

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-536855

(P2023-536855A)

(43)公表日 令和5年8月30日(2023.8.30)

(51)国際特許分類

A 6 1 K 31/4468(2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/4468

A 6 1 P 3/06

テーマコード (参考)

4 C 0 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全31頁)

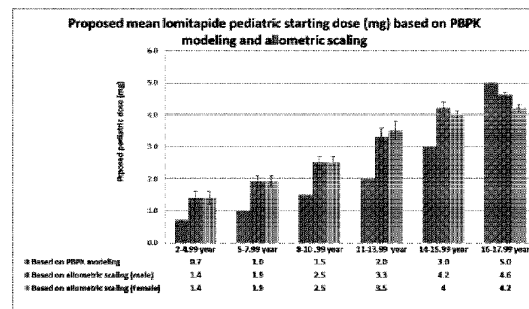
(21)出願番号 特願2023-506031(P2023-506031)
 (86)(22)出願日 令和3年7月29日(2021.7.29)
 (85)翻訳文提出日 令和5年2月17日(2023.2.17)
 (86)国際出願番号 PCT/US2021/043667
 (87)国際公開番号 WO2022/026684
 (87)国際公開日 令和4年2月3日(2022.2.3)
 (31)優先権主張番号 63/058,211
 (32)優先日 令和2年7月29日(2020.7.29)
 (33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)
 (81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 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・1
 6 0 ・フロアー・2 1
 (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 ルース・ナレン
 アメリカ合衆国・マサチューセッツ・0
 2 1 1 0 ・ボストン・フェデラル・スト
 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 小児患者における高脂血症及び高コレステロール血症の治療方法における使用のためのロミタピド

(57)【要約】

本明細書において提供されるのは、小児患者における高脂血症又は高コレステロール血症を、ロミタピド又はその薬学的に許容される塩で治療する方法である。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

小児患者にロミタピド又はその薬学的に許容される塩を安全に投与する方法であって:

(a) 第一の一日用量が約0.5 mgから約2.5 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩を、5から15歳の患者に投与する工程;及び

(b) 第一の一日用量が約2.5 mgから約7.5 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩を、16から17歳の患者に投与する工程

を含み、第一の一日用量は、患者に約1から4週間投与される、方法。

【請求項 2】

小児患者における高脂血症又は高コレステロール血症を治療する方法であって:

(a) 第一の一日用量が約0.5 mgから約2.5 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩を、年齢が5から15歳の患者に投与する工程;

(b) 第一の一日用量が約2.5 mgから約7.5 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩を、年齢が16から17歳の患者に投与する工程

を含み、第一の一日用量は患者に約1から4週間投与される、方法。

【請求項 3】

高脂血症又は高コレステロール血症を治療する方法であって:

第一の一日用量が約0.5 mgから約2.5 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩を、5から10歳の小児患者に投与する工程

を含み、第一の一日用量は患者に約1から4週間投与される、方法。

【請求項 4】

高脂血症又は高コレステロール血症を治療する方法であって:

第一の一日用量が約0.5 mgから約2.5 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩を、11から15歳の小児患者に投与する工程

を含み、第一の一日用量は患者に約1から4週間投与される、方法。

【請求項 5】

高脂血症又は高コレステロール血症を治療する方法であって:

第一の一日用量が約2.5 mgから約7.5 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩を、16から17歳の小児患者に投与する工程

を含み、第一の一日用量は患者に約1から4週間投与される、方法。

【請求項 6】

第一の一日用量は、患者に約4週間投与される、請求項1から5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

患者は、ホモ接合性家族性高コレステロール血症を有する、請求項1から6のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

関連出願の相互参照

本願は、2020年7月29日に提出された、米国出願第63/058,211号に基づく優先権を主張し、その内容は、全ての目的のために、その全体における参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】**【0002】**

ホモ接合性家族性高コレステロール血症(HoFH)は希少であり、ヨーロッパの人口において160,000人から300,000人に1人の推定有病率を有する、生命を脅かす脂質代謝の遺伝性障害である。欧州アテローム性動脈硬化協会(EAS)は、HoFHの診断のための以下の基準:

i) LDL受容体(LDLR)、アポリポタンパク質B(apo B)、プロタンパク質転移酵素サブ

10

20

30

40

50

チリシン/ケキシン9型(PCSK9)若しくはLDLレセプターアダプタータンパク質1(LDLRAP1)遺伝子の遺伝子座における、2つの変異アレルの遺伝学的な確認、又は

ii)未治療の低密度リポタンパク質コレステロール(LDL-C)>500 mg/dL(13 mmol/L)及び治療されたLDL-C $\geq$ 300 mg/dL(8 mmol/L)(10歳以前の皮膚若しくは腱黄色腫又は両親におけるヘテロ接合型のFHと一致する未治療のLDL-Cレベルのいずれかとそれぞれ一緒に)

を推奨する。

【0003】

有意に上昇したLDL-Cレベルは、早発性の、重度の及び進行性のアテローム性動脈硬化並びに初期の心血管疾患(CVD)の発生をもたらす。未治療の場合、平均死亡年齢は18年であり、効果的な脂質低下療法(LLT)は、HoFHにおける生存を著しく向上させる。治療がCVDの発生を遅延させることができるという証拠に基づき、一次予防はできる限り早く開始することが提案され、主には、LDL-Cレベルを、小児のHoFH患者において<135 mg/dL(<3.5 mmol/L)まで及び成人において<100 mg/dL(<2.5 mmol/L)まで低下させることから成る。二次予防は、EASにより推奨されるように、CVDの成人においてLDL-Cレベルを<70 mg/dL(<1.8 mmol/L)まで減少させることを含む。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

血清コレステロール及びトリグリセリドを低下させるために、多数の治療が現在利用可能である。しかしながら、有効性、副作用及び患者集団を限定する点から、それぞれがそれ自身の欠点及び制限を有する。

【0005】

従って、HoFHの小児患者の、安全な、早期な及び効果的な治療に対する必要性が存在する。

【図面の簡単な説明】

【0006】

【図1】図1は、PBPKモデリング及びアロメトリックスケーリングに基づく平均のロミタピド小児開始用量(mg)を示す。

【図2】図2は、実施例2における臨床的研究のデザインを示す。

【発明を実施するための形態】

【0007】

実施形態において、本記載は、ロミタピド(lomitapide)又はその薬学的に許容される塩を、小児患者に安全に投与方法であって:

(a)第一の一日用量が約0.5 mgから約2.5 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩を、5から15歳の患者に投与する工程;及び

(b)第一の一日用量が約2.5 mgから約7.5 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩を、16から17歳の患者に投与する工程

を含み、第一の一日用量は患者に約1から4週間投与される、方法を提供する。

【0008】

実施形態において、本記載は、小児患者における高脂血症又は高コレステロール血症を治療する方法であって:

(a)第一の一日用量が約0.5 mgから約2.5 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩を、年齢が5から15歳の患者に投与する工程;

(b)第一の一日用量が約2.5 mgから約7.5 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩を、年齢が16から17歳の患者に投与する工程

を含み、第一の一日用量は患者に約1から4週間投与される、方法を提供する。

【0009】

実施形態において、本明細書において提供されるのは、高脂血症又は高コレステロール血症の治療方法であって:

10

20

30

40

50

第一の一日用量が約0.5 mgから約2.5 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩を、年齢が5から10歳の小児患者に投与する工程であって、第一の一日用量は患者に約1から4週間投与される、工程を含む方法である。

【0010】

実施形態において、本明細書において提供されるのは、高脂血症又は高コレステロール血症の治療方法であって：

第一の一日用量が約0.5 mgから約2.5 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩を、年齢が11から15歳の小児患者に投与する工程であって、第一の一日用量は患者に約1から4週間投与される、工程を含む方法である。

【0011】

実施形態において、本記載は、高脂血症又は高コレステロール血症を治療する方法であって：

第一の一日用量が約2.5 mgから約7.5 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩を、年齢が16から17歳の小児患者に投与する工程であって、第一の一日用量は患者に約1から4週間投与される、工程を含む方法を提供する。

【0012】

定義

数値の直前にあるときの用語「約(about)」は、範囲(例えば、その値のプラス又はマイナス10%)を意味する。例えば、記載の文脈が別のことを示す場合又はそのような解釈と矛盾する場合を除き、「約50(about 50)」は、45から55を意味することができ、「約25,000(about 25,000)」は、22,500から27,500を意味することなどができる。例えば、数値のリスト、例えば「約49、約50、約55、…(about 49, about 50, about 55, …)」において、「約50(about 50)」は、前の及び後の値の間の間隔の半分未満にまで及ぶ範囲、例えば49.5より大きく50.5未満の範囲を意味する。更に、フレーズ「約(値)未満(“less than about” a value)」又は「約(値)より大きい(“greater than about” a value)」は、本明細書において提供される用語「約」の定義を考慮して理解されるべきである。同様に、用語「約(about)」は、一連の数値又は値の範囲の前にある(例えば、「約10、20、30(about 10, 20, 30)」又は「約10～30(about 10-30)」)とき、一連の全ての値又は範囲の端点をそれぞれ指す。

【0013】

本開示を通して、様々な特許、特許出願及び公報が参照される。これらの特許、特許出願及び公報の全体の記載は、本開示の日付の時点の当業者に公知の技術の状態をより十分に記載することを目的として、全ての目的のために参照により本開示に組み込まれる。本開示は、この場合、引用された特許、特許出願及び公報並びに本開示の間に不一致が存在することを規定する。

【0014】

便宜上、本明細書、実施例及び請求項において使用される一定の用語をここに集める。別の方法で定義される場合を除いて、本記載において使用される全ての技術的な及び科学的な用語は、この記載が属する技術分野における当業者により共通して理解されるのと同じ意味を有する。

【0015】

本明細書において使用される、用語「投与する(administer)」、「投与すること(administering)」又は「投与(administration)」は、患者に、化合物又は化合物の薬学的に許容される塩若しくはエステル、或いは化合物又は化合物の薬学的に許容される塩若しくはエステルを含む組成物を直接的に投与することのいずれかを指す。

