日本標準商品分類番号	87218

医薬品リスク管理計画対象製品

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

総合製品情報概要

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）

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]

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

RECORDATI
RARE DISEASES

目次

開発の経緯 ……3
略語一覧 ……4
特性 ……5
製品情報 ……7
1. 警告 ……7
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）……7
3. 組成・性状 ……7
4. 効能又は効果 ……8
5. 効能又は効果に関連する注意 ……8
6. 用法及び用量 ……8
7. 用法及び用量に関連する注意 ……9
8. 重要な基本的注意 …… 10
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 …… 10
10. 相互作用 …… 11
11. 副作用 …… 13
14. 適用上の注意 …… 15
15. その他の注意 …… 15
臨床成績 …… 16
1. 国内第Ⅲ相試験（18歳以上の患者） …… 16
2. 海外第Ⅲ相試験（18歳以上の患者、海外データ） …… 25
3. 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（18歳以上の患者、海外データ） … 34
4. 海外第Ⅲ相試験（5歳以上18歳未満の患者、海外データ）…… 40
5. QT／QTc評価試験（海外第I相試験）（18歳以上の健康成人、海外データ） …… 51
薬物動態 …… 53
1. 血中濃度 …… 53
2. 吸収（外国人データ）…… 57
3. 分布（外国人データ）…… 57
4. 代謝（*in vitro*） …… 57
5. 排泄（外国人データ）…… 57
6. 薬物相互作用（外国人データ）…… 58
薬効薬理 …… 67
1. 臨床薬理試験 …… 67
2. 非臨床試験 …… 69
安全性薬理試験及び毒性試験 …… 73
1. 安全性薬理試験 …… 73
2. 毒性試験 …… 74
有効成分に関する理化学的知見 …… 79
製剤学的事項／取扱い上の注意／包装 …… 80
関連情報 …… 81
主要文献／製造販売業者の氏名又は名称及び住所（文献請求先及び問い合わせ先を含む） … 82

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。

本剤は、希少疾病用医薬品に指定されております。

略語一覧

略語	
apo AI	アポ蛋白AI
apo B	アポ蛋白B
FAS	Full Analysis Set；最大の解析対象集団（全てのランダム化された症例から最小限の除外可能な症例を除いた集団）
HDL	高密度リポタンパク質
HDL-C	HDLコレステロール
HoFH	ホモ接合体家族性高コレステロール血症
IDL	中間密度リポタンパク質
ITT	Intent To Treat；脱落した症例もすべて含めた解析集団
LDL	低密度リポタンパク質
LDL-C	LDLコレステロール
LOCF	Last Observation Carried Forward；直前の値で欠測を補完する方法
Lp(a)	リポ蛋白(a)
MTP	ミクロソームトリグリセリド転送タンパク質
non-HDL-C	non-HDLコレステロール
TC	総コレステロール
TG	トリグリセリド
VLDL	超低密度リポタンパク質
VLDL-C	VLDLコレステロール

特 性

❶ ジャクスタピッド（一般名：ロミタピドメシル酸塩）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。 ➡P.69参照

❷ 【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） ➡P.8参照

❸ 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、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。投与26週時において、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（検証的な解析結果、海外第Ⅲ相試験：$p<0.001$、対応のあるt検定、国内第Ⅲ相試験：$p<0.0001$、混合効果モデル反復測定分散分析）。
特性3の臨床成績には承認用量よりも高用量が使用された症例が含まれます。 ➡P.19、27参照

6. 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

❹ 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）。 ➡P.35参照

❺ 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、ベースラインから24週までの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（検証的な解析結果、$p<0.0001$、1標本t検定）。

特性4及び5の臨床成績には承認用量よりも高用量が使用された症例が含まれます。 ➡P.44参照

❻ 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）

なお、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。

承認用量よりも高用量が使用された症例が含まれます。

電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

➡P.13、24、33、39、49、50参照

6. 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

製品情報

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」の改訂には十分ご留意ください。

2026年8月改訂（第6版）の電子添文に基づき作成

1. 警告

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]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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]

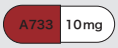
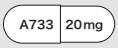
2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

* 3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
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メシル酸塩5.69mg（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 カプセル10mg	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）	
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メシル酸塩22.77mg（ロミタピドとして20mg）	
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メシル酸塩2.28mg（ロミタピドとして2mg）	

3.2 製剤の性状

販売名	色・剤形	外形	大きさ／重量	識別コード
ジャクスタピッド 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 短径約 6.9mm ／約176mg	A733 ／ 5mg
ジャクスタピッド 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 短径約 6.9mm ／約276mg	A733 ／ 10mg
ジャクスタピッド 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 短径約 6.9mm ／約276mg	A733 ／ 20mg
ジャクスタピッド 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 短径約 6.9mm ／約276mg	A733 ／ 2mg

4. 効能又は効果

ホモ接合体家族性高コレステロール血症

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。

* 6. 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

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、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。

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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]

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]

9.4 生殖能を有する患者

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[1)、2)]。[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。

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[3)]。

9.8 高齢者

一般に、生理機能が低下していることが多い。

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]

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（ビラセプト） サキナビル（インビラーゼ） テラプレビル（テラビック） ボリコナゾール（ブイフェンド） リトナビル含有製剤（ノービア、カレトラ、ヴィキラックス） コビシスタット含有製剤（スタリビルド） セリチニブ（ジカディア） [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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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（ヘルベッサー） 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（グランダキシン） ［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。

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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 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。

* 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。

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]

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

	10%以上	5～10%未満	5%未満	頻度不明注)
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。

* 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。

15. その他の注意

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[4]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[5]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。

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等は7～15頁をご参照ください。

臨床成績

本剤は、国内及び海外で実施された第Ⅰ～Ⅲ相試験成績を基に承認されました。承認時に評価された海外データを紹介しますが、一部国内の承認内容と異なる成績が含まれています。

1．国内第Ⅲ相試験（18歳以上の患者）[6)、7)]

6）社内資料：AEGR-733-030国内臨床試験（承認時評価資料）
7）Harada-Shiba M, et al.：J Atheroscler Thromb. 2017；24：402-411
COI：本研究はAegerion Pharmaceuticals社の資金により実施された。著者にはAegerion Pharmaceuticals社から臨床試験支援等を受領している者が含まれる。本論文の著者のうち2名は、Aegerion Pharmaceuticals社の社員である。

●目的

HoFH患者を対象として最大耐量のジャクスタピッド及び他の脂質低下療法（アフェレシスを含む）を併用したときの有効性及び安全性を評価する。

●対象

HoFHの成人患者9例（18歳以上）

●試験デザイン

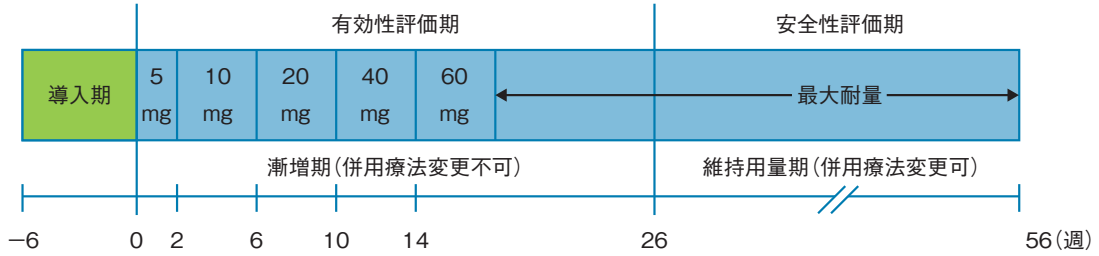
多施設共同、非盲検、単群試験

●方法

ジャクスタピッドは1日1回就寝前（夕食後2時間以降）に、5mgを開始用量として、各被験者の最大耐量に達するまで、10、20、40、60mgへ漸増（増量間隔は、5mgから10mgで2週間、それ以外は4週間）し、26週に有効性を評価した。有効性評価期間の最大用量を最大耐量とし、56週まで投与して安全性を評価した。

導入期（6週間）から有効性評価期間（26週間）は併用する脂質低下療法を変更しないこととし、試験期間中は、低脂肪食[※1]と栄養補助食品[※2]を毎日摂取することとした。

※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）、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



6. 用法及び用量（抜粋）
【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。

●評価項目

主要評価項目：26週時におけるLDL-Cのベースラインからの変化率（検証的な解析項目）

副次評価項目：全試験期間（56週）におけるLDL-C及び26週時・56週時におけるTC、apo B、TG、non-HDL-C、VLDL-C、Lp(a)、HDL-C及びapo AIのベースラインからの変化率並びに既存の黄色腫の消失又は軽減

安全性評価項目：有害事象の発現率、重症度及び治験薬との因果関係、並びに臨床検査値の変化、MRIを用いて測定した肝脂肪の変化率、身体所見、心電図の所見、バイタルサインの測定値

●解析計画

有効性の主要評価項目として、26週におけるLDL-Cのベースラインからの平均変化率について混合モデル反復測定分散分析を用いて解析した。その他すべての脂質パラメータについても同様の方法を用いた。また、26週において15%、25%及び50%を超えるLDL-Cの低下が認められた患者数及びLDL-Cが100mg/dL未満及び70mg/dL未満となった患者数を含むレスポンダーについて解析した。安全性評価期間の間に、アフェレシスを中止又はアフェレシスの頻度が減少した患者の数についても解析した。これらの解析では、レスポンダーの割合に対する両側95%信頼区間（CI）を算出した。

サブグループ解析として、有効性評価期間におけるアフェレシス有無別のLDL-Cの変化を確認した。

＜試験結果＞

●患者背景

	全体（n=9）		全体（n=9）
年齢（歳）		体重（kg）	
平均（SD）	50.3（14.71）	平均（SD）	58.4（12.88）
中央値	46.0	中央値	59.2
最小，最大	33，75	最小，最大	45，83
性別、n（%）		BMI（kg/m^2）	
男性	5（55.6）	平均（SD）	22.1（4.17）
女性	4（44.4）	中央値	19.6
		最小，最大	19，31

●併用した脂質低下療法

脂質低下療法	26週時におけるジャクスタピッドの最終用量				全体（n=9）
	5mg（n=2）	10mg（n=1）	20mg（n=5）	40mg（n=1）	
併用例数	2	1	5	1	9
スタチン	1	1	5	0	7
アトルバスタチン	1	0	3	0	4
ロスバスタチン	0	1	2	0	3
他の脂質低下薬	1	1	5	1	8
エゼチミブ	0	1	5	1	7
エイコサペンタエン酸エチルエステル	1	0	1	1	3
コレスチラン	0	1	1	0	2
プロブコール	0	0	1	0	1
アフェレシスの併用					
有	1	0	4	1	6
無	1	1	1	0	3
導入期のアフェレシスの頻度※					
1週間隔	1	0	4	0	5
2週間隔	0	0	0	1	1

安全性解析対象集団/FAS集団

※：ベースライン時にアフェレシスを受けていた患者の結果

（1）LDL-Cの変化率（主要評価項目、検証的解析結果）

低脂肪食並びにビタミンE及び脂肪酸の摂取のもと、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の平均値はベースラインの199.3mg/dLから117.9mg/dLに低下し、平均変化率は−42.2%とベースラインに比べ有意に低下しました。

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測定値（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	121.0, 331.0		
[95%CI]	[148.6, 250.0]		
26週時			
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	56.0, 238.0	−141.5, −27.0	−64.5, −12.2
[95%CI]	[70.2, 165.6]	[−110.0, −52.7]	[−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

(2)LDL-Cの経時的変化(副次評価項目)

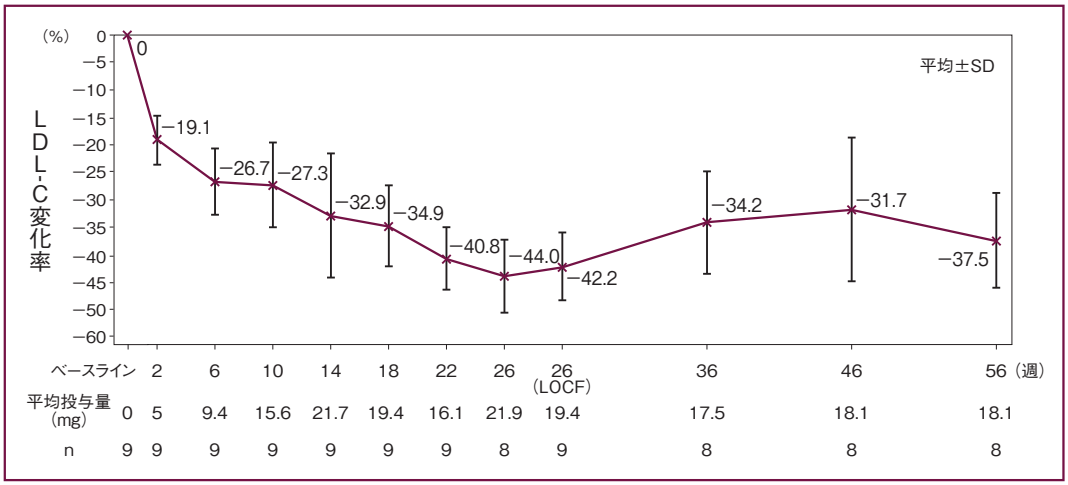
投与開始後2週間でLDL-Cは低下し、ベースラインからの変化量及び変化率は、それぞれ−33.7mg/dL及び−19.1%でした。LDL-Cの平均値は時間経過に伴って低下し、26週(LOCF)における平均変化率は−42.2%とベースラインに比べ有意に低下しました。
安全性評価期間では以下のように推移し、56週における平均変化率は−37.5%とベースラインに比べ有意に低下しました。

各来院時におけるLDL-Cのベースラインからの変化量及び変化率(有効性及び安全性評価期間)

	n	LDL-C測定値(mg/dL)	LDL-C変化量(mg/dL)	LDL-C変化率(%)	p値※
有効性評価期間					
ベースライン	9	199.3(65.93)	—	—	
2週	9	165.6(70.62)	−33.7(19.46)	−19.1(13.53)	
6週	9	147.8(62.62)	−51.5(45.13)	−26.7(18.27)	
10週	9	148.0(80.67)	−51.3(42.23)	−27.3(22.92)	
14週	9	140.7(101.53)	−58.6(70.60)	−32.9(33.68)	
18週	9	137.0(88.11)	−62.3(44.75)	−34.9(21.98)	
22週	9	121.1(62.83)	−78.2(34.88)	−40.8(17.20)	
26週	8	102.9(45.65)	−79.9(39.56)	−44.0(18.56)	
26週(LOCF)	9	117.9(62.07)	−81.4(37.26)	−42.2(18.16)	0.0001
安全性評価期間					
36週	8	120.5(59.60)	−62.3(54.7)	−34.2(26.00)	
46週	8	127.8(85.71)	−55.1(73.23)	−31.7(36.72)	
56週	8	115.1(56.03)	−67.7(44.31)	−37.5(24.21)	0.0032

FAS集団　平均(SD)
※：対応のあるt検定、名目上のp値

LDL-Cのベースラインからの変化率(有効性及び安全性評価期間)



＜参考＞LDL-Cのレスポンダー解析

LDL-Cに関するレスポンダー解析として、主要評価時点（26週時）及び試験終了時（56週時）までの8週以降のいずれかの評価時点でLDL-Cが100mg/dL未満もしくは70mg/dL未満であった患者の割合を評価しました。

26週時までにLDL-Cが100mg/dL未満となった患者は9例中6例、70mg/dL未満となった患者は9例中3例でした。56週時までにLDL-Cが100mg/dL未満となった患者は9例中6例、70mg/dL未満となった患者は9例中4例でした。

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

TC、apo B、TG、non-HDL-C及びVLDL-Cの26週における平均変化率は、それぞれ−32.0%、−45.1%、−41.8%、−40.3%及び−41.6%とベースラインに比べ有意に低下し、Lp（a）、HDL-C及びapo AIの変化率はそれぞれ−14.0%、0.7%及び−5.2%でした。

56週におけるTC、apo B、TG、non-HDL-C、VLDL-C及びLp（a）の平均変化率は、それぞれ−25.9%、−41.4%、−44.4%、−34.6%、−44.8%及び−27.2%とベースラインに比べ有意に低下し、HDL-C及びapo AIの変化率はそれぞれ5.9%及び−2.8%でした。

