TABLE OF CONTENTS

1　医薬品への曝露 8
1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 8
1.1.1　背景 8
1.1.1.1　ロミタピドメシル酸塩 8
1.1.2　臨床試験の概観 8
1.1.3　安全性データが得られた試験の記述 11
1.1.4　安全性評価の概要 11
1.1.5　安全性データの解析 12
1.1.5.1　被験者の内訳と曝露状況 13
1.1.5.2　人口統計学的及び他の基準値の特性 13
1.1.5.3　治験薬の曝露 13
1.1.5.4　有害事象 13
1.1.5.5　特に注目すべき有害事象 14
1.1.5.6　臨床検査値 15
1.1.5.7　肝脂肪量 17
1.1.5.8　バイタルサイン及び体格指数 17
1.1.5.9　身体所見及びタナー分類 18
1.1.5.10　肺機能検査 19
1.1.5.11　心電図 19
1.1.5.12　標準診療の心エコー検査 19
1.1.5.13　骨の健康 19
1.1.5.14　併用薬 19
1.2　全体的な曝露状況 19
1.2.1　被験者の内訳 19
1.2.2　曝露状況 20
1.3　人口統計学的特性及びその他の特性 25
2　有害事象 28
2.1　有害事象の解析 28
2.1.1　比較的よく見られる有害事象 29
2.1.1.1　因果関係に関わらず比較的よく見られる有害事象 29

2.1.1.2 比較的よく見られる因果関係が否定できない有害事象 30
2.1.2 死亡 31
2.1.3 その他の重篤な有害事象 32
2.1.3.1 重篤な有害事象 32
2.1.4 その他の重要な有害事象 33
2.1.4.1 高度の有害事象 33
2.1.4.2 投与中止に至った有害事象 35
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 36
2.1.5.1 特に注目すべき有害事象 36
2.1.5.2 消化器系の有害事象 37
2.1.5.3 肝機能異常の有害事象 39
2.2 個別有害事象の文章による説明 40
3 臨床検査値の評価 41
3.1 血液学的検査 41
3.2 血液生化学検査 41
3.3 肝機能検査 42
3.4 肝脂肪量 48
3.5 肝障害バイオマーカー 50
3.6 脂溶性ビタミン及び脂肪酸 50
3.6.1 脂溶性ビタミン 51
3.6.2 必須脂肪酸 54
3.7 空腹時脂質パネル 58
3.8 尿検査 59
3.9 腎機能 59
3.10 ホルモン及び性ホルモン 60
3.10.1 ホルモン 60
3.10.2 性ホルモン 60
4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 61
4.1 バイタルサイン及び身体的所見 61
4.1.1 バイタルサイン 61
4.1.2 身体所見 61
4.1.2.1 身体検査 61
4.1.2.2 成長及び成熟 61

4.2 心電図 64
4.3 心エコー検査 65
4.4 肺機能検査 65
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 66
5.1 内因性要因 66
5.1.1 年齢別 66
5.1.1.1 年齢に基づく部分集団で集計した TEAE 及び AESI 66
5.1.1.2 年齢に基づく部分集団で集計した肝機能検査 66
5.1.2 性別 66
5.1.2.1 性別に基づく部分集団で集計した TEAE 及び AESI 66
5.1.3 人種別 66
5.1.4 体格指数別 66
5.2 外因性要因 66
5.3 薬物相互作用 66
5.4 妊娠及び授乳時の使用 67
5.5 過量投与 67
5.6 薬物乱用 67
5.7 離脱症状及び反跳現象 67
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 67
6 市販後データ 68
6.1 市販後データ 68
6.2 本邦における小児の使用実績 73
7 安全性のまとめ 74
8 参考文献 77
9 付録 78

List of Tables

Table 1: 臨床試験の要約－APH-19 試験 10
Table 2: 安全性評価の概要－APH-19 試験 12
Table 3: 被験者の内訳－APH-19 試験（組入れ集団） 20
Table 4: 年齢群別の本剤開始用量及び用量漸増－APH-19 試験 20
Table 5: 本剤の曝露状況－APH-19 試験（安全性解析対象集団） 21
Table 6: 達成用量の分布－APH-19 試験（安全性解析対象集団） 23

Table 7: 低脂肪食摂取の経時的遵守状況－APH-19 試験（安全性解析対象集団）..... 25
Table 8: 栄養補助食品服用の経時的遵守状況－APH-19 試験（安全性解析対象集団）..... 25
Table 9: 人口統計学的特性の要約－APH-19 試験（安全性解析対象集団）..... 26
Table 10: TEAE の概要－APH-19 試験（安全性解析対象集団）..... 29
Table 11: 年齢群別の発現率 10%以上の TEAE－APH19 試験（安全性解析対象集団）..... 30
Table 12: 比較的よく見られる因果関係が否定できない有害事象－APH-19 試験（安全性解析対象集団）..... 31
Table 13: 重篤な TEAE－APH-19 試験（安全性解析対象集団）..... 32
Table 14: 高度の TEAE－APH-19 試験（安全性解析対象集団）..... 35
Table 15: AESI－APH-19 試験（安全性解析対象集団）..... 36
Table 16: 消化器系の TEAE－APH-19 試験（安全性解析対象集団）..... 38
Table 17: 肝酵素異常に関連する TEAE－APH-19 試験（安全性解析対象集団）..... 39
Table 18: 肝機能検査の臨床的意義－APH-19 試験（安全性解析対象集団）..... 42
Table 19: Week 24、Week 56 及び Week 104 における肝機能検査値の実測値及びベースラインからの変化量－APH-19 試験（安全性解析対象集団）..... 47
Table 20: 肝脂肪率－APH-19 試験（安全性解析対象集団）..... 49
Table 21: 脂溶性ビタミンの実測値及び変化量－APH-19 試験（安全性解析対象集団）..... 52
Table 22: Week 24、Week 56 及び Week 104 における必須脂肪酸のベースラインからの変化量－APH-19 試験（安全性解析対象集団）..... 56
Table 23: Week 24、Week 56 及び Week 104 における空腹時脂質パネル安全性パラメータの実測値及びベースラインからの変化量－APH-19 試験（安全性解析対象集団）..... 59
Table 24: ベースライン、Week 24, Week 56 及び Week 104 におけるタナー分類－APH-19 試験（安全性解析対象集団）..... 64
Table 25: 年齢群別及び重篤別の症例数（臨床試験症例を除く PSUR14 版のデータセット）..... 68
Table 26: PT 別及び年齢群別の症例数（臨床試験症例を除く PSUR14 版のデータセット）..... 71
Table 27: 小児症例で報告された重篤な有害事象（臨床試験症例を除く PSUR14 版のデータセット）［治療薬の処置別］..... 72

List of Figures

Figure 1: 被験者ごとの MTD 別の AST の経時的推移－APH-19 試験（安全性解析対象集団）..... 44
Figure 2: 被験者ごとの MTD 別の ALT の経時的推移－APH-19 試験（安全性解析対象集団）..... 45

Figure 3:　ベースライン後の ALT の最大値と総ビリルビンの最大値の eDISH プロット－APH-19 試験（安全性解析対象集団） 46
Figure 4:　ベースライン後の AST の最大値と総ビリルビンの最大値の eDISH プロット－APH-19 試験（安全性解析対象集団） 46
Figure 5:　年齢別 BMI z スコアの経時的推移－APH-19 試験（安全性解析対象集団） 62
Figure 6:　報告年齢別の小児症例数（臨床試験症例を除く PSUR14 版のデータセット） 69
Figure 7:　小児患者年齢と初回受領日の関係（臨床試験症例を除く PSUR14 版のデータセット） 70

略号一覧

略称・称号	省略していない表現又は定義	日本語
ACTH	Adrenocorticotrophic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
AESI	Adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
apo A1	Apolipoprotein A1	アポリポたん白 A1
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
ATC	Anatomical, therapeutic, chemical (class)	解剖治療化学（分類）
BMI	Body mass index	体格指数
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CALIPER	Canadian Laboratory Initiative for Pediatric Reference Intervals	小児基準値設定のためのカナダ臨床検査イニシアチブ
CI	Confidence interval	信頼区間
CRP	C-reactive protein	C 反応性たん白
CVD	Cardiovascular disease	心血管疾患
DSMB	Data Safety Monitoring Board	独立安全性データモニタリング委員会
EAP	Early Access Program	早期アクセスプログラム
ECG	Electrocardiogram	心電図
eDISH	Evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity	薬剤誘発性の重篤な肝毒性評価
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EOT	End of treatment	治験薬投与終了
FSH	Follicle stimulating hormone	血清卵胞刺激ホルモン
GGT	Gamma glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
HDL-C	High-density lipoprotein cholesterol	高比重リポたん白コレステロール
HoFH	Homozygous familial hypercholesterolemia	ホモ接合体家族性高コレステロール血症
ICH	International Conference on Harmonization	医薬品規制調和国際会議
INR	International normalised ratio	国際標準比
LA	Lipoprotein Apheresis	リポたん白質アフェレシス
LDL-C	Low-density lipoprotein cholesterol	低比重リポたん白質コレステロール

略称・称号	省略していない表現又は定義	日本語
LDLR	Low-density lipoprotein receptor	低比重リポたん白質受容体をコードする遺伝子
LH	Luteinising hormone	黄体形成ホルモン
LLT	Lipid-lowering therapy	脂質低下療法
LOWER	Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry	－
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
MTP	Microsomal triglyceride transfer protein	ミクロソームトリグリセリド転送たん白
NMR	Nuclear magnetic resonance	核磁気共鳴
NMRS	Nuclear magnetic resonance spectroscopy	核磁気共鳴分光法
PDCO	Paediatric Committee	小児委員会
PIP	Pediatric investigation plan	小児医薬品開発計画
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
PT	Preferred term	基本語
SD	Standard deviation	標準偏差
SI	Standard international	標準国際単位
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
TC	Total cholesterol	総コレステロール
TEAE	Treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
TSH	Thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
VLDL	Very-low-density lipoprotein	超低比重リポたん白質
WHO	World Health Organization	世界保健機関
小児		本申請では 18 歳未満の患者を指す。

1　医薬品への曝露

1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1　背景

1.1.1.1　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ファースト・イン・クラスのミクロソームトリグリセリド転送たん白（MTP）の低分子の選択的阻害薬であり、低脂肪食及び他の脂質低下療法（LLT）（リポたん白質アフェレシス［LA］の有無を問わない）の補助療法として、ホモ接合体家族性高コレステロール血症（HoFH）の治療薬として開発され、低比重リポたん白質コレステロール（LDL-C）、総コレステロール（TC）、アポリポたん白 B（apo B）及びトリグリセリドを低下させる。現時点で、本剤以外の MTP 阻害剤が販売されている国はない。また、本剤の作用機序は、他クラスの脂質低下薬（スタチン、胆汁酸封鎖薬、コレステロール吸収阻害薬）と異なり、薬理学的なクラス効果は現時点で明確ではない。

MTP 活性の阻害により、肝臓での超低比重リポたん白質（VLDL）及び小腸におけるカイロミクロン分泌の両方が阻害され、最終的に血漿脂質が低下することが示されている。本剤の作用機序に基づくと、本剤による主な有害事象として胃腸障害及び肝臓のトリグリセリド蓄積に関連する事象が考えられる。

1.1.2　臨床試験の概観

本剤は、HoFH 成人患者の治療薬として、本邦ではジャクスタピッド®の商品名で 2016 年 9 月 28 日に承認された。また、米国（Juxtapid®）、欧州連合（Lojuxta®、例外的に欧州医薬品庁［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、クウェート、イスラエル及びコソボで承認されている。本剤は、低脂肪食及び他の脂質低下薬との補助療法として、LA の使用の有無に関わらず、HoFH 成人患者に対する適応を有している。

初回申請時点までの本剤の臨床開発の経緯は初回申請時 CTD M2.7.4 を、各試験の詳細は初回申請時 CTD M2.7.6 及び HoFH 小児患者を対象とした M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書を参照のこと。

HoFH 成人患者を対象とした 4 試験（UP1001 試験、UP1002/AEGR-733-005 試験、AEGR-733-030 試験及び AEGR-733-012 試験）のデータを併合して安全性を解析した結果は、初回申請時 CTD M2.7.4 に示しており、本臨床的安全性の概要には、HoFH 小児患者を対象とした国際共同第 3 相試験（APH-19 試験：実施国に日本を含まない）の結果のみを示した。なお、HoFH 成人患者を対象とした 3 試験（UP1001 試験、UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-012 試験）の併合データと HoFH 小児患者を対象とした APH-19 試験を比較した結果は M2.5.5 に示した。全ての試験は医薬品規制調和国際会議（ICH）のガイドラインに基づき、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）を準拠して実施した。

本剤の HoFH 小児患者での適応を追加取得するため、HoFH 成人患者での承認取得後に、一定の LLT を受けている HoFH 小児患者での本剤の安全性及び有効性の評価を目的とし、APH-19 試験を 2020 年 12 月に開始した。APH-19 試験は、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。本剤の導入元である Chiesi 社は Lojuxta の PIP の完全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。APH-19 試験の概要を Table 1 に示す。

HoFH 小児患者における本剤の安全性を裏付ける主要なデータは APH-19 試験を基としている。本試験には合計 46 例が組み入れられ、投与期間は 2 年間であった。

本邦の HoFH 成人患者における承認取得に伴う承認条件に基づいて、本剤を投与した全症例を対象とした使用成績調査を実施中である。また、米国の市販後の要件に基づき、海外のレジストリ試験である AEGR-733-025 試験（Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry［LOWER］）が進行中である。

Table 1:　臨床試験の要約－APH-19 試験

PROTOCOL	SPONSOR	STUDY DESCRIPTION	STUDY DESIGN	POPULATION	NUMBER OF SUBJECTS TREATED WITH:			
					LOMITAPIDE ALONE	LOMITAPIDE + ANOTHER DRUG	CONTROL OR COMPARATOR	TOTAL
Phase 3 Studies								
APH-19	Amryt	HoFH pediatric study	Escalated dose of 2-60 mg/day for 2 years	Pediatric HoFH (5-17 years of age)	43	0	0	43

HoFH = Homozygous familial hypercholesterolemia

1.1.3　安全性データが得られた試験の記述

実施した安全性評価の概要（各評価の種類と時期を含む）を 1.1.4 項に示す。

APH-19 試験の試験デザインを M2.7.3 1.4.1.1 項に詳述した。

1.1.4　安全性評価の概要

本剤の全ての試験で治験治療の安全性を綿密に評価した。APH-19 試験で実施した安全性評価の概要を Table 2 に示す。

標準的な安全性評価を実施し、身体所見、バイタルサイン及び体重の評価、血液学的検査、血液生化学検査、肝機能検査及び妊娠検査（該当する場合）を含む臨床検査値の評価、12 誘導心電図（ECG）、並びに有害事象及び併用薬の使用状況のモニタリングが含まれた。これらの標準的な安全性評価に加え、小児 APH-19 試験では、肺機能検査、尿検査を実施した。本剤の作用機序に基づき、核磁気共鳴分光法／磁気共鳴画像法（NMRS／MRI）又は超音波を用いた肝脂肪量を評価した。小児 APH-19 試験で実施した特定の評価は、空腹時脂質パネルの安全性パラメータ（高比重リポたん白コレステロール［HDL-C］、アポリポたん白 A1［apo A1］）、ホルモンレベル測定（甲状腺刺激ホルモン［TSH］、副腎皮質刺激ホルモン［ACTH］、血清コルチゾール、血清卵胞刺激ホルモン［FSH］及び黄体形成ホルモン［LH］等の性ホルモン）であった。タナー分類が 2 以上の被験者について、女性被験者では血清エストラジオールを、男性被験者では血清テストステロンを評価した。更に、標準診療の心エコー検査の結果も検討した。HoFH 試験に組み入れられた患者には厳格な低脂肪食の摂取が義務付けられており、本剤の腸管細胞に対する作用機序のため、試験期間を通してビタミン及び必須脂肪酸を含む脂溶性栄養成分の濃度をモニターした。

Table 2:　安全性評価の概要－APH-19 試験

Study	Safety Evaluations										
	AEs	GSRS	PE[1]	Safety Labs	Fat-soluble Nutrients	Vital Signs	Weight/ BMI	ECGs	Con-comitant medi-cations	PFTs	NMRS/ MRI/ Ultrasound
HoFH Studies											
APH-19	RI through resolution or stabilization of AEs	ND	SCR, BL, Wks 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 68, 80, 92, 104 (EOT); ET, 108 (FU[3])	SCR, RI[2], through FU[3]	SCR, BL, Wks 24, 56, 80, 104 (EOT); ET, 108 (FU[3])	SCR, BL, Wks 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 68, 80, 92, 104 (EOT); ET, 108 (FU[3])	SCR, BL, Wks 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 68, 80, 92, 104 (EOT); ET, 108 (FU[3])	BL, Wks 24, 56, 80, 104 (EOT); ET	SCR, RI through FU[3]	BL, Wks 24, 56, 104 (EOT); ET	BL, Wks 24, 56, 104 (EOT[4]); ET, 108 (FU[3, 4])

AE=adverse events, BL = Baseline, BMI=body mass index, ECG=electrocardiogram, EOT = end of treatment; ET = early termination; FU = follow-up; GSRS=Gastrointestinal Symptom Rating Scale, ND=not done, NMRS/MRI=nuclear magnetic resonance imagining/magnetic resonance imaging, PE=physical examination, PFT=pulmonary function tests, RI = Run-In, SCR = screening; Wk = week.

1 Additionally in Study APH-19, physical examination included growth and sexual maturation assessments, a genitourinary exam per the Principal Investigator's judgment, but not rectal exam, was performed at Screening, Baseline, Week 12±3 days, Week 24±3 days, Week 56±3 days, Week 104±1 week, and/or at EOT. At all other time points shown, an abbreviated physical exam including measurement of height, weight, BMI, and BSA could have been performed. Xanthomas were evaluated at every physical exam.
2 Only fasting lipid panel performed at RI
3 Patients who opted to enter the Expanded Access Program (<18 years of age)/transitioned to commercial product (>18 years of age), had a follow-up phone call at 108±1 week to monitor safety including AE and concomitant medication reporting. Patients who opted not to participate in or were unsuitable for the Expanded Access Program (<18 years of age)/opted not to transition to commercial product (≥18 years of age) returned for an in-person safety Follow-up Visit.
4 Lipid accumulation in the liver was only determined at Week 104 in patients entering the Expanded Access Program (<18 years of age)/transitioning to commercial product (≥18 years of age).In patients who have opted not to participate in or were unsuitable for the Ea Expanded rly Access Program (<18 years of age)/opted not to transition to commercial product (≥18 years of age), lipid accumulation in the liver was determined at Week 108.

1.1.5　安全性データの解析

HoFH 小児患者における本剤の安全性及び有効性を裏付ける主要データは、当該疾患を有する海外の 5～17 歳の小児 43 例を評価した APH-19 試験から得られたものである。HoFH 小児被験者と HoFH 成人被験者の安全性結果を比較するため、M2.5.5 に海外小児を対象とした APH-19 試験並びに海外成人を対象とした試験の併合データ及び国内第 3 相 AEGR-733-030 試験データを並べて示した。海外の HoFH 成人試験の併合データには、16 週間の第 2 相試験の UP1001 試験（成人 6 例）、78 週間の第 3 相試験の UP1002/AEGR-733-005 試験（成人 29 例）、長期継続試験 AEGR-733-012 試験（UP1002/AEGR-733-005 試験を終了した成人 19 例）を含めた。

以降、本項では、APH-19 試験の安全性解析結果を示す。解析は安全性解析対象集団を対象に実施し、安全性解析対象集団は投与量に関わらず治験薬投与を受けた全ての被験者と定義した。解析は被験者が受けた治療に基づいて実施した。

本臨床的安全性の概要で実施した解析の詳細は、APH-19 試験の統計解析計画書に詳述した。

1.1.5.1 被験者の内訳と曝露状況

被験者の内訳として、試験に組み入れた被験者数、安全性解析対象集団の被験者数、試験を完了した被験者数、試験又は治験薬の投与を中止した被験者数等を年齢群別（5～10 歳、11～17 歳）に記述統計量で要約した。

「その他の理由」又は「被験者判断による中止」等、中止理由が特定されない全ての被験者に対して、有害事象による中止の可能性を調査した。有害事象によって中止された可能性があると判断された被験者を内訳表で再分類した。

1.1.5.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

年齢、性別、人種、民族性、体重、体格指数（BMI）等の人口統計学的データ及び他の基準値の特性に関するデータを年齢群別（5～10 歳、11～17 歳）に要約した。

ベースライン時の脂質値、HoFH の診断（診断期間、遺伝学的な診断確定の有無を含む）、既往歴、合併症、心血管疾患（CVD）既往歴、脂質低下薬の使用状況等を年齢群別に集計した。

1.1.5.3 治験薬の曝露

本剤の投与期間（週）、1 日平均投与量（mg/日）、最大耐量（MTD）、用量変更（増量、減量、中断及び中止）等を年齢群別に集計した。

1.1.5.4 有害事象

1.1.5.4.1 有害事象集計の概要

有害事象のコード化は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 27.0 を用いた。試験治療下で発現した有害事象（TEAE）は、治験薬の初回投与開始日以降、最終投与後 30 日までの間に発現した有害事象と定義した。治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、治験薬投与と妥当な関連性がある TEAE と定義した。

以下のデータを要約した：

- TEAE 発現率の全体的な概要
- 主な TEAE 及び主な治験薬との因果関係が否定できない TEAE の MedDRA 基本語（PT）別発現率
- TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の MedDRA 器官別大分類（SOC）及び PT 別発現率
- 重篤な TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE の SOC 及び PT 別発現率

- 治験薬投与の中止又は試験中止に至った TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の SOC 及び PT 別発現率
- 特に注目すべき有害事象（AESI）（1.1.5.5 項参照）の SOC 及び PT 別発現率

消化器系及び肝機能系の事象について、初回の消化器系又は肝機能系の事象が発現するまでの時間を Kaplan-Meier 法で要約した。消化器系の TEAE は SOC「胃腸障害」の事象と定義した。肝機能系の TEAE は MedDRA 標準検索式（SMQ）の「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（SMQ）」に基づいた。また、全ての消化器系及び肝機能系の TEAE について、治験薬初回投与から TEAE 発現までのヒストグラム及び TEAE の持続期間を要約表で示した。

全ての集計表及び一覧表を年齢群別に示した。TEAE の分布及び TEAE 発現時の用量に関する被験者プロット図を全体及び年齢群別に示した。

TEAE 及び MTD の分布に関する年齢のプロット図を全体及び年齢群別に示した。2 つの年齢群のプロット図を示した（全ての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE）。

有害事象の一覧は M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書に示す。

1.1.5.5 特に注目すべき有害事象

AESI は以下と定義した：

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

AESI の発現率を要約した。要約表には、試験治療下で発現した全ての AESI 及び AESI ごとの発現率を年齢群別／性別に示した。

被験者の叙述は M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書に示した。

1.1.5.5.1　有害事象のサブグループ解析

TEAE 及び AESI について、以下のサブグループ解析を実施した。

- 年齢群別（5～10 歳、11～17 歳）
- 性別（男性、女性）

1.1.5.6　臨床検査値

1.1.5.6.1　血液学的検査、血液生化学検査

血液学的検査は以下を要約した：

ヘモグロビン、白血球数（WBC）、ヘマトクリット値、血小板数

血液生化学検査は以下を要約した：

アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、グルコース、カリウム、ナトリウム、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、重炭酸塩、クレアチニン、総ビリルビン、アルブミン、クロール、血中尿素窒素（BUN）、総たん白、アルカリホスファターゼ、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（GGT）、カルシウム、クレアチンキナーゼ