【0016】

用語「有効量(effective amount)」及び「治療的な有効量(therapeutically effe

10

20

30

40

50

ctive amount)」は、本記載において互いに交換可能に使用され、患者に投与されたときに、意図される結果を発揮することのできる化合物、又はその塩、溶媒和物若しくはエステルの量を指す。例えば、ロミタピドの有効量は、患者におけるHoFHの少なくとも一つの症状を減少させるために必要とされる量、例えば、患者の低密度リポタンパク質コレステロール(LDL-C)を減少させるために必要とされる量である。「有効量」又は「治療的な有効量」を含む実際量は、障害の重症度、患者のサイズ及び健康、並びに投与経路を含むがこれらに制限されない多数の条件に依存して多様である。技能を有する医師は、医療において公知の方法を使用して適切な量を容易に決定することができる。

【0017】

本明細書において使用されるフレーズ「小児患者(pediatric patient)」は、18歳未満の患者を指す。

10

【0018】

本明細書において使用されるフレーズ「薬学的に許容される(pharmaceutically acceptable)」は、健全な医学的判断の範囲内において、適切な利益/リスクの比にふさわしく、過度の毒性、刺激、アレルギー反応若しくは他の問題又は合併症無しで、ヒト及び動物の組織と接触する使用のために適切な、化合物、物質、組成物及び/又は剤形を指す。

【0019】

本明細書において使用される用語「塩(salt)」は、遊離酸のアルカリ金属塩を形成するために及び遊離塩基の付加塩を形成するために共通して使用される薬学的に許容される塩を包含する。塩の性質は、それが薬学的に許容されるという条件で、重要ではない。用語「塩」は、付加塩の溶媒和物、例えば水和物、及び付加塩の多形もまた含む。適切な薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸から又は有機酸から調製されることができる。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。適切な有機酸は、カルボン酸及びスルホン酸を含む、脂肪族の、脂環式の、芳香族の、アリール脂肪族の及び複素環の酸、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、ガラクトール酸及びガラクトツロン酸から選択されることができる。

20

30

【0020】

患者に関して本明細書において使用される用語「治療すること(treating)」は、患者の障害の少なくとも一つの症状を改善させることを指す。治療することは、障害を改善させること、又は少なくとも部分的に回復させることであることができる。

【0021】

本明細書において使用される用語「治療的な効果(therapeutic effect)」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利な効果を指す。例えば、HoFHを治療するための方法は、方法がHoFHの少なくとも一つの症状を減少させる場合に、例えば、低密度リポタンパク質コレステロール(LDL-C)を減少させる場合に、患者において治療的な効果を提供する。

40

【0022】

<ロミタピド>

ロミタピドは、小胞体のルーメンにおいて発見され、膜間の個々の脂質分子を結合させる及び往復輸送するために重要な、細胞内の脂質輸送タンパク質であるミクロソームトランスファータンパク質(MTP)の、ファースト・イン・クラスの、経口の、選択的な阻害剤である。MTPは、肝臓及び腸において、リポタンパク質を含むアポBの集合体で重要な役割を果たす。MTPの阻害は、リポタンパク質の分泌並びにコレステロール及びトリグ

50

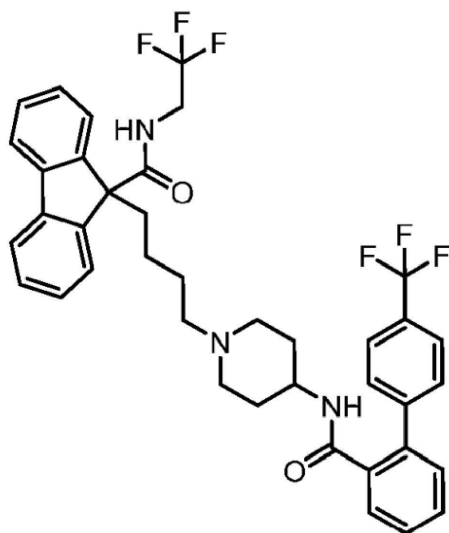
リセリドを含むリポタンパク質由来の脂質の血中濃度を減少させる。

【0023】

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-ピペリジニル]ブチル]-9H-フルオレン-9-カルボキサミド(N-(2,2,2-trifluoroethyl)-9-[4-[4-[[[4'(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]carbonyl]amino]-1-piperidinyl]butyl]-9H-fluorene-9-carboxamide)である。その構造式は:

【0024】

【化1】



10

20

【0025】

である。

【0026】

ロミタピド及びMTP誘導性の中性脂質トランスファー活性の他の阻害剤が、例えば、米国特許第5,789,197号明細書、第5,883,109号明細書、第6,066,653号明細書及び第6,492,365号明細書において記載され、それらのそれぞれがその全体における参照により本明細書に組み込まれる。MTP阻害剤は、米国特許第6,066,653号明細書を通して、特には3~28段落において記載される。ロミタピド及びその使用方法は、例えば、米国特許第7,932,268号明細書;第8,618,135号明細書;第9,265,758号明細書;第9,364,470号明細書;第9,433,617号明細書;第9,861,622号明細書、第10,016,404号明細書及び第10,555,938号明細書において記載され、それらのそれぞれが全体における参照により本明細書に組み込まれる。その全体が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第10,213,419号明細書もまた参照される。

30

【0027】

欧州委員会(EC)は、2013年7月に商品名「ロジュクスタ(Lojuxta(登録商標))」の下にロミタピドの承認を許可した。ロミタピドは、解剖治療化学(ATC)分類法(ATCコードC10AX12)による「脂質修飾剤(lipid modifying agent)」である。それは、HoFHの成人患者において、LAを用いる又はLAを用いない、低脂肪食及び他の脂質低下医薬品の補助剤として示される。HoFHの遺伝子情報は、いつでも入手可能である。原発性高リポタンパク質血症の他の形態及び高コレステロール血症の二次原因(例えば、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。

40

【0028】

しかしながら、Lojuxtaは、小児患者において(すなわち、18歳未満の患者において)承認されていない。なぜならば、この敏感な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。

【0029】

50

組成物の処方において、ロミタピド又はその薬学的に許容される塩は、本明細書において記載される量において、生理学的に許容されるビヒクル、担体、賦形剤、結合剤、防腐剤、安定剤、香味料等と共に、特定の型の単位剤形において、承認された薬務により配合されることができる。そのような剤形は、一日当たり1から4用量の投与計画で、患者に投与されることができる。

【0030】

一つの態様において、本記載は、本明細書において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、任意には一以上の副成分と共に、圧縮又は成形により作られることができる。圧縮された錠剤は、結合剤(例えば、ゼラチン、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、防腐剤、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)、界面活性剤又は分散剤を使用して調製されることができる。成形された錠剤は、適切な機械において、不活性液体希釈剤で湿らせた対象組成物の混合物を成形することにより、作られることができる。錠剤、及び他の固体剤形、例えば糖衣錠、カプセル、ピル及び顆粒は、コーティング及びシェル、例えば、製剤処方の技術分野において公知の腸溶コーティング及び他のコーティングにより任意に割線を入れる又は調製されることができる。公開された賦形剤は、一以上の機能を果たすことができる。例えば、フィラー又は結合剤は、崩壊剤、流動促進剤、付着防止剤、潤滑剤、甘味料などであることもまたできる。

10

【0031】

液体の処方は、ティースプーン1杯から4杯における望ましい用量を提供するために、薬学的投与のために許容される従来の液体ビヒクルにおいて、活性物質の一つ又は組み合わせを溶解させる又は懸濁させることにより調製されることもまたできる。

20

【0032】

様々なサイズの、錠剤、カプセル及びカプレットを含む用量単位は、例えば総重量約2から10000mgで調製されることができ、承認された薬務に従って、上述の範囲における活性物質の一つ又は両方を含み、残部を他の物質の生理学的に許容される担体としうる。これらの錠剤は、もちろん、分割量で提供するために割線を入れることができる。ゼラチンカプセルは、同様に処方されることができる。例えば、いくつかの実施形態において、割線を入れた錠剤は、用量単位を提供することができる。医師又は他の医療従事者の指示の下で、対象は、用量単位の一部を摂取するよう指示されることができ、一部によって、ある一定間隔での望ましい用量レベルが提供される。その後続く間隔においては、患者は、用量単位の上記の部分以上を摂取するよう指示されることができ、二以上の部分によって、その間隔での望ましい用量レベルが提供される。

30

【0033】

ロミタピドの処方は、例えば、ジャクスタピッド(Juxtapid)カプセルとして、市販されている。それぞれのJuxtapidカプセルは、5、10、20又は30 mgのロミタピドの遊離塩基に相当するロミタピドメシル酸塩並びに以下の不活性成分:アルファ化でんぷん、ナトリウムデンプングリコレート、結晶セルロース、ラクトースモノハイドレート、二酸化ケイ素及びマグネシウムステアレートを含む。全ての成分含量のカプセルシェルは、ゼラチン及び二酸化チタンを含み; 5 mg、10 mg及び30 mgのカプセルは赤色酸化鉄もまた含み;並びに30 mgのカプセルは黄色酸化鉄もまた含む。インプリンティングインクは、セラック、黒色酸化鉄及びプロピレングリコールを含む。しかしながら、本記載の範囲は、現在商業的に利用可能なジャクスタピッドの有効性成分含量に制限されず、5、10、20、30、40又は60 mgのロミタピドの遊離塩基に相当する、ロミタピドメシル酸塩(又はロミタピドの他の薬学的に許容される塩)を含むカプセルを含む。

40

【0034】

本記載の方法

本記載は、小児HoFH患者にロミタピドを安全に投与する方法を提供する。本明細書において提供される方法の実施形態において、患者はヒトであると理解される。

【0035】

50

本記載は、有効であり及び耐性のある量のロミタピド又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする小児患者に投与することにより、高脂血症又は高コレステロール血症(例えば、ホモ接合性家族性高コレステロール血症(HoFH))を治療するための方法を提供する。有効量は、高脂血症又は高コレステロール血症(例えば、HoFH)の症状を有意に減少させる又はそれらの症状を和らげるための十分量である。本方法において使用される処方、処方が高脂血症又は高コレステロール血症(例えば、HoFH)の治療のために治療的に有効な血漿レベルのロミタピド又はその薬学的に許容される塩を提供するように、処方へロミタピド又はその薬学的に許容される塩を組み込むことができる。

