

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

ロミタピドメシル酸塩カプセル *Juxtapid[®] Capsules*

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 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 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
一般名	和名：ロミタピドメシル酸塩 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	製造販売承認年月日：2016年9月28日 薬価基準収載年月日：2016年11月18日 販売開始年月日：2016年12月15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 受付時間：9：00-17：00（土日祝日 年末年始を除く） 【TEL】03-4510-2922

本IFは2022年11月改訂の添付文書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。

I F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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領 2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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I F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I F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て、「I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I F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

I F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。I F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I F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、I F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	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	28
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	28
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	28
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	28
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	28
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 重要な基本的注意とその理由	29
6. RMPの概要	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	30
II. 名称に関する項目	4	7. 相互作用	32
1. 販売名	4	8. 副作用	36
2. 一般名	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	40
3. 構造式又は示性式	4	10. 過量投与	40
4. 分子式及び分子量	4	11. 適用上の注意	40
5. 化学名（命名法）又は本質	4	12. その他の注意	40
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	IX. 非臨床試験に関する項目	42
III. 有効成分に関する項目	5	1. 薬理試験	42
1. 物理化学的性質	5	2. 毒性試験	42
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	X. 管理的事項に関する項目	46
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	1. 規制区分	46
IV. 製剤に関する項目	6	2. 有効期間	46
1. 剤形	6	3. 包装状態での貯法	46
2. 製剤の組成	6	4. 取扱い上の注意	46
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	5. 患者向け資材	46
4. 力価	7	6. 同一成分・同効薬	46
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	7. 国際誕生年月日	46
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	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	46
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	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	46
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	47
9. 溶出性	7	11. 再審査期間	47
10. 容器・包装	7	12. 投薬期間制限に関する情報	47
11. 別途提供される資材類	8	13. 各種コード	47
12. その他	8	14. 保険給付上の注意	47
V. 治療に関する項目	9	XI. 文献	48
1. 効能又は効果	9	1. 引用文献	48
2. 効能又は効果に関連する注意	9	2. その他の参考文献	49
3. 用法及び用量	9	XII. 参考資料	50
4. 用法及び用量に関連する注意	10	1. 主な外国での発売状況	50
5. 臨床成績	11	2. 海外における臨床支援情報	52
VI. 薬効薬理に関する項目	18	XIII. 備考	55
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18	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	55
2. 薬理作用	18	2. その他の関連資料	55
VII. 薬物動態に関する項目	22		
1. 血中濃度の推移	22		
2. 薬物速度論的パラメータ	23		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	24		
4. 吸収	24		
5. 分布	24		
6. 代謝	25		
7. 排泄	26		
8. トランスポーターに関する情報	26		
9. 透析等による除去率	26		
10. 特定の背景を有する患者	26		
11. その他	27		

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-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
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
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
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
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
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
LOCF	Last observation carried forward	－
Lp(a)	Lipoprotein(a)	リポタンパク質(a)
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
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

略語	略語英語	略語内容
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、良好な忍容性が認められたことから、2007 年 12 月にホモ接合体家族性高コレステロール血症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 月にホモ接合体家族性高コレステロール血症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。2021 年 2 月現在、38 ヶ国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が示されたことにより国内第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。本剤は、希少疾病用医薬品に指定されており、再審査期間は 10 年です。

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) ジャクスタピッドは、通常、成人には、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。（「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（アフェレーシスを含む）を受けている HoFH 患者（成人）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相試験では 40.1%低下させ、国内第Ⅲ相試験では 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) 国内第Ⅲ相試験において、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）（「V. 治療に関する項目」参照）

(6) 重大な副作用として肝炎（頻度不明）、肝機能障害（44.4%）、胃腸障害（100%）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料、 最適使用推進ガイドライン等	有 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 作成されている資料	有	・医療従事者向け資料：適正使用ガイド （「XIII. 備考」の項参照） ・患者向け資料：「ジャクスタピッドを服用される患者さんへ」 （「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 （平成 28 年 11 月 17 日（保医発 1117 第 4 号）

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。

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】
<ul style="list-style-type: none"> ・肝臓への影響 ・胃腸障害 	<ul style="list-style-type: none"> ・出血性事象 ・悪性腫瘍 	<ul style="list-style-type: none"> ・長期投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・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
<ul style="list-style-type: none"> ・使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画
<ul style="list-style-type: none"> ・使用成績調査

↓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
<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資材の作成及び配布 ・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

(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）

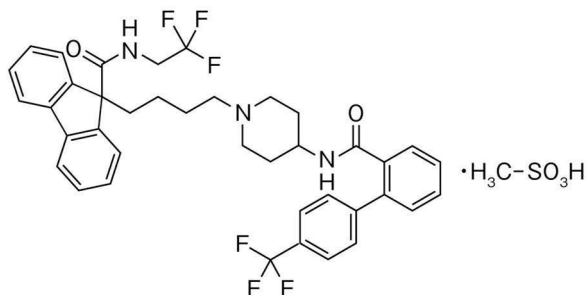
(2) 洋名（命名法）

Lomitapide Mesilate（JAN）

(3) ステム

マイ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：C₃₉H₃₇F₆N₃O₂ · CH₄O₃S

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

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 +ポリエステル/ アルミニウムホイル ラミネート袋 +HDPE 製容器	12 ヶ月	いずれの条件でも規格内 ¹⁾
加速試験	40℃/75%RH		6 ヶ月	
苛酷試験（光）	光 (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、結晶形及び含量

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/m² 以上）

3) 測定項目：性状（外観）、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	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
色・剤形	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	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	白色（頭部）／白色（胴部）の硬カプセル剤、「A733」及び「20mg」の黒色印字
外形			
大きさ	長径約 19.4mm 短径約 6.9mm	長径約 19.4mm 短径約 6.9mm	長径約 19.4mm 短径約 6.9mm
重量	約 176mg	約 276mg	約 276mg

(3) 識別コード

販売名	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
識別コード	A733/5mg	A733/10mg	A733/20mg
記載場所	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	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
有効成分	1カプセル中にロミタピドメシル酸塩 5.69mg（ロミタピドとして5mg）	1カプセル中にロミタピドメシル酸塩 11.39mg（ロミタピドとして10mg）	1カプセル中にロミタピドメシル酸塩 22.77mg（ロミタピドとして20mg）
添加剤	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		

