1.　APH-19 試験【評価資料】

M5.3.5.2-1

1.1　試験概要

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

治験実施計画書番号：APH-19（以前は AEGR-733-020 と呼称）

治験調整医師：[redacted]

治験実施医療機関：

本試験は、ドイツ（3 施設）、イスラエル（1 施設）、イタリア（2 施設）、サウジアラビア（2 施設）、スペイン（3 施設）、チュニジア（1 施設）の計 12 施設で実施した。

試験期間：約 2 年間

最初の被験者が登録された日：2020 年 12 月 14 日

最後の被験者が試験を完了した日：2024 年 6 月 6 日

開発の相：第 3 相

ClinicalTrials.gov：NCT04681170

EU Clinical Trials Register：2019-002278-30

1.2　試験方法

試験の目的：

主要目的：

5 歳から 17 歳以下の HoFH 小児患者を対象として、一定の LLT（該当する場合はリポたん白質アフェレーシス［LA］を含む）と併用してロミタピドメシル酸塩（ジャクスタピッド®、以下、本剤）を最大耐量（MTD）で投与したときの有効性を、Week 24±3 日の低比重リポたん白質コレステロール（LDL-C）のベースラインからの変化率を指標として評価する。

副次目的：HoFH 小児患者を対象として、本剤の有効性を以下の指標を用いて評価する。

- 総コレステロール（TC）、非高比重リポたん白コレステロール（non-HDL-C）、超低比重リポたん白質コレステロール（VLDL-C）、トリグリセリド、リポたん白(a)（Lp[a]）及びアポリポたん白 B（apo B）を含む、脂質パラメータのベースラインから Week 24±3 日の変化率
- Week 104±1 週までの、その他の全ての時点での TC、non-HDL-C、LDL-C、トリグリセリド、VLDL-C、Lp(a)及び apo B のベースラインからの変化率

- Week 24±3 日から Week 104±1 週までに、LLT 及び LA をベースラインから変更した被験者数（割合）

- Week 24±3 日及び試験期間中に、European Atherosclerosis Society（EAS）が推奨する LDL-C の目標値<135 mg/dL（3.5 mmol/L）を達成した被験者数（割合）

- Week 104±1 週までの、全ての時点での TC/HDL-C 比及び HDL-C のベースラインからの変化率

安全性：HoFH 小児患者を対象として、本剤の長期安全性及び忍容性を以下の指標を用いて評価する。

- 試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の発現、並びに身体所見（体重及び体格指数［BMI］を含む）、心電図（ECG）、標準診療の心エコー検査（利用可能な場合）、バイタルサイン、肺機能検査（PFT）、臨床検査パラメータ（肝機能及び腎機能検査を含む）の臨床的に意義のある異常所見の発現

- 子供の身長及び年齢に応じた成長を確認するための成長曲線の両方を用いて、スクリーニング時、ベースラインから Week 104±1 週及び／又は治験薬投与終了（EoT）までの各来院時の成長、骨の健康、骨年齢への影響を評価する。また、スクリーニング時、ベースライン時、Week 24±3 日、Week 56±3 日、Week 80±1 週、Week 104±1 週及び／又は EoT 時（並びに早期アクセスプログラム［EAP］に参加しなかった被験者、又は EAP に適格でなかった被験者［18 歳未満］、市販製品への移行を希望しなかった被験者［18 歳以上］の場合は Week 108）のビタミン D 及び K 値の分析も実施する。

- スクリーニング時、ベースライン時、Week 56±3 日、Week 104±1 週及び／又は EoT 時の成熟、生殖発達、ゴナドトロピン及び下垂体副腎系の変数に対する潜在的な影響を評価する。タナー分類が 2 以上と判定された被験者の性ステロイドホルモンレベルに対する潜在的な影響を評価する。

- ベースライン時、Week 24±3 日、Week 56±3 日及び Week 104±1 週（EAP に参加しなかった被験者、又は EAP に適格でなかった被験者［18 歳未満］、市販製品への移行を希望しなった被験者［18 歳以上］の場合は Week 108）に核磁気共鳴（NMR）画像又はエコー検査（超音波スキャン等）によって測定された肝臓の脂肪蓄積を評価する。

探索的：探索的評価項目を以下の指標を用いて評価する。

- Week 56±3 日及び Week 104±1 週の平均頸動脈内膜中膜肥厚（CIMT：必須）及び血流依存性血管拡張反応（FMD：可能な場合）のベースラインからの変化

- Week 56±3 日及び Week 104±1 週の既存の黄色腫の消失及び／又は縮小

嗜好性：

- 説明付きの顔の表情による 5 段階嗜好スケールを用いて、小児による本剤の嗜好性を評価し、全体的な好みの観点から小児の嗜好性の評価を記録する。

- 親／法定代理人による本剤及び栄養補助サプリメントの投与の容易さを評価する。

薬物動態（PK）：

- 少量の採血により HoFH 小児患者における本剤の PK を評価する。

試験方法：

本試験は HoFH 小児患者を対象として、LDL-C 目標値の達成並びに安全性及び忍容性に基づく年齢に応じた本剤の MTD で投与したときの、有効性及び長期安全性を評価することを目的とした第 3 相試験である。一定の LLT（LA 併用の有無は問わない）を併用した。

本剤の初回投与前 12 週間以内に、本試験への組入れのためのスクリーニングを実施した。適格性を確認後、被験者は Visit 2（最短 Week -6）に来院し、層別割り付けされ（投与レジメンの違いにより 3 つの年齢群［5 歳～10 歳、11 歳～15 歳、16 歳～17 歳以下］に割り付けられたが、欧州医薬品庁（EMA）Paediatric Committee との合意に基づき、2022 年 8 月に解析用に 2 つの年齢群［5 歳～10 歳、11 歳～17 歳］に更新された）、Run-in Period を開始した。Run-in Period 中、被験者は直近の LLT（該当する場合は LA を含む）で安定しており、資格のある栄養士／管理栄養士によるカウンセリング後、脂肪からのエネルギー（カロリー）の 20%未満又は脂肪 30 g 未満のいずれか少ない量を摂取する低脂肪食を開始した。被験者は服用遵守状況を確認するため、Visit 3（Week -3～Week -2）に来院した。治験依頼者から提供されたビタミン E（5 歳～8 歳の被験者は 200 国際単位［IU］、9 歳～17 歳以下の被験者は 400 IU）及び必須脂肪酸（EFA）サプリメントを Week -2 から毎日摂取した。

6 週間の Run-in Period 終了後、被験者は 24 週間の有効性評価期間へ移行した。

24 週間（Week 0～Week 24）の有効性評価期間中に、被験者は直近と同じ用量の LLT（該当する場合は LA を含む）を継続し、年齢に応じた推奨開始用量から本剤の投与を開始した。本剤の投与量は年齢に応じた MTD まで増量した。

24 週間の有効性評価期間終了後、被験者は 80 週間の安全性評価期間（Week 24 から開始し、期間は 80±1 週間）へ移行し、有効性評価期間中に達成した本剤の MTD を投与された（減量又は増量の基準を満たさない場合）。安全性評価期間中は治験責任医師の判断により、併用する LLT（該当する場合は LA を含む）の調整を可能とした。

治験薬投与期間中（有効性及び安全性評価期間）の全ての来院で、栄養士による確認のため、被験者は 2 日間の食事記録を返却し、必要に応じて追加の食事カウンセリングを受けた。

104 週間の治験薬投与期間終了後、治験実施計画書に従い試験を完了した。年齢が 18 歳未満の被験者は EAP への参加を選択することができた。18 歳以上の被験者は、成人向けに承認された市販製品への移行を選択することができた（入手可能な場合）。これらの被験者群のいずれでも、Week 108±1 週時に電話での追跡調査を実施することとした。本剤の継続投与を希望しない被験者は、Week 108 の追跡調査の診察のために治験実施医療機関に来院することとした。

