

## 審議結果報告書

平成 28 年 9 月 14 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] 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  
[一 般 名] ロミタピドメシル酸塩  
[申 請 者 名] AEGERION PHARMACEUTICALS株式会社  
[申請年月日] 平成 28 年 1 月 8 日

### [審 議 結 果]

平成 28 年 9 月 7 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年、原体は毒薬、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

### [承認条件]

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。
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。



#### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のホモ接合体家族性高コレステロール血症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、本剤の投与による肝臓への影響、並びに胃腸障害及び出血性事象の発現状況等について、さらに検討が必要と考える。

#### [効能又は効果]

ホモ接合体家族性高コレステロール血症

#### [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。

#### [承認条件]

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。
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。

## 審査報告(1)

平成28年6月6日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

[販売名] 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

[一般名] ロミタピドメシル酸塩

[申請者] AEGERION PHARMACEUTICALS 株式会社

[申請年月日] 平成28年1月8日

[剤形・含量] 1カプセル中にロミタピドとして5、10及び20mgを含有する硬カプセル剤

[申請時の効能又は効果] ホモ接合体家族性高コレステロール血症

[申請時の用法及び用量] 1日1回、5mgの経口投与で開始すること。各患者の忍容性を確認し用量を漸増する。なお、増量に際して、血清トランスアミナーゼ値を測定することが望ましい。開始から2週間以上忍容性を確認し、1日1回、10mgに増量、その後、4週間以上忍容性を確認し、1日1回、20mg、40mg、さらに最大推奨用量の60mgまで増量する。なお、最大耐用量は患者により異なる。

## 用量増加までの忍容性確認期間

1日1回、5mgを2週間以上服用する。

1日1回、10mgを4週間以上服用する。

1日1回、20mgを4週間以上服用する。

1日1回、40mgを4週間以上服用する。

1日1回、60mg(最大推奨用量)

## [目次]

申請品目 .....	1
1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	6
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	6
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	8
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	16
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	21
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	28
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	42
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	72
9. 審査報告(1)作成時における総合評価 .....	72

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
A→B	Apical to Basolateral	頂端膜側から基底膜側
Aegerion 社	Aegerion Pharmaceuticals, Inc.	—
ALA	Alpha-linolenic acid	α-リノレン酸
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
Apo A I	Apolipoprotein A I	アポリポタンパク A I
Apo B	Apolipoprotein B	アポリポタンパク B
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-inf</sub>	AUC from time 0 to infinity	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
AUC <sub>0-t</sub>	AUC from time 0 to t hour	投与 0 時間後から時間 t までの AUC
AUC <sub>τ</sub>	—	投与間隔内の AUC
BA	Bioavailability	生物学的利用率
B→A	Basolateral to Apical	基底膜側から頂端膜側
BAL	Bronchoalveolar lavage	気管支肺胞洗浄
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
BLQ	Below the limit of quantification	定量限界未満
BMI	Body Mass Index	肥満指数
BMS 社	Bristol-Myers Squibb	—
CL/F	—	見かけの全身クリアランス
CI	Confidence interval	信頼区間
CK	Creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CL	Clearance	クリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum concentration of analyte in plasma	最高血漿中濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語基準
CVD	Cardiovascular disease	急性心血管疾患
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DGAT1	Diacylglycerol acyltransferase 1	ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ 1
DGAT2	Diacylglycerol acyltransferase 2	ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ 2
DHA	Docosahexaenoic acid	ドコサヘキサエン酸
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ED <sub>50</sub>	Median effective dose	50%有効用量
EPA	Eicosapentaenoic acid	エイコサペンタエン酸

