市販直後調査
2026年6月～2026年12月
対象：2歳以上18歳未満の患者

2026年9月改訂（第8版）

日本標準商品分類番号　87218

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

高脂血症治療剤

薬価基準収載

## ジャクスタピッド®

カプセル5mg・10mg・20mg
カプセル小児用2mg

ロミタピドメシル酸塩カプセル

Juxtapid® Capsules

劇薬　処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

| | |
|---|---|
| 剤形 | 硬カプセル剤 |
| 製剤の規制区分 | 劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること） |
| 規格・含量 | ジャクスタピッドカプセル5mg　：1カプセル中にロミタピドとして5mgを含有<br>ジャクスタピッドカプセル10mg　：1カプセル中にロミタピドとして10mgを含有<br>ジャクスタピッドカプセル20mg　：1カプセル中にロミタピドとして20mgを含有<br>ジャクスタピッドカプセル小児用2mg：1カプセル中にロミタピドとして2mgを含有 |
| 一般名 | 和名：ロミタピドメシル酸塩<br>洋名：Lomitapide Mesilate（JAN） |

製造販売承認年月日
薬価基準収載年月日
販売開始年月日

| 販売名 | 製造販売承認年月日 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 |
|---|---|---|---|
| ジャクスタピッドカプセル5mg | 2016年9月28日 | 2016年11月18日 | 2016年12月15日 |
| ジャクスタピッドカプセル10mg | 2016年9月28日 | 2016年11月18日 | 2016年12月15日 |
| ジャクスタピッドカプセル20mg | 2016年9月28日 | 2016年11月18日 | 2016年12月15日 |
| ジャクスタピッドカプセル小児用2mg | 2026年6月19日 | 2026年8月13日 | 2026年9月14日 |

| | |
|---|---|
| 製造販売（輸入）・提携・販売会社名 | 製造販売元（輸入）：レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社 コンタクトセンター<br>TEL 0120-108-100<br>受付時間：9:00～17:00（土日祝日、当社休日を除く）<br>医療関係者向けホームページ　https://jp.recordatirarediseases.com/medical-professionals/ |

本ＩＦは2026年9月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# ＩＦ利用の手引きの概要　―日本病院薬剤師会―

（2020 年 4 月改訂）

## １．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第３小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領 2008 以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「ＩＦ記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## ２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたＩＦは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## ３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、ＩＦの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、ＩＦが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

**４．利用に際しての留意点**

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目　次


Ⅰ．概要に関する項目 1
　１．開発の経緯 1
　２．製品の治療学的特性 1
　３．製品の製剤学的特性 2
　４．適正使用に関して周知すべき特性 2
　５．承認条件及び流通・使用上の制限事項 3
　６．ＲＭＰの概要 3

Ⅱ．名称に関する項目 4
　１．販売名 4
　２．一般名 4
　３．構造式又は示性式 4
　４．分子式及び分子量 4
　５．化学名（命名法）又は本質 4
　６．慣用名、別名、略号、記号番号 4

Ⅲ．有効成分に関する項目 5
　１．物理化学的性質 5
　２．有効成分の各種条件下における安定性 5
　３．有効成分の確認試験法、定量法 5

Ⅳ．製剤に関する項目 6
　１．剤形 6
　２．製剤の組成 6
　３．添付溶解液の組成及び容量 7
　４．力価 7
　５．混入する可能性のある夾雑物 7
　６．製剤の各種条件下における安定性 7
　７．調製法及び溶解後の安定性 7
　８．他剤との配合変化（物理化学的変化） 7
　９．溶出性 8
　10．容器・包装 8
　11．別途提供される資材類 8
　12．その他 8

Ⅴ．治療に関する項目 9
　１．効能又は効果 9
　２．効能又は効果に関連する注意 9
　３．用法及び用量 9
　４．用法及び用量に関連する注意 11
　５．臨床成績 12

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 26
　１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 26
　２．薬理作用 26

Ⅶ．薬物動態に関する項目 30
　１．血中濃度の推移 30
　２．薬物速度論的パラメータ 32
　３．母集団（ポピュレーション）解析 32
　４．吸収 32
　５．分布 32
　６．代謝 33
　７．排泄 34
　８．トランスポーターに関する情報 34
　９．透析等による除去率 34
　10．特定の背景を有する患者 35
　11．その他 35

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 36
　１．警告内容とその理由 36
　２．禁忌内容とその理由 36
　３．効能又は効果に関連する注意とその理由 36
　４．用法及び用量に関連する注意とその理由 36
　５．重要な基本的注意とその理由 37
　６．特定の背景を有する患者に関する注意 38
　７．相互作用 40
　８．副作用 44
　９．臨床検査結果に及ぼす影響 49
　10．過量投与 49
　11．適用上の注意 49
　12．その他の注意 50

Ⅸ．非臨床試験に関する項目 51
　１．薬理試験 51
　２．毒性試験 51

Ⅹ．管理的事項に関する項目 55
　１．規制区分 55
　２．有効期間 55
　３．包装状態での貯法 55
　４．取扱い上の注意 55
　５．患者向け資材 55
　６．同一成分・同効薬 55
　７．国際誕生年月日 55
　８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 55
　９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 56
　10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 56
　11．再審査期間 56
　12．投薬期間制限に関する情報 56
　13．各種コード 56
　14．保険給付上の注意 57

ⅩⅠ．文献 58
　１．引用文献 58
　２．その他の参考文献 59

ⅩⅡ．参考資料 60
　１．主な外国での発売状況 60
　２．海外における臨床支援情報 63

ⅩⅢ．備考 66
　１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 66
　２．その他の関連資料 66

# 略語表

| 略語 | 略語英語 | 略語内容 |
|---|---|---|
| ALA | Alpha linolenic acid | アルファリノレン酸 |
| ALT | Alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| apo AI | Apolipoprotein AI | アポ蛋白 AI |
| apo B | Apolipoprotein B | アポ蛋白 B |
| AST | Asparate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| $AUC_{0\text{-}t}$ | Area under the plasma concentration-time curve from 0 to time t | 時間 0 から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{inf}$ | Area under the plasma concentration-time curve from 0 to infinity | 時間 0 から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| BCRP | Breast cancer resistant protein | 乳癌耐性タンパク質 |
| BOCF | Baseline Observation Carried Forward | － |
| CE | Cholesterol ester | コレステロールエステル |
| CK | Creatine kinase | クレアチンキナーゼ |
| CI | Confidence interval | 信頼区間 |
| CL/F | Apparent total body clearance | 見かけのクリアランス |
| CNS | Central nervous system | 中枢神経系 |
| $C_{max}$ | Maximum concentration | 最高血漿中濃度 |
| CVD | Cardiovascular disease | 心血管疾患 |
| CYP | Cytochrome P450 | シトクロム P450 |
| DG | Diglyceride | ジグリセリド |
| DHA | Docosahexaenoic acid | ドコサヘキサエン酸 |
| EAS | European Atherosclerosis Society | － |
| $ED_{50}$ | 50% effective dose | 50%効果用量 |
| EPA | Eicosapentaenoic acid | エイコサペンタエン酸 |
| FDA | Food and Drug Administration | 米国食品医薬品局 |
| FH | Familial hypercholesterolemia | 家族性高コレステロール血症 |
| HDL-C | High-density lipoprotein cholesterol | 高比重リポタンパク質コレステロール |
| HDPE | High density polyethylene | 高密度ポリエチレン |
| HoFH | Homozygous familial hypercholesterolemia | ホモ接合体家族性高コレステロール血症 |
| HPLC | High-performance liquid chromatography | 高速液体クロマトグラフィー |
| $IC_{50}$ | Inhibitory concentration, 50% | 50%阻害濃度 |
| LA | Lipoprotein apheresis | LDL アフェレシス |
| LDL-C | Low-density lipoprotein cholesterol | 低比重リポタンパク質コレステロール |
| LDPE | Low density polyethylene | 低密度ポリエチレン |
| LLT | Lipid-lowering therapy | 脂質低下療法 |
| LOCF | Last observation carried forward | － |
| Lp(a) | Lipoprotein(a) | リポタンパク質(a) |
| MMRM | Mixed Model Repeated Measures | － |

| 略語 | 略語英語 | 略語内容 |
|---|---|---|
| MTD | Maximum tolerated dose | 最大耐量 |
| MTP | Microsomal triglyceride transfer protein | ミクロソームトリグリセリド転送タンパク質 |
| non-HDL-C | non High density lipoprotein cholesterol | 非高比重リポタンパク質コレステロール |
| OATP | Organic anion-transporting polypeptide | 有機アニオントランスポーターポリペプチド |
| OCT | Organic Cation Transporter | 有機カチオントランスポーター |
| PC | Phosphatidylcholine | ホスファチジルコリン |
| P-gp | P-glycoprotein | P-糖タンパク質 |
| PK | Pharmacokinetics | 薬物動態 |
| PT-INR | Prothrombin time-international normalized ratio | プロトロンビン時間－国際標準比 |
| SD | Standard deviation | 標準偏差 |
| SEM | Standard error of the mean | 標準誤差 |
| $t_{1/2}$ | half life | 半減期 |
| TC | Total cholesterol | 総コレステロール |
| TG | Triglyceride | トリグリセリド |
| $T_{max}$ | Time to maximum concentration | 最高血漿中濃度到達時間 |
| VLDL-C | Very-low-density lipoprotein cholesterol | 超低比重リポタンパク質コレステロール |

# Ⅰ．概要に関する項目

## １．開発の経緯

ジャクスタピッド（一般名：ロミタピドメシル酸塩）は、小胞体内腔に存在するミクロソームトリグリセリド転送タンパク質（MTP）に直接結合することにより、肝細胞及び小腸上皮細胞内においてトリグリセリドとアポ蛋白 B（apo B）を含むリポタンパク質への転送を阻害する薬剤です。その結果、肝細胞の VLDL や小腸細胞のカイロミクロンの形成を阻害します。VLDL の形成が阻害されると VLDL の肝臓からの分泌が低下し、血漿中 LDL コレステロール（LDL-C）濃度が低下します。

ジャクスタピッドの臨床試験は、1996 年に Bristol-Myers Squibb（BMS 社）によって開始されました。BMS 社による初期の臨床開発では高コレステロール血症患者に焦点があてられましたが、その後ジャクスタピッドの開発権は米国ペンシルベニア大学医学部の Daniel Rader 医師に譲渡され、2003 年にホモ接合体家族性高コレステロール血症（HoFH）患者を対象として有効性及び安全性を評価する海外第Ⅱ相試験が実施されました。本試験は用量漸増法による投与ならびに低脂肪食の摂取を要件とした最初の試験であり、その忍容性の結果を踏まえ、2007 年 12 月に HoFH 患者を対象として有効性及び安全性を確認する海外第Ⅲ相試験が米国において開始されました。本試験は Aegerion Pharmaceuticals Inc（米国本社）に引き継がれ、米国外の医療機関も参加して海外第Ⅲ相試験が行われました。

米国においては海外第Ⅲ相試験等に基づき 2012 年 12 月に HoFH の治療薬として米国食品医薬品局（FDA）より承認を取得しました。2026 年 3 月現在、成人への適応については 40 の国又は地域で承認されています。
本邦においては 2012 年より日本人及び白人を対象とした第 I 相試験を開始し、日本人において薬物動態及び安全性の結果を踏まえ国内第Ⅲ相試験を実施しました。2016 年 1 月に製造販売承認申請を行い、2016 年 9 月に「ホモ接合体家族性高コレステロール血症」を効能・効果として承認を取得、2019 年 5 月よりレコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社へ製造販売承認の承継が行われました。
また、2020 年より小児 HoFH 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験を実施し、小児 HoFH 患者における有効性及び安全性が確認されたことにより、2026 年 6 月に用法及び用量の一部変更承認及びジャクスタピッドカプセル小児用 2mg の承認を取得しました。小児適応については 2026 年 3 月時点で 2 ヵ国（サウジアラビア、米国）で承認されています。
なお、本剤は希少疾病用医薬品に指定されています。

## ２．製品の治療学的特性

（1）ジャクスタピッドは、ホモ接合体家族性高コレステロール血症（HoFH）用医薬品として開発されたミクロソームトリグリセリド転送タンパク質（MTP）阻害剤です。（「Ⅵ．薬効薬理に関する項目」参照）

（2）【ジャクスタピッドカプセル 5mg、同カプセル 10mg、同カプセル 20mg】
〈18 歳以上の患者〉通常、18 歳以上の患者には、1 日 1 回夕食後 2 時間以上あけて、ロミタピドとして 5mg の経口投与から開始します。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には 2 週間以上の間隔をあけて 10mg に増量します。さらに増量が必要な場合には、4 週間以上の間隔で忍容性を確認しながら段階的に 20mg、40mg に増量することができます。
【製剤共通】
〈2 歳以上 18 歳未満の患者〉通常、2 歳以上 18 歳未満の患者には、1 日 1 回夕食後 2 時間以上あけて、ロミタピドとして年齢に応じた用量を経口投与します。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には、4 週間（2 歳以上 11 歳未満の初回増量は 8 週間）以上の間隔をあけて段階的に増量することができます。（一部抜粋）（「Ⅴ．治療に関する項目」参照）

(3) ジャクスタピッドは、最大耐量の脂質低下療法（アフェレシスを含む）を受けている HoFH 患者（18 歳以上の患者）において、本剤を追加投与することでベースラインから LDL-C を有意に低下させました。海外第Ⅲ相試験（18 歳以上の患者）では 40.1%低下させ、国内第Ⅲ相試験（18 歳以上の患者）では 42.2%低下させました。（それぞれ 26 週での値）（「Ⅴ．治療に関する項目」参照）

(4) ジャクスタピッドは、海外第Ⅲ相試験からの移行症例を対象とした長期投与試験（18 歳以上の患者）において、安定した LDL-C の低下効果を示しました。ベースラインからの LDL-C 低下率は 45.5%でした。（126 週での値）（「Ⅴ．治療に関する項目」参照）

(5) 一定の脂質低下療法（アフェレシス治療を含む）を受けている 5 歳以上 18 歳未満の HoFH 患者において、ジャクスタピッドを追加投与した結果、24 週時点でのベースラインからの LDL-C の平均変化率は−53.9%であり、統計学的に有意な低下が示されました。（「Ⅴ．治療に関する項目」参照）

(6) 国内第Ⅲ相試験（18 歳以上の患者）において、安全性解析対象 9 例中 9 例（100%）に副作用が認められました。主な副作用は、下痢 8 例（88.9%）及び肝機能検査異常 3 例（33.3%）でした。海外第Ⅲ相試験（18 歳以上の患者）において、安全性解析対象 29 例中 25 例（86.2%）に副作用が認められました。主な副作用は、下痢 23 例（79.3%）、悪心 18 例（62.1%）、嘔吐 9 例（31.0%）、消化不良 8 例（27.6%）、腹痛 7 例（24.1%）、腹部不快感及び腹部膨満が各 6 例（20.7%）でした。（承認時）
海外第Ⅲ相試験（5 歳以上 18 歳未満の患者）の 104 週間の試験期間において、安全性解析対象 43 例中 32 例（74.4%）に副作用が認められました。主な副作用は、下痢及び腹痛が各 17 例（39.5%）、ALT 増加及び AST 増加が各 13 例（30.2%）、及び嘔吐 7 例（16.3%）でした。（用法及び用量一部変更承認時）（「V．治療に関する項目」参照）

(7) 重大な副作用として肝炎（頻度不明）、肝機能障害（43.2%）、胃腸障害（71.6%）が報告されています。本剤の投与により、重大な副作用として AST、ALT の上昇があらわれることがありますので、定期的に肝機能検査等の観察を十分に行う必要があります。（「VIII．安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）

## ３．製品の製剤学的特性

該当資料なし

## ４．適正使用に関して周知すべき特性

| 適正使用に関する資材、<br>最適使用推進ガイドライン等 | 有<br>無 | タイトル、参照先 |
|---|---|---|
| ＲＭＰ | 有 | （「Ⅰ．6．RMP の概要」の項参照） |
| 追加のリスク最小化活動として<br>作成されている資材 | 有 | ・医療従事者向け資材：適正使用ガイド<br>（「ⅩⅢ．備考」の項参照）<br>・患者向け資材：「ジャクスタピッドを服用される患者さんへ」<br>（「ⅩⅢ．備考」の項参照） |
| 最適使用推進ガイドライン | 無 | |
| 保険適用上の留意事項通知 | 有 | 使用薬剤の薬価（薬価基準）等の一部改正等について<br>［平成 28 年 11 月 17 日（保医発 1117 第 4 号）、令和 8 年 8 月 12 日（保医発 0812 第 1 号）］<br>（「X．14．保険給付上の注意」の項参照） |

本剤は「家族性高コレステロール血症ホモ接合体（HoFH）患者に対する治療」[注)] を予定効能・効果として 2019 年 5 月 10 日に厚生労働大臣により、希少疾病医薬品の指定（指定番号：(25 薬）第 310 号）を受けている。

注）承認された効能・効果は「ホモ接合体家族性高コレステロール血症」である。

## ５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1)承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

＜成人＞

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

### (2)流通・使用上の制限事項

該当しない

## ６．ＲＭＰの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

| 安全性検討事項 | | |
|---|---|---|
| 【重要な特定されたリスク】 | 【重要な潜在的リスク】 | 【重要な不足情報】 |
| ・肝臓への影響<br>・胃腸障害 | ・出血性事象<br>・悪性腫瘍 | ・長期投与時の安全性 |
| 有効性に関する検討事項 | | |
| ・使用実態下における長期投与時の有効性 | | |

↓上記に基づく安全性監視のための活動

| 医薬品安全性監視計画 |
|---|
| 通常の医薬品安全性監視活動 |
| 追加の医薬品安全性監視活動<br>・使用成績調査（成人） |
| 有効性に関する調査・試験の計画 |
| ・使用成績調査（成人） |

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

| リスク最小化計画 |
|---|
| 通常のリスク最小化活動 |
| 追加のリスク最小化活動<br>・医療従事者向け資材の作成及び配布<br>・患者向け資材の作成及び配布 |

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# Ⅱ．名称に関する項目

## １．販売名

(1) 和名

ジャクスタピッドカプセル 5mg
ジャクスタピッドカプセル 10mg
ジャクスタピッドカプセル 20mg
ジャクスタピッドカプセル小児用 2mg

(2) 洋名

Juxtapid Capsules

(3) 名称の由来

特になし

## ２．一般名

(1) 和名（命名法）

ロミタピドメシル酸塩（JAN）

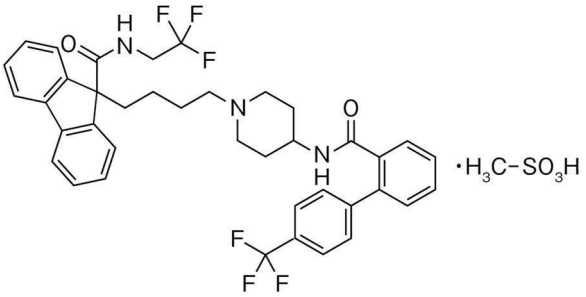
(2) 洋名（命名法）

Lomitapide Mesilate（JAN）

(3) ステム

ミクロソームトリグリセリド転送タンパク質阻害薬：*-tapide*

## ３．構造式又は示性式




## ４．分子式及び分子量

分子式：$C_{39}H_{37}F_6N_3O_2$・$CH_4O_3S$
分子量：789.83

## ５．化学名（命名法）又は本質

*N*-(2,2,2-Trifluoroethyl)-9-[4-({4-[4'-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl]carboxamido} piperidin-1-yl)butyl]-9*H*-fluorene-9-carboxamide monomethanesulfonate（IUPAC）

## ６．慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号：AEGR-733

# Ⅲ．有効成分に関する項目

## １．物理化学的性質

### (1) 外観・性状

白色～ほとんど白色の粉末である。

### (2) 溶解性

pH2～5 の水溶液に溶けにくい。アセトン、エタノール及びメタノールに溶けやすく、2-ブタノール、ジクロロメタン及びアセトニトリルにやや溶けやすく、1-オクタノール及び 2-プロパノールにやや溶けにくく、酢酸エチルに溶けにくく、ヘプタンにほとんど溶けない。

### (3) 吸湿性

本品は相対湿度 5%で質量が減量し、約−0.115%で平衡となった。吸着ステップでは、相対湿度 5～95%で徐々に吸湿し、最終的に＋5.32%で平衡となった。脱着ステップでは、相対湿度 95～5%で約 5.32%の同じ質量減少が観察された。本品は比較的吸湿性である。

### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

152～153℃でわずかな吸熱が認められ、200～208℃で融解する。

### (5) 酸塩基解離定数

pKa= 8.20±0.131

### (6) 分配係数

分配係数（1-オクタノール/水）は、pH5.5 で 169 の最高値となり、pH が低くなると分配係数は減少し、pH4.2 以下では 46～40 である。

### (7) その他の主な示性値

飽和水溶液の pH=3.9（25±0.5℃）

## ２．有効成分の各種条件下における安定性

| 試験 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 試験結果 |
|---|---|---|---|---|
| 長期保存試験 | 25℃/60%RH | 二重のLDPE袋<br>＋ポリエステル/<br>アルミニウムホイル<br>ラミネート袋<br>＋HDPE 製容器 | 48 ヵ月 | いずれの条件でも規格内 1) |
| 加速試験 | 40℃/75%RH | | 6 ヵ月 | |
| 苛酷試験（光） | 光<br>(曝光及び遮光) 2) | 無包装 | 8 日 | いずれの条件でも規格内 3) |

1）測定項目：性状（外観）、類縁物質、水分、結晶形、粒子径、含量及び微生物限度試験
2）光安定性試験ガイドラインに従う（総照度として 120 万 lux･hr 以上；総近紫外放射エネルギーとして 200W・h／$m^2$ 以上）
3）測定項目：性状（外観）、確認試験、類縁物質、水分及び含量

## ３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル（KBr 法）

定量法

液体クロマトグラフィー

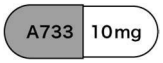
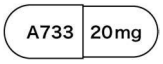
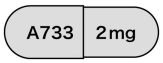
# Ⅳ．製剤に関する項目

## １．剤形

### (1) 剤形の区別

硬カプセル剤

### (2) 製剤の外観及び性状

| 販売名 | 色・剤形 | 外形 | 大きさ／重量 |
|---|---|---|---|
| ジャクスタピッド<br>カプセル 5mg | 暗橙色（頭部）／暗橙色（胴部）の硬カプセル剤、「A733」及び「5mg」の黒色印字 | | 長径約 19.4mm<br>短径約 6.9mm<br>／約 176mg |
| ジャクスタピッド<br>カプセル 10mg | 暗橙色（頭部）／白色（胴部）の硬カプセル剤、「A733」及び「10mg」の黒色印字 |  | 長径約 19.4mm<br>短径約 6.9mm<br>／約 276mg |
| ジャクスタピッド<br>カプセル 20mg | 白色（頭部）／白色（胴部）の硬カプセル剤、「A733」及び「20mg」の黒色印字 |  | 長径約 19.4mm<br>短径約 6.9mm<br>／約 276mg |
| ジャクスタピッド<br>カプセル小児用 2mg | 灰色（頭部）／灰色（胴部）の硬カプセル剤、「A733」及び「2mg」の黒色印字 |  | 長径約 19.4mm<br>短径約 6.9mm<br>／約 276mg |

### (3) 識別コード

| 販売名 | ジャクスタピッド<br>カプセル 5mg | ジャクスタピッド<br>カプセル 10mg | ジャクスタピッド<br>カプセル 20mg | ジャクスタピッド<br>カプセル小児用 2mg |
|---|---|---|---|---|
| 識別コード | A733／5mg | A733／10mg | A733／20mg | A733／2mg |
| 記載場所 | カプセル | カプセル | カプセル | カプセル |

### (4) 製剤の物性

該当資料なし

### (5) その他

該当しない

## ２．製剤の組成

### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

| 販売名 | 有効成分 | 添加剤 |
|---|---|---|
| ジャクスタピッド<br>カプセル 5mg | 1 カプセル中にロミタピドメシル酸塩 5.69mg<br>（ロミタピドとして 5mg） | 乳糖水和物、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム |
| ジャクスタピッド<br>カプセル 10mg | 1 カプセル中にロミタピドメシル酸塩 11.39mg<br>（ロミタピドとして 10mg） | |
| ジャクスタピッド<br>カプセル 20mg | 1 カプセル中にロミタピドメシル酸塩 22.77mg<br>（ロミタピドとして 20mg） | |
| ジャクスタピッド<br>カプセル小児用 2mg | 1 カプセル中にロミタピドメシル酸塩 2.28mg<br>（ロミタピドとして 2mg） | |

### (2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

## ３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## ４．力価

該当しない

## ５．混入する可能性のある夾雑物

加水分解物及び類縁物質の混在の可能性が考えられるが、いずれも規格内であった。

## ６．製剤の各種条件下における安定性

〈ジャクスタピッドカプセル 5mg・同カプセル 10mg・同カプセル 20mg〉

| 試験 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 試験結果 |
|---|---|---|---|---|
| 長期保存試験 | 25℃/60%RH | HDPE 製瓶＋ポリプロピレン製キャップ | 36 ヵ月 | いずれの条件でも規格内 1) |
| 加速試験 | 40℃/75%RH | | 6 ヵ月 | |
| 苛酷試験（凍結解凍サイクル） | −20℃と 40℃/75%RH の繰り返し（3 回） | HDPE 製瓶＋ポリプロピレン製キャップ | 12 日 | |
| 使用時の安定性試験 2) | 30℃/65%RH<br>30℃/75%RH | HDPE 製瓶＋ポリプロピレン製キャップ | 28 日 | 水分量増加が認められたが、規格内 3) |

