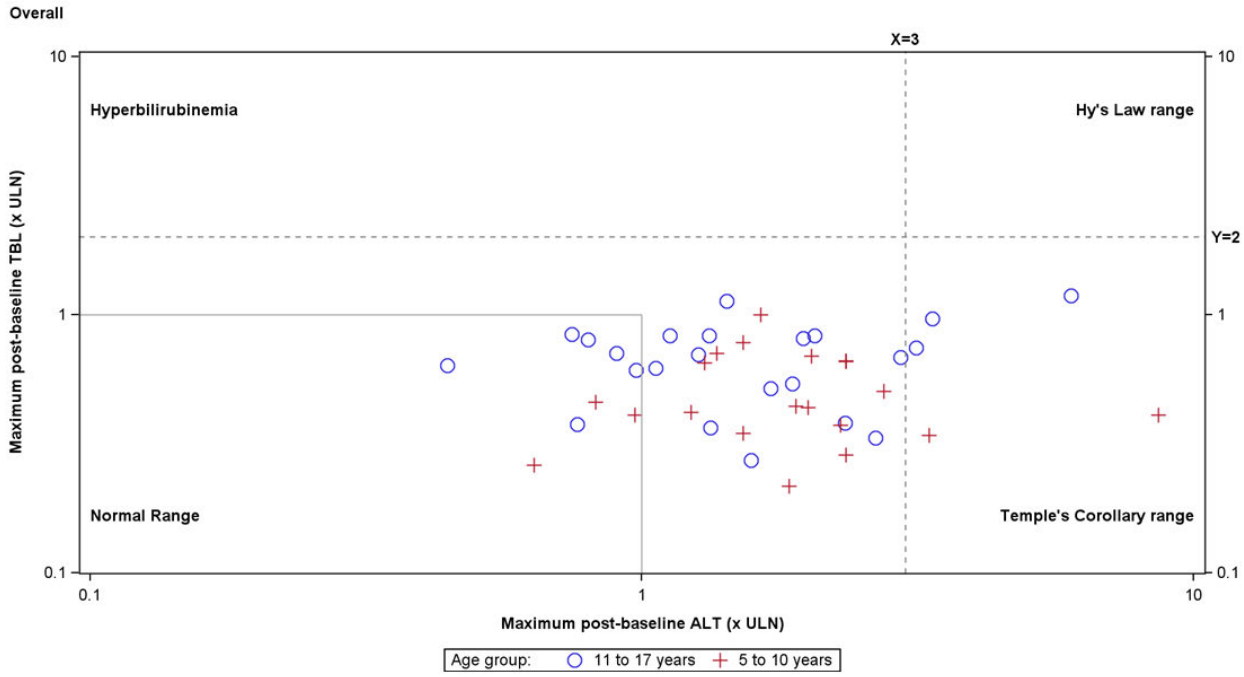
幼若ラット毒性試験 2 試験（初回申請時 CTD M2.6.6 6.4.2 項参照）の所見の一つとして、膵臓におけるチモーゲン顆粒の減少（明らかに種特異的な所見）が認められ、小腸からの脂質吸収低下の後遺症と関連していた。そこで、ラットでの知見が小児の臨床使用に関連するかどうかを判断するため、APH-19 試験でリパーゼ値を測定することとした。前述のとおり、臨床的に意義のある血清リパーゼ値は認められなかった。

5.1.4.2.2 肝機能検査

成人を対象とした本剤の臨床試験及び市販後データ（LOWER レジストリ試験を含む）に基づく 10 年を超える知見により、本剤投与に関連して、一過性かつ可逆的な用量依存的トランスアミナーゼ上昇がみられることが示されている。

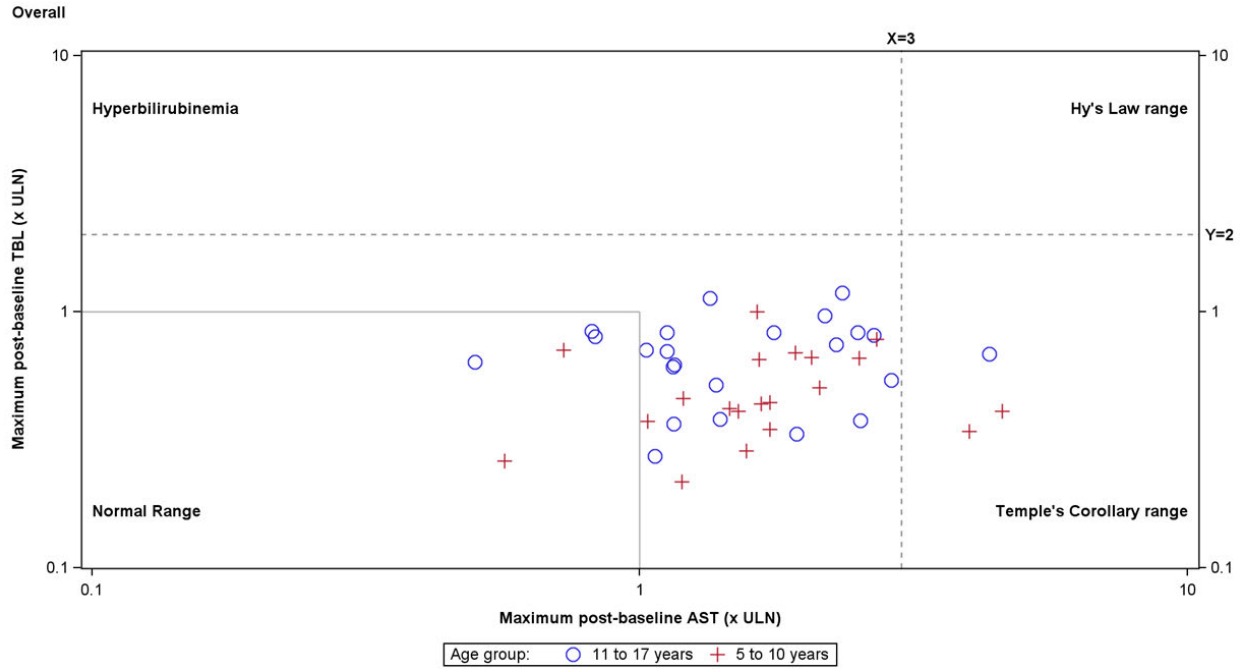
HoFH 小児試験における肝機能検査データは、広範に解析されている。HoFH 成人試験と同様に、小児被験者においても試験期間中に急性肝毒性を発現した例はなく、いずれの被験者も Hy's Law の基準に該当しなかった（Figure 11 及び Figure 12）。

Figure 11: ベースライン後の ALT の最大値と総ビリルビンの最大値の eDISH プロットーAPH-19 試験（安全性解析対象集団）



Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Figure 14.3.3.10

Figure 12: ベースライン後の AST の最大値と総ビリルビンの最大値の eDISH プロットーAPH-19 試験（安全性解析対象集団）



Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Figure 14.3.3.11

APH-19 試験の治験実施計画書に定義された肝毒性レベル 2 以上の閾値（AST 又は ALT が基準値上限の 3.0 倍超）を超えるトランスアミナーゼ値を示した被験者は計 7 例であった。これらのトランスアミナーゼ値と治験薬の投与変更については、被験者ごとに M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 51 に要約している。成人被験者を対象とした第 3 相試験で初回投与後に得られた肝機能検査最大値を小児試験と比較した結果、小児被験者では肝毒性を示す閾値を超える頻度が低いことが示された（Table 17）。

Table 17: 投与開始後に認められた最も悪化した肝機能検査値－成人被験者（UP1002/AEGR-733-005 試験）と小児被験者（APH-19 試験）の比較（安全性解析対象集団）