(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

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°C/60%RH	高密度ポリエチレン (HDPE) 製瓶+ポリプロピレン製キャップ	24 ヶ月	いずれの条件でも規格内 ²⁾
加速試験	40°C/75%RH		6 ヶ月	
苛酷試験 (光)	光 (曝光及び遮光) ¹⁾	無包装	7 日	
苛酷試験 (凍結解凍サイクル)	-20°Cと 40°C/75%RH の繰り返し (3 回)	高密度ポリエチレン (HDPE) 製瓶+ポリプロピレン製キャップ	6 日	
使用時の安定性試験 ³⁾	30°C/65%RH 30°C/75%RH	高密度ポリエチレン (HDPE) 製瓶+ポリプロピレン製キャップ	28 日	

1) 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/m² 以上)

2) 測定項目: 性状 (外観)、類縁物質、水分、溶出性及び含量

3) 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。

4) 測定項目: 性状 (外観)、確認試験 (HPLC)、類縁物質、水分、溶出性及び含量

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 (物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

方法: バドル法 (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

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

ジャクスタピッドカプセル 10mg: 14 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

(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可否を検討すること。

(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可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

通常、成人には、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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

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. 日本人以外の高コレステロール血症を対象とした第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。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、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. 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。 (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。 (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。 (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。 (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、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1日20mgを超えて投与しないこと。[9.2、16.6.2 参照]

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

ジャクスタビ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 試験、参考資料	薬物動態、薬物相互作用	海外健康成人 10～20例/群	単一施設、非盲検試験 10mg又は60mg ^{注)} 、7日間 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र्फアン、ERナイアシン	薬物動態
2) AEGR-733-010 試験、参考資料	薬物動態	海外健康成人 男性6症例	単一施設、非盲検、非無作為化試験 [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 試験、評価資料	QT評価試験	海外健康成人 56例	単一施設、無作為化、5期クロスオーバー試験 75mg及び200mg ^{注)} 単回投与 ケトコナゾール単回投与 75mg ^{注)} +ケトコナゾール プラセボ単回投与 モキシフロキサシン400mg単回投与	QT間隔
4) AEGR-733-013 試験、参考資料	薬物相互作用	海外健康成人 16例	単一施設、反復投与、非盲検試験 60mg/日 ^{注)} 、12日間（9日～20日目） 併用薬：ワルファリン（1日目、14日目）	薬物動態
5) AEGR-733-015 試験、参考資料	薬物相互作用	海外健康女性 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 50mg ^{注)} 、8日間 併用薬：経口避妊薬	薬物動態
6) AEGR-733-017 試験、参考資料	肝機能	海外 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 軽度から中等度の肝機能障害患者 60mg ^{注)} 単回投与	薬物動態
7) AEGR-733-018 試験、参考資料	薬物相互作用	海外健康成人 30例	単一施設、非盲検、非無作為化試験 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 試験、参考資料	薬物相互作用	海外健康成人 16例	単一施設、非盲検試験 60mg ^{注)} 、7日間 併用薬：シンバスタチン	薬物動態
9) AEGR-733-021 試験、参考資料	腎機能	海外 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 重度の腎機能障害患者 60mg ^{注)} 単回投与	薬物動態
10) AEGR-733-023 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） 10、20、40及び60mg ^{注)} 単回又は反復投与	薬物動態
11) AEGR-733-024 試験、参考資料	薬物相互作用	海外健康成人 32例	単一施設、非盲検、無作為化試験 20mg単回投与 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 試験、参考資料	薬物動態	海外健康成人 15例	単一施設、非盲検、クロスオーバー試験 20mg単回投与	薬物動態
13) AEGR-733-029 試験、参考資料	薬物相互作用	海外健康女性 32例	単一施設、無作為化、非盲検、2群比較試験 20mg単回投与 併用薬：経口避妊薬	薬物動態
14) AEGR-733-032 試験、参考資料	バイオアベイラビリティ	海外健康成人 32例	単施設、無作為化、非盲検、3群クロスオーバー試験 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 試験、参考資料	薬物相互作用	海外健康成人 18例	単一施設、非盲検、2群比較試験 20mg単回投与 併用薬：モダフィニル	薬物動態
16) CV145-001 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 1、5、25、50、100又は200mg ^{注)} 単回投与	薬物動態
17) CV145-002 試験、参考資料	反復投与	海外健康男性 36例	単一施設、無作為化、二重盲検、並行群間試験 10、25、50又は100mg ^{注)} 反復投与	薬物動態
18) CV145-003 試験、参考資料	単回投与、薬物動態、PD	海外健康男性 32例	単一施設、二重盲検、無作為化、用量漸増、並行群間試験 7.5、15、30又は60mg ^{注)} 単回IV投与 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 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 2例	単一施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー試験 50mg ^{注)} 、50mg ^{注)} +低脂肪食、50mg ^{注)} +高脂肪食	薬物動態
20) CV145-006 試験、参考資料	薬物動態	海外健康成人 6例	単一施設、単回投与試験 [¹⁴ C] 標識体50mg ^{注)} 単回投与	薬物動態
21) CV145-010 試験、参考資料	薬物動態	海外健康女性 18例	単一施設、二重盲検、無作為化、並行群間試験 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は「通常、成人には、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。

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
	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
	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
	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
			エゼチミブ併用時の有効性及び安全性 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
			アトルバスタチン併用時の有効性及び安全性 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
			アトルバスタチン併用時の有効性及び安全性 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
			他の脂質低下療法併用時の有効性及び安全性 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

	試験デザイン		対象	概要
第II相試験	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 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 プラセボ導入期：プラセボ、28日間 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 HoFH患者対象 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 HoFH患者対象 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 HoFH患者対象 5mg～60mg ^{注)} 漸増投与