1）測定項目：性状（外観）、類縁物質、水分、溶出性、含量及び特定微生物試験（長期保存試験及び加速試験で実施）

2）1 日 1 回製剤の瓶を開け、カプセルを取り出した後、瓶に戻し、瓶を閉じた。これを 28 日間繰り返し、安定性試験を実施した。

3）測定項目：性状（外観）、確認試験（HPLC）、類縁物質、水分、溶出性、含量及び微生物限度試験

〈ジャクスタピッドカプセル小児用 2mg〉

| 試験 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 試験結果 |
|---|---|---|---|---|
| 長期保存試験 | 25℃/60%RH | HDPE 製瓶＋ポリプロピレン製キャップ | 24 ヵ月 | 規格内 4) |
| 苛酷試験（光）5) | 光（曝光及び遮光） | 無包装 | 7 日 | 規格内 6) |
| 苛酷試験（凍結解凍サイクル） | −20℃（2 日間）と 40℃/75%RH（2 日間）の繰り返し（3 回） | HDPE 製瓶＋ポリプロピレン製キャップ | 12 日 | 規格内 7) |
| 使用時の安定性試験 8) | 30℃/75%RH | HDPE 製瓶＋ポリプロピレン製キャップ | 28 日 | 水分量増加が認められたが、規格内 4) |

4）測定項目：性状（外観）、類縁物質、水分、溶出性及び含量

5）総照度として 120 万 lux･hr 以上；総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/$m^2$ 以上

6）測定項目：性状（外観）、類縁物質及び含量

7）測定項目：性状（外観）、類縁物質、溶出性及び含量

8）1 日 1 回、瓶を開け、カプセルを取り出した後、瓶に戻し、キャップを閉めた。

## ７．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## ８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

## ９．溶出性

方法：パドル法（シンカーを用いる。）
条件：回転数 50rpm
試験液：0.1%ポリソルベート 80 を添加した 0.001mol/L 塩酸
規格：Q 値 80%（45 分間）

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

小児誤飲防止機能がついた瓶キャップである。

### (2) 包装

| | |
|---|---|
| ジャクスタピッドカプセル 5mg | ：14 カプセル入り瓶 |
| | 28 カプセル入り瓶 |
| ジャクスタピッドカプセル 10mg | ：14 カプセル入り瓶 |
| | 28 カプセル入り瓶 |
| ジャクスタピッドカプセル 20mg | ：14 カプセル入り瓶 |
| | 28 カプセル入り瓶 |
| ジャクスタピッドカプセル小児用 2mg | ：28 カプセル入り瓶 |

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

瓶：高密度ポリエチレン
キャップ：ポリプロピレン
瓶口シール：金属、ポリエチレンテレフタレート

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

該当しない

# Ⅴ．治療に関する項目

## １．効能又は効果

ホモ接合体家族性高コレステロール血症

## ２．効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

他の経口脂質低下薬で効果不十分又は忍容性が不良な場合に本剤投与の要否を検討すること。

（解説）

経口の脂質低下薬による投与では十分な効果が得られない、もしくは忍容性が不良な場合に本剤の投与の要否を検討する必要があるため。

## ３．用法及び用量

### (1) 用法及び用量の解説

＜ジャクスタピッドカプセル 5mg、同カプセル 10mg、同カプセル 20mg＞

18 歳以上の患者

通常、18 歳以上の患者には、1 日 1 回夕食後 2 時間以上あけて、ロミタピドとして 5mg の経口投与から開始する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には 2 週間以上の間隔をあけて 10mg に増量する。さらに増量が必要な場合には、4 週間以上の間隔で忍容性を確認しながら段階的に 20mg、40mg に増量することができる。

＜製剤共通＞

2 歳以上 18 歳未満の患者

通常、2 歳以上 18 歳未満の患者には、1 日 1 回夕食後 2 時間以上あけて、ロミタピドとして下表のとおり年齢に応じた用量を経口投与する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には、下表のとおり 4 週間（2 歳以上 11 歳未満の初回増量は 8 週間）以上の間隔をあけて段階的に増量することができる。

| 年齢 | 用量（mg） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 投与開始 | | | | | 最大用量 |
| | 1～4 週 | 5～8 週 | 9～12 週 | 13～16 週 | 17 週以降 | |
| 2 歳以上 11 歳未満 | 2 | 2 | 5 | 10 | 20 | 20 |
| 11 歳以上 16 歳未満 | 2 | 5 | 10 | 20 | 40 | 40 |
| 16 歳以上 18 歳未満 | 5 | 10 | 20 | 40 | 40 | 40 |

### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

＜18 歳以上の患者＞

本剤の用量範囲及び漸増用量は下記の試験から支持される。

1. HoFH を対象とした国内第Ⅲ相試験（AEGR-733-030）
2. 日本人と日本人以外の高コレステロール血症被験者を対象とした PK/PD 及び安全性試験（AEGR-733-023）
3. AEGR-733-023 試験に関する母集団 PK 解析
4. 日本人以外の HoFH を対象とした第Ⅲ相試験（UP1002/AEGR-733-005）

国内第Ⅲ相試験である AEGR-733-030 試験では、上記漸増用量に従い本剤を投与した。26 週における各症例の最大耐用量は 5mg～40mg の範囲で、LDL-C の変化率にはばらつきがみられた。このことは海外第Ⅲ相試験結果とよく一致しており、用量を症例ごとの最大耐用量に基づき設定することで、各症例の反応性のばらつきとなったものと考えられた。設定した用法・用量における安全性プロファイルは良好で、26 週間の有効性評価期間中、重篤な有害事象は報告されなかった。

設定した用法・用量は、日本人及び日本人以外の高コレステロール血症被験者における PK/PD 及び安全性試験（AEGR-733-023）からも支持される。本試験では、被験者を 4 群に分け、それぞれ本剤 10mg～60mg[注)] を投与した。有効性及び安全性プロファイルは、日本人被験者と日本人以外の被験者では同様であった。このことは、日本人患者で、特に用量の調整が必要ではないことを示唆するものと考えられた。さらに、試験結果に基づき作成した PK/PD モデルでは、そのことを裏付けるものであった。

日本人及び日本人以外の被験者での類似性は、海外での承認及び用量 5mg～60mg の根拠データである海外第Ⅲ相試験で認められた有効性及び安全性の結果を外挿し得ることを示唆するものである。

海外第Ⅲ相試験の 26 週間における最大耐用量 5mg～60mg すべての範囲で認められたが、国内第Ⅲ相試験では 60mg の用量まで達した日本人患者はいなかった。

以上より、本邦での用法及び用量は、5mg より開始し 40mg まで段階的に増量できるとした。

＜2 歳以上 18 歳未満の患者＞

本薬の小児 HoFH 患者（2～17 歳）における用法・用量は、小児臨床試験（APH-19 試験）および成人・小児データを統合した母集団薬物動態（PopPK）解析に基づき、有効性、安全性、曝露量の観点から設定された。PopPK 解析において、民族差や体重差が全身曝露量に及ぼす影響は臨床上限定的であると示されたため、以下の通り「年齢層別」の用量設定とした。

1）5～15 歳（5～10 歳：最大 20mg、11～15 歳：最大 40mg）
臨床試験において明確な LDL-C 低下効果と許容可能な安全性が確認された。PopPK 解析でも各年齢層の曝露量は成人と同程度であり、多くの患者が最大用量を長期にわたり維持できたことから、本用量を妥当とした。

2）16～17 歳（最大 40mg）
臨床試験時の最大用量（60mg [注)]）では、全例で有害事象（肝機能値上昇等）による速やかな減量が必要となり、持続投与が困難であった。忍容性の観点から試験時の最大用量は過量と判断し、安全に持続投与が可能で十分な有効性が期待される成人用量を基準に、最大用量を一段階低い 40mg に設定した。

3）2～4 歳（開始 2mg、最大 20mg）
APH-19 試験への組入れはなかったが、PopPK モデルに基づくシミュレーションにより有効性と安全性を外挿した。開始用量 2mg および最大用量 20mg 投与時の曝露量は、成人の 5mg および 60mg 投与時とそれぞれ同程度であると予測された。5～10 歳と同一用量を投与した場合、曝露量は約 1.55 倍高くなる傾向があるものの、臨床上大きな差異はないと推定されたこと、また国内で 3 歳児への投与実績（2 例・有効かつ安全性懸念なし）もあること、治療選択肢が極めて限られている現状を総合的に考慮し、5～10 歳と同一の用法・用量を適用とした。

以上より、小児における用法・用量は、民族・体重の影響が限定的であることを確認した上で、年齢層ごとの曝露量、有効性、および安全性（肝機能値等）のバランスを勘案して設定されており、臨床的に妥当と判断された。

注）本剤の承認された用法及び用量（一部抜粋）は「【ジャクスタピッドカプセル 5mg、同カプセル 10mg、同カプセル 20mg】〈18 歳以上の患者〉通常、18 歳以上の患者には、1 日 1 回夕食後 2 時間以上あけて、ロミタピドとして 5mg の経口投与から開始する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には 2 週間以上の間隔をあけて 10mg に増量する。さらに増量が必要な場合には、4 週間以上の間隔で忍容性を確認しながら段階的に 20mg、40mg に増量することができる。【製剤共通】〈2 歳以上 18 歳未満の患者〉通常、2 歳以上 18 歳未満の患者には、1 日 1 回夕食後 2 時間以上あけて、ロミタピドとして年齢に応じた用量を経口投与する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には、4 週間（2 歳以上 11 歳未満の初回増量は 8 週間）以上の間隔をあけて段階的に増量することができる。」である。

## ４．用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤を投与中に血清トランスアミナーゼ高値を認めた場合の用量調節及び肝機能検査の実施時期は以下を参考に行うこと。［1.、8.1、8.4、11.1.1 参照］

| AST又はALT値 | 投与法と肝機能検査の実施時期 |
|---|---|
| 基準値上限の3倍以上かつ5倍未満 | (1) 1週間以内に再検査を実施する。<br>(2) 高値が確認された場合は減量を行い、他の肝機能検査（アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、プロトロンビン時間国際標準比［PT-INR］等の測定）を行う。<br>(3) 毎週肝機能検査を実施し、肝機能異常（ビリルビン上昇又はPT-INR延長）を認めた場合、血清トランスアミナーゼ値が基準値上限の5倍を超えた場合、又は4週間程度経過しても基準値上限の3倍を下回らない場合には休薬する。<br>(4) 血清トランスアミナーゼ値が基準値上限の3倍未満まで回復した後、本剤の投与を再開する場合、減量を検討するとともに肝機能検査をより頻回に実施すること。 |
| 基準値上限の5倍以上 | (1) 投与を中止し、他の肝機能検査（アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、PT-INR等の測定）を行う。<br>(2) 血清トランスアミナーゼ値が基準値上限の3倍を下回った場合は、投与の再開を考慮する。再開する場合は、投与中止時の用量よりも低い用量で投与を開始するとともに肝機能検査をより頻回に実施すること。 |

7.2 血清トランスアミナーゼ値の上昇が肝機能障害の臨床症状（悪心、嘔吐、腹痛、発熱、黄疸、嗜眠、インフルエンザ様症状等）を伴う場合、もしくは基準値上限の 2 倍以上のビリルビン高値又は活動性肝疾患を伴う場合には、本剤の投与を中止すること。［1.、8.1、11.1.1 参照］

7.3 胃腸障害の発現を抑えるために服用時期（夕食後 2 時間以上の間隔をあけて服用）を遵守するよう指導すること。臨床試験において食直後に服用したときに胃腸障害の発現割合が高くなる傾向が認められている。［8.5、11.1.2、16.2.2 参照］

7.4 軽度の肝機能障害のある患者では、2 歳以上 11 歳未満は 10mg、11 歳以上は 1 日 20mg を超えて投与しないこと。［9.3.2、11.1.1、16.6.1 参照］

7.5 腎機能障害患者では増量間隔の延長や最大用量の減量を考慮し、末期腎不全患者では、2 歳以上 11 歳未満は 10mg、11 歳以上は 1 日 20mg を超えて投与しないこと。［9.2、16.6.2 参照］

7.6 2mg 製剤と他の含量の製剤の生物学的同等性は示されていないため、2mg 製剤はロミタピドとして 2mg を投与するときのみ使用すること。

（解説）

7.4、7.5 肝機能障害及び腎機能障害により曝露量が増加するおそれがあること等から、成人では、軽度の肝機能障害又は末期腎不全を有する患者に対し最大用量を肝又は腎機能が正常な患者の半量とすること。

小児においては、以下の点を踏まえ、小児の軽度の肝機能障害患者及び末期腎不全患者においても、成人と同様に最大用量を通常の半量とした。

・肝臓の成熟及び薬物代謝経路は一般的に 2 歳頃までに機能的に安定すると考えられていること

・小児の腎機能（糸球体濾過量）は一般的には 2 歳頃には成人とほぼ同等となると考えられていること

## ５．臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

ジャクスタピッドカプセルの承認申請時に用いた臨床試験の構成を以下に示す。

承認申請に用いた臨床試験の構成：第Ⅰ相試験

| 試験番号 | 治験の種類 | 対象 | 概要 | 評価項目 |
|---|---|---|---|---|
| 1）AEGR-733-002<br>試験、参考資料 | 薬物動態、薬物相互作用 | 海外健康成人<br>10～20例/群 | 単一施設、非盲検試験<br>10mg又は60mg[注)]、7日間<br>併用薬：アトルバスタチン、シンバスタチン、エゼチミブ、ロスバスタチン、微粉化フェノフィブラート、デキストロメトルファン、ERナイアシン | 薬物動態 |
| 2）AEGR-733-010<br>試験、参考資料 | 薬物動態 | 海外健康成人<br>男性6症例 | 単一施設、非盲検、非無作為化試験<br>［$^{14}$C］標識体55mg[注)] 単回投与 | 代謝産物を含む体内動態 |
| 3）AEGR-733-011<br>試験、評価資料 | QT評価試験 | 海外健康成人<br>56例 | 単一施設、無作為化、5期クロスオーバー試験<br>75mg及び200mg[注)] 単回投与<br>ケトコナゾール単回投与<br>75mg[注)]＋ケトコナゾール<br>プラセボ単回投与<br>モキシフロキサシン400mg単回投与 | QT間隔 |
| 4）AEGR-733-013<br>試験、参考資料 | 薬物相互作用 | 海外健康成人<br>16例 | 単一施設、反復投与、非盲検試験<br>60mg/日[注)]、12日間（9日～20日目）<br>併用薬：ワルファリン（1日目、14日目） | 薬物動態 |
| 5）AEGR-733-015<br>試験、参考資料 | 薬物相互作用 | 海外健康女性<br>28例 | 単一施設、無作為化、3経周期（ピリオド1、2及び3）、二重盲検、2期（ピリオド2及び3）クロスオーバー試験<br>50mg[注)]、8日間<br>併用薬：経口避妊薬 | 薬物動態 |
| 6）AEGR-733-017<br>試験、参考資料 | 肝機能 | 海外<br>軽度、中等度肝機能障害者及び正常被験者32例 | 非盲検試験<br>軽度から中等度の肝機能障害患者<br>60mg[注)] 単回投与 | 薬物動態 |
| 7）AEGR-733-018<br>試験、参考資料 | 薬物相互作用 | 海外健康成人<br>30例 | 単一施設、非盲検、非無作為化試験<br>60mg[注)] 単回投与＋ケトコナゾール反復投与 | 薬物動態 |
| 8）AEGR-733-019<br>試験、参考資料 | 薬物相互作用 | 海外健康成人<br>16例 | 単一施設、非盲検試験<br>60mg[注)]、7日間<br>併用薬：シンバスタチン | 薬物動態 |
| 9）AEGR-733-021<br>試験、参考資料 | 腎機能 | 海外<br>血液透析を受けている末期腎不全被験者7例及び健康被験者7例 | 単一施設、非盲検、単回投与、並行群間試験<br>重度の腎機能障害患者<br>60mg[注)] 単回投与 | 薬物動態 |
| 10）AEGR-733-023<br>試験、評価資料 | 漸増投与、薬物動態、PD | 海外及び日本健康成人72例（日本人36例） | 無作為化、二重盲検、単回及び反復漸増投与試験（日本人含む）<br>10、20、40及び60mg[注)] 単回又は反復投与 | 薬物動態 |
| 11）AEGR-733-024<br>試験、参考資料 | 薬物相互作用 | 海外健康成人<br>32例 | 単一施設、非盲検、無作為化試験<br>20mg単回投与<br>併用薬：アトルバスタチン | 薬物動態 |

| 試験番号 | 治験の種類 | 対象 | 概要 | 評価項目 |
|---|---|---|---|---|
| 12）AEGR-733-026<br>試験、参考資料 | 薬物動態 | 海外健康成人<br>15例 | 単一施設、非盲検、クロスオーバー試験<br>20mg単回投与 | 薬物動態 |
| 13）AEGR-733-029<br>試験、参考資料 | 薬物相互作用 | 海外健康女性<br>32例 | 単一施設、無作為化、非盲検、2群比較試験<br>20mg単回投与<br>併用薬：経口避妊薬 | 薬物動態 |
| 14）AEGR-733-032<br>試験、参考資料 | バイオアベイラビリティ | 海外健康成人<br>32例 | 単施設、無作為化、非盲検、3群クロスオーバー試験<br>20mg単回投与又はリンゴ/バナナ＋20mg内容物 | 薬物動態 |
| 15）AEGR-733-101<br>試験、参考資料 | 薬物相互作用 | 海外健康成人<br>18例 | 単一施設、非盲険、2群比較試験<br>20mg単回投与<br>併用薬：モダフィニル | 薬物動態 |
| 16）CV145-001<br>試験、参考資料 | 単回投与、薬物動態、PD | TC高値の海外成人54例 | 単一施設、無作為化、用量漸増、二重盲検試験<br>1、5、25、50、100又は200mg注）単回投与 | 薬物動態 |
| 17）CV145-002<br>試験、参考資料 | 反復投与 | 海外健康男性<br>36例 | 単一施設、無作為化、二重盲検、並行群間試験<br>10、25、50又は100mg注）反復投与 | 薬物動態 |
| 18）CV145-003<br>試験、参考資料 | 単回投与、薬物動態、PD | 海外健康男性<br>32例 | 単一施設、二重盲検、無作為化、用量漸増、並行群間試験<br>7.5、15、30又は60mg注）単回IV投与<br>30mg単回IV投与群は、1週間以上の休薬後、50mg注）を単回経口投与 | 薬物動態 |
| 19）CV145-005<br>試験、参考資料 | バイオアベイラビリティ/薬物動態 | 海外健康成人<br>2例 | 単一施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー試験<br>50mg注）、50mg注）＋低脂肪食、50mg注）＋高脂肪食 | 薬物動態 |
| 20）CV145-006<br>試験、参考資料 | 薬物動態 | 海外健康成人<br>6例 | 単一施設、単回投与試験<br>［$^{14}$C］標識体50mg注）単回投与 | 薬物動態 |
| 21）CV145-010<br>試験、参考資料 | 薬物動態 | 海外健康女性<br>18例 | 単一施設、二重盲検、無作為化、並行群間試験<br>10mg又は25mg、14日間 | 代謝産物を含む薬物動態 |

注）本剤の承認された用法及び用量（一部抜粋）は「【ジャクスタピッドカプセル 5mg、同カプセル 10mg、同カプセル 20mg】〈18 歳以上の患者〉通常、18 歳以上の患者には、1 日 1 回夕食後 2 時間以上あけて、ロミタピドとして 5mg の経口投与から開始する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には 2 週間以上の間隔をあけて 10mg に増量する。さらに増量が必要な場合には、4 週間以上の間隔で忍容性を確認しながら段階的に 20mg、40mg に増量することができる。【製剤共通】〈2 歳以上 18 歳未満の患者〉通常、2 歳以上 18 歳未満の患者には、1 日 1 回夕食後 2 時間以上あけて、ロミタピドとして年齢に応じた用量を経口投与する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には、4 週間（2 歳以上 11 歳未満の初回増量は 8 週間）以上の間隔をあけて段階的に増量することができる」である。

承認申請に用いた臨床試験の構成：第Ⅱ/Ⅲ相試験及び長期投与試験

| 試験デザイン | | | 対象 | 概要 |
|---|---|---|---|---|
| 第Ⅱ相試験 | 22）AEGR-733-001試験、参考資料 | 無作為化、二重盲検、並行群間比較 | 海外の中等度の成人高コレステロール血症患者85例 | エゼチミブ併用時の有効性及び安全性<br>5mg＋エゼチミブ10mg併用、5mg＋プラセボ、プラセボ＋エゼチミブ10mg、12週間 |
| | 23）AEGR-733-003a試験、参考資料 | 無作為化、二重盲検、並行群間比較 | 海外の中等度の成人高コレステロール血症113例 | アトルバスタチン併用時の有効性及び安全性<br>プラセボ、アトルバスタチン20mg又は80mg、本剤2.5～10mg、本剤2.5～10mg＋アトルバスタチン20mg、8週間 |
| | 24）AEGR-733-003b試験、参考資料 | 無作為化、二重盲検、多施設共同、並行群間比較 | 海外の中等度の成人高コレステロール血症157例 | アトルバスタチン併用時の有効性及び安全性<br>プラセボ、アトルバスタチン20mg、本剤5mg又は10mg＋アトルバスタチン20mg、8週間 |
| | 25）AEGR-733-004試験、参考資料 | 無作為化、二重盲検、並行群間比較 | 海外の中等度の成人高コレステロール血症260例 | 他の脂質低下療法併用時の有効性及び安全性<br>プラセボ、本剤2.5～10mg、本剤5mg＋アトルバスタチン20mg又はフェノフィブラート145mg又はエゼチミブ10mg、12週間 |
| | 26）AEGR-733-006試験、参考資料 | 無作為化、二重盲検、多施設共同、並行群間比較 | 海外の中等度の成人高コレステロール血症44例 | アトルバスタチン併用時の有効性及び安全性<br>プラセボ＋アトルバスタチン20mg、本剤2.5mgから5mgに漸増＋アトルバスタチン20mg、8週間 |
| | 27）CV145-009試験、参考資料 | 多施設共同、二重盲検 | 海外の成人原発性高コレステロール血症76例 | 肝脂肪蓄積における可逆性<br>プラセボ導入期：プラセボ、28日間<br>二重盲検投与期：本剤25mg又はプラセボ、28日間 |
| | 28）UP1001試験、評価資料 | 単一施設、非盲検 | 海外の成人HoFH患者6名 | 用量漸増法による安全性及び忍容性<br>HoFH患者対象<br>0.03mg/kg～1.0mg/kg[注)]、16週間 |
| 第Ⅲ相試験 | 29）UP1002/AEGR-733-005試験、評価資料 | 多施設共同、単群、非盲検 | 海外の成人HoFH患者29例 | 他の脂質低下療法併用時における最大耐量の有効性及び安全性<br>HoFH患者対象<br>5mg～60mg[注)] 漸増投与 |
| | 30）AEGR-733-012試験、評価資料 | 多施設共同、非盲検 | 海外の成人HoFH患者19例 | UP1002/AEGR-733-005試験継続試験 |
| | 31）AEGR-733-030試験、評価資料 | 多施設共同、単群、非盲検 | 国内成人HoFH患者9例 | 他の脂質低下療法併用時における最大耐量の有効性及び安全性<br>HoFH患者対象<br>5mg～60mg[注)] 漸増投与 |

注）本剤の承認された用法及び用量（一部抜粋）は「【ジャクスタピッドカプセル 5mg、同カプセル 10mg、同カプセル 20mg】〈18 歳以上の患者〉通常、18 歳以上の患者には、1 日 1 回夕食後 2 時間以上あけて、ロミタピドとして 5mg の経口投与から開始する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には 2 週間以上の間隔をあけて 10mg に増量する。さらに増量が必要な場合には、4 週間以上の間隔で忍容性を確認しながら段階的に 20mg、40mg に増量することができる。【製剤共通】〈2 歳以上 18 歳未満の患者〉通常、2 歳以上 18 歳未満の患者には、1 日 1 回夕食後 2 時間以上あけて、ロミタピドとして年齢に応じた用量を経口投与する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には、4 週間（2 歳以上 11 歳未満の初回増量は 8 週間）以上の間隔をあけて段階的に増量することができる。」である。

ジャクスタピッドカプセル小児用 2mg の承認申請時に用いた臨床試験を以下に示す。

**用法及び用量の一部変更承認及びジャクスタピッドカプセル小児用 2mg の承認申請に用いた臨床試験の構成：第Ⅲ相試験**

| 試験番号 | 試験デザイン | 対象 | 概要 |
|---|---|---|---|
| 32）APH-19試験<br>（第Ⅲ相）、評価資料 | 単群、非盲検、国際多施設共同 | 5歳以上17歳以下の海外HoFH患者43例<br>（5歳以上10歳以下：20例、11歳以上17歳以下：23例） | 他の脂質低下療法併用時における最大耐量の有効性及び安全性<br>HoFH小児患者対象<br>用量漸増24週間、長期投与80週間<br>2mg～60mg[注)] 漸増投与 |