	ADULT HOFH	PEDIATRIC HOFH
Parameter/Abnormality	**STUDY UP1002/AEGR-733-005 (N=29) N (%)**	**STUDY APH-19 (N=43) N (%)**
ALT		
Number of Patients with Assessments	29	43
> 3 to ≤ 5 x ULN	6 (20.7)	4 (9.3)
> 5 to ≤ 10 x ULN	3 (10.3)	2 (4.7)
> 10 to ≤ 20 x ULN	1 (3.4)	0
> 20 x ULN	0	0
AST		
Number of Patients with Assessments	29	43
> 3 to ≤ 5 x ULN	5 (17.2)	3 (7.0)
> 5 to ≤ 10 x ULN	1 (3.4)	0
> 10 to ≤ 20 x ULN	0	0
> 20 x ULN	0	0

Source: 初回申請時 CTD M5.3.5.3-2 ISS Table 1.4.13.1A.3 及び M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.8.3

年齢群及び MTD 別の AST 及び ALT の経時的推移を、M2.7.4 Figure 1 及び Figure 2 に示す。

因果関係が否定できない重篤な TEAE としてトランスアミナーゼ上昇が 1 例に発現した（被験者家族の居住地に近い外部検査機関において基準値上限の 10 倍超の値を示したが、当該検査機関は基準値が低く、治験実施施設の院内検査室の基準範囲に換算すると 5 倍超に相当した。M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 51 参照）。その後、当該被験者には中等度のトランスアミナーゼ上昇（AESI）が認められた（5.1.3.1.4 項参照）。しかし、当該被験者は投与中断、減量及び再増量して治験を継続し、投与を継続するため EAP へ移行した。投与中断／減量に至った臨床的に意義のある ALT 及び／又は AST を示した被験者の個々のプロファイルは、M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 12.4.2.2.2 項を参照のこと。

基準値上限の 3 倍を超える ALT 又は AST の異常値発現までの期間の中央値は、成人を対象とした第 3 相試験（UP1002/AEGR-733-005 試験）に比べて小児試験では長く、成人では 119 日であったのに対し、5～10 歳群で約 294 日、11～17 歳群で約 389 日であった。このトランスアミナーゼ上昇の持続期間の中央値は、成人と小児間及び年齢群間で異なっており、概ね 4～8 週間であった（ただし、多くの場合、規定来院の間に検査が実施されておらず、4～12 週間後の次回来院まで消失を確認できなかった）。

5.1.4.2.3 空腹時脂質パネル：安全性解析

CVD リスクを低下させる脂質への顕著な影響は認められなかった。

apo A1 の平均値は、5～10 歳群において、ベースラインから Week 24 及び Week 56 にかけて低下し、その後 Week 104 にはベースラインレベルまで回復した。11～17 歳群では、平均値は変動を示した後、Week 104 時点でベースラインからわずかな低下を示した。本試験期間中、5～10 歳群の 1 例、11～17 歳群の 5 例が、ベースライン以降に臨床的に意義のある apo A1 の異常低値を示した。これらは各被験者において試験期間中に断続的に発現しており、臨床的に問題は無いと判断された。

HDL-C については、平均値は試験期間中を通じて一定であるか、上昇した。ベースライン後に臨床的に意義のある HDL-C の異常値が認められた被験者は、5～10 歳群では 0 例、11～17 歳群では 6 例であった。臨床的に意義のある HDL-C 低値を示した被験者に対して、用量調節や投与中断は行われなかった。

5.1.4.3 成長及び成熟：ホルモン及び性ホルモン

本剤が成長及び成熟に影響を及ぼすというエビデンスは認められなかった。

幼若ラット毒性試験で観察された性成熟遅延の潜在的シグナルを踏まえて、小児臨床試験では、小児の発育に悪影響がないことを確認するために、成長及び成熟が重要な評価項目であった。臨床的に意義のある甲状腺刺激ホルモン高値が数件認められたが、これらは軽度であり、本剤との因果関係は否定され、本剤の投与は変更することなく継続された（M2.7.4 3.10.1 項参照）。

性成熟の評価にはタナー分類を用い、タナー分類 2 以上の被験者については性ホルモン値の評価を実施した。試験期間中、エストラジオール及びテストステロンに臨床的に意義のある値は報告されなかった。エストラジオール及びテストステロンの上昇は、予想される発育の範囲内であった。

5.1.4.4 栄養レベル：脂溶性ビタミン及び必須脂肪酸

本剤の作用機序による特定のビタミンと必須脂肪酸の予想される吸収低下は栄養補助食品の摂取によって補われる。

小児試験では、市販の経口栄養補助食品（カプセル）が提供され、被験者は毎日摂取した。1 つにはビタミン E が含有されており（5～8 歳の患者には 200 IU［イタリアのみ液剤として提供］、9～17 歳の患者には 400 IU）、もう 1 つには必須脂肪酸（リノール酸約 200 mg、α-リノレン酸 210 mg、エイコサペンタエン酸 110 mg、ドコサヘキサエン酸 80 mg）が含有されていた。本栄養補助食品は、市販されている本剤を投与されている HoFH 成人患者に提供される栄養補助食品と同レベルの必須脂肪酸が含有していた。

小児試験では、ビタミン A、オステオカルシン、非カルボキシル化オステオカルシン又は非カルボキシル化オステオカルシン／総オステオカルシンの比（ビタミン K の指標）に関して、臨床的に意義のある異常値は報告されなかった。試験期間中、25-OH ビタミン D 値にいくつかの変動が見られたが、ビタミン D 欠乏症の既往歴を有する 1 例を除く全ての被験者が試験期間中に正常範囲内に回復した。

ビタミン E は主として LDL-C を介して末梢組織へ輸送されることから、その平均値がベースラインから低下することは予想された。これは、本剤投与時に必須とされるビタミン E の補充により相殺される。ベースライン以降に臨床的に意義のある異常値は報告されておらず、いずれの時点においてもビタミン E と総脂質の比が 1.0 未満を示した被験者はいなかった。

これらの結果は、成人 HoFH 試験において観察された所見と一致しており、同試験では大多数の被験者において、ビタミン A、D、E、β-カロテン又は非カルボキシル化オステオカルシン／総オステオカルシンの比にベースラインからの変動は認められなかった。

必須脂肪酸を評価した中央検査機関で小児の基準範囲が設定されていなかったため、本試験期間中に必須脂肪酸値の臨床的意義は評価できず、まず成人の基準範囲と比較した。その後の事後解析により、必須脂肪酸値は nmol/mL 単位に換算され、これにより Mayo Clinic の小児の基準範囲との比較が可能となった。解析の結果、Week 104 までに必須脂肪酸値が小児の正常基準範囲を下回ることはなく（M2.7.4 3.6.2 項参照）、補充が十分であったことが示された。

5.1.4.5 尿検査

本剤投与による尿検査パラメータへの悪影響は認められなかった。

5.1.4.6 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

5.1.4.6.1 バイタルサイン

収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、呼吸数及び体温の平均値に、臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。

5.1.4.6.2 身体所見

5.1.4.6.2.1 身体検査

APH-19 試験で報告された身体検査上の異常所見の大部分は、有効性の探索的評価項目として評価された黄色腫（4.1.3.5 項参照）及び角膜輪によるものであり、これらはいずれも高コレステロール血症の徴候である。

5.1.4.6.2.2 成長及び成熟：体重、体格指数及び身長

各年齢群（5～10 歳、11～17 歳）及び全体で、ベースラインからベースライン後の各時点までの体重、BMI 及び身長の平均変化量は、臨床的に意義のあるものではなかった。しかし、5～17 歳という年齢幅、男女の被験者、地理的地域の違い及び 1～99 パーセンタイルにわたるベースライン特性を考慮すると、要約統計量に基づく成長パラメータの解釈には限界がある。

被験者ごとの年齢別 BMI z スコアを経時的に示したスパゲティプロットを M2.7.4 Figure 5 に示す。大多数の被験者が試験期間中、年齢に応じた BMI を維持するか、ベースライン時に BMI 高値であった被験者は正常範囲にシフトしている。