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、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) 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、薬物動態及び薬理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) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、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ー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 評価項目	ジャクスタピッドの用量 ¹⁾			
	0.03mg/kg [4週]	0.1mg/kg [8週]	0.3mg/kg [12週]	1.0mg/kg [16週]
LDL-C	-3.7 (8.29)	-7.1 (20.05)	-24.7 (5.32) ****	-50.9 (9.31) ****
TC	-4.8 (9.93)	-9.3 (16.60)	-29.8 (9.24) ***	-58.4 (8.60) ****
apo B	+10.2 (13.97)	-3.2 (18.83)	-14.7 (16.03)	-55.6 (13.49) ***
TG	+4.1 (43.52)	-24.9 (39.71)	-34.1 (22.78) *	-65.2 (13.26) ****
non-HDL-C	-4.6 (10.13)	-9.7 (17.52)	-31.0 (9.32) ***	-60.1 (8.86) ****
VLDL-C	+34.4 (103.40)	+42.3 (142.46)	+3.3 (103.75)	-78.7 (23.10) ***
Lp(a)	+1.0 (34.55)	+6.0 (22.94)	-18.7 (16.63) *	-10.5 (20.48)
HDL-C	-10.4 (8.97) *	+9.9 (25.63)	+11.6 (43.45)	-2.2 (18.02)
apo AI	+34.2 (90.93)	+22.4 (61.54)	+38.7 (86.20)	-6.1 (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は「通常、成人には、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国内第Ⅲ相試験成績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 (mg/dL)	LDL-C変化量 (mg/dL)	LDL-C変化率 (%)
ベースライン			
n	9		
平均 (SD)	199.3 (65.93)	—	—
中央値	199.0		
最小、最大 [95%CI]	121.0、331.0 [148.6, 250.0]		
26週時 (LOCF)			
n	9	9	9
平均 (SD)	117.9 (62.07)	-81.4 (37.26)	-42.2 (18.16)
中央値	106.0	-83.5	-46.9
最小、最大 [95%CI]	56.0、238.0 [70.2, 165.6]	-141.5、-27.0 [-110.0, -52.7]	-64.5、-12.2 [-56.2, -28.3]
p値 ¹			<0.0001
p値 ²			0.0001

1：反復測定分散分析、2：対応のあるt検定

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、1日1回夕食後2時間以上あけて、ロミタピッドとして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（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 (mg/dL)	LDL-C変化量 (mg/dL)	LDL-C変化率 (%)
ベースライン			
n	29		
平均 (SD)	336.4 (113.54)		
中央値	356.5	—	—
最小、最大 [95%CI]	152.0, 564.0 [293.3, 379.6]		
26週時 (LOCF)			
n	29	29	29
平均 (SD)	189.6 (104.24)	-146.9 (127.11)	-40.1 (31.25)
中央値	169.0	-107.0	-49.5
最小、最大 [95%CI]	28.0, 442.0 [149.9, 229.2]	-350.5, 49.0 [-195.2, -98.5]	-92.6, 20.4 [-51.9, -28.2]
p値 ¹			<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 (mg/dL)	評価時点の値 (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 (%)
78週時	23	351.9±116.2	210.2±132.4	-141.8±143.6	-38.4±32.21

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、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）

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. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

マイクロソームトリグリセリド転送タンパク質阻害剤

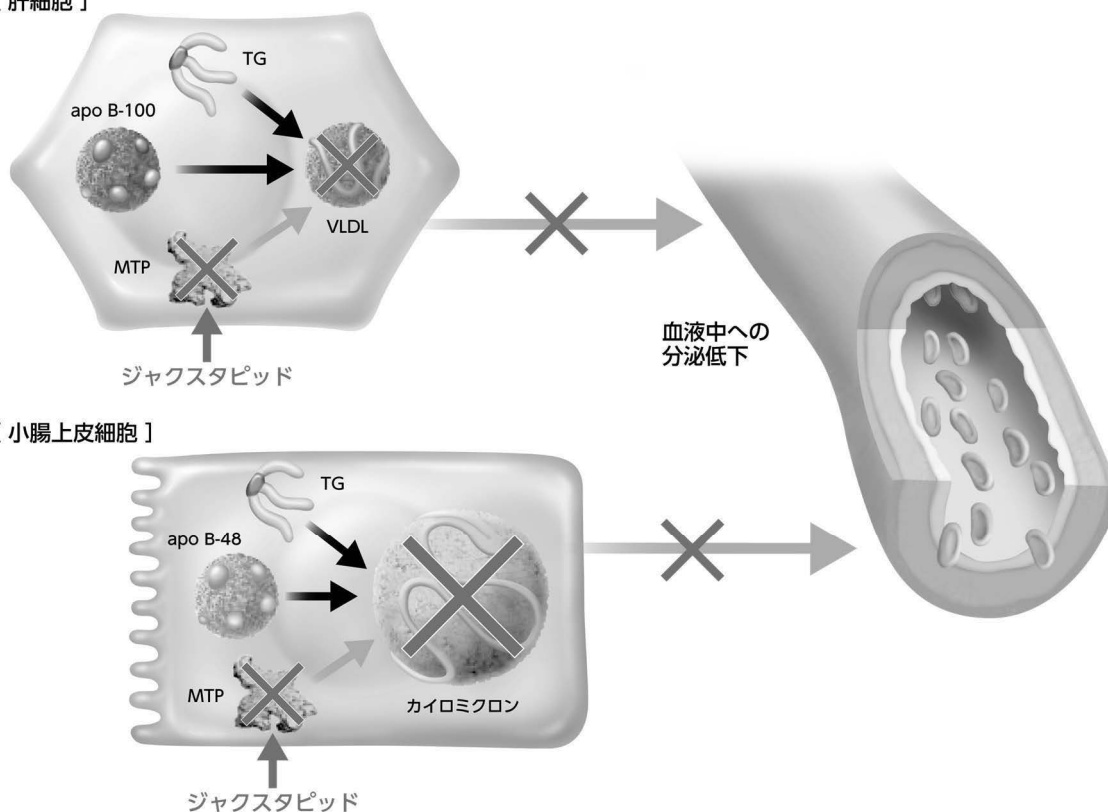
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{7), 8)}

マイ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マイ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。