注）本剤の 2 歳以上 18 歳未満の患者において承認された用法及び用量（一部抜粋）は「通常、2 歳以上 18 歳未満の患者には、1 日 1 回夕食後 2 時間以上あけて、ロミタピドとして年齢に応じた用量を経口投与する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には、4 週間（2 歳以上 11 歳未満の初回増量は 8 週間）以上の間隔をあけて段階的に増量することができる。」である。

### (2) 臨床薬理試験

#### 1）単回投与試験（海外データ）[1)]（臨床データパッケージ 16）

高コレステロール血症患者 55 例を対象に、ジャクスタピッド 1mg、5mg、25mg、50mg、100mg 又は 200mg [注)] もしくはプラセボを単回経口投与して安全性、薬物動態及び薬力学について検討した。本剤 50mg 以上の用量で単回投与したとき、24 時間後までに LDL-C は低下し、その効果は 72 時間持続した。55 例中 16 例（プラセボ群 18 例中 6 例、本剤群 37 例中 10 例）に有害事象が認められた。

#### 2）反復投与試験（外国人データ含む）[2)]（臨床データパッケージ 10）

日本人健康成人 36 例及び白人健康成人 36 例を対象に、ジャクスタピッド 10mg、20mg、40mg、又は 60mg [注)] もしくはプラセボを 14 日間反復経口投与し、LDL-C のベースラインからの変化率について検討した。LDL-C のベースラインからの低下に用量依存性が認められ、日本人及び白人で同程度の低下率であった。

注）本剤の 18 歳以上の患者において承認された用法及び用量は「【ジャクスタピッドカプセル 5mg、同カプセル 10mg、同カプセル 20mg】〈18 歳以上の患者〉通常、18 歳以上の患者には、1 日 1 回夕食後 2 時間以上あけて、ロミタピドとして 5mg の経口投与から開始する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には 2 週間以上の間隔をあけて 10mg に増量する。さらに増量が必要な場合には、4 週間以上の間隔で忍容性を確認しながら段階的に 20mg、40mg に増量することができる。」である。

### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①用量反応試験（海外第Ⅱ相試験）（海外データ）[3)]（臨床データパッケージ 28）

HoFH と診断された 13 歳以上の患者 6 例を対象に、ベースライン測定前の 4 週間以内にアフェレシスを含むすべての脂質低下療法を中止し、4 週間のフォローアップが完了するまで併用療法を再開しないことを条件とし、ジャクスタピッド投与開始前の 2 週間以内に低脂肪食[※1]及び栄養補助食品[※2]の摂取を開始し、ジャクスタピッドを初回用量 0.03mg/kg/日から用量変更基準に該当しない限り 4 週間隔で 0.1、0.3 及び 1.0mg/kg [注)] に漸増し、16 週間投与。126 週における LDL-C のベースラインからの変化率について評価した。

※1：脂肪由来のカロリーが摂取カロリーの 20%未満

※2：ビタミン E 400IU 並びにリノール酸 200mg、α リノレン酸（ALA）210mg、エイコサペンタエン酸（EPA）110mg 及びドコサヘキサエン酸（DHA）80mg を含む

有効性：ジャクスタピッド 0.03、0.1、0.3 及び 1.0mg/kg/日をそれぞれ 28 日間投与した後の LDL-C、TC、apo B、TG、non-HDL-C 及び VLDL-C のベースラインからの平均変化率は、それぞれ−50.9%、−58.4%、−55.6%、−65.2%、−60.1%及び−78.7%で、ベースラインに比べ有意に低下した。また、平均変化率には用量反応性が認められた。Lp(a)、HDL-C 及び apo AI の平均変化率は、それぞれ−10.5%、−2.2%及び−6.1%で有意な変化は認められなかった。

**脂質パラメータのベースラインからの変化率**

| 有効性<br>評価項目 | ジャクスタピッドの用量 [1] | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 0.03mg/kg<br>［4週］ | 0.1mg/kg<br>［8週］ | 0.3mg/kg<br>［12週］ | 1.0mg/kg<br>［16週］ |
| LDL-C | −3.7<br>(8.29) | −7.1<br>(20.05) | −24.7<br>(5.32) **** | −50.9<br>(9.31) **** |
| TC | −4.8<br>(9.93) | −9.3<br>(16.60) | −29.8<br>(9.24) *** | −58.4<br>(8.60) **** |
| apo B | +10.2<br>(13.97) | −3.2<br>(18.83) | −14.7<br>(16.03) | −55.6<br>(13.49) *** |
| TG | +4.1<br>(43.52) | −24.9<br>(39.71) | −34.1<br>(22.78) * | −65.2<br>(13.26) **** |
| non-HDL-C | −4.6<br>(10.13) | −9.7<br>(17.52) | −31.0<br>(9.32) *** | −60.1<br>(8.86) **** |
| VLDL-C | +34.4<br>(103.40) | +42.3<br>(142.46) | +3.3<br>(103.75) | −78.7<br>(23.10) *** |
| Lp(a) | +1.0<br>(34.55) | +6.0<br>(22.94) | −18.7<br>(16.63) * | −10.5<br>(20.48) |
| HDL-C | −10.4<br>(8.97) * | +9.9<br>(25.63) | +11.6<br>(43.45) | −2.2<br>(18.02) |
| apo AI | +34.2<br>(90.93) | +22.4<br>(61.54) | +38.7<br>(86.20) | −6.1<br>(26.43) |

1：4 週間隔で 0.1、0.3 及び 1.0mg/kg に漸増。
n＝6、( ) 内の数値は標準偏差を示す。
* p＜0.05、** p＜0.01、*** p＜0.001、**** p≦0.0001、Student's t 検定

安全性：全症例において、有害事象が認められた。主な有害事象は、下痢（5/6 例、83.3%）、肺障害（感冒またはインフルエンザ症状）（4/6 例、66.7%）、口腔咽頭痛（4/6 例、66.7%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（3/6 例、50.0%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（3/6 例、50.0%）及び頭痛（3/6 例、50.0%）であった。

注）本剤の承認された用法及び用量（一部抜粋）は「【ジャクスタピッドカプセル 5mg、同カプセル 10mg、同カプセル 20mg】〈18 歳以上の患者〉通常、18 歳以上の患者には、1 日 1 回夕食後 2 時間以上あけて、ロミタピドとして 5mg の経口投与から開始する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には 2 週間以上の間隔をあけて 10mg に増量する。さらに増量が必要な場合には、4 週間以上の間隔で忍容性を確認しながら段階的に 20mg、40mg に増量することができる。【製剤共通】〈2 歳以上 18 歳未

満の患者〉通常、2 歳以上 18 歳未満の患者には、1 日 1 回夕食後 2 時間以上あけて、ロミタピドとして年齢に応じた用量を経口投与する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には、4 週間（2 歳以上 11 歳未満の初回増量は 8 週間）以上の間隔をあけて段階的に増量することができる。」である。

**②国内第Ⅲ相試験成績（18 歳以上の患者）[4]（臨床データパッケージ 31）**

HoFH と診断された 18 歳以上の患者 9 例を対象に、6 週間の導入期中に継続中の脂質低下療法の用量を安定化させ、低脂肪食※1 及び栄養補助食品※2 の摂取を開始し、ジャクスタピッド 5mg を 1 日 1 回 2 週間経口投与後、10mg に増量して 4 週間投与した。その後、用量変更基準に該当しない限り 4 週間隔で 20、40 及び 60mg [注)] に漸増し、最大耐量を 56 週まで投与した（多施設共同、単群、非盲検第III相試験）。他の脂質低下療法と併用してジャクスタピッド 5～60mg/日を 26 週間投与したところ、LDL-C は投与開始前の 199.3mg/dL から 117.9mg/dL に低下し、平均変化率は −42.2%と投与開始前に比べ有意に低下した。安全性において解析対象 9 例中 9 例（100%）に副作用が認められたが、重篤な事象は認められなかった。主な副作用は、下痢 8 例（88.9%）及び肝機能検査異常 3 例（33.3%）であった。

※1：食事の脂肪からのエネルギー摂取率が 20%未満

※2：ビタミン E 400IU、リノール酸 200mg、αリノレン酸（ALA）210mg、エイコサペンタエン酸（EPA）110mg 及びドコサヘキサエン酸（DHA）80mg を含む

26 週時における LDL-C のベースラインからの変化量及び変化率（LOCF）

| | LDL-C値<br>（mg/dL） | LDL-C変化量<br>（mg/dL） | LDL-C変化率<br>（%） |
|---|---|---|---|
| ベースライン<br>n<br>平均（SD）<br>中央値<br>最小, 最大<br>［95%CI］ | <br>9<br>199.3（65.93）<br>199.0<br>121.0, 331.0<br>［148.6, 250.0］ | — | — |
| 26週時（LOCF）<br>n<br>平均（SD）<br>中央値<br>最小, 最大<br>［95%CI］<br>p値[1]<br>p値[2] | <br>9<br>117.9（62.07）<br>106.0<br>56.0, 238.0<br>［70.2, 165.6］ | <br>9<br>−81.4（37.26）<br>−83.5<br>−141.5, −27.0<br>［−110.0, −52.7］ | <br>9<br>−42.2（18.16）<br>−46.9<br>−64.5, −12.2<br>［−56.2, −28.3］<br>＜0.0001<br>0.0001 |

1：反復測定分散分析、2：対応のある t 検定

注）本剤の 18 歳以上の患者において承認された用法及び用量は「【ジャクスタピッドカプセル 5mg、同カプセル 10mg、同カプセル 20mg】〈18 歳以上の患者〉通常、18 歳以上の患者には、1 日 1 回夕食後 2 時間以上あけて、ロミタピドとして 5mg の経口投与から開始する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には 2 週間以上の間隔をあけて 10mg に増量する。さらに増量が必要な場合には、4 週間以上の間隔で忍容性を確認しながら段階的に 20mg、40mg に増量することができる。」である。

**③海外第Ⅲ相試験成績（18 歳以上の患者、海外データ）[5]（臨床データパッケージ 29）**

HoFH と診断された 18 歳以上の患者 29 例を対象に、6 週間の導入期中に継続中の脂質低下療法の用量を安定化させ、低脂肪食※1 及び栄養補助食品※2 の摂取を開始し、ジャクスタピッド 5mg を 1 日 1 回 2 週間経口投与後、10mg に増量して 4 週間投与した。その後、用量変更基準に該当しない限り 4 週間隔で 20、40 及び 60mg [注)] に漸増し、最大耐量を 78 週まで投与した（肝機能検査値等の異常が認められず、投与 22 週時の LDL-C が 200mg/dL 超の場合は 80mg [注)] まで漸増可能とした）（多施設共同、単群、非盲検第III相試験）。最大耐量の用量分布は、5mg が 3 例、10mg が 2 例、20mg が 6 例、40mg が 7 例、60mg が 10 例及び 80mg が 1 例であった。

有効性評価期 26 週間後、52 週間を安全性評価期間とし、最大耐量が投与された。

他の脂質低下療法と併用してジャクスタピッド 5～60mg/日を 26 週間投与したところ、LDL-C は投与開始前の

336.4mg/dL から 189.6mg/dL に低下し、平均変化率は−40.1%と投与開始前に比べ有意に低下した。
安全性において解析対象 29 例中 25 例（86.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢 23 例（79.3%）、悪心 18 例（62.1%）、嘔吐 9 例（31.0%）、消化不良 8 例（27.6%）、腹痛 7 例（24.1%）、腹部不快感及び腹部膨満が各 6 例（20.7%）であった。
※1：脂肪由来のカロリーが摂取カロリーの 20%未満
※2：ビタミン E 400IU、リノール酸 200mg、αリノレン酸（ALA）210mg、エイコサペンタエン酸（EPA）110mg 及びドコサヘキサエン酸（DHA）80mg を含む

26 週時における LDL-C のベースラインからの変化量及び変化率（LOCF）

| | LDL-C値<br>（mg/dL） | LDL-C変化量<br>（mg/dL） | LDL-C変化率<br>（%） |
|---|---|---|---|
| ベースライン<br>n<br>平均（SD）<br>中央値<br>最小, 最大<br>［95%CI］ | <br>29<br>336.4（113.54）<br>356.5<br>152.0, 564.0<br>［293.3, 379.6］ | — | — |
| 26週時（LOCF）<br>n<br>平均（SD）<br>中央値<br>最小, 最大<br>［95%CI］<br>p値[1] | <br>29<br>189.6（104.24）<br>169.0<br>28.0, 442.0<br>［149.9, 229.2］ | <br>29<br>−146.9（127.11）<br>−107.0<br>−350.5, 49.0<br>［−195.2, −98.5］ | <br>29<br>−40.1（31.25）<br>−49.5<br>−92.6, 20.4<br>［−51.9, −28.2］<br>＜0.001 |

ITT 集団　1：対応のある t 検定

78 週時における LDL-C のベースラインからの変化量及び変化率（試験治療を完遂した集団）

| | 例数 | ベースラインの値<br>（mg/dL） | 評価時点の値<br>（mg/dL） | ベースラインからの変化量<br>（mg/dL） | ベースラインからの変化率（%） |
|---|---|---|---|---|---|
| 78週時 | 23 | 351.9±116.2 | 210.2±132.4 | −141.8±143.6 | −38.4±32.21 |

注）本剤の 18 歳以上の患者において承認された用法及び用量は「【ジャクスタピッドカプセル 5mg、同カプセル 10mg、同カプセル 20mg】〈18 歳以上の患者〉通常、18 歳以上の患者には、1 日 1 回夕食後 2 時間以上あけて、ロミタピドとして 5mg の経口投与から開始する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には 2 週間以上の間隔をあけて 10mg に増量する。さらに増量が必要な場合には、4 週間以上の間隔で忍容性を確認しながら段階的に 20mg、40mg に増量することができる。」である。

**④長期継続投与試験（海外第Ⅲ相試験からの移行症例を対象とした長期継続投与試験）（海外データ）[6)]**
**（臨床データパッケージ 30）**
HoFH 血症患者と診断され海外第Ⅲ相試験を完了した 19 例を対象に、継続して最大耐量を 1 日 1 回 48 週間投与した（多施設共同、単群、非盲検第Ⅲ相試験）。

有効性：126 週までの試験を完了した集団において LDL-C はベースラインの 356mg/dL から 189mg/dL に低下し、平均変化率は−45.5%とベースラインに比べ有意に低下した。
副次評価項目：TC、apo B、TG、non-HDL-C、VLDL-C の試験終了時（各患者の最終評価時）のベースラインからの平均変化率は、有意に低下した。Lp(a)の変化には、統計学的に有意な差は認められなかった。

安全性（先行試験と本試験を合わせた期間）：
主な副作用（先行試験と本試験を合わせた期間）は、下痢（84.2%）、悪心（63.2%）、嘔吐（42.1%）、消化不良（36.8%）、腹部膨満（31.6%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（31.6%）であった。

なお、承認条件に基づき、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は全症例を対象に使用成績調査を実施する。（「V．5．（6）2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照）

**⑤海外第Ⅲ相試験成績（5 歳以上 18 歳未満の患者、海外データ）[7]（臨床データパッケージ 32）**

| | |
|---|---|
| 目的 | 5 歳から 18 歳未満の外国人の HoFH 小児患者を対象として、一定の LLT（該当する場合は LDL アフェレシス［LA］を含む）と併用してジャクスタピッドを最大耐量（MTD）で投与したときの有効性を、24 週時の LDL-C のベースラインからの変化率を指標として評価する。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、非盲検、単群試験 |
| 対象 | 外国人の HoFH 小児患者 43 例（5 歳以上 18 歳未満） |
| 主な登録基準 | 以下に示す主な組入れ基準を全て満たす 5～17 歳の男女の小児患者を、本試験の対象とした。<br>1）以下のいずれかの基準（EAS の FH に関するコンセンサスパネルの推奨基準）で定義される HoFH の診断を受けた者：<br>a）*LDLR*、*APOB*、*PCSK9* 又は *LDLRAP1* の遺伝子座上の 2 つの対立遺伝子に変異が遺伝学的に確認されている<br>又は<br>b）未治療の場合は LDL-C 値が 500mg/dL（13mmol/L）超、又は治療後の LDL-C 値が 300 mg/dL（8mmol/L）以上で、以下のいずれかを伴う場合<br>i）10 歳未満で発現した皮膚又は腱黄色腫<br>ii）両親のいずれも未治療時の LDL-C 値がヘテロ接合体家族性高コレステロール血症と一致する<br>2）LLT 治療下の LDL-C のベースライン値（該当する場合は LA 直前の LDL-C 値の最高血中濃度［$C_{max}$］）が以下のいずれかに該当する。<br>a）160mg/dL（4.1mmol/L）超、CVD の診断記録なし<br>又は<br>b）130mg/dL（3.4mmol/L）超、大動脈弁疾患及び／又はアテローム性動脈硬化症と定義される確立された CVD |
| 主な除外基準 | 1）その他の原発性高リポたん白血症型又は二次性高コレステロール血症を有する者<br>2）ジャクスタピッドの使用禁忌例に該当する者<br>3）中等度又は重度の肝機能障害、活動性肝疾患及び／又は肝機能検査の異常、慢性腎不全を有する者<br>4）血清クレアチンキナーゼが基準値上限の 2 倍超である者<br>5）コントロール不良の高血圧を有する者<br>6）New York Heart Association（NYHA 分類）の Class III 又は IV の心不全を有する者 |

試験方法

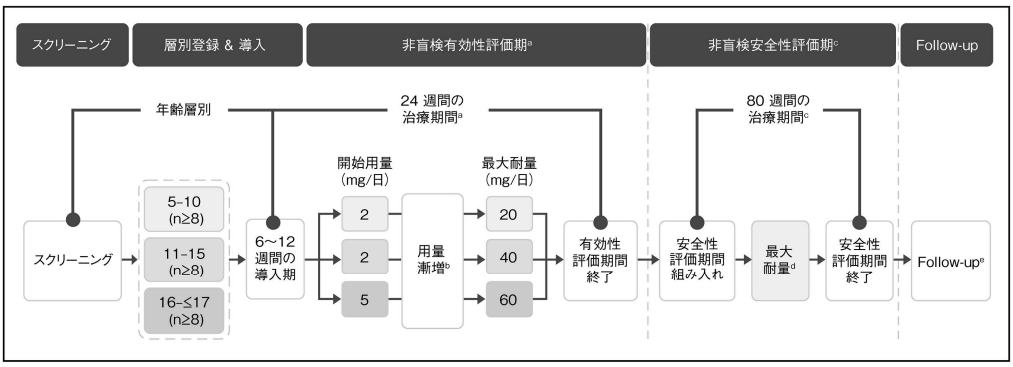
本試験は 24 週間の有効性評価期間と 80 週間の安全性評価期間で構成された。有効性評価期間において、下表のとおり年齢に応じた用量から開始し、最大耐量に達するまで、LDL-C 値及び安全性に基づいて漸増することとされた。

有効性評価期間における年齢区分別の投与量（ロミタピドとして）

| 年齢区分 | 投与量（mg） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 投与開始 1～4 週 | 投与開始 5～8 週 | 投与開始 9～12 週 | 投与開始 13～16 週 | 投与開始 17～24 週 | 最大用量 |
| 5～10 歳 | 2 | 2 | 5 | 10 | 20 | 20 |
| 11～15 歳 | 2 | 5 | 10 | 20 | 40 | 40 |
| 16～17 歳 | 5 | 10 | 20 | 40 | 60 注) | 60 注) |

注）本剤の承認された用法及び用量とは異なる。

また、安全性評価期間では有効性評価期間における最大耐量が投与された。
試験期間中は、低脂肪食（脂肪由来のカロリーが摂取カロリーの 20%未満、または脂肪が 30g 未満のいずれか少ない方）を摂取することとされた。また、ビタミン E（5 歳以上 9 歳未満の患者は 200IU、9 歳以上の患者は 400IU）、リノール酸（200mg）、ALA（210mg）、EPA（110mg）及び DHA（80mg）を含む栄養補助食品を毎日摂取することとされた。




a. 24 週間の有効性評価期間中、患者は 6 週間の導入期中に確立された安定した LLT レジメン（該当する場合、LA を含む）を継続することとした。
b. 安全性、忍容性、有効性パラメータに基づく。
c. 投与中の LLT（該当する場合は LA を含む）の調整は、治験責任医師の裁量で許可された。
d. 用量調整ルールが適用された。用量減量基準又は増量基準に該当しない限り、有効性評価期の 24 週時に決定したジャクスタピッドの MTD を投与された。疑義を避けるため付言すると、患者の「維持用量」とは、望ましいベネフィット・リスクプロファイルに照らして、試験期間中に最も長期間投与されたジャクスタピッドの用量とした。理論的には、これは有効性評価期の終了後に確立された維持用量であるべきであった。しかし、有効性評価期終了後に増量又は減量が必要となった場合には、MTD と「維持用量」は異なる可能性がある。
e. 104 週時点でプロトコル通り試験を完了した 18 歳未満の患者は、早期アクセスプログラムへの参加を選択できた。18 歳以上の患者は、成人向け承認製品ラベルに基づく市販品への移行を選択できた。いずれの患者群に対しても、108 週時に電話によるフォローアップを実施し、有害事象や併用薬を含む安全性をモニタリングした。早期アクセスプログラムへの参加を希望しない、または参加不適格と判断された患者、もしくは市販品への移行を希望しない 18 歳以上の患者は、104 週時点でジャクスタピッドの治療を中止し、4 週間のフォローアップ期間に入った。この期間中、投与中の LLT（該当する場合は LA を含む）は継続した。これらの患者は 108 週時の来院を要した。

| | |
|---|---|
| 評価項目 | 主要評価項目：24 週における LDL-C のベースラインからの変化率（検証的な解析項目）<br>副次評価項目：24 週における TC、non-HDL-C、VLDL-C、TG、Lp（a）及び apo B のベースラインからの変化率、104 週までのその他の全ての時点における LDL-C のベースラインからの変化率　など<br>嗜好性の評価：説明付きの顔の表情による 5 段階嗜好スケール（super good / good / maybe good or maybe bad / bad / super bad）を用いて、小児によるジャクスタピッドの嗜好性を評価（カプセルをそのまま飲み込むことができなかった場合、初めてカプセルを開けてアップルソースやつぶしたバナナなどの食品に振りかけてジャクスタピッドを服用したときに評価した。）、親／法定代理人によるジャクスタピッド及び栄養補助食品の投与の容易さを 3 段階スケール（pleasant / unpleasant / not sure）で評価<br>安全性評価項目：有害事象の発現、重症度及び治験薬との関連性　など |
| 解析計画 | 有効性の評価（サブグループ解析を含む）には、ジャクスタピッドを投与され、ベースライン及びベースライン後のLDL-C測定値を有する43例全例を含むFull analysis set（FAS）集団を用いた。<br>主要評価項目及び主な副次評価項目については、主要解析で LOCF 法を用いて欠測データを補完した。帰無仮説（ベースラインからの変化率がゼロに等しい）と対立仮説（ベースラインからの変化率がゼロに等しくない）の検定には、1 標本 t 検定を用いた。また、感度分析として Baseline Observation Carried Forward（BOCF）及び missing at random の仮定に基づいて欠測値を補完する Mixed Model Repeated Measures（MMRM）モデルを用いた解析を実施した。有効性の目的に対応し、全体の第 1 種過誤確率をコントロールするため、APH-19 試験の治験実施計画書及び統計解析計画書にあらかじめ規定した順序で、有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目を段階的に検定した。主要評価項目のサブグループ解析は、5～10 歳（20 例）及び 11～17 歳（23 例）を対象として年齢別に実施した。 |

結果

有効性：

24 週までの LDL-C の変化率（主要評価項目）

他の脂質低下療法及び低脂肪食と併用してジャクスタピッドを 24 週間投与したところ、ベースラインから 24 週/LOCF までの LDL-C 値の平均変化率は−53.9%であり、ベースラインに比べ有意に低下した。

24週/LOCFにおけるLDL-Cのベースラインからの変化量及び変化率（FAS）（主要評価項目、検証的解析結果）

| | 全体（n=43） | | | |
|---|---|---|---|---|
| | ベースラインの値（mg/dL） | ベースラインからの変化量（mg/dL） | ベースラインからの変化率（%） | p値※2 |
| ベースライン<br>n<br>平均（SD）<br>中央値<br>最小, 最大<br>四分位範囲 | 43<br>435.791（189.4620）<br>390.517<br>152.34, 902.44<br>279.548 ～ 571.855 | － | － | － |
| 24週時/LOCF<br>n<br>平均（SD）<br>中央値<br>最小, 最大<br>四分位範囲<br>［95%CI］※1 | 43<br>175.404（89.8979）<br>162.393<br>20.11, 392.45<br>114.062～236.243 | 43<br>−260.386（192.1284）<br>−200.285<br>−794.18, 5.80<br>−437.688～ −110.969 | 43<br>−53.910（25.8287）<br>−56.512<br>−95.61, 2.52<br>−75.052～ −37.117<br>［−61.8590, −45.9612］ | p＜0.0001 |