F <sub>1</sub>	—	中心コンパートメントの相対的BA
FAS	Full analysis set	—
FH	Familial hypercholesterolaemia	家族性高コレステロール血症
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
HDL-C	High density lipoprotein cholesterol	高比重リポタンパクコレステロール
HDPE	High-density polyethylene	高密度ポリエチレン
HeFH	Heterozygous familial hypercholesterolemia	ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症
hERG	Human Ether a-go-go Related Gene	—
HoFH	Homozygous familial hypercholesterolaemia	ホモ接合体家族性高コレステロール血症
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH Q1B ガイドライン	—	「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」(平成9年5月28日付け 薬審第422号)
IC <sub>50</sub>	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
INR	International normalized ratio	国際標準比
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ITT	Intent-to-treat	—
IU	International unit	国際単位
IV	Intravenous	静脈内
JAS ガイド ライン	—	動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版 日本動脈硬化学会編
JW ウサギ	Japanese White rabbit	日本白色種ウサギ
k <sub>12</sub>	—	中心コンパートメントから末梢コンパートメントへの速度定数
k <sub>13</sub>	—	中心コンパートメントから末梢コンパートメントへの速度定数
k <sub>21</sub>	—	末梢コンパートメントから中心コンパートメントへの速度定数
k <sub>31</sub>	—	末梢コンパートメントから中心コンパートメントへの速度定数
k <sub>a</sub>	—	一次吸収速度定数
LC-MS	Liquid Chromatography and single Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィー-質量分析法
LC-MS-MS	Liquid Chromatography and tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム型質量分析法
LDL	Low density lipoprotein	低比重リポタンパク
LDL-C	Low density lipoprotein cholesterol	低比重リポタンパクコレステロール
LDLR	Low density lipoprotein receptor	低比重リポタンパク受容体
LDPE	Low density polyethylene	低密度ポリエチレン
LOCF	Last observation carried forward	—
Lp(a)	Lipoprotein(a)	リポタンパク(a)

MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
MTP	Microsomal triglyceride transfer protein	ミクロソームトリグリセリド転送タンパク
NASH	Non-alcoholic steatohepatitis	非アルコール性脂肪性肝炎
NCI CTC	National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria	NCI 共通毒性規準
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NZW ウサギ	New Zealand White rabbit	ニュージーランドホワイト種ウサギ
non-HDL-C	—	HDL 以外のコレステロール
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
$P_{app}$	Apparent permeability coefficient	みかけの膜透過係数
PC	Phosphatidylcholine	ホスファチジルコリン
PCSK9	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9	プロタンパク質転換酵素サブチリン/ケキシン9型
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PO	Peroral	経口
PPK	Population Pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
QbD	Quality by Design	クオリティ・バイ・デザイン
Q/F	—	見かけのコンパートメント間クリアランス
RT-PCR	Reverse transcription-polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SCD1	Stearoyl-CoA desaturase 1	—
SD	Sprague-Dawley	—
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
SUV	Small unilamellar vesicles	単層リポソーム
TC	Total cholesterol	総コレステロール
TEM	Transmission electron microscopy	透過型電子顕微鏡
TG	Triglyceride	トリグリセリド
$t_{max}$	Time for maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	Half-life	半減期
UV	Ultraviolet spectrum	紫外吸収スペクトル
VLDL	Very low density lipoprotein	超低比重リポタンパク
VLDL-C	Very low density lipoprotein cholesterol	超低比重リポタンパクコレステロール
$V_{ss}$	Volume of distribution at steady state	定常状態での分布容積

$V_1$	—	中心コンパートメントの分布容積
$V_1/F$	—	見かけの中心コンパートメントの分布容積
$V_2$	—	末梢コンパートメントの分布容積
$V_2/F$	—	見かけの末梢コンパートメントの分布容積
含量違い BE ガイドライン	—	含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 12 年 2 月 14 日付け 医薬審第 64 号、平成 24 年 2 月 29 日付け 薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正）
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
スタチン	HMG-CoA reductase inhibitor	HMG-CoA 還元酵素阻害薬
本剤	—	ジャクスタピッドカプセル
本薬	—	ロミタピドメシル酸塩

