Table of Contents

略号一覧 2
1.　背景及び概要 3
1.1　バイオアベイラビリティ 3
1.2　製剤処方及び製造工程の開発経緯 4
1.2.1　非臨床試験、臨床試験及び安定性試験で用いた本薬 4
1.2.2　本薬バッチ間の比較 4
1.2.3　粒子径 5
1.2.4　結晶多形 5
1.3　製剤処方及び製造工程 6
1.3.1　2 mg カプセル剤の処方 6
1.4　臨床試験の生体試料中薬物濃度の分析法の概略 6
2.　試験結果の概要 11
2.1　健康被験者を対象とした 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もの及び 20 mg カプセル剤の単回経口投与を比較する第 1 相非盲検無作為化クロスオーバー試験（AEGR-733-032） 11
3.　全試験結果の比較と解析 13
3.1　本薬及び本剤の溶出試験の概要 13
4.　付録 14

List of Table

Table 1:　本薬バッチと使用した試験 4
Table 2:　本薬の結晶多形及び粒度分布 5
Table 3:　臨床試験の生体試料中薬物濃度の分析法（LC/MS/MS）の概略 7
Table 4:　本剤の臨床プログラムで使用された原薬及び製品ロット 14
Table 5:　溶出プロファイルのデータベース 17

略号一覧

略称・称号	省略していない表現又は定義	
Aegerion 社	Aegerion Pharmaceuticals, Inc.	-
Amryt 社	Amryt Pharmaceuticals DAC	-
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the concentration-time curve of the analyte in the sampled matrix from zero (predose) extrapolated to infinite time	0 から無限時間までの血中濃度曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	area under the concentration-time curve of the analyte in the sampled matrix from zero (predose) to time 't'	0 から t 時間までの血中濃度曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BE	bioequivalence	生物学的同等性
BMS 社	Bristol-Myers Squibb	-
C_{max}	maximum concentration	最高血漿中濃度
HoFH	Homozygous familial hypercholesterolemia	ホモ接合体家族性高コレステロール血症
M1	metabolite 1	代謝物 1
M3	metabolite 3	代謝物 3
PK	pharmacokinetics	薬物動態
TEAE	Treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
UPENN	The University of Pennsylvania	ペンシルベニア大学
小児	-	本申請では 18 歳未満の患者を指す。

1.　背景及び概要

ロミタピドメシル酸塩（以下、本剤）は、ミクロソームトリグリセリド転送たん白質（MTP）活性の強力な阻害剤である。Bristol-Myers Squibb（BMS 社）は、1990 年代の中頃に本剤の臨床試験を開始した後、2002 年にペンシルベニア大学（UPENN）へ本剤を譲渡し、UPENN の Daniel Rader 医師が本剤の開発を再開した。2006 年に Aegerion Pharmaceuticals, Inc.（Aegerion 社）は、UPENN からライセンスを供与され、2007 年 4 月に本剤が譲渡された。Aegerion 社は、本剤の開発を完了し、2012 年 12 月に米国でホモ接合体家族性高コレステロール血症（HoFH）の治療薬として最初の承認を取得し、2013 年 7 月には欧州での承認を取得した。2016 年 12 月に Amryt Pharmaceuticals DAC（Amryt 社）は、Aegerion 社から EU を含む複数の地域における本剤の販売権を取得し、その後、2019 年に Aegerion 社を買収した。2023 年 4 月に Amryt 社は、Chiesi Farmaceutici S.p.A.に買収された。

日本では、Aegerion Pharmaceuticals 株式会社（Aegerion K.K.）が 2016 年 9 月に成人に対する HoFH を効能・効果として承認を取得し、2019 年 5 月に、レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社へ製造販売承認が承継された。初回申請時の非臨床及び臨床開発中に BMS 社から Aegerion 社に移管された。本剤の原薬（以下、本薬）の化学合成法に変更はなく、処方及び製造工程も、当初の BMS 社の工程から実質的な変更はない。

BMS 社及び Aegerion 社の本薬バッチは、同じ製造工程で製造されているが、特定の物理的性質に差異があることが指摘されている。具体的には、2 種類の結晶多形（Form I 及び Form II）が現在までに BMS 社及び Aegerion 社にて製造されたバッチで確認されている。さらに、粒度分布はバッチによってばらつきがある。特に胃内の pH では、本剤は高い透過性及び溶解性を示すため、結晶多形及び粒度分布の違いは、ヒトにおける本剤の *in vivo* での機能には影響しないと考えられる。

個々の添加剤の分量には変更があったが、オリジナルの BMS 社の処方及び基本的な製造工程で使用した添加剤から種類の変更はない。

本申請は、2 歳以上の小児への適応拡大を目的としており、小児患者への投与に対応するため、新たに 2 mg カプセル剤を開発した。2 mg カプセル剤は、他の用量の製剤と同じ製造工程で製造し、表示量を保証するために、定量組成でカプセル充填量を 200 mg に調整した。

1.1　バイオアベイラビリティ

2 mg カプセル剤と 5、10、及び 20 mg カプセル剤の生物学的同等性（BE）は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日付医薬審 64 号、令和 2 年 3 月 19 日付薬生薬審発 0319-1 号一部改正）（以下、含量違い BE ガイドライン）に従い、溶出試験を実施した。そのため、本申請ではバイオアベイラビリティ（BA）試験は実施していない。

本資料では、本申請に用いた本薬のバッチ間の物理的差異について記載した。また、本剤の製造工程に至る製剤開発を要約し、さらに、本剤の臨床試験で使用された生物学的分析法の概略を示した。

1.2　製剤処方及び製造工程の開発経緯

1.2.1　非臨床試験、臨床試験及び安定性試験で用いた本薬

本薬の製造元、バッチサイズ及び使用した試験を Table 1 に示した。5、10 及び 20 mg カプセル剤の開発は、BMS 社及び Aptuit 社で製造した本薬を用いた。その後、本薬の製造は Ash Stevens 社に移管され、市販製剤に使用する本薬を製造している。小児を対象とした第 3 相試験には、Ash Stevens 社（現：PPL Pharma Solutions Riverview LCC）で製造した本薬を用いた。

Table 1:　本薬バッチと使用した試験

Batch No.	Manufacturer	Year of Manufacture	Nominal Batch Size	Use
R005A	BMS	1996	750 g	Nonclinical, Phase 1
N009A	BMS	1996	4 kg	Phase 1 & 2
N010A	BMS	1996	4 kg	Phase 2
1713-1713-07-001	Aptuit	2007	15 kg	Phase 1, Phase 3, primary stability
1713-1713-11-001H	Aptuit	2011	7.5 kg	Primary stability
1713-1713-11-002H	Aptuit	2011	15 kg	Primary stability, bioequivalence study
150075	Ash Stevens	2015	15 kg	Commercial, Pediatric phase 3 study
170101	Ash Stevens	2017	15 kg	Commercial, Pediatric phase 3 study
190218	Ash Stevens	2019	15 kg	Commercial, Pediatric phase 3 study

1.2.2　本薬バッチ間の比較

BMS 社及び Aegerion 社における本薬バッチの特性評価及びバッチ分析は、初回申請時 CTD M3.2.S.3.1 項及び M3.2.S.4.4 項を参照。個々の臨床試験における本薬及び本薬を使用した製剤ロットについて Table 4 に示した。

BMS 社及び Aptuit 社のバッチは、化学合成法に違いはなく、本薬の特性評価より化学構造及び不純物プロファイルの完全性が確認されている（初回申請時 CTD M3.2.S.3.1 項及び M3.2.S.3.2 項を参照）が、開発プログラム全体で用いた本薬バッチの物理的特性、特に結晶多形及び粒度分布は、差異が認められている。Ash Stevens 社での製造分を含む本薬の結晶多形及び粒度分布を Table 2 に示した。詳細は、初回申請時 CTD M3.2.S.3.1 項を参照。

Table 2: 本薬の結晶多形及び粒度分布

Batch No.	Source	Polymorphs	Particle Size				
		XRPD Patterns[1]	Laser Diffraction[1]			Optical Microscopy	
		% Form II	D_{10} (µm)	D_{50} (µm)	D_{90} (µm)	Mean Particle Size	<95% Particle Size
[redacted]							

ND: not done
[1] Test performed in 2011-2012
[2] Not observable at release

1.2.3 粒子径

5、10 及び 20 mg カプセル剤の 初回申請時の検討の結果、粒子径は本剤の BA や安定性に重要な影響を及ぼさないことが示された（初回申請時 CTD M2.7.1 1.1.1.1 項を参照）。

粒度分布の管理は、当初は原薬の出荷試験として設定されたが、現在は工程管理試験のみで管理している。2 mg カプセル剤向けでも同様に管理する。

1.2.4 結晶多形

5、10 及び 20 mg カプセル剤の初回申請時の検討の結果、Form I 及び Form II の溶解度及び溶出速度の差は、本剤の安全性、機能及び有効性に影響を及ぼさないと考えられる（初回申請時 CTD M2.7.1 1.1.1.2 項を参照）。前述のように、本剤は近位小腸に到達するまでに完全に溶解し、膜透過性が高いため速やかに吸収されると予測される。したがって、本薬の結晶多形の規格として、本薬が Form I 及び Form II で構成され（Form II 含有量が 20%以下）、他の結晶多形又は類似結晶多形を含まないことを確認することとしている。2 mg カプセル剤向けでも同様に管理する。

規格値の範囲内で 2 種類の結晶多形を含む本薬の物理的性質の差は、製剤の安全性、機能及び有効性に重要な影響を及ぼさないと考えられる。

1.3　製剤処方及び製造工程

本剤は、ロミタピドメシル酸塩（有効成分）、乳糖水和物（賦形剤）、結晶セルロース（賦形剤）、部分アルファー化デンプン（結合剤）、デンプングリコール酸ナトリウム（崩壊剤）、軽質無水ケイ酸（流動化剤）及びステアリン酸マグネシウム（滑沢剤）からなる。本剤の製造工程は、調合、湿式造粒、乾燥、最終調合及びカプセル充填（硬ゼラチンカプセル）である（M2.3.P.2.3 項を参照）。本製品の開発中、製造工程に大きな変更はなかった。

1.3.1　2 mg カプセル剤の処方

小児への適応に対応するために、追加の含量規格として 2 mg カプセル剤を開発した。2 mg カプセル剤の処方は、乳糖水和物（賦形剤）の量を調整して有効成分の含量を低くしていることを除き、10 mg カプセル剤と同様の組成比である（処方は M2.3.P.1 項を参照）。また、市販予定の 2 mg カプセル剤では、臨床試験製剤で使用したカプセル剤皮から着色剤を変更したため、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（令和 2 年 3 月 19 日付け薬生薬審発 0319 第 1 号、別紙 3）（以下、処方変更 BE ガイドライン）に従い、比較溶出試験を実施した（M2.3.P.2.2.1 項を参照）。

1.4　臨床試験の生体試料中薬物濃度の分析法の概略

臨床試験の生体試料中薬物濃度の分析法（液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析［LC/MS/MS］法）の概略を Table 3 に示す。

ロミタピド並びにその血漿中代謝物である metabolite 1（M1）及び metabolite 3（M3）の測定とその他分析対象物質の生体試料中濃度の分析法は、HoFH 成人患者を対象とした初回申請時 CTD M2.7.1 1.3.1 項及び 1.3.2 項を参照。

Table 3:　臨床試験の生体試料中薬物濃度の分析法（LC/MS/MS）の概略

Validation Report No.	Study No.	Matrix	Compound	Linear Dynamic Range of Assay (ng/mL)	Assay Characteristics				Comments
					Accuracy	Precision	LLQ (ng/mL)	Selectivity	
[redacted]									

Validation Report No.	Study No.	Matrix	Compound	Linear Dynamic Range of Assay (ng/mL)	Assay Characteristics				Comments
					Accuracy	Precision	LLQ (ng/mL)	Selectivity	
[redacted]									

Validation Report No.	Study No.	Matrix	Compound	Linear Dynamic Range of Assay (ng/mL)	Assay Characteristics				Comments
					Accuracy	Precision	LLQ (ng/mL)	Selectivity	
[redacted]									

Validation Report No.	Study No.	Matrix	Compound	Linear Dynamic Range of Assay (ng/mL)	Assay Characteristics				Comments
					Accuracy	Precision	LLQ (ng/mL)	Selectivity	
[redacted]									

2. 試験結果の概要

2.1 健康被験者を対象とした 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もの及び 20 mg カプセル剤の単回経口投与を比較する第 1 相非盲検無作為化クロスオーバー試験（AEGR-733-032）

本試験は、単一施設、非盲検、無作為化及び 3 期クロスオーバー試験である。本剤の単回経口投与を 3 回行い、各投与の間には、少なくとも 14 日間の休薬期間を設けた。1 期の Day -1（入院日）に、被験者は 3 つの投与順序のいずれかに無作為化された。各期の Day 1 に、一晩絶食後、各被験者は治療順序に従って、すりおろしたリンゴに振りかけた 20 mg カプセル剤の内容物（A）、すりつぶしたバナナに振りかけた 20 mg カプセル剤の内容物（B）又は 20 mg カプセル剤の単回経口投与（C）のいずれかを投与された。各投与前には、投与前採血を行った。各投与後、単回経口投与の PK を測定するため、投与後 168 時間まで、あらかじめ規定した時間に採血した。被験者は、最後の PK 採血及び試験終了時の安全性に関する評価が完了した後、退院した。

本試験の主な目的は、健康被験者において、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て投与した場合及び 20 mg カプセル剤のまま単回経口投与した場合の相対的 BA を比較することであった。

副次目的は、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場合の嗜好性を調査し、さらに健常被験者における 20 mg 用量の安全性と忍容性を評価することであった。

本試験より以下の結論が得られた。

- 20 mg カプセル剤の内容物をすりおろしたリンゴやすりつぶしたバナナに振りかけて投与した場合、ロピタミド並びにその代謝物 M1 及び M3 について、カプセル剤のままの投与時と同様の BA が得られた。
- C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均比（A/C 又は B/C）の 90%信頼区間は、1 例の C_{max} が一般的な許容範囲（0.8～1.25）からわずかに外れたが、それ以外は全て範囲内であった（すりおろしたリンゴ対カプセル剤で 77.1%～98.2%）。
- 20 mg 用量の単回投与を 3 回（すりおろしたリンゴ若しくはすりつぶしたバナナと一緒に投与又はカプセルのままの投与）実施した結果、安全性プロファイルは許容範囲内であり、健康被験者の忍容性も良好であった。
- 本試験で、治験薬との因果関係が否定できない消化器系の試験治療下で発現した有害事象（TEAE）（嘔吐、腹痛及び便秘）は、本剤の過去の試験でも認められたものであった。
- 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 は、1 件の嘔吐が重症であったことを除き、いずれも軽症で一過性であった。
- 本試験では、臨床的に重要な臨床検査値の変動は認められなかった。過去の臨床試験で認められた肝トランスアミナーゼの上昇は、本試験で 20 mg 用量の単回投与を 3 回実施した場合では認められなかった。

- バイタルサイン、身体所見及び心電図に臨床的に重要な変化は認められなかった。
- 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場合の嗜好性は、15 例がすりおろしたリンゴに振りかけた味を好み、15 例がすりつぶしたバナナに振りかけた味を好んだ。

3.　全試験結果の比較と解析

3.1　本薬及び本剤の溶出試験の概要

規格試験及び安定性試験のために、本剤からのロピタミドの放出を測定する *in vitro* 溶出法を開発した。本溶出試験法では、Apparatus 2（パドル法、50 rpm）を使用し、米国薬局方<711>及び欧州薬局方 2.9.3 項「Dissolution Test for Solid Dosage Forms」に準拠している。試験液は、0.001N HCl に 0.1%のポリソルベート 80 を加えたものである。溶出試験は、逆相 HPLC を用いる。この方法により、溶出プロファイルを識別する結果が得られた（初回申請時 CTD M3.2.P.5.2 項を参照）。本溶出法の開発については、初回申請時 CTD M3.2.P.2.2 項及び AEGR-733-2011-028.00 を参照。開発報告書には、試験液、回転速度及びシンク条件の探索について示されている。この溶出法の開発過程並びに規格試験及び安定性試験で得られたデータの結果は、4 項に示した。

1 項で述べたように、本薬には、粒子径を含む特定の物理的性質に違いがあることが指摘されている。粒子径が本薬の溶出に及ぼす影響を評価するため、2 種類の試験液で *in vitro* 比較溶出試験を実施した。本試験では、製剤化前の本薬を使用し、溶出条件は、本剤の溶出試験と同じとした。得られた溶出データは、Table 5 に示した。さらに、粒子径が本剤に及ぼす影響を評価するため、*in vitro* 比較溶出試験を実施した。粒度分布の異なる本薬を用いて 20 mg カプセル剤を製造し、2 種類の試験液における溶出プロファイルを比較した。これらの試験の要約を M3.2.P.2.2 項に示し、得られた溶出データは、Table 5 に示した。

2 mg カプセル剤を追加するため、規格試験の溶出試験で用いる試験液である 0.001N HCl と 0.1%のポリソルベート 80 を含む 5 つの試験液で *in vitro* 比較溶出試験を実施し、ブリッジング用の 2 mg カプセル剤と 5 mg カプセル剤の溶出プロファイルを比較した（M2.3.P.2.2 項参照）。

また、国内の含量違い BE ガイドラインに基づき、2 mg カプセル剤と既承認製剤の BE を、処方変更 BE ガイドラインに基づき臨床試験製剤と市販予定製剤の BE を確認するための *in vitro* 比較溶出試験を実施した（M2.3.P.2.2 項参照）。

4. 付録

Table 4: 本剤の臨床プログラムで使用された原薬及び製品ロット

Study No.	Subjects	Description of Study	Drug Substance Lot Used	Drug Product Lot No.
BMS Studies				
CV145-001	Healthy volunteers	SAD, PK, PD	R005A	N96074, N96070
CV145-002	Healthy volunteers ≥200 mg/dL	MAD HC	R005A	N96074, N96070
CV145-003	Healthy volunteers ≥200 mg/dL	SAD IV HC	R005A	N96074
CV145-005	Healthy volunteers	Food effect	R005A	N96074
CV145-006	Healthy volunteers	ADME	N009A/001/001	N97101 (oral solution)
CV145-009	Mean LCL-C ≥160; TG ≤500	MAD HC	N009A	N97018
CV145-010	Healthy volunteers ≥200 mg/dL	MAD	R005A	N96070
U Penn Studies				
UP1001	HoFH	HoFH Phase 2	N009A	Individually prepared capsules (per pt) at pharmacy (Study was weight-based.)
Aegerion Studies				
AEGR-733-001	Mean LCL-C ≥160 or ≥130 <250	Combo EZET HC	N009A	160307A, 16307B, 160214B
AEGR-733-002	Healthy volunteers	PK DDI (7 lipid-lowering)	N009A	16214B, 7030202, L0108401
AEGR-733-003a[a]	LDL-C 130-250	Combo ATOR HC	N010A	L0105924, L0105923
AEGR-733-003b	LDL-C 130-250	Combo ATOR HC	N009A	L0108400, L0108401
AEGR-733-004	LDL-C 100-190, LFT ≤1 × ULN	Hepatic fat	N009A	L0108400, L0108401
AEGR-733-006	LDL-C 130-250, TGs ≤400 mg/dL	MAD ATOR HC	N009A	L0108400, L0108401
UP1002/ 733-005	HoFH	HoFH pivotal	1713-1713-07-001	L0109390, L0109391, L0206440, L0206441, L0302138, L0302139

STUDY NO.	SUBJECTS	DESCRIPTION OF STUDY	DRUG SUBSTANCE LOT USED	DRUG PRODUCT LOT NO.
AEGR-733-010	Healthy volunteers	AME	1713-1713-07-001	Drug substance mixed into radiolabelled solution (oral solution)
AEGR-733-011	Healthy volunteers	tQTc	1713-1713-07-001	Drug substance in solution (oral solution)
AEGR-733-012	HoFH extension/ rollover (no new pts)	HoFH extension	1713-1713-07-001	L0302138, L0302139
AEGR-733-013	Healthy volunteers	Warfarin DDI	1713-1713-07-001	L0302139
AEGR-733-015	Healthy volunteers	OCs DDI	1713-1713-07-001	L0302138, L0302139
AEGR-733-017	Hepatic impairment/ healthy volunteer matches	Hepatic impairment	1713-1713-07-001	L0302139
AEGR-733-018	Healthy volunteers	Ketoconazole DDI	1713-1713-07-001	L0302139
AEGR-733-019	Healthy volunteers	Simvastin DDI	1713-1713-07-001	L0302139
AEGR-733-021	Renal impairment/ healthy volunteers	Renal impairment	1713-1713-07-001	L0302139
AEGR-733-032	Healthy volunteers	Bioavailability	1713-1713-12-002H	L0400945

STUDY NO.	SUBJECTS	DESCRIPTION OF STUDY	DRUG SUBSTANCE LOT USED	DRUG PRODUCT LOT NO.
Amryt Studies				
APH-19	HoFH	HoFH in pediatric patients	150075, 170101, 190218	200914IL01, 200810MM01, 200915IL01, 211104IL01, 220506IL01, 200813MM01, 210527MM02, 210809MM01, 220512MM01, 220824MM01, 221205MM01, 230510MM01, 200915IL02, 220518IL01, 200814MM01, 210527MM03, 220525MM01, 221220MM01, 230724MM01, 200916IL01, 210826IL01, 221220IL01, 200817MM01, 230511MM01, 210527MM04, 210825MM01, 221219MM01, 230511MM01, 230725MM01

[a] Study terminated early

Table 5:　溶出プロファイルのデータベース

Lot No.	Dosage Form	Conditions[a]	No. of Dosage Units	Collection time (min) Mean% Dissolved (range)								
				5	10	15	20	30	45	60	75	90
[redacted]												

Lot No.	Dosage Form	Conditions[a]	No. of Dosage Units	Collection time (min) Mean% Dissolved (range)								
				5	10	15	20	30	45	60	75	90
[redacted]												

Lot No.	Dosage Form	Conditions[a]	No. of Dosage Units	Collection time (min) Mean% Dissolved (range)								
				5	10	15	20	30	45	60	75	90
[redacted]												

Lot No.	Dosage Form	Conditions[a]	No. of Dosage Units	Collection time (min) Mean% Dissolved (range)								
				5	10	15	20	30	45	60	75	90
[redacted]												

Lot No.	Dosage Form	Conditions[a]	No. of Dosage Units	Collection time (min) Mean% Dissolved (range)								
				5	10	15	20	30	45	60	75	90
[redacted]												

[a] Summary of dissolution methods used in evaluation:
Method 1: USP Apparatus 2 (paddle) at 75 rpm using 0.001 N HCl with 0.02% polysorbate
Method 2: USP Apparatus 2 (paddle) at 75 rpm. pH = 3.0 citric acid buffer with 0.02% polysorbate
Method 3: SP Apparatus 2 (paddle) at 50 rpm in 500 mL for 5 mg capsules or 1000 mL for 10 and 20 mg capsules in a pH 4.5 acetate buffer media with 0.02% polysorbate at 37°C ± 0.5° C. One capsule with sinker per vessel. A 10 mL sample was taken at 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75, and 90 minutes. The sample was filtered for HPLC analysis.
Method 4: Aptuit Release Dissolution Method USP Apparatus 2 (paddle) at 50 rpm in 500 mL for 5 mg capsules or 1000 mL for 10 and 20 mg capsules in a 0.001N HCl with 0.1% polysorbate 80 media at 37°C ± 0.5° C. One capsule with sinker per vessel. A 10 mL sample was taken at 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75, and 90 minutes. The sample was filtered for HPLC analysis.
Method 5: USP Apparatus 2 (paddle) at 50 rpm in 500 mL for 5 mg capsules or 1000 mL for 10 and 20 mg capsules in a 0.01N HCl media at 37°C ± 0.5° C. One capsule with sinker per vessel. A 10 mL sample was taken at 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75, and 90 minutes. The sample was filtered for HPLC analysis.
Method 6: USP Apparatus 2 (paddle) at 50 rpm in 500 mL for 5 mg capsules or 1000 mL for 10 and 20 mg capsules in a 0.001N HCl media at 37°C ± 0.5°C. One capsule with sinker per vessel. A 10 mL sample was taken at 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75, and 90 minutes. The sample was filtered for HPLC analysis.
Method 7: USP Apparatus 2 (paddle) at 50 rpm in 500 mL for 5 mg capsules or 1000 mL for 10 and 20 mg capsules in a pH 6.8 phosphate buffer with 0.5% polysorbate media at 37°C ± 0.5°C. One capsule with sinker per vessel. A 10 mL sample was taken at 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75, and 90 minutes. The sample was filtered for HPLC analysis.
Method 8: Aptuit (nowCatalent CTS) Standard Release: USP Apparatus 2 (paddle) at 50 rpm in 500 mL for 5 mg capsules in a 0.001N HCl media at 37°C ± 0.5°C. Each of 6 vessels sampled at 10, 15, 30, 45, and 60 minutes for HPLC analysis.

TABLE OF CONTENTS

略号一覧 4

1. 背景及び概観 6

1.1 ロミタピドの代謝及びバイオアベイラビリティ（初回申請時 CTD M2.5 3 項再掲） 6

1.2 ロミタピドの臨床薬物動態及び薬力学試験 7

1.3 ホモ接合体家族性高コレステロール血症（HoFH）小児患者を対象とした主要な臨床試験の投与量を決定するための Model-Informed Drug Development ... 8

1.4 成人の高コレステロール血症を有する健康被験者又は HoFH 患者及び HoFH 小児患者を対象としたロミタピドの母集団薬物動態（PopPK）試験 8

2. 個々の試験結果の要約 10

2.1 ヒトでの臨床薬理試験（薬物動態及び薬力学） 10

2.1.1 高コレステロール血症の日本人及び白人被験者にロミタピドメシル酸塩を投与したときの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回及び反復漸増投与試験（AEGR-733-023 試験：初回申請時 CTD M2.7.2 2.3.1 項再掲） 10

2.1.2 健康被験者にロミタピドメシル酸塩 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て投与したときと、ロミタピド 20 mg カプセル剤を単回経口投与したときのバイオアベイラビリティを比較する第 1 相、非盲検、無作為化、クロスオーバー試験（AEGR-733-032 試験：初回申請時 CTD M2.7.2 2.3.6 項再掲） 16

3. 全試験を通しての結果の比較と解析 17

3.1 小児患者で用量を設定するためのモデリング 17

3.2 モデリング及びシミュレーション：PopPK、PK/PD（有効性及び安全性） .. 18

3.2.1 成人の健康被験者でのロミタピドの PopPK 評価及び HoFH 患者での PK 予測（AEGR-733PC0028 試験） 19

3.2.2 小児患者にロミタピドを経口投与したときの曝露量及び安全性を評価する PopPK（APH-19-POP-PK-2024 試験） 20

3.2.3 成人の健康被験者、HoFH 成人患者及び小児患者のプールしたデータによるロミタピドの PopPK、PK/PD（安全性及び有効性）解析（LOM-POP-PK-2024 試験） 27

3.2.4　日本人及び白人被験者におけるロミタピドの PopPK の評価（AEGR-733PC0036 試験：初回申請時 CTD M2.7.2 3.1.1.2 項再掲）.....37
3.3　日本人 HoFH 小児患者に対する推奨用量.....38
3.3.1　海外データの外挿性.....38
3.3.2　成人データの外挿性.....39
4.　結論.....40
5.　特別な試験.....42
参考文献.....43
6.　付録.....44

Table of Tables

Table 1:　臨床薬理試験の概要 7
Table 2:　LDL-C 高値の日本人及び白人被験者に本剤を単回用量漸増投与時のロミタピドの PK パラメータの比較..... 13
Table 3:　LDL-C 高値の日本人及び白人被験者に本剤を反復用量漸増投与時のロミタピドの PK パラメータの比較..... 13
Table 4:　アロメトリックスケーリング法及び PBPK モデリングの結果及び小児を対象とした APH-19 試験の各年齢群の開始用量..... 18
Table 5:　小児における 3 コンパートメント PK モデルの PopPK モデルパラメータ推定値 21
Table 6:　コレステロール値（高コレステロール血症）以外は健康な成人被験者、HoFH 成人患者及び小児患者での併合 PK 評価で解析したデータセット.. 28
Table 7:　集団 PK モデルのパラメータの推定値（成人及び小児併合の 3 コンパートメントモデル） 30
Table 8:　小児患者の各年齢層におけるロミタピドの開始用量及び漸増時の用量..... 35

Table of Figures

Figure 1: ヒト肝ミクロソーム中のロミタピドの推定代謝経路　（初回申請時 **CTD M2.7.2** 図 **1** 再掲） **7**

Figure 2: 日本人及び白人被験者に本剤単回投与後の用量補正した C_{max} 及び AUC_{inf} （平均値［**SD**］）と用量の関係（**7** 日目） **11**

Figure 3: 日本人及び白人被験者に本剤反復投与後の用量補正した C_{max} 及び AUC_{inf} （平均値［**SD**］）と用量の関係（**27** 日目） **12**

Figure 4: 本剤 **10**、**20**、**40** 及び **60 mg** を反復投与（**27** 日目）後の各時間の **LDL** のベースラインからの変化量とロミタピド濃度の関係 **15**

Figure 5: **PBPK** モデリング及びアロメトリックスケーリング法を用いた小児の平均推奨開始用量（**mg**） **18**

Figure 6: 有効性の評価期間中に認められた **AST** の肝毒性のレベル（用量及び年齢層別）（**APH-19** 試験） **23**

Figure 7: 有効性の評価期間中に認められた **ALT** の肝毒性のレベル（用量及び年齢層別）（**APH-19** 試験） **24**

Figure 8: 安全性の評価期間中に認められた **AST** の肝毒性のレベル（用量及び年齢層別）（**APH-19** 試験） **25**

Figure 9: 安全性の評価期間中に認められた **ALT** の肝毒性のレベル（用量及び年齢層別）（**APH-19** 試験） **26**

Figure 10: 成人の定常状態時の曝露量と小児の各年齢層の曝露量との比較 **32**

Figure 11: PK/PD 有効性プロファイル（**LDL-C**）及び **PK/PD** 安全性プロファイル（**ALT/AST**）の重複（ロミタピドの血漿中濃度及び年齢層別） **36**

Figure 12: LDL-C 高値の日本人及び白人被験者に本剤を反復用量漸増投与したときのロミタピド濃度のシミュレーション（**Visual Predictive Checks**） **38**

略号一覧

略称・略号	省略していない表現又は定義	
AEGR-733	Lomitapide	ロミタピド
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
apo B	Apolipoprotein B	アポリポたん白 B
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
AUC_{0-t}	Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration	時間 0 から最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	Area under the plasma concentration-time curve to infinity	時間 0 から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{tau}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to the end of the dosing interval	時間 0 から投与間隔終了時 tau までの血漿中濃度-時間曲線下面積
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	－
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
GoF	Goodness-of-Fit	適合度
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
LDL-C	Low density lipoprotein cholesterol	低比重リポたん白コレステロール
M1 BMS-203215 (M215)	Metabolite 1	代謝物 1
M3 BMS-203304 (M304)	Metabolite 3	代謝物 3
MTP	Microsomal triglyceride transfer protein	ミクロソームトリグリセリド転送たん白
PBPK	Physiologically-based pharmacokinetics	生理学的薬物動態
pcVPC	prediction-corrected visual predictive check	予測補正視覚的事後予測性能評価
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学的、薬力学
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態学的、薬物動態
PopPK	Population pharmacokinetic	母集団薬物動態
SD	Standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	Half-life	半減期
T_{max}	Time to maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間

略称・略号	省略していない表現又は定義	
TC	Total cholesterol	総コレステロール
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
VLDL	Very low density lipoprotein	超低比重リポたん白
小児	本申請では 18 歳未満の患者を指す。	

1.　背景及び概観

ロミタピドは、BMS-201038 及び AEGR-733 の 2 つの開発コードを有する。本資料では、治験の標題はオリジナルの資料に記載された名称を用い、そのほかの記載はロミタピドに統一する。ほとんどの試験で用いたロミタピドメシル酸塩については、本剤と省略する。また、本資料では、ロミタピドの代謝物である BMS-203215（M215）及び BMS-203304（M304）を、Aegerion Pharmaceuticals の代謝物番号で統一し、それぞれ M1 及び M3 と記載する。なお、本資料では、本剤の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）時の内容を必要に応じて再掲する。

本資料に関する留意点として、記載された試験及びモデリングは、特に記載がない場合は日本人を対象としておらず、日本人に関するデータは含まれていない。

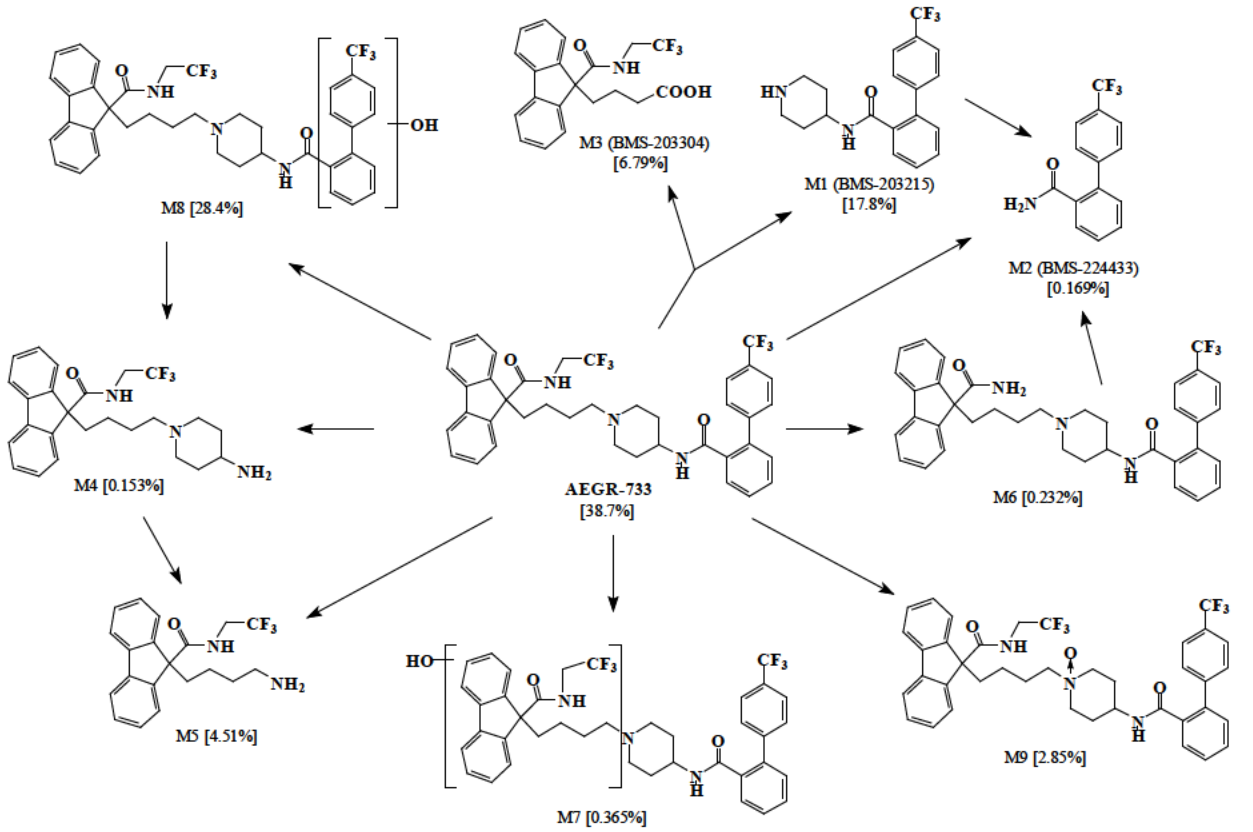
1.1　ロミタピドの代謝及びバイオアベイラビリティ（初回申請時 CTD M2.5 3 項再掲）

ロミタピドは、主としてシトクロム P450（CYP）3A4 によって代謝され、ミクロソームトリグリセリド転送たん白（MTP）に対する活性がない 2 種類の主代謝物（M1 及び M3）に分解される（AEGR-733PC0024 試験、Figure 1）。

ロミタピドは溶解度及び透過性が高い化合物であり、受動拡散により消化管から速やかに吸収される。消化管の組織を通過して吸収されたロミタピドは、門脈循環から肝臓を経由して全身循環に移行する。ロミタピドは高い初回通過効果を受けることが示されており、ヒトにおける絶対的バイオアベイラビリティは 7%（平均値）であった。静脈内及び経口投与後のデータは、経口投与後にロミタピドが消化管の微絨毛及び肝ミクロソーム中の CYP3A4 により代謝されることを示唆している。また、ロミタピドが吸収されるとき、腸及び肝臓中の MTP に結合すると考えられる。

このように、静脈内及び経口投与後の全身曝露量から算出したロミタピドの絶対的バイオアベイラビリティは、作用部位である肝臓に到達する実際の薬剤量より過小評価されていると考えられる。このため、血漿中ロミタピドの薬物動態（PK）から各試験で用いた剤形及び処方における分布特性を評価できるが、標的臓器に到達する薬物量については間接的に推定される。また、ロミタピドの有効性及び安全性は、消化管及び肝臓の局所的なバイオアベイラビリティによって決定される。ロミタピドを治療用量で投与したときの全身バイオアベイラビリティは低く、全身性の作用は認められなかった。

