

市販直後調査

販売開始後6ヵ月間

対象:2歳以上18歳未満の患者

ジャクスタピッド® 適正使用ガイド

高脂血症治療剤

ジャクスタピッド® 薬価基準収載 カプセル 5mg・10mg・20mg
ジャクスタピッド® 薬価基準未収載 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

適正使用に関するお願い

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。

本邦においては、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、製造販売承認を取得しました。

本剤の国内における使用経験は承認取得時点では限られており、また、これまでに実施された臨床試験においては肝障害、胃腸障害等の重大な副作用も報告されています。したがって、本剤の使用に際しては、副作用の発現に十分な注意が必要となります。

本適正使用ガイドは、本剤の適正使用を推進するため、適正な患者の選択を含む投与前の注意事項、投与期間中の注意事項、注意すべき副作用とその対策などについて解説したものです。本剤の適正使用と患者さんの安全確保の一助としてお役立ていただきますようお願いいたします。

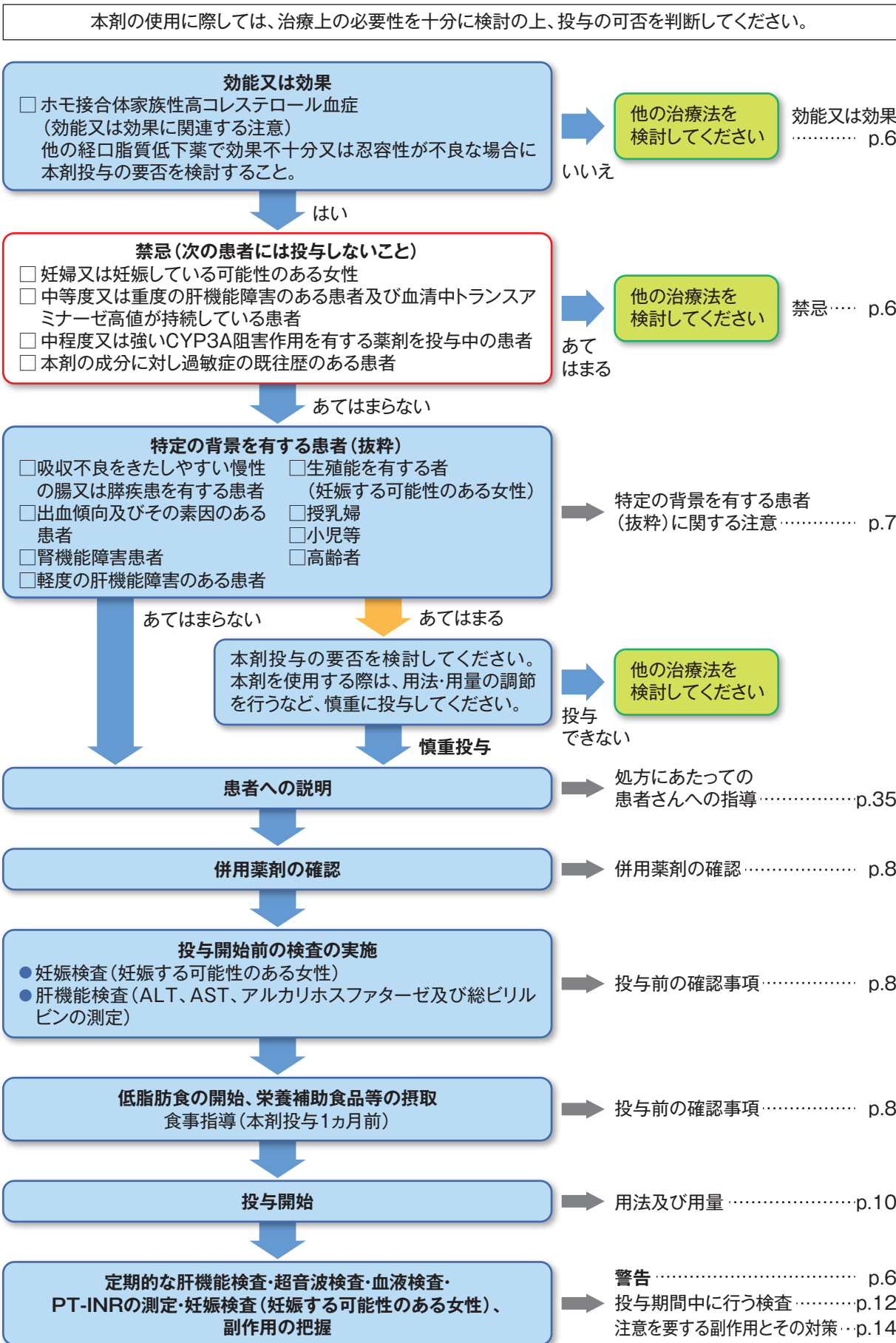
また、本剤の投与を受ける患者さん又はそのご家族の方に対しては、本剤の効果とともに発現する可能性のある副作用及びその対策等について十分にご説明いただき、同意を得てから投与を開始してください。

最新の製品添付文書及び本適正使用ガイドを熟読の上、本剤の適正使用をお願いいたします。

目次

1. 治療の流れ	4
2. ジャクスタピッドの作用機序	5
3. ご使用に際しての注意事項	6
3-1 投与前の注意事項	6
適正な患者選択	6
■ 効能又は効果	6
■ 効能又は効果に関連する注意	6
■ 警告	6
■ 禁忌(次の患者には投与しないこと)	6
■ 特定の背景を有する患者に関する注意	7
投与前の確認事項	8
併用薬剤の確認	8
■ 併用禁忌(併用しないこと)	8
■ 併用注意(併用に注意すること)	9
3-2 投与方法、投与期間中の注意事項	10
用法及び用量	10
投与期間中に行う検査	12
投与期間中に遵守すべき項目	12
4. 注意を要する副作用とその対策	14
肝臓への影響	14
■ トランスアミナーゼ値上昇	14
■ 肝脂肪増加	16
胃腸障害	17
■ 下痢・悪心	17
5. その他の注意事項	18
胚・胎児に対するリスク	18
悪性腫瘍のリスク	18
脂溶性栄養素の吸収低下	19
その他の重篤な有害事象:横紋筋融解症	19
6. 臨床試験の成績	20
国内第Ⅲ相試験(18歳以上の患者)	20
海外第Ⅲ相試験(18歳以上の患者、海外データ)	24
海外第Ⅲ相試験 (5歳以上18歳未満の患者、海外データ)	27
7. 副作用	31
8. 参考資料	33
ジャクスタピッド処方にあたっての確認書	33
ジャクスタピッド処方時のチェックリスト	34
Drug Information	