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時：45 例

解析時：合計 46 例が登録され、うち 3 例が Run-in Period を完了しなかった。

有効性評価期間に移行した 43 例全例に本剤が少なくとも 1 回投与され、ベースライン及びベースライン後の LDL-C 値が少なくとも 1 回測定された。そのため、43 例全例を有効性の解析のための Full analysis set（FAS）及び安全性の解析のための安全性解析対象集団（SAF）に含めた。

主な選択基準及び除外基準：

以下の基準に全て適合する場合、本試験の対象として適格とした。

1. 2013 年に発表された EAS による家族性高コレステロール血症に関するコンセンサスパネルで推奨された、以下のいずれかの基準で定義される HoFH を有する 5 歳から 17 歳以下の男児及び女児：

   a. LDL 受容体（LDLR）、apo B、前駆蛋白質転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型（PCSK9）若しくは
   LDL 受容体アダプタータンパク質 1（LDLRAP1）遺伝子座における 2 つの変異対立遺伝子の遺伝学的確認、又は

   b. 未治療の LDL-C が>500 mg/dL（13 mmol/L）若しくは治療後の LDL C が≥300 mg/dL（8 mmol/L）で、かつ以下のいずれかを有する者

      - 10 歳未満で皮膚又は腱の黄色腫を発症した者又は
      - 両親ともに未治療の LDL C 値がヘテロ接合体家族性高コレステロール血症と一致する者

2. LLT 下のベースライン時の LDL-C（該当する場合、LA 直前の LDL-C の最高血漿中濃度［C_{max}］）が以下のいずれかに該当する者

   a. >160 mg/dL（4.1 mmol/L、心血管疾患［CVD］の既往歴が記録されていない）又は

   b. >130 mg/dL（3.4 mmol/L、大動脈弁疾患及び／又はアテローム性動脈硬化症と定義される確立された CVD）

3. 体重 15 kg 以上又は世界保健機関の 5 歳から 19 歳の男女の成長曲線に従い BMI と身長の両方が 10 パーセンタイル超である者

4. 被験者及び／又は法定代理人は、アセント／同意説明文書にある被験者情報を読み、理解し、アセント／同意説明文書に署名することができる。

5. 被験者及び／又は法定代理人は、試験の手順と指示に従う能力と意志を有している。

   a. 特に、LLT（該当する場合は LA を含む）は少なくともベースライン前の 6 週間（Run-in Period）には安定し、Week 24±3 日（有効性評価期間の終了）まで安定を維持すること、及び

b. 被験者は、Run-in Period に開始する既定の低脂肪食及び Run-in Period の Week 2 に開始する栄養補助サプリメントのいずれの摂取も遵守する必要があり、本試験の完了まで継続すること（該当する場合は、EAP／市販製品の投与中も同様）

6. 初潮後の思春期女性では、試験期間中及び試験後少なくとも 4 週間は、高い効果の避妊法を使用することに合意する者

7. スクリーニング時に身体的及び精神的に安定した健康状態である者

以下の基準のいずれかに該当する場合には、本試験の対象から除外した。

1. その他の原発性高リポたん白質血症及び二次的な原因による高コレステロール血症を有する者

2. 本剤の使用が禁忌に該当する者

3. スクリーニング時に中等度（Child Pugh 分類 B）又は重度（Child Pugh 分類 C）の肝機能障害、活動性肝疾患及び／又は肝機能検査（LFT）で異常（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］若しくはアラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］が基準値上限［ULN］の 1.5 倍超及び／又はジルベール症候群を有しない患者で総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超、又はアルカリホスファターゼが ULN の 1.5 倍超）を有する者

4. 血清クレアチンキナーゼ（CK）が ULN の 2 倍超

5. Schwartz 式を用いて計算した糸球体濾過量が 70 mL/分/1.73 m^2 未満の慢性腎不全を有する者

6. コントロールされていない高血圧を有する者

7. New York Heart Association の Class III 又は IV のうっ血性心疾患を有する者

8. 思春期早発／遅発症又は成長に影響を与える内分泌障害を有する者

被験薬、ロット番号：

ロミタピドメシル酸塩（2、5、10、及び 20 mg カプセル）

ロット番号は M5.3.5.2-1 治験総括報告書 Appendix 16.1.6 参照

対照薬、ロット番号：

該当なし

投与方法：

ロミタピドカプセル 2、5、10 及び 20 mg を 1 日 1 回経口投与した。

年齢に応じた推奨開始用量から本剤の投与を開始し、LDL-C 値並びに安全性及び忍容性に基づき、下表のとおり、年齢に応じた MTD まで増量した。用量ごとに 4 週間以上連続して忍容性が認められた後、段階的に次の用量に増量した。Week 24±3 日までに忍容性又は安全性上の懸念が生じなか

った本剤の最高用量を MTD と定義した。MTD は減量、投与中断又は中止に至らなかった最高用量であったが、再度増量にチャレンジした用量レベルを含む可能性があった。

減量又は増量の基準を満たさない限り、有効性評価期間中に達成した本剤の MTD で、安全性評価期間の追加の 80±1 週間も継続投与した（治験薬投与期間は合計で 2 年間）。

Week 24±3 日後に治験責任医師及び治験依頼者のいずれもが、5 歳から 15 歳の被験者がそれぞれの年齢群で推奨される MTD を超えて本剤を更に増量することが適格と判断した場合、治験責任医師は治験依頼者と協議の上、個々の被験者の安全性、有効性及び併用 LLT 基準に基づき定義した範囲まで、本剤を増量することが可能とした。新たな用量に 4 週間以上の忍容性が認められた場合、当該被験者の新しい MTD とみなした。Week 24±3 日以降に用量カテゴリーの次の年齢群に移行した場合、新しい年齢群に適用される MTD まで増量することを可能とした。新たな用量に 4 週間以上の忍容性が認められた場合、当該被験者の新しい MTD とみなした。

年齢群ごとの本剤の開始用量及び漸増用量

	Lomitapide Dose (mg)					
Age Group	**Day 0**	**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)

試験期間：

最長 2 年間：24 週間の有効性評価期間及び 80 週間の安全性評価期間

104 週間の試験期間終了後、EAP（18 歳未満）又は市販製品へ移行（18 歳以上）する継続投与を選択することができた。

評価基準：

有効性：

空腹時の脂質及びリポたん白質値の経時的変化を測定し、有効性を評価した。

- 主要評価項目：Week 24±3 日の LDL C のベースラインからの変化率
- 主な副次評価項目：Week 24±3 日の脂質パラメータ（TC、non-HDL-C、VLDL C、トリグリセリド、Lp[a]及び apo B）のベースラインからの変化率
- その他の副次有効性評価目
    - Week 104±1 週までの、その他の全ての時点での TC、non-HDL-C、LDL-C、VLDL-C、トリグリセリド、Lp(a)及び apo B のベースラインからの変化率

- Week 24±3 日から Week 104±1 週までに、LLT 及び LA をベースラインから変更した被験者数及び割合
- Week 24±3 日及び試験期間中に、2014 年に発表された EAS が推奨する LDL-C の目標値<135 mg/dL（3.5 mmol/L）を達成した被験者数及び割合
- Week 104±1 週までの、全ての時点での TC/HDL-C 比及び HDL-C のベースラインからの変化率