その他の脂質パラメータのベースラインからの変化量及び変化率（26週）

	測定値（mg/dL）	変化量（mg/dL）	変化率（%）	p値※2
TC				
平均（SD）	189.6（66.33）	−89.0（41.32）	−32.0（12.46）	<0.0001
中央値	189.0	−87.5	−31.3	
最小, 最大	120.0, 322.0	−148.5, −29.5	−48.9, −10.0	
[95%CI]	138.6, 240.5	−120.8, −57.2	−41.5, −22.4	
apo B				
平均（SD）	84.7（45.04）	−63.7（22.18）	−45.1（17.76）	<0.0001
中央値	73.0	−68.5	−47.9	
最小, 最大	35.0, 166.0	−96.5, −29.5	−66.2, −16.3	
[95%CI]	50.0, 119.3	−80.7, −46.6	−58.8, −31.5	
TG				
平均（SD）	73.9（51.26）	−49.9（24.75）	−41.8（12.23）	<0.0001
中央値	57.0	−47.5	−45.5	
最小, 最大	36.0, 203.0	−98.5, −21.0	−53.7, −20.8	
[95%CI]	34.5, 113.3	−68.9, −30.9	−51.2, −32.4	
non-HDL-C				
平均（SD）	139.7（70.94）	−88.7（39.24）	−40.3（16.14）	<0.0001
中央値	123.0	−87.0	−44.6	
最小, 最大	74.0, 284.0	−151.0, −24.0	−60.3, −9.7	
[95%CI]	85.1, 194.2	−118.9, −58.6	−52.7, −27.9	

	測定値(mg/dL)	変化量(mg/dL)	変化率(%)	p値※2
VLDL-C				
平均(SD)	14.8(10.40)	−9.9(4.93)	−41.6(12.94)	<0.0001
中央値	11.0	−10.0	−47.6	
最小, 最大	7.0, 41.0	−19.5, −4.0	−55.0, −20.0	
[95%CI]	6.8, 22.8	−13.7, −6.1	−51.6, −31.7	
Lp(a)※1				
平均(SD)	57.1(48.49)	−23.5(47.16)	−14.0(22.05)	0.0923
中央値	48.7	−9.0	−18.8	
最小, 最大	21.0, 179.4	−145.1, 4.5	−44.7, 22.0	
[95%CI]	19.9, 94.4	−59.8, 12.7	−31.0, 2.9	
HDL-C				
平均(SD)	49.9(11.93)	−0.3(9.43)	0.7(20.60)	0.9242
中央値	43.0	−5.5	−11.3	
最小, 最大	38.0, 66.0	−10.0, 14.5	−20.8, 33.3	
[95%CI]	40.7, 59.1	−7.5, 7.0	−15.2, 16.5	
apo AI				
平均(SD)	127.4(20.46)	−7.4(20.88)	−5.2(15.50)	0.3432
中央値	128.0	−6.5	−4.8	
最小, 最大	105.0, 166.0	−30.5, 34.5	−22.3, 26.2	
[95%CI]	111.7, 143.2	−23.5, 8.6	−17.1, 6.7	

LOCF/FAS集団
※1：nmol/L
※2：対応のあるt検定、名目上のp値

26週時におけるベースラインからの平均変化率について、混合モデル反復測定分散分析を用いて解析した。ベースラインからの変化率の推定には、各評価項目に期待される妥当な値の範囲を明らかにし、また臨床的解釈を後押しするため、両側95%信頼区間(CI)を算出した。

その他の脂質パラメータのベースラインからの変化量及び変化率(56週)

	測定値(mg/dL)	変化量(mg/dL)	変化率(%)	p値※2
TC				
平均(SD)	190.3(61.83)	−67.3(50.59)	−25.9(18.57)	0.0056
中央値	176.5	−82.0	−29.8	
最小, 最大	126.0, 316.0	−127.0, 20.5	−47.4, 6.9	
[95%CI]	138.6, 241.9	−109.5, −25.0	−41.4, −10.4	
apo B				
平均(SD)	83.0(42.15)	−55.1(28.39)	−41.4(21.90)	0.0011
中央値	80.0	−68.3	−46.8	
最小, 最大	39.0, 173.0	−80.5, −7.5	−62.3, −4.2	
[95%CI]	47.8, 118.2	−78.9, −31.4	−59.7, −23.1	
TG				
平均(SD)	58.6(25.71)	−46.6(19.55)	−44.4(12.70)	<0.0001
中央値	53.5	−43.5	−41.8	
最小, 最大	31.0, 111.0	−72.5, −21.0	−59.5, −23.8	
[95%CI]	37.1, 80.1	−62.9, −30.2	−55.0, −33.8	

	測定値（mg/dL）	変化量（mg/dL）	変化率（%）	p値※2
non-HDL-C				
平均（SD）	137.8（63.32）	−69.3（46.10）	−34.6（22.50）	0.0034
中央値	130.5	−83.5	−40.3	
最小，最大	73.0，262.0	−119.0，15.0	−58.3，6.1	
[95%CI]	84.8，190.7	−107.9，−30.8	−53.4，−15.8	
VLDL-C				
平均（SD）	11.6（5.07）	−9.3（3.73）	−44.8（12.05）	<0.0001
中央値	11.0	−8.8	−42.2	
最小，最大	6.0，22.0	−14.5，−4.5	−60.0，−25.0	
[95%CI]	7.4，15.9	−12.4，−6.2	−54.8，−34.7	
Lp（a）※1				
平均（SD）	57.6（55.13）	−29.1（48.19）	−27.2（23.50）	0.0135
中央値	40.1	−17.2	−33.0	
最小，最大	13.7，179.8	−144.7，5.3	−60.9，9.1	
[95%CI]	11.5，103.6	−69.3，11.2	−46.9，−7.6	
HDL-C				
平均（SD）	52.5（11.25）	2.1（9.53）	5.9（19.64）	0.4201
中央値	53.0	1.0	2.2	
最小，最大	40.0，75.0	−10.5，19.0	−20.4，33.9	
[95%CI]	43.1，61.9	−5.9，10.0	−10.5，22.4	
apo AI				
平均（SD）	131.3（17.95）	−4.1（16.69）	−2.8（11.61）	0.5150
中央値	124.5	−5.0	−3.8	
最小，最大	109.0，165.0	−29.0，20.0	−18.2，13.8	
[95%CI]	116.2，146.3	−18.0，9.9	−12.5，6.9	

FAS集団
※1：nmol/L
※2：対応のあるt検定、名目上のp値

56週時におけるベースラインからの平均変化率について、混合モデル反復測定分散分析を用いて解析した。ベースラインからの変化率の推定には、各評価項目に期待される妥当な値の範囲を明らかにし、また臨床的解釈を後押しするため、両側95%信頼区間（CI）を算出した。

（4）黄色腫の評価（副次評価項目【参考情報】）

黄色腫はベースラインで9例中7例に認められ、7例のうち2例は56週までに改善又は消失が認められました。また1例は10週、22週及び46週において、膝、臀部、アキレス腱、踵及び足指の黄色腫が改善し、他の1例は56週において膝及び内眼角の黄色腫の消失が認められました。

（5）有効性評価期間におけるアフェレシス有無別のLDL-Cの変化（サブグループ解析）

アフェレシスを併用した6例の26週（LOCF）におけるLDL-Cのベースラインからの平均変化率［95%信頼区間］は、−39%［−57%～−21%］であり、アフェレシスを併用しなかった3例の平均変化率［95%信頼区間］は−49%［−104%～5%］でした。例数が少ないこと及び95%信頼区間が重なっていることを考慮すると、LDL-Cのベースラインからの変化率にアフェレシスの有無による意味のある差は認められませんでした。

(6)安全性評価期間におけるアフェレシスへの影響

アフェレシスを併用した6例全例が安全性評価期に移行し、6例中3例(50%)はアフェレシスの施行間隔が延長し、56週時におけるLDL-Cのベースラインからの変化率は−33%〜−49%であり、LDL-Cを低値に維持することが可能でした。試験期間中、脂質低下薬の種類又は投与方法のいずれも変更はありませんでした。

<安全性>

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。(承認時)

国内第Ⅲ相試験の副作用発現状況一覧

安全性解析対象例数	9例
副作用発現例数(%)	9(100.0)

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)		

2. 海外第Ⅲ相試験（18歳以上の患者、海外データ）[8)、9)]

8）社内資料：UP1002/AEGR-733-005海外臨床試験（承認時評価資料）
9）Cuchel M, et al.：Lancet. 2013；381：40-46
COI：本研究はAegerion Pharmaceuticals社の資金により実施された。著者にはAegerion Pharmaceuticals社から研究助成金、講演料等を受領している者が含まれる。本論文の著者のうち2名は、Aegerion Pharmaceuticals社の社員である。

●目的

HoFH患者において、最大耐量のジャクスタピッド及び他の脂質低下療法（アフェレシスを含む）を併用したときの有効性及び安全性を評価する。

●対象

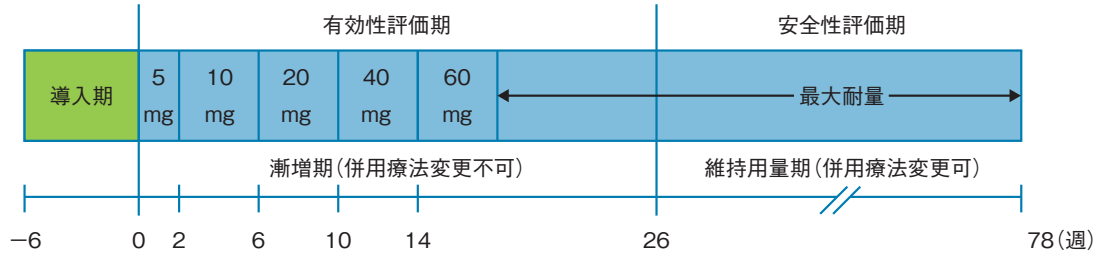
HoFHの成人患者29例（18歳以上）

●試験デザイン

多施設共同、単群、非盲検試験

●方法

ジャクスタピッドは1日1回就寝前（夕食後2時間以降）に、5mgを開始用量として、各被験者の最大耐量に達するまで、10、20、40、60mgへ漸増（増量間隔は、5mgから10mgで2週間、それ以外は4週間）し、26週に有効性を評価した。なお、より厳格な安全性及び有効性基準に適合した被験者がいた場合には用量を80mgまで漸増することとした。有効性評価期間の最大用量を最大耐量とし、78週まで投与して安全性を評価した。
導入期（6週間）に継続する脂質低下療法（アフェレシスを含む）の用量を安定化し、試験期間中は、低脂肪食※1と栄養補助食品※2を毎日摂取することとした。



※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）、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

6. 用法及び用量（抜粋）
【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。

8. 重要な基本的注意（抜粋）
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]

●評価項目

主要評価項目：26週時におけるLDL-Cのベースラインからの変化率（検証的な解析項目）

副次評価項目：試験期間全体（78週）におけるLDL-C及び26週時におけるTC、non-HDL-C、TG、VLDL-C、Lp(a)及びapo Bのベースラインからの変化率

安全性評価項目：有害事象の発現率、臨床検査値の変化、心電図所見、肺機能検査、身体所見、体重等及び核磁気共鳴画像法（MRI）／核磁気共鳴分光法（NMRS）を用いて測定した肝脂肪の変化率

●解析計画

主要評価項目は、ITT集団を対象として有効性評価期間の終了時点（26週時）にLDL-Cのベースラインからの平均変化率について対応のあるt検定を用いて解析した。その他すべての脂質パラメータについても同様の方法を用いた。26週時における欠測データは、LOCF法を用いて有効性評価期間中に得られた最終観察値により補完した。

サブグループ解析として、有効性評価期間におけるアフェレシス有無別の脂質パラメータの変化を各患者の複数の測定値で構成した混合モデルを用いて反復測定回帰分析による事後解析を実施した。

＜試験結果＞

●患者背景

	全体（n=29）
年齢（歳）	
平均（SD）	30.7（10.64）
中央値	30.0
最小，最大	18.0，55.0
性別、n（%）	
男性	16（55.2）
女性	13（44.8）
人種、n（%）	
白人	25（86.2）
アジア人	2（6.9）
アフリカ系アメリカ人	1（3.4）
その他	1（3.4）

	全体（n=29）
体重（kg）	
平均（SD）	73.5（18.10）
中央値	66.3
最小，最大	52.0，138.8
BMI（kg/m^2）	
平均（SD）	25.8（5.43）
中央値	24.4
最小，最大	19.3，41.3

ITT集団

●併用した脂質低下療法

脂質低下療法	全体（n=29） 例数（%）
HMGCoA還元酵素阻害薬	27（93.1）
ロスバスタチン	13（44.8）
アトルバスタチン	9（31.0）
シンバスタチン	5（17.2）
エゼチミブ	22（75.9）
ニコチン酸	3（10.3）
胆汁酸封鎖剤、コレセベラム塩酸塩※	1（3.4）
フェノフィブラート	1（3.4）
アフェレシスの併用	18（62.1）
LDLアフェレシス	10（55.6）
血漿交換療法	6（33.3）
不明	2（11.1）

ITT集団
※：本邦未承認薬

（1）LDL-Cの変化率（主要評価項目、検証的解析結果）

低脂肪食及び栄養補助食品の摂取の下、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はベースラインの336.4mg/dLから189.6mg/dLに低下し、平均変化率は−40.1%とベースラインに比べ有意に低下しました。

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測定値（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	152.0, 564.0		
[95%CI]	[293.3, 379.6]		
26週時			
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	28.0, 442.0	−350.5, 49.0	−92.6, 20.4
[95%CI]	[149.9, 229.2]	[−195.2, −98.5]	[−51.9, −28.2]
p値※			<0.001

ITT集団
※：対応のあるt検定

(2)LDL-Cの経時的変化(副次評価項目)

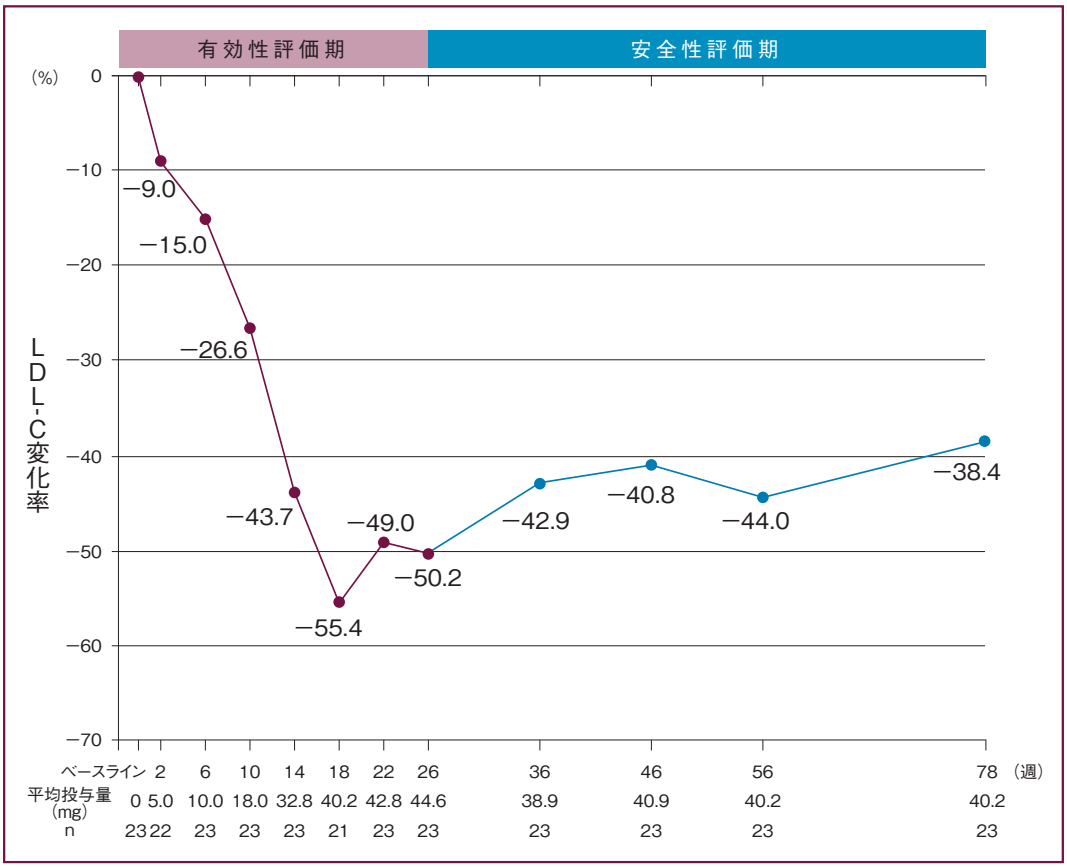
FAS集団においてLDL-Cは、ベースラインの351.9mg/dLから26週時の167.5mg/dLまで低下し、平均変化量は−184.5mg/dLでした。LDL-Cのベースラインからの平均変化率は−50.2%であり、有意な低下が認められました(p<0.001)。併用する脂質低下療法を一部変更することが可能であった26週から78週までの安全性評価期間において、LDL-Cはわずかに増加しましたが、FAS集団での56週及び78週時におけるLDL-Cのベースラインからの平均変化率は、それぞれ−44.0%及び−38.4%であり、有意な低下が認められました(p<0.001)。