1 治療の流れ

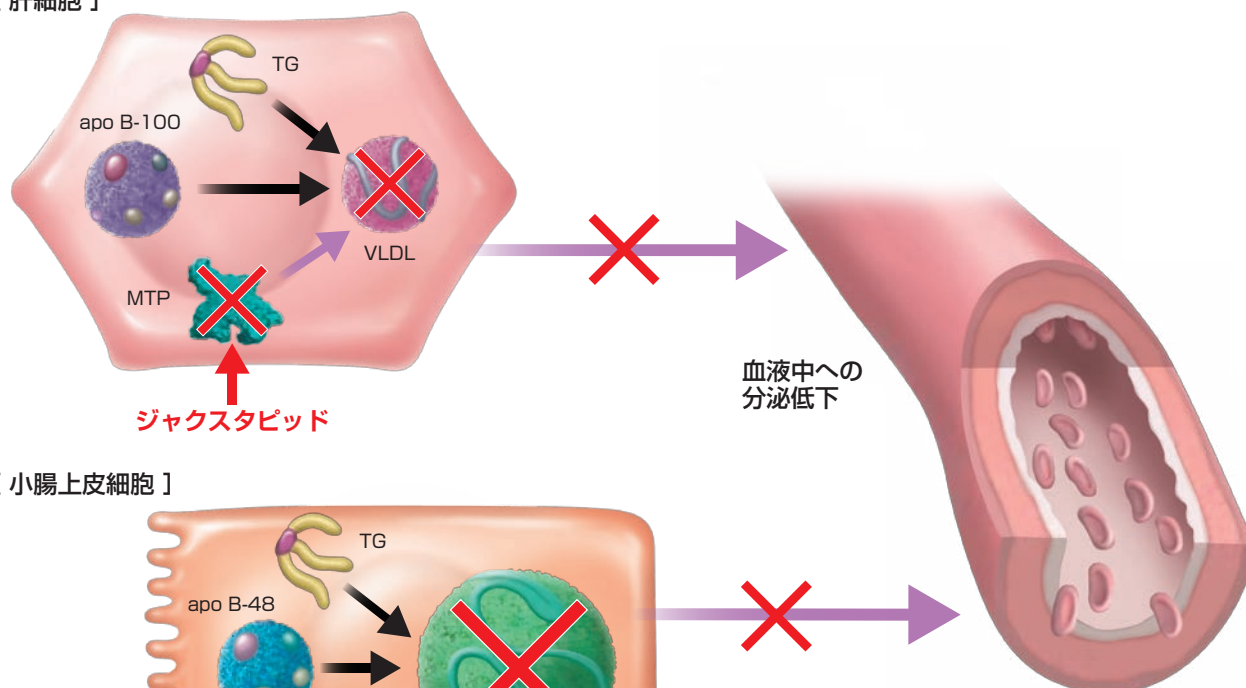


2 ジャクスタピッドの作用機序

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。

ロミタビドは、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。

[肝細胞]



3 ご使用に際しての注意事項

3-1. 投与前の注意事項

適正な患者選択

本剤の臨床成績(p.20)等を確認・理解いただいた上で、以下に基づき本剤投与が適切な患者を選択してください(ジャクスタピッド処方時のチェックリストも参照してください:p.34)。

■ 効能又は効果

ホモ接合体家族性高コレステロール血症

■ 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。

■ 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カ月に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]

■ 禁忌(次の患者には投与しないこと)

対象となる患者	想定されるリスクとその理由
妊婦又は妊娠している可能性のある女性	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(p.18参照)。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、本剤を投与しないでください。
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	重度の肝機能障害患者において薬物動態は検討していませんが、中等度の肝機能障害患者では、健康成人に比べて本剤の曝露量が増加しました。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患者では肝機能のさらなる低下を生じるリスクが高いと考えられます。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に対しては、本剤を投与しないでください。
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	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ます。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に対しては、本剤を投与しないでください。
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	過敏症に対する一般的な注意事項として、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に対しては、本剤を投与しないでください。

■ 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

対象となる患者	想定されるリスクとその理由
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	脂溶性栄養素の吸収が低下し、脂溶性栄養素の欠乏リスクが高まるおそれがあります。
出血傾向及びその素因のある患者	本剤投与によりビタミンKの吸収が低下し、出血の危険性が增大するおそれがあります。
腎機能障害患者	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあります。増量間隔の延長や最大用量の減量を考慮してください。また、血液透析を受けている末期腎不全患者に本剤60mg**を投与したところ、健康成人と比べてAUC _{0-inf} が約1.5倍になることが示されています。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でください。
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ります。また、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあります。軽度の肝機能障害患者 (Child-Pugh*スコア5~6) に本剤60mg**を投与したとき、健康成人と比べてAUC _{0-inf} が約1.5倍になることが示されています。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でください。
生殖能を有する者 (妊娠する可能性のある女性)	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、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ため、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、陰性であることを確認してください。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、投与中は適正な避妊法を用いるように指導してください。服用中に妊娠した場合は直ちに服用を中止し、主治医に連絡するよう指導してください(p.18参照)。
授乳婦	本剤の母乳中への移行は不明です。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してください。
小児等	低出生体重児、新生児、乳児、5歳未満の幼児を対象とした臨床試験を実施していません。また、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)が認められています。
高齢者	一般に高齢者では肝機能、腎機能等の生理機能の低下、合併症、他の治療を併用していることが多いので、慎重に投与してください。

*: Child-Pugh分類は、肝性脳症、腹水、血清総ビリルビン値、血清アルブミン値、プロトロンビン活性値をスコア化し、その合計点によってA(5~6点)、B(7~9点)、C(10~15点)の3段階に分類し、肝障害度評価を行う指標です。

**：本邦で承認された用法及び用量(抜粋)は「<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(p.10参照)。

投与前の確認事項

本剤の投与前に次の項目についてご確認ください。

項目	確認事項
肝機能	肝機能検査を実施し、検査値異常が認められた場合は、肝臓の精密検査を実施し、必要に応じて適切に治療を実施してください。検査値が正常化しない場合は、本剤の投与の可否を適切に判断してください。[詳細はp.12、13をご参照ください]
妊娠	妊娠していないことを確認してください。[詳細はp.18をご参照ください]
食事療法	胃腸障害を低減するため、低脂肪食(脂肪由来のカロリーが摂取カロリーの20%未満)を摂取するように指導してください。[注意を要する副作用とその対策もご参照ください：p.13]
栄養補助食品の摂取	脂溶性栄養素の吸収が低下するおそれがあるため、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)を含む栄養補助食品を毎日摂取するように指導してください。[その他の注意事項もご参照ください：p.18]
飲酒	飲酒は控えるよう指導してください。

併用薬剤の確認

本剤は主として肝代謝酵素CYP3Aによって代謝され、CYP3A、CYP2C9、P-糖タンパク質(*in vitro*)を阻害することが示されています。

■ 併用禁忌(併用しないこと)

以下に示す薬剤等とは併用しないでください。

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(テラピック) 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) コピ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)	本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがあります。これらの薬剤と併用しないでください。	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と考えられます。
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(レイアタツ) シプロフロキサシン(シプロキサ) 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(グランダキシン)	本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがあります。これらの薬剤と併用しないでください。	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と考えられます。

■ 併用注意 (併用に注意すること)

