

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
に係る
医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はAEGERION PHARMACEUTICALS株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

AEGERION PHARMACEUTICALS 株式会社

ジャクスタピッドカプセル 5mg、10mg、20mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ジャクスタピッドカプセル 5mg、10mg、20mg	有効成分	ロミタピドメシル酸塩
製造販売業者	AEGERION PHARMACEUTICALS 株式会社	薬効分類	87218
提出年月		平成29年2月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
肝臓への影響	3	出血性事象	5	長期投与時の安全性	7
胃腸障害	4	悪性腫瘍	5		
1.2. 有効性に関する検討事項					
使用実態下における長期投与時の有効性	8				

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	
国内外の副作用、文献・学会情報、外国安全性措置情報の収集・評価・分析に基づく安全対策の検討	9
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	9
使用成績調査	9
製造販売後臨床試験	9
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
使用成績調査	10
製造販売後臨床試験	10

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	11
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	11
医療従事者向け資材の作成及び配布	11
患者向け資材の作成及び配布	11

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

平成 29 年 2 月 27 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都港区赤坂 1-12-32 アーク森ビル 12 階
氏名：AEGERION PHARMACEUTICALS 株式会社
代表取締役 中邑 昌子 印

品目の概要			
承認年月日	2016 年 9 月 28 日	薬効分類	87218
再審査期間	2016 年 9 月 28 日～ 2026 年 9 月 27 日	承認番号	ジャクスタピッドカプセル 5mg : 22800AMX00704000 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
国際誕生日	2012 年 12 月 21 日		
販売名	ジャクスタピッドカプセル 5mg、10mg、20mg		
有効成分	ロミタピドメシル酸塩		
含量及び剤型	ロミタピドとしてそれぞれ 5mg、10mg、20mg を含有するカプセル剤		
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。		
効能又は効果	ホモ接合体家族性高コレステロール血症		
承認条件	<ul style="list-style-type: none"> ・ 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 ・ 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。 		
備考			

変更の履歴

前回提出日：平成28年10月17日

変更内容の概要：

- 5.1：市販直後調査実施状況を「実施中」に変更。使用成績調査実施状況に開始時期を追記。
- 5.2：使用成績調査実施状況に開始時期を追記。
- 5.3：実施状況を「実施中」に変更。

変更理由：

- 5.1：製造販売開始に伴い市販直後調査実施を開始したため。2017年7月から使用成績調査を開始するため。
- 5.2：2017年7月から使用成績調査を開始するため。
- 5.3：製造販売開始に伴い開始したため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
肝臓への影響	
	<p>肝臓への影響を重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の投与は、トランスアミナーゼのグレード3の上昇を含む一過性の可逆的な用量依存的上昇や肝脂肪の増加と関連しており、重要な特定されたリスクとした。肝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%）、海外第Ⅲ相試験において29例中8例（28%）に認められた。</p> <p>本剤の投与により肝脂肪が蓄積することはその薬理学的作用により考えられた。長期間の肝脂肪の蓄積による影響は不明であるが、脂肪性肝炎及び肝繊維症が発現する可能性は否定できない。肝臓中の脂肪量は、海外第Ⅲ相試験において、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、ベースライン時3%が56週時13%に増加した。臨床試験において、肝線維症の症例報告はなかったが、海外市販後において、肝炎2例、肝線維症1例の報告があった。この肝線維症が発現した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。</p> <p>本剤の肝臓に対する作用のため、肝機能障害を既に有する患者では、本剤投与により肝機能障害が悪化するリスクが高まる。</p>
	<p>肝臓への影響に対する医薬品安全性監視活動の内容及び選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常の医薬品安全性監視活動を実施する。• 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 市販直後調査2. 使用成績調査3. 製造販売後臨床試験 <p>【選択理由】</p> <p>市販直後調査期間中、肝臓への影響に関する安全性情報を収集・分析し、必要に応じて早期に措置を講じる。</p> <p>使用成績調査期間中は、使用実態下における肝臓への影響を観察し、発現率、重症度、傾向を調査する。</p>
	<p>肝臓への影響に対するリスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常のリスク最小化活動<ul style="list-style-type: none">○ 添付文書の「警告」、「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「副作用」の項及び患者向医薬品ガイドで注意喚起• 追加のリスク最小化活動<ul style="list-style-type: none">○ 市販直後調査○ 医療従事者向け資材（適正使用ガイドを含む）の作成及び配布○ 患者向け資材の作成及び配布 <p>【選択理由】</p>