【0036】

いくつかの実施形態において、治療的な有効量は、患者に第一の一日用量で開始して、有効性及び耐性が達成される(例えば、高脂血症又は高コレステロール血症(ホモ接合性家族性高コレステロール血症(HoFH))の患者が治療される)用量まで、ロミタピド又はその薬学的に許容される塩の一日投与量を次第に変化させる(例えば、増加させる又は減少させる)ことにより、有効性及び耐性のある用量までの用量設定をすることにより達成される。いくつかの実施形態において、有効量は、患者のホモ接合性家族性高コレステロール血症(HoFH)又は高脂血症若しくは高コレステロール血症の少なくとも一つの症状を改善させる用量である。いくつかの実施形態において、有効量は、患者のLDL-Cを<135 mg/dL (3.5 mmol/L)まで減少させる用量である。

【0037】

いくつかの実施形態において、ロミタピド又はその薬学的に許容される塩は、増大する用量において投与される。いくつかの実施形態において、増大する用量は、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。いくつかの実施形態において、増大する用量は、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。いくつかの実施形態において、増大する用量は、更に第四の用量レベルを含む。いくつかの実施形態において、増大する用量は、更に第五の用量レベルを含む。いくつかの実施形態において、増大する用量は、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。いくつかの実施形態において、第六、第七、第八、第九及び第十の用量レベルが熟考される。

【0038】

いくつかの実施形態において、それぞれの用量レベルは、直後の用量レベルの60%以下である。実施形態において、それぞれの用量レベルは、直後の用量レベルの50%以下である。実施形態において、それぞれの用量レベルは、直後の用量レベルの40%以下である。いくつかの実施形態において、それぞれの用量レベルは、直後の用量レベルの33%以下である。いくつかの実施形態において、それぞれの用量レベルは、直後の用量レベルの20%以下である。いくつかの実施形態において、用量レベルは、1/2log単位で区切られる。いくつかの実施形態において、用量レベルは、1log単位で区切られる。

【0039】

一つの態様において、本記載は、小児患者にロミタピド又はその薬学的に許容される塩を安全に投与する方法であって：

- (a) 第一の一日用量が約0.5 mgから約2.5 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩を、5から15歳の患者に投与する工程;及び
 - (b) 第一の一日用量が約2.5 mgから約7.5 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩を、16から17歳の患者に投与する工程
- を含み、第一の一日用量は、患者に約1から4週間投与される、方法を提供する。

【0040】

いくつかの実施形態において、ロミタピド又はその薬学的に許容される塩を小児患者に安全に投与する方法は、第一の一日用量約2 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩を、5から15歳の患者に投与する工程を含む。

【0041】

いくつかの実施形態において、ロミタピド又はその薬学的に許容される塩を小児患者に

10

20

30

40

50

安全に投与する方法は、第一の一日用量約5 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩を、16から17歳の患者に投与する工程を含む。

【0042】

一つの態様において、本記載は、小児患者における高脂血症又は高コレステロール血症を治療する方法であって：

(a) 第一の一日用量が約0.5 mgから約2.5 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩を、年齢が5から15歳の患者に投与する工程；

(b) 第一の一日用量が約2.5 mgから約7.5 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩を、年齢が16から17歳の患者に投与する工程

を含み、第一の一日用量は患者に約1から4週間投与される、方法を提供する。

10

【0043】

いくつかの実施形態において、小児患者における高脂血症又は高コレステロール血症を治療する方法は、第一の一日用量が約2 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩を、5から15歳の患者に投与する工程を含む。

【0044】

いくつかの実施形態において、小児患者における高脂血症又は高コレステロール血症を治療する方法は、第一の一日用量が約5 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩を、16から17歳の患者に投与する工程を含む。

【0045】

一つの態様において、本記載は、高脂血症又は高コレステロール血症を治療する方法であって：

第一の一日用量が約0.5 mgから約2.5 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩を、5から10歳の小児患者に投与する工程

を含み、第一の一日用量は患者に約1から4週間投与される、方法を提供する。

20

【0046】

一つの態様において、本記載は、高脂血症又は高コレステロール血症を治療する方法であって：

第一の一日用量が約0.5 mgから約2.5 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩を、11から15歳の小児患者に投与する工程

を含み、第一の一日用量は患者に約1から4週間投与される、方法を提供する。

30

【0047】

一つの態様において、本記載は、高脂血症又は高コレステロール血症を治療する方法であって：

第一の一日用量が約2.5 mgから約7.5 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩を、16から17歳の小児患者に投与する工程

を含み、第一の一日用量は患者に約1から4週間投与される、方法を提供する。

【0048】

いくつかの実施形態において、第一の一日用量は、患者に約4週間投与される。実施形態において、第一の一日用量は、約1週間から約6週間投与され、約1週間から約6週間とは、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間又は約6週間を含み、その間にある全ての値及び部分的な範囲を含む。

40

【0049】

いくつかの実施形態において、ロミタピド又はその薬学的に許容される塩のそれぞれの用量レベルは、対象に2日間から30週間まで又はそれより長く投与される。いくつかの実施形態において、それぞれの用量レベルは、対象に約1週間から約12週間まで投与される。いくつかの実施形態において、それぞれの用量レベルは、対象に約1週間から約5週間投与される。いくつかの実施形態において、それぞれの用量レベルは、対象に約1週間から約4週間投与される。いくつかの実施形態において、それぞれの用量レベルは、対象に約1週間から約3週間投与される。いくつかの実施形態において、それぞれの用量レベルは、対象に約1週間から約2週間投与される。

50

【0050】

いくつかの実施形態において、ロミタピド又は薬学的に許容される塩が投与される。いくつかの実施形態において、ロミタピドメシル酸塩が投与される。いくつかの実施形態において、ロミタピド又はその薬学的に許容される塩は、経口投与される。

【0051】

いくつかの実施形態において、ロミタピド又はその薬学的に許容される塩は、それを必要とする高脂血症又は高コレステロール血症(ホモ接合性家族性高コレステロール血症(HoFH))の小児患者に、一日用量が約0.1 mgから約100 mgで投与され、一日用量は、約0.1 mg、約0.2 mg、約0.3 mg、約0.4 mg、約0.5 mg、約1 mg、約2 mg、約2.5 mg、約5 mg、約7.5 mg、約10 mg、約15 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約35 mg、約40 mg、約45 mg、約50 mg、約55 mg、約60 mg、約65 mg、約70 mg、約75 mg、約80 mg、約85 mg、約90 mg、約95 mg、約100 mgまでを含み、その間にある任意の部分的な範囲又は値を含む。いくつかの実施形態において、約2 mgから約60 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩は、毎日投与される。いくつかの実施形態において、約2 mgから約20 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩は、毎日投与される。いくつかの実施形態において、約2 mgから約40 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩は、毎日投与される。

【0052】

いくつかの実施形態において、高脂血症又は高コレステロール血症(ホモ接合性家族性高コレステロール血症(HoFH))の治療を必要とする小児患者は、第一の投与期間において一日用量が2 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩、第二の投与期間において一日用量が2 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩、及び第三の投与期間において一日用量が5 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩、第四の投与期間において一日用量が10 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩、及び第五の投与期間において一日用量が20 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩を投与される。

【0053】

いくつかの実施形態において、高脂血症又は高コレステロール血症(ホモ接合性家族性高コレステロール血症(HoFH))の治療を必要とする小児患者は、第一の投与期間において一日用量が2 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩、第二の投与期間において一日用量が5 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩、及び第三の投与期間において一日用量が10 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩、第四の投与期間において一日用量が20 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩、及び第五の投与期間において一日用量が40 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩を投与される。

【0054】

いくつかの実施形態において、高脂血症又は高コレステロール血症(ホモ接合性家族性高コレステロール血症(HoFH))の治療を必要とする小児患者は、第一の投与期間において一日用量が5 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩、第二の投与期間において一日用量が10 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩、及び第三の投与期間において一日用量が20 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩、第四の投与期間において一日用量が40 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩、及び第五の投与期間において一日用量が60 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩を投与される。

【0055】

いくつかの実施形態において、第一の投与期間、第二の投与期間又は第三の投与期間は、約又は少なくとも約1~8週間であり、約又は少なくとも約1~8週間は、約若しくは少なくとも約1週間、約若しくは少なくとも約2週間、約若しくは少なくとも約3週間、約若しくは少なくとも約4週間、約若しくは少なくとも約5週間、約若しくは少なくとも約6週間、約若しくは少なくとも約7週間、又は約若しくは少なくとも約8週間を含み、そ

の間の全ての部分的な範囲及び値を含む。

【0056】

いくつかの実施形態において、患者の年齢は、5から10歳まで、11から15歳まで、又は16から17歳までである。

【0057】

本明細書において記載される任意の方法のいくつかの実施形態において、ロミタピドは、低脂肪食及びLDLアフェレーシスを含む他の脂質低下治療への補助剤として患者に提供される。いくつかの実施形態において、併用の脂質低下治療は、以下:スタチン、エゼチミブ、ニコチン酸、胆汁酸捕捉剤、フィブラート及びアフェレーシスの一つ以上を含む。

10

【0058】

いくつかの実施形態において、低脂肪食は、患者の総カロリー約30%未満が脂肪由来、患者の総カロリー約20%未満が脂肪由来、患者の総カロリー約15%未満が脂肪由来、又は患者の総カロリー約10%未満が脂肪由来である食事を含む。いくつかの実施形態において、低脂肪食は、患者の総カロリー約20%未満が脂肪由来である食事を含む。

【0059】

いくつかの実施形態において、ロミタピドによる治療の間に脂質低下療法を受けている患者は、一日当たりおよそ400国際単位のビタミンE、210 mgの α -リノレン酸(ALA)、200 mgのリノール酸、110 mgのエイコサペンタエン酸(EPA)及び80 mgのドコサヘキサエン酸(DHA)を提供する栄養補助食品を投与される。

20

【0060】

本明細書において記載される任意の方法のいくつかの実施形態において、小児患者へのロミタピドの投与は、ホモ接合性家族性高コレステロール血症(HoFH)の患者において、以下:低密度リポタンパク質コレステロール(LDL-C)、全コレステロール(TC)、アポリポタンパク質B(apo B)及び非高密度リポタンパク質コレステロール(non-HDL-C)の一つ以上を減少させる。いくつかの実施形態において、ロミタピドは低脂肪食及びLDLアフェレーシスを含む他の脂質低下治療の補助剤として患者に提供される。