Figure 1: ヒト肝ミクロソーム中のロミタピドの推定代謝経路
（初回申請時 CTD M2.7.2 図 1 再掲）



1.2　　ロミタピドの臨床 PK 及び薬力学（PD）試験

ロミタピドの臨床薬理学的検討を実施した試験の一覧を Table 1 に示す。

Table 1:　臨床薬理試験の概要

試験の種類（相）	試験番号	試験対象集団	目的	資料区分
PK（第 1 相）	AEGR-733-023	高低比重リポたん白質コレステロール血症の日本人及び白人被験者	安全性、PK、PD	初回申請時評価資料
PK/PD/BA（第 1 相）	AEGR-733-032	健康被験者	本剤 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て投与したときと、本剤 20 mg カプセル剤を単回経口投与したときの、ロミタピドの相対バイオアベイラビリティの比較検討	参考資料

試験の種類（相）	試験番号	試験対象集団	目的	資料区分
ポピュレーション PK	AEGR-733PC0036	N/A	AEGR-733-023 試験の日本人及び白人被験者で観察されたロミタピドの曝露量の差が臨床的に重要か否か、及び日本人患者に対する本剤の用量を調整する必要があるか否かを明らかにする	初回申請時評価資料
ポピュレーション PK	LOM-POP-PK-2024	N/A	小児の用法・用量設定	評価資料

略号：BA：バイオアベイラビリティ、N/A：該当なし、PD：薬力学、PK：薬物動態

1.3　ホモ接合体家族性高コレステロール血症（HoFH）小児患者を対象とした主要な臨床試験の投与量を決定するための Model-Informed Drug Development

成人のデータに基づいて小児の開始用量を選択するため、以下の複合的解析手法を用いた。

i. 成人と小児のクリアランスと分布容積の差を考慮し、成人の PK から小児の 1 日投与量を算出するアロメトリックスケーリング法。

ii. 生理学的薬物動態（PBPK）モデル。

上記の手法に関する詳細は、3.1 項に示した。

1.4　成人の高コレステロール血症を有する健康被験者又は HoFH 患者、及び HoFH 小児患者を対象としたロミタピドの母集団薬物動態（PopPK）試験

成人及び小児患者における PK、PK/ PD、PK/安全性を明らかにし、主要試験である APH-19 試験での小児の投与量（年齢層に応じた開始用量及び最大推奨用量）を選択するため、3 つのモデリング及びシミュレーション解析（Modeling & Simulation）を実施した。以下に記載した 3 つの分析の詳細は、3.2 項に示した。

初期の PopPK 解析（AEGR-733PC0028 試験、初回申請時 CTD M2.7.2 3.1.1.1 項参照）は成人を対象に実施し、初回申請時に提出した。その後、ロミタピド小児開発の指針として活用した。この解析は以下の目的で行われた。

- 成人でのコンパートメント PK モデルを構築し、非線形混合効果アプローチによりロミタピドの PK 特性を記述し、静脈内投与並びに単回及び反復経口投与後の健康被験者のデータ（第 1 相 BMS-CV145-001、BMS-CV145-002、BMS-CV145-003 試験、初回申請時 CTD M2.7.2 2.3.2～2.3.4 項）に基づいてモデルパラメータを推定した。
- ロミタピドの PK、代表的な濃度推移プロファイル及び PK に影響を及ぼす潜在的な共変量（被験者間、被験者内変動）を含む各種変動要因を明らかにし、ロミタピドの PK が投与量及び投与レジメンに応じて非線形性となる可能性について検討した。

- 患者における PK の挙動を予測し、当該モデル予測値は HoFH 成人患者を対象としたロミタピドの主要試験（初回申請時 CTD M5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書）で観測されたデータとを比較した。

その後の PopPK 解析（APH-19-POP-PK-2024 試験）は、小児の主要試験である APH-19 試験（3.2.2 項参照）のデータに基づいている。成人のデータに基づいて構築した初期の PopPK モデルは、体重に基づくアロメトリックにスケーリングを適応した上で、小児患者から得られた限られた血液検体のデータを用いてさらに調整した。この予備的な小児用モデルにより、小児患者の分布容積とクリアランスを評価することができ、特に消失クリアランスは小児用データに適合するように再推定した。構築した PopPK モデルはシミュレーションで使用し、各年齢層（5～10 歳、11～15 歳、16～17 歳）の小児被験者の利用可能な PK を成人と比較すること、また APH-19 試験で検討した投与レジメンについて、患者の年齢に応じた投与量調整を添付文書に反映させる目的で実施した。さらに、小児被験者において、ロミタピドの投与量／曝露量の増加がアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の増加につながるかどうかを検討するため、年齢で層別して探索的に安全性の解析を実施した。

最後に、PopPK の併合解析（LOM-POP-PK-2024 試験）を実施した。本解析には、HoFH 小児患者 42 例（APH-19 試験）及び健康な成人又は HoFH 成人患者 54 例（BMS-CV145-001 試験、BMS-CV145-002 試験、BMS-CV145-003 試験、HoFH 成人患者を対象とした主要試験である UP1002/AEGR-733-005 試験）の血漿中濃度－時間データの併合データを用いた。この最終的な併合解析の主な目的は、小児患者の各年齢層に対する添付文書上の投与レジメンの選択を支援することであり、特に、小児の主要試験である APH-19 試験で検討されたロミタピドの投与量が、成人と比較して同程度の曝露をもたらすかどうかを評価することであった。この成人と小児のデータを併合した PopPK モデルの構築にあたっては、人口統計学的因子や併用薬が PK に及ぼす潜在的影響を特定するために共変量解析も実施した。PopPK モデルの併合解析は、5～18 歳までの小児患者を含む利用可能な全てのデータを活用しており、2～4 歳までの患者への外挿を含め、各年齢層の小児患者の PK をシミュレーションするための頑堅なツールと考えられる。

併合 PopPK モデルは、異なる年齢層の小児集団の安全性評価にも用いた。肝毒性のバイオマーカー測定値（AST 及び ALT は基準値上限［ULN］との比率で表示）と PK（定常状態の個々の予測 AUC_{tau}）を関連付け、曝露量又は投与量と肝毒性のリスク（APH-19 試験の治験実施計画書で規定したレベル 1 の肝毒性［ALT 又は AST が ULN の 1.1～2.9 倍］及びレベル 1 を超える肝毒性［ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上］）との関連を明らかにした。

さらに、PopPK/PD モデルを構築し、血漿中ロミタピド濃度と低比重リポたん白質コレステロール（LDL-C）濃度（薬効の指標）とを関連付けた。

小児試験において検討された各用量については、PK の観点から評価を行った。定常状態における個々の曝露量（AUC 及び C_{max}）の分布を年齢区分別に集計し、成人の PK パラメータの分布と比較検討した。さらに PK/PD モデル及び PopPK/安全性の解析は、各年齢層の小児患者の開始用量と最大推奨用量を定義する PopPK 解析の結果を裏付け、添付文書等に記載する目的で実施した。

2.　個々の試験結果の要約

2.1　ヒトでの臨床薬理試験（PK 及び PD）

2.1.1　高コレステロール血症の日本人及び白人被験者にロミタピドメシル酸塩を投与したときの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回及び反復漸増投与試験（AEGR-733-023 試験：初回申請時 CTD M2.7.2 2.3.1 項再掲）

本試験の目的は、LDL-C が高値の日本人及び白人被験者を対象として本剤を単回及び反復投与したときのロミタピドの PK を、検討した用量範囲にわたって比較することであった。

本試験は、年齢 20～45 歳の健康な日本人及び白人被験者を対象とした、本剤の単回及び反復用量漸増経口投与による第 1 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。本試験は 4 つのコホートで構成された。72 例の被験者が組み入れられ、本剤又はプラセボを 1 日 1 回、15 回経口投与された。最初の投与群（コホート 1）では、日本人及び白人被験者それぞれ 10 例が本剤 10 mg 群に組み入れられ、それぞれ 2 例がプラセボ群に組み入れられた。2 番目（コホート 2、20 mg）、3 番目（コホート 3、40 mg）及び 4 番目（コホート 4、60 mg）の投与群では、それぞれ日本人被験者 6 例及び白人被験者 6 例が本剤群に、日本人被験者 2 例及び白人被験者 2 例がプラセボ群に組み入れられた。

72 例の健康な日本人男性被験者（n=36）及び白人男性被験者（n=36）が計画により組み入れられ、69 例が試験を完了した。

日本人及び白人被験者に、本剤を単回又は反復用量漸増投与したときのロミタピド及び代謝物の PK パラメータの平均値（標準偏差［SD］）を、初回申請時 CTD M2.7.2 6 項 付表 3～付表 8 に示す。日本人及び白人被験者の用量で補正したロミタピドの C_{max} 及び AUC_{inf} と用量の関係を、Figure 2 及び Figure 3 に示す。本剤 10、20、40 又は 60 mg を単回経口投与したときの C_{max} の平均値は、白人被験者より日本人被験者の方が高かった。その差はコホート間の体重の差に起因すると考えられる。全ての用量を通して、日本人と白人被験者の AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} に一定の傾向がみられなかった。本剤 10、20、40 又は 60 mg を反復経口投与したとき、日本人及び白人被験者の C_{max} 及び AUC_{τ} の平均値に顕著な差がみられなかった。統計解析の結果、日本人及び白人被験者の AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} は、単回投与で検討した用量範囲では用量に比例して増加した。本剤を反復投与したときの用量補正した C_{max} 及び AUC_{τ} は、10～60 mg の範囲で用量比を上回って増加した。しかしながら、この知見は、本試験のデータのばらつき及び被験者数が少数であったために認められたものであり、ロミタピドの真の PK 特性を示していないと推察された。

Figure 2: 日本人及び白人被験者に本剤単回投与後の用量補正した C_{max} 及び AUC_{inf}（平均値［SD］）と用量の関係（7 日目）

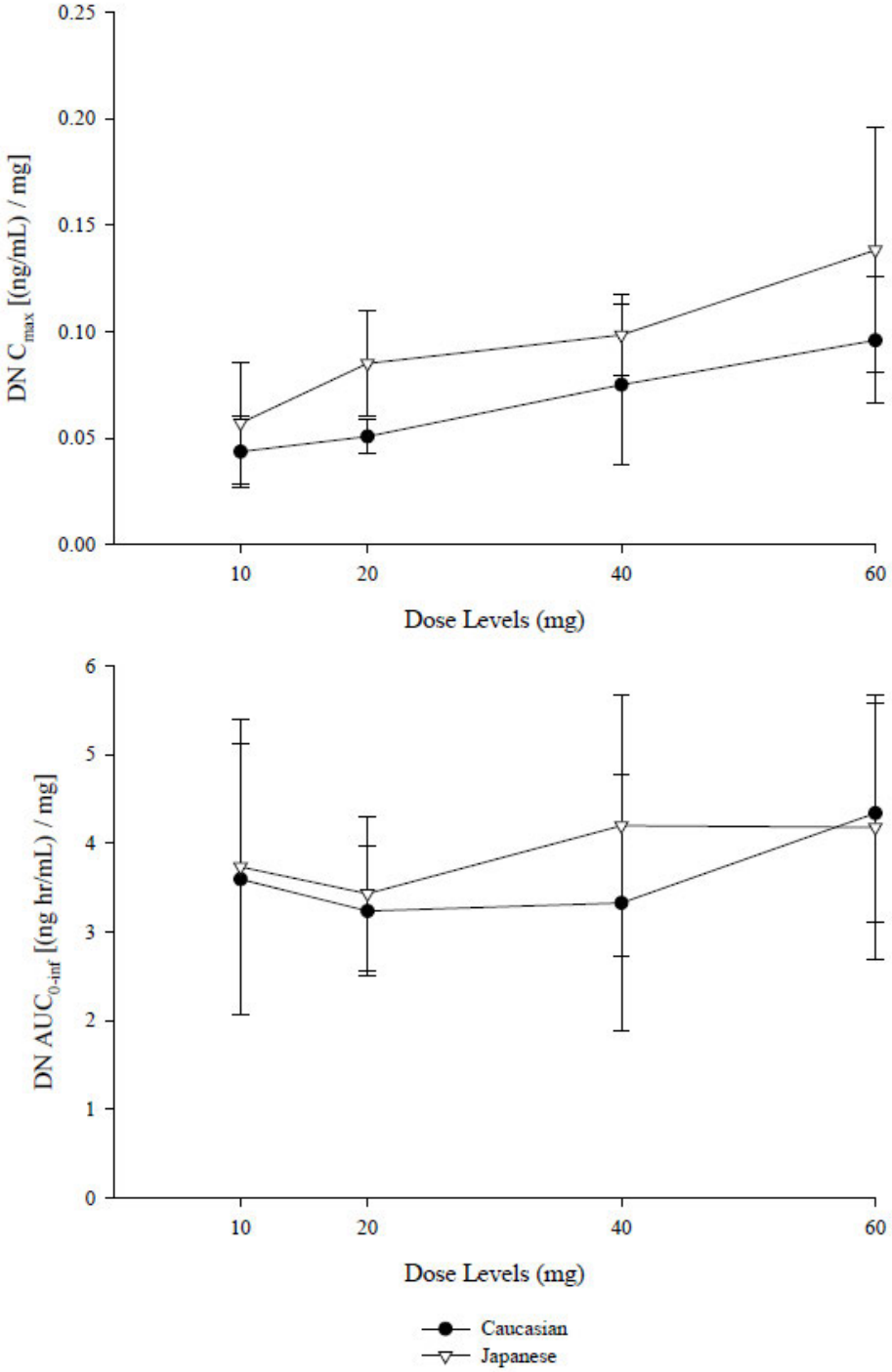
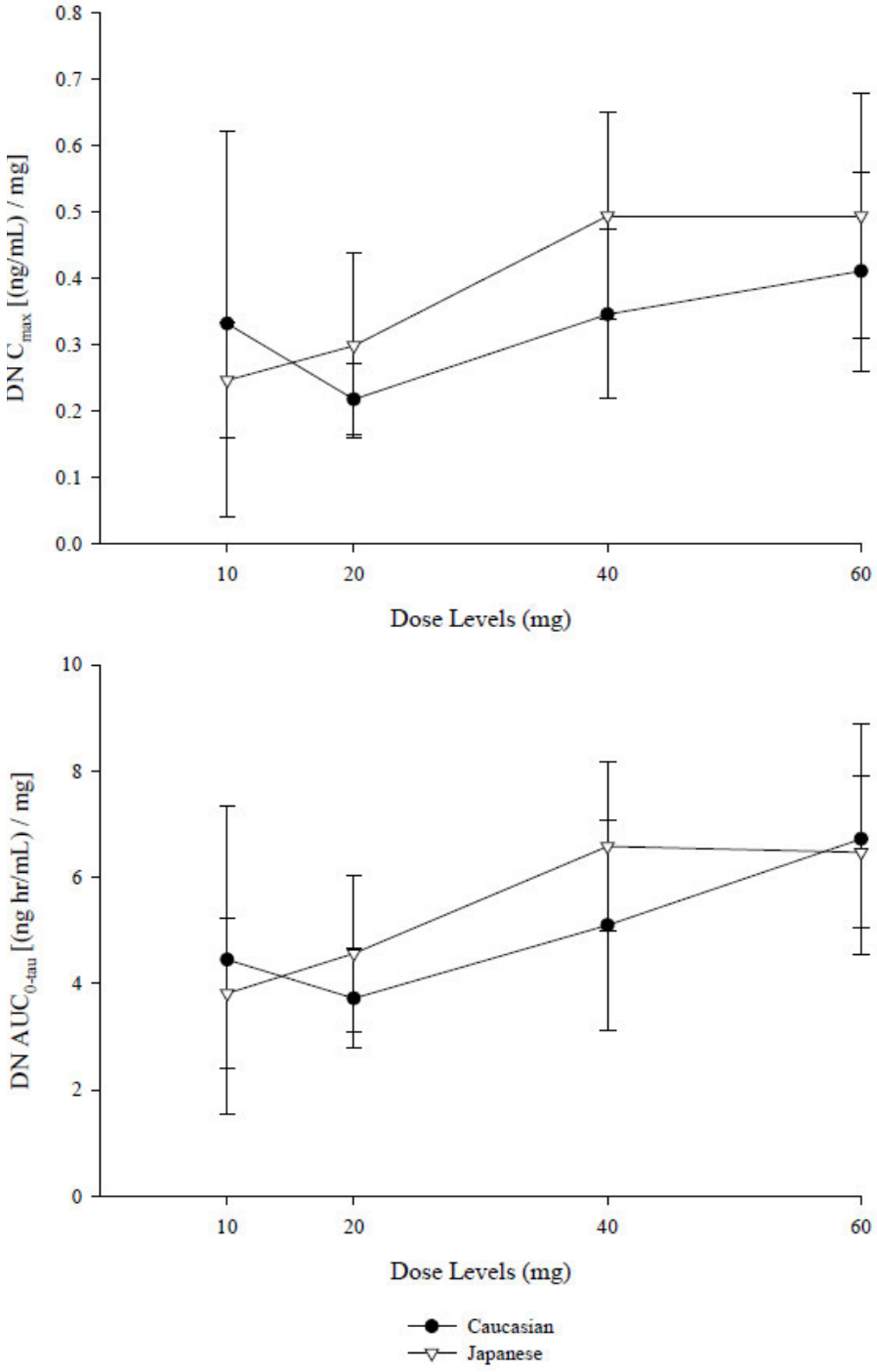


Figure 3: 日本人及び白人被験者に本剤反復投与後の用量補正した C_{max} 及び AUC_{inf}（平均値［SD］）と用量の関係（27 日目）



本剤を 10、20、40 及び 60 mg の用量で投与した被験者の AUC_{τ} 及び C_{max} の比（日本人被験者／白人被験者）の点推定値及びその 90%信頼区間は、いずれの民族群でも用量の増加に伴う一定のパターンを示さなかった。単回投与時及び定常状態下のロミタピド、M1 及び M3 の幾何平均比の 90%信頼区間は、80%～125%の範囲に含まれなかった（Table 2 及び Table 3）。すなわち、日本人と白人被験者のバイオアベイラビリティの同等性を、統計学的に証明できなかった。民族間の生物学的同等性を統計学的に証明できなかったことは、両群の被験者数が相対的に少なかったこと、及び曝露量の被験者間変動が大きかったことから説明できると考えられる。また、日本人及び白人被験者の薬力学的効果及び有害事象のプロファイルに差が認められておらず（初回申請時 CTD M5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Section 11.4～11.6 及び 12）、曝露量の差が臨床上重要ではないことが示唆された。

Table 2:　LDL-C 高値の日本人及び白人被験者に本剤を単回用量漸増投与時のロミタピドの PK パラメータの比較

用量 (mg)	パラメータ	単位	最小二乗平均値 [b]（CV%）		最小二乗平均値 [b]（CV%）		日本人／白人 [c] (%)	比の 90%信頼区間 Na (%)[d]
			Na	日本人（被験集団）	Na	白人（対照集団）		
10	AUC_{inf}	ng•hr/mL	10	34.2 (46.3%)	7	33.5(40.4%)	101.86	(75.63, 137.18)
	AUC_{0-t}	ng•hr/mL	10	26.7 (45.5%)	10	25.7 (40.2%)	103.89	(79.65, 135.50)
	C_{max}	ng/mL	10	0.509 (53.1%)	10	0.409 (38.1%)	124.50	(93.27, 166.19)
20	AUC_{inf}	ng•hr/mL	6	66.5 (29.1%)	6	63.4 (21.9%)	104.86	(73.98, 148.61)
	AUC_{0-t}	ng•hr/mL	6	61.1 (28.9%)	6	53.5 (17.8%)	114.34	(81.14, 161.13)
	C_{max}	ng/mL	6	1.64 (30.1%)	6	1.00 (17.0%)	163.67	(112.72, 237.63)
40	AUC_{inf}	ng•hr/mL	6	160 (34.9%)	6	124 (41.6%)	128.89	(90.94, 182.67)
	AUC_{0-t}	ng•hr/mL	6	146 (31.9%)	6	114 (41.2%)	127.62	(90.56, 179.84)
	C_{max}	ng/mL	6	3.86 (21.7%)	6	2.71 (51.7%)	142.37	(98.06, 206.72)
60	AUC_{inf}	ng•hr/mL	6	238 (36.0%)	6	250 (33.9%)	95.33	(67.26, 135.11)
	AUC_{0-t}	ng•hr/mL	6	227 (35.3%)	6	231 (34.8%)	98.17	(69.67, 138.34)
	C_{max}	ng/mL	6	7.64 (48.6%)	6	5.49 (36.2%)	139.17	(95.85, 202.07)

[a.] N = 被験者数
[b] 分散分析モデルによる最小二乗平均値（自然対数変換したパラメータ値の最小二乗平均値、標準スケールに逆変換［幾何最小二乗平均値］）
[c.] 自然対数変換したパラメータ値の最小二乗平均値の比（%で表示）、標準スケールに逆変換
[d.] 自然対数変換したパラメータ値の最小二乗平均値の比 90%信頼区間（%で表示）、標準スケールに逆変換

Table 3:　LDL-C 高値の日本人及び白人被験者に本剤を反復用量漸増投与時のロミタピドの PK パラメータの比較

用量 (mg)	パラメータ	単位	最小二乗平均値 [a]（CV%）		最小二乗平均値 [a]（CV%）		日本人／白人 [b] (%)	比の 90%信頼区間 Na (%)[d]
			Nc	日本人（被験集団）	Nc	白人（対照集団）		
10	AUC_{τ}	ng•hr/mL	9	36.0 (36.8%)	10	38.4 (59.1%)	93.77	(70.29, 125.10)
	C_{max}	ng/mL	9	2.32 (37.6%)	10	2.52 (85.5%)	92.12	(64.70, 131.16)
20	AUC_{τ}	ng•hr/mL	6	87.1 (35.2%)	6	72.5 (24.3%)	120.13	(83.63, 172.56)
	C_{max}	ng/mL	6	5.49 (46.0%)	6	4.24 (23.5%)	129.23	(82.89, 201.46)
40	AUC_{τ}	ng•hr/mL	6	256 (27.1%)	6	192 (39.8%)	133.45	(92.91, 191.70)
	C_{max}	ng/mL	6	18.9 (32.6%)	6	13.0 (39.7%)	145.37	(93.25, 226.62)

用量 (mg)	パラメータ	単位	最小二乗平均値 [a] (CV%)		最小二乗平均値 [a] (CV%)		日本人／白人 [b] (%)	比の 90%信頼区間 Na (%)[d]
			N[c]	日本人（被験集団）	N[c]	白人（対照集団）		
60	AUC_τ	ng•hr/mL	5	379 (26.5%)	5	389 (29.7%)	97.42	(65.51, 144.85)
	C_{max}	ng/mL	5	28.0 (39.8%)	5	23.6 (32.2%)	118.62	(72.93, 192.93)

注：3 例（被験者番号 201、704 及び 808）は、早期に試験を中止したため、解析可能なデータを得られなかった

a. 分散分析モデルによる最小二乗平均値（自然対数変換したパラメータ値の最小二乗平均値、標準スケールに逆変換［幾何最小二乗平均値］）

b 自然対数変換したパラメータ値の最小二乗平均値の比（%で表示）、標準スケールに逆変換

c. N = 被験者数

d. 自然対数変換したパラメータ値の最小二乗平均値の比 90%信頼区間（%で表示）、標準スケールに逆変換

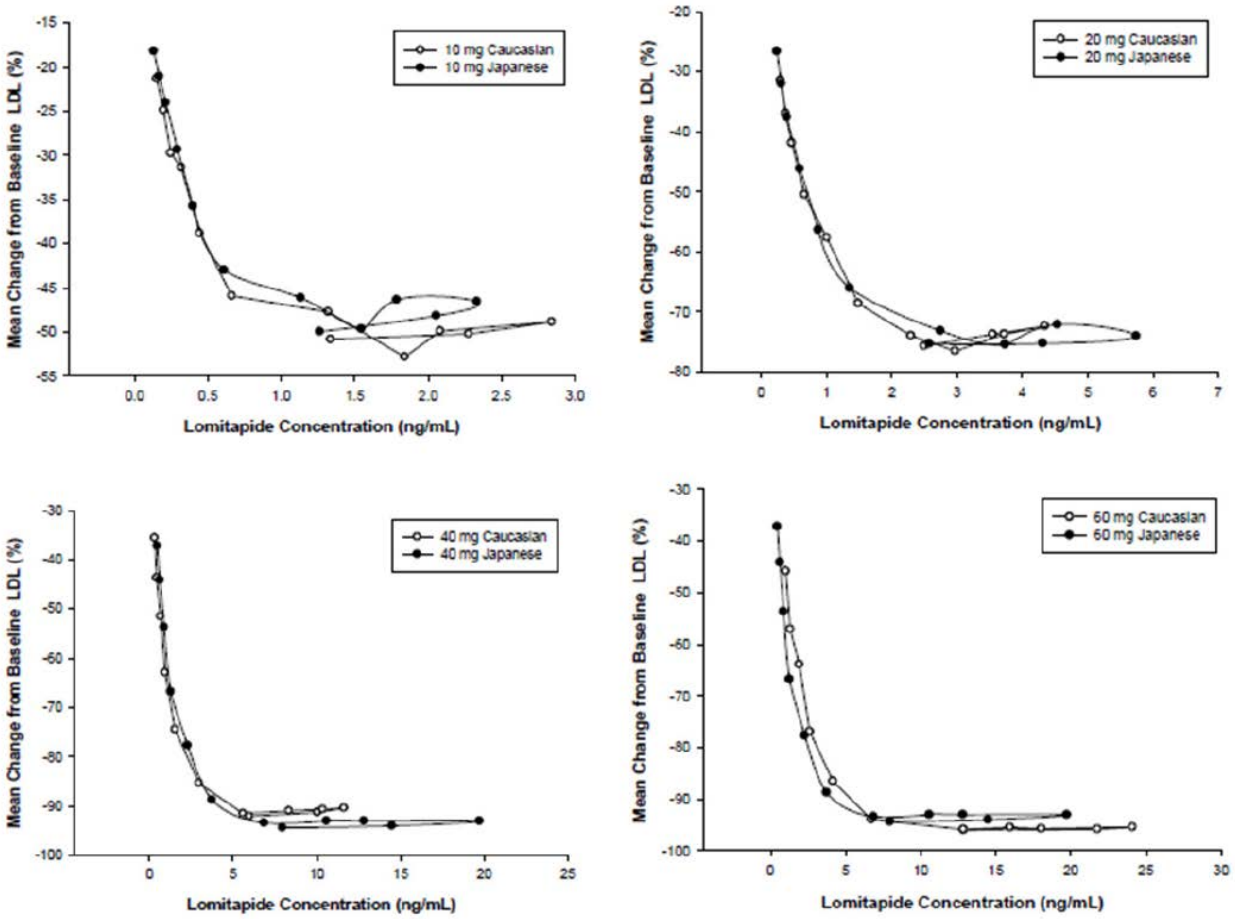
ロミタピドの C_{max} と用量は直線関係を示し、本剤 10～60 mg 単回投与の用量範囲で C_{max} は用量比をわずかに上回って上昇した。同じ用量範囲で単回投与したときの $AUC_{0\text{-}t}$ は、用量に比例して増加した。定常状態の C_{max} 及び AUC_τ は、本剤 10～60 mg の用量範囲で用量比を上回って増加した。日本人及び白人被験者ともに AUC_τ と C_{trough} の関連性は線形性を示し、その決定係数（r^2）は 0.967 以上であった。本剤の単回投与及び反復投与後の M1 及び M3 の曝露量は、用量に比例して増加した。

いずれの民族でも、本剤を 1 日 1 回投与したとき 6 日以内に定常状態に達し、ロミタピドの半減期（$t_{1/2}$）は約 24～30 時間となると予想された。この結果は、ロミタピドを静脈内投与したときの $t_{1/2}$ と一致する。日本人及び白人被験者いずれも、反復投与したときのロミタピド、M1 及び M3 の C_{max} 及び AUC の平均値は単回投与したときと比較して 2 倍を超えて高く、未変化体及び代謝物の蓄積を示唆した。この蓄積の知見は、1 日 1 回投与におけるロミタピド及びその代謝物の $t_{1/2}$ から推定される値と一致する。

PK パラメータの詳細を初回申請時 CTD M2.7.2 6 項 付表 3～付表 8 に示す。

日本人及び白人被験者を比較した本試験での薬力学的評価は、Figure 4 にみられるように、全ての用量でロミタピド濃度と LDL-C 低下の関係に類似性が示された（初回申請時 CTD M2.7.2 3.3 項再掲）。

Figure 4: 本剤 10、20、40 及び 60 mg を反復投与（27 日目）後の各時間の LDL のベースラインからの変化量とロミタピド濃度の関係



本試験では、日本人及び白人被験者いずれでも、本剤の用量に依存して LDL-C、超低比重リポたん白（VLDL）、総コレステロール（TC）、アポリポたん白 B（apo B）及び総トリグリセリドが低下した。その程度はプラセボを投与した被験者と比較して顕著であった（初回申請時 CTD M2.7.3 2.5.2 項及び 3.4.2 項）。重要なのは、日本人及び白人被験者の LDL-C、VLDL、TC、apo B 及び総トリグリセリドの低下の程度に意味のある差はみられなかったことである。本試験の安全性の結果、両群のほとんどの被験者で、本剤を単回又は反復経口投与したときの忍容性は概ね良好であった（初回申請時 CTD M2.7.4 2.1.1.4 項、2.1.4.1.4 項、2.1.4.2.3 項及び 7 項）。

日本人及び白人被験者の薬力学的効果及び有害事象のプロファイルに差が認められておらず、曝露量の差が臨床上重要ではないことが示唆された。この考察は PopPK のモデルによっても支持される（初回申請時 CTD M2.7.2 3.1.1.2 項）。

2.1.2　健康被験者にロミタピドメシル酸塩 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て投与したときと、ロミタピド 20 mg カプセル剤を単回経口投与したときのバイオアベイラビリティを比較する第 1 相、非盲検、無作為化、クロスオーバー試験（AEGR-733-032 試験：初回申請時 CTD M2.7.2 2.3.6 項再掲）

本試験の目的は、健康被験者に本剤 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て投与したときと、本剤 20 mg カプセル剤を単回経口投与したときの、ロミタピドの相対バイオアベイラビリティを比較することであった。

本試験には 32 例の被験者（男性 17 例、女性 15 例）が組み入れられ、30 例が試験を完了した。本試験は、健康被験者を対象とした、単一施設、無作為化、非盲検、3 処置のクロスオーバー試験であった。本試験では、本剤の単回経口投与を 3 回実施した。各投与の間に 14 日間以上の休薬期間を設定した。被験者は、3 種類の処置［本剤 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て投与（A）、又はすりつぶしたバナナに振りかけて投与（B）、若しくは本剤 20 mg カプセル剤を単回経口投与（C）］を異なる順序で投与するいずれかに割り付けられた。

経口投与後、ロミタピドは速やかに吸収され、T_{max} の中央値（範囲）は、処置 A、B 及び C でそれぞれ 4.00（1.00、12.0）、5.00（1.00、12.0）及び 5.00（2.00、24.0）時間であった。ロミタピドは C_{max} に達した後、緩徐に消失した。処置 A、B 及び C での $t_{1/2}$ の平均値（SD）は、それぞれ 52.4（13.3）、47.7（12.2）及び 48.8（10.7）時間であった。各処置の T_{max} の中央値は類似した。経口投与後、代謝物 M1 は速やかに血漿中に生成し、処置 A、B 及び C での T_{max} の中央値（範囲）はそれぞれ 5.00（2.00、8.00）、5.00（2.00、6.00）及び 5.00（3.00、8.00）時間であった。M1 は、C_{max} に達した後緩徐に消失した。処置 A、B 及び C での $t_{1/2}$ の平均値（SD）は、それぞれ 38.7（7.56）、37.0（6.78）及び 39.1（6.32）時間であった。処置 A、B 及び C での $t_{1/2}$ の平均値は類似した。代謝物 M3 は速やかに血漿中に生成し、T_{max} の中央値（範囲）は処置 A、B 及び C でそれぞれ 2.03（1.00、4.00）、3.00（1.00、5.00）及び 3.00（1.00、4.00）時間であった。M3 は、C_{max} に達した後緩徐に消失した。処置 A、B 及び C での $t_{1/2}$ の平均値（SD）は、それぞれ 46.0（13.1）、45.7（11.5）及び 44.0（11.6）時間であった（PK パラメータの詳細は、初回申請時 CTD M2.7.2 6 項 付表 18～付表 20 を参照）。

解析の結果、本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て投与したときときのロミタピド、並びにその代謝物 M1 及び M3 のバイオアベイラビリティは、カプセル剤を投与したときと同程度であった。

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　小児患者で用量を設定するためのモデリング

小児患者を対象とした主要試験である APH-19 試験で、小児の各年齢層に応じた開始用量及び適切な最大用量は、アロメトリックスケーリング法及び PBPK モデリングを用いて決定した（M 5.3.3.5-3, Lomitapide Pediatric Trial Dose Selections Using Two Approaches: Allometric Scaling and Physiologically-based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling; Final Report, 26 June 2013［以下、Pediatric Dosing Report [June 26 2013]］参照）。アロメトリックスケーリングの結果は、PK に影響を及ぼす既知の発生学的変化を併合した PBPK モデリングによって裏付けられており、各年齢層の薬物挙動をより生理学的に予測することが可能であった。様々な手法を組み合わせることで、より頑堅な予測が可能となった。

要約：

- 本剤 5 mg 1 日 1 回の開始用量を成人に投与したときの曝露量に基づき、アロメトリックスケーリング法を用いて小児の開始用量を予測した。採用したアロメトリックスケーリング法で、CYP3A4 を介した見かけのクリアランスについて、成人と小児（全年齢層）の差を Johnson et al, *Clin Pharmacokinet*, 2006 の式を用いて検討した。この式は、シトクロム活性の一般的な双曲線的な成熟関数からなり、小児期のクリアランスの段階的な変化を、成人のクリアランスの割合で示している。年齢によって異なる体重は、米国 Centers for Disease Control and Prevention（CDC）の成長曲線（2 歳以上）を用いて算出した。手法の詳細は、M 5.3.3.5-3, Pediatric Dosing Report [June 26 2013]に記載されている。

- PBPK モデリングは、Simcyp 社の Population-based Simulator（version 12.2）を用い、成人（18～55 歳、男性 50%）に 5 mg を経口投与したときの AUC 及び C_{max} の平均値と比較して、小児被験者（2～17.99 歳、男児 50%）の $AUC_{geometric\ mean}$ 及び $C_{max\ geometric\ mean}$ が、各年齢層で 80%～125%になる用量を選択した。各試験で健康被験者（成人又は小児）20 例と仮定し、10 回シミュレーションした。$AUC_{geometric\ mean}$ 及び $C_{max\ geometric\ mean}$ の点推定値及び 95%信頼区間を異なる用量間で比較した。以下の統計的手法に基づき解析を実施した。

    - 帰無仮説：小児と成人では、AUC 及び C_{max} の幾何平均の点推定値が 20%超異なる。
    - 統計学的検定：両側 t 検定、*P=0.05*
    - 分散基準：$AUC_{geometric\ mean}$ 及び $C_{max\ geometric\ mean}$ の 95%信頼区間が 0.8-1.25

シミュレーションには、以前に構築したロミタピドの PBPK モデル（AEGR-733PC0029 試験［AEGR-733PC0035 試験で検証済み］、初回申請時 CTD M2.7.2 2.6.9.1 項参照）に、Q_{gut} に若干の修正を加えたものを用いた（M 5.3.3.5-3, Pediatric Dosing Report [June 26 2013]参照）。

シミュレーションに用いたモデルの主な仮定は以下のとおりであった。

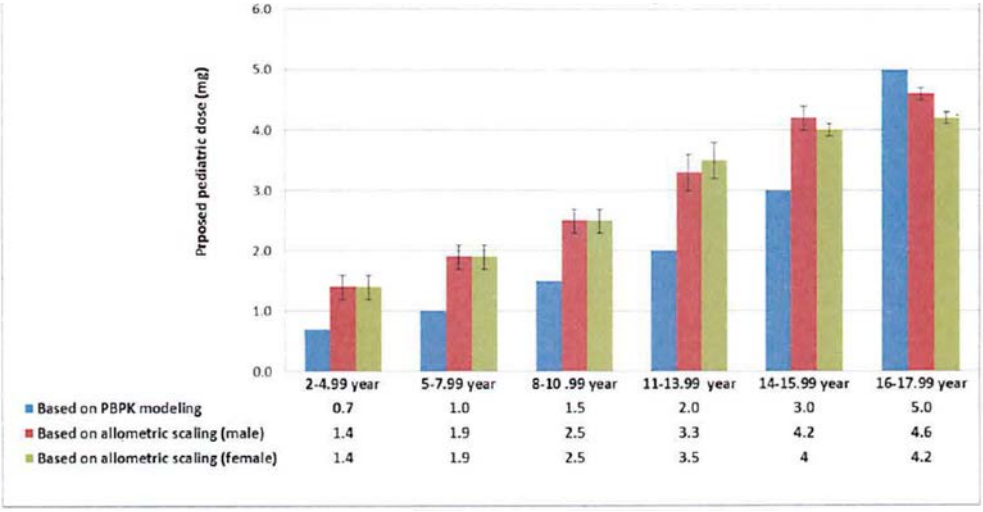
1) 腸管上皮細胞への吸収率は、成人と小児で同一である。

2) CYP3A4 は、小児及び成人の両方で、ロミタピドの代謝（排泄）に 100%関与している。

PBPK モデリングで特定した小児の各年齢層の平均投与量を算出するため、アロメトリックスケーリング法及び PBPK モデリングを用いて算出した投与量を比較して組み合わせた。