各来院時におけるLDL-Cのベースラインからの変化量及び変化率(有効性及び安全性評価期間)

	n	LDL-C測定値(mg/dL)	LDL-C変化量(mg/dL)	p値※	LDL-C変化率(%)	p値※
有効性評価期						
ベースライン	23	351.9 (116.18)	—	—	—	—
2週	22	321.4 (125.71)	−36.7 (80.97)	0.046	−9.0 (21.53)	0.065
6週	23	294.7 (120.13)	−57.3 (88.86)	0.005	−15.0 (22.98)	0.005
10週	23	257.1 (129.47)	−94.8 (106.03)	<0.001	−26.6 (26.08)	<0.001
14週	23	201.8 (131.39)	−150.1 (121.08)	<0.001	−43.7 (32.16)	<0.001
18週	21	160.3 (107.75)	−197.3 (117.00)	<0.001	−55.4 (31.95)	<0.001
22週	23	179.2 (129.13)	−172.8 (131.90)	<0.001	−49.0 (35.02)	<0.001
26週	23	167.5 (96.09)	−184.5 (115.26)	<0.001	−50.2 (26.47)	<0.001
安全性評価期						
36週	23	202.4 (127.23)	−149.5 (108.81)	<0.001	−42.9 (29.37)	<0.001
46週	23	210.1 (133.84)	−141.8 (117.36)	<0.001	−40.8 (29.38)	<0.001
56週	23	198.6 (122.69)	−153.4 (113.51)	<0.001	−44.0 (29.82)	<0.001
78週	23	210.2 (132.35)	−141.8 (143.57)	<0.001	−38.4 (32.21)	<0.001

FAS集団　平均値(SD)
※：対応のあるt検定、名目上のp値

LDL-Cのベースラインからの変化率（有効性及び安全性評価期）



＜参考＞LDL-Cのレスポンダー解析

LDL-Cに関するレスポンダー解析として、主要評価時点（26週時）及び試験終了時（78週時）までの8週以降のいずれかの評価時点でLDL-Cが100mg/dL未満もしくは70mg/dL未満であった患者の割合を評価しました。

主要評価時点及び試験終了までのLDL-Cレスポンダーの割合

	海外第Ⅲ相試験（n=29） n（%）	
レスポンダーの分類	26週時まで	78週時まで
100mg/dL未満となった患者	15（51.7）	16（55.2）
70mg/dL未満となった患者	8（27.6）	9（31.0）

(3)その他の脂質パラメータの変化率(副次評価項目)

26週時(LOCF)におけるTC、apo B、TG、non-HDL-C及びVLDL-Cは、ベースラインに比べ有意に低下しました(p=0.012～<0.001)。Lp(a)のベースラインからの変化は有意な変化はありませんでした。

その他の脂質パラメータのベースラインからの変化量及び変化率(26週)

	測定値(mg/dL)	変化量(mg/dL)	変化率(%)	p値※2
TC				
平均(SD)	258.1(117.62)	−171.7(146.36)	−36.4(28.2)	<0.001
中央値	229.0	−130.5	−40.0	
最小, 最大	88.0, 511.0	−398.5, 47.5	−81.4, 14.8	
[95%CI]	213.3, 302.8	−227.3, −116.0	−47.1, −25.7	
apo B				
平均(SD)	148.1(73.99)	−111.3(96.82)	−39.4(30.01)	<0.001
中央値	131.0	−82.0	−46.2	
最小, 最大	27.0, 305.0	−277.0, 38.0	−90.4, 19.0	
[95%CI]	119.9, 176.2	−148.1, −74.5	−50.8, −28.0	
TG				
平均(SD)	63.7(45.45)	−39.5(53.02)	−29.0(55.72)	0.009
中央値	57.0	−45.0	−44.6	
最小, 最大	10.0, 220.0	−115.5, 93.0	−87.4, 168.8	
[95%CI]	46.4, 81.0	−59.6, −19.3	−50.2, −7.8	
non-HDL-C				
平均(SD)	217.1(112.68)	−168.7(141.39)	−40.0(29.66)	<0.001
中央値	195.0	−126.0	−47.7	
最小, 最大	44.0, 474.0	−387.0, 45.0	−89.7, 15.7	
[95%CI]	174.2, 260.0	−222.5, −114.9	−51.3, −28.8	
VLDL-C				
平均(SD)	12.7(9.14)	−7.9(10.6)	−28.6(57.45)	0.012
中央値	11.0	−9.0	−45.1	
最小, 最大	2.0, 44.0	−23.0, 18.5	−87.5, 183.3	
[95%CI]	9.2, 16.2	−11.9, −3.9	−50.5, −6.8	
Lp(a)※1				
平均(SD)	62.0(41.37)	−15.9(36.13)	−11.0(34.04)	0.094
中央値	60.7	−8.8	−13.4	
最小, 最大	9.2, 199.9	−138.1, 42.9	−62.9, 88.1	
[95%CI]	46.2, 77.7	−29.7, −2.2	−23.9, 2.0	

LOCF/ITT集団
※1：nmol/L
※2：対応のあるt検定、名目上のp値

（4）有効性評価期間におけるアフェレシス有無別の脂質パラメータの変化（サブグループ解析）

事後解析ですが、希少疾病用医薬品であり、臨床試験成績が限られていることから紹介します。
26週時におけるLDL-Cを含む脂質パラメータのベースラインからの変化率における、アフェレシスを併用した患者と併用しなかった患者で差があるかを検討するため、各患者の複数の測定値で構成した混合モデルを用いて反復測定回帰分析による事後解析を実施しました。本解析の結果、26週時における脂質パラメータのベースラインからの変化率に、アフェレシスを併用した患者と併用しなかった患者で有意な差は認められませんでした。

アフェレシスを併用した患者と併用しなかった患者の26週時における脂質及びリポタンパク質のベースラインからの変化率（26週）

脂質パラメータ	変化率（%）最小二乗平均値（SD）		推定差（SD）（アフェレシスあり vs なし）	p値※
	アフェレシスを併用しなかった患者（n=11）	アフェレシスを併用した患者（n=18）		
LDL-C	−55.09（8.94）	−47.99（7.51）	7.10（11.70）	0.5448
TC	−49.81（8.15）	−43.81（6.86）	6.00（10.68）	0.5753
apo B	−53.20（8.22）	−47.88（6.92）	5.31（10.83）	0.6246
non-HDL-C	−54.16（8.89）	−48.25（7.47）	5.90（11.65）	0.6132
TG	−41.24（10.63）	−45.20（9.03）	−3.96（13.97）	0.7772
VLDL-C	−41.32（10.67）	−45.21（9.06）	−3.89（14.03）	0.7820
HDL-C	−12.40（5.34）	−10.25（4.59）	2.16（7.04）	0.7598
TC/HDL-C	−43.15（7.88）	−37.09（6.64）	6.07（10.35）	0.5587
apo AI	−9.23（4.54）	−11.31（3.91）	−2.07（5.99）	0.7302
La（a）	−23.13（9.99）	−12.80（8.56）	10.33（13.24）	0.4364

※：混合モデルを用いた反復測定による解析結果又はt検定による名目上のp値

（5）安全性評価期間におけるアフェレシスの頻度減少または中止

安全性評価期に移行した患者のうちアフェレシスを併用した患者は13例であり、このうち6例（46%）はアフェレシスを完全に中止（3例）又は施行間隔を延長（3例）しました。

安全性評価期間におけるアフェレシスの治療頻度

アフェレシスを併用した患者数	13
完全に中止した患者数（%）	3（23%）
施行間隔延長した患者数（%）	3（23%）

(6)肝機能検査及び肝脂肪評価

ALT及びASTの平均値は、ベースラインから26週(LOCF)及び78週(LOCF)にかけて増加しました。総ビリルビンの26週(LOCF)及び78週(LOCF)時におけるベースラインからの平均変化量はそれぞれ0.0及び0.1mg/dLであり、アルカリホスファターゼの平均値は26週(LOCF)及び78週(LOCF)時でそれぞれ−6.6及び−15.8U/L低下しました。肝脂肪率の26週(LOCF)及び78週(LOCF)時におけるベースラインからの変化量はそれぞれ7.3%及び6.9%でした。MRIによる肝脂肪率の評価結果はNMRSの結果と一致しました。

8.重要な基本的注意(抜粋)

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]

＜安全性＞

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）

海外第Ⅲ相試験の副作用発現状況一覧

安全性解析対象例数	29例
副作用発現例数（%）	25例（86.2）

副作用の種類	例数（%）
胃腸障害	25（86.2）
下痢	23（79.3）
悪心	18（62.1）
嘔吐	9（31.0）
消化不良	8（27.6）
腹痛	7（24.1）
腹部不快感	6（20.7）
腹部膨満	6（20.7）
上腹部痛	5（17.2）
鼓腸	5（17.2）
便秘	3（10.3）
便意切迫	2（6.9）
胃炎	2（6.9）
胃腸音異常	2（6.9）
胃食道逆流性疾患	2（6.9）
直腸しぶり	2（6.9）
胃不快感	2（6.9）
空気嚥下	1（3.4）
おくび	1（3.4）
痔出血	1（3.4）
全身障害および投与局所様態	1（3.4）
疲労	1（3.4）
肝胆道系障害	2（6.9）
脂肪肝	2（6.9）
肝腫大	1（3.4）
肝毒性	1（3.4）

副作用の種類	例数（%）
感染症および寄生虫症	2（6.9）
胃腸炎	2（6.9）
臨床検査	11（37.9）
ALT（GPT）増加	5（17.2）
体重減少	5（17.2）
AST（GOT）増加	2（6.9）
血中ALP増加	1（3.4）
血中カリウム減少	1（3.4）
INR変動	1（3.4）
トランスアミナーゼ上昇	1（3.4）
代謝および栄養障害	2（6.9）
食欲不振	2（6.9）
神経系障害	3（10.3）
頭痛	1（3.4）
浮動性めまい	1（3.4）
片頭痛	1（3.4）
皮膚および皮下組織障害	2（6.9）
斑状出血	1（3.4）
丘疹	1（3.4）
紅斑性皮疹	1（3.4）

3. 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（18歳以上の患者、海外データ）[10)、11)]

10）社内資料：AEGR-733-012海外臨床試験（承認時評価資料）
11）Blom DJ, et al.：Circulation. 2017；136：332–335
COI：本研究はAegerion Pharmaceuticals社の資金により実施された。著者にはAegerion Pharmaceuticals社から研究助成金、講演料、謝金等を受領している者が含まれる。本論文の著者のうち2名は、Aegerion Pharmaceuticals社の社員である。

●目的

HoFH患者において、最大耐量のジャクスタピッド及び他の脂質低下療法（アフェレシスを含む）を長期併用投与したときの有効性及び安全性を評価する。

●対象

HoFHと診断され海外第Ⅲ相試験を完了した19例

●試験デザイン

多施設共同、単群、非盲検試験

●方法

海外第Ⅲ相試験完了後、ジャクスタピッドは継続して最大耐量を1日1回48週間投与した。他の脂質低下療法（アフェレシスを含む）の併用は可とした。

●評価項目

主要評価項目：126週におけるLDL-Cのベースラインからの変化率

副次評価項目：TC、apo B、TG、non-HDL-C、VLDL-C、Lp（a）、HDL-C及びapo AIのベースラインからの変化率

安全性評価項目：有害事象の発現率、重症度及び治験薬との因果関係、ならびに臨床検査値の変化、MRIで認められた肝脂肪の変化、身体所見、心電図の所見、バイタルサインの測定値

●解析計画

ベースライン及び各週における個々の有効性パラメータについて要約統計量を算出した。各週におけるベースラインからの平均変化量及び平均変化率を計算した。

有効性の主要評価項目として、126週におけるLDL-Cのベースラインからの平均変化率について混合モデル反復測定分散分析を用いて解析した。その他すべての脂質パラメータについては対応のあるt検定を用いて解析した。

6. 用法及び用量（抜粋）
【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。

＜試験結果＞

●患者背景

	全体（n=19）
年齢（歳）	
平均（SD）	30.4（11.74）
中央値	27.0
最小，最大	18.0，55.0
性別、n（%）	
男性	10（52.6）
女性	9（47.4）
人種、n（%）	
白人	17（89.5）
アジア人	1（5.3）
その他	1（5.3）

	全体（n=19）
体重（kg）	
平均（SD）	69.5（13.58）
中央値	66.0
最小，最大	52.0，107.1
BMI（kg/m^2）	
平均（SD）	25.2（5.91）
中央値	23.1
最小，最大	19.3，41.3

（1）LDL-Cの変化率（主要評価項目）

78週時及び126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（78週、126週）

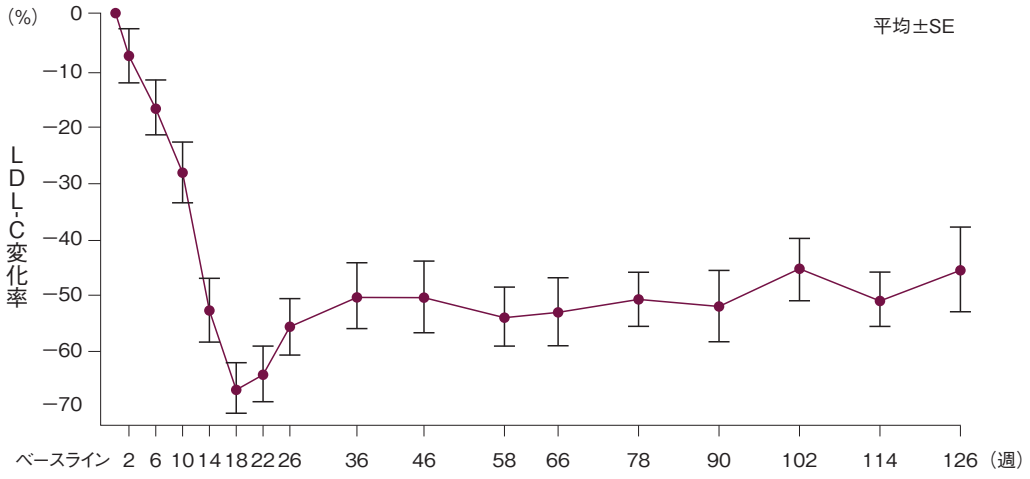
	LDL-C測定値（mg/dL）	LDL-C変化量（mg/dL）	LDL-C変化率（%）	p値※
ベースライン				
n	17			
平均（SD）	355.6（127.14）	—	—	—
中央値	382.0			
最小，最大	157.5，564.0			
[95%CI]	[290.3，421.0]			
78週				
n	17	17	17	
平均（SD）	162.1（62.99）	−193.6（111.07）	−50.8（19.77）	—
中央値	135.0	−183.0	−53.8	
最小，最大	71.0，293.0	−433.0，0.5	−76.8，0.3	
[95%CI]	[129.7，194.4]	[−250.7，−136.5]	[−60.9，−40.6]	
126週				
n	17	17	17	
平均（SD）	188.8（120.30）	−166.8（110.28）	−45.5（31.35）	
中央値	160.0	−185.0	−52.3	<0.001
最小，最大	26.0，470.0	−324.5，51.5	−85.7，31.1	
[95%CI]	[127.0，250.7]	[−223.5，−110.1]	[−61.6，−29.4]	

