(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-508334
(P2024-508334A)
(43)公表日　令和6年2月26日(2024.2.26)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/4468(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4468	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ	*3/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/00	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00	
Ａ６１Ｐ	*3/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/06	
Ａ６１Ｋ	*31/397(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/397	

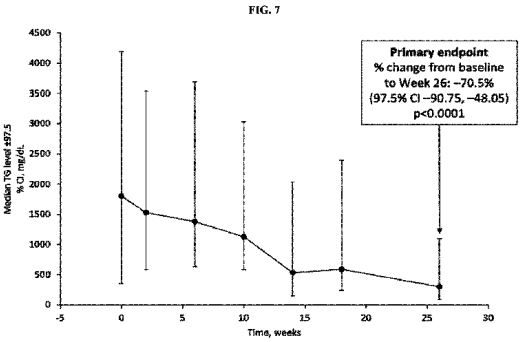
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全54頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-553354(P2023-553354)
(86)(22)出願日　令和4年3月3日(2022.3.3)
(85)翻訳文提出日　令和5年9月1日(2023.9.1)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/018672
(87)国際公開番号　WO2022/187463
(87)国際公開日　令和4年9月9日(2022.9.9)
(31)優先権主張番号　63/155,960
(32)優先日　令和3年3月3日(2021.3.3)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/165,457
(32)優先日　令和3年3月24日(2021.3.24)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　513079971
アムリット・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド
アメリカ合衆国・マサチューセッツ州・ボストン・フェデラル・ストリート・１６０・フロアー・２１
(74)代理人　100108453
弁理士　村山 靖彦
(74)代理人　100110364
弁理士　実広 信哉
(74)代理人　100133400
弁理士　阿部 達彦
(72)発明者　マーク・スメレイ
アメリカ合衆国・マサチューセッツ・０２１１０・ボストン・フェデラル・スト
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　家族性高カイロミクロン血症症候群を治療するための方法

(57)【要約】
本明細書中で提供されるのは、ロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩を含む組成物を用いて家族性高カイロミクロン血症症候群（ＦＣＳ）を治療する方法である。



【特許請求の範囲】
【請求項１】
それを必要とする患者において家族性高カイロミクロン血症症候群（ＦＣＳ）を治療する方法であって、
ａ）前記患者に約５ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第一の一日用量を、第一の投薬期間にわたり経口投与すること；
ｂ）前記第一の投薬期間後の前記患者の空腹時トリグリセリドレベルを測定することであって、前記患者の空腹時トリグリセリドレベルが、低脂肪食を遵守しながら≦１０００ｍｇ／ｄＬである場合、前記患者は、約５ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量で維持される、測定すること；
ｃ）前記患者の測定された空腹時トリグリセリドレベルが、前記第一の投薬期間後に低脂肪食を遵守しながら＞１０００ｍｇ／ｄＬである場合、前記患者に、第二の投薬期間にわたり、約１０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第二の一日用量が経口投与される；
ｄ）前記第二の投薬期間後の前記患者の空腹時トリグリセリドレベルを測定することであって、前記患者の空腹時トリグリセリドレベルが、低脂肪食を遵守しながら≦１０００ｍｇ／ｄＬである場合、前記患者は、約１０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量で維持される、測定すること；
ｅ）前記患者の測定された空腹時トリグリセリドレベルが、前記第二の投薬期間後に低脂肪食を遵守しながら＞１０００ｍｇ／ｄＬである場合、前記患者に、第三の投薬期間にわたり、約１５ｍｇ～約２０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第三の一日用量が経口投与される、を含む、方法。
【請求項２】
前記患者が、ＦＣＳを起こす遺伝子における一つ又は複数の機能喪失変異について、確認されたホモ接合体、化合物ヘテロ接合体、又は二重ヘテロ接合体である、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記患者が膵炎の病歴を有する、請求項１～２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４】
前記患者のヘパリン後血漿リポタンパク質リパーゼ（ＬｐＬ）活性が、正常の≦２０％である、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５】
前記患者が、確認されたＬｐＬ不活化抗体の存在を有する、請求項１～４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６】
前記患者のＦＣＳが、血漿ＬＤＬアフェレーシスに対して難治性である、請求項１～５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７】
前記ロミタピドが、低脂肪食及び他の脂質低下治療（例えば、スタチン、エゼチミブ、ニコチン酸、胆汁酸隔離剤、フィブラート又はＬＤＬアフェレーシスなど）に対する補助剤として投与される、請求項１～６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８】
前記低脂肪食が、患者の総カロリーの１０％未満が脂肪からである食事を含む、請求項１～７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９】
前記患者が、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質遺伝子（ＭＴＰ）変異体を発現しない患者と比較して、ロミタピド治療に対する前記患者の応答を改善する前記ＭＴＰ変異体を発現する、請求項１～８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０】
前記第一の投薬期間が少なくとも二週間である、請求項１～９のいずれか一項に記載の

方法。
【請求項１１】
前記第二の投薬期間が少なくとも四週間である、請求項１～１０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２】
前記第三の投薬期間が少なくとも４週間である、請求項１～１１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１３】
前記患者の肝アミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ／ＡＳＴ）レベルが、前記第一の投薬期間、前記第二の投薬期間、又は前記第三の投薬期間の後に正常上限（ＵＬＮ）の≧５倍である場合、前記患者がロミタピド治療から離脱する、請求項１～１２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４】
前記患者のアルカリホスファターゼ、総ビリルビン、及びＩＮＲを決定することをさらに含む、請求項１３に記載の方法。
【請求項１５】
前記患者の用量を、ＵＬＮの＜３倍の患者ＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供した最終用量まで低下させることをさらに含む、請求項１４に記載の方法。
【請求項１６】
前記患者の用量が１０ｍｇから５ｍｇに低下される、請求項１５に記載の方法。
【請求項１７】
前記患者の用量が２０ｍｇから１０ｍｇに低下される、請求項１５に記載の方法。
【請求項１８】
前記患者の用量が２０ｍｇから５ｍｇに低下される、請求項１５に記載の方法。
【請求項１９】
前記患者のＡＬＴ／ＡＳＴレベルがＵＬＮの３～５倍である場合、前記患者のＡＬＴ／ＡＳＴレベルが、前記の上昇したＡＬＴ／ＡＳＴテスト結果の一週間以内にＵＬＮの３～５倍であることを確認する、請求項１～１２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２０】
前記の上昇したＡＬＴ／ＡＳＴテスト結果が確認された場合、前記患者のアルカリホスファターゼ、総ビリルビン、及びＩＮＲを決定する、請求項１９に記載の方法。
【請求項２１】
前記患者のＡＬＴ／ＡＳＴレベル、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、及びＩＮＲを毎週テストすることをさらに含む、請求項２０に記載の方法。
【請求項２２】
前記患者の総ビリルビン及びＩＮＲが増加する、ＡＬＴ／ＡＳＴレベルがＵＬＮの＞５倍まで増加する、又は前記患者のＡＬＴ／ＡＳＴレベルが約４週間以内にＵＬＮの＜３倍を下回らない場合、前記患者をロミタピド治療から離脱させる、請求項２１に記載の方法。
【請求項２３】
前記患者の用量を、ＵＬＮの＜３倍の患者ＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供した最終用量まで低下させることをさらに含む、請求項２２に記載の方法。
【請求項２４】
前記患者の用量が１０ｍｇから５ｍｇに低下される、請求項２３に記載の方法。
【請求項２５】
前記患者の用量が２０ｍｇから１０ｍｇに低下される、請求項２３に記載の方法。
【請求項２６】
前記患者の用量が２０ｍｇから５ｍｇに低下される、請求項２３に記載の方法。
【請求項２７】
前記患者の一日ロミタピド用量を調整して、空腹時トリグリセリドレベル≦１０００ｍ

ｇ／ｄＬ、及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供することをさらに含む、請求項１～２６のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２８】

前記患者の一日ロミタピド用量が、２～４週毎に増加又は減少され、空腹時トリグリセリドレベル≦１０００ｍｇ／ｄＬ、及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する、請求項２７に記載の方法。

【請求項２９】

空腹時トリグリセリドレベル≦１０００ｍｇ／ｄＬ、及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する前記一日用量が、５ｍｇ、１０ｍｇ、１５ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、及び６０ｍｇからなる群から選択される、請求項２８に記載の方法。

【請求項３０】

空腹時トリグリセリドレベル≦１０００ｍｇ／ｄＬ、及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する前記一日用量が、少なくとも８週間にわたり投与される、請求項２７～２９のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３１】

前記患者の肝脂肪肝における変化が、前記治療期間の間に測定される、請求項１～３０のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３２】

前記ロミタピド投与が、前記治療期間の間に肝脂肪肝における臨床的に有意な増加を提供しない、請求項１～３１のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３３】

前記ロミタピド投与が、前記治療前と比較して、膵炎のエピソードを実質的に減少させる、請求項１～３２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３４】

それを必要とする小児患者において家族性高カイロミクロン血症症候群（ＦＣＳ）を治療する方法であって、

ａ）前記患者に、約２ｍｇ～約５ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第一の一日用量を、第一の投薬期間にわたり経口投与すること；

ｂ）前記第一の投薬期間後の前記患者の空腹時トリグリセリドレベルを測定することであって、前記患者の空腹時トリグリセリドレベルが≦１０００ｍｇ／ｄＬである場合、前記患者は、約２ｍｇ～約５ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量で維持される、測定すること；

ｃ）前記患者の測定された空腹時トリグリセリドレベルが、前記第一の投薬期間後に＞１０００ｍｇ／ｄＬである場合、前記患者は、第二の投薬期間にわたり、約５ｍｇ～約１０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第二の一日用量が経口投与される；

ｄ）前記第二の投薬期間後の前記患者の空腹時トリグリセリドレベルを測定することであって、前記患者の空腹時トリグリセリドレベルが≦１０００ｍｇ／ｄＬである場合、前記患者は、約５ｍｇ～約１０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量で維持される、測定すること；

ｅ）前記患者の測定された空腹時トリグリセリドレベルが、前記第二の投薬期間後に＞１０００ｍｇ／ｄＬである場合、前記患者は、第三の投薬期間にわたり、約１０ｍｇ～約２０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第三の一日用量が経口投与される、を含む、方法。

【請求項３５】

前記患者の年齢が５～１０歳である、請求項３４に記載の方法。

【請求項３６】

前記第一の投薬期間におけるロミタピドの前記一日用量が２ｍｇであり、前記第二の投薬期間におけるロミタピドの前記一日用量が５ｍｇであり、前記第三の投薬期間における

ロミタピドの前記一日用量が１０ｍｇである、請求項３５に記載の方法。
【請求項３７】
前記第一の投薬期間が約８週間であり、前記第二の投薬期間が約４週間であり、前記第三の投薬期間が約４週間である、請求項３６に記載の方法。
【請求項３８】
前記患者の年齢が１１～１５歳である、請求項３４に記載の方法。
【請求項３９】
前記第一の投薬期間におけるロミタピドの前記一日用量が２ｍｇであり、前記第二の投薬期間におけるロミタピドの前記一日用量が５ｍｇであり、前記第三の投薬期間におけるロミタピドの前記一日用量が１０ｍｇである、請求項３８に記載の方法。
【請求項４０】
前記第一の投薬期間が約４週間であり、前記第二の投薬期間が約４週間であり、前記第三の投薬期間が約４週間である、請求項３９に記載の方法。
【請求項４１】
前記患者の年齢が１６～１７歳である、請求項３４に記載の方法。
【請求項４２】
前記第一の投薬期間におけるロミタピドの前記一日用量が５ｍｇであり、前記第二の投薬期間におけるロミタピドの前記一日用量が１０ｍｇであり、前記第三の投薬期間におけるロミタピドの前記一日用量が２０ｍｇである、請求項４１に記載の方法。
【請求項４３】
前記第一の投薬期間が約４週間であり、前記第二の投薬期間が約４週間であり、前記第三の投薬期間が約４である、請求項４２に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【背景技術】
【０００１】
関連出願への相互参照
本出願は、２０２１年３月２４日に出願された米国出願番号第６３／１６５，４５７号、及び２０２１年３月３日に出願された米国出願番号第６３／１５５，９６０号に対する優先権の利益を主張するものであり、それら各々の内容が、全ての目的のために、参照によりそれらの全体において本明細書により組み入れられる。
【０００２】
家族性高カイロミクロン血症症候群（ＦＣＳ）は、極度に高レベルの血漿トリグリセリドにより特徴付けられる稀な遺伝的状態であり、世界中での１，０００，０００人中の約１人において生じると推定される。
【０００３】
ＦＣＳにおける極度のトリグリセリド上昇は、定期的な腹部痛に導き、それは小児期にしばしば見られる。疾患が人生において後に進行するにつれて、それは、急性膵炎、関連する腹部痛、黄色腫（単純性、発疹性、及び結節性）、網膜脂血症、及び腎不全の複数回の再発エピソードを招き得る。時折、汎血球減少症（骨髄中での脂質を担持するマクロファージの存在に起因する）ならびに神経学的症状、例えばうつ病及び認知障害なども報告されている。ＦＣＳ患者における罹患の主な原因は、再発性膵炎であり、膵機能不全及び、究極的には、膵不全に導く。
【０００４】
ＦＣＳを伴う患者は、現在利用可能な脂質低下薬剤（例、フィブラート及びオメガ３脂肪酸）に応答せず、そのため、極度に低脂肪の食事を伴う食事管理及び中鎖トリグリセリド（ＭＣＴ）を伴う補給が、治療の基礎のままである。しかし、ＴＧレベルは、大半のＦＣＳ患者において、厳しい食事制限にもかかわらず有意に上昇したままであり、ＦＣＳ患者は急性膵炎に曝露されている。
【０００５】
このように、ＦＣＳを伴う患者のための安全で効果的な治療についての満たされないニ

ーズがある。
【先行技術文献】
【特許文献】
【０００６】
【特許文献１】米国出願番号第６３／１６５，４５７号
【特許文献２】米国出願番号第６３／１５５，９６０号
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００７】
本開示は、とりわけ、それを必要とする患者において家族性高カイロミクロン血症症候群（ＦＣＳ）を治療する方法を提供し、本方法は、以下を含む：
ａ）患者に約５ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第一の一日用量を、第一の投薬期間にわたり経口投与すること；
ｂ）第一の投薬期間後の患者の空腹時トリグリセリドレベルを測定することであって、患者の空腹時トリグリセリドレベルが、低脂肪食を遵守しながら≦１０００ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、約５ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量で維持される、測定すること；
ｃ）患者の測定された空腹時トリグリセリドレベルが、第一の投薬期間後に低脂肪食を遵守しながら＞１０００ｍｇ／ｄＬである場合、患者に、第二の投薬期間にわたり、約１０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第二の一日用量が経口投与される；
ｄ）第二の投薬期間後の患者の空腹時トリグリセリドレベルを測定することであって、患者の空腹時トリグリセリドレベルが、低脂肪食を遵守しながら≦１０００ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、約１０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量で維持される、測定すること；
ｅ）患者の測定された空腹時トリグリセリドレベルが、第二の投薬期間後に低脂肪食を遵守しながら＞１０００ｍｇ／ｄＬである場合、患者に、第三の投薬期間にわたり、約２０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第三の一日用量が経口投与される。
【０００８】
本開示は、とりわけ、それを必要とする患者において家族性高カイロミクロン血症症候群（ＦＣＳ）を治療する方法を提供し、本方法は、以下を含む：
ａ）患者に約５ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第一の一日用量を、第一の投薬期間にわたり経口投与すること；
ｂ）第一の投薬期間後の患者の空腹時トリグリセリドレベルを測定することであって、患者の空腹時トリグリセリドレベルが、低脂肪食を遵守しながら≦約７５０ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、約５ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量で維持される；
ｃ）患者の測定された空腹時トリグリセリドレベルが、第一の投薬期間後に低脂肪食を遵守しながら＞約７５０ｍｇ／ｄＬである場合、患者に、第二の投薬期間にわたり、約１０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第二の一日用量が経口投与される；
ｄ）第二の投薬期間後の患者の空腹時トリグリセリドレベルを測定することであって、患者の空腹時トリグリセリドレベルが、低脂肪食を遵守しながら≦約７５０ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、約１０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量で維持される；
ｅ）患者の測定された空腹時トリグリセリドレベルが、第二の投薬期間後に低脂肪食を遵守しながら＞約７５０ｍｇ／ｄＬである場合、患者に、第三の投薬期間にわたり、約２０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第三の一日用量が経口投与される。

【０００９】
一部の実施形態では、ＦＣＳ治療を必要とする患者は、ＦＣＳを起こす遺伝子における一つ又は複数の機能喪失変異について、確認されたホモ接合体、化合物ヘテロ接合体、又は二重ヘテロ接合体である。
【００１０】
一部の実施形態では、ＦＣＳ治療を必要とする患者は、膵炎の病歴を有する。
【００１１】
一部の実施形態では、患者の肝アミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ／ＡＳＴ）レベルが、第一の投薬期間、第二の投薬期間、又は第三の投薬期間後の正常上限（ＵＬＮ）の≧５倍である場合、患者はロミタピド治療から離脱される。一部の実施形態では、患者は、ＡＬＴ／ＡＳＴレベルがＵＬＮの＜３倍になるまで治療から離脱する。一部の実施形態では、方法は、患者の用量を、ＵＬＮの＜３倍の患者のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供した最終用量まで低下させることをさらに含む。
【００１２】
一部の実施形態では、患者のＡＬＴ／ＡＳＴレベルがＵＬＮの３～５倍である場合、方法は、患者のＡＬＴ／ＡＳＴレベルが、上昇したＡＬＴ／ＡＳＴテスト結果の一週間以内にＵＬＮの３～５倍であることを確認することを含む。一部の実施形態では、方法は、患者の用量を、ＵＬＮの＜３倍の患者のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供した最終用量まで低下させることをさらに含む。
【００１３】
一部の実施形態では、本開示の方法は、患者の一日のロミタピド用量を調整して、空腹時トリグリセリドレベル≦１０００ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供することを含む。
【００１４】
一部の実施形態では、空腹時トリグリセリドレベル≦１０００ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する一日用量は、５ｍｇ、１０ｍｇ、１５ｍｇ、２０ｍｇ、２５ｍｇ、３０ｍｇ、３５ｍｇ、４０ｍｇ、４５ｍｇ、５０ｍｇ、５５ｍｇ、及び６０ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩からなる群から選択される。
【００１５】
一部の実施形態では、空腹時トリグリセリドレベル≦１０００ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する一日用量は、５ｍｇ、１０ｍｇ、１５ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、及び６０ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩からなる群から選択される。
【００１６】
一部の実施形態では、空腹時トリグリセリドレベル≦１０００ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する一日用量は、５ｍｇ、１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、及び６０ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩からなる群から選択される。
【００１７】
一部の実施形態では、空腹時トリグリセリドレベル≦１０００ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する一日用量は、５ｍｇ、１０ｍｇ、２０ｍｇ、４０ｍｇ、及び６０ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩からなる群から選択される。
【００１８】
一部の実施形態では、空腹時トリグリセリドレベル≦１０００ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する一日用量は、５ｍｇ、１０ｍｇ、１５ｍｇ、及び２０ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩からなる群から選択される。
【００１９】
一部の実施形態では、空腹時トリグリセリドレベル≦１０００ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する一日用量は、５ｍｇのロミタピド又はその医薬

的に許容可能な塩である。一部の実施形態では、空腹時トリグリセリドレベル≦１０００ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する一日用量は、１０ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩である。一部の実施形態では、空腹時トリグリセリドレベル≦１０００ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する一日用量は、１５ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩である。一部の実施形態では、空腹時トリグリセリドレベル≦１０００ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する一日用量は、２０ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩である。一部の実施形態では、空腹時トリグリセリドレベル≦１０００ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する一日用量は、３０ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩である。一部の実施形態では、空腹時トリグリセリドレベル≦１０００ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する一日用量は、４０ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩である。一部の実施形態では、空腹時トリグリセリドレベル≦１０００ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する一日用量は、５０ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩である。一部の実施形態では、空腹時トリグリセリドレベル≦１０００ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する一日用量は、６０ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩である。

【００２０】

一部の実施形態では、空腹時トリグリセリドレベル≦７５０ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する一日用量は、５ｍｇ、１０ｍｇ、１５ｍｇ、２０ｍｇ、２５ｍｇ、３０ｍｇ、３５ｍｇ、４０ｍｇ、４５ｍｇ、５０ｍｇ、５５ｍｇ、及び６０ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩からなる群から選択される。

【００２１】

一部の実施形態では、空腹時トリグリセリドレベル≦７５０ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する一日用量は、５ｍｇ、１０ｍｇ、１５ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、及び６０ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩からなる群から選択される。

【００２２】

一部の実施形態では、空腹時トリグリセリドレベル≦７５０ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する一日用量は、５ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩である。一部の実施形態では、空腹時トリグリセリドレベル≦７５０ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する一日用量は、１０ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩である。一部の実施形態では、空腹時トリグリセリドレベル≦７５０ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する一日用量は、１５ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩である。一部の実施形態では、空腹時トリグリセリドレベル≦７５０ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する一日用量は、２０ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩である。一部の実施形態では、空腹時トリグリセリドレベル≦７５０ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する一日用量は、３０ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩である。一部の実施形態では、空腹時トリグリセリドレベル≦７５０ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する一日用量は、４０ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩である。一部の実施形態では、空腹時トリグリセリドレベル≦７５０ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する一日用量は、５０ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩である。一部の実施形態では、空腹時トリグリセリドレベル≦７５０ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する一日用量は、６０ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩である。

【００２３】

一部の実施形態では、空腹時トリグリセリドレベル≦５００ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する一日用量は、５ｍｇ、１０ｍｇ、１５ｍｇ、２０

ｍｇ、２５ｍｇ、３０ｍｇ、３５ｍｇ、４０ｍｇ、４５ｍｇ、５０ｍｇ、５５ｍｇ、及び６０ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩からなる群から選択される。

【００２４】

一部の実施形態では、空腹時トリグリセリドレベル≦５００ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する一日用量は、５ｍｇ、１０ｍｇ、１５ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、及び６０ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩からなる群から選択される。

【００２５】

一部の実施形態では、空腹時トリグリセリドレベル≦５００ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する一日用量は、５ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩である。一部の実施形態では、空腹時トリグリセリドレベル≦５００ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する一日用量は、１０ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩である。一部の実施形態では、空腹時トリグリセリドレベル≦５００ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する一日用量は、１５ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩である。一部の実施形態では、空腹時トリグリセリドレベル≦５００ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する一日用量は、２０ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩である。一部の実施形態では、空腹時トリグリセリドレベル≦５００ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する一日用量は、３０ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩である。一部の実施形態では、空腹時トリグリセリドレベル≦５００ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する一日用量は、４０ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩である。一部の実施形態では、空腹時トリグリセリドレベル≦５００ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する一日用量は、５０ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩である。一部の実施形態では、空腹時トリグリセリドレベル≦５００ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する一日用量は、６０ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩である。

【００２６】

本明細書中で提供される方法の一部の実施形態では、ロミタピド投与によって、治療期間中の肝脂肪肝における臨床的に有意な増加は提供されない。

【００２７】

本明細書中で提供される方法の一部の実施形態では、ロミタピド投与によって、前述の治療前と比較して、膵炎のエピソードが実質的に減少する。

【００２８】

一部の実施形態では、本開示は、それを必要とする小児患者において家族性高カイロミクロン血症症候群（ＦＣＳ）を治療する方法を提供し、方法は以下を含む：

ａ）患者に、約２ｍｇ～約５ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第一の一日用量を、第一の投薬期間にわたり経口投与すること；

ｂ）第一の投薬期間後の患者の空腹時トリグリセリドレベルを測定することであって、患者の空腹時トリグリセリドレベルが≦１０００ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、約２ｍｇ～約５ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量で維持される、測定すること；

ｃ）患者の測定された空腹時トリグリセリドレベルが、第一の投薬期間後に＞１０００ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、第二の投薬期間にわたり、約５ｍｇ～約１０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第二の一日用量が経口投与される；

ｄ）第二の投薬期間後の患者の空腹時トリグリセリドレベルを測定することであって、患者の空腹時トリグリセリドレベルが≦１０００ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、約５ｍｇ～約１０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量で維持される、測定すること；

ｅ）患者の測定された空腹時トリグリセリドレベルが、第二の投薬期間後に＞１０００

ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、第三の投薬期間にわたり、約１０ｍｇ～約２０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第三の一日用量が経口投与される。

【００２９】

一部の実施形態では、本開示は、それを必要とする小児患者において家族性高カイロミクロン血症症候群（ＦＣＳ）を治療する方法を提供し、方法は以下を含む：

ａ）患者に、約２ｍｇ～約５ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第一の一日用量を、第一の投薬期間にわたり経口投与すること；

ｂ）第一の投薬期間後の患者の空腹時トリグリセリドレベルを測定することであって、患者の空腹時トリグリセリドレベルが≦７５０ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、約２ｍｇ～約５ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量で維持される、測定すること；

ｃ）患者の測定された空腹時トリグリセリドレベルが、第一の投薬期間後に＞７５０ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、第二の投薬期間にわたり、約５ｍｇ～約１０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第二の一日用量が経口投与される；

ｄ）第二の投薬期間後の患者の空腹時トリグリセリドレベルを測定することであって、患者の空腹時トリグリセリドレベルが≦７５０ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、約５ｍｇ～約１０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量で維持される、測定すること；

ｅ）患者の測定された空腹時トリグリセリドレベルが、第二の投薬期間後に＞７５０ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、第三の投薬期間にわたり、約１０ｍｇ～約２０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第三の一日用量が経口投与される。

【００３０】

一部の実施形態では、ＦＣＳ治療を必要とする小児患者は、第一の投薬期間中に２ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量、第二の投薬期間中に５ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量、及び第三の投薬期間中に１０ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量が投与される。

【００３１】

一部の実施形態では、ＦＣＳ治療を必要とする小児患者は、第一の投薬期間中に５ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量、第二の投薬期間中に１０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量、及び第三の投薬期間中に２０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量が投与される。

【図面の簡単な説明】

【００３２】

【図１】図１は、実施例１において記載された試験から２６週間にわたってロミタピドで治療されたＦＣＳ患者（ｎ＝１８）の平均トリグリセリド（ＴＧ）値（ｍｇ／ｄＬ）を示す。

【図２】図２は、実施例１において記載された試験から２６週間にわたってロミタピドで治療されたＦＣＳ患者（ｎ＝１８）の平均総コレステロール（ＴＣ）値（ｍｇ／ｄＬ）を示す。用語ＴＣ又はＣＴは互換的に使用される。

【図３】図３は、実施例１において記載された試験から２６週間にわたってロミタピドで治療されたＦＣＳ患者（ｎ＝１８）の平均ＨＤＬ－Ｃ値（ｍｇ／ｄＬ）を示す。

【図４】図４は、実施例１において記載される２６週間の試験の経過にわたってＦＣＳ患者（ｎ＝１８）に投与された平均ロミタピド用量（ｍｇ）を示す。

【図５】図５は、実施例１において記載される２６週間の試験の経過にわたってロミタピドで治療されたＦＣＳ患者（ｎ＝１８）における平均肝臓ＡＬＴ値（ｕｌ／Ｌ）を示す。

【図６】図６は、実施例１において記載される２６週間の試験の経過にわたってロミタピドで治療されたＦＣＳ患者（ｎ＝１８）における平均肝臓ＡＳＴ値（ｕｌ／Ｌ）を示す。

【図７】図７は、実施例１において記載される２６週間の試験の経過にわたってロミタピドを受けたＦＣＳ患者におけるトリグリセリド値の中央値を示す。

【図８】図８は、実施例１において記載される試験において、ベースラインから２６週目

まで、ロミタピドを受けたＦＣＳ患者におけるトリグリセリド値（％）における変化を示す。
【図９】図９は、実施例１において記載される２６週間の試験の経過にわたってロミタピドを受けたＦＣＳ患者における肝トランスアミナーゼ値の中央値を示す。
【発明を実施するための形態】
【００３３】
定義
利便性のために、本明細書、実施例、及び特許請求の範囲において用いられる特定の用語をここに収集する。他に定義されない限り、本開示において使用される全ての技術用語及び科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者により一般に理解されるものと同じ意味を有する。
【００３４】
本開示全体を通して、様々な特許、特許出願、及び刊行物が参照される。これらの特許、特許出願、及び刊行物の開示は、本開示の日付で当業者に公知である当技術分野の状態をより完全に記載するために、参照によりそれらの全体において本開示中に組み入れられる。本開示は、引用された特許、特許出願、及び刊行物と本開示の間に任意の不一致がある場合において適用される。
【００３５】
数値の直ぐ前にある場合の用語「約」は、当技術分野において許容可能な変動の程度のプラス又はマイナスの範囲を意味する。一部の実施形態では、用語「約」は、その値の１０％を包含し、例えば、「約５０」は４５～５５を意味し、「約２５，０００」は２２，５００～２７，５００を意味する、など。ただし、本開示の文脈が他を示す、又はそのような解釈と不一致である場合を除く。例えば、数値のリスト、例えば「約４９、約５０、約５５．．．」などにおいて、「約５０」は、先行する値及び後続する値の間の間隔の半分未満、例えば、４９．５超から５２．５未満に延びる範囲を意味する。さらに、値について語句「より少ない」又は値について「より多い」は、本明細書中で提供される用語「約」の定義に照らして理解されるべきである。
【００３６】
本開示全体を通して、数値範囲が特定の量について提供される。これらの範囲は、その中の全ての部分範囲を含む。このように、範囲「５０～８０」は、その中に全ての可能な範囲（例、５１～７９、５２～７８、５３～７７、５４～７６、５５～７５、６０～７０など）を含む。さらに、所与の範囲内の全ての値は、それにより包含される範囲についての終点であってもよい（例、範囲５０～８０は、終点を伴う範囲、例えば５５～８０、５０～７５などを含む）。
【００３７】
本明細書中で使用される用語「投与する」、「投与している」、又は「投与」は、化合物、又はその塩、溶媒和化合物、もしくはプロドラッグ、又は化合物を含む組成物、又はその塩、溶媒和化合物、もしくはプロドラッグのいずれかを直接的に患者に投与することを指す。
【００３８】
本明細書中で使用される用語「担体」は、担体、賦形剤、及び希釈剤を包含し、材料、組成物、又は賦形剤、例えば、一つの器官、又は身体の一部から、別の器官又は身体の一部へ医薬的薬剤を運ぶ又は輸送する際に含まれる、液体もしくは固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒、又は封入材料などを意味する。
【００３９】
患者に関して本明細書中で使用される用語「治療」は、患者の障害の少なくとも一つの症状を改善することを指す。治療は、障害を改善する、又は少なくとも部分的に寛解させることができる。
【００４０】
用語「有効量」及び「治療有効量」は、本開示において互換的に使用され、患者に投与

された場合に、意図される結果を実施することが可能である化合物、又はその塩、溶媒和化合物、もしくはプロドラッグの量を指す。例えば、有効量のロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩は、治療前と比較して、患者におけるＦＣＳの少なくとも一つの症状を低下させるために要求される量、例えば、ＦＣＳを伴う患者において膵炎の頻度を低下させるために要求される量である。「有効量」又は「治療有効量」を含む実際の量は、限定されないが、障害の重症度、患者のサイズ及び健康、ならびに投与の経路を含む、多数の状態に依存して変動し得る。当業者は、医療技術分野において公知の方法を使用して適した量を容易に決定することができる。

【００４１】

本明細書中で使用される用語「治療効果」は、方法及び／又は組成物により提供される望ましい又は有益な効果を指す。例えば、ＦＣＳを治療する方法は、この方法によって、ＦＣＳの少なくとも一つの症状が低下する場合、例えば、治療前と比較して、ＦＣＳを伴う患者における膵炎の頻度が低下する場合、治療効果を提供する。

【００４２】

本明細書中で使用される語句「小児患者」は、１８歳未満の患者を指す。

【００４３】

本明細書中で使用される語句「医薬的に許容可能な」は、合理的な利益／リスク比に見合った、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題もしくは合併症を伴わない、ヒト及び動物の組織との接触における使用のために適切な、健全な医学的判断の範囲内にある化合物、材料、組成物、及び／又は投与形態を指す。

【００４４】

本明細書中で使用される用語「塩」は、遊離酸のアルカリ金属塩を形成し、遊離塩基の付加塩を形成するために一般に使用される医薬的に許容可能な塩を包含する。塩の性質は、それは医薬的に許容可能であるという条件で重大ではない。用語「塩」はまた、付加塩、例えば水和物などの溶媒和化合物、ならびに付加塩の多型を含む。適切な医薬的に許容可能な酸付加塩は、無機酸から又は有機酸から調製することができる。そのような無機酸の例は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸、及びリン酸である。適した有機酸は、脂肪族、脂環式、芳香族、アリール脂肪族、ならびにカルボン酸及びスルホン酸を含むヘテロシクリル、例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、メシル酸、ステアリン酸、サリチル酸、ｐ－ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸（パモ酸）、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、トルエンスルホン酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、スルファニル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、アルギン酸、３－ヒドロキシ酪酸、ガラクタル酸、及びガラクツロン酸から選択され得る。

【００４５】

家族性高カイロミクロン血症症候群

家族性高カイロミクロン血症症候群（ＦＣＳ）は、稀な劣性遺伝障害であり、単一遺伝子劣性遺伝形質として遺伝する。ＦＣＳの主な生化学的特徴は、トリグリセリド（ＴＧ）値＞１０ｍｍｏｌ／Ｌを伴う血漿中のカイロミクロン（ＣＭ）の蓄積である。

【００４６】

ＦＣＳにおける極度のトリグリセリド上昇は、定期的な腹部痛に導き、それは小児期にしばしば見られる。疾患が後の人生において進行するにつれ、それによって、急性膵炎、関連する腹部痛、黄色腫症（単純性、噴出性、及び結節性）、網膜脂肪症、及び腎不全の複数回の再発エピソードがもたらされ得る。急性膵炎は、ＦＣＳの最も頻度が高く、損傷を与える合併症であり、ＦＣＳ患者の部分集団において慢性的吸収不良及び糖尿病をもたらす。膵炎のエピソードはまた、生命を脅かし得るが、集中治療処置についての必要性をもたらす。高トリグリセリド血症誘発性急性膵炎についての死亡率は、５～３０％の範囲であると報告されている。１０００ｍｇ／ｄＬを超える血漿トリグリセリド値は、膵炎の

増加リスクについての重要な閾値であり、一般的に、カイロミクロン粒子内に運ばれるトリグリセリドの存在量を反映する。時折、汎血球減少症（骨髄中での脂質を担持するマクロファージの存在に起因する）ならびに神経学的症状、例えばうつ病及び認知障害なども報告されている。ＦＣＳの他の症状は、悪心、下痢、腹部膨満、身体衰弱、便秘、消化不良、疲労、及び肝脾腫を含み得る。

【００４７】

ＦＣＳの遺伝的原因は、トリグリセリドに富むリポタンパク質（ＶＬＤＬ及びカイロミクロン）の末梢加水分解において含まれる公知の遺伝子：リポタンパク質リパーゼ（ＬＰＬ）、アポリポタンパク質（ＡＰＯ）Ｃ２、ＡＰＯＡ５、グリコシルホスファチジルニシトールアンカー型高密度リポタンパク質結合タンパク質１（ＧＰＩ－ＨＢＰ１）、又はリパーゼ成熟因子１（ＬＭＦ１）における機能喪失変異についてのホモ接合体、化合物ヘテロ接合体、又は二重ヘテロ接合体を含む。ＬＰＬ欠損症（ＬＰＬＤ）は、ＬＰＬの原発性欠損に起因し、ＬＰＬＤは、最も頻度が高く、試験された、世界中でＦＣＳに関与する脂肪分解欠損である。ＬＰＬ変異を伴う患者五十名超がイタリアにおいて報告されており、症例の４８％が少なくとも急性膵炎のエピソードを患っていた。

【００４８】

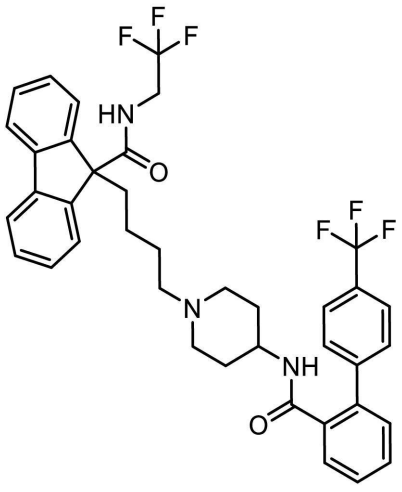
ロミタピド

ロミタピドは、小胞体の内腔において見出され、膜間の個々の脂質分子の結合及び往復に関与する細胞内脂質輸送タンパク質であるミクロソーム輸送タンパク質　（ＭＴＰ）の第一のクラスの経口選択的阻害剤である。ＭＴＰは、肝臓及び腸におけるリポタンパク質を含むアポＢの組立において重要な役割を果たしている。ＭＴＰの阻害によって、リポタンパク質分泌ならびにコレステロール及びトリグリセリドを含むリポタンパク質担持脂質の循環濃度が低下する。

【００４９】

ロミタピドの化学名は、Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－９－［４－［４－［［［４’（トリフルオロメチル）［１，１’－ビフェニル］－２－イル〕カルボニル〕アミノ］－１－ピペリジン〕ブチル］－９Ｈ－フルオレン－９カルボキサミドである。その構造式は以下である：

【化１】



【００５０】

ロミタピド及び他のＭＴＰ媒介性中性脂質輸送活性の阻害剤は、例えば、米国特許第５，７８９，１９７号、第５，８８３，１０９号、第６，０６６，６５３号、及び第６，４９２，３６５号において記載されており、それらの各々が、参照によりその全体において本明細書中に組み入れられる。ＭＴＰ阻害剤は、第６，０６６，６５３号を通じて、特に３～２８欄において記載されている。ロミタピド及びその使用のための方法が、例えば、米国特許第７，９３２，２６８号；第８，６１８，１３５号；第９，２６５，７５８号；

第９，３６４，４７０号；第９，４３３，６１７号；第９，８６１，６２２号、第１０，０１６，４０４号、第１０，５５５，９３８号において記載されており、それらの各々が、参照によりその全体において本明細書中に組み入れられる。また、米国特許第１０，２１３，４１９号を参照のこと、その全体が参照により本明細書中に組み入れられる。

【００５１】

欧州委員会（ＥＣ）は、２０１３年７月に、商品名Ｌｏｊｕｘｔａ（登録商標）の下でロミタピドについての認可を付与した。ロミタピドは、解剖治療化学（ＡＴＣ）分類システム（ＡＴＣコードＣ１０ＡＸ１２）に従った「脂質修飾剤」である。それは、ＨｏＦＨを伴う成人患者において、ＬＡを伴う又は伴わない低脂肪食及び他の脂質低下医薬品に対する補助として示される。ＨｏＦＨの遺伝的確認は、可能な限り得るべきである。他の形態の原発性高リポタンパク質血症及び高コレステロール血症の二次的原因（例、ネフローゼ症候群、甲状腺機能低下症）は、除外されなければならない。

【００５２】

米国食品医薬品局（ＦＤＡ）は、２０１２年１２月に商品名「Ｊｕｘｔａｐｉｄ」の下でロミタピドについて認可を承諾した。Ｊｕｘｔａｐｉｄ（登録商標）は、ホモ接合性家族性高コレステロール血症（ＨｏＦＨ）を伴う患者において、低脂肪食及び他の脂質低下治療に対する補助として示され、利用可能な場合、低比重リポタンパク質コレステロール（ＬＤＬ）、総コレステロール（ＴＣ）、アポリポタンパク質Ｂ（アポＢ）、及び非高密度リポタンパク質コレステロール（非ＨＤＬ－Ｃ）を低下させるためのＬＤＬアフェレーシスを含む。

【００５３】

しかし、Ｌｏｊｕｘｔａ及びＪｕｘｔａｐｉｄは、小児患者では（即ち、１８歳未満の患者では）承認されていない。なぜなら、この感受性集団におけるロミタピドの安全性及び有効性は確立されていないためである。

【００５４】

組成物、ロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩を製剤化する際に、本明細書中に記載される量で、特定の種類の単位投薬形態において、生理学的に許容可能な溶媒、担体、賦形剤、結合剤、保存剤、安定剤、風味などを用いて、許容される医薬慣行に従って化合物化される。そのような投与形態は、一日当たり１～４用量のレジメンで患者に投与することができる。

【００５５】

一態様では、本開示は、本明細書中に記載されるロミタピド組成物を含む錠剤を提供する。錠剤は、圧縮又は成形により作製されてもよく、場合により、一つ又は複数の副成分を伴う。圧縮錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチン、微結晶セルロース、又はヒドロキシプロピルメチルセルロース）、潤滑剤、不活性希釈剤、保存剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウム又は架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、表面活性剤又は分散剤を使用して調製され得る。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた対象組成物の混合物を、適切な機械において成形することにより作製され得る。錠剤、ならびに他の固体投与形態、例えば糖衣錠、カプセル、丸剤、及び顆粒などは、場合により、例えば、コーティング及びシェル、例えば腸溶性コーティング及び医薬製剤技術分野において周知の他のコーティングなどを用いて、割線を入れてもよい又は調製されてもよい。開示された賦形剤は、１を上回る機能を果たし得る。例えば、充填剤又は結合剤はまた、崩壊剤、滑剤、付着防止剤、潤滑剤、甘味剤及び同様のものであり得る。