小児の平均推奨開始用量は、2 つの手法で一致しており、PK の観点からはほとんど差がなかった（Figure 5）。最終的な推奨用量は、本剤の利用可能な薬剤の力価も考慮した上で決定されており、成人と同様に、16～17.99 歳の年齢層に対して 5 mg の経口投与が支持された。

Figure 5:　PBPK モデリング及びアロメトリックスケーリング法を用いた小児の平均推奨開始用量（mg）



エラーバーは、算出した平均用量の SD を示す。

小児を対象とした APH-19 試験の最終的な推奨開始用量を以下に要約した（Table 4）。

Table 4:　アロメトリックスケーリング法及び PBPK モデリングの結果及び小児を対象とした APH-19 試験の各年齢群の開始用量

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
16-17.99	4 to 4.5	4.2 to 4.6	5

3.2　モデリング及びシミュレーション：PopPK、PK/PD（有効性及び安全性）

PopPK 及び PK/PD（有効性及び安全性）は、代表的な薬物曝露及び曝露－反応、並びにそれらに関連するばらつきを特徴付けて予測するため、医薬品開発及び規制当局の評価で通常用いられてい

る。各患者レベルのデータは複数の試験から得ることができ、健康な被験者又は患者などの異なる集団から様々な変動要因の検討や、臨床的に関連する共変量（人口統計学的特性、臓器機能障害、遺伝的要因、併用薬など）の関係を特定することが可能である。構築完了後、PopPK 及び PK/PD（有効性及び安全性）モデルは、治療レジメンの至適化や臨床試験のデザインに使用することができる。

成人及び小児でのロミタピドの曝露特性を評価するため、PopPK 解析を実施した。PopPK モデルは、成人のデータから段階的に構築し、その後小児のデータを併合した。

要約：

- 最初に、PopPK モデルは成人の薬物濃度に関するデータに基づいて構築した（3.2.1 項）。この PopPK モデルの最初のバージョンは、様々な試験から得た豊富なサンプリングデータと、成人に静脈内及び経口投与したときの広範囲の用量を利用して、PK パラメータを構造的及び分散的に適切に特徴付けることができた。成人の PopPK モデルは、3 つの第 1 相試験（BMS-CV145-001、BMS-CV145-002、BMS-CV145-003 試験）に基づいて構築し、さらに HoFH 成人患者を対象としたロミタピドの主要試験（UP1002/AEGR-733-005 試験）のデータに基づいて検証した。

- 成人の PopPK モデルを構築し検証した後、同じモデル構造で小児のデータに基づき検討した。モデルのパラメータは、体重に基づく標準的なアロメトリックスケーリングを用いて小児向けに調整され、分布容積には指数 1、クリアランスには指数 0.75 がそれぞれ適用された。HoFH 小児患者から得たロミタピドの血漿中濃度の限られたデータに適合させるため、消失クリアランスパラメータ及びその個体間変動並びに残差誤差を推定した。モデル構造及びアロメトリックスケーリングの妥当性を検証するとともに、PK データ解析の次の段階で成人データとの併合解析を実施する可能性を踏まえ、小児のデータを別途解析した。

- 最後に、利用可能な小児のデータを成人の血漿中濃度に併合し、PopPK モデルを調整した。具体的には、この最終版の併合モデルは、成人を対象とした第 1 相及び第 3 相試験（BMS-CV145-001、BMS-CV145-002、BMS-CV145003、UP1002/AEGR-733-005 試験）のデータに、各年齢層の小児患者のデータ（APH-19 試験）を含めて構築した。モデルのパラメータを再検討し、プールされたデータセットに基づいて共変量解析を再度実施した。この併合 PopPK モデルは、小児の主要試験である APH-19 試験で検討されたロミタピドの用量が、成人と比較して適切な曝露をもたらすかどうかを判断する有用なツールとなった。さらに、併合 PopPK モデルは、2〜4 歳の患者への外挿に十分な根拠となる PK モデルとなった。添付文書に記載する目的で、PopPK モデルは PK/PD（LDL-C 低下及び安全性評価項目である ALT 及び AST）解析と組み合わせ、2〜5 歳未満までを含む各年齢層の小児患者の推奨開始用量及び推奨最大用量を最終的に決定した（3.2.3 項）。

3.2.1　成人の健康被験者でのロミタピドの PopPK 評価及び HoFH 患者での PK 予測（AEGR-733PC0028 試験）

成人での PopPK 解析の目的は、（1）健康被験者にロミタピドを静脈内投与したときの PK、単回投与及び反復経口投与したときの PK（CV145-003、CV145-001 及び CV145-002 試験）の特徴を明らか

にし、標準的な PK 及び様々な変動要因を定義すること、（2）主要な PK パラメータに対する共変量の潜在的な影響を探索すること、（3）臨床的に重要な用量範囲において、投与量及び投与レジメンを関数としてロミタピドの PK が非線形性である可能性を探索すること、（4）構築したモデルを用い、主要試験（UP1002/AEGR-733-005）の HoFH 成人患者に観察される PK の特性を推定することであった。

ロミタピドの PK を適切に要約する構造モデルを構築し、成人の健康被験者で対応する PK パラメータを推測するため、非線形混合効果モデル法を用いた。PopPK 解析では、3 コンパートメントモデルでデータを適切に要約できることが示唆され、以下のことが示された。

- 臨床的に重要な用量範囲で投与したときのロミタピドの PK は線形であった。吸収速度及び経口バイオアベイラビリティの用量依存的な非線形は、Michaelis-Menten に基づく関係式を用いて検討したが、データの要約に明らかな改善はみられなかった。したがって、経口バイオアベイラビリティは、10～50 mg の用量範囲で一致していると考えられる。
- 静脈内投与、経口投与、単回及び反復経口投与したときのロミタピドの PK は類似していた。用量（10～50 mg）、用法（単回又は反復投与）及び投与経路（静脈内又は経口投与）は、関連する PK パラメータ及びその個体間変動に影響を及ぼさなかった。
- PK の変動を示す共変量を、成人の健康被験者では特定できなかった。

成人の健康被験者に基づいて構築された PopPK モデルは、HoFH 患者の PK を説明するのに有用であることが示された（第 3 相試験の成人データが検証データセットとして用いられた）。実際に、PopPK モデルで予測されたトラフ濃度は、HoFH 成人患者を対象とした主要試験である第 3 相試験（UP1002/AEGR-733-005 試験）で実測されたトラフ濃度と一致していた。HoFH 成人患者を対象とした第 3 相試験（UP1002/AEGR-733-005 試験）のデータを解析したところ、臨床的に重要な用量範囲である 5～60 mg での用量比例性が示され、健康被験者で特徴づけられた PK の知見が HoFH 患者でも確認された。

3.2.2　小児患者にロミタピドを経口投与したときの曝露量及び安全性を評価する PopPK（APH-19-POP-PK-2024 試験）

本解析の主な目的は、HoFH 小児患者におけるロミタピドの PK を検討し、小児の曝露に関連する共変量を評価することであった。成人での PK を示すために用いた PopPK モデルの構造を、小児のデータで評価した。モデルパラメータ及びその調整の可能性について、共変量の影響の可能性を含めて予備的に検討した。成人及び小児の両データを示すため、併合した PopPK 及び PK/PD モデルを構築する第一段階としてこの予備的解析を実施した。

この予備的モデルは、小児患者の PK のシミュレーションに適していると判断され、APH-19 試験の 3 つの年齢区分の小児患者に開始用量及び最大用量（5～10 歳：2 mg 及び 20 mg、11～15 歳：2 mg 及び 40 mg、16～17 歳：5 mg 及び 60 mg）を投与したときのロミタピドの曝露量を予測し、成人にそれぞれの用量（5～60 mg）を投与したときの曝露量と比較するために使用した。

小児集団のデータセットは、APH-19 試験の HoFH 小児患者 43 例から得た血漿中濃度－時間データ（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Appendix 16.1.14）で構成されている（試験デザインの詳細は、M2.7.3 1.4.1.1 項参照）。1 例は、関連データに不遵守がみられたため、解析から除外した（詳細は M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Appendix 16.1.14 参照）。APH-19 試験では、ベー

スライン時の PK 用検体を Day 1 に採取した。定常状態の PK を評価する検体は、Week 4～24（有効性の評価期間終了時）まで採取した。PK 用の検体は Week 4、12、16 及び 24 に 1 回採取し、Week 8 及び 20 には 1 時間以上の間隔をあけて 2 回採取した。

成人でのロミタピドの PK を記述するのに適切とされた一次吸収の 3 コンパートメントモデル（AEGR-733PC0028 試験、3.2.1 項）は、小児集団での PK の記述にも採用した。過去に構築した成人 PopPK モデルで特定された代表的なパラメータは、体重に基づく標準的なアロメトリックスケーリングにより、固定値として設定した。標準的なバイオアベイラビリティ及び標準的な一次吸収速度定数 Ka は、成人及び小児患者で同程度であると仮定し、過去に構築した成人の PopPK モデルで推定した値に固定した。この仮定は、ロミタピドが高透過性薬物であることを示すロミタピドの臨床薬理及び生物薬剤学的データによって裏付けられた（初回申請時 CTD M5.3.2.3-7 AEGR-733PC0027 試験報告書）。標準的な消失クリアランス及びその個人間変動は、検体の限られた小児データに適合するように再推定した。消失クリアランスを除き、他のパラメータについては個人間変動を考慮しなかった。残差変動を要約するため、比例誤差モデルを用いた。モデルのパラメータ化及び各パラメータの詳細を Table 5 に要約した。

Table 5:　小児における 3 コンパートメント PK モデルの PopPK モデルパラメータ推定値

POPULATION PARAMETERS ESTIMATES (THETA θ)		
PARAMETER	**ESTIMATE**	**RSE (%)**
CL_T (L/h)	18.2	7
V2 (L)	32.8	0 (FIXED)
K23 (1/h)	8.24	0 (FIXED)
K32 (1/h)	1.26	0 (FIXED)
K24 (1/h)	1.05	0 (FIXED)
K42 (1/h)	0.075	0 (FIXED)
F1	0.067	0 (FIXED)
Ka (1/h)	0.131	0 (FIXED)
BETWEEN-SUBJECT VARIABILITY "VARIANCE" "OMEGA2" ω2		
Omega2_CLT	0.2	22.1
RESIDUAL ERROR MODEL PARAMETER "SIGMA" "EPSILON" (ε)		
Proportional	0.194	12.8

Abbreviations: CL_T, Total clearance; Epsilon, residual error model parameter; F1, Fraction of dose absorbed; K23, Transfer rate constant from the central compartment to the shallow peripheral compartment; K24, Transfer rate constant from the central compartment to the deep peripheral compartment; K32, Transfer rate constant from the shallow peripheral compartment to the central compartment; K42, Transfer rate constant from the deep peripheral compartment to the central compartment; Ka, First-order absorption rate constant; Omega2_CLT, Inter-individual variability on total clearance; RSE, Relative standard error; V2, Volume of distribution of the central compartment.

成人では明らかな共変量との関連性は特定されなかったが（AEGR-733PC0028 試験、3.2.1 項）、APH-19 試験で利用可能な共変量は小児のデータを用いて再評価した。CV145-002 及び CV145-010 試験の投与群における男女間の PK の傾向及びアトルバスタチンとの薬物間相互作用の可能性を考

慮し、性別及びアトルバスタチンとの併用投与が共変量となる可能性を踏まえ、解析において特に留意した。小児では、ロミタピドの PK に明らかに影響を及ぼす共変量は特定されなかった（性別及びアトルバスタチンとの併用投与がロミタピドの PK に及ぼす影響は認められなかった）。

臨床データの解析及び小児患者用に構築された予備的な PopPK モデルにより、年齢（又は体重）に応じた用量の調整案は支持され、アロメトリックスケーリング及び PBPK を組み合わせて選択された開始用量が、APH-19 試験の開始用量に適切であることが確認された。

さらに、HoFH 小児患者でロミタピドの投与量又は曝露量の増加が、ALT や AST の増加（ULN を超える）を伴うかどうかを、年齢層別に層別化して探索的解析を実施した。

APH-19 試験では、肝アミノトランスフェラーゼ値の増加は、以下のアルゴリズムで慎重に管理した。

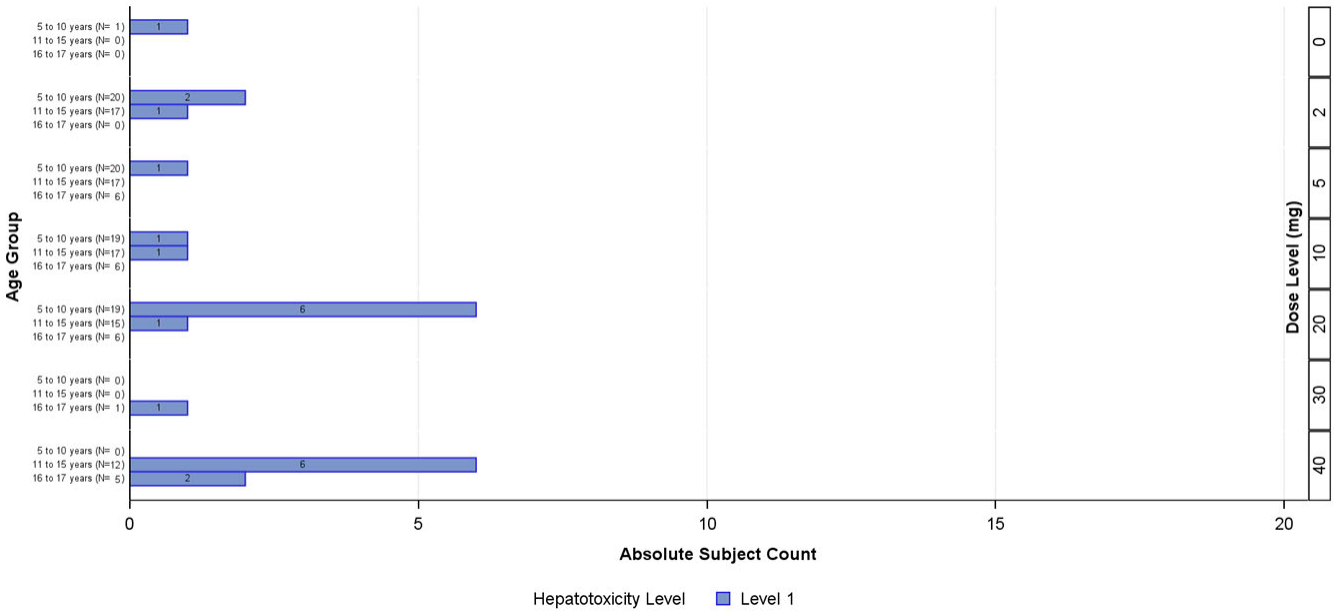
- ALT 又は AST が ULN の 1.1～2.9 倍：レベル 1 の肝毒性、経過観察
- ALT 又は AST が ULN の 3.0～4.9 倍：レベル 2 の肝毒性、投与量減量
- ALT 又は AST が ULN の 5 倍以上：レベル 3 の肝毒性、投与中断
- ALT 又は AST が ULN の 10 倍以上：レベル 4 の肝毒性、投与中断

探索的安全性解析では、AST 及び ALT の増加と年齢との相関は確認されなかったが、データでは用量及び曝露量に依存した AST 及び ALT の増加が認められた。安全性評価のためのデータは、有効性の評価期間及び安全性の評価期間の 2 つのパートで収集した。24 週間の有効性の評価期間中、全ての被験者は、現在受けている脂質低下療法（該当する場合は脂質アフェレーシスを含む）の補助薬としてロミタピドの経口投与を受けた。ロミタピドは、被験者の年齢に応じた推奨開始用量で投与を開始し、年齢に応じた最大用量まで漸増した。80 週間の安全性の評価期間中、減量又は増量の基準に合致しない限り、被験者は有効性の評価期間中に増量した最大用量のロミタピドの投与を受け、既存の脂質低下療法（該当する場合は脂質アフェレーシスを含む）は治験責任医師の判断で調整が可能であった。

有効性の評価期間中の肝毒性

APH-19 試験のデータを事後解析した結果、有効性の評価期間中、ロミタピドの最大用量でレベル 1 を超える肝毒性（ALT 及び AST の増加）は認められなかった（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 Post-hoc Table 14.3.3.7）。全体として、多くの被験者（43 例中 34 例、79.1%）が、年齢に応じた最大用量まで増量した。最大用量に増量した被験者の割合は、高年齢層と比較して低年齢層で高かった（5～10 歳：19/20 例［95.0%］が最大用量 20 mg まで増量、11～15 歳：12/17 例［70.6%］が最大用量 40 mg まで増量、16～17 歳：3/6 例［50.0%］が最大用量 60 mg まで増量）。

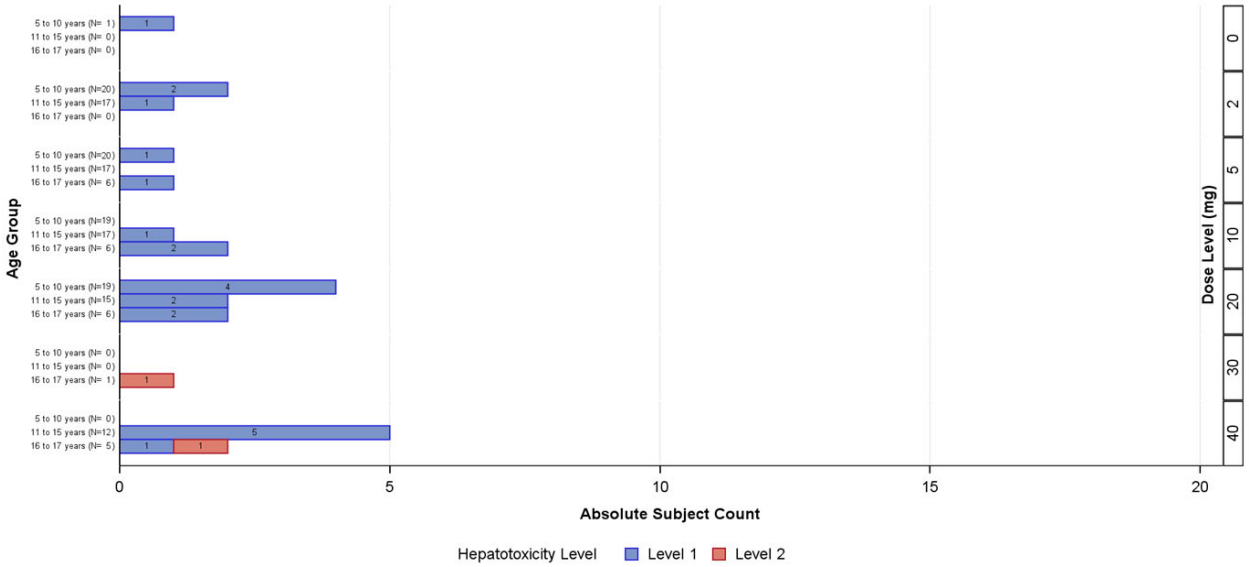
Figure 6:　有効性の評価期間中に認められた AST の肝毒性のレベル（用量及び年齢層別）（APH-19 試験）



N = The number of subjects in the analysis set that received the dose level at any time during the period.
The number of subjects for each hepatotoxicity level is displayed as a number within the box. A subject may be counted in more than one dose group.
Elevation at dose level of 0 mg corresponds to Subject [redacted], who interrupted dosing due to a moderate AE of ALT increased, which was not considered related to treatment, as it started prior to treatment.
Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 Post-hoc Figure 14.3.3.13

特筆すべきこととして、有効性の評価期間中、最大用量の投与下で、レベル 1 を超える肝毒性は認められなかったが、最大用量未満の投与下では、1[redacted]歳[redacted]ヵ月の男性被験者に、20 mg から 40 mg に増量後の Week 16 にレベル 2 の肝毒性が認められた（Figure 6 及び Figure 7）。当該被験者には、ベースライン時に臨床的に重要ではない ALT の増加が認められており、安全性の評価期間中は、レベル 2 及び 3 の肝毒性の基準に合致する ALT の増加が認められた。当該被験者を除いては、最大用量未満の投与下でレベル 1 を超える肝毒性は認められなかった。

Figure 7:　有効性の評価期間中に認められた ALT の肝毒性のレベル（用量及び年齢層別）（APH-19 試験）



N = The number of subjects in the analysis set that received the dose level at any time during the period.
The number of subjects for each hepatotoxicity level is displayed as a number within the box. A subject may be counted in more than one dose group.
Elevation at dose level of 0 mg corresponds to Subject [redacted] who interrupted dosing due to a moderate AE of ALT increased, which was not considered related to treatment, as it started prior to treatment.
Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 Post-hoc Figure 14.3.3.13

有効性の評価期間中、各年齢層の最大用量で認められたレベル 1 の肝毒性は以下のとおりであった。

- 5～10 歳：最大用量 20 mg に増量した 19 例中 6 例に AST の増加、4 例に ALT の増加が認められた。
- 11～15 歳：最大用量 40 mg に増量した 12 例中 6 例に AST の増加、5 例に ALT の増加が認められた。
- 16～17 歳：最大用量 60 mg でレベル 1 の肝毒性は認められなかったが、6 例中 1 例が 40 mg に増量したとき、ALT 及び AST の増加が認められレベル 1 の肝毒性の基準に合致した。

なお、PK 用の検体は、有効性の評価期間中にのみ採取しているため、探索的安全性解析は、有効性の評価期間の終了時である Week 24 までの ALT 及び AST のみを考慮して実施した。

安全性の評価期間中の肝毒性

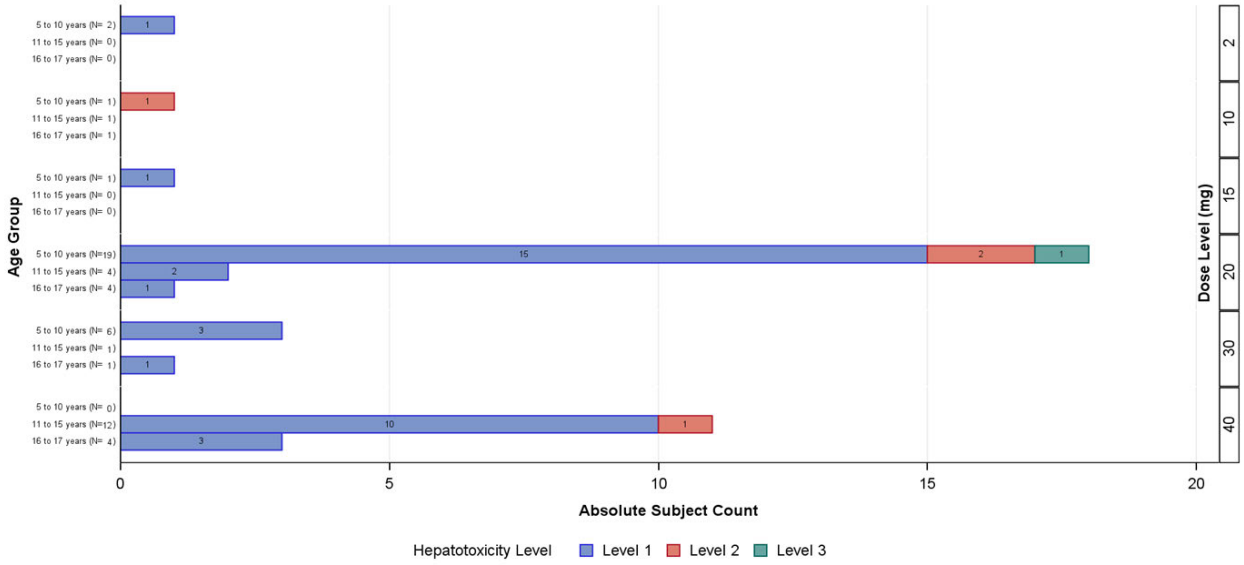
安全性の評価期間中、レベル 1 の肝毒性（AST 及び ALT の増加）が認められた被験者数は多かった（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 Post-hoc Table 14.3.3.7）。

AST の増加

全体として、最大用量まで増量した 35 例中 24 例にレベル 1 の肝毒性、3 例にレベル 2 の肝毒性、1 例にレベル 3 の肝毒性が認められた。

- 5～10 歳：19 例中 13 例が最大用量 20 mg を継続し、6 例が 30 mg に増量した。20 mg を継続していた 13 例中計 11 例にレベル 1 の肝毒性、2 例にレベル 2、1 例にレベル 3 の肝毒性が認められた。30 mg の投与を受けた 6 例中 3 例にレベル 1 の肝毒性が認められたが、レベル 1 を超える肝毒性は認められなかった。
- 11～15 歳：最大用量 40 mg の投与を受けた 12 例中 10 例にレベル 1 の肝毒性の基準に合致する AST 増加が認められ、1 例にレベル 2 の肝毒性が認められた。
- 16～17 歳：40 mg 及び 60 mg の投与を受けた被験者で、ULN の 2.9 倍を超える AST 増加は認められなかった。

Figure 8:　安全性の評価期間中に認められた AST の肝毒性のレベル（用量及び年齢層別）（APH-19 試験）



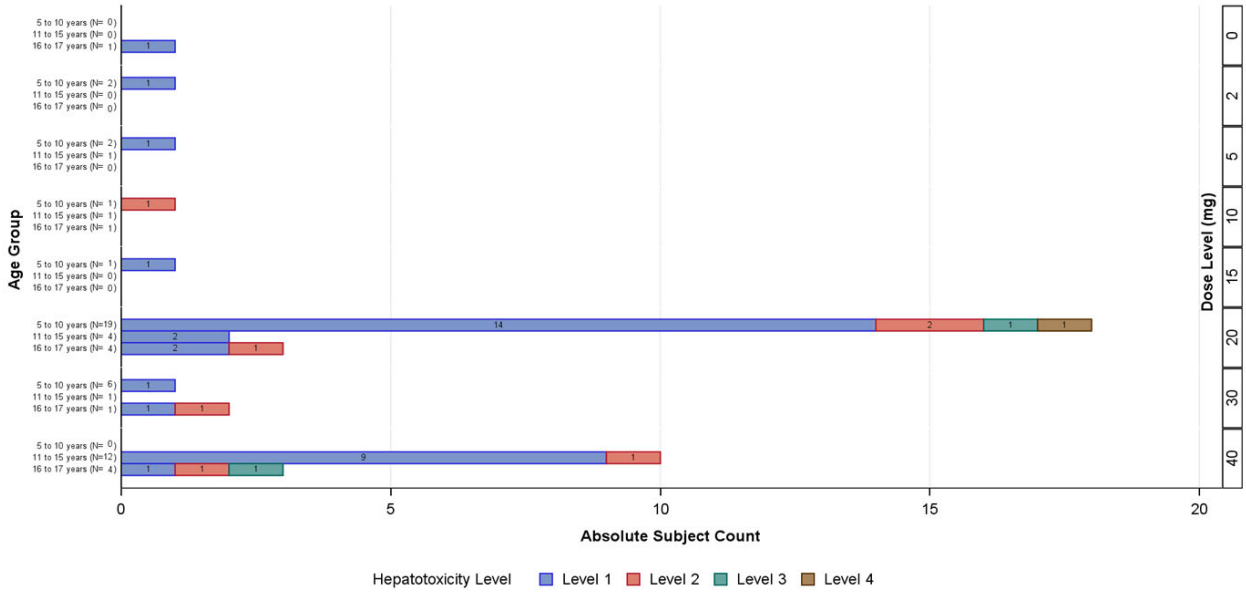
N = The number of subjects in the analysis set that received the dose level at any time during the period.
The number of subjects for each hepatotoxicity level is displayed as a number within the box. A subject may be counted in more than one dose group.
Elevation at dose level of 0 mg corresponds to Subject [redacted], who interrupted dosing due to a moderate AE of ALT increased, which was not considered related to treatment, as it started prior to treatment.
Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 Post-hoc Figure 14.3.3.13

ALT の増加

35 例中 18 例にレベル 1、3 例にレベル 2、1 例にレベル 3、1 例にレベル 4 の肝毒性が認められた（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 Post-hoc Table 14.3.3.7 参照）。

- 5～10 歳：20 mg の投与を受けた 13 例中 8 例にレベル 1、2 例にレベル 2、1 例にレベル 3、1 例にレベル 4 の肝毒性が認められた。30 mg の投与を受けた被験者では、1 例にレベル 1 の肝毒性が認められたが、レベル 1 を超える肝毒性は認められなかった。
- 11～15 歳：40 mg の投与を受けた 12 例中 9 例にレベル 1 の肝毒性が認められ、1 例にレベル 2 の肝毒性が認められた。
- 16～17 歳：60 mg の投与を受けた被験者で、ULN の 2.9 倍を超える ALT 増加は認められなかった。

Figure 9:　安全性の評価期間中に認められた ALT の肝毒性のレベル（用量及び年齢層別）（APH-19 試験）



N = The number of subjects in the analysis set that received the dose level at any time during the period.
The number of subjects for each hepatotoxicity level is displayed as a number within the box. A subject may be counted in more than one dose group.
Elevation at dose level of 0 mg corresponds to Subject [redacted] who interrupted dosing due to a moderate AE of ALT increased, which was not considered related to treatment, as it started prior to treatment.
Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 Post-hoc Figure 14.3.3.13

ロミタピドの最大用量以外の投与量で認められた肝毒性（AST 及び ALT 増加）

レベル 1 を超える肝毒性（AST 及び ALT の増加）は、最大用量以外の投与量でまれに認められた（Figure 8 及び Figure 9）。

- 5～10 歳：10 mg の投与を受けた被験者にレベル 2 の肝毒性（AST 及び ALT の増加が各 1 例）が認められた。
- 11～15 歳：40 mg 以外の投与を受けた被験者で、レベル 1 を超える肝毒性（AST 及び ALT の増加）は認められなかった。

- 16～17 歳：20 mg 及び 30 mg の投与を受けた各 1 例、40 mg の投与を受けた 1 例にレベル 2 の肝毒性（ALT 増加）が認められ、40 mg の投与を受けた 1 例にレベル 3 の肝毒性（ALT 増加）が認められた。

以上のことから、レベル 1 の肝毒性の基準に合致した AST 又は ALT の増加（経過観察）は、最大用量が 20 mg の 5～10 歳の被験者（有効性の評価期間：92.3%、安全性の評価期間：69.2%、以下同順）及び最大用量が 40 mg の 11～15 歳の被験者（91.7%、75.0%）で比較的多く認められた。レベル 1 を超えた肝毒性（AST 又は ALT の増加）はほとんど認められず、5～10 歳の被験者では、レベル 2 の肝毒性は AST 及び ALT 増加が各 3 例、レベル 3 の肝毒性は AST 及び ALT 増加が各 1 例、レベル 4 の肝毒性は ALT 増加が 1 例であり、11～15 歳の被験者では、レベル 2 の肝毒性（AST 及び ALT 増加が各 1 例）のみであった。16～17 歳の被験者では、レベル 2 の肝毒性（ALT 増加）が 4 例、レベル 3 の肝毒性（ALT 増加）が 1 例に認められた。

3.2.3　成人の健康被験者、HoFH 成人患者及び小児患者のプールしたデータによるロミタピドの PopPK、PK/PD（安全性及び有効性）解析（LOM-POP-PK-2024 試験）

小児患者の予備的な PopPK 解析及び安全性の解析（3.2.2 項）は、併合 PopPK 及び PK/PD（安全性及び有効性）モデリング解析でさらに改良した。

併合解析の主な目的を以下に要約する。

1. 成人患者のデータに基づいて構築した PopPK モデルに小児のデータを併合し、PopPK モデルのパラメータを適切に調整する。
2. 小児のデータが追加されたため共変量解析を再実行し、特に性別、年齢、体重、併用薬がロミタピドの PK に及ぼす影響を検証する。
3. 更新した PopPK モデルを用いて、2 歳以上の小児患者の血漿中濃度－時間プロファイルをシミュレーションし、その PK に従って、成人の曝露量と一致するよう調整した適切な開始用量及び最大推奨用量を決定する。
4. 小児患者における薬物濃度と有効性マーカー（LDL-C）を関連付ける PK/PD モデルを構築する。
5. 薬物濃度と安全性マーカー（AST 及び ALT）を関連付ける PK/安全性モデルを構築し、レベル 1 以上の肝毒性のリスクと曝露/投与量との関係を評価する。

PopPK モデルを調整するために用いたデータセットは Table 6 に要約した。成人の健康被験者用に構築されたモデル（AEGR-733PC0028 試験、3.2.1 項）に対し、このデータセットは HoFH 成人患者（UP1002/AEGR-733-005 試験）のデータ及び HoFH 小児患者（APH-19 試験）のデータを併合した。

Table 6:　コレステロール値（高コレステロール血症）以外は健康な成人被験者、HoFH 成人患者及び小児患者での併合 PK 評価で解析したデータセット

試験番号	デザイン及び目的	対象被験者（被験者数）	投与量及び投与経路
APH-19	安定した脂質低下療法（該当する場合は脂質アフェレーシスを含む）を受けている HoFH 小児患者に本剤を経口投与したときの有効性及び長期安全性を評価する単群、非盲検、国際多施設共同、第 3 相試験	HoFH 小児患者 43 例を以下の 3 つの年齢群で層別 5～10 歳：20 例 11～15 歳：17 例 16～17 歳：6 例	年齢群に応じた本剤の推奨開始用量（2 及び 5 mg 1 日 1 回）で経口投与開始後、最初の 24 週間は年齢群に応じた最大用量（20、40 及び 60 mg 1 日 1 回）まで増量
BMS-CV145-001	健康被験者に本剤を単回投与したときの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する無作為化（用量内）、プラセボ対照、単回用量漸増投与、並行群間試験	血清コレステロールが 195 mg/dL 超の健康な男性（54 例）	本剤 1、5、25、50、100、200 mg 又はプラセボを単回経口投与
BMS-CV145-002	健康被験者に本剤を反復投与したときの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する単一施設、二重盲検、無作為化（用量内）、プラセボ対照、用量漸増、反復投与、並行群間試験	血清コレステロールが 200 mg/dL 超の男性（38 例）	本剤 10、25、50、100 mg 又はプラセボを反復経口投与
BMS-CV145-003	健康被験者に本剤を単回静脈内投与したときの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する単施設、無作為化（用量内）、プラセボ対照、二重盲検、単回用量漸増投与、並行群間試験	血清コレステロールが 200 mg/dL 超の健康な男性（32 例）	本剤 7.5、15、30、60 mg 又はプラセボを単回静脈内投与
UP1002/AEGR-733-005	脂質低下療法を受けている HoFH 成人患者を対象とした単群、非盲検、第 3 相試験	男性及び女性の HoFH 成人患者（29 例）	本剤 5 mg から投与を開始し、60 mg 1 日 1 回まで漸増経口投与

3 コンパートメントモデルは、成人での適切な構造モデルとして既に特定されており（AEGR-733PC0028 試験、3.2.1 項）、小児データの予備的解析（3.2.2 項）に続き、小児の PK を明らかにするにも適切であると考えられた。小児の予備的 PopPK モデル（3.2.2 項）は、小児のデータのみに基づいて構築されたため、データの乏しさ（スパースサンプリングによるデータ密度の低さ）からモデルのパラメータ化には限界があった。

成人及び小児のデータをプールしたデータセットの併合解析では、同一の構造モデルを採用した。非線型混合効果モデリング法を Table 6 のデータセットに適用し、対応する PK パラメータ（変動を示す項目など）を推定することを可能とした。これまでの解析（AEGR-733PC0028 試験、3.2.1 項、小児 PopPK 試験、3.2.2 項）では、明らかな共変量との関連性は確認されなかったが、Table 6 に示す試験の併合データに基づいて共変量を再評価した。CV145-002 及び CV145-010 試験で認められた男女間の PK の傾向及びアトルバスタチンとの薬物間相互作用を考慮し、性別及びアトルバスタチンとの併用投与が共変量となる可能性を踏まえ、解析において特に留意した。体重、年齢、性別及びアトルバスタチン又はロスバスタチンとの併用は、ロミタピドの PK に明らかな影響を及ぼさなかったが（$p>0.05$）、体重の影響は既に構造的に組み込まれており、標準的なアロメトリックスケーリングによってクリアランスと分布容積に影響を及ぼした。

小児患者では、用量がバイオアベイラビリティ（F）の増加と相関することが認められた。小児集団で明確になったこの付加的な影響は、見かけの消失クリアランス（CL/F）及び分布容積（V/F）に影響を及ぼし、さらに、年齢や体重が異なり、異なる用量で治療を受ける患者の曝露量にも影響した。

最終版併合 PopPK モデルのパラメータを Table 7 に示した。

Table 7:　集団 PK モデルのパラメータの推定値（成人及び小児併合の 3 コンパートメントモデル）

POPULATION PARAMETERS ESTIMATES (THETA θ)		
PARAMETER	**ESTIMATE**	**RSE (%)**
CL (L/h)	35.89	4.6
V (L)	57.37	9.6
K23 (1/h)	7.54	10.3
K32 (1/h)	0.90	10.3
K24 (1/h)	1.00	21.8
K42 (1/h)	0.06	19.8
F1	0.073	7.9
Ka (1/h)	0.12	9.7
DOSE_F	1.97	18.2
Scaling exponent for clearances	0.75 (FIX)	-
Scaling exponent for volumes	1 (FIX)	-
BETWEEN-SUBJECT VARIABILITY "VARIANCE" "OMEGA2" ω2		
Omega1_CL	0.022	41.1
Omega2_V	0.073	46.9
Omega5_K24	0.68	31
Omega6_K42	0.073	27.5
Omega7_F	0.403	29
Omega8_Ka	0.214	44.5
RESIDUAL ERROR MODEL PARAMETER "SIGMA" "EPSILON" (ε)		
Proportional	0.099	12.1

Abbreviations: CLT, Total clearance; Epsilon, residual error model parameter; F1, Fraction of dose absorbed; K23, Transfer rate constant from the central compartment to the shallow peripheral compartment; K24, Transfer rate constant from the central compartment to the deep peripheral compartment; K32, Transfer rate constant from the shallow peripheral compartment to the central compartment; K42, Transfer rate constant from the deep peripheral compartment to the central compartment; Ka, First-order absorption rate constant; Omega2_CLT, Inter-individual variability on total clearance; RSE, Relative standard error; V2, Volume of distribution of the central compartment.