126週までの試験を完了した集団

※：LDL-Cのベースライン値で調整した混合効果モデルによる反復測定分散分析

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355.6mg/dLから188.8mg/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ました。

LDL-Cのベースラインからの変化率



126週までの試験を完了した集団

(2)その他の脂質パラメータの変化率(副次評価項目)

その他の脂質パラメータのベースラインからの変化量及び変化率(78週、126週)

n=17

	測定値(mg/dL)	変化量(mg/dL)	変化率(%)	p値※2
TC				
ベースライン	456.8(151.94)			
78週	228.3(72.30)	−228.5(135.16)	−46.2(18.79)	
126週	252.9(131.88)	−203.9(126.25)	−43.2(25.35)	<0.001
apo B				
ベースライン	278.3(90.62)			
78週	118.9(46.50)	−159.3(81.41)	−54.9(17.01)	
126週	125.3(73.89)	−152.9(82.43)	−53.6(23.74)	<0.001
TG				
ベースライン	109.7(48.97)			
78週	58.4(43.40)	−51.3(49.32)	−44.7(33.86)	
126週	65.9(55.22)	−43.7(50.51)	−37.5(42.52)	0.005
non-HDL-C				
ベースライン	412.0(149.03)			
78週	186.1(69.35)	−225.9(131.13)	−51.0(19.26)	
126週	211.5(128.21)	−200.5(124.43)	−47.1(27.83)	<0.001
VLDL-C				
ベースライン	21.9(9.83)			
78週	11.8(8.67)	−10.1(9.93)	−44.2(34.42)	
126週	13.2(11.19)	−8.7(10.41)	−36.8(43.90)	0.006
Lp(a)※1				
ベースライン	92.0(76.21)			
78週	86.6(56.93)	−10.2(51.33)	−4.9(36.15)	
126週	101.1(68.99)	4.3(35.95)	5.5(43.62)	0.037
HDL-C				
ベースライン	44.9(11.06)			
78週	42.2(12.02)	−2.6(8.09)	−5.6(20.19)	
126週	41.4(13.27)	−3.4(8.15)	−8.3(19.28)	0.010
apo AI				
ベースライン	118.5(30.34)			
78週	111.5(26.68)	−7.0(18.47)	−4.4(15.27)	
126週	99.8(24.57)	−18.7(19.56)	−14.0(17.71)	0.027

NMRM
平均(SD)
※1：nmol/L
※2：対応のあるt検定、名目上のp値

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、有意に低下しました。Lp(a)の変化には、統計学的に有意な差は認められませんでした。

(3)LDL-Cの変化率

各来院時におけるLDL-Cのベースラインからの変化量及び変化率

	n	測定値(mg/dL)	変化量(mg/dL)	変化率(%)
ベースライン	19	342.8(125.87)		
78週	19	161.2(59.55)	−181.7(110.76)	−49.0(19.46)※
126週	17	188.8(120.30)	−166.8(100.28)	−45.5(31.35)※
174週	16	169.5(80.09)	−177.1(85.34)	−51.0(16.03)※
222週	15	128.9(80.18)	−205.6(132.41)	−58.5(24.25)※
246週	14	143.4(83.18)	−224.9(108.97)	−60.1(18.51)※
270週	9	82.8(51.08)	−250.7(101.66)	−74.0(19.10)※
294週	3	134.7(24.58)	−151.0(67.45)	−51.1(10.11)※

※：最終漸増投与量、ベースラインのLDL-C値、評価週を説明変数とした混合効果モデルによる反復測定分散分析により解析したところ、全ての来院時におけるLDL-Cのベースラインからの変化率は、いずれも統計的に有意であった(p<0.001：名目上のp値)。

<参考>

① 本試験への組入れ時、19例中16例(84%)はスタチンを、13例(68%)はエゼチミブを併用しており、6例(32%)はアフェレシスを継続していました。

② 本試験の102週に、1例がアフェレシスを中止しました。

③ 3例は、海外第Ⅲ相試験及び本試験の期間を通して、アフェレシスの施行間隔を延長しました。1例は2週間ごとを3～4週間ごとに、1例は1～2週間ごとを2～4週間ごとに、それぞれ変更となりました。これらの延長されたアフェレシス間隔は、長期継続投与試験の残りの期間中、継続されました。また、別の1例は、海外第Ⅲ相試験中に2週間隔を3週間隔に延長しましたが、長期継続投与試験中に更に4週間隔に延長しました。

＜安全性＞

海外長期継続投与試験の副作用発現状況一覧

安全性解析対象例数	19例
副作用発現例数（%）	8例（42.1）

副作用の種類	例数（%）
血液およびリンパ系障害	1（5.3）
貧血	1（5.3）
胃腸障害	6（31.6）
下痢	6（31.6）
悪心	4（21.1）
嘔吐	1（5.3）
腹部不快感	1（5.3）
消化不良	1（5.3）
放屁	1（5.3）
腹部膨満	1（5.3）
胃腸音異常	1（5.3）
傷害、中毒および処置合併症	1（5.3）
硬膜下血腫	1（5.3）

副作用の種類	例数（%）
臨床検査	4（21.1）
ALT（GPT）増加	3（15.8）
体重減少	1（5.3）
AST（GOT）増加	2（10.5）
INR上昇	1（5.3）
肝機能検査異常	1（5.3）
カロチン減少	1（5.3）
ビタミンE減少	1（5.3）
ビタミンK減少	1（5.3）
代謝および栄養障害	2（10.5）
食欲減退	1（5.3）
脱水	1（5.3）
筋骨格系および結合組織障害	1（5.3）
横紋筋融解症	1（5.3）
神経系障害	1（5.3）
頭痛	1（5.3）

4. 海外第Ⅲ相試験（5歳以上18歳未満の患者、海外データ）[12)、13)]

12）社内資料：APH-19海外臨床試験（承認時評価資料）
13）Masana L, et al.：Lancet Diabetes Endocrinol. 2024；12：880-889
COI：本研究はAmryt Pharmaceuticals社の資金により実施された。著者にはAmryt Pharmaceuticals社から講演料、謝金等を受領している者が含まれる。本論文の著者のうち2名は、Amryt Pharmaceuticals社の社員である。

●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、一定の脂質低下療法（アフェレシス治療を含む）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及び安全性を評価する。

●対象

外国人のHoFH小児患者43例（5歳以上18歳未満）

●試験デザイン

多施設共同、非盲検、単群試験

●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）

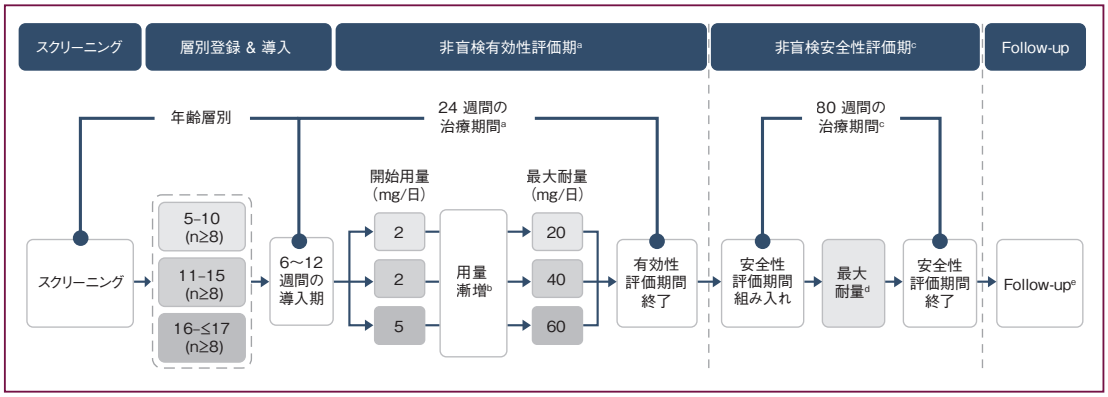
年齢区分	投与量（mg）					
	投与開始 1～4週	投与開始 5～8週	投与開始 9～12週	投与開始 13～16週	投与開始 17～24週	最大用量
5～10歳	2	2	5	10	20	20
11～15歳	2	5	10	20	40	40
16～17歳	5	10	20	40	60[注)]	60[注)]

注）本剤の承認された用法及び用量とは異なる。

6. 用法及び用量（抜粋）
【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

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）

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、24週及び試験期間中に、LDL-C管理目標値135mg/dL（3.5mmol/L）未満を達成した患者数及びその割合、24週から104週までに脂質低下療法又はLDLアフェレシスを変更した患者数及びその割合　など

探索的評価項目：56週及び104週の既存の黄色腫の消失及び／又は縮小した患者数及びその割合など

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

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、並びに身体所見（体重及び体格指数［BMI］を含む）、心電図、標準診療の心エコー検査、バイタルサイン、肺機能検査、臨床検査パラメータ（肝機能及び腎機能検査を含む）

●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。

主要評価項目及び主な副次評価項目については、主要解析ではLast observation carried forward（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。

LDL-Cの目標値達成に関連する有効性の副次評価項目（24週及び試験期間中に、LDL-C管理目標値135mg/dLを達成した患者数及びその割合）については、24週までの任意の時点（及び104週までの任意の時点）でLDL-Cが目標値を下回った患者数とその割合を、来院別及び年齢群別に要約した。

＜試験結果＞

●患者背景

	5歳以上10歳以下（n=20）	11歳以上17歳以下（n=23）	全体（n=43）
性別、n（%）			
男性	10（50.0）	9（39.1）	19（44.2）
女性	10（50.0）	14（60.9）	24（55.8）
年齢（歳）			
平均（SD）	7.0（1.54）	14.0（1.97）	10.7（3.99）
最小，最大	5，10	11，17	5，17
人種、n（%）			
白人	19（95.0）	23（100.0）	42（97.7）
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1（5.0）	0	1（2.3）
ベースラインのBMI（kg/m^2）			
平均（SD）	15.78（3.338）	21.52（4.840）	18.85（5.071）
中央値	14.90	20.70	18.90
最小，最大	12.5，27.4	11.2，32.6	11.2，32.6
BMIパーセンタイル※1			
平均（SD）	38.867（34.3409）	62.191（32.6468）	51.343（35.0762）
中央値	28.500	64.340	50.000
最小，最大	1.00，99.0	0.10，99.00	0.10，99.00
BMI zスコア※2			
平均（SD）	−0.311（1.3881）	0.263（1.7024）	−0.004（1.5728）
中央値	−0.445	0.390	−0.070
最小，最大	−2.39，3.01	−4.71，2.51	−4.71，3.01

安全性解析対象集団

※1：WHOの5～19歳児成長基準指標又はCDC（https://www.cdc.gov/healthyweight/bmi/calculator.html）を用いて計算した。

※2：WHOの5～19歳児の成長基準指標を用いて計算した。

●併用した脂質低下療法

全ての患者は有効性評価期に脂質低下療法を併用していました。有効性評価期では、90.7%が脂質低下療法としてスタチンを併用しており、エゼチミブやエボロクマブなどその他の脂質改善薬は、5～10歳群（エゼチミブ60.0%、エボロクマブ0%、以下同順）よりも11～17歳群（87.0%、17.4%）で多く投与されていました。

導入期及び有効性評価期（24週まで）にLDLアフェレシスを施行された患者は19例（44.2%）であり、その内訳は5～10歳群が6例（30.0%）、11～17歳群が13例（56.5%）でした。

（1）24週までのLDL-Cの変化率（主要評価項目、検証的解析結果）

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ました。

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）

	全体（n=43）			
	LDL-C測定値（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 n 平均（SD） 中央値 最小,最大 四分位範囲	 43 435.791（189.4620） 390.517 152.34, 902.44 279.548～571.855	——	——	——
24週時/LOCF n 平均（SD） 中央値 最小,最大 四分位範囲 ［95%CI］※1	 43 175.404（89.8979） 162.393 20.11, 392.45 114.062～236.243	 43 −260.386（192.1284） −200.285 −794.18, 5.80 −437.688～−110.969	 43 −53.910（25.8287） −56.512 −95.61, 2.52 −75.052～−37.117 ［−61.8590, −45.9612］	p<0.0001

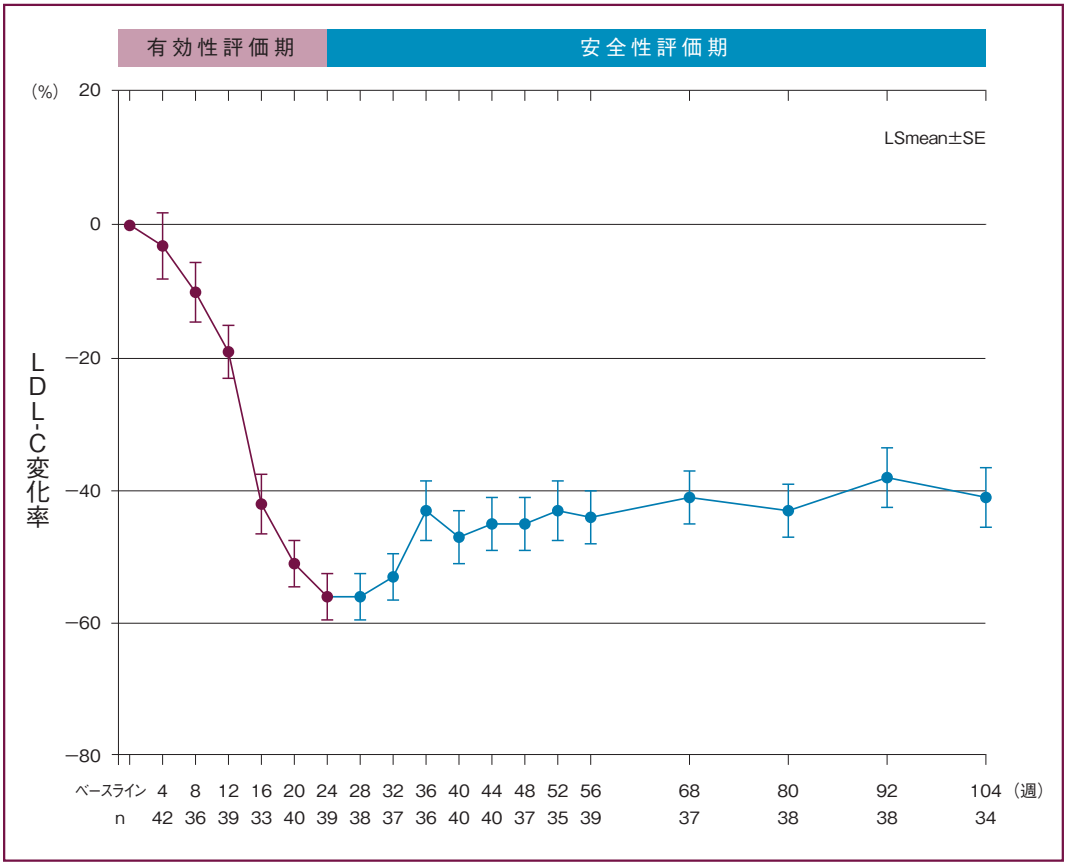
※1：平均変化率の95%信頼区間
※2：1標本t検定

Nominal Study Visit 10を用いて実施した感度分析の結果は、主要解析と同様でした（24週時の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、主要解析と同様でした（24週時の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でした。

(2) 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週で認められました。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します。
有効性は、全体として安全性評価期を通して維持されました。

ベースラインからのLDL-C変化率の幾何平均値プロット(有効性及び安全性評価期間)(FAS)



(3) LDL-Cの管理目標値を達成した患者数及びその割合(副次評価項目)

24週及び104週までのいずれかの時点でLDL-Cの管理目標値である135mg/dL(3.5mmol/L)未満を達成した患者数及びその割合を評価しました。

LDL-Cの目標値に達した患者(FAS)

管理目標値	時点	5歳～10歳 (n=20) n(%)	11歳～17歳 (n=23) n(%)	全体 (n=43) n(%)
<135mg/dL	24週まで	7(35.0)	11(47.8)	18(41.9)
	104週まで	10(50.0)	13(56.5)	23(53.5)

(4) 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)でした。

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

(5) 24週から104週までに脂質低下療法又はLDLアフェレシスを変更した患者数及びその割合（副次評価項目）

有効性評価期の終了後、治験責任医師の裁量で基礎治療の脂質低下療法（該当する場合はLDLアフェレシスを含む）の調整が許容されました。安全性評価期では、脂質低下療法による治療を受けている患者の割合は全てのVisitで95.1%～100.0%でした。