- 探索的評価項目
  - Week 56±3 日及び Week 104±1 週の CIMT 及び FMD のベースラインからの変化率
  - Week 56±3 日及び Week 104±1 週に既存の黄色腫が消失及び／又は縮小した被験者数及び割合
  - Week 24±3 日及び試験期間中に、2023 年に発表された EAS が推奨する LDL-C の目標値<115 mg/dL（3.0 mmol/L）を達成した被験者数及び割合
  - Week 24±3 日及び試験期間中に、2018 年に発表された American College of Cardiology/American Heart Association Task Force が推奨する LDL-C の目標値 <110 mg/dL（2.9 mmol/L）を達成した被験者数及び割合

空腹時脂質パネル分析のための血液検体は、ベースライン時（Week 0、Day 0；該当する場合、治験薬［IMP］投与開始前の LA 直前）及び Week 56 までは 4 週間ごと、その後は 12 週間ごと（Week 68、80 及び 92）に採取した。さらに、該当する場合、EoT 及び追跡調査来院時にも検体を採取した。

LLT 及び LA を含む併用療法の使用状況は、スクリーニングから追跡調査期間終了までの試験期間全体を通じて継続的に評価した。

探索的評価項目として、以下を評価した。

CIMT（必須）及び FMD（可能な場合）は、ベースライン（Week 0、Day 0）、Week 56 及び EoT における一過性前腕虚血後の頸動脈アテローム性血管疾患及び上腕動脈拡張を評価するため、超音波スキャンを用いて評価した。

黄色腫（腱及び皮膚、サイズ及び位置）は、スクリーニング時の身体検査中及びベースライン（Week 0、Day 0）から EoT／追跡調査来院（該当する場合）までの各来院時に評価した。

安全性：

安全性は、有害事象の発現率、重症度及び IMP との関連性により評価した。特に注目すべき有害事象は、主に消化器系の有害事象と肝機能異常とした。全ての有害事象は、Run-in Period 開始から追跡調査期間終了までの試験期間全体を通して継続的に評価した。

肝機能の安全性評価には、LFT のベースラインからの変化及び NMR 画像（NMR が禁忌又は使用不可な場合は超音波検査）による肝脂肪の評価を含めた。

安全性の臨床検査には、血液学的検査、CK 及び C 反応性たん白（CRP）を含む包括的代謝パネル及び尿検査を含めた。

成長と成熟は、身体検査、タナー分類、（性）ホルモンレベル及び身長、体重、BMI などの成長パラメータに基づき評価した。

栄養レベルは、脂溶性ビタミンレベル（骨の健康状態を反映するオステオカルシンを含む）及び EFA プロファイルに基づき評価した。

他の安全性評価には、ECG、心エコー検査、PFT、バイタルサインを含めた。

代謝パネルや LFT などの臨床検査のための血液検体は、ベースライン（Week 0、Day 0）及び Week 56 まで 4 週間ごと（Week 4、8、12）に採取した。Week 56 以降は、12 週間ごと（Week 68、80 及び 92）に採取した。さらに、EoT 及び追跡調査時（該当する場合）にも採取した。血液検体を用いて以下項目も分析した。

- ベースライン、Week 56、EoT 及び追跡調査時（該当する場合）の全血球数
- ベースライン、Week 24、56、80、EoT 及び追跡調査時（該当する場合）の EFA 及び脂溶性ビタミン
- ベースライン、Week 24、56、EoT 及び追跡調査時（該当する場合）の血清リパーゼ
- ベースライン、Week 56 及び EoT の甲状腺刺激ホルモン、副腎皮質刺激ホルモン、血清コルチゾール及び性ホルモン（血清卵胞刺激ホルモン及び黄体形成ホルモン）を含むホルモン。タナー分類が 2 以上の患者は、これらの時点で血清テストステロン（男性）／血清エストラジオール（女性）も評価した。

尿検査はベースライン、Week 56、EoT 及び追跡調査時（該当する場合）に実施した。

バイタルサインはベースライン、Week 56 までは 4 週間ごと、Week 56 以降は 12 週間ごと、EoT 及び追跡調査時（該当する場合）に評価した。

ECG はベースライン、Week 24、56、80 及び EoT に評価した。

入手可能な場合は最新の標準診療に基づく心エコー検査に関する情報は、ベースライン、Week 24、56 及び EoT に収集した。

PFT はベースライン、Week 24、56 及び EoT に実施した。

肝臓の脂肪蓄積（NMR 又は超音波）は、ベースライン、Week 24、56 及び EoT／追跡調査時（該当する場合）に評価した。

性的成熟（タナー分類）は、ベースライン、Week 12、24、56 及び EoT に評価した。

嗜好性:

嗜好性は、カプセルをそのまま飲み込むことができなかった場合、初めてカプセルを開けてアップルソースやつぶしたバナナなどの食品に振りかけて本剤を服用したときに評価した。説明付きの顔の表情による 5 段階嗜好スケールを用いて、小児による本剤の嗜好性を評価し、全体的な好みの観

点から小児の嗜好性の評価を記録した。さらに、親／法定代理人は、本剤及び栄養補助サプリメントの投与に対する小児の反応を 3 段階スケール（「pleasant」「unpleasant」「not sure」）で評価し、投与の容易さを評価した。

薬物動態:

ベースライン時の PK 検体は Day 0 に採取した。定常状態の PK 評価用検体は、Week 4（Visit 5）から Week 24（Visit 10）まで採取した。Week 5、12、16、24 にはそれぞれ 1 回ずつ PK 検体を採取し、Week 8 と 20 には少なくとも 1 時間の間隔をあけて 2 回ずつ PK 検体を採取した。これらの検体はロミタピドの血漿中濃度の分析に使用した。結果は別途実施した母集団 PK 解析で報告することとした。

統計手法：

安全性及び有効性データは、以下の解析対象集団を用いて解析した。

安全性解析対象集団（SAF）：IMP を 1 回以上投与された全ての被験者。SAF は、全ての安全性解析に使用した。

Full Analysis Set（FAS）：IMP を 1 回以上投与され、ベースライン及びベースライン後に LDL-C を 1 回以上測定した全ての被験者

Completer Analysis Set（CAS）：FAS のサブセットであり、中止理由に関わらず、有効性評価期間（Week 24 まで）に早期に試験を中止しなかった全ての被験者

Per-Protocol Set（PPS）：FAS のサブセットであり、全ての治験実施計画書の条件を適切に遵守した全ての被験者。すなわち、適格基準を満たし、有効性評価期間に有効性の結果に重大な影響を与えると考えられる重大な治験実施計画書からの逸脱がなく、計画された IMP を投与された全ての被験者

有効性の主要評価項目及び全ての副次評価項目の解析、並びに有効性の主要評価項目の感度分析は FAS を対象に実施した。主要評価項目及び主な副次評価項目の補足的解析は、PPS 及び CAS を対象に実施した。

主要な有効性解析は、全ての被験者が Week 24（有効性評価期間の終了日である Visit 10）を完了した時点（又はそれ以前に試験を中止した時点）に実施した。最終的な統計解析は、全ての被験者が Week 108 の追跡調査来院（Visit 23）を完了した時点に実施した。

Week 24 のベースラインからの変化率を評価した有効性の主要評価項目は、1 標本 t 検定を用いて解析した。この検定では、ベースラインからの変化率がゼロであるという帰無仮説に対し、ゼロではないという対立仮説を検証した。

Week 24 のベースラインからの変化率、対応する両側 95%信頼区間（CI）及び p 値を算出した。欠測値は last observation carried forward（LOCF）で補完した。主要な有効性解析は、FAS 及び事前に規定した Visit 解析ウインドウを用いた Analysis Study Week 24 に基づき実施した。感度分析は、Nominal Study Visit 10 並びに missing at random（MAR）で仮定した Mixed Model Repeated Measures

（MMRM）モデル、baseline observation carried forward（BOCF）による補完及び Wilcoxon の符号順位検定を用いて解析した。