【0061】

いくつかの実施形態において、小児患者へのロミタピドの投与は、ホモ接合性家族性高コレステロール血症(HoFH)の患者において、以下:低密度リポタンパク質コレステロール(LDL-C)、全コレステロール(TC)、アポリポタンパク質B(apo B)及び非高密度リポタンパク質コレステロール(non-HDL-C)の一つ以上を減少させる。

30

【0062】

いくつかの実施形態において、本明細書において記載される任意の方法による、低脂肪食及び他の脂質低下治療(例えば、本明細書において記載される)への補助剤としての、小児患者へのロミタピドの投与は、以下:低密度リポタンパク質コレステロール(LDL-C)、全コレステロール(TC)、アポリポタンパク質B(apo B)及び非高密度リポタンパク質コレステロール(non-HDL-C)の一つ以上を、約又は少なくとも約10%から約又は少なくとも約90%以上減少させ、約又は少なくとも約10%から約又は少なくとも約90%以上は、約又は少なくとも約10%、約又は少なくとも約20%、約又は少なくとも約30%、約又は少なくとも約40%、約又は少なくとも約50%、約又は少なくとも約60%、約又は少なくとも約70%、約又は少なくとも約80%、約又は少なくとも約90%以上を含み、その間の全ての値及び部分的な範囲を含む。

40

【0063】

本明細書において記載される任意の方法の実施形態において、5から10歳までのチャイルドピューA(Child-Pugh A)の小児患者における最大用量は10 mgである。

【0064】

本明細書において記載される任意の方法の実施形態において、11から15歳までのチャイルドピューAの小児患者における最大用量は20 mgである。

50

【0065】

本明細書において記載される任意の方法の実施形態において、11から15歳までのチャイルドビューAの小児患者における最大用量は40 mgである。

【0066】

いくつかの実施形態において、患者の年齢は5から10歳までであり、第一の投与期間におけるロミタピドの一日用量は2 mgであり、第二の投与期間におけるロミタピドの一日用量は2 mgであり、及び第三の投与期間におけるロミタピドの一日用量は5 mgであり、第四の投与期間におけるロミタピドの一日用量は10 mgである。いくつかの実施形態において、第一の投与期間は約又は少なくとも約4週間であり、第二の投与期間は約又は少なくとも約4週間であり、及び第三の投与期間は約又は少なくとも約4週間であり、第四の投与期間は約又は少なくとも約4週間であり、及び第五の投与期間は約又は少なくとも約4週間である。いくつかの実施形態において、第一の、第二の、第三の、第四の及び第五の投与期間は、それぞれ約4週間±3日である。

10

【0067】

いくつかの実施形態において、患者の年齢は11から15歳であり、第一の投与期間におけるロミタピドの一日用量は2 mgであり、第二の投与期間におけるロミタピドの一日用量は5 mgであり、第三の投与期間におけるロミタピドの一日用量は10 mgであり、第四の投与期間におけるロミタピドの一日用量は約20 mgであり、第五の投与期間における一日用量は約40 mgである。いくつかの実施形態において、第一の投与期間は約又は少なくとも約4週間であり、第二の投与期間は約又は少なくとも約4週間であり、第三の投与期間は約又は少なくとも約4週間であり、第四の投与期間は約又は少なくとも約4週間であり、及び第五の投与期間は約又は少なくとも約4週間である。いくつかの実施形態において、第一の、第二の、第三の、第四の及び第五の投与期間は、それぞれ約4週間±3日である。

20

【0068】

いくつかの実施形態において、患者の年齢は16から17歳であり、第一の投与期間におけるロミタピドの一日用量は約5 mgであり、第二の投与期間におけるロミタピドの一日用量は約10 mgであり、第三の投与期間におけるロミタピドの一日用量は約20 mgであり、第四の投与期間におけるロミタピドの一日用量は約40 mgであり、及び第五の投与期間におけるロミタピドの一日用量は約60 mgである。いくつかの実施形態において、第一の投与期間は約又は少なくとも約4週間であり、第二の投与期間は約又は少なくとも約4週間であり、第三の投与期間は約又は少なくとも約4週間であり、第四の投与期間は約又は少なくとも約4週間であり、及び第五の投与期間は約又は少なくとも約4週間である。いくつかの実施形態において、第一の、第二の、第三の、第四の及び第五の投与期間は、それぞれ約4週間±3日である。

30

【0069】

いくつかの実施形態において、一日用量は、単回用量として投与され、又は二回又は三回の均等な若しくは不均等な用量に分けられる。いくつかの実施形態において、ロミタピドは、就寝時間に一日一回で投与される。

【0070】

いくつかの実施形態において、約2～60 mgのロミタピド遊離塩基に相当する量のロミタピドメシル酸塩が、投与される。いくつかの実施形態において、約2 mgのロミタピド遊離塩基に相当する量のロミタピドメシル酸塩が、投与される。いくつかの実施形態において、約2.5 mgのロミタピド遊離塩基に相当する量のロミタピドメシル酸塩が、投与される。いくつかの実施形態において、約5 mgのロミタピド遊離塩基に相当する量のロミタピドメシル酸塩が、投与される。いくつかの実施形態において、約10 mgのロミタピド遊離塩基に相当する量のロミタピドメシル酸塩が、投与される。いくつかの実施形態において、約30 mgのロミタピド遊離塩基に相当する量のロミタピドメシル酸塩が、投与される。いくつかの実施形態において、約40 mgのロミタピド遊離塩基に相当する量のロミタピドメシル酸塩が、投与される。いくつかの実施形態において、約60 mgのロ

40

50

ミタピド遊離塩基に相当する量のロミタピドメシル酸塩が、投与される。

【0071】

いくつかの実施形態において、患者はホモ接合性家族性高コレステロール血症を有する。

【0072】

キット

いくつかの実施形態において、本記載は、それを必要とする患者における高脂血症又は高コレステロール血症(例えば、ホモ接合性家族性高コレステロール血症(HoFH))の治療において使用する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薬学的に許容される塩を含む。本記載のキットは、異なる用量間隔でロミタピド若しくはその薬学的に許容される塩を投与するため、又は本明細書において記載される方法によるロミタピド若しくはその薬学的に許容される塩の用量設定をするために使用されることができ。例えば、本記載は、小児対象における高脂血症又は高コレステロール血症(例えば、ホモ接合性家族性高コレステロール血症(HoFH))の治療のためのキットであって、少なくとも3セットの薬学的な用量単位及び使用のための説明書を含むキットを提供する。

10

【0073】

いくつかの実施形態において、本記載のキットは、投与のための指示を含むことができる。例えば、キットは、本明細書において記載される方法を実施するのに適切な方法、例えば、適切な用量、剤形、投与間隔(例えば、本明細書において記載される通り)において、ロミタピド又はその薬学的に許容される塩を投与するための説明書を含むことができる。いくつかの実施形態において、資料は、高脂血症又は高コレステロール血症(例えば、ホモ接合性家族性高コレステロール血症(HoFH))の小児患者へ、ロミタピド又はその薬学的に許容される塩を投与するための説明書を含むことができる。

20

【0074】

キットは、本明細書において記載されるロミタピド又はその薬学的な塩のための一以上の容器を含むことができる。いくつかの実施形態において、キットは、組成物及び資料のために分かれた容器、仕切り又は区画を含む。例えば、組成物は、ボトル、バイアル又はシリンジに含まれることができる。いくつかの実施形態において、キットの分かれた要素は、一つの分かれていない容器内に含まれる。例えば、組成物は、ラベルの形態の資料を添付されたボトル、バイアル又はシリンジに含まれる。いくつかの実施形態において、キットは、多数の個々の容器(例えば、パック)を含み、個々の容器は、本明細書において記載される組成物の一以上の単位剤形(例えば、本明細書において記載される剤形)を含む。例えば、キットは、それぞれが本明細書において記載される組成物の単回単位用量を含む、多数のシリンジ、アンプル、又はホイルパッケージを含むことができる。そのようなキットの例は、典型的には錠剤、カプセルなどの包装に使用されるブリスターパックである。キットの容器は、密閉であり、防水であり(例えば、水分又は蒸発の変化を浸透させない)及び/又は遮光性であることができる。

30

【0075】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供されるのは、ロミタピド又はその薬学的に許容される塩を、5から15歳の小児患者に安全に投与するためのキットであって、第一の一日用量が約0.5 mgから約2.5 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩を含むキットである。

40

【0076】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供されるのは、ロミタピド又はその薬学的に許容される塩を、16から17歳の小児患者に安全に投与するためのキットであって、第一の一日用量が約2.5 mgから約7.5 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩を含むキットである。

【0077】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供されるのは、5から15歳の小児患者において高脂血症又は高コレステロール血症(例えば、ホモ接合性家族性高コレステ

50

ロール血症)を治療するためのキットであって、第一の一日用量が約0.5 mgから約2.5 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩を含むキットである。

【0078】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供されるのは、16から17歳の小児患者において高脂血症又は高コレステロール血症(例えば、ホモ接合性家族性高コレステロール血症)を治療するためのキットであって、第一の一日用量が約2.5 mgから約7.5 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩を含むキットである。

【0079】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供されるのは、5から10歳の小児患者において高脂血症又は高コレステロール血症(例えば、ホモ接合性家族性高コレステロール血症)を治療するためのキットであって、第一の一日用量が約0.5 mgから約2.5 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩を含むキットである。

【0080】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供されるのは、11から15歳の小児患者において高脂血症又は高コレステロール血症(例えば、ホモ接合性家族性高コレステロール血症)を治療するためのキットであって、第一の一日用量が約0.5 mgから約2.5 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩を含むキットである。

【0081】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供されるのは、16から17歳の小児患者において高脂血症又は高コレステロール血症を治療するためのキットであって、第一の一日用量が約2.5 mgから約7.5 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩を含むキットである。

【0082】

本明細書において提供されるキットのいくつかの実施形態において、キットは、小児患者に約1から4週間投与される第一の一日用量を含み、約1から4週間は、約1週間、約2週間、約3週間及び約4週間を含む。いくつかの実施形態において、キットは、小児患者に約4週間投与される第一の一日用量を含む。