体重 15 kg 以上という選択基準を満たして本試験を開始した被験者のうち、WHO Growth Charts に基づき 5～19 歳の男女の身長及び BMI の 10 パーセンタイル未満であった被験者の全例が、試験終了時までに体重の増加を示した。一方、試験終了時に体重が 10%以上減少した被験者は、ベースライン時に年齢別 BMI z スコアが 1 を超えており、過体重のリスクがあると考えられていた被験者であり、この体重減少は臨床的に望ましい結果であったと考えられる。

体重、身長及び BMI のデータを総合的に評価した結果、成長は正常と判断された。ただし、全てのパラメータで相当なばらつきが認められ、これは HoFH 以外の集団においても同様に認められると考えられる。

5.1.4.6.3 安全性に関連するその他の観察項目

5.1.4.6.3.1 肝臓における脂肪蓄積

本剤の作用機序により、肝臓において脂質が蓄積する。これは、初期の成人試験で観察されており、小児試験でも徹底的に評価された。複数の解析及び図示により、肝脂肪量と ALT/AST 値との関係を検討した。

APH-19 試験では、禁忌又は実施困難な場合を除き、全ての被験者が NMR を受けることが規定されていたが、肝脂肪の評価に NMR が用いられたのは主に 11～17 歳群であり（23 例中 17 例）、5～10 歳群では 20 例中 2 例のみであった。一方、超音波検査は 11～17 歳群で 23 例中 2 例、5～10 歳群では 20 例中 17 例で実施された。したがって、肝脂肪の評価は、低年齢小児被験者では主に超音波検査、高年齢小児被験者では主に NMR 結果を用いて実施した。実施及び読影が各治験実施施設で行われた超音波検査については、半定量的なカテゴリー分類（肝脂肪含有量が 10%未満、10%～20%、20%超）により評価した。一方、NMR は各施設で撮像されたが、中央判定で読影されたため、標準化された定量的評価及び比較が可能であった。

1 施設で技術的な問題が生じたため、ベースラインから Week 56 までの期間に取得された複数のスキャンが評価不能となった。その後、NMR スキャナーが交換され、Week 80 に NMR が再実施された。新しいスキャナーの影響を評価するため、当該施設を除外した追加の感度解析を実施した結果は、主要解析結果と同様であった。

成人及び小児試験における肝脂肪率のベースラインからの絶対増加量の中央値の比較を Table 18 に示す。本データは、同様の期間において、小児被験者における肝脂肪率の増加が成人被験者と比較して小さいことを示しているものの、両試験は実施時期に 10 年以上の差があり、かつ、異なる測定手法が用いられている点には留意すべきである。小児被験者における脂肪率の増加は比較的小さく、Week 104 以降に試験を中止した被験者（すなわち、市販されている本剤や EAP を通じて治療を継続しなかった被験者）においては、本剤投与中止後 1 ヵ月以内に可逆性が認められた（このうち 5 例は後日 EAP に移行した）。これらの所見は、成人データと一致している。

Table 18: 肝脂肪率のベースライン値及びベースラインからの絶対変化量－成人被験者（UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-012 試験）と小児被験者（APH-19 試験）の比較（安全性解析対象集団）

	Adult HoFH[1]		Pediatric HoFH[1]	
	STUDY UP1002/AEGR-733-005 & AEGR-733-012 (N=29)		STUDY APH-19 (N=43)	
	N[2]	MEDIAN HEPATIC FAT (%)	N[2]	MEDIAN HEPATIC FAT (%)
BASELINE	23	0.66	19	3.28
		MEDIAN ABSOLUTE INCREASE IN HEPATIC FAT (%)		MEDIAN ABSOLUTE INCREASE IN HEPATIC FAT (%)
WEEK 24		-	16	4.44
WEEK 26	22	5.93		-
WEEK 56	21	5.27	13	3.55
WEEK 78	21	5.88	-	-
WEEK 102	17	6.91	-	-
WEEK 104	-	-	15	3.61
FOLLOW UP WEEK 108[3]	-	-	6[4]	-0.94

[1] Adult data based on Nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMRS) (or NMR imaging if NMRS not available); Pediatric data based on NMR imaging

[2] Only subjects who had the parameter assessed at Baseline and at least one follow-up are included.

[3] Follow up after 4 weeks stopping lomitapide treatment. Assessment only available for those subjects who did not immediately transition from the clinical study to receiving commercial product or through EAP

[4] Note, 7 subjects had a follow up week 108 visit, however only data on 6 are presented here based on footnote 2

Source: 初回申請時 CTD M5.3.5.3-2 ISS Table 1.4.20A.3 及び M5.3.5.2-1 APH-19 試験 総括報告書 Table 14.3.8.3.1

ALT 及び AST の上昇が肝脂肪増加の指標となる可能性が懸念されたことから、両者の相関を評価する解析を実施した。NMR 及び超音波検査から得られた肝脂肪測定値については、それぞれ個別に解析が実施された。NMR は、主に 11～17 歳の高年齢小児群で実施されたが、ピアソンの相関係数は ALT に対しては 0.30（95% CI：0.05, 0.52）、AST に対しては 0.18（95% CI：-0.09, 0.42）であった。超音波検査では、ALT 及び AST のいずれに対してもスピアマン順位相関係数は 0.19（95% CI：-0.06, 0.42）であった。この弱い相関は、成人を対象とした UP1002/AEGR-733-005 試験の結果と一致している。

5.1.4.6.3.2 心電図、心エコー検査及び肺機能検査

ECG、心エコー検査及び肺機能検査のデータを検討したところ、これらのパラメータに関して本剤投与による安全性上のシグナルは認められなかった。

5.2 2～4 歳の小児患者への臨床試験の安全性結果の外挿

5.2.1 2～4 歳の HoFH 小児患者における本剤の予想される安全性

2～4 歳の HoFH 小児患者における予想される安全性プロファイルは、5～17 歳の HoFH 小児患者において認められたものと類似すると考えられる。

2～4 歳の HoFH 小児対象集団における安全性についての詳細な評価は実施されており、その内容を M5.3.5.3-1 Extrapolation Methods and Analysis for Pediatric HoFH Patients Age 2 to 4 Years に記載する。

5 歳以上の参照集団と比較して疾患状態及び薬理学的特性が類似していることから、2～4 歳の対象集団への安全性の外挿は妥当と考えられる。さらに、安全性に影響を及ぼすような生理学的変化は 2 歳以降には大きく認められず、特に肝臓の成熟及び薬物代謝経路は、一般的に 2 歳頃までに機能的に安定するとされている（Chen, 2018, *Gastroenterology*）。

対象集団における HoFH 治療法は、参照集団においても同様であり、対象集団だけに特有の治療法は存在せず、むしろ、選択可能な治療法は限られている。そのため、本剤との薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。

サイズスケーリング及び成熟関数の両者を組み込んだ PopPK モデルを用いて、対象集団における PK プロファイルの予測を行った。さらに、肝毒性のリスクについて、3.1 項及び Figure 5 に前述のとおり、参照集団で検討を行った結果、年齢は肝毒性のリスク因子とはならないことが示唆された。

全体として、TEAE の発現率は、5～10 歳群と 11～17 歳群間で概ね同程度であり、わずかな例外を除いて差異は認められなかった。発熱及び咳嗽は、高年齢群と比較して低年齢群においてより高頻度で発現したが、これらの感染症及び上気道関連症状の高頻度の発現は、低年齢小児において一般的によく認められるものである。嘔吐についても、低年齢群においてより高頻度で認められた。軽度の TEAE 及び本剤の用量調節に至らなかった TEAE の発現率は、低年齢群において高い傾向が認められた一方、中等度の TEAE の発現率は低い傾向が認められた。