更新された最終併合モデルは、全てのパラメータ推定値が良好な精度で収束した。観察値と集団予測値及び個別予測値、条件付き重み付け残差と時間及び予測集団値、個別の観察値と予測時間−濃度プロットなどの適合度（GoF）プロットを検討したところ、明らかな偏り及びモデルの不適合はみられなかった。個々のパラメータが集団の代表値からどの程度乖離しているかを示す個体間変動の項目と、潜在的共変量との関係を検討した結果、全ての潜在的共変量がモデルに含まれていることが確認された。

併合モデルの頑堅性及び予測性は、予測補正視覚的事後予測性能評価（pcVPC）で評価した。構築した PopPK モデルは、成人および 5 歳以上の小児における PK を明らかにする上で、代表的なプロファイル及び患者間のばらつきの両方に対して、適切かつ頑堅であることが示された。pcVPC の結果により、併合 PopPK モデルが、5 歳以上の小児患者でのシミュレーションや、臨床で想定される状況（2〜4 歳の小児患者を含む）の外挿に使用できることが確認された。

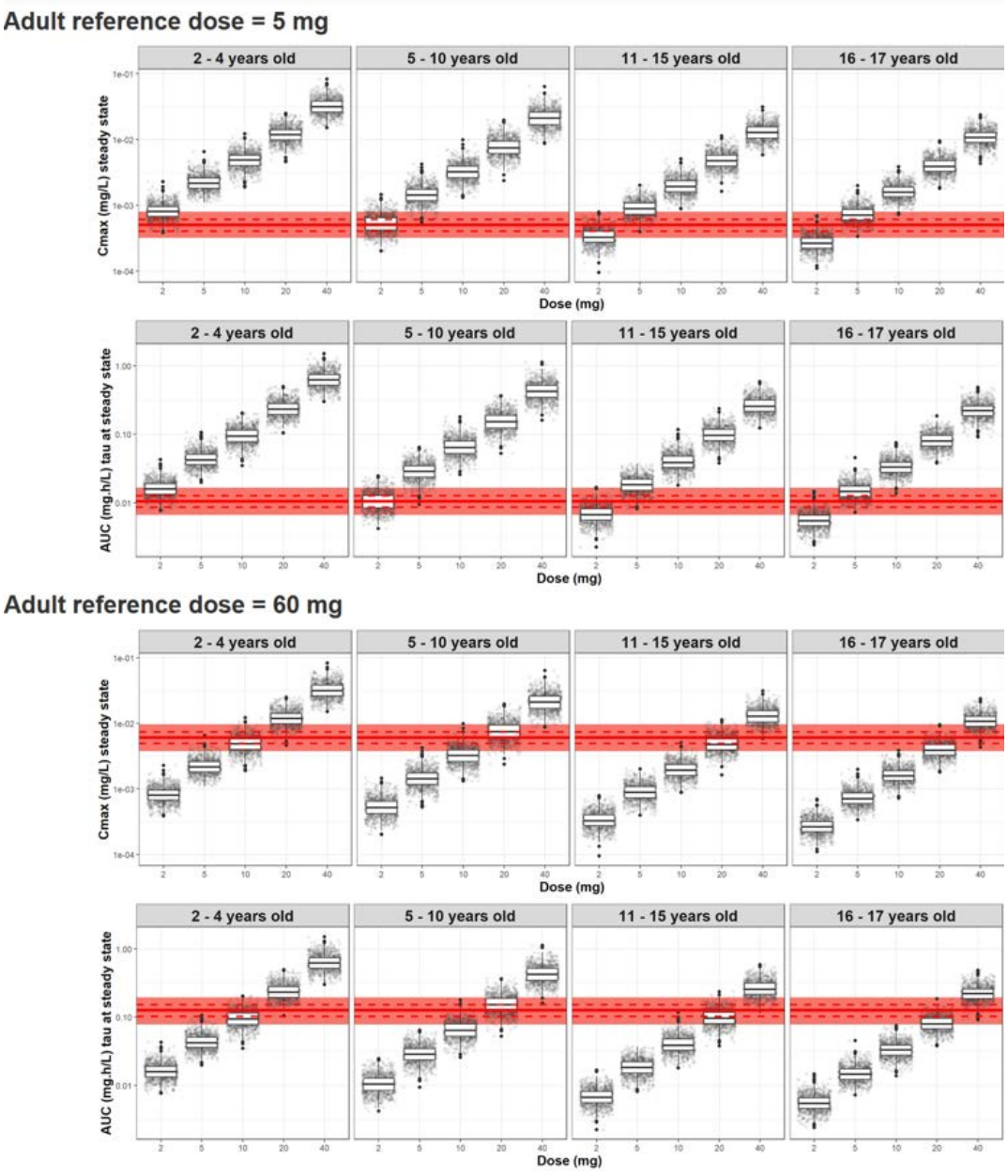
GoF 及び pcVPC を含むモデル性能の詳細は、併合 PopPK モデルレポート（M5.3.3.5-2 LOM-POP-PK-2024 試験報告書）に記載した。

併合 PopPK モデルの最終版は、成人の PK と小児患者の各年齢層（2〜4 歳、5〜10 歳、11〜15 歳、16〜17 歳）の PK をシミュレーションし、比較するために適用した。

各患者集団及び異なる臨床状況に応じて、確立したばらつき、年齢、性別及び体重分布を反映した 1000 例のシミュレーションを実施した。成人の PK は、ソースデータセットに基づき平均体重（SD）が 79.84（13.74）kg で正規分布すると仮定し、参照としてシミュレーションした。小児患者は 4 つのグループ（2〜4 歳、5〜10 歳、11〜15 歳、16〜17 歳）に層別した。仮想の小児患者の各グループは、年齢を一様分布、男女比が同一と仮定した上で、体重は米国 CDC の表から得た分布に基づいて作成した。開始用量及び最大推奨用量を設定するために実施した、ロミタピドの曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$）について、成人（参照として使用）と各年齢層の小児患者との比較を Figure 10 に示す。シミュレーションでは、患者の年齢に応じて投与量を調整する必要性が確認され、特に 2〜4 歳、5〜10 歳、11〜15 歳では開始用量を 2 mg に、最大推奨用量を 2〜4 歳、5〜10 歳では 20 mg に、11〜15 歳、16〜17 歳では 40 mg にする必要性が示された。この併合 PopPK モデルは、小児の主要試験である APH-19 試験で用いたロミタピドの投与量が安全かつ有効であることを検討及び確認するための有用なツールとなった。シミュレーションには 2〜4 歳の小児患者も含まれており、この年齢層の患者については臨床試験データが生成されていないが、この外挿はアロメトリックスケーリングの原則に依存しているため頑堅であると考えられる。アロメトリックスケーリングは臓器機能が成熟していることを前提としており、これは特に 2 歳以上の子どもに該当する。さらに、この外挿に用いた併合 PopPK モデルは、5 歳以上の患者を対象とし、重複した体重分布を含めた APH-19 試験で得た利用可能なデータを活用して構築されている。これらのデータは、5 歳未満の小児患者がロミタピドをコンパッショネート使用及び実臨床で使用（M5.3.5.3-1 Extrapolation Methods and Analysis for Pediatric HoFH Patients Age 2 to 4 Years Section 3.9）したときの所見（有効な曝露量となる推奨用量範囲内［1 日 2〜20 mg、最大投与量が 1 日 18 mg］でロミタピドを使用しても、新たな安全性の懸念及び重篤な肝毒性は確認されなかった）を用いて補完されている。

Figure 10:成人の定常状態時の曝露量と小児の各年齢層の曝露量との比較

上段の 8 つの図は、開始用量投与後の PK の比較、下段の 8 つの図は、最大推奨用量投与後の PK の比較である。



Note: the red solid line represents the median value for adults at the reference doses, the dashed line are 25th and 75th percentiles (quartiles) and the ribbon is the 90% prediction interval (95th to 5th percentiles); box and whisker plots (median; inter-quartile range; 1.5 * Inter-quartile range) are shown.

小児患者の投与量設定においてさらに考慮すべき重要な要因として、PK/有効性解析に基づく有効性の検討、及び PK/安全性解析に基づく安全性の検討が挙げられる。

小児患者でのロミタピドの有効性は、更新した併合 PopPK モデルの血漿中濃度と、小児の試験で得た LDL-C に関するエンドポイントとを関連付けるモデリングにより検討した。PK/PD（有効性）は以下の式で示した。

$$Effect = R_0 * (1 – I_{max} * Cp / IC_{50} + Cp)$$

ここで、R_0：LDL-C のベースライン値、Cp：中枢コンパートメントのロミタピド濃度、I_{max}：最大効果に達する濃度、IC_{50}：最大効果の 50%を達成するのに必要な濃度

LDL-C のベースライン値及び最大効果の 50%を達成するのに必要な濃度（IC_{50}）は個人間変動に関するパラメータを含めて推定し、I_{max} は 1 に固定した。年齢と LDL-C のベースライン値との関連が認められた。特筆すべきことは、高年齢層の小児患者では、より積極的な脂質低下療法が併用される傾向があるため、年齢と LDL-C のベースライン値との関連は予測されたとおりであった。PopPK/PD モデルの妥当性を GoF プロットにより確認し、本モデルにより、小児患者の LDL-C 低下に対するロミタピドの効果を十分に特徴付けることが可能であることが示された。PopPK/PD モデルでは、標準の IC_{50} は 4.2 ng/mL と推定された。疾患の遺伝的背景要因及びロミタピドの作用機序を考慮すると、成人及び小児での疾患及び治療介入に対する反応は類似しているため、IC_{50} の推定値は、各患者の有効性及び忍容性を踏まえ、個々の治療用量を段階的に増量するための開始用量の根拠となった。提案された開始用量は、薬剤濃度が IC_{50} の推定値よりも低くなるように設定されている。

さらに、肝毒性のリスクは、対数線形回帰モデルを用い、ロミタピド濃度と ALT 及び AST（ULN との比率で表示）との関連を検討した。

$$log(ST) = log(BASELINE) + SLOPE * PK$$

ここで、ST：注目すべき安全性の評価項目（AST 又は ALT）、BASELINE：ベースライン値、SLOPE：中枢コンパートメントのロミタピド濃度と安全性評価項目との傾向。AST 及び ALT の ULN は、年齢、性別、検査施設固有の基準範囲に従って算出した。

この対数線形回帰モデルでは、曝露量（及び投与量）の増加に伴う肝毒性リスクの増加を定量化し、曝露量と ALT 及び AST との関連を明らかにしている。このデータ回帰モデルでは、AST 及び ALT の増加に影響する年齢を除き、曝露量及び投与量の増加に伴ってレベル 1 の肝毒性のリスクが増加するという所見（3.2.2 項）が確認された。利用可能なデータ及び対数線形回帰モデルにより、各年齢層の最大用量までの曝露範囲では、レベル 2 以上の肝毒性のリスクはごく僅かであることも確認された。

併合 PopPK モデル、PK/PD（有効性）モデル、PK/安全性モデルを組み合わせた併合解析の結果では、全体として、過去に実施したアロメトリックスケーリング及び PBPK モデリングの複合的な解析アプローチで選択された開始用量が、APH-19 試験の開始用量に適切であることが確認された。モデリング法と利用可能な臨床データを組み合わせることで、2 歳以上の患者の年齢に応じた用量調節が裏付けられ、今後用いる小児患者の投与量について、添付文書に記載される推奨開始用量の確実な根拠となる。

併合モデリング解析の結論を以下に要約した。

- 併合 PopPK モデルは、成人（健康被験者及び HoFH 患者）及び HoFH 小児患者のデータを含めた併合データセットに基づいて定義した。

- 体重が PK に及ぼす影響を明らかにするため、分布容積及びクリアランスに対して標準指数（それぞれ 1 及び 0.75）を用いたアロメトリックスケーリングをモデル構造に追加した。体重がクリアランス及び分布容積に及ぼす影響をモデルの構造に加えることで、年齢が PK に及ぼす影響を間接的に反映している（年齢と体重の相関関係は既知であるため）。投与量はバイオアベイラビリティに僅かに影響する。

- 性別、年齢、アトルバスタチン又はロスバスタチンとの併用など、成人及び小児の PK に影響を及ぼす明らかな共変量は認められなかった。

- モデルの構築及び検証後、小児での曝露量は、最大効果（I_{max}）モデルを用いて LDL-C 変化量と関連付けられた。モデルにより推定された IC_{50} に達するために必要な濃度は、各年齢層に応じて開始用量を選択することを裏付けている。さらに、予測される LDL-C の変化に基づき、各年齢層の最大推奨用量は、期待される臨床効果を確保するのに十分であると予測される。

- 性別、体重、アトルバスタチンとの併用は、ロミタピドの PD に明らかな影響を及ぼさなかったが、年齢がベースライン LDL-C 値の統計学的に有意な共変量として特定された。

- ALT 及び AST の用量依存的な増加が APH-19 試験で認められた。小児患者の薬物曝露と ALT 及び AST との関連を明らかにするため、対数線形回帰の数学的関係を定義した（Figure 11 参照）。この PK/安全性の関係では、各年齢層の最大用量に到達後、レベル 1 を超える肝毒性（AST 又は ALT の増加）のリスクは低いと予測され、年齢は肝毒性のリスクに影響しないと考えられる。実際に、いずれの年齢層においても、各年齢層の最大推奨用量投与時、レベル 1 を超える肝毒性（AST 又は ALT 増加）は 1 例を除いて認められなかった。この 1 例は、1[redacted]歳[redacted]ヵ月の男性被験者で、ベースライン時に臨床的に重要ではない ALT の増加が認められており、推奨用量 20 mg から 40 mg に増加した後、40 mg 投与時の Week 16 にレベル 2 の肝毒性が認められた。安全性評価は、小児の用量選択に関する併合解析に含まれており、各年齢層に応じた最大推奨用量まで増量できる可能性が確認された。PK/安全性モデリングには、有効性の評価期間中に収集したデータを使用した。APH-19 試験の安全性の評価期間に得た臨床データにより、本モデルの結果を裏付けるさらなる根拠が得られた。これらのデータに基づくと、レベル 1 の肝毒性（経過観察で管理可能）の発現の可能性は高かったが、レベル 1 を超える肝毒性（投与量減量又は投与中断）は、添付文書等に記載する用法用量では許容可能な範囲を超えないと予測された。実際に、20 mg 投与時の 5～10 歳では、13 例中 2 例のみにレベル 2 の肝毒性（AST 及び ALT 増加各 2 例）、1 例にレベル 3 の肝毒性（AST 及び ALT 増加各 1 例）、1 例にレベル 4 の肝毒性（ALT 増加）が認められた。なお、安全性の評価期間中に、最大用量 30 mg の投与を受けた 5～10 歳の 6 例のうち、レベル 1 を超える肝毒性（AST 又は ALT 増加）は認められなかった。11～15 歳では、40 mg の投与を受けた 12 例中 1 例に、レベル 2 の肝毒性の基準に合致した AST 及び ALT 増加が認められた。16～17 歳では、40 mg 投与時及び 60 mg 投与時のいずれにおいてもレベル 1 を超える肝毒性は認められなかった。最大推奨用量以外の用量では、レベル 1 を超える肝毒性（AST 又は ALT 増加）はほとんど認められなかった（5～10 歳では 10 mg 投与時の 1 例にレベル 2、

16～17 歳では、20、30 及び 40 mg 投与時の各 1 例にレベル 2、40 mg 投与時の 1 例にレベル 3 の肝毒性がみられた）。

- 成人の添付文書の記載と同様に、肝障害および腎障害のある小児患者に対しては、最大推奨用量の減量を考慮すべきである。
- PopPK 及び PK/PD（有効性及び安全性）モデルは、2 歳以上の小児患者の用量を選択するための有用なツールである。モデリング解析により、APH-19 試験で使用された開始用量を確認することができ、各年齢層の患者に用いるべき最大推奨用量を定義することができた。モデリング及びシミュレーション解析により、PK 及び PK/PD を 2～4 歳の小児患者に外挿することができた。設定された開始用量、最大推奨用量及び漸増方法は、Table 8 に要約した。なお、16～17 歳の最大推奨用量は、成人の曝露量に合わせるため、60 mg から 40 mg に調整した（Figure 10 参照）。16～17 歳では、忍容性及び安全性が改善されながら、望ましい LDL-C の反応を達成するのに 40 mg の投与が十分であると考えられる。これらの用法用量を、小児患者への今後の投与に向けて添付文書で推奨する。

Table 8:　小児患者の各年齢層におけるロミタピドの開始用量及び漸増時の用量

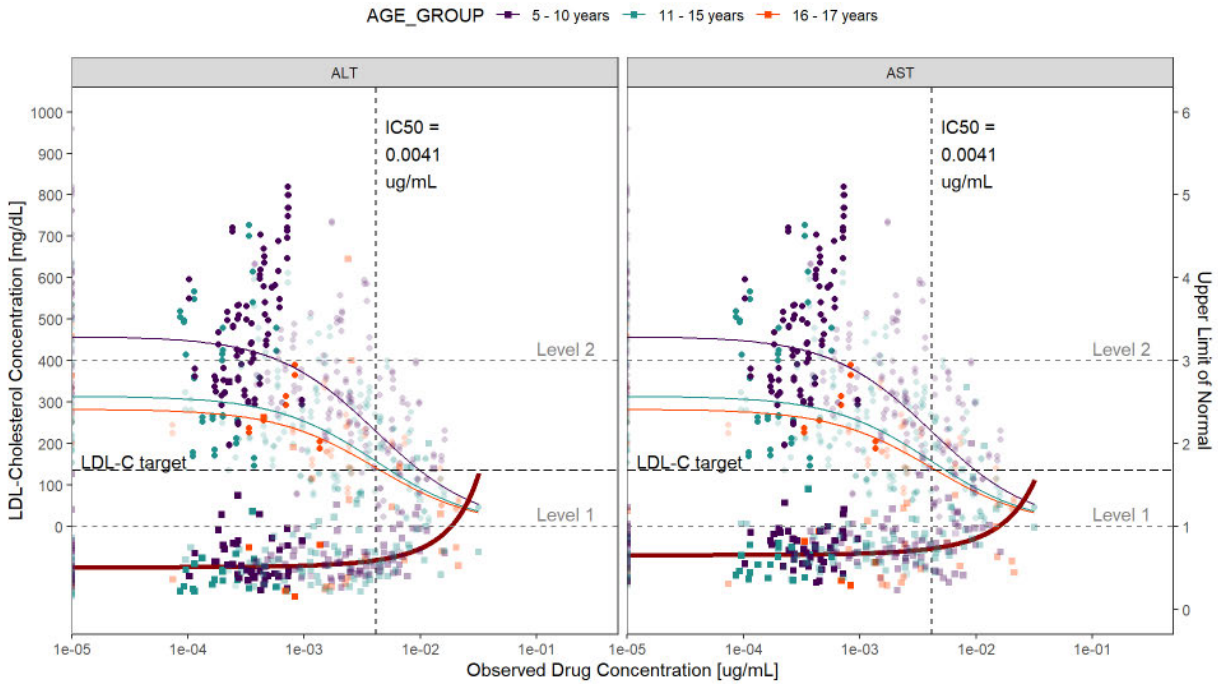
	LOMITAPIDE DOSE (MG)					
AGE GROUP (YEARS)	DAY 1[A]	WEEK 4	WEEK 8	WEEK 12	WEEK 16	MAXIMUM RECOMMENDED
2 to 4	2	2	5	10	20	20 (10 in Child Pugh A)
5 to 10	2	2	5	10	20	20 (10 in Child Pugh A)
11 to 15	2	5	10	20	40	40 (20 in Child Pugh A)
16 to ≤17	5	10	20	40	40	40 (20 in Child Pugh A)

[a] Start of treatment (Day 1 of dosing/Study Day 1) was designated as Day 0 in the study protocol (M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Appendix 16.1.1)

PopPK 及び PK/PD（有効性及び安全性）の結果を Figure 11 に要約した。有効性の PK/PD 解析及び安全性の PK/PD 解析では、年齢による影響は認められなかった（年齢がベースラインの LDL-C に影響を与え、プロファイルが変化するが、モデルでは同一の IC_{50} 及び最大効果を仮定している）。小児患者の開始用量は、成人に開始用量 5 mg を投与したときの曝露量と一致するように選択され、濃度を IC_{50} 未満に維持し、レベル 1 の肝毒性の基準を超える AST 又は ALT 増加のリスクを回避することが可能である（Figure 11 の濃い色の点を参照）。用量漸増により、各患者における個別の投与量調整が可能となり、薬物濃度を望ましい治療域に維持することが可能となる。利用可能なデータに基づくと、漸増プロセスの最終段階である最大推奨用量により、IC_{50} を上回る濃度に到達可能であることから、肝毒性のリスクが低い状態（レベル 1 の肝毒性で、レベル 1 を超える肝毒性のリスクはほとんどない状態）を維持しながら、多くの患者が、2023 年に改訂された欧州アテローム硬

化症学会の LDL-C 管理目標値 115 mg/dL（Cuchel, 2023, *Eur Heart J*）に到達できる可能性がある。PK/安全性解析は、小児を対象とした試験の有効性の評価期間中に得たデータのみであり、安全性の評価期間から追加された臨床データでは、有効性の評価期間中のモデリング予測と比較して、レベル 1 の肝毒性が認められる可能性が高いことが示されたが、最大推奨用量を投与したときのレベル 2 以上の肝毒性がみられる可能性は低かった。

Figure 11: PK/PD 有効性プロファイル（LDL-C）及び PK/PD 安全性プロファイル（ALT/AST）の重複（ロミタピドの血漿中濃度及び年齢層別）



Legend:

ALT, Alanine transaminase; AST, Aspartate transaminase; IC_{50}, Half maximal inhibitory concentration; LDL-C, Low-density lipoprotein cholesterol; PD, Pharmacodynamics; PK, pharmacokinetics; ULN, Upper limit of normal

1. Circles: PK/PD efficacy (LDL-C) data; darker color refers to concentrations associated with the starting doses.
2. Squares: PK/PD safety (ALT/AST) data; darker color refers to concentrations associated with the starting doses.
3. “Level 1” labeled horizontal dotted line = AST and ALT >1 and <3 x ULN
4. “Level 2” labeled horizontal line = AST and ALT ≥3 x ULN
5. Dotted horizontal line as LDL-C target concentration value of 135 mg/dL.
6. Dotted vertical line as references for IC_{50}=0.0041 ug/mL

LDL-C (mg/dL, y-axis) by observed drug concentration of lomitapide (µg/mL, x-axis) by dosing age group (5 to 10 years, 11 to 15 years, and 16 to 17 years) for ALT on the left and AST on the right

Overlapping PK/PD efficacy (LDL-C) to PK/PD safety (ALT/AST) profiles show lomitapide concentration levels by age group, which increase during the dose escalation process to reach and overtake the IC_{50} but remain in the safety range of watchful waiting (Hepatotoxicity Level ≤1).

Age group stratification by color; rounded spots for PK/PD efficacy (LDL-C) relationships and squared spots PK/PD safety (ALT/AST) relationship, respectively; concentrations following starting doses are highlighted using darker colors; dotted vertical line as references for IC_{50}=0.0041 µg/mL and horizontal lines as a reference for ALT

and AST 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 concentration value of 135 mg/dL.

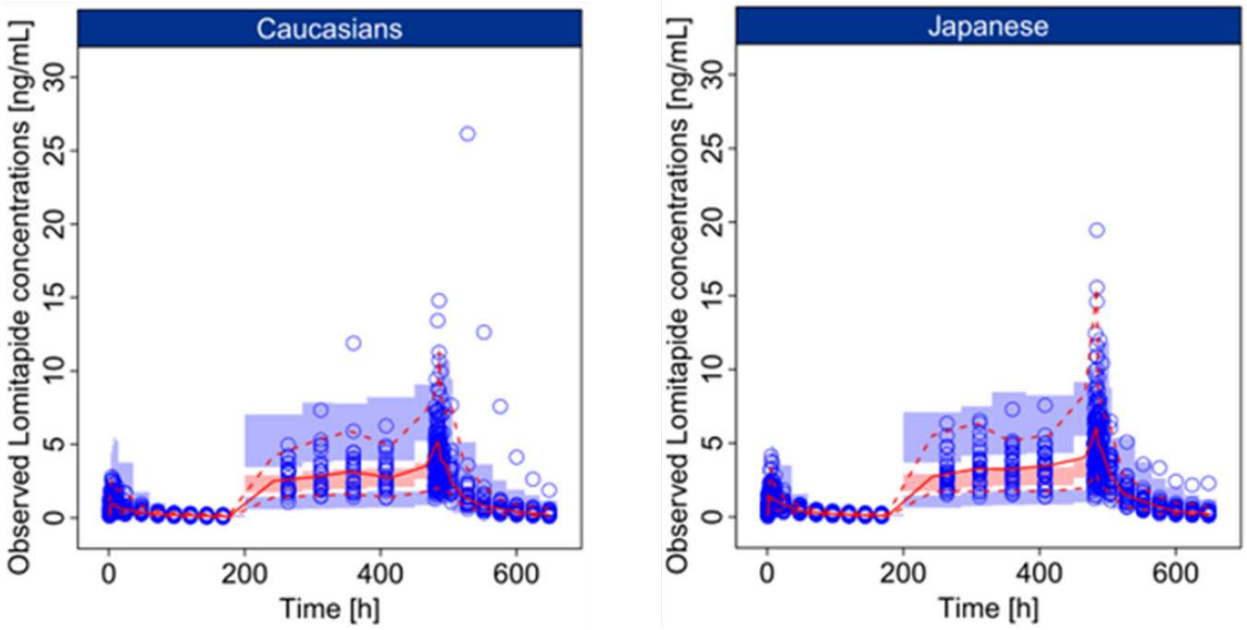
3.2.4　日本人及び白人被験者におけるロミタピドの PopPK の評価（AEGR-733PC0036 試験：初回申請時 CTD M2.7.2 3.1.1.2 項再掲）

本解析の目的は、i）日本人及び白人被験者で観察されたロミタピドの曝露量の差が臨床的に重要か否か、及び ii）日本人患者に対する本剤の用量を調整する必要があるか否かを明らかにすることであった。AEGR-733-023 試験のデータを用いて、本解析を実施した。この目的を達成するため、1）薬剤の全身曝露量の探索的解析、2）被験者の人口統計学的特性を考慮した種々用量の全データをシミュレーションできるロミタピドの PopPK のモデルを構築する、2 段階のアプローチを用いた。

ロミタピドの PK を適切に記述し、個々のモデルパラメータを推定することができる構造モデル（PopPK モデル）を構築するため、非線形混合効果モデル法を適用した。PopPK の最終モデルを、以下のステップワイズ法で構築した。1）異なる構造モデル（2 コンパートメントモデル及び 3 コンパートメントモデル）を AEGR-733-023 試験（被験者数 56 例）のデータにフィッティングさせた。2）個体間変動の表現を、個々のモデルパラメータに対する指数誤差モデルを用い、前進法及び後退消去法の手順で検討した。3）別の残差誤差モデル（等変動係数誤差モデル、付加混合誤差モデル）をデータにフィッティングさせ、説明できない残差の変動を推定した。4）本 PopPK 解析に組み入れることができる共変量（人種、身長、体重及び体格指数）により観察された個体間変動を説明できるか否か、前進法及び後退消去法の手順で評価した（共変量モデル）。

PopPK 解析の結果から、共変量として、人種、並びに日本人及び白人被験者にそれぞれ異なる経口クリアランスの推定値のいずれをモデルに組み入れても、AEGR-733-023 試験のデータと一致する統計学的に有意な優れたモデルを得られないことが示された（Figure 12）。体重が分布容積及びクリアランスに対して共変量効果を示す傾向が認められたが、個体間変動の相関が強いため、この効果は統計学的に有意なものではなかった。結果として、被験者の人種差、又は体重の差のいずれも、ロミタピドの全身曝露量に臨床上重要な効果を示さなかった。ノンコンパートメント解析で算出した日本人及び白人被験者のロミタピドの曝露量の差（初回申請時 CTD M5.3.3.5-2 ポピュレーション PK 試験報告書［Covance 8273833］）は、個体間変動が大きいことにより、結果として 80%～125%の生物学的同等性の基準に合致しなかったために生じたと考えられる。AEGR-733-023 試験はこの厳格な基準を満たすには検出力不足であった。これより緩い基準（薬物相互作用試験で採用した AUC の 2 倍の差など）を用いれば、明らかに両群のロミタピドの曝露量に臨床上重要な差が生じない。日本人及び白人被験者のロミタピドの PK プロファイルが類似していることを考慮すると、人種による用量の調整は必要ないと考えられる。

Figure 12: LDL-C 高値の日本人及び白人被験者に本剤を反復用量漸増投与したときのロミタピド濃度のシミュレーション（Visual Predictive Checks）



反復用量漸増試験の AEGR-733-023 試験での 500 回のシミュレーションの予測値を用いた人種別の Visual Predictive Check；白人（左図）、日本人（右図）、シミュレーションから得たデータの中央値（赤色の実線）、5 パーセンタイル及び 95 パーセンタイル（赤色の点線）並びに中央値の 95%信頼区間（赤色の網掛け範囲）、シミュレーションに基づいた実測値の 5 パーセンタイル及び 95 パーセンタイル（青色の網掛け範囲）、ロミタピド濃度（青色の丸）

3.3　日本人 HoFH 小児患者に対する推奨用量

日本人の小児患者への用量を決定するにあたっては、以下の内容を考慮した。

3.3.1　海外データの外挿性

本剤は、主に CYP3A4 によって代謝されるが（AEGR-733PC0006 試験、初回申請時 CTD M2.7.2 2.1.2 項）、CYP3A4 の活性及びタンパク発現レベルにおける民族差は小さいと報告されている（Tateishi et al, *Biochem Pharmacol*, 1999）。また、ロミタピド、並びにその主代謝物である M1 及び M3 は、いずれの CYP 分子種も誘導しなかった。さらに、ロミタピドの代謝物は、いずれの CYP 分子種も阻害しなかった。ロミタピドは一部の CYP 分子種を阻害するが、その IC_{50} はいずれも本剤 60 mg を投与したときの定常状態の C_{max} より 1 桁以上高濃度であった（初回申請時 CTD M2.5 3 項）。

LDL-C 高値の日本人及び白人成人を対象とした第 1 相試験（AEGR-733-023 試験）において、本剤を反復投与したときのロミタピドの C_{max} 及び AUC_{τ} について日本人及び白人被験者間で統計学的に同等性は認められなかったものの、C_{max} 及び AUC_{τ} の平均値に顕著な差は認められなかった。ま

た、本試験での薬力学的評価では、全ての用量でロミタピド濃度と LDL-C 低下の関係について日本人及び白人被験者の間に類似性が示された（Figure 3）。さらに、本薬を HoFH 患者に反復経口投与したときのロミタピドのトラフ濃度についても、日本人患者と外国人患者との間で顕著な差は認められなかった（Table 3）。

日本人及び白人被験者にロミタピドを投与したときの PopPK 解析の結果（AEGR-733PC0036 試験）に基づくと、民族による用量の調整は必要ないと考えられる。非線形混合効果モデル法を用い、ロミタピドの PK を適切に記述して PK パラメータを推測する構造モデルを構築した。解析の結果、民族差又は体重差は、いずれもロミタピドの全身曝露量に臨床上重要な影響を及ぼさないことが示された。

以上のことから、ロミタピドは民族学的要因の影響を受けにくいと考えられた。

3.3.2　成人データの外挿性

MTP の発現量や活性について、成人と小児の直接比較、あるいは乳幼児期の発達段階での変化に関する報告はないが、Levy E らの報告では、MTP は妊娠初期の 13 週からヒト胎児腸管での発現が認められ、20 週に最大となることが報告されている。このことから出生前に腸管内における脂質吸収を担うための機能として MTP の発現が胎児期から整っていることが推定される（Levy et al, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2001）。また、MTP 欠損症（無 β リポタンパク血症など）の小児期における代表的な症状も著しい LDL 値低下が含まれ、このことからも小児においても MTP の果たす機能には、成人同様 LDL コントロールが含まれることが推察される。

小児及び成人家族性高コレステロール血症診療ガイドライン 2025 フォーカスアップデートによれば、HoFH 小児患者の診断及び LDL-C 管理目標値は成人患者に比べて厳格であるが、その治療法は小児と成人で同様である。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（エボロクマブまたはインクリシラン）、さらに Angiopoietin-like 3 阻害薬（エビナクマブ）、MTP 阻害薬（ロミタピド）を投与する。必要であれば、さらに LDL アフェレシス治療を開始することとされている（小児家族性高コレステロール血症診療ガイドライン, 2025、成人家族性高コレステロール血症診療ガイドライン, 2025）。

このように、小腸における MTP の発現は胎児期から見られ、出生後の脂質吸収を担うと推定されること、ならびに経口摂取による脂質摂取が増加する幼少期・小児期の HoFH 患者であれば、本剤による MTP 活性の阻害により、LDL-C 値を低下させる効果を期待できるものと考えられる。さらに、家族性高コレステロール血症診療ガイドラインについても、小児と成人で類似している。

本剤の使用成績調査より、4 歳未満の HoFH 小児患者 3 例で本剤投与後の LDL-C 値が得られた。患者は 1～3 歳の男児及び女児で、平均 1 日投与量 2.82 mg～9.65 mg を 253 日～309 日間投与された。いずれの小児患者でも、経時的な LDL-C 値に変動は見られるものの、投与開始後 6 ヵ月又は 9 ヵ月の時点でベースライン値と比較して LDL-C 値の低下が認められた（低下率：6%、5%、40%）。また、安全性上問題となる有害事象の発現はみられなかった（M2.7.4.6 参照）。

海外で HoFH 小児患者を対象として実施した第 3 相 APH-19 試験、PopPK 解析及び日本における市販後調査データから、添付文書（案）に記載した日本人 HoFH 小児患者に対する用法・用量は適切と考えられる。

4.　結論

<u>海外で検討された海外の成人及び小児患者でのロミタピドの **PK**</u>

ヒトでのロミタピドの PK は、PopPK 解析を通じて詳細に特徴づけられた。最終的な併合 PopPK モデルは、成人健康被験者、HoFH 成人患者及び HoFH 小児患者のデータに基づいて構築された。ロミタピドの PK は、2～60 mg の用量範囲で比例かつ線形であり、健康被験者と HoFH 患者との間に差異はみられなかった。最終併合 PopPK モデルにおける共変量解析の結果、体重を除き、成人及び小児患者の PK に影響を及ぼす有意な共変量は認められなかった。なお、体重はアロメトリック関数によりモデル構造に組み込まれていた。

小児の各年齢層（2～4 歳、5～10 歳、11～15 歳、16～17 歳）の開始用量及び最大用量は、PopPK モデルにより成人の曝露量を参照値として調整した。小児の各年齢層の適切な投与量は、成人に開始用量 5 mg、最大用量 60 mg を投与したときの曝露量を参照値とした相対曝露量と比較して定義した。

PK に基づいて選択した小児用量については、PD のバイオマーカーとして LDL-C を、安全性評価には肝毒性マーカー（ALT 及び AST）をそれぞれ用いて、予測される治療域の観点から検討された。

血漿中濃度と PD 評価項目との関係を記述する直接的なモデルが構築された。提案されたロミタピドの投与量は小児において有効性が示されており（APH-19 試験に参加した 5～17 歳の被験者で LDL-C のベースラインからの統計学的に有意かつ臨床的に意味のある低下が認められた。また、対象集団の 5 名中 2 名の患者は現在も治療を継続している）、推定 IC_{50} 値 0.0042 mg/L とする LDL-C の用量依存的低下によって裏付けられている。総じて、PK/PD（有効性：LDL-C の低下）は、患者の年齢による影響を受けないことが確認されている。

低用量のロミタピドでは、臨床的に重要な ALT 及び AST の増加は認められなかったが、曝露量及び用量依存的な ALT 及び AST の増加が認められた。5～10 歳では最大用量（20 mg）でレベル 1～4 の肝毒性が、11～15 歳では最大用量（40 mg）でレベル 1～3 の肝毒性が認められた。16～17 歳では最大用量（60 mg）で肝毒性は認められなかったが、低用量（40 mg 以下）でレベル 1 の肝毒性が認められた。16～17 歳では最大用量（60 mg）を投与されたのは 3 例のみであった（このうち PK 解析に含まれたのは 2 例のみ）。最高年齢層に推奨される用量漸増法で 40 mg を投与された 1[redacted] 歳[redacted] ヵ月の男性で、Week 16 にレベル 2 の肝毒性（ALT 又は AST が ULN の 3.0～4.9 倍）が認められた。当該被験者は、ベースライン時に臨床的に重要ではない ALT の増加がみられ、さらに安全性の評価期間中にレベル 2 及びレベル 3 の肝毒性が認められた。PK/安全性の関連は、有効性の評価期間中に収集したデータに基づいて特定した。全体として、PK/安全性データの解析では、年齢に依存的な安全性リスクは特定されず、レベル 1 を超える肝毒性のリスクが低いことが確認された。安全性の評価期間中に収集した追加の安全性データでモデリング解析が実施され、最大推奨用量でレベル 1 の肝毒性が認められる可能性は高いが、レベル 1 を超える肝毒性が認められる可能性は依然として低いか、無視できる程度であるという結果が得られた。

ALT 及び AST の増加は、経過観察（レベル 1 の肝毒性）、投与量減量（レベル 2 の肝毒性）、投与中断（成人及び小児ともにレベル 3 又は 4 の肝毒性）により臨床的に管理されたことを考慮する必要があり、これは肝機能検査等の十分な観察を求めている現在の添付文書の記載を支持している。

5 歳以上の HoFH 成人及び小児患者の臨床データから入手可能な PK、PK/PD（有効性及び安全性）解析に加え、5 歳未満の小児患者がロミタピドをコンパッショネート使用及び実臨床で使用したときに得た追加データに基づき、米国での小児用量レジメン及び用量漸増手順を以下に示す。

- 参照とする成人の用量：開始用量 5 mg、最大推奨用量 60 mg
- 16～17 歳：開始用量 5 mg、最大推奨用量 40 mg
- 11～15 歳：開始用量 2 mg、最大推奨用量 40 mg
- 5～10 歳：開始用量 2 mg、最大推奨用量 20 mg
- 2～ 4 歳：開始用量 2 mg、最大推奨用量 20 mg

なお、米国の成人の添付文書等に記載のとおり、肝障害および腎障害を有する小児患者においても減量を考慮すべきである。

日本人 2 歳以上 18 歳未満の患者の用法及び用量

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。

日本人 2 歳以上 18 歳未満の用法・用量

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

5.　特別な試験

特別な試験を実施しなかった。

参考文献

1. Johnson TN, Rostami-Hodjegan A, Tucker GT. Prediction of the clearance of eleven drugs and associated variability in neonates, infants and children. *Clin Pharmacokinet*. 2006;45(9):931-56.

2. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J*. 2023;44(25): 2277–2291.

3. Tateishi T, Watanabe M, Moriya H, Yamaguchi S, Sato T, Kobayashi S. No Ethnic Difference between Caucasian and Japanese Hepatic Samples in the Expression Frequency of CYP3A5 and CYP3A7 Proteins. *Biochem Pharmacol*. 1999;57(8): 935-939.

4. Levy E, Stan S, Garofalo C, Delvin EE, Seidman EG, Ménard D. Immunolocalization, ontogeny, and regulation of microsomal triglyceride transfer protein in human fetal intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001;280(4):G563-71.

5. 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・日本動脈硬化学会合同小児家族性高コレステロール血症診療ガイドライン作成ワーキンググループ. https://www.j-athero.org/jp/wp-content/uploads/publications/pdf/FH_G_P2025.pdf Accessed August 2025.

6. 成人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. 日本動脈硬化学会 FH 委員会. https://www.j-athero.org/jp/wp-content/uploads/publications/pdf/JAS_FH_GL2025.pdf Accessed August 2025.

6.　付録

付表 1:　AEGR-733-032 試験の要約–ロミタピド

目的／デザイン	用量／用法 剤形／投与経路 製剤 ID	被験者数 （男性／女性） 対象被験者 平均年齢（範囲）	血漿中ロミタピドのパラメータの平均値（SD）						要約
			C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (h)	AUC_{0-T} (ng•h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	λ_z (1/h)	$t_{1/2}$ (h)	
健康被験者に本剤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て投与したときと、本剤20 mgカプセル剤を単回経口投与したときの、ロミタピドの相対バイオアベイラビリティを比較する	投与（A）[b] 20 mg 経口投与 バッチ番号 L0400945	健康被験者 32 例（男性 17 例／女性 15 例） 解析対象被験者 30 例 27 歳（20～40 歳）	0.986 (0.536)	4.00 (1.00, 12.0)	38.3 (15.2)	42.5 (17.7)	0.0140 (0.00341)	52.4 (13.3)	本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て投与したときときのロミタピド、並びにその代謝物M1及びM3のバイオアベイラビリティは、カプセル剤を投与したときと同程度であった。
	投与（B）[b] 20 mg 経口投与 バッチ番号 L0400945	健康被験者 32 例（男性 17 例／女性 15 例） 解析対象被験者 30 例 27 歳（20～40 歳）	1.03 (0.463)	5.00 (1.00, 12.0)	40.2 (13.4)	43.8 (15.3)	0.0153 (0.00343)	47.7 (12.2)	
	投与（C）[b] 20 mg 経口投与 バッチ番号 L0400945	健康被験者 32 例（男性 17 例／女性 15 例） 解析対象被験者 30 例 27 歳（20～40 歳）	1.13 (0.591)	5.00 (2.00, 24.0)	43.6 (17.7)	47.7 (20.6)	0.0149 (0.00320)	48.8 (10.7)	

a　中央値（範囲）
b　投与（A）：本剤 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て投与、
　　投与（B）：本剤 20 mg カプセル剤の内容物をすりつぶしたバナナに振りかけて投与、
　　投与（C）：本剤 20 mg カプセル剤を単回経口投与

付表 2:　AEGR-733-032 試験の要約–M1

目的／デザイン	用量／用法 剤形／投与経路 製剤 ID	被験者数 （男性／女性） 対象被験者 平均年齢（範囲）	血漿中 M1 のパラメータの平均値（SD）						要約
			C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (h)	AUC_{0-t} (ng•h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	λ_z (1/h)	$t_{1/2}$ (h)	
健康被験者に本剤 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て投与したときと、本剤 20 mg カプセル剤を単回経口投与したときの、ロミタピドの相対バイオアベイラビリティを比較する	投与（A）[b] 20 mg 経口投与 バッチ番号 L0400945	健康被験者 32 例（男性 17 例／女性 15 例） 解析対象被験者 30 例 27 歳（20～40 歳）	2.52 (0.748)	5.00 (2.00, 8.00)	70.4 (20.2)	72.8 (20.8)	0.0185 (0.00344)	38.7 (7.56)	本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て投与したときときのロミタピド、並びにその代謝物 M1 及び M3 のバイオアベイラビリティは、カプセル剤を投与したときと同程度であった。
	投与（B）[b] 20 mg 経口投与 バッチ番号 L0400945	健康被験者 32 例（男性 17 例／女性 15 例） 解析対象被験者 30 例 27 歳（20～40 歳）	2.65 (0.813)	5.00 (2.00, 6.00)	72.9 (23.1)	75.2 (23.7)	0.0195 (0.00457)	37.0 (6.78)	
	投与（C）[b] 20 mg 経口投与 バッチ番号 L0400945	健康被験者 32 例（男性 17 例／女性 15 例） 解析対象被験者 30 例 27 歳（20～40 歳）	2.74 (0.796)	5.00 (3.00, 8.00)	75.2 (22.8)	77.8 (23.9)	0.0182 (0.00309)	39.1 (6.32)	

a　中央値（範囲）
b　投与（A）：本剤 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て投与、
　　投与（B）：本剤 20 mg カプセル剤の内容物をすりつぶしたバナナに振りかけて投与、
　　投与（C）：本剤 20 mg カプセル剤を単回経口投与

付表 3:　AEGR-733-032 試験の要約–M3

目的／デザイン	用量／用法 剤形／投与経路 製剤 ID	被験者数 （男性／女性） 対象被験者 平均年齢（範囲）	血漿中 M3 のパラメータの平均値（SD）						要約
			C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (h)	AUC_{0-T} (ng•h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	λ_z (1/h)	$t_{1/2}$ (h)	
健康被験者に本剤 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て投与したときと、本剤 20 mg カプセル剤を単回経口投与したときの、ロミタピドの相対バイオアベイラビリティを比較する	投与（A）[b] 30 例	健康被験者 32 例（男性 17 例／女性 15 例） 解析対象被験者 30 例 27 歳（20～40 歳）	30.2 (15.6)	2.03 (1.00. 4.00)	443 (308)	457 (317)	0.0161 (0.00408)	46.0 (13.1)	本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て投与したときときのロミタピド、並びにその代謝物 M1 及び M3 のバイオアベイラビリティは、カプセル剤を投与したときと同程度であった。
	投与（B）[b] 30 例	健康被験者 32 例（男性 17 例／女性 15 例） 解析対象被験者 30 例 27 歳（20～40 歳）	31.0 (13.3)	3.00 (1.00, 5.00)	450 (292)	464 (300)	0.0162 (0.00428)	45.7 (11.5)	
	投与（C）[b] 30 例	健康被験者 32 例（男性 17 例／女性 15 例） 解析対象被験者 30 例 27 歳（20～40 歳）	28.6 (13.7)	3.00 (1.00, 4.00)	460 (325)	474 (333)	0.0167 (0.00405)	44.0 (11.6)	

a　中央値（範囲）
b　投与（A）：本剤 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て投与、
　　投与（B）：本剤 20 mg カプセル剤の内容物をすりつぶしたバナナに振りかけて投与、
　　投与（C）：本剤 20 mg カプセル剤を単回経口投与

Table of Contents

略号一覧....4
1.　背景及び外観....6
1.1　ホモ接合体家族性高コレステロール血症の概要....6
1.1.1　ホモ接合体家族性高コレステロール血症....6
1.1.2　HoFH 治療に対する現在の治療指針及び治療選択肢....7
1.2　ロミタピドメシル酸塩....8
1.3　本剤の臨床開発の概要....9
1.4　臨床試験のデザイン上の重要な特徴の概要....12
1.4.1　試験デザインの特徴....12
2.　個々の試験結果の要約....21
2.1　ホモ接合体家族性高コレステロール血症（HoFH）小児患者を対象とした、一定の脂質低下療法（LLT）と併用してロミタピドメシル酸塩を投与したときの有効性と安全性を評価する、第 3 相、単群、非盲検、国際多施設共同試験（APH-19 試験）....21
2.1.1　被験者の内訳及び曝露状況....21
2.1.2　人口統計学的特性、ベースラインの疾患特性、HoFH の診断及び HoFH に対する併用療法....24
2.1.3　有効性の結果....31
2.1.4　安全性評価....48
2.1.5　嗜好性の評価....49
2.1.6　有効性の結論....49
3.　全試験を通しての結果の比較と解析....50
3.1　部分集団における結果の比較....50
4.　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析....51
5.　効果の持続、耐薬性....53
5.1　APH-19 試験開始～Week 104（試験終了時）まで....53
6.　参考文献....54

List of Tables

Table 1:　小児に対する本剤の有効性を裏付ける臨床試験の概略 11
Table 2:　年齢群ごとの本剤開始用量及び用量漸増－APH-19 試験 15
Table 3:　投与期間及び維持用量への曝露期間－APH-19 試験（安全性解析対象集団） 23
Table 4:　有効性評価期終了時と安全性評価期終了時の本剤の MTD の年齢群別の比較－APH-19 試験（安全性解析対象集団） 24
Table 5:　人口統計学的特性－APH-19 試験（安全性解析対象集団） 25
Table 6:　合併している CVD－APH-19 試験（安全性解析対象集団） 27
Table 7:　LLT の前治療及び併用療法－APH-19 試験（安全性解析対象集団） 28
Table 8:　Run-in Period 及びベースライン時のリポたん白質アフェレシス－APH-19 試験（安全性解析対象集団） 29
Table 9:　脂質のベースライン値－APH-19 試験（安全性解析対象集団） 30
Table 10:　主要評価項目：ベースライン及び Week 24/LOCF の LDL-C 値（mg/dL）－APH-19 試験（FAS） 32
Table 11:　直近のアフェレシスから各 LDL-C 評価（有効性の主要評価）までの日数－APH-19 試験（安全性解析対象集団） 35
Table 12:　有効性の主要評価項目（ベースライン時及び Week 24/LOCF 時の LDL-C 値）の年齢群別のサブグループ解析－APH-19 試験（FAS） 36
Table 13:　有効性の副次評価項目：Week 24/LOCF における脂質パラメータ及びベースラインからの平均変化率－APH-19 試験（FAS） 39
Table 14:　安全性評価期（Week 28～Week 104）における LLT 及び LA の治療変更－APH-19 試験（FAS） 44
Table 15:　安全性評価期に LA を頻度減少又は中止した被験者 8 例の LA 治療変更の要約－APH-19 試験 44
Table 16:　LDL-C の目標値に達した被験者－APH-19 試験（FAS） 46

List of Figures

Figure 1:　本剤の作用メカニズム 9
Figure 2:　小児を対象とした第 3 相 APH-19 試験の概略図 14
Figure 3:　ベースラインから Week 24 までの LDL-C 変化率（主要評価項目）の最小二乗平均値－APH-19 試験（FAS 43 例） 33
Figure 4:　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） 34
Figure 5　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） 35
Figure 6:　ベースラインからの LDL-C 変化率の幾何平均値プロット－APH-19 試験（FAS） 41
Figure 7:　LDL-C 経時的プロファイルのスパゲティプロット－APH-19 試験（安全性解析対象集団） 41
Figure 8:　5～10 歳群の LDL-C 経時的プロファイルのスパゲティプロット－APH-19 試験（安全性解析対象集団） 42
Figure 9:　11～17 歳群の LDL-C 経時的プロファイルのスパゲティプロット－APH-19 試験（安全性解析対象集団） 42
Figure 10:　Week 24 における LDL-C の CDF プロット－APH-19 試験（FAS） 47

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	－
AHA	American Heart Association	－
apo A1	Apolipoprotein A1	アポリポたん白質 A1
apo B	Apolipoprotein B	アポリポたん白質 B
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
BMI	Body mass index	体格指数
BOCF	Baseline Observation Carried Forward	－
CAS	Completer analysis set	－
CDF	Cumulative distribution function	累積分布関数
CI	Confidence interval	信頼区間
CIMT	Carotid intima media thickness	頸動脈内膜中膜厚
CVD	Cardiovascular disease	心血管疾患
EAS	European Atherosclerosis Society	－
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EU	European Union	欧州連合
FAS	Full analysis set	－
FH	Familial hypercholesterolemia	家族性高コレステロール血症
FMD	Flow-mediated dilatation	血流依存性血管拡張反応
HDL-C	High density lipoprotein cholesterol	高比重リポたん白質コレステロール
HeFH	Heterozygous familial hypercholesterolemia	ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA
HoFH	Homozygous familial hypercholesterolemia	ホモ接合体家族性高コレステロール血症
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
LDLRAP1	LDLR adapter protein 1	LDL 受容体アダプターたん白質 1
Lp(a)	Lipoprotein a	リポたん白質(a)
LLT	Lipid lowering therapy	脂質低下療法

LOCF	Last observation carried forward	－
MMRM	Mixed Model Repeated Measures	－
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質
non-HDL-C	Non-high density lipoprotein cholesterol	非高比重リポたん白質コレステロール
PCSK9	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9	前駆たん白質転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PDCO	Paediatric Committee (of the European Medicines Agency)	小児委員会
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PIP	Pediatric investigation plan	小児医薬品開発計画
PPS	Per-protocol set	－
SD	Standard deviation	標準偏差
TC	Total cholesterol	総コレステロール
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

1.　背景及び外観

1.1　ホモ接合体家族性高コレステロール血症の概要

1.1.1　ホモ接合体家族性高コレステロール血症

ホモ接合体家族性高コレステロール血症（HoFH）は、低比重リポたん白質コレステロール（LDL-C）の顕著な増加を特徴とする稀な進行性の生命を脅かす遺伝子疾患であり、出生時又は胎生期からの LDL-C の著しい持続的な増加を特徴とし、未治療のままでは早ければ小児期に重度の心血管疾患（CVD）及び大動脈弁狭窄症を伴う（McErlean, 2023, *BMJ*）。HoFH 小児患者 17 名を対象とした研究（Klaus, 2018, *Pediatr Nephrol*）では、脂質低下療法（LLT）前の診断時の LDL-C 平均値は 756 mg/mL±206 mg/dL であった（診断時の平均年齢は 5.8±2.5 歳）。HoFH 小児患者の LDL-C 値は、1,000 mg/dL を超えることもある（Chacra, 2019, J *Clin Lipidol*; Klaus, 2018, *Pediatr Nephrol*; Thompson, 2015, *Atheroscler Supp*）。HoFH 成人患者の LDL-C 値は 650～1,000 mg/dL を超えることもある。

極端な LDL-C 値上昇の直接的な結果として、HoFH 患者では他の高コレステロール血症患者とは比較にならないほど、明らかにリスクが高い。重要なこととして、HoFH 患者は増悪性アテローム動脈硬化性心血管疾患（ASCVD；冠動脈、頸動脈、大動脈及び大動脈弁並びに末梢血管系のアテローム性動脈硬化症）を発症することが多く、HoFH 小児患者は ASCVD を早期発症し、疾患が発見されなかったり未治療の場合は 18 歳までに死亡することもある（Thompson, 2018, *Eur Heart J*）。その他の臨床所見は一般的に 20 歳までに現れ、角膜輪、手及び四肢の皮膚の扁平黄色腫、肘の結節状黄色腫、手伸筋腱及びアキレス腱の黄色腫などがみられる（Wiegman, 2015, *Eur Heart J*.; Marais, 2004, *Clin Biochem Rev*; Buja, 1979, *Am J Pathol*; Kwiterovich, 1974, *J Clin Invest*; Moorjani, 1993, *Lancet*）。

低比重リポたん白質（LDL）受容体（LDLR）は血中コレステロール量を調節する上で重要な役割を果たしている。これまで、HoFH では *LDLR* における遺伝子変異のホモ接合体又は複合ヘテロ接合体が LDLR の機能障害を引き起こすと考えられてきた。しかし、現在では *LDLR* の機能喪失型バリアントが HoFH 患者の 85%～90%を占めると推定されており、最近の研究により、HoFH とその臨床表現型の根底にある遺伝子異常がみられる割合との不均一性が注目されている。HoFH の類似表現型（phenocopy）は、LDLR に関連するたん白質の対立遺伝子の変異によることが明らかとなっている（Cuchel, 2023, *Eur Heart J*; Sjouke, 2016, *J Clin Lipidol*）。

- アポリポたん白質 B（apo B）は LDL 上に存在する主要たん白質であり、LDL の取込み過程で LDLR と結合する。*APOB* の遺伝子変異は HoFH 患者の 5%～10%でみられる。
- 前駆たん白質転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型（PCSK9）は、LDLR の翻訳後阻害における重要なたん白質であり、LDLR の分解を標的としており、LDLR のリサイクルを妨げる。*PCSK9* の機能獲得型バリアントは HoFH 患者の 1%～3%にみられる。
- LDL 受容体アダプターたん白質 1（LDLRAP1）は、LDLR−LDL-C リポたん白質複合体のエンドサイトーシスに関与している。*LDLRAP1* の機能喪失型バリアントは HoFH 患者の 1%未満でみられる（常染色体劣性高コレステロール血症［ARH］）。

これらの遺伝子異常の結果として、LDLR の発現又は活性が変化し、血中からの LDL-C の取込みが低下することで、血漿中 LDL-C 濃度が著しく上昇する。HoFH における LDL-C 上昇の程度は、主と

して関与する遺伝子に依存する。*LDLR* の病原性バリアントは、*APOB*、*PCSK9* 及び *LDLRAP1* の病原性バリアントと比較して、より重度の表現型と関連している。*LDLR* 完全欠損型（defective）バリアントは、*LDLR* 機能不全型（negative）バリアントよりも重篤な転帰と関連している（Cuchel, 2023, *Eur Heart J*）。HoFH の診断に関する European Atherosclerosis Society（EAS）臨床ガイダンスでは、これらの遺伝子の病原性バリアントについて言及されている（M2.5 1.3.2 項）。

重度の心血管系リスクプロファイルより、HoFH 患者の早期診断及び LDL-C 値を低下させる積極的な治療開始が必要であることが示されている（Cuchel, 2023, *Eur Heart J*; Wiegman, 2015, *Eur Heart J*）。

1.1.2 HoFH 治療に対する現在の治療指針及び治療選択肢

HoFH 患者の LDL-C 値を低下させる治療法としては、LLT、リポたん白質アフェレシス（LA）及び外科的処置など多くの選択肢が存在するが、LDLR に依存しない薬物療法が HoFH の治療選択肢に加わったことは、過去 10 年間における成人の治療において大きな前進であった。しかし、2025 年 9 月末時点で、HoFH 小児患者の治療薬として本邦で承認されている LDLR に依存しない薬物は、エヴキーザ®点滴静注液（エビナクマブ）のみである。小児患者では、LA を含む標準治療の LLT を受けても、LDL-C の管理目標値を達成することは稀である。18 歳未満で多剤併用 LLT 及び LA を開始した 17 名の HoFH 又は複合ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症（HeFH）小児患者を対象とした研究では、LDL-C 平均値が 2014 年の EAS 臨床ガイダンスの管理目標値である 135 mg/mL を下回ったのはわずか 3 名（18%）であった（Klaus, 2018, *Pediatr Nephrol*）。

HoFH の影響は生後早くからみられるため、この進行性かつ生命を脅かす希少疾病の小児患者に対する治療を最適化するには、侵襲性が低く、患者やその保護者の生活に支障をきたさない投与経路の、更なる効果的な治療選択肢が早急に必要である。

1.1.2.1 本邦における HoFH の治療パラダイム

本邦の小児家族性高コレステロール血症（FH）に関するガイドラインでは、FH と診断された場合、できるだけ早期から食事、運動習慣及び生活リズムを含めた生活習慣指導を開始し、LDL-C 値の低下を含めた動脈硬化のリスクの低減に努めることが推奨されている。しかし、LDL-C が管理目標値まで低下するのは難しい場合も多く、LA を含む（LDLR 依存的な）標準治療の LLT が行われる。特に小児 HoFH では、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（M2.5 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 を必要とする。M2.5 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（M2.5 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 EAS 臨床ガイダンスでは、初めに従来の 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（Cuchel, 2023, *Eur Heart J*）。

同様に、本邦における小児HoFHの薬物治療については、ガイドラインにおいて、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）、更にアンジオポエチン様因子3（ANGPTL3）阻害薬（エビナクマブ）、ミクロソームトリグリセリド転送たん白質（MTP）阻害薬（ロミタピド）を投与し、必要であれば、更に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）。

本邦で利用可能なHoFH治療法の概要をM2.5 1.3.4.2 項に示す。

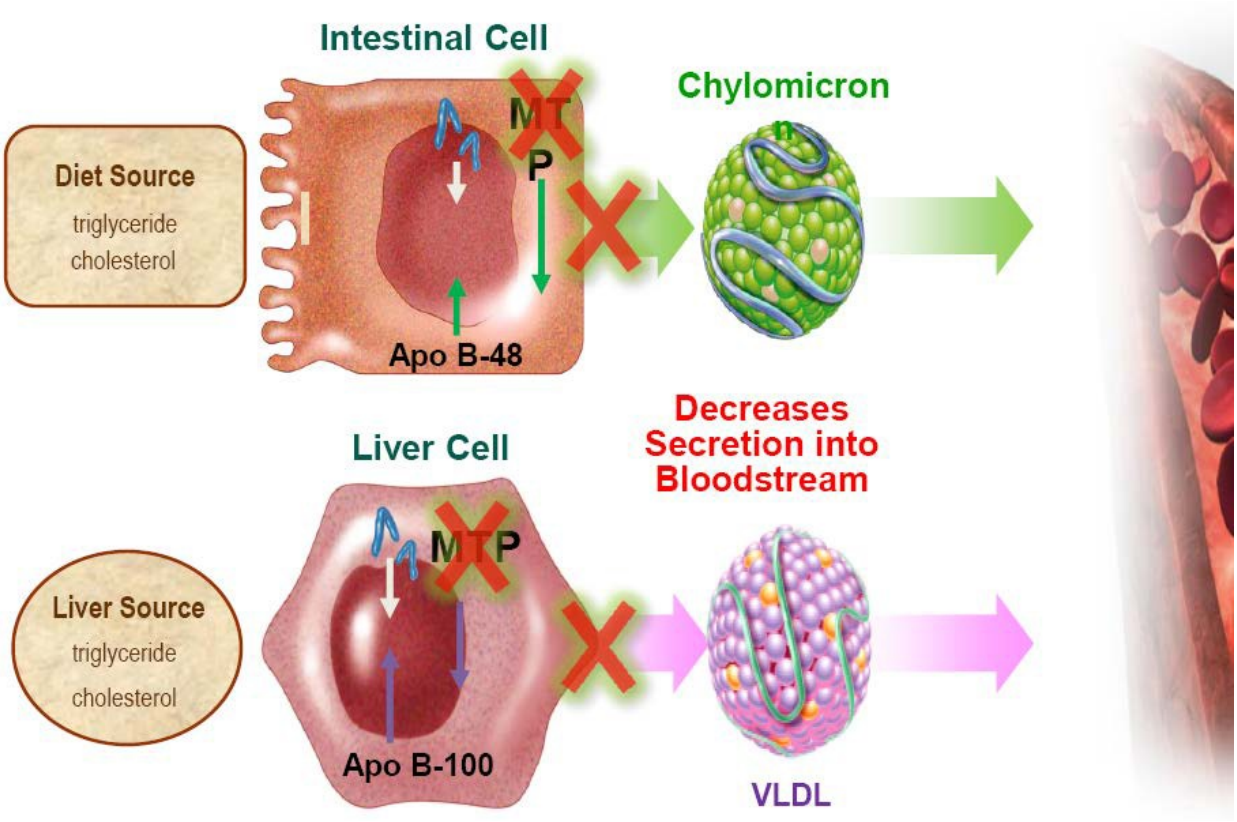
1.2　ロミタピドメシル酸塩

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MTPの低分子の選択的阻害薬である。MTPは膜間での個々の脂質分子の結合及び往復運動を担う、小胞体内腔に存在する細胞内脂質輸送たん白質である（Hussain, 2003, *J Lipid Res;* Liao, 2003, *J Lipid Res*）。MTPは個々の脂質分子を脂質合成の場から合成中のapo Bに輸送する作用を有しており、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）の集合体において、トリグリセリドをapo Bに付加させる（Boren, 1993, *Arterioscler Thromb*）。肝臓由来のVLDL（LDLに変換される）及び腸由来のカイロミクロン（食事性コレステロール及びトリグリセリドを含有する）などのapo B含有リポたん白質の適切なアセンブリ及び分泌には、肝臓及び腸内でMTPが正常な濃度及び機能を保持することが必要である（Liao, 2003, *J Lipid Res*）。

apo B含有リポたん白質のアセンブリ阻害を原因とする疾患である無βリポたん白血症が特定されたことにより、MTP阻害薬の開発が促進された（Stein, 2009, *Endocrinol Metab Clin North Am*）。無βリポたん白血症は、血漿中コレステロール及びトリグリセリドが極めて低値であること、並びに血漿中apo Bが実質的に完全欠損していることを特徴とする（Benayoun, 2007, *Molecular Genetics and Metabolism*）。無βリポたん白血症患者ではMTPをコードする遺伝子に変異があり、機能性MTPたん白質の欠損に至ることが明らかになっている（Wetterau, 1997, *Biochim Biophys Acta*）。MTP活性の阻害により肝臓の超低比重リポたん白質コレステロール（VLDL-C）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、血漿中脂質が低下する。したがって、当初、MTPを阻害する化合物にはコレステロール及びトリグリセリドの両方の血清中レベルを大きく低下させる可能性があると考えられていた（Wetterau, 1998, *Science*）。MTP阻害薬のin vitro試験（Jamil, 1996, *Proc Natl Acad Sci U S A;* Bakillah, 2000, *Biochemistry*）及び動物でのin vivo試験（Wetterau, 1998, *Science*）により、MTPの阻害はapo B含有リポたん白質の分泌を阻害し、その結果として血漿中コレステロールが低下するというコンセプトが裏付けられた。

本剤はヒトMTPを阻害することにより、apo B含有リポたん白質を減少させることを目的として創製された経口剤である。In vitroにおいて、本剤はMTPに直接結合することにより、脂質輸送を阻害する（Figure 1）。海外第2相試験（UP1001試験）の一部として実施された薬力学的な検討により、LDL-Cの低下はapo B生成量の減少と関連することが確認され（Cuchel, 2007, *N Engl J Med*）、ヒトにおける本剤の作用機序を支持するエビデンスが得られた。選択的MTP阻害剤である本剤は、リポたん白質の生成を抑制するが、その作用機序はスタチン及びその他の脂質低下薬とは異なっており、HoFHの原因であるLDLRの欠損に影響を受けない（すなわち、本剤の作用は、LDLRを介したLDL-Cのクリアランス増加に依存しない）。

Figure 1:　本剤の作用メカニズム



略号：apo B = アポリポたん白質 B、MTP = ミクロソームトリグリセリド転送たん白質、VLDL = 超低比重リポたん白質

本剤は、その作用機序により、HoFH 患者での補助療法として LDL-C 低下に対する新たな選択肢を提供し、稀少で重篤な HoFH 小児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ものである。

1.3　本剤の臨床開発の概要

小児を対象とした本剤の開発は、欧州医薬品庁（EMA）小児委員会（PDCO）と合意した小児医薬品開発計画（PIP）に従って実施された。治験依頼者（Chiesi 社）は、PIP のコンプライアンスチェックに関する PDCO の Positive Opinion を、2025 年 3 月 10 日に受領した。2025 年 3 月 7 日、Chiesi 社は、APH-19 試験の臨床データに基づき、小児患者における有効性を支持する販売承認申請を EMA に提出した。

HoFH 小児患者における本剤の有効性を裏付ける主要データは、ドイツ、イスラエル、イタリア、サウジアラビア、スペイン及びチュニジアの 12 施設において、16 ヵ月間（2020 年 12 月～2022 年 3 月）に渡り、本適応症を有する計 43 例が登録された海外第 3 相単群試験の APH-19 試験から得られている。APH-19 試験の概要を Table 1 に示す。

PIP における唯一の臨床試験である APH-19 試験は、一定の LLT を受けている 5～17 歳の HoFH 小児患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を評価する第 3 相、非盲検、国際多施設共同、単群試験である。APH-19 試験には、LLT（該当する場合は LA を含む）の用法・用量を一定とする目的で、6 週間以上の Run-in Period を含めた。Run-in Period から低脂肪食（脂肪由来のエネルギーが 20%未満、又は脂肪が 30 g 未満のいずれか少ない方を含む）及び栄養補助食品（Week -2 から）の摂取を開始し、試験終了まで継続するよう被験者に指導した。Run-in Period 後の 24 週間の有効性評価期では、開始用量を患者の年齢ごとに推奨される用量（2～5 mg）とし、LDL-C 値、安全性及び忍容性に基づき、患者の年齢ごとの最大用量（20～60 mg）まで漸増した。有効性評価期では、一定の LLT を継続して併用投与することとした。Week 24 以降、被験者は 80 週間の安全性評価期に移行し、小児集団に最大耐量（MTD）を投与した際の有効性の持続及び長期安全性を評価した。104 週間の投与期終了後、治験実施計画書で規定した試験期間を完了した 18 歳未満の適格な被験者には、早期アクセスプログラム（EAP）への参加を提案した。

本剤は HoFH を適応として 2012 年 12 月 21 日に米国で承認され、その後本邦では 2016 年 9 月に承認された。本剤は、HoFH 成人患者の治療薬として、低脂肪食及び他の脂質低下療法の補助として、欧州経済地域（EEA）（例外的に EMA が一元的に承認）、アルゼンチン、ブラジル、カナダ、コロンビア、英国、サウジアラビア、コソボ、クウェート及びイスラエルでも承認されている。

小児の用法・用量については、米国で 2026 年 2 月に承認されており、欧州では審査中である。

Table 1:　　小児に対する本剤の有効性を裏付ける臨床試験の概略

試験番号 （治験の相） 添付資料番号	対象集団の 主な選択基準	試験デザイン	用法・用量／ 投与期間	治験薬投与例数/試験完了例数‡:		男性例数/ 女性例数 平均年齢	有効性の主要 評価項目
				本剤＋他の脂質低下薬*	全体		
APH-19 （第3相） M5.3.5.2-1	5歳以上17歳以下の海外HoFH患者	反復投与、非盲検、Run-in Period 6週間、用量漸増24週間、長期投与80週間、低脂肪食及び標準治療LLT（該当する場合はLAを含む）	年齢に応じた用量で反復経口投与（Table 2参照）	20/20 本剤＋ロスバスタチン 10/9 本剤＋アトルバスタチンカルシウム 9/9 本剤＋アトルバスタチン 34/30 本剤＋エゼチミブ 4/4 本剤＋エボロクマブ 33/32 本剤＋エゼチミブ＋スタチン 19/19 本剤＋LA	43/39	19/24 10.7歳	Week 24におけるLDL-Cのベースラインからの変化率

略号：HoFH=ホモ接合体家族性高コレステロール血症、LA=リポたん白質アフェレシス、LDL-C=低比重リポたん白質コレステロール、LLT=脂質低下療法

‡ 「完了」の定義は、「中止しなかった」と区別されている。第 3 相 APH-19 試験では、安全性評価期で併用する LLT（該当する場合は LA を含む）の変更が許容された。第 3 相 APH-19 試験のデザインでは、一部の被験者は、試験の完了前に併用 LLT 又は LA（該当する場合）を中止した可能性がある。これらの被験者は、試験完了時に併用 LLT（該当する場合は LA を含む）を受けていない場合でも、「完了」にカウントされた。

* 本列の投与例数／完了例数（本剤+LLT）は、本剤+エゼチミブ+スタチンなどの複数の LLT 治療レジメンを投与された被験者もいたため、合計すると試験に参加した被験者の総数を超える場合がある。

1.4　臨床試験のデザイン上の重要な特徴の概要

1.4.1　試験デザインの特徴

1.4.1.1　HoFH 小児患者を対象とした海外第 3 相試験（APH-19 試験）のデザイン上の重要な特徴

M5.3.5.2-1

本項では、5～17 歳の HoFH 小児患者を対象とした海外第 3 相試験である APH-19 試験のデザイン上の重要な特徴の概要を示す。

なお、試験デザインに関する詳細な情報は、M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書を参照のこと。

概要

APH-19 試験は、一定の LLT（LA を含む）を受けている 5～17 歳の HoFH 小児患者を対象に、個別に設定した本剤の MTD を低脂肪食と併用して投与したときの有効性及び長期安全性を評価するためにデザインされた、第 3 相、非盲検、単群試験であった。

以下に示す主な組入れ基準を全て満たす 5～17 歳の男女の小児患者を、本試験の対象とした。

1) 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：

   a) *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

   b) 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

      i) 10 歳未満で発現した皮膚又は腱黄色腫

      ii) 両親のいずれも未治療時の LDL-C 値が HeFH と一致する

2) 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 値の最高血中濃度［Cmax］）が以下のいずれかに該当する。

   a) 160 mg/dL（4.1 mmol/L）超、CVD の診断記録なし

      又は

   b) 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

   注：

   - 「CVD の診断記録」とは、過去及び／又は現在進行中の CVD 既往歴と定義した。

- 「確立された CVD」とは、大動脈弁疾患及び／又はアテローム性動脈硬化症の既往歴及び／又は進行中の CVD と定義した。これは「CVD の診断記録」のサブセットであり、APH-19 試験の組入れ基準で低い方の LDL-C 基準値が適用される。
- メディカルレビューには、既往歴に大動脈弁疾患及び／又はアテローム性動脈硬化症が明記されている被験者のみを対象とした。以下の用語は、単独では大動脈弁疾患及び／又はアテローム性動脈硬化症の確立された CVD の基準に該当しないと考えられたが、これらの疾患が報告された被験者の中には、基準に該当する他の疾患を有する者もみられた。大動脈アテローム性動脈硬化症、大動脈プラーク、大動脈狭窄症、大動脈壁肥厚、動脈血流速度上昇、動静脈瘻造設術、アテローム症、心臓カテーテル検査、心臓弁閉鎖不全症、高血圧症、不完全右脚ブロック、左室機能障害、僧帽弁閉鎖不全、僧帽弁逆流、僧帽弁閉鎖不全、僧帽弁肥厚、経皮的冠動脈インターベンション、肺塞栓症、QT 間隔延長、Sokolow-Lyon index 陽性、血栓除去術、三尖弁閉鎖不全、三尖弁逆流。

主な除外基準は以下のとおりであった。

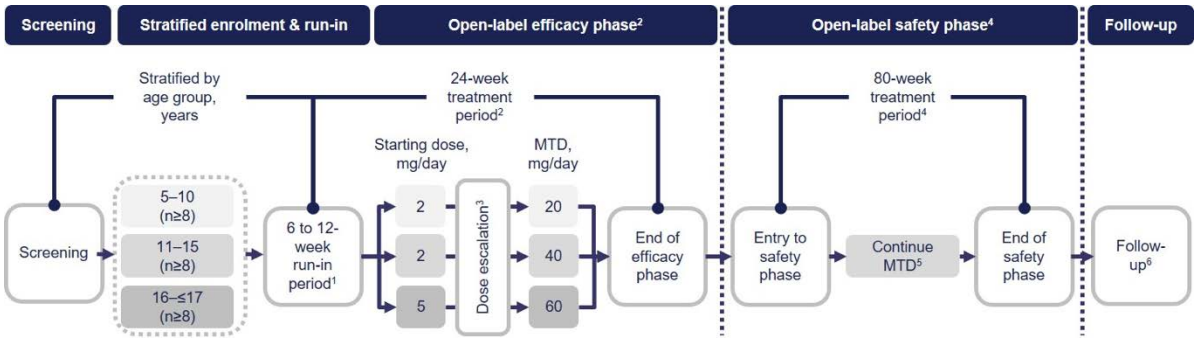
1) その他の原発性高リポたん白血症型又は二次性高コレステロール血症を有する者
2) EMA の製品特性概要 4.3 項に示した本剤の使用禁忌例に該当する者
3) 中等度又は重度の肝機能障害、活動性肝疾患及び／又は肝機能検査の異常、慢性腎不全を有する者
4) 血清クレアチンキナーゼが基準値上限の 2 倍超である者
5) コントロール不良の高血圧を有する者
6) New York Heart Association の Class III 又は IV の心不全を有する者

小児を対象とした本試験の主要目的は、本剤と他の LLT（該当する場合は LA を含む）を併用投与したときの有効性を評価することであり、MTD を投与したときの Week 24 における LDL-C 値のベースラインからの変化率を評価した。有効性の副次目的として、他の脂質パラメータ（総コレステロール［TC］、非高比重リポたん白質コレステロール［non-HDL-C］、VLDL-C、トリグリセリド、リポたん白質(a)［Lp(a)］及び apo B など）のベースラインからの変化率を評価した。

本剤投与開始前 12 週間以内にスクリーニング評価を実施し、被験者の適格性を判断した。適格性が確認された被験者は、用量漸増レジメンが異なる年齢群（5～10 歳、11～15 歳、16～17 歳）で層別化して組み入れられた（Table 2）。その後、6 週間以上の Run-in Period に移行し、その期間は投与中の LLT（該当する場合は LA を含む）の用量を一定とし、脂肪由来のエネルギー（カロリー）が 20%未満又は脂肪 30 g 未満のいずれか少ない方を含む食事を摂取することとし、試験期間中はビタミン E 及び必須脂肪酸のサプリメントを摂取するよう被験者に指示した。Run-in Period 後、適格被験者は 24 週間の有効性評価期（Week 0～Week 24）に組み入れられ、本剤の年齢群ごとの MTD まで増量された（Table 2）。有効性評価期の間、内服薬及び LA を含め併用している LLT は全て変更しないこととした。

試験デザインの概略図を、Figure 2 に示す。

Figure 2: 小児を対象とした第 3 相 APH-19 試験の概略図



AE = adverse event; ALA = alpha-linoleic acid; DHA = docosahexaenoic acid; EFA = essential fatty acids; EPA = eicosapentaenoic acid; LA = lipoprotein apheresis; LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; LLT = lipid-lowering therapy; MTD = maximum tolerated dose

1. Stabilized current LLT (including LA, when applicable), established diet <20% energy from fat or <30 g fat, whichever was the lesser amount, dietary supplementation from Week -2 (daily 200 IU [5 to 8 years of age] 400 IU [≥9 years of age] vitamin E and EFA supplement [approx. 200 mg linoleic acid, 210 mg ALA, 110 mg EPA, and 80 mg DHA]).
2. During the 24-week Efficacy Phase, patients were required to remain on the stable LLT regimen (including LA, when applicable) established during the 6-week Run-in Period.
3. Based on safety, tolerability and efficacy parameters.
4. Adjustments to background LLT (including LA, when applicable) were allowed at the discretion of the investigator.
5. Dose adjustment rules applied.
6. Eligible subjects who completed the study per protocol at Week 104 and were <18 years of age could choose to enter the Early Access Programme. Subjects ≥18 years of age could opt to transition to commercial product under the approved product label for adults. For both these subject groups, a follow-up phone call was conducted at Week 108±1 week to monitor safety including AE and concomitant medication reporting. Subjects who opted not to participate in or were unsuitable for the Early Access Programme, or subjects ≥18 years of age who opted not to transition to commercial product discontinued lomitapide treatment at Week 104±1 week and entered a 4 week Follow up Period during which they remained on concomitant LLT (including LA, when applicable). These subjects were to attend in person for a Week 108±1 week visit.