【0083】

小児患者における高脂血症又は高コレステロール血症(例えば、ホモ接合性家族性高コレステロール血症(HoFH))を治療するために本明細書において提供されるキットのいくつかの実施形態において、キットは、第一の投与期間において投与される、一日用量が2 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩、第二の投与期間において投与される、一日用量が2 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩、第三の投与期間において投与される、一日用量が5 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩、第四の投与期間において投与される、一日用量が10 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩、及び第五の投与期間において投与される、一日用量が20 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩を含む。

【0084】

小児患者における高脂血症又は高コレステロール血症(例えば、ホモ接合性家族性高コレステロール血症(HoFH))を治療するために本明細書において提供されるキットのいくつかの実施形態において、キットは、第一の投与期間において投与される、一日用量が2 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩、第二の投与期間において投与される、一日用量が5 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩、第三の投与期間において投与される、一日用量が10 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩、第四の投与期間において投与される、一日用量が20 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩、及び第五の投与期間において投与される、一日用量が40 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩を含む。

【0085】

小児患者における高脂血症又は高コレステロール血症(例えば、ホモ接合性家族性高コレステロール血症(HoFH))を治療するために本明細書において提供されるキットのいく

10

20

30

40

50

つかの実施形態において、キットは、第一の投与期間において投与される、一日用量が5 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩、第二の投与期間において投与される、一日用量が10 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩、第三の投与期間において投与される、一日用量が20 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩、第四の投与期間において投与される、一日用量が40 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩、及び第五の投与期間において投与される、一日用量が60 mgのロミタピド又はその薬学的に許容される塩を含む。

【0086】

本明細書において記載される任意のキットの実施形態において、キットは、約5～10歳の、又は約11～15歳の、又は約16から $\leq$ 17歳の小児患者に投与するためのロミタピド用量単位を含むことができる。

10

【0087】

いくつかの実施形態において、本記載は、本明細書において記載される任意の方法の一つにおける使用のためのキットであって、約5～10歳の小児患者に投与されるロミタピド用量単位を含み、用量単位は以下の表に示される、キットを提供する。いくつかの実施形態において、約5～10歳の小児患者がチャイルドピューAとして分類される場合、最大用量は10 mgである。

【0088】

【表1】

20

週	ロミタピドの一日用量 (mg)
1	2
4 +/- 3 日	2
8 +/- 3 日	5
12 +/- 3 日	10
16 +/- 3 日	20

30

【0089】

いくつかの実施形態において、本記載は、本明細書において記載される任意の方法の一つにおける使用のためのキットであって、約5～10歳の小児患者に投与されるロミタピド用量単位を含み、用量単位は以下の表に示される、キットを提供する。

【0090】

40

50

【表 2】

週	ロミタピドの一日用量 (mg)
1	2
4 +/- 3 日	2
8 +/- 3 日	5
12 +/- 3 日	10
16 +/- 3 日	10

10

【0091】

いくつかの実施形態において、本記載は、本明細書において記載される任意の方法の一つにおける使用のためのキットであって、約11～15歳の小児患者に投与されるロミタピド用量単位を含み、用量単位は以下の表に示される、キットを提供する。いくつかの実施形態において、約11～15歳の小児患者がチャイルドピューAとして分類される場合、最大用量は20 mgである。

20

【0092】

【表 3】

週	ロミタピドの一日用量 (mg)
1	2
4 +/- 3 日	5
8 +/- 3 日	10
12 +/- 3 日	20
16 +/- 3 日	40

30

【0093】

いくつかの実施形態において、本記載は、本明細書において記載される任意の方法の一つにおける使用のためのキットであって、約11～15歳の小児患者に投与されるロミタピド用量単位を含み、用量単位は以下の表に示される、キットを提供する。

40

【0094】

50

【表 4】

週	ロミタピドの一日用量 (mg)
1	2
4 +/- 3 日	5
8 +/- 3 日	10
12 +/- 3 日	20
16 +/- 3 日	20

10

【0095】

いくつかの実施形態において、本記載は、本明細書において記載される任意の方法の一つにおける使用のためのキットであって、約16から $\leq$ 17歳の小児患者に投与されるロミタピド用量単位を含み、用量単位は以下の表に示される、キットを提供する。いくつかの実施形態において、約16から $\leq$ 17歳の小児患者がチャイルドピューAとして分類される場合、最大用量は40 mgである。

20

【0096】

【表 5】

週	ロミタピドの一日用量 (mg)
1	5
4 +/- 3 日	10
8 +/- 3 日	20
12 +/- 3 日	40
16 +/- 3 日	60

30

【0097】

いくつかの実施形態において、本記載は、本明細書において記載される任意の方法の一つにおける使用のためのキットであって、約16から $\leq$ 17歳の小児患者に投与されるロミタピド用量単位を含み、用量単位は以下の表に示される、キットを提供する。

40

【0098】

50

【表 6】

週	ロミタピドの一日用量 (mg)
1	5
4 +/- 3 日	10
8 +/- 3 日	20
12 +/- 3 日	40
16 +/- 3 日	40

10

【0099】

以下の制限されない実施例では、本発明の多様な態様を説明する。

【実施例】

【0100】

20

実施例 1

本研究の目的は、アロメトリックスケーリング並びに生理学的(PBPK)モデリング及びシミュレーションのアプローチを使用して、5 mgの経口投与後の18～55歳の成人において達成されるのと同様の全身暴露をもたらす、異なる年齢の範囲の小児開始用量を決定するために使用することであった。

【0101】

アロメトリックスケーリングのアプローチのための方法

小児における経口クリアランスのための第一のアロメトリックスケーリングのアプローチは、PKの関係:

$AUC_{\text{定常状態}} = \text{一日用量} / (CL/F)$ ($AUC_{\text{steady state}} = \text{Daily Dose} / (CL/F)$)

30

に基づく。

【0102】

従って、 $AUC_{\text{定常状態,成人}} = \text{一日用量}_{\text{成人}} / (CL/F)_{\text{成人}}$ である。 $AUC_{\text{定常状態,小児}} = \text{一日用量}_{\text{小児}} / (CL/F)_{\text{小児}}$ である。 $AUC_{\text{定常状態,成人}} = AUC_{\text{定常状態,小児}}$ を可能にするために、 $\text{一日用量}_{\text{成人}} / (CL/F)_{\text{成人}} = \text{一日用量}_{\text{小児}} / (CL/F)_{\text{小児}}$ である。その時、 $\text{一日用量}_{\text{小児}} = \text{一日用量}_{\text{成人}} \cdot [(CL/F)_{\text{小児}} / (CL/F)_{\text{成人}}]$ である。この式から、小児において必要とされる一日用量は、成人用量、成人経口クリアランス及び小児経口クリアランスの関数であることが分かる。

【0103】

経口クリアランス(CL/F)のためのアロメトリックスケーリングのアプローチは、以下の式:

40

【0104】

【数 1】

$$CL/F = TV_{(CL/F)} \cdot \frac{PNA^{0.83}}{PNA^{0.83} + 0.31} \cdot \left(\frac{BW}{70} \right)^{0.75}$$

【0105】

を使用して決定された。

50

【0106】

PBPKモデリングのための方法

PBPKモデリングのアプローチのために、Simcyp population-based simulator (version 12.2)が、5 mgの経口投与後の成人(18~55歳、男性50%)における平均のAUC及びC_{max}と比較して、小児対象(2~18歳、男性50%)における80~125%のAUC幾何平均及びC_{max}幾何平均を達成する、小児年齢グループのための用量を選択するために使用された。10の試験は、それぞれの試験において20の実質的に健康な対象(成人又は子ども)でシミュレーションされた。AUC幾何平均及びC_{max}幾何平均の点推定及び95%信頼区間が異なる用量間で比較された。以下の統計は、解析: 1)帰無仮説:子ども及び成人の間のAUC及びC_{max}の幾何平均の点推定は、20%よりも大きく異なる、すなわち、それらは等しくない(対立仮説は、子ども及び成人におけるAUC及びC_{max}の幾何平均の点推定は等しいということに留意する); 2)統計試験:両側t検定、P=0.05; 3)分散基準:AUC幾何平均及びC_{max}の95%信頼区間、幾何平均、0.8~1.25限界、において採用された。Simcypは、ロミタピドの物理化学的な特性(P_{eff,man} = 9.55*10⁻⁴ cm/sが使用された)に基づくヒト空腸透過性を推定し、それは、年齢依存的な心拍出量(14)を反映する、腸絨毛における年齢依存的な血流を説明する、それぞれの年齢グループに対するQ_{gut}推定を可能にする。成人のグループにおいて、推定されるQ_{gut}(15.6 L/hr)は、過去に使用された固定Q_{gut}インプット(17.9 L/hr)と同様である。シミュレーションのために使用されるモデルにおいて作成された主要な仮定は: 1)腸細胞に吸収される用量の関数(F(a))は成人及び小児の間で同じである; 2)CYP3A4は、子ども及び成人の両方においてロミタピド代謝の100%を占める(推定)、であった。

10

20

【0107】

結果

生理学的薬物動態(PBPK)モデリング及びアロメトリックスケーリングのアプローチの両方を使用する計算された用量を比較することにより(図2)、以下の表において示される5歳より高齢のファースト・イン・小児(first-in-pediatric)の用量が、提案された。

【0108】

【表7】

年齢グループ	提案される開始用量 (mg)
5-10	2
11-15	2
16-18	5

30

【0109】

実施例2

この臨床的な研究は、安定した脂質低下療法中のホモ接合性家族性高コレステロール血症(HoFH)の小児患者におけるロミタピドの有効性及び安全性を評価するための、シングルアームの、非盲検の、国際的な、多施設の研究である。

40

【0110】

ロピタミドの有効性は、HoFHの小児患者(5から≤17歳)における安定した脂質低下療法(LLT、適用可能なりボタンパク質アフェレーシス[LA]を含む)に追加される場合の、ベースラインと比較した、24週±3日の最大耐量(MTD)での低密度リボタンパク質コレステロール(LDL-C)の割合変化により測定される。

【0111】

小児HoFH患者におけるロミタピドの有効性は:

- ・全コレステロール(TC)、非高密度リボタンパク質コレステロール(Non-HDL-C)、超低密度リボタンパク質コレステロール(VLDL-C)、トリグリセリド(TG)、リボタンパク質(a)[Lp(a)]及びアポリボタンパク質B(apo B)を含む脂質パラメーターの、24週±3

50

日でのベースラインからの割合変化;