臨床検査データを要約した。全ての臨床検査データは標準国際単位（SI）で報告されたが、例外としてグルコース、総ビリルビン、血清クレアチニンは SI と従来単位の両方で報告された。

上記の血液学的検査及び血液生化学検査に加えて、以下の検査値を要約した：

- 血液生化学検査：二酸化炭素、C 反応性たん白（CRP）、直接及び間接ビリルビン
- 血液学的検査：赤血球数、赤血球分布幅、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度

腎機能検査は BUN、クレアチン、尿検査であった。

各被験者のベースライン値は、治験薬投与開始前に最も近い時点で収集された値と定義した。

ベースラインからの変化を全体及び年齢群別に経時的に要約した。ベースラインからの経時的な基準値範囲に対するシフト表も示した。全ての基準値範囲外値には、臨床的意義も含めてフラグを立てた。

臨床検査値の Grade 評価には有害事象共通用語規準（CTCAE）バージョン 5.0 を用いた。

治験責任医師は各パラメータに対応する医療機関／中央測定の基準値範囲に基づいて臨床的意義を評価した。

国際標準比（INR）は、患者がワルファリンを併用している又は肝毒性が報告されない限り測定しなかった。

1.1.5.6.2 肝機能検査

AST、ALT、GGT、アルカリホスファターゼ、直接及び間接ビリルビンを含む総ビリルビンの経時的プロファイルを、全体及び年齢群別に示した。ベースラインからの変化を要約した。ベースラインからの経時的な基準値範囲に対するシフト表も示した。全ての基準値範囲外値には、臨床的意義も含めてフラグを立てた。また、データを図式化するため、以下の図を作成した：

- 各被験者の肝機能データ
- 年齢群別の AST 及び ALT の経時的プロファイル
- MTD 別の AST 及び ALT の経時的プロファイル
- ALT のベースライン後の最大値と総ビリルビンのベースライン後の最大値の薬剤誘発性の重篤な肝毒性評価（eDISH）プロット
- AST のベースライン後の最大値と総ビリルビンのベースライン後の最大値の eDISH プロット
- 肝機能検査値異常の分布とイベント発生時の投与量に関する被験者プロファイル

ベースライン後の各時点で、AST（基準値上限の 3 倍、5 倍、10 倍、20 倍超）、ALT（基準値上限の 3 倍、5 倍、10 倍、20 倍超）、アルカリホスファターゼ（基準値上限の 1.5 倍超）又は総ビリルビン（基準値上限の 1.5 倍、2 倍超）の値が認められた被験者の数及び割合の要約表を作成した。

肝機能検査値異常（AST 及び ALT）発現までの期間及び持続時間も要約した。肝機能検査値異常の初回発現までの期間は、治験薬の初回投与日から、肝機能検査値が最初に基準値上限の 3 倍以上であった日を引いて 1 を加えた日数を算出した。持続期間は、肝機能検査値異常が最初に消失した日（消失は基準値上限の 3 倍未満と定義）から、肝機能検査値が最初に基準値上限の 3 倍以上であった日を引いた日数を算出した。肝機能検査値の上昇が継続している被験者は、AST と ALT の両方の結果を含む最後の検査日で打ち切りとした。肝機能検査値異常の発現期間と異常発現時の投与量に関する被験者プロット図を作成し、肝機能 TEAE を特定した。

1.1.5.6.3 脂溶性の栄養成分

脂溶性ビタミン A、D、E、オステオカルシン及び必須脂肪酸（α-リノレン酸、アラキドン酸、ドコサヘキサエン酸、エイコサトリエン酸、エイコサペンタエン酸、リノール酸）の各時点の値及びベースラインからの変化について記述統計を用いて要約した。

脂溶性栄養成分の濃度を測定した。脂溶性栄養成分の評価項目には以下を含む：ビタミン A、ビタミン E、ビタミン E の比。ビタミン E の変化は、血清中の α トコフェロール濃度と、血清中 α トコフェロール／総脂質（TC＋空腹時トリグリセリドとして算出）の比を用いて評価した。各パラメータの各時点における要約統計量及びベースラインからの変化を算出した。

血清オステオカルシンのカルボキシル化（非カルボキシル化オステオカルシン／総オステオカルシンの比）を測定することにより、ビタミン K レベルを間接的に評価した。

脂溶性の栄養成分について、基準値範囲のカテゴリー（基準値範囲内、基準値上限超、基準値下限未満）に基づいて、ベースラインからの変化のシフト表を示した。

また、臨床検査データを要約した。ベースラインからの変化を全体及び年齢群別に経時的に要約した。ベースラインからの経時的な基準値範囲に対するシフト表も示した。全ての基準値範囲外値には、臨床的意義も含めてフラグを立てた（必須脂肪酸の基準値範囲外値については、対応する小児の基準値範囲がなかったため臨床的意義を評価しなかった）。

1.1.5.6.4 空腹時脂質パネル- 安全性パラメータ

空腹時脂質パネルの安全性パラメータである HDL-C 及び apo A1 を要約した。

1.1.5.6.5 尿検査

尿の色、濁度、pH、尿糖、ビリルビン、ケトン体、血尿、蛋白、白血球を要約し、腎機能を総合的に評価した。

1.1.5.6.6 ホルモン

TSH、ACTH、血清コルチゾール、性ホルモン（FSH 及び LH）を含む、下垂体－副腎ホルモンレベルを要約した。タナー分類が 2 以上の被験者では、女性被験者は血清エストラジオールを、男性被験者は血清テストステロンを評価した。

1.1.5.7 肝脂肪量

画像検査（NMRS、MRI 又は超音波）で測定した肝脂肪量を解析した。NMRS は肝脂肪量を定量化するためのゴールドスタンダードであるため、解析には可能な限り NMRS の測定値を用いた。NMRS 撮影が禁忌又は実施不可能な場合、治験責任医師の判断により超音波検査を用いた。

肝脂肪量データを画像検査の種類別に示した。超音波検査を受けた被験者については、半定量的なカテゴリー別評価（すなわち、(i) 肝脂肪率 10%以下、(ii) 肝脂肪率 10%超 20%以下、(iii) 肝脂肪率 20%超の被験者の数及び割合）を、全体及び年齢群別に経時的に要約した。核磁気共鳴（NMR）を受けた被験者については、標準化された定量的評価及び比較データを、全体及び年齢群別に要約し、ベースラインからの経時的なシフト表も示した。また、NMR スキャンの結果について、ベースラインからの肝脂肪量の増加率が 5%以下、5%超 10%以下、10%超 15%以下、15%超 20%以下、20%超 25%以下、25%超の被験者の数及び割合並びにベースライン後の肝脂肪最大増加率を全体及び年齢群別に要約した。ベースラインからの変化の累積分布関数（CDF）プロットを、全体及び年齢群別に示した。脂肪肝と AST／ALT の関係を調査するため、ベースライン時、Week 24、Week 56、Week 104 の ALT（及び AST）と肝脂肪の散布図を、全体、年齢群別、画像検査の種類別に作成した。散布図にはピアソンの相関係数（及び 95%信頼限界）を含めた。

1.1.5.8 バイタルサイン及び体格指数

バイタルサインパラメータ（体重、年齢別体重 z スコア、身長、年齢別身長パーセンタイル、年齢別身長 z スコア、BMI、年齢別 BMI パーセンタイル、年齢別 BMI z スコア、体表面積、心拍数、呼吸数、収縮期血圧、拡張期血圧及び体温）の測定値（n、平均値、中央値、標準偏差［SD］、最小値、中央値、最大値、25 パーセンタイル、75 パーセンタイル）、変化量、ベースラインからの変化率を全体及び年齢群別に経時的に要約した。全てのバイタルサインデータ（測定値及びベースラインからの変化量）の経時的分布を示すため、箱ひげ図を用いて経時的にプロットした。BMI の Week 24、Week 56、Week 104 の変化率をウォーターフォールプロットで年齢群別及び性別に示した。全てのバイタルサインデータは、ベースラインからの変化量及び変化率を含めて示した（解析

対象来院データを用いた）。選択基準 3 の体重 15 kg 以上に合致しているが、身長及び BMI が 10 パーセンタイル以下の被験者にフラグを立てた。

1.1.5.9 身体所見及びタナー分類

タナー分類が 2 以上の被験者の性的成熟を評価するため、性ホルモン（血清テストステロン及び血清エストラジオール）の値及びベースラインからの変化量を、全体及び年齢群別に経時的に要約した。ベースラインからのタナー病期分類の結果（1～5 及び欠測）の経時的変化をシフト表で示した。

成長を 5～19 歳の男児及び女児の世界保健機関（WHO）Growth Charts を用いて評価した。身長／BMI パーセンタイル及び身長／BMI z スコアのベースラインからの変化を、全体及び年齢群別に要約した。

年齢群別及び性別のスパゲティプロットを作成し、評価した：

- 各被験者のタナー分類による性的成熟の発達
- 各被験者の成長発育（BMI パーセンタイル）

ウォーターフォールプロットを作成した：

- 年齢別の BMI z スコアの変化（ベースラインから Week 24、Week 56、Week 104）
- 性別の BMI z スコアの変化（ベースラインから Week 24、Week 56、Week 104）
- ベースラインの年齢別 BMI z スコア別の BMI z スコアの変化（ベースラインから Week 24、Week 56、Week 104）
- 年齢別及び性別のベースラインから Week 104 までに認められた最大の体重減少変化（ベースラインからベースライン後の最小変化量）
- 年齢別及び性別のベースラインから Week 104 までに認められた BMI z スコアの最小値までの変化

スパゲティプロットを作成した：

- 年齢別、性別及びベースラインの年齢別 BMI z スコア別の BMI z スコアの経時変化
- 年齢別及び性別の BMI 絶対値の経時変化
- 年齢別及び性別の体重絶対値の経時変化
- 被験者ごとの体重及び BMI z スコアの経時的スパゲティプロット

全てのプロットは全体及び年齢群別に作成した。

既存の黄色腫の消失及び退縮は、有効性の探索的評価項目であり、M2.7.3 2.1.3.3.2 項で検討した。

1.1.5.10　肺機能検査

肺機能検査の解析を実施した。努力性肺活量（FVC）、努力性呼気肺活量の 1 秒量（FEV_1）、25%～75%努力性呼気流量（FEF_{25-75}）、一酸化炭素肺拡散能（DLCO）の各パラメータについて、実測値及びベースラインからの経時的変化を要約した。

1.1.5.11　心電図

治験実施医療機関から報告された ECG 所見を要約した。12 誘導 ECG 検査の結果は、各施設で確認し、治験責任医師が評価し、正常又は異常に分類した。ECG 異常は、更に臨床的に重要な異常又は重要でない異常に分類した。所見を全体及び年齢群別に経時的に要約した。ベースラインからの経時的なシフト表も作成した。

1.1.5.12　標準診療の心エコー検査

標準診療の心エコー検査所見を全体及び年齢群別に要約した。ベースラインからの悪化（新たな病態又は現在の病態の進行と定義した）が認められた被験者の数及び割合を全体及び年齢群別に経時的に累積して要約した。

1.1.5.13　骨の健康

骨の健康を年齢に応じた成長の進行状況を追跡することで間接的に評価し、25-ヒドロキシ-D、総オステオカルシン及び非カルボキシル化オステオカルシン（ビタミン K レベルの指標として）の測定値を用いた。成長、骨の健康及び骨年齢への影響を、子供の身長の測定及び growth charts の両方を用いて年齢に応じた成長の進行状況を追跡し、スクリーニング時及びベースラインから Week 104 まで及び／又は治験薬投与終了（EOT）時までの各来院時に評価し、あわせて、ビタミン D 及びビタミン K 濃度の解析を、ベースライン、Week 24、Week 56、Week 80、Week 104±1 週及び／又は EOT 時（及び早期アクセスプログラム［EAP］に参加しないことを選択した被験者又は EAP に適さない被験者［18 歳未満］／市販品に移行しないことを選択した被験者［18 歳以上］は Week 108）に実施した。

1.1.5.14　併用薬

併用薬は、World Health Organization Drug Dictionary（WHO DD）2020 年 3 月 3 日バージョン B を用いてコード化した。WHO 薬物分類及び解剖治療化学（ATC）分類により併用薬の集計表を作成した。

1.2　全体的な曝露状況

本項には小児を対象とした APH-19 試験の結果を示す。成人の併合解析結果は初回申請時 CTD M2.7.4 を参照のこと。

1.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を Table 3 に示す。なお、治験薬投与の有無に関わらず、スクリーニングを完了し、導入期に移行した全ての被験者を組入れ集団と定義する。

Table 3:　被験者の内訳－APH-19 試験（組入れ集団）

DISPOSITION PARAMETER	5 to 10 years (N=21) N (%)	11 to 17 years (N=25) N (%)	Total (N=46) N (%)
Received at Least One Dose of Study Medication	20 (100.0)	23 (100.0)	43 (100.0)
Prematurely Discontinued Study Medication	0	4 (17.4)	4 (9.3)
Reason for Early Discontinuation			
Adverse Event	0	2 (8.7)	2 (4.7)
Withdrawal by Subject	0	1 (4.3)	1 (2.3)
Other[1]	0	1 (4.3)	1 (2.3)

[1] Investigator specified that “frequent AEs and non-compliance” were the reasons for withdrawal
Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.1.1.1, Table 14.1.1.2

1.2.2　曝露状況

被験者の年齢に応じた推奨開始用量から投与を開始し、各年齢群（5～10 歳、11～15 歳、16～17 歳）に適用される最大用量まで漸増した。詳細を Table 4 に示す。本試験に参加した 43 例のうち、34 例が各年齢群の MTD に達した。安全性評価期中に、5～10 歳の年齢群の 6 例が 30 mg に達した（これは、当該年齢群に対する当初の最大用量を超えるものであり、APH-19 試験の治験実施計画書［改訂 5.0］9.8.1 項に基づく）。

Table 4:　年齢群別の本剤開始用量及び用量漸増－APH-19 試験

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

[a] Start of treatment (Day 1 of dosing/Study Day 1) was designated as Day 0 in the study protocol
Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 3

本剤の曝露状況として、投与期間（全体及び維持用量）、1 日平均投与量及び投与回数を有効性評価期及び安全性評価期別に Table 5 に示す。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（5～10 歳、11～17 歳）で同程度であった。維持用量の曝露期間の中央値は、有効性評価期で 8 週間、安全性評価期で約 78 週間であり、2 つの年齢群間（5～10 歳、11～17 歳）では同程度であった。平均 1 日投与量は、有効性評価期において 5～10 歳群で 8.77 mg/日、11～17 歳群で 17.87 mg/日、安全性評価期ではそれぞれ 19.48 mg/日及び 33.27 mg/日まで増量し、低年齢群に比べて高年齢群で高い用量が投与された。

Table 5:　本剤の曝露状況－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	8	8	77.36	79.57	78.14
Range	7.7 to 13	6 to 16	6 to 16	31 to 81	17 to 85.9	17 to 85.9
Average daily dose (mg/day)						
Mean (SD)	8.77 (1.993)	17.87 (7.452)	13.64 (7.208)	19.48 (4.866)	33.27 (10.332)	26.54 (10.645)
Median	9.73	16.74	9.88	20.00	40.00	21.62
Range	1.9 to 11.0	4.5 to 33.1	1.9 to 33.1	4.7 to 26.5	9.7 to 51.7	4.7 to 51.7
Number of doses received						
Mean (SD)	168.2 (13.13)	164.9 (28.95)	166.4 (22.80)	553.6 (17.46)	531.6 (95.94)	542.3 (69.8)
Median	168.0	170.0	168.0	559.0	560.0	560.0
Range	119 to 189	76 to 190	76 to 190	488 to 568	176 to 601	176 to 601
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)[b]	1 (4.8)	7 (17.1)
40 mg [c]	0	13 (56.5)	13 (30.2)	0	13 (61.9)	13 (31.7)
60 mg [d]	0	3 (13.0)	3 (7.0)	0	3 (14.3)	3 (7.3)

[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] Subjects were allowed to increase beyond 20 mg following a protocol amendment at the request of the Investigator and Sponsor approval.
[c] 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.
[d] 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.
Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.1.5.1

MTD は、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した。5～10 歳の年齢群では、19 例（95.0%）の最大許容量 20 mg が MTD であったが、1 例（5.0%）の MTD は 5 mg であった。安全性評価期では、6 例（30.0%）が最大用量 30 mg を達成した（治験責任医師の要請と治験依頼者の承認に基づき、治験実施計画書の改訂に従って、当初の当該年齢群の最大用量を超えた）。治験実施計画書で規定した 11～15 歳の年齢群の最大用量は 40 mg であった。当該年齢群の 17 例中 13 例（76.5%）がこの用量を達成した。治験実施計画書で規定した 16～17 歳の最大用量は 60 mg であった。当該年齢群の 6 例中 3 例（50.0%）がこの用量を達成したが、全例がこの用量に達した後、TEAE のためすぐに漸減しなければならなかった（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 12.1.1 項参照）。

Week 24、Week 56、Week 104 の年齢群別の達成用量の詳細な分布を Table 6 に示す。

Table 6:　達成用量の分布－APH-19 試験（安全性解析対象集団）

	5 TO 10 YEARS			11 TO 17 YEARS			16 TO 17 YEARS		
Dose	**Week 24 N=20 N (%)**	**Week 56 N=20 N (%)**	**Week 104 N=20 N (%)**	**Week 24 N=16 N (%)**	**Week 56 N=16 N (%)**	**Week 104 N=16 N (%)**	**Week 24 N=5 N (%)**	**Week 56 N=4 N (%)**	**Week 104 N=3 N (%)**
2 mg	0	2 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0
5 mg	1 (5.0)	0	2 (10.0)	0	0	0	0	0	0
10 mg	0	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	0
15 mg*	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0
20 mg	19 (95.0)	16 (80.0)	11 (55.0)	3 (18.8)	3 (18.8)	3 (18.8)	0	3 (75.0)	2 (66.7)
30 mg**	0	2 (10.0)	6 (30.0)	0	1 (6.3)	1 (6.3)	1 (20.0)	0	0
40 mg	0	0	0	12 (75.0)	11 (68.8)	11 (68.8)	1 (20.0)	0	1 (33.3)
60 mg	0	0	0	0	0	0	3 (60.0)	1 (25.0)	0

Dose = actual dose taken at each Week

* Per Section 7.3.1 of the APH-19 protocol the following was allowed: If a dose reduction is required, dosage will either be reduced to the previous tolerated dose or to an intermediate dose. Subject [redacted] decreased due to “very low levels of lipids”

** Per Section 7.3.1 of the APH-19 protocol the following was allowed: If a dose reduction is required, dosage will either be reduced to the previous tolerated dose or to an intermediate dose. Following protocol amendment, the dose could be increased beyond the MTD for the age group upon request by the Investigator and agreement with the Sponsor

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

用量変更については、有効性評価期では、用量漸増スキームに従い、全ての被験者で増量を行った。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）より、11～17 歳群（被験者の 28.6%が各 1 回増量）で増量の頻度が低かった。

減量は、有効性評価期で 5 例（11.6%）、安全性評価期で 10 例（24.4%）において実施され、両期ともに 5～10 歳群より、11～17 歳群で減量の頻度が高く、このうち、ほとんどの被験者で 1 回の減量が実施された。

投与中断は、有効性評価期で 6 例（14.0%）、安全性評価期で 9 例（22.0%）において実施され、有効性評価期では 11～17 歳群より、5～10 歳群で投与中断の頻度が高かった一方、安全性評価期では 11～17 歳群で投与中断の頻度が高く、このうち、ほとんどの被験者で 1 回の投与中断が実施された。

減量及び投与中断の主な理由は有害事象であり、併用薬によるものは報告されなかった。

有効性評価期中に、2 例（11～17 歳の女児きょうだい）が AESI により本剤の投与を中止した。

Kaplan-Meier 法による解析では、初回の減量までの平均投与期間（範囲）は、5～10 歳群（33.67 週［範囲：9～56 週］）より、11～17 歳群（21.49 週［範囲：9～32 週］）で短かった。初回の投与中断までの平均投与期間は、両年齢群で同程度であった（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.1.5.3, Figure 14.1.5.1, Figure 14.1.5.2 参照）。

治験薬の服薬遵守状況

試験期間中の治験薬の服薬遵守状況は、服薬しなかった回数を各来院で評価し、被験者レベルで医学的に検討した。各来院時に服薬回数が投与回数の 80%超 120%未満であった場合、服薬を遵守したとみなした。有効性評価期又は安全性評価期では、それぞれ対応する来院の 80%超を遵守した場合、遵守したと評価した。

有効性評価期では、大多数（86.0%）の被験者が治験薬の服薬を遵守した。全体的な遵守率は、11～17 歳群（73.9%）に比べ、5～10 歳群（100.0%）で高かった。有効性評価期の各来院時に報告された遵守率は、5～10 歳群では 95.0%～100.0%、11～17 歳群では 76.2%～95.2%であった。11～17 歳群で Week 20 の来院から遵守率が低下したが、Week 4～16 の来院では 95.5%～85.7%と試験初期では高かった。治療に対する低い遵守率は、慢性的な健康状態を有する青年で既に知られている問題である（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 13.1.3 項参照）。

安全性評価期では、全体的な服薬遵守率がいずれの年齢群でも有効性評価期より低かった。安全性評価期での各来院時の遵守率は、5～10 歳では 90.0%～100.0%、11～17 歳では 70.0%～90.5%であった。

食事及び栄養補助食品の遵守状況

低脂肪食摂取の遵守状況は、被験者が食事記録を使用して試験期間中に摂取した全ての飲食物を定期的に記録し、管理栄養士及び／又は試験チームメンバーがその記録を評価した。各試験期の来院時の 80%以上で摂取の遵守が認められた被験者は、全試験期で摂取を遵守したとみなした。有効性評価期では、被験者の大多数（91%）が低脂肪食摂取を遵守したと評価された（M5.3.5.2-1 APH-19 治験総括報告書 Table 14.3.14.1 参照）。全体的な摂取の遵守は、試験期間を通して 11～17 歳群（範

囲：試験終了時 62%～有効性評価期 96%）より、5～10 歳群が高かった（範囲：85%～90%）。Week 24、Week 56 及び Week 104 の摂取の遵守状況の年齢群別分布の詳細を Table 7 に示す。

Table 7:　低脂肪食摂取の経時的遵守状況－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 (%)
Week 24 (Efficacy Phase)	19 (95.0)	18 (78.3)	37 (86.0)
Week 56 (Safety Phase)	19 (95.0)	19 (90.5)	38 (92.7)
Week 104 (Safety Phase)	19 (95.0)	13 (61.9)	32 (78.0)

Compliant ≥80% compliance at each of the Visits
Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.3.14.1

栄養補助食品の服用遵守は、各来院時に被験者と相談して電子症例報告書に記録した。有効性評価期では、被験者の大多数（88%）が栄養補助食品の服用を遵守したと評価された（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.3.14.1 参照）。全体的な服用遵守は、試験期間を通して 11～17 歳群（範囲：試験終了時 52%～有効性評価期 87%）より、5～10 歳群が高かった（範囲：75%～90%）。Week 24、Week 56 及び Week 104 の服用遵守の年齢群別分布の詳細を Table 8 に示す。