APH-19 試験で 5～17 歳の被験者を対象に測定した成長及び成熟の各パラメータは、評価対象となった多様な集団において正常範囲内であった。なお、体重が選択基準の下限（15 kg 超）、かつ WHO Growth Charts に基づき身長及び BMI が 10 パーセンタイル未満であった被験者の全例が、試験終了時までに体重の増加を示した。したがって、2～4 歳の対象集団において、成長又は成熟に対する臨床的に意義のある影響はないと考えられる。また、低年齢の小児においては、成長及び発達はより綿密にモニタリングされており、重要な点として、当該対象集団では保護者の世話の関与が大きく、食事管理を慎重に行うことが可能であるため、高脂肪や栄養補給が不十分な食事の潜在的リスクを低減することができる。

5.3 市販後データ

5.3.1 市販後データ

2024 年 7 月 31 日（PSUR 第 14 版のデータロックポイント）までのデータに基づき、安全性データベースのレビューが実施された。臨床試験症例を除外し（LOWER レジストリ試験からの症例は含

む）、本剤を疑義薬とする症例の 4,055 例が収載されていた。このうち、18 歳未満の患者は 156 例（3.8%）であり、2～4 歳の年齢層に該当する症例は 4 例含まれた（M2.7.4 Table 25 参照）（M5.3.5.3-1 Extrapolation Methods and Analysis for Pediatric HoFH Patients Age 2 to 4 Years, Table 10 参照）。156 例のうち 35 例が重篤と判断され、これらに対する本剤の処置（減量、変更なし等）を M2.7.4 Table 27 に示す。概要としては、12 例では用量変更は行われず、6 例では減量を行い、11 例では本剤投与が中止された。

本解析から得られた安全性プロファイルは、小児及び成人で概ね類似しており、発現事象は臨床試験で報告された内容と一致していた（M2.7.4 6 項）。

5.3.2 本邦における小児の使用実績

本剤の使用成績調査（全例調査）において 2025 年 9 月時点で調査票が回収された 18 歳未満の症例は 5 例であった。年齢は[redacted]歳が 2 例、[redacted]歳、1[redacted]歳及び 1[redacted]歳が各 1 例であり、本剤の平均 1 日投与量は、[redacted]歳の症例で 2.82 mg、[redacted]歳の症例で 9.48 及び 9.65 mg、1[redacted]歳の症例で 27.32 mg、1[redacted]歳の症例で 13.37 mg であった。いずれの症例も高コレステロール血症治療薬及びスタチンを併用していた。

有害事象は 3 例に 9 件認められ、このうち SAE は 2 例に 3 件（大動脈弁狭窄、誤嚥性肺炎、溺水）であった。いずれの SAE も本剤との因果関係はなく、転帰は回復であった。投与休薬に至った有害事象は 1 例に 1 件（低比重リポたん白増加［非重篤］）認められた。症状の悪化により本剤投与を 309 日目に休薬したが、転帰は未回復であった。

本剤との因果関係が否定できない有害事象は 2 例に 3 件（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、肝酵素上昇）認められ、いずれも既知の副作用であった。

以上の結果から、18 歳未満の患者における本剤の安全性に大きな懸念は認められなかった。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

本申請では、本剤の適応を 2 歳以上の HoFH 小児患者へ拡大するにあたり、海外 HoFH 小児患者を対象とした単群非盲検試験（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書）の 2 年間の全データを評価した。この全データセットは、5 歳以上の HoFH 小児患者における本剤の有効性及び安全性について、強固で一貫性した臨床エビデンスを提供し、成人及び小児での治療反応性の類似性を示した。さらに、海外の成人及び小児（5 歳以上）の HoFH 患者における本剤の過去の臨床試験から得られた臨床的有効性及び安全性データの外挿を裏付ける M5.3.5.3-1 Extrapolation Methods and Analysis for Pediatric HoFH Patients Age 2 to 4 Years を提出している。PIP（Decision number P/0374/2024）に基づき欧州医薬品庁（EMA）の小児委員会（PDCO）と合意した、APH-19 試験デザインから除外された 2～4 歳の患者における投与レジメンは、アロメトリックスケーリング法により裏付けられた。これらの知見を踏まえ、以下にロミタピドのベネフィット・リスクプロファイルについて総合的な評価を示す。

推奨される治療目標値を超える LDL-C 値を有する HoFH 小児患者では、ASCVD 及び早期死亡のリスクが高い。HoFH 小児患者では治療選択肢が限られており、またアクセスが制限されるため、LDL-C の治療目標値を達成できる患者は限られている。したがって、LDLR に依存しない承認治療薬の選択肢を増やす必要がある。

HoFH の小児患者、特に LDLR 機能が「negative/negative」又は「defective/negative」である小児患者は、LDLR 依存性の治療に対する反応性が低い、又は反応性がない。LDL-C は依然として高値であり、ASCVD 及び早期死亡のリスクが高まる。LDLR に依存しない治療法は、HoFH 患者に推奨される治療に不可欠である（Cuchel, 2023, *Eur Heart J*）。しかし、現在のところ、HoFH 小児患者には、脂質及びリポたん白値を現在の治療ガイダンスで推奨されている管理目標値まで低下させるための LDLR に依存しない治療選択肢が限られていると考えられる。近年、エヴキーザ（エビナクマブ）が適応追加（1.3.4.1.2.1 項）され、これらの患者にとって一歩前進となった。本邦では 2024 年 1 月に 5 歳以上の小児患者を対象として承認され、2024 年 5 月に生後 6 ヵ月以上 5 歳未満の小児患者も治療対象となった。しかし、エビナクマブが全ての HoFH 小児患者にとって利用可能な治療選択肢とはならない場合がある（1.3.4.1.2.1 項及び下記参照）。

海外小児を対象とした第 3 相 APH-19 試験の被験者のベースライン特性は、（a）HoFH の病態に関する理解を更に深め（小児患者が現在利用可能な LDLR 依存性の薬物療法及び LA に対する反応に限界があることが示された）、（b）HoFH 小児患者に対する LDLR に依存しない治療選択肢を増やす必要性を示すものであった。ベースラインの LDL-C 平均値は、5～10 歳では 538.5 mg/dL、11～17 歳では 346.5 mg/dL であった。診断からの平均期間が 60.4 ヵ月（約 5 年）であり、最大限の標準治療（下記参照）が実施されたにもかかわらず、この結果であった。遺伝学的に HoFH と確認された被験者は 93.0%であり、*LDLR* のバリアントは「negative/negative」が 58.1%、「defective/negative」が 7.0%であった。ベースライン時に心血管疾患を併発していた被験者の割合は全体で 65.1%と高く、11～17 歳で 73.9%及び 5～10 歳で 55.0%であった。

最大限の標準治療である LLT（被験者の 67.4%が 2 種類以上の薬物療法を、11.6%が 3 種類以上の薬物療法を受けており、LA を施行されていたのは 44.2%［週 1～2 回の高頻度は 32.6%］）を実施したにもかかわらず、APH-19 試験の被験者で EAS 臨床ガイダンスによる LDL-C の管理目標値を達成している者はいなかった。このガイダンス（Cuchel, 2014, *Eur Heart J*）では、HoFH の小児集団において LDL-C を 135 mg/dL（3.5 mmol/L）未満に低下させることを推奨している。APH-19 試験実施中に、本ガイダンスは改訂され（Cuchel, 2023, *Eur Heart J*）、LDL-C の管理目標値を 115 mg/dL

（3.0 mmol/L）未満に下げることが推奨された。さらに近年、ASCVD の小児患者（二次予防）における LDL-C 管理目標値を更に引き下げる（70 mg/dL［1.8 mmol/L］未満）させるよう推奨するガイダンスが公表された（Reijman, 2024, *Atherosclerosis*）。

ガイダンスが推奨している LDL-C の管理目標値が更に引き下げられたことに加え、APH-19 試験では標準治療の LLT（LA を含む）を受けていたにもかかわらず、ベースライン時にこの管理目標値を達成していた被験者がいなかったこと、APH-19 試験中に試験治療下外の死亡が 2 例認められたことから、これらは全て HoFH 小児集団に対するより効果的な治療法が早急に必要であることを示している。