〔肝細胞〕

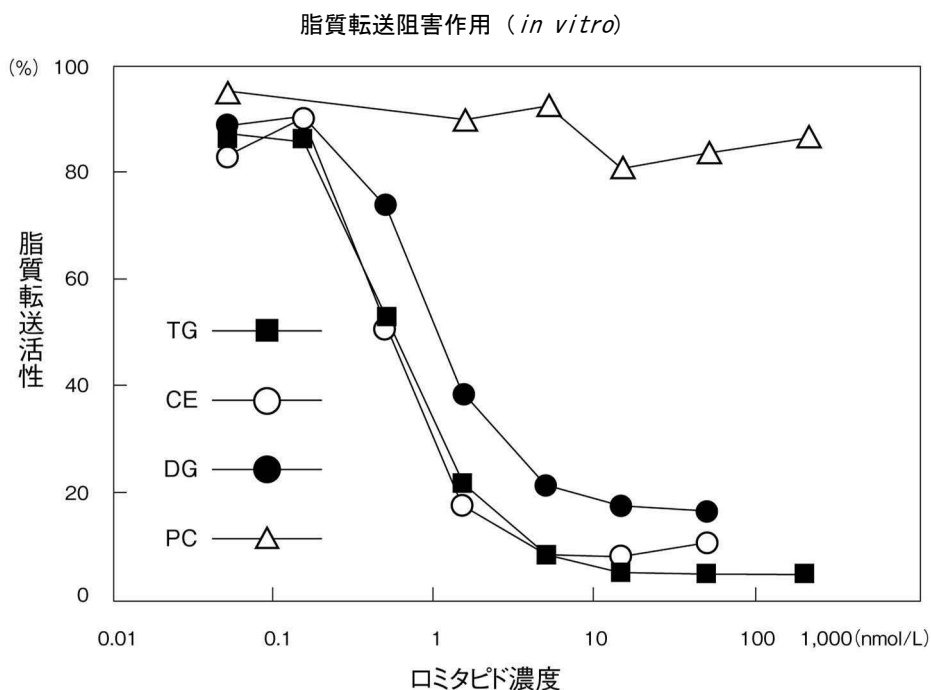


(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 脂質転送阻害作用 (*in vitro*)⁹⁾

0.25mol%の [¹⁴C] TG、 [¹⁴C] コレステロールエステル (CE)、 [¹⁴C] ジグリセリド (DG) 又は [¹⁴C] 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 (IC₅₀) 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。

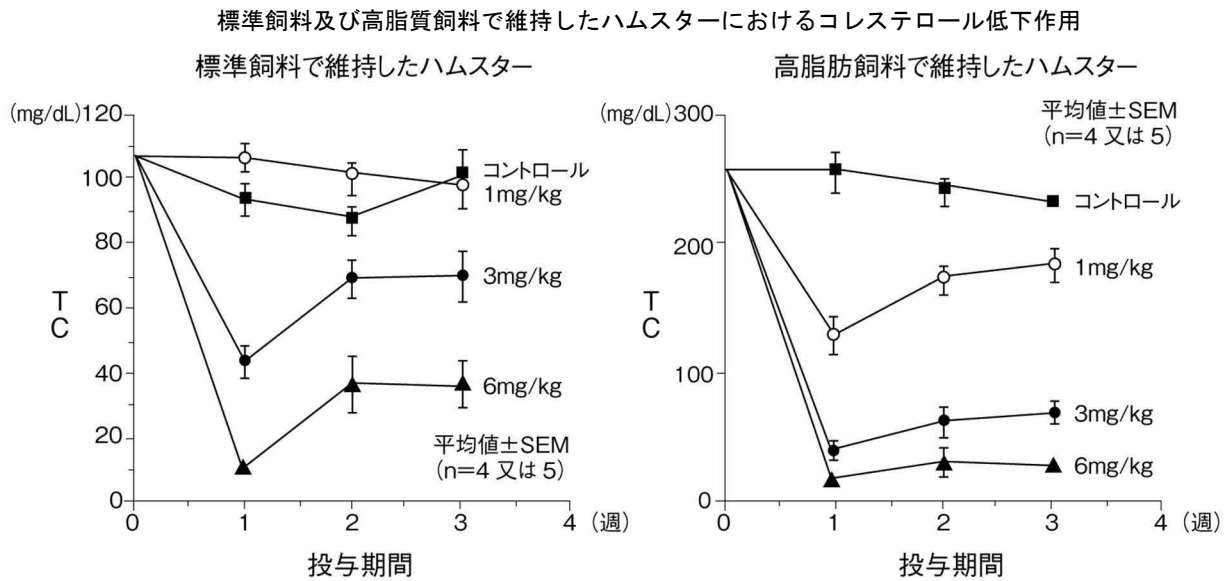


2) ラット、ハムスター及びヒト MTP に対する阻害作用 (*in vitro*)¹⁰⁾

ラット、ハムスター及びヒト由来の肝臓 MTP に対するロミタピドの阻害作用を検討した。その結果、IC₅₀ 値はそれぞれ 0.005、0.007 及び 0.005 μ mol/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¹¹⁾