補足的解析は、PPS 及び CAS を対象に実施した。部分集団解析は、部分集団を固定効果として共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて実施し、各部分集団内の Week 24 のベースラインからの平均変化率と対応する両側 95% CI を推定した。部分集団は以下とした。

- 年齢群：5 歳～10 歳、11 歳～17 歳
- 性別：男性、女性
- スクリーニング時に CVD の既往歴が記録されている被験者、記録されていない被験者（年齢全体で統合）
- 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）の既往歴がある被験者、既往歴がない被験者（年齢全体で統合）
- LA を除く LLT を併用していた被験者、LA を含む LLT を併用していた被験者（年齢全体で統合）
- 本剤の減量／中断がなかった被験者、少なくとも 1 回の減量／中断があった被験者（年齢全体で統合）
- 年齢群内で MTD に達した被験者、MTD に達しなかった被験者（年齢全体で統合）
- LDLR 変異カテゴリー：negative/negative、defective/negative、defective/defective、不明

主な副次評価項目である脂質パラメータ（TC、non-HDL-C、VLDL-C、トリグリセリド、Lp[a]、apo B）のベースラインから Week 24 までの変化率は、主要評価項目と同じ方法を用いて解析した。

Lp(a)は、各検査機関で異なる測定法を用いてデータを入手したため、報告された単位に従いデータを解析した。主要評価項目と同じ方法で解析したものの、mg/dL と nmol/L の単位で収集されたデータは別々に解析した。統計学的検定（t 検定）は単位ごとに実施し、その後、Lp(a)への全体的な影響を評価するため、Fisher の p 値統合法を用いての単一の p 値を算出した。

Week 104±1 週までの、その他の全ての時点での脂質パラメータのベースラインからの変化率（主な副次評価項目以外）は、MMRM モデルを用いて各時点の変化率を推定した。このモデルでは、来院（Visit）をカテゴリカルな固定効果として含めた。共分散構造には非構造型（unstructured）を用いた。欠測値は補完しなかった。主な副次評価項目以外の評価項目及び探索的評価項目は記述的に解析した。

有害事象は、医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）version 27.0 を用いてコード化され、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に集計した。TEAE は全体及び年齢群別に集計した。全ての TEAE、重篤な有害事象（SAE）、特に注目すべき有害事象、主要有害心血管イベント（MACE）及び投与中止に至った TEAE の発現率を集計した。TEAE は、最高重症度及び IMP との関連性別にも集計した。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）の実測値及びベースラインからの経時的な

変化を全体及び年齢別に集計した。タナー分類（1～5）のベースラインからの経時的変化のシフト表を作成した。

臨床検査データ、身長、体重、BMI などのバイタルサイン、PFT、脂肪蓄積、全体的な ECG の解釈及び心エコー検査（標準診療）は、ベースラインからの変化を含む記述統計量を算出した。

1.3 成績

組入れ時の人口統計学的特徴：

本試験には合計 46 例の被験者が登録された。46 例のうち 3 例（6.5%）は「Run-in」不適格となり、Run-in Period を完了しなかった（1 例は心筋虚血の non-TEAE により死亡した［試験中止理由：死亡］。1 例は父親が子どもの試験継続を希望しなかった［試験中止理由：被験者による同意撤回］。1 例は規定来院スケジュールを遵守できなかった［試験中止理由：治験依頼者判断］）。そのため、合計 43 例（93.5%）が Visit 4 に有効性評価期間へ移行し、本剤の投与を受けた。合計 4 名（9.3%）が試験を早期に中止し、いずれの被験者も 11 歳～17 歳の年齢群であった。有効性評価期間中に 2 例（4.7%）が試験を早期に中止した（いずれも 1 日中続く中等度の下痢の特に注目すべき有害事象発現のため）。安全性評価期間中に 2 例（4.7%）が試験を早期に中止した。中止理由は、1 例は被験者による同意撤回、もう 1 例はその他（「頻繁な有害事象発現及び不遵守」）であった。結果として、41 例（95.3%）が 24 週間の有効性評価期間を完了し、39 例（90.7%）が安全性評価期間を完了した。

ベースライン時の年齢は、5 歳～10 歳（平均年齢：7.0 歳）が 20 例、11～17 歳（平均年齢：14.0 歳）が 23 例であった。年齢の平均値は 10.7 歳（範囲：5 歳～17 歳）であった。性別は男性が 19 例、女性が 24 例であった。有効性評価期間中に両年齢群のほぼ全ての被験者で HMG-CoA 還元酵素阻害剤が投与されており、一方で、エゼチミブやエボロクマブなどの他の脂質改善薬は、5 歳～10 歳の被験者（エゼチミブ：60.0%、エボロクマブ投与なし）と比較して、11 歳～17 歳の被験者（エゼチミブ：87.0%、エボロクマブ：17.4%）で多く投与された。有効性評価期間中に LA が実施された被験者は 19 例（44.2%）であり、5 歳～10 歳の被験者は 6 例（30.0%）、11 歳～17 歳の被験者は 13 例（56.5%）であった。ベースライン時の LDL-C の平均値は 435.8 mg/dL（範囲：152～902 mg/dL）であり、より強度の高いレジメンの投与を受けた 11 歳～17 歳の被験者（346.5 mg/dL、範囲：152～619 mg/dL）と比較して、5 歳～10 歳の被験者（538.5 mg/dL、範囲：268～902 mg/dL）で高かった。

スクリーニング時に CVD の既往を有していた被験者は 29 例（67.4%）であった。CVD を合併していた被験者は 28 例（65.1%）であり、5 歳～10 歳の被験者は 11 例（55.0%）、11 歳～17 歳の被験者は 17 例（73.9%）であった。

有効性の結果：

本試験では、有効性の主要評価項目及び全ての主な副次評価項目を達成した。

Week 24 の LDL-C のベースラインからの変化率は-53.9%（95% CI：-61.9～-46.0）であり、臨床的に意義のある、統計学的に有意（$p<0.0001$）な減少であった。LDL-C の平均値（標準偏差）は、ベー

スライン時で 435.8（189.46）mg/dL、Week 24 で 175.4（89.90）mg/dL であり、Week 24 で減少が示された。1 例を除き、全ての被験者で LDL-C のベースラインからの減少が認められ、本剤投与によるベネフィットが示された。LDL-C のベースラインからの減少が認められなかった被験者では、有効性評価期間中に LLT の用量変更を含む、重大な治験実施計画書からの逸脱が認められた。

Nominal Study Visit 10 を用いて実施した感度分析の結果は、主要解析と同様であった（Week 24 の LDL-C のベースラインからの平均変化率：-55.3%［p<0.0001］）。MMRM モデルを用いた感度分析の結果も、主要解析と同様であった（Week 24 の LDL-C のベースラインからの平均変化率：-55.9%［p<0.0001］）。欠側値の補完に BOCF 及び Wilcoxon の符号順位検定（LOCF を含む）を用いた感度分析の結果も、主要解析と同様であり、いずれも p<0.0001 であった。PPS 及び CAS を対象とした主要評価項目の補足的解析の結果は、FAS で報告された結果と一致していた。さらに、FAS を対象とした主要評価項目の補足的レスポンダー解析では、被験者の約半数（全体で 48.8%）が Week 24 に LDL-C の 50%超の低下を達成し、Week 8 以降のいずれかの時点で 86.0%が 50%超の低下を達成した。