	<p>医療機関に対して本剤の適正使用を推進し、十分な製品情報の作成及び配布を通じて、また上記資材及び活動により、医師及び患者に対し、肝臓への影響のリスクについて十分な理解を促す。</p>
<p>胃腸障害</p>	
<p>胃腸障害を重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>胃腸障害は、国内外臨床試験で発現した有害事象として高頻度（44例中41例、93%）に認められたことから重要な特定されたリスクとした。</p> <p>ホモ接合体家族性高コレステロール血症患者（HoFH患者）を対象とした国内外臨床試験において、胃腸障害を1件以上経験した患者は、国内第Ⅲ相試験（56週まで）において9例中9例（100%）、海外第Ⅱ相試験において6例中5例（83%）、海外第Ⅲ相試験（78週まで）において29例中27例（93%）であった。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。</p> <p>胃腸障害が治験薬投与と「関連あり」と判断されたのは、国内第Ⅲ相試験（56週まで）において、9例中9例（100%）海外第Ⅱ相試験では6例中5例（83%）、海外第Ⅲ相試験（78週まで）において29例中25例（86%）であった。</p> <p>なお、臨床試験において胃腸障害を軽減するために低脂肪食を摂取することを指導しており、市販後においても低脂肪食の摂取を遵守するように指導する。</p>	
<p>胃腸障害に対する医薬品安全性監視活動の内容及び選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動を実施する。 ● 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査 2. 使用成績調査 3. 製造販売後臨床試験 <p>【選択理由】</p> <p>市販直後調査期間中、胃腸障害に関する安全性情報を収集・分析し、必要に応じて早期に措置を講じる。</p> <p>使用成績調査期間中は、使用実態下における胃腸障害を観察し、発現率、重症度、傾向を調査する。</p>	
<p>胃腸障害に対するリスク最小化活動の内容及び選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> ○ 添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「副作用」の項及び患者向医薬品ガイドで注意喚起 ● 追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> ○ 市販直後調査 ○ 医療従事者向け資材（適正使用ガイドを含む）の作成及び配布 ○ 患者向け資材の作成及び配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療機関に対して本剤の適正使用を推進し、十分な製品情報、教材及び患者向けガイドの作成及び配布を通じて、医師及び患者に対し、胃腸障害のリスクについて十分な理解を促す。</p>	

重要な潜在的リスク

出血性事象

出血性事象を重要な潜在的リスクとした理由

本剤投与により、ビタミン K の吸収が低下し、出血が発現する可能性があることから重要な潜在的リスクとした。

HoFH 患者を対象とした海外臨床試験において、ビタミン K の血中濃度は基準値以内に維持されていたものの、出血に関連する有害事象が海外第Ⅲ相試験（78 週まで）で 29 例中 7 例（24.1%）、国内第Ⅲ相試験（56 週まで）で 9 例中 1 例（11%）に認められ、海外第Ⅲ相継続試験（78 週から 296 週まで）で 19 例中 4 例（21.1%）に認められた。

出血性事象に対する医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動を実施する。
- 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。
 1. 市販直後調査
 2. 使用成績調査
 3. 製造販売後臨床試験

【選択理由】

直後調査期間中、出血性事象に関連する安全性情報を収集・分析し、必要に応じて早期に措置を講じる。

使用成績調査期間中は、使用実態下における出血性事象の発現率、重症度、傾向を調査する。

出血性事象に対するリスク最小化活動の内容及び選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動
 - 添付文書の「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項及び患者向医薬品ガイドで注意喚起
- 追加のリスク最小化活動
 - 市販直後調査
 - 医療従事者向け資材（適正使用ガイドを含む）の作成及び配布
 - 患者向け資材の作成及び配布

【選択理由】

医療機関に対して本剤の適正使用を推進し、十分な製品情報、教材及び患者向けガイドの作成及び配布を通じて、医師及び患者に対し、潜在的なリスクである出血性事象について十分な理解を促す。