【００５６】

液体製剤はまた、医薬的投与のために許容可能な従来の液体媒体中の活性物質の一つ又は組み合わせを溶解又は懸濁して、小さじ１～４杯の望ましい投与量を提供することにより調製することができる。

【００５７】

様々なサイズの錠剤、カプセル、及びカプレットを含む投与単位は、例えば、上に記載される範囲中の活性物質の一方又は両方を含む、合計重量約２～１００００ｍｇで調製さ

れることができ、残りは、許容される医薬慣行に従って他の材料の生理学的に許容可能な担体である。これらの錠剤は、もちろん、分割用量を提供するためにスコア化することができる。ゼラチンカプセルは同様に製剤化することができる。例えば、一部の実施形態では、割線入り錠剤は、投与単位を提供し得る。医師又は他の医療専門家の指示の下で、対象は、投与単位の一つの部分を摂取するよう指示され得るが、それにおいて、一つの部分は、所与の間隔について所望の投薬レベルを提供する。以下の間隔で、患者は、投与単位の二つ以上の部分を摂取するように指示され得るが、それにおいて、二つ以上の部分が、その間隔について所望の投与レベルを提供し得る。

【００５８】

ロミタピドの製剤は、例えば、Ｊｕｘｔａｐｉｄカプセルとして商業的に入手可能である。各Ｊｕｘｔａｐｉｄカプセルは、５、１０、２０、又は３０ｍｇのロミタピド遊離塩基と同等のロミタピドメシル酸塩、ならびに以下の不活性成分を含む：プレゼラチン化デンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、微結晶性セルロース、ラクトース一水和物、二酸化ケイ素、及びステアリン酸マグネシウム。全ての強度のカプセルシェルが、ゼラチン及び二酸化チタンを含み；５ｍｇ、１０ｍｇ、及び３０ｍｇカプセルはまた、赤色酸化鉄を含み；３０ｍｇカプセルはまた、黄色酸化鉄を含む。印刷用インクは、セラック、黒色酸化鉄、及びプロピレングリコールを含む。しかし、本開示の範囲は、現在商業的に利用可能なＪｕｘｔａｐｉｄの投与強度に限定されず、５、１０、２０、３０、４０、又は６０ｍｇのロミタピド遊離塩基と同等のロミタピドメシル酸塩（又はロミタピドの他の医薬的に許容可能な塩）を含むカプセルを含む。

【００５９】

本開示の方法

一態様では、本開示は、有効量のロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩（例、ロミタピドメシル酸塩）を投与することにより、それを必要とする患者において家族性高カイロミクロン血症症候群（ＦＣＳ）を治療する方法を提供する。一部の実施形態では、ロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩は、ＦＣＳを伴う患者の治療、ＦＣＳの治療、ＦＣＳの症状の治療、ＦＣＳを伴う患者の遺伝的高トリグリセリド血症の制御、又は治療前と比較して、ＦＣＳを伴う患者における膵炎のエピソードの実質的な減少のために使用される。本明細書中に開示されるＦＣＳを治療する方法の一部の実施形態では、有効量のロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩を投与することによって、ＦＣＳを伴う患者において高トリグリセリド血症に関連付けられる症状が制御される。実施形態では、有効量のロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩を本開示の方法のいずれかに従って投与することによって、治療前と比較して、ＦＣＳを伴う患者における膵炎のエピソードが実質的に減少する。

【００６０】

本明細書中に提供される方法の一部の実施形態では、患者はヒトであることが理解されるであろう。一部の実施形態では、患者は成人患者である。一部の実施形態では、患者は小児患者である。一部の実施形態では、患者は膵炎（例、急性膵炎）の病歴を有する。一部の実施形態では、患者のヘパリン後血漿リポタンパク質リパーゼ（ＬｐＬ）活性は、正常の≦２０％である。一部の実施形態では、患者は、ＬｐＬ不活化抗体の存在を確認した。

【００６１】

一部の実施形態では、患者は、ロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩を用いた治療の前に、空腹時トリグリセリドレベル＞１０００ｍｇ／ｄＬを有する。一部の実施形態では、患者は、ロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩を用いた治療の前に、≧　７５０ｍｇ／ｄＬの空腹時トリグリセリドレベルを有する。

【００６２】

一部の実施形態では、患者のＦＣＳは、以前の治療レジメンに対して不応性である。一部の実施形態では、患者のＦＣＳは、血漿ＬＤＬアフェレーシスに対して不応性である。一部の実施形態では、ＦＣＳ患者は、遺伝的高トリグリセリド血症及び再発性急性膵炎を

有し、以前の治療レジメンに対して不応性である。

【００６３】

一部の実施形態では、患者は、ＦＣＳを起こす遺伝子における一つ又は複数の機能喪失変異について、確認されたホモ接合体、化合物ヘテロ接合体、又は二重ヘテロ接合体である。一部の実施形態では、患者は、トリグリセリドに富むリポタンパク質（ＶＬＤＬ及びカイロミクロン）の末梢加水分解において含まれる遺伝子において機能喪失変異を有する。実施形態では、患者は、遺伝子コード化（ＬＰＬ）、アポリポタンパク質（ＡＰＯ）Ｃ２、ＡＰＯＡ５、グリコシルホスファチジルイノシトールアンカー付き高密度リポタンパク質結合タンパク質１（ＧＰＩ－ＨＢＰ１）、又はリパーゼ成熟因子１（ＬＭＦ１）から独立して選択される一つ又は複数の遺伝子において変異を有する。一部の実施形態では、患者は、リポタンパク質リパーゼ（ＬＰＬ）、アポリポタンパク質（ＡＰＯ）Ｃ２、ＡＰＯＡ５、グリコシルホスファチジルイノシトールアンカー付き高密度リポタンパク質結合タンパク質１（ＧＰＩ－ＨＢＰ１）、又はリパーゼ成熟因子１（ＬＭＦ１）をコードする遺伝子において変異を有する。

【００６４】

一部の実施形態では、患者は、リポタンパク質リパーゼ（ＬＰＬ）をコードする遺伝子において変異を有する。一部の実施形態では、患者は、アポリポタンパク質（ＡＰＯ）Ｃ２をコードする遺伝子において変異を有する。一部の実施形態では、患者は、ＡＰＯＡ５をコードする遺伝子において変異を有する。一部の実施形態では、患者は、グリコシルホスファチジルイノシトールアンカー付き高密度リポタンパク質結合タンパク質１（ＧＰＩ－ＨＢＰ１）をコードする遺伝子において変異を有する。一部の実施形態では、患者は、リパーゼ成熟因子１（ＬＭＦ１）をコードする遺伝子において変異を有する。一部の実施形態では、患者はリポタンパク質リパーゼ欠損症（ＬＰＬＤ）を有する。一部の実施形態では、患者は、リポタンパク質リパーゼをコードする遺伝子において変異を有する。一部の実施形態では、患者は、ＬＰＬをコードする遺伝子において変異を、ＡＰＯＡ５をコードする遺伝子において変異を有する。一部の実施形態では、患者は、ＬＰＬをコードする遺伝子において変異を、ＧＰＩＨＢＰＩをコードする遺伝子において変異を有する。

【００６５】

本明細書中に開示される方法の一部の実施形態では、患者は、以下から選択される一つ又は複数の変異を有する：ｃ．２５０－１　Ｇ＞Ｃ（ＩＶＳ２）；ｃ．８２９　Ｇ＞Ａ（ｐ．Ａｓｐ２７７Ａｓｎ）；ｃ．１１７４　Ｃ＞Ｇ，（ｐ．Ｌｅｕ３９２Ｖａｌ）／ｃ．４５７Ｇ＞Ａ（ｐ．Ｖａｌ１５３Ｍｅｔ）；ｃ．９８４Ｇ＞Ｔ　（ｐ．Ｍｅｔ３２８Ｉｌｅ）／ｃ．４１Ｇ＞Ｔ（ｐ．Ｃｙｓ１４Ｐｈｅ）；ｃ．１０１９－２Ａ＞Ｔ（ＩＶＳ６）；ｃ．８３２＿８３３ｄｅｌＴＣ（ｐ．Ａｓｐ２７７Ａｓｐ　ｆｓＸ４）；ｃ．９８７Ｃ＞Ａ（ｐ．Ｔｙｒ３２９Ｔｅｒ）；ｃ．６５１ｄｅｌＴ（ｐ．Ｐｒｏ２１７Ｐｒｏ　Ｆｓ３４Ｘ）；ｃ．３２６Ｔ＞Ｃ（ｐ．Ｉｌｅ１０９Ｔｈｒ）；ｃ．６４４Ｇ＞Ａ（ｐ．Ｇｌｙ２１５Ｇｌｕ）；ｃ．１０１９－２Ａ＞Ｔ（ＩＶＳ６）；ｃ．６２１Ｃ＞Ｇ（ｐ．Ａｓｐ２０７Ｇｌｕ）；ｃ．５４２Ｇ＞Ａ（ｐ．Ｇｌｙ１８１Ａｓｐ）；ｃ．７５５Ｃ＞Ｔ（ｐ．Ｉｌｅ２５２Ｔｈｒ）ｃ．（？＿－１）＿（＊１＿？）ｄｅｌ；ｃ．６２１Ｃ＞Ｇ（ｐ．Ａｓｐ２０７Ｇｌｕ）；ｃ．１１７４Ｃ＞Ｇ（ｐ．Ｌｅｕ３９２Ｖａｌ）；ｃ．１７７　Ｃ＞Ａ　ｐ．Ｔｙｒ５９Ｔｅｒ；又はｃ．２７４Ｃ＞Ｔ（ｐ．Ｇｌｎ９２Ｔｅｒ）。

【００６６】

一部の実施形態では、患者は、変異ｃ．２５０－１　Ｇ＞Ｃ（ＩＶＳ２）を有する。

【００６７】

一部の実施形態では、患者は、変異ｃ．８２９　Ｇ＞Ａ（ｐ．Ａｓｐ２７７Ａｓｎ）を有する。

【００６８】

一部の実施形態では、患者は、変異ｃ．１１７４　Ｃ＞Ｇ、（ｐ．Ｌｅｕ３９２Ｖａｌ）／ｃ．４５７Ｇ＞Ａ（ｐ．Ｖａｌ１５３Ｍｅｔ）を有する。

【００６９】

一部の実施形態では、患者は、変異ｃ．９８４Ｇ＞Ｔ（ｐ．Ｍｅｔ３２８Ｉｌｅ）／ｃ．４１Ｇ＞Ｔ（ｐ．Ｃｙｓ１４Ｐｈｅ）を有する。

【００７０】

一部の実施形態では、患者は、変異ｃ．１０１９－２Ａ＞Ｔ（ＩＶＳ６）を有する。

【００７１】

一部の実施形態では、患者は、変異ｃ．８３２＿８３３ｄｅｌＴＣ（ｐ．Ａｓｐ２７７Ａｓｐ　ｆｓＸ４）を有する。

【００７２】

一部の実施形態では、患者は、変異ｃ．９８７Ｃ＞Ａ（ｐ．Ｔｙｒ３２９Ｔｅｒ）を有する。

【００７３】

一部の実施形態では、患者は、変異ｃ．６５１ｄｅｌＴ（ｐ．Ｐｒｏ２１７Ｐｒｏ　Ｆｓ３４Ｘ）を有する。

【００７４】

一部の実施形態では、患者は、変異ｃ．３２６Ｔ＞Ｃ（ｐ．Ｉｌｅ１０９Ｔｈｒ）を有する。

【００７５】

一部の実施形態では、患者は、変異ｃ．６４４Ｇ＞Ａ（ｐ．Ｇｌｙ２１５Ｇｌｕ）を有する。

【００７６】

一部の実施形態では、患者は、変異ｃ．１０１９－２Ａ＞Ｔ（ＩＶＳ６）を有する。

【００７７】

一部の実施形態では、患者は、変異ｃ．６２１Ｃ＞Ｇ（ｐ．Ａｓｐ２０７Ｇｌｕ）を有する。

【００７８】

一部の実施形態では、患者は、変異ｃ．５４２Ｇ＞Ａ（ｐ．Ｇｌｙ１８１Ａｓｐ）を有する。

【００７９】

一部の実施形態では、患者は、変異ｃ．７５５Ｃ＞Ｔ（ｐ．Ｉｌｅ２５２Ｔｈｒ）　ｃ．（？＿－１）＿（＊１＿？）ｄｅｌ；ｃ．６２１Ｃ＞Ｇ（ｐ．Ａｓｐ２０７Ｇｌｕ）を有する。

【００８０】

一部の実施形態では、患者は、変異ｃ．１１７４Ｃ＞Ｇ（ｐ．Ｌｅｕ３９２Ｖａｌ）を有する。

【００８１】

一部の実施形態では、患者は、変異ｃ．１７７　Ｃ＞Ａ　ｐ．Ｔｙｒ５９Ｔｅｒを有する。

【００８２】

一部の実施形態では、患者は、変異又はｃ．２７４Ｃ＞Ｔ（ｐ．Ｇｌｎ９２Ｔｅｒを有する。

【００８３】

本明細書中に開示される方法の一部の実施形態では、患者は、ｃ．２５０－１　Ｇ＞Ｃ（ＩＶＳ２）；ｃ．８２９　Ｇ＞Ａ（ｐ．Ａｓｐ２７７Ａｓｎ）；ｃ．１１７４　Ｃ＞Ｇ，（ｐ．Ｌｅｕ３９２Ｖａｌ）；ｃ．９８４Ｇ＞Ｔ（ｐ．Ｍｅｔ３２８Ｉｌｅ）；ｃ．１０１９－２Ａ＞Ｔ（ＩＶＳ６）；ｃ．８３２＿８３３ｄｅｌＴＣ（ｐ．Ａｓｐ２７７Ａｓｐ　ｆｓＸ４）；ｃ．９８７Ｃ＞Ａ（ｐ．Ｔｙｒ３２９Ｔｅｒ）；ｃ．６５１ｄｅｌＴ（ｐ．Ｐｒｏ２１７Ｐｒｏ　Ｆｓ３４Ｘ）；ｃ．３２６Ｔ＞Ｃ（ｐ．Ｉｌｅ１０９Ｔｈｒ）；ｃ．６４４Ｇ＞Ａ（ｐ．Ｇｌｙ２１５Ｇｌｕ）；ｃ．１０１９－２Ａ＞Ｔ（ＩＶＳ６）；ｃ．６２１Ｃ＞Ｇ（ｐ．Ａｓｐ２０７Ｇｌｕ）；ｃ．５４２Ｇ＞Ａ（ｐ．Ｇｌｙ１８１Ａｓｐ）；ｃ．７５５Ｃ＞Ｔ（ｐ．Ｉｌｅ２５２Ｔｈｒ）ｃ．（？＿－１）＿（＊１＿？

）ｄｅｌ；ｃ．６２１Ｃ＞Ｇ（ｐ．Ａｓｐ２０７Ｇｌｕ）；又はｃ．１１７４Ｃ＞Ｇ（ｐ．Ｌｅｕ３９２Ｖａｌ）から選択される、ＬＰＬ遺伝子における一つ又は複数の変異を有する。

【００８４】

本明細書中に開示される方法の一部の実施形態では、患者は、ｃ．１７７　Ｃ＞Ａ　ｐ．Ｔｙｒ５９Ｔｅｒ；又はｃ．２７４Ｃ＞Ｔ（ｐ．Ｇｌｎ９２Ｔｅｒ）から選択される、ＡＰＯＣ２遺伝子における一つ又は複数の変異を有する。

【００８５】

本明細書中に開示される方法の一部の実施形態では、患者は、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質遺伝子（ＭＴＰ）変異体を発現しない患者と比較して、ロミタピド治療への患者の応答を改善させる、ＭＴＰ変異体を発現する。

【００８６】

本明細書中に開示される方法の一部の実施形態では、ロミタピドは、低脂肪食及び他の脂質低下治療（例えば、スタチン、エゼチミブ、ニコチン酸、胆汁酸隔離剤、フィブラート（例、フェノフィブラート）もしくはＬＤＬアフェレーシス、又はそれらの組み合わせ）の補助剤として投与される。一部の実施形態では、ロミタピドは、低脂肪食及びオメガ３脂肪酸への補助剤として投与される。一部の実施形態では、低脂肪食は、患者の総カロリーの約３０％未満が脂肪からであり、患者の総カロリーの約２０％未満が脂肪からであり、患者の総カロリーの約１５％未満が脂肪からであり、又は患者の総カロリーの約１０％未満が脂肪からである食事を含む。一部の実施形態では、低脂肪食は、患者の総カロリーの約２０％未満が脂肪からである食事を含む。一部の実施形態では、低脂肪食は、患者の総カロリーの約１０％未満が脂肪からである食事を含む。

【００８７】

一部の実施形態では、ロミタピドでの治療中に脂質低下治療を受けている患者は、一日当たり約４００国際単位のビタミンＥ、２１０ｍｇのアルファ－リノレン酸（ＡＬＡ）、２００ｍｇのリノール酸、１１０ｍｇのエイコサペンタエン酸（ＥＰＡ）、及び８０ｍｇのドコサヘキサエン酸（ＤＨＡ）を提供した栄養補助食品が投与される。

【００８８】

本開示の一部の実施形態では、ＦＣＳを治療する方法によって、空腹時トリグリセリドレベルにおける低下が提供される。例えば、本開示の一部の実施形態に従って、ＦＣＳを治療する方法は、指定された期間後にベースラインと比較した場合、又はプラセボもしくは治療の欠如と比較した場合、患者の空腹時トリグリセリドレベルにおける約５～９５％低下を提供し、指定された期間後にベースラインと比較した場合、又はプラセボもしくは治療の欠如と比較した場合、患者の空腹時トリグリセリドレベルにおける約５％低下、約１０％低下、約１５％低下、約２０％低下、約２５％低下、約３０％低下、約３５％低下、約４０％低下、約４５％低下、約５０％低下、約５５％低下、約６０％低下、約６５％低下、約７０％低下、約７５％低下、約８０％低下、約８５％低下、約９０％低下、約９５％低下又はそれ以上（それらの間の任意の部分範囲又は値を含む）を含む。一部の実施形態では、ロミタピドの投与は、指定された期間後のベースラインと比較した場合、又はプラセボもしくは治療の欠如と比較した場合、少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、又は少なくとも約９５％の空腹時トリグリセリドレベルにおける低下を提供する。一部の実施形態では、指定された期間は、約もしくは少なくとも約２週間、約もしくは少なくとも約４週間、約もしくは少なくとも約６週間、約もしくは少なくとも約１０週間、約もしくは少なくとも約１４週間、約もしくは少なくとも約１８週間、約もしくは少なくとも約２２週間、約もしくは少なくとも約２６週間、約もしくは少なくとも約２８週間、又は約もしくは少なくとも約３０週間である。一部の実施形態では、指定された期間は、約もし

くは少なくとも約２６週間である。

【００８９】

一部の実施形態では、ロミタピドを投与することによって、治療前のベースラインと比較して、２０％を上回る又はそれと等しい、空腹時トリグリセリドレベルにおける低下が提供される。一部の実施形態では、ロミタピドを投与することによって、治療前のベースラインと比較して、３０％を上回る又はそれと等しい、空腹時トリグリセリドレベルにおける低下が提供される。一部の実施形態では、ロミタピドを投与することによって、治療前のベースラインと比較して、４０％を上回る又はそれと等しい、空腹時トリグリセリドレベルにおける低下が提供される。一部の実施形態では、ロミタピドを投与することによって、治療前のベースラインと比較して、５０％を上回る又はそれと等しい、空腹時トリグリセリドレベルにおける低下が提供される。一部の実施形態では、ロミタピドを投与することによって、治療前のベースラインと比較して、６０％を上回る又はそれと等しい、空腹時トリグリセリドレベルにおける低下が提供される。一部の実施形態では、ロミタピドを投与することによって、治療前のベースラインと比較して、７０％を上回る又はそれと等しい、空腹時トリグリセリドレベルにおける低下が提供される。一部の実施形態では、ロミタピドを投与することによって、治療前のベースラインと比較して、８０％を上回る又はそれと等しい、あるいはそれ以上の空腹時トリグリセリドレベルにおける低下が提供される。