LDLアフェレシスを施行した患者の割合は、有効性評価期では40.0%～44.2%、安全性評価期では25.6%～39.0%でした。全体では、24週時にLDLアフェレシスを施行されていた17例中8例（47.1%）で、安全性評価期にLDLアフェレシスの施行回数が減少及び／又は中止されました。LDLアフェレシスの回数が減少したのは6例、完全に中止されたのは2例でした。

(6) 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いました。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%でした。

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

(7) 黄色腫の評価（探索的評価項目【参考情報】）

ベースライン時には、27例（62.8%）に既存の黄色腫が認められました。

試験期間中に24例（既に黄色腫を有していた患者の88.9%）にサイズの縮小、13例（48.1%）に黄色腫の消失が認められました。既存の黄色腫のサイズ増大は、3例で報告されました。有効性評価期中に新たな黄色腫は報告されませんでした。安全性評価期では、新たな腱黄色腫はいずれの患者でも報告されませんでした。新たな皮膚黄色腫は4例に報告されました。

(8) 嗜好性【参考情報】

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）でした。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ました。嗜好性は「good」と評価され、服用拒否や嘔吐はみられませんでした。

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ました。

＜安全性＞

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。

試験期間中に試験治療下で発現した死亡は認められませんでしたが、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ました。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ました。

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した。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ました。

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

	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（n=20）例数（%）	11歳～17歳（n=23）例数（%）	全体（n=43）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

5. QT/QTc評価試験（海外第I相試験）（18歳以上の健康成人、海外データ）[14)]

14）社内資料：AEGR-733-011 試験（承認時評価資料）

●目的

ロミタピドメシル酸塩の経口液剤75mg及び200mgを単回投与したとき、ならびにロミタピドメシル酸塩の経口液剤75mgとケトコナゾール※を併用投与したときのQT間隔のベースラインからの変化量が、プラセボを投与したときと差がないことを評価する。

●対象

健康成人56例

●試験デザイン

単一施設、無作為化、6投与群、5期クロスオーバー試験

●方法

ロミタピドメシル酸塩、プラセボ、ケトコナゾール及びモキシフロキサシンを以下の条件に従って1から3日目に投与した。

①ロミタピドメシル酸塩75mg及び200mg単独（単回）投与
- 1日目：ロミタピドメシル酸塩75mgを単回投与
- 2日目：プラセボを単回投与
- 3日目：ロミタピドメシル酸塩200mgを単回投与

②プラセボ（単回）投与
- 1～3日目：プラセボを単回投与

③ケトコナゾール200mg単独（1日2回）投与
- 1日目：プラセボを単回投与
- 2日目：ケトコナゾール200mgを1日2回投与、プラセボを単回投与（朝のみ）
- 3日目：ケトコナゾール200mgを1日2回投与、プラセボを単回投与（朝のみ）

④ロミタピドメシル酸塩75mg（単回）をケトコナゾール200mg（1日2回）と併用投与
- 1日目：プラセボを単回投与
- 2日目：ケトコナゾール200mgを1日2回投与、プラセボを単回投与（朝のみ）
- 3日目：ケトコナゾール200mgを1日2回投与、ロミタピドメシル酸塩75mgを単回投与（朝のみ）

⑤モキシフロキサシン400mg単独（単回）投与
- 1～2日目：プラセボを単回投与
- 3日目：モキシフロキサシン400mg単回投与、プラセボを単回投与

●評価項目

心電図、薬物動態、安全性

●解析計画

心電図の評価として、心拍数、PR、QRS及びQTc（QTcB、QTcF及びQTcI）間隔の中心傾向及び外れ値に関する評価を行った。薬物動態及び安全性については要約統計量とし、統計解析は行わなかった。

●結果

ロミタピドメシル酸塩を治療用量及び治療用量より高用量で投与したとき、QTc又は心拍数に影響は認められませんでした。また、本試験では本剤を治療用量及び治療用量より高用量で投与したとき、主代謝物（M1及びM3）によるQTcへの影響を示唆する知見は認められませんでした。

※：ケトコナゾールの経口剤・注射剤は国内未発売

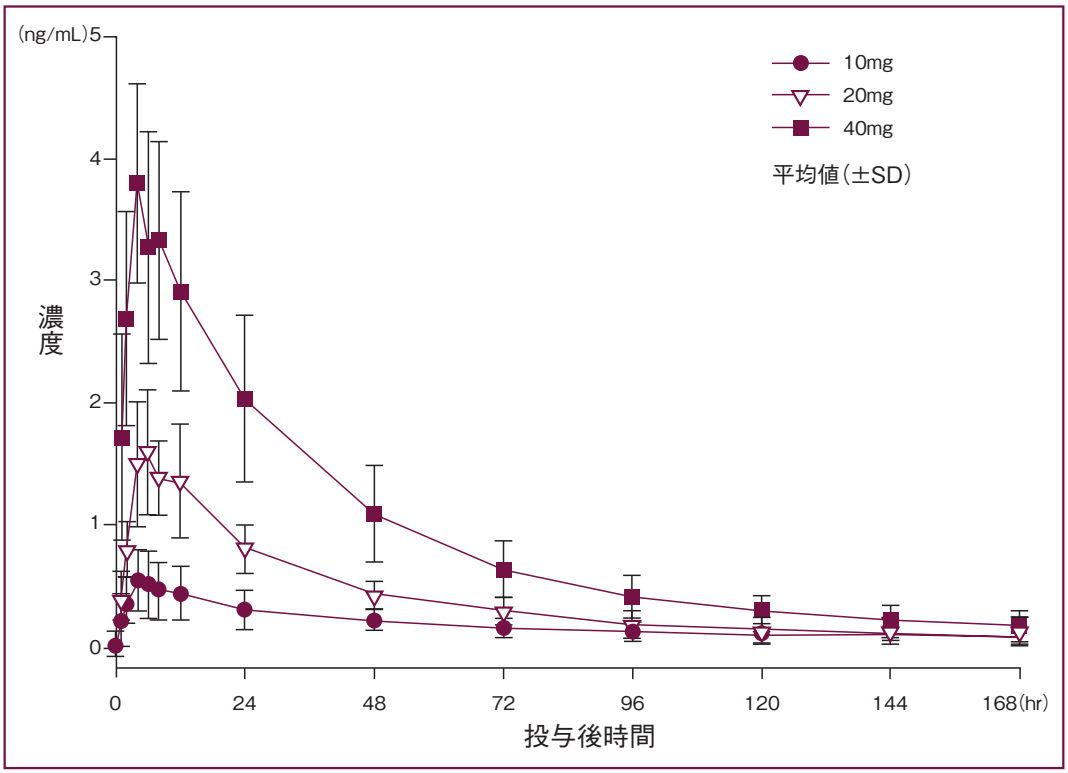
薬物動態

1. 血中濃度

(1) LDL-C高値の健康成人における単回投与及び反復投与[15)]

LDL-C高値(LDL-C110mg/dL以上)の日本人健康成人22例にジャクスタピッドを10、20及び40mgの用量で空腹時に単回経口投与し、その7日後から各用量を1日1回14日間反復経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりでした。

LDL-C高値の日本人健康成人における単回漸増投与時の血漿中濃度



LDL-C高値の日本人健康成人における薬物動態パラメータ

		10mg(n=10)	20mg(n=6)	40mg(n=6)
C_{max}※1(ng/mL)	単回	0.570(0.285)	1.70(0.49)	3.93(0.75)
	反復	2.46(0.88)	5.96(2.79)	19.7(6.2)
t_{max}※2(hr)	単回	4.0(2.0, 6.0)	9.0(4.0, 12.0)	4.0(2.0, 6.0)
	反復	4.0(1.0, 4.0)	4.0(1.0, 8.0)	4.0(4.0, 4.0)
$AUC_{0-\infty}$※1(ng·hr/mL)	単回	37.3(16.7)※3	68.6(17.4)	168(58.9)
AUC_{τ}※1(ng·hr/mL)	反復	38.1(14.1)	91.3(29.5)	263(64.0)
$t_{1/2}$※1(hr)	単回	79.5(5.55)※3	50.5(2.59)	58.8(13.3)
	反復	62.6(10.1)	56.1(9.9)	49.7(11.3)

※1：平均値(標準偏差)
※2：中央値(最小値, 最大値)
※3：7例のデータを用いた。

(2)日本人HoFH患者における反復投与

日本人HoFH患者に、ジャクスタピッドを1日1回経口投与(ロミタピド5mgを開始用量とし、各患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は以下のとおりでした。

HoFH患者における反復漸増投与時のロミタピドのトラフ濃度

	5mg (n=9)	10mg (n=8)	20mg (n=7)	40mg (n=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

平均値±SD

(3)食事の影響(外国人データ)[16)]

健康成人24例にジャクスタピッド50mgを単回投与した際のC_{max}及びAUC_{0-t}は、空腹時と比べて低脂肪食※1後ではそれぞれ69.6%及び27.5%、高脂肪食※2後ではそれぞれ77.3%及び57.6%増加しました。また、ジャクスタピッドを高脂肪食摂取後に投与したとき、消化器系の有害事象発現率は、空腹時と比べ2倍に増加しました。脂肪を含む食物存在下では、局所の薬物濃度が最高となり消化器系に対する忍容性が低下すると推察されました。これらの結果より、夕食後少なくとも2時間摂食せずに服用することとしました。

※1:米国心臓協会Step Iの朝食
※2:FDA標準高脂肪食

C_{max}及びAUC_{0-t}に対する低脂肪食及び高脂肪食の影響

	空腹時	低脂肪食後	高脂肪食後	低脂肪食後／空腹時※	高脂肪食後／空腹時※
C_{max}(ng/mL)	2.01	3.40	3.55	1.70 (1.39, 2.07)	1.77 (1.46, 2.16)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	59.82	76.24	94.27	1.28 (1.08, 1.51)	1.58 (1.33, 1.87)

幾何平均　n=24
※:平均の比(90%信頼区間)

6. 用法及び用量(抜粋)
【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。

(4) 肝機能障害患者における薬物動態(外国人データ)[17)]

軽度(Child-Pughスコア5～6)又は中等度(Child-Pughスコア7～9)の肝機能障害患者にジャクスタピッド60mgを単回経口投与した際のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}inf}$は、健康成人に比べて軽度肝機能障害患者ではそれぞれ4%及び47%、中等度肝機能障害患者ではそれぞれ361%及び164%増加しました。

軽度肝機能障害患者における薬物動態パラメータ

	健康成人 (n=8)	軽度肝機能障害患者 (n=8)	軽度肝機能障害患者／健康成人※
C_{max}(ng/mL)	1.45(85.7)	1.50(46.8)	1.04(0.58, 1.85)
$AUC_{0\text{-}t}$(ng·hr/mL)	74.3(47.3)	109(49.0)	1.47(1.00, 2.16)

幾何平均値(CV%)
※：平均の比(90%信頼区間)

2. 禁忌(抜粋)
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]

6. 用法及び用量(抜粋)
【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。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
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]

8. 重要な基本的注意(抜粋)
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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)
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]

中等度肝機能障害患者における薬物動態パラメータ

	健康成人（n=8）	中等度肝機能障害患者（n=8）	中等度肝機能障害患者／健康成人※1
C_{max}（ng/mL）	1.05（83.7）	4.83（89.2）	4.61（2.58, 8.23）
$AUC_{0\text{-}t}$（ng·hr/mL）	92.9（38.7）	245（54.3）※2	2.64（1.78, 3.92）

幾何平均値（CV%）
※1：平均の比（90%信頼区間）
※2：7例のデータを用いた

（5）腎機能障害患者における薬物動態（外国人データ）[18)]

血液透析を受けている末期腎不全患者にジャクスタピッド60mgを単回経口投与した際のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}inf}$は、健康成人に比べてそれぞれ50%及び40%増加しました。

末期腎不全患者における薬物動態パラメータ

	健康成人（n=7）	末期腎不全患者（n=7）	末期腎不全患者／健康成人※1
C_{max}（ng/mL）	1.26	1.89	1.51（0.84, 2.70）
$AUC_{0\text{-}inf}$（ng·hr/mL）	52.68※2	73.39※2	1.39（0.88, 2.20）

最小二乗幾何平均
※1：最小二乗幾何平均の比（90%信頼区間）
※2：4例のデータを用いた

6. 用法及び用量（抜粋）
【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。

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）
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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）
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]

2. 吸収（外国人データ）[19]

健康成人（6例）におけるロミタピドメシル酸塩30mgの単回静脈内投与に対するロミタピドメシル酸塩50mgの単回経口投与時の絶対生物学的利用率は7%でした。

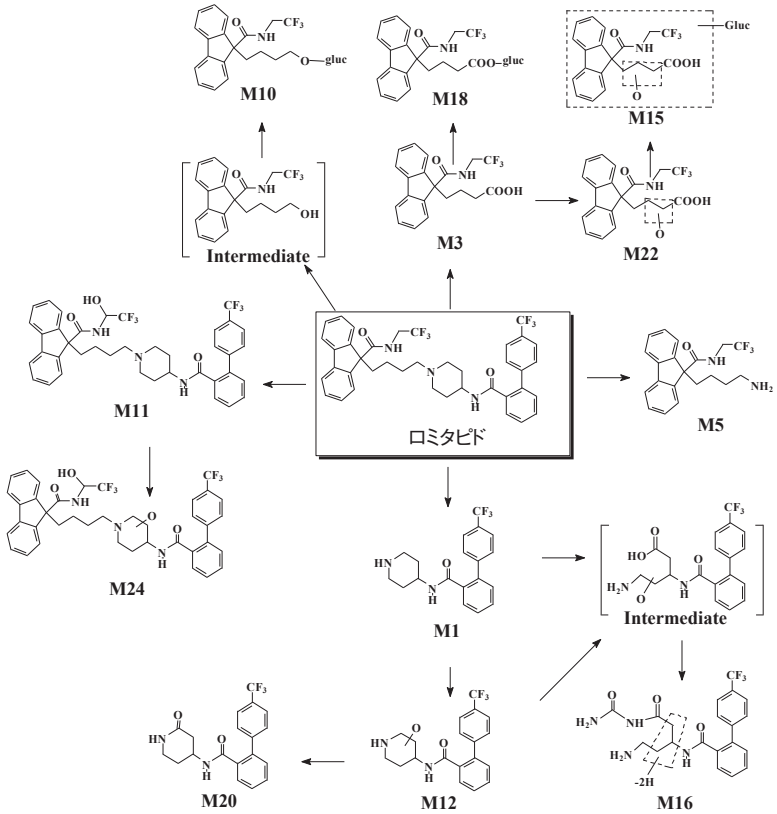
3. 分布（外国人データ）[20]

健康成人にロミタピドメシル酸塩7.5、15、30及び60mg（各6例）又は対応するプラセボ（各2例）を、30分間持続的に単回静脈内投与しました。いずれの投与量でも血漿中ロミタピドメシル酸塩の$T_{1/2}$は約29時間であり、全身クリアランス（CL_T）は約600mL/minでした。血漿中蛋白結合率が99.8%にもかかわらず、分布容積（平均値）は1,200Lと高値を示し、ロミタピドメシル酸塩は血漿蛋白への結合が弱く、血漿から他の組織に速やかに移行することが示唆されました。

4. 代謝（*in vitro*）[21]

ロミタピドメシル酸塩は主にCYP3A4により代謝され、主な代謝物は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）へと変換されました。

ヒトにおけるロミタピドメシル酸塩の推定代謝経路



5. 排泄（外国人データ）[21]

健康成人男性に^{14}C-ロミタピドメシル酸塩50mg（実投与量55mg）を単回経口投与した際の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%であり、主要排泄経路は糞中であることが示されました。

6. 薬物相互作用（外国人データ）

（1）アトルバスタチンの薬物相互作用[22)]

定常状態のアトルバスタチンがジャクスタピッド単回投与の薬物動態に及ぼす影響を評価するため、健康成人を対象とした薬物相互作用試験を実施しました。

●方法

健康成人32例を1群と2群に分け、以下の通り投与しました。

〈1群：ジャクスタピッド・アトルバスタチン同時投与〉
1日目　　：ジャクスタピッド20mgを夕食後2時間以上あけて単回経口投与
11～21日目：アトルバスタチン80mgを1日1回経口投与（夕食後2時間以上あけて）
15日目　　：アトルバスタチン80mg経口投与後、ただちにジャクスタピッド20mgを経口投与