悪性腫瘍

悪性腫瘍を重要な潜在的リスクとした理由：

マウスを用いたがん原性試験において、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。

	<p>長期の動物実験で、より高用量を投与した雄マウス及びラットで認められた腫瘍の発現は増加していたものの、本剤によるヒトでの発ガンリスクは明確にはなっていない。</p> <p>なお、国内外臨床試験において悪性腫瘍の報告はなかったが、海外製造販売後調査において現時点で21例の報告があり、その主な腫瘍は、乳がん（3例）、心臓粘液腫（2例）であった。</p>
	<p>悪性腫瘍に対する医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動を実施する。 ● 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査 2. 使用成績調査 3. 製造販売後臨床試験 <p>【選択理由】</p> <p>市販直後調査期間中、悪性腫瘍に関する安全性情報を収集・分析し、必要に応じて早期に措置を講じる。</p> <p>使用成績調査期間中は、使用実態下における悪性腫瘍の発現の有無を調査する。</p>
	<p>悪性腫瘍に対するリスク最小化活動の内容及び選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> ○ 添付文書の「その他の注意」の項で注意喚起 ● 追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> ○ 市販直後調査 ○ 医療従事者向け資材（適正使用ガイドを含む）の作成及び配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療機関に対して本剤の適正使用を推進し、十分な製品情報、教材の作成及び配布を通じて、医師に対し、悪性腫瘍のリスクについて十分な理解を促す。</p>

重要な不足情報

長期投与時の安全性

長期投与時の安全性を重要な不足情報とした理由：

HoFH 患者における国内第Ⅲ相試験において、投与 56 週時までの情報しか得られていないことから長期投与時の安全性を重要な不足情報とした。

国内第Ⅲ相試験（第 56 週まで）において、治療下で発現した有害事象は、9 例中 9 例に認められた。高頻度に認められた胃腸障害は、下痢 8 例（89%）及び悪心 2 例（22%）であった。胃腸障害以外で認められた有害事象は、鼻咽頭炎 6 例（67%）、肝機能検査異常及び胃腸炎各 3 例（33%）、並びに、貧血、頭痛及びインフルエンザ各 2 例（22%）であった。

長期投与時の安全性に対する医薬品安全性監視活動の内容及び選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動を実施する。
- 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。
 1. 使用成績調査
 2. 製造販売後臨床試験

【選択理由】

使用成績調査期間中は、使用実態下における長期投与時の安全性をモニタリングし、発現率、傾向を調査する。

長期投与時の安全性に対するリスク最小化活動の内容及び選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動
- 追加のリスク最小化活動
 - 医療従事者向け資材（適正使用ガイドを含む）の作成及び配布

【選択理由】

医療機関に対して本剤の適正使用を推進し、十分な製品情報、教材の作成及び配布を通じて、医師に対し、長期投与時の安全性のリスクについて十分な理解を促す。

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における長期投与時の有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 本剤の国内第Ⅲ相試験では、日本人の HoFH 患者において、投与 56 週時までの情報しか得られていないため、使用実態下における長期投与時の有効性を検討事項とする。
	有効性に関する調査又は試験の名称 <ul style="list-style-type: none">● 使用成績調査● 製造販売後臨床試験
	調査及び試験の目的、内容及び手法についての概要ならびに選択理由 本剤の投与を受ける全患者について、使用実態下における有効性に関する情報を最高 8 年間収集する。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 の医薬品安全性監視活動	
	国内外の副作用、文献・学会情報、外国安全性措置情報の収集・評価・分析をおこない、安全対策を検討する。
追加 の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	発売直後から6ヵ月間、実施する。期間中、収集したデータを集計・解析し、終了から2ヵ月以内に報告書にまとめる。
使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 重要な特定されたリスク：肝臓への影響、胃腸障害 ● 重要な潜在的リスク：出血性事象、悪性腫瘍 ● 重要な不足情報：長期投与時の安全性 <p>【目的】 本剤の使用実態下における長期投与時の安全性及び有効性の確認</p> <p>【実施計画案】 調査期間：市販直後調査終了時から8年間（登録期間6年） 観察期間：2年以上、最長8年間 目標患者数：166例 実施方法：中央登録方式</p> <p>【実施計画の根拠】 国内のHoFH患者の数は少なく指定難病に登録されている患者数は2014年時点で166名である。また、日本人患者を対象とする本剤の臨床経験は少ない（国内での臨床試験対象患者数は9名）。このことから、本剤を投与された全例を使用成績調査に登録する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 市販直後調査終了時から4年後に中間報告を実施し、再審査申請時に最終報告書を提出する。</p>
製造販売後臨床試験	
	<p>【目的】 HoFH患者における本剤の長期有効性・安全性を継続試験にて検討する。</p> <p>【実施計画】 予定症例数：5例 調査期間及び観察期間：承認時から市販品が使用可能になるまでの治験継続試験</p> <p>【実施計画の根拠】 調査症例数：承認前の継続試験の患者数と同様に見込 調査期間の設定理由：承認後、市販品の使用が可能となるまで治験から切り替えて実施する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 製造販売後臨床試験終了後、最終報告書を提出する。</p>