【００９０】

本開示の一部の実施形態では、ＦＣＳを治療する方法は、患者において約１０ｍｇ／ｄＬ～約１０００ｍｇ／ｄＬの範囲における空腹時トリグリセリドレベルを提供し、約１０ｍｇ／ｄＬ、約２０ｍｇ／ｄＬ、約３０ｍｇ／ｄＬ、約４０ｍｇ／ｄＬ、約５０ｍｇ／ｄＬ、約６０ｍｇ／ｄＬ、約７０ｍｇ／ｄＬ、約８０ｍｇ／ｄＬ、約９０ｍｇ／ｄＬ、約１００ｍｇ／ｄＬ、約１５０ｍｇ／ｄＬ、ｍｇ／ｄＬ、約２００ｍｇ／ｄＬ、約２５０ｍｇ／ｄＬ、約３００ｍｇ／ｄＬ、約３５０ｍｇ／ｄＬ、約４００ｍｇ／ｄＬ、約４５０ｍｇ／ｄＬ、約５００ｍｇ／ｄＬ、約５５０ｍｇ／ｄＬ、約６００ｍｇ／ｄＬ、約６５０ｍｇ／ｄＬ、約７００ｍｇ／ｄＬ、約７５０ｍｇ／ｄＬ、約８００ｍｇ／ｄＬ、約８５０ｍｇ／ｄＬ、約９００ｍｇ／ｄＬ、約９５０ｍｇ／ｄＬ、又は約１０００ｍｇ／ｄＬ（それらの間の任意の部分範囲又は値を含む）を含む。実施形態では、ＦＣＳを治療する方法によって、患者において、約１００ｍｇ／ｄＬ～約９００ｍｇ／ｄＬ、又は約２００ｍｇ／ｄＬ～約８００ｍｇ／ｄＬの空腹時トリグリセリドレベルが提供される。

【００９１】

本開示の一部の実施形態では、ＦＣＳを治療する方法によって、≦１０００ｍｇ／ｄＬ、≦９５０ｍｇ／ｄＬ、≦９００ｍｇ／ｄＬ、≦８５０ｍｇ／ｄＬ、≦８００ｍｇ／ｄＬ、≦７５０ｍｇ／ｄＬ、≦７００ｍｇ／ｄＬ、≦６５０ｍｇ／ｄＬ、≦６００ｍｇ／ｄＬ、≦５５０ｍｇ／ｄＬ、≦５００ｍｇ／ｄＬ、≦４５０ｍｇ／ｄＬ、≦４００ｍｇ／ｄＬ、≦３５０ｍｇ／ｄＬ、≦３００ｍｇ／ｄＬ、≦２５０ｍｇ／ｄＬ、≦２００ｍｇ／ｄＬ、又は≦１５０ｍｇ／ｄＬの空腹時トリグリセリドレベルが提供される。本開示の一部の実施形態では、ＦＣＳを治療する方法によって、≦約１０００ｍｇ／ｄＬまでの空腹時トリグリセリドレベルにおける低下が提供される。本開示の一部の実施形態では、ＦＣＳを治療する方法によって、≦約７５０ｍｇ／ｄＬまでの空腹時トリグリセリドレベルにおける低下が提供される。本開示の一部の実施形態では、ＦＣＳを治療する方法によって、≦約５００ｍｇ／ｄＬまでの空腹時トリグリセリドレベルにおける低下が提供される。

【００９２】

本開示の一部の実施形態では、ＦＣＳを治療する方法によって、空腹時トリグリセリドレベル≦１０００ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦５倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルが提供される。

【００９３】

本開示の一部の実施形態では、ＦＣＳを治療する方法によって、空腹時トリグリセリドレベル≦約７５０ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦５倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルが提供される。

【００９４】

本開示の一部の実施形態では、ＦＣＳを治療する方法によって、空腹時トリグリセリドレベル≦約５００ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦５倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルが提供される。

【００９５】

本開示の一部の実施形態では、ＦＣＳを治療する方法によって、空腹時トリグリセリドレベル≦１０００ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルが提供される。

【００９６】

本開示の一部の実施形態では、ＦＣＳを治療する方法によって、空腹時トリグリセリドレベル≦約７５０ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルが提供される。

【００９７】

本開示の一部の実施形態では、ＦＣＳを治療する方法によって、空腹時トリグリセリドレベル≦約５００ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルが提供される。

【００９８】

一部の実施形態では、肝脂肪肝における患者の変化は、治療期間の間に測定される。一部の実施形態では、ロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩の投与によって、ＦＣＳの治療的な処置が提供され、治療期間中の肝脂肪肝における臨床的に有意な増加は提供されない。

【００９９】

ＦＣＳを治療する方法の一部の実施形態では、ロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩の投与によって、ＦＣＳの治療的な処置が提供され、治療前と比較して膵炎のエピソードが実質的に減少される。

【０１００】

ＦＣＳを治療する方法の一部の実施形態では、ロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩の投与によって、ＦＣＳの治療的な処置が提供され、膵炎のエピソードが防止される。

【０１０１】

本明細書中で開示された方法の一部の実施形態では、ロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩の投与は、非侵襲的肝線維症の測定値、例えば肝剛性の定量、線維症－４指数（ＦＩＢ－４）、及びＮＦＳスコアなどにおける有意な変化を伴わない、ＦＣＳの治療的処置を提供する。

【０１０２】

本明細書中に開示される方法の一部の実施形態では、ロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩の投与は、治療的に有効で忍容性である（例、治療下で発現した胃腸事象は、存在する場合、軽度又は中等度である（例、下痢、血性下痢、悪心、消化不良、嘔吐、腹部痛、便秘、膨満、及び／又は鼓腸）。本明細書中に開示される方法の一部の実施形態では、有効量のロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩の投与は、ＦＣＳの治療的処置を提供し、安全で忍容性である（例、ＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベル及び／又は胃腸の副作用は、存在する場合、軽度又は中等度である）。

【０１０３】

ＦＩＢ－４スコアは、非侵襲的な肝線維症の評価ツールである。例えば、スコア＜１．４５は、複数の病因の進行性肝線維症について９０％を上回る陰性予測値を有し、＞３．２５のスコアは、９７％の特異性を伴う進行性線維症について６５％の陽性予測値を有する。

【０１０４】

ＦＣＳを治療する方法の一部の実施形態では、ロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩が投与された患者は、約１．４５未満のＦＩＢ－４スコアを有する。実施形態では、ＦＣＳを治療する方法のうち、ロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩が投与された患者は、約３．２５未満のＦＩＢ－４スコアを有する。

【０１０５】

ＮＡＦＬＤ線維症スコア（ＮＦＳ）は、例えば、Ａｎｇｕｌｏ Ｐ，Ｈｕｉ ＪＭ，Ｍａｒｃｈｅｓｉｎｉ Ｇ，ｅｔ ａｌ．において記載されている非侵襲性肝線維症スコアリングシステムである。ＮＡＦＬＤ線維症スコア：ＮＡＦＬＤを伴う患者において肝線維

症を特定する非侵襲的システム。Ｈｅｐａｔｏｌｏｇｙ　２００７；４５（４）：８４６－５４、それは、参照により本明細書中に組み入れられる。ＮＦＳ＜－１．４５５＝有意な線維症なし（ステージ０～２）。ＮＦＳ　－１．４５５～０．６７５＝不確定スコア。ＮＦＳ＞０．６７５＝有意な線維症（段階３～４）。実施形態では、ロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩を投与された患者は、約０．６７５未満のＮＦＳを有する。実施形態では、ロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩を投与された患者は、約０．５、０．４、０．４、０．２、又は０．１未満のＮＦＳを有する。実施形態では、ロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩を投与された患者は、約－１．４５５未満のＮＦＳを有する。

【０１０６】

本開示の一部の実施形態に従って、ＦＣＳを治療する方法は、統計的に有意な治療効果を提供する。一実施形態では、統計的に有意な治療効果は、米国における一つ又は複数の規制当局、例えば、ＦＤＡ、又は他の国により提供される一つ又は複数の標準又は基準に基づいて決定される。別の実施形態では、統計的に有意な治療効果は、規制当局が承認した臨床治験の設定及び／又は手順から得られた結果に基づいて決定される。

【０１０７】

投薬

本開示は、有効で忍容できるロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩を、それを必要とする患者（例、成人患者又は小児患者）に投与することにより、ＦＣＳを治療するための方法を提供する。有効量は、ＦＣＳの症状を排除もしくは有意に低下させる、又はそれらの症状を軽減させる（例、治療前と比較して、ＦＣＳを伴う患者における膵炎の頻度を低下させる）ために十分な量である。あるいは、有効量は、例えば、本明細書中に記載されるように、患者におけるトリグリセリドレベルを、例えば、空腹時トリグリセリドレベル≦１０００　ｍｇ／ｄＬまで有意に低下させるために十分な量である。本方法において用いられる製剤は、ロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩を製剤中に組み入れることができ、製剤が、ＦＣＳの治療のために治療上有効な血漿レベルのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩を提供するようにする。

【０１０８】

一部の実施形態では、治療有効用量は、有効であり（即ち、ＦＣＳを伴う患者が治療される）、忍容性が示される用量が達成されるまで、ロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩の一日投与量を徐々に変更（例、増加又は減少）することにより、患者を一日の初期用量で開始し、有効で忍容される用量まで漸増することにより達成される。一部の実施形態では、有効用量は、患者のＦＣＳの少なくとも一つの症状を改善させる用量である。一部の実施形態では、有効で忍容される用量は、空腹時トリグリセリドレベル≦１０００ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する用量である。一部の実施形態では、有効で忍容される用量は、空腹時トリグリセリドレベル≦７５０ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する用量である。

【０１０９】

一部の実施形態では、本開示の方法は、患者の（例、成人患者又は小児患者の）一日用量のロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩を調整して、空腹時トリグリセリドレベル≦１０００ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供することを含む。一部の実施形態では、患者の一日用量のロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩は、２～８週間毎（例、２～４週間毎）に増加又は減少され、空腹時トリグリセリドレベル≦１０００ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する。

【０１１０】

一部の実施形態では、空腹時トリグリセリドレベル≦１０００ｍｇ／ｄＬ、及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する用量は、少なくとも２週間、少なくとも４週間、少なくとも６週間、少なくとも８週間、少なくとも１０週間、少なくとも１２週間、少なくとも１４週間、少なくとも１６週間、少なくとも１８週間、少なくとも２０週間、少なくとも２２週間、少なくとも２４週間、少なくとも２６週間、少なくとも２８週間、又は少なくとも３０週間にわたり投与される（例、一日一回）。一部の実施形態では、空

腹時トリグリセリドレベル≦１０００ｍｇ／ｄＬ、及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する一日用量は、少なくとも８週間にわたり投与される。

【０１１１】

一部の実施形態では、本開示の方法は、患者の（例、成人患者又は小児患者の）一日用量のロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩を調整して、空腹時トリグリセリドレベル≦７５０ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供することを含む。一部の実施形態では、患者の一日用量のロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩は、２～８週間毎（例、２～４週間毎）に増加又は減少され、空腹時トリグリセリドレベル≦７５０ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する。

【０１１２】

一部の実施形態では、空腹時トリグリセリドレベル≦７５０ｍｇ／ｄＬ、及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する用量は、少なくとも２週間、少なくとも４週間、少なくとも６週間、少なくとも８週間、少なくとも１０週間、少なくとも１２週間、少なくとも１４週間、少なくとも１６週間、少なくとも１８週間、少なくとも２０週間、少なくとも２２週間、少なくとも２４週間、少なくとも２６週間、少なくとも２８週間、又は少なくとも３０週間にわたり投与される（例、一日一回）。一部の実施形態では、空腹時トリグリセリドレベル≦７５０ｍｇ／ｄＬ、及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する一日用量は、少なくとも８週間にわたり投与される。

【０１１３】

一部の実施形態では、ロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩が、漸増用量において投与される。一部の実施形態では、漸増用量は、少なくとも第一の用量レベル及び第二の用量レベルを含む。一部の実施形態では、漸増用量は、少なくとも第一の用量レベル、第二の用量レベル、及び第三の用量レベルを含む。一部の実施形態では、漸増用量は、第四の用量レベルをさらに含む。一部の実施形態では、漸増用量は、第一の用量レベル、第二の用量レベル、第三の用量レベル、第四の用量レベル、及び第五の用量レベルを含む。一部の実施形態では、６、７、８、９、及び１０の用量レベルが企図される。一部の実施形態では、患者の肝アミノトランスフェラーゼレベル（ＡＬＴ、ＡＳＴ）は、各用量漸増の前に測定される。

【０１１４】

一部の実施形態では、各用量レベルは、直後の用量レベルの５０％以下である。一部の実施形態では、各用量レベルは、直後の用量レベルの３３％以下である。一部の実施形態では、各用量レベルは、直後の用量レベルの２０％以下である。一部の実施形態では、用量レベルは、１／２ｌｏｇ単位により分離される。一部の実施形態では、用量レベルは、１ｌｏｇ単位により分離される。

【０１１５】

一部の実施形態では、各用量レベル（例、第一、第二、第三、第四の用量レベル）は、各々が独立して、約２日間～約６ヶ月間の期間にわたり対象に投与される。一部の実施形態では、各用量レベル（例、第一、第二、第三、第四の用量レベル）は、各々が独立して、約もしくは少なくとも約７日間～約もしくは少なくとも３５日間の期間にわたり対象に投与される。一部の実施形態では、各用量レベル（例、第一、第二、第三、第四の用量レベル）は、各々が独立して、約２週間～約４週間にわたり対象に投与される。一部の実施形態では、各用量レベル（例、第一、第二、第三、第四の用量レベル）は、各々が独立して、約４週間にわたり対象に投与される。一部の実施形態では、第一、第二、第三の用量レベルは、約２日～約４０日間にわたり対象に投与され、第四の用量レベルは、約２日～約もしくは少なくとも約６ヶ月間にわたり対象に投与される。

【０１１６】

一部の実施形態では、患者の（例、成人患者又は小児患者）肝アミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ／ＡＳＴ）レベルが、投薬期間（例、第一の投薬期間、第二の投薬期間、又は第三の投薬期間）後の正常上限（ＵＬＮ）の≧５倍である場合、患者はロミタピド治療から離脱する。一部の実施形態では、患者の肝アミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ／ＡＳＴ

）レベルが、正常上限（ＵＬＮ）の≧５倍である場合、方法は、患者のアルカリホスファターゼ、総ビリルビン、及びＩＮＲを決定することをさらに含む。一部の実施形態では、患者の肝アミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ／ＡＳＴ）レベルが、正常上限（ＵＬＮ）の≧５倍である場合、患者の用量は、ＵＬＮの＜３倍の患者ＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供した最終用量まで低下される。

【０１１７】

一部の実施形態では、患者の（例、成人患者又は小児患者の）ＡＬＴ／ＡＳＴレベルが、ＵＬＮの３～５倍である場合、方法は、患者のＡＬＴ／ＡＳＴレベルが、上昇したＡＬＴ／ＡＳＴテスト結果の一週間以内にＵＬＮの３～５倍であることを確認することを含む。上昇したＡＬＴ／ＡＳＴテスト結果が確認された場合、方法は、患者のアルカリホスファターゼ、総ビリルビン、及びＩＮＲを決定することをさらに含む。一部の実施形態では、患者のＡＬＴ／ＡＳＴレベル、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、及びＩＮＲを毎週テストする。一部の実施形態では、患者の総ビリルビン及びＩＮＲが増加する、ＡＬＴ／ＡＳＴレベルがＵＬＮの＞５倍まで増加する、又は患者のＡＬＴ／ＡＳＴレベルが約４週間以内にＵＬＮの＜３倍を下回らない場合、患者はロミタピド治療から離脱し、一部の実施形態では、患者の用量は、ＵＬＮの＜３倍の患者ＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供した最終用量まで低下される。一部の実施形態では、ロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩の用量は、直前の用量レベルの５０％以下、又は直前の用量レベルの３３％以下、又は直前の用量レベルの２０％以下まで低下される。

【０１１８】

一部の実施形態では、患者の（例、成人又は小児患者の）ＡＬＴ／ＡＳＴレベルが、投薬期間後（例、第一の投薬期間、第二の投薬期間、又は第三の投薬期間後）、ＵＬＮの３～５倍、又はベースライン値を上回る＞１００Ｕ／Ｌ、しかし＜２００Ｕ／Ｌである場合、この方法はさらに、ロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩の患者の用量を、ＵＬＮの＜３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する最終用量まで低下させることを含む。一部の実施形態では、ロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩の用量が、直前の投薬レベルの５０％以下、又は直前の投薬レベルの３３％以下、又は直前の投薬レベルの２０％以下だけ低下される。一部の実施形態では、ＵＬＮの＜３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを達成するために患者（例、成人又は小児患者）の用量を低下させることは、ロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩の用量を、約５～３０ｍｇだけ減少させることを含み、約５ｍｇ、約１０ｍｇ、約１５ｍｇ、約２０ｍｇ、又は約３０ｍｇを含む。一部の実施形態では、用量は約５～１５ｍｇだけ、又は約５～２０ｍｇだけ減少する。

【０１１９】

一部の実施形態では、ロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩の各用量レベルは、２日間～２６週間、又はそれ以上にわたり対象に投与される。一部の実施形態では、各用量レベルは、約１週間～約２６週間にわたり対象に投与される。一部の実施形態では、各用量レベルは、約１週間～約１２週間にわたり対象に投与される。一部の実施形態では、各用量レベルは、約１週間～約５週間にわたり対象に投与される。一部の実施形態では、各用量レベルは、約１～約４週間、対象に投与される。一部の実施形態では、各用量レベルは、約１～約２週間、対象に投与される。一部の実施形態では、各用量レベルは、約１～約２週間、対象に投与される。

【０１２０】

一部の実施形態では、一度、患者が、有効で（即ち、ＦＣＳを伴う患者が治療され）、忍容性を示す用量に達すると、患者は、患者がＦＣＳに罹患し、ＦＣＳの臨床症状が十分に制御される、又は応答レベルが維持される限り、その用量で維持される。このように、治療期間は無制限であり得る。実施形態では、治療の期間は、少なくとも６ヶ月、１年、２年、３年、４年、５年、６年、７年、８年、９年、１０年又はそれ以上であり得る。

【０１２１】

一部の実施形態では、ロミタピド又は医薬的に許容可能な塩が投与される。一部の実施形態では、ロミタピドメシル酸塩が投与される。一部の実施形態では、ロミタピド又はそ

の医薬的に許容可能な塩は、経口投与される。

【０１２２】

一部の実施形態では、ロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩は、それを必要とする、ＦＣＳを伴う患者（例、成人又は小児患者）に、約０．５ｍｇ～約１００ｍｇの一日用量で投与され、約０．５ｍｇ、約１ｍｇ、約２ｍｇ、約５ｍｇ、約１０ｍｇ、約１５ｍｇ、約２０ｍｇ、約２５ｍｇ、約３０ｍｇ、約３５ｍｇ、約４０ｍｇ、約４５ｍｇ、約５０ｍｇ、約５５ｍｇ、約６０ｍｇ、約６５ｍｇ、約７０ｍｇ、約７５ｍｇ、約８０ｍｇ、約８５ｍｇ、約９０ｍｇ、約９５ｍｇ～約１００ｍｇ（それらの間の任意の部分範囲又は値を含む）を含む。一部の実施形態では、約５ｍｇ～約６０ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩は、毎日投与され、約５ｍｇ、約１０ｍｇ、約２０ｍｇ、約３０ｍｇ、約４０ｍｇ、約６０ｍｇまで（それらの間の任意の部分範囲又は値を含む）を含む。一部の実施形態では、約５ｍｇ、約１０ｍｇ、約１５ｍｇ、約２０ｍｇ、約３０ｍｇ、約４０ｍｇ、約５０ｍｇ、又は約６０ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩が、毎日投与される。一部の実施形態では、約５ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩が、毎日投与される。一部の実施形態では、約１０ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩が、毎日投与される。一部の実施形態では、約１５ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩が、毎日投与される。一部の実施形態では、約２０ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩が、毎日投与される。一部の実施形態では、約３０ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩が、毎日投与される。一部の実施形態では、約４０ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩が、毎日投与される。一部の実施形態では、約５０ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩が、毎日投与される。一部の実施形態では、約６０ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩が、毎日投与される。

【０１２３】

一部の実施形態では、一日用量は、単一用量として投与される、又は２もしくは３の等もしくは不等用量中に分割される。一部の実施形態では、ロミタピドは、就寝時に一日一回投与される。

【０１２４】

一部の実施形態では、約５～６０ｍｇのロミタピド遊離塩基と同等の量のロミタピドメシル酸塩が投与される。一部の実施形態では、約５ｍｇのロミタピド遊離塩基と同等の量のロミタピドメシル酸塩が投与される。一部の実施形態では、約１０ｍｇのロミタピド遊離塩基と同等の量のロミタピドメシル酸塩が投与される。一部の実施形態では、約３０ｍｇのロミタピド遊離塩基と同等の量のロミタピドメシル酸塩が投与される。一部の実施形態では、約４０ｍｇのロミタピド遊離塩基と同等の量のロミタピドメシル酸塩が投与される。一部の実施形態では、約６０ｍｇのロミタピド遊離塩基と同等の量のロミタピドメシル酸塩が投与される。