本剤が HoFH 成人患者の治療薬として承認されて以降、LDLR に依存しない治療薬であるエヴキーザ（エビナクマブ）が開発され、HoFH の治療薬として承認されている。エヴキーザ（エビナクマブ）は当初、12 歳以上の HoFH 小児患者を対象として 2021 年に米国で認可され、その後 2023 年 3 月に米国で 5 歳以上の HoFH 小児患者に適応を拡大された。本邦では、2024 年 1 月に 5 歳以上の HoFH 患者への適応が承認された（エヴキーザ®医薬品インタビューフォーム, 2025 年 5 月）。エヴキーザ（エビナクマブ）は、月に 1 回 60 分以上かけて点滴静注される薬剤であり、医療環境（アナフィラキシー反応を引き起こす可能性がある場合に適切なケアを提供できる環境）が必要であり、医師等により投与される（エヴキーザ®添付文書, 2024 年 5 月）。HoFH 小児患者がより多くの医薬品、LDLR に依存しない治療選択肢を利用できるようになると、LDL-C を効果的に低下させ、長期的に維持する機会が増えると考えられる。1）一部の HoFH 小児患者にとって、エビナクマブは地理的に若しくはすぐにアクセスできない、又はその投与方法が物流の観点若しくは患者の受容性の観点から実用的でない場合がある。2）エビナクマブとは対照的に、本剤は 1 日 1 回経口投与する薬剤である。APH-19 試験では、本剤カプセルの服用は小児患者によく受け入れられ、2 年間の試験期間のうち複数の時点でカプセル剤の内容物を「振りかける」オプションを使用しなければならなかったのは 3 例のみであり、服薬拒否の問題は認められなかった。実生活では、患者及び保護者は、特に少量のすりおろしたリンゴ又はすりつぶしたバナナに振りかける治療オプションがあれば、毎日の経口投与がより簡単で実用的であり、移動時間や医療機関での滞在時間が患者の学業及び保護者の見えない労働時間に影響することを考慮すると、生活上の支障も少ないと考えられる。

さらに、小児の治療選択肢に本剤が加わることで、複数の LLT（本剤とエビナクマブの併用、及び LA）を必要とする患者が、国際的に推奨されている困難な LDL-C 管理目標値を達成する機会を得ることができる。このアプローチは以下のように文献／ガイダンスに反映されている。

- Cuchel et al（抜粋を和訳）：LLT 及びそのアクセスが進歩し続ければ、管理目標値の達成率は将来的に改善する可能性があると、委員会は考えている。（中略）薬理学的介入と LA の両方による LLT の併用が基本である。（中略）治療はできるだけ早く、理想的には診断時に開始すべきである。これらの推奨は、該当地域で薬剤の承認が得られている場合、幼少期からの遵守を確実にすることを目的として小児期／思春期にも適用される。（中略）幼少期から確実に使用し、LDL-C の累積曝露を減少させて転帰を改善するために、小児における新規治療法の迅速な承認過程が必要である（Cuchel, 2023, *Eur Heart J*）。

- Wiegman et al（抜粋を和訳）：5～11 歳の HoFH 小児患者におけるエビナクマブの使用に関する報告の中で、「本試験の 14 例の患者のうち 7 例で明らかであったように、アフェレシスは HoFH 患者において LDL-C 値を十分に低下させない可能性がある。試験組入れ前の定期的なアフェレシスにもかかわらず LDL-C 値は依然として 130 mg/dL 超であり、これも試

験期間を通して持続した。」と述べており、また「LDLR に依存せず LDL-C を低下させるロミタピドは、HoFH に対する確立された治療法であるが、その承認は HoFH 成人患者を対象とした試験のみに基づいている。」と述べている（Wiegman, 2024, *Circulation*）。

- Brunham and Hegele（抜粋を和訳）：APH-19 試験の Week 24 の結果を発表した際、「ロミタピドとエビナクマブの併用療法の価値はまだ明らかでないが、これらの治療法が利用可能になったことは、HoFH 小児患者にとって勝利である。」とコメントしている（Brunham and Hegele, 2024, *Lancet Diabetes Endocrinol*）。

本邦では 2～4 歳の HoFH 小児患者に対する LDLR に依存しない薬物療法としてエビナクマブがあるものの、投与経路、及び LDL-C 値の低下のために複数の薬剤が必要であることから、学会や患者会からの本剤の小児の用法・用量追加の要望がある。

APH-19 試験のベースライン時のデータでは、標準治療の LLT を最大限受けているにもかかわらず、43 例中、LDL-C の管理目標値を達成している被験者はいなかった。ベースラインの LDL-C 平均値（範囲）は、LLT の選択肢がやや多い 11～17 歳群の 346.472 mg/dL（152.34～619.03 mg/dL）よりも、低年齢の 5～10 歳群で 538.507 mg/dL（268.34～902.44 mg/dL）と顕著に（かつ致命的に）高かった。

本剤の臨床開発により、2～4 歳の極めて脆弱な HoFH 小児患者に対する推奨開始用量、用量漸増スキーム、年齢別の推奨最大用量を裏付ける頑健な PK/PD モデルを作成・検証している。開発された安全性及び有効性の PK/PD モデルにより年齢の影響はないことが示されており、異なる年齢群で良好なベネフィット・リスク比が得られる理想的な治療域内の本剤の曝露量に達する適切な投与が可能となった。したがって、成人への適応は小児にも拡大できると考えられる。

この PK/PD モデルに加えて、個別化された漸増投与へのアプローチ、及び Ben-Omran, 2019, *Adv Ther* の症例 7 から得られたこの年齢群における良好なベネフィット・リスクバランスの実臨床のエビデンスにより、2～4 歳の HoFH 小児患者に対する本剤のベネフィット・リスク評価は良好であることが裏付けられたと考えられる。

本剤は、5～17 歳の小児患者を対象とした第 3 相臨床試験において、LDL-C 及びその他の動脈硬化性のリポたん白質の迅速かつ統計学的に有意で臨床的に意義のある持続的な低下を示した。このことから、臨床試験に参加した小児被験者の多くが、以前は達成がほぼ不可能と考えられていた EAS 臨床ガイダンスの LDL-C 管理目標値を達成することができた。

本一変申請で提出している小児を対象とした APH-19 試験では、低脂肪食及び LLT の補助として本剤を 24 週間併用投与した HoFH 小児患者において、ASCVD 発症の重要なリスク因子である LDL-C 平均変化率が統計学的に有意かつ臨床的に意義のある大幅な低下を示した。LDL-C のベースラインから Week 24/LOCF までの平均変化率（95% CI）は、-53.9（-61.9, -46.0）%であった（p<0.0001）。

この低下は、本剤の成人に対する適応を支持した試験である UP1002/AEGR-733-005 試験の ITT 集団において、最も類似の時点で認められた LDL-C の低下（Week 26/LOCF のベースラインからの平均変化率：-40%）と一致している（ジャクスタピッド®添付文書, 2025 年 6 月）。このことは、低脂肪食及び LA を含む他の LLT の補助として使用する場合、小児患者に対する HoFH 治療薬としての本剤の有効性を示す説得力のある実質的なエビデンスとなる。

LDL-C のベースラインからの臨床的に意味のある変化は、投与開始後速やかに認められ、Week 12 から Week 104 までの時点で統計学的に有意であった。注目すべきことに、LDL-C 及び他の脂質バイオマーカーの減少は、初めの 24 週間の有効性評価期に続く 80 週間の安全性評価期でも維持されていた。80 週間の安全性評価期では、24 週間の有効性評価期よりも実臨床での治療シナリオを反映していると考えられる。なぜなら、安全性評価期では併用する LLT の変更が許可されており、有効性評価期終了時に LA を施行されていた被験者の 47.1%で LA の施行が頻度減少又は中止されたためである。