※1：平均変化率の95%信頼区間

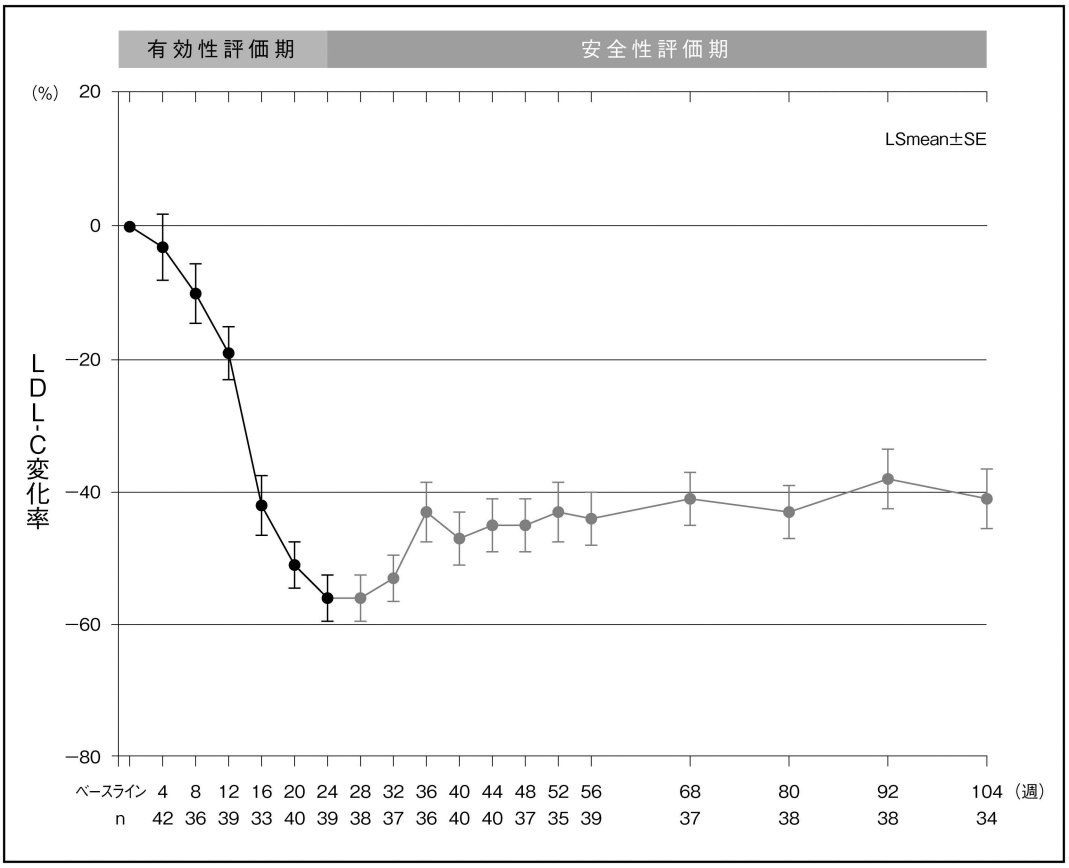
※2：1標本t検定

Nominal Study Visit 10 を用いて実施した感度分析の結果は、主要解析と同様であった（24 週の LDL-C のベースラインからの平均変化率：−55.3%［p＜0.0001］）。MMRM モデルを用いた感度分析の結果も、主要解析と同様であった（24 週の LDL-C のベースラインからの平均変化率：-55.9%［p＜0.0001］）。欠側値の補完に BOCF 及び Wilcoxon の符号順位検定（LOCF を含む）を用いた感度分析の結果も、主要解析と同様であり、いずれも p＜0.0001 であった。

LDL-C の経時的変化（副次評価項目）

LDL-C の平均値は、8 週より低下し、低下率の最大値は有効性評価期終了後の 24 週及び 28 週で認められた。LDL-C のベースラインからの変化率の幾何平均値を以下に示す。

ベースラインからの LDL-C 変化率の推移（有効性及び安全性評価期間）（FAS）



その他の脂質パラメータ（TC、apo B、TG、non-HDL-C、VLDL-C 及び Lp（a））の変化率（副次評価項目）

TC、apo B、TG、non-HDL-C 及び VLDL-C の 24 週/LOCF における平均変化率は、それぞれ−50.18%、−53.1%、−49.29%、−54.19%及び−49.68%とベースラインに比べ有意に低下し、Lp（a）の変化率は 0.88%（mg/dL で測定）、−26.76%（nmol/L で測定）であった。

**24 週/LOCF における脂質パラメータ及びベースラインからの平均変化率（FAS）**

| パラメータ（単位） | ベースライン | 24週/LOCF（n=43） | | |
|---|---|---|---|---|
| | 平均（SD） | 平均（SD） | 平均変化率（%）<br>（SD）<br>［95%CI※1］ | p値※2 |
| TC（mg/dL） | 485.53（188.18） | 216.87（94.15） | −50.18（24.54）<br>［−57.7281, −42.6237］ | p＜0.0001 |
| apo B（mg/dL） | 316.60（133.05） | 131.30（62.59） | −53.1（24.76）<br>［−60.7167, −45.4777］ | p＜0.0001 |
| TG（mg/dL） | 91.90（39.08） | 42.07（23.12） | −49.29（31.73）<br>［−59.0515, −39.5221］ | p＜0.0001 |
| non-HDL-C（mg/dL） | 454.13（191.87） | 183.63（92.06） | −54.19（25.03）<br>［−61.8872, −46.4837］ | p＜0.0001 |
| VLDL-C（mg/dL） | 18.33（8.00） | 8.34（4.72） | −49.68（31.61）<br>［−59.4066, −39.9487］ | p＜0.0001 |
| Lp(a)（mg/dL）※3 | n＝14<br>42.22（54.36） | n＝15<br>32.96（31.29） | n＝14<br>0.88（46.99）<br>［−26.2535, 28.0075］ | p＝0.0021※4 |
| Lp(a)（nmol/L）※3 | n＝27<br>132.15（107.26） | n＝28<br>82.49（75.51） | n＝27<br>−26.76（32.57）<br>［−39.6398, −13.8733］ | |

※1：平均変化率の 95%信頼区間

※2：1 標本 t 検定、名目上の p 値

※3：各検査機関で異なる測定法を用いてデータを入手した。質量単位からモル単位への変換には制限があるため、データは個別に分析し、その後、Fisher の p 値統合法を用いて単一の p 値を算出した。

※4：Fisher 統合 p 値（mg/dL 及び nmol/L で報告されたデータの個々の p 値は、それぞれ 0.9454 及び 0.0002 であった）。

年齢別の LDL-C の変化（サブグループ解析）

5～10 歳群（20 例）及び 11～17 歳群（23 例）の患者を対象に、サブグループ解析を行った。24 週における LDL-C 値のベースラインからの平均変化率は、5～10 歳群で−56.5%、11～17 歳群では−51.6%であった。

ベースライン及び24週/LOCFにおけるLDL-Cの年齢群別のサブグループ解析（FAS）

| | 5～10歳群（n=20） | | |
|---|---|---|---|
| | ベースラインの値（mg/dL） | ベースラインからの変化量（mg/dL） | ベースラインからの平均変化率（%） |
| ベースライン | | | |
| n | 20 | | |
| 平均（SD） | 538.507（199.9212） | — | — |
| 中央値 | 526.811 | | |
| 最小, 最大 | 268.34, 902.44 | | |
| 四分位範囲 | 363.451～726.902 | | |
| 24週時/LOCF | | | |
| n | 20 | 20 | 20 |
| 平均（SD） | 207.244（102.1702） | −331.262（214.1407） | −56.529（26.5401） |
| 中央値 | 215.171 | −358.038 | −58.609 |
| 最小, 最大 | 35.96, 392.45 | −794.18, −20.11 | −90.84, −7.49 |
| 四分位範囲 | 120.055～265.242 | −475.193～126.241 | −76.526～ −32.309 |
| ［95%CI］※1 | | | ［−68.2803, −44.7783］ |
| | 11～17歳群（23例） | | |
| ベースライン | | | |
| n | 23 | | |
| 平均（SD） | 346.472（126.8001） | — | — |
| 中央値 | 346.438 | | |
| 最小, 最大 | 152.34, 619.03 | | |
| 四分位範囲 | 245.523～457.794 | | |
| 24週時/LOCF | | | |
| n | 23 | 23 | 23 |
| 平均（SD） | 147.717（68.4853） | −198.755（149.4319） | −51.633（25.5658） |
| 中央値 | 150.407 | −138.421 | −45.280 |
| 最小, 最大 | 20.11, 253.26 | −464.75, 5.80 | −95.61, 2.52 |
| 四分位範囲 | 95.116～198.351 | −269.495～ −103.236 | −73.954～ −37.117 |
| ［95%CI］※1 | | | ［−62.5904, −40.6746］ |

※1：平均変化率の95%信頼区間

嗜好性

ベースライン時のデータが得られた40例のうち、カプセルを飲み込むことができなかった患者は3例（5歳～10歳）であった。これらの患者は、カプセルを開けてつぶしたバナナにジャクスタピッド内容物を振りかけて服用した。嗜好性は「good」と評価され、服用拒否や嘔吐はみられなかった。

両親／保護者の80%超（試験期間中の全評価時点において、服用方法によらず全被験者を対象に評価）が、子どもの治験薬の服用時の反応は良好であったと報告しており、拒否の問題は報告されず、子どもに栄養補助食品を与えることに問題はないと報告した。

安全性：

104 週間の試験期間において解析対象 43 例中 32 例（74.4%）に副作用が認められ、5 歳～10 歳は 13 例（65.0%）、11 歳～17 歳は 19 例（82.6%）であった。主な副作用は、下痢及び腹痛が各 17 例（39.5%）、ALT 増加及び AST 増加が各 13 例（30.2%）、及び嘔吐 7 例（16.3%）であった。

試験期間中に試験治療下で発現した死亡は認められなかったが、1 例が試験登録から 7 日後、ジャクスタピッド投与開始前の導入期中に心筋虚血により死亡した。試験を完了した 1 例がジャクスタピッドの最終投与から 103 日後に無脈性電気活動により死亡した。

因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象は 1 例に認められ、トランスアミナーゼ上昇であった。投与中止にいたった有害事象として 43 例中 2 例に下痢が認められた。

注）本剤の 2 歳以上 18 歳未満の患者において承認された用法及び用量（一部抜粋）は「通常、2 歳以上 18 歳未満の患者には、1 日 1 回夕食後 2 時間以上あけて、ロミタピドとして年齢に応じた用量を経口投与する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には、4 週間（2 歳以上 11 歳未満の初回増量は 8 週間）以上の間隔をあけて段階的に増量することができる。」である。

**2) 安全性試験**

該当資料なし

**(5) 患者・病態別試験**

該当資料なし

**(6) 治療的使用**

**1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容**

該当資料なし

**2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要**

使用成績調査（成人）の骨子

| 目的 | 使用実態下における長期投与時の安全性及び有効性の検討 |
|---|---|
| 調査方法 | 全例調査、中央登録方式 |
| 対象患者 | ホモ接合体家族性高コレステロール血症患者 |
| 観察期間 | 2～8年間 |
| 予定症例数 | 安全性解析対象症例として166例 |
| 主な調査項目 | 肝機能障害、胃腸障害、出血性事象等 |

**(7) その他**

該当資料なし

# Ⅵ．薬効薬理に関する項目

## １．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

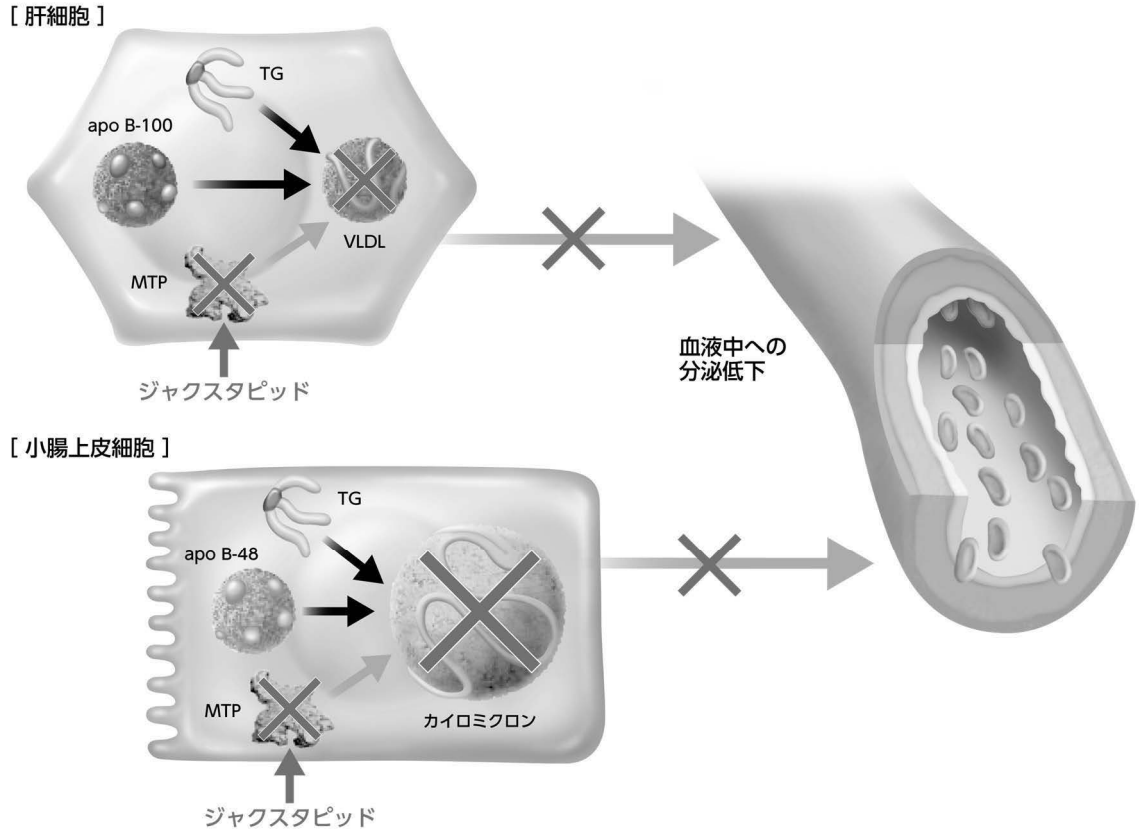
ミクロソームトリグリセリド転送タンパク質阻害剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

## ２．薬理作用

### (1) 作用部位・作用機序 [8)、9)]

ミクロソームトリグリセリド転送タンパク質（MTP）は、肝細胞及び小腸上皮細胞に多く発現し、トリグリセリド（TG）をアポ蛋白 B（apo B）へ転送することにより、肝臓では VLDL、小腸ではカイロミクロンの形成に関与する。形成された VLDL は、リポ蛋白リパーゼによって TG が分解され IDL となり、IDL は肝性トリグリセリドリパーゼによって分解され LDL となる。ロミタピドは、小胞体内腔に存在するミクロソームトリグリセリド転送タンパク質（MTP）に直接結合して脂質転送を阻害することにより、肝細胞及び小腸細胞内においてトリグリセリドとアポ B を含むリポタンパク質の転送を阻害する。その結果、肝細胞の VLDL や小腸細胞のカイロミクロンの形成が阻害されることにより、VLDL の肝臓からの分泌が低下し、血漿中 LDL-C 濃度を低下させる。



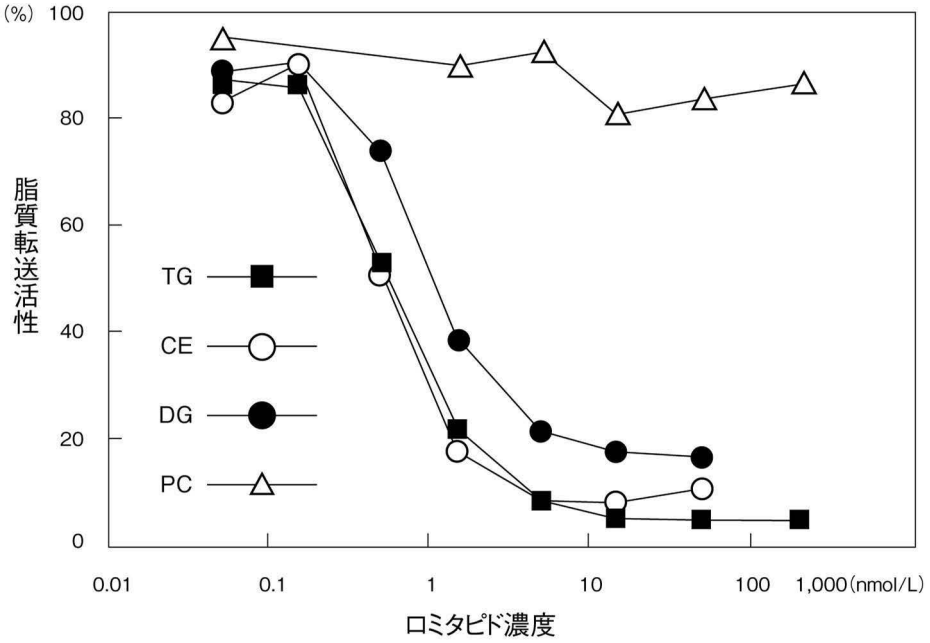
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 脂質転送阻害作用（*in vitro*）[10]

0.25mol%の［$^{14}$C］TG、［$^{14}$C］コレステロールエステル（CE）、［$^{14}$C］ジグリセリド（DG）又は［$^{14}$C］ホスファチジルコリン（PC）で調製したドナー側の単層リポソームを用いて、各濃度のロミタピド存在下での MTP の脂質転送活性を測定した。

その結果、ロミタピドは濃度依存的に TG、CE 及び DG の転送を阻害し、50%阻害濃度（$IC_{50}$）はそれぞれ 0.5、0.55 及び 1.2nmol/L であった。一方、PC に対する最大阻害率は 18%であった。

脂質転送阻害作用（*in vitro*）



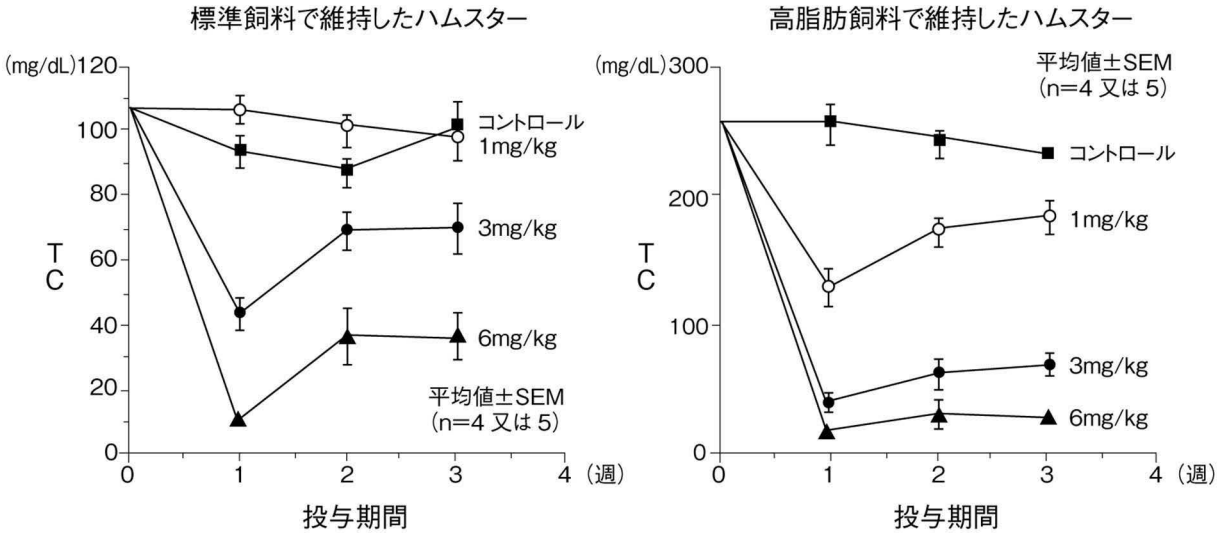

2) ラット、ハムスター及びヒト MTP に対する阻害作用（*in vitro*）[11]

ラット、ハムスター及びヒト由来の肝臓 MTP にするロミタピドの阻害作用を検討した。その結果、$IC_{50}$ 値はそれぞれ 0.005、0.007 及び 0.005 μmol/L であった。

3）ハムスター高コレステロール血症モデルにおけるコレステロール低下作用[12)]

標準飼料及び高脂肪飼料を与えたゴールデンシリアンハムスター（1 群 n＝4 又は 5）にロミタピド 1mg、3mg 及び 6mg/kg を最長 3 週間連日経口投与し、1、2 及び 3 週間投与後 18 時間絶食して血漿を採取して脂質を測定した。その結果、TC 及び VLDL＋LDL-C は、いずれの飼料で維持したハムスターにおいても用量依存的に低下した。脂質パラメータに対する $ED_{50}$ 値は、14 及び 21 日間投与後と比較して 7 日間投与後の方が低くなったが、コレステロール低下作用は、3 週間の投与の間維持された。また、高脂肪飼料群における 7 日間投与後の TC 低下の $ED_{50}$（1mg/kg）は、標準飼料群における $ED_{50}$（2.3mg/kg）よりも低く、この差は 14 日間投与後（標準飼料群：4.4mg/kg、高脂肪飼料群：1.8mg/kg）及び 21 日間投与後（標準飼料群：4.7mg/kg、高脂肪飼料群：2.3mg/kg）においても維持された。

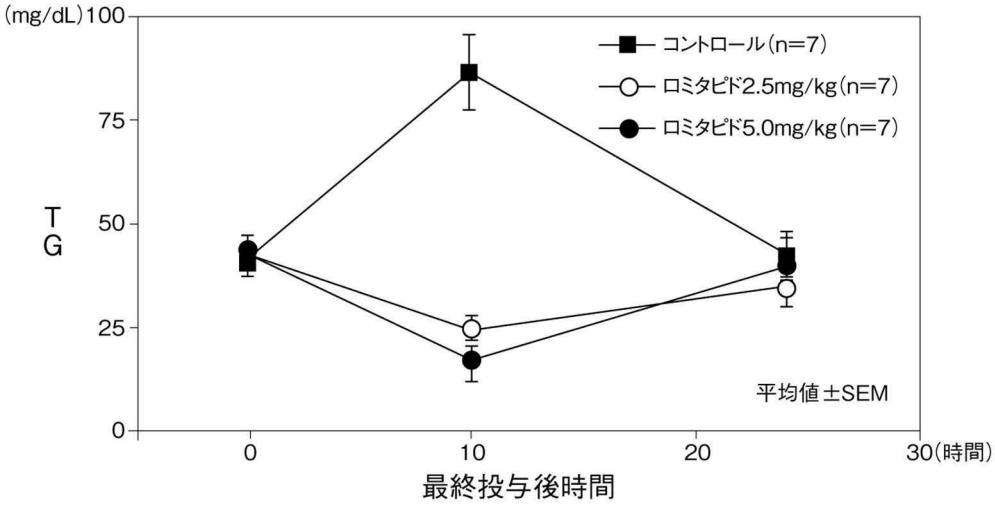
標準飼料及び高脂質飼料で維持したハムスターにおけるコレステロール低下作用



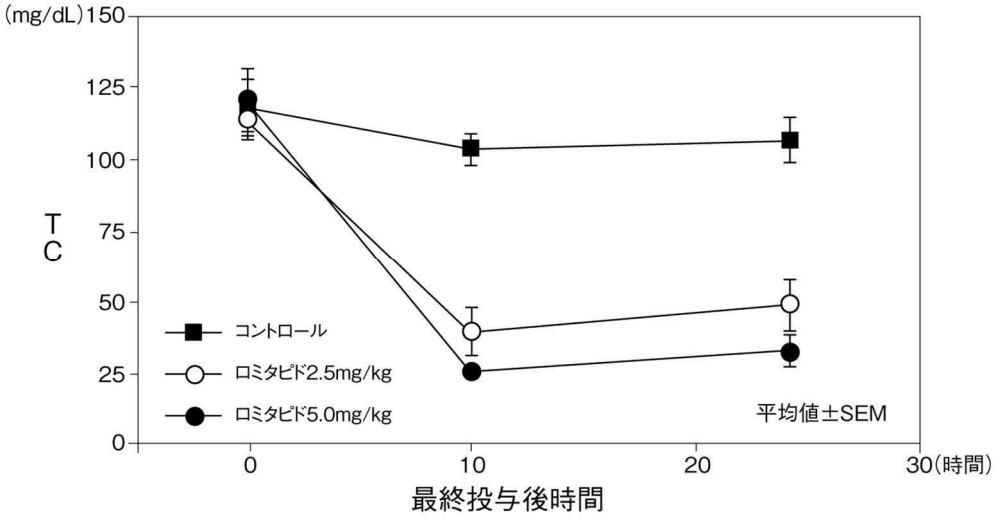
4）カニクイザルにおける脂質低下作用[13)]

カニクイザル（n＝7）にロミタピドを50%エタノール／水を用いて0、2.5又は5.0mg/kgを1日1回、7日間経口投与し、最終投与後10及び24時間後に血漿を採取してTC、VLDL＋LDLC、HDL-C、ALT値及びAST値を測定した。2.5及び5.0mg/kgでTGをそれぞれ約153%及び171%有意に低下させた（対照群及び薬物投与群の投与前値からの正味の変化率の和として算出）。また、血漿中TC、VLDL＋LDL-C及びHDL-Cも用量依存的に有意に低下した（対照値と比較して2.5mg/kgで約55%、57%及び54%、5.0mg/kgでは約67%、66%及び70%）。血漿中ALT及びASTの有意で用量依存的な上昇も認められたが、対照群の2倍未満の上昇であった（絶対値に基づく）。血漿クレアチンキナーゼ及び体重に有意な変化はみられなかった。