部分集団解析の結果では、ベースラインから Week 24 までの LDL-C の減少率は、年齢群、性別、記録された CVD 既往歴の有無、確定された CVD 既往歴の有無、本剤の減量／中断の有無並びに年齢群内で MTD に達した／達しなかった被験者のいずれの部分集団でも同様であった。LA を含む LLT を併用した被験者及び LDLR 変異カテゴリーが defective/defective であった被験者における LDL-C の変化率は、LA を除く LLT を併用した被験者及び LDLR 変異カテゴリーが negative/negative、defective/negative、不明の被験者と比較してより少なかった。これらの部分集団の被験者は、早期中止、不遵守、年齢群の MTD 未達などの潜在的な交絡因子の影響を受けており、結果にバイアスが生じている可能性があった。

主な副次評価項目である全ての脂質及びリポたん白質パラメータに有意な減少が認められた。有効性評価期間（Week 24）終了時の non-HDL-C、TC、VLDL-C、apo B、トリグリセリドのベースラインからの変化率は、臨床的に意義のある、統計学的に有意な減少（約 50%）が認められた（p<0.0001）。Lp(a)は、各検査機関で異なる測定法を用いてデータを入手したため、報告された単位に従いデータを解析した。Week 24 の Lp(a)の平均変化率は 27%であり、統計学的に有意であった（nmol/L で報告されたデータの場合、p=0.0021）。

主な副次評価項目以外の評価項目及び探索的評価項目の結果：

- 臨床的に意義のある、統計学的に有意なベースラインからの平均減少率（%）は、LDL C、non-HDL-C、TC、apo B、TC/HDL-C 比は Week 12 までに、VLDL-C、トリグリセリド、Lp(a)（nmol/L で測定）は Week 16 までに達成され、Week 104 まで維持された。HDL-C の平均値は、有効性評価期間中にベースラインからわずかに改善し、安全性評価期間中も維持された。

- Week 24 までのいずれかの時点に、2014 年に発表された EAS が推奨する LDL-C の目標値 <135 mg/dL を達成した被験者は 18 例（41.9%）であり、5 歳～10 歳の被験者は 7 例（35.0%）、11 歳～17 歳の被験者は 11 例（47.8%）であった。より直近に発表された LDL-C の目標値<115 mg/dL 及び<110 mg/dL を達成した被験者は、それぞれ 16 例（37.2%）及び 14 例（32.6%）であった。いずれの目標値でも、5 歳～10 歳の被験者と比較して、11 歳～17 歳の被験者で推奨目標値を達成した割合が高かった。

- Week 104 までのいずれかの時点に、LDL-C の目標値<135 mg/dL を達成した被験者は 23 例（53.5%）であった。Week 24 と同様に、低い目標値を達成した被験者は少なく、5 歳～10 歳の被験者と比較して、11 歳～17 歳の被験者で推奨目標値を達成した割合が高かった。

- LLT を併用している被験者の割合は経時的にほぼ変化せず、既存の LLT への変更が許可された安全性評価期間中に、LLT の減量又は増量を行った被験者はほとんどいなかった。一方で、Week 24 に LA を受けていた 17 例中 8 例（47.1%）で、LA 実施頻度の減少／中止が認められた。安全性評価期間中に、LA の実施頻度が減った被験者は 6 例、LA を中止した被験者は 2 例であった。最も多く報告された LA 実施頻度減少理由は、LDL-C の低下と試験中の全般的な健康状態／疾患の改善であった。さらに、試験期間中に LA 実施頻度を増やした被験者や新たに LA 治療を開始した被験者はいなかった。

- 本試験の患者集団では、予想された通りベースライン時に既に黄色腫を有していた被験者が多かった（27 例［62.8%］）。試験期間中に 24 例（既に黄色腫を有していた被験者の 88.9%）にサイズの縮小、13 例（48.1%）に黄色腫の消失が認められた。黄色腫の拡大は 3 例で報告された（うち 2 例は、黄色腫の拡大と同時に本剤を徐々に増量した）。Week 48 以降、4 例に新たな皮膚黄色腫が報告され、いずれの被験者でも IMP の服用不遵守が報告された。

- 嗜好性の評価では、当該小児集団における本剤の投与に問題は認められなかった。カプセルを飲み込むことができなかった被験者は 3 例（5 歳～10 歳）のみであった。これらの被験者は、治験実施計画書に従い、カプセルを開けてつぶしたバナナに本剤を振りかけて服用した。嗜好性は「good」と評価され、服用拒否や嘔吐はみられなかった。

安全性の結果：

HoFH 小児患者に対する本剤の投与は、5 歳～15 歳の被験者では 2 mg、16 歳～17 歳の被験者では 5 mg から開始し、LDL-C 値並びに安全性及び忍容性に基づき、年齢に応じた本剤の MTD まで増量した。低脂肪食とビタミン E 及び EFA の栄養補助サプリメントと本剤の併用投与では、予測可能で管理可能な副作用が認められた。

安全性プロファイルの主な特徴は、消化器系の有害事象及びトランスアミナーゼ値の一過性の上昇であった。

本剤の服用遵守率は、11 歳～17 歳の年齢群と比較して、5 歳～10 歳で高かった。有効性評価期間中、大多数の被験者（86.0%）が本剤の服用を遵守した（対応する Visit の 80%超で遵守できたと定義した場合、5 歳～10 歳の被験者で 100.0%、11 歳～17 歳の被験者で 73.9%）。有効性評価期間中の各 visit 時に報告された服用遵守率（各 visit までに 80%以上 120%未満の用量を服用していた場合を遵守と定義）は、5 歳～10 歳の被験者で 95.0%～100.0%、11 歳～17 歳の被験者で 76.2%～95.2%であった。安全性評価期間中の全体的な服用遵守率は、いずれの年齢群でも有効性評価期間中よりも低かった（5 歳～10 歳：90.0%、11 歳～17 歳：66.7%）。安全性評価期間中の各 visit 時の服用遵守率の範囲は、5 歳～10 歳の被験者で 90.0%～100.0%、11 歳～17 歳の被験者で 70.0%～90.5%であった。

- 1 件以上の TEAE が認められた被験者は 42 例（97.7%）であり、このうち 5 歳～10 歳は 19 例（95.0%）、11 歳～17 歳は 23 例（100.0%）であった。

- 最も多く報告された 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（42.2%）であった。いずれの事象も 11 歳～17 歳の被験者でより多く認められた。臨床検査に関連する TEAE で最も多く報告された 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。また、発熱及び嘔吐も多く報告された（25%超）。これら事象の発現率は、5 歳～10 歳でいずれも 50.0%で、11 歳～17 歳でそれぞれ 17.4%及び 8.7%であり、低年齢の小児で多く認められた。新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は全体で 9 例（20.9%）の被験者に認められ、週 2 回の LA を受けていた 2 例で COVID-19 のために LA スケジュールを 14 日間中断したことを含め、本試験の実施に影響を与えた。

- 治験責任医師により IMP と関連ありと判断された TEAE は 32 例（74.4%）に認められ、5 歳～10 歳は 13 例（65.0%）、11 歳～17 歳は 19 例（82.6%）であった。両年齢群で最も多く認められた IMP と関連ありと判断された TEAE（SOC）は、胃腸障害及び臨床検査であり、PT 別では下痢（17 例［39.5%］）、腹痛（17 例［39.5%］）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（13 例［30.2%］）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（13 例［30.2%］）及び嘔吐（7 例［16.3%］）であった。

- 多くの被験者（74.4%）で認められた TEAE は、治験責任医師により軽度から中等度と判断された。高度の事象は全体で 9 例（20.9%）に認められた。生命を脅かす TEAE は 2 例に 3 件（混合性大動脈弁疾患、大動脈硬化症、硬膜下血腫）認められた。

- 試験期間中に試験治療下で発現した死亡は認められなかったが、1 例が試験登録から 7 日後、本剤投与開始前の Run-in Period 中に心筋虚血により死亡した。試験を完了した 1 例が IMP の最終投与から 103 日後に無脈性電気活動により死亡した。