EAS の専門家による国際的なコンセンサスパネル（Cuchel, 2014, *Eur Heart J*）が推奨した「ambitious」な LDL-C 管理目標値は、APH-19 試験の被験者の多くで試験期間中に達成された。2014 年に発表された EAS 臨床ガイダンスの LDL-C 管理目標値を試験期間中のいずれかの時点で達成した被験者は、53.5%であった。探索的解析により、HoFH 小児患者の約半数（46.5%）において、更新された LDL-C 管理目標値（Cuchel, 2023, *Eur Heart J*）が達成されたという有力なエビデンスが得られており、実臨床の HoFH 小児患者において本剤投与により、現在推奨されている LDL-C 管理目標値を達成・維持し、その結果、長期的な ASCVD 発症リスク及び早期死亡リスクが大幅に低下すると考えられた。

本剤は、HoFH 小児患者及びその保護者に、目に見えて実感できるライフスタイル上のベネフィットをもたらすと考えられる。

HoFH 患者の治療では、著しい LDL-C 高値を低下させることが予防上のベネフィットとなる明確な目標であるが、本剤投与により、HoFH 患者自身及びその保護者にとって良い影響を持つ更なる臨床的な利点が示されている。

LA は、LDL-C 値を低下させる目的で多くの HoFH 小児患者に用いられている機械的で侵襲的な処置である。LA のリバウンド効果のため、多くの患者が最大週 2 回の頻度で LA を受けている。そのため、治療のために専門施設まで長距離を移動しなければならず、学業や保護者の生活に大きな支障をきたす可能性がある。APH-19 試験では、本剤投与により HoFH 小児患者の 47.1%で LA レジメン頻度の大幅な減少、又は完全に中止できる値まで LDL-C 値が低下した（又は全身健康状態が改善した）ことから、HoFH 小児患者及びその保護者の生活に大きな良い影響がみられたと考えられる。

また、APH-19 試験の被験者の大半で、ベースライン時に認められた黄色腫の退縮（88.9%）又は完全消失（48.1%）が報告された。これらの改善は患者の QOL（審美的な影響や手先の器用さの改善を含む）に直接的な影響を及ぼし、再び靴を履くことができるようになった例もみられた。

患者の日々の QOL に良い影響を及ぼすだけでなく、このような目に見えるベネフィットを実感できることにより、患者が慢性疾患の管理を積極的に行うようになり、ひいては長期的な治療コンプライアンスを促し、さらに良い健康結果をもたらすと考えられる。この仮説は、APH-19 試験が 2 年間継続し、被験者の 50%以上が青年（治療コンプライアンスに問題があることが既知の患者グループ）であったにもかかわらず、脱落率が非常に低かったという事実からも支持される。さらに、試験を完了した被験者の 77%（後の時点では追加で 12.8%）が、試験終了時点で EAP を通じて市販製品への移行を選択していた。

小児患者における本剤の安全性及び忍容性プロファイルは、作用機序、非臨床試験の所見、HoFH 成人患者を対象とした臨床試験及び10 年以上にわたる市販後の投与経験に基づく予測と一致していた。

成人を対象とした臨床試験及び 10 年以上にわたる市販後の投与経験（LOWER レジストリを含む）と比較して、小児における新たな安全性シグナルは認められていない。

本剤曝露に関連した肝アミノトランスフェラーゼ増加は、経過観察、投与量の調節又は中断によって管理可能であった。

小児を対象とした試験における用量調節又は投与中断は、成人に対する本剤の添付文書の推奨事項に従った（ジャクスタピッド®添付文書, 2025 年 6 月）。因果関係が否定できない肝機能系の事象は被験者の約 3 分の 1 で認められたが、1 例を除いて非重篤であり、ほとんどは用量調節又は投与中断で管理可能で、その他では治験薬の処置を必要としなかった。独立した DSMB により、全ての安全性データがレビューされた。DSMB、治験責任医師又は患者／保護者は、アミノトランスフェラーゼ増加が認められた小児患者が試験を中止する必要はないと判断し、ほぼ 90%の被験者が試験完了後も本剤投与を継続した。

肝機能系の事象は小児の方が多く報告されたが、HoFH 成人患者ではより高度の ALT/AST 値増加が報告された。

Hy’s law 症例や高度の肝機能障害（高ビリルビン血症など）は認められなかったことから、本剤投与による肝臓への影響は主に無症状で可逆的であることが示された。

肝アミノトランスフェラーゼの管理に関する現行のジャクスタピット添付文書の記述は、小児集団にとっても適切と考える。

肝脂肪の蓄積は投与開始6 ヵ月以内にみられ、その後持続した。投与中止後、肝脂肪の蓄積は回復し可逆的と考えられる。

成人のデータと一致して、ALT/AST 値と肝脂肪蓄積との間には弱い相関しか認められなかった。蓄積は本剤の作用機序によると思われるが、投与開始後 6 ヵ月以内にプラトーとなる。蓄積量の絶対増加量は、成人で認められる増加量よりも小さいと考えられる。この肝脂肪蓄積は、成人に対する本剤使用の承認当初、特に臨床試験の被験者数が限られていたことから懸念されていた。10 年以上前の製造販売承認取得以来、LOWER レジストリでは 230 例以上の患者が認められており、長期にわたる肝毒性及び腫瘍は認められていない。

APH-19 試験が終了した時点で被験者の大半が本剤投与を継続していたため、蓄積の可逆性に関するデータは 7 例と限られているが、本剤の投与中止後 1 ヵ月以内にベースライン値まで急速に回復することが示されており、これは成人のデータとも一致している。

本剤投与に関連して胃腸症状は多く認められたが、ほとんどは経過観察で管理可能であった。

因果関係が否定できない胃腸障害の発現率は、小児（55.8%）で成人（86%）よりも低く、重篤な TEAE として報告された消化器系の TEAE はなかった。下痢、悪心及び嘔吐の発現率は、成人（それぞれ 80.0%、57.1%及び 31.4%）に比べ、小児（それぞれ 39.5%、7.0%及び 16.3%）で顕著に低かった。消化器系の TEAE の重症度は、小児では軽度又は中等度であったが、成人では高度の TEAE

が多くみられた。本試験の安全性評価期では、消化器系の TEAE の発現率は低下し、そのうち投与中断又は減量に至った事象は 23.7%（14 例）であった。

本剤が成長と成熟に影響を及ぼすというエビデンスはない。

小児患者の成長及び発達は、小児集団において評価すべき重要な分野であった。身体所見及び臨床検査値の両方を用いた。本試験では、本剤投与に関連すると考えられる臨床的に重要なホルモン高値は認められず、特にエストラジオール及びテストステロンの増加は、予想される発育の範囲内であった。

タナー分類 2 以上の被験者では、性成熟において、小児集団全体で予想されるものと比較して不都合な変化は認められなかった。

体重、BMI 及び身長の変化を総合的に分析した結果、問題は認められなかったが、ベースラインのデータが不均一であったため、個人レベルでも追跡調査を行った。WHO Growth Charts に基づき 5～19 歳の男女の身長及び BMI の 10 パーセンタイル未満である小児、特に体重が 15 kg 付近の小児を（通常の実臨床における予測どおりに）モニターし、予想される成長パターンからの逸脱を特定し、カロリー摂取量を増やすなど、タイムリーな介入を行った。本剤の添付文書（案）（M1.8.1 参照）では、初回承認時より、重要な基本的注意に「8.5 本剤投与による胃腸障害を低減するため、本剤服用中は低脂肪食（脂肪由来のカロリーが摂取カロリーの 20%未満）を摂取するよう指導すること。」と注意喚起しているが、小児においても必要な注意喚起と考えた。

ビタミン E 及び必須脂肪酸の栄養補助食品が欠乏症を防ぐ。

本剤がこれらの脂溶性分子に及ぼす影響を打ち消すためには、成人・小児ともに必須脂肪酸及びビタミン E の毎日の補充が必要である。詳細は、本剤の添付文書（案）設定根拠（M1.8.2 参照）に記載されている。この補給が被験者やその保護者に負担となるというエビデンスは認められなかった。