〈2群：アトルバスタチンをジャクスタピッドの12時間前投与〉
1日目　　：ジャクスタピッド20mgを夕食後2時間以上あけて単回経口投与
12～22日目：アトルバスタチン80mgを1日1回経口投与（ジャクスタピッド投与予定時刻の約12時間前）
15日目　　：ジャクスタピッド20mgを夕食後2時間以上あけて単回経口投与

●結果

1群では、アトルバスタチンの併用投与により、ロミタピドのt_{max}が6.00時間から10.0時間に延長し、AUC及びC_{max}は、ジャクスタピッドを単剤で投与したときの約2倍でした。2群では、ロミタピドのt_{max}は同程度で、併用投与したときのロミタピドのAUC及びC_{max}は、いずれも約1.3倍増加しました。しかしながら、アトルバスタチンを本剤の12時間前に投与したときのロミタピドのAUC及びC_{max}は、本剤とアトルバスタチンを同時投与したときよりも低く、約0.7倍でした。ロミタピドの$t_{1/2}$は50.4～54.7時間の範囲内にあり、いずれの群も同様でした。

ジャクスタピッドとアトルバスタチンを同時投与（1群）又はアトルバスタチンをジャクスタピッドの12時間前投与（2群）したときの血漿中ロミタピドの薬物動態パラメータ

	1群：ジャクスタピッド・アトルバスタチン同時投与		2群：アトルバスタチンをジャクスタピッドの12時間前投与	
	ジャクスピッド20mg単回投与（n=16）	ジャクスタピッド20mg単回投与＋アトルバスタチン80mg反復投与（n=16）	ジャクスタピッド20mg単回投与（n=15）	ジャクスタピッド20mg単回投与＋アトルバスタチン80mg反復投与（n=16）
$AUC_{0\text{-}t}$（ng·hr/mL）	36.4（38.4）	71.5（45.3）	38.8（40.8）	50.5（26.0）
$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng·hr/mL）	40.4（40.8）	76.7（45.1）	42.8（39.6）	55.8（25.2）
C_{max}（ng/mL）	0.940（34.5）	2.00（52.9）	1.09（49.8）	1.39（40.0）
t_{max}※（hr）	6.00（3.00, 10.0）	10.0（3.00, 23.8）	8.02（4.00, 12.0）	8.00（5.00, 11.8）
$t_{1/2}$（hr）	50.7（22.1）	50.4（21.8）	52.0（19.5）	54.7（28.5）

幾何平均値（変動係数［CV］%）
※：中央値（最小値, 最大値）

ジャクスタピッドとアトルバスタチンを同時併用投与（1群）又はアトルバスタチンをジャクスタピッドの12時間前投与（2群）したときの血漿中アトルバスタチンの薬物動態パラメータの比較

	1群：ジャクスタピッド20mg＋アトルバスタチン80mg同時投与	2群：アトルバスタチン80mgをジャクスタピッド20mgの12時間前投与
$AUC_{0\text{-}t}$（ng·hr/mL）	187（35.3）	232（49.9）
C_{max}（ng/mL）	35.1（73.7）	74.0（74.3）
t_{max}（hr）※	2.00（1.00, 12.0）	2.00（1.00, 2.00）

幾何平均値（変動係数［CV］%）
※：中央値（最小値, 最大値）

アトルバスタチンの用法及び用量（抜粋）
〈家族性高コレステロール血症〉
通常、成人にはアトルバスタチンとして10mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は1日40mgまで増量できる。

6. 用法及び用量（抜粋）
【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。

10. 相互作用（抜粋）
10.2 併用注意（併用に注意すること）：弱いCYP3A阻害剤　アトルバスタチン等

(2)シンバスタチンとの薬物相互作用[23)]

定常状態のジャクスタピッドとシンバスタチン単回投与の薬物動態に及ぼす影響を評価するため、健康成人を対象とした薬物相互作用試験を実施しました。

●方法

健康成人16例を対象に、シンバスタチン40mgを1日目(ジャクスタピッド非併用)及び8日目(ジャクスタピッド併用)に単回投与し、ジャクスタピッド60mgを2～8日目に1日1回反復経口投与したときの薬物動態及び安全性について比較しました。

●結果

ジャクスタピッド60mgの定常状態条件下でシンバスタチン40mgを単回投与した結果、血漿中シンバスタチンのT_{max}は非併用時と同程度で、C_{max}及びAUC_{inf}は非併用時に比べていずれも約2倍増加しました。
ジャクスタピッド併用時の血漿中シンバスタチンの$t_{1/2}$は、非併用時と同程度でした。
16例中4例(25.0%)に13件の有害事象が発現しましたが、いずれも軽度であり、死亡及び重篤な有害事象は認められませんでした。

ジャクスタピッド非併用時及び併用時の血漿中シンバスタチンの薬物動態パラメータ

	シンバスタチン40mg単回投与 (n=16)	シンバスタチン40mg単回投与＋ ジャクスタピッド60mg反復投与 (n=15)
$AUC_{0\text{-}t}$(ng·hr/mL)	41.6(61.2)	74.0(60.4)
AUC_{inf}(ng·hr/mL)	41.1(61.9)※2	83.8(67.4)※3
C_{max}(ng/mL)	9.16(66.6)	18.7(63.8)
T_{max}※1(hr)	1.00(1.00, 6.00)	1.00(1.00, 2.00)
$T_{1/2}$(hr)	5.38(33.4)※2	5.54(19.0)※3

幾何平均値(変動係数[CV]%)
※1：中央値(最小値, 最大値)　※2：n=12　※3：n=11

シンバスタチンの用法及び用量
通常、成人にはシンバスタチンとして5mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合は1日20mgまで増量できる。

10. 相互作用(抜粋)
10.2 併用注意(併用に注意すること)：CYP3Aの基質となる薬剤　シンバスタチン等

(3)ワルファリンとの薬物相互作用[24)]

定常状態のジャクスタピッドとワルファリンの併用投与が薬物動態に及ぼす影響を評価するため、健康成人を対象とした薬物相互作用試験を実施しました。

●方法

健康成人16例を対象に、ワルファリン10mgを1日目(ジャクスタピッド非併用)及び14日目(ジャクスタピッド併用)に単回投与し、ジャクスタピッド60mgを9～20日目に1日1回反復経口投与したときのワルファリンの光学異性体(R体及びS体)薬物動態及び薬力学について比較しました。

●結果

ジャクスタピッド定常状態下でワルファリンを併用投与したとき、R-ワルファリンのAUC_{inf}は非併用時と比較して1.3倍増加し、C_{max}は同程度でした。R-ワルファリンのt_{max}及び$t_{1/2}$は非併用時で1.50時間及び54.2時間、併用時で1.05時間及び60.6時間でした。S-ワルファリンのAUC_{inf}は非併用時と比較して1.3倍増加し、C_{max}は1.2倍増加しました。S-ワルファリンのt_{max}及び$t_{1/2}$は非併用時で1.00時間及び56.3時間、併用時で1.05時間及び58.5時間でした。

ワルファリン10mg及びジャクスタピッド60mg併用投与におけるR-及びS-ワルファリンの薬物動態パラメータ

	R-ワルファリン		S-ワルファリン	
	ワルファリン10mg (n=16)	ワルファリン10mg＋ジャクスタピッド60mg (n=16)	ワルファリン10mg (n=16)	ワルファリン10mg＋ジャクスタピッド60mg (n=16)
$AUC_{0\text{-}t}$(ng·hr/mL)	25,367(13.0)	31,177(15.9)	17,088(26.7)	21,760(30.1)
AUC_{inf}(ng·hr/mL)	28,336(13.6)	36,213(18.3)	18,722(31.0)	24,371(36.8)
C_{max}(ng/mL)	517(14.9)	589(13.5)	524(14.4)	603(14.6)
t_{max}※(hr)	1.50 (1.00, 4.13)	1.05 (1.00, 4.05)	1.00 (1.00, 4.00)	1.05 (1.00, 4.05)
$t_{1/2}$(hr)	54.2(21.0)	60.6(15.7)	56.3(18.5)	58.5(25.6)

幾何平均値(変動係数[CV]%)
※：中央値(最小値, 最大値)

6. 用法及び用量(抜粋)
【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。

10. 相互作用(抜粋)
10.2 併用注意(併用に注意すること)：ワルファリン

ジャクスタピッドの定常状態下でワルファリンを併用投与したときのAUC_{PT}及びAUC_{INR}は、非併用時と比較してそれぞれ1.07倍及び1.08倍に増加しました。PT_{max}及びINR_{max}は、非併用時と比較してそれぞれ1.24倍及び1.26倍延長しました。

ワルファリン10mg及びジャクスタピッド60mg併用投与におけるワルファリンの薬力学パラメータ

	ワルファリン10mg (n=16)	ワルファリン10mg+ ジャクスタピッド60mg (n=16)
AUC_{PT}(hr·sec)	2,028(128)	2,166(262)
PT_{max}(sec)	13.1(1.43)	16.2(4.13)
AUC_{INR}(hr)	192(12.4)	207(25.2)
INR_{max}	1.24(0.15)	1.56(0.41)

算術平均値(SD)

16例中6例(37.5%)に21件の有害事象が発現しましたが、いずれも軽度であり、死亡及び重篤な有害事象は認められませんでした。

6. 用法及び用量(抜粋)
【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。

10. 相互作用(抜粋)
10.2 併用注意(併用に注意すること):ワルファリン

(4) ケトコナゾールとの薬物相互作用[25)]

CYP3A4阻害剤であるケトコナゾールの併用投与がジャクスタピッドの薬物動態に及ぼす影響を評価するため、健康成人を対象とした薬物相互作用試験を実施しました。

●方法

健康成人30例を対象に、ジャクスタピッド60mgを1日目（ケトコナゾール非併用）及び10日目（ケトコナゾール併用）に単回投与し、ケトコナゾール200mgを7～15日目に1日2回反復経口投与したときのジャクスタピッドの薬物動態に及ぼす影響を検討しました。

●結果

ケトコナゾール非併用時及びケトコナゾール併用時の血漿中ロミタピドのT_{max}は、それぞれ6.00及び8.00時間でした。ケトコナゾール併用時の血漿中ロミタピドのC_{max}及びAUC_{inf}は、非併用時に比べてそれぞれ約14.6及び27.1倍増加しました。ケトコナゾール併用時の血漿中ロミタピドの$T_{1/2}$は、非併用時に比べて約1.6倍延長しました。

30例中15例（50.0%）に150件の有害事象が発現しましたが、ほとんどが軽度であり、死亡及び重篤な有害事象は認められませんでした。

ケトコナゾール非併用時及び併用時の血漿中ロミタピドの薬物動態パラメータ

	ジャクスタピッド60mg 単回投与（n=30）	ジャクスタピッド60mg単回投与＋ ケトコナゾール200mg反復投与（n=28）
$AUC_{0\text{-}t}$（ng·hr/mL）	56.8（38.3）	1,563（50.9）
AUC_{inf}（ng·hr/mL）	65.1（36.3）	1,765（56.6）
C_{max}（ng/mL）	1.23（46.4）	17.9（48.5）
T_{max}※（hr）	6.00（1.00, 48.0）	8.00（4.00, 24.1）
$T_{1/2}$（hr）	39.0（22.9）	63.7（29.1）

幾何平均値（変動係数［CV］%）
※：中央値（最小値, 最大値）
ケトコナゾールの経口剤・注射剤は国内未発売

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）（抜粋）
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］
10. 相互作用（抜粋）
10.1 併用禁忌（併用しないこと）：強いCYP3A阻害剤　中程度のCYP3A阻害剤

(5)経口避妊薬との薬物相互作用[26)、27)]

①定常状態のエチニルエストラジオール／ノルゲスチメートとジャクスタピッドの単回投与がエチニルエストラジオールの薬物動態に及ぼす影響を評価するため、健康成人女性を対象とした薬物相互作用試験を実施しました。

●方法

健康成人女性28例を対象とし、連続する3月経周期(ピリオド1、2及び3の各1～28日目)の間、エチニルエストラジオール／ノルゲスチメートを1日1回、毎朝10時30分までのほぼ同じ時刻(±30分)に投与しました。ピリオド2及び3の14～21日目に、エチニルエストラジオール／ノルゲスチメート及びジャクスタピッド50mg又はプラセボを1日1回併用投与し、薬物動態に及ぼす影響を検討しました。

●結果

ジャクスタピッド併用によるエチニルエストラジオールの薬物動態に及ぼす影響は認められませんでした。28例中20例(71.4%)に97件の有害事象が発現しましたが、いずれも軽度であり、死亡及び重篤な有害事象は認められませんでした。

エチニルエストラジオール／ノルゲスチメートとジャクスタピッド又はプラセボを併用投与したときの血漿中エチニルエストラジオールの薬物動態パラメータ

	エチニルエストラジオール／ノルゲスチメート＋プラセボ(n=25)	ジャクスタピッド50mg＋エチニルエストラジオール／ノルゲスチメート(n=25)
$AUC_{0\text{-}t}$(pg·hr/mL)	1,114(29.8)	1,042(35.8)
C_{max}(pg/mL)	128(36.8)	121(38.2)
t_{max}(hr)※	1.02(0.500, 2.00)	1.00(0.500, 2.00)

幾何平均値(変動係数[CV]%)
※：中央値(最小値, 最大値)

②定常状態のエチニルエストラジオール／ノルゲスチメートとジャクスタピッドの併用投与が薬物動態に及ぼす影響を評価するため、健康成人女性を対象とした薬物相互作用試験を実施しました。

●方法

喫煙をしていない健康成人女性32例を対象とし、1群(n=16)にはジャクスタピッド20mgを1日目(エチニルエストラジオール／ノルゲスチメート非併用)及び22日目(エチニルエストラジオール／ノルゲスチメート併用)に単回投与し、8～28日目の同時刻にエチニルエストラジオール／ノルゲスチメート(0.035mg/0.25mg)含有製剤を1日1回反復経口投与しました。2群(n=16)にはジャクスタピッド20mgを1日目(エチニルエストラジオール／ノルゲスチメート非併用)及び22日目(エチニルエストラジオール／ノルゲスチメート併用)に単回投与し、ジャクスタピッドの投与時刻から12時間の間隔を空けて9～29日目にエチニルエストラジオール／ノルゲスチメート(0.035mg/0.25mg)含有製剤を1日1回反復経口投与しました。

●結果

ジャクスタピッドとエチニルエストラジオール／ノルゲスチメートを同時に併用投与したとき（1群）の血漿中ロミタピドのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は、非併用時と比較していずれも1.3倍増加し、ジャクスタピッドとエチニルエストラジオール／ノルゲスチメートを12時間間隔で投与したとき（2群）の血漿中ロミタピドのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は、いずれも1.3倍増加しました。

32例中15例（46.9%）に48件の有害事象が発現しましたが、中等度の排尿困難の1件を除きいずれも軽度であり、死亡及び重篤な有害事象は認められませんでした。

ジャクスタピッドとエチニルエストラジオール／ノルゲスチメートを同時併用投与（1群）又は12時間間隔で投与（2群）したときの血漿中ロミタピドの薬物動態パラメータ

	1群		2群	
	ジャクスタピッド20mg単回投与（n=16）	ジャクスタピッド20mg+エチニルエストラジオール／ノルゲスチメート同時投与（n=14）	ジャクスタピッド20mg単回投与（n=16）	ジャクスタピッド20mg+エチニルエストラジオール／ノルゲスチメート12時間間隔で投与（n=14）
AUC_{0-t}（ng·hr/mL）	33.5（35.0）	42.7（49.5）	37.6（49.9）	46.5（55.1）
$AUC_{0-\infty}$（ng·hr/mL）	36.5（34.8）	46.5（49.1）	41.1（50.9）	51.2（55.3）
C_{max}（ng/mL）	1.03（39.1）	1.39（58.4）	1.05（50.7）	1.39（56.5）
t_{max}※（hr）	6.00（4.00,12.0）	5.00（1.00,18.0）	8.00（5.00,10.0）	8.00（3.00,11.8）
$t_{1/2}$（hr）	51.0（16.1）	53.6（19.0）	51.0（22.2）	52.0（16.1）