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

有効性評価期の Day 1 に、被験者の年齢に応じた推奨開始用量で本剤を投与開始し、Table 2 に示した用量漸増スキームに従い、LDL-C 値並びに安全性及び忍容性の許容基準に基づき、Week 16 までに被験者の年齢に応じた最大許容量まで、又は Week 20 までに各被験者の MTD まで漸増した。LDL-C 値が目標値を下回る場合（ベースライン時に CVD なしの被験者では 100 mg/dL［2.5 mmol/L］未満、ベースライン時に CVD ありの被験者では 70 mg/dL［1.8 mmol/L］未満）には、本剤を増量しないこととした。

Table 2: 年齢群ごとの本剤開始用量及び用量漸増－APH-19 試験

	LOMITAPIDE DOSE*‡ (MG)					
AGE GROUP	DAY 1	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 (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 (C-R) 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 tablets 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

Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 3

空腹時の脂質は、スクリーニング評価時、本剤初回投与日の 2 週間前及び初回投与日（投与前）、その後 24 週間の有効性評価期には 4 週間ごと（Week 4、Week 8、Week 12、Week 16［以上、各用量漸増期の終了時］、Week 20 及び Week 24）、安全性評価期は Week 56 まで 4 週間ごと（Week 28、Week 32、Week 36、Week 40、Week 44、Week 48、Week 52 及び Week 56）、その後は Week 104 まで 12 週間ごと（Week 68、Week 80、Week 92 及び Week 104）に評価した。

本試験の有効性評価期完了後（最終被験者の Week 24 来院日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、被験者は 80 週間の安全性評価期（Week 24～Week 104）に移行し、用量減量基準又は増量基準に該当しない限り、有効性評価期の Week 24 に決定した本剤の MTD を投与された。疑義を避けるため付言すると、被験者の「維持用量」とは、望ましいベネフィット・リスクプロファイルに照らして、試験期間中に最も長期間投与された本剤の用量とした。理論的には、これは有効性評価期の終了後に確立された維持用量であるべきであった。しかし、有効性評価期終了後に増量又は減量が必要となった場合には、MTD と「維持用量」は異なる可能性がある。

安全性評価期では、治験責任医師の判断により、基礎治療の LLT（該当する場合は LA を含む）の調整が許容された。

最終被験者の Week 104 来院日は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。

評価項目及びサブグループ解析

本剤の有効性は、脂質及びリポたん白質値を経時的に測定することで評価した。有効性の評価項目は以下のとおりとした。

- 有効性の主要評価項目は、Week 24±3 日におけるベースラインからの LDL-C 変化率とした。

- 有効性の主な副次評価項目は、Week 24±3 日における non-HDL-C、TC、VLDL-C、apo B、トリグリセリド及び Lp(a)のベースラインからの変化率とした。

- その他の副次評価項目は以下のとおりとした。

  - Week 104±1 週までのその他の全ての時点における、TC、non-HDL-C、LDL-C、トリグリセリド、VLDL-C、Lp(a)及び apo B のベースラインからの変化率

  - Week 24±3 日から Week 104±1 週までに LLT 又は LA を変更した被験者数及びその割合

  - Week 24 及び試験期間中に、2014 年に発表された EAS 推奨の LDL-C 管理目標値である 135 mg/dL（3.5 mmol/L）未満を達成した被験者数及びその割合

    - 注：APH-19 試験がデザインされた時点で、国際的に推奨されていた LDL-C の管理目標値は 135 mg/dL（3.5 mmol/L）未満であった（Cuchel, 2014, *Eur Heart J*）。APH-19 試験の治験実施計画書 12.1 項に従って事前に規定された有効性の主要解析が既に実施された後に、ガイダンスの更新が発表された（Cuchel, 2023, *Eur Heart J*）。事後解析を追加して、2023 年の EAS 臨床ガイダンスで推奨された LDL-C の管理目標値 115 mg/dL（3.0 mmol/L）未満に更新した上で再解析し、探索的評価項目の項に記載した項目について評価した。

  - Week 104±1 週までの高比重リポたん白質コレステロール（HDL-C）及び TC/HDL-C 比のベースラインからの変化率（詳細は M2.7.4及びM2.7.6 に記載）

- 探索的評価項目は以下のとおりとした。

  - Day 56±3 日及び Week 104±1 週における、平均頸動脈内膜中膜厚（CIMT、必須評価項目）及び血流依存性血管拡張反応（FMD）のベースラインからの変化率

  - Day 56±3 日及び Week 104±1 週における、既存の黄色腫が消失及び／又は縮小した被験者数及びその割合

  - Week 24±3 日及び試験期間中に、2023 年の EAS 臨床ガイダンスで推奨された HoFH 小児患者の LDL-C 管理目標値である 115 mg/dL（3.0 mmol/L）未満を達成した被験者数及びその割合

  - Week 24±3 日及び試験期間中に、2018 年の American College of Cardiology（ACC）/American Heart Association（AHA）タスクフォースで推奨された HoFH 小児患者の LDL-C 管理目標値である 110 mg/dL（2.9 mmol/L）未満を達成した被験者数及びその割合

    注：LDL-C 管理目標値についての 2 つの探索的評価項目の結果は、2014 年の EAS 臨床ガイダンスで推奨された LDL-C 管理目標値に関する評価項目（2.1.3.2.4 項参照）と比較できるよう、本概要では有効性の副次評価項目の下に提示している。

治験薬の嗜好性は、カプセルをそのまま飲み込むことができない場合に、初めてカプセルを開けてすりつぶしたリンゴ又はバナナに振りかけて本剤を服用したときに評価した。記述子を付した表情

付きの 5 段階スケールを使用して被験者の評価を記録した。また、3 段階のスケールを用いて、被験者の反応／表情に対する両親／保護者の解釈を評価した。

治験薬及び栄養補助食品の投与の容易さは、各来院時に両親／保護者に対する質問票により評価した。投与に対する反応のタイミングを記録した。

食事のコンプライアンスは、Visit 2（Run-in Period 開始）から Visit 21（Week 92±1 週）までの食事記録を用いて評価した。

Week 24 時点の主要解析では、以下の部分集団別に解析した。

- 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（各部分集団が 3 例以上の場合）：LDLR の機能欠損は複雑であり、（遺伝子産物が LDLR による LDL-C の取込みに関連する遺伝子の）変異は複数のクラスに属することがある（下記及び Gidding, 2015, *Circulation* を参照）。そのため、APH-19 試験では、LDLR の機能に影響を及ぼす変異について、メディカルレビューにより以下の 4 つの LDLR 変異体カテゴリーに分類した。「defective/defective」、「defective/negative」、「negative/negative」、不明（APH-19 試験では HoFH の遺伝子診断は必須の組入れ基準ではなかった）。

  LDLR による LDL-C の取込みに関連する遺伝子の変異は、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次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

一例として、*LDLRAP1* の稀な変異（1.1.1 項及び M2.5 1.3.2 項参照）は *LDLR* の変異ではないものの、LDLR の内在化に欠陥をもたらす。したがって、*LDLRAP1* のホモ接合体変異は、LDLR 機能バリアントカテゴリー「defective/defective」に割り当てた。

解析対象集団及び統計学的手法

有効性の評価（サブグループ解析を含む）には、本剤を投与され、ベースライン及びベースライン後の LDL-C 測定値を有する 43 例全例を含む Full analysis set（FAS）集団を用いた。さらに、以下の集団でも解析した。

- Completer analysis set（CAS）は FAS のサブセットであり、中止の理由を問わず、有効性評価期（Week 24 まで）を早期中止しなかった全ての被験者を含めた。CAS は有効性評価期における補足的な有効性解析に使用した。
- Per-protocol set（PPS）は FAS のサブセットであり、治験実施計画書を遵守した全ての被験者、すなわち組入れ基準を満たし、有効性評価期に有効性結果に重大な影響を及ぼすと考えられる重大な治験実施計画書の逸脱がなく、計画された治験薬を投与された全ての被験者を含めた。PPS は、有効性評価期における補足的な有効性解析に使用した。

安全性の評価には、本剤を投与された全ての被験者と定義される安全性解析対象集団を用いた。また、被験者の内訳、治験実施計画書の逸脱、患者背景及び人口統計学的特性、前治療薬／併用薬、治験薬の曝露の要約に安全性解析対象集団を用いた。

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（CPMP/EWP/1776/99 Rev. 1 Cor に準拠）。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 t 検定を用いた。また、感度分析として Baseline Observation Carried Forward（BOCF）及び missing at random の仮定に基づいて欠測値を補完する Mixed Model Repeated Measures（MMRM）モデルを用いた解析を実施した。有効性の目的に対応し、全体の第 1 種過誤確率をコントロールするため、APH-19 試験の治験実施計画書及び統計解析計画書にあらかじめ規定した順序で、有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目を段階的に検定した。主要評価項目のサブグループ解析は、5～10 歳（20 例）及び 11～17 歳（23 例）を対象として年齢別に実施した。

LDL-C の目標値達成に関連する有効性の副次評価項目（Week 24 及び試験期間中に、2014 年に発表された EAS 推奨の LDL-C 管理目標値 135 mg/dL を達成した被験者数及びその割合）については、Week 24 までの任意の時点（及び Week 104 までの任意の時点）で LDL-C が目標値を下回った被験者数とその割合を、来院別及び年齢群別に要約した。各年齢群（5～10 歳、11～17 歳）において、LDL-C が目標値を下回った時点での本剤の用量を、来院別に要約した。また、探索的評価項目とした、2023 年に更新された国際的な LDL-C 管理目標値（115 mg/dL 未満）及び ACC/AHA の LDL-C 管理目標値（110 mg/dL 未満）を達成した被験者数とその割合についても、同じ解析を繰り返した（Grundy, 2019, *JACC*）。Week 24 及び試験期間中の全被験者の LDL-C 値の累積分布関数（CDF）を示す CDF プロットを作成した。

APH-19 試験で用いた統計解析の詳細は、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。

有効性評価及び解析に関連する重要な試験デザインの特徴

APH-19 試験のデザインは、成人を対象とした海外第 3 相 UP1002/AEGR-733-005 試験（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 M2.7.3.1.4.1.1）と類似している点が多い。APH-19 試験の試験デザインの妥当性については、PDCO に承認された PIP において示されている。

非盲検単群デザインの妥当性

初回申請時 CTD M2.7.3.1.4.1.1 で述べた妥当性に加え、HoFH 小児集団における評価に非盲検、単群デザインが適切と判断した理由を以下に示す。

- 非盲検デザイン：本剤を投与された患者では胃腸障害の有害事象の発現割合が高いことが予想され、患者及び医師の盲検化ができないことから、評価にバイアスが生じる可能性がある。

- 有効な治療がない HoFH 患者小児集団では LDL-C 値が経時的に上昇することが知られており、本剤投与開始後に LDL-C が自然経過では起こりえない低下量で急速に低下すること、海外第 2 相 UP1001 試験で本剤投与中止後にリバウンドが認められたことから、ベースラインを対照とするデザインは妥当であると考えられた（日米 EU 医薬品規制調和国際会議［ICH］E10、Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials、2001 年 5 月）。加えて、本剤は APH-19 試験の開始前に HoFH 成人患者に対する治療薬として承認され 10 年以上に渡る使用経験があり、成人における有効性及び安全性プロファイルはよく理解されている。

有効性評価の妥当性

APH-19 試験では同時対照群を設定していないため、有効性の一部又は全ての結果について、本剤とスタチン治療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。過去に最大限のスタチン治療が行われた状況で認められた治療効果の大きさから、この可能性は非常に低いと考えられた。さらに、本患者集団は LDLR の機能が低下している又は欠損しているため、スタチン投与量を増やしても反応しないと予想され、スタチン投与量を増やすとスタチンに関連する有害事象が増加する可能性が高いと考えられる。

評価項目、解析対象集団、統計学的手法の妥当性

本剤は成人を対象とした海外第 3 相 UP1002/AEGR-733-005 試験において、LDL-C 値を低下させる有効性が示されている。これは、患者及び HoFH 進行との臨床的関連性から選択された客観的で臨床的に明確な有効性の主要評価項目である。HoFH 小児患者においても LDL-C 値が顕著に上昇しており、本主要評価項目は HoFH 小児集団にも等しく関連している。

副次評価項目及び探索的評価項目である TC、non-HDL-C、Lp(a)、apo B の値も CVD のリスクと関連しており、新たな治療標的としても臨床的に重要である（Sniderman, 2011, *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*）。TC は、全てのコレステロール運搬リポたん白質（VLDL、LDL 及び高比重リポたん白質［HDL］）レベルを反映している。apo B はアテローム性リポたん白粒子（VLDL、LDL など）の内在性たん白質であり、その血中濃度はアテローム性粒子量を反映している。CVD との関連性の観点から、その他の測定項目に VLDL-C 及びトリグリセリドを含めている。

2 つの異なる被験者集団（FAS、CAS）を用いることで、特定の時点まで治療を完了できなかった被験者を除外して、ある期間の治療を受けた被験者における本剤の有効性を評価することが可能であった。PPS は、本剤の治療コンプライアンス／アドヒアランスが高い被験者における治療効果の差を評価する補足的な解析に用いた。

主要解析時点は、各被験者の MTD まで用量漸増された後の Week 24 であった。それ以前に投与中止した被験者を考慮して、上述の LOCF 法を用いた。ベースラインから最終評価時点（有効性評価期終了時、Week 24/LOCF）までの平均変化率を、本試験の主要評価項目とした。Week 24/LOCF の評価時点前に投与中止した被験者については、追跡調査時に実施した評価を含め、試験期間中の最終の脂質評価を Week 24/LOCF の評価時点の解析に用いた。しかし、BOCF を用いた感度分析では、ベースライン後の値の利用可否によらず、全ての被験者を分析に含めるため、missing at random の仮定に基づき MMRM モデルを用いてデータを補完した。

2.　個々の試験結果の要約

本項では、APH-19 試験の有効性結果について概説する。

2.1　ホモ接合体家族性高コレステロール血症（HoFH）小児患者を対象とした、一定の脂質低下療法（LLT）と併用してロミタピドメシル酸塩を投与したときの有効性と安全性を評価する、第 3 相、単群、非盲検、国際多施設共同試験（APH-19 試験）

M5.3.5.2-1

APH-19 試験の試験デザインの概要を、1.4.1.1 項に示す。本試験の概要は M2.7.6.1 に、報告書全文は M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書に示す。

2.1.1　被験者の内訳及び曝露状況

本試験では、HoFH 患者 46 例が 16 ヵ月間に渡り、12 施設（ドイツ［3 施設］、イスラエル［1 施設］、イタリア［2 施設］、サウジアラビア［2 施設］、スペイン［3 施設］、チュニジア［1 施設］）で組み入れられた。このうち、3 例（6.5%）が「Run-in」不適格となり、Run-in Period を完了しなかった（1 例は死亡、1 例は父親が試験継続を希望せず［同意撤回］、1 例は規定来院スケジュールを遵守できなかった）。したがって、Visit 4 で有効性評価期に移行し、本剤を投与された被験者は 43 例（93.5%）であった。有効性評価期に移行した 43 例中 41 例（95.3%）が、Week 24 の主要評価項目の評価時点まで投与を完了して安全性評価期に移行し、39 例（90.7%）が安全性評価期を完了した。

試験を早期中止した被験者は 4 例（9.3%）であり、全例が 11～17 歳であった。有効性評価期に、2 例（4.7%、本 2 例は兄弟姉妹）が特に注目すべき有害事象（AESI）により投与中止した。安全性評価期では 2 例（4.7%）が試験を早期中止し、中止理由は 1 例が同意撤回、1 例が「有害事象の頻発及びコンプライアンス違反」であった。

本試験で本剤を投与された 43 例中 21 例（48.8%）が、EU（ドイツ 7 例［16.3%］、スペイン 7 例［16.3%］、イタリア 7 例［16.3%］）の施設で、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投与された。

治験薬の開始用量は 5～15 歳の被験者で 2 mg、16～17 歳の被験者では 5 mg とし、ビタミン E 及び必須脂肪酸を補う低脂肪食摂取下での LDL-C 値、並びに安全性及び忍容性に基づき、各被験者の年齢群の MTD（Table 2 参照）まで漸増した。

投与期間の中央値は、有効性評価期で約 24 週間、安全性評価期で約 80 週間であり、2 つの年齢群間で同程度であった。安全性評価期では、平均投与期間は 5～10 歳群に比べて 11～17 歳群でわずかに短く、ばらつきが大きかった。「維持用量」（試験期間中に最も長期間投与された本剤の用量、1.4.1.1 項参照）の曝露期間の中央値は、有効性評価期で 8 週間、安全性評価期で 78 週間であり、2 つの年齢群間で同程度であった（Table 3 及び 2.1.1.3 項を参照）。予想どおり、平均 1 日投与量は、11～17 歳群に比べて 5～10 歳群で低かった。

2.1.1.1　有効性評価期（最終被験者の Week 24 完了まで）

データカットオフ日（最終被験者が Week 24 を完了した時点）までの治験薬の曝露量を以下に示す。

- 有効性評価期中の Week 24 又は早期中止時点で、本試験に組み入れられた 43 例中 35 例が年齢ごとの最大許容量に達していた。
    - 5～10 歳の 20 例中 19 例（95.0%）が、最大許容量（20 mg）に達していた。
    - 治験実施計画書で規定した 11～15 歳の最大許容量は 40 mg であった。11～15 歳の 17 例中 13 例（76.5%）が、40 mg に達していた。
    - 治験実施計画書で規定した 16～17 歳の最大許容量は 60 mg であった。16～17 歳の 6 例中 3 例（50.0%）が、60 mg に達していた。
- Table 2 に示した用量漸増スキームから予想されたとおり、有効性評価期では全ての被験者で増量された。

2.1.1.2　安全性評価期（Week 24 から Week 104［試験終了時］まで）

安全性評価期に移行した被験者には、減量基準又は増量基準に該当しない限り、本試験期間中、本剤の MTD（Week 24 までに忍容性又は安全性に懸念が生じなかった本剤の最大用量と定義）を投与した。「維持用量」とは、試験期間中に最も長い期間投与された用量のことである。安全性評価期における治験薬の曝露量を以下に示す。

- 安全性評価期における本剤の平均 1 日投与量（標準偏差［SD］）は、5～10 歳群で 19.48（4.866）mg、11～17 歳群で 33.27（10.332）mg であった。
- 安全性評価期における被験者全体の曝露期間の中央値は 80 週間であり、5～10 歳群で 80.07 週（投与回数の中央値：559 回）、11～17 歳群では 80.0 週（投与回数の中央値：560 回）と同程度であった。予想どおり、曝露量の中央値（範囲）は、5～10 歳群（20［4.7～26.5］mg/日）で、11～17 歳群（40［9.7～51.7］mg/日）と比べて小さかった。

2.1.1.3　本試験期間中の本剤の維持用量

理論的には、被験者の「維持用量」（試験期間中に最も長い期間投与された用量）は、その被験者の有効性評価期の完了後に確定し、維持されるはずであった。しかし、安全性評価期では、10 例（23.3%）がいくつかの理由により増量又は減量したため、MTD と維持用量が異なっていた（詳細は M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.1.5.1 を参照）。

治験薬の維持用量（試験期間中に最も長い期間投与された用量）の曝露について、Table 3 に要約した。

24 週間の有効性評価期：

- 維持用量の曝露期間の平均値（SD）は、5～10 歳群で 9.1（1.68）週間、11～17 歳群で 8.6（2.44）週間であった。

- 維持用量の曝露期間の中央値（範囲）は、5～10 歳群で 8（7.7～13）週間、11～17 歳群で 8（6～16）週間であった。

80 週間の安全性評価期：

- 維持用量の曝露期間の平均値（SD）は、5～10 歳群で 69.5（14.19）週間、11～17 歳群で 69.5（19.2）週間であった。
- 維持用量の曝露期間の中央値（範囲）は、5～10 歳群で 77.4（31～81）週間、11～17 歳群で 79.6（17～86）週間であった。

Table 3: 投与期間及び維持用量への曝露期間－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**
Treatment duration (weeks)						
Mean (SD)	24.38 (0.887)	23.55 (4.136)	23.94 (3.080)	79.81 (1.246)	75.94 (13.706)	77.83 (9.925)
Median	24.00	24.29	24.00	80.07	80.00	80.00
Range	23.6 to 27.0	10.9 to 27.1	10.9 to 27.1	76.6 to 82.1	25.1 to 85.9	25.1 to 85.9
Exposure to maintenance dose* (weeks)						
Mean (SD)	9.09 (1.683)	8.62 (2.443)	8.84 (2.112)	69.46 (14.187)	69.51 (19.199)	69.49 (16.730)
Median	8.00	8.00	8.00	77.36	79.57	78.14
Range	7.7 to 13.0	6.0 to 16.0	6.0 to 16.0	31.0 to 81.0	17.0 to 85.9	17.0 to 85.9

Abbreviations: N=number of subjects entering the respective phase and included in the analysis set; SD=standard deviation.
* the dose of lomitapide that was received by a subject for the longest amount of time during study APH-19
Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.1.5.1

2.1.1.4 Week 24（有効性評価期終了時）及び Week 104（安全性評価期終了時）における曝露量

MTD は、Week 24 までの期間で、忍容性又は安全性上に懸念がみられなかった最大用量と定義された。

安全性評価期では、5～10 歳群（安全性評価期で被験者の 40.0%が 1～5 回増量、そのうち 6 例［30.0%］は 20 mg 超の増量）と比較して 11～17 歳群（被験者の 28.6%が各 1 回増量）では増量の頻度が低かった。これらのデータを Table 4 に要約する。

5～10 歳群では、MTD が最大許容量の 20 mg であった被験者が 19 例（95.0%）で、1 例（5.0%）では MTD が 5 mg であった。安全性評価期に最大用量 30 mg に達した被験者は 6 例（30.0%）であった（APH-19 試験 治験実施計画書改訂第 5.0 版による、当初の年齢群に対する最大許容量を超えていた）。

11～17 歳群では、被験者の半数以上（13 例［56.5%］）で MTD が 40 mg に達し、3 例（13.0%）で MTD 60 mg に達した。最大許容量は、スクリーニング時に 16～17 歳の被験者でより高く、6 例中 3 例で MTD 60 mg に達した（ただし、3 例中 2 例は安全性評価期開始時に減量が必要となった［M2.5 5.1.2 項参照］）。11～15 歳の被験者の最大許容量は 40 mg であり、11～15 歳の 17 例中 13 例が 40 mg に達していた。

Table 4: 有効性評価期終了時と安全性評価期終了時の本剤の MTD の年齢群別の比較－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
Maximum tolerated dose, n (%)						
5 mg	1 (5.0)	1 (4.3)	2 (4.7)	1 (5.0)	0	1 (2.4)
10 mg	0	2 (8.7)	2 (4.7)	0	1 (4.8)	1 (2.4)
20 mg [a]	19 (95.0)	3 (13.0)	22 (51.2)	13 (65.0)	3 (14.3)	16 (39.0)
30 mg	0	1 (4.3)	1 (2.3)	6 (30.0)	1 (4.8)	7 (17.1)
40 mg [b]	0	13 (56.5)	13 (30.2)	0	13 (61.9)	13 (31.7)
60 mg [c]	0	3 (13.0)	3 (7.0)	0	3 (14.3)	3 (7.3)

Abbreviations: N=number of subjects entering the respective phase and included in the analysis set.; n=number of subjects meeting the criterion.
[a] Maximum allowed dose for subjects aged 5 to 10 years at Screening. Overall, 19 of the 20 subjects in this age range reached the maximum dose during the Efficacy Phase.
[b] Maximum allowed dose for subjects aged 11 to 15 years at Screening. Overall, 13 of the 17 subjects in this age range reached the maximum dose during the Efficacy Phase.
[c] Maximum allowed dose for subjects aged 16 to 17 years at Screening. Overall, 3 of the 6 subjects in this age range reached the maximum dose during the Efficacy Phase.
(%) = n/N×100.
Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.1.5.1

2.1.2 人口統計学的特性、ベースラインの疾患特性、HoFH の診断及び HoFH に対する併用療法

2.1.2.1 人口統計学的特性

本試験で本剤を投与された HoFH 被験者 43 例の人口統計学的特性及び体格指数（BMI）を、Table 5 に全体及び年齢群別に示す。43 例の平均年齢（SD）は、10.7 歳（3.99 歳）であった。女性は 24 例（55.8%）、男性は 19 例（44.2%）であった。42 例（97.7%）が白人で、非ヒスパニック／非ラテン系であり、1 例（2.3%）は黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。

Table 5: 人口統計学的特性－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)
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)
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
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
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

Abbreviations: BMI=body mass index; N=number of subjects; 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

2.1.2.2 HoFH の診断

HoFH と診断されてからの期間の中央値（範囲）は、被験者全体で 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。

被験者の大多数（39 例［90.7%］）で、*LDLR* 遺伝子座の 2 つの対立遺伝子に変異が遺伝学的に確認された。1 例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。したがって、本試験では 40 例（93.0%）で遺伝学的に診断が確定していた。

LDLR の機能欠損は複雑であるため、変異は複数のクラスに属する可能性がある（Gidding, 2015, *Circulation*）。そのため、*LDLR* の遺伝子変異に基づくサブグループ解析を行う目的で、メディカル

レビューにより、4 つの *LDLR* バリアントカテゴリー（「defective/defective」、「defective/negative」、「negative/negative」及び「不明」）に分類した。

遺伝学的確認（本試験への組入れに必須ではない）に加え、3 例では臨床的基準（選択基準#1b［1.4.1.1 項参照］）に基づいて HoFH と診断された。HoFH の診断が遺伝学的に確認された被験者のほとんどは臨床的基準も満たしているが、全例ではない。臨床的基準について以下に要約する。

- 34 例（79.1%）は、未治療時の LDL-C 値が 500 mg/dL（13 mmol/L）超又は治療時の LDL-C 値が 300 mg/dL（8 mmol/L）以上であり、かつ 10 歳前に皮膚又は腱黄色腫を呈していた。
- 6 例（14.0%）は、未治療時の LDL-C 値が 500 mg/dL（13 mmol/L）超又は治療時の LDL-C 値が 300 mg/dL（8 mmol/L）以上であり、かつ両親のいずれも未治療時の LDL-C 値が HeFH と一致していた。

被験者別の HoFH 診断の詳細は、M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.4.2 に記載している。

2.1.2.3　既往歴／合併症、前治療及び併用療法、ベースラインの脂質

CVD 以外の既往歴／合併症は、M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.1.3.1 に要約した。被験者全体で既往歴／合併症ありの被験者は 41 例（95.3%）であり、そのうち 25 例（58.1%）は既往歴から回復していた。CVD を除く合併症は 33 例（76.7%）で報告されており、最も多い合併症は、いずれの年齢群でも黄色腫であった（全体：25 例［58.1%］、5～10 歳群：18 例［90.0%］、11～17 歳群：7 例［30.4%］）。

ベースライン時に CVD を併発していた被験者は、28 例（65.1%）であった。

- 5～10 歳群では 11 例（55%）であった（低年齢で、標準治療の LLT［該当する場合は LA を含む］を受けているにもかかわらず）。
- 11～17 歳群では 17 例（73.9%）であった（エボロクマブと LA を含むより強力な標準治療の LLT レジメンにもかかわらず）。

大動脈弁疾患を有する被験者の割合は被験者全体の 39.5%であり、HoFH International Clinical Collaborators レジストリのデータ（29%）（Tromp, 2022, *Lancet*）と比較して高かった。合併している CVD について、被験者全体及び年齢群別のデータを Table 6 に要約する。

Table 6: 合併している CVD－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
Cardiovascular disease ongoing, n (%)	11 (55.0)	17 (73.9)	28 (65.1)
Duration of cardiovascular disease (months)			
Mean (SD)	29.2 (19.52)	58.9 (24.94)	47.2 (26.97)
Median	26.1	56.3	39.5
Range	8 to 80	12 to 96	8 to 96
MedDRA Higher Level Term, n (%)			
Aortic valvular disorders	9 (45.0)	8 (34.8)	17 (39.5)
Mitral valvular disorders	2 (10.0)	5 (21.7)	7 (16.3)
Cardiac valve disorders NEC	3 (15.0)	2 (8.7)	5 (11.6)
Coronary artery disorders NEC	1 (5.0)	3 (13.0)	4 (9.3)
Tricuspid valvular disorders	1 (5.0)	2 (8.7)	3 (7.0)
Ischemic coronary artery disorders	0	2 (8.7)	2 (4.7)
Cardiac conduction disorders	0	1 (4.3)	1 (2.3)
Myocardial disorders NEC	0	1 (4.3)	1 (2.3)
Aortic necrosis and vascular insufficiency	1 (5.0)	4 (17.4)	5 (11.6)
Vascular hypertensive disorders NEC	0	4 (17.4)	4 (9.3)
Non-site specific necrosis and vascular insufficiency NEC	0	1 (4.3)	1 (2.3)
Site specific necrosis and vascular insufficiency NEC	0	1 (4.3)	1 (2.3)
Site specific vascular disorders NEC	0	1 (4.3)	1 (2.3)
ECG investigations	1 (5.0)	0	1 (2.3)
Vascular imaging procedures NEC	1 (5.0)	0	1 (2.3)

Abbreviations: ECG=electrocardiogram; N=number of subjects in the analysis set; n=number of subjects with medical history; NEC=not elsewhere classified; SD=standard deviation.
Medical history events were coded using the MedDRA Dictionary, Version 27.0.
(%)=n/N×100.
Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.1.3.2 and Table 14.1.3.3

CVD の既往歴がある被験者は 10 例（23.3%）であった（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.1.3.2）。43 例中 21 例（48.8%）は、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の既往歴及び／又は進行中の CVD と定義）を有していた（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.1.3.3）。これらの被験者では、スクリーニング時における LDL-C の閾値をより低く設定した（1.4.1.1 項の組入れ基準 2）を参照）。

2.1.2.4 LLT 前治療薬及び併用薬

全ての被験者で試験開始時に、1 つ以上の LLT の前治療及び／又は「Run-in Period」の投与が報告された（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.1.4.3）。多く報告された薬剤は、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA（HMG-CoA）還元酵素阻害薬（ロスバスタチン、アトルバスタチン、アトルバスタチンカルシウムなどのスタチン系）39 例（90.7%）、その他の脂質改善薬（エゼチミブ、エボロクマブなど）32 例（74.4%）であった。

治験実施計画書の規定に従い、全ての被験者は有効性評価期に LLT を併用していた（Table 7）。有効性評価期では、いずれの年齢群でも全例に HMG-CoA 還元酵素阻害薬が投与されていたが、エゼ

チミブやエボロクマブなどその他の脂質改善薬は、5～10 歳群（エゼチミブ 60.0%、エボロクマブ 0%、以下同順）よりも、11～17 歳群（87.0%、17.4%）で多く投与されていた。

Table 7: LLT の前治療及び併用療法－APH-19 試験（安全性解析対象集団）

MEDICATION CLASS	5 TO 10 YEARS N=20 n (%)	11 TO 17 YEARS N=23 n (%)	OVERALL N=43 n (%)
Any prior and/or ‘Run-in’ LLT medication	**20 (100.0)**	**23 (100.0)**	**43 (100.0)**
Subjects with ≥2 ‘Run-in’ LLT medications	12 (60.0)	17 (73.9)	29 (67.4)
Subjects with ≥3 ‘Run-in’ LLT medications	0	5 (21.7)	5 (11.6)
HMG CoA reductase inhibitors	20 (100.0)	19 (82.6)	39 (90.7)
Rosuvastatin	12 (60.0)	8 (34.8)	20 (46.5)
Atorvastatin[a]	4 (20.0)	6 (26.1)	10 (23.3)
Atorvastatin calcium	4 (20.0)	6 (26.1)	10 (23.3)
Other lipid modifying agents	12 (60.0)	20 (87.0)	32 (74.4)
Ezetimibe	12 (60.0)	20 (87.0)	32 (74.4)
Evolocumab	0	5 (21.7)	5 (11.6)
Combinations of various lipid modifying agents	0	1 (4.3)	1 (2.3)
Ezetimibe; Rosuvastatin zinc	0	1 (4.3)	1 (2.3)
Any concomitant LLT medication (Efficacy Phase)	**20 (100.0)**	**23 (100.0)**	**43 (100.0)**
HMG-CoA reductase inhibitors	20 (100.0)	19 (82.6)	39 (90.7)
Rosuvastatin	12 (60.0)	8 (34.8)	20 (46.5)
Atorvastatin calcium	4 (20.0)	6 (26.1)	10 (23.3)
Atorvastatin	4 (20.0)	5 (21.7)	9 (20.9)
Other lipid modifying agents	12 (60.0)	20 (87.0)	32 (74.4)
Ezetimibe	12 (60.0)	20 (87.0)	32 (74.4)
Evolocumab	0	4 (17.4)	4 (9.3)
Combinations of various lipid modifying agents	0	1 (4.3)	1 (2.3)
Ezetimibe; Rosuvastatin zinc	0	1 (4.3)	1 (2.3)
Any concomitant LLT medication (Safety Phase)	**20 (100.0)**	**21 (100.0)**	**41 (100.0)**
HMG CoA reductase inhibitors	20 (100.0)	19 (90.5)	39 (95.1)
Rosuvastatin	12 (60.0)	8 (38.1)	20 (48.8)
Atorvastatin calcium	4 (20.0)	6 (28.6)	10 (24.4)
Atorvastatin	4 (20.0)	5 (23.8)	9 (22.0)
Other lipid modifying agents	14 (70.0)	18 (85.7)	32 (78.0)
Ezetimibe	14 (70.0)	18 (85.7)	32 (78.0)
Evolocumab	0	3 (14.3)	3 (7.3)
Combinations of various lipid modifying agents	1 (5.0)	1 (4.8)	2 (4.9)
Atorvastatin calcium; Ezetimibe	1 (5.0)	0	1 (2.4)
Ezetimibe; Rosuvastatin zinc	0	1 (4.8)	1 (2.4)