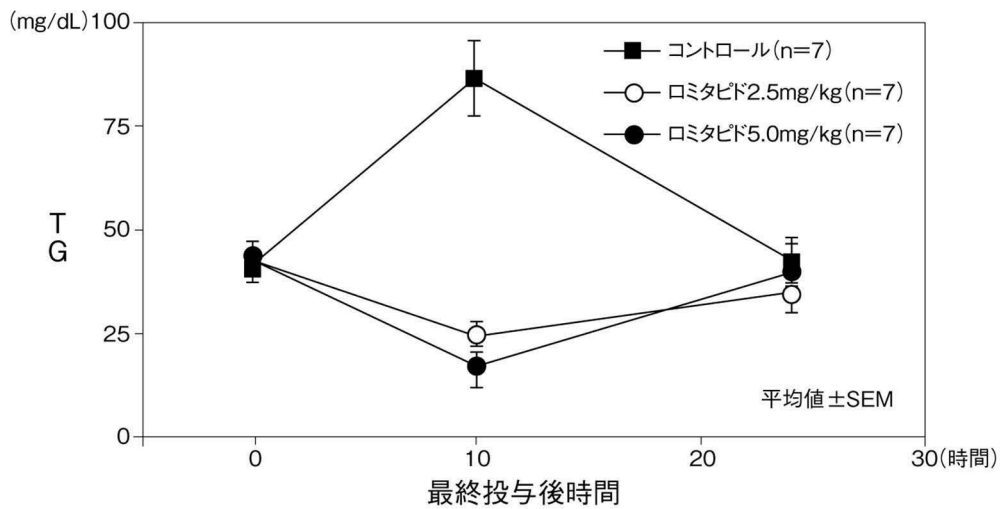
標準飼料及び高脂肪飼料を与えたゴールデンシリアンハムスター（1群 n=4 又は 5）にロミタピド 1mg、3mg 及び 6mg/kg を最長 3 週間連日経口投与し、1、2 及び 3 週間投与後 18 時間絶食して血漿を採取して脂質を測定した。その結果、TC 及び VLDL+LDL-C は、いずれの飼料で維持したハムスターにおいても用量依存的に低下した。脂質パラメータに対する ED₅₀ 値は、14 及び 21 日間投与後と比較して 7 日間投与後の方が低くなったが、コレステロール低下作用は、3 週間の投与の間維持された。また、高脂肪飼料群における 7 日間投与後の TC 低下の ED₅₀ (1mg/kg) は、標準飼料群における ED₅₀ (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。



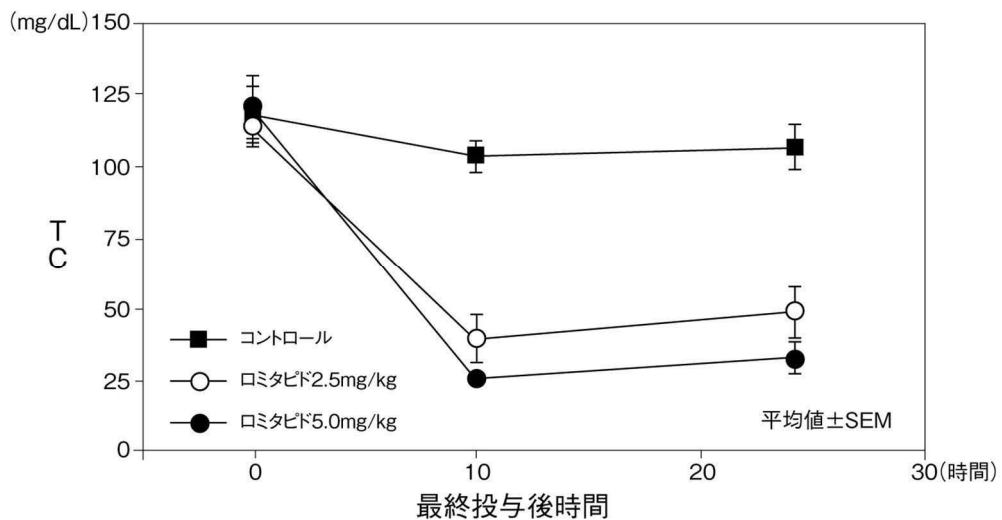
4) カニクイザルにおける脂質低下作用¹²⁾

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-t} (ng·hr/mL)	29.1 (13.0)	63.0 (16.0)	152 (48.3)
$AUC_{0-\infty}$ (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)

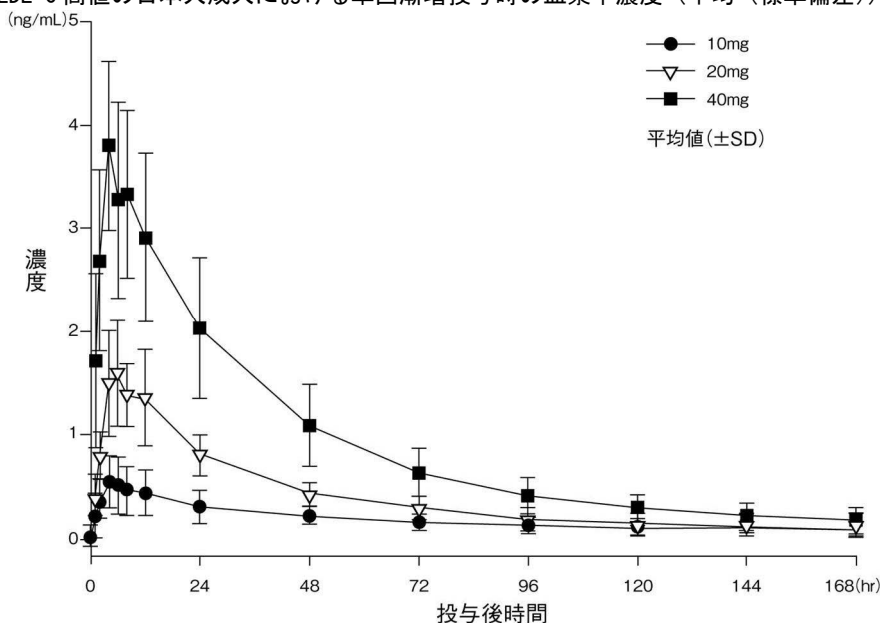
平均値±標準偏差、a: 中央値（範囲）、b: 7例

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-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) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、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) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響¹³⁾

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) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、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¹⁴⁾