【０１２５】

投与される用量は、患者の年齢、体重、及び状態、ならびに投与の経路、投与形態、及びレジメンならびに所望の結果に従って調整され得る。

【０１２６】

成人患者

実施形態では、本開示は、それを必要とする患者において家族性高カイロミクロン血症症候群（ＦＣＳ）を治療する方法を提供し、本方法は以下を含む：

ａ）患者に約５ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第一の一日用量を、第一の投薬期間にわたり経口投与すること；

ｂ）第一の投薬期間後の患者の空腹時トリグリセリドレベルを測定することであって、患者の空腹時トリグリセリドレベルが、低脂肪食を遵守しながら≦１０００ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、約５ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量で維持される、測定すること；

ｃ）患者の測定された空腹時トリグリセリドレベルが、第一の投薬期間後に低脂肪食を

遵守しながら＞１０００ｍｇ／ｄＬである場合、患者に、第二の投薬期間にわたり、約１０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第二の一日用量が経口投与される。

【０１２７】

一部の実施形態では、本開示は、それを必要とする患者において家族性高カイロミクロン血症症候群（ＦＣＳ）を治療する方法を提供し、本方法は以下を含む：

ａ）患者に約５ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第一の一日用量を、第一の投薬期間にわたり経口投与すること；

ｂ）第一の投薬期間後の患者の空腹時トリグリセリドレベルを測定することであって、患者の空腹時トリグリセリドレベルが、低脂肪食を遵守しながら≦１０００ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、約５ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量で維持される、測定すること；

ｃ）患者の測定された空腹時トリグリセリドレベルが、第一の投薬期間後に低脂肪食を遵守しながら＞１０００ｍｇ／ｄＬである場合、患者に、第二の投薬期間にわたり、約１０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第二の一日用量が経口投与される；

ｄ）第二の投薬期間後の患者の空腹時トリグリセリドレベルを測定することであって、患者の空腹時トリグリセリドレベルが、低脂肪食を遵守しながら≦１０００ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、約１０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量で維持される、測定すること；

ｅ）患者の測定された空腹時トリグリセリドレベルが、第二の投薬期間後に低脂肪食を遵守しながら＞１０００ｍｇ／ｄＬである場合、患者に、第三の投薬期間にわたり、約１５ｍｇ～約２０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第三の一日用量が経口投与される。

【０１２８】

一部の実施形態では、本開示の方法は、それを必要とする患者において家族性高カイロミクロン血症症候群（ＦＣＳ）を治療するために使用され、本方法は以下を含む：

ａ）患者に約５ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第一の一日用量を、第一の投薬期間にわたり経口投与すること；

ｂ）第一の投薬期間後の患者の空腹時トリグリセリドレベルを測定することであって、患者の空腹時トリグリセリドレベルが、低脂肪食を遵守しながら≦１０００ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、約５ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量で維持される、測定すること；

ｃ）患者の測定された空腹時トリグリセリドレベルが、第一の投薬期間後に低脂肪食を遵守しながら＞１０００ｍｇ／ｄＬである場合、患者に、第二の投薬期間にわたり、約１０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第二の一日用量が経口投与される；

ｄ）第二の投薬期間後の患者の空腹時トリグリセリドレベルを測定することであって、患者の空腹時トリグリセリドレベルが、低脂肪食を遵守しながら≦１０００ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、約１０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量で維持される、測定すること；

ｅ）患者の測定された空腹時トリグリセリドレベルが、第二の投薬期間後に低脂肪食を遵守しながら＞１０００ｍｇ／ｄＬである場合、患者に、第三の投薬期間にわたり、約２０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第三の一日用量が経口投与される。

【０１２９】

一部の実施形態では、本開示の方法は、それを必要とする患者において家族性高カイロミクロン血症症候群（ＦＣＳ）を治療するために使用され、本方法は以下を含む：

ａ）患者に約５ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第一の一日用量を、第一の投薬期間にわたり経口投与すること；

ｂ）第一の投薬期間後の患者の空腹時トリグリセリドレベルを測定することであって、患者の空腹時トリグリセリドレベルが、低脂肪食を遵守しながら≦１０００ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、約５ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量で維持される、測定すること；

ｃ）患者の測定された空腹時トリグリセリドレベルが、第一の投薬期間後に低脂肪食を遵守しながら＞１０００ｍｇ／ｄＬである場合、患者に、第二の投薬期間にわたり、約１０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第二の一日用量が経口投与される；

ｄ）第二の投薬期間後の患者の空腹時トリグリセリドレベルを測定することであって、患者の空腹時トリグリセリドレベルが、低脂肪食を遵守しながら≦１０００ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、約１０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量で維持される、測定すること；

ｅ）患者の測定された空腹時トリグリセリドレベルが、第二の投薬期間後に低脂肪食を遵守しながら＞１０００ｍｇ／ｄＬである場合、患者に、第三の投薬期間にわたり、約１５～２０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第三の一日用量が経口投与される；

ｆ）第三の投薬期間後の患者の空腹時トリグリセリドレベルを測定することであって、患者の空腹時トリグリセリドレベルが、低脂肪食を遵守しながら≦１０００ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、約１５～２０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量で維持される；及び

ｇ）患者の測定された空腹時トリグリセリドレベルが、第三の投薬期間後に低脂肪食を遵守しながら＞１０００ｍｇ／ｄＬである場合、患者に、第四の投薬期間にわたり、約３０～４０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第四の一日用量が経口投与される。

【０１３０】

一部の実施形態では、本開示の方法は、それを必要とする患者において家族性高カイロミクロン血症症候群（ＦＣＳ）を治療するために使用され、本方法は以下を含む：

ａ）患者に約５ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第一の一日用量を、第一の投薬期間にわたり経口投与すること；

ｂ）第一の投薬期間後の患者の空腹時トリグリセリドレベルを測定することであって、患者の空腹時トリグリセリドレベルが、低脂肪食を遵守しながら≦１０００ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、約５ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量で維持される、測定すること；

ｃ）患者の測定された空腹時トリグリセリドレベルが、第一の投薬期間後に低脂肪食を遵守しながら＞１０００ｍｇ／ｄＬである場合、患者に、第二の投薬期間にわたり、約１０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第二の一日用量が経口投与される；

ｄ）第二の投薬期間後の患者の空腹時トリグリセリドレベルを測定することであって、患者の空腹時トリグリセリドレベルが、低脂肪食を遵守しながら≦１０００ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、約１０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量で維持される、測定すること；

ｅ）患者の測定された空腹時トリグリセリドレベルが、第二の投薬期間後に低脂肪食を遵守しながら＞１０００ｍｇ／ｄＬである場合、患者に、第三の投薬期間にわたり、約１５～２０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第三の一日用量が経口投与される；

ｆ）第三の投薬期間後の患者の空腹時トリグリセリドレベルを測定することであって、患者の空腹時トリグリセリドレベルが、低脂肪食を遵守しながら≦１０００ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、約１５～２０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量で維持される；

ｇ）患者の測定された空腹時トリグリセリドレベルが、第三の投薬期間後に低脂肪食を

遵守しながら＞１０００ｍｇ／ｄＬである場合、患者に、第四の投薬期間にわたり、約３０～４０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第四の一日用量が経口投与される；及び

ｈ）第四の投薬期間後の患者の空腹時トリグリセリドレベルを測定することであって、患者の空腹時トリグリセリドレベルが、低脂肪食を遵守しながら≦１０００ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、約３０～４０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量で維持される；及び

ｉ）患者の測定された空腹時トリグリセリドレベルが、第四の投薬期間後に低脂肪食を遵守しながら＞１０００ｍｇ／ｄＬである場合、患者に、第五の投薬期間にわたり、約４０～６０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第五の一日用量が経口投与される。

【０１３１】

実施形態では、本開示は、それを必要とする患者において家族性高カイロミクロン血症症候群（ＦＣＳ）を治療する方法を提供し、本方法は以下を含む：

ａ）患者に約５ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第一の一日用量を、第一の投薬期間にわたり経口投与すること；

ｂ）第一の投薬期間後の患者の空腹時トリグリセリドレベルを測定することであって、患者の空腹時トリグリセリドレベルが、低脂肪食を遵守しながら≦７５０ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、約５ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量で維持される、測定すること；

ｃ）患者の測定された空腹時トリグリセリドレベルが、第一の投薬期間後に低脂肪食を遵守しながら＞７５０ｍｇ／ｄＬである場合、患者に、第二の投薬期間にわたり、約１０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第二の一日用量が経口投与される。

【０１３２】

一部の実施形態では、本開示は、それを必要とする患者において家族性高カイロミクロン血症症候群（ＦＣＳ）を治療する方法を提供し、本方法は以下を含む：

ａ）患者に約５ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第一の一日用量を、第一の投薬期間にわたり経口投与すること；

ｂ）第一の投薬期間後の患者の空腹時トリグリセリドレベルを測定することであって、患者の空腹時トリグリセリドレベルが、低脂肪食を遵守しながら≦７５０ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、約５ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量で維持される、測定すること；

ｃ）患者の測定された空腹時トリグリセリドレベルが、第一の投薬期間後に低脂肪食を遵守しながら＞７５０ｍｇ／ｄＬである場合、患者に、第二の投薬期間にわたり、約１０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第二の一日用量が経口投与される；

ｄ）第二の投薬期間後の患者の空腹時トリグリセリドレベルを測定することであって、患者の空腹時トリグリセリドレベルが、低脂肪食を遵守しながら≦７５０ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、約１０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量で維持される、測定すること；

ｅ）患者の測定された空腹時トリグリセリドレベルが、第二の投薬期間後に低脂肪食を遵守しながら＞７５０ｍｇ／ｄＬである場合、患者に、第三の投薬期間にわたり、約１５ｍｇ～約２０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第三の一日用量が経口投与される。

【０１３３】

一部の実施形態では、本開示の方法は、それを必要とする患者において家族性高カイロミクロン血症症候群（ＦＣＳ）を治療するために使用され、本方法は以下を含む：

ａ）患者に約５ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第一の一日用量を、第一の投薬期間にわたり経口投与すること；

ｂ）第一の投薬期間後の患者の空腹時トリグリセリドレベルを測定することであって、患者の空腹時トリグリセリドレベルが、低脂肪食を遵守しながら≦７５０ｍｇ／ｄＬであ

る場合、患者は、約５ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量で維持される、測定すること；
ｃ）患者の測定された空腹時トリグリセリドレベルが、第一の投薬期間後に低脂肪食を遵守しながら＞７５０ｍｇ／ｄＬである場合、患者に、第二の投薬期間にわたり、約１０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第二の一日用量が経口投与される；
ｄ）第二の投薬期間後の患者の空腹時トリグリセリドレベルを測定することであって、患者の空腹時トリグリセリドレベルが、低脂肪食を遵守しながら≦７５０ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、約１０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量で維持される、測定すること；
ｅ）患者の測定された空腹時トリグリセリドレベルが、第二の投薬期間後に低脂肪食を遵守しながら＞７５０ｍｇ／ｄＬである場合、患者に、第三の投薬期間にわたり、約２０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第三の一日用量が経口投与される。

【０１３４】

一部の実施形態では、本開示の方法は、それを必要とする患者において家族性高カイロミクロン血症症候群（ＦＣＳ）を治療するために使用され、本方法は以下を含む：
ａ）患者に約５ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第一の一日用量を、第一の投薬期間にわたり経口投与すること；
ｂ）第一の投薬期間後の患者の空腹時トリグリセリドレベルを測定することであって、患者の空腹時トリグリセリドレベルが、低脂肪食を遵守しながら≦７５０ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、約５ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量で維持される、測定すること；
ｃ）患者の測定された空腹時トリグリセリドレベルが、第一の投薬期間後に低脂肪食を遵守しながら＞７５０ｍｇ／ｄＬである場合、患者に、第二の投薬期間にわたり、約１０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第二の一日用量が経口投与される；
ｄ）第二の投薬期間後の患者の空腹時トリグリセリドレベルを測定することであって、患者の空腹時トリグリセリドレベルが、低脂肪食を遵守しながら≦７５０ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、約１０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量で維持される、測定すること；
ｅ）患者の測定された空腹時トリグリセリドレベルが、第二の投薬期間後に低脂肪食を遵守しながら＞７５０ｍｇ／ｄＬである場合、患者に、第三の投薬期間にわたり、約１５～２０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第三の一日用量が経口投与される；
ｆ）第三の投薬期間後の患者の空腹時トリグリセリドレベルを測定することであって、患者の空腹時トリグリセリドレベルが、低脂肪食を遵守しながら≦７５０ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、約１５～２０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量で維持される；及び
ｇ）患者の測定された空腹時トリグリセリドレベルが、第三の投薬期間後に低脂肪食を遵守しながら＞７５０ｍｇ／ｄＬである場合、患者に、第四の投薬期間にわたり、約３０～４０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第四の一日用量が経口投与される。

【０１３５】

一部の実施形態では、本開示の方法は、それを必要とする患者において家族性高カイロミクロン血症症候群（ＦＣＳ）を治療するために使用され、本方法は以下を含む：
ａ）患者に約５ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第一の一日用量を、第一の投薬期間にわたり経口投与すること；
ｂ）第一の投薬期間後の患者の空腹時トリグリセリドレベルを測定することであって、患者の空腹時トリグリセリドレベルが、低脂肪食を遵守しながら≦７５０ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、約５ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量で維持される、測定すること；
ｃ）患者の測定された空腹時トリグリセリドレベルが、第一の投薬期間後に低脂肪食を

遵守しながら＞７５０ｍｇ／ｄＬである場合、患者に、第二の投薬期間にわたり、約１０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第二の一日用量が経口投与される；

ｄ）第二の投薬期間後の患者の空腹時トリグリセリドレベルを測定することであって、患者の空腹時トリグリセリドレベルが、低脂肪食を遵守しながら≦７５０ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、約１０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量で維持される、測定すること；

ｅ）患者の測定された空腹時トリグリセリドレベルが、第二の投薬期間後に低脂肪食を遵守しながら＞７５０ｍｇ／ｄＬである場合、患者に、第三の投薬期間にわたり、約１５～２０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第三の一日用量が経口投与される；

ｆ）第三の投薬期間後の患者の空腹時トリグリセリドレベルを測定することであって、患者の空腹時トリグリセリドレベルが、低脂肪食を遵守しながら≦７５０ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、約１５～２０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量で維持される；

ｇ）患者の測定された空腹時トリグリセリドレベルが、第三の投薬期間後に低脂肪食を遵守しながら＞７５０ｍｇ／ｄＬである場合、患者に、第四の投薬期間にわたり、約３０～４０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第四の一日用量が経口投与される；及び

ｈ）第四の投薬期間後の患者の空腹時トリグリセリドレベルを測定することであって、患者の空腹時トリグリセリドレベルが、低脂肪食を遵守しながら≦７５０ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、約３０～４０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量で維持される；及び

ｉ）患者の測定された空腹時トリグリセリドレベルが、第四の投薬期間後に低脂肪食を遵守しながら＞７５０ｍｇ／ｄＬである場合、患者に、第五の投薬期間にわたり、約４０～６０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第五の一日用量が経口投与される。

【０１３６】

一部の実施形態では、第一の投薬期間は少なくとも二週間である。一部の実施形態では、第一の投薬期間は約二週間である。

【０１３７】

一部の実施形態では、第二の投薬期間は少なくとも四週間である。一部の実施形態では、第二の投薬期間は約四週間である。

【０１３８】

一部の実施形態では、第三の投薬期間は少なくとも約四週間である。一部の実施形態では、第三の投薬期間は約四週間である。

【０１３９】

一部の実施形態では、第四の投薬期間は少なくとも約四週間である。一部の実施形態では、第四の投薬期間は約四週間である。

【０１４０】

一部の実施形態では、第五の投薬期間は少なくとも約四週間である。一部の実施形態では、第五の投薬期間は約四週間である。

【０１４１】

一部の実施形態では、本開示の方法は、患者の一日用量のロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩を調整して、空腹時トリグリセリドレベル≦１０００ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供することを含む。本開示の方法の一部の実施形態では、患者の一日用量のロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩は、２～４週毎に増加又は減少され、空腹時トリグリセリドレベル≦１０００ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する。

【０１４２】

一部の実施形態では、本開示の方法は、患者の一日用量のロミタピド又はその医薬的に

許容可能な塩を調整（例、増加又は減少）して、≦約７５０ｍｇ／ｄＬまでの空腹時トリグリセリドレベルを提供することを含む。本明細書中に開示されるＦＣＳを治療する方法の一部の実施形態では、患者の一日用量のロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩は、約５～２０ｍｇ（例、５ｍｇ、１０ｍｇ、１５ｍｇ、又は２０ｍｇ）だけ増加又は減少され、空腹時トリグリセリドレベル≦７５０ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する。

【０１４３】

一部の実施形態では、本開示の方法は、患者の一日用量のロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩を調整（例、増加又は減少）して、≦約５００ｍｇ／ｄＬまでの空腹時トリグリセリドレベルを提供することを含む。本明細書中に開示されるＦＣＳを治療する方法の一部の実施形態では、患者の一日用量のロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩は、約５～２０ｍｇ（例、５ｍｇ、１０ｍｇ、１５ｍｇ、又は２０ｍｇ）だけ増加又は減少され、空腹時トリグリセリドレベル≦５００ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する。

【０１４４】

本開示の方法の一部の実施形態では、患者の肝アミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ／ＡＳＴ）レベルが、第一の投薬期間、第二の投薬期間、又は第三の投薬期間後の正常上限（ＵＬＮ）の≧５倍である場合、患者はロミタピド治療から離脱される。一部の実施形態では、患者は、ＡＬＴ／ＡＳＴレベルがＵＬＮの＜３倍になるまで治療から離脱する。一部の実施形態では、方法は、患者のアルカリホスファターゼ、総ビリルビン、及びＩＮＲを決定することをさらに含む。一部の実施形態では、方法は、患者の用量を、ＵＬＮの＜３倍の患者のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供した最終用量まで低下させることをさらに含む。一部の実施形態では、ロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩の用量は、直前の用量レベルの５０％以下、又は直前の用量レベルの３３％以下、又は直前の用量レベルの２０％以下まで低下される。一部の実施形態では、ロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩の用量は、約１０ｍｇから約５ｍｇに低下される。一部の実施形態では、ロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩の用量は、約２０ｍｇから約１０ｍｇに低下される。一部の実施形態では、ロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩の用量は、約２０ｍｇから約５ｍｇに低下される。

【０１４５】

本開示の方法の一部の実施形態では、患者のＡＬＴ／ＡＳＴレベルがＵＬＮの３～５倍である場合、方法は、患者のＡＬＴ／ＡＳＴレベルが、上昇したＡＬＴ／ＡＳＴテスト結果の一週間以内にＵＬＮの３～５倍であることを確認することを含む。本開示の方法の一部の実施形態では、上昇したＡＬＴ／ＡＳＴテスト結果が確認された場合、方法は、患者のアルカリホスファターゼ、総ビリルビン、及びＩＮＲを決定することをさらに含む。一部の実施形態では、方法は、患者のＡＬＴ／ＡＳＴレベル、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、及びＩＮＲを毎週テストすることをさらに含む。一部の実施形態では、患者の総ビリルビン及びＩＮＲが増加する、ＡＬＴ／ＡＳＴレベルがＵＬＮの＞５倍まで増加する、又は患者のＡＬＴ／ＡＳＴレベルが約４週間以内にＵＬＮの＜３倍を下回って下落する場合、患者はロミタピド処置から離脱され、一部の実施形態では、方法は、患者の用量を、ＵＬＮの＜３倍の患者ＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供した最終用量まで低下させることをさらに含む。一部の実施形態では、ロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩の用量は、直前の用量レベルの５０％以下、又は直前の用量レベルの３３％以下、又は直前の用量レベルの２０％以下まで低下される。一部の実施形態では、ロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩の用量は、約１０ｍｇから約５ｍｇに低下される。一部の実施形態では、ロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩の用量は、約２０ｍｇから約１０ｍｇに低下される。一部の実施形態では、ロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩の用量は、約２０ｍｇから約５ｍｇに低下される。

【０１４６】

一部の実施形態では、空腹時トリグリセリドレベル≦１０００ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの

≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する一日用量は、約５ｍｇ～約６０ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩の用量であり、約５ｍｇ、約１０ｍｇ、約１５ｍｇ、約２０ｍｇ、約２５ｍｇ、約３０ｍｇ、約３５ｍｇ、約４０ｍｇ、約４５ｍｇ、約５０ｍｇ、約５５ｍｇ、又は約６０ｍｇを含む。一部の実施形態では、空腹時トリグリセリドレベル≦１０００ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する一日用量は、５ｍｇ、１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、及び６０ｍｇからなる群から選択される。一部の実施形態では、一日用量は、５ｍｇ、１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、又は６０ｍｇである。一部の実施形態では、一日用量は２０ｍｇである。