以上より、小児患者の用法・用量追加が適切と考えられる。

6.1 結論

HoFH は、LDLR 機能の重大な欠陥に起因する、非常に稀な進行性かつ管理が困難な遺伝性代謝疾患であり、治療開始が遅れたり不十分な場合には、死亡率が高くなる。LDL-C のベースライン値が高いこと、LDLR 機能が「negative/negative」又は「defective/negative」である割合が高いこと、早発性 CVD の有病率が高いこと、APH-19 試験に参加した小児患者では、ベースライン時に LA を含む最大限の LLT を受けていたにもかかわらず、EAS 臨床ガイダンスによる LDL-C の管理目標値を達成している患者がいなかったことから、生命を脅かす HoFH という疾患において、更なる薬物治療の選択肢が緊急に必要であることが示された。

APH-19 試験では、5～17 歳の HoFH 小児被験者において、低脂肪食及び LLT（LA を含む）の補助として本剤を投与したとき、統計学的に有意で臨床的に意味のある LDL-C の低下を惹起すことが示され、感度分析、補足的解析、サブグループ解析のいずれでも確認された。この結果は、HoFH 成人患者で報告されたものと一致していた。

5〜17 歳の小児被験者に本剤を投与したところ、成人患者と比較して新たな安全性シグナルは認められなかった。最も多く報告された副作用は、軽度から中等度の一過性の胃腸障害又は肝機能異常であり、通常、投与開始後 6 ヵ月間に発現し、治験薬の減量・投与中段又は経過観察により消失した。肝脂肪蓄積は軽度であり、成人で公表されている結果と一致していた。本剤投与により、小児患者の成長及び発達に悪影響は認められなかった。

5〜17 歳の HoFH 小児患者を対象とした APH-19 試験において、年齢群別に忍容性及び有効性が認められる用量範囲を正確に予測した PK/PD 解析の結果、2〜4 歳の患者を含む全ての年齢層において、目標曝露量とそれに対応する臨床用量が LDL-C の一貫した臨床的に意味のある低下をもたらすのに適切であることが示された。2〜4 歳の小児における安全性のプロファイルは、同程度の曝露を受けた 5 歳以上の小児と同様であると考えられ、これは 2〜4 歳の小児における本剤の適応外使用に関する実臨床のエビデンス／コンパッショネート使用によっても裏付けられている。さらに、低脂肪食は保護者の関与が大きいため、低年齢小児ではより綿密な管理が可能であり、高脂肪食や栄養が不足している食事に伴う潜在的なリスクを下げることができる。

結論として、APH-19 試験及び M5.3.5.3-1 Extrapolation Methods and Analysis for Pediatric HoFH Patients Age 2 to 4 Years より、この HoFH の小児患者集団において、本剤のベネフィットが既知の安全性イベントのリスクを上回ることを裏付けるエビデンスが示された。添付文書の注意事項に従って安全性及び忍容性をモニタリングすることで、リスク・ベネフィット比がさらに最適化され、意義のある持続可能で長期的な治療効果が期待できる。

HoFH 小児患者に対する本剤の導入は、医療現場で投与する必要がなく、LDLR に依存しない簡便で経口投与可能な治療選択肢の提供を可能とする。LA を含む標準治療の LLT に本剤を併用することで、APH-19 試験の被験者の約半数で LA の頻度減少又は中止、初めて LDL-C の管理目標値へ到達、及び／又は黄色腫が縮小若しくは消失がみられた。

したがって、本剤は HoFH 小児患者集団に対して単独又は承認されている他の LDLR に依存しない LLT との併用で用いることで、治療選択肢を増やすことが可能である。医師は、患者やその家族のアクセス、実現可能性及び QOL を考慮しながら、個々の患者の医療上の必要性に基づいて、LDL-C の管理目標値を達成するための治療レジメンを調整することができるようになる。

以上のとおり、本剤の服用により LDL-C の管理目標値が持続的に達成され、HoFH 小児患者の長期的な転帰を改善できることが期待される。

7. 参考文献

1. Back, H.-m. et al. (2019). "Application of Size and Maturation Functions to Population Pharmacokinetic Modeling of Pediatric Patients". Pharmaceutics. **11**(6), 259.

2. Ben-Omran T., et al. (2019). “Real-World Outcomes with Lomitapide Use in Pediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia.” Adv Ther. **36**(7):1786-1811. Erratum in: Adv Ther. 2024 **41**(4):1765-1769.

3. Berberich AJ, Hegele RA. (2019). “The complex molecular genetics of familial hypercholesterolemia.” Nat Rev Cardiol. **16**(1):9-20.

4. Blom D.J., et al. (2022). “A Case Series Assessing the Effects of Lomitapide on Carotid Intima-Media Thickness in Adult Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia in a Real-World Setting.” Adv Ther. **39**(4):1857-1870.

5. Bramlage, C.P., et al. (2010). "Low-Density Lipoprotein Apheresis Decreases Ferritin, Transferrin and Vitamin B12, Which May Cause Anemia in Serially Treated Patients". Ther Apher Dial. **14**(2): 136-142.

6. Brunham L.R. and Hegele R.A., (2024). “Lomitapide for the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia in children.” Lancet Diabetes Endocrinol. **12**(12):866-867.

7. Chacra A.P.M., et al. (2019). Case report: The efficacy and safety of lomitapide in a homozygous familial hypercholesterolemic child. J Clin Lipidol. **13**(3):397-401.

8. Chen, C., et al. (2018). “Biotechnology Challenges to *In Vitro* Maturation of Hepatic Stem Cells.” Gastroenterology. **154**(5):1258-1272. https://doi.org/https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.01.066

9. Cicero A.F.G., et al. (2023). “Short-term evolocumab-induced tendon xanthomas regression in an elderly patient with homozygous familial hypercholesterolemia.” Intern Emerg Med. **18**(1): 307-310.

10. Consensus Statement “Expert Statement on Diagnosis & Management of Pediatric Homozygous Familial Hypercholesterolemia, with Specific Focus on the Role of Lomitapide”. Dated 2nd December 2024.

11. Cuchel, M., et al. (2013). “Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study”. Lancet. **381**(9860): 40-46.

12. Cuchel, M., (2014). "Homozygous familial hypercholesterolemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolemia of the European Atherosclerosis Society". Eur Heart J. **35**(32): 2146-57.

13. Cuchel, M., et al. (2023). "Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolemia: new treatments and clinical guidance". European Heart Journal. **44**(25): 2277–2291.

14. Cuchel M. et al. (2023). “Contemporary Homozygous Familial Hypercholesterolemia in the United States: Insights From the CASCADE FH Registry.” J Am Heart Assoc. **12**(9):e029175. Erratum in: J Am Heart Assoc. 2023 **12**(11):e027706.

15. D'Erasmo L. et al. (2020). “Autosomal recessive hypercholesterolemia: update for 2020.” Curr Opin Lipidol. **31**(2):56-61.

16. Galicia-Garcia U, et al. (2020). “Mutation type classification and pathogenicity assignment of sixteen missense variants located in the EGF-precursor homology domain of the LDLR.” Sci Rep. **10**(1): 1727.

17. Giammanco, A., et al. (2020) "Therapeutic options for homozygous familial hypercholesterolemia: the role of Lomitapide". Curr Med Chem. **27**(23): 3773-3783.

18. Gidding, S.S. et al. (2015) The agenda for familial hypercholesterolemia, Circulation. **132**(22), pp. 2167–2192.

19. Græsdal A, Bogsrud MP, et al. (2012). Apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia: the results of a follow-up of all Norwegian patients with homozygous familial hypercholesterolemia. J Clin Lipidol. Jul-Aug;**6**(4):331-9.

20. Grundy S, et al. (2019). “AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines.” JACC. **73**(24):e285-e350.

21. Harada-Shiba M. et al. (2003). Clinical features and genetic analysis of autosomal recessive hypercholesterolemia. J Clin Endocrinol Metab, **88**:2541-2547.