Abbreviations: HMG CoA=β-hydroxy β-methylglutaryl-CoA; LLT=lipid lowering therapy; N=number of subjects in the analysis set during the respective study phase; n=number of subjects taking a prior/ 'Run in' medication; WHO=World Health Organization.
Medications were coded using WHO Drug Dictionary, Version B3Mar24.
Prior LLT medications were defined as those that started and ended prior to the enrolment date visit (Visit 2) (i.e. start of the 'Run-in' period). 'Run-in' medications/procedures were defined as those that were ongoing at the time of starting the 'Run-in' period (i.e., Visit 2) and/or started after the start of the 'Run-in' period, but before the time of first administration of study treatment. Concomitant LLT medications (Efficacy Phase) are defined as any LLT that were ongoing at the time of first administration of study treatment or started on or after the time of first administration of study treatment or started prior to the end/last dose of study treatment within the Efficacy Phase. Concomitant LLT medications (Safety Phase) were defined as any LLT that were ongoing at the start of the Safety Phase or started on or after the start of the Safety Phase and started prior to the end/last dose of study treatment within the Efficacy Phase.
[a] One subject (age 11 to 17 years) took atorvastatin as a prior medication only.
(%)=n/N*100.
Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.1.4.3

Run-in Period（Table 8）及び有効性評価期（Week 24 まで）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。LA の治療歴及び治療法は、M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.6.1 及び Listing 16.2.6.2 にそれぞれ示されている。

Table 8: Run-in Period 及びベースライン時のリポたん白質アフェレシスーAPH-19 試験（安全性解析対象集団）

	5 TO 10 YEARS N=20 n (%)	11 TO 17 YEARS N=23 n (%)	OVERALL N=43 n (%)
Established regimen during Run-in	6 (30.0)	13 (56.5)	19 (44.2)
Twice a week	0	2 (8.7)	2 (4.7)
Once a week	5 (25.0)	7 (30.4)	12 (27.9)
Every 2 weeks	1 (5.0)	2 (8.7)	3 (7.0)
Other [a]	0	2 (8.7)	2 (4.7)
Weighted average number of days from previous LA during run-in (days) [b]			
Mean (SD)	9.20 (2.565)	12.50 (8.169)	11.46 (6.986)
Median	8.90	12.86	9.33
Range	7 to 14	2 to 32	2 to 32

Abbreviations: SD=standard deviation; LA=lipoprotein apheresis; N=number of subjects in the analysis set; n=number of subjects receiving LA.
[a] 'Other' frequency was 15 days (Subject [redacted]) and 21 days (Subject [redacted])
[b] Established apheresis regimen during run-in in days. The weighted average number of days was calculated as (days since last LA × number of days)/(number of days).
(%)=n/N×100.
Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.1.4.6

2.1.2.5 ベースラインの脂質及びリポたん白質値

LLT（該当する場合には LA を含む）による治療を受けていたにもかかわらず、ベースライン時の LDL-C、TC、apo B、non-HDL-C の平均値は高値であった（Table 9）。被験者全体のベースライン時の LDL-C の平均値（範囲）は 435.791 mg/dL（152.34～902.44 mg/dL）であり、11～17 歳群（346.472 mg/dL［152.34～619.03 mg/dL］）と比較して 5～10 歳群（538.507 mg/dL［268.34～

902.44 mg/dL］）で高かった。ベースライン時点で、トリグリセリドの平均値はわずかに高く、VLDL-C 値は正常であったが、HDL-C 及びアポリポたん白質 A1（apo A1）は基準値下限未満であった。各被験者の脂質のベースライン値は、M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.8.1 に示した。

Table 9:　脂質のベースライン値－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
Non-HDL-C, mg/dL	<130 mg/dL			
Mean		558.342	363.501	454.125
(SD)		(203.6430)	(126.5290)	(191.8744)
Range		288.44 to 930.28	160.07 to 641.84	160.07 to 930.28
Median		538.217	367.704	407.529
IQR		382.010 to 745.461	269.495 to 474.806	292.307 to 583.842
TC, mg/dL	<170 mg/dL			
Mean		586.413	397.812	485.533
(SD)		(201.2880)	(123.7467)	(188.1760)
Range		325.56 to 958.51	202.22 to 680.89	202.22 to 958.51
Median		559.289	396.703	440.781
IQR		413.136 to 781.613	309.320 to 492.592	328.653 to 600.854
VLDL-C, mg/dL	10 to			
Mean	50 mg/dL	19.816	17.029	18.325
(SD)		(7.9248)	(7.6237)	(7.7995)
Range		10.05 to 42.92	8.12 to 42.92	8.12 to 42.92
Median		19.526	15.079	17.013
IQR		13.533 to 22.039	10.826 to 20.879	11.986 to 22.039
Apo B, mg/dL	60 to			
Mean	117 mg/dL	390.4	252.5	316.6
(SD)		(138.15)	(89.78)	(133.05)
Range		216 to 702	116 to 450	116 to 702
Median		384.5	251.0	291.0
IQR		281.0 to 465.5	176.0 to 323.0	216.0 to 400.0
Triglycerides, mg/dL	<90 mg/dL			
Mean		99.297	85.460	91.896
(SD)		(39.6560)	(38.2592)	(39.0757)
Range		47.79 to 215.94	39.83 to 216.83	39.83 to 216.83
Median		97.350	75.225	85.845
IQR		68.145 to 109.740	56.640 to 107.085	60.180 to 107.970
Apo AI, mg/dL	108 to			
Mean	225 mg/dL	91.9	97.8	95.1
(SD)		(19.65)	(16.29)	(17.96)

	REFERENCE RANGE	5 TO 10 YEARS N=20	11 TO 17 YEARS N=23	OVERALL N=43
Range		66 to 151	67 to 132	66 to 151
Median		90.5	95.0	95.0
IQR		76.0 to 102.0	86.0 to 110.0	81.0 to 106.0
HDL-C, mg/dL	≥40 mg/dL			
Mean		28.032	34.294	31.382
(SD)		(9.0708)	(7.9209)	(8.9484)
Range		13.92 to 54.90	13.92 to 45.24	13.92 to 54.90
Median		27.645	35.958	30.932
IQR		21.072 to 31.512	30.159 to 40.985	25.906 to 39.052
Lp(a), mg/dL	Local	n=5	n=9	n=14
Mean	laboratory[a]	70.606	26.456	42.224
(SD)		(84.8511)	(20.4493)	(54.3562)
Range		2.00 to 197.00	6.40 to 75.00	2.00 to 197.00
Median		31.030	25.000	25.250
IQR		5.000 to 118.000	16.000 to 28.200	10.000 to 36.000
Lp(a), nmol/L	Local	n=14	n=13	n=27
Mean	laboratory[a]	152.417	110.331	132.153
(SD)		(125.8845)	(82.2447)	(107.2595)
Range		5.04 to 464.00	7.00 to 259.00	5.04 to 464.00
Median		145.150	119.000	127.600
IQR		44.700 to 195.300	37.000 to 169.900	39.000 to 195.300
TC/HDL-C				
Mean		23.343	12.848	17.729
(SD)		(10.8944)	(6.8977)	(10.3283)
Range		6.75 to 41.86	4.80 to 35.39	4.80 to 41.86
Median		20.661	11.979	13.700
IQR		13.397 to 33.301	8.085 to 15.571	9.833 to 24.047

Abbreviations: Apo AI=apolipoprotein A-I; Apo B= apolipoprotein B; HDL-C= high-density lipoprotein; IQR=interquartile range; LDL-C=low-density lipoprotein; Lp(a)=lipoprotein (a); non-HDL-C=non-high-density lipoprotein cholesterol; N=number of subjects in the analysis set; n=number of subjects meeting the criterion; SD=standard deviation; VLDL-C= very-low-density lipoprotein cholesterol.

[a] For Lp(a) only local laboratory data are available (see Section 2.1.3.2.1.2), and reference ranges differed per laboratory as well as age and sex

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

2.1.3 有効性の結果

FAS（本剤を投与され、ベースライン及びベースライン後の LDL-C 測定値を有する全ての被験者と定義）43 例を対象とした有効性結果を、以下の項に示す。全ての有効性解析には FAS を用いた。FAS のサブセットである CAS（中止の理由を問わず、有効性評価期［Week 24 まで］に試験を中止しなかった全ての被験者と定義）は、41 例（95.3%）であった。

2.1.3.1　有効性の主な測定項目：LDL-C

2.1.3.1.1　有効性の主要評価項目：Week 24/LOCF までの LDL-C 変化率（FAS）

本試験では主要評価項目が達成された。本剤を各被験者の MTD まで漸増し（年齢群に応じた最大許容量を限度とした）、他の LLT 及び低脂肪食と併用して 24 週間投与したところ、HoFH 被験者の LDL-C 値は低下した。ベースラインから Week 24/LOCF までの LDL-C 値の平均変化率は-53.9%であり、これは臨床的に意味があり、統計学的に有意な低下であった。

ベースラインから Week 24 までの LDL-C 変化率の要約を、Table 10 及び Figure 3 に示す。

Table 10:　主要評価項目：ベースライン及び Week 24/LOCF の LDL-C 値（mg/dL）－APH-19 試験（FAS）

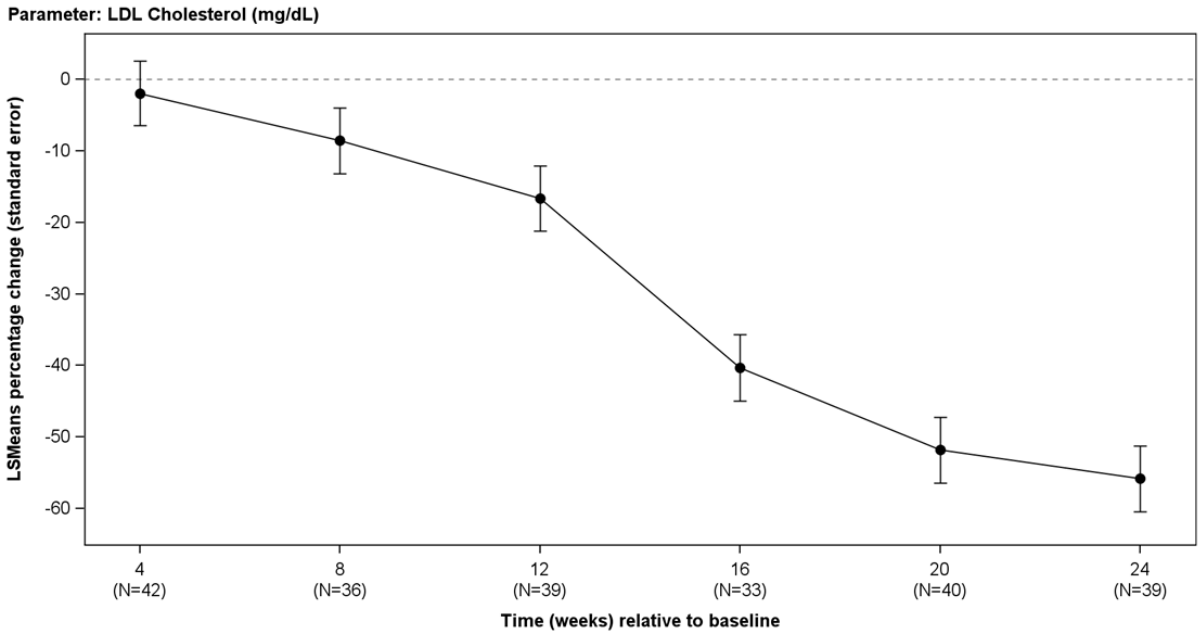
	OVERALL N=43			
	Observed Value (mg/dL)	**Change from Baseline (mg/dL)**	**Percent Change from Baseline**	**p-value**
Baseline				
N	43			
Mean (SD)	435.791 (189.4620)			
Median	390.517			
Range	152.34 to 902.44			
IQR	279.548 to 571.855			
Week 24/LOCF				
N	43	43	43	<0.0001
Mean (SD)	175.404 (89.8979)	-260.386 (192.1284)	-53.910 (25.8287)	
Median	162.393	-200.285	-56.512	
Range	20.11 to 392.45	-794.18 to 5.80	-95.61 to 2.52	
IQR	114.062 to 236.243	-437.688 to -110.969	-75.052 to -37.117	
(95% CI)a			(-61.8590, -45.9612)	

[a] 95% CI for mean percentage change

CI=confidence interval; IQR=interquartile range; LDL-C=low-density lipoprotein cholesterol; LOCF=last observation carried forward; N=number of subjects in the analysis set; n=number of subjects with a measurement; SD=standard deviation.

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

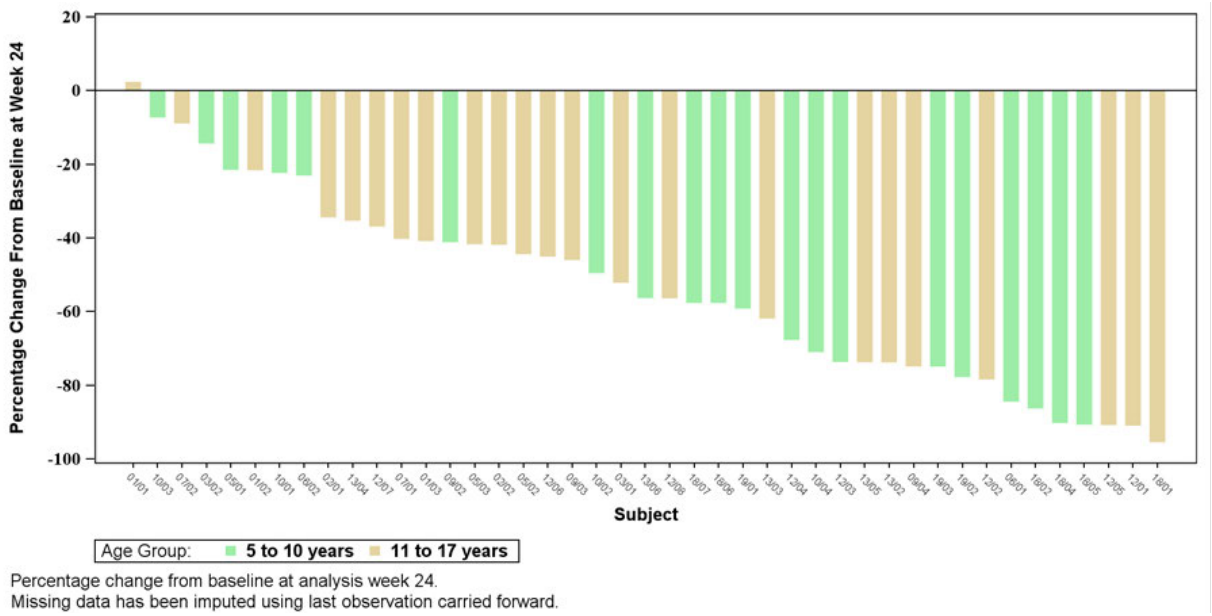
Figure 3:　ベースラインから Week 24 までの LDL-C 変化率（主要評価項目）の最小二乗平均値－APH-19 試験（FAS 43 例）



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

11～17 歳群の 1 例を除き、全ての被験者でベースラインからの LDL-C 値の低下がみられた（Figure 4）。ベースラインからの LDL-C 値の低下がみられなかった 1 例では、有効性評価期の LLT の投与中止、採血前の絶食が確認できず、複数の時点で食事制限及び治験薬服用の不遵守など多数の重大な治験実施計画書からの逸脱が報告されていた（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.2.2）。

Figure 4:　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

2.1.3.1.2　有効性の主要評価：直近で実施したアフェレシスから LDL-C 評価までの日数

LLT に加えて LA を施行された被験者は 19 例（44.2%）であった（2.1.2.4 項）。血漿中の LDL-C を機械的に除去する手法である LA は、週 2 回の実施で LDL-C 値を 26%～47%低下させる（Thompson, 2015, *Atheroscler Supp*）ため、Run-in Period と比較して有効性評価期で施行頻度が高いと、有効性の解析に影響を及ぼす可能性がある。そのため、有効性評価期を通して、Run-in Period 中に決定した LA レジメンを遵守する必要があった（1.4.1.1 項及び Table 8）。全体として、ベースライン時と Week 24/LOCF 時における直近の LA から LDL-C 評価までの経過時間は同程度であり（Table 11）、Week 24 時点での LA の施行頻度は高くないことが確認されたことから、有効性の結果に影響はなかったと考えられた。

Table 11:　直近のアフェレシスから各 LDL-C 評価（有効性の主要評価）までの日数－APH-19 試験（安全性解析対象集団）

	5 TO 10 YEARS N=20 n (%)	11 TO 17 YEARS N=23 n (%)	OVERALL N=43 n (%)
Subjects receiving LA	6 (30.0)	13 (56.5)	19 (44.2)
Days from most recent apheresis to LDL-C assessment at:			
Baseline			
Mean (SD)	8.5 (2.74)	9.8 (5.61)	9.4 (4.84)
Range	7 to 14	2 to 20	2 to 20
Median	7.5	8	8
Interquartile Range	7 to 8	7 to 13	7 to 13
Week 24/LOCF			
Mean (SD)	10.8 (3.49)	10.8 (7.87)	10.8 (6.68)
Range	7 to 14	2 to 28	2 to 28
Median	11	7	8
Interquartile Range	8 to 14	7 to 14	7 to 14

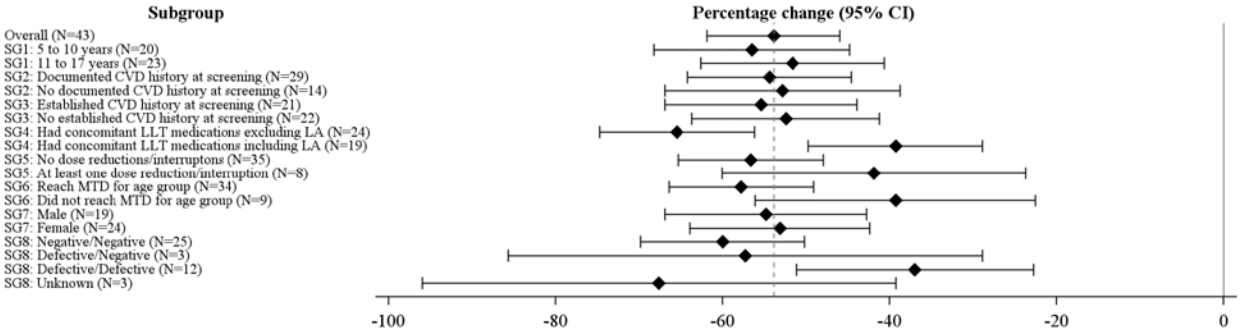
Abbreviations: LA= lipoprotein apheresis; LDL-C=low-density lipoprotein cholesterol; LOCF=last observation carried forward; N=number of subjects in the analysis set; n=number of subjects receiving LA; SD=standard deviation.
(%)=n/N×100
Days from most recent apheresis to baseline LDL-C assessment and to Week 24 are summarized. For subjects discontinuing before Week 24, the duration between the most recent apheresis and the LDL-C assessment that was carried forward is presented.
Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.1.4.6

2.1.3.1.3　有効性の主な測定項目に関するサブグループ解析

サブグループ解析の結果（サブグループ解析のリストは 1.4.1.1 項を参照）では、解析した全ての部分集団で本剤投与により LDL-C 値の統計学的に有意な低下がみられた（Figure 5）。縦点線は、ベースラインからの平均変化量を示している。解析した全ての部分集団で統計学的に有意な変化がみられたが、変化率が大きい又は小さい部分集団がみられたことに留意が必要である。

年齢群別の LDL-C 値低下に関する詳細は 2.1.3.1.3.1 項に記載しており、その他のサブグループ解析の結果は、M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Section 11.4.1.1.3 に要約している。

Figure 5　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）



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

サブグループ解析では、ほとんどの部分集団で一貫した結果が得られたが、特に、LA を含む LLT を併用している被験者や LDLR 機能カテゴリーが defective type である被験者では、LDL-C の低下率が小さかった。これらの結果を踏まえ、いくつかの探索的事後解析を実施することとした。この 2 つの部分集団に関する主な結果は、2.1.3.1.3.2 項に記載している。

2.1.3.1.3.1 年齢別の本剤投与による LDL-C 低下

5～10 歳群（20 例）及び 11～17 歳群（23 例）の被験者を対象に、サブグループ解析を行った。Week 24 における LDL-C 値のベースラインからの平均変化率（95%信頼区間［CI］）は、5～10 歳群で-56.5%（-68.3, -44.8）、11～17 歳群では-51.6%（-62.6, -40.7）であり、いずれの年齢群でも一貫して臨床的に意義のある変化であった（Table 12）。一方、Week 24 における LDL-C 値のベースラインからの変化率の中央値（四分位範囲［IQR］）は、5～10 歳群で-58.6%（-76.526～-32.309）、11～17 歳群では-45.3%（-73.954～-37.117）であった。11～17 歳群の被験者は一般的に、有効性評価期に LA を含むより強力な LLT 療法を受けていた（2.1.2.4 項参照）。

Table 12: 有効性の主要評価項目（ベースライン時及び Week 24/LOCF 時の LDL-C 値）の年齢群別のサブグループ解析－APH-19 試験（FAS）

	5 TO 10 YEARS N=20		
	OBSERVED VALUE (MG/DL)	CHANGE FROM BASELINE (MG/DL)	PERCENT CHANGE FROM BASELINE
Baseline			
N	20	N/A	N/A
Mean (SD)	538.507 (199.9212)		
Median	526.811		
Range	268.34 to 902.44		
IQR	363.451 to 726.902		
Week 24/LOCF			
N	20	20	20
Mean (SD)	207.244 (102.1702)	-331.262 (214.1407)	-56.529 (26.5401)
Median	215.171	-358.038	-58.609
Range	35.96 to 392.45	-794.18 to -20.11	-90.84 to -7.49
IQR	120.055 to 265.242	-475.193 to 126.241	-76.526 to -32.309
(95% CI)[a]			(-68.2803, -44.7783)
	11 TO 17 YEARS N=23		
Baseline			
N	23		
Mean (SD)	346.472 (126.8001)		
Median	346.438		
Range	152.34 to 619.03		
IQR	245.523 to 457.794		
Week 24/LOCF			
N	23	23	23
Mean (SD)	147.717 (68.4853)	-198.755 (149.4319)	-51.633 (25.5658)
Median	150.407	-138.421	-45.280
Range	20.11 to 253.26	-464.75 to 5.80	-95.61 to 2.52
IQR	95.116 to 198.351	-269.495 to -103.236	-73.954 to -37.117
(95% CI)[a]			(-62.5904, -40.6746)

[a] 95% CI for mean percentage change;

Abbreviations: CI=confidence interval; IQR=interquartile range; LDL-C=low-density lipoprotein cholesterol; LOCF=last observation carried forward; N=number of subjects in the analysis set; n=number of subjects with a measurement; SD=standard deviation.

Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.2.1.4.

2.1.3.1.3.2 Week 24 における LDL-C 値のベースラインからの変化率に関連するベースライン特性の探索的事後解析

上述したように、LA を含む LLT を併用した被験者及び LDLR 機能カテゴリーが「defective/defective」の被験者では、ベースラインから Week 24 までの LDL-C 低下率が小さかった（Figure 5）。

これらの所見（LDLR 機能カテゴリーにおける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、これらの部分集団に含まれる被験者は、早期中止、コンプライアンス不遵守、年齢群ごとの最大許容量に達していないなど、潜在的な交絡因子の影響を受けており、結果にバイアスが生じている可能性があるという仮説が立てられた。そこで、ベースライン特性、投与量及び LA の併用による影響を更に検討するため、事後解析としていくつかの探索的な単変量解析及び多変量解析を行い、Week 24 の LDL-C 低下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、確定した CVD 既往歴、LDLR の機能、LA の併用、用量減量の有無、MTD 達成の有無、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）。

上記の探索的解析の結果、以下が示唆された。

- Week 24 における LDL-C 変化率と最も強い相関を示した因子は、ベースラインの LDL-C 値及び LA の併用であった。以下に概略を記載する。
    - 本試験では、ベースラインの LDL-C 高値の被験者で Week 24 における LDL-C 変化率が大きかった。これは、ベースラインが高値であった場合、LDL-C 値の低下幅が大きいためと考えられる。
    - LDL-C の平均低下率（SD）は、LA 併用なしの被験者（24 例）で大きく（65%［24.1%］）、LA 併用ありの被験者（19 例）で小さかった（39%［20.2%］）。本剤と LA を併用した被験者で LDL-C の低下幅が小さかったことは、これらの治療法が異なるコレステロール代謝経路で作用しているにもかかわらず、生物学的な天井効果を示している可能性が考えられた。
    - LA の併用とベースラインの LDL-C 値との間に交互作用はみられず（p=0.2308）、このことはいずれの LDL-C のベースライン値においても LA の影響は一貫していることを示唆しており、本試験で LA を使用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、LA の併用により LDL-C のベースライン値によらず一貫して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している。この概念は、他の脂質低下薬との併用で認められるものと類似しており、第 2 又は第 3 の作用機序による薬剤を追加することで、しばしば LDL-C 値の更なる低下量が減少する（Tromp, 2022, *Lancet*）。

- LDLR 機能カテゴリーが「defective/defective」である部分集団の被験者の多くは、*LDLR* の遺伝子変異よりも、本剤の有効性を制限する交絡因子の影響を受けており、結果にバイアスが生じた可能性がある。本部分集団には以下に示す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（兄弟姉妹の関係）（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Section 11.4.1.1.3）
    - 治験実施計画書からの逸脱（コンプライアンス不遵守）が報告された 4 例（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Section 11.4.1.1.3）
    - 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）

  本部分集団の被験者の平均年齢は高く、ベースラインの LDL-C 平均値は低く、LA の実施頻度は高かった。このことから、ベースラインの LDL-C 低値の被験者では LA の有益性が低いという多変量解析の結果が裏付けられた。

2.1.3.1.4 まとめ

結論として、本剤は Week 24 における LDL-C 値の低下に有効であり、平均低下率は約 53%であった。LDL-C 値の低下は、全ての部分集団で一貫して認められた。ベースラインの LDL-C 高値の被験者ではより大きな LDL-C の低下が期待でき、LA を施行していない被験者では、LA を施行している被験者と比較してより大きな LDL-C の低下が期待できた。

2.1.3.2 有効性の副次評価項目

2.1.3.2.1 有効性の副次評価項目のベースラインから Week 24/LOCF までの変化率（FAS）

空腹時脂質パネルには、有効性パラメータの LDL-C、TC、non-HDL-C 算出値、VLDL-C、トリグリセリド、Lp(a)及び apo B が含まれた（安全性パラメータである HDL-C と apo A1 も測定された。これらの結果は M2.7.4 3.7 項及び M2.7.6 に記載している）。2 つの血液検体を採取し、中央検査室（有効性の主要評価及び副次評価、安全性評価用）と院内検査室（結果に応じて治療方針を決定できるようにするため）の両方で分析した。中央検査室での Lp(a)の検査結果が欠測であるため、Lp(a)については院内検査室から報告された単位に基づいて、院内検査室の結果を解析した。Lp(a)の変化量については、他の有効性の副次評価項目とは別に結果を示した（2.1.3.2.1.2 項参照）。

2.1.3.2.1.1 Week 24/LOCF までの non-HDL-C、TC、VLDL-C、apo B 及びトリグリセリド（FAS）

有効性の主な副次評価項目である non-HDL-C、TC、VLDL-C、apo B 及びトリグリセリドの結果は、主要評価項目である LDL-C と変化の方向及び程度が一致していた。ベースラインから有効性評価期終了時（Week 24/LOCF）までの平均低下率は、5 つのパラメータのいずれも臨床的に意味のある低下であり、統計学的に有意であった（$p<0.0001$）。副次評価項目の全脂質パラメータ値のベースラインからの平均変化量及び平均変化率を、Table 13 に示す。

Table 13:　有効性の副次評価項目：Week 24/LOCF における脂質パラメータ及びベースラインからの平均変化率－APH-19 試験（FAS）

Parameter (units)	Baseline	Week 24/LOCF (N = 43)		
	Mean (SD)	Mean (SD)	% Change (SD) [95% CI[A]]	p-value
Total Cholesterol (TC) (mg/dL)	485.53 (188.18)	216.87 (94.15)	-50.18 (24.54) [-57.7281, -42.6237]	<0.0001
Apolipoprotein B (apo B) (mg/dL)	316.60 (133.05)	131.30 (62.59)	-53.1 (24.76) [-60.7167, -45.4777]	<0.0001
Triglycerides (TG) (mg/dL)	91.90 (39.08)	42.07 (23.12)	-49.29 (31.73) [-59.0515, -39.5221]	<0.0001
Non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) (mg/dL)	454.13 (191.87)	183.63 (92.06)	-54.19 (25.03) [-61.8872, -46.4837]	<0.0001
Very-low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-C) (mg/dL)	18.33 (8.00)	8.34 (4.72)	-49.68 (31.61) [-59.4066, -39.9487]	<0.0001
Lipoprotein (a) (Lp(a)) (mg/dL)[b]	n = 14 42.22 (54.36)	n = 15 32.96 (31.29)	n = 14 0.88 (46.99) [-26.2535, 28.0075]	0.0021[c]
Lipoprotein (a) (Lp(a)) (nmol/L)[b]	n = 27 132.15 (107.26)	n = 28 82.49 (75.51)	n = 27 -26.76 (32.57) [-39.6398, -13.8733]	

LOCF = last observation carried forward; SD = standard deviation; N=number of subjects in the analysis set; n=number of subjects meeting the criterion

[A] 95% CI for mean percentage change; [b] reported by local laboratories using different devices and assays (see Section 2.1.3.2.1.2 for a link to further detail on the different n-s). Given the limitations on conversion from mass to molar units, data were analyzed separately and then results combined using Fisher's combination test; [c] Fisher combined p-value (Individual p-values were 0.9454 and 0.0002 for data reported in mg/dL and nmol/L, respectively);

Sources: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Tables 9 and 31 (and in turn, 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, and Table 14.2.6.1); and Table 32 (and in turn Table 14.2.7.1).

副次評価項目のサブグループ解析の結果は、全体として主要評価項目の結果と同様であった。

名目上の Visit 10 のデータを用いた感度分析の結果は、全ての副次評価項目において主要解析の結果（Week 24 のデータ）と同様であった。感度分析の結果は、M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.2.2.1（non-HDL-C）、Table 14.2.3.1（TC）、Table 14.2.4.1（VLDL-C）、Table 14.2.5.1（apo B）、Table 14.2.6.1（トリグリセリド）及び Table 14.2.7.1（Lp(a)）に示した。

2.1.3.2.1.2 Lp(a)

院内検査室から報告された単位に基づく Lp(a)の解析結果を Table 13 に示した。mg/dL 単位で報告された被験者数は nmol/L 単位の報告数より少なかった。全体の被験者数が限られており、検査単位で分割すると統計解析の検出力が低下することに留意が必要である（詳細は M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Section 9.8.1.2 を参照）。Week 24 におけるベースラインからの Lp(a)平均値の低下は、nmol/L での報告値でのみ認められた（変化率-26.8%）ものの、統合 p 値は有意であり（Fisher 法）、Lp(a)低下に対する本剤の有効性を支持するデータであった。

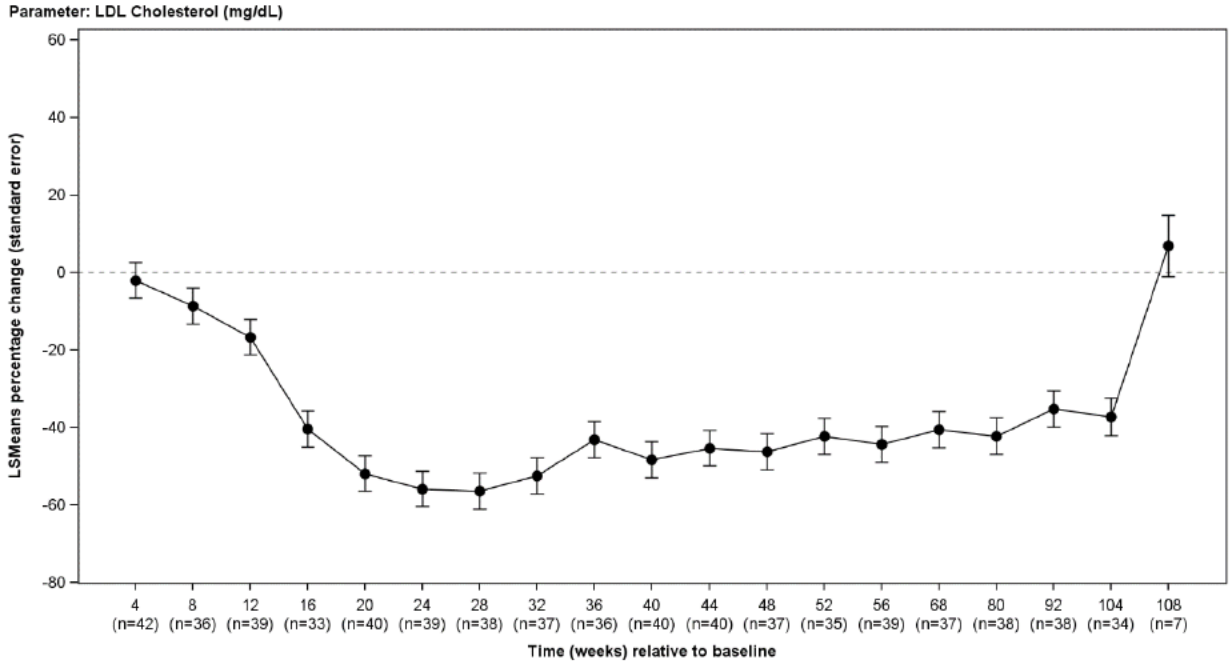
副次評価項目のサブグループ解析の結果は、全体として、主要評価項目のサブグループ解析結果と同様であった。全ての脂質パラメータについて、ベースラインから Week 24 までの変化率はいずれの年齢群でも同程度であった。

2.1.3.2.2 Week 104 までの他の全ての時点におけるベースラインからの脂質パラメータの変化率

LDL-C 及びその他の脂質パラメータの平均値は、Week 8 より低下し、低下率の最大値は有効性評価期終了後の Week 24 及び Week 28 で認められた（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Figure 14.2.1.3）。Week 12 から Week 104 までの各時点における LDL-C 値のベースラインからの平均低下量は、統計学的に有意であった（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.2.9.1）。LDL-C のベースラインからの変化率の幾何平均値を、Figure 6 に示す。LDL-C の個別プロファイルは、Figure 7（全被験者）、並びに年齢群別に Figure 8（5～10 歳群）及び Figure 9（11～17 歳群）に示した。本剤の平均投与量が最も多い時点でベースラインからの変化量が最大であったことは、注目に値する（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Figure 14.2.1.10）。

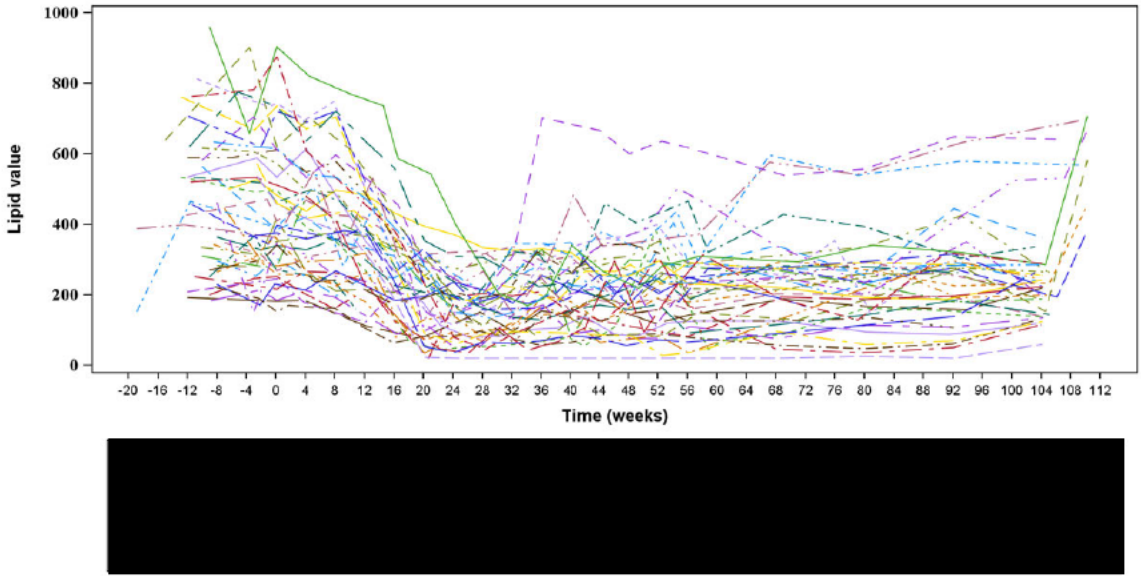
有効性は、全体として安全性評価期を通して維持された。安全性評価期の開始時には、脂質パラメータ値はわずかに上昇しており、その後 Week 104 まで維持された。しかし、安全性評価期では、基礎治療の LLT や LA の変更が許容されていたことに留意が必要である。Week 104 に本剤の投与を中止した 7 例では、Week 108 までにほとんどの脂質パラメータがベースライン値まで戻った。