【０１４７】

一部の実施形態では、約５ｍｇのロミタピドの一日用量が約２週間にわたり患者に経口投与され、次に、一日用量が、空腹時トリグリセリドレベル≦１０００ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する用量まで漸増される。

【０１４８】

一部の実施形態では、漸増は、５ｍｇ／日から１０ｍｇ／日、２０ｍｇ／日、４０ｍｇ／日、及び６０ｍｇ／日までの以下のスケジュールに従った、又は個別に決定された最大用量に、脂質プロファイル（例、ＴＧレベル）、安全性（例、ＡＬＴ／ＡＳＴレベル）、及び忍容性（例、持続性の消化器系副作用）に基づいて達するまでのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の投与を含む。

【表１】

投与量	次の投与量までの増加を考慮する前の投与の期間
一日5mg	少なくとも2週間
一日10mg	少なくとも4週間
一日20mg	少なくとも4週間
一日40mg	少なくとも4週間
一日60mg	最大推奨投与量

【０１４９】

一部の実施形態では、漸増は、５ｍｇ／日から１０ｍｇ／日、１５ｍｇ／日、２０ｍｇ／日、４０ｍｇ／日、及び６０ｍｇ／日までの以下のスケジュールに従った、又は個別に決定された最大用量に、脂質プロファイル（例、ＴＧレベル）、安全性（例、ＡＬＴ／ＡＳＴレベル）、及び忍容性（例、持続性の消化器系副作用）に基づいて達するまでのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の投与を含む。

【表２】

投与量	次の投与量までの増加を考慮する前の投与の期間
一日5mg	少なくとも2週間
一日10mg	少なくとも4週間
一日15mg	少なくとも4週間
一日20mg	少なくとも4週間
一日40mg	少なくとも4週間
一日60mg	最大推奨投与量

【０１５０】

一部の実施形態では、漸増は、５ｍｇ／日から１０ｍｇ／日、２０ｍｇ／日、３０ｍｇ／日、５０ｍｇ／日、及び６０ｍｇ／日までの以下のスケジュールに従った、又は個別に決定された最大用量に、脂質プロファイル（例、ＴＧレベル）、安全性（例、ＡＬＴ／ＡＳＴレベル）、及び忍容性（例、持続性の消化器系副作用）に基づいて達するまでのロミ

タピド、又はその医薬的に許容可能な塩の投与を含む。
【表３】

投与量	次の投与量までの増加を考慮する前の投与の期間
一日5mg	少なくとも2週間
一日10mg	少なくとも4週間
一日20mg	少なくとも4週間
一日30mg	少なくとも4週間
一日50mg	少なくとも4週間
一日60mg	最大推奨投与量

【０１５１】
一部の実施形態では、漸増は、５ｍｇ／日から１０ｍｇ／日、２０ｍｇ／日、４０ｍｇ／日、５０ｍｇ／日、及び６０ｍｇ／日までの以下のスケジュールに従った、又は個別に決定された最大用量に、脂質プロファイル（例、ＴＧレベル）、安全性（例、ＡＬＴ／ＡＳＴレベル）、及び忍容性（例、持続性の消化器系副作用）に基づいて達するまでのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の投与を含む。
【表４】

投与量	次の投与量までの増加を考慮する前の投与の期間
一日5mg	少なくとも2週間
一日10mg	少なくとも4週間
一日20mg	少なくとも4週間
一日40mg	少なくとも4週間
一日50mg	少なくとも4週間
一日60mg	最大推奨投与量

【０１５２】
小児患者
一部の実施形態では、本開示の方法は、それを必要とする小児患者において家族性高カイロミクロン血症症候群（ＦＣＳ）を治療するために使用され、本方法は以下を含む：
ａ）患者に、約２ｍｇ～約５ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第一の一日用量を、第一の投薬期間にわたり経口投与すること；
ｂ）第一の投薬期間後の患者の空腹時トリグリセリドレベルを測定することであって、患者の空腹時トリグリセリドレベルが≦１０００ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、約２ｍｇ～約５ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量で維持される、測定すること；
ｃ）患者の測定された空腹時トリグリセリドレベルが、第一の投薬期間後に＞１０００ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、第二の投薬期間にわたり、約５ｍｇ～約１０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第二の一日用量が経口投与される；
ｄ）第二の投薬期間後の患者の空腹時トリグリセリドレベルを測定することであって、患者の空腹時トリグリセリドレベルが≦１０００ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、約５ｍｇ～約１０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量で維持される、測定すること；
ｅ）患者の測定された空腹時トリグリセリドレベルが、第二の投薬期間後に＞１０００ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、第三の投薬期間にわたり、約１０ｍｇ～約２０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第三の一日用量が経口投与される。
【０１５３】

一部の実施形態では、本開示の方法は、それを必要とする小児患者において家族性高カイロミクロン血症症候群（ＦＣＳ）を治療するために使用され、本方法は以下を含む：
ａ）患者に、約２ｍｇ～約５ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第一の一日用量を、第一の投薬期間にわたり経口投与すること；
ｂ）第一の投薬期間後の患者の空腹時トリグリセリドレベルを測定することであって、患者の空腹時トリグリセリドレベルが≦７５０ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、約２ｍｇ～約５ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量で維持される、測定すること；
ｃ）患者の測定された空腹時トリグリセリドレベルが、第一の投薬期間後に＞７５０ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、第二の投薬期間にわたり、約５ｍｇ～約１０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第二の一日用量が経口投与される；
ｄ）第二の投薬期間後の患者の空腹時トリグリセリドレベルを測定することであって、患者の空腹時トリグリセリドレベルが≦７５０ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、約５ｍｇ～約１０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量で維持される、測定すること；
ｅ）患者の測定された空腹時トリグリセリドレベルが、第二の投薬期間後に＞７５０ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、第三の投薬期間にわたり、約１０ｍｇ～約２０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第三の一日用量が経口投与される。

【０１５４】

一部の実施形態では、約２ｍｇ～約５ｍｇのロミタピドの一日用量が、約２週間にわたり患者に経口投与され、次に、一日用量が、空腹時トリグリセリドレベル≦１０００ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する用量まで漸増される。

【０１５５】

一部の実施形態では、患者の一日用量のロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩は、２～８週毎に増加又は減少され、空腹時トリグリセリドレベル≦１０００ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する。

【０１５６】

一部の実施形態では、約２ｍｇ～約５ｍｇのロミタピドの一日用量が、約２週間にわたり患者に経口投与され、次に、一日用量が、空腹時トリグリセリドレベル≦７５０ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する用量まで漸増される。

【０１５７】

一部の実施形態では、患者の一日用量のロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩は、２～８週毎に増加又は減少され、空腹時トリグリセリドレベル≦７５０ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する。

【０１５８】

一部の実施形態では、患者の年齢は、５～１０歳、１１～１５歳、又は１６～１７歳である。

【０１５９】

一部の実施形態では、ＦＣＳ治療を必要とする小児患者は、第一の投薬期間中に２ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量、第二の投薬期間中に５ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量、及び第三の投薬期間中に１０ｍｇのロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量が投与される。

【０１６０】

一部の実施形態では、ＦＣＳ治療を必要とする小児患者は、第一の投薬期間中に約５ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量、第二の投薬期間中に約１０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量、及び第三の投薬期間中に約２０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量が投与される。

【０１６１】

一部の実施形態では、投薬期間（例、第一の投薬期間、第二の投薬期間、又は第三の投薬期間）は、約もしくは少なくとも約１～８週間であり、約もしくは少なくとも約１週間

、約もしくは少なくとも約２週間、約もしくは少なくとも約３週間、約もしくは少なくとも約４週間、約もしくは少なくとも約５週間、約もしくは少なくとも約６週間、約もしくは少なくとも約７週間、又は約もしくは少なくとも約８週間を含み、全ての部分範囲及びその間の値を含む。

【０１６２】

一部の実施形態では、患者の年齢は５～１０歳であり、第一の投薬期間中のロミタピドの一日用量は２ｍｇであり、第二の投薬期間中のロミタピドの一日用量は５ｍｇであり、第三の投薬期間中のロミタピドの一日用量は１０ｍｇである。一部の実施形態では、第一の投薬期間は約もしくは少なくとも約８週間であり、第二の投薬期間は約もしくは少なくとも約４週間であり、第三の投薬期間は約もしくは少なくとも約４週間である。

【０１６３】

一部の実施形態では、患者の年齢は１１～１５歳であり、第一の投薬期間中のロミタピドの一日用量は２ｍｇであり、第二の投薬期間中のロミタピドの一日用量は５ｍｇであり、第三の投薬期間中のロミタピドの一日用量は１０ｍｇである。一部の実施形態では、第一の投薬期間は約もしくは少なくとも約４週間であり、第二の投薬期間は約もしくは少なくとも約４週間であり、第三の投薬期間は約もしくは少なくとも約４週間である。

【０１６４】

一部の実施形態では、患者の年齢は１６～１７歳であり、第一の投薬期間中のロミタピドの一日用量は約５ｍｇであり、第二の投薬期間中のロミタピドの一日用量は約１０ｍｇであり、第三の投薬期間中のロミタピドの一日用量は約２０ｍｇである。一部の実施形態では、第一の投薬期間は約もしくは少なくとも約４週間であり、第二の投薬期間は約もしくは少なくとも約４週間であり、第三の投薬期間は約もしくは少なくとも約４週間である。

【０１６５】

キット

一部の実施形態では、本開示は、それを必要とする患者において家族性高カイロミクロン血症症候群（ＦＣＳ）を治療する際での使用のためのキットを提供する。そのようなキットは、ロミタピド又はその医薬的塩を含む。本開示のキットは、異なる投与間隔でロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩を投与するために、あるいは本明細書中に記載される方法に従ってロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩の用量を漸増するために使用されうる。例えば、本開示は、対象においてＦＣＳを治療するためのキットを提供し、このキットは、少なくとも三組の医薬投与量単位；及び使用のための説明書を含む。

【０１６６】

一部の実施形態では、本開示のキットは、投与のための指示を含み得る。例えば、キットは、例えば、適切な用量、投与形態、投薬間隔（例、本明細書中に記載されるように）において、本明細書中に記載される方法を実施するために、適切な様式においてロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩を投与するための説明書を含み得る。一部の実施形態では、情報資料は、適切な患者、例えば、ＦＣＳを伴う成人患者、又はＦＣＳを伴う小児患者に、ロミタピド又はその医薬的に許容可能な塩を投与するための説明書を含み得る。

【０１６７】

キットは、本明細書中に記載されるロミタピド又はその医薬的塩のための一つ又は複数の容器を含み得る。一部の実施形態では、キットは、組成物及び情報材料のための別々の容器、仕切り、又はコンパートメントを含む。例えば、組成物は、ボトル、バイアル、又はシリンジ中に含まれ得る。一部の実施形態では、キットの別々の要素は、単一の分離されていない容器内に含まれる。例えば、組成物は、ラベルの形態において、情報材料を付着させたボトル、バイアル、又はシリンジ中に含まれる。一部の実施形態では、キットは、複数（例、パック）の個々の容器を含み、各々が、本明細書中に記載される組成物の一つ又は複数の単位投与形態（例、本明細書中に記載される投与形態）を含む。例えば、キットは、複数のシリンジ、アンプル、又はホイルパケットを含み得るが、各々が、本明細書中に記載される組成物の単一単位用量を含む。そのようなキットの例は、ブリスターパ

ックであり、典型的には、錠剤、カプセルなどの包装のために使用される。キットの容器は、気密性、防水性（例、水分又は蒸発における変化に対して不浸透性）、及び／又は光密封性であり得る。

【０１６８】

以下の非限定的な実施例は、本開示の様々な態様を例証する。

【実施例】

【０１６９】

実施例１．

この臨床試験によって、家族性高カイロミクロン血症症候群（ＦＣＳ）を伴う患者におけるロミタピドの安全性、忍容性、及び有効性が評価された。

【０１７０】

試験デザイン

患者は、ロミタピドの一回目の投与前の１２～６週間（スクリーニング期間）に適格性についてスクリーニングされた。スクリーニング期間後、全ての登録患者が、少なくとも６週間の導入期に入り、その間に、脂質低下療法、ビタミンＥの毎日の栄養補給、必須脂肪酸及び低脂肪食を開始して安定化する。導入期の終了時に、患者は２６週間の有効性期に入り、その間に、彼らは、脂質低下療法に加えてロミタピドを受けた。患者は、全ての試験の間に、一日当たりの脂肪からの≦１０％のエネルギーを含む食事に従わなければならない。

【０１７１】

参加者

選択基準

本試験中に登録された患者は、本試験における組み入れのために適格となるために、以下の基準を満たすことが要求された。

・インフォームドコンセント時に年齢１８歳及びそれ以上

・乳液血清（空腹時血液サンプルの超遠心分離後でのクリーム状の上層）又は空腹時ＴＧ測定値≧８８５ｍｇ／ｄＬ（１０ｍｍｏｌ／Ｌ）の記録により証明されるカイロミクロン血症の病歴。

・以下の少なくとも一つの記録による家族性高カイロミクロン血症症候群の診断。

ｏＦＣＳを起こす遺伝子（例えばＬＰＬ、ＡＰＯＣ２、ＡＰＯＡ５、ＧＰＩＨＢＰ１、又はＬＭＦ１など）における機能喪失変異について、確認されたホモ接合体、化合物ヘテロ接合体、又は二重ヘテロ接合体。

・スクリーニング時の空腹時ＴＧ≧７５０ｍｇ／ｄＬ（８．４ｍｍｏｌ／Ｌ）。空腹時ＴＧ＜７５０ｍｇ／ｄｌである場合、二つまでの追加のテストを、適格とするために実施してもよい。

・膵炎の病歴（急性膵炎の診断が記録されている、又は急性膵炎と一致する重度の腹部痛のための入院、及び代わりの診断が下されなかったとして定義される）。

・ベースラインでの肝生検についての要求はないが、しかし、ベースライン及び２６週目でのＭＲＩ、ならびに月１回の各来院でのＬＦＴ。

・ベースライン及び２６週目での肝バイオマーカー評価のための血清の利用可能性。

・試験の間での一日当たりの脂肪からの≦１０％エネルギーを含む食事に従う意思。

・以下の一つを満たす：

ｏ女性：非妊娠及び非授乳中；外科的に無菌（例、卵管閉塞、子宮摘出術、両側卵管切除術、両側卵巣摘出術）、閉経後（年齢＞５５歳の女性においては１２ヶ月間の自然発生的無月経、又は≦５５歳の女性においては、別の医学的な原因を伴わない１２ヶ月間の自然発生的無月経、及び関係する検査室でのＦＳＨレベルが閉経後の範囲である、と定義される）、禁欲、又は子供を産む可能性のある性的関係を結んでいる場合、患者は、インフォームドコンセントフォームに署名した時点から、治験薬の最終用量の投与後の１３週まで、許容可能な避妊方法を使用している。

ｏ男性：外科的に避妊された、禁欲している、又は妊娠可能な女性と性的関係にある場

合、患者は、インフォームドコンセントに署名した時点から、治験薬の最終用量後の１３週まで、許容可能な避妊方法を利用している。
除外基準
・以下のいずれかを伴う糖尿病：
　ｏ１２週間のスクリーニング内に新たに診断された。
　ｏスクリーニング時のＨｂＡ１ｃ≧９．０％
　ｏ抗糖尿病薬物療法における最近の変化
　ｏ試験の治療期間の間に用量又は医薬品の種類を変える必要性が予測される。
　ｏＧＬＰ－１アゴニストの現在の使用
・ＦＣＳ以外に起因する重度の高トリグリセリド血症
・スクリーニング前４週間以内の活動性膵炎
・３ヶ月間のスクリーニング内に投薬又は大手術における変化を要求する急性又は不安定性心臓虚血、脳卒中、一過性虚血性発作、又は不安定うっ血性心不全の６ヵ月間のスクリーニング内での病歴。
・スクリーニング時の以下の臨床検査値のいずれか：
・肝臓：
ｏ総ビリルビン＞正常上限（ＵＬＮ）、ギルバート症候群の前診断及び記録ではない場合であり、この場合において、総ビリルビンは≦３ｍｇ／ｄｌでなければならない。
　ｏＡＳＴ＞２．０×ＵＬＮ
　ｏＡＬＴ＞２．０×ＵＬＮ
・腎臓：
　ｏ尿試験紙上のタンパク質について持続的に陽性（３回連続テストのうち２回で≧１＋）。陽性テストの場合では、適格性は、＜５００ｍｇ／２４時間の定量的総尿タンパク質測定値により確認され得る。
　ｏ血液又は尿試験紙について持続的に陽性（３回連続テストのうち２回で≧微量陽性）。陽性テストの場合では、適格性は、尿顕微鏡検査で確認され得るが、高倍率視野当たり≦５個の赤血球を示す。
　ｏＣｏｃｋｃｒｏｆｔ及びＧａｕｌｔ＜５０ｍＬ／分の式に従って算出された推定クレアチニンクリアランス。
　ｏ治験責任医師又は治験依頼者の意見で、患者が組み入れに不適切となり得る、任意の他の臨床検査異常。
・制御されない高血圧（ＢＰ＞１６０／１００ｍｍＨｇ）。
・スクリーニング時での出血性素因又は凝固異常、又は凝固パラメータにおける臨床的に有意な異常の病歴。
・クラスＩＩを上回るＮＹＨＡでの心不全の病歴。
・ロミタピドでの治療開始前（ベースライン来院）に完了しないであろう、全身抗ウイルス又は抗微生物治療を要求する活動性感染症。
・ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）、Ｃ型肝炎、又は慢性Ｂ型肝炎の既知の病歴歴又は陽性テスト。
・成功裏に治療された皮膚の基底もしくは扁平上皮細胞癌又は子宮頸部上皮内癌を除く、５年以内の悪性腫瘍。
・一ヶ月間のスクリーニング内、又は治験薬の半減期の５倍以内のいずれか長い方で、別の治験薬、生物学的薬剤、又はデバイスでの治療。
・ライフスタイル要件の順守を望まない。
・既知のラクトース不耐性
・以下の使用：
　ｏスタチン、オメガ３脂肪酸、又はフィブラート。ただし、スクリーニングの前の少なくとも３ヶ月間にわたり安定用量であり、用量及びレジメンが治療期間の間に一定のままであると予測される場合を除く。オメガ３脂肪酸を摂取している患者は、試験を通して同じブランドを維持するようすべての努力をすべきである。

ｏスクリーニング前４週間以内のニコチン酸又はニコチン酸の誘導体
ｏ治験責任医師により承認されない場合で、スクリーニング前の６週間以内のコルチコステロイド又は同化ステロイドの全身投与。
ｏ非定型抗精神病薬。ただし、スクリーニングの前の少なくとも４週間にわたり安定用量であり、用量及びレジメンが治療期間の間に一定のままであると予測される場合を除く。
ｏスクリーニング前２年以内にグリベラ遺伝子治療
ｏ経口抗凝固薬（例、ワーファリン、ダビガトラン、リバロキサバン、及びアピキサバン）。ただし、スクリーニングの前の少なくとも４週間にわたり安定用量であり、通常の臨床モニタリングが実施されている場合を除く。
ｏタモキシフェン、エストロゲン、又はプロゲスチン。ただし、スクリーニングの前の少なくとも４ヶ月にわたり安定用量であり、用量及びレジメンが治療期間の間に一定のままであると予測される場合を除く。
ｏスクリーニング前４週間以内又は試験の間に計画された血漿アフェレーシス。
ｏスクリーニング前の少なくとも４週間目に安定している場合を除き、医薬品のいずれか。
・３０日のスクリーニング内に５０～４９９ｍＬ又は６０日のスクリーニング内に＞４９９ｍＬの献血
・治験責任医師又は治験依頼者の意見において、患者が組み入れについて不適切となり得る、又は患者が試験に参加する、もしくはそれを完了することに干渉し得る、任意の他の状態を有する。

【０１７２】

治療

適格基準を満たし、６週間の食事期間（導入）後の全ての患者が、脂質プロファイル及び忍容性に基づいて、ロミタピド５ｍｇ、１０ｍｇ、１５ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇから６０ｍｇまでの毎日で治療された。患者は、２６週間の終了時まで彼らの最大用量のままである。