(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¹⁵⁾

(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¹⁴⁾

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¹⁶⁾

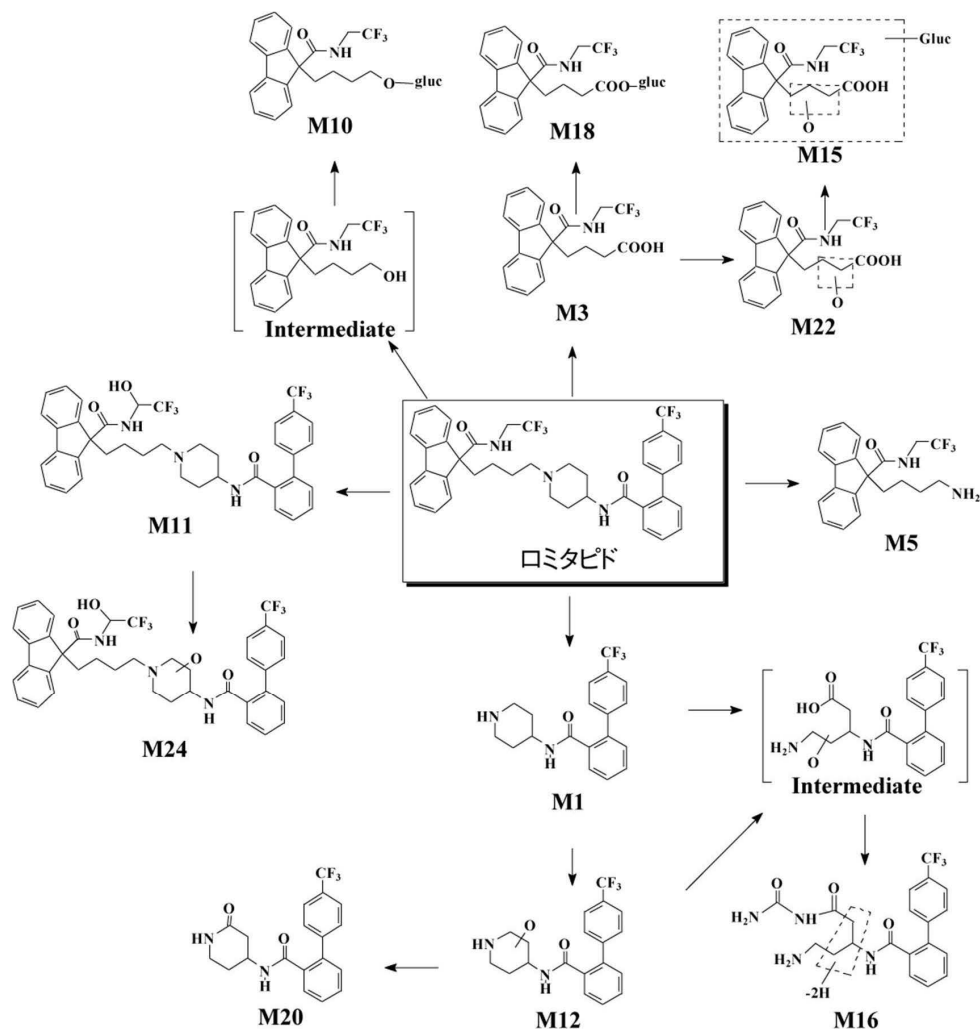
99.8%

6. 代謝¹⁷⁾⁻¹⁹⁾

(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（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¹⁷⁾

(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 [¹⁴C]-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 ¹⁴C-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) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、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²⁰⁾。(in vitro)

ロミタピド (6 μ g/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 IC₅₀ は 0.49 μ g/mL (0.62 μ mol/L) であった。

6 μ g/mL のロミタピドは、BCRP を介したクラドリピ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は「通常、成人には、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。

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）²¹⁾

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-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-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は「通常、成人には、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) 肝機能障害患者（外国人データ）²²⁾

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-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 肝機能障害患者 (n=8)	軽度肝機能障害に 対応する健康成人 (n=8)	中等度 肝機能障害患者 (n=8)	中等度肝機能障害に 対応する健康成人 (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-t} (ng·hr/mL)	95.4 (45.7)	67.2 (50.6)	279 (111.3)	80.9 (42.3)
AUC _{0-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) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、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、投与前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。投与前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、投与前に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、本剤投与前、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 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（AUC₀₋₂₄換算）と同等以下であった^{23, 24)}。[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（AUC₀₋₂₄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^{23)、24)}。

(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 小児等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（包皮分離や陰開口の遅延）及び運動機能低下（後肢握力低下）が認められている²⁵⁾。

(解説)

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした国内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 クラリスロマイシン (クラリス) インジナビル (クリキシバン) イトラコナゾール (イトリゾール) ネルフィナビル (ピラセプト) サキナビル (インビラーゼ) テラプレビル (テラビック) ポリコナゾール (プイフェンド) リトナビル含有製剤 (ノービア、カレトラ、ヴィキラックス) コビスタット含有製剤 (スタリビルド) [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 アプレピタント (イメンド) アタザナビル (レイアタッツ) シプロフロキサシン (シプロキサン) クリゾチニブ (ザーコリ) ジルチアゼム (ヘルベッサ) エリスロマイシン (エリスロシン) フルコナゾール (ジフルカン) ホスアンプレナビル (レクシヴァ) イマチニブ (グリベック) ベラパミル (ワソラン) 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) トフィソパム (グラランダキシ) [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 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 [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 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 [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 シンバスタチン、トリアゾラム、ロスバスタチン等 [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 [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 コルヒチン、ジゴキシン、フェキソフェナジン等 [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 コレステラミン等	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 ヘパリン、エドキサバン、ワルファリン等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ、アルテプラナーゼ等 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン、クロピドグレル等 [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^{26) -29)}

【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^{註)} 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-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-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 及びノルゲステメート 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-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-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/ノルゲステ 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

** : ノルゲステメートは、国内未承認

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、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^{26) -31)}

- ・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 シンバスタチン酸	1.99 1.71	2.02 1.57
	20mg 単回投与	10mgを 1日1回7日間	15	シンバスタチン シンバスタチン酸	1.62 1.39	1.65 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 S体ワルファリン	1.28 1.30	1.14 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 2-ヒドロキシアトル バスタチン 4-ヒドロキシアトル バスタチン 活性代謝物の合計	1.52 1.07 1.49 1.29	1.63 1.01 1.38 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 2-ヒドロキシアトル バスタチン 4-ヒドロキシアトル バスタチン 活性代謝物の合計	1.11 1.01 1.41 1.05	1.19 1.02 0.97 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)	1.18	1.08
				エゼチミブ抱合体	1.04	1.03

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}
ナイアシン	1000mg 単回投与	10mgを 1日1回7日間	20	ニコチン酸	1.10	1.11
				ニコチン尿酸	0.79	0.85
				N-メチル-2-ピロリドン- 5-カルボキシアミド	0.96	0.98
				N-メチルニコチンア ミド	1.36	1.05
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を 1日1回28日間	50mg ^{注)} を 1日1回8日間	28	エチニルエストラジ オール	0.92	0.92
				17-ジアセチルノルゲ スチメート	1.06	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) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、1日1回夕食後2時間以上あけて、ロミタビドとして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（44.4%）