7日間投与後10及び24時間における血漿中TGの変化




7日間投与後10及び24時間における血漿中TCの変化




(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

# Ⅶ. 薬物動態に関する項目

## １．血中濃度の推移

### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

1）健康成人

①LDL-C 高値の日本人健康成人男性にロミタピドメシル酸塩を 10、20 及び 40mg の用量で空腹時に単回経口投与、又は反復経口投与（1 日 1 回 7 日間）したときの薬物動態パラメータを以下に示す[2)]。

日本人健康成人における単回投与時のロミタピドメシル酸塩の薬物動態パラメータ

| 薬物動態パラメータ | 10mg（10例） | 20mg（6例） | 40mg（6例） |
|---|---|---|---|
| $C_{max}$（ng/mL） | 0.570（0.285） | 1.70（0.49） | 3.93（0.75） |
| $T_{max}$[a]（hr） | 4.00（2.00, 6.00） | 9.00（4.00, 12.0） | 4.00（2.0, 6.0） |
| $AUC_{0\text{-}t}$（ng·hr/mL） | 29.1（13.0） | 63.0（16.0） | 152（48.3） |
| $AUC_{0\text{-}\infty}$（ng·hr/mL） | 37.3（16.7）[b] | 68.6（17.4） | 168（58.9） |
| $t_{1/2}$（hr） | 79.5（5.55）[b] | 50.5（2.59） | 58.8（13.3） |

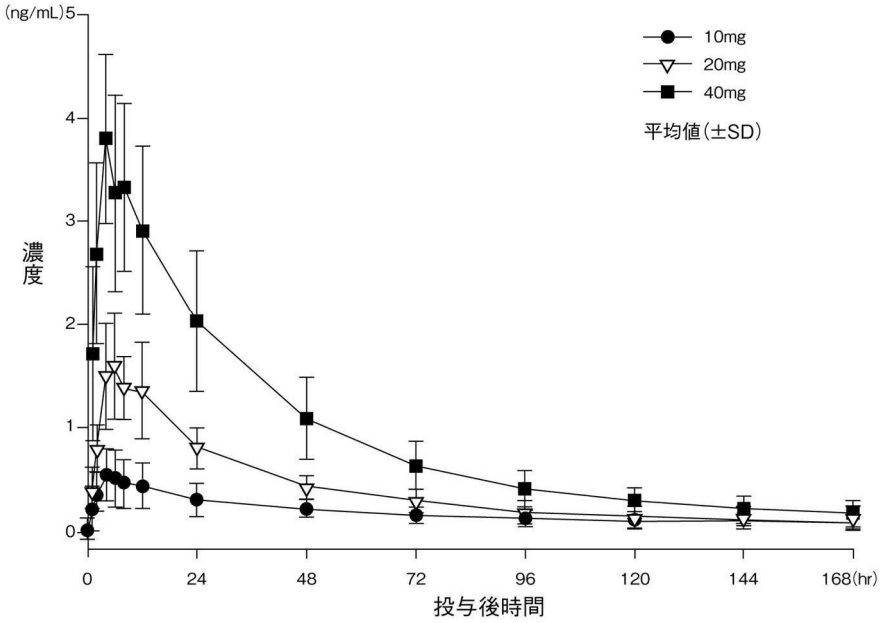
平均値±標準偏差、a: 中央値（範囲）、b：7 例

日本人健康成人における反復投与時のロミタピドメシル酸塩の薬物動態パラメータ

| 薬物動態パラメータ | 10mg（10例） | 20mg（6例） | 40mg（6例） |
|---|---|---|---|
| $C_{max}$（ng/mL） | 2.46（0.88） | 5.96（2.79） | 19.7（6.2） |
| $T_{max}$[a]（hr） | 4.0（1.0, 4.0） | 4.0（1.0, 8.0） | 4.0（4.0, 4.0） |
| $AUC_{0\text{-}t}$（ng·hr/mL） | 38.1（14.1） | 91.3（29.5） | 263（64） |
| $t_{1/2}$（hr） | 62.6（10.1） | 56.1（9.9） | 49.7（11.3） |

平均値±標準偏差、a: 中央値（範囲）

LDL-C 高値の日本人成人における単回漸増投与時の血漿中濃度（平均（標準偏差））



②日本人健康成人（6 例）にロミタピドメシル酸塩を 60mg 注) の用量で単回経口投与したところ、$T_{max}$ は約 6（4～6）時間であった。

注）本剤の 18 歳以上の患者において承認された用法及び用量は「【ジャクスタピッドカプセル 5mg、同カプセル 10mg、同カプセル 20mg】〈18 歳以上の患者〉通常、18 歳以上の患者には、1 日 1 回夕食後 2 時間以上あけて、ロミタピドとして 5mg の経口投与から開始する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には 2 週間以上の間隔をあけて 10mg に増量する。さらに増量が必要な場合には、4 週間以上の間隔で忍容性を確認しながら段階的に 20mg、40mg に増量することができる。」である。

**2）ホモ接合体家族性高コレステロール血症患者**

日本人ホモ接合体家族性高コレステロール血症患者に、本剤を 1 日 1 回経口投与（ロミタピドとして 5mg を開始用量とし、各被験者の最大耐量に達するまで漸増）したとき、血漿中のロミタピドのトラフ濃度を以下に示す。

**本剤を反復漸増投与したときのロミタピドのトラフ濃度**

| | 5mg | 10mg | 20mg | 40mg |
|---|---|---|---|---|
| 例数 | 9 | 8 | 7 | 1 |
| 測定サンプル数 | 21 | 19 | 35 | 7 |
| トラフ濃度（ng/mL） | 1.00±0.35 | 1.78±0.70 | 3.61±1.36 | 13.39±4.15 |

**3）服薬補助食品の影響**

外国人健康成人 32 例を対象に、本剤 20 mg を単回経口投与したときに各服薬補助食品（アップルソース及びすりつぶしたバナナ）が本剤の PK に及ぼす影響を検討する目的で、3 群 3 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：14 日以上）。

治験薬は、服薬補助食品未使用時は本剤 20mg をカプセルのまま経口投与され、服薬補助食品使用時は本剤 20mg カプセルから内容物を取り出し服薬補助食品に添加して経口投与することとされた。

本剤 20mg を投与したときの、服薬補助食品未使用時に対する服薬補助食品使用時のロミタピドの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比［90%CI］は、アップルソースで 0.870［0.771, 0.982］及び 0.898［0.839, 0.962］、すりつぶしたバナナで 0.936［0.830, 1.056］及び 0.941［0.879, 1.008］であった。

**(3) 中毒域**

該当資料なし

**(4) 食事・併用薬の影響 [14)]**

1）食事の影響

健康成人 24 例（男性 16 例、女性 8 例）を対象に、ロミタピドメシル酸塩を 50mg 注) の用量で単回経口投与した。絶食時と比較して、低脂肪（脂肪 9g）の朝食及び高脂肪（脂肪 27g）の朝食を摂取したときの血漿中ロミタピドメシル酸塩の $AUC_{0-t}$ の平均値は、それぞれ 27.5%及び 57.6%上昇した。同様に、$C_{max}$ の平均値はそれぞれ 69.6%及び 77.3%上昇した。また、いずれの群でも、$T_{max}$ の中央値は 6 時間であり、食事がロミタピドメシル酸塩の吸収速度に影響しないことが示唆された。（外国人データ）

注）本剤の 18 歳以上の患者において承認された用法及び用量は「【ジャクスタピッドカプセル 5mg、同カプセル 10mg、同カプセル 20mg】〈18 歳以上の患者〉通常、18 歳以上の患者には、1 日 1 回夕食後 2 時間以上あけて、ロミタピドとして 5mg の経口投与から開始する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には 2 週間以上の間隔をあけて 10mg に増量する。さらに増量が必要な場合には、4 週間以上の間隔で忍容性を確認しながら段階的に 20mg、40mg に増量することができる。」である。

2）併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

## ２．薬物速度論的パラメータ [15)]

### (1) 解析方法

ノンコンパートメント法

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

600mL/min（平均値）（外国人データ）

### (5) 分布容積

定常状態における本剤の分布容積の平均値は 985～1292L であった。（外国人データ）

### (6) その他

該当資料なし

## ３．母集団（ポピュレーション）解析 [16)]

### (1) 解析方法

AEGR-733-023 試験における LDL-C 高値の成人 56 例（日本人 28 例、白人 28 例）から得られた 2528 時点のロミタピドの血漿中濃度データを用いて、PPK 解析が実施された。ロミタピドの薬物動態は、2-コンパートメントモデルで記述された。

### (2) パラメータ変動要因

ロミタピドの薬物動態パラメータ（CL/F、$V_1$/F、ka、Q/F 及び $V_2$/F）の共変量の候補は、人種、身長、体重及び BMI とされたが、いずれの共変量も薬物動態パラメータに対して有意な影響を及ぼさなかった。

## ４．吸収 [15)]

絶対的バイオアベイラビリティ：約 7%（平均値）（外国人データ）

## ５．分布

### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率[17)]

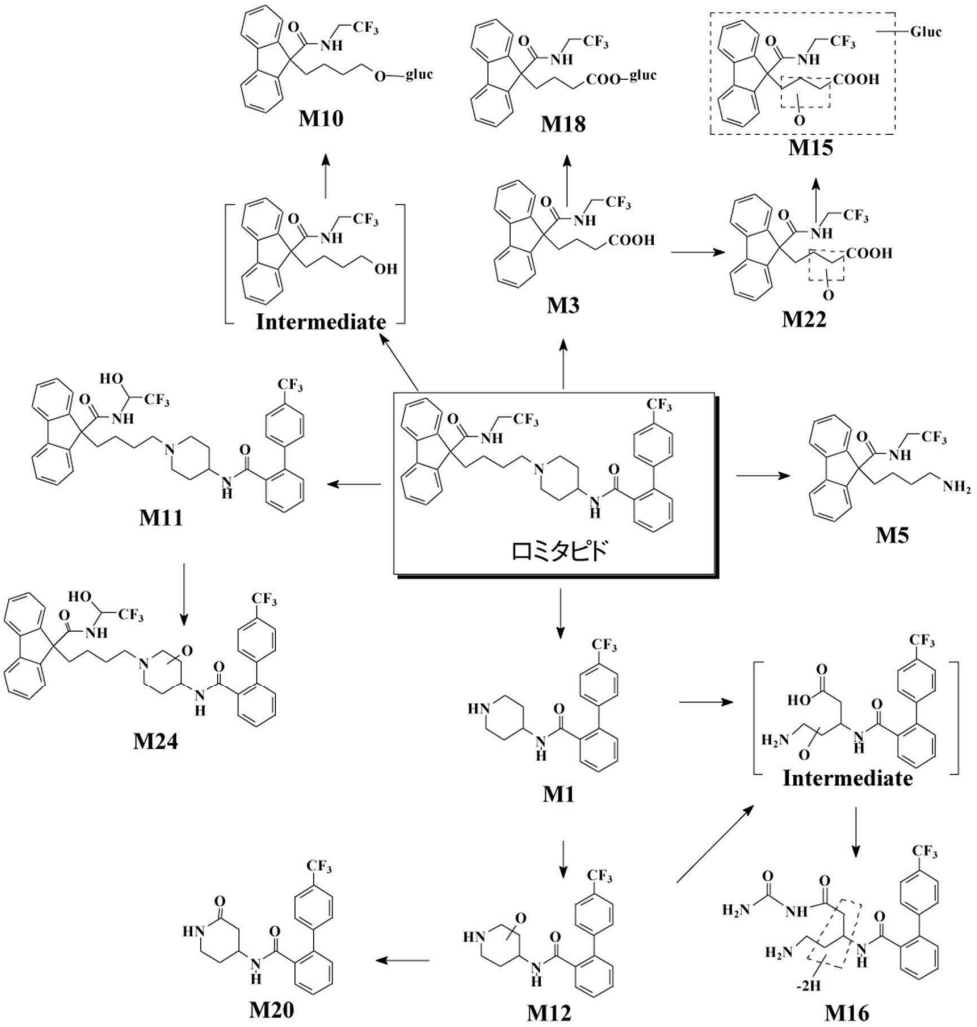
99.8%

## ６．代謝[18)-20)]

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：小腸又は肝臓

代謝経路：ヒトにおけるロミタピドメシル酸塩の推定代謝経路を下記に示す。




ヒトにおけるロミタピドメシル酸塩の推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率

ロミタピドメシル酸塩は、主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

ロミタピドメシル酸塩は初回通過効果を受け、CYP3A4 によって薬理活性がない 2 種類の主代謝物（M1（ピペリジニル N-脱プロピル化体）及び M3（酸化的脱ピペリジニル体））に変換される。血漿中のその他の代謝物の大部分は M1 又は M3 のいずれかが、さらに代謝された代謝産物であった。

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

M1 は CYP1A2 の時間依存的阻害作用を有し、M3 は CYP2C8 の時間依存的阻害作用を有することが示された。（*in vitro*）

## 7．排泄 [18)]

### （1）排泄部位及び経路

主に胆汁排泄により糞中から排泄される。

### （2）排泄率（外国人データ）

健康成人に［$^{14}$C］-ロミタピドメシル酸塩 50mg [注)] を単回経口投与したところ（総放射能の回収率の平均値：93.0%）、糞便中及び尿中への排泄率の平均はそれぞれ 59.5%及び 33.4%であった。また、健康成人に $^{14}$C-ロミタピドメシル酸塩 50mg [注)] を単回経口投与した別のマスバランス試験では、糞便中及び尿中への排泄率の平均はそれぞれ 52.9%及び 35.1%であった。尿検体中の主要代謝物は M1 であった。

注）本剤の 18 歳以上の患者において承認された用法及び用量は「【ジャクスタピッドカプセル 5mg、同カプセル 10mg、同カプセル 20mg】〈18 歳以上の患者〉通常、18 歳以上の患者には、1 日 1 回夕食後 2 時間以上あけて、ロミタピドとして 5mg の経口投与から開始する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には 2 週間以上の間隔をあけて 10mg に増量する。さらに増量が必要な場合には、4 週間以上の間隔で忍容性を確認しながら段階的に 20mg、40mg に増量することができる。」である。

## 8．トランスポーターに関する情報

本剤は P-糖タンパク質阻害作用を有することが示された [21)]。（*in vitro*）

ロミタピド（6μg/mL）は、Caco-2 細胞に発現した P-gp を介したジゴキシンの排出を濃度依存的に阻害した（排出比及び基底膜側から頂端膜側へのみかけの透過係数の両方を測定）。ジゴキシンの排出比（補正後）から算出した $IC_{50}$ は 0.49 μg/mL（0.62μmol/L）であった。

6μg/mL のロミタピドは、BCRP を介したクラドリビンの輸送を阻害しなかった。40ng/mL（ロミタピドを 60mg [注)] の用量で投与したときの、定常状態における $C_{max}$ の推定値の約 10 倍）のロミタピドは、肝トランスポーター（OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1）及び腎トランスポーター（OAT1、OAT3 及び OCT2）の取り込み機能を阻害しなかった。

注）本剤の承認された用法及び用量（一部抜粋）は「【ジャクスタピッドカプセル 5mg、同カプセル 10mg、同カプセル 20mg】〈18 歳以上の患者〉通常 18 歳以上の患者には、1 日 1 回夕食後 2 時間以上あけて、ロミタピドとして 5mg の経口投与から開始する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には 2 週間以上の間隔をあけて 10mg に増量する。さらに増量が必要な場合には、4 週間以上の間隔で忍容性を確認しながら段階的に 20mg、40mg に増量することができる。【製剤共通】〈2 歳以上 18 歳未満の患者〉通常、2 歳以上 18 歳未満の患者には、1 日 1 回夕食後 2 時間以上あけて、ロミタピドとして年齢に応じた用量を経口投与する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には、4 週間（2 歳以上 11 歳未満の初回増量は 8 週間）以上の間隔をあけて段階的に増量することができる。」である。

## 9．透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

### (1) 腎機能障害患者（外国人データ）[22)]

重度の慢性腎機能障害患者（血液透析を受けている末期の腎不全）にロミタピドメシル酸塩を 60mg [注)] の用量で単回経口投与したところ、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{inf}$ 及び $C_{max}$ の最小二乗幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 1.343（0.955～1.888）、1.393（0.882～2.201）及び 1.505（0.838～2.703）であった。重度の慢性腎機能障害患者血漿中ロミタピドの曝露量は、健康成人と比較して、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{inf}$ 及び $C_{max}$ がそれぞれ 34%、40%及び 50%高値を示した。ロミタピドメシル酸塩の $t_{1/2}$ の平均値は、重度の慢性腎機能障害患者では 47.8 時間、健康成人では 46.6 時間で同程度であった。

注）本剤の承認された用法及び用量（一部抜粋）は「【ジャクスタピッドカプセル 5mg、同カプセル 10mg、同カプセル 20mg】〈18 歳以上の患者〉通常、18 歳以上の患者には、1 日 1 回夕食後 2 時間以上あけて、ロミタピドとして 5mg の経口投与から開始する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には 2 週間以上の間隔をあけて 10mg に増量する。さらに増量が必要な場合には、4 週間以上の間隔で忍容性を確認しながら段階的に 20mg、40mg に増量することができる。【製剤共通】〈2 歳以上 18 歳未満の患者〉通常、2 歳以上 18 歳未満の患者には、1 日 1 回夕食後 2 時間以上あけて、ロミタピドとして年齢に応じた用量を経口投与する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には、4 週間（2 歳以上 11 歳未満の初回増量は 8 週間）以上の間隔をあけて段階的に増量することができる。」である。

### (2) 肝機能障害患者（外国人データ）[23)]

軽度（Child-Pugh 5～6）又は中等度（Child-Pugh 7～9）肝機能障害患者及び健康成人に、ロミタピドメシル酸塩 60mg [注)] の用量で単回経口投与したときの $t_{max}$ は 4.00～7.00 時間であった。

軽度肝機能障害患者の血漿中ロミタピドメシル酸塩の曝露量（$C_{max}$、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{inf}$）の平均値は、健康成人と比較してそれぞれ 4%、42%及び 47%高かった。また、中等度肝機能障害患者では、健康成人と比較してそれぞれ 361%、245%及び 164%高かった。

**軽度又は中等度慢性肝機能障害患者及びそれに対応する健康成人における薬物動態パラメータ**

| パラメータ | 軽度<br>肝機能障害患者<br>（n＝8） | 軽度肝機能障害に<br>対応する健康成人<br>（n＝8） | 中等度<br>肝機能障害患者<br>（n＝8） | 中等度肝機能障害に<br>対応する健康成人<br>（n＝8） |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$（ng/mL） | 1.50（46.8） | 1.45（85.7） | 4.83（89.2） | 1.05（83.7） |
| $T_{max}$[a]（hr） | 4.00（2.00-24.0） | 4.00（1.00-8.00） | 4.00（2.00-48.0） | 7.00（4.00-12.0） |
| $AUC_{0\text{-}t}$（ng･hr/mL） | 95.4（45.7） | 67.2（50.6） | 279（111.3） | 80.9（42.3） |
| $AUC_{0\text{-}inf}$（ng･hr/mL） | 109（49.0） | 74.3（47.3） | 245[b]（54.3） | 92.9（38.7） |
| $t_{1/2}$[c]（hr） | 80.1（26.1） | 68.0（29.2） | 76.5[b]（18.3） | 74.6（23.5） |
| CL/F（L/hr） | 548（49.0） | 807（47.3） | 245[b]（54.3） | 646（38.7） |

幾何平均値（CV%）
a：中央値（範囲）
b：7 例のデータを用いた
c：算術平均値（CV%）を示した

注）本剤の 18 歳以上の患者において承認された用法及び用量は「【ジャクスタピッドカプセル 5mg、同カプセル 10mg、同カプセル 20mg】〈18 歳以上の患者〉通常、18 歳以上の患者には、1 日 1 回夕食後 2 時間以上あけて、ロミタピドとして 5mg の経口投与から開始する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には 2 週間以上の間隔をあけて 10mg に増量する。さらに増量が必要な場合には、4 週間以上の間隔で忍容性を確認しながら段階的に 20mg、40mg に増量することができる。」である。

## 11. その他

該当資料なし

# Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

## １．警告内容とその理由

1. 警告

本剤投与により、肝機能障害が発現するため、肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても投与開始から 1 年間は、増量前もしくは月 1 回のいずれか早い時期に肝機能検査（少なくとも AST と ALT）を実施すること。2 年目以降は少なくとも 3 ヵ月に 1 回かつ増量前には必ず検査を実施すること。肝機能検査値の異常が認められた場合にはその程度及び臨床症状に応じて、減量又は投与中止等適切な処置をとること。[7.1、7.2、8.1、8.4、11.1.1 参照]

（解説）

HoFH 患者を対象とした国内外臨床試験において AST 及び ALT の上昇を含む肝機能障害が高頻度に認められたが、肝機能のモニタリングを実施し、肝機能検査値が高値の場合には必要な対応をとるように規定したところ臨床上大きな問題になる肝機能障害は認められていないことから、本剤の肝機能障害のモニタリングの必要があるため。

## ２．禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.4、9.5 参照］

2.2 中等度又は重度の肝機能障害のある患者及び血清中トランスアミナーゼ高値が持続している患者［9.3.1、16.6.1 参照］

2.3 中程度又は強い CYP3A 阻害作用を有する薬剤を投与中の患者［10.1 参照］

2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

2.1 動物実験においてラット及びフェレットで胚・胎児毒性が認められた。妊婦を対象とした本剤の臨床試験を実施していないため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては、本剤を投与するべきではない。

2.2 重度肝機能障害患者に対する薬物動態は検討されていないが、中等度の肝機能障害被験者では、対照被験者に比べて本剤の曝露量が増加していた。本剤は用量相関性の肝細胞障害を引き起こす可能性があり、肝アミノトランスフェラーゼ値の上昇が認められることから、肝機能障害の既往歴を有する被験者では肝機能のさらなる低下が生じるリスクが高いことから、中等度及び重度の肝機能障害のある患者及び血清中トランスアミナーゼ高値が持続している患者への本剤の使用は禁忌であるため。

2.3 臨床薬物相互作用試験において CYP3A 阻害作用を有する薬剤との相互作用が認められているため。

2.4 過敏症に対する一般的な注意事項であるため。本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により過敏症が発現する可能性が高いと考えられる。本剤の投与に際しては、問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

## ３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．２．効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

## ４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．４．用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

## ５．重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても投与開始から 1 年間は、増量前もしくは月 1 回のいずれか早い時期に肝機能検査（少なくとも AST と ALT）を実施すること。2 年目以降は少なくとも 3 ヵ月に 1 回かつ増量前には必ず検査を実施すること。投与中に肝機能検査値の異常が認められた場合にはその程度及び臨床症状に応じて、減量又は投与中止等適切な処置をとること。［1.、7.1、7.2、8.4、11.1.1 参照］

8.2 本剤投与により肝脂肪の増加が認められ、脂肪性肝炎や肝臓の線維化に至るおそれがあることから、投与中は定期的に超音波検査や血液検査等を行うこと。［11.1.1 参照］

8.3 飲酒によって肝脂肪が増加し、肝機能障害を誘発又は悪化させるおそれがあるため、飲酒を控えるよう指導すること。

8.4 肝機能障害を生じるおそれのある他の薬剤と本剤を併用する場合には慎重に行い、肝機能検査をより頻回に実施することが望ましい。［1.、7.1、8.1 参照］

8.5 本剤投与による胃腸障害を低減するため、本剤服用中は低脂肪食（脂肪由来のカロリーが摂取カロリーの 20％未満）を摂取するよう指導すること。［7.3、11.1.2 参照］

8.6 本剤投与によって小腸における脂溶性栄養素の吸収が低下するおそれがあるため、本剤服用中は、食事に加えてビタミン E、リノール酸、αリノレン酸（ALA）、エイコサペンタエン酸（EPA）及びドコサヘキサエン酸（DHA）を毎日摂取するよう指導すること。［9.1.1 参照］

8.7 本剤投与によりビタミン K の吸収が低下し、出血が発現するおそれがあるため、本剤投与時には、定期的に PT-INR を測定し、出血の発現に注意すること。［9.1.2、10.2 参照］

（解説）

8.1 本剤投与により、トランスアミナーゼ値の上昇が認められることがあるため、投与前、本剤投与中、増量前等には定期的に肝機能検査を実施する必要があるため。

8.2 本剤の投与により肝脂肪の蓄積が認められることから、その薬理学的作用により考えられる。長期間の肝脂肪の蓄積による影響は不明であるが、脂肪性肝炎及び肝線維症が発現する可能性は否定できない。臨床試験では、肝臓中の脂肪量は、海外第Ⅲ相試験でベースライン時 1％以下が 78 週時 8％に増加し、国内第Ⅲ相試験においてもベースライン時 3％が 56 週時 13％に増加した。臨床試験では、肝線維症の症例は報告されていないが、海外市販後の報告において、肝線維症の副作用の報告が 1 例あり、この患者には脂肪肝の既往があり、脂肪肝が進行して 12 年後に脂肪性肝炎及び肝線維症を発症したと考えられた。よって、脂肪肝、脂肪性肝炎及び肝線維症発現のリスクがあることから、定期的に肝臓における脂肪量や肝臓の線維化の徴候がないか調べる検査（超音波検査、肝臓線維化マーカー等）を行うことが必要であるため。