幾何平均値（変動係数[CV]%）
※：中央値（最小値，最大値）

6. 用法及び用量（抜粋）
【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。

10. 相互作用（抜粋）
10.2 併用注意（併用に注意すること）：弱いCYP3A阻害剤　経口避妊薬等

(6)モダフィニルとの薬物相互作用[28)]

CYP3A4誘導剤であるモダフィニルの併用投与がジャクスタピッドの薬物動態に及ぼす影響を評価するため、健康成人を対象とした薬物相互作用試験を実施しました。

●方法

健康成人18例を対象に、ジャクスタピッド20mgを1日目(モダフィニル非併用)及び15日目(モダフィニル併用)に単回投与し、モダフィニル200mgを12～22日目に1日1回反復経口投与したときのジャクスタピッドの薬物動態に及ぼす影響を検討しました。

●結果

モダフィニル非併用時、及びモダフィニル併用時の血漿中ロミタピドのT_{max}は、それぞれ6.00及び5.00時間でした。モダフィニル併用時の血漿中ロミタピドのC_{max}は非併用時と同程度でAUC_{inf}は非併用時に比べて約15%減少しました。モダフィニル併用時の血漿中ロミタピドの$t_{1/2}$は、非併用時に比べて約7時間短縮しました。

18例中12例(66.7%)に31件の有害事象が発現しましたが、いずれも軽度であり、死亡及び重篤な有害事象は認められませんでした。

モダフィニル非併用時及び併用時の血漿中ロミタピドの薬物動態パラメータ

	ジャクスタピッド20mg 単回投与(n=18)	ジャクスタピッド20mg単回投与＋ モダフィニル200mg反復投与(n=18)
$AUC_{0\text{-}t}$(ng·hr/mL)	32.42(45.0)	27.60(47.8)
AUC_{inf}(ng·hr/mL)	35.44(45.7)	30.23(46.6)
C_{max}(ng/mL)	0.904(53.1)	1.024(43.6)
T_{max}※(hr)	6.00(2.00, 12.00)	5.00(3.00, 10.00)
$T_{1/2}$(hr)	48.53(12.4)	41.48(16.4)

幾何平均値(変動係数[CV]%)
※：中央値(最小値, 最大値)

10.相互作用(抜粋)
10.2 併用注意(併用に注意すること)：CYP3A誘導剤　モダフィニル等

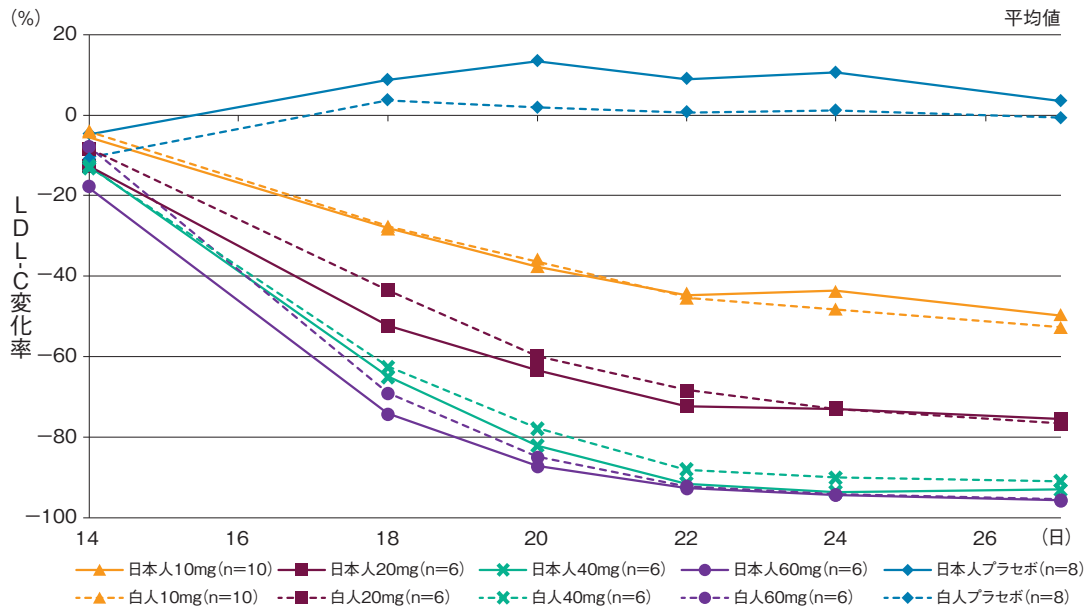
薬効薬理

1. 臨床薬理試験

(1)LDL-C変化率の用量群別経時変化(海外データ含む)[15)]

日本人健康成人男性36例及び白人健康成人男性36例を対象に、ジャクスタピッド10、20、40又は60mgもしくはプラセボを1日1回27日間、用量漸増法を用いて投与し、LDL-Cのベースラインからの変化率を評価しました。LDL-Cのベースラインからの低下率は用量依存的であり、日本人及び白人で同程度でした。

日本人及び白人健康成人におけるLDL-C変化率の用量群別経時変化



対象：日本人健康成人男性36例及び白人健康成人男性36例

方法：ジャクスタピッド10、20、40又は60mgもしくはプラセボを1日1回27日間、用量漸増法を用いて投与し、薬力学的効果等について検討した。

6. 用法及び用量(抜粋)

【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】

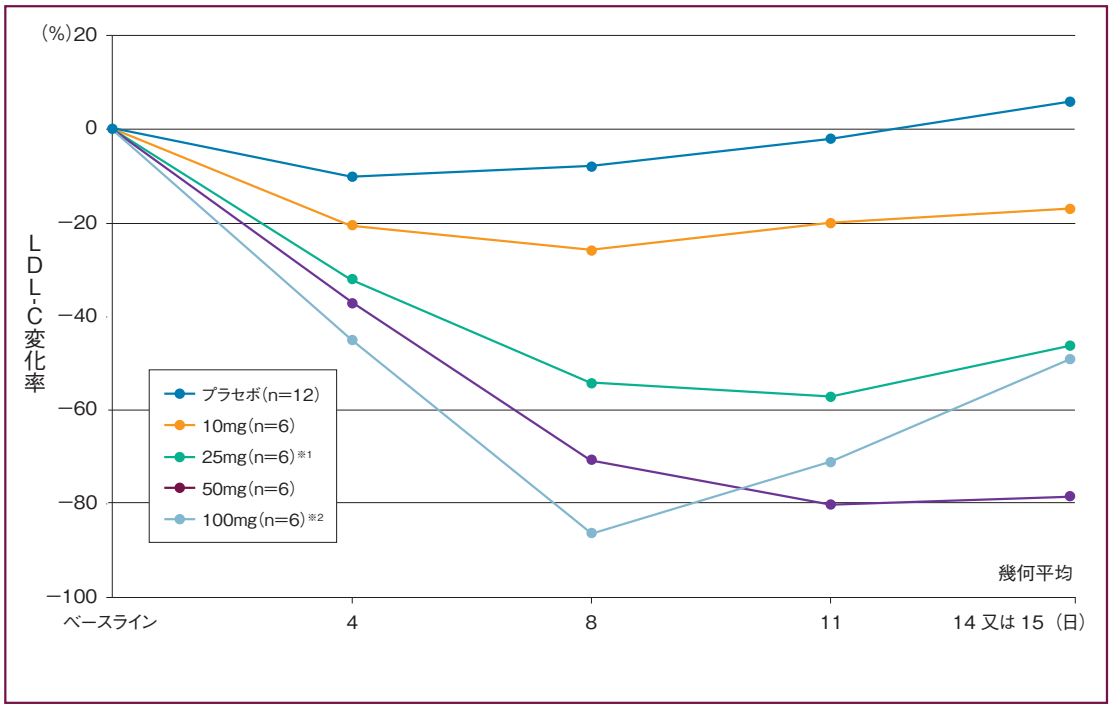
<18歳以上の患者>

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。

(2) 脂質パラメータの用量群別変化(海外データ)[29)]

TCが200mg/dL以上の高コレステロール血症患者38例を対象に、ジャクスタピッド10、25、50、100又は200mgもしくはプラセボを1日1回14日間、用量漸増法を用いて投与し、脂質パラメータ(TC、LDL-C、TG、VLDL-C、apo B及びHDL-C)のベースラインからの変化率を評価しました。38例がプラセボ導入期間に組み入れられ、そのうち36例が治験薬投与期間に移行し、ジャクスタピッド投与又はプラセボ投与のいずれかに無作為に割付けられました。27例が試験を完了しました。下痢及び下痢に関連した症状により、100mg群の全ての被験者は7日目以降にジャクスタピッドの投与を中止し、200mgの用量は検討されませんでした。LDL-Cのベースラインからの低下率には用量反応性が認められ、他の脂質パラメータにおいても同様の傾向が示されました。

LDL-Cのベースラインからの変化率



※1：8、11、14/15日目の25mg群 n=5　※2：8日目以降投与中止

対象：高コレステロール血症患者(TC：200mg/dL以上)38例

方法：ジャクスタピッド10、25、50、100又は200mgもしくはプラセボを1日1回14日間、用量漸増法を用いて投与し、TC、LDL-C、TG、VLDL-C、apo B及びHDL-Cのベースラインからの変化率について評価した。

6. 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。

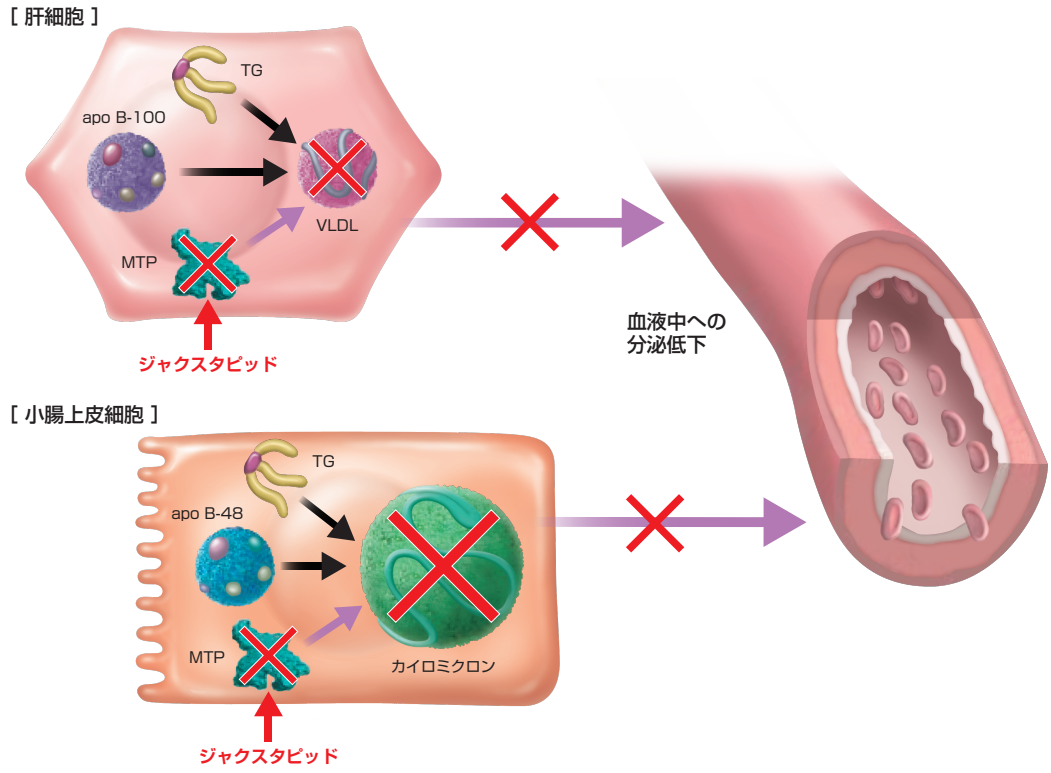
2. 非臨床試験

(1)作用機序[30),31)]

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)に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します。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となります。

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します。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濃度を低下させます。

ジャクスタピッドの作用メカニズム

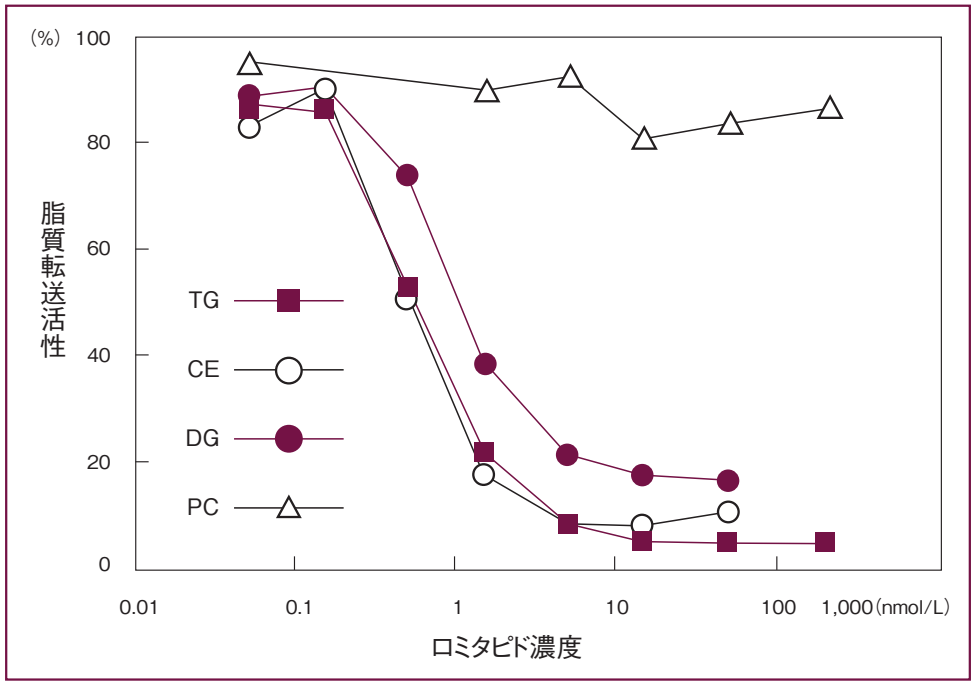


（2）MTP阻害作用

①脂質転送阻害作用（*in vitro*）[32)]

MTP活性アッセイを用いてドナー側の単層リポソームからアクセプター側の膜への脂質転送を測定したところ、ロミタピドは濃度依存的にTG、コレステロールエステル（CE）及びジグリセリド（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でした。一方、ホスファチジルコリン（PC）に対する最大阻害率は18%でした。

ロミタピドによる脂質転送阻害作用



試験方法：0.25mol%の[^{14}C]TG、[^{14}C]CE、[^{14}C]DG又は[^{14}C]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。

②ラット、ハムスター及びヒトMTPに対する阻害作用（*in vitro*）[33)]

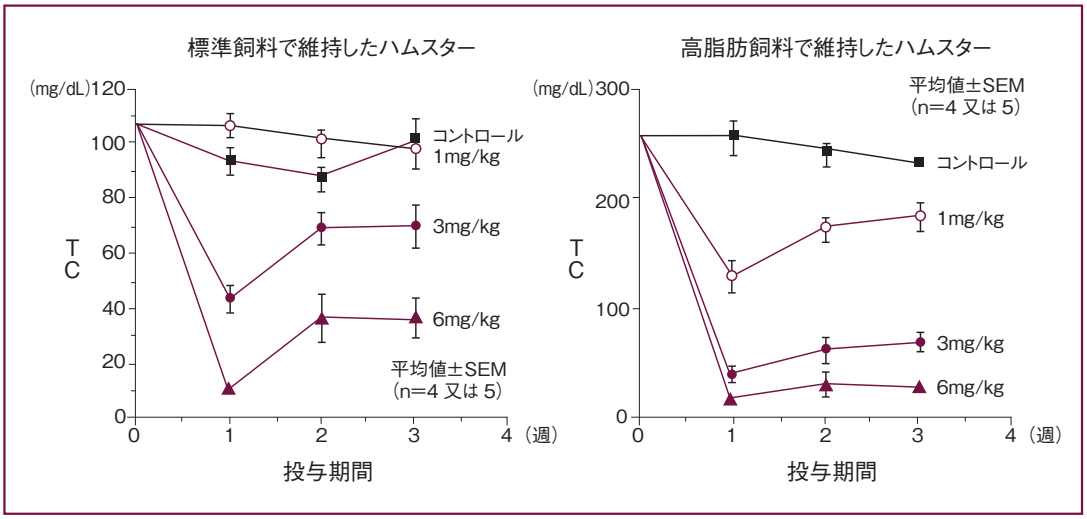
ラット、ハムスター及びヒト由来の肝臓MTPに対するロミタピドの阻害作用を検討したところ、IC_{50}値は、それぞれ0.005、0.007及び0.005μmol/Lでした。