- 試験中止に至った TEAE の発現率は低く、2 例が中等度の下痢（特に注目すべき有害事象）のため同意を撤回し、試験を中止した。

- 試験期間中に SAE は全体で 11 例（25.6%）に認められ、5 歳～10 歳は 4 例（20.0%）、11 歳～17 歳は 7 例（30.4%）であった。生命を脅かすと判定された SAE は 3 件であり、大動脈硬化症（治験依頼者により MACE と判断された）、混合性大動脈弁疾患及び硬膜下血腫であった。胸痛及び白内障の SAE は中等度と判断された。その他の SAE は全て高度と判断された。トランスアミナーゼ上昇の SAE は IMP と関連ありと判断され、その他の SAE はいずれも関連なしと判断された。SAE により本剤の投与中止に至った被験者いなかった。

- 消化器系の TEAE は全体で 31 例（72.1%）に認められ、発現率は年齢群間で同程度であった。最も多く報告された TEAE は、下痢、腹痛及び嘔吐であった。下痢及び腹痛の発現率は、5 歳～10 歳（それぞれ 45.0%及び 40.0%）及び 11 歳～17 歳（それぞれ 56.5%及び 47.8%）で同程度であった。嘔吐の発現率は、11 歳～17 歳（8.7%）と比較して、5 歳～10 歳（50.0%）で高かった。初回の消化器系 TEAE 発現までの期間の推定中央値は全体で 130 日間であった。消化器系 TEAE の持続期間の推定中央値は全体で 4 日間であった。初回の消化器系 TEAE 発現までの期間と持続期間は年齢群間で同程度であった。

- 肝機能系の TEAE は全体で 23 例（53.5%）に認められ、発現率は年齢群間で同程度であった。最も多く報告された 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、発現率はそれぞれ 39.5%及び 34.9%であった。初回の肝

機能系 TEAE 発現までの期間の推定中央値は全体で 411 日間であり、5 歳～10 歳（350 日間）と比較して、11 歳～17 歳（644 日間）で長かった。肝機能系 TEAE の持続期間の推定中央値は全体で 50 日間であり、年齢群間で同程度であった（53.50 日間及び 42 日間）。

- 特に注目すべき有害事象は合計 5 例（11.6%）に認められた。11 歳～17 歳の 2 例に「消化器系の有害事象」（下痢）、5 歳～10 歳の 3 例に「肝機能異常」の特に注目すべき有害事象が認められた。消化器系の特に注目すべき有害事象は有効性評価期間中に、肝機能系の特に注目すべき有害事象は安全性評価期間中に報告された。これは、消化器系の有害事象と比較して、肝機能系の有害事象発現までの期間が長いことと一致している。上述した重篤で、IMP と関連のある高度のトランスアミナーゼ上昇（特に注目すべき有害事象）が 1 例に認められた。その後、中等度のトランスアミナーゼ上昇（特に注目すべき有害事象）が 1 件新たに認められたが、いずれの事象も本剤の投与を中断し、回復した。特に注目すべき有害事象の基準を満たす「画像評価で得られた肝機能異常」が 2 例に報告された。いずれの被験者も、IMP と関連のある軽度の脂肪肝が認められたが、処置なく回復した。これらの被験者のうち 1 例で、Week 48 の身体所見で IMP と関連のある軽度の肝腫大が報告された。いずれの被験者も、試験期間を通して超音波を用いた肝脂肪率は 10%以下であった。

- 両年齢群の大多数の被験者は、全ての時点で 10%以下の肝脂肪を維持した。11 歳～17 歳の 1 例のみで Week 24 に肝脂肪が 20%超に増加し、11 歳～17 歳の 2 例、5 歳～10 歳の 1 例で試験期間中に肝脂肪が 18%又は 19%であった。NMR スキャンで評価可能であった被験者における、肝脂肪率の平均値（標準偏差）はベースライン（n=19）で 3.69%（2.07）あり、Week 24（n=17）で 9.03%（5.88）に増加し、Week 56（n=14）及び Week 104（n=19）では 8.68%（5.35）及び 8.39%（5.11）と安定した。Week 104 に本剤の投与を中止した被験者では、Week 108（n=7）の肝脂肪量の平均値（標準偏差）は 3.42%（1.15）とベースライン値付近まで減少しており、本剤投与中止後、肝脂肪蓄積は可逆的であることが示唆された。

- 両年齢群において、ALT 及び AST の平均値及びベースラインからの変化量は、Week 24、56、104 に増加した。個々の被験者では、ALT 値、AST 値及び肝脂肪値の増加が認められたが、ALT 値又は AST 値と肝脂肪率との相関関係は弱かった。

- トランスアミナーゼ値が肝毒性レベル 2 以上の閾値（AST 又は ALT が 3.0×ULN 以上）を超えた被験者は合計 7 例（16.3%）で、5 歳～10 歳で 3 例（15.0%）、11 歳～17 歳で 4 例（9.3%）であった。トランスアミナーゼ値が 5×ULN を超えた被験者は 2 例（各年齢群で各 1 例）であった。ALT 値及び AST 値が肝毒性の閾値を同時に超えた被験者は 3 例であった。

- LFT 値の上昇により本剤の投与を中止した被験者はおらず、治験実施計画書に従い本剤の減量又は一時中断により、全ての上昇は管理された。

- ベースラインから Week 56 まで及びベースラインから Week 104 まで、年齢群及び全体のいずれにおいても、血液学的パラメータ（特にヘマトクリット値又はヘモグロビン値）の平均値に臨床的に意義のある変化は認められなかった。臨床的に意義のあるヘモグロビン値又はヘマトクリット値は、試験期間中に 9 例で報告された。このうち 4 例は貧血又は鉄欠乏の既往歴を有していた。また、5 例はフェリチン、トランスフェリン及びビタミン B12 を著しく減少させ、鉄欠乏性貧血を引き起こすことが知られている LA を毎週又は週 2 回実施していた。試験期間中、8 例で合計 12 件の貧血が報告され、低色素性貧血が 1 件報告された。治験責任医師はこれら貧血事象のいずれも IMP と関連なしと判断した。

- 臨床的に意義のある代謝パネル値は、CK 及び CRP のみで認められた。血中クレアチンホスホキナーゼ増加の TEAE が 2 例（全体で 4.7%、いずれも 5 歳～10 歳）に認められた。いずれも軽度で回復した。1 例は当該事象により IMP の投与を 1 日中断した。

- ベースラインから Week 24、56 及び 104 にかけて、両年齢群のビタミン E の平均値は予想された通り減少した。試験期間中のベースライン以降に臨床的に意義のあるビタミン E 値は報告されず、いずれの時点でもビタミン E：総脂質比が 1.0 未満となった被験者はいなかった。その他の脂溶性ビタミン（ビタミン A 及び 25-OH ビタミン D）の平均値は、ベースラインから Week 24、56 及び 104 にかけて概ね増加した。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、又は非カルボキシル化オステオカルシン：総オステオカルシン比について、臨床的に意義のある異常値は報告されなかった。

- EFA のアラキドン酸、ドコサヘキサエン酸、α-リノール酸、リノール酸及びエイコサペンタエン酸の平均値は、ベースラインで成人の基準値を超えていた。Week 24 及び 56 では、これらの EFA の平均値は成人の正常範囲に近づくか又は正常範囲内にまで減少した。Week 104 では、アラキドン酸の平均値は成人の正常範囲を超えて増加した。ドコサヘキサエン酸の平均値はベースライン値を超えて増加した。α-リノール酸、リノール酸、エイコサペンタエン酸の平均値は Week 56 から増加したが、ベースラインの平均値を下回ったままであった。エイコサトリエン酸の平均値は、両年齢群でベースライン時に成人値より低く、5 歳～10 歳では Week 56 と 104 にベースラインと比較して減少した。エイコサトリエン酸の平均値は、11 歳～17 歳では Week 56 に増加し、Week 104 には成人の正常範囲内にまで増加した。