8.3 アルコールは、肝損傷を誘発又は悪化させ、肝脂肪量を悪化させる恐れがあるため。

8.4 肝毒性を有する他の薬剤との併用による影響は不明であることから、肝機能検査をより頻回に実施し、肝機能の状態を観察する必要があるため。

8.5 本剤により、小腸の MTP が阻害されることで、カイロミクロン形成不全となり、カイロミクロンによる TG の輸送が障害されるため、小腸における脂肪吸収不良を起こす。その結果、小腸の粘膜内に TG が蓄積し、さらにこれらの細胞が剥離して小腸の内腔に入り、小腸内の消化酵素によって TG の含まれる細胞から遊離 TG が放出され、これらの過剰な TG が下痢及び悪心の原因になると考えられ食事の脂肪含有量の管理が必要であるため。

8.6 本剤を投与した際に、MTP 活性の阻害により、小腸での脂溶性ビタミンや脂肪の吸収が阻害されると考えられる。よって、ビタミン E 及び脂肪酸を含む栄養補助食品の摂取が必要であるため。各成分の摂取量はビタミン E（9 歳未満：200IU、9 歳以上：400IU）、リノール酸 200mg、αリノレン酸（ALA）210mg、エイコサペンタエン酸（EPA）110mg 及びドコサヘキサエン酸（DHA）80mg とした。なお、国内第Ⅲ相試験で栄養補助食品を摂取した場合、ビタミン E、リノール酸、αリノレン酸（ALA）、エイコサペンタエン酸（EPA）及びドコサヘキサエン酸（DHA）の血清中濃度は基準値範囲内であった。

8.7 HoFH を対象とした国内外臨床試験では、ビタミン K の血中濃度が維持されていたものの、出血に関連する有害事象が複数例で認められ、海外の臨床試験においては、ビタミン K 減少によるものと考えられる重篤な有害事象（硬膜下血腫・INR 増加）が認められた。本剤投与時には、出血に関連する有害事象の発現に注意し、PT-INR を定期的に検査するよう注意喚起するとともに、特に出血傾向及びその素因のある患者並びに抗凝固薬を併用している患者等では慎重に投与するよう注意喚起する必要があるため。

## ６．特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

**9.1 合併症・既往歴等のある患者**

**9.1.1 吸収不良をきたしやすい慢性の腸又は膵疾患を有する患者**

脂溶性栄養素欠乏のリスクが高まるおそれがある。［8.6 参照］

**9.1.2 出血傾向及びその素因のある患者**

出血の危険性が増大するおそれがある。［8.7、10.2 参照］

（解説）

9.1.1 本剤の作用機序により、脂溶性栄養素の吸収が低下する可能性が考えられる。よって、吸収不良をきたしやすい慢性の腸又は膵疾患を有する患者では、脂溶性栄養素の欠乏のリスクが高まるおそれがあるため。

9.1.2 HoFH を対象とした国内外臨床試験において、ビタミン K の血中濃度が維持されていたものの、出血に関連する有害事象が複数例で認められたことから、本剤の投与により出血に関連する有害事象の発現に注意する必要がある。よって、出血傾向及びその素因のある患者並びに抗凝固薬を併用している患者等では慎重に投与する必要があるため。

### (2) 腎機能障害患者

**9.2 腎機能障害患者**

本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。［7.5、16.6.2 参照］

（解説）

臨床試験において、血液透析を受けている末期腎不全患者（重度の腎機能障害患者）では、健康成人と比較して曝露量が約 1.4 倍高かったことから、腎機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため。

### (3) 肝機能障害患者

**9.3 肝機能障害患者**

**9.3.1 中等度又は重度の肝機能障害のある患者及び血清中トランスアミナーゼ高値が持続している患者**

投与しないこと。肝機能障害を増悪させるおそれがある。また、本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。［2.2、16.6.1 参照］

**9.3.2 軽度の肝機能障害のある患者**

肝機能障害を増悪させるおそれがある。また、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。［7.4、16.6.1 参照］

（解説）

9.3.1「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照

9.3.2 臨床試験において、軽度の肝機能障害のある患者では、健康成人と比較して曝露量が約 1.5 倍高かったことから、軽度の肝機能障害のある患者では、肝機能障害を増悪させるおそれがあり、また、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

本剤の投与に際しては、妊娠する可能性のある女性に対して以下について説明及び指導し、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に妊娠検査を行い、妊娠していないことを確認すること。[2.1、9.5 参照]

・妊娠中に本剤を服用した場合に胎児に影響を及ぼすおそれがあること。
・避妊薬単独での避妊を避けること。なお、本剤を服用中に嘔吐や下痢が発現した場合に経口避妊薬からのホルモン吸収が不完全になるおそれがあること。
・妊娠した場合もしくは疑いがある場合には直ちに医師に連絡すること。

（解説）

動物実験においてラット及びフェレットで胚・胎児毒性が認められた。また、本剤を服用中に嘔吐や下痢が発現した場合に経口避妊薬からのホルモン吸収が不完全になるおそれがあることから、他の避妊方法を併用する必要があるため。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット、フェレット）で催奇形性（臍ヘルニア、内臓奇形、四肢奇形、骨格異常等）が認められており、このときのラットの曝露量は臨床曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$ 換算）と同等以下であった[24, 25]。[2.1、9.4 参照]

（解説）

本剤の動物試験において、ラット、フェレットで催奇形性（臍ヘルニア、内臓奇形、四肢奇形、骨格異常等）が認められており、このときのラットの曝露量は臨床曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$換算）と同等以下であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと[24)、25)]。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母乳中への移行は不明である。

（解説）

乳汁に本剤が移行するかどうかは不明である。母親にとっての本剤の重要性を考慮し、本剤を投与する場合、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児、5 歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 幼若ラットを用いた反復毒性試験において、性成熟遅延（包皮分離や膣開口の遅延）及び運動機能低下（後肢握力低下）が認められている[26)]。

（解説）

9.7.1 5 歳以上 18 歳未満の患者を対象とした臨床試験を実施したが、低出生体重児、新生児、乳児、5 歳未満の幼児を対象とした臨床試験を実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者
一般に、生理機能が低下していることが多い。

（解説）

一般的な注意事項として、高齢者で認められる生理機能の低下を考慮して設定した。一般に高齢者では生理機能が低下していることから、医薬品の副作用が発現しやすくなる。高齢者への投与に際しては、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

## 7．相互作用

10. 相互作用
本剤は、主に肝代謝酵素 CYP3A で代謝される。本剤は CYP3A、CYP2C9、P-糖タンパク質（*in vitro*）阻害作用を有する。［16.4、16.7.1、16.7.2 参照］

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 強い CYP3A 阻害剤<br>クラリスロマイシン（クラリス）<br>インジナビル（クリキシバン）<br>イトラコナゾール（イトリゾール）<br>ネルフィナビル（ビラセプト）<br>サキナビル（インビラーゼ）<br>テラプレビル（テラビック）<br>ボリコナゾール（ブイフェンド）<br>リトナビル含有製剤（ノービア、カレトラ、ヴィキラックス）<br>コビシスタット含有製剤（スタリビルド）<br>セリチニブ（ジカディア）<br>［2.3、16.7.2 参照］ | 本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。 | これらの薬剤が CYP3A を阻害することにより、本剤の代謝が阻害される。 |
| 中程度の CYP3A 阻害剤<br>アプレピタント（イメンド）<br>アタザナビル（レイアタッツ）<br>シプロフロキサシン（シプロキサン）<br>クリゾチニブ（ザーコリ）<br>ジルチアゼム（ヘルベッサー）<br>エリスロマイシン（エリスロシン）<br>フルコナゾール（ジフルカン）<br>ホスアンプレナビル（レクシヴァ）<br>イマチニブ（グリベック）<br>ベラパミル（ワソラン）<br>ミコナゾール（ゲル剤・注射剤）（フロリードゲル経口用、フロリード F 注）<br>トフィソパム（グランダキシン）<br>［2.3、16.7.2 参照］ | 本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。 | これらの薬剤が CYP3A を阻害することにより、本剤の代謝が阻害される。 |

（解説）

本剤は、CYP3A4 によって代謝されることが知られており、また、CYP3A4 の強力な阻害薬であるケトコナゾール*と本剤を併用投与したときに本剤の曝露量が増加したことから、本剤と CYP3A4 の中等度又は強力な阻害薬との併用投与は禁忌とした。

*：経口剤・注射剤は、国内未発売

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 弱い CYP3A 阻害剤<br>アトルバスタチン、シメチジン、シロスタゾール、経口避妊薬、イストラデフィリン等<br>［16.7.2 参照］ | 本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤を減量した上で、患者の状態を確認しながら慎重に投与すること。 | これらの薬剤が CYP3A を阻害することにより、本剤の代謝が阻害される。 |
| CYP3A 誘導剤<br>リファンピシン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、モダフィニル等<br>［16.7.2 参照］ | 本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、患者の状態を確認しながら慎重に投与すること。 | これらの薬剤が CYP3A を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。 |
| CYP3A の基質となる薬剤<br>シンバスタチン、トリアゾラム、ロスバスタチン等<br>［16.7.3 参照］ | CYP3A の基質の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤と併用する場合には必要に応じてこれらの薬剤の減量を考慮すること。 | 本剤が CYP3A を阻害することにより、CYP3A の基質の代謝が阻害される。 |
| ワルファリン<br>［16.7.3 参照］ | ワルファリンの血中濃度が上昇し、PT-INR が上昇するおそれがある。ワルファリンを服用している患者では PT-INR を定期的に測定し、特に本剤の用量を変更した場合は必ず PT-INR を測定すること。PT-INR に応じてワルファリンの用量を調節すること。 | 本剤が CYP2C9 を阻害することにより、ワルファリンの代謝が阻害される。 |
| P-糖タンパク質の基質となる薬剤<br>コルヒチン、ジゴキシン、フェキソフェナジン等<br>［16.7.1 参照］ | P-糖タンパク質による消化管からの排泄が阻害され、P-糖タンパク質の基質となる薬剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤と併用する場合には必要に応じてこれらの薬剤の減量を考慮すること。 | 本剤が P-糖タンパク質を阻害することにより、P-糖タンパク質の基質の排泄が阻害される。 |
| 陰イオン交換樹脂<br>コレスチラミン等 | 本剤の血中濃度が低下するおそれがあるため、本剤と併用する場合は間隔をあけて服用すること。 | 同時に服用した場合に、本剤の吸収が遅延するおそれがある。 |
| グレープフルーツジュース | 本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。本剤投与中はグレープフルーツジュースの摂取は避けること。 | グレープフルーツに含まれる成分により、本剤の代謝が阻害される。 |
| 抗凝固剤<br>ヘパリン、エドキサバン、ワルファリン等<br>血栓溶解剤<br>ウロキナーゼ、アルテプラーゼ等<br>血小板凝集抑制作用を有する薬剤<br>アスピリン、クロピドグレル等<br>［8.7、9.1.2 参照］ | 出血の危険性を増大させるおそれがある。併用する場合には、患者の状態を十分に観察する等注意すること。 | 本剤投与により、ビタミン K の吸収が低下し、これらの薬剤による出血の危険性が増大するおそれがある。 |

（解説）

1 併用薬がロミタピドの薬物動態に及ぼす影響 [27)-30)]

【強い CYP3A 阻害剤（AEGR-733-018 試験（参考資料））】

外国人健康成人 30 例を対象に、1 及び 10 日目に本薬 60mg [注)] を投与し、7～15 日目にケトコナゾール 200mg を 1 日 2 回反復経口投与した。本薬単独投与時に対するケトコナゾール併用投与時のロミタピドの $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の比［90%CI］は、14.8［12.9, 17.0］及び 27.25［23.8, 31.2］であった。

【弱い CYP3A 阻害剤】

アトルバスタチン（AEGR-733-024 試験（参考資料））

外国人健康成人 32 例を対象に、1 日目に本薬 20mg を単回経口投与し、15 日目に本薬 20mg 及びアトルバスタチン 80mg を同時に併用経口投与、又は、1 日目に本薬 20mg を単回経口投与し、15 日目の夕に本薬 20mg を単回経口投与、16 日目（本薬投与 12 時間後）にアトルバスタチンを単回経口投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験を実施した（休薬期間：14 日間）。ロミタピドの $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は、本薬単独投与時に対する本薬及びアトルバスタチンの同時併用時でそれぞれ 2.13 倍及び 1.9 倍に、本薬単独投与時に対する本薬とアトルバスタチンの 12 時間間隔での投与時でそれぞれ 1.25 倍及び 1.3 倍であり、本薬及びアトルバスタチンの同時投与時に対する本薬とアトルバスタチンの 12 時間間隔での投与時でそれぞれ 0.68 倍及び 0.73 倍であった。

経口避妊薬（AEGR-733-029 試験及び AEGR-733-015 試験（参考資料））

外国人健康成人 32 例を対象に、1 日目に本薬 20mg を単回経口投与後、8～28 日目の夕に経口避妊薬（エチニルエストラジオール 0.035mg 及びノルゲスチメート 0.25mg の配合剤、以下同様）を 1 日 1 回反復経口投与し、22 日目に本薬 20mg 及び経口避妊薬を同時に経口併用投与、又は、1 日目に本薬 20mg を単回経口投与後、9～29 日目に経口避妊薬を 1 日 1 回反復経口投与し、22 日目（経口避妊薬投与 12 時間後）に本薬 20mg を単回経口投与した。ロミタピドの $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の比［90%CI］は、本薬単独投与時に対して本薬及び経口避妊薬の同時投与時で、1.41［1.14, 1.75］及び 1.32［1.14, 1.53］、本薬単独投与時に対して経口避妊薬と本薬の 12 時間間隔での投与時で 1.25［1.15, 1.36］及び 1.17［1.09, 1.26］であり、本薬及経口避妊薬の同時投与時に対して経口避妊薬と本薬の 12 時間間隔での投与時で 1.00［0.71, 1.41］及び 1.10［0.80, 1.51］であった。

【CYP3A 誘導剤（AEGR-733-101 試験（参考資料））】

外国人健康成人 18 例を対象に、1 及び 15 日目に本薬 20mg を単回経口投与し、12～22 日目にモダフィニル 200mg を 1 日 1 回反復経口投与した。本薬単独投与時に対するモダフィニル併用時のロミタピドの $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 1.13 倍及び 0.87 倍であった。

| 併用薬 | 併用薬の用法・用量 | 本剤の用法・用量 | 例数 | ロミタピドの薬物動態　パラメータ比 併用時/非併用時 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | AUC | $C_{max}$ |
| ケトコナゾール* | 200mgを 1日2回9日間 | 60mg注) 単回投与 | 30 | 同時併用投与 | 27.25 | 14.82 |
| アトルバスタチン | 80mgを 1日1回11日間 | 20mg 単回投与 | 32 | 同時併用投与 | 1.90 | 2.13 |
| | | | | 12時間間隔で投与 | 1.30 | 1.25 |
| 経口避妊薬 (エチニルエストラジオール/ノルゲスチメート**) | 0.035mg/0.25mgを 1日1回21日間 | 20mg 単回投与 | 32 | 同時併用投与 | 1.32 | 1.41 |
| | | | | 12時間間隔で投与 | 1.17 | 1.25 |
| モダフィニル | 200mgを 1日1回11日間 | 20mg 単回投与 | 18 | 同時併用投与 | 0.87 | 1.13 |

*：経口剤・注射剤は、国内未発売

**：ノルゲスチメートは、国内未承認

注）本剤の 18 歳以上の患者において承認された用法及び用量は「【ジャクスタピッドカプセル 5mg、同カプセル 10mg、同カプセル 20mg】〈18 歳以上の患者〉通常、18 歳以上の患者には、1 日 1 回夕食後 2 時間以上あけて、ロミタピドとして 5mg の経口投与から開始する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には 2 週間以上の間隔をあけて 10mg に増量する。さらに増量が必要な場合には、4 週間以上の間隔で忍容性を確認しながら段階的に 20mg、40mg に増量することができる。」である。

## 2 本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響[27)-32)]

・シンバスタチン（AEGR-733-002 試験及び AEGR-733-019 試験（参考資料））

・アトルバスタチン、ロスバスタチン、フェノフィブラート、エゼチミブ、ナイアシン（AEGR-733-002 試験（参考資料））

・経口避妊薬エチニルエストラジオール/ノルゲスチメート（AEGR-733-029 試験及び AEGR-733-015 試験（参考資料））

ロミタピドが併用薬の薬物動態に及ぼす影響を調べるため、外国人健康成人を対象に、被験薬（シンバスタチン、ワルファリン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、フェノフィブラート、エゼチミブ、ナイアシン、経口避妊薬エチニルエストラジオール/ノルゲスチメート）を 1 及び 8 日目に単回経口投与し、2～8 日目まで本薬を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した。なお、ワルファリンは、1 及び 14 日目に 10mg を単回経口投与し、9～20 日目に本薬 60mg[注)] を 1 日 1 回 12 日間反復経口投与し、経口避妊薬（エチニルエストラジオール/ノルゲスチメート）については、連続する 3 回の月経周期（1～28 日間）をピリオド1、2 及び 3 とし、ピリオド1については、1～28 日目に経口避妊薬を単独で 1 日 1 回投与した。ピリオド 2 及び 3 については、1～28 日目に経口避妊薬を 1 日 1 回投与し、14～21 日目に本薬 50mg[注)] 又はプラセボを 1 日 1 回投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。休薬期間は設定されなかった。

各被験薬単独投与時に対する本薬併用投与時の幾何平均値の比は表の通りであった。

| 併用薬 | 併用薬の用法・用量 | 本剤の用法・用量 | 例数 | 併用薬の薬物動態　パラメータ比 併用時/非併用時 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | AUC | $C_{max}$ |
| シンバスタチン | 40mg 単回投与 | 60mg[注)] を 1日1回7日間 | 16 | シンバスタチン<br>シンバスタチン酸 | 1.99<br>1.71 | 2.02<br>1.57 |
| | 20mg 単回投与 | 10mgを 1日1回7日間 | 15 | シンバスタチン<br>シンバスタチン酸 | 1.62<br>1.39 | 1.65<br>1.35 |
| ワルファリン | 10mg 単回投与 | 60mg[注)] を 1日1回12日間 | 16 | R体ワルファリン<br>S体ワルファリン | 1.28<br>1.30 | 1.14<br>1.15 |
| アトルバスタチン | 20mg 単回投与 | 60mg[注)] を 1日1回7日間 | 15 | アトルバスタチン酸<br>2-ヒドロキシアトルバスタチン<br>4-ヒドロキシアトルバスタチン<br>活性代謝物の合計 | 1.52<br>1.07<br>1.49<br>1.29 | 1.63<br>1.01<br>1.38<br>1.38 |
| | 20mg 単回投与 | 10mgを 1日1回7日間 | 16 | アトルバスタチン酸<br>2-ヒドロキシアトルバスタチン<br>4-ヒドロキシアトルバスタチン<br>活性代謝物の合計 | 1.11<br>1.01<br>1.41<br>1.05 | 1.19<br>1.02<br>0.97<br>1.12 |
| ロスバスタチン | 20mg 単回投与 | 60mg[注)] を 1日1回7日間 | 18 | ロスバスタチン | 1.32 | 1.04 |
| | 20mg 単回投与 | 10mgを 1日1回7日間 | 10 | ロスバスタチン | 1.02 | 1.06 |
| フェノフィブラート | 145mg 単回投与 | 10mgを 1日1回7日間 | 10 | フェノフィブリン酸 | 0.90 | 0.71 |
| エゼチミブ | 10mg 単回投与 | 10mgを 1日1回7日間 | 10 | エゼチミブ（非抱合体）<br>エゼチミブ抱合体 | 1.18<br>1.04 | 1.08<br>1.03 |

| 併用薬 | 併用薬の<br>用法・用量 | 本剤の<br>用法・用量 | 例数 | 併用薬の薬物動態　パラメータ比<br>併用時/非併用時 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | AUC | $C_{max}$ |
| ナイアシン | 1000mg<br>単回投与 | 10mgを<br>1日1回7日間 | 20 | ニコチン酸<br>ニコチン尿酸<br>N-メチル-2-ピロリドン-5-カルボキシアミド<br>N-メチルニコチンアミド | 1.10<br>0.79<br>0.96<br>1.36 | 1.11<br>0.85<br>0.98<br>1.05 |
| 経口避妊薬<br>(エチニルエストラジオール/ノルゲスチメート*) | 0.035mgを<br>1日1回28日間 | 50mg注) を<br>1日1回8日間 | 28 | エチニルエストラジオール<br>17-ジアセチルノルゲスチメート | 0.92<br>1.06 | 0.92<br>1.02 |

*：ノルゲスチメートは、国内未承認

**【P-糖タンパク質の基質となる薬剤】**

本剤は、Caco-2 細胞に発現させた P-糖タンパク質（P-gp）によるジゴキシン排出を濃度依存的に阻害した。よって、P-gp 基質となる薬剤と本剤の併用により、P-gp 基質の吸収が増大する可能性があることから併用注意とした。

**【胆汁酸吸着薬（陰イオン交換樹脂）】**

本剤と胆汁酸吸着薬との相互作用については検討していない。胆汁酸吸着薬は経口薬の吸収を阻害する可能性があるため、胆汁酸吸着薬の投与後、間隔を空けてから本剤を投与すべきであることから併用注意とした。

**【グレープフルーツジュース】**

グレープフルーツジュースは、中程度の CYP3A4 阻害剤であるため併用注意とした。

**【抗凝固剤】**

本剤と抗凝固剤との直接的な相互作用については検討していないが、特にビタミン K が低下している患者において、抗凝固剤との併用により出血傾向のリスクが増加する可能性があることから併用注意とした。

注）本剤の 18 歳以上の患者において承認された用法及び用量は「【ジャクスタピッドカプセル 5mg、同カプセル 10mg、同カプセル 20mg】〈18 歳以上の患者〉通常、18 歳以上の患者には、1 日 1 回夕食後 2 時間以上あけて、ロミタピドとして 5mg の経口投与から開始する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には 2 週間以上の間隔をあけて 10mg に増量する。さらに増量が必要な場合には、4 週間以上の間隔で忍容性を確認しながら段階的に 20mg、40mg に増量することができる。」である。

## ８．副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### (1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝炎（頻度不明）、肝機能障害（43.2%）

肝炎、AST、ALT の上昇があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査等の観察を十分に行うこと。［1.、7.1、7.2、7.4、8.1、8.2 参照］

11.1.2 胃腸障害（71.6%）

重度の下痢等、胃腸障害があらわれることがある。［7.3、8.5 参照］

（解説）

11.1.1 国内外臨床試験において、アミノトランスフェラーゼ値上昇に関連した肝機能障害に関連する事象が、国内成人第Ⅲ相試験（56 週まで）において 9 例中 4 例（44.4%）、海外成人第Ⅲ相試験（78 週まで）において 29 例中 8 例（28%）、海外小児第Ⅲ相試験（104 週まで）において 43 例中 23 例（53%）に認められた。また、海外製造販売後において、肝炎が 2 例報告されたため、重大な副作用とした。

11.1.2 国内外臨床試験において、高頻度に胃腸障害が認められ、胃腸障害を 1 件以上経験した患者は、国内成人第Ⅲ相試験（56 週まで）において、9 例中 9 例（100%）、海外成人第Ⅱ相試験（16 週まで）では 6 例中 5 例（83%）、海外成人第Ⅲ相試験（78 週まで）において 29 例中 27 例（93%）、海外小児第Ⅲ相試験（104 週まで）において 43 例中 31 例（72%）であった。海外成人第Ⅲ相試験で 4 週毎の消化管事象の発現率を検討したところ、用量の増加に伴って発現率が高くなったため。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

| | 10%以上 | 5～10%未満 | 5%未満 | 頻度不明[注)] |
|---|---|---|---|---|
| 胃腸障害 | 下痢、腹痛、悪心、嘔吐、腹部不快感 | 上腹部痛、消化不良、鼓腸、腹部膨満、胃腸音異常 | 便秘、排便回数増加、胃炎、直腸しぶり、下腹部痛、便意切迫、おくび、胃拡張、胃食道逆流性疾患、胃腸障害、空気嚥下、痔出血、吐き戻し、軟便 | 腹部圧痛、便通不規則、口内乾燥、嚥下障害、肛門失禁、変色便、消化器痛、血便排泄、過敏性腸症候群、直腸出血 |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | | | 疲労、倦怠感 | 無力症、胸痛、悪寒、異常感、歩行困難、空腹、インフルエンザ様疾患、疼痛、末梢腫脹、発熱 |
| 肝胆道系障害 | | | 脂肪肝、肝腫大、肝毒性、肝機能異常 | |
| 感染症及び寄生虫症 | | | 胃腸炎 | 気管支炎、ウイルス性胃腸炎、感染、インフルエンザ、上咽頭炎、肺炎、副鼻腔炎、上気道感染症、尿路感染、ウイルス感染 |
| 臨床検査 | ALT増加、AST増加 | 体重減少、トランスアミナーゼ上昇 | 肝機能検査異常、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、ALT異常、血中カリウム減少、カロチン減少、INR異常、INR増加、肝超音波検査異常、ビタミンE減少、ビタミンK減少、血中ALP増加 | 血中ビリルビン増加、血中コレステロール増加、血中ブドウ糖減少、血中ブドウ糖増加、血圧上昇、血中トリグリセライド増加、血中尿素増加、ヘモグロビン減少、心拍数増加、肝酵素上昇、高比重リポ蛋白減少、体重増加 |
| 代謝及び栄養障害 | 食欲減退 | | 過小食 | 脱水、体重変動 |
| 神経系障害 | | | 頭痛、浮動性めまい、片頭痛 | 平衡障害、脳血管障害、味覚障害、嗜眠、意識消失、錯感覚、痙攣発作、傾眠 |
| 皮膚及び皮下組織障害 | | | 薬疹、斑状出血、湿疹、丘疹、発疹、紅斑性皮疹、アレルギー性そう痒症 | 脱毛症、紅斑、毛髪成長異常、多汗症、そう痒症、蕁麻疹 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 血液及びリンパ系障害 | | | 鉄欠乏性貧血 | 貧血、血液障害、内出血発生の増加傾向、リンパ節症 |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | | | 筋肉痛 | 関節痛、背部痛、関節硬直、筋萎縮、筋攣縮、筋力低下、筋骨格系胸痛、筋骨格不快感、筋骨格痛、筋骨格硬直、四肢痛 |
| 心臓障害 | | | | 狭心症、冠動脈狭窄、心筋梗塞、心筋虚血、動悸 |
| 耳および迷路障害 | | | | 耳鳴 |
| 免疫系障害 | | | | 過敏症 |
| 精神障害 | | | | 異常な夢、怒り、不安、うつ病、初期不眠症、不眠症 |
| 腎および尿路障害 | | | | 頻尿 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | | 咳嗽、呼吸困難、鼻出血、口腔咽頭痛、鼻漏、咽喉刺激感 |
| 血管障害 | | | | 潮紅、ほてり、高血圧、低血圧、血栓症 |