Figure 6:　ベースラインからの LDL-C 変化率の幾何平均値プロットーAPH-19 試験（FAS）



Note: The 7 subjects with Week 108 data discontinued treatment at Week 104.
Abbreviations: LDL-C=low-density lipoprotein cholesterol; LS Means=least square means.
Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Figure 14.2.1.3

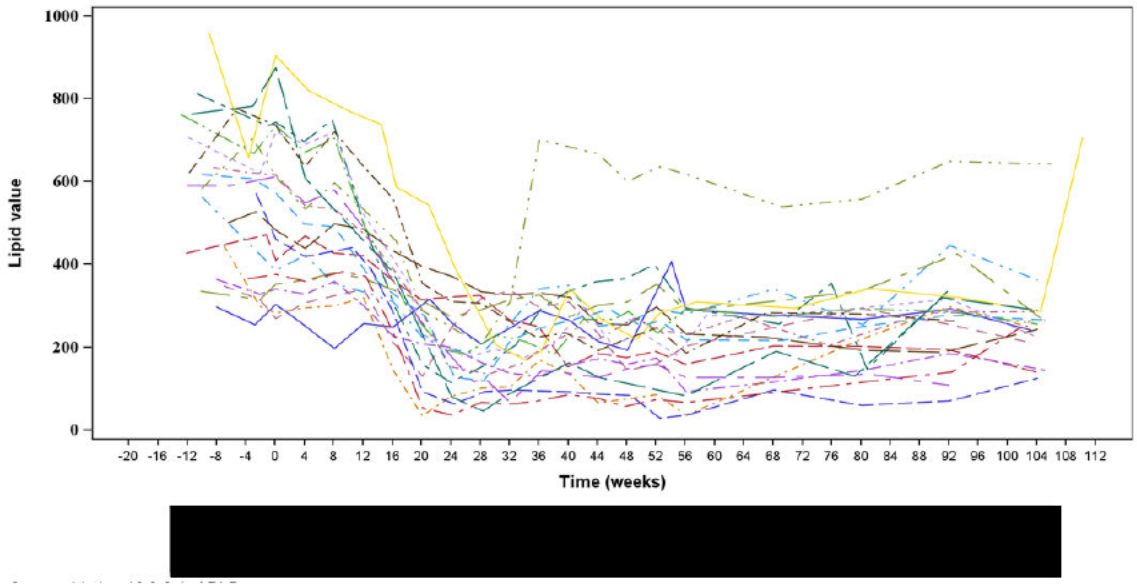
Figure 7:　LDL-C 経時的プロファイルのスパゲティプロットーAPH-19 試験（安全性解析対象集団）



[redacted]

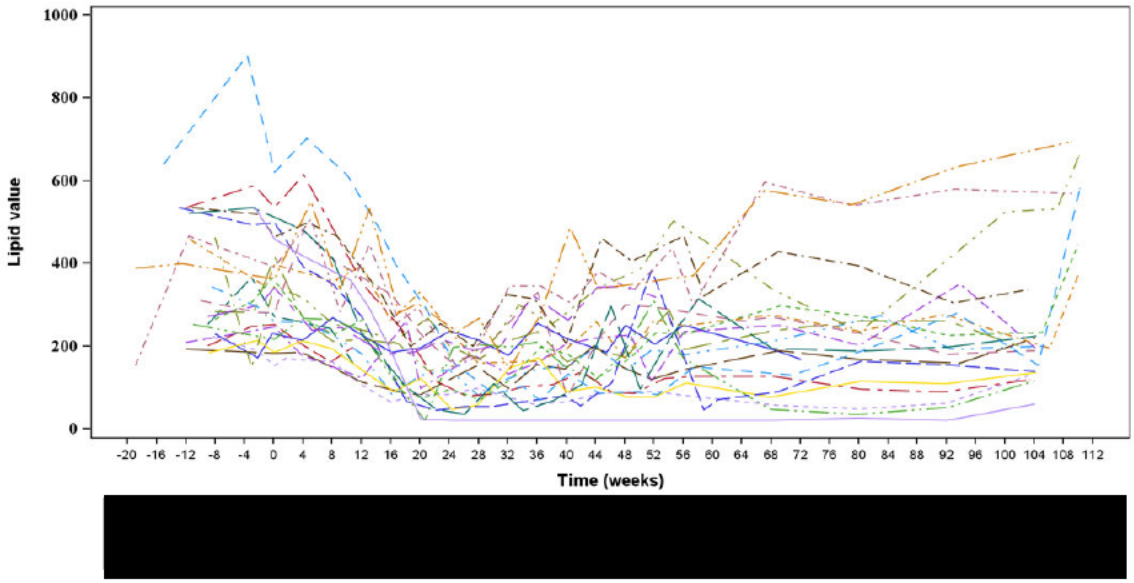
Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Figure 14.3.3.9

Figure 8:　5～10 歳群の LDL-C 経時的プロファイルのスパゲティプロットー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 14.3.3.9

Figure 9:　11～17 歳群の LDL-C 経時的プロファイルのスパゲティプロットー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 14.3.3.9

mg/dL 単位で報告された Lp(a)と、HDL-C はこのパターンの例外であった。

- nmol/L 単位で報告された Lp(a)は、他の脂質パラメータと同様の低下パターンを示したが、mg/dL 単位で報告された Lp(a)データでは明確な同じパターンを示さなかった。質量単位（mg/dL）で Lp(a)を測定する方法では、Lp(a)粒子の脂質含有量ではなく、apo(a)たん白質

（Lp(a)の構成成分で、個人によって長さが異なる）を測定するため、信頼性に欠ける（Boot, 2022, *Br J Cardiol*）。

- HDL-C 平均値は、有効性評価期の間ベースラインから緩やかな改善を示し、安全性評価期でも維持された。

感度分析では Figure 6 と同様の傾向が認められ、LDL-C 値のベースラインからの統計学的に有意な変化は Week 12 から認められた。Week 108 までのその他の全ての時点における他の脂質パラメータのベースラインからの変化率に関する MMRM 解析の結果は、M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.2.9.2（non-HDL-C）、Table 14.2.9.3（TC）、Table 14.2.9.4（VLDL-C）、Table 14.2.9.5（apo B）、Table 14.2.9.6（トリグリセリド）、Table 14.2.9.7（Lp(a)）、Table 14.2.9.8（TC/HDL-C 比）及び Table 14.2.12.2（HDL-C）に示している。

mg/dL 単位で測定された Lp(a)を除く全ての脂質パラメータについて、Week 16 までにベースラインからの変化率に統計学的に有意な低下が認められ、Week 104 まで低下が維持された（Lp(a)データの限界については、M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Section 9.8.1.2 を参照）。

2.1.3.2.3 Week 24 から Week 104 までに LLT 又は LA を変更した被験者数及びその割合

有効性評価期の終了後、確実に最適な標準治療を受けられるよう、治験責任医師の裁量で基礎治療の LLT（該当する場合は LA を含む）の調整が許容された。LLT と LA 頻度の変更については分けて記載した。標準治療の LLT 及び LA の治療変更の累積頻度を、来院別に M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.2.10.2（減量）、Table 14.2.10.3（中止）、Table 14.2.10.4（増量）に示した。安全性評価期における LLT 及び LA の変更については、変更理由とともに Table 14 に要約した。

安全性評価期では、LLT による治療を受けている被験者の割合はほとんど変化しなかった（全ての Visit で 95.1%～100.0%）。個々の被験者の叙述は、M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Section 11.4.1.4 に示した。

しかし、Run-in Period 中及び有効性評価期中に LA を施行した被験者では、LA レジメンに臨床的に意味のある変化が認められた（2.1.2.4 項に要約した）。

被験者全体で、有効性評価期を通して Run-in Period に設定された LA レジメンが遵守されていた（Table 11）。

LA を施行した被験者の割合は、有効性評価期（40.0%～44.2%）に比べて安全性評価期（25.6%～39.0%）で低下した。全体では、Week 24 に LA を施行されていた 17 例中 8 例（47.1%）で、安全性評価期に LA の施行回数が減少及び／又は中止された。LA の回数が減少したのは 6 例、LA が完全に中止されたのは 2 例であった（Table 14、M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Section 11.4.1.4）。

- 5～11 歳群では、LA を施行された被験者数は Week 24 では 6 例であったが、Week 32 には 3 例に減少し、Week 48 には 5 例に増加した。

- 11～17 歳群では、LA を施行された被験者数は Week 24 の 11 例から Week 48 には 9 例と一貫して減少しており、多少の変動はみられるものの、試験終了まで維持された。

Table 14: 安全性評価期（Week 28～Week 104）における LLT 及び LA の治療変更－APH-19 試験（FAS）

	LLT			LA		
	5 to 10 yrs (N=20) n (%)	**11 to 17 yrs (N=23) n (%)**	**Overall (N=43) n (%)**	**5 to 10 yrs (N=20) n (%)**	**11 to 17 yrs (N=23) n (%)**	**Overall (N=43) n (%)**
N of subjects treated at Week 24 (m)	20	21	41	6	11	17
Reduction due to						
Adverse event	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.9)
Low LDL-C	1 (5.0)	1 (4.8)	2 (4.9)	1 (16.7)	2 (18.2)	3 (17.6)
Other	0	0	0	3 (50.0)	1 (9.1)	4 (23.5)
Discontinuation due to						
Lomitapide increase	1 (5.0)	0	1 (2.4)	0	0	0
Low LDL-C	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.9)
Other	1 (5.0)	1 (4.8)	2 (4.9)	1 (16.7)	0	1 (5.9)
Increase due to						
High LDL-C	3 (15.0)	0	3 (7.3)	0	0	0
Other	1 (5.0)	0	1 (2.4)	0	0	0

Abbreviations: LA=lipoprotein apheresis; LDL-C=low-density lipoprotein cholesterol; LLT=lipid-lowering therapy; N=number of subjects in the analysis set; n=number of subjects meeting the criterion; yrs=years. m = number of subjects treated with LLT (including LA) at Week 24. (%) = number of subjects meeting the criterion/m×100.

Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.2.10.2, Table 14.2.10.3, and Table 14.2.10.4

LA を頻度減少又は中止した 8 例の各被験者の LA の変更について、Table 15 に要約した。

Table 15: 安全性評価期に LA を頻度減少又は中止した被験者 8 例の LA 治療変更の要約－APH-19 試験

FREQUENCY DURING EFFICACY PHASE	TIME AND NATURE OF FIRST THERAPEUTIC‡ REDUCTION/DISCONTINUATION | REASON	SUBSEQUENT REVISIONS TO LA REGIMEN BEFORE WEEK 104 | REASON	REDUCTION AT EOS RELATIVE TO EFFICACY PHASE
5-10 years			
Once a week	W28 – reduction to every 2 weeks Reason: “Other: Health improvement”	Yes - W30 to W48 – LA interrupted. Reason: AE* - W48 – LA re-started (once a month) Reason: “High LDL-C” - W92 – LA discontinued Reason: “Other: Unavailability of venous access”	Discontinued

Once a week	W28 – discontinued Reason: “Low LDL-C”	No	Discontinued
Every 2 weeks	W32 – reduction to once a month Reason: “Other: General health improvement”	No	Decrease of 50%
Every 2 weeks	W80 – reduction to once a month Reason: “Low LDL-C”	No	Decrease of 50%
Every 2 weeks	W40 – discontinued Reason: “LDL-C improvement”	Yes - W52 – LA restarted (original frequency) Reason: “High LDL-C” - W68 – LA reduced to every 4-5 weeks Reason: “Other: General health improvement”	Decrease of 50% (if LA is performed every 4 weeks) to 67% (if LA is performed every 5 weeks)
11-17 years			
Twice a week	W56 – reduction to every 8 days Reason: “Other: Improvement of the disease under study”	No	Decrease of 50%
Twice a week	W56 – reduction to once a week Reason: “Low LDL-C”	No	Decrease of 50%
Once a week	W40 – reduction to once a month Reason: “Low LDL-C”	Yes - W44 – LA increased to every 3 weeks Reason: ”Low LDL-C”** - W52 – LA reduced to once a month Reason: “Low LDL-C”	Decrease of 75%

Abbreviations: EoS = end of study; LA = lipoprotein apheresis; LDL-C = low density lipoprotein C; W = Week

* Central venous catheter obstruction and removal

‡ The eCRF for Study APH-19 was designed so that, following a clinical assessment, the Investigators had to select whether there was an “intermittent change to frequency” or a “therapeutic change to frequency” in LA regimen. Only “therapeutic changes to frequency” are included in this table.

** Applicant acknowledges this reason does not appear to be plausible given that LA was increased at W44 for this subject.

Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Section 11.4.1.4; Listing 16.2.6.2

2.1.3.2.4 Week 24 及び試験期間中に LDL-C の管理目標値を達成した被験者（FAS）

その他の副次評価項目として、APH-19 試験が計画され、有効性の主要解析が実施された時点で国際的に推奨されていた LDL-C の管理目標値である 135 mg/dL（3.5 mmol/L）未満（Cuchel, 2014, *Eur Heart J*）を、Week 24±3 日及び試験期間中に達成した被験者数及びその割合を評価した。留意点として、APH-19 試験の実施中に、EAS が推奨する国際的な LDL-C の管理目標値が更新されたため（Cuchel, 2023, *Eur Heart J*）、APH-19 試験の統計解析計画書にその他の探索的評価項目を追加し、2023 年に更新された国際的な LDL-C の管理目標値（115 mg/dL［3.0 mmol/L］未満）を達成した被験者数及びその割合を解析することとした。その他の探索的評価項目の結果、及び 2018 年に発表された ACC/AHA タスクフォースが推奨する LDL-C の管理目標値（110 mg/dL［2.9 mmol/L］未満）に

関する探索的評価項目の結果を、2014 年に発表された国際的な LDL-C 管理目標値（副次評価項目）の結果と並べて比較した。

Week 24 までのいずれかの時点で、2014 年に発表された国際的な LDL-C の管理目標値である 135 mg/dL 未満を達成した被験者は、5～10 歳群の 7 例（35.0%）及び 11～17 歳群の 11 例（47.8%）の計 18 例（41.9%）であった。Week 104 までのいずれかの時点で、LDL-C の管理目標値 135 mg/dL 未満を達成した被験者は、計 23 例（53.5%）であった。管理目標値に達した被験者の割合は、11～17 歳群で 5～10 歳群と比較して高かった。

また、本試験のかなりの割合の被験者が、2023 年に EAS が推奨した国際的な LDL-C 低下の管理目標値である 115 mg/dL 未満、及び 2018 年に ACC/AHA が推奨した LDL-C 低下の管理目標値 110 mg/dL 未満をそれぞれ達成した。本試験が国際的な管理目標値の更新前に開始されたこと、2023 年に EAS 臨床ガイダンスの改訂版が発表された時点で、相当数の被験者が本試験の半分以上を完了していたことに留意が必要である。加えて、臨床診療ガイドラインが改訂されるまでには時間がかかる。本試験では LDL-C の目標値を 135 mg/dL 未満と設定していたが、さらに引き下げられた 2023 年の国際的な LDL-C の管理目標値を、Week 104 までのいずれかの時点で被験者の半数近く（46.5%）が達成したことは非常に望ましい結果である。また、本試験開始時にこの引き下げられた管理目標値が推奨されていれば、LA レジメンの変更に関して治験責任医師が異なる判断をした可能性も考えられる（2.1.3.2.3 項参照）。

全ての LDL-C 目標値に対する結果を Table 16 に要約した。

Table 16: LDL-C の目標値に達した被験者－APH-19 試験（FAS）

RECOMMENDED TARGET	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; exploratory endpoint

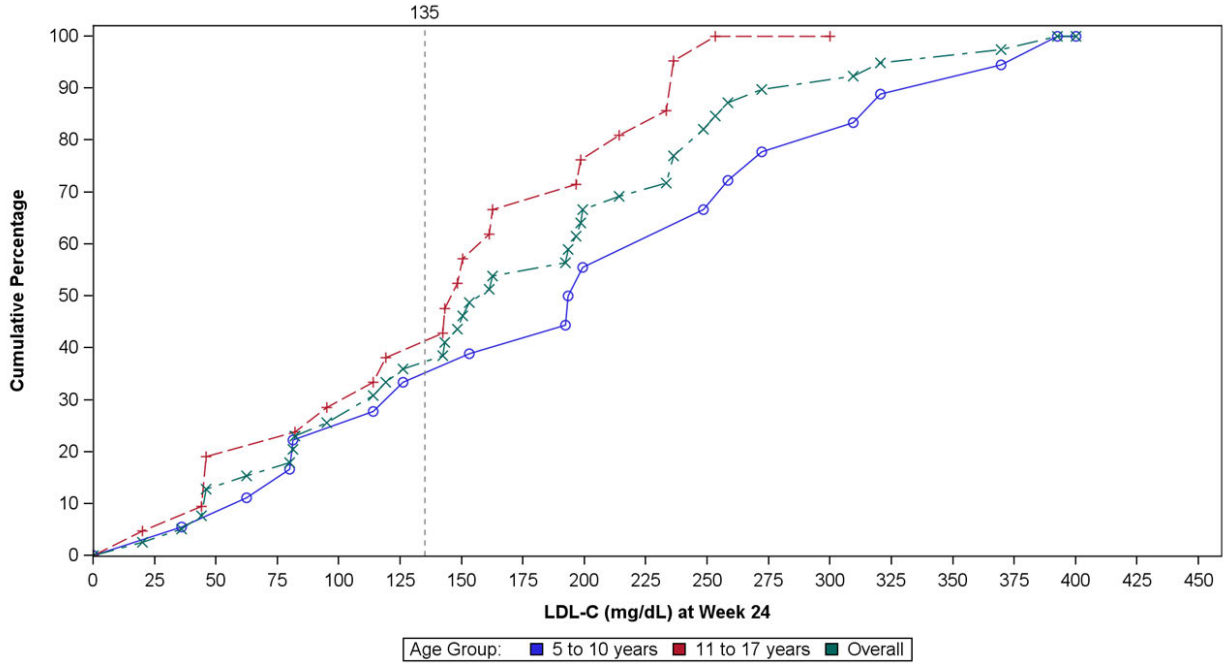
Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.2.11.1 and Table 14.2.11.3

LDL-C 値が 135 mg/dL 未満となった時点での本剤の用量は、この目標値を達成した 5～10 歳群の全例で 20 mg、11～17 歳群では 10～60 mg であった（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書

Table 14.2.11.2）。引き下げられた LDL-C 目標値（115 mg/dL 未満及び 110 mg/dL 未満）でも、同様のパターンがみられた（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.2.11.4）。

全被験者及び年齢群別の Week 24 における LDL-C 値の CDF プロットを、Figure 10 に示す。135 mg/dL の基準線は 2014 年の国際的な管理目標値（副次評価項目）を示している。被験者全体の約 35%が Week 24 時点で LDL-C 値 135 mg/dL 未満に達していた。全被験者及び年齢群別の LDL-C 値の経時的 CDF プロットは、M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Figure14.3.2.2 に示されている。

Figure 10:　Week 24 における LDL-C の CDF プロットーAPH-19 試験（FAS）



The CDF plot shows the cumulative percentage of APH-19 subjects on the y-axis that achieved the LDL-C threshold on the x axis

LDL-C=low-density lipoprotein cholesterol.

Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Figure 14.3.2.1.

2.1.3.3　有効性の探索的評価項目

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

CIMT 及び FMD はベースライン、Week 56 及び Week 104 時点で評価した。

ベースラインからの CIMT の変化量は比較的小さく、両年齢群の右頸動脈 CIMT 及び 5～10 歳群の左頸動脈 CIMT の平均変化率は-5.0%～8.2%であった。左頸動脈 CIMT については、11～17 歳群の外れ値により平均変化量の値に歪みがみられた（1 例で Week 56 及び Week 104 のベースラインからの変化率がそれぞれ 450%及び 600%であった［M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.17.2］）。ベースラインからの変化量の全体の中央値は、いずれの時点でも左右の頸動脈測定で 0 であった。

FMD のベースラインからの変化量に関する結果は、被験者全体で 3 例のみ得られており、いずれの時点も 1 例のみのデータであった（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.3.12.1）。

本評価項目に関する結果は、M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.3.12.1 に被験者全体及び年齢群別に示されている。

2.1.3.3.2 黄色腫の消失又は縮小

ベースライン時には、27 例（62.8%）に既存の黄色腫が認められた（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.3.11.1）。既存の黄色腫の変化（縮小、消失又は増大）は、来院別に M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.3.11.2 に要約されている。前回来院時からの新たに発現した黄色腫の一覧は、M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.17.1 に示されている。

最も多く報告された黄色腫の変化は、サイズの縮小であった（既存の黄色腫を有する 27 例中 24 例［88.9%］）。このうち 3 分の 2（16 例）では Week 24 までにサイズ縮小が報告され、一部の縮小は Week 4 及び Week 8 で報告された。新たな縮小の報告が最も多かった時点は Week 16 及び Week 20 であり、各 5 例が減少を報告している（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.3.11.4）。

Week 104／投与終了時までに、ベースライン時に黄色腫が認められた 27 例中 13 例（48.1%）で黄色腫が消失した。黄色腫は消失に時間がかかることが知られているが、ベースライン時に黄色腫を有していた被験者のうち、有効性評価期終了時点（Week 24）で黄色腫が消失していたのは 4 例（14.8%）のみであったが、Week 56 では 10 例（37.0%）で消失していた。

既存の黄色腫のサイズ増大は、3 例で報告された。

- 5～10 歳群の 2 例は、有効性評価期のみで黄色腫の増大を報告した（1 例は Week 12 及び Week 16、もう 1 例は Week 20）。これらの被験者の本剤の用量漸増はいずれも緩徐であった。
- 上記 2 例とは異なる 5～10 歳群の 1 例が、安全性評価期（Week 92）に黄色腫の増大を報告した。当該被験者は本剤の MTD が低く（5 mg/日）、Week 92 に黄色腫の新規発現も報告された（下記参照）。

有効性評価期中に新たな黄色腫は報告されなかった。安全性評価期では、新たな腱黄色腫はいずれの被験者でも報告されなかった。新たな皮膚黄色腫は、5～10 歳群の 2 例、11～17 歳群の 2 例、被験者全体で計 4 例に報告された。1 例（5～10 歳群）については、本剤の曝露量が低すぎたために新たな黄色腫の発現を予防できなかったと考えられた（有効性評価期に発現した因果関係が否定された有害事象のため MTD は 5 mg/日であった）。他の 3 例については、累積 LDL-C 負荷が高い、及び／又は試験治療の不遵守が新たな黄色腫の発現に寄与した可能性が高い。個々の被験者の叙述は、M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Section 11.4.1.6.2 に記載されている。

2.1.4 安全性評価

安全性結果の概要は M2.7.4 に、APH-19 試験 治験総括報告書の概要は M2.7.6 に記載している。詳細は M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書に記載している。

2.1.5　嗜好性の評価

収集した嗜好性データから、本剤カプセル服用時の飲み込みに問題はみられなかった。ベースライン時のデータが得られた 40 例のうち、複数の時点でカプセルを飲み込むことができなかった被験者は 3 例のみであった。このような場合には、治験実施計画書に従ってカプセルを開封し、すりつぶしたバナナに治験薬を振りかけて服用した。嗜好性は「good」と評価され、服用拒否や嘔吐に問題はみられなかった。両親／保護者の大多数（試験期間中の全評価時点で 80%超）が、子どもの治験薬の服用時の反応は良好であったと報告しており、拒否の問題は報告されなかった。嗜好性に関する質問に対する回答は、M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.3.13.1 に時系列に要約しており、M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.17.4 に一覧を示した。

両親／保護者の大多数（試験中の全評価時点で 80%超）は、子どもに栄養補助食品を与えることに問題はないと報告した。この質問に対する保護者の回答は、M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.3.13.1 に時系列に要約した。

2.1.6　有効性の結論

本試験では、有効性の主要評価項目である Week 24 におけるベースラインからの LDL-C 変化率に、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある低下が認められ、主要評価項目を達成した。Week 24 におけるベースラインからの LDL-C の変化率（95% CI）は、被験者全体で-53.9%（-61.9, -46.0）、5～10 歳群では-56.5%（-68.3, -44.8）、11～17 歳群では-51.6%（-62.6, -40.7）であった。

本剤を、他の LLT による継続治療に上乗せして、低脂肪食と併用して投与したところ、以下に示す結果が得られた。

- 5～17 歳の HoFH 小児被験者において、LDL-C 及び他のアテローム性 apo B 含有リポたん白質を迅速かつ有意に低下させ、有効性が認められた。これらの有効性は、104 週間の評価期間中も持続していた。Week 104 時点で本剤の投与を中止していた 7 例において、脂質パラメータのほとんどが Week 108 までにベースライン値に戻ったことは注目に値する。

- LDL-C を 2023 年の管理目標値（Cuchel, 2023, *Eur Heart J*）である 115 mg/dL 未満まで低下させる有効性が認められた。Week 104 までのいずれかの時点で、20 例（46.5%）（5～10 歳群 7 例［35.0%］、11～17 歳群 13 例［56.5%］）が、2023 年に引き下げられた LDL-C 管理目標値への低下を達成した。この結果は、慢性的な健康問題を抱える青少年で服薬アドヒアランスが制限されるリスクが知られている（Taddeo, 2008, *Paediatr Child Health*; Badawy, 2017, *JMIR Mhealth Uhealth*）ことを考慮すると、特に本剤、低脂肪食及び栄養補助食品が含まれる治療レジメンを十分に遵守していた 11～17 歳群（遵守データについては M2.7.4 1.2.2 項参照）にとって非常に望ましい結果である。

- Week 24 に LA を施行されていた被験者の 47.1%が、安全性評価期において LA を頻度減少又は完全に中止することができた。したがって、本剤を他の LLT による継続治療に上乗せし、低脂肪食と併用することで、相当数の HoFH 患者において、LA を頻度減少又は代替できる可能性がある。

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

HoFH 成人患者に対する有効性解析では、国内第 3 相試験である AEGR-733-030 試験、海外第 3 相 UP1002/AEGR-733-005 試験及びその継続投与試験である AEGR-733-012 試験、及び海外第 2 相 UP1001 試験のデータが使用された（初回申請時 CTD M2.7.3 参照）。HoFH 成人患者を対象とした試験に関するデータについては、試験デザインの違いを考慮して併合解析を行わず、各試験の結果を別々に示している。HoFH 成人患者を対象とした試験の有効性結果の詳細は、初回申請時 CTD M2.7.3 を参照。

HoFH 成人患者を対象とした国内第 3 相 AEGR-733-030 試験及び海外第 3 相 UP1002/AEGR-733-005 試験のデータと、HoFH 小児患者を対象とした海外第 3 相 APH-19 試験の結果を、M2.5 4 項に並べて比較した。

日本人 HoFH 成人患者を対象とした試験の有効性結果の詳細は、本剤の初回申請時 CTD M2.7.3 に記載している。

HoFH 小児患者を対象とした試験は海外 APH-19 試験の 1 試験のみである。小児集団と成人集団では体格、動脈硬化症の進行度、LLT 療法の内容及び種類などの疾患特性並びに患者背景が異なっているため、小児を対象とした APH-19 試験のデータは海外成人を対象とした UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-012 試験のデータとは併合せず、安全性に関する併合解析も計画しなかった。APH-19 試験の全ての安全性データは M2.7.4 に要約した。

3.1　部分集団における結果の比較

日本人 HoFH 成人患者を含む HoFH 成人患者を対象とした試験のサブグループ解析及びその結果の詳細は、本剤の初回申請時 CTD M2.7.3 に記載している。

4.　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

海外における5歳以上の小児及び成人のHoFH患者の臨床データを利用した薬物動態（PK）、PK/薬力学（PD）（有効性及び安全性）解析に基づき、5歳未満の小児患者における本剤のコンパッショネート使用から得られた追加データで補足された海外小児の投与計画及び用量漸増プロセスは、以下のように決定された（M2.7.2参照）。

	LOMITAPIDE DOSE (MG)					
AGE GROUP (YEARS)	DAY 1[A]	WEEK 4	WEEK 8	WEEK 12	WEEK 16	MAXIMUM RECOMMENDED
2 to 4	2	2	5	10	20	20 (10 in Child Pugh A)
5 to 10	2	2	5	10	20	20 (10 in Child Pugh A)
11 to 15	2	5	10	20	40	40 (20 in Child Pugh A)
16 to ≤17	5	10	20	40	40	40 (20 in Child Pugh A)

本邦ではHoFH成人患者の最大用量が40 mgであること、及び日本人HoFH成人患者での約10年間に渡る使用経験でみられた安全性を踏まえ、小児を対象とした海外第3相臨床試験におけるPK、PD、有効性及び安全性の結果、並びに海外の小児集団を含めた母集団PK解析に基づき、日本人HoFH小児患者に対する推奨用法及び用量を、以下のように提案する。

【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

小児の各年齢層での用量は主に患者の年齢、投与後の LDL-C 値低下、安全性及び忍容性に基づいている。詳細については、M2.7.2 を参照。

本剤の使用成績調査より、18 歳未満の HoFH 患者 5 例で本剤投与後の LDL-C 値が得られている。このうち 3 例は[redacted]歳以下（[redacted]歳児が 1 例、[redacted]歳児が 2 例）であり、1[redacted]歳及び 1[redacted]歳が各 1 例であった。[redacted]歳児は平均 1 日投与量 2.82 mg を 307 日間、[redacted]歳児の 1 例は平均 1 日投与量 9.48 mg を 309 日間、[redacted]歳児のもう 1 例は平均 1 日投与量 9.65 mg を 253 日間投与された。LDL-C 値は、[redacted]歳児で投与開始時 783.0 mg/dL から投与 6 ヵ月後に 744.6 mg/dL（-4.9%）、[redacted]歳児ではそれぞれ 359.0 mg/dL から投与 9 ヵ月後に 338.0 mg/dL（-5.8%）、801.0 mg/dL から投与 9 ヵ月後に 483.0 mg/dL（-39.7%）と低下した。また、1[redacted]歳の 1 例は平均 1 日投与量 27.32 mg を 585 日間投与され、LDL-C 値は 395.0 mg/dL から投与 30 ヵ月後に 185.0 mg/dL（-53.2%）と低下した。1[redacted]歳の 1 例は平均 1 日投与量 13.37 mg を 697 日間投与され、LDL-C 値は 222.0 mg/dL から投与 54 ヵ月後に 76.0 mg/dL（-65.8%）と低下した。使用成績調査で報告されたいずれの HoFH 小児患者でも、安全性上問題となる有害事象の発現はみられなかった（M2.7.4 6.2 項参照）。

以上より、HoFH 小児患者を対象として実施した第 3 相 APH-19 試験、PK 解析及び本邦における市販後調査データから、添付文書（案）に記載した日本人 HoFH 小児患者に対する用法・用量は適切と考えられる。

また、APH-19 試験でサプリメントによるビタミン及び必須脂肪酸の補給をしたところ、発達及び性成熟への影響はみられなかったことから、小児においてもビタミン及び必須脂肪酸の補充が必要と考えられる。そのため、日本人 HoFH 小児患者に対しても成人と同様に、添付文書「8. 重要な基本的注意」の項に記載している「本剤服用中は、食事に加えてビタミンE、リノール酸、αリノレン酸（ALA）、エイコサペンタエン酸（EPA）及びドコサヘキサエン酸（DHA）を毎日摂取するよう指導すること。」を適用する予定である。なお、小児集団では保護者の関与が大きいため、食事をより厳密に管理することが可能であり、高脂肪で栄養補給が不十分な食事に関連する潜在的なリスクが軽減されると考えられる。

5.　効果の持続、耐薬性

5.1　APH-19 試験開始～Week 104（試験終了時）まで

有効性は、全体として安全性評価期（Week 24 から Week 104 まで）を通して持続した。脂質パラメータ値は安全性評価期の開始時にわずかに上昇しており、その後 Week 104 まで持続した（Figure 6）。24 週間の有効性評価期では、Run-in Period に決定した LLT/LA レジメンの遵守が求められたが、安全性評価期では、実臨床での長期治療の状況を反映し、基礎治療の LLT/LA の変更が認められた。さらに、本剤の減量及び治験薬投与の不遵守も、安全性評価期における脂質パラメータ値のわずかな上昇に寄与した可能性がある。Week 28（有効性評価期終了から 4 週間後）におけるベースラインからの変化率（95% CI）は-56.4%（-65.43%, -47.27%）であった。

6. 参考文献

1. Badawy S. M., et al, (2017) “Medication Adherence and Technology-Based Interventions for Adolescents With Chronic Health Conditions: A Few Key Considerations.” JMIR Mhealth Uhealth **5**(12):e202

2. Bakillah, A., N. Nayak, et al. (2000). "Decreased secretion of Apo B follows inhibition of Apo B-MTP binding by a novel antagonist." Biochemistry **39**(16): 4892- 4899.

3. Benayoun, L., E. Granot, et al. (2007). "Abetalipoproteinemia in Israel: evidence for a founder mutation in the Ashkenazi Jewish population and a contiguous gene deletion in an Arab patient." Molecular genetics and metabolism **90**(4): 453-457.

4. Boot C. (2022). “How to measure lipoprotein(a) and in whom.” Br J Cardiol. **29** S15-S9.

5. Boren, J., S. Rustaeus, et al. (1993). "Influence of triacylglycerol biosynthesis rate on the assembly of apo B-100-containing lipoproteins in Hep G2 cells." Arteriosclerosis and thrombosis : a journal of vascular biology / American Heart Association **13**(12): 1743-1754.

6. Buja, L. M., P. T. Kovanen, et al. (1979). "Cellular pathology of homozygous familial hypercholesterolemia." The American journal of pathology **97**(2): 327-357.

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. Cuchel, M., L.T. Bloedon, et al. (2007). "Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia." The New England journal of medicine **356**(2): 148-156.

9. Cuchel M, Bruckert E, et al. (2014). European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J **35**(32):2146-57.

10. Cuchel M, Raal FJ, et al. (2023). 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. Eur Heart J. **44**(25):2277-2291.

11. 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.

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

13. 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

14. Hussain, M. M., J. Shi, et al. (2003). "Microsomal triglyceride transfer protein and its role in apo B-lipoprotein assembly." Journal of lipid research **44**(1): 22-32.

15. Jamil, H., D. A. Gordon, et al. (1996). "An inhibitor of the microsomal triglyceride transfer protein inhibits apo B secretion from HepG2 cells." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **93**(21): 11991-11995.

16. Klaus G, Taylan C, 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.

17. Kwiterovich, P. O., Jr., D. S. Fredrickson, et al. (1974). "Familial hypercholesterolemia (one form of familial type II hyperlipoproteinemia). A study of its biochemical, genetic and clinical presentation in childhood." The Journal of clinical investigation **53**(5): 1237-1249.

18. Liao, W., T. Y. Hui, et al. (2003). "Blocking microsomal triglyceride transfer protein interferes with apo B secretion without causing retention or stress in the ER." Journal of lipid research **44**(5): 978-985.

19. Marais, A. D. (2004). "Familial hypercholesterolaemia." The Clinical biochemist. Reviews / Australian Association of Clinical Biochemists **25**(1): 49-68.

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

21. Moorjani, S., M. Roy, et al. (1993). "Mutations of low-density-lipoprotein-receptor gene, variation in plasma cholesterol, and expression of coronary heart disease in homozygous familial hypercholesterolaemia." Lancet **341**(8856): 1303-1306.

22. Sjouke B, Defesche JC, et al. (2016). Double-heterozygous autosomal dominant hypercholesterolemia: Clinical characterization of an underreported disease. J Clin Lipidol. **10**(6):1462-1469

23. Sniderman, A. D., K. Williams, et al. (2011). "A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk." Circ Cardiovasc Qual Outcomes **4**(3): 337-345.

24. Stein, E. A. (2009). "Other therapies for reducing low-density lipoprotein cholesterol: medications in development." Endocrinology and metabolism clinics of North America **38**(1): 99-119.

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

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

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

28. Tromp TR, Hartgers ML, et al. (2022). Homozygous Familial Hypercholesterolaemia International Clinical Collaborators. Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study. Lancet; **399**: 719-728

29. Wetterau, J. R., R. E. Gregg, et al. (1998). "An MTP inhibitor that normalizes atherogenic lipoprotein levels in WHHL rabbits." Science **282**(5389): 751-754.

30. Wetterau, J. R., M. C. Lin, et al. (1997). "Microsomal triglyceride transfer protein." Biochimica et biophysica acta **1345**(2): 136-150.

31. Wiegman, A., et al. (2015). European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. Eur Heart J. **36**(36):2425-37.

32. 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