以下に示す薬剤については、併用に注意が必要です。

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	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあります。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してください。	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と考えられます。
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	本剤の血中濃度が低下するおそれがあります。患者の状態を確認しながら慎重に投与してください。	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と考えられます。
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	CYP3Aの基質の血中濃度が上昇するおそれがあります。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してください。	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と考えられます。
ワルファリン	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ります。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を測定してください。PT-INRに応じてワルファリンの用量を調節してください。	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と考えられます。
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	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ります。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してください。	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と考えられます。
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ります。本剤と併用する場合は間隔をあけて服用してください。	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ります。
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ります。本剤投与中はグレープフルーツジュースの摂取は避けてください。	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と考えられます。
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	出血の危険性を増大させるおそれがあります。併用する場合には、患者の状態を十分に観察する等注意してください。	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ります。

3-2. 投与方法、投与期間中の注意事項

用法及び用量

<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。

<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します。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ます。

年齢	用量 (mg)					最大用量
	投与開始					
	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

※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してください。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ます。

※2~5歳の患者の試験成績は得られておらず、シミュレーションにより用法・用量が設定されました。

本剤は、1日1回夕食後2時間以上あけて水で服用します。

- 健康成人に本剤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後ではそれぞれ69.6%及び27.5%、高脂肪食後ではそれぞれ77.3%及び57.6%増加しました。また、胃腸障害の発現割合は、絶食時及び低脂肪食後に比べ、高脂肪食後では高い傾向が認められました(外国人データ)。

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

- カプセルの内容物は、リンゴソース、つぶしたバナナ、服用ゼリーに混ぜて投与してください。
- 牛乳やヨーグルトなど脂質が含まれる食材とは混ぜないでください。
- 脱カプセル後の安定性試験は行っていないため、服用直前にゼリーなどに混ぜて投与してください。投与できなかったり、余ってしまった場合は廃棄してください。

脱カプセルの方法については下記を参照ください。

医療従事者向け服薬ガイド

<https://rrdj-juxtapid.jp/>



患者向け服薬ガイド

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



軽度の肝機能障害のある患者及び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でください。また、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する必要があります。

- 軽度(Child-Pugh*スコア5~6)の肝機能障害患者に本剤60mg**を単回経口投与した際の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は、肝機能正常患者に比べそれぞれ、4%及び47%高い値を示しました(外国人データ)。
- 中等度(Child-Pugh*スコア7~9)の肝機能障害患者に本剤60mg**を単回経口投与した際の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は、肝機能正常患者に比べそれぞれ、361%及び164%高い値を示しました(外国人データ)。
- 重度の慢性腎機能障害患者(血液透析を受けている末期腎不全患者)に本剤60mg**を単回経口投与した際の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は、腎機能正常者に比べそれぞれ50%及び40%高い値を示しました(外国人データ)。

*: Child-Pugh分類は、肝性脳症、腹水、血清総ビリルビン値、血清アルブミン値、プロトロンビン活性値をスコア化し、その合計点によってA(5~6点)、B(7~9点)、C(10~15点)の3段階に分類し、肝障害度評価を行う指標です。

** : 本邦で承認された用法及び用量(抜粋)は「<18歳以上の患者>通常、18歳以上の患者には、1日1回夕食後2時間以上あけて、ロミタピドとして5mgの経口投与から開始する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には2週間以上の間隔をあけて10mgに増量する。さらに増量が必要な場合には、4週間以上の間隔で忍容性を確認しながら段階的に20mg、40mgに増量することができる。」である。

投与期間中に行う検査

本剤投与期間中は次の項目について検査を行ってください。

肝機能検査	定期的に肝機能検査を行ってください(p.14参照)。
超音波検査及び血液検査等	本剤投与により肝脂肪が増加し、脂肪性肝炎や肝臓の線維化に至るおそれがあります。定期的に超音波検査及び血液検査等を行ってください(p.13参照)。
PT-INR	本剤投与によりビタミンKの吸収が低下し、出血があらわれるおそれがあります。定期的にPT-INRを測定してください。
妊娠検査	本剤投与に際しては、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してください(p.14参照)。 <ul style="list-style-type: none">● 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。

投与期間中に遵守すべき項目

本剤投与期間中は次の項目を遵守してください。

低脂肪食の実施	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してください。
脂溶性栄養素の摂取	本剤投与によって小腸での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してください。



4 注意を要する副作用とその対策

国内及び海外の臨床試験において、下記の注意を要する副作用が報告されています。以下、発現状況及び対処法についてまとめます。

肝臓への影響

- トランスアミナーゼ値上昇
- 肝脂肪増加

胃腸障害

- 下痢・悪心

肝臓への影響

■ トランスアミナーゼ値上昇

- 本剤の投与によりALT及びASTの上昇があらわれることがあります。
- 国内第Ⅲ相試験（18歳以上の患者）において、9例中3例（33.3%）でAST及びALT又はいずれかが基準値上限の3倍以上に上昇し、このうち1例でALTが基準値上限の5倍以上に上昇しました。すべての患者で基準値上限の2倍以上のビリルビン値は認められず、投与期間を通じて基準値範囲内でした。
- 海外第Ⅲ相試験（18歳以上の患者、海外データ）において、29例中10例（34.5%）でAST及びALT又はいずれかが基準値上限の3倍以上に上昇しました。すべての患者で基準値上限の2倍以上のビリルビン値は認められず、散発的なビリルビン値の上昇を示した1例を除き、投与期間を通じて基準値範囲内でした。
- 海外第Ⅲ相試験（5歳以上18歳未満）において、43例中7例（25.9%）でAST及びALT又はいずれかが基準値上限の3倍以上に上昇しました。

5～10歳群

20例中3例（15.0%）でALTが基準値上限の3倍以上に上昇し、このうち1例でALTが基準値上限の5倍以上に上昇しました。また、20例中2例（10.0%）でASTが基準値上限の3倍以上に上昇しました。ビリルビン値はすべての患者で投与期間を通じて基準値範囲内でした。

11～17歳群

23例中3例（13.0%）でALTが基準値上限の3倍以上に上昇し、このうち1例でALTが基準値上限の5倍以上に上昇しました。また、23例中1例（4.3%）でASTが基準値上限の3倍以上に上昇しました。ビリルビン値はすべての患者で投与期間を通じて基準値範囲内でした。

<肝機能検査の実施時期及び血清トランスアミナーゼ高値に伴う用量調節>

- 本剤投与により、肝機能障害が発現するため、肝機能検査を投与前に必ず行ってください。
- 本剤投与中は定期的に肝機能検査を行ってください。
- 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又はALT）を実施してください。
- 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実施してください。
- 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の適切な処置を行ってください。

AST又はALTが基準値上限の3倍以上かつ5倍未満の場合

- 1週間以内に再検査を実施してください。
- 高値が確認された場合は減量を行い、他の肝機能検査値（アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、PT-INR等）が得られていない場合は検査を行います。
- 肝機能検査を毎週実施してください。肝機能異常（ビリルビン上昇又はPT-INR延長）が認められ、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してください。
- 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、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してください。