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（100%）

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、国内第Ⅲ相試験において9例中4例(44.4%)、海外第Ⅲ相試験において29例中8例(28%)に認められた。また、海外市販後において、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た。海外第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 ^{注2)}	5~10%未満 ^{注2)}	5%未満 ^{注2)}	頻度不明 ^{注1)}
胃腸障害	腹部不快感、腹部膨満、腹痛、上腹部痛、下痢、消化不良、放屁、悪心、嘔吐	便秘、便意切迫、胃炎、胃腸音異常、胃食道逆流性疾患、直腸しぶり	下腹部痛、空気嚥下、おくび、軟便、胃拡張、胃障害、痔出血	腹部圧痛、便通不規則、口の乾燥、嚥下障害、便失禁、変色糞、胃腸障害、胃腸痛、血便、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
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、鼻咽頭炎、肺炎、副鼻腔炎、上気道感染症、尿路感染、ウイルス性感染
臨床検査	体重減少、ALT増加	AST増加、肝機能検査異常	ALP増加、カリウム減少、INR異常、トランスアミナーゼ上昇	血中ビリルビン上昇、血中コレステロール増加、血中CK上昇、血中ブドウ糖減少、血中ブドウ糖上昇、血圧上昇、血中トリグリセライド上昇、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		脱水、体重変動
神経系障害		頭痛	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、アレルギー性そう痒症、発疹、紅斑性皮疹	脱毛症、紅斑、毛髪異常成長、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、血液疾患、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、筋骨格系不快感、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1) 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。
注2) 国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験より算出した。

(解説)

国内臨床試験及び海外第Ⅲ相試験より算出した。

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）

国内第Ⅲ相試験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）

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

設定されていない

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³²⁾において、臨床曝露量と同等以下の曝露量（AUC₀₋₂₄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³³⁾では、臨床曝露量と同等の曝露量（AUC₀₋₂₄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³⁴⁾

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与方法	投与量	結果
中枢神経系に及ぼす影響 (Irwin試験)	ラット (SD) (雌、6匹/群)	単回経口投与	ロミタピド 0、1、30、100mg/kg クロルプロマジン 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	<i>in vitro</i>	ロミタピド 0.03~3 μ mol/L	IC ₅₀ : 1.7 μ mol/L
			代謝物M1 3~300 μ mol/L	IC ₅₀ : 135 μ mol/L
			代謝物M3 3~300 μ mol/L	IC ₅₀ > 300 μ mol/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³⁵⁾

(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³⁶⁾

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

(2) 反復投与毒性試験³⁷⁾

動物種 (系統) 性・動物数	ロミタピド 投与量 (mg/kg/日) 投与期間 投与経路	無毒性量 (mg/kg/日)	結果
ラット (SD) 雌雄各15匹/群	0、0.5、5、50 1ヵ月 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 <5mg/kg/日：良好な忍容性 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) 雌雄各20匹/群	0、0.02、0.2、2、20 +各群の半数には脂溶性ビタミン (ビタミンA、D、E、K) 6ヵ月 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 ≥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) 雌雄各10匹/群	0、0.1、1、10 2週間 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) 雌雄各3頭/群	0、0.02、0.2、2、20 1ヵ月 経口	0.2	0.02mg/kg/日：影響なし ≥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) 雌雄各2頭/群	0、0.01、0.1、1、10 6ヵ月 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) 雌雄各4頭/群	0、0.05、0.5、5 1年 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 5mg/kg/日：体重及び体重増加量の減少 その他：肝臓においては、血清ALTの上昇又は変性変化は認められなかった
イヌ (ビーグル) 雌雄各2頭/群	0、0.05、0.5、5 2週間 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 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³⁸⁾

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^{32), 33), 39)}

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 $\geq 1.5\text{mg/kg}$ 、雌の $\geq 7.5\text{mg/kg}$ 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³⁹⁾。小腸（十二指腸、空腸及び回腸）では、雄の $\geq 15\text{mg/kg}$ 、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 AUC_{24hr} は $28\text{ng}\cdot\text{hr/mL}$ 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 AUC_{24hr} は $435\text{ng}\cdot\text{hr/mL}$ であり、マウスの 16 倍であった。

(5) 生殖発生毒性試験⁴⁰⁾

試験項目	動物種（系統） 性・動物数	投与期間 投与経路	ロミタピド 投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	結果
受胎能及び 着床までの 初期胚発生	ラット（SD） 雌雄各25匹/群	雄：交配28日前～ 剖検 雌：交配15日前～ 妊娠7日 経口	雄：0、0.2、 1、5 雌：0、0.04、 0.2、1	一般毒性：1（雌 雄） 生殖能：5（雄） 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） 雌22匹/群	妊娠6～15日 経口	0、0.04、0.4、 4	母動物：0.4 胎児：0.04	母体毒性が 4mg/kg/日 、胎児奇形が $\geq 0.4\text{mg/kg/日}$ 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） 雌20匹/群	妊娠6～18日 経口	0、0.1、1、10	母動物：0.1 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) 性・動物数	投与期間 投与経路	ロミタピド 投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (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) 雌25匹/群	妊娠7日～分娩20 日 経口	0、0.1、0.3、 1	母動物：1 (母体 毒性)、0.3 (生殖 能) 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)⁴¹⁾

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

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）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：該当しない

同効薬：該当しない

7. 国際誕生年月日

2012 年 12 月 21 日（米国）

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 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 カプセル 10mg		22800AMX00705000		
ジャクスタピッド カプセル 20mg		22800AMX00706000		

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

該当しない

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

10年間：2016年9月28日～2026年9月27日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

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

14. 保険給付上の注意

本製剤の効能・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。

- ① 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。
- ② 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）