【０１７３】

治療は一日一回５ｍｇで開始され、この用量は許容可能な安全性／忍容性に基づいて漸増された。一日一回５ｍｇでの最低２週間後、用量を次に、１０ｍｇ、２０ｍｇ、４０ｍｇ、及び６０ｍｇ／日（例、以下の表中に示されるように）に、又は個別に決定された最大用量（例、５～６０ｍｇ／日の範囲中）に、脂質プロファイル、及び安全性／忍容性に基づいて達するまで最低４週間間隔で漸増した。用量調整がまた、肝トランスアミナーゼレベルに従ってなされた。対象が、ＵＬＮの３～５×の間の、又はベースライン値を上回る＞１００Ｕ／Ｌ、しかし＜２００Ｕ／Ｌの確認されたアラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）の上昇を経験した場合、ロミタピドの用量は、以前に忍容された用量レベルまで低下され、一度トランスアミナーゼ上昇が消散した場合に、用量を再度漸増する可能性を伴った。一度、最大用量が確立されると、患者は２６週目までこの用量を継続した。

【０１７４】

本プロトコールにより許可される最も早い漸増スケジュールは、以下の通りである：

【表５】

投与量	次の投与量までの増加を考慮する前の投与の期間
一日5mg	少なくとも2週間
一日10mg	少なくとも4週間
一日20mg	少なくとも4週間
一日40mg	少なくとも4週間
一日60mg	最大推奨投与量

【０１７５】
ロミタピドは、グラス一杯の水で、食物なしで、就寝時に一日一回投与されなければならない。
【０１７６】
脂質レベル及び、肝機能検査を含む安全性指標を、ベースラインで、各用量増加の前に、次に２６週目まで４週間毎に評価した。
【０１７７】
２６週目での試験の完了後、治療段階を完了した適格な対象に、拡大アクセスプログラムの下で参加する選択肢が与えられ）、それにおいて、対象は、コンパッショネートユースに基づいてロミタピドを継続して受けた。
【０１７８】
評価項目
主要評価項目は、家族性高カイロミクロン血症症候群（ＦＣＳ）を伴う患者における他の脂質低下治療との組み合わせにおける２６週間の治療後のベースラインと比較した、最大耐量でのトリグリセリド（ＴＧ）における変化率であった。
【０１７９】
副次的評価項目は、ベースラインから２６週目の変化に関する、他の脂質パラメータ、肝脂肪及び肝剛性、ならびに他の脂質低下剤との組み合わせにおけるロミタピドのカイロミクロン動態を含む。以下を含む：
ａ）ＴＣ、非ＨＤＬ－Ｃ、ＬＤＬ－Ｃ、ＶＬＤＬ、Ｌｐ（ａ）、ならびにアポリポタンパク質Ｂ及びＡ１における変化率。
ｂ）臨床検査パラメータ、心電図、身体検査、及び体重における変化により評価されたＦＣＳを伴う患者におけるロミタピドの安全性。
ｃ）膵炎のエピソードの記録
ｄ）ＭＲＩ及び／又は一過性エラストグラフィー（フィブロスキャン）により測定された肝脂肪肝剛性における変化。
ｅ）カイロミクロン動態。
【０１８０】
主要評価項目及び他の評価項目についてのデータの収集を可能にするために、肝機能検査を含む空腹時脂質及び安全性パネルが、ベースライン、各用量漸増の前、及びその後は２６週目まで４週間毎に得られた。血液を、１２時間の絶食後、ベースライン時及び各来院時に採取した。テストは、標準的な代謝パネル、全血球数、尿検査を含んだ。十名の患者が、食後のカイロミクロン代謝及び脂肪酸プロファイルを決定するための代謝試験を受けた。利用可能なサンプルを遠心分離により分離し、直ちに－８０℃で保存し、試験終了時に分析のためにドライアイス中で出荷した。
【０１８１】
脂質及びリポタンパク質分析を、血清サンプルで行った。総コレステロール（ＴＣ）、高密度リポタンパク質コレステロール（ＨＤＬ－Ｃ）、及びＴＧを酵素的に測定した。非ＨＤＬ－Ｃを、ＴＣレベルからＨＤＬ－Ｃレベルを差し引くことにより算出した。ＡｐｏＡ－Ｉ、ａｐｏＢ、及びＬｐ（ａ）を免疫腎測定により測定した。
【０１８２】
肝脂肪率を、ベースライン時及び２６週目に磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）により決定した。ＭＲＩプロトコールは、二相配列及びＩＤＥＡＬ　ＩＱ配列を含んだ。製造業者により提供される後処理ソフトウェアを使用して、脂肪画分マップを生成した。腹部撮像において訓練された放射線科医が、肝実質の相内シグナル強度を測定するために、四つの１cm^2の関心領域（ＲＯＩ）を撮像した。ＲＯＩを同相画像から対向相にコピーし、同一のサイズ及び位置を確保した。局所肝病変、門脈又は肝静脈の主要分枝、及びアーチファクトを避けた。肝臓のシグナル強度の平均値を、同相及び対向相の両方における肝実質の四つのシグナル強度の平均値として算出した。肝脂肪分画を次に、以下の式を用いて算出した：１００×（シグナル強度$_{IP}$－シグナル強度$_{OP}$）／（２×シグナル強度$_{IP}$）。最後

に、ＲＯＩがまた、ＨＦＦ　Ａｘｉａｌ　ＩＤＥＡＬ　ＩＱマップ中にコピーされ、同一のサイズ及び位置を確保した（このマップは、一名の患者において利用可能ではなかった）。ＩＤＥＡＬ－ＩＱ脂肪画分再構成上に配置された肝臓ＲＯＩを使用して、脂肪パーセンテージの推定値を生成した。

【０１８３】

ｋＰａにおける肝剛性（ＬＳＭ）の非侵襲的定量（推定線維症スコア：Ｆ０～Ｆ１：２～７　ｋＰａ；Ｆ２：７．５～１０ｋＰａ；Ｆ３：１０～１４ｋＰａ；Ｆ４：＞１０ｋＰａ）を、ＦｉｂｒｏＳｃａｎ（登録商標）又はせん断波エラストグラフィーを使用した超音波ベースの一過性エラストグラフィーにより測定した。非アルコール性脂肪肝疾患線維症スコア（ＮＦＳ）及び線維症－４（ＦＩＢ－４）スコアが、Ａｎｇｕｌｏ　ｅｔ　ａｌ（２００７）（Ａｎｇｕｌｏ　Ｐ，Ｈｕｉ　ＪＭ，Ｍａｒｃｈｅｓｉｎｉ　Ｇ，ｅｔ　ａｌ．Ｔｈｅ　ＮＡＦＬＤ　ｆｉｂｒｏｓｉｓ　ｓｃｏｒｅ：ａ　ｎｏｎｉｎｖａｓｉｖｅ　ｓｙｓｔｅｍ　ｔｈａｔ　ｉｄｅｎｔｉｆｉｅｓ　ｌｉｖｅｒ　ｆｉｂｒｏｓｉｓ　ｉｎ　ｐａｔｉｅｎｔｓ　ｗｉｔｈ　ＮＡＦＬＤ．Ｈｅｐａｔｏｌｏｇｙ　２００７；４５（４）に従って算出されたが、それは、参照により本明細書中に組み入れられる。

【０１８４】

有害事象（ＡＥ）を、ＭｅｄＤＲＡ、第１１．０版を使用してコード化した。ＡＥは、治験責任医師により、治験薬と関係ない、関係する可能性が低い、多分関係する、恐らくは関係する、又は明確に関係すると判断され、独立したデータ及び安全性モニタリング委員会により定期的にレビューされた。

統計解析

数値パラメータを、中央値及び９７．５％信頼区間として表現する一方で、二分変数を割合として表現した。数値パラメータにおける差を、Ｗｉｌｃｏｘｏｎ－Ｍａｎｎ－Ｗｈｉｔｎｅｙ直接検定（Ｒ　ＣＲＡＮの「コイン」パッケージ）により評価した。割合における差をカイ二乗検定により評価した。２６週目での数値変数のパーセント低下は、０週目からの個々の患者の変動の中央値（９７．５％信頼区間を伴う）として表現した。ＴＧパーセント低下とロミタピド用量との相関を、ＴＧベースライン絶対値（Ｒ　ＣＲＡＮ「ｐｐｃｏｒ」パッケージ）について調整した部分的なＳｐｅａｒｍａｎの相関により算出した。全ての計算を、Ｒ統計ソフトウェアバージョン４．０４により、ＲＳｔｕｄｉｏバージョン１．３．１０９３インターフェース下で実施した。

【０１８５】

結果

ＦＣＳを伴う１８名の成人患者が募集され、試験において登録され、１００％が試験を完了（２６週間）し、１１名が拡大アクセスプログラムに参加した。ベースラインでの患者の特徴を表１中に示し、試験において登録されたＦＣＳ患者の遺伝子型及びベースライン脂質プロファイルを表２中に示す。

【０１８６】

【表６】

表１．ベースラインでの患者の特徴

特徴	**値**
平均年齢（範囲）、歳	46.55(19～75)
性別、M/F、n(%)	8/10(44.4/55.6)
女性 男性	10(55.6) 8(44.4)
体格指数の中央値(97.5% CI)、kg/m^2	22.75(20.2～25.8)
トリグリセリド中央値(97.5% CI)、mg/dL	1803.5(1452～2391)
急性膵炎の病歴、n(%)	18(100)
再発性急性膵炎の病歴、n(%)	
n-3脂肪酸、フィブラート、又はその両方のベースライン使用、n(%)	18(100)
遺伝子変異、n(%) *LPL* *APOC2* *APOA5* *LMF1* *GPIHBPI* *LPL/APOA5* *LPL/GPIHBPI*	 14(78) 2(11) 0 0 0 1(5.5) 1(5.5)
トリグリセリドについての値をmg/dLからmmol/Lに変換し、0.01129LPLを乗じるLPL、リポタンパク質リパーゼ；APOC2、アポタンパク質C2；APOA5、アポタンパク質A5；LMF1、リパーゼ成熟因子1；GPIHBPI、グリコシルホスファチジルイニシトールアンカー型高密度リポタンパク質結合タンパク質1	

【０１８７】

【表７】

表２．試験において登録されたＦＣＳ患者の遺伝子型及びベースライン脂質プロファイル

対象ID	遺伝子	変異	TC、mg/dL	HDL-C、mg/dL	TG、mg/dL
10001	*LPL*	c.250-1 G>C (IVS2)	172	14	1965
10002	*LPL*	c.829 G>A (p.Asp277Asn)	297	10	2622
10004	*APOC2*	c.177 C>A p.Tyr59Ter	177	19	1012
10005	*LPL/APOA5*	c.1174 C>G、 (p.Leu392Val)/c.457G>A(p.Val153Met)	192	14	1582
20001	*LPL/GPIHBPI*	c.984G>T (p.Met328Ile)/c.41G>T (p.Cys14Phe)	252	18	2135
20002	*LPL*	c.1019-2A>T(IVS6)	224	17	1531
20003	*LPL*	c.832_833delTC (p.Asp277Asp fsX4)	290	21	2950
20004	*LPL*	c.987C>A (p.Tyr329Ter)	305	13	2391
20005	*LPL*	c.651delT (p.Pro217Pro Fs34X)	232	16	2498
20006	*LPL*	c.326T>C (p.Ile109Thr)	192	12	2150
20007	*LPL*	c.644G>A (p.Gly215Glu)	98	17	810
20008	*LPL*	c.1019-2A>T(IVS6)	213	16	1642
20009	*LPL*	c.621C>G (p.Asp207Glu)	198	14	1593
20010	*APOC2*	c.274C>T (p.Gln92Ter)	176	16	1452
20011	*LPL*	c.542G>A (p.Gly181Asp)	168	20	1101
30001	*LPL*	c.755C>T (p.Ile252Thr) c.(?_-1)_(*1_?)del	154	17	1358
30002	*LPL*	c.621C>G (p.Asp207Glu)	232	11	2224
30003	*LPL*	c.1174C>G (p.Leu392Val)	465	15	4151

TC、総コレステロール；HDL-C、高密度リポタンパク質コレステロール、TG、トリグリセリド；LPL、リポタンパク質リパーゼ；ApoC2、アポリポタンパク質C2；APOA5、アポリポタンパク質A5；GPIHBPI、グリコシルホスファチジルイニシトールアンカー型高密度リポタンパク質1

【０１８８】

全ての１８名の対象が、血管内脂肪分解性カイロミクロンカスケードに影響を及ぼす遺伝子における変異について、ホモ接合体、化合物ヘテロ接合体、又は二重ヘテロ接合体のいずれかであった。全ての対象は、オメガ３脂肪酸、フィブラート、又はその両方での治療を受けていた。脂質低下治療にもかかわらず、トリグリセリド値は、ベースラインで顕著に上昇した。ロミタピド投薬のコンプライアンスは、＞８０％のカプセル摂取として定義され、試験の間に９６％であった。

【０１８９】

表３中に示されるように、以下の治療は、５ｍｇのロミタピドの一日開始用量で開始さ

れ、用量が、脂質プロファイル及び忍容性に基づいて漸増された。

【０１９０】

試験の過程にわたるロミタピドの一日平均用量を図４中に示す。

【０１９１】

【表８】

表３．患者によるロミタピドの一日用量（ｍｇ）

患者	ベースライン	ロミタピド用量(mg)						
		2週目	6週目	10週目	14週目	18週目	22週目	26週目
10001	5	10	20	20	20	20	20	20
10002	5	10	20	30	30	30	30	30
10004	5	10	20	30	30	15	15	15
10005	5	5	5	5	5	5	5	5
20001	5	5	10	20	40	50	60	60
20002	5	5	10	20	40	40	60	60
20003	5	5	10	20	30	15	15	15
20004	5	5	10	20	40	60	60	60
20005	5	5	10	20	40	60	50	50
20006	5	5	10	20	40	40	40	40
20007	5	5	10	10	10	10	10	10
20008	5	5	10	20	30	40	40	40
20009	5	5	10	20	30	20	20	20
200010	5	5	10	20	30	40	40	40
200011	5	5	10	20	30	40	40	40
30001	5	10	10	15	15	20	20	20
30002	5	10	20	30	40	40	40	40
30003	5	10	20	30	30	30	30	30

【０１９２】

試験を完了した１８名の対象のうち、２６週目までの最大用量は、一名の対象において５ｍｇ；二名の対象において１０ｍｇ；一名の患者において１５ｍｇ；三名の患者において２０ｍｇ；二名の患者において３０ｍｇ；五名の患者において４０ｍｇ；一名の患者において５０ｍｇ、及び三名の患者において６０ｍｇであった。ロミタピドの最大用量の中央値は３５ｍｇ／日であった。

【０１９３】

アラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）の平均値、試験のスクリーニングから２６週目までの値（ｕｌ／Ｌ）を図５及び６中に描写する。

【０１９４】

ロミタピドでの治療後のＴＣ及びＨＤＬ－Ｃレベルにおける変化を、それぞれ図２及び図３中に示す。

【０１９５】

２６週間のロミタピドでの治療にわたるＦＣＳ患者におけるトリグリセリド（ＴＧ）値（ｍｇ／ｄＬ）を、以下の表４中に示す。

【表９】

表４．患者別のトリグリセリド値（ｍｇ／ｄＬ）

患者	ベースライン	トリグリセリド値(mg/dL) 2週目	6週目	10週目	14週目	18週目	22週目	26週目	肝脂肪分画(%26週)
10001	1965	948	806	461	477	360	260	292	50
10002	2622	1269	1117	1168	1349	954	754	1519	脂肪肝なし
10004	1012	862	363	1303	513	632	843	318	41
10005	1582	297	745	545	542	292	1341	231	20
20001	2135	1193	4310	1919	2403	303	1102	1625	15
20002	1531	2008	1181	1078	802	1188	513	201	脂肪肝なし
20003	2950	1528	2467	1884	364	251	196	273	34
20004	2391	2468	2315	2280	1503	1809	382	219	テストせず。
20005	2498	2833	2267	2770	3431	2365	1820	705	テストせず。
20006	2150	1532	2035	2214	1206	1902		1117	5
20007	810	700	460	198	90	141	373	276	中等度の脂肪症
20008	1642	1239	1292	567	529	349	317	505	脂肪肝なし
20009	1593	1653	1473	1169	1791	2228	1619	801	軽度の脂肪症
200010	1452	1550	373	578	531	424	194	71	脂肪肝なし
200011	1101	1649	2067	516	387	552	240	750	軽度の脂肪症
30001	1358	877	507	328.5	222.8	531	93	70	テストせず。
30002	2224	3101	3920	1096	1598	3317	1408	1818	テストせず。
30003	4151	3604	2673	1900	282	1738	1502	196	テストせず。

【０１９６】

表４及び図１中に示されるように、ロミタピドを用いた治療後のベースラインと比較して、空腹時トリグリセリドレベルにおける有意な低下があった。

【０１９７】

患者が＜１０００ｍｇ／ｄＬトリグリセリドの閾値を超えた場合、彼らは、１０ｍｇのロミタピドの用量の中央値、及び１８ｍｇのロミタピドの平均用量を受けていた。

【０１９８】

患者が＜７５０ｍｇ／ｄＬトリグリセリドの閾値を超えた場合、彼らは、２０ｍｇのロミタピドの用量の中央値、及び２４ｍｇのロミタピドの平均用量を受けていた。

【０１９９】

患者が＜５００ｍｇ／ｄＬトリグリセリドの閾値を超えた場合、彼らは、２０ｍｇのロミタピドの用量の中央値、及び２７ｍｇのロミタピドの平均用量を受けていた。

【０２００】

ＴＧ値の中央値は、ベースラインでの１８０３．５ｍｇ／ｄＬ（９７．５％　ＣＩ　１４５２～２３９１ｍｇ／ｄＬ）から、試験終了時（２６週目）の空腹時ＴＧ値の中央値３０５．０ｍｇ／ｄＬ（９７．５％　ＣＩ　２０９～８０１）ｍｇ／ｄＬまで減少した。ベースラインから７０．５％のＴＧ値における統計的に有意な低下があった（９７．５％　ＣＩ、－９０．７～－４８．０、ｐ＜０．０００１）（表５、図７）。主要な副次的評価項目（ＴＣ、ＨＤＬ－Ｃ、非ＨＤＬ－Ｃ、ＡｐｏＢ、ＡｐｏＡ－Ⅰ及びＬｐ（ａ））についてのベースラインから２６週目までの変化を、表５中に示す。

【０２０１】

２６週目では、六名の対象（３３．３％）が、５０％までのＴＧにおける低下を経験した（１８．２５～４９．７１％）。十二名の患者（６６．７％）がＴＧ低下＞５０％を経験したが、そのうち九名の患者（５０％）が＞７０％低下を受けた。トリグリセリド血漿値の中央値＜１０００ｍｇ／ｄＬが、７７．８％（ｎ＝１４）の患者において達成された。２６週目で、十三名の対象が、２６週目でＴＧ値＜７５０ｍｇ／ｄＬ（＜８．５ｍｍｏｌ／Ｌ）を達成し、これらの患者の十名（５５．６％）が、ＴＧ値＜５００ｍｇ／ｄＬ（＜５．６ｍｍｏｌ／Ｌ）を達成した。図８は、２６週目での１８名の全ての対象についてのＴＧにおける個々の変化率のウォーターフォールプロットを示す。図８中に示される個々の低下パーセントは、ロミタピド用量と相関しなかった（部分相関スピアマンＲｈｏ　０．１４２、ｐ値０．５８７）。

【０２０２】

有意差は、ベースラインから２６週目まで、Ｌｐ（ａ）及びｈｓＣＲＰレベルについて観察されなかった（表５）。ＨＤＬコレステロールにおける２０．７％の増加が２６週目に観察された（ｐ＜０．００１５）一方で、ａｐｏＡ－Ⅰ値は－２８．１％だけ低下した（９７．５％　ＣＩ　－３１．８、－５．６、＜０．０００１；表２）。

【０２０３】

【表１０】

表５．ベースラインから２６週目までの脂質パラメータ及びｈｓＣＲＰにおける変化。

パラメータ	ベースライン (n=18)	26週目 (n=18)	ベースラインからの個々の変化の中央値 %(97.5% CI)	p値*
主要評価項目				
TG、mg/dL	1803.5(1452～2391)	305.0(209～801)	-70.5(-90.7、-48.0)	<0.0001
副次的評価項目				
TC、mg/dL	205.5(176～252)	94(69～132)	-51.7(-60.8、-33.7)	<0.0001
HDL-C、mg/dL	16(14～17)	18(16～22)	+20.7(+33.3、15.0)	<0.012
非HDL-C、mg/dL	184(148～234)	90.0(44～109)	-50.0(-66.5、-26.4)	<0.0001
Lp(a)、nmol/L	6(3～11)	5.5(4～30)	+40.5(-20、+200	<0.507
アポB、mg/dL	81.85(64.7～87.2)	39.25(25.0～50.6)	-43.8(-66.3、-25.2)	<0.0001
アポA-I、mg/dL	93.7(86.1～99.1)	74.95(68.7～87.5)	-23.0(-31.8、-4.6)	<0.0001
hsCRP、mg/L	1.2(0.15～4.15)	1.24(0.3～2.32)	9.8(-0.7、+0.8)	<0.862