AST又はALTが基準値上限の5倍以上

- 投与を中止してください。他の肝機能検査値（アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、PT-INR等）が得られていない場合は検査を行います。
- 血清トランスアミナーゼ値が基準値上限の3倍を下回った後、投与を再開する場合、投与中止時の用量よりも低用量で開始し、肝機能検査をより頻回に実施してください。

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を伴う場合

- 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、本剤の投与を中止してください。

血清トランスアミナーゼ値の上昇が基準値上限の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

- 本剤の投与を中止してください。

<小児の肝機能検査値>

AST:JSCC標準化対応法 (IU/L)

男児

年齢	下限値	上限値
0カ月	20	62
1カ月	21	64
3カ月	22	66
6カ月	25	68
1歳	23	57
2歳	24	49
3歳	24	43
6歳	24	38
12歳	15	31
15歳	14	30
20歳	14	32

田中敏章ほか:日本小児科学会雑誌.2008;112(7),1117-1132

女児

年齢	下限値	上限値
0カ月	20	62
1カ月	21	64
3カ月	22	66
6カ月	25	68
1歳	24	57
2歳	24	50
3歳	24	44
6歳	24	38
12歳	15	30
15歳	13	28
20歳	12	27

田中敏章ほか:日本小児科学会雑誌.2008;112(7),1117-1132

ALT:JSCC標準化対応法 (IU/L)

男児

年齢	下限値	上限値
0ヵ月	11	45
1ヵ月	12	50
3ヵ月	13	56
6ヵ月	13	55
1歳	9	38
2歳	9	34
3歳	9	30
6歳	9	28
12歳	9	32
15歳	9	35
20歳	9	41

田中敏章ほか:日本小児科学会雑誌.2008;112(7),1117-1132

女児

年齢	下限値	上限値
0ヵ月	11	45
1ヵ月	12	50
3ヵ月	13	56
6ヵ月	13	55
1歳	9	38
2歳	9	34
3歳	9	30
6歳	9	27
12歳	9	28
15歳	9	29
20歳	9	32

田中敏章ほか:日本小児科学会雑誌.2008;112(7),1117-1132

肝脂肪増加

- 本剤投与により、肝脂肪が増加することがあります。
- 国内第Ⅲ相試験（18歳以上の患者）において、核磁気共鳴画像法（MRI）により評価した肝脂肪率（平均）は、ベースライン時の3.2%から26週後には15.6%、56週後には12.7%に増加しました。
- 海外第Ⅲ相試験（18歳以上の患者、海外データ）において、核磁気共鳴分光法（NMRS）により評価した肝脂肪率（平均）は、ベースライン時の0.9%から26週後には9.0%、78週後には8.2%に増加しました。
- 海外第Ⅲ相試験（5歳以上18歳未満）では、肝脂肪評価に核磁気共鳴分光法（NMRS）又は超音波検査を使用した。

NMRSにより評価された被験者

5～10歳群で20例中2例、11～17歳群で23例中17例でした。

肝脂肪率（平均）は、ベースライン時の3.7%から24週後には9.0%、56週後には8.7%、104週後には8.4%に増加しました。

超音波検査により評価された被験者

5～10歳群で20例中17例、11～17歳群で23例中2例でした。

尚、超音波検査は判定量的なカテゴリー分類で評価されたカテゴリーカル変数だったため、肝脂肪率（平均）は算出されませんでした。

<肝脂肪及び肝線維化に関する注意事項>

- 本剤を服用中は、飲酒を控えるよう指導してください。
- 脂肪性肝炎や肝臓の線維化に至るおそれがあるため、投与中は超音波検査及び血液検査（肝線維化マーカー）等を定期的実施してください。

胃腸障害

■ 下痢・悪心

- 国内第Ⅲ相試験(18歳以上の患者)において、9例中8例(88.9%)に下痢が認められ、1例(11.1%)に悪心が認められました。高度の下痢は9例中1例(11.1%)でした。
- 海外第Ⅲ相試験(18歳以上の患者、海外データ)において、29例中23例(79.3%)に下痢が認められ、18例(62.1%)に悪心が認められました。重要な有害事象により、治験薬の投与中止に至った下痢は29例中4例(13.8%)でした。
- 小児を対象とした海外第Ⅲ相試験において、43例中22例(51.2%)に下痢が認められ、内訳は5~10歳群で20例中9例(45.0%)、11~17歳群で23例中13例(56.5%)でした。また、43例中5例(11.6%)に悪心が認められ、内訳は5~10歳群で20例中2例(10.0%)、11~17歳群で23例中3例(13.0%)でした。投与中止に至った有害事象(下痢)は43例中2例(4.7%)でした。

<下痢・悪心の予防、軽減方法>

- 本剤投与による胃腸障害を低減するために、投与にあたっては、食事療法として低脂肪食(脂肪由来のカロリーを摂取カロリーの20%未満に抑えた食事)を開始するよう指導してください。
- 重度の下痢等、胃腸障害があらわれることがありますので観察を十分行い、このような症状があらわれた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行ってください。

5 その他の注意事項

胚・胎児に対するリスク

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。

- 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。
- 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/m²)は、ヒトに60mgを投与した際の体表面積当たりの用量の1倍未満でした。

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
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

(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。

<注意すべき対象患者>

妊娠する可能性のある女性

- 本剤の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してください。
- 本剤が胎児に影響を及ぼす可能性があることを十分に説明してください。
- 本剤服用中は適切な避妊法(避妊薬単独での避妊を避ける)を用いるよう指導してください。
- 本剤服用中に嘔吐や下痢が発現した場合、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ります。
- 妊娠した場合もしくは疑いがある場合は直ちに医師に連絡するよう指導してください。

悪性腫瘍のリスク

がん原性試験(マウス、ラット)において、本剤投与により腫瘍の増加及び発現が認められています。

- マウスにロミタピド0.3~45mg/kgを2年間混餌投与した際、肝腫瘍、小腸腫瘍が、雄におけるロミタピドの全身曝露量がヒトに60mg投与した場合のそれぞれ<1倍、<1倍でみられました。雌ではこれらの腫瘍は、ロミタピドの全身曝露量がヒトに60mg投与した場合のそれぞれ ≥ 1.7 倍、 ≥ 4 倍でみられました。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ました。
- ラットにロミタピド0.03~7.5mg/kgを2年間経口投与した際、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、ヒトに60mg投与した場合の曝露量と比較して1.1倍でした。

社内資料:AEGR-733PC0003 マウス104週間経口投与がん原性試験
社内資料:AEGR-733PC0002 ラット104週間経口投与がん原性試験

国内外臨床試験において悪性腫瘍の報告はありませんが、海外製造販売後調査において2016年1月時点で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)でした。

脂溶性栄養素の吸収低下

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あります。

- 国内第Ⅲ相試験(18歳以上の患者)及び海外第Ⅲ相試験(18歳以上の患者、海外データ)では、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)の栄養補助食品*を毎日摂取することとしました。また、国内第Ⅲ相試験において、56週時のビタミン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)の血清中濃度は投与開始前よりも低下していましたが、基準値範囲内でした。26週時のアラキドン酸の血清中濃度は基準値下限を下回りましたが、56週時には基準値範囲内でした。