X I . 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) 社内資料：AEGR-733-030 国内臨床試験（承認時評価資料）（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.32）
- 5) 社内資料：UP1002/AEGR-733-005 海外臨床試験（承認時評価資料）（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.21）
- 6) 社内資料：AEGR-733-012 海外臨床試験（承認時評価資料）（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.22）
- 7) Borén J. et al. : *Arterioscler Thromb.* 1993 ; 13(12), 1743-1754 (PMID: 8241094)
- 8) Wetterau JR. et al. : *Science.* 1998 ; 282(5389), 751-754, (PMID: 9784135)
- 9) 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）
- 10) 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）
- 11) 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）
- 12) 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）
- 13) 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）
- 14) 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）
- 15) 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）
- 16) 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）
- 17) 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）
- 18) 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）
- 19) 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）
- 20) 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）
- 21) 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）
- 22) 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）
- 23) 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）
- 24) 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）
- 25) 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）
- 26) 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）
- 27) 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）
- 28) 社内資料：AEGR-733-029 エストラジオール／ノルゲステマ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）
- 29) 社内資料：AEGR-733-101 モダフィニールとの薬物相互作用（2016年9月28日承認、CTD2.7.2.2.6.8）
- 30) 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）
- 31) 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）
- 32) 社内資料：AEGR-733PC0003 マウス 104 週間経口投与ががん原性試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.6.5.1.1）
- 33) 社内資料：AEGR-733PC0002 ラット 104 週間経口投与ががん原性試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.6.5.1.2）
- 34) 社内資料：安全性薬理試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.2.4）
- 35) 社内資料：副次的薬理試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.2.3）
- 36) 社内資料：単回投与毒性試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.6.2）
- 37) 社内資料：反復投与毒性試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.6.3）

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

X II. 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カ国）でも2013年7月31日に承認を取得した。

現在、米国、欧州のほかにカナダ等、合計38カ国で承認されている（2021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】

通常、成人には、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。

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（2022年10月現在）

国名	米国
販売名	JUXTAPID
剤形	硬カプセル剤
含量	1カプセル中にロミタピドとして5mg、10mg、20mg、30mg、40mg又は60mgを含有する。
承認年月日	2012年12月21日
効能・効果	ホモ接合体家族性高コレステロール血症 JUXTAPIDは、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、低脂肪食をはじめとする脂質低下治療（LDLアフェレーシス療法を含む）と併用により、低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）、総コレステロール（TC）、アポリポ蛋白B（apo B）、非高比重リポ蛋白コレステロール（non-HDL-C）を減少させる。
用法・用量	治療の開始及び継続 JUXTAPID投与開始前： ・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。 ・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。 ・脂質からのエネルギーが20%未満である低脂肪食を開始すること。 JUXTAPIDの推奨開始用量は1日1回5mgであり、許容範囲の安全性／忍容性に基づいて用量を漸増する。増量する前に、トランスアミナーゼを測定する。JUXTAPIDの維持用量は、治療目的及び治療への反応などの患者の特性を考慮して個別に行い、表1に記載の通り、1日量を最大60mgまでとする。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。

表 1：用量漸増のための推奨レジメン

用量	次の用量への増量検討前の投与間隔
1日5mg	2週間以上
1日10mg	4週間以上
1日20mg	4週間以上
1日40mg	4週間以上
1日60mg	最大推奨用量

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、400 国際単位 (IU) のビタミン E、200mg 以上のリノール酸、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。

投与

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。患者は JUXTAPID カプセルを丸ごと服用する。カプセルは、開く、砕く、溶かす、噛むなどしないこと。

国名	欧州
販売名	Lojuxta
剤形	硬カプセル剤
含量	1 カプセル中にロミタピドとして 5mg、10mg、20mg、30mg、40mg 又は 60mg を含有する。
承認年月日	2013 年 7 月 31 日
効能・効果	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) アフェレーシス療法の併用の有無を問わず、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。
用法・用量	<p>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、許容範囲の安全性/忍容性に基づいて用量を 10mg まで増量し、その後最短でも 4 週間の間隔を経て、1 日量を 20mg、40mg、さらに最大推奨用量の 60mg まで増量する。</p> <p>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。</p> <p>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服用すること。</p> <p>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。</p> <p>患者はグレープフルーツジュースを摂取しないこと。</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・両医薬品の投与時間を 12 時間あける。

	<p>・ Lojuxta の投与量を半減させる。</p> <p>5mg 投与中の患者は 5mg を継続すること。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>LDL-C の反応に応じて Lojuxta 最大用量の制限を検討すること。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。</p> <p>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、1 日当たり 400 国際単位 (IU) のビタミン E、約 200mg のリノール酸、110mg のエイコサペンタエン酸 (EPA)、210mg の α リノレン酸 (ALA)、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こと。</p>
--	--

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 (AUC₀₋₂₄ 換算) と同等以下であった^{23,24)}。[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 (2019年12月)	<p>Pregnancy <i>Pregnancy Exposure Registry</i></p> <p>There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to JUXTAPID during pregnancy. For additional information visit www.JUXTAPID.com or call the Global Lomitapide Pregnancy Exposure Registry (PER) at 1-877-902-4099. Healthcare professionals are encouraged to call the PER at 1-877-902-4099 to enroll patients who become pregnant during JUXTAPID treatment.</p> <p><i>Risk Summary</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Data <i>Animal Data</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Lactation <i>Risk Summary</i></p> <p>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.</p> <p>Females and Males of Reproductive Potential <i>Pregnancy Testing</i></p> <p>Females of reproductive potential should have a negative pregnancy test before starting JUXTAPID.</p> <p><i>Contraception</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p>

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。

なお、参考として米国添付文書及び英国の SPC の記載を示す。

<p>9.7 小児等</p> <p>9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p> <p>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（包皮分離や陰開口の遅延）及び運動機能低下（後肢握力低下）が認められている²⁵⁾。</p>
--

	記載内容
米国添付文書 (2019年12月)	Pediatric Use Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients.
英国のSPC (2022年3月22日)	<i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of lomitapide in children <18 years have not been established and the use of this medicinal product in children is therefore not recommended. No data are available.

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

(1) 粉碎

該当しない

(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料

医療従事者向け資料：適正使用ガイド

患者向け資料：「ジャクスタピッドを服用される患者さんへ」

URL：<https://www.recordatirarediseases.com/ja/for-hcp/juxtapid>