Table 8:　栄養補助食品服用の経時的遵守状況－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 (%)
Week 24 (Efficacy Phase)	19 (95.0)	16 (69.6)	35 (81.4)
Week 56 (Safety Phase)	20 (100.0)	14 (66.7)	34 (82.9)
Week 104 (Safety Phase)	17 (85.0)	14 (66.7)	31 (75.6)

Compliant ≥80% compliance at each of the Visits
Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.3.14.1

上述のとおり、治療に対する低い遵守率は、慢性的な健康状態を有する青年で既に知られている問題である。

1.3　人口統計学的特性及びその他の特性

成人の併合解析結果は初回申請時 CTD M2.7.4 の 1.3.1 項を参照のこと。本項には小児を対象とした APH-19 試験の結果を示す。5～17 歳（平均年齢：10.7 歳）の男性及び女性 43 例が治験薬の投与を受け、その内訳は 5～10 歳が 20 例、11～17 歳が 23 例であった（Table 9）。被験者の大多数（97.7%）は白人で、非ヒスパニック系又は非ラテン系であった。全体のベースライン時の体重の平均値（SD）は 41.68（18.505） kg、中央値は 43.30 kg（範囲：15.8～78.0 kg）であった。BMI の平均値（SD）は 18.85（5.071） kg/m^2、中央値は 18.90 kg/m^2（範囲：11.2～32.6 kg/m^2）であった。

5～10 歳群（20 例）のベースライン時の体重の平均値（SD）は 26.11（9.547） kg、中央値は 24.00 kg（範囲：15.8～56.0 kg）であった。BMI の平均値（SD）は 15.78（3.338） kg/m^2、中央値は 14.90 kg/m^2（範囲：12.5～27.4 kg/m^2）であった。

11～17 歳群（23 例）のベースライン時の体重の平均値（SD）は 55.22（12.758） kg、中央値は 55.00 kg（範囲：21.9～78.0 kg）であった。BMI の平均値（SD）は 21.52（4.840） kg/m^2、中央値は 20.70 kg/m^2（範囲：11.2～32.6 kg/m^2）であった。

大多数の被験者で、低脂肪食の必要条件（脂肪からのカロリー摂取が平均 20%未満）及び栄養補助食品レジメンの遵守が報告された（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.3.14.1 及び Listing 16.2.19.1 参照）。また、大多数の被験者が LLT（LA を含む）を遵守していた。LLT の使用に関連する重大なプロトコール逸脱が、有効性評価期中に 8 例（18.6%）（5～10 歳の 2 例［10.0%］及び 11～17 歳の 6 例［26.1%］）で報告された（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.2.2 参照）。5～10 歳群の被験者は、ベースライン時のタナー分類が全例 1 であったが、Week 104 では 2 例がタナー分類 2 であった。11～17 歳の大半は、ベースライン時のタナー分類が 4 又は 5 であった。

大多数の被験者（93%）は、低比重リポたん白質受容体をコードする遺伝子（*LDLR*）の遺伝子座（90.7%）又は LDL 受容体アダプターたん白質 1 をコードする遺伝子（*LDLRAP1*）の遺伝子座（2.3%）に 2 つの変異アレルを含む遺伝学的に確認された HoFH であった。

Table 9:　人口統計学的特性の要約－APH-19 試験（安全性解析対象集団）

	5 to 10 years N=20	**11 to 17 years N=23**	**Overall N=43**
Sex, n (%)			
Male	10 (50.0)	9 (39.1)	19 (44.2)
Female	10 (50.0)	14 (60.9)	24 (55.8)
Age, years			
Mean (SD)	7.0 (1.54)	14.0 (1.97)	10.7 (3.99)
Median	7.0	14.0	11.0
Range	5 to 10	11 to 17	5 to 17
Race, n (%)			
White	19 (95.0)	23 (100.0)	42 (97.7)
Black or African American	1 (5.0)	0	1 (2.3)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	1 (5.0)	0	1 (2.3)
Not Hispanic or Latino	19 (95.0)	23 (100.0)	42 (97.7)
Country, n (%)			
Germany	1 (5.0)	6 (26.1)	7 (16.3)
Spain	3 (15.0)	4 (17.4)	7 (16.3)
Italy	5 (25.0)	2 (8.7)	7 (16.3)
Saudi Arabia	3 (15.0)	10 (43.5)	13 (30.2)
Tunisia	5 (25.0)	1 (4.3)	6 (14.0)
Israel	3 (15.0)	0	3 (7.0)
Height at Baseline, cm			
Mean (SD)	126.89 (11.753)	159.98 (8.672)	144.59 (19.517)
Median	127.25	161.00	146.00
Range	107.8 to 144.0	140.0 to 177.0	107.8 to 177.0
Height percentile[a]			
Mean (SD)	64.287 (19.8167)	42.565 (27.2496)	52.668 (26.2064)
Median	58.000	36.000	50.000
Range	31.00 to 99.00	1.00 to 96.00	1.00 to 99.00

	5 to 10 years N=20	11 to 17 years N=23	Overall N=43
Height z score[b]			
Mean (SD)	0.407 (0.7595)	-0.198 (0.9045)	0.083 (0.8847)
Median	0.275	-0.270	0.090
Range	-0.72 to 2.33	-2.01 to 1.79	-2.01 to 2.33
Weight at Baseline, kg			
Mean (SD)	26.11 (9.547)	55.22 (12.758)	41.68 (18.505)
Median	24.00	55.00	43.30
Range	15.8 to 56.0	21.9 to 78.0	15.8 to 78.0
Weight z score[b]	n=19		
Mean (SD)	0.077 (1.2812)	-	-
Median	-0.430	-	-
Range	-1.40 to 3.13	-	-
Body mass index 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
Body mass index 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
Body mass index 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

[a] Percentiles calculated using either World Health Organization (WHO) growth reference indicators for children 5 to 19 years or Center for Disease Control (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. Weight-for-age z scores are not available for 11 to 17 years due to the lack of WHO growth reference indicators.
Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.1.2.1

全体で 43 例中 41 例（95.3%）が病歴（CVD 歴を除く）を有した。スクリーニング時に 29 例（67.4%）が心血管系の病歴を有し、このうち 28 例（65.1%）が心血管系合併症を有しており、年齢群別では 5～10 歳が 11 例（55.0%）、11～17 歳が 17 例（73.9%）であった。両年齢群で最も多く認められた心血管系合併症（MedDRA Higher Level Term）は大動脈弁膜障害であった。11～17 歳群では、僧帽弁膜障害を 5 例（21.7%）、大動脈壊死および血行不全、血管性高血圧障害 NEC を各 4 例（17.4%）が有しており、5～10 歳群では、それぞれ 2 例（10.0%）、1 例（5.0%）、0 例であった。他の心血管系合併症を有した被験者は、いずれも両年齢群で 15%以下であった。スクリーニング時に、確定された 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 21 例（48.8%）が有した（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.2.1.6 参照）。

2　有害事象

2.1　有害事象の解析

APH-19 試験における TEAE の発現率の概要を Table 10 に示す。M2.5.5 Table 13 に、HoFH 成人被験者を対象とした試験の併合の結果と並べて示す。

全般に、主要な反復投与試験では、各投与群で本剤を投与された被験者の 80%超に TEAE が発現し、ほとんどの被験者が、治験責任医師により本剤との因果関係が否定できないと判断された TEAE を発現した。本剤の投与期間中に発現した TEAE の大半は、重症度が軽度又は中等度であった。重症度が高度の TEAE は、成人 UP1001 試験及び成人 UP1002/AEGR-733-005 試験では 35 例中 12 例（34%）に、APH-19 試験では 43 例中 8 例（19%）に発現した。

本剤の臨床開発プログラム全体を通して、4 例の死亡が報告された。1 例は成人 AEGR-733-001 試験で本剤の最終投与後に報告され、もう 1 例は HoFH 被験者を対象とした継続試験である成人 AEGR-733-012 試験で報告された。この 2 例の死亡については、いずれも本剤との因果関係が否定された（2.1.2 項参照）。APH-19 試験では、試験期間中に発現した TEAE による死亡は報告されなかったが、1 例が導入期中に死亡し、別の 1 例が本剤最終投与から 103 日後に死亡した。本剤開発プログラム全体を通して、重篤な有害事象の発現率は低く、成人 UP1001 試験（16 週間）では 6 例中 1 例（17%）、成人 UP1002/AEGR-733-005 試験（78 週間）では 29 例中 3 例（10%）、APH-19 試験（104 週間）では 43 例中 11 例（26%）に発現した。継続試験である成人 AEGR-733-012 試験では、重篤な有害事象は 19 例中 7 例（試験完了時点）に発現した。

1.1.2 項で詳述したように、初期の本剤臨床試験では胃腸障害による投与中止が高頻度に認められた。用量漸増レジメンが用いられた HoFH 成人被験者を対象とした試験（UP1001 試験及び UP1002/AEGR-733-005 試験）の併合及び APH-19 試験において、TEAE により投与を中止した被験者の割合は、それぞれ 11%（35 例中 4 例）及び 5%（43 例中 2 例）であった（2.1.4.2 項参照）。

Table 10:　TEAE の概要－APH-19 試験（安全性解析対象集団）

At Least One:	5 to 10 years (N=20) N (%)	11 to 17 years (N=23) N (%)	Total (N=43) N (%)
TEAE	19 (95.0)	23 (100.0)	42 (97.7)
Treatment-Related TEAE	13 (65.0)	19 (82.6)	32 (74.4)
Severe TEAE	3 (15.0)	5 (21.7)	8 (18.6)
Life-threatening TEAE	0	2 (8.7)	2 (4.7)
Serious TEAE	4 (20.0)	7 (30.4)	11 (25.6)
TEAE Resulting in Treatment Discontinuation	0	2 (8.7)	2 (4.7)
TEAE Leading to Death	0	0	0

Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1.1

2.1.1　比較的よく見られる有害事象

本剤の作用機序及び非臨床試験と一致して、本剤の安全性プロファイルは、主に胃腸障害及び肝トランスアミナーゼ値の上昇が特徴的であったが、これらはいずれも、用量の減量又は中断により改善した。

HoFH 成人被験者を対象とした試験の併合における、比較的よく見られる有害事象については、初回申請時 CTD M2.7.4 の 2.1.1 項を参照のこと。

2.1.1.1　因果関係に関わらず比較的よく見られる有害事象

APH-19 試験において、43 例の被験者の 10%以上に発現した TEAE を Table 11 に示す。本試験で報告された全ての TEAE は、MedDRA バージョン 27.0 の SOC 及び PT 別に M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1.2 に一覧で示す。全体で、TEAE を発現した被験者は 43 例中 42 例（97.7%）（5～10 歳群：19 例［95.0%］、11～17 歳群：23 例［100.0%］）であった。

報告が多かった TEAE（SOC）は、「胃腸障害」及び「臨床検査」であり、PT 別では下痢（51.2%）及び腹痛（44.2%）であった。いずれの事象も 5～10 歳群及び 11～17 歳群で同程度の発現率であった。11～17 歳群と比較して 5～10 歳群でより高頻度に発現した事象は、嘔吐（それぞれ 8.7%及び 50.0%）及び発熱（それぞれ 17.4%及び 50.0%）であった。多く報告された「臨床検査」に関連する TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（39.5%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（34.9%）であった。

Table 11: 年齢群別の発現率 10%以上の TEAE－APH19 試験（安全性解析対象集団）

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

1 Reported as AEs due to being identified based on protocol mandated procedure (ECG).
Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1.4

2.1.1.2 比較的よく見られる因果関係が否定できない有害事象

APH-19 試験で報告された本剤との因果関係が否定できない TEAE について、PT 別に Table 12 に示す。HoFH 成人被験者を対象とした試験の併合及び小児 APH-19 試験において 10%以上に報告された本剤との因果関係が否定できない TEAE を並べて M2.5.5 Table 15 に示す。全体で、治験責任医師により本剤との因果関係が否定できないと判断された TEAE を発現した被験者は、32 例（74.4%）（5～10 歳群：13 例［65.0%］、11～17 歳群：19 例［82.6%］）であった。

多く報告された因果関係が否定できない TEAE（SOC）は「胃腸障害」であり、43 例中 24 例（55.8%）に発現した（5～10 歳群：45%、11～17 歳群：65%）。本 SOC 内で多く報告された因果関係が否定できない「胃腸障害」は下痢及び腹痛（いずれも 17 例、39.5%）であった。その他の比較的よく見られた因果関係が否定できない TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（いずれも 13 例、30.2%）であった。

Table 12: 比較的よく見られる因果関係が否定できない有害事象－APH-19 試験（安全性解析対象集団）

PREFERRED TERM	5 TO 10 YEARS N=20 n (%)	11 TO 17 YEARS N=23 n (%)	TOTAL N=43 n (%)
Subjects with any related TEAEs	13 (65.0)	19 (82.6)	32 (74.4)
下痢	6 (30.0)	11 (47.8)	17 (39.5)
腹痛	7 (35.0)	10 (43.5)	17 (39.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (30.0)	7 (30.4)	13 (30.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (25.0)	8 (34.8)	13 (30.2)
嘔吐	5 (25.0)	2 (8.7)	7 (16.3)
上腹部痛	2 (10.0)	1 (4.3)	3 (7.0)
食欲減退	1 (5.0)	4 (17.4)	5 (11.6)
脂肪肝	2 (10.0)	0	2 (4.7)
悪心	0	3 (13.0)	3 (7.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (10.0)	0	2 (4.7)
鼓腸	1 (5.0)	0	1 (2.3)
排便回数増加	0	1 (4.3)	1 (2.3)
肝腫大	1 (5.0)	0	1 (2.3)
トランスアミナーゼ上昇	4 (20.0)	1 (4.3)	5 (11.6)
肝超音波検査異常	1 (5.0)	0	1 (2.3)
体重減少	1 (5.0)	0	1 (2.3)

Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1.8

2.1.2 死亡

本剤の臨床開発プログラム全体では、成人 AEGR-733-001 試験で 1 例、成人 AEGR-733-012 試験で 1 例及び小児 APH-19 試験で 2 例（導入期に 1 例、本剤最終投与から 103 日後に 1 例）、合計で 4 例の死亡が報告された。HoFH 成人被験者を対象とした試験で報告された死亡例 2 例の概略については、初回申請時 CTD M2.7.4 の 2.1.2 項を参照のこと。

APH-19 試験の 1 例は[redacted]歳の被験者で、試験に組み入れられた後、治験薬投与を受ける前の導入期に死亡した。当該被験者は、出生直後に HoFH と診断されていたにもかかわらず、試験登録前の約 1 年間にわたりアトルバスタチンによる治療のみを受けていた。重度でありながらも十分に治療されていなかったことより、虚血性心疾患を発症し、死亡に至ったと考えられる。

別の 1 例は 1[redacted]歳の被験者で、APH-19 試験完了後の本剤最終投与から 103 日後に、TEAE ではない無脈性電気活動により死亡した。当該被験者は、本剤の投与を 729 日間受けていた。APH-19 試験へ組入れられた後、冠動脈バイパス移植術及び胸部大動脈、冠動脈上行大動脈、半弓部及び非冠動脈洞の血管グラフト置換術を受けた際に、大動脈アテローム硬化症の重篤な有害事象を発現した。また、当該被験者は硬膜下血腫の重篤な有害事象も発現し、これにより、1 件目の重篤な大動脈アテローム硬化症による入院延長が必要となった。

2.1.3　その他の重篤な有害事象

本剤の開発プログラム全体で重篤な TEAE の発現率は低く、小児 APH-19 試験 43 例中 11 例に発現した。報告された重篤な TEAE は、概ね被験者の基礎疾患に関連するものであった。

HoFH 成人被験者を対象とした試験の併合における重篤な TEAE については、初回申請時 CTD M2.7.4 の 2.1.3.1 項を参照のこと。

2.1.3.1　重篤な有害事象

APH-19 試験において、重篤な TEAE が発現した小児被験者は 43 例中 11 例（25.6%）で、5～10 歳群では 4 例（20.0%）、11～17 歳群では 7 例（30.4%）であった。1 件のトランスアミナーゼ上昇の重篤な TEAE は、本剤との因果関係が否定できないと判断され、当該事象の叙述については本項に要約する。生命を脅かす重篤な TEAE は、2 例の被験者に発現した。1 例は大動脈硬化症及び硬膜下血腫を発現し、追跡調査期間中に死亡した（2.1.2 項参照）。もう 1 例は、混合性大動脈弁疾患を発現した。APH-19 試験で報告された全ての重篤な TEAE を年齢群別に Table 13 に示す（被験者ごとの重篤な有害事象の一覧は M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1.3 参照）。

その他の重篤な TEAE は全て高度と判断された。重篤な TEAE により本剤の投与中止に至った被験者はいなかった。

Table 13:　重篤な TEAE－APH-19 試験（安全性解析対象集団）

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	5 TO 10 YEARS N=20 N (%)	11 TO 17 YEARS N=23 N (%)	OVERALL N=43 N (%)
Subjects with any serious adverse event	4 (20.0)	7 (30.4)	11 (25.6)
感染症および寄生虫症	1 (5.0)	2 (8.7)	3 (7.0)
血管デバイス感染	0	2 (8.7)	2 (4.7)
虫垂炎	1 (5.0)	0	1 (2.3)
敗血症性ショック	0	1 (4.3)	1 (2.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	3 (13.0)	3 (7.0)
動静脈瘻血栓症	0	1 (4.3)	1 (2.3)
シャント閉塞	0	1 (4.3)	1 (2.3)
硬膜下血腫	0	1 (4.3)	1 (2.3)
心臓障害	0	2 (8.7)	2 (4.7)
混合性大動脈弁疾患	0	1 (4.3)	1 (2.3)
胸痛	0	1 (4.3)	1 (2.3)
眼障害	1 (5.0)	0	1 (2.3)
白内障	1 (5.0)	0	1 (2.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.0)	0	1 (2.3)
血管デバイス閉塞	1 (5.0)	0	1 (2.3)

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	5 TO 10 YEARS N=20 N (%)	11 TO 17 YEARS N=23 N (%)	OVERALL N=43 N (%)
臨床検査	1 (5.0)	0	1 (2.3)
トランスアミナーゼ上昇	1 (5.0)	0	1 (2.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (4.3)	1 (2.3)
腱障害	0	1 (4.3)	1 (2.3)
腎および尿路障害	0	1 (4.3)	1 (2.3)
腎結石症	0	1 (4.3)	1 (2.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (4.3)	1 (2.3)
肺塞栓症	0	1 (4.3)	1 (2.3)
血管障害	0	1 (4.3)	1 (2.3)
大動脈硬化症	0	1 (4.3)	1 (2.3)

Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1.3

本剤との因果関係が否定できない重篤な TEAE の叙述を以下に要約する。当該被験者は[redacted]歳[redacted]ヵ月の女性であり、トランスアミナーゼ上昇の重篤な TEAE を発現し、治験実施計画書で定義されたレベル 4 の肝毒性の基準に該当していたため、AESI として独立安全性データモニタリング委員会（DSMB）に報告された。当該被験者は、本剤の投与を 223 日間受け、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day225）に発現した肝酵素増加が医学的に意義のある事象と判断されたため、トランスアミナーゼ上昇の重篤な TEAE として報告された。当該日に実施された臨床検査は、ALT が 388 U/L（基準値上限の 8.6 倍）、AST が 275 U/L（基準値上限の 4.6 倍）であり、直ちに本剤の投与を中断した。当該被験者に臨床症状は認められず、肝機能検査のその他の項目は全て正常であったが、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day235*）に実施された肝超音波検査において、軽度の高輝度肝が認められた。当該事象は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day244）に消失し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day253）に本剤 2 mg/日の投与を再開した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day281）、ALT 値が 80 U/L（基準値上限の 1.8 倍）まで再び上昇し、本件に関して DSMB にて協議が行われた。DSMB は、肝機能の十分な回復を図るため、本剤の投与を 6～8 週間中断し、肝機能検査値が正常に回復した後に本剤の投与を再開するよう勧告した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day337）に本剤 2 mg/日の投与を再開し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day393）には肝機能検査値が正常であったことから、5 mg/日まで増量した。その後、Day 561までに、本剤の用量を 20 mg/日まで再漸増した。Day 580 に ALT 値が 184 U/L（基準値上限の 5 倍超）まで上昇し、中等度のトランスアミナーゼ上昇のAESIとして報告された（詳細な叙述については、M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 12.4.2.2.2 項参照）。本剤の投与を中断した後、10 mg/日に減量して投与を再開したが、22 日後にトランスアミナーゼ上昇が再発現したため、再度投与を中断した。肝機能検査値が正常化した後、5 mg/日で本剤の投与の再開し、当該被験者は試験を完了した後、EAP に移行した。

2.1.4　その他の重要な有害事象

2.1.4.1　高度の有害事象

本剤の臨床開発プログラム全体を通して、報告された TEAE の大半は重症度が軽度又は中等度であった。成人被験者において、最も高頻度に発現した重症度が高度の TEAE は胃腸障害であり、主に

下痢の報告が多く、特に本剤の高用量の投与で高頻度に発現した。開発初期に行われた第 2 相試験では、下痢は用量制限毒性に相当する事象であり、10 mg 以上の固定用量において、20%を超える被験者が下痢のために本剤の投与を中止した。第 3 相成人 UP1002/AEGR-733-005 試験及びその継続試験である成人 AEGR-733-012 試験では、4 例（14%）に高度の下痢が発現し、このうちの 2 例（7%）が本剤の投与を中止した。安全性解析対象集団全体で、高度の TEAE の発現率は小児被験者で成人被験者と比較して低く、それぞれ 20.9%及び 34.3%であった。

APH-19 試験では、報告された TEAE の大半は重症度が軽度（全体の 39.5%の被験者において 365 件）又は中等度（全体の 34.9%の被験者において 98 件）であった（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 40 参照）。小児被験者で報告された高度の TEAE を MedDRA/J バージョン 27.0 の PT に基づいて年齢群別に Table 14 に示す。高度の TEAE が 43 例中 9 例（20.9%）の小児被験者に発現し、年齢群別の発現率は 5～10 歳群で 15%（20 例中 3 例）、11～17 歳群で 26%（23 例中 6 例）であった。最も多く見られた高度の TEAE は血管デバイス感染であり、11～17 歳群の 2 例に発現し、その他の全ての TEAE は 1 例に発現した。

高度のトランスアミナーゼ上昇の 1 件は、治験責任医師により本剤との因果関係が否定できないと判断され、重篤な TEAE 及び AESI として報告された。

なお、HoFH 成人被験者を対象とした試験の併合における高度の有害事象については、初回申請時 CTD M2.7.4 の 2.1.4.1.1 項を参照のこと。

Table 14:　高度の TEAE－APH-19 試験（安全性解析対象集団）

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	5 TO 10 YEARS N=20 N (%)	11 TO 17 YEARS N=23 N (%)	OVERALL N=43 N (%)
Subjects with any severe TEAEs	3 (15.0)	6 (26.1)	9 (20.9)
感染症および寄生虫症	1 (5.0)	2 (8.7)	3 (7.0)
血管デバイス感染	0	2 (8.7)	2 (4.7)
虫垂炎	1 (5.0)	0	1 (2.3)
敗血症性ショック	0	1 (4.3)	1 (2.3)
臨床検査	1 (5.0)	1 (4.3)	2 (4.7)
トランスアミナーゼ上昇	1 (5.0)	0	1 (2.3)
体重増加	0	1 (4.3)	1 (2.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.0)	1 (4.3)	2 (4.7)
胸痛	0	1 (4.3)	1 (2.3)
血管デバイス閉塞	1 (5.0)	0	1 (2.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (8.7)	2 (4.7)
呼吸困難	0	1 (4.3)	1 (2.3)
肺塞栓症	0	1 (4.3)	1 (2.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (8.7)	2 (4.7)
動静脈瘻血栓症	0	1 (4.3)	1 (2.3)
シャント閉塞	0	1 (4.3)	1 (2.3)
血液およびリンパ系障害	0	1 (4.3)	1 (2.3)
貧血	0	1 (4.3)	1 (2.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (4.3)	1 (2.3)
腱障害	0	1 (4.3)	1 (2.3)
腎および尿路障害	0	1 (4.3)	1 (2.3)
腎結石症	0	1 (4.3)	1 (2.3)
神経系障害	0	1 (4.3)	1 (2.3)
虚血性脳梗塞	0	1 (4.3)	1 (2.3)

Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1.6

2.1.4.2　投与中止に至った有害事象

臨床開発プログラムの初期段階では、主に胃腸障害の有害事象により本剤の投与を中止した被験者が高頻度に見られ、10 mg 以上の固定用量を投与された被験者では最大 40%が投与を中止した。しかし、用量漸増レジメンにより本剤を投与した試験では、投与を中止した被験者の割合が低かった。16 週間の成人 UP1001 試験では、6 例のうち投与中止に至った被験者はいなかった。成人 UP1002/AEGR-733-005 試験では、78 週間の評価期中に 29 例中 4 例（14%）が主に胃腸障害の TEAE により本剤の投与を中止した。

APH-19 試験では、43 例中 2 例（5%）が TEAE により本剤の投与を中止した。この 2 例は 11～17 歳群の女児きょうだいであり、いずれも中等度の下痢の AESI を発現し、投与中止時、1 例は本剤 10 mg/日、もう 1 例は 20 mg/日の投与を受けており、減量して投与継続することを希望せずに試験中止に至った。（2.1.5.2 項参照）。

なお、HoFH 成人被験者を対象とした試験の併合における、投与中止に至った有害事象については、初回申請時 CTD M2.7.4 の 2.1.4.2.1 項を参照のこと。

2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

AESI の定義は小児 APH-19 試験と成人被験者を対象とした試験では異なり、成人被験者を対象とした試験で定義された AESI については、初回申請時 CTD M2.7.4 の 2.1.5 項を参照のこと。

2.1.5.1　特に注目すべき有害事象

SMQ 及び PT に基づいて、APH-19 試験で報告された AESI を特定し、集計表を作成した。

以下の項では、AESI として以下の事象について記載する。

- 悪性肝腫瘍、小腸腫瘍、膵腫瘍、大腸腫瘍
- 肝機能異常
- 消化器系の有害事象
- 主な先天異常

AESI は合計 5 例（11.6%）の被験者に発現し（Table 15）、5～10 歳群では 3 例（15.0%）に 5 件、11～17 歳群では 2 例（8.7%）に 2 件発現した。2 例の被験者が「消化器系の有害事象」（詳細は 2.1.5.2 項参照）の AESI、3 例の被験者が「肝機能異常」（詳細は 2.1.5.3 項参照）の AESI を発現した。「消化器系の有害事象」の AESI は有効性評価期に、「肝機能異常」の AESI は安全性評価期に報告されたが、これは、肝機能系の TEAE は、消化器系の TEAE と比較して発現までの期間が長いことと一致している。腫瘍又は主な先天異常に該当する AESI は報告されなかった。

Table 15:　AESI－APH-19 試験（安全性解析対象集団）

AESI CATEGORY SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	5 TO 10 YEARS N=20 n (%) [E]	11 TO 17 YEARS N=23 n (%) [E]	OVERALL N=43 n (%) [E]
Subjects with any AESIs	3 (15.0) [5]	2 (8.7) [2]	5 (11.6) [7]
消化器系の有害事象－投与中止に至った事象			
胃腸障害 下痢	0 0	2 (8.7) [2] 2 (8.7) [2]	2 (4.7) [2] 2 (4.7) [2]
肝機能異常：その他の肝機能の評価又は検査及び肝生検や画像診断で得られた組織学的検査			
肝胆道系障害 脂肪肝 肝腫大	2 (10.0) [3] 2 (10.0) [2] 1 (5.0) [1]	0 0 0	2 (4.7) [3] 2 (4.7) [2] 1 (2.3) [1]
肝機能異常：肝トランスアミナーゼの基準値上限の 5 倍超の上昇			
臨床検査 トランスアミナーゼ上昇	1 (5.0) [2] 1 (5.0) [2]	0 0	1 (2.3) [2] 1 (2.3) [2]

If a subject experienced more than 1 TEAE, the subject is counted once for each SoC and once for each PT
[E]=number of TEAEs; (%)=n/N×100.
Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1.10

2.1.5.2　消化器系の有害事象

「胃腸障害」（SOC）の TEAE は被験者 43 例中 31 例（72.1%）に発現した。要約を Table 16 に示す。いずれも重症度は軽度又は中等度であった。各年齢群における「胃腸障害」の TEAE の発現率は同程度であり、5～10 歳群では 13 例（65.0%）、11～17 歳群では 18 例（78.3%）であった。PT 別の多く報告された TEAE は、両年齢群で下痢、腹痛、嘔吐であった。各年齢群における下痢及び腹痛の発現率は同程度であり、5～10 歳群でそれぞれ 45.0%及び 40.0%に、11～17 歳群でそれぞれ 56.5%及び 47.8%に発現した。嘔吐は、11～17 歳群と比較して 5～10 歳群においてより多く認められた（それぞれ 8.7%及び 50.0%）。

本剤との因果関係が否定できないと判断された「胃腸障害」（SOC）の TEAE は、全体で 24 例（55.8%）に発現した。本剤との因果関係が否定できないと判断された「胃腸障害」の TEAE は、11～17 歳群で 15 例（65.2%）、5～10 歳群で 9 例（45.0%）に発現し、11～17 歳群でより多く認められた。PT 別の多く見られた因果関係が否定できない TEAE は、下痢及び腹痛であった。

重篤な消化器系の TEAE は認められなかった。

消化器系の TEAE の初回発現までの期間の推定中央値は、全体で 130 日、持続期間の推定中央値は全体で 4 日であり、いずれも各年齢群間で同程度であった（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1.13 参照）。

AESI に該当する消化器系の有害事象は、11～17 歳群の 2 例（8.7%）に発現し、いずれも本剤との因果関係が否定できないと判断された。2 例の被験者は女児きょうだいであり、いずれも Day 55 に用量増量後、Day 60 に中等度の下痢が発現し、Day 61 に回復した。いずれの被験者も減量して試験を継続することを希望しなかったため、本事象により試験中止に至った。最終投与日は Day 60 であった。

APH-19 試験の安全性解析対象集団において本剤との因果関係が否定できない「胃腸障害」の発現率は全体で 55.8%であり、HoFH 成人被験者を対象とした試験の併合の発現率（86%）と比較して低かった。また、APH-19 試験で報告された消化器系の TEAE（全ての TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE）の発現率及び重症度は、11～17 歳の高年齢群と比較して 5～10 歳の低年齢群で同等又は低い傾向が認められた。

Table 16:　消化器系の TEAE－APH-19 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC Preferred Term	5 to 10 years (N=20) N (%)	11 to 17 years (N=23) N (%)	Total (N=43) N (%)
全ての TEAE			
胃腸障害	13 (65.0)	18 (78.3)	31 (72.1)
下痢	9 (45.0)	13 (56.5)	22 (51.2)
腹痛	8 (40.0)	11 (47.8)	19 (44.2)
嘔吐	10 (50.0)	2 (8.7)	12 (27.9)
上腹部痛	2 (10.0)	3 (13.0)	5 (11.6)
悪心	2 (10.0)	3 (13.0)	5 (11.6)
鼓腸	2 (10.0)	1 (4.3)	3 (7.0)
腹部膨満	1 (5.0)	0	1 (2.3)
排便回数増加	0	1 (4.3)	1 (2.3)
嚥下痛	2 (10.0)	0	2 (4.7)
歯痛	1 (5.0)	0	1 (2.3)
因果関係が否定できない TEAE			
胃腸障害	9 (45.0)	15 (65.2)	24 (55.8)
下痢	6 (30.0)	11 (47.8)	17 (39.5)
腹痛	7 (35.0)	10 (43.5)	17 (39.5)
嘔吐	5 (25.0)	2 (8.7)	7 (16.3)
上腹部痛	2 (10.0)	1 (4.3)	3 (7.0)
悪心	0	3 (13.0)	3 (7.0)
鼓腸	1 (5.0)	0	1 (2.3)
腹部膨満	0	0	0
排便回数増加	0	1 (4.3)	1 (2.3)
嚥下痛	0	0	0
歯痛	0	0	0

Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1.8, Table 14.3.1.11

消化器系の TEAE の相対的な発生時期、すなわち APH-19 試験の有効性評価期と安全性評価期のどちらでより多く発現したかを明らかにするために事後解析（9 項参照）を実施し、各期間に発現した事象の件数を集計し、期間の長さに応じて補正した人年あたりの発現率を算出した。

有効性評価期中の TEAE の平均発現件数は、安全性評価期中と比較して少なかった（それぞれ被験者あたり 1.7 件及び 2 件）ものの、各期間の長さを考慮した人年あたりの発現率は、有効性評価期が 3.4 件、安全性評価期が 1.4 件であった。安全性評価期におけるイベント発現のリスク比（95% 信頼区間［CI］）は 0.42（0.028, 0.62）であり、統計学的に有意な 58%のリスク低下を示した。

2.1.5.3　肝機能異常の有害事象

APH-19 試験では、MedDRA SMQ の「薬剤に関連する肝障害」に該当する TEAE は、被験者 43 例中 23 例（53.5%）に発現し、両年齢群間の発現率は同程度であった。全体でのこれらの TEAE の発現率を Table 17 に示す。

Table 17:　肝酵素異常に関連する TEAE－APH-19 試験（安全性解析対象集団）

Preferred Term	5 to 10 years (N=20) n (%)	11 to 17 years (N=23) n (%)	Total (N=43) n (%)
Number of subjects with hepatic TEAE	12 (60.0)	11 (47.8)	23 (53.5)
全ての TEAE			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (45.0)	8 (34.8)	17 (39.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (35.0)	8 (34.8)	15 (34.9)
トランスアミナーゼ上昇	4 (20.0)	1 (4.3)	5 (11.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (10.0)	0	2 (4.7)
脂肪肝	2 (10.0)	0	2 (4.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	0	1 (4.3)	1 (2.3)
抱合ビリルビン増加	1 (5.0)	0	1 (2.3)
肝腫大	1 (5.0)	0	1 (2.3)
肝超音波検査異常	1 (5.0)	0	1 (2.3)
因果関係が否定できない TEAE			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (30.0)	7 (30.4)	13 (30.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (25.0)	8 (34.8)	13 (30.2)
トランスアミナーゼ上昇	4 (20.0)	1 (4.3)	5 (11.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0
脂肪肝	2 (10.0)	0	2 (4.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	0	1 (4.3)	1 (2.3)
抱合ビリルビン増加	0	0	0
肝腫大	1 (5.0)	0	1 (2.3)
肝超音波検査異常	1 (5.0)	0	1 (2.3)

Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1.8, Table 14.3.1.14

多く報告された肝機能系の TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であり、それぞれ全体の 39.5%及び 34.9%の被験者に発現した。肝機能系の TEAE 初回発現までの期間の推定中央値は全体で 411 日であり、5～10 歳群（350 日）と比較して、11～17 歳群（644 日）で長かった。肝機能系の TEAE の持続期間の推定中央値は全体で 50 日であり、両年齢群間で同等であった（5～10 歳群：53.5 日、11～17 歳群：42 日；M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1.14 参照）。ただし、多くの場合、規定来院の間に検査が実施されておらず、4～12 週間後の次回来院まで、TEAE の消失を確認できなかった。

AESI に該当する「肝機能異常」は、5～10 歳群で 3 例（15.0%）に発現した。2 例に軽度の AESI である脂肪肝が発現したが、いずれも本剤の用量変更には至らなかった。1 例にトランスアミナーゼ上昇（重篤な TEAE かつ高度な AESI が 1 件、中等度の AESI が 1 件）が発現し、本剤の投与は一時中断された（詳細は M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 12.2.3.5 項参照）。高度な AESI と判断された重篤な TEAE は、DSMB に報告された。いずれの事象も本剤との因果関係があると判断されたが、回復／消失した。

本剤の減量又は投与中断に至った肝機能系の TEAE は 3 例に 8 件発現した。

試験中止に至った肝機能系の TEAE は認められなかった。

肝機能検査及び肝脂肪量に関する詳細は、それぞれ 3.3 項及び 3.4 項に記載した。

肝機能系の TEAE の相対的な発生時期、すなわち APH-19 試験の有効性評価期と安全性評価期のどちらでより多く発現したかを明らかにするために事後解析（9 項参照）を実施し、各期間に発現した事象の件数を集計し、期間の長さに応じて補正した年あたりの平均発現率を算出した。

有効性評価期中の TEAE の平均発現件数は、安全性評価期と比較して少なかった（それぞれ被験者あたり 0.5 件及び 1.1 件）ものの、各期間の長さを考慮した人年あたりの発現率は、有効性評価期が 1.1 件、安全性評価期が 0.75 件であった。安全性評価期におけるイベント発現のリスク比（95% CI）は 0.71（0.32, 1.57）であり、29%のリスク低下を示したが、統計学的に有意ではなかった。

2.2 個別有害事象の文章による説明

成人を対象とした試験における死亡、その他の重篤な TEAE 及び投与中止に至った TEAE に関する叙述は、初回申請時 CTD に添付した個々の試験の総括報告書を参照のこと。

小児を対象とした APH-19 試験における死亡、その他の重篤な TEAE 及び投与中止に至った TEAE に関する叙述は、M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 12.3.2 項に示す。

3　臨床検査値の評価

臨床検査データを詳細に検討した結果、本剤の投与には一時的、かつ、可逆的な用量依存的なトランスアミナーゼ上昇（Grade 3 の上昇を含む）を伴うことが判明した。しかし、この上昇に伴って、血清中ビリルビン及びアルカリホスファターゼの臨床的に意義のある上昇は認められなかった。本剤の投与により、急性の肝毒性は認められず、いずれの臨床試験においても、ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍超に上昇し、更に総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超える被験者、すなわち、Hy's Law に該当する被験者はいなかった。

本剤とワルファリンを併用する被験者に、ワルファリンの減量を必要とするような INR の増加が認められたが、重篤な出血事象は認められなかった。その他の臨床検査パラメータ（血液学、腎機能、電解質、血清たん白）も詳細に検討したが、本剤の投与はいずれのパラメータにも影響しないことが示された。

3.1　血液学的検査

各年齢群及び全体で、ベースラインから Week 104 までの期間において、血液学的パラメータ（ヘマトクリット、ヘモグロビン、白血球数、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積、血小板数、赤血球数、赤血球分布幅）に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

一部の血液学的パラメータ（ヘマトクリット、ヘモグロビン、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球容積、赤血球分布幅）においては、ベースラインから臨床的に意義のある変動が散発的に認められたが、一貫した傾向は認められなかった（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.3.2.3 及び Listing 16.2.8.9 参照）。また、Week 56 又は Week 104 のいずれの時点においても、白血球、血小板及び赤血球に臨床的に意義のある異常が認められた被験者はいなかった（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.3.2.2 参照）。

HoFH 成人被験者を対象とした試験の併合における、血液学的検査については、初回申請時 CTD M2.7.4 の 3.1.1 項を参照のこと。

3.2　血液生化学検査

アルブミン、二酸化炭素、クロール、クレアチニン、グルコース、カリウム、総たん白、ナトリウム又は血清リパーゼに関して、臨床的に意義のある値は報告されなかった。アルカリホスファターゼ、カルシウム、BUN については臨床的に意義のある値が報告されたが、症例数は少なく、重要な所見ではなかったと考えられる。クレアチンキナーゼ及び CRP については臨床的に意義のある値が報告され、以下に要約する。

クレアチンキナーゼのベースラインからの変化率は経時的に顕著に増加したが、試験中に臨床的に意義のあるクレアチンキナーゼ異常値が認められた被験者はほとんどいなかった。いずれの年齢群においても、ベースライン時にクレアチンキナーゼ異常値が認められた被験者はいなかった。ベースライン後に臨床的に意義のあるクレアチンキナーゼ値が認められた被験者は、5～10 歳群で 4 例、11～17 歳群で 2 例であった（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 12.4.2.2 項参照）。ベースライン後に臨床的に意義のある値が認められた被験者全てに TEAE（計 6 件）が認められた。このうち、2 例（全体では 4.7%、いずれも 5～10 歳群）の被験者に認められた 2 件の事象は因果関係が

否定できないと判断された。いずれの事象も軽度で、1 日間投与を中断した 1 例を除き、本剤の用量を変更することなく回復した。

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

HoFH 成人被験者を対象とした試験の併合における血液生化学検査については、初回申請時 CTD M2.7.4 の 3.2.1 項を参照のこと。

3.3 肝機能検査

APH-19 試験において、AST 及び ALT のベースライン、Week 24、Week 56 及び Week 104 における臨床的意義を Table 18 に示す。

Table 18: 肝機能検査の臨床的意義－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 (%)
Alanine aminotransferase			
Baseline			
Total	20 (100.0)	23 (100.0)	43 (100.0)
Normal	15 (75.0)	21 (91.3)	36 (83.7)
Not clinically significant	4 (20.0)	2 (8.7)	6 (14.0)
Clinically significant	1 (5.0)	0	1 (2.3)
Missing	0	0	0
Efficacy Phase, Week 24			
Total	20 (100.0)	20 (100.0)	40 (100.0)
Normal	15 (75.0)	15 (75.0)	30 (75.0)
Not clinically significant	3 (15.0)	2 (10.0)	5 (12.5)
Clinically significant	2 (10.0)	3 (15.0)	5 (12.5)
Missing	0	0	0
Safety Phase, Week 56			
Total	20 (100.0)	20 (100.0)	40 (100.0)
Normal	17 (85.0)	14 (70.0)	31 (77.5)
Not clinically significant	1 (5.0)	3 (15.0)	4 (10.0)
Clinically significant	2 (10.0)	3 (15.0)	5 (12.5)
Missing	0	0	0
EoT, Week 104			
Total	20 (100.0)	19 (100.0)	39 (100.0)
Normal	15 (75.0)	15 (78.9)	30 (76.9)
Not clinically significant	4 (20.0)	4 (21.1)	8 (20.5)
Clinically significant	1 (11.8)	0	1 (2.6)

	5 TO 10 YEARS N=20 n (%)	11 TO 17 YEARS N=23 n (%)	OVERALL N=43 n (%)
Missing	0	0	0
Aspartate aminotransferase			
Baseline			
Total	20 (100.0)	23 (100.0)	43 (100.0)
Normal	18 (90.0)	20 (87.0)	38 (88.4)
Not clinically significant	2 (10.0)	3 (13.0)	5 (11.6)
Clinically significant	0	0	0
Missing	0	0	0
Efficacy Phase, Week 24			
Total	20 (100.0)	20 (100.0)	40 (100.0)
Normal	13 (65.0)	12 (60.0)	25 (62.5)
Not clinically significant	5 (25.0)	4 (20.0)	9 (22.5)
Clinically significant	2 (10.0)	4 (20.0)	6 (15.0)
Missing	0	0	0
Safety Phase, Week 56			
Total	20 (100.0)	19 (100.0)	39 (100.0)
Normal	12 (60.0)	14 (73.7)	26 (66.7)
Not clinically significant	6 (30.0)	3 (15.8)	9 (23.1)
Clinically significant	2 (10.0)	2 (10.5)	4 (10.3)
Missing	0	0	0
EoT, Week 104			
Total	17 (100.0)	10 (100.0)	27 (100.0)
Normal	12 (70.6)	3 (30.0)	15 (55.6)
Not clinically significant	3 (17.6)	4 (10.0)	7 (25.9)
Clinically significant	2 (11.8)	3 (30.0)	5 (18.5)
Missing	1	10	11

Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.3.3.2

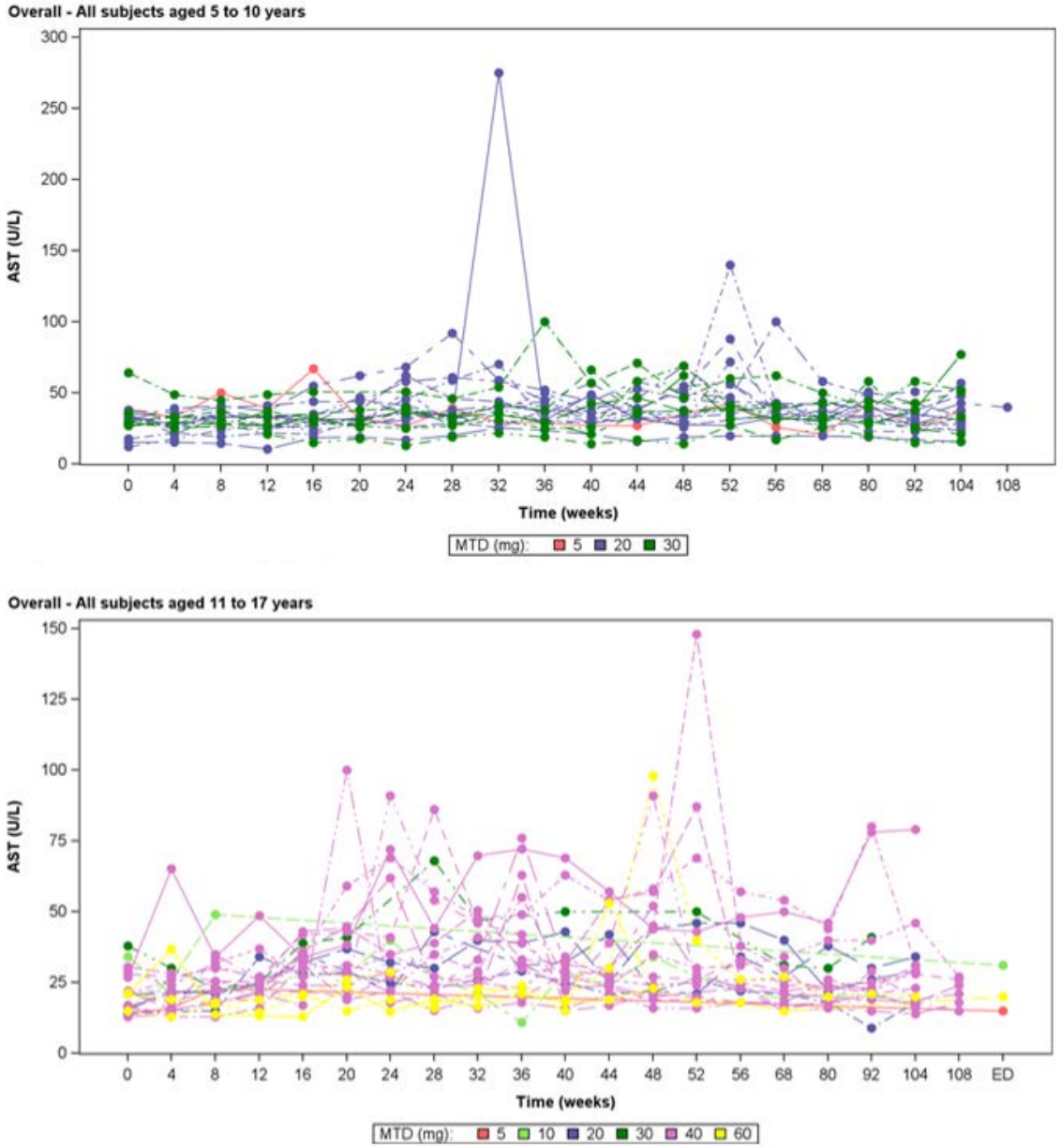
肝毒性レベル 2 以上の閾値（AST 又は ALT が基準値上限の 3.0 倍超）を超えるトランスアミナーゼ値を示した被験者は合計 7 例であった。これらのトランスアミナーゼ値と治験薬の投与変更については、被験者ごとに M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 51 に要約されている。ALT の基準値上限の 3 倍を超える増加は、5～10 歳群で 3 例（15.0%）（うち 1 例は基準値上限の 5 倍超）、11～17 歳群で 3 例（13.0%）に報告された。ALT の基準値上限の 5 倍を超える増加は、5～10 歳群で 1 例（5.0%）、11～17 歳群で 1 例（4.3%）に報告された。AST の基準値上限の 3 倍を超える増加は、5～10 歳群で 2 例（10.0%）、11～17 歳群で 1 例（4.3%）に報告された。