*各摂取量については、6.臨床試験の成績を参照してください。

本剤を服用する患者には、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してください。なお、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が本剤を使用する場合、これらの栄養素欠乏のリスクが高まる可能性がありますので十分注意してください。

**：ビタミンEは年齢に応じて用量が異なるため、投与時は注意してください。

・ 8歳以下の小児用(三方アルミ包装入り液体、直接摂取)

ビタミンE(200IU)、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。

・ 9歳以上の小児・成人用(ソフトカプセル入り液体、直接摂取)

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。

その他の重篤な有害事象:横紋筋融解症

海外第Ⅲ相試験(長期投与試験、18歳以上の患者、海外データ)において、ロスバスタチンとの併用時に、本剤との関連性が否定できない横紋筋融解症が1例報告されています。

- 本症例は、ロスバスタチン40mg及びエゼチミブ10mgなどを本剤と併用投与していました。本剤投与開始後4年(Day1)に下痢及び脱水を発現し、翌日(Day2)、筋痙攣を伴った重度の横紋筋融解症を発現したため入院し、すべての薬剤投与を中断しました。下痢及び脱水は回復(Day3)し、筋痛及び嘔吐も収まり安定した状態となり、退院しました(Day4)。同日本剤の投与を再開し、その後(Day17)、ロスバスタチン及びエゼチミブの投与を再開しました。CK(CPK)値は、Day 3 : 4,262U/L、Day8 : 547U/L、Day15 : 180U/Lでした。

本剤の投与中に、下痢、脱水、筋痛などを症状とした横紋筋融解症を発現する可能性がありますので注意してください。

6 臨床試験の成績

国内第Ⅲ相試験(18歳以上の患者)

試験概要

● 対象

ホモ接合体家族性高コレステロール血症と診断された成人患者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

導入期(6週間以上)からジャクスタピッド投与後26週間は併用する脂質低下療法(アフェリスを含む)を変更しないこととし、導入期から試験終了まで低脂肪食^{※1}及び栄養補助食品^{※2}を摂取することとした。ジャクスタピッドは初回用量を5mg/日として1日1回2週間投与後、10mg/日に増量して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に漸増して26週に有効性の評価をした。有効性評価期間の最大用量を最大耐量とし、56週まで投与し安全性を評価した^{注)}。

※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

● 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

副次評価項目: 試験期間全体(56週)におけるLDL-C、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で認められた肝脂肪の変化率、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スについて解析した。

社内資料: AEGR-733-030国内臨床試験(承認時評価資料)

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。

TC: 総コレステロール、 apo B: アポ蛋白B、 TG: トリグリセリド、 non-HDL-C: non-HDLコレステロール、 VLDL-C: VLDLコレステロール、 Lp(a): リポ蛋白(a)、 HDL-C: HDLコレステロール、 apo AI: アポAI

注)

添付文書【用法及び用量】(抜粋)

<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=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
他の脂質低下療法	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
コレステラン	0	1	1	0	2
プロブコール	0	0	1	0	1
アフレスシスの併用					
有	1	0	4	1	6
無	1	1	1	0	3
導入期のアフレシスの頻度*					
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レスシスを受けていた患者の結果

● 有効性

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

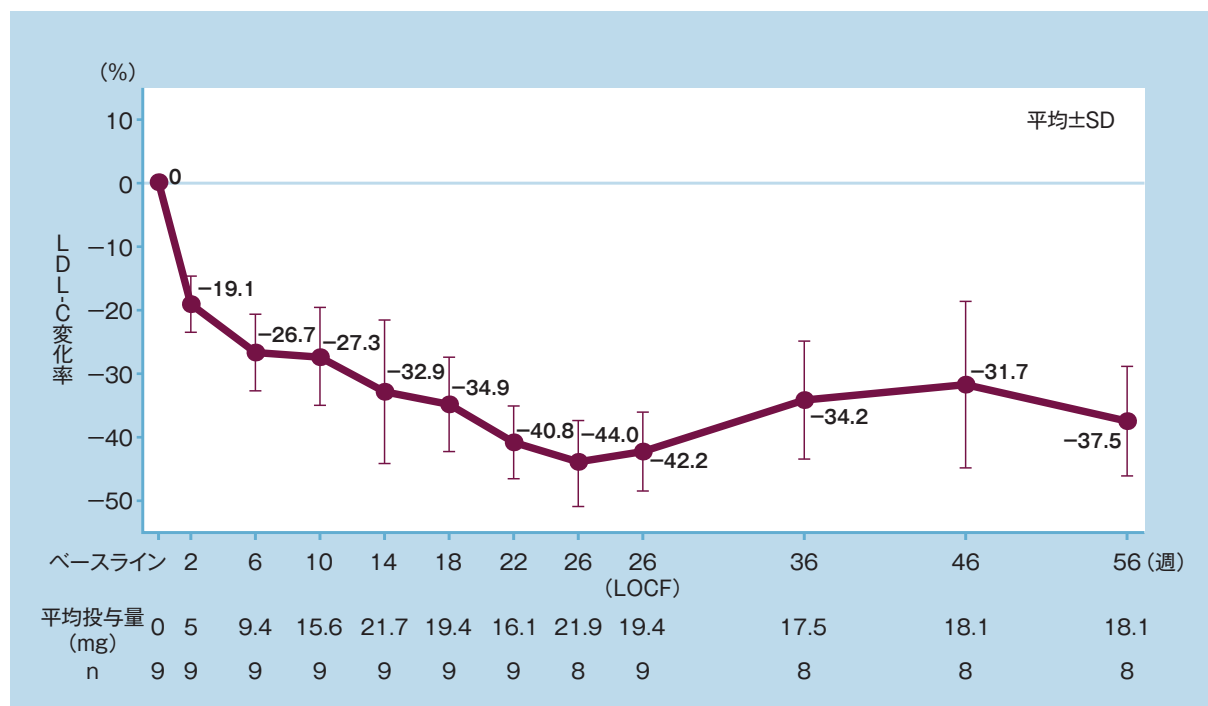
※1: 反復測定分散分析 ※2: 対応のあるt検定

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

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)



安全性

国内第Ⅲ相試験(18歳以上)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)

副作用発現状況

対象例数	9	副作用の種類	例数(%)
発現例数(%)	9(100.0)	代謝および栄養障害	1(11.1)
副作用の種類	例数(%)	食欲減退	1(11.1)
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)

海外第Ⅲ相試験（18歳以上の患者、海外データ）

試験概要

● 対象

ホモ接合体家族性高コレステロール血症と診断された成人患者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

導入期（6週間以上）に継続中の脂質低下療法（アフェリシスを含む）の用量を安定化し、導入期から試験終了まで低脂肪食^{*1}並びに栄養補助食品^{*2}を摂取することとした。ジャクスタピッドは初回用量を5mg/日として1日1回2週間投与後、10mg/日に増量して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に漸増して26週に有効性の評価をした。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、78週まで投与し安全性を評価した^{注)}。