3. 有効性に関する調査及び試験の計画の概要

使用成績調査
「2.医薬品安全性監視計画の概要、追加の医薬品安全性監視活動、使用成績調査」を参照。
製造販売後臨床試験
「2.医薬品安全性監視計画の概要、追加の医薬品安全性監視活動、製造販売後臨床試験」を参照。

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
添付文書及び患者向医薬品ガイドにより、医師に情報提供する。
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供
実施期間：販売開始から6ヵ月 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内
医療従事者向け資材の作成及び配布
<p>【安全性検討事項】 肝臓への影響、胃腸障害、出血性事象、悪性腫瘍</p> <p>【目的】 医療従事者に対して、本剤の製品特性、承認時までの副作用概況、投与患者の選択、投与方法、治療前から治療中の注意すべき事項、低脂肪食を中心とした食事療法、発現する可能性のある副作用とその対策について記載した資材を提供することにより、本剤の適正使用を促すため。</p> <p>【具体的な方法】 医薬情報担当者より、医療従事者に医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を配布、説明し、下記の内容をよく理解した医師に本剤の使用を承諾する。</p> <p>医療従事者に確認する内容：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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後に使用することを理解している。 ● 本剤の添付文書の【禁忌】、【慎重投与】、【相互作用】の項の内容を理解している。 ● 本剤は、低脂肪食との併用で使用することを理解している。 ● 本剤は、脂溶性栄養素の補充が必要であることを理解している。 ● 本剤が、これまで18歳未満の患者で試験されていないことを理解している。 ● 添付文書に記載された肝臓関連の臨床検査値をモニターする必要がある。 ● 脂質低下療法の経験を有する。 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告書提出時 収集された安全性情報の検討を行った結果に基づき、情報提供資材の改訂や新たな情報提供資材の要否について検討する。</p>
患者向け資材の作成及び配布
<p>【安全性検討事項】 肝臓への影響、胃腸障害、出血性事象</p> <p>【目的】 本剤の適正使用について、患者の確実な理解を促すため。</p> <p>【具体的な方法】 納入時に医薬情報担当者が医療従事者に患者向け資材（「本剤を服用される患者さんへ」）を配布し説明する。</p>

【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性のある更なる措置】

安全性定期報告書提出時

肝臓への影響及び胃腸障害に関連する有害事象の重篤性，発現件数と販売量の推移、服薬に関連する問い合わせ等を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の見直し、追加の資材作成等を検討する。

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
国内外の副作用、文献・学会情報、外国安全性措置情報の収集・評価・分析				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書作成予定日
市販直後調査	該当せず	製品発売から6ヵ月間	実施中	製品発売8ヵ月後
使用成績調査	<ul style="list-style-type: none"> 目標症例数：166例 	<ul style="list-style-type: none"> 4年後の中間解析 再審査申請時 	市販直後調査終了時から開始 <u>(2017年7月から開始)</u>	<ul style="list-style-type: none"> 中間解析：4年後 再審査申請時
製造販売後臨床試験	<ul style="list-style-type: none"> 5例 	<ul style="list-style-type: none"> 試験終了時 	承認後から市販品使用が可能となるまで実施	<ul style="list-style-type: none"> 試験終了時

5.2 有効性に関する調査・試験計画の一覧

調査及び試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書作成予定日
使用成績調査	<ul style="list-style-type: none"> 目標症例数：166例 	<ul style="list-style-type: none"> 4年後の中間解析 再審査申請時 	市販直後調査終了時から開始 <u>(2017年7月から開始)</u>	<ul style="list-style-type: none"> 中間解析：4年後 再審査申請時
製造販売後臨床試験	<ul style="list-style-type: none"> 5例 	<ul style="list-style-type: none"> 試験終了時 	承認後から市販品使用が可能となるまで実施	<ul style="list-style-type: none"> 試験終了時

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化計画		
添付文書及び患者向医薬品ガイドにより医師に情報提供		
追加のリスク最小化活動		
リスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査	製品発売から6ヵ月間	<u>実施中</u>
医療従事者向け資材の作成及び配布	安全性定期報告時	<u>実施中</u>
患者向け資材の作成及び配布	安全性定期報告時	<u>実施中</u>