(3)脂質低下作用(ハムスター、カニクイザル)

①高コレステロール血症ハムスターモデルにおけるコレステロール低下作用[34)]

標準飼料を与えたハムスター及び高脂肪飼料により高コレステロール血症状態となったハムスターに、ロミタピド1、3及び6mg/kgを3週間連日経口投与し、コレステロール低下作用を検討したところ、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ました。ED_{50}値は、2週及び3週間投与後と比較して1週間投与後の方が低くなりましたが、コレステロール低下作用は、3週の投与期間中維持されました。また、高脂肪飼料群における1週間投与後のTCのED_{50}(1mg/kg)は、標準飼料群のED_{50}(2.3mg/kg)よりも低く、この差は2週間投与後(標準飼料群:4.4mg/kg、高脂肪飼料群:1.8mg/kg)及び3週間投与後(標準飼料群:4.7mg/kg、高脂肪飼料群:2.3mg/kg)においても同様でした。

標準飼料及び高脂肪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

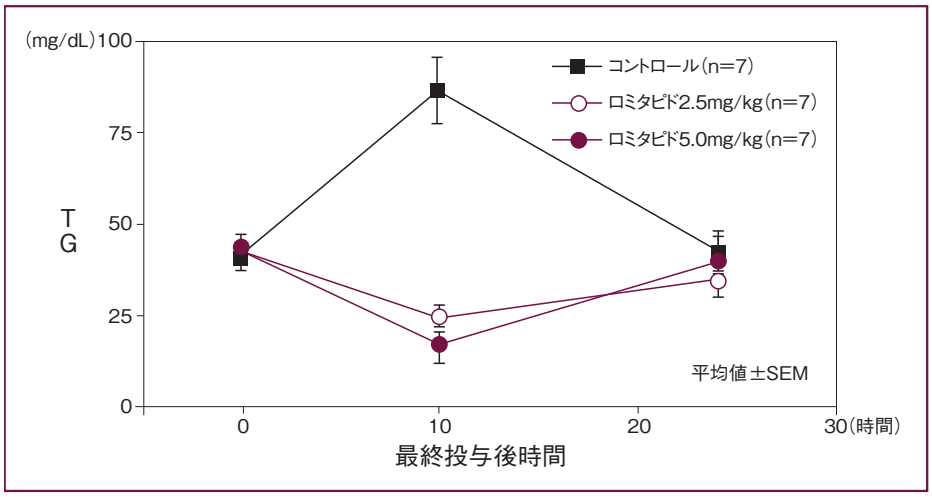


試験方法:標準飼料及び高脂肪飼料を与えたゴールデンシリアンハムスター(n=4又は5)にロミタピド1、3及び6mg/kgを3週間連日経口投与した。1、2及び3週間投与後18時間絶食後血漿を採取し、脂質を測定した。

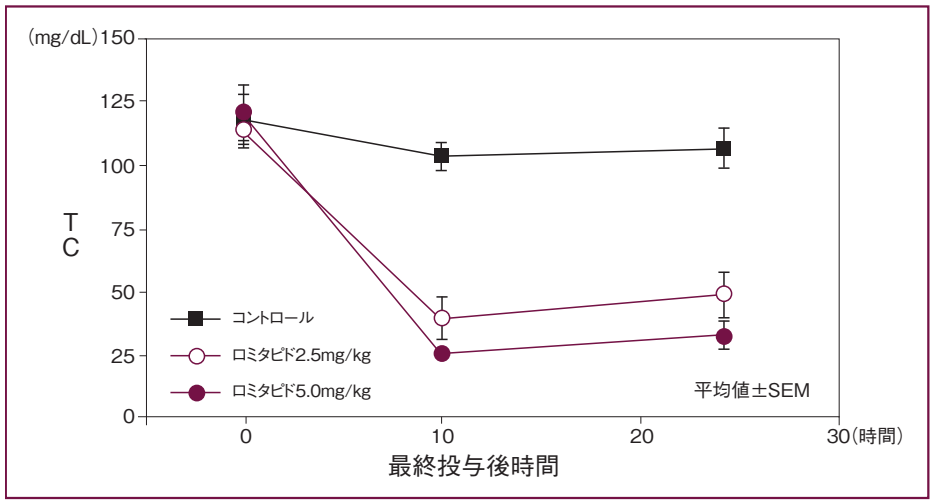
②カニクイザルにおける脂質低下作用[35)]

カニクイザルにロミタピド0、2.5及び5.0mg/kgを7日間連日経口投与し、最終投与後の血漿中脂質の経時変化を検討したところ、2.5及び5.0mg/kgで血漿中TGをそれぞれ約153%及び171%低下させました（コントロール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も用量依存的に低下しました（コントロール群と比較して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の用量依存的な上昇も認められましたが、コントロール群の2倍未満の上昇でした（絶対値に基づく）。血漿クレアチンキナーゼ及び体重には変化はみられませんでした。

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



試験方法：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日間経口投与した。最終投与後10及び24時間に血漿を採取してTC、VLDL＋ LDL-C、HDL-C、ALT値及びAST値を測定した。

安全性薬理試験及び毒性試験

1. 安全性薬理試験[36)]

試験項目	動物種	投与方法	結果
凝固時間の変化に対するビタミンK補充の効果 (*in vivo*)	SDラット (4～5/群)	1日1回14日間、経口	125又は250mg/kgのロミタピドにより、体重増加抑制、凝固時間延長などの毒性作用が認められた。 ビタミンKの補充(200μg/kg経口投与+100μg/kg皮下投与)により、凝固時間延長は完全に予防されたが、体重増加量の減少は予防されなかった。
非臨床モデルを用いたHDL低下作用の機序及びMTP阻害に伴う脂肪肝の改善についての検討 (*in vivo*)	野生型マウス 遺伝子改変マウス ・DGAT1 −/− ・DGAT1 +/− ・SCD1 −/− ・SCD1 +/− ・LAHB ・apo AI及びCEPT遺伝子導入LAHB	1日1回4日間、経口	野生型マウスでは、ロミタピド1.5～3mg/kgにより、対照群と比較して血漿中TC、TG及びHDL-Cが約75%低下し、ED_{50}値は1mg/kgであった。 ヒトapo AI及びCETP遺伝子導入LAHBマウスでは、1mg/kgにより、対照群と比較して血漿中TC、TG、HDL-C及びapo Bの約50%低下させた。 野生型マウスでは、ロミタピド0.5～3mg/kgにより、対照群と比較して肝臓中TGが約3～5倍増加したが、肝臓中コレステロールを増加しなかった。 DGAT2が触媒するTG合成の阻害(SCD1ノックアウトによる)は、ロミタピドにより誘発される脂肪肝を改善することが示されたが、DGAT1阻害、肝臓への脂肪酸流入の低下及びコレステロール吸収の阻害に対する影響はみられなかった。
一般薬理作用(中枢神経系、呼吸系、心血管系、腎臓系、胃腸管系)	CD-1マウス SDラット Hartleyモルモット(Std) 日本白色種ウサギ(Kbs) ビーグル犬	単回、経口(マウス、ラット) 静脈内、単回(イヌ) *in vitro*(ウサギ、モルモット)	一般的活動/行動：影響なし(マウス及びラット) 中枢神経系：10mg/kg以上で自発運動量の減少、30mg/kg以上で酢酸誘発痛覚反応の低下(マウス)。体温への影響なし(ラット)。 *in vitro*/回腸：自発運動(ウサギ)及び誘発性収縮(モルモット)に影響なし 呼吸系/心血管系：20mg/kgで一過性の変化(呼吸数増加、心拍数減少、平均血圧低下、大腿動脈血流量減少、心電図T波振幅の増加など)(イヌ) 胃腸管系：100mg/kgで胃腸管運動の抑制(マウス) 腎臓系：30mg/kg以上で投与3又は6時間後に尿量減少及び電解質排泄低下(用量依存的)(ラット)

DGAT：ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験[37)]

動物種(系統) 性・動物数	ロミタピド投与量(mg/kg) 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、1,200、2,400 経口	2,400
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、1,200、2,400 経口	1,200
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[38)]

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TG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TG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TG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TG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TG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TG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)生殖発生毒性試験

胚・胎児に対するリスク[1)、2)]

動物実験(ラット、フェレット)において、本剤投与により胚・胎児毒性が認められています。

① 妊娠ラットに本剤を妊娠6日目から器官形成期を通じて強制経口投与した結果、0.4mg/kg以上で胎児奇形、4mg/kgで胚及び胎児死亡が認められました。胎児奇形として臍ヘルニア、腹壁破裂、鎖肛、心臓の形状や大きさの変化、四肢奇形、尾骨格奇形、頭蓋骨・椎骨・骨盤骨の骨化遅延が認められました。ラットに0.4mg/kg投与したときの曝露量は、ヒトに60mgを投与した際の曝露量の1倍未満でした。

② 妊娠フェレットに本剤を妊娠12日目から器官形成期を通じて強制経口投与した結果、1.6mg/kg以上で胎児に四肢、頭骸骨、尾骨格の奇形が認められました。フェレットに1.6mg/kgを投与したときの体表面積当たりの用量(mg/m^2)は、ヒトに60mgを投与した際の対表面積当たりの用量の1倍未満でした。

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
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≧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）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
出生前及び出生後の発生及び母体の機能	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。F1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

（参考）海外製造販売後における妊娠報告例の転帰

2016年3月の時点で、本剤投与中における妊娠が6例報告されています（米国3例、ブラジル1例、台湾1例、イタリア1例）。その転帰は、人工妊娠中絶1例、自然流産1例、正常出産1例、正期産1例（妊娠に伴い、本剤の投与を中止）、転帰不明2例でした。

（4）その他の特殊毒性

①抗原性試験（モルモット）

モルモットにロミタピド1mgを週5回3週間経口投与、又はロミタピド0.5mgを週1回で3週間皮下投与により感作しました。ロミタピド1mgの静脈内投与による惹起後、受動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ませんでした。

②遺伝毒性試験（*in vitro*、ラット）

*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ました。ロミタピドの細胞毒性がみられる用量まで試験しましたが、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ませんでした。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ましたが、染色体異常誘発作用は認められませんでした。

*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10～1,000mg/kgを1日1回、3日間経口投与した結果、1,000mg/kgでは毒性兆候と雄1匹の死亡がみられました。さらに、雌の全用量ではごく軽度の骨髄毒性がみられましたが、染色体異常誘発作用は認められませんでした。

③がん原性試験（マウス、ラット）[4)、5)]

マウスにロミタピドの0.3～45mg/kgを2年間混餌投与した際、肝臓及び小腸の腫瘍発生頻度が増加しましたが、肝腫瘍の発生を説明できるような超微細構造の変化は肝臓において認められませんでした。肝腫瘍（CD-1マウスでは通常みられる）、小腸腫瘍（CD-1マウスでは稀）は、ロミタピドの全身曝露量が日本人に60mg投与した場合の雄ではそれぞれ<1倍、<1倍でみられました。雌ではそれぞれ≥1.7倍、≥4倍でみられました。遺伝毒性バッテリー試験の結果に基づき、腫瘍誘発は直接的デオキシリボ核酸[DNA]損傷による二次的なものではないと考えられました。

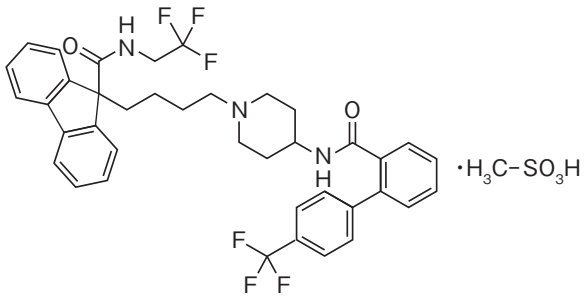
ラットにロミタピドの0.03～7.5mg/kgを2年間経口投与した際、腫瘍発生頻度の有意な増加は認められませんでしたが、良性膵臓腺腫の発生頻度増加が雄の7.5mg/kgにみられました。雄のこの用量におけるロミタピドの全身曝露量は日本人に60mg投与した場合の曝露量と比較して1.1倍でした。

有効成分に関する理化学的知見

一般名：ロミタピドメシル酸塩（Lomitapide Mesilate）

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

構造式：



分子式：$C_{39}H_{37}F_6N_3O_2 \cdot CH_4O_3S$

分子量：789.83

性　状：白色～ほとんど白色の粉末である。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。

製剤学的事項／取扱い上の注意／包装

製剤の安定性

〈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 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、溶出性及び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、溶出性及び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。

取扱い上の注意

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）

貯　　法：室温保存

有効期間：36箇月

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。

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

関連情報

	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
承認番号	22800AMX00704000	22800AMX00705000	22800AMX00706000	30800AMX00157000
承認年月	2016年9月	2016年9月	2016年9月	2026年6月
薬価基準収載年月	2016年11月	2016年11月	2016年11月	2026年8月
販売開始年月	2016年12月	2016年12月	2016年12月	2026年9月
国際誕生年月	2012年12月	2012年12月	2012年12月	2026年2月
再審査期間満了年月	2歳以上18歳未満の患者：2032年6月 18歳以上の患者：2026年9月			2歳以上18歳未満の患者：2032年6月
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。			
保険給付上の注意	25. 保険給付上の注意 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。			

主要文献／製造販売業者の氏名又は名称及び住所（文献請求先及び問い合わせ先を含む）

文献一覧

1）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
2）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
3）社内資料　：AEGR-733PC0031幼若ラットにおける90日間経口投与試験
4）社内資料　：AEGR-733PC0003マウス104週間経口投与がん原性試験
5）社内資料　：AEGR-733PC0002ラット104週間経口投与がん原性試験
6）社内資料　：AEGR-733-030国内臨床試験（承認時評価資料）
7）Harada-Shiba M, et al.：J Atheroscler Thromb. 2017；24：402-411
8）社内資料　：UP1002/AEGR-733-005海外臨床試験（承認時評価資料）
9）Cuchel M, et al.：Lancet. 2013；381：40-46
10）社内資料：AEGR-733-012海外臨床試験（承認時評価資料）
11）Blom DJ, et al.：Circulation. 2017；136：332–335
12）社内資料：APH-19海外臨床試験（承認時評価資料）
13）Masana L, et al.：Lancet Diabetes Endocrinol. 2024；12：880-889
14）社内資料：AEGR-733-011長期継続投与試験（承認時評価資料）
15）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
16）社内資料：CV145-005健康成人を対象とした第I相試験
17）社内資料：AEGR-733-017肝機能障害被験者を対象とした第I相試験
18）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
19）社内資料：CV145-003バイオアベイラビリティ試験
20）社内資料：BMS-910060036血漿蛋白結合試験
21）社内資料：AEGR-733-010経口投与時の代謝試験
22）社内資料：AEGR-733-024アトルバスタチンとの薬物相互作用
23）社内資料：AEGR-733-019シンバスタチンとの薬物相互作用
24）社内資料：AEGR-733-013ワルファリンとの薬物相互作用
25）社内資料：AEGR-733-018ケトコナゾールとの薬物相互作用
26）社内資料：AEGR-733-015経口避妊薬との薬物相互作用
27）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
28）社内資料：AEGR-733-101モダフィニルとの薬物相互作用
29）社内資料：CV145-002高コレステロール血症被験者を対象とした第I相試験
30）Borén J. et al.：Arterioscler Thromb. 1993；13(12), 1743-1754
31）Wetterau JR. et al.：Science. 1998；282(5389), 751-754
32）社内資料：BMS-201038の阻害機序に関する試験
33）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
34）社内資料：ハムスターにおけるBMS-201038の作用に関する試験
35）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
36）社内資料：副次的薬理試験
37）社内資料：単回投与毒性試験
38）社内資料：反復投与毒性試験

文献請求先及び問い合わせ先

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

TEL 0120-108-100

受付時間：9:00～17:00（土・日・祝日及び会社休日を除く）

製造販売元
レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社
東京都港区赤坂4－8－18

JUX_MA_004_04（2026年9月作成）