^{*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

● 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

副次評価項目：試験期間全体（78週）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

● 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。26週時における欠測データは、直前の値で補完するLOCF法を用いて有効性評価中に得られた最終観察値により補完した。

社内資料:UP1002/AEGR-733-005海外臨床試験（承認時評価資料）

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。

TC：総コレステロール、 non-HDL-C：non-HDLコレステロール、 TG：トリグリセリド、 VLDL-C：VLDLコレステロール、
Lp(a)：リポ蛋白(a)、 apo B：アポ蛋白B

注)

添付文書【用法及び用量】（抜粋）

<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=29)		全体 (n=29)
年齢(歳)		体重(kg)	
平均(SD)	30.7(10.64)	平均(SD)	73.5(18.10)
中央値	30.0	中央値	66.3
最小,最大	18.0,55.0	最小,最大	52.0,138.8
性別,n(%)		BMI(kg/m ²)	
男性	16(55.2)	平均(SD)	25.8(5.43)
女性	13(44.8)	中央値	24.4
人種,n(%)		最小,最大	19.3,41.3
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)		

ITT集団

● 併用した脂質低下療法

脂質低下療法	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)
アフェレススの併用	18(62.1)
LDLアフェレスス	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

● 有効性

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/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	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

安全性

海外第Ⅲ相試験（18歳以上の患者、海外データ）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）

副作用発現状況

対象例数	n=29	副作用の種類	例数(%)
発現例数(%)	25(86.2)	肝胆道系障害	2(6.9)
副作用の種類	例数(%)	脂肪肝	2(6.9)
胃腸障害	25(86.2)	肝腫大	1(3.4)
下痢	23(79.3)	肝毒性	1(3.4)
悪心	18(62.1)	感染症および寄生虫症	2(6.9)
嘔吐	9(31.0)	胃腸炎	2(6.9)
消化不良	8(27.6)	臨床検査	11(37.9)
腹痛	7(24.1)	ALT(GPT)増加	5(17.2)
腹部不快感	6(20.7)	体重減少	5(17.2)
腹部膨満	6(20.7)	AST(GOT)増加	2(6.9)
上腹部痛	5(17.2)	血中ALP増加	1(3.4)
鼓腸	5(17.2)	血中カリウム減少	1(3.4)
便秘	3(10.3)	INR変動	1(3.4)
便意切迫	2(6.9)	トランスアミナーゼ上昇	1(3.4)
胃炎	2(6.9)	代謝および栄養障害	2(6.9)
胃腸音異常	2(6.9)	食欲不振	2(6.9)
胃食道逆流性疾患	2(6.9)	神経系障害	3(10.3)
直腸しぶり	2(6.9)	頭痛	1(3.4)
胃不快感	2(6.9)	浮動性めまい	1(3.4)
空気嚥下	1(3.4)	片頭痛	1(3.4)
おくび	1(3.4)	皮膚および皮下組織障害	2(6.9)
痔出血	1(3.4)	斑状出血	1(3.4)
全身障害および投与局所様態	1(3.4)	丘疹	1(3.4)
疲労	1(3.4)	紅斑性皮疹	1(3.4)

海外第Ⅲ相試験(5歳以上18歳未満の患者、海外データ)

試験概要

● 対象

外国人のホモ接合体家族性高コレステロール血症と診断された小児患者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

本試験は導入期(6週間)、有効性評価期間(24週間)、安全性評価期間(80週間)で構成され、治験薬は有効性評価期間及び安全性評価期間に投与された。なお、治験薬開始時点を0週とした。

本剤の初回投与前12週間以内に、スクリーニングを実施して層別割り付けされた^{*1}。導入期に継続中の脂質低下療法(該当する場合はアフェシスを含む)の用量を安定化し、導入期から試験終了まで低脂肪食^{*2}並びに栄養補助食品^{*3}を摂取することとした。

有効性評価期間においても脂質低下療法を継続し、年齢に応じた推奨開始用量から本剤の投与を開始し、年齢に応じた最大耐量まで増量した。安全性評価期間では、有効性評価期間中に達成した本剤の最大耐量を投与された^注。また、安全性評価期間中は治験責任医師の判断により、併用する脂質低下療法の調整を可能とした。

^{*1}: 投与レジメンの違いにより3つの年齢群[5~10歳、11~15歳、16~17歳以下]に割り付けられたが、欧州医薬品庁(EMA) Paediatric Committeeとの合意に基づき、解析用に2つの年齢群[5~10歳、11~17歳]に更新された。

^{*2}: 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

^{*3}: ビタミンE(5歳以上8歳以下の患者は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

● 評価項目

主要評価項目: 24週時におけるベースラインからのLDL-Cの変化率

副次評価項目: 24週時におけるTC、non-HDL-C、VLDL-C、TG、Lp(a)及びapo Bのベースラインからの変化率、104週までのその他の全ての時点におけるLDL-Cのベースラインからの変化率 など

● 解析計画

主要な有効性解析は、24週時(又はそれ以前に試験を中止した時点)に実施し、最終的な統計解析は、108週の追跡調査完了時に実施した。

主要評価項目及び主な副次評価項目について、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である)と対立仮説(ベースラインからの変化率がゼロでない)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、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。

社内資料:APH-19海外臨床試験(承認時評価資料)

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。

LDL-C: LDLコレステロール、 TC: 総コレステロール、 non-HDL-C: non-HDLコレステロール、 VLDL-C: VLDLコレステロール、

TG: トリグリセリド、 Lp(a): リポ蛋白(a)、 apo B: アポ蛋白B

注)

添付文書【用法及び用量】(抜粋)

<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、ロミタビ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)					最大用量
	投与開始					
	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

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)
年齢(歳)			
平均(SD)	7.0(1.54)	14.0(1.97)	10.7(3.99)
中央値	7.0	14.0	11.0
最小, 最大	5, 10	11, 17	5, 17
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)
人種			
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)
ベースライン時の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

● 併用した脂質低下療法

脂質低下療法	5歳以上10歳以下 n=20 n(%)	11歳以上17歳以下 n=23 n(%)	全体 n=43 n(%)
併用例数 (有効性評価期間)	20(100.0)	23(100.0)	43(100.0)
HMGCoA還元酵素阻害薬	20(100.0)	19(82.6)	39(90.7)
他の脂質低下療法	12(60.0)	20(87.0)	32(90.7)
エゼチミブ	12(60.0)	20(87.0)	32(90.7)
エボロクマブ	0	4(17.4)	4(9.3)
脂質低下療法の併用	0	1(4.3)	1(2.3)
エゼチミブ/ロバスタチン	0	1(4.3)	1(2.3)

● 有効性

24週時におけるベースラインからのLDL-Cの変化量及び変化率 (LOCF)