- 体重、身長及び BMI のパラメータは、両年齢群の被験者間でかなりのばらつきが認められた。5 歳～10 歳の被験者では、ベースラインから Week 104 まで、体重と身長の平均値は経時的に増加し、BMI は安定した。一方で、BMI-for-age z スコア及び BMI パーセンタイルの平均値は減少傾向を示したものの、正常範囲内であった。11 歳～17 歳の被験者では、ベースラインから Week 104 まで、身長の平均値は増加し、体重及び BMI はわずかに減少した。BMI-for-age z スコア及び BMI パーセンタイルは減少傾向を示したものの、正常範囲内であった。5 歳～10 歳の被験者では、ベースライン時の Height-for-age パーセンタイル高め（64 パーセンタイル）であり、11 歳～17 歳の被験者ではやや低め（43 パーセンタイル）であった。両年齢群ともに、Week 104 までに Height-for-age パーセンタイル及び Z スコアの平均値は減少傾向を示したものの、身長の分布は正常範囲内であり、成長に有意な変化は認められなかった。

- ベースラインから Week 104 までの体重又は BMI の平均値に、臨床的に意義のある変化は認められなかった。認められた体重減少は臨床的に懸念されるレベルに達しておらず、年齢に対して体重が低かった被験者のほとんどでは、BMI-for-age z スコアが正常を維持又は改善した。

- 成長ホルモン及び性ホルモンの平均値は、この小児集団において予想される値であった。

- ECG、心エコー検査、バイタルサイン及び PFT のデータレビューでは、これらのパラメータに対する本剤投与による安全性のシグナルは示されなかった。

結論：

本試験では、5 歳以上 17 歳以下の HoFH 小児患者を対象に、低脂肪食及び一定の LLT（LA の有無にかかわらず）と併用して本剤を投与したときに、Week 24 までの LDL-C、non HDL-C、TC、VLDL-C、apo B、Lp(a)及びトリグリセリドが臨床的に意義のある、統計学的に有意な減少を示し、この結果は HoFH 成人患者で報告された結果と一致した。有効性は Week 24 以降も維持され、計画された試験終了である Week 104 まで持続した。

本剤の投与は安全で忍容性も良好であった。小児患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様であった。最も多く報告された有害事象は一過性の胃腸障害又は肝機能異常であり、本剤の減量又は中断により回復した。肝臓の脂肪蓄積は軽度であり、成人における公表されたエビデンスと一致していた。

以上より、本試験の結果は、対象患者集団における高いアンメットメディカルニーズと限られた治療選択肢を考慮すると、本剤の良好なベネフィット・リスクプロファイルを支持するものである。

1.4　付録

全ての TEAE 及び治験責任医師により IMP と関連ありと判断された TEAE を Table 1 及び Table 2 に示す。

Table 1:　全ての TEAE（安全性解析対象集団）

基本語	**5 TO 10 YEARS (N=20) N (%)**	**11 TO 17 YEARS (N=23) N (%)**	**Overall (N=43) N (%)**
TEAE の総数、被験者数(%)	19 (95.0)	23 (100.0)	42 (97.7)
下痢	9 (45.0)	13 (56.5)	22 (51.2)
腹痛	8 (40.0)	11 (47.8)	19 (44.2)
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)
発熱	10 (50.0)	4 (17.4)	14 (32.6)
嘔吐	10 (50.0)	2 (8.7)	12 (27.9)
ＣＯＶＩＤ－１９	4 (20.0)	5 (21.7)	9 (20.9)
貧血	3 (15.0)	5 (21.7)	8 (18.6)
咳嗽	6 (30.0)	1 (4.3)	7 (16.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (20.0)	2 (8.7)	6 (14.0)
Ｃ－反応性蛋白増加	3 (15.0)	3 (13.0)	6 (14.0)
食欲減退	2 (10.0)	4 (17.4)	6 (14.0)

基本語	**5 TO 10 YEARS (N=20) N (%)**	**11 TO 17 YEARS (N=23) N (%)**	**Overall (N=43) N (%)**
上咽頭炎	3 (15.0)	3 (13.0)	6 (14.0)
上腹部痛	2 (10.0)	3 (13.0)	5 (11.6)
心室肥大の心電図所見	2 (10.0)	3 (13.0)	5 (11.6)
悪心	2 (10.0)	3 (13.0)	5 (11.6)
トランスアミナーゼ上昇	4 (20.0)	1 (4.3)	5 (11.6)
頭痛	2 (10.0)	2 (8.7)	4 (9.3)
口腔咽頭痛	1 (5.0)	3 (13.0)	4 (9.3)
上気道感染	2 (10.0)	2 (8.7)	4 (9.3)
ビタミンＤ欠乏	3 (15.0)	1 (4.3)	4 (9.3)
異常体重減少	0	3 (13.0)	3 (7.0)
皮膚乾燥	1 (5.0)	2 (8.7)	3 (7.0)
鼓腸	2 (10.0)	1 (4.3)	3 (7.0)
胃腸炎	2 (10.0)	1 (4.3)	3 (7.0)
咽頭炎	2 (10.0)	1 (4.3)	3 (7.0)
黄色腫	2 (10.0)	1 (4.3)	3 (7.0)
脱毛症	1 (5.0)	1 (4.3)	2 (4.7)
角膜リポイド環	2 (10.0)	0	2 (4.7)
関節痛	0	2 (8.7)	2 (4.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (10.0)	0	2 (4.7)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (5.0)	1 (4.3)	2 (4.7)
胸痛	0	2 (8.7)	2 (4.7)
便秘	0	2 (8.7)	2 (4.7)
呼吸困難	0	2 (8.7)	2 (4.7)
ウイルス性胃腸炎	2 (10.0)	0	2 (4.7)
ヘモグロビン減少	0	2 (8.7)	2 (4.7)
脂肪肝	2 (10.0)	0	2 (4.7)
高血圧	0	2 (8.7)	2 (4.7)
過小食	0	2 (8.7)	2 (4.7)
インフルエンザ	0	2 (8.7)	2 (4.7)
嚥下痛	2 (10.0)	0	2 (4.7)

基本語	**5 TO 10 YEARS (N=20) N (%)**	**11 TO 17 YEARS (N=23) N (%)**	**Overall (N=43) N (%)**
発疹	1 (5.0)	1 (4.3)	2 (4.7)
血管デバイス感染	0	2 (8.7)	2 (4.7)
血管デバイス閉塞	2 (10.0)	0	2 (4.7)
ウイルス感染	1 (5.0)	1 (4.3)	2 (4.7)
ビタミンＥ増加	2 (10.0)	0	2 (4.7)
体重減少	1 (5.0)	1 (4.3)	2 (4.7)
腹部膨満	1 (5.0)	0	1 (2.3)
ざ瘡	0	1 (4.3)	1 (2.3)
激越	0	1 (4.3)	1 (2.3)
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)
大動脈硬化症	0	1 (4.3)	1 (2.3)
大動脈雑音	1 (5.0)	0	1 (2.3)
混合性大動脈弁疾患	0	1 (4.3)	1 (2.3)
虫垂炎	1 (5.0)	0	1 (2.3)
動静脈瘻血栓症	0	1 (4.3)	1 (2.3)
心房中隔欠損症	0	1 (4.3)	1 (2.3)
第一度房室ブロック	1 (5.0)	0	1 (2.3)
細菌性疾患キャリアー	0	1 (4.3)	1 (2.3)
抱合ビリルビン増加	1 (5.0)	0	1 (2.3)
血中カルシウム減少	1 (5.0)	0	1 (2.3)
血中コルチコトロピン増加	0	1 (4.3)	1 (2.3)
血中卵胞刺激ホルモン増加	0	1 (4.3)	1 (2.3)
血中ブドウ糖増加	0	1 (4.3)	1 (2.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (5.0)	0	1 (2.3)
頚動脈硬化症	1 (5.0)	0	1 (2.3)
白内障	1 (5.0)	0	1 (2.3)
蜂巣炎	0	1 (4.3)	1 (2.3)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (4.3)	1 (2.3)
水疱性皮膚炎	0	1 (4.3)	1 (2.3)
拡張型心筋症	0	1 (4.3)	1 (2.3)