・104週±1週を通した全ての他の時点でのTC、non-HDL-C、LDL-C、TG、VLDL-C

、Lp(a)及びapo Bのベースラインからの割合変化;

・104週±1週を通して、24週±3日からのLLT及びLAの変化;並びに

・24週±3日及び研究の任意の時間において、欧州アテローム性動脈硬化協会(EAS)が推奨する標的LDL-C<135 mg/dL (3.5 mmol/L)を達成する小児HoFH患者の数(割合)によってもまた評価された。

【0112】

【表8-1】

略称:

10

用語又は略称	説明
AE	有害事象 (Adverse event)
ALA	α リノレン酸 (Alpha-linolenic acid)
ALT	アラニントランスアミナーゼ (Alanine transaminase)
AP	アルカリホスファターゼ (Alkaline phosphatase)
apo A-I	アポリポタンパク質 A-I (Apolipoprotein A-I)
apo B	アポリポタンパク質 B (Apolipoprotein B)
ASCVD	アテローム動脈硬化性心血管疾患 (Atherosclerotic cardiovascular disease)
AST	アスパラギン酸トランスアミナーゼ (Aspartate transaminase)
ATC	解剖治療化学 (Anatomical Therapeutic Chemical)
BMI	肥満度指数 (Body mass index)
BG	血糖 (Blood glucose)
BSA	体表面積 (Body surface area)
BUN	血中尿素窒素 (Blood urea nitrogen)
CBC	全血球計算 (Complete blood count)
CK	クレアチニンキナーゼ (Creatinine kinase)
C _{max}	最大濃度 (Maximum concentration)
CVD	循環器疾患 (Cardiovascular disease)
CYP	チトクロムP450 (Cytochrome P 450)
DHA	ドコサヘキサエン酸 (Docosahexaenoic acid)
EAS	欧州アテローム性動脈硬化協会 (European Atherosclerosis Society)
ECG	心電図 (Electrocardiogram)
eCRF	電子症例報告書 (Electronic Case Report Form)
EFA	必須脂肪酸 (Essential fatty acids)
EMA	欧州医薬品庁 (European Medicines Agency)
EPA	エイコサペンタエン酸 (Eicosapentaenoic acid)
EOt	治療の終点 (End of Treatment)
FDA	食品医薬品局 (Food and Drug Administration)
FH	家族性高コレステロール血症 (Familial Hypercholesterolaemia)
GGT	ガンマグルタミルトランスフェラーゼ (Gamma-glutamyl transferase)
GFR	糸球体濾過率 (Glomerular filtration rate)
HBsAg	B型肝炎表面抗原 (Hepatitis B surface antigen)
Anti-HBc	C型肝炎に対する抗体 (Antibody to Hepatitis C)
HDL-C	高密度リポタンパク質コレステロール (High-density lipoprotein cholesterol)

20

30

40

【0113】

50

【表 8 - 2】

HMG-CoA	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素A (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A)	
HoFH	ホモ接合性家族性高コレステロール血症 (Homozygous familial hypercholesterolaemia)	
IU	国際単位 (International units)	
LA	リポタンパク質アフェレーシス (Lipoprotein apheresis)	
LDL	低密度リポタンパク質 (Low-density lipoprotein)	10
LDL-C	低密度リポタンパク質コレステロール (Low-density lipoprotein cholesterol) (従来型のmg/dL単位は因子0.0259を使用してSI [mmol/L]単位に変換されることが できる)	
LDLR	LDL受容体 (LDL receptor)	
LDLRAP1	LDL受容体アダプタータンパク質1 (LDL-receptor adapter protein 1)	
LLT	脂質低下療法 (Lipid-lowering therapy) (適用可能な場合はLAを含む)	
Lp(a)	リポタンパク質a (Lipoprotein a)	
LTE	長期間の延長 (Long-term extension)	20
MTD	最大耐量 (Maximum tolerated dose)	
MTP	ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質 (Microsomal triglyceride transfer protein)	
Non-HDL-C	非高密度リポタンパク質コレステロール (Non-high-density lipoprotein cholesterol)	
NYHA	ニューヨーク心臓協会 (New York Heart Association)	
PCSK9	プロタンパク質転換酵素サブチリシン-ケキシン9型 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)	30
PK	薬物動態 (Pharmacokinetics)	
SmPC	製品概要 (Summary of Product Characteristics)	
TC	全コレステロール (Total cholesterol)	
TG	トリグリセリド (Triglycerides)	
ULN	正常上限 (Upper limit of normal)	
VLDL-C	超低密度リポタンパク質コレステロール (Very low density lipoprotein cholesterol)	
WHO	世界保健機関 (World Health Organization)	40

【0114】

受け入れ基準:

参加する資格のある患者は、以下の基準:

1. EASの家族性高コレステロール血症についてのコンセンサスパネルにより推奨される任意の以下の基準により定義される、HoFHの5から ≤ 17 歳の男性及び女性の患者(Cuc hel、Bruckertら 2014):

・ LDLR、apo B、PCSK9又はLDLRAP1遺伝子座における、2つの変異アレルの遺伝学的な確認、或いは

・ 10歳以前の皮膚若しくは腱黄色腫、又は

・両親におけるヘテロ接合型のFHと一致する未治療のLDL-Cレベル
 のいずれかとそれぞれ共に、未治療のLDL-C >500 mg/dL(13 mmol/L)又は治療され
 たLDL-C ≥ 300 mg/dL(8 mmol/L)

2. LLTにおけるベースラインLDL-C(もし適用可能であれば、LAの直前のLDL-CのC_{max})

・ >160 mg/dL(4.1 mmol/L、記録されたCVD無し)、又は
 ・ >130 mg/dL(3.4 mmol/L、大動脈弁疾患及び/又は冠状動脈アテローム性硬化症
 として定義される証明されたCVD)

3. 体重 ≥ 15 kg、又は5から19歳の少年及び少女のためのWHO成長チャートによる、
 BMI及び身長の方 $>10^{\text{th}}$ パーセンタイル(WHO成長チャートを参照)

4. 患者、及び/又は彼/彼女の法定代理人が情報を与えられ、患者のインフォメーショ
 ン/インフォームドコンセントフォームを読んで理解し、記入されたインフォームドアセ
 ント/コンセントを渡した

5. 患者、及び/又は彼/彼女の法定代理人が、研究手順及び指示、特には、

・LLT(適用可能な場合はLAを含む)は、ベースラインより前の少なくとも6週間(ランイ
 ン期間)安定であり、24週 ± 3 日(有効性フェーズの終点)を通して安定したままである

・患者は、脂肪からエネルギー(カロリー)の $<20\%$ を提供する低脂肪食又は <30 gの脂
 肪を提供する低脂肪食のうち、導入期間(Run-in Period)の起点において開始する量の
 より少ない方、及び導入期間の-2週に開始する栄養補助食品の処置計画の両方(両方が研
 究(及び適用可能な場合、本研究のLTE)の終了まで継続する)に従う

という研究手順及び指示に従う

6. 初潮後の青年期の女性は、研究への参加の間(及びその後少なくとも4週間)、一年当
 たりの失敗率 $<1\%$ の、バースコントロールの効果的な形態を使用する(例えば、インプラ
 ント、注射剤、混合経口避妊薬、子宮内避妊具、禁欲、精管切除した(vasectomy)又は
 パイプカットされた(vasectomised)パートナー)。エストロゲンベースの経口避妊薬を
 摂取する患者は、下痢及び/又は嘔吐のために可能性のある有効性の喪失について助言を
 される。追加の避妊対策は、症状の回復後7日間使用される。

7. 患者はスクリーニングにおいて安定して身体的に及び精神的に健康でなければならない

の全てを含む。

【0115】

除外基準:

患者は、任意の以下の基準:

1. 原発性高リポタンパク質血症の他の形態及び高コレステロール血症の二次原因(例え
 ば、ネフローゼ症候群、甲状腺機能低下症)

2. EMA製品概要(SmPC)のセクション4.3によるロミタピドの使用の禁忌、例えば、S
 mPCのセクション6.1において記載される活性物質又は任意の賦形剤への過敏症、公知
 の著しい又は慢性の炎症性腸疾患又は吸収障害

3. スクリーニングにおける、中程度の(チャイルドビューB)若しくは重度の肝障害(チ
 ャイルドビューC)、活動性肝疾患及び/又は肝機能検査異常(ジルベール症候群の不在に
 おいて、AST若しくはALT $>1.5 \times \text{ULN}$ 及び/又は全ビリルビン $>1.5 \times \text{ULN}$ 或いはAP
 $>1.5 \times \text{ULN}$ [適切な年齢及び性別の正常値に基づく])

4. 血清CK $>2 \times \text{ULN}$

5. シュワルツの式を使用して計算される糸球体濾過率(GFR) <70 mL/min/1.73 m²
 の慢性腎不全

6. 医学療法に関わらず制御できない高血圧(年齢及び性別における通常の前収縮期及
 び/又は拡張期の血圧 $\geq 95\%$ として定義される)

7. ニューヨーク心臓協会(NYHA)クラスIII又はIVのうっ血性心不全

8. 成長に影響を及ぼす早発/遅発思春期又は内分泌障害(例えば、甲状腺機能低下症、早
 発性副腎皮質性思春期徴候)

10

20

30

40

50

9. 過去3年以内の薬物乱用の経歴又は習慣的なアルコールの消費(>1オンス[28 g]の蒸留酒若しくは4オンスグラス[113 g]のワイン、又は相当するもの、一週間当たり ≥ 3 回、と定義される)

10. <5年と予測された平均余命

11. 登録の前3年以内の非皮膚悪性腫瘍(in situの子宮頸がんを除いて)の経歴

12. スクリーニングのビジットの前、6月以内又は同様の治験薬(IMP)の終末相半減期の5倍以内のうちいずれか長い方で、任意のIMPによる治療

13. 患者は、スポンサーの、研究チームの扶養家族又は彼の/彼女の近親者である

14. 妊婦又は授乳婦

が適合する場合は含まれない。

10

【0116】

結果

主要有効性エンドポイントは:

ベースラインと比較した、24週 $\pm$ 3日におけるLDL-Cの割合変化である

【0117】

副次的エンドポイント

本研究の副次的有効性エンドポイントは:

・以下の脂質パラメーター:TC、Non-HDL-C、VLDL-C、TG、Lp(a)及びapo Bの、24週 $\pm$ 3日でのベースラインからの割合変化

20

・以下の脂質パラメーター:LDL-C、TC、Non-HDL-C、VLDL-C、TG、Lp(a)及びapo Bの、104週 $\pm$ 1週を通した全ての他の時点でのベースラインからの割合変化

・104週 $\pm$ 1週を通して、24週 $\pm$ 3日からのLLT及びLAの変化

・24週 $\pm$ 3日及び研究の任意の時間において、小児HoFH患者において、EASが推奨する標的LDL-C<135 mg/dL(3.5 mmol/L)を達成する患者の総数及び割合である

【0118】

統計的手法

重要な有効性及び安全性の解析は、小児適応症におけるLojuxta(登録商標)の規制当局の承認のための申請の、早い提出を可能にするために、ビジット10を含む全てのデータのエントリー及びクリーニングの上で、全ての患者が24週 $\pm$ 3日(有効性フェーズの終点)におけるビジット10の前に終了した又は辞退したらすぐに、行われた。安全性フェーズの間に集められた、有効性パラメーターの全ての記述的統計及び安全性データの全ての解析は、FUビジット23(108週)までの全てのデータがエントリーされクリーニングされた後に実施される(FUビジット[108週]までの発生日と共にAE及び付随する医薬のデータを含む)。

30

【0119】

治験薬

処方、包装及びラベリング

治験製品は、ポリエステル、アルミホイル及びボール紙製のインダクションシール及び子どもが操作できないポリプロピレンスクリュウキャップを備える高密度ポリエチレンボトルにおいて提供された。それは適用可能な規制上の要件により包装されラベルされた。

40

【0120】

ロミタピドは、結晶性メタンスルホン酸塩として調製される。治験製品は、不透明の硬ゼラチンカプセルにおいて、経口投与される。4つのボトルの型は、それぞれ2 mg、5 mg、10 mg及び20 mgの濃度の28のカプセルを含む。それぞれの硬カプセルは、遊離塩基の形態のロミタピドのラベルされた容量に相当するロミタピドメシル酸塩並びに以下の不活性賦形剤:アルファ化でんぶん(トウモロコシ)、ナトリウムデンプングリコレート(タイプA)、結晶セルロース、ラクトースモノハイドレート、コロイド状、無水シリカ、及びマグネシウムステアレートを含む。

50

【0121】

薬及び栄養補助食品のアカウンタビリティ

十分な数のロミタビドのボトルが、研究のフェーズ及び患者の増加に依存して、適切な間隔で大量に場所に提供される。栄養補助食品は、可能であるところで、局所的に調達される。研究者、又は研究者により任命された者は、それぞれの研究ビジットにおける患者に適切なボトル又はボトルの組み合わせを分配する責任がある。それぞれの場所において、研究者、又は研究者により任命された者は、研究を通して、レセプト、調剤、並びに全ての使用され及び部分的に未使用の研究医薬の返却を含む研究医薬のアカウンタビリティの正確な記録を保持する責任がある。薬のアカウンタビリティの形態は、最新の状態となり、研究モニターにより定期的に見直される。患者は、全ての使用され及び部分的に未使用の研究医薬のボトルを維持し、予定されるビジットの間にそれらを場所に戻すように求められる。薬のアカウンタビリティのために、使用され及び部分的に未使用のボトル並びに未使用のカプセルの数が数えられる。栄養補助食品のコンプライアンスは、それぞれのビジットにおいて患者と議論され、電子症例報告書(electronic Case Report Form)(eCRF)において記録される。それは、患者の食事の記録(Diet Record)を見直すことによってまた確認される。薬のアカウンタビリティが完了した後、全ての未使用の又は部分的に使用された研究医薬はスポンサーに返却され又は研究の場所により処理される。研究モニターは、全ての研究医薬を返却する場所を指示する。使用された及び返却された量に対するそれぞれの研究の場所における研究医薬及び栄養補助食品の全量の最終的な一覧表は、記録される。一覧表の記録は、研究モニター及び/又は監査役による調査のために容易に利用可能であり、任意の時点で政府の調査に開かれている。

10

20

【0122】

栄養補助食品

患者は、ビタミンE(5から8歳の患者に対して200 IU、9から≤17歳の患者に対して400 IU)並びにおよそ200 mgのリノール酸、210 mgのALA、110 mgのEPA及び80 mgのDHAを含むEFA栄養補助食品を含む一日の経口補給を投与される。栄養補助食品は、-3週から-2週におけるビジット3の間(導入コンプライアンス(Run-in Compliance))、D0におけるビジット4の間(ベースライン、有効性フェーズ)、及び、その後の全ての、92週±1週におけるビジット21までのビジットにおいて分配される。

【0123】

食事の指示及び食事の記録

ロミタビドの使用と関連するGI AEの発生及び重症度は、低脂肪食の存在下で減少する。患者は、脂肪からエネルギーの<20%を提供する食事又は<30 gの脂肪を提供する食事のうち、導入期間の起点である、ビジット2において量のより少ない方の食事に従うことを開始し、この食事をEoT(及び、適用可能であるときは、本研究のLTE)まで継続する。

30

【0124】

栄養士は、ビジット2(導入期間の起点)から4週±3日におけるビジット5を通して、患者及び彼らの親/法定後見人に、食事のカウンセリングを提供する。患者及び親/法定後見人は、脂肪由来の<20%のエネルギー又は<30 gの脂肪のうち、量のより少ない方の消費方法について指導される。指導は、食事の脂肪の役割及びGI関連の症状に関する詳細な情報を含み、患者は、彼らがこれらの症状を経験する場合に/場合は、彼らが食べる食品への特別な注意を払うように促される。栄養士は、有害事象を最小化し可能性のあるアドヒアランスの問題に取り組むことを目的として、現在の食習慣を見直す。栄養士は、健康的な体重及び通常の成長が維持されることを確保するために、それぞれの患者のカロリーの必要性にもまた合わせる。

40

【0125】

栄養士はまた、食事のコンプライアンスを見直し、患者及び彼の/彼女の親/法定後見人がビジット3(-3週から-2週)における食事について有する可能性のある任意の問題及び関心事について議論する。栄養士は、研究の間の任意の時間の任意の食事関連の質問又は

50

関心事に取り組むために、電話を介して議論する又は会議の予定を決めるために、彼に/彼女に電話をするように、患者及び彼らの親/法定後見人に知らせる。食事に関する追加の援助は、栄養士並びに患者及び彼の/彼女の親/法定後見人に利用可能である。

【0126】

体重は、スクリーニング及び導入期間の後のそれぞれのビジットにおける一貫性のあるアプローチを使用して測定される(すなわち、子ども/青年期の若者は常に同じ量の衣類(下着、病衣において又は衣類の重さを差し引くことによってのいずれか)において体重を測定される)。通常の又は通常を下回る体重の患者であって、過去のビジットからの体重減少>3%の患者は、個人の必要性に基づいて、カロリーの摂取を増加させる方法を栄養士により指導される。>2歳の子どものために推奨される標準的な脂肪の摂取は、脂肪由来の<30%のエネルギーを含む食事に従うことであり、従って、食事の脂肪の摂取を<20%まで減少させること又は<30 gの脂肪まで減少させることのうち、量のより少ない方に減少させることは、本研究に登録することができる任意の年齢の患者に任意のリスクをもたらさない。

10

【0127】

研究者は、臨床的に示される追加の食事のカウンセリングを要求する。同じビジットにおいて、2日間の食事の記録は、患者及び彼らの親/法定後見人に与えられる。

【0128】

食事のコンプライアンスを評価し、及び可能性のあるGI AEを解明するための情報を提供するために、患者は、食事の記録を使用して、消費される全ての食品及び飲料を、研究を通して定期的に記録するように指導される。2日間の食事の記録は、ビジット2(導入期間の起点)から92週±1週におけるビジット21を通して、施行され及び返却される。

20

【0129】

食事に関連する問題を研究中に指摘される場合(例えば体重減少又はGI関連の症状、例えば、下痢)、患者は追加の食事の記録を記入するように要求される。ここで留意すべきは、導入期間の間に集められる食事の記録は解析されず、しかし、それはロミタピドの治療を始める前にコンプライアンスを評価するためにその場所において栄養士により使用されることである。

【0130】

ロミタピドで治療される患者及び彼らの親/法定後見人は、GI AEに関連する脱水の可能性のあるリスクについて助言を受け、体液排出を避けるための予防措置を受ける。

30

【0131】

研究デザイン

これは、安定的なLLT(適用可能な場合はLAを含む)を受けるHoFHの小児患者におけるロミタピドの有効性及び長期間の安全性を評価するための、シングルアームの、非盲検の、多施設の第三相の研究である。それぞれの患者は、最大で120週間(約2.5年)研究に参加する(図2を参照)。

【0132】

研究は、5つの期間から成る(図2を参照):

1. スクリーニング期間(-12週、すなわち、ベースラインの前の≤12週に始まり、最大で6週間)
2. 層別の登録及び導入期間の開始(最小で-6週、すなわち、ベースラインの前の6週に始まり、最小で6週間):

・登録は、以下の年齢グループ:

5から10歳、11から15歳及び16から≤17歳

における、およそ等しい数の患者を確保するよう階層化される(任意の個々の年齢グループにおいて≥8の患者で)。

・患者は、現在のLLT(適用可能な場合はLAを含む)において安定しており、脂肪からエネルギー(カロリー)の<20%を供給する又は<30 gの脂肪を供給する食事のうち、量のより少ない方の食事で確立されている。

50

・-2週に開始する、ビタミンE(5から8歳の患者に対して200国際単位[IU]、9から≤17歳の患者に対して400 IU)並びにおよそ200 mgのリノール酸、210 mgのALA、110 mgのEPA及び80 mgのDHAを含むEFA栄養補助食品を含む一日の補給

3. 有効性フェーズ(ベースライン、すなわち、0日[D]に始まり、24週±3日間)

・およそ45人のHoFHの小児患者が、導入期間に確立された彼らの現在の、安定的なLLT(適用可能な場合はLAを含む)に追加される、経口で与えられるロミタピドで治療される

・24週±3日までのおよそ33%の離脱率を想定すると、これは、24週±3日における30の評価できる患者をもたらす(任意の個々の年齢グループにおいて≥8の患者で)。