ベースライン	LDL-C測定値 (mg/dL)	LDL-C変化量 (mg/dL)	LDL-C変化率 (%)
n	43		
平均 (SD)	435.791 (189.4620)		
中央値	390.517	—	—
最小, 最大	152.34, 902.44		
四分位範囲	279.548~571.855		
24週時 / LOCF			
n	43	43	43
平均 (SD)	175.404 (89.8979)	-260.386 (192.12841)	-53.910 (25.8287)
中央値	162.393	-200.285	-56.512
最小, 最大	20.11, 392.45	-794.18, 5.80	-95.61, 2.52
四分位範囲	114.062~236.243	-437.688~-110.969	-75.052~-37.117
[95%CI] ^{※1}	—	—	[-61.8590, -45.9612]
p値 ^{※2}	—	—	p<0.0001

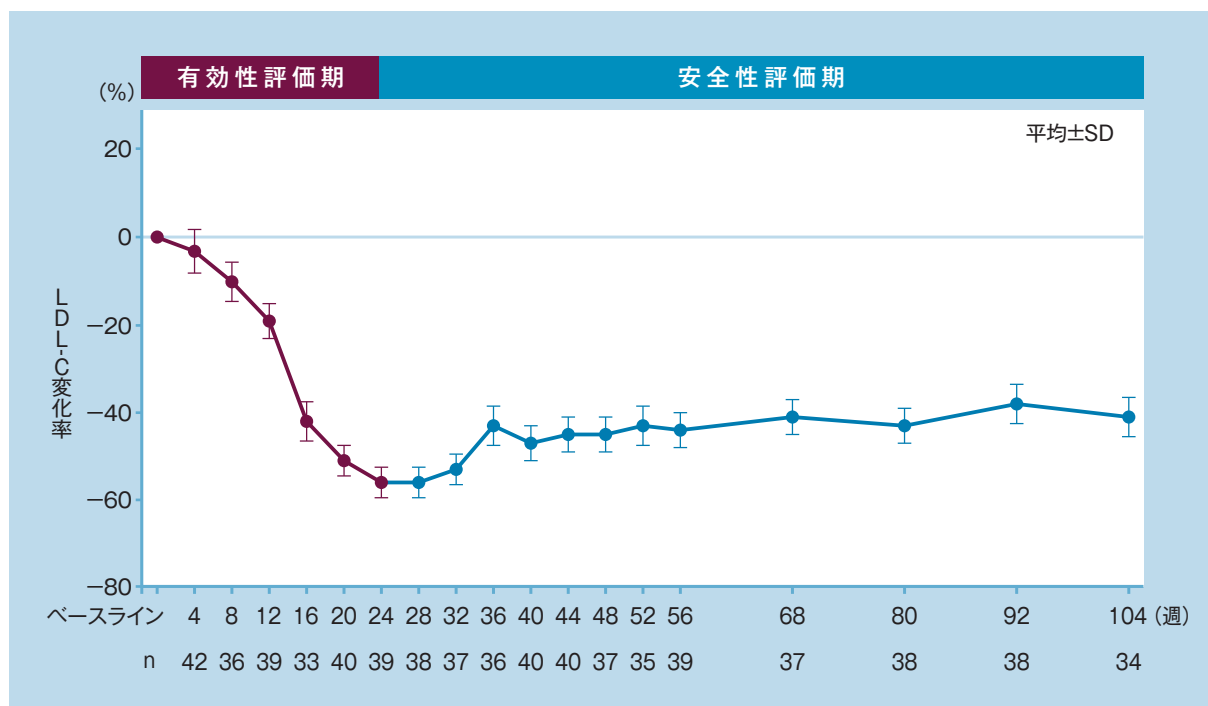
※1: 平均変化率の95%信頼区間

※2: 1標本t検定

LDL-Cの経時的変化

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

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



注) 104週時に本剤の投与を中止した7例。早期アクセスプログラム不参加もしくは市販品への切替えなしもしくは不適格のため投与中止で4週間のフォローアップを受けた症例。

安全性

海外第Ⅲ相試験(5歳以上18歳未満)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。(承認時)

副作用発現状況

副作用の種類	5~10歳 (n=20) 例数(%)	11~17歳 (n=23) 例数(%)	全体 (n=43) 例数(%)
副作用発現症例数(%)	13 (65.0)	19 (82.6)	32 (74.4)
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)

7 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

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。

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。

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、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

	10%以上	5~10%未満	5%未満	頻度不明 ^{注)}
血液及びリンパ系障害			鉄欠乏性貧血	貧血、血液障害、内出血発生の増加傾向、リンパ節症
筋骨格系及び結合組織障害			筋肉痛	関節痛、背部痛、関節硬直、筋萎縮、筋攣縮、筋力低下、筋骨格系胸痛、筋骨格不快感、筋骨格痛、筋骨格硬直、四肢痛
心臓障害				狭心症、冠動脈狭窄、心筋梗塞、心筋虚血、動悸
耳および迷路障害				耳鳴
免疫系障害				過敏症
精神障害				異常な夢、怒り、不安、うつ病、初期不眠症、不眠症
腎および尿路障害				頻尿
呼吸器、胸郭および縦隔障害				咳嗽、呼吸困難、鼻出血、口腔咽頭痛、鼻漏、咽喉刺激感
血管障害				潮紅、ほてり、高血圧、低血圧、血栓症

注) 海外の自発報告のみで認められている副作用については、頻度不明とした。

ジャクスタピッド処方時のチェックリスト

このチェックリストは、適正な患者選択、本剤投与にあたっての留意事項、患者への指導内容をご理解いただいていることを再度確認させていただくと共に、投与開始前の肝機能検査値を確認させていただくためのものです。新規の患者ごとに本剤の投与開始にあたり、本チェックリストの記載をお願いいたします。

ジャクスタピッド処方時のチェックリスト

複写式

ジャクスタピッドの効能又は効果は、「ホモ接合体家族性高コレステロール血症」です。

記入日： 年 月 日

添付文書の各項目をご確認いただいたうえで、用法及び用量を守って処方してください。

〈患者氏名〉

医師名

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]

1. 禁忌のチェック 該当する患者さんには投与しないでください。

- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性
- 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
- 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
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)のチェック 該当する場合は、患者さんの状態に十分注意し、慎重に投与してください。

- 吸収不良をきたしやすい慢性の腸又は膀胱疾患を有する患者
- 出血傾向及びその素因のある患者
- 腎機能障害患者
末期腎不全患者では1日20mgを超えて投与しないでください。
- 軽度の肝機能障害のある患者
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でください。
- 生殖能を有する者(妊娠する可能性のある女性)
- 授乳婦
- 小児等
- 高齢者

3. 併用注意のチェック 該当する薬剤等について併用する場合は、本剤又は併用薬剤等の用量を調節する等行ってください。

- 弱いCYP3A阻害剤(本剤の血中濃度が上昇するおそれがあります。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してください。)
- CYP3A誘導剤(本剤の血中濃度が低下するおそれがあります。患者の状態を確認しながら慎重に投与してください。)
- CYP3Aの基質となる薬剤(CYP3Aの基質の血中濃度が上昇するおそれがあります。本剤と併用する場合には必要に応じて併用薬剤の減量を考慮してください。)
- ワルファリン(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ります。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を測定してください。PT-INRに応じてワルファリンの用量を調節してください。)
- P-糖タンパク質の基質となる薬剤(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ります。本剤と併用する場合には必要に応じて併用薬剤の減量を考慮してください。)
- 陰イオン交換樹脂(本剤の血中濃度が低下するおそれがあります。本剤と併用する場合は間隔をあけて服用してください。)
- 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ります。本剤投与中はグレープフルーツジュースの摂取は避けてください。)
- 抗凝固剤・血栓溶解剤・血小板凝集抑制作用を有する薬剤(出血の危険性を増大させるおそれがあります。併用する場合には、患者の状態を十分に観察する等注意してください。)