ALT 異常値（基準値上限の 3 倍超）発現までの平均投与期間（SD）は、11～17 歳群で 389.3 日（266.16 日）であり、平均持続期間（SD）も 63.3 日（48.0 日）と、5～10 歳群と比較して長かった（異常発現までの平均投与期間：294.0 日［98.99 日］、平均持続期間：24.5 日［6.36 日］）（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.3.3.6 参照）。同様に、AST 異常値（基準値上限の 3 倍超）発

現までの投与期間は、11～17 歳群（1 例）で 367.0 日、持続期間も 36.0 日であり、5～10 歳群では異常発現までの平均投与期間は 294.0 日（98.99 日）、平均持続期間は 20.0 日（12.73 日）であった。

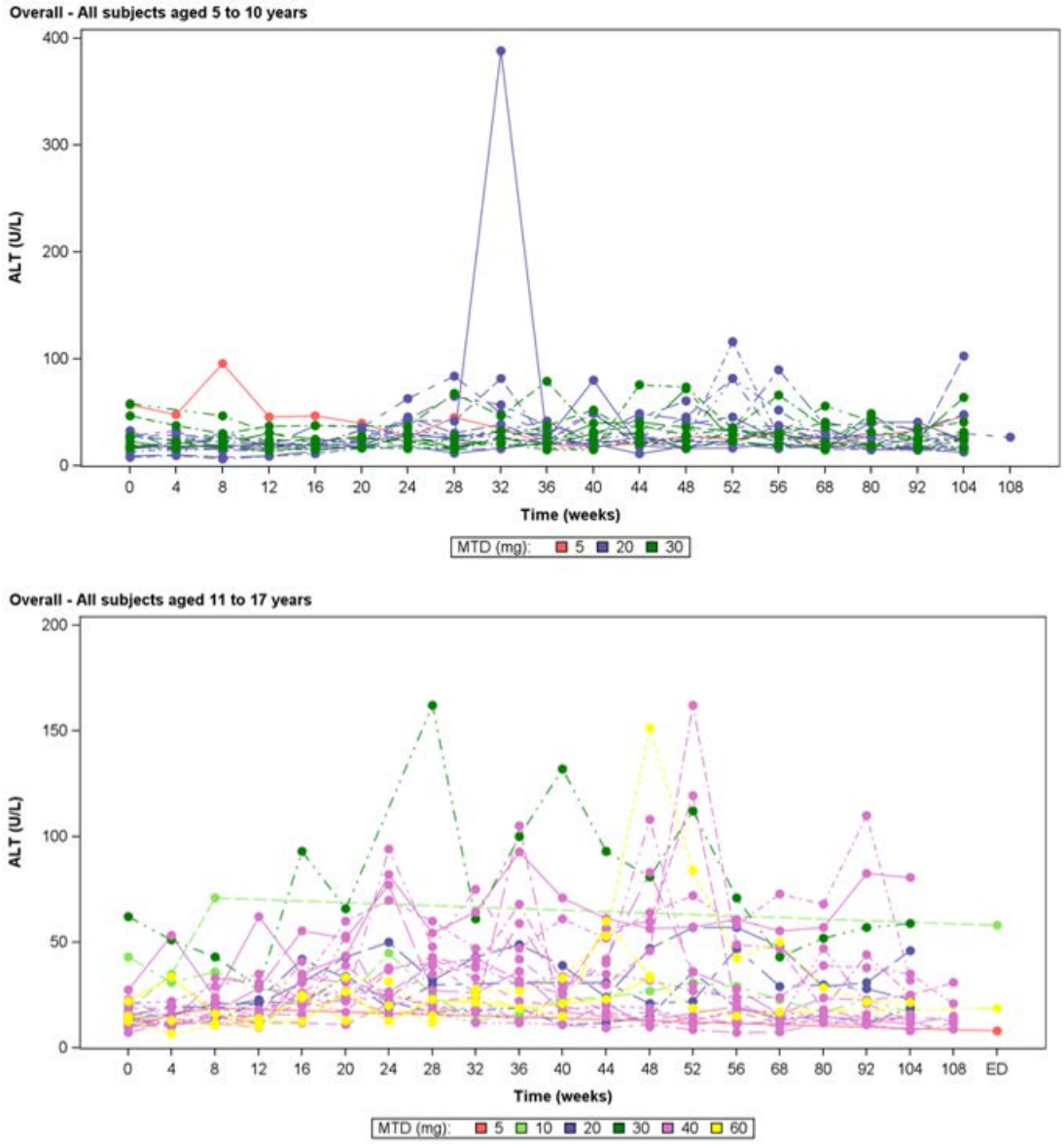
年齢群及び MTD 別の AST 及び ALT の経時的推移を、それぞれ Figure 1 及び Figure 2 に示す。投与中断／減量に至った臨床的に意義のある ALT 及び／又は AST 値を示した 3 例の個々の肝機能検査のプロファイルは、M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 12.4.2.2.2 項を参照のこと。

Figure 1:　被験者ごとの MTD 別の AST の経時的推移－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 15

Figure 2:　被験者ごとの MTD 別の ALT の経時的推移－APH-19 試験（安全性解析対象集団）

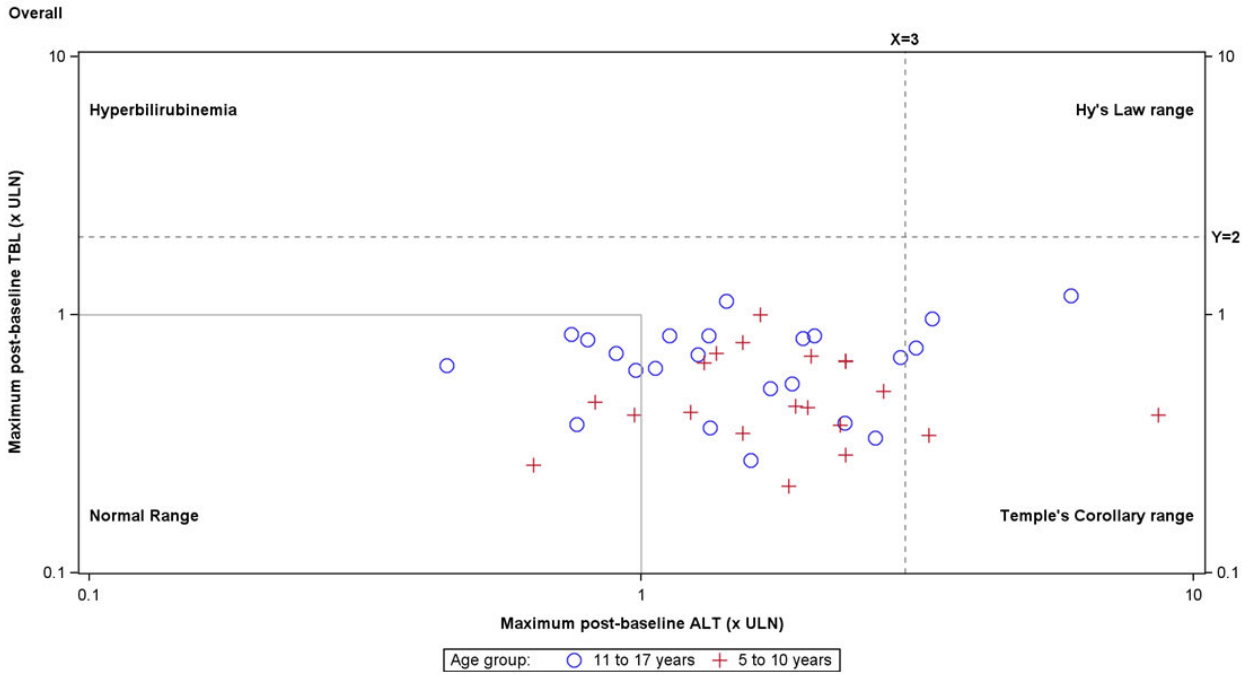


Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Figure 14

いずれの年齢群においても、肝機能検査結果が Hy's Law に該当する被験者はいなかった。ベースライン後の ALT の最大値と総ビリルビン及び AST の最大値と総ビリルビンの eDISH プロットをそれぞれ Figure 3 及び Figure 4 に示す。

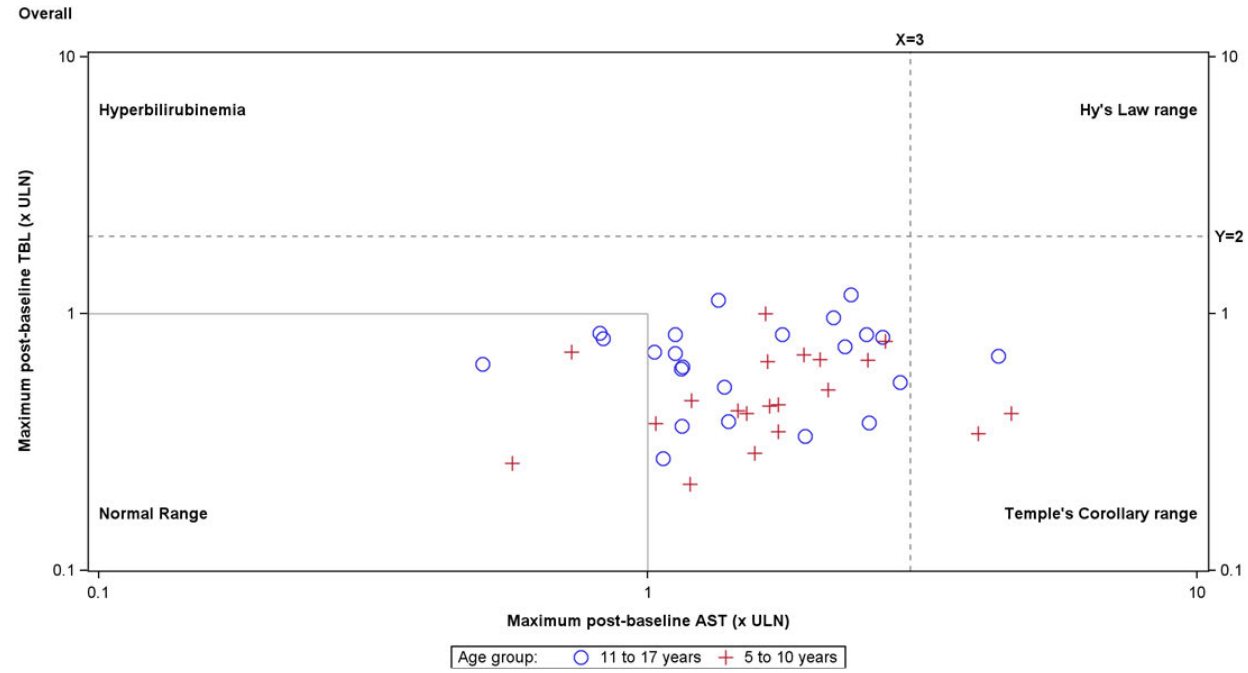
ベースライン、Week 24、Week 56 及び Week 104 における肝機能検査の結果の平均値を Table 19 に示す。

Figure 3:　ベースライン後の ALT の最大値と総ビリルビンの最大値の eDISH プロットーAPH-19 試験（安全性解析対象集団）



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

Figure 4:　ベースライン後の AST の最大値と総ビリルビンの最大値の eDISH プロットーAPH-19 試験（安全性解析対象集団）



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

Table 19:　Week 24、Week 56 及び Week 104 における肝機能検査値の実測値及びベースラインからの変化量－APH-19 試験（安全性解析対象集団）

Age Group	5 to 10 Years (N=20)				11 to 17 Years (N=23)			
Variable / Time Point	Observed Value at Time Point		Observed Change		Observed Value at Time Point		Observed Change	
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Alanine aminotransferase (U/L)								
Baseline	20	25.12 (14.081)			23	18.70 (11.993)		
Efficacy Phase, Week 24	20	31.02 (11.950)	20	5.90 (20.533)	20	37.55 (24.495)	20	20.55 (24.651)
Safety Phase, Week 56	20	33.26 (17.755)	20	8.14 (20.388)	20	31.33 (19.305)	20	12.34 (16.469)
EOT, Week 104	20	32.09 (21.031)	20	6.97 (24.023)	19	25.32 (18.727)	19	6.12 (16.325)
Aspartate aminotransferase (U/L)								
Baseline	20	31.01 (10.522)			23	21.17 (6.912)		
Efficacy Phase, Week 24	20	38.59 (14.276)	20	7.58 (15.030)	20	36.60 (20.720)	20	15.65 (20.363)
Safety Phase, Week 56	20	39.10 (17.171)	20	8.10 (16.048)	19	29.00 (11.205)	19	8.07 (12.047)
EOT, Week 104	20	37.20 (15.344)	20	6.20 (14.295)	18	27.17 (15.302)	18	6.24 (14.043)
Total bilirubin (µmol/L)								
Baseline	20	5.944 (2.1174)			23	8.282 (3.7661)		
Efficacy Phase, Week 24	20	6.040 (2.3476)	20	0.095 (2.6882)	20	9.428 (4.3872)	20	1.050 (3.1308)
Safety Phase, Week 56	20	5.881 (2.2248)	20	-0.064 (2.3456)	19	8.70 (3.8163)	19	0.879 (3.6808)
EOT, Week 104	20	6.377 (2.7976)	20	0.432 (2.6485)	19	8.774 (2.9428)	19	0.517 (3.9844)
Alkaline phosphatase (U/L)								
Baseline	20	230.20 (43.906)			23	135.13 (66.415)		
Efficacy Phase, Week 24	20	209.20 (52.289)	20	-21.00 (52.128)	20	118.50 (62.863)	20	-26.80 (36.618)
Safety Phase, Week 56	20	226.65 (50.568)	20	-3.55 (52.561)	20	120.30 (80.243)	20	-25.30 (46.930)
EOT, Week 104	20	270.90 (62.317)	20	40.70 (59.927)	17	117.06 (65.699)	17	-36.18 (48.011)
Lipid accumulation (%), NMR								
Baseline	2	3.435 (0.7283)			17	3.718 (2.1896)		
Efficacy Phase, Week 24	2	11.055 (11.5329)	1	-0.020 (NA)	15	8.765 (5.4235)	15	5.515 (4.8214)
Safety Phase, Week 56	1	16.260 (NA)	0	-	13	8.095 (5.0872)	15	4.092 (4.5038)
EOT, Week 104	4	9.218 (6.4554)	2	1.855 (2.5244)	13	8.172 (4.9446)	13	5.255 (4.4383)

Abbreviations:EoT=end of treatment; N=number of subjects in the analysis set.
Baseline is defined as the last non-missing value prior to the subject receiving study treatment in the Efficacy Phase (Visit 4).
At each time point, only subjects with a value at both Baseline and that time point are included in the change from Baseline column.
Note: The reference ranges differ by age, sex, and site and are therefore not provided.
Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.3.3.1, Table 14.3.8.3.1

ALT 及び AST は、有効性評価期、安全性評価期及び EOT 時のいずれにおいても、ベースラインからの上昇（平均値）が認められた。5～10 歳群では、経時的な ALT 及び AST の上昇は類似していた。一方、11～17 歳群では、ALT 及び AST の上昇は Week 24 でピークに達し、その後安全性評価期及び EOT 時にかけて減少した。上昇が認められた被験者はいたものの、肝脂肪率の増加との相関は弱いと考えられる（3.4 項参照）。

また、いずれの年齢群においても、試験期間中に臨床的に意義のある総ビリルビンの異常値を示した被験者はいなかった。総ビリルビンのベースラインからの変化量（平均値）は、いずれの年齢群にも経時的な変動がみられたが、11～17 歳群では 5～10 歳群と比較して、Week 24 で顕著な上昇（1.05 µmol/L）が認められた。しかし、AST 及び ALT のベースラインからの上昇（平均値）は、総ビリルビンの変化量（平均値）とは一致しない傾向がみられた。

アルカリホスファターゼについては、11～17 歳群では、多数の評価時点においてベースラインからの減少（平均値）が認められ、Week 4 では-4.36 U/L、Week 104 では-36.18 U/L の減少が認められた。一方、5～10 歳群では、アルカリホスファターゼのベースラインからの平均変化量は経時的にばらつきを示し、Week 4～8 では増加（4.78～8.11 U/L）、Week 12～32 では減少（-1.90～-21.0 U/L）、Week 68～104 では増加（16.35～40.70 U/L）が認められた。

GGT 及びアルブミンについては、いずれの年齢群にも試験期間中に顕著な変化は認められず、GGT 値はベースラインから Week 104 まで安定したレベルを維持した。

脂質蓄積／肝脂肪量に関する評価は、3.4 項にて述べる。

なお、HoFH 成人被験者を対象とした試験の併合における肝機能検査については、初回申請時 CTD M2.7.4 の 3.3.1 項を参照のこと。

3.4 肝脂肪量

本剤の作用機序と一致して、NMRS 又は超音波検査により肝臓のトリグリセリド増加が認められた。一部の被験者では、本剤の投与継続に伴い肝臓のトリグリセリドが自然経過で低下したが、大多数の被験者では上昇したレベルが投与期間中持続した。本剤の投与を中止した被験者では、肝脂肪の蓄積は速やかに改善した。

APH-19 試験において、禁忌又は実施困難な場合を除き、全ての被験者が NMR を受けること規定されていたが、肝脂肪評価に NMR が用いられたのは主に 11～17 歳群であり（23 例中 17 例）、5～10 歳群では 20 例中 2 例のみであった。一方、超音波検査は 5～10 歳群では 20 例中 17 例、11～17 歳群では 23 例中 2 例で実施された。したがって、肝臓における脂質蓄積の評価は、低年齢小児被験者では主に超音波検査、高年齢小児被験者では主に NMR 結果を用いて実施した。実施及び読影が各治験実施施設で行われた超音波検査については、半定量的なカテゴリー分類（肝脂肪含量が 10%未満、10%～20%、20%超）により評価した。一方、NMR は各施設で撮像されたが、中央判定で読影されたため、標準化された定量的評価及び比較が可能であった。また、1 施設において、ベースラインから Week 56 までの期間に取得された多数の画像が「グローバルスワッピング（脂肪と水のボクセル値が入れ替わるアーチファクト）」の影響により評価不能であった。当該施設の NMR スキャナーはその後交換された。新しいスキャナーの影響を評価するため、当該施設を除外した追加の感度解析（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.3.8.1.2 参照）を実施した結果は、主要解析結果と同様であった。

脂肪蓄積の平均値は、超音波検査がカテゴリカル変数であるため、NMR を受けた被験者のみを対象として Table 19 に要約した。ベースライン時における NMR の評価可能なデータを有する被験者（19 例）の肝脂肪量の平均値（SD）は 3.69（2.07）%であった。Week 24 では 9.03（5.88）%、Week 56 では 8.68（5.35）%、Week 104 では 8.39（5.11）%と推移し、Week 24 以降は安定した推移を示した。また、本剤投与中止後である Week 108 の追跡調査の診察における 7 例の限られたデータより、肝脂肪量の平均値（SD）は 3.42（1.15）%に低下し、ベースラインと同程度となったことから、本剤投与中止後の肝脂肪蓄積は可逆的であることが示唆された。なお、試験終了後に市販されている本剤への移行又は EAP へ参加し、本剤投与を継続した被験者が多数であったため、Week 108 のデータは 7 例に限定されている。これらの結果は、成人被験者を対象とした海外第 3 相試験（UP1002/AEGR-733-005 試験）における所見と一致しており、同試験では Week 26 における肝脂肪の平均値は 8.6%であった。ただし、ベースライン時の肝脂肪量の平均値は、本試験の小児被験者（3.69%）と比較して成人被験者では低値（1.0%）であった点に留意する必要がある。

肝脂肪率の要約を年齢群及び評価法別に Table 20 に示す。

Table 20: 肝脂肪率－APH-19 試験（安全性解析対象集団）

		NMR SCAN		ULTRASOUND SCAN	
VISIT	RESULT	5 TO 10 YEARS	11 TO 17 YEARS	5 TO 10 YEARS	11 TO 17 YEARS
Baseline	Total	2 (100.0)	17 (100.0)	17 (100.0)	2 (100.0)
	≤10% liver fat	2 (100.0)	16 (94.1)	17 (100.0)	2 (100.0)
	>10% and ≤20% liver fat	0	1 (5.9)	0	0
	>20% liver fat	0	0	0	0
Efficacy Phase, Week 24	Total	4 (100.0)	19 (100.0)	15 (100.0)	2 (100.0)
	≤10% liver fat	1 (25.0)	12 (63.2)	15 (100.0)	2 (100.0)
	>10% and ≤20% liver fat	1 (25.0)	2 (10.5)	0	0
	>20% liver fat	0	1 (5.3)	0	0
	No result [a]	2 (50.0)	4 (21.1)	0	0
Safety Phase, Week 56	Total	3 (100.0)	18 (100.0)	16 (100.0)	2 (100.0)
	≤10% liver fat	0	9 (50.0)	15 (93.8)	2 (100.0)
	>10% and ≤20% liver fat	1 (33.3)	4 (22.2)	1 (6.3)	0
	>20% liver fat	0	0	0	0
	No result [a]	2 (66.7)	5 (27.8)	0	0
EoT, Week 104	Total	4 (100.0)	15 (100.0)	15 (100.0)	1 (100.0)
	≤10% liver fat	3 (75.0)	11 (73.3)	15 (100.0)	0
	>10% and ≤20% liver fat	1 (25.0)	4 (26.7)	0	1 (100.0)
	>20% liver fat	0	0	0	0

Baseline Total = number of subjects within each scan type and age group with a scan date on or within 21 days from start of treatment date.
Post-baseline Total = number of subjects with scan date within each scan type and age group.

n = the number of subjects meeting the criterion. (%) = [(n/Total)*100].
[*] One subject ([redacted]) switched modality of scan type between Baseline and Week 24 (Baseline = ultrasound; Week 24 = NMR).
[a] Most scans with no valid result were done at Site 12, where a large number of scans could not be evaluated due to 'Global Swapping' from Baseline up to and including Week 56; thereafter the NMR scanner at the site was replaced.
Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.3.8.1.1