注）海外の自発報告のみで認められている副作用については、頻度不明とした。

（解説）

18 歳以上の HoFH 患者を対象に実施した国内及び海外第Ⅲ相試験及び 5 歳以上 18 歳未満の HoFH 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験を併合した集計に基づき算出した。

ただし、海外の自発報告のみで認められている副作用については、頻度不明とした。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内第Ⅲ相試験（18 歳以上の患者）において、安全性解析対象 9 例中 9 例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢 8 例（88.9%）及び肝機能検査異常 3 例（33.3%）であった。海外第Ⅲ相試験（18 歳以上の患者）において、安全性解析対象 29 例中 25 例（86.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢 23 例（79.3%）、悪心 18 例（62.1%）、嘔吐 9 例（31.0%）、消化不良 8 例（27.6%）、腹痛 7 例（24.1%）、腹部不快感及び腹部膨満が各 6 例（20.7%）であった。（承認時）

海外第Ⅲ相試験（5 歳以上 18 歳未満の患者）の 104 週間の試験期間において、安全性解析対象 43 例中 32 例（74.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢及び腹痛が各 17 例（39.5%）、ALT 増加及び AST 増加が各 13 例（30.2%）、及び嘔吐 7 例（16.3%）であった。（用法及び用量変更追加時）

**国内第Ⅲ相試験（18歳以上の患者）の副作用発現状況一覧**

| | |
|---|---|
| 安全性解析対象症例数 | 9例 |
| 副作用発現症例数（%） | 9（100） |

| 副作用の種類 | 例数（%） | 副作用の種類 | 例数（%） |
|---|---|---|---|
| 胃腸障害 | 9（100.0） | 神経系障害 | 1（11.1） |
| 下痢 | 8 （88.9） | 頭痛 | 1（11.1） |
| 悪心 | 1 （11.1） | 皮膚および皮下組織障害 | 2（22.2） |
| 腹部膨満 | 1 （11.1） | 薬疹 | 1（11.1） |
| 放屁 | 1 （11.1） | 湿疹 | 1（11.1） |
| 下腹部痛 | 1 （11.1） | アレルギー性そう痒症 | 1（11.1） |
| 軟便 | 1 （11.1） | 発疹 | 1（11.1） |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 （11.1） | 血液およびリンパ系障害 | 1（11.1） |
| 倦怠感 | 1 （11.1） | 鉄欠乏性貧血 | 1（11.1） |
| 臨床検査 | 3 （33.3） | 筋骨格系および結合組織障害 | 1（11.1） |
| 肝機能検査異常 | 3 （33.3） | 筋肉痛 | 1（11.1） |
| 代謝および栄養障害 | 1 （11.1） | | |
| 食欲減退 | 1 （11.1） | | |

**海外第Ⅲ相試験（18歳以上の患者）の副作用発現状況一覧（78週）**

| | |
|---|---|
| 安全性解析対象症例数 | 29例 |
| 副作用発現症例数（%） | 25（86.2） |

| 副作用の種類 | 例数（%） | 副作用の種類 | 例数（%） |
|---|---|---|---|
| 胃腸障害 | 25（86.2） | 肝胆道系障害 | 2 （6.9） |
| 下痢 | 23（79.3） | 脂肪肝 | 2 （6.9） |
| 悪心 | 18（62.1） | 肝腫大 | 1 （3.4） |
| 嘔吐 | 9（31.0） | 肝毒性 | 1 （3.4） |
| 消化不良 | 8（27.6） | 感染症および寄生虫症 | 2 （6.9） |
| 腹痛 | 7（24.1） | 胃腸炎 | 2 （6.9） |
| 腹部不快感 | 6（20.7） | 臨床検査 | 11（37.9） |
| 腹部膨満 | 6（20.7） | ALT（GPT）増加 | 5（17.2） |
| 上腹部痛 | 5（17.2） | 体重減少 | 5（17.2） |
| 鼓腸 | 5（17.2） | AST（GOT）増加 | 2 （6.9） |
| 便秘 | 3（10.3） | 血中ALP増加 | 1 （3.4） |
| 便意切迫 | 2 （6.9） | 血中カリウム減少 | 1 （3.4） |
| 胃炎 | 2 （6.9） | INR変動 | 1 （3.4） |
| 胃腸音異常 | 2 （6.9） | トランスアミナーゼ上昇 | 1 （3.4） |
| 胃食道逆流性疾患 | 2 （6.9） | 代謝および栄養障害 | 2 （6.9） |
| 直腸しぶり | 2 （6.9） | 食欲不振 | 2 （6.9） |
| 胃不快感 | 2 （6.9） | 神経系障害 | 3（10.3） |
| 空気嚥下 | 1 （3.4） | 頭痛 | 1 （3.4） |
| おくび | 1 （3.4） | 浮動性めまい | 1 （3.4） |
| 痔出血 | 1 （3.4） | 片頭痛 | 1 （3.4） |
| 全身障害および投与局所様態 | 1 （3.4） | 皮膚および皮下組織障害 | 2 （6.9） |
| 疲労 | 1 （3.4） | 斑状出血 | 1 （3.4） |
| | | 丘疹 | 1 （3.4） |
| | | 紅斑性皮疹 | 1 （3.4） |

海外第Ⅲ相試験（5歳以上18歳未満の患者）の副作用発現状況一覧（104週）

| | 5歳～10歳 | 11歳～17歳 | 全体 |
|---|---|---|---|
| 安全性解析対象症例数 | 20例 | 23例 | 43例 |
| 副作用発現症例数（%） | 13（65.0） | 19（82.6） | 32（74.4） |

| 副作用の種類 | 5歳～10歳<br>（n=20）<br>例数（%） | 11歳～17歳<br>（n=23）<br>例数（%） | 全体<br>（n=43）<br>例数（%） |
|---|---|---|---|
| 胃腸障害 | 9（45.0） | 15（65.2） | 24（55.8） |
| 下痢 | 6（30.0） | 11（47.8） | 17（39.5） |
| 腹痛 | 7（35.0） | 10（43.5） | 17（39.5） |
| 嘔吐 | 5（25.0） | 2（8.7） | 7（16.3） |
| 上腹部痛 | 2（10.0） | 1（4.3） | 3（7.0） |
| 悪心 | 0 | 3（13.0） | 3（7.0） |
| 鼓腸 | 1（5.0） | 0 | 1（2.3） |
| 排便回数増加 | 0 | 1（4.3） | 1（2.3） |
| 臨床検査 | 10（50.0） | 11（47.8） | 21（48.8） |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 6（30.0） | 7（30.4） | 13（30.2） |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 5（25.0） | 8（34.8） | 13（30.2） |
| トランスアミナーゼ上昇 | 4（20.0） | 1（4.3） | 5（11.6） |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 2（10.0） | 0 | 2（4.7） |
| 体重減少 | 1（5.0） | 0 | 1（2.3） |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ異常 | 0 | 1（4.3） | 1（2.3） |
| 肝超音波検査異常 | 1（5.0） | 0 | 1（2.3） |
| 代謝および栄養障害 | 1（5.0） | 5（21.7） | 6（14.0） |
| 食欲減退 | 1（5.0） | 4（17.4） | 5（11.6） |
| 過小食 | 0 | 1（4.3） | 1（2.3） |
| 肝胆道系障害 | 2（10.0） | 0 | 2（4.7） |
| 脂肪肝 | 2（10.0） | 0 | 2（4.7） |
| 肝腫大 | 1（5.0） | 0 | 1（2.3） |

MedDRA ver. 27.0

## ９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1.1 薬剤交付時の注意

〈小児〉

カプセルの服薬が困難である低年齢の患者に対してカプセルを開けて投与する場合は「ジャクスタピッド服薬ガイド（患者・家族向け）」を参照するよう指導すること。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

マウスを用いたがん原性試験[33]において、臨床曝露量と同等以下の曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$ 換算）から肝臓及び小腸の腺腫、癌腫又はそれらの混合腫瘍の増加が認められた。また、ラットを用いたがん原性試験[34]では、臨床曝露量と同等の曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$ 換算）において雄で膵腺房細胞腺腫、多発性膵臓腺腫及び空腸癌腫が認められた。

（解説）

マウス及びラットを用いたがん原性試験の結果を記載した。

# Ⅸ．非臨床試験に関する項目

## １．薬理試験

### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ．薬効薬理に関する項目」の項参照

### (2) 安全性薬理試験 [35]

| 試験項目 | 動物種<br>（性、動物数） | 投与方法 | 投与量 | 結果 |
|---|---|---|---|---|
| 中枢神経系に及ぼす影響<br>（Irwin試験） | ラット（SD）<br>（雌、6匹/群） | 単回経口投与 | ロミタピド<br>0、1、30、100mg/kg<br>クロルプロマジン<br>10mg/kg（陽性対照） | 影響なし |
| hERG テール電流に及ぼす影響 | HEK293細胞 | *in vitro* | ロミタピド<br>0.03～3μmol/L | $IC_{50}$：1.7μmol/L |
| | | | 代謝物M1<br>3～300μmol/L | $IC_{50}$：135μmol/L |
| | | | 代謝物M3<br>3～300μmol/L | $IC_{50}$＞300μmol/L |

臨床試験において呼吸器系及び心血管系で安全性の問題が認められなかったことから、これらの薬理試験は実施しなかった。

### (3) その他の薬理試験 [36]

（参考情報）

ラットにおける 125 及び 250mg/kg のロミタピドの 1 日 1 回の投与は、非特異的な毒性（例えば、おそらく血漿中ビタミン K レベルの変化を介した血液凝固時間の延長）を代表とする毒性を来した。

一連の *in vitro* 及び *in vivo* 一般薬理試験においてロミタピドは活動及び行動の変化を誘発せず、CNS、呼吸系、心血管系、腎臓系及び胃腸管系のパラメータに対しては高用量（経口投与試験では mg/kg 換算でヒト最高用量 60mg の≧10 倍）で検討したときに軽度又は一過性の影響がみられたにすぎなかった。

## ２．毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験 [37]

| 動物種（系統）<br>性・動物数 | ロミタピド投与量（mg/kg）<br>投与経路 | 概略の致死量<br>（mg/kg） |
|---|---|---|
| マウス（CD-1）<br>雌雄各5匹/群 | 0、300、600、1200、2400<br>経口 | 2400 |
| マウス（CD-1）<br>雌雄各5匹/群 | 0、12.5、25、50<br>静脈内 | 50 |
| ラット（SD）<br>雌雄各7匹/群 | 0、0.1、1、10、100、300、600、1200、2400<br>経口 | 1200 |
| ラット（SD）<br>雌雄各5匹/群 | 0、12.5、25、35、50<br>静脈内 | 50 |
| イヌ（ビーグル）<br>雌雄各2頭/群 | 0、0.05、0.5、5<br>静脈内 | 未確定 |

(2) 反復投与毒性試験[38)]

| 動物種（系統）<br>性・動物数 | ロミタピド<br>投与量（mg/kg/日）<br>投与期間<br>投与経路 | 無毒性量<br>（mg/kg/日） | 結果 |
|---|---|---|---|
| ラット（SD）<br>雌雄各15匹/群 | 0、0.5、5、50<br>1ヵ月<br>経口 | 0.5 | 全用量：肝臓（全用量）及び小腸（5及び50mg/kg/日）での脂質蓄積<br>＜5mg/kg/日：良好な忍容性<br>50mg/kg/日：明らかな毒性所見、広範囲の出血が原因とみられる多数の死亡例 |
| ラット（SD）<br>雌雄各20匹/群 | 0、0.02、0.2、2、20<br>＋各群の半数には脂溶性ビタミン（ビタミンA、D、E、K）<br>6ヵ月<br>経口 | 0.02 | 全用量：肝臓及び小腸で血清コレステロール及びトリグリセリドの減少を伴う用量依存的な脂質蓄積<br>≧0.2mg/kg/日：肝臓の亜急性炎症、肝細胞の単細胞壊死及び肺の組織球症 |
| ラット（SD）<br>雌雄各10匹/群 | 0、0.1、1、10<br>2週間<br>静脈内（投与5日で一部動物及び投与10日に全動物で、投与部位の尾静脈の状態が悪化したため、その後は腹腔内投与） | ＜0.1 | 全用量：肝臓及び小腸での脂質蓄積（1及び10mg/kg/日では血清コレステロール及びトリグリセリドの減少を伴っていた）、注射部位（尾あるいは腹腔）での用量依存的な刺激性 |
| イヌ（ビーグル）<br>雌雄各3頭/群 | 0、0.02、0.2、2、20<br>1ヵ月<br>経口 | 0.2 | 0.02mg/kg/日：影響なし<br>≧0.2mg/kg/日：肝臓及び小腸で血清コレステロール及びトリグリセリドの減少を伴う用量依存的な脂質蓄積 |
| イヌ（ビーグル）<br>雌雄各2頭/群 | 0、0.01、0.1、1、10<br>6ヵ月<br>経口 | 0.1 | 全用量：肝臓及び小腸で血清コレステロール及びトリグリセリドの減少を伴う用量依存的な脂質蓄積 |
| イヌ（ビーグル）<br>雌雄各4頭/群 | 0、0.05、0.5、5<br>1年<br>経口 | ＜0.05 | ≧0.5mg/kg/日：小腸で血清コレステロール及びトリグリセリドの減少を伴う用量依存的な脂質蓄積<br>5mg/kg/日：体重及び体重増加量の減少<br>その他：肝臓においては、血清ALTの上昇又は変性性変化は認められなかった |
| イヌ（ビーグル）<br>雌雄各2頭/群 | 0、0.05、0.5、5<br>2週間<br>静脈内 | ＜0.05 | 全用量：肝臓及び小腸で血清コレステロール及びトリグリセリドの減少を伴う用量依存的な脂質蓄積<br>5mg/kg/日：全動物の注射部位に広範な静脈血栓症及び血管周囲の軽度～中等度の線維症がみられ、血管損傷を引き起こした |

(3) 遺伝毒性試験

*in vitro*、ラット[39)]

*In vitro* 試験としてサルモネラ菌を用いた探索 Ames 復帰突然変異試験、サルモネラ菌及び大腸菌を用いた Ames 復帰突然変異試験を実施した。ロミタピドの細胞毒性がみられる用量まで試験したが、Ames 試験ではいずれの試験菌株においても突然変異誘発作用は認められなかった。同様に *in vitro* 初代ヒトリンパ球染色体異常試験においてもロミタピドの細胞毒性がみられる濃度まで試験したが、染色体異常誘発作用は認められなかった。

*In vivo* 試験としてラット経口投与小核試験を実施し、ロミタピド 10～1000mg/kg を 1 日 1 回、3 日間経口投与した結果、1000mg/kg では毒性兆候と雄 1 匹の死亡がみられた。さらに、雌の全用量では極く軽度の骨髄毒性がみられたが、染色体異常誘発作用は認められなかった。

### (4) がん原性試験

**マウス、ラット** [33)、34)、40)]

マウスがん原性試験では、ロミタピド 0.3、1.5、7.5、15 及び 45mg/kg/日を 104 週間混餌投与した。ロミタピド、代謝物 M1、M2 及び M3 の全身曝露量は、用量依存的に増加した。上記用量におけるロミタピドの平均全身曝露量は、ヒトに 60mg 投与した場合の曝露量に比較して、それぞれ、雄では＜1 倍、2 倍、11 倍、26 倍及び 77 倍、雌では＜1 倍、2 倍、9 倍、22 倍及び 77 倍であった。M3 の平均全身曝露量は、ヒトに 60mg 投与した場合の曝露量に比較して、それぞれ、雄では＜1 倍、＜1 倍、4 倍、10 倍及び 31 倍、雌では＜1 倍、＜1 倍、2 倍、7 倍及び 18 倍であった。ロミタピドは、雄の≧1.5mg/kg、雌の≧7.5mg/kg では、肝細胞の腺腫、癌腫及び腺腫と癌腫の混合腫瘍の発生頻度が有意に増加した。腫瘍発生頻度の用量依存的な増加は認められなかった。これは、雄の高用量群の死亡率増加、雌の一部の群の生存率増加が原因と考えられた。肝臓は、げっ歯類長期投与試験において腫瘍が最も良くみられる標的臓器であり、マウスは最も感受性の高い動物種でもある [40)]。小腸（十二指腸、空腸及び回腸）では、雄の≧15mg/kg、雌の 15mg/kg で、癌腫、あるいは癌腫と腺腫の混合腫瘍の発生頻度が有意に増加した（雄の癌腫と腺腫の混合腫瘍の発生頻度の有意な増加は、完全に癌腫によるものであった）。小腸腫瘍の発生頻度は有意な増加ではなかったが、0.3、1.5 及び 7.5mg/kg の雄 1 又は 2 匹、45mg/kg の雌 3 匹にみられた。肝腫瘍と同様、小腸腫瘍の発生頻度について、どちらの性においても用量依存的な増加は認められなかった。これは、雄の高用量群の死亡率増加、雌の一部の群の生存率増加が原因と考えられた。空腸は癌腫が最も良くみられる臓器であった。

ラットがん原性試験では、ロミタピドを雄には 0.25、1.7 及び 7.5mg/kg/日、雌には 0.03、0.35 及び 2mg/kg/日で 104 週間経口投与した。ロミタピド、代謝物 M1、M2 及び M3 の全身曝露量は用量依存的に増加した。上記用量におけるロミタピドの全身曝露量は、ヒトに 60mg 投与した場合の曝露量に比較して、それぞれ、雄では＜1 倍、2 倍及び 6 倍、雌では＜1 倍、2 倍及び 8 倍であった。M3 の平均全身曝露量は、ヒトに 60mg 投与した場合の曝露量に比較して、それぞれ、雄では＜1 倍、＜1 倍及び 1.4 倍、雌では＜1 倍、＜1 倍及び 3 倍であった。腫瘍発生頻度の有意な増加は、雌雄とも認められなかった。膵腺房細胞腺腫の発生頻度が雄の 7.5mg/kg で増加し、これら動物の約半数では多発性腺腫がみられた。軽度～中等度の膵腺房細胞過形成が高用量群の雄でみられた。腺房細胞過形成は、腫瘍を持つラット 15 匹中 3 匹にみられた。単発性空腸腫瘍が高用量群の雄 1 匹にみられた。マウスでは、この腫瘍の閾値量におけるロミタピドの AUC24hr は 28ng･hr/mL であった。ラットの高用量でみられた、この腫瘍におけるロミタピドの AUC24hr は 435ng･hr/mL であり、マウスの 16 倍であった。

### (5) 生殖発生毒性試験 [41)]

| 試験項目 | 動物種（系統）<br>性・動物数 | 投与期間<br>投与経路 | ロミタピド<br>投与量<br>（mg/kg/日） | 無毒性量<br>（mg/kg/日） | 結果 |
|---|---|---|---|---|---|
| 受胎能及び着床までの初期胚発生 | ラット（SD）<br>雌雄各25匹/群 | 雄：交配28日前～剖検<br>雌：交配15日前～妊娠7日<br>経口 | 雄：0、0.2、1、5<br>雌：0、0.04、0.2、1 | 一般毒性：1（雌雄）<br>生殖能：5（雄）<br>1（雌） | 雄の5mg/kg/日、雌の1mg/kg/日まで影響なし |
| 胚・胎児発生 | ラット（SD）<br>雌22匹/群 | 妊娠6～15日<br>経口 | 0、0.04、0.4、4 | 母動物：0.4<br>胎児：0.04 | 母体毒性が4mg/kg/日、胎児奇形が≧0.4mg/kg/日でみられ、ラットにおいて催奇形性を有すると考えられた |
| | ウサギ（NZW）<br>雌20匹/群 | 妊娠6～18日<br>経口 | 0、0.1、1、10 | 母動物：0.1<br>胎児：10 | 母体毒性が1及び10mg/kg/日でみられたが、ウサギにおける催奇形性は10mg/kg/日まで認められなかった |

| 試験項目 | 動物種（系統）<br>性・動物数 | 投与期間<br>投与経路 | ロミタピド<br>投与量<br>（mg/kg/日） | 無毒性量<br>（mg/kg/日） | 結果 |
|---|---|---|---|---|---|
| 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能 | ラット（SD）<br>雌25匹/群 | 妊娠7日～分娩20日<br>経口 | 0、0.1、0.3、1 | 母動物：1（母体毒性）、0.3（生殖能）<br>$F_1$出生児：0.1 | 母体毒性はいずれの用量においても認められなかったが、1mg/kg/日で生殖能への影響がみられた。$F_1$出生児では0.3あるいは1mg/kg/日で体重パラメータへの影響及び奇形の発現がみられた |

### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

### (7) その他の特殊毒性

**抗原性試験（モルモット）**[42)]

モルモットにロミタピドの 1mg を週 5 回で 3 週間の経口投与、又はロミタピドの 0.5mg を週 1 回で 3 週間の皮下投与により感作した。ロミタピド 1mg の静脈内投与による惹起後、受身皮膚アナフィラキシー及び能動的全身性アナフィラキシー反応は認められなかった。

# X．管理的事項に関する項目

## １．規制区分

製剤：ジャクスタピッドカプセル 5mg・10mg・20mg

ジャクスタピッドカプセル小児用 2mg

劇薬、処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ロミタピドメシル酸塩　毒薬

## ２．有効期間

36 箇月

## ３．包装状態での貯法

室温保存

## ４．取扱い上の注意

> 20. 取扱い上の注意
>
> 20.1 開封後は、キャップを閉め、高温、多湿を避け保管すること。
>
> 20.2 無包装状態での安定性を確認していないため、気密容器以外に分包しないこと。

「Ⅳ．6．製剤の各種条件下における安定性」の項参照

## ５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：患者向け服薬ガイド（ジャクスタピッドを服用される患者さんへ）

（「Ⅰ．4．適正使用に関して周知すべき特性」の項参照）

ジャクスタピッド服薬ガイド

（「XIII．1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報」の項参照）

## ６．同一成分・同効薬

同一成分：該当しない

同効薬：エヴキーザ点滴静注液 345mg

## ７．国際誕生年月日

ジャクスタピッドカプセル 5mg・10mg・20mg：2012 年 12 月 21 日（米国）

ジャクスタピッドカプセル小児用 2mg：2026 年 2 月 1 日

## ８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 |
|---|---|---|---|---|
| ジャクスタピッド<br>カプセル 5mg | 2016 年 9 月 28 日 | 22800AMX00704000 | 2016 年 11 月 18 日 | 2016 年 12 月 15 日 |
| ジャクスタピッド<br>カプセル 10mg | | 22800AMX00705000 | | |
| ジャクスタピッド<br>カプセル 20mg | | 22800AMX00706000 | | |
| ジャクスタピッド<br>カプセル小児用 2mg | 2026 年 6 月 19 日 | 30800AMX00157000 | 2026 年 8 月 13 日 | 2026 年 9 月 14 日 |

## ９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

用法及び用量追加　2026 年 6 月 19 日

追加された用法及び用量

＜ジャクスタピッドカプセル 5mg、同カプセル 10mg、同カプセル 20mg＞

18 歳以上の患者

通常、18 歳以上の患者には、1 日 1 回夕食後 2 時間以上あけて、ロミタピドとして 5mg の経口投与から開始する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には 2 週間以上の間隔をあけて 10mg に増量する。さらに増量が必要な場合には、4 週間以上の間隔で忍容性を確認しながら段階的に 20mg、40mg に増量することができる。

＜製剤共通＞

2 歳以上 18 歳未満の患者

通常、2 歳以上 18 歳未満の患者には、1 日 1 回夕食後 2 時間以上あけて、ロミタピドとして下表のとおり年齢に応じた用量を経口投与する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には、下表のとおり 4 週間（2 歳以上 11 歳未満の初回増量は 8 週間）以上の間隔をあけて段階的に増量することができる。

| 年齢 | 用量（mg） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 投与開始 | | | | | 最大用量 |
| | 1～4 週 | 5～8 週 | 9～12 週 | 13～16 週 | 17 週以降 | |
| 2 歳以上 11 歳未満 | 2 | 2 | 5 | 10 | 20 | 20 |
| 11 歳以上 16 歳未満 | 2 | 5 | 10 | 20 | 40 | 40 |
| 16 歳以上 18 歳未満 | 5 | 10 | 20 | 40 | 40 | 40 |