下記の事項を確認した

- 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後に使用する必要があります。
- 本剤は、低脂肪食との併用で使用する必要があります。
- 本剤は、これまで低出生体重児、新生児、乳児、5歳未満の幼児で試験されていません。
- 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ります。
- 脂質低下療法の経験があります。

ジャクスタピッド投与開始前の肝機能検査

複写式

(検査実施日_____年____月____日)

投与を開始する前に、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ(ALP)及び血清トランスアミナーゼ(AST、ALT)値を測定してください。

医師名_____

検査項目	実測値	使用開始の目安
総ビリルビン	() mg/dL	1.5mg/dL未満
ALP	() IU/L	
AST	() IU/L	基準値上限×1.5倍以内
ALT	() IU/L	基準値上限×1.5倍以内

ジャクスタピッド処方にあたっての患者さんへの指導

服用にあたって次の点に注意するよう指導してください。

- ① ジャクスタピッドは1日1回服用するカプセル剤です。
漸増する薬剤ですので、必ず主治医が指示した用法及び用量に従って服用するよう指導してください。
- ② 夕食後2時間以上の間隔をあけて服用するよう指導してください。
- ③ カプセル剤が服用可能な小児及び成人には、水で服用するよう指導してください。水での服用を指導し、カプセル剤の服用が難しい場合は脱カプセルでの服用方法を指導してください。
- ④ 誤って多く服用した場合は、すぐに主治医または薬剤師に相談するよう指導してください。
- ⑤ 服用し忘れた場合は、絶対に2回分をまとめて服用しないよう指導してください。
- ⑥ 服用中はグレープフルーツジュースの摂取を避けるよう指導してください。
- ⑦ 妊娠する可能性のある女性に対して避妊薬単独での避妊を避けることなど、適切な避妊指導をしてください。
- ⑧ 服用中に妊娠した場合は、直ちに服用を中止し、主治医に連絡するよう指導してください。
- ⑨ 飲酒を控えるよう指導してください。

次のような症状があらわれた場合には、すぐに主治医に相談するよう指導してください。

- 下痢が続く
- むかつき、吐き気

食事療法を開始するよう指導してください。

服用にあたり、食事療法として低脂肪食(脂肪由来のカロリーを摂取カロリーの20%未満に抑えた食事)を開始します。

栄養補助食品を摂取するよう指導してください。

服用にあたり、ビタミンE、リノール酸、αリノレン酸、エイコサペンタエン酸及びドコサヘキサエン酸を毎日摂取します。

日本標準品分類番号 87218

高脂血症治療剤
ロミタピドメシル酸塩カプセル
劇薬、処方箋医薬品^注

〔薬価基準収載〕

ジャクスタピッド®カプセル 5 mg
ジャクスタピッド®カプセル 10 mg
ジャクスタピッド®カプセル 20 mg

〔薬価基準未収載〕

ジャクスタピッド®カプセル小児用 2 mg
Juxtapid® Capsules

貯法：室温保存

有効期間：36箇月

注)注意一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1回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か月に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)

- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔9.4、9.5 参照〕
- 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〕
- 中等度又は強いCYP3A阻害作用を有する薬剤を投与中の患者〔10.1 参照〕
- 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 5 mg	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 10 mg	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 20 mg	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 2 mg	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 5 mg	暗褐色(頭部) / 暗褐色(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 / 5 mg
ジャクスタピッドカプセル 10 mg	暗褐色(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 / 10 mg
ジャクスタピッドカプセル 20 mg	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 / 20 mg
ジャクスタピッドカプセル小児用 2 mg	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 / 2 mg

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 5 mg、同カプセル 10 mg、同カプセル 20 mg)

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。

	カプセル 5 mg	カプセル 10 mg	カプセル 20 mg	カプセル小児用 2 mg
承認番号	22800AMX0070400	22800AMX00705000	22800AMX00706000	30800AMX00157000
薬価収載	2016年11月			
販売開始	2016年12月			—
国際誕生	2012年12月			2026年2月

〈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)					最大用量
	投与開始					
	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業する。 (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1回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か月に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的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（膈ヘルニア、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。[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（包皮分離や膈開口の遅延）及び運動機能低下（後肢握力低下）が認められている。

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（ヒラセプト） 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（ブイフェンド） リトナビル含有製剤（ノビーア、カレトラ、ヴィキラックス） コピシタット含有製剤（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。
中程度のCYP3A阻害剤 アプレピタント（イメンド） アダザナビル（レイアタツ） シプロフロキサシン（シプロロキサ） 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） ホスアンブレナビル（レクシヴァ） イマチニブ（グリベック） ペラバミル（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） トフィソバム（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ため、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ため、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ため、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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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ため、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空けて服用すること。	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 [※]
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、便秘切迫、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、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、血中尿酸増加、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、紅斑性皮膚疹、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

	10%以上	5～10%未満	5%未満	頻度不明 ^{注)}
血液及びリンパ系障害			鉄欠乏性貧血	貧血、血液障害、内出血発生の増加傾向、リンパ節症
筋骨格系及び結合組織障害			筋肉痛	関節痛、背部痛、関節硬直、筋萎縮、筋攣縮、筋力低下、筋骨格系胸痛、筋骨格不快感、筋骨格痛、筋骨格硬直、四肢痛
心臓障害				狭心症、冠動脈狭窄、心筋梗塞、心筋虚血、動悸
耳および迷路障害				耳鳴
免疫系障害				過敏症
精神障害				異常な夢、怒り、不安、うつ病、初期不眠症、不眠症
腎および尿路障害				頻尿
呼吸器、胸郭および縦隔障害				咳嗽、呼吸困難、鼻出血、口腔咽頭痛、鼻漏、咽喉刺激感
血管障害				潮紅、ほてり、高血圧、低血圧、血栓症

注) 海外の自発報告のみで認められている副作用については、頻度不明とした。

14. 適用上の注意

14.1 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「ジャクスタビッド服薬ガイド (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。

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。

21. 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。

22. 包装

(カプセル 5mg)

14カプセル入り瓶

28カプセル入り瓶

(カプセル 10mg)

14カプセル入り瓶

28カプセル入り瓶

(カプセル 20mg)

14カプセル入り瓶

28カプセル入り瓶

(カプセル 2mg)

28カプセル入り瓶 (薬価未収載)

●詳細は電子添文をご参照ください。また、電子添文の改訂に十分ご留意ください。

2026年6月改訂

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

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 0120-108-100
 受付時間：9:00～17:00
 (土・日・祝日及び会社休日を除く)
<https://jp.recordatirarediseases.com/>

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