・6週間の導入期間の間の、LLT(適用可能な場合はLAを含む)の患者の現在のMTDにおける彼の/彼女の安定化の後で、ロピタミドによる治療は、有効性フェーズのD0における追加の療法として開始される。

・投与は、推奨される開始用量において開始され、LDL-C値に加えて、安全性及び耐性に基づく、年齢グループに適用可能な最大用量まで増大する。

・研究医薬の第一の用量は、D0に研究の場所において投与される。

・24週間の有効性フェーズの間、患者は、6週間の導入期間の間に確立された安定的なLLT投与計画(適用可能な場合はLAを含む)を維持することを要求される

4. 安全性フェーズ(24週±3日に開始して、80±1週間)

・患者は、24週±3日の評価が完了した後に、80週間の安全性フェーズに入る。それぞれの患者は、安全性フェーズにおける追加の80±1週の間、彼/彼女が有効性フェーズの間に達成したロミタピドのMTD(用量を減らす基準が満たされる場合を除いて)を受け続ける。

・24週±3日の後に、患者が次の年齢の区分へ移った場合、研究医薬は、新しい年齢の区分のために適用される最大用量まで増大される。患者がこの新しい用量に≥4週間耐える場合、これは新しいMTDであると考えられる。

・80週間の安全性フェーズの間に必要である場合、ロミタピドの用量は、耐性又は安全性の問題のためにMTDから減らされ、患者は、これらの問題が解決すると、用量の減少に続く最小4週の期間の後で、より高い用量のロミタピドを用いて再挑戦されるが、安全性フェーズの間の用量は、有効性フェーズの間に確立されたMTDを超えない。

・バックグラウンドのLLT(適用可能な場合はLAを含む)の調節は、研究者の指示において許容される。

5. フォローアップ(104週±1週に開始して、4週間)又は本研究のLTEへの参加

・104週±1週において、プロトコール通りに研究を完了する適格患者は、適切な倫理委員会及び規制当局による承認を待って、本研究のLTEに入ることができる。別個のプロトコールの補正は、LTEを詳細に記載して準備される。

【0133】

本研究のLTEに参加しないことを選択する又は不適格である患者のために、研究医薬が中止され患者が付随するLLT(適用可能な場合はLAを含む)にとどまる、4週間のフォローアップ期間がある

【0134】

発明

これは、非盲検の研究であり、治療を隠すことは適用できない。

【0135】

6週間の導入期間の間の、LLT(適用可能な場合はLAを含む)の患者の現在のMTDにおける彼の/彼女の安定化の後で、ロピタミドによる治療は、有効性フェーズのD0における追加の療法として開始される。

【0136】

ロピタミドのカプセルは、2 mg、5 mg、10 mg及び20 mgの4用量の濃度において提供される。投与は、推奨される開始用量において開始され、LDL-C値に加えて、安全性及び耐性に基づく、年齢グループに適用可能な最大用量まで増大する(Table 1及び図

10

20

30

40

50

2を参照)。

【0137】

【表9】

Table 1 年齢グループによるロミタピドの開始用量及び用量の増大

年齢 グループ (歳)	ロミタピドの用量 (mg)					
	D0	4週	8週	12週	16週	最大
		±3 日	±3 日	±3 日	±3 日	
5から10	2	2	5	10	20	20 (10, チャイルドピューAにおいて)
11から15	2	5	10	20	40	40 (20, チャイルドピューAにおいて)
16から≤17	5	10	20	40	60	60 (40, チャイルドピューAにおいて)

10

【0138】

それぞれの患者は、用量設定のスキームにおいて特定された用量を達成するために、一日一回1から3のカプセルを摂取する。研究医薬の第一の用量は、D0に研究の場所において投与される。

20

【0139】

D1の時点で、患者は、ロミタピドを経口で、一日一回、それぞれの日のおよそ同じ時間において、自己投与する(又は患者の親/法定後見人が患者に投与する)。理想的には、ロミタピドは、夕食から少なくとも2時間後において(例えば、就寝時に)、1杯の水で空腹に投与される。なぜならば、直近の食事の脂肪は、GI耐性に悪影響を及ぼす可能性があるからである。無処置のカプセルを嚥下することのできない患者は、カプセルを開き、カプセルの内容物を、脂肪を含まない、大さじ一杯のアップルソース又はマッシュされたバナナに加える。

30

【0140】

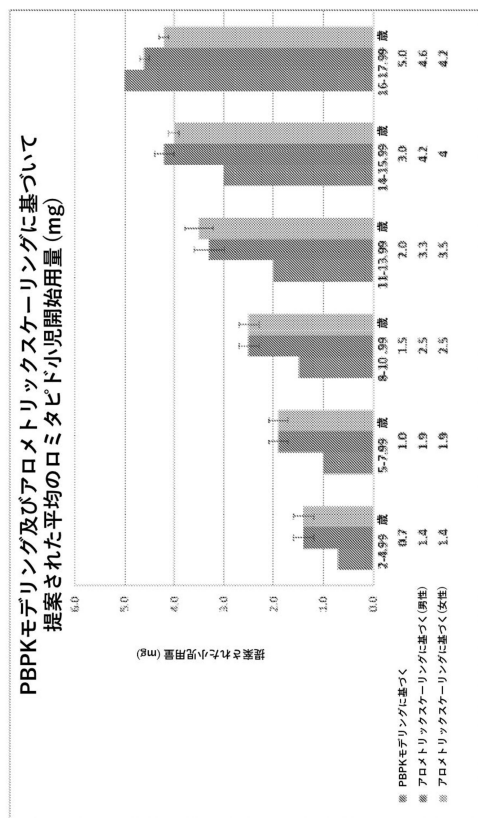
飲み忘れた用量の場合において、患者は、彼らが次の予定された用量の前の少なくとも12時間において摂取することができる場合のみに、飲み忘れた用量のロミタピドを摂取するよう指導される。栄養補助食品は、理想的には午前中に摂取される。胆汁酸捕捉剤を摂取する患者は、彼らがこの種類の投薬の4時間前又は4時間後に、ロミタピドを摂取するべきであることをリマインドされる。アトルバスタチンが付随して与えられる場合、ロミタピドは12時間離して投与される。

40

50

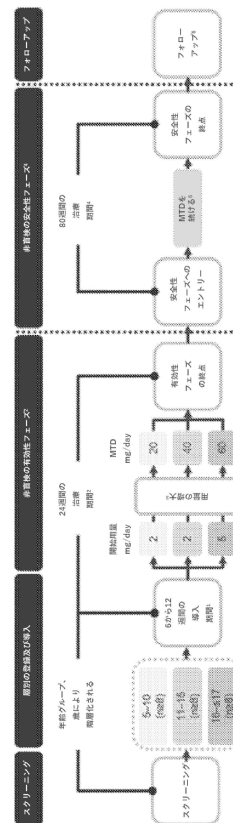
【図面】
【図1】

図 1



【図2】

図 2



AE = 有害事象、ALA = α -リノレン酸、DHA = ドコサヘキサエン酸、EFA = 必須脂肪酸、EPA = エイコサペンタエン酸、LA = リノゲン、PABA = フェニルアラニン、LDL-C = 低密度リポタンパク質コレステロール、LLT = 脂質低下療法、MTD = 最大用量

- 現在のLLT(適用可能な場合はLAを含む)を決定させ、脂肪由来のエネルギー<20%の食事又は<30gの脂肪の食事のうち、量のより少ない方の食事を確立し、2週からの栄養補助食品(一日200IU(5から8歳)400IU(9歳)のビタミンE及びEFA栄養補助食品)および200mgのリン酸、210mgのALA、110mgのEPA及び80mgのDHA)
- LLT(適用可能な場合はLAを含む)を決定させ、6週間の導入期間に確立された安定したLLT投与計画(適用可能な場合はLAを含む)にとどまることが要求される
- 安全性、耐性及び有効性パラメータに基づいて評価される
- バックグラウンドのLLT(適用可能な場合はLAを含む)の調節は、研究者の指示に応じて許容される
- 用量調節ルールが適用される
- プロトコル通りに研究を完了する適格患者は、適切な倫理委員会及び規制当局による承認を得て、本研究の長期の延長に入ることを選択することができ、本研究の長期の延長に参加することを希望しない又は不適格である患者のために、研究医が中止され患者が付随するLLT(適用可能な場合はLAを含む)にとどまる、4週間のフォローアップ期間がある

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/043667

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, 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	BEN-OMRAN TAWFEG ET AL: "Real-World Outcomes with Lomitapide Use in Paediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolaemia", ADVANCES IN THERAPY, HEALTH COMMUNICATIONS, METUCHEN, NJ, US, vol. 36, no. 7, 17 May 2019 (2019-05-17), pages 1786-1811, XP036823219, ISSN: 0741-238X, DOI: 10.1007/S12325-019-00985-8 [retrieved on 2019-05-17]	1-7
Y	Case 4 and Case 7 ----- -/--	1-7
☒ 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 22 October 2021		Date of mailing of the international search report 29/10/2021
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Loher, Florian

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/043667

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ANNE C. GOLDBERG: "Emerging low-density lipoprotein therapies: Microsomal triglyceride transfer protein inhibitors", JOURNAL OF CLINICAL LIPIDOLOGY, vol. 7, no. 3, 1 May 2013 (2013-05-01), pages S16-S20, XP055234106, US ISSN: 1933-2874, DOI: 10.1016/j.jacl.2013.03.003 page S17, right-hand column, paragraph 2 page S17, right-hand column, last paragraph -----	1-7
T	LIU TAO ET AL: "Allometry Is a Reasonable Choice in Pediatric Drug Development : Journal of Clinical Pharmacology", THE JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY, vol. 57, no. 4, 22 November 2016 (2016-11-22), pages 469-475, XP55853702, US ISSN: 0091-2700, DOI: 10.1002/jcph.831 Retrieved from the Internet: URL:https://api.wiley.com/onlinelibrary/tdm/v1/articles/10.1002%2Fjcph.831> the whole document -----	

フロントページの続き

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,N
E,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,JO,JP,K
E,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,N
G,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

(72)発明者 トレイシー・カニンガム

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

(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) 4C086 AA01 AA10 BC21 MA01 MA04 MA35 MA37 MA41 MA52 NA14
ZC33 ZC51