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

## 11. 再審査期間

18 歳以上の患者：10 年間：2016 年 9 月 28 日～2026 年 9 月 27 日（希少疾病用医薬品）

2 歳以上 18 歳未満の患者：残余期間：2026 年 6 月 19 日～2032 年 6 月 19 日

## 12. 投薬期間制限に関する情報

## 13. 各種コード

| 販売名 | 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード | 個別医薬品コード（YJ コード） | HOT（13 桁）番号 | レセプト電算処理システム用コード |
|---|---|---|---|---|
| ジャクスタピッドカプセル 5mg | 2189020M1023 | 2189020M1023 | 1251678020101 | 622516701 |
| ジャクスタピッドカプセル 10mg | 2189020M2020 | 2189020M2020 | 1251685020101 | 622516801 |
| ジャクスタピッドカプセル 20mg | 2189020M3026 | 2189020M3026 | 1251692020101 | 622516901 |
| ジャクスタピッドカプセル小児用 2mg | 2189020M4022 | 2189020M4022 | 1301557010101 | 623015501 |

## 14. 保険給付上の注意

＜製剤共通＞

① 本製剤の効能又は効果は「ホモ接合体家族性高コレステロール血症」であることから、次のいずれかを診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

ア 本疾患に係る特定医療費（指定難病）医療受給者証の交付を受けていること。

イ 本疾患の診断根拠（遺伝子解析、コレステロール値、重度の高コレステロール血症の徴候等）

② 本製剤の用法及び用量に関連する注意において、「2mg 製剤と他の含量の製剤の生物学的同等性は示されていないため、2mg 製剤はロミタピドとして 2mg を投与するときのみ使用すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

＜ジャクスタピッドカプセル小児用 2mg＞

小児用カプセル 2mg は新医薬品であるため、厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）に基づき、2027 年 8 月末までは、投薬は 1 回 14 日間分を限度とされています。

# ＸＩ．文献

## １．引用文献


1）社内資料：CV145-001 高コレステロール血症被験者を対象とした第 I 相試験（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.2.2.3.2）
2）社内資料：AEGR-733-023 高コレステロール血症被験者を対象とした第 I 相試験（承認時評価資料）（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.2.2.3.1）
3）社内資料：UP1001 海外臨床試験（承認時評価資料）（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.6.23）
4）Harada-Shiba M, et al.：J Atheroscler Thromb. 2017;24:402-411（PMID: 28154305）
5）Cuchel M, et al.：Lancet. 2013;381:40-46（PMID: 23122768）
6）Blom DJ, et al.：Circulation. 2017;136:332–335（PMID: 28716835）
7）Masana L, et al.：Lancet Diabetes Endocrinol. 2024;12:880-889（PMID: 39426393）
8）Borén J, et al.：Arterioscler Thromb. 1993;13(12):1743-1754（PMID: 8241094）
9）Wetterau JR, et al.：Science. 1998;282(5389):751-754（PMID: 9784135）
10）社内資料：BMS-201038 の阻害機序に関する試験（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.2.2.1）
11）社内資料：ラット、ハムスター及びヒトの MTP に対する BMS-201038 の阻害作用に関する試験（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.2.2.3）
12）社内資料：ハムスターにおける BMS-201038 の作用に関する試験（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.2.2.8）
13）社内資料：カニクイザルにおける BMS-201038 の作用に関する試験（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.2.2.11）
14）社内資料：CV145-005 健康成人を対象とした第 I 相試験（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.6.1）
15）社内資料：CV145-003 バイオアベイラビリティ試験（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.2.2.3.4）
16）社内資料：AEGR-733PC0036 日本人及び白人被験者におけるロミタピドの母集団薬物動態の評価（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.2.3.1.1.2）
17）社内資料：BMS-910060036 血漿蛋白結合試験（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.4.4.2）
18）社内資料：AEGR-733-010 経口投与時の代謝試験（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.2.2.4.2）
19）社内資料：AEGR-733PC0009 肝細胞を用いた代謝試験（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.4.5.4）
20）社内資料：AEGR-733PC0021 代謝物の P-450 の阻害作用（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.2.2.1.8）
21）社内資料：p-gp との薬物相互作用試験（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.2.2.1.10）
22）社内資料：AEGR-733-021 腎機能障害被験者を対象とした第 I 相試験（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.2.2.5.2）
23）社内資料：AEGR-733-017 肝機能障害を有する被験者における安全性及び薬物動態（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.2.2.5.1）
24）社内資料：BMS-96039 ラット経口投与による胚・胎児発生に関する試験（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.6.6.2.2）
25）社内資料：BMS-97008 妊娠フェレットにおける 17 日間経口投与試験（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.6.6.2.6）
26）社内資料：AEGR-733PC0031 幼若ラットにおける 90 日間経口投与試験（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.6.6.4.2）
27）社内資料：AEGR-733-018 ケトコナゾールとの薬物相互作用（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.2.2.6.4）
28）社内資料：AEGR-733-024 アトルバスタチンとの薬物相互作用（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.2.2.6.6）
29）社内資料：AEGR-733-029 エストラジオール／ノルゲスチメート合剤との薬物相互作用（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.2.2.6.7）
30）社内資料：AEGR-733-101 モダフィニルとの薬物相互作用（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.2.2.6.8）
31）社内資料：AEGR-733-002 薬物相互作用（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.2.2.6.1）
32）社内資料：AEGR-733-013 ワルファリンとの薬物相互作用（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.2.2.6.2）
33）社内資料：AEGR-733PC0003 マウス 104 週間経口投与がん原性試験（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.6.5.1.1）
34）社内資料：AEGR-733PC0002 ラット 104 週間経口投与がん原性試験（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.6.5.1.2）
35）社内資料：安全性薬理試験（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.2.4）
36）社内資料：副次的薬理試験（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.2.3）
37）社内資料：単回投与毒性試験（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.6.2）

38）社内資料：反復投与毒性試験（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.6.3）
39）社内資料：遺伝毒性試験（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.6.4）
40）Holsapple MP, et al.：Toxicol Sci. 2006;89(1):51-56（PMID: 16221960）
41）社内資料：生殖発生毒性試験（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.6.6）
42）社内資料：抗原性試験（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.6.8.1）

## ２．その他の参考文献

該当資料なし

# ＸⅡ．参考資料

## １．主な外国での発売状況

本剤は、ホモ接合体家族性高コレステロール血症を適応として、2012 年 12 月 21 日に米国で最初の承認を取得し、欧州（EU 加盟 28 ヵ国）でも 2013 年 7 月 31 日に承認を取得した。

現在、成人への適応については米国、欧州のほかにカナダ等、合計 40 の国又は地域で承認されている（2026 年 2 月現在）。

【効能又は効果】

ホモ接合体家族性高コレステロール血症

【用法及び用量】

**＜ジャクスタピッドカプセル 5mg、同カプセル 10mg、同カプセル 20mg＞**

**18 歳以上の患者**

通常、18 歳以上の患者には、1 日 1 回夕食後 2 時間以上あけて、ロミタピドとして 5mg の経口投与から開始する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には 2 週間以上の間隔をあけて 10mg に増量する。さらに増量が必要な場合には、4 週間以上の間隔で忍容性を確認しながら段階的に 20mg、40mg に増量することができる。

**＜製剤共通＞**

**2 歳以上 18 歳未満の患者**

通常、2 歳以上 18 歳未満の患者には、1 日 1 回夕食後 2 時間以上あけて、ロミタピドとして下表のとおり年齢に応じた用量を経口投与する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には、下表のとおり 4 週間（2 歳以上 11 歳未満の初回増量は 8 週間）以上の間隔をあけて段階的に増量することができる。

| 年齢 | 用量（mg） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 投与開始 | | | | | 最大用量 |
| | 1～4 週 | 5～8 週 | 9～12 週 | 13～16 週 | 17 週以降 | |
| 2 歳以上 11 歳未満 | 2 | 2 | 5 | 10 | 20 | 20 |
| 11 歳以上 16 歳未満 | 2 | 5 | 10 | 20 | 40 | 40 |
| 16 歳以上 18 歳未満 | 5 | 10 | 20 | 40 | 40 | 40 |

海外の承認内容については、各国の最新の添付文書を確認すること。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

主要国における承認状況（2026 年 7 月現在）

<table>
<tr><td>国名</td><td>米国</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>JUXTAPID</td></tr>
<tr><td>剤形</td><td>硬カプセル剤</td></tr>
<tr><td>含量</td><td>1 カプセル中にロミタピドとして 2mg、5mg、10mg、20mg、30mg を含有する。</td></tr>
<tr><td>承認年月日</td><td>2012 年 12 月 21 日</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>ホモ接合体家族性高コレステロール血症<br>JUXTAPID は、2 歳以上のホモ接合体家族性高コレステロール血症（HoFH）患者において、低脂肪食、運動療法および脂質低下治療との併用により、低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）を減少させる。</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>JUXTAPID 投与開始前：<br>・トランスアミナーゼ（ALT、AST）、アルカリホスファターゼ、総ビリルビンを測定すること。<br>・妊娠する可能性のある女性から、妊娠試験の陰性結果を入手すること。<br>・脂質からのエネルギーが 20%未満または脂肪摂取量 30g 未満のいずれか少ない方となる低脂肪食を開始すること。<br>JUXTAPID の推奨開始用量は、2～15 歳の患者では 1 日 1 回 2mg、16 歳以上の患者では 1 日 1 回 5mg である。患者の年齢に応じて、表 1 に示す漸増スケジュールに従う。用量は、最新の HoFH 治療ガイダンスで推奨されている目標 LDL-C 値、ならびに安全性および忍容性を考慮して選択する。小児患者が次の年齢区分に達した場合には、新しい年齢区分の推奨用量へ増量する。増量する前に、トランスアミナーゼを測定する。CYP3A4 阻害剤を併用する患者、腎機能障害患者、投与開始前に肝機能障害を有する患者に対しては、用量を変更すること。JUXTAPID 投与中、トランスアミナーゼ値が基準値上限（ULN）の 3 倍以上に上昇した患者には、用量の調整又は休薬が必要である。<br>表 1：用量漸増のための推奨レジメン
<table>
<tr><td></td><td>2 mg</td><td>5 mg</td><td>10 mg</td><td>20 mg</td><td>40 mg</td><td>60 mg</td></tr>
<tr><td>2-10歳</td><td>0-8週</td><td>9-12週</td><td>13-16週</td><td>17週以降[1]</td><td>推奨なし</td><td>推奨なし</td></tr>
<tr><td>11-15歳</td><td>0-4週</td><td>5-8週</td><td>9-12週</td><td>13-16週</td><td>17週以降[1]</td><td>推奨なし</td></tr>
<tr><td>16-17歳</td><td>推奨なし</td><td>0-4週</td><td>5-8週</td><td>9-12週</td><td>13週以降[1]</td><td>推奨なし</td></tr>
<tr><td>18歳以上</td><td>推奨なし</td><td>0-2週</td><td>3-6週</td><td>7-10週</td><td>11-14週</td><td>15週以降[1]</td></tr>
</table>
[1] 最大推奨用量。最新の HoFH 治療ガイダンスで推奨されている目標 LDL-C 値、ならびに安全性および忍容性を考慮して選択する。<br>小腸での JUXTAPID の作用機序に起因する脂溶性栄養欠乏を起こすリスクを減少させるために、JUXTAPID 投与患者は 1 日に、ビタミン E（2-8 歳は 200 国際単位（IU）、9 歳以上は 400 IU）、200mg のリノール酸、210mg のαリノレン酸（ALA）、110mg のエイコサペンタエン酸（EPA）、80mg のドコサヘキサエン酸（DHA）を含む栄養補助食品を摂取する。<br>投与<br>1 日 1 回夕食から 2 時間以上後に、コップ 1 杯の水とともに食物なしで JUXTAPID を服用する。食事とともに服用すると、胃腸の副作用のリスクが高まるおそれがある。JUXTAPID カプセルはそのまま服用する。カプセルをそのまま服用できない場合、カプセルを開封し、大さじ 1 杯のアップルソースまたはマッシュしたバナナに振りかけて服用する。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>国名</td><td>欧州</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>Lojuxta</td></tr>
<tr><td>剤形</td><td>硬カプセル剤</td></tr>
<tr><td>含量</td><td>1 カプセル中にロミタピドとして 2mg、5mg、10mg 又は 20mg を含有する。</td></tr>
<tr><td>承認年月日</td><td>2013 年 7 月 31 日</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>Lojuxta は低脂肪食をはじめとする脂質低下薬の補助薬として、低比重リポ蛋白（LDL）アフェレシス療法の併用の有無を問わず、5 歳以上の小児および成人のホモ接合体家族性高コレステロール血症（HoFH）患者に用いる。</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>成人：成人患者における Lojuxta の推奨開始用量は 1 日 1 回 5mg である。開始から 2 週間後以降、LDL-C の反応および安全性／忍容性に基づいて用量を 10mg まで増量し、4 週間以上の間隔をあけて、1 日量を 20mg、40mg、さらに最大推奨用量の 60mg まで増量できる。<br>小児：小児患者における推奨開始用量、増量の時期および増量幅については、表 2 に示すとおりである。<br><br>表 2：小児患者の年齢区分別ロミタピド開始用量および増量スケジュール
<table>
<tr><td colspan="7">ロミタピドの用量（mg）</td></tr>
<tr><td>年齢</td><td>Day 1</td><td>Week 4</td><td>Week 8</td><td>Week 12</td><td>Week 16</td><td>最大推奨用量</td></tr>
<tr><td>5-10歳</td><td>2</td><td>2</td><td>5</td><td>10</td><td>20</td><td>20*</td></tr>
<tr><td>11-15歳</td><td>2</td><td>5</td><td>10</td><td>20</td><td>40</td><td>40</td></tr>
<tr><td>16-17歳</td><td>5</td><td>10</td><td>20</td><td>40</td><td>40</td><td>40</td></tr>
</table>
* 治療開始から 6 か月経過しても十分な臨床効果が得られない場合には、安全性および忍容性に問題がなければ、医師の判断により用量を 30 mg/日までの増量を検討できる。<br><br>用量を徐々に増量することで、胃腸の副作用及びアミノトランスフェラーゼ上昇の発現率及び重症度を最小限にすること。小児患者では、患者が次の年齢区分に達した場合、新たな年齢区分における最大推奨用量までロミタピドの用量を増量することができる。<br>年齢に対して体重または身長が低い小児患者（体重 15 kg 未満、または世界保健機関（WHO）の 5～19 歳男女の成長曲線において BMI および身長が第 10 パーセンタイル未満）では、慎重に投与することが推奨される。<br>Lojuxta 投与に関連する胃腸の副作用の発現率及び重症度は、低脂肪食によって減少する。Lojuxta 投与の開始前は脂質からのエネルギーが 20%未満である食事を患者は遵守し、投与中もこの食事を継続すること。食事カウンセリングを受けることが望ましい。<br>患者はグレープフルーツジュース及びアルコールを摂取しないこと。<br>アトルバスタチンの投与を受けていて Lojuxta 安定維持用量投与中の患者には、以下のいずれかを行うこと。<br>・両医薬品の投与時間を 12 時間あける。<br>・Lojuxta の投与量を半減させる。ただし、成人患者で 5mg 投与中の患者は 5mg を継続し、小児患者で 2mg を投与中の患者は 2mg を維持すること。<br>その後、LDL-C の反応や安全性／忍容性に応じて、慎重な漸増を検討することができる。<br>アトルバスタチン中止後は、LDL-C の反応と安全性／忍容性に応じて Lojuxta を漸増すること。</td></tr>
</table>

| | |
|---|---|
| | Lojuxta 安定維持用量投与中の患者が、他の弱い CYP3A4 阻害剤を投与されている場合、Lojuxta と弱い CYP3A4 阻害剤の投与は 12 時間おきに行う。Lojuxta と 1 つ以上の弱い CYP3A4 阻害剤と併用する場合は、さらに注意すること。LDL-C の反応に応じて Lojuxta 最大用量の制限を検討すること。<br>臨床試験での必須脂肪酸の吸収低下及びビタミン E の濃度低下の観察に基づき、患者は Lojuxta 投与期間中、ビタミン E（成人および 9 歳以上の小児：400 国際単位（IU）/日、5～8 歳の小児：200 IU/日）、約 200mg/日のリノール酸、110mg/日のエイコサペンタエン酸（EPA）、210mg/日のαリノレン酸（ALA）、80mg/日のドコサヘキサエン酸（DHA）を含む栄養補助食品を摂取すること。<br>食物とともに Lojuxta を服用すると、Lojuxta の曝露量が増加する可能性がある。直近の食事の脂肪含有量によっては胃腸の忍容性に悪影響が出るおそれがあるため、Lojuxta は夕食から 2 時間以上後の空腹時にコップ 1 杯の水とともに服用すること。患者がカプセルをそのまま嚥下できない場合は、カプセルを開封し、その内容物を少量（大さじ 1 杯程度）の脂肪を含まない食品（アップルソース又はバナナピューレ）に混ぜて投与することができる。 |

## ２．海外における臨床支援情報

1）妊婦に関する海外情報（FDA）

本邦における本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌である。

本邦における電子添文の「2.禁忌」、「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

**2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）**

2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.4、9.5 参照］

**9.4 生殖能を有する者**

本剤の投与に際しては、妊娠する可能性のある女性に対して以下について説明及び指導し、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に妊娠検査を行い、妊娠していないことを確認すること。［2.1、9.5 参照］

・妊娠中に本剤を服用した場合に胎児に影響を及ぼすおそれがあること。

・避妊薬単独での避妊を避けること。なお、本剤を服用中に嘔吐や下痢が発現した場合に経口避妊薬からのホルモン吸収が不完全になるおそれがあること。

・妊娠した場合もしくは疑いがある場合には直ちに医師に連絡すること。

**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット、フェレット）で催奇形性（臍ヘルニア、内臓奇形、四肢奇形、骨格異常等）が認められており、このときのラットの曝露量は臨床曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$ 換算）と同等以下であった[24, 25]。［2.1、9.4 参照］

**9.6 授乳婦**

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母乳中への移行は不明である。

| | 記載内容 |
|---|---|
| 米国添付文書<br>（2026年2月25日） | Pregnancy<br>*Pregnancy Exposure*<br>There is a registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to JUXTAPID during pregnancy. For additional information visit www.JUXTAPID.com or call the Lomitapide Observational Worldwide Exposure Registry (LOWER) at 1-877-902-4099. Healthcare professionals are encouraged to call the LOWER at 1-877-902-4099 to enroll patients who become pregnant during JUXTAPID treatment.<br>*Risk Summary*<br>Based on findings from animal studies, JUXTAPID use is contraindicated in pregnancy since it may cause fetal harm. Available human data are insufficient to draw conclusions about any drug-associated risks for major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. However, in animal reproduction studies, lomitapide was teratogenic in rats at clinically relevant exposures and in ferrets at exposures estimated to be less than human therapeutic exposure at 60 mg when administered during organogenesis, based on AUC comparisons. Embryo-fetal lethality was observed in rabbits at 6-times the maximum recommended human dose (MRHD) of 60 mg based on body surface area. If pregnancy is detected, discontinue JUXTAPID.<br>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risks of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.<br>Data<br>*Animal Data*<br>Oral gavage doses of 0.04, 0.4, or 4 mg/kg/day lomitapide given to pregnant rats from gestation day 6 through organogenesis were associated with fetal malformations at ≥2-times human exposure at the MRHD (60 mg) based on plasma AUC comparisons. Fetal malformations included umbilical hernia, gastroschisis, imperforate anus, alterations in heart shape and size, limb malrotations, skeletal malformations of the tail, and delayed ossification of cranial, vertebral and pelvic bones.<br>Oral gavage doses of 1.6, 4, 10, or 25 mg/kg/day lomitapide given to pregnant ferrets from gestation day 12 through organogenesis were associated with both maternal toxicity and fetal malformations at exposures that ranged from less than the human exposure at the MRHD to 5-times the human exposure at the MRHD. Fetal malformations included umbilical hernia, medially rotated or short limbs, absent or fused digits on paws, cleft palate, open eye lids, lowset ears, and kinked tail.<br>Oral gavage doses of 0.1, 1, or 10 mg/kg/day lomitapide given to pregnant rabbits from gestation day 6 through organogenesis were not associated with adverse effects at systemic exposures up to 3-times the MRHD of 60 mg based on body surface area comparison. Treatment at doses of ≥20 mg/kg/day, ≥6-times the MRHD, resulted in embryo-fetal lethality.<br>Pregnant female rats given oral gavage doses of 0.1, 0.3, or 1 mg/kg/day lomitapide from gestation day 7 through termination of nursing on lactation day 20 were associated with malformations at systemic exposures equivalent to human exposure at the MRHD of 60 mg based on AUC. Increased pup mortality occurred at 4-times the MRHD.<br><br>Lactation<br>*Risk Summary*<br>There are no data on the presence of lomitapide in human or animal milk, effects on the breastfed infant or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions, including hepatotoxicity, advise patients that breastfeeding is not recommended during treatment with JUXTAPID.<br><br>Females and Males of Reproductive Potential<br>*Pregnancy Testing*<br>Females of reproductive potential should have a negative pregnancy test before starting JUXTAPID.<br>*Contraception*<br>Based on animal studies, JUXTAPID may cause fetal harm when administered to pregnant women. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with JUXTAPID and for two weeks after the final dose.<br>The use of JUXTAPID may result in reduced efficacy of oral contraceptives if vomiting or diarrhea occurs. Advise patients using oral contraceptives and who experience vomiting or diarrhea to use an effective alternative contraceptive method until 7 days after resolution of symptoms. |

| | |
|---|---|
| 欧州添付文書<br>（2026年6月25日） | Use in women and adolescents of child-bearing potential<br>Before initiating treatment in women and adolescents of child-bearing potential, the absence of pregnancy should be confirmed, appropriate advice on effective methods of contraception provided, and effective contraception initiated. Patients taking oestrogen-based oral contraceptives should be advised about possible loss of effectiveness due to diarrhoea and/or vomiting. Additional contraceptive measures should be used until resolution of symptoms (see section 4.5).<br><br>Pregnancy<br>Lojuxta is contraindicated during pregnancy. There are no reliable data on its use in pregnant women. Animal studies have shown developmental toxicity (teratogenicity, embryotoxicity, see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.<br><br>Breast-feeding<br>It is not known whether lomitapide is excreted into human milk. Because of the potential for adverse effects based on findings in animal studies with lomitapide (see section 5.3), a decision should be made whether to discontinue breast-feeding or discontinue the medicinal product, taking into account the importance of the medicinal product to the mother.<br><br>Fertility<br>No adverse effects on fertility were observed in male and female rats administered lomitapide at systemic exposures (AUC) estimated to be 4 to 5 times higher than in humans at the maximum recommended human dose (see section 5.3). |

2）小児等への投与に関する情報

本邦における本剤の電子添文「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

参考として米国及び欧州添付文書の記載を示す。

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児、5 歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 幼若ラットを用いた反復毒性試験において、性成熟遅延（包皮分離や膣開口の遅延）及び運動機能低下（後肢握力低下）が認められている[26)]。

| | 記載内容 |
|---|---|
| 米国添付文書<br>（2026年2月25日） | Pediatric Use<br>The safety and effectiveness of JUXTAPID as an adjunct to other LDL-C lowering therapies for the treatment of HoFH have been established in pediatric patients aged 2 years and older. Use of JUXTAPID for this indication is supported by evidence from an open-label trial in adults; an open-label trial of 43 pediatric patients with HoFH aged 5 to 17 years old; and additional pharmacokinetic modeling and simulation data for pediatric patients aged 2 years and older. Adverse reactions reported in pediatric patients aged 5 to 17 years were similar to those reported in adults. The safety and effectiveness of JUXTAPID have not been established in pediatric patients younger than 2 years old. |
| 欧州添付文書<br>（2026年6月25日） | *Paediatric population*<br>The safety and effectiveness of lomitapide have been established in paediatric patients with HoFH aged 5 to 17 years. 43 patients have been treated with lomitapide in a Phase 3 study (see section 5.1). No new safety concerns were identified. Gastrointestinal events were less frequent and less severe in paediatric patients. No clinically significant changes in serum oestradiol or testosterone were reported and increases were within expected developmental ranges (see section 5.3). |

# ⅩⅢ．備考

## １．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その 3)」（令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

### (1) 粉砕

カプセルを服用することが困難な患者（2～4 歳の小児等）では、脱カプセルによる投与が可能である。

・カプセルの内容物は、リンゴソース、つぶしたバナナ、服用ゼリーに混ぜて投与すること。

・牛乳やヨーグルトなど脂質が含まれる食材とは混ぜないこと。

・脱カプセル後の安定性試験は行っていないため、服用直前にゼリーなどに混ぜて投与すること。投与できなかったり、余ってしまった場合は廃棄すること。

脱カプセルの方法については下記を参照すること。

医療従事者向け服薬ガイド

https://rrdj-juxtapid.jp/

患者向け服薬ガイド

https://rrdj-juxtapid.jp/forpatients/medication-guide/

### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

## ２．その他の関連資料

追加のリスク最小化活動として作成されている資材

医療従事者向け資材：適正使用ガイド

患者向け資材：「ジャクスタピッドを服用される患者さんへ」

URL：https://rrdj-juxtapid.jp/