基本語	**5 TO 10 YEARS (N=20) N (%)**	**11 TO 17 YEARS (N=23) N (%)**	**Overall (N=43) N (%)**
浮動性めまい	0	1 (4.3)	1 (2.3)
口内乾燥	0	1 (4.3)	1 (2.3)
排尿困難	1 (5.0)	0	1 (2.3)
耳閉	0	1 (4.3)	1 (2.3)
心エコー図異常	0	1 (4.3)	1 (2.3)
心電図ＳＴ－Ｔ部分異常	0	1 (4.3)	1 (2.3)
外骨腫	0	1 (4.3)	1 (2.3)
排便回数増加	0	1 (4.3)	1 (2.3)
胃食道逆流性疾患	0	1 (4.3)	1 (2.3)
ヘマトクリット減少	0	1 (4.3)	1 (2.3)
幻覚	0	1 (4.3)	1 (2.3)
心拍数増加	0	1 (4.3)	1 (2.3)
不全片麻痺	0	1 (4.3)	1 (2.3)
肝腫大	1 (5.0)	0	1 (2.3)
低色素性貧血	1 (5.0)	0	1 (2.3)
低血圧	0	1 (4.3)	1 (2.3)
甲状腺機能低下症	0	1 (4.3)	1 (2.3)
不眠症	0	1 (4.3)	1 (2.3)
虚血性脳梗塞	0	1 (4.3)	1 (2.3)
リポ蛋白(a)増加	1 (5.0)	0	1 (2.3)
乳突部障害	0	1 (4.3)	1 (2.3)
片頭痛	0	1 (4.3)	1 (2.3)
僧帽弁閉鎖不全症	0	1 (4.3)	1 (2.3)
筋肉痛	0	1 (4.3)	1 (2.3)
腎石灰沈着症	1 (5.0)	0	1 (2.3)
腎結石症	0	1 (4.3)	1 (2.3)
末梢性浮腫	1 (5.0)	0	1 (2.3)
疼痛	0	1 (4.3)	1 (2.3)
咽頭紅斑	1 (5.0)	0	1 (2.3)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (5.0)	0	1 (2.3)

基本語	5 TO 10 YEARS (N=20) N (%)	11 TO 17 YEARS (N=23) N (%)	Overall (N=43) N (%)
咽頭扁桃炎	1 (5.0)	0	1 (2.3)
血小板数増加	1 (5.0)	0	1 (2.3)
月経前痛	0	1 (4.3)	1 (2.3)
月経前症候群	0	1 (4.3)	1 (2.3)
失神寸前の状態	1 (5.0)	0	1 (2.3)
肺塞栓症	0	1 (4.3)	1 (2.3)
赤血球数減少	0	1 (4.3)	1 (2.3)
気道感染	0	1 (4.3)	1 (2.3)
鼻炎	1 (5.0)	0	1 (2.3)
鼻漏	1 (5.0)	0	1 (2.3)
右室収縮期圧上昇	0	1 (4.3)	1 (2.3)
敗血症	0	1 (4.3)	1 (2.3)
敗血症性ショック	0	1 (4.3)	1 (2.3)
シャント閉塞	0	1 (4.3)	1 (2.3)
洞性頻脈	0	1 (4.3)	1 (2.3)
皮膚損傷	0	1 (4.3)	1 (2.3)
硬膜下血腫	0	1 (4.3)	1 (2.3)
大動脈弁上狭窄	0	1 (4.3)	1 (2.3)
失神	0	1 (4.3)	1 (2.3)
腱障害	0	1 (4.3)	1 (2.3)
熱傷	1 (5.0)	0	1 (2.3)
咽喉絞扼感	0	1 (4.3)	1 (2.3)
扁桃炎	1 (5.0)	0	1 (2.3)
歯感染	1 (5.0)	0	1 (2.3)
歯痛	1 (5.0)	0	1 (2.3)
肝超音波検査異常	1 (5.0)	0	1 (2.3)
腸球菌性尿路感染	0	1 (4.3)	1 (2.3)
血管炎	1 (5.0)	0	1 (2.3)
心室コンプライアンス低下	0	1 (4.3)	1 (2.3)
ウイルス性上気道感染	1 (5.0)	0	1 (2.3)

基本語	5 TO 10 YEARS (N=20) N (%)	11 TO 17 YEARS (N=23) N (%)	Overall (N=43) N (%)
体重増加	0	1 (4.3)	1 (2.3)
喘鳴	0	1 (4.3)	1 (2.3)

Treatment emergent adverse events (TEAEs) are defined as an AE that started on or after the start of the administration of study treatment up to 30 days post last dose. If adverse event dates are incomplete and it is not clear whether the adverse event was treatment-emergent, it will be assumed to be treatment-emergent.

If a subject experienced more than one TEAE, the subject is counted once for each preferred term (PT).

PTs are ordered in decreasing frequency of subject incidence.

Adverse events were coded using the MedDRA Dictionary, version 27.0.

N = The number of subjects entering the respective phase and included in the analysis set. (%) = Subjects/N*100.

Adverse events were attributed to the corresponding phase based on start date. If unknown day or month, first day and first month were used.

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

Table 2:　治験責任医師により IMP と関連ありと判断された TEAE（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	5 TO 10 YEARS (N=20) N (%)	11 TO 17 YEARS (N=23) N (%)	OVERALL (N=43) N (%)
関連ありと判断された TEAE が認められた被験者	13 (65.0)	19 (82.6)	32 (74.4)
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)
排便回数増加	0	1 (4.3)	1 (2.3)
臨床検査	10 (50.0)	11 (47.8)	21 (48.8)
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)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (10.0)	0	2 (4.7)
体重減少	1 (5.0)	0	1 (2.3)

器官別大分類 基本語	**5 TO 10 YEARS (N=20) N (%)**	**11 TO 17 YEARS (N=23) N (%)**	**OVERALL (N=43) N (%)**
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)
肝超音波検査異常	1 (5.0)	0	1 (2.3)
代謝および栄養障害	1 (5.0)	5 (21.7)	6 (14.0)
食欲減退	1 (5.0)	4 (17.4)	5 (11.6)
過小食	0	1 (4.3)	1 (2.3)
肝胆道系障害	2 (10.0)	0	2 (4.7)
脂肪肝	2 (10.0)	0	2 (4.7)
肝腫大	1 (5.0)	0	1 (2.3)

Abbreviations: MedDRA= Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of subjects in the analysis set; n=number of subjects meeting the criterion; TEAE=treatment emergent adverse event (defined as an adverse event that started after administration of study drug).

(%)=n/N×100.

If a subject experienced more than 1 TEAE, the subject is counted once for each system organ class and once for each preferred term using the most related event.

Related events are those classified as having a reasonable causal relationship to the study treatment.

Adverse events were coded using the MedDRA Dictionary, version 27.0.

出典：M5.3.5.2-1 APH-19 試験 治験総括報告書 Table 43