*Wilcoxon-Mann-Whitney直接検定

データを中央値として表現し、97.5%信頼区間(CI)を括弧中に伴う。

TG:トリグリセリド；TC、総コレステロール；HDL-C、高密度リポタンパク質コレステロール；非HDL-C、非HDLコレステロール；Lp(a)、リポタンパク質(a)；ApoB、アポリポタンパク質B；ApoA-I、アポリポタンパク質A-I；hsCRP、高感度C反応性タンパク質

【０２０４】

ロミタピドでの治療は十分に忍容され、全ての患者が２６週間の治療を完了した。

【０２０５】

有害事象は軽度から中等度であり、大半が消化器系忍容性及び肝酵素上昇に関連した。経時的なＡＬＴ及びＡＳＴ値の中央値を図９中に示す。肝トランスアミナーゼ上昇に起因して治療を永久的に中止した対象はおらず、全ての増加が、プロトコールに従い、ロミタピドの用量低下又は一時的な中断のいずれかにより管理された。対象は、ビリルビン値又はアルカリホスファターゼ値における上昇を経験しなかった。

【０２０６】

肝ＭＲＩ画像法を使用して肝脂肪分画を決定し、３名の患者において２６週目に３０～５０％の間である肝脂肪含量における増加が明らかになった。

【０２０７】

有意な変化は、肝剛性、ＦＩＢ－４、及びＮＦＳスコアの定量化を含む、非侵襲的な肝線維症の測定値について見られなかった（表６）。

【０２０８】

患者は、ロミタピド治療の間に急性膵炎又は重度の腹部痛のエピソードを経験しなかった。

【０２０９】
【表１１】

表６．ベースラインから２６週目までの肝線維症のマーカーにおける変化。

パラメータ(N*)	ベースライン	26週目	ベースラインからの個々の変化、%(95% CI)	p値*
LSM、kPa(14)	5.7(5.0～6.6)	5.5(4.6～7.5)	(-38.46、+5.63)	0.9593
MRIでの肝脂肪含量、%(9)	12.0(2～30)	32.5(6～50)	+146.4(+14.3、+900)	<0.041
NFS(18)	0.786(0.208～1.760)	0.428(0.112～1.247)	-51.69(-0.41、-86.06)	<0.0582
FIB-4(18)	0.76(0.48～1.12)	1.03(0.58～1.76)	+38.44(-18.40、+106.00)	<0.0538

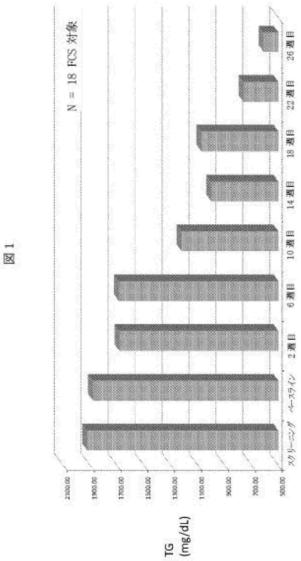
*Wilcoxon-Mann-Whitney直接検定
データを中央値として表現し、97.5%信頼区間(CI)を括弧中に伴う。
LSM: 肝剛性測定；kPa:キロパスカル；MRI: 磁気共鳴画像法；NAFLD線維症スコア(NFS)；
FIB-4: 線維症5；(N*):ベースライン時及び26週目に利用可能なデータを伴う対象の数

【０２１０】
本試験は、２６週目でのＴＧレベルにおける低下というその主要有効性評価項目を満たした。フィブラート及びオメガ３化合物の既存の医療設備は、困難な食事レジメンとの組み合わせにおいて、ＦＣＳにおいて無効であり、他の治療、例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチドボランソルセンは、忍容性及び有効性において限度を有する。従って、ロミタピドは、この治療が困難な状態において確立されたアンメットメディカルニーズを満たす潜在能を有する。
実施形態
１．それを必要とする患者において家族性高カイロミクロン血症症候群（ＦＣＳ）を治療する方法であって、
ａ）患者に約５ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第一の一日用量を、第一の投薬期間にわたり経口投与すること；
ｂ）第一の投薬期間後の患者の空腹時トリグリセリドレベルを測定することであって、患者の空腹時トリグリセリドレベルが、低脂肪食を遵守しながら≦１０００ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、約５ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量で維持される、測定すること；
ｃ）患者の測定された空腹時トリグリセリドレベルが、第一の投薬期間後に低脂肪食を遵守しながら＞１０００ｍｇ／ｄＬである場合、患者に、第二の投薬期間にわたり、約１０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第二の一日用量が経口投与される；
ｄ）第二の投薬期間後の患者の空腹時トリグリセリドレベルを測定することであって、患者の空腹時トリグリセリドレベルが、低脂肪食を遵守しながら≦１０００ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、約１０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量で維持される、測定すること；
ｅ）患者の測定された空腹時トリグリセリドレベルが、第二の投薬期間後に低脂肪食を遵守しながら＞１０００ｍｇ／ｄＬである場合、患者に、第三の投薬期間にわたり、約２０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第三の一日用量が経口投与される、を含む、方法。
２．患者が、ＦＣＳを起こす遺伝子における一つ又は複数の機能喪失変異について、確認

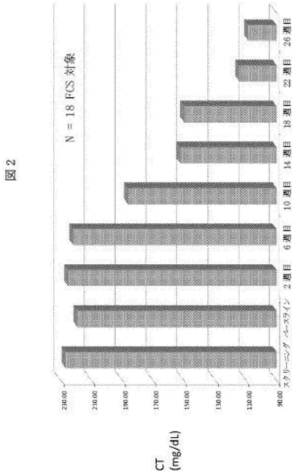
されたホモ接合体、化合物ヘテロ接合体、又は二重ヘテロ接合体である、実施形態１の方法。
３．患者が膵炎の病歴を有する、実施形態１～２のいずれか一つの方法。
４．患者のヘパリン後血漿リポタンパク質リパーゼ（ＬｐＬ）活性が、正常の≦　２０％である、実施形態１～３のいずれか一つの方法。
５．患者が、確認されたＬｐＬ不活化抗体の存在を有する、実施形態１～４のいずれか一つの方法。
６．患者のＦＣＳが、血漿ＬＤＬアフェレーシスに対して難治性である、実施形態１～５のいずれか一つの方法。
７．ロミタピドが、低脂肪食及び他の脂質低下治療（例えばスタチン、エゼチミブ、ニコチン酸、胆汁酸隔離剤、フィブラート、又はＬＤＬアフェレーシスなど）に対する補助剤として投与される、実施形態１～６のいずれか一つの方法。
８．低脂肪食が、患者の総カロリーの１０％未満が脂肪からである食事を含む、実施形態１～７のいずれか一つの方法。
９．患者が、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質遺伝子（ＭＴＰ）変異体を発現しない患者と比較して、ロミタピド治療に対する患者の応答を改善する、ＭＴＰ変異体を発現する、実施形態１～８のいずれか一つの方法。
１０．第一の投薬期間が少なくとも二週間である、実施形態１～９のいずれか一つの方法。
１１．第二の投薬期間が少なくとも四週間である、実施形態１～１０のいずれか一つの方法。
１２．第三の投薬期間が少なくとも四週間である、実施形態１～１１のいずれか一つの方法。
１３．患者の肝アミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ／ＡＳＴ）レベルが、第一の投薬期間、第二の投薬期間、又は第三の投薬期間後の正常上限（ＵＬＮ）の≧５倍である場合、患者がロミタピド治療から離脱する、実施形態１～１２のいずれか一つの方法。
１４．患者のアルカリホスファターゼ、総ビリルビン、及びＩＮＲを決定することをさらに含む、実施形態１３の方法。
１５．患者の用量を、ＵＬＮの＜３倍の患者ＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供した最終用量まで低下させることをさらに含む、実施形態１４の方法。
１６．患者の用量が１０ｍｇから５ｍｇに低下される、実施形態１５の方法。
１７．患者の用量が２０ｍｇから１０ｍｇに低下される、実施形態１５の方法。
１８．患者の用量が２０ｍｇから５ｍｇに低下される、実施形態１５の方法。
１９．患者のＡＬＴ／ＡＳＴレベルがＵＬＮの３～５倍である場合、患者のＡＬＴ／ＡＳＴレベルが、上昇したＡＬＴ／ＡＳＴテスト結果の一週間以内にＵＬＮの３～５倍であることを確認する、実施形態１～１２のいずれか一つの方法。
２０．上昇したＡＬＴ／ＡＳＴテスト結果が確認された場合、患者のアルカリホスファターゼ、総ビリルビン、及びＩＮＲを決定する、実施形態１９の方法。
２１．患者のＡＬＴ／ＡＳＴレベル、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、及びＩＮＲを毎週テストすることをさらに含む、実施形態２０の方法。
２２．患者の総ビリルビン及びＩＮＲが増加する、ＡＬＴ／ＡＳＴレベルがＵＬＮの＞５倍まで増加する、又は患者のＡＬＴ／ＡＳＴレベルが約４週間以内にＵＬＮの＜３倍を下回らない場合、患者をロミタピド治療から離脱させる、実施形態２１の方法。
２３．患者の用量を、ＵＬＮの＜３倍の患者ＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供した最終用量まで低下させることをさらに含む、実施形態２２の方法。
２４．患者の用量が１０ｍｇから５ｍｇに低下される、実施形態２３の方法。
２５．患者の用量が２０ｍｇから１０ｍｇに低下される、実施形態２３の方法。
２６．患者の用量が２０ｍｇから５ｍｇに低下される、実施形態２３の方法。
２７．患者の一日ロミタピド用量を調整して、空腹時トリグリセリドレベル≦１０００ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供することをさらに含む、実施

形態１～２６のいずれか一つの方法。
２８．患者の一日ロミタピド用量が、２～４週毎に増加又は減少され、空腹時トリグリセリドレベル≦１０００ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する、実施形態２７の方法。
２９．空腹時トリグリセリドレベル≦１０００ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する一日用量が、５ｍｇ、１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、及び６０ｍｇからなる群から選択される、実施形態２８の方法。
３０．空腹時トリグリセリドレベル≦１０００ｍｇ／ｄＬ及びＵＬＮの≦３倍のＡＬＴ／ＡＳＴレベルを提供する一日用量が、少なくとも８週間にわたり投与される、実施形態２７～２９のいずれか一つの方法。
３１．肝脂肪肝における患者の変化が、治療期間の間に測定される、実施形態１～３０のいずれか一つの方法。
３２．ロミタピド投与が、治療期間の間に肝脂肪肝における臨床的に有意な増加を提供しない、実施形態１～３１のいずれか一つの方法。
３３．ロミタピド投与が、前述の治療前と比較して、膵炎のエピソードを実質的に減少させる、実施形態１～３２のいずれか一つの方法。
３４．それを必要とする小児患者において家族性高カイロミクロン血症症候群（ＦＣＳ）を治療する方法であって、
ａ）患者に、約２ｍｇ～約５ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第一の一日用量を、第一の投薬期間にわたり経口投与すること；
ｂ）第一の投薬期間後の患者の空腹時トリグリセリドレベルを測定することであって、患者の空腹時トリグリセリドレベルが≦１０００ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、約２ｍｇ～約５ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量で維持される、測定すること；
ｃ）患者の測定された空腹時トリグリセリドレベルが、第一の投薬期間後に＞１０００ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、第二の投薬期間にわたり、約５ｍｇ～約１０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第二の一日用量が経口投与される；
ｄ）第二の投薬期間後の患者の空腹時トリグリセリドレベルを測定することであって、患者の空腹時トリグリセリドレベルが≦１０００ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、約５ｍｇ～約１０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の一日用量で維持される、測定すること；
ｅ）患者の測定された空腹時トリグリセリドレベルが、第二の投薬期間後に＞１０００ｍｇ／ｄＬである場合、患者は、第三の投薬期間にわたり、約１０ｍｇ～約２０ｍｇのロミタピド、又はその医薬的に許容可能な塩の第三の一日用量が経口投与される、を含む、方法。
３５．患者の年齢が５～１０歳である、実施形態３４の方法。
３６．第一の投薬期間におけるロミタピドの一日用量が２ｍｇであり、第二の投薬期間におけるロミタピドの一日用量が５ｍｇであり、第三の投薬期間におけるロミタピドの一日用量が１０ｍｇである、実施形態３５の方法。
３７．第一の投薬期間が約８週間であり、第二の投薬期間が約４週間であり、第三の投薬期間が約４週間である、実施形態３６の方法。
３８．患者の年齢が１１～１５歳である、実施形態３４の方法。
３９．第一の投薬期間におけるロミタピドの一日用量が２ｍｇであり、第二の投薬期間におけるロミタピドの一日用量が５ｍｇであり、第三の投薬期間におけるロミタピドの一日用量が１０ｍｇである、実施形態３８の方法。
４０．第一の投薬期間が約４週間であり、第二の投薬期間が約４週間であり、第三の投薬期間が約４週間である、実施形態３９の方法。
４１．患者の年齢が１６～１７歳である、実施形態３４の方法。
４２．第一の投薬期間におけるロミタピドの一日用量が５ｍｇであり、第二の投薬期間におけるロミタピドの一日用量が１０ｍｇであり、第三の投薬期間におけるロミタピドの一

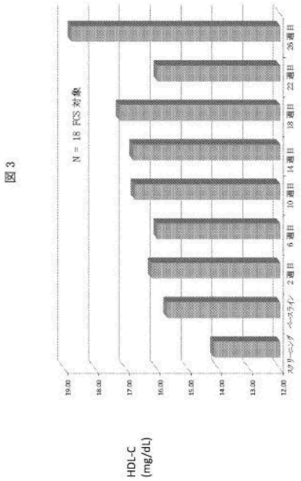
日用量が２０ｍｇである、実施形態４１の方法。
４３．第一の投薬期間が約４週間であり、第二の投薬期間が約４週間であり、第三の投薬期間が約４である、実施形態４２の方法。
【図面】
【図１】



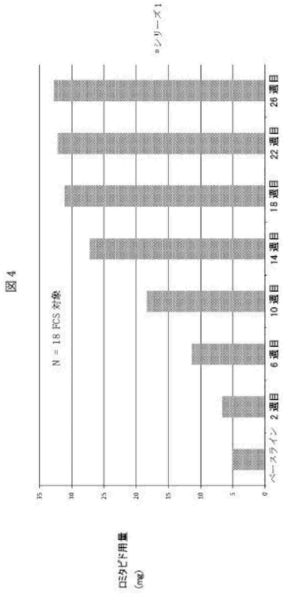
【図２】



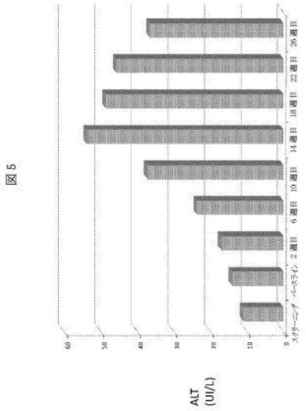
【図３】



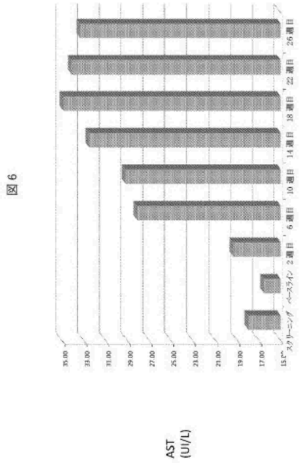
【図４】



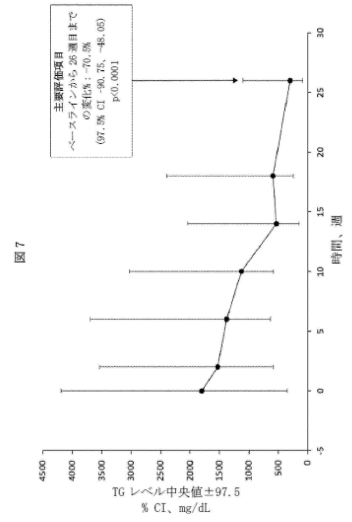
【図５】


図 5
ALT
(U/L)

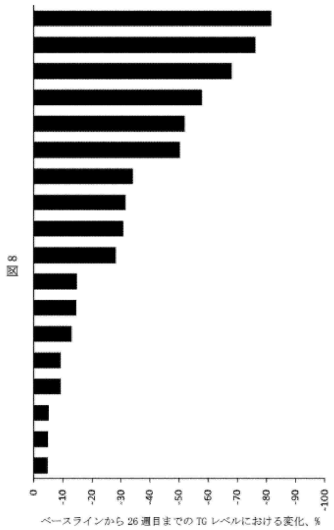
【図６】


図 6
AST
(U/L)

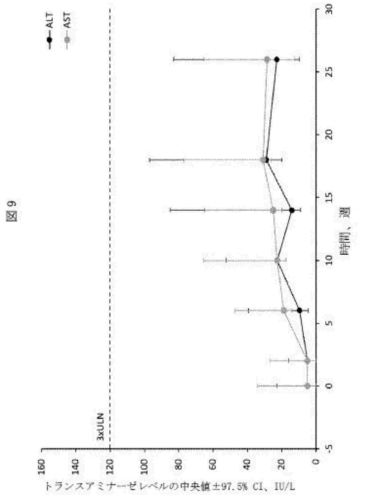
【図７】


図 7
主要評価項目
ベースラインから 26 週目までの変化%：-70.5%
(97.5% CI -90.75, -48.05)
p<0.0001
時間、週
TG レベル中央値±97.5
% CI、mg/dL

【図８】


図 8
ベースラインから 26 週目までの TG レベルにおける変化、%

【図９】


図 9
ALT
AST
3xULN
160
140
120
100
80
60
40
20
0
-5
0
5
10
15
20
25
30
時間、週
トランスアミナーゼレベルの中央値±97.5% CI、IU/L

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/018672

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/4468 A61P3/06
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, EMBL, FSTA, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CEFALÙ ANGELO B ET AL: "Effectiveness and safety of lomitapide in a patient with familial chylomicronemia syndrome", ENDOCRINE, vol. 71, no. 2, 2 October 2020 (2020-10-02), pages 344-350, XP037368032, ISSN: 1355-008X, DOI: 10.1007/S12020-020-02506-Y	1-3,6-8, 10,12,33
Y	abstract; section "Treatment with lomitapide" on page 346-7; figure 3	1-43

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [ ] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
9 May 2022	17/05/2022

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Borst, Markus

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/018672

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	UNDERBERG JAMES A ET AL: "Long-term safety and efficacy of lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Five-year data from the Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER)", JOURNAL OF CLINICAL LIPIDOLOGY, ELSEVIER, NEW YORK, NY, US, vol. 14, no. 6, 19 August 2020 (2020-08-19), pages 807-817, XP086396667, ISSN: 1933-2874, DOI: 10.1016/J.JACL.2020.08.006 [retrieved on 2020-08-19] paragraph bridging page 812-3 -----	1-43
Y,P	Cefalu Angelo ET AL: "Lipid Management in Special Populations Abstracts Lipid Management in Special Populations 11 Lomitapide Effectively Reduces Triglyceride (TG) Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS) Study Funding", , 1 January 2022 (2022-01-01), pages e17-e17, XP055918725, Retrieved from the Internet: URL:https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1933287421002233?token=4242C48DE7833D0829DC2D0D7985DE528CF5FFF29C4982B8965D595AC5B6574A44BBB055FC9F6F05C02417395C88E932&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220506114505 [retrieved on 2022-05-06] abstract -----	1-43
Y,P	GIAMMANCO A ET AL: "Effectiveness and safety of lomitapide in a patient with familial chylomicronemia syndrome", ATHEROSCLEROSIS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 331, 1 August 2021 (2021-08-01), XP086765279, ISSN: 0021-9150, DOI: 10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2021.06.552 abstract -----	1-39

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
A61K	*31/455 (2006.01)*	A61K	31/455		
A61P	*43/00 (2006.01)*	A61P	43/00	121	
A61P	*1/18 (2006.01)*	A61P	1/18		

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

リート・１６０・トゥエンティファースト・フロア・アムリット・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド内

Fターム（参考） 4C084 AA19 MA02 MA35 MA37 MA52 NA05 NA14 ZC21 ZC33 ZC51 ZC75
4C086 AA01 AA02 BC03 BC21 MA01 MA02 MA04 MA35 MA37 MA52 NA05 NA14 ZC21 ZC33 ZC51 ZC75