両年齢群の被験者の大半は、全ての評価時点において肝脂肪量が 10%以下であった。11～17 歳群の 1 例のみが Week 24 において肝脂肪量が 20%超まで増加し、同年齢群の 2 例及び 5～10 歳群の 1 例において、試験期間中に肝脂肪量が 18%又は 19%に達した。肝脂肪量の顕著な増加（NMR による評価で 18%以上又は超音波検査による評価で 10%～20%）及び ALT 又は AST の上昇が認められた 7 例の被験者ごとの肝機能のプロファイルは、M5.3.5.2-1 APH-19 治験総括報告書 12.4.2.2.2 項を参照のこと。

ALT／AST の上昇及び肝脂肪量の増加が認められた被験者はいたものの、11～17 歳群の NMR 結果に基づく ALT 又は AST と肝脂肪率の相関は弱いと考えられる（M5.3.5.2-1 APH-19 治験総括報告書 Figure 14.3.8.6 及び Figure14.3.8.7 参照）。ピアソンの相関係数は ALT に対しては 0.30（95% CI：0.05, 0.52）、AST に対しては 0.18（95% CI：-0.09, 0.42）であった。同様に、5～10 歳群の超音波画像検査結果に基づく ALT 及び AST と肝脂肪率との相関は弱い傾向が示された。なお、超音波検査の結果は連続変数ではなくカテゴリー分類（肝脂肪含量が 10%未満、10%～20%、20%超）であるため、スピアマンの順位相関係数が用いられた。相関係数は ALT 及び AST いずれも 0.19（95% CI：-0.06, 0.42）であった。

全体として、成人における肝安全性に関する公表されたエビデンスと一致しており、トランスアミナーゼ値の無症候性上昇は、ビリルビン値の上昇を伴わず、Hy's Law に該当する被験者はいなかった。既知の脂肪肝基準に照らした肝脂肪量の増加は、成人では軽度から中等度（Larrey, 2023, *Liver Int*）、小児では、軽度（Jang, 2023, *Diagnostics*）であった。

なお、HoFH 成人被験者を対象とした試験の併合における肝脂肪量については、初回申請時 CTD M2.7.4 の 3.4.1 項を参照のこと。

3.5 肝障害バイオマーカー

臨床的に意義のあるベースライン後の値を示した全被験者 6 例で血中クレアチンホスホキナーゼ増加の TEAE が 6 件発現し、このうち 2 件（全体の 4.7%、いずれも 5～10 歳群）は、本剤との因果関係が否定できないと判断された。いずれの事象も軽度で、1 日間投与を中断した 1 例を除き、本剤の用量変更や投与中断することなく回復した。

なお、HoFH 成人被験者を対象とした試験の併合における肝障害バイオマーカーについては、初回申請時 CTD M2.7.4 の 3.5 項を参照のこと。

3.6 脂溶性ビタミン及び脂肪酸

本剤投与中に、一部の脂溶性栄養成分が減少した。

なお、APH-19 試験では、被験者は治験依頼者からビタミン E 約 400 IU（5～8 歳の被験者では 200 IU）、リノール酸約 200 mg、エイコサペンタエン酸約 110 mg、α-リノレン酸約 210 mg 及びドコサヘキサエン酸約 80 mg を 1 日あたり摂取するよう指導を受け、これらは被験者に支給された。

3.6.1　脂溶性ビタミン

脂溶性ビタミン

APH-19 試験における、脂溶性ビタミン（ビタミン A 及び 25-OH ビタミン D）、オステオカルシン及び非カルボキシル化オステオカルシンの実測値及び変化量を Table 21 に示す。

脂溶性ビタミン A 及び 25-OH ビタミン D の平均値は、試験期間を通して概ね増加傾向を示した。一方、オステオカルシン、非カルボキシル化オステオカルシン及び非カルボキシル化オステオカルシン／総オステオカルシンの比の平均値は、よりばらつきが認められた。非カルボキシル化オステオカルシン／総オステオカルシンの比の平均値の変化量は、5～10 歳群では軽微であったが、11～17 歳群では非カルボキシル化オステオカルシンの変化量を反映していた。

ビタミン A、オステオカルシン、非カルボキシル化オステオカルシン及び非カルボキシル化／総オステオカルシンの比について、臨床的に意義のある異常値は報告されていない。

25-OH ビタミン D については、臨床的に意義のある値がベースライン時に 5 例、Week 24 で 2 例、Week 56 で 4 例、Week 80 で 1 例に認められ、11～17 歳群でより多く認められた。5～10 歳群では、ベースライン時に正常な 25-OH ビタミン D 値を示していた被験者のうち、ベースライン後に臨床的に意義のある異常値を示していた例はいなかったが、ベースライン時に臨床的に意義のない低値を示していた 1 例が Week 56 に臨床的に意義のある低値へ移行を示した。11～17 歳群では、ベースライン時に正常な 25-OH ビタミン D 値を示していた被験者のうち、Week 24 及び Week 56 でそれぞれ 1 例（5.0%）が臨床的に意義のある低値への移行を示した。また、ベースライン時に臨床的意義はない低値を示していた被験者のうち、Week 24、Week 56 及び Week 80 でそれぞれ 1 例（5.0%）が臨床的に意義のある低値への移行を示した。ベースライン時に臨床的に意義のある低値を示していた 1 例は、Week 56 においても同様の低値を示した。

ベースライン時に 25-OH ビタミン D 値の欠測、正常又は臨床的に意義のない低値を示していた 5 例は、ベースライン後に臨床的に意義のある異常値への移行を示した。このうち 2 例はビタミン D 欠乏症の既往歴を有し、3 例は TEAE を発現し、2 例はビタミン D の併用投与を受けた。これらの被験者のうち、ビタミン D 欠乏症の既往歴を有する 1 例を除く全例で、試験期間中に 25-OH ビタミン D 値が基準値範囲内へ回復した。

Table 21:　脂溶性ビタミンの実測値及び変化量－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		
VARIABLE TIME POINT	N	OBSERVED VALUE MEAN (SD)	CHANGE FROM BASELINE MEAN (SD)	N	OBSERVED VALUE MEAN (SD)	CHANGE FROM BASELINE MEAN (SD)	N	OBSERVED VALUE MEAN (SD)	CHANGE FROM BASELINE MEAN (SD)
Osteocalcin (ng/mL)									
Baseline	20	117.75 (38.284)		23	98.42 (63.606)		43	107.41 (53.641)	
Efficacy Phase, Week 24	20	93.99 (49.443)	-23.76 (34.035)	21	84.33 (56.167)	-20.56 (26.514)	41	89.04 (52.559)	-22.12 (30.073)
Safety Phase, Week 56	20	101.38 (33.471)	-16.38 (29.255)	20	92.24 (62.541)	-15.90 (46.476)	40	96.81 (49.727)	-16.14 (38.332)
EoT, Week 104	20	127.55 (49.101)	9.80 (39.806)	19	86.11 (58.933)	-25.45 (57.330)	39	107.36 (57.366)	-7.37 (51.650)
Uncarboxylated osteocalcin (ng/mL)									
Baseline	20	22.320 (18.5053)		23	32.757 (71.2787)		43	27.902 (53.3288)	
Efficacy Phase, Week 24	20	15.914 (14.8666)	-6.407 (21.7435)	21	25.930 (24.0842)	-9.255(74.6459)	41	21.044 (20.5111)	-7.866 (54.8876)
Safety Phase, Week 56	20	37.495 (58.3838)	15.175 (58.9983)	20[a]	27.190 (34.1137)	-9.436(74.5730)	40	32.342 (47.4850)	2.870 (67.5303)
Week 104	20	37.507 (42.6838)	15.187 (43.2717)	20	35.975 (29.7520)	-1.583(83.5975)	39	36.760 (36.4808)	7.017 (65.7168)
Uncarboxylated osteocalcin to total osteocalcin ratio									
Baseline	20	0.208 (0.1785)		20	0.366 (0.5603)		40	0.287(0.4182)	
Efficacy Phase, Week 24	18	0.183 (0.1144)	-0.036 (0.2062)	20	0.313 (0.2321)	-0.069(0.6213)	38	0.251 (0.1948)	-0.053 (0.4565)
Safety Phase, Week 56	19	0.275 (0.1596)	0.063 (0.1881)	18[a]	0.314 (0.2250)	-0.118 (0.6408)	37	0.294 (0.1924)	-0.017 (0.4493)
Week 104	18	0.208 (0.1493)	-0.011 (0.1701)	17	0.371 (0.1939)	-0.042 (0.6480)	35	0.287 (0.1888)	-0.025 (0.4384)
Vitamin A (mg/L)									
Baseline	20	0.305 (0.1108)		23	0.347 (0.1159)		43	0.327 (0.1142)	

	5 TO 10 YEARS N=20			11 TO 17 YEARS N=23			OVERALL N=43		
VARIABLE TIME POINT	N	OBSERVED VALUE MEAN (SD)	CHANGE FROM BASELINE MEAN (SD)	N	OBSERVED VALUE MEAN (SD)	CHANGE FROM BASELINE MEAN (SD)	N	OBSERVED VALUE MEAN (SD)	CHANGE FROM BASELINE MEAN (SD)
Efficacy Phase, Week 24	20	0.381 (0.1998)	0.076 (0.1467)	21	0.456 (0.1579)	0.110 (0.1306)	41	0.419 (0.1814)	0.094 (0.1380)
Safety Phase, Week 56	20	0.405 (0.1233)	0.101 (0.1263)	20	0.435 (0.1482)	0.087 (0.1170)	40	0.420 (0.1354)	0.094 (0.1204)
Week 104	20	0.329 (0.0999)	0.024 (0.0978)	19	0.342 (0.1061)	-0.002 (0.1257)	39	0.335 (0.1018)	0.011 (0.1115)
Vitamin D2 D3 25-OH (nmol/L)									
Baseline	20	36.09 (32.589)		23	36.54 (26.265)		43	36.33 (29.015)	
Efficacy Phase, Week 24	20	60.92 (31.513)	24.83 (33.710)	21	54.61 (40.545)	18.71 (44.753)	41	57.69 (36.109)	21.70 (39.380)
Safety Phase, Week 56	20	53.66 (32.562)	17.57 (16.951)	20	61.51 (45.675)	24.62 (27.338)	40	57.59 (39.354)	21.09 (22.733)
Week 104	19	53.59 (24.054)	17.68 (27.954)	19	47.41 (31.661)	9.41 (21.837)	38	50.50 (27.910)	13.54 (25.094)

[a] n=15 for change from Baseline
Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.3.3.1

ビタミン E

ビタミン E は主に LDL-C を介して末梢組織へ輸送される。本剤の投与により LDL-C が低下するため、両年齢群においてビタミン E の平均値がベースラインから試験期間を通して低下することが予想されたため、本試験でビタミン E の栄養補助食品を被験者に支給した。ベースライン時のビタミン E の平均値は、小児基準値設定のためのカナダ臨床検査イニシアチブ（CALIPER）により設定されたカナダの健常小児コホートに基づく小児基準（Raizman, 2014, *Clin Biochem*）の基準値上限を超えていた。全体として、ビタミン E 値はベースラインから Week 104 にかけて低下したが、CALIPER の基準値範囲内であった。

両年齢群において、ビタミン E と TC の比、ビタミン E と総脂質の比、ビタミン E とトリグリセリドの比は、ベースラインから Week 24、Week 56 及び Week 104 にかけて低下した。試験期間を通して、ベースライン後にビタミン E の臨床的に意義のある異常値を示した被験者はおらず、いずれの時点においてもビタミン E と総脂質の比が 1.0 未満を示した被験者はいなかった。

試験期間中、ビタミン E 増加の TEAE が 2 例に発現したが、いずれも軽度であり、治験責任医師により本剤との因果関係は否定された。

なお、HoFH 成人被験者を対象とした試験の併合における脂溶性ビタミンについては、初回申請時 CTD M2.7.4 の 3.6.1 項を参照のこと。

3.6.2　必須脂肪酸

必須脂肪酸を評価した中央検査機関で小児の基準値範囲が設定されていなかったため、本試験中に必須脂肪酸値の臨床的意義は評価されなかった。その後、Mayo Clinic の小児必須脂肪酸の基準値範囲（単位：nmol/mL）が利用可能となり、必須脂肪酸の値の単位を mg/L から nmol/mL に換算することで比較が可能となったため、事後解析を実施した（M5.3.5.2-1 APH-19 治験総括報告書 Table 14.3.3.1_post 参照）。以下に、両データセットについて詳述する。

本試験における必須脂肪酸の実測値及びベースラインからの変化量の平均値は、Table 22 において原単位（mg/L）にて示す。ベースライン時において、アラキドン酸、ドコサヘキサエン酸、α-リノレン酸、リノール酸、エイコサペンタエン酸の平均値は、成人の基準値範囲を超えていた。本剤の作用機序に基づき、脂肪酸の低下が予測されていたため、低下を最小限に抑える目的で脂肪酸の栄養補助食品を被験者に支給した。Week 24 及び Week 56 におけるこれらの必須脂肪酸の平均値は、ベースラインより低下したが、成人のほぼ基準値範囲又は範囲内の値を維持した。Week 104 では、アラキドン酸の平均値は成人の基準値範囲を超えるレベルまで上昇した。ドコサヘキサエン酸の平均値はベースライン値を上回った。α-リノレン酸、リノール酸及びエイコサペンタエン酸の平均値は Week 56 以降に上昇したが、ベースラインの平均値は下回ったままであった。エイコサトリエン酸の平均値は、両年齢群においてベースライン時で成人値よりも低く、5～10 歳群では Week 56 及び Week 104 でベースラインと比較して更に低下した。11～17 歳群では、Week 56 でエイコサトリエン酸の平均値が上昇し、Week 104 では成人の基準値範囲内まで上昇した。

単位を Mayo Clinic の小児基準値範囲で使用されている nmol/mL に換算して行った事後解析の結果、α-リノレン酸の値は、11～17 歳群での基準値下限をわずかに下回った Week 24 を除き、試験期間を通して小児基準値範囲内であった。アラキドン酸及びドコサヘキサエン酸の値は、11～17 歳群の Week 24 を除き、基準値上限を上回っていたが、Week 24 では基準値範囲内であった。エイコサペンタエン酸の値は、ベースライン時点で基準値上限を上回っていたが、5～10 歳群の Week 24、

Week 80 及び Week 104 を除き、試験期間中は基準値範囲内であった。リノール酸の値はベースライン時点で基準値上限を上回っており、試験期間中も同様であったが、11～17 歳群の Week 24 では基準値範囲内であった。エイコサトリエン酸の値はベースライン時点で基準値下限を下回っており、試験期間中も同様であったが、11～17 歳群及び全体集団における Week 104 では正常化した。本解析では、いずれの必須脂肪酸も小児基準値範囲を下回ることはなく、ベースライン時に基準値下限を下回っていたエイコサトリエン酸は、試験終了時点で 11～17 歳群において基準値範囲に達したことが示された。

なお、HoFH 成人被験者を対象とした試験の併合における脂肪酸については、初回申請時 CTD M2.7.4 の 3.6.2 項を参照のこと。

Table 22:　Week 24、Week 56 及び Week 104 における必須脂肪酸のベースラインからの変化量－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		
VARIABLE TIME POINT		OBSERVED VALUE	CHANGE FROM BASELINE		OBSERVED VALUE	CHANGE FROM BASELINE		OBSERVED VALUE	CHANGE FROM BASELINE
	N	MEAN (SD)	MEAN (SD)	N	MEAN (SD)	MEAN (SD)	N	MEAN (SD)	MEAN (SD)
Arachidonic acid (mg/L) Normal Range[a]:20.0 to 400.0 mg/L									
Baseline	20	965.76 (349.943)		23	689.43 (298.349)		43	817.96 (348.529)	
Efficacy Phase, Week 24	20	421.33 (218.745)	-544.44 (424.423)	21	322.22 (154.050)	-393.80 (341.993)	41	370.56 (192.639)	-467.28 (387.111)
Safety Phase, Week 56	20	359.99 (184.877)	-605.78 (321.161)	20	329.73 (128.267)	-380.33 (261.721)	40	344.86 (157.803)	-493.05 (310.891)
EoT, Week 104	20	467.76 (197.164)	-498.00 (424.910)	19	405.34 (147.439)	-312.78 (344.001)	39	437.35 (175.309)	-407.76 (393.859)
Docosahexaenoic acid (mg/L) Normal Range[a]:25.0 to 80.0 mg/L									
Baseline	20	143.29 (48.742)		23	86.20 (38.566)		43	112.75 (51.807)	
Efficacy Phase, Week 24	20	86.05 (53.051)	-57.24 (56.583)	21	57.59 (37.934)	-31.89 (51.928)	41	71.47 (47.579)	-44.26 (55.078)
Safety Phase, Week 56	20	81.50 36.833	-61.79 51.786	20	57.41 23.682	-32.89 41.871	40	69.45 32.908	-47.34 48.732
EoT, Week 104	20	225.64 380.959	82.35 389.192	19	105.68 71.089	13.78 72.600	39	167.19 280.443	48.95 281.846
Eicosapentaenoic acid (mg/L) Normal Range[a]:3.0 to 36.0 mg/L									
Baseline	20	63.23 (28.944)		23	29.72 (15.225)		43	45.30 (28.042)	
Efficacy Phase, Week 24	20	31.43 (27.984)	-31.80 (31.695)	21	19.90 (21.145)	-11.32 (21.915)	41	25.53 (25.090)	-21.31 (28.717)
Safety Phase, Week 56	20	26.63 (19.088)	-36.60 (27.133)	20	16.02 (10.237)	-16.04 (17.787)	40	21.32 (16.044)	-26.32 (24.925)
EoT, Week 104	20	32.31 (33.374)	-30.92 (34.981)	19	25.44 (27.385)	-6.22 (32.120)	39	28.96 (30.402)	-18.88 (35.453)
Eicosatrienoic acid (mg/L) Normal Range[a]:2.0 to 10.0 mg/L									
Baseline	20	1.44 (0.753)		23	1.27 (0.630)		43	1.35 (0.686)	

	5 TO 10 YEARS N=20			11 TO 17 YEARS N=23			OVERALL N=43		
VARIABLE TIME POINT		OBSERVED VALUE	CHANGE FROM BASELINE		OBSERVED VALUE	CHANGE FROM BASELINE		OBSERVED VALUE	CHANGE FROM BASELINE
	N	MEAN (SD)	MEAN (SD)	N	MEAN (SD)	MEAN (SD)	N	MEAN (SD)	MEAN (SD)
Efficacy Phase, Week 24	20	1.06 (0.182)	-0.38 0.806)	21	1.00 (0.229)	-0.30 (0.687)	41	1.02 (0.207)	-0.34 (0.739)
Safety Phase, Week 56	20	1.16 (0.330)	-0.28 (0.790)	20	1.53 (0.893)	0.21 (1.107)	40	1.34 (0.691)	-0.04 (0.981)
EoT, Week 104	20	1.27 (0.731)	-0.17 (1.116)	19	4.98 (16.046)	3.69 (16.110)	39	3.08 (11.214)	1.71 (11.286)
Alpha linoleic acid (mg/L) Normal Range[a]:4.5 to 15.0 mg/L									
Baseline	20	25.06 (17.335)		23	16.90 (12.014)		43	20.69 (15.117)	
Efficacy Phase, Week 24	20	9.74 (7.617)	-15.33 (14.708)	21	10.31 (13.768)	-6.75 (9.592)	41	10.03 (11.064)	-10.93 (12.946)
Safety Phase, Week 56	20	11.61 (9.287)	-13.46 (18.270)	20	9.27 (6.808)	-8.22 (8.588)	40	10.44 (8.124)	-10.84 (14.338)
EoT, Week 104	20	13.81 (9.853)	-11.26 (18.020)	19	12.75 (9.688)	-3.11 (9.759)	39	13.29 (9.658)	-7.28 (14.984)
Linoleic acid (mg/L) Normal Range[a]:750.0 to 1300.0 mg/L									
Baseline	20	2418.38 (962.104)		23	1730.73 (622.895)		43	2050.56 (861.639)	
Efficacy Phase, Week 24	20	1100.95 (635.321)	-1317.43 (1062.391)	21	968.75 (659.472)	-789.06 (965.859)	41	1033.24 (643.158)	-1046.80 (1036.367)
Safety Phase, Week 56	20	1102.02 (675.249)	-1316.36 (1000.416)	20	1128.68 (664.867)	-642.22 (627.435)	40	1115.35 (661.569)	-979.29 (892.136)
EoT, Week 104	20	1768.15 (1184.700)	-650.23 (1342.874)	19	1480.31 (935.408)	-298.55 (911.849)	39	1627.92 (1066.522)	-478.90 (1152.051)

[a] Normal ranges are for adults as pediatric values not available.
EOT End of Trial
Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.3.3.1

3.7　空腹時脂質パネル

脂質パラメータ（LDL-C、non-HDL-C、TC、超低比重リポたん白質コレステロール［VLDL-C］、apo B、トリグリセリド及びリポたん白 a［Lp(a)］）は、APH-19 試験の有効性の評価項目として評価された（詳細は M2.7.3 2.1.3 項参照）。apo A1 及び HDL-C の実測値及びベースラインからの変化を Table 23 に示す。

apo A1 の平均値は、5～10 歳群において、ベースライン（91.9 mg/dL）から Week 24（87.8 mg/dL）及び Week 56（85.8 mg/dL）にかけて低下し、Week 104 にはベースラインレベル（91.8 mg/dL）まで回復した。11～17 歳群では、apo A1 の平均値はベースライン（97.8 mg/dL）から Week 24（83.0 mg/dL）にかけて低下し、Week 56（91.3 mg/dL）で上昇した後、Week 104（84.2 mg/dL）で再び低下した。

HDL-C の平均値は、5～10 歳群において、ベースライン（28.03 mg/dL）から Week 24（33.54 mg/dL）にかけて上昇し、Week 56（32.48 mg/dL）～Week 104（35.23 mg/dL）にかけて安定して推移した。11～17 歳群では、HDL-C の平均値はベースライン（34.29 mg/dL）から Week 24（33.82 mg/dL）、Week 56（35.63 mg/dL）及び Week 104（34.71 mg/dL）にかけて安定して推移した。

本試験期間中、5～10 歳群の 1 例、11～17 歳群の 5 例が、ベースライン以降に臨床的に意義のある apo A1 の異常値を示した。ベースライン後に臨床的に意義のある HDL-C 値の異常が認められた被験者は、5～10 歳群では 0 例、11～17 歳群では 6 例であった。臨床的に意義のある HDL-C 低値を示した被験者に対して、用量調節や投与中断は行われなかった。

Table 23:　Week 24、Week 56 及び Week 104 における空腹時脂質パネル安全性パラメータの実測値及びベースラインからの変化量－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		
Variable Time Point		**Observed Value**	**Change from Baseline**		**Observed Value**	**Change from Baseline**		**Observed Value**	**Change from Baseline**
	n	**Mean (SD)**	**Mean (SD)**	**n**	**Mean (SD)**	**Mean (SD)**	**n**	**Mean (SD)**	**Mean (SD)**
Apolipoprotein A1 (mg/dL) (reference range 108-225 mg/dL)									
Baseline	20	91.9 (19.65)		23	97.8 (16.29)		43	95.1 (17.96)	
Efficacy Phase, Week 24	20	87.8 (22.40)	-4.1 (17.41)	21	83.0 (24.31)	-15.8 (23.43)	41	85.4 (22.78)	-10.1 (21.30)
Safety Phase, Week 56	20	85.8 (20.29)	-6.1 (14.35)	20	91.3 (19.82)	-8.7 (13.40)	40	88.6 (19.99)	-7.4 (13.77)
EoT, Week 104	19	91.8 (19.79)	-1.0 (13.46)	19	84.2 (24.05)	-15.5 (23.08)	38	88.0 (22.07)	-8.3 (20.03)
HDL-C (mg/dL) (reference range ≥40 mg/dL)									
Baseline	20	28.032 (9.0708)		23	34.294 (7.9209)		43	31.382 (8.9484)	
Efficacy Phase, Week 24	20	33.542 (9.3150)	5.510 (7.0136)	21	33.823 (9.5485)	-0.773 (9.6003)	41	33.686 (9.3179)	2.292 (8.9196)
Safety Phase, Week 56	20	32.479 (9.0834)	4.446 (7.5606)	20	35.630 (9.4220)	0.406 (6.4875)	40	34.054 (9.2731)	2.426 (7.2484)
EoT, Week 104	17	35.231 (8.5979)	5.732 (8.8278)	17	34.708 (10.8094)	-0.500 (10.216)	34	34.969 (9.6210)	2.616 (9.9196)

Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 53, Table 14.3.3.1

3.8　尿検査

尿 pH のベースラインからの変化量について、臨床的に意義のある変化は認められなかった。尿中ビリルビン、色調、尿糖、ケトン体、白血球、潜血、たん白及び混濁については、ほとんどの被験者でベースライン及びベースライン後の時点において正常範囲内であった。尿検査に関するシフト解析は行わず、臨床的意義は考察しない。

3.9　腎機能

小児集団における全体的な腎機能の変化を示唆する腎機能パラメータ（クレアチニン、BUN、尿検査）に基づくシグナルは認められなかった。

3.10　ホルモン及び性ホルモン

3.10.1　ホルモン

小児を対象とした APH-19 試験期間中、臨床的に意義のある高値のホルモン値が認められた被験者は少数であった。11～17 歳群の 1 例において、Week 56 に臨床的に意義のある高 TSH 値が認められ、これは血中甲状腺刺激ホルモン増加の TEAE 及びその後に報告された甲状腺機能低下症の TEAE と一致していた。血中甲状腺刺激ホルモン増加の TEAE は、レボチロキシンの併用投与により消失したが、甲状腺機能低下症の TEAE は治験総括報告書作成時点では継続していた。これらの TEAE はいずれも軽度であり、本剤との因果関係は否定され、本剤の投与は用量を変更せずに継続した。

その他のホルモン値については、ベースライン後に臨床的に意義のある異常値は報告されなかった。

3.10.2　性ホルモン

APH-19 試験では、タナー分類が 2 以上と判定された被験者の性ホルモン値を Week 56 及び EOT／Week 104 に評価した。5～10 歳群では、ベースライン時にタナー分類が 2 以上と判定された被験者はいなかったが、Week 104 に 2 例の被験者がタナー分類 2 と判定された。11～17 歳群では、エストラジオールでの評価を 14 例に、テストステロンでの評価を 8 例に実施した。エストラジオールの中央値は、ベースラインの 159.43 pmol/L から Week 104 の 367.83 pmol/L まで、試験期間を通して継続的に上昇した。テストステロンの中央値は、ベースラインの 9.643 nmol/L から Week 56 の 18.236 nmol/L まで上昇し、Week 104 では 17.033 nmol/L と安定した推移を示した。試験期間中、エストラジオール及びテストステロンに臨床的に意義のある値は報告されなかった。エストラジオール及びテストステロンの上昇は、予想される発育の範囲内であった。

4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1 バイタルサイン及び身体的所見

収縮期及び拡張期の血圧、脈拍、呼吸数のバイタルサイン関連パラメータを詳細に検討した結果、本剤はこれらのパラメータに対して影響を及ぼさないことが示された。本剤の投与期間中、一部の被験者で体重減少が認められたが、これは厳格に低脂肪食が推奨されたこと、また、本剤の作用機序に関連して小腸経由の脂質吸収が低下したことに伴うものと考えられる。

HoFH 成人被験者を対象とした試験の併合におけるバイタルサイン及び身体的所見については、初回申請時 CTD M2.7.4 の 4.1.1 項を参照のこと。

4.1.1 バイタルサイン

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

4.1.2 身体所見

4.1.2.1 身体検査

APH-19 試験において報告された身体検査上の異常所見の大部分は、黄色腫及び角膜輪によるものであり、これらはいずれも高コレステロール血症の徴候である。その他の身体検査所見におけるベースラインからの変化は軽微であった。

4.1.2.1.1 黄色腫

黄色腫は探索的評価項目として評価し、M2.7.3 2.1.3.3.2 項に結果を記載した。

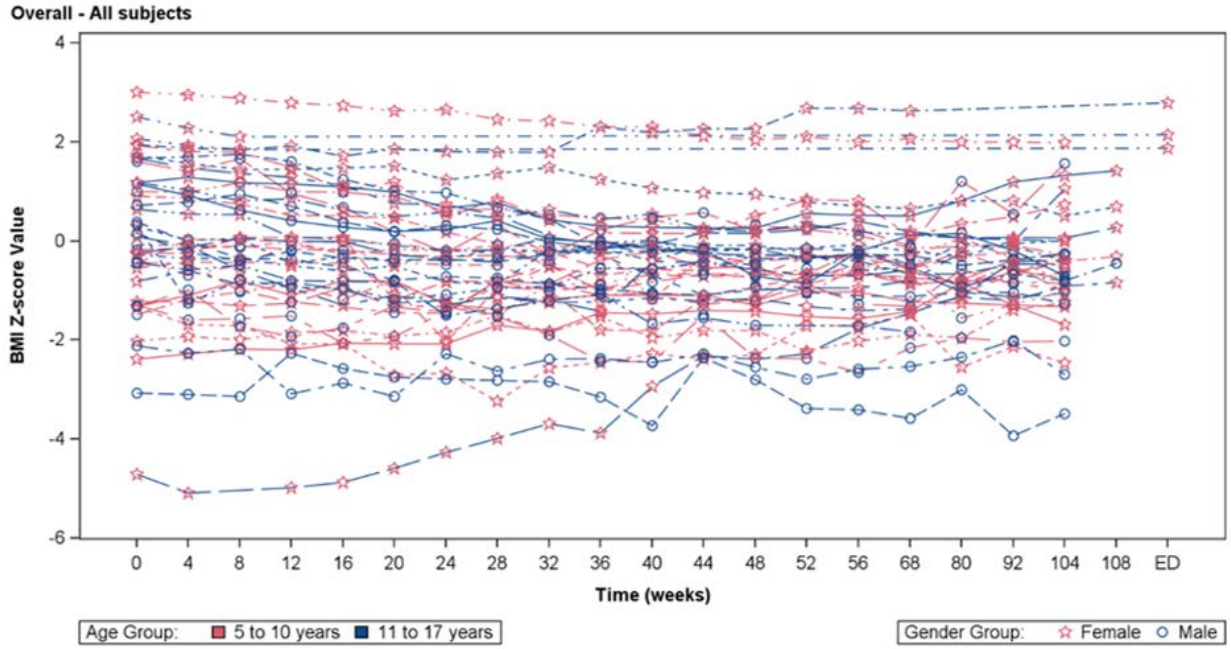
4.1.2.2 成長及び成熟

4.1.2.2.1 体重、体格指数及び身長

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

被験者ごとの年齢別 BMI z スコアを経時的に示したスパゲティプロットに示されるように（Figure 5）、大多数の被験者が試験期間中、年齢に応じた BMI を維持するか、正常範囲にシフトした。また、M5.3.5.2-1 APH-19 治験総括報告書 Figure 14.3.9.8 に示す被験者ごと Week 24、Week 56 及び Week 104 のウォーターフォールプロットはこの所見を更に裏付けるものであった。年齢別 BMI z スコアに基づき被験者を以下のカテゴリーに分類した：「低体重」（z スコア-2 未満）、「正常」（z スコア-2.0～1.0）、「過体重リスク」（z スコア 1.0～2.0）、「過体重」（z スコア 2.0～3.0）、「肥満」（z スコア 3.0 超）。「低体重」に分類された被験者は、年齢別 BMI z スコアが上昇し、「過体重リスク」に分類された被験者は、z スコア（1.0～2.0）が低下した。これらの変化は、いずれも臨床的に有益であると考えられる。

Figure 5:　年齢別 BMI z スコアの経時的推移－APH-19 試験（安全性解析対象集団）



ED Early discontinuation
Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Figure 26

ベースライン時に選択基準 3 により低体重と判定された被験者

成長及び体重減少のモニタリングは、選択基準 3（体重 15 kg 以上）を満たしつつ、5～19 歳の男児及び女児の WHO Growth Charts に基づき身長及び BMI が 10 パーセンタイル未満であった 8 例において、特に重要であった。これらのベースライン時に選択基準 3 の年齢に対して低体重であった 5～10 歳群の全例が、試験終了時までに体重の増加を示した。年齢別 BMI z スコアがベースライン及び Week 104 の両時点で「正常」と分類された被験者は 5 例であった。ベースライン時に「正常」と分類され、ベースライン以降に異常 BMI（「低体重」）へとシフトした被験者は 1 例であり、ベースライン時に「低体重」と分類され、ベースライン以降に「正常」へとシフトした被験者は 2 例であった。これらの結果は、多くの被験者で肯定的な成長パターンの変化が認められたことを示唆しており、ベースライン時に低体重であった 5～10 歳群の被験者では、体重増加に対する身長の改善も認められた。

10%以上の体重減少が認められた被験者

試験期間中、10 例の被験者において、いずれかの時点で 10%以上の体重減少が認められた。しかし、年齢に対して低体重であった被験者の多くが、年齢別 BMI z スコアを正常範囲内で維持したか、ベースラインから Week 104 にかけて改善したため、Week 104 で認められた体重減少は、臨床的に懸念に至るレベルではなかった。Week 104 までに体重が 10%以上減少した被験者の大半は、年齢別 BMI z スコアが 1 を超えており、過体重リスクの状態から 1 未満の正常へとシフトしたか、正常範囲の BMI を維持したため、これらの変化は臨床的に有益であったと考えられる。

身長

年齢群別の年齢別身長 z スコアの経時的推移をプロットした箱ひげ図については、M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Figure 27 及び Figure 28 を参照のこと。

4.1.2.2.2　骨の健康

骨の健康については、脂溶性ビタミンの測定により評価した（詳細は 3.6.1 項を参照）。

4.1.2.2.3　タナー分類

5～10 歳群では、Week 56 まで全被験者においてタナー分類は 1 であり、Week 104 では、18 例（90%）でタナー分類 1、2 例（10%）でタナー分類 2 であった。

11～17 歳群では、ベースライン時で大半の被験者がタナー分類 4 又は 5 であり、Week 104 では、14 例（73.7%）でタナー分類 5、4 例（21.1%）でタナー分類 4、1 例（5.3%）でタナー分類 3 であった。ベースライン、Week 24、Week 56 及び Week 104 のデータを Table 24 に示す。

タナー分類が 2 以上の被験者について評価した性ホルモン値は、3.10.2 項に示した。

Table 24:　ベースライン、Week 24, Week 56 及び Week 104 におけるタナー分類－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 (%)
Baseline			
Stage 1	20 (100.0)	2 (8.7)	22 (51.2)
Stage 2	0	0	0
Stage 3	0	3 (13.0)	3 (7.0)
Stage 4	0	6 (26.1)	6 (14.0)
Stage 5	0	12 (52.2)	12 (27.9)
Total	20 (100.0)	23 (100.0)	43 (100.0)
Week 24			
Stage 1	20 (100.0)	2 (10.0)	22 (55.0)
Stage 2	0	0	0
Stage 3	0	2 (10.0)	2 (5.0)
Stage 4	0	5 (25.0)	5 (12.5)
Stage 5	0	11 (55.0)	11 (27.5)
Total	20 (100.0)	20 (100.0)	40 (100.0)
Week 56			
Stage 1	20 (100.0)	1 (5.0)	21 (52.5)
Stage 2	0	1 (5.0)	1 (2.5)
Stage 3	0	0	0
Stage 4	0	4 (20.0)	4 (10.0)
Stage 5	0	14 (70.0)	14 (35.0)
Total	20 (100.0)	20 (100.0)	40 (100.0)
Week 104			
Stage 1	18 (90.0)	0	18 (46.2)
Stage 2	2 (10.0)	0	2 (5.1)
Stage 3	0	1 (5.3)	1 (2.6)
Stage 4	0	4 (21.1)	4 (10.3)
Stage 5	0	14 (73.7)	14 (35.9)
Total	20 (100.0)	19 (100.0)	39 (100.0)

Source: M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.3.9.1

性成熟の発達及び成長発達の経時的推移を示すスパゲティプロットは、それぞれ M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Figure 14.3.9.6 及び Figure 14.3.9.7 を参照のこと。

4.2　心電図

APH-19 試験で実施された心電図検査結果を判定した結果、本剤投与に関連する安全性シグナルは認められず、臨床的に意義のある異常心電図所見は報告されなかった。

臨床的に意義はないと判断された異常心電図所見は、ベースライン時で 43 例中 11 例（25.6%）、Week 24 で 28 例中 7 例（25.0%）、Week 56 で 40 例中 8 例（20.0%）、Week 80 で 38 例中 6 例（15.8%）、Week 104 で 39 例中 7 例（17.9%）に認められた。

異常心電図所見に関連する TEAE は、治験実施計画書に基づく検査手順により心電図異常が確認された 6 例で報告された。いずれの TEAE も治験責任医師により本剤との因果関係は否定され、本剤の投与は用量を変更せずに継続した。

ベースライン時に左心室肥大の所見が認められた 2 例は、それぞれ Week 24 及び Week 56 に正常化した。その他 5 例では、心電図検査結果の変化はベースライン時ですでに認められていた進行性 CVD を反映していると考えられ、特に 1 例では、大動脈硬化症の生命を脅かす重篤な有害事象が発現しており、その傾向が顕著であった（詳細は 2.1.3.1 項）。

全体として、心電図データは、HoFH 患者の疾患経過及び CVD の既往と整合していた。

HoFH 成人被験者を対象とした試験の併合における心電図については、初回申請時 CTD M2.7.4 の 4.2.2 項を参照のこと。

4.3　心エコー検査

APH-19 試験のベースラインにおいて、43 例中 16 例（37.2%）に動脈硬化性大動脈弁疾患、大動脈弁尖の肥厚、大動脈基部の肥厚、大動脈弁の血流加速又は乱流及び／又は弁逆流が認められており、これは、HoFH 患者における臨床的冠動脈硬化症又は大動脈弁疾患の有病率が中央値 12 歳で約 10%とする公表されたエビデンス（Tromp, 2022, *Lancet*）と比較して高かった。

ベースラインからの心エコー所見の悪化は、全体で 5 例（11.6%）に認められた。Week 24 までに 11～17 歳群の 1 例、Week 56 までに 5～10 歳群の 2 例及び 11～17 歳群の 3 例において悪化が認められた。さらなる悪化症例は Week 104 まで報告されなかった。全体として、心エコー所見は既知の疾患進行過程並びに心電図及び／又は身体検査所見と一致していた。

4.4　肺機能検査

HoFH 成人被験者を対象とした試験の併合及び APH-19 試験では、ベースラインから最終評価時点まで肺機能の検査結果に臨床的に重要な変化は認められなかった。HoFH 成人被験者を対象とした試験の併合及び小児 APH-19 試験において、肺機能検査値の低下に関連する TEAE の発現はなかった。

HoFH 成人被験者を対象とした試験の併合における肺機能検査については、初回申請時 CTD M2.7.4 の 4.3 項を参照のこと。

5　特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1　内因性要因

5.1.1　年齢別

5.1.1.1　年齢に基づく部分集団で集計した TEAE 及び AESI

APH-19 試験において年齢別（5～10 歳群及び 11～17 歳群）の TEAE 及び AESI は、嘔吐及び発熱の発現率が 5～10 歳群で高かった。これらは低年齢層では予測可能な事象である。

5.1.1.2　年齢に基づく部分集団で集計した肝機能検査

APH-19 試験において肝機能系の TEAE の発現率は、両年齢群間で同程度であった。

5.1.2　性別

5.1.2.1　性別に基づく部分集団で集計した TEAE 及び AESI

APH-19 試験において男性又は女性の部分集団で TEAE 及び AESI を解析した。全体として、TEAE の発現率は男性よりも女性で高かったが、部分集団間に意味のある差は認められなかった（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1.15 参照）。

5.1.3　人種別

外国人と日本人の成人 HoFH 患者で得られた安全性データの比較結果は、初回申請時 CTD M2.7.4 の 5.1.3 項を参照のこと。

5.1.4　体格指数別

BMI のカテゴリー別の成人 HoFH 患者で得られた安全性データの比較結果は、初回申請時 CTD M2.7.4 の 5.1.4 項を参照のこと。

5.2　外因性要因

小児を対象とした APH-19 試験では外因性要因別の集計は実施していない。成人を対象とした試験の併合集団において低脂肪食摂取の遵守状況に基づく部分集団別、喫煙習慣の有無別及びベースライン時のアフェレシス使用の有無別に集計した TEAE の結果については、初回申請時 CTD M2.7.4 の 5.2 項を参照のこと。

5.3　薬物相互作用

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に振りかけて投与（処置 A）又はすりつぶしたバナナに振りかけて投与（処置 B）、若しくは本剤 20 mg カプセル剤を単回経口投与（処置 C）したときの、本薬の相対バイオアベイラビリティを比較した AERG-733-032 試験における安全性を以下に示す。なお、解析の結果、処置 A 又は処置 B での本薬並びにその代謝物 M1 及び M3 のバイオアベイラビリティは、処置 C と同程度であった。

本試験では、32 例中 14 例（43.8%）に計 19 件の有害事象が報告された。各処置で認められた有害事象の発現件数は同程度であった。本剤投与後に比較的多く認められた TEAE は、嘔吐、鼻咽頭炎、発疹であり、発現例数は各 2 例であった。その他の TEAE は、いずれも 1 例のみに認められた。治験薬投与中止に至った TEAE 及び重篤な TEAE は認められなかった。19 件の TEAE のうち 6 件の事象が、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。これらの事象は、消化器系（腹痛、便秘、嘔吐）、頭痛、多尿、失神寸前の状態であった。血液学的検査及び血液生化学検査は、いずれの測定時点においても、処置 A、B 及び C での検査値に明らかな差は認められなかった。試験期間中、バイタルサイン及び心電図に臨床的に重要な変化は認められなかった。

本剤の薬物相互作用、他の薬剤の薬物動態に及ぼす影響及び本剤の薬物動態に及ぼす影響については、初回申請時 CTD M2.7.4 の 5.3 項を参照のこと。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

本剤の妊娠及び授乳時の使用については、初回申請時 CTD M2.7.4 の 5.4 項を参照のこと。

5.5 過量投与

故意又は過失に関わらず、本剤のヒトに対する過量投与の報告はない。過量投与が発生した場合の特別な処置法はない。げっ歯類動物にヒトでの最大推奨用量の 600 倍以上に相当する用量を単回投与した場合、本剤の忍容性は良好であった。臨床試験で被験者に投与された用量は 200 mg（単回投与）が最高であり、このとき有害事象は認められなかった。

5.6 薬物乱用

本剤の過度な服用による薬物乱用を惹起する可能性については、これまでに報告されていない。

5.7 離脱症状及び反跳現象

本剤を中止した場合の離脱症状及び反跳減少については、これまでに報告されていない。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する本剤の影響について検討した実績はない。

6　市販後データ

6.1　市販後データ

本剤に関する製造販売後データは、定期的安全性最新報告（PSUR）（M5.3.6-1 PSUR 第 14 版［2023 年 8 月 1 日～2024 年 7 月 31 日］）に示す。以下の重要なリスクのモニタリングについて PSUR に要約されている。

- 重要な特定されたリスク：
  - 肝障害（アミノトランスフェラーゼ上昇、脂肪肝）
  - 胃腸障害（悪心、下痢、体重減少、脂溶性ビタミンの吸収低下、必須脂肪酸の低下）
  - スタチンとの相互作用による横紋筋融解症（急性腎不全の有無を問わず）
- 重要な潜在的リスク
  - 肝線維症
  - 原発性肝腫瘍
  - 小腸腫瘍
  - 膵腫瘍
  - 予定外妊娠

申請者は、累積データのレビューに基づき、上記のリスクが現行の本剤の使用上の注意及びリスク管理計画によって適切に対応されており、成人で承認された効能・効果に対する本剤使用に関して、優れたベネフィットーリスクバランスが持続していると考える。

小児における使用経験は、2025 年 9 月時点では適応外使用であるが、継続的にモニタリングされており、毎年提出される PSUR の 16 項において、未確認情報に関連する安全性上の懸念の一部として要約されている。

PSUR 第 14 版のデータロックポイント時点（2024 年 7 月 31 日）で、臨床試験症例を除外し（LOWER レジストリ試験からの症例は含む）、本剤を疑義薬とする症例の 4,055 例が収載されており、このうち、156 例（3.8%）が 18 歳未満の患者である（Table 25）。重篤症例の割合は、成人、小児及び年齢不明の症例間で概ね同程度であった。

Table 25:　年齢群別及び重篤別の症例数（臨床試験症例を除く PSUR14 版のデータセット）

SERIOUSNESS	ADULT N (%)	PEDIATRIC N (%)	UNKNOWN N (%)	TOTAL N (%)
Nonserious	2494 (68.4)	121 (77.6)	204 (76.4)	2813 (69.4)
Serious	1150 (31.6)	35 (22.4)	63 (23.6)	1242 (30.6)
Total	3644	156	267	4055