22. Hori M. et al. (2019). Impact of LDLR and PCSK9 pathogenic variants in Japanese heterozygous familial hypercholesterolemia patients. Atherosclerosis, **289**:101-108.

23. Hori M. et al. (2020). The first Japanese cases of familial hypercholesterolemia due to a known pathogenic APOB gene variant, c.10580 G＞A: p.(Arg3527Gln). J Clin Lipidol, **14**:482-486.

24. Julius U., (2016). “Lipoprotein apheresis in the management of severe hypercholesterolemia and of elevation of lipoprotein(a): current perspectives and patient selection.” Med Devices (Auckl). **13**;9:349-360.

25. Kayikcioglu M., (et al). (2019). “Clinical management, psychosocial characteristics, and quality of life in patients with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing LDL-apheresis in Turkey: Results of a nationwide survey (A-HIT1 registry).” J Clin Lipidol. **13**(3): 455-467.

26. Kayikcioglu M. (2021). “LDL Apheresis and Lp (a) Apheresis: A Clinician's Perspective.” Curr Atheroscler Rep. **23**(4):15.

27. Klaus, G., et al. (2018). "Multimodal lipid-lowering treatment in pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia-target attainment requires further increase of intensity". Pediatr Nephrol. **33**(7): 1199-208.

28. Kolovou, G., A. Tsoutsinos, I. Mastorakou, S. Mavrogeni and G. Hatzigeorgiou (2019). "Xanthomas regression in an 8-year-old boy treated with lomitapide." JACC: Case Reports. **1**(3): 414-416.

29. Kroon AA, van't Hof MA, et al. (2000). The rebound of lipoproteins after LDL-apheresis. Kinetics and estimation of mean lipoprotein levels. Atherosclerosis. **152**(2):519-26.

30. Liao J.K., and Laufs U., (2005). “Pleiotropic effects of statins.” Annu Rev Pharmacol Toxicol. **45**:89-118.

31. Lischka, J., et al. (2022). “Vascular access for lipid apheresis: a challenge in young children with homozygous familial hypercholesterolemia.” BMC Pediatr. **22**(1), 131.

32. Lopez-Santamaria, M., L. Migliazza, et al. (2000). "Liver transplantation in patients with homozygotic familial hypercholesterolemia previously treated by end-to-side portocaval shunt and ileal bypass." Journal of pediatric surgery. **35**(4): 630-633.

33. Luirink, I.K., et al. (2019). "Efficacy and safety of lipoprotein apheresis in children with homozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review". J Clin Lipidol. **13**(1): 31-9.

34. Luirink I.K., et al, (2020). “Practice of lipoprotein apheresis and short-term efficacy in children with homozygous familial hypercholesterolemia: Data from an international registry.” Atherosclerosis. **299**:24-31.

35. Mabuchi H, (2017). Half a Century Tales of Familial Hypercholesterolemia (FH) in Japan. J Atheroscler Thromb, **24**:189-207.

36. Mata N., et al. (2012). “Quality of life in a cohort of familial hypercholesterolemia patients from the south of Europe.” Eur J Public Health. **24**(2): 221-5.

37. McErlean S, Mbakaya B et al. (2023). Familial hypercholesterolemia. BMJ. **382**:e073280. Erratum in: BMJ. 382:p1945.

38. Noguchi T, Katsuda S, Kawashiri MA, Tada H, Nohara A, Inazu A, Yamagishi M, Kobayashi J and Mabuchi H. The E32K variant of PCSK9 exacerbates the phenotype of familial hypercholesterolaemia by increasing PCSK9 function and concentration in the circulation. Atherosclerosis. 210: 166-172

39. Nohara A, et al. (2021). Homozygous Familial Hypercholesterolemia. J Atheroscler Thromb, **28**:665-678.

40. Nordestgaard BG, et al. (2013). Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. *European Heart Journal*, **34**;3478–3490.

41. Oesterle A., et al. (2017). “Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System.” Circ Res. **120**(1): 229-243. Erratum in: Circ Res. 2018 123(8):e20.

42. Reijman M.D., et al. (2024). “Clinical practice recommendations on lipoprotein apheresis for children with homozygous familial hypercholesterolemia: an expert consensus statement from ERKNet and ESPN.” Atherosclerosis. **392**:117525.

43. Reijman M.D., et al. (2024). “Homozygous Familial Hypercholesterolemia International Clinical Collaborators (HICC); Children with Homozygous Hypercholesterolemia on Lipoprotein Apheresis: an International Registry (CHAIN) consortia. Cardiovascular outcomes in patients with homozygous familial hypercholesterolemia on lipoprotein apheresis initiated during childhood: long-term follow-up of an international cohort from two registries”. Lancet Child Adolesc Health. **8**(7):491-499.

44. Samant T.S., et al. (2015). Quantitative clinical pharmacology for size and age scaling in pediatric drug development: A systematic review. J Clin Pharmacol. 2015 Nov;55(11):1207-17.

45. Schmidt, H. H., U. J. Tietge, et al. (2008). "Liver transplantation in a subject with familial hypercholesterolemia carrying the homozygous p.W577R LDL-receptor gene mutation." Clinical transplantation. **22**(2): 180-184.

46. Tada H, et al. (2012). Altered metabolism of low-density lipoprotein and very-low-density lipoprotein remnant in autosomal recessive hypercholesterolemia: results from stable isotope kinetic study in vivo. Circ Cardiovasc Genet, **5**:35-41.

47. Tada H, et al. (2017). Impact of clinical signs and genetic diagnosis of familial hypercholesterolaemia on the prevalence of coronary artery disease in patients with severe hypercholesterolaemia. Eur Heart J, **38**:1573-1579.

48. Taddeo D., et al. (2008). “Adherence to treatment in adolescents.” Paediatr Child Health. **13**(1):19-24.

49. Thompsen J., and Thompson P.D. (2006). “A systematic review of LDL apheresis in the treatment of cardiovascular disease.” Atherosclerosis. **189**(1):31-8.

50. Thompson, G. R., M. Barbir, et al. (2010). "Efficacy criteria and cholesterol targets for LDL apheresis." Atherosclerosis. **208**(2): 317-321.

51. Thompson GR. (2015). Managing homozygous familial hypercholesterolemia from cradle to grave. Atheroscler. Suppl. 18:16-20.

52. Thompson, G. R., et al (2018). "Survival in homozygous familial hypercholesterolemia is determined by the on-treatment level of serum cholesterol." Eur Heart J. 39(14): 1162-1168.

53. Tromp. T.R., et al. (2022). "Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolemia: retrospective cohort study." Lancet. **399**(10326): 719-28.

54. Wang C.Y., et al, (2008). “Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results.” Trends Mol Med. **14**(1):37-44.

55. Wiegman A., et al, (2024). “Evinacumab for Pediatric Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia.” Circulation. **149**(5):343-353.

56. 日本小児科学会 日本動脈硬化学会（編）：小児家族性高コレステロール血症診療ガイドライン フォーカスアップデート 2025. https://www.j-athero.org/jp/wp-content/uploads/publications/pdf/FH_G_P2025.pdf Accessed August 2025

57. 厚生労働省（2023）、令和５度末　特定医療費（指定難病）受給者証所持者数、年齢階級・対象疾患別、https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/2025/07/2023koufu_age.pdf Accessed August 2025

58. エヴキーザ®医薬品インタビューフォーム, 2025 年 5 月

59. エヴキーザ®添付文書, 2024 年 5 月

60. ジャクスタピッド®添付文書, 2025 年 6 月

61. 山下静也, 他．(2018)。家族性高コレステロール血症ホモ接合体に対する診断と新規治療薬ロミタピドによる治療．診療と新薬．**55**(1):51-58.

62. 川尻剛照 (2017). 家族性高コレステロール血症の心血管合併症と新しい治療. 総合健診. **44**(6):846-853.