N number of cases

小児患者 156 例中 120 例について、単なる年齢群ではなく実年齢が報告されており、年齢分布を Figure 6 に示す。

Figure 6:　報告年齢別の小児症例数（臨床試験症例を除く PSUR14 版のデータセット）

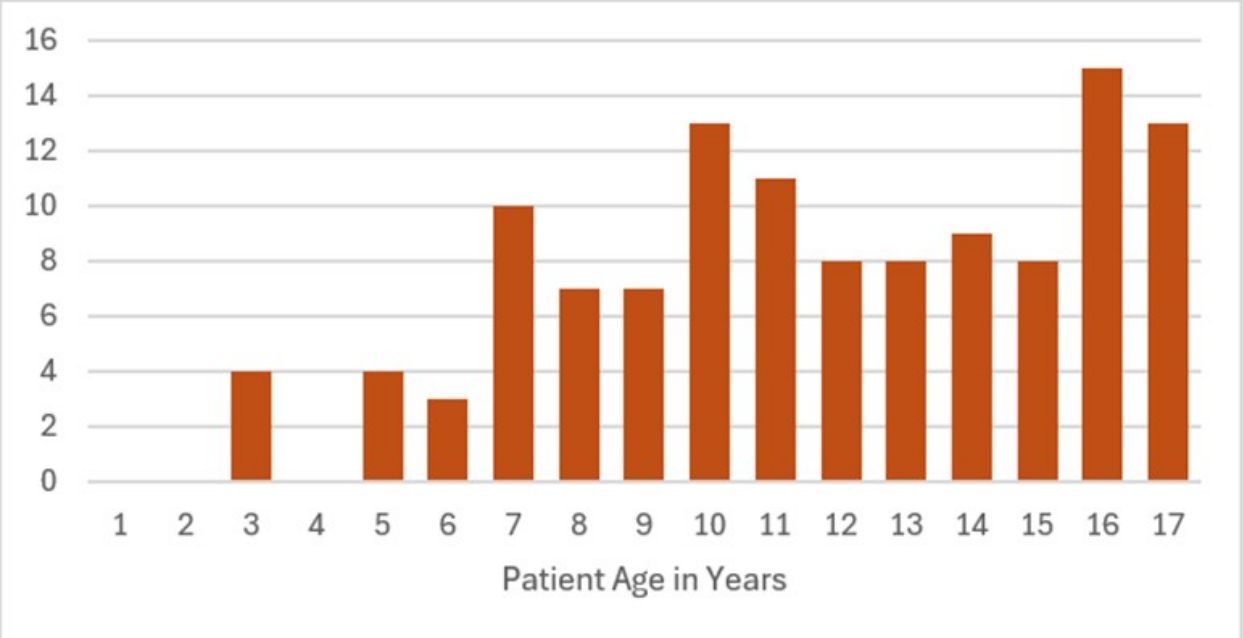
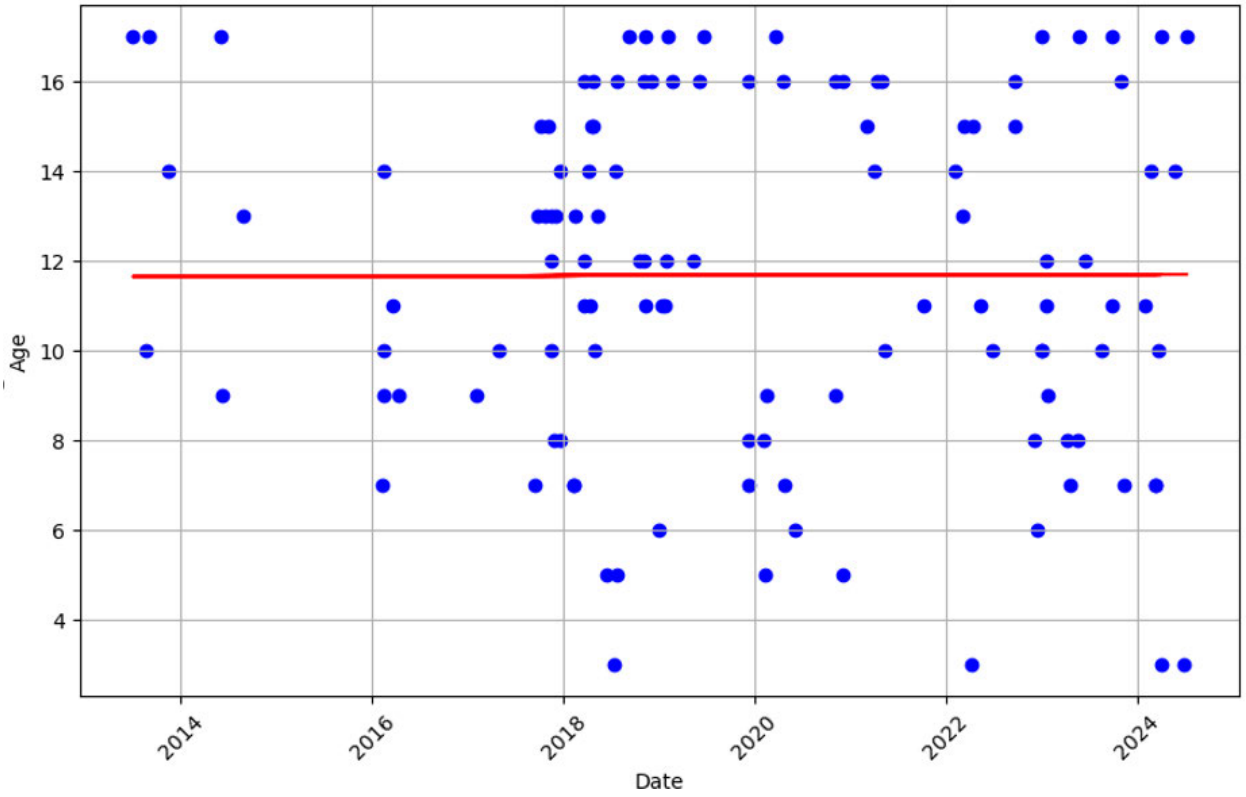


Figure 7 に示すとおり、小児症例の報告年齢には、報告の時期による明らかな傾向は認められない。

Figure 7:　小児患者年齢と初回受領日の関係（臨床試験症例を除く PSUR14 版のデータセット）



Red line = linear regression line showing average age over time

本剤の安全性プロファイルは、小児及び成人の患者間で概ね類似しており、発現頻度が 3%を超えた事象を Table 26 に示す。例外として、嘔吐は小児症例でやや高い発現頻度で報告された。これは APH-19 試験の結果とも一致しており、嘔吐は、5〜10 歳の低年齢群において、成人 HoFH 試験の併合（UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-012 試験）と比較して高頻度で報告された。一方で、治療中止及び治療中断は成人症例でより多く報告された。

Table 26:　PT 別及び年齢群別の症例数（臨床試験症例を除く PSUR14 版のデータセット）

PREFERRED TERM*	ADULT N (%)	PEDIATRIC N (%)	UNKNOWN N (%)	TOTAL N (%)
下痢	1077 (29.6)	39 (25.0)	52 (19.5)	1168 (28.8)
体重減少	700 (19.2)	9 (5.8)	32 (12.0)	741 (18.3)
悪心	523 (14.4)	17 (10.9)	15 (5.6)	554 (13.7)
治療中止	438 (12.0)	7 (4.5)	22 (8.2)	467 (11.5)
治療中断	349 (9.6)	10 (6.4)	20 (7.5)	379 (9.3)
製品投与の欠落の問題	307 (8.4)	15 (9.6)	16 (6.0)	338 (8.3)
上腹部痛	255 (7.0)	14 (9.0)	6 (2.2)	275 (6.8)
腹部不快感	231 (6.3)	6 (3.8)	9 (3.4)	246 (6.1)
嘔吐	213 (5.8)	18 (11.5)	2 (0.7)	233 (5.7)
鼓腸	206 (5.7)	2 (1.3)	2 (0.7)	210 (5.2)
疲労	190 (5.2)	1 (0.6)	7 (2.6)	198 (4.9)
腹痛	160 (4.4)	10 (6.4)	10 (3.7)	180 (4.4)
肝酵素上昇	158 (4.3)	5 (3.2)	16 (6.0)	179 (4.4)
胃腸障害	160 (4.4)	4 (2.6)	14 (5.2)	178 (4.4)
低比重リポ蛋白増加	144 (4.0)	15 (9.6)	13 (4.9)	172 (4.2)
血中コレステロール増加	154 (4.2)	4 (2.6)	7 (2.6)	165 (4.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	148 (4.1)	8 (5.1)	4 (1.5)	160 (3.9)
頭痛	142 (3.9)	5 (3.2)	1 (0.4)	148 (3.6)
便秘	141 (3.9)	3 (1.9)	2 (0.7)	146 (3.6)
肝機能検査値上昇	126 (3.5)	5 (3.2)	5 (1.9)	136 (3.4)
食事療法非遵守	108 (3.0)	17 (10.9)	8 (3.0)	133 (3.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	123 (3.4)	6 (3.8)	4 (1.5)	133 (3.3)
腹部膨満	122 (3.3)	2 (1.3)	2 (0.7)	126 (3.1)

N number of cases
*Preferred terms that refer solely to indication issues (e.g. 'Off label use') have been omitted.

重篤な有害事象を発現した小児症例 35 例中 22 例は、本剤との因果関係が「関連あり」又は「関連があるかもしれない」と判断された。これら 35 例に認められた重篤な有害事象に対する処置（減量、用量変更なし、等）を Table 27 に示す。12 例では用量変更は行われず、6 例では減量を行い、11 例では本剤投与が中止された。また、蜂巣炎を発現した 1 例については、本剤との因果関係は「関連があるかもしれない」と判断されていたにも関わらず、本剤の用量は増量された。

Table 27:　小児症例で報告された重篤な有害事象（臨床試験症例を除く PSUR14 版のデータセット）［治療薬の処置別］

ACTION TAKEN	CASE NUMBER	EVENT PREFERRED TERM
Dose Not Changed	[redacted]	トランスアミナーゼ上昇
		低比重リポ蛋白異常
		貧血、四肢痛
		トランスアミナーゼ上昇
		血中アルカリホスファターゼ増加
		細菌性扁桃炎
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
		虫垂炎、腹膜炎
		頚動脈硬化症、胸痛、呼吸困難、企図的製品使用の問題、適応外使用、洞性頻脈
		大動脈狭窄
		腎結石症
		デング熱
Dose Reduced		溺水、誤嚥性肺炎
		肝損傷
		肝機能検査値上昇
		肝酵素上昇、腹膜炎
		肝機能検査値上昇
		下痢、悪心
Drug Withdrawn		肝機能検査値上昇
		院内感染
		下痢、胃腸障害、悪心、嘔吐
		下痢、悪心、嘔吐
		腹痛
		肝機能検査値上昇
		下痢、発熱
		急性腎障害、脳死、心原性ショック、心肺停止、凝血異常、コンパートメント症候群、ＣＯＶＩＤ－１９、低酸素性虚血性脳症、虚血性肝炎、左室機能不全、多臓器機能不全症候群、心筋緻密化障害、末梢性虚血、血管確保合併症、心室細動
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、高トランスアミナーゼ血症
		免疫性血小板減少症
		肝酵素上昇、高トリグリセリド血症

ACTION TAKEN	CASE NUMBER	EVENT PREFERRED TERM
Dose Increased	[redacted]	蜂巣炎
		アーノルド・キアリ奇形、髄液貯留、頭痛、脊髄空洞症
		再発性膵炎
Unknown		誤用量投与、膵炎
		下痢、悪心、製品供給の問題
		医療機器関連感染、シュードモナス性敗血症

報告された安全性情報により、小児と成人の安全性プロファイルは概ね類似していることが示唆された。

6.2　本邦における小児の使用実績

本剤の使用実態下における長期投与時の安全性及び有効性の確認のため、HoFH 成人患者での承認取得に伴う市販直後調査の終了時（2017 年 7 月 1 日）から、使用成績調査を実施している。各症例の観察期間は 2 年以上最長 8 年と設定し、実施計画書で定められた調査項目について情報を収集している。ただし、観察期間が 1 年に満たない症例についても、得られた情報から可能な限り安全性について解析・評価の対象としている。本使用成績調査において 2025 年 9 月時点で調査票が回収された 18 歳未満の症例は 5 例であった。5 例の患者背景及び有害事象発現状況を以下に記載する。

年齢は[redacted]歳が 2 例、[redacted]歳、1[redacted]歳及び 1[redacted]歳が各 1 例であり、性別は男性が 3 例、女性が 3 例であった。1[redacted]歳の患者は抹消動脈疾患の既往歴・合併症及び軽度の肝機能障害を有していた。その他の患者は既往歴・合併症及び肝機能障害を有していなかった。

本剤の平均 1 日投与量は、[redacted]歳の患者で 2.82 mg、[redacted]歳の患者で 9.48 及び 9.65 mg、1[redacted]歳の患者で 27.32 mg、1[redacted]歳の患者で 13.37 mg であった。本剤の総投与期間は[redacted]歳の患者で 307 日、[redacted]歳の患者で 253 及び 309 日、1[redacted]歳の患者で 585 日、1[redacted]歳の患者で 697 日であった。いずれの患者も高コレステロール血症治療薬及びスタチンを併用していた。

有害事象は 3 例に 9 件認められ、このうち重篤な有害事象は 2 例に 3 件（大動脈弁狭窄、誤嚥性肺炎、溺水）であった。いずれの重篤な有害事象も本剤との因果関係はなかった。大動脈弁狭窄を発現した患者は 1[redacted]歳の男性で、発現日及び本剤の処置は不明、転帰は回復であった。誤嚥性肺炎及び溺水を発現した患者は 1[redacted]歳の男性で、本剤投与開始から 208 日目に発現し、本剤の処置はなく、発現から 4 日目に回復した。投与休薬に至った有害事象は 1 例に 1 件（低比重リポ蛋白増加［非重篤］）認められた。低比重リポ蛋白増加を発現した患者は[redacted]歳の女児で、本剤投与開始から 3 日目に発現し、症状の悪化により本剤投与を 309 日目に休薬したが、転帰は未回復であった。

本剤との因果関係が否定できない有害事象は 2 例に 3 件（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇）認められ、いずれも使用上の注意から予測可能な事象であった。

7　安全性のまとめ

本剤の安全性プロファイルは、異なる被験者集団間において一貫していたことから、HoFH 患者で得られた安全性データの頑健性が明らかとなった。本剤の安全性プロファイルは、基本的に、胃腸障害、一過性のアミノトランスフェラーゼ上昇及び肝脂肪率の増加を特徴としたが、これらは概ね用量依存的に発現し、本剤の減量又は投与中断により回復した。胃腸障害及び肝脂肪率の増加は、本剤の作用機序に基づけば予想されることである。すなわち、肝細胞では LDL 前駆体である VLDL（Boren, 1993, *Arterioscler Thromb*）、また、腸細胞ではカイロミクロンのアセンブリ過程で、本剤の投与によりトリグリセリドの apo B への輸送が阻害され、その結果これらのリポたん白質の体循環移行が制限されることになる。

初期の臨床試験では、脂肪摂取に対する特段の制限はなく、食事内容の遵守状況が確認されない中、固定用量（10 mg 以上）で投与された本剤が評価された。これらの試験では重症度が高度の胃腸障害が高率に発現し、また、その発現は用量制限をもたらした。HoFH 成人患者を対象とした第 2 相試験の UP1001 試験で、厳密な低脂肪食摂取（摂取カロリーの 10%未満が脂質由来）と共に、本剤の用法・用量として初めて用量漸増レジメンが設定された。当該試験で本剤の忍容性が向上し、全 6 例が 16 週間の投与期間を完了、その間、高度の胃腸障害の報告はなかった。HoFH 成人患者を対象とした第 3 相試験の UP1002/AEGR-733-005 試験及び HoFH 小児患者を対象とした第 3 相試験の APH-19 試験で摂取カロリーの 20%未満を脂質由来とする低脂肪食摂取下で本剤を漸増投与した。UP1002/AEGR-733-005 試験及び APH-19 試験では、それぞれ 29 例中 3 例（10%）及び 43 例中 2 例（5%）が胃腸障害により試験を中止した。本剤との因果関係が否定できない胃腸障害の発現率は、成人被験者と比較して小児被験者で低かった。本剤との因果関係が否定できない胃腸障害は、成人 UP1001 試験及び成人 UP1002/AEGR-733-005 試験では 86%の被験者に発現した一方、小児被験者では 56%に発現した。

更に、HoFH 患者集団において胃腸障害に関連した臨床上問題となるような所見は認められず、また、これらの事象のうち重篤な有害事象として報告されたものはなかった。成人 UP1001 試験、成人 UP1002/AEGR-733-005 試験及び小児 APH-19 試験において、脱水、腸閉塞、潰瘍及び穿孔の事象も報告されなかった。

小児被験者における本剤の安全性プロファイルは年齢群間で一貫しており、HoFH 成人患者での安全性に関する公表されたエビデンスと同等であった。ただし、前述のとおり、胃腸障害の有害事象の全体的な発現率は小児の方が低かった。本剤は、低用量から開始し、低脂肪食の併用及び LDL-C 管理目標値に基づいて年齢に応じた MTD まで漸増することで、一般的に良好な忍容性を示した。また、試験継続率は高く、大半の被験者が試験終了後に市販されている本剤への移行又は EAP へ参加した。

特筆すべき点として、5～10 歳の低年齢群では本剤の服薬遵守率が 90%～100%と高かった。一方で、11～17 歳の高年齢群では 70%～91%の範囲であったが、慢性疾患を有する青年では、服薬遵守率が低いことが報告されている（M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 13.1.3 項参照）。本試験において、小児被験者で重篤な有害事象により投与中止に至った症例はなく、試験治療下での死亡例も報告されなかった。

本剤の投与により、トランスアミナーゼは一過性、かつ、可逆的に用量依存的に上昇した。これには、Grade 3 の上昇が含まれたが、臨床的に問題となる血清ビリルビン及びアルカリホスファターゼの増加を伴わず、Hy's Law に該当する被験者は成人、小児ともに認められなかった。小児 APH-19

試験では、肝機能系の事象の発現率は高かったものの、肝機能検査値上昇により投与を中止した症例はなく、全ての肝機能検査値上昇は本剤の減量、投与中断又は用量調節なし（全事象の 48.8%）により良好にコントロールされた。1 例の被験者がトランスアミナーゼ上昇の重篤な有害事象を発現し、本剤との因果関係は否定できないと判断された。当該被験者は、本剤投与を中断し、その後投与を再開したが、再度トランスアミナーゼ上昇（AESI）が発現し、再度の投与中断及び再投与に至った。最終的に当該被験者は試験を完了し、EAP へ移行し、本剤投与を継続した。これらの成人及び小児被験者を対象とした試験の結果より、本剤の投与を受ける全ての患者において、肝機能の慎重なモニタリングと、必要に応じた適切な用量調節が求められる。

APH-19 試験におけるトランスアミナーゼ上昇と肝脂肪率増加の関係について回帰分析を実施したところ、成人を対象とした 3 試験（CV-145-009 試験、AEGR-733-004 試験及び UP1002/AEGR-733-005 試験）での回帰分析結果と同様に弱い相関が認められた。

APH-19 試験では、ベースライン時の肝脂肪率（3.7%）が成人よりも高かった。ベースラインから Week 24 までに肝脂肪率の増加が認められ、増加量の中央値は 4.4%であったが、その後安定し、Week 104 における増加量の中央値は 3.6%であった。成人と同様、小児被験者のデータにおいても、本剤の投与中止後には、肝脂肪の蓄積が可逆的であることが示されている。APH-19 試験において認められた肝脂肪率増加は、既知の脂肪肝基準（Jang, 2023, *Diagnostics*）に照らして軽度であった。

その他の臨床検査パラメータ（血液学、腎機能、電解質、血清たん白）を詳細に検討した結果、本剤の投与はいずれのパラメータにも影響しないことが示された（ただし、小児被験者 1 例において一過性のクレアチンキナーゼの上昇が報告された）。肺機能検査値においても、臨床上意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。

重篤な有害事象の発現は、本剤の臨床開発プログラムを通して稀であった。小児 APH-19 試験では、43 例中 11 例が投与期間中に重篤な有害事象を発現した。[redacted]歳の被験者 1 例がトランスアミナーゼ上昇の重篤な有害事象を発現し、当該事象は本剤との因果関係は否定できないと判断されたが、投与中断後に消失した。本剤の臨床開発プログラムにおいて報告されたその他の重篤な有害事象は、本剤との因果関係について「関連なし」又は「おそらく関連なし」と判断された。

HoFH 患者のほとんどは、スタチン類を含む他の脂質低下薬との併用で本剤を投与することが予想され、その他の理由から治療中である可能性もある。

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に振りかけて投与（処置 A）又はすりつぶしたバナナに振りかけて投与（処置 B）したときの、本薬並びにその代謝物 M1 及び M3 のバイオアベイラビリティは、本剤 20 mg カプセル剤を単回経口投与（処置 C）したときと同程度であった（AERG-733-032 試験）。AERG-733-032 試験では、32 例中 14 例に計 19 件の有害事象が報告され、各処置で認められた有害事象の発現件数は同程度であった。本剤投与後、嘔吐、鼻咽頭炎、発疹が比較的多く認められた（各 2 例）。

成人 UP1001 試験では、ワルファリンを併用する一部の被験者で INR の上昇が認められた。本剤とワルファリンの併用によりワルファリンの曝露が増大し、それに伴う INR 上昇が薬物相互作用試験で確認されている。成人 UP1002/AEGR-733-005 試験及び小児 APH-19 試験では、ワルファリンを併用していた被験者（注：ワルファリンを併用していた小児被験者はいなかった）又は肝毒性を発現

した被験者に対して、INR を慎重にモニタリングし、必要に応じてワルファリンの投与量を調整した。いずれの試験も、臨床上問題となるような出血の事象は認められなかった。

APH-19 試験において、体重及び BMI の平均変化量に臨床的に意義のある変化は認められなかった。体重減少が認められたものの、年齢に対して低体重であった被験者の多くが、年齢別 BMI z スコアを正常範囲内で維持したか改善したため、臨床的に懸念に至るレベルではなかった。Week 104 までに体重が 10%以上減少した被験者の大半は、年齢別 BMI z スコアが 1 を超えており、過体重リスクの状態から 1 未満の正常へとシフトしたか、正常範囲の BMI を維持したため、これらの変化は臨床的に有益であったと考えられる。5〜19 歳の男性及び女性の WHO Growth Charts に基づき身長及び BMI が 10 パーセンタイル未満の患者、特に体重がかろうじて 15 kg の患者については、成長及び体重減少のモニタリングを検討すべきである。これは、期待される成長パターンからの逸脱を早期に特定し、必要に応じてカロリー摂取量の増加などの介入を行うために有用であると考えられる。成長及び性ホルモン、脂溶性ビタミン、必須脂肪酸の平均値は、小児集団において想定されるレベルと一致していた。APH-19 試験では、ビタミン E 及び必須脂肪酸を栄養補助食品により補充したが、日常臨床での使用においても補充を推奨する予定である。

結論として、臨床試験のデータから、現在までに得られた本剤の安全性プロファイルは、本剤の持つ作用機序及び非臨床試験の結果と一致する。臨床試験で認められた有害事象は異なる被験者集団間でも共通しており、これにより、HoFH 患者集団で得られた安全性データの頑健性が裏付けられた。更に、小児被験者における本剤の安全性プロファイルは年齢群間で一貫しており、HoFH 成人患者の安全性に関する公表されたエビデンスと同等であった。本剤の投与に伴って発現が予想される有害事象は、主として胃腸障害と一過性のトランスアミナーゼ上昇（これは通常の臨床検査で追跡可能）であり、これらが確認された場合は、本剤の減量又は中断によりコントロール可能である。特筆すべき点として、小児 APH-19 試験におけるこれらの事象のうち 48.8%は、減量や投与中断／中止などの対応を必要としなかった。

なお、本邦で実施中の使用成績調査で調査票が回収された 18 歳未満の 5 例おいて、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 2 例に 3 件（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇）認められたが、いずれも使用上の注意から予測可能な事象であった。

8 参考文献

1. Boren, J., et al. (1993). "Influence of triacylglycerol biosynthesis rate on the assembly of apoB-100-containing lipoproteins in Hep G2 cells." Arterioscler Thromb. **13**(12):1743-54.

2. Jang, W. and Song, J.S. (2023). "Non-Invasive Imaging Methods to Evaluate Non-Alcoholic Fatty Liver Disease with Fat Quantification:A Review." Diagnostics. 13(11):1852.

3. Larrey, D., et al. (2023). "Long‐term hepatic safety of lomitapide in homozygous familial hypercholesterolaemia." Liver Int. **43**(2):413-23.

4. Raizman, J.E., et al. (2014). "Pediatric reference value distributions for vitamins A and E in the CALIPER cohort and establishment of age age-stratified reference intervals." Clin Biochem. **47**(9):812 812-5.

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

9　付録

APH-19 試験における各期間別の有害事象（消化器系の事象、肝機能系の事象及びトランスアミナーゼ）の件数及び年間発現率の事後解析（2024 年 12 月）。

2.7.5 参考文献

2.7 臨床概要の参考文献の掲載先を以下に示す。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法：該当なし

2.7.2 臨床薬理試験：「参考文献」の項

2.7.3 臨床的有効性：「参考文献」の項

2.7.4 臨床的安全性：「参考文献」の項