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

HoFH は、LDLR 遺伝子、又は LDLR のエンドサイトーシス及びリサイクリングに影響を与える他の遺伝子の変異による遺伝性疾患であり、これらの遺伝子の変異がホモ接合体及び複合ヘテロ接合体であった場合に発現する LDLR の機能障害に起因して発症する。また、HoFH は、LDL-C の顕著な増加を特徴とし、極めて早期の CVD の発現及び若年での心臓疾患による死亡を誘発する。

MTP は小胞体内腔に存在する細胞内脂質転送タンパク質であり、個々の脂質分子の膜への結合及び膜間転送に関与している。米国 BMS 社により創製された MTP の選択的阻害剤である本薬は MTP に対する阻害作用を介して VLDL の Apo B への TG 転送を抑制することにより、肝臓から血漿への VLDL 分泌の抑制及びそれに伴う血漿中 LDL-C 濃度の低下をもたらすと考えられ、HoFH 患者のような LDLR 欠損患者においても LDL-C 低下作用を発揮することが期待される。

本剤の開発は 1996 年より米国 BMS 社により開始されたが、臨床試験において消化器系の有害事象が発現したため、2000 年に開発が中断された。その後、2003 年にペンシルベニア大学の医師により開発が再開され、米国 Aegerion 社に開発が引き継がれて、2012 年に米国で承認された。2016 年 4 月現在、本剤は HoFH に係る効能・効果で、36 カ国で承認されている。

本邦では、2012 年から米国 Aegerion 社により臨床開発が開始され、今般、AEGERION PHARMACEUTICALS 株式会社により、国内外の臨床試験成績に基づき、「ホモ接合体家族性高コレステロール血症」を申請効能・効果として、医薬品製造販売承認申請がなされた。また、本薬は「家族性高コレステロール血症ホモ接合体 (HoFH) 患者に対する治療」を予定される効能・効果として、2013 年 9 月に希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号 (25 薬) 第 310 号)。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

#### 2.1.1 特性

原薬は白色～ほとんど白色の粉末であり、性状、溶解性、結晶多形、粒子径、吸湿性、融点、熱分析 (示差走査熱量分析及び熱質量分析)、解離定数、分配係数について検討されている。原薬には、結晶多形 (結晶形 I、結晶形 II) が確認されており、実生産の製造方法では両方の結晶形が生成されることが確認され、通常の保存条件では両結晶形ともに安定であることが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、IR、UV、NMR ( $^1\text{H}$ -、 $^{13}\text{C}$ -NMR)、MS により確認されている。

#### 2.1.2 製造方法

原薬は [ ] 及び [ ] を出発物質として [ ] 工程により合成される。

また、第 [ ] 工程から第 [ ] 工程までの各工程が重要工程とされ、各工程において工程管理項目及び工程管理値が設定されている。また、原薬の品質を恒常的に確保するため、重要中間体として、[ ]、[ ]、[ ]、[ ] が管理されている。



表 2：製剤の安定性試験

包装	試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
28 カプセル入り	長期保存試験	実生産スケール 3 ロット	25℃	60%RH	HDPE ボトル+ポリ プロピレン製キャ ップ	24 カ月
	加速試験		40℃	75%RH		6 カ月
14 カプセル入り	長期保存試験		25℃	60%RH		12 カ月
	加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

製剤の有効期間は、HDPE ボトルに充填し、ポリプロピレン製のキャップで栓をして室温保存するとき 24 カ月と設定された。なお、長期保存試験はそれぞれ 6 カ月まで継続予定である。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

### 2.R.1 製剤の光安定性試験について

機構は、提出された資料から製剤の光安定性を適切に評価できているとは判断できないため、ICH Q1B ガイドラインを踏まえた製剤の光安定性試験を実施した上で、製剤の保管条件及び有効期間の妥当性を説明するよう申請者に求めたところ、申請者は、製剤の光安定性試験を適切に計画した。本試験は現在実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 *In vitro* 試験

##### 3.1.1.1 MTP に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-1)

ドナー側の SUV からアクセプター側の膜への脂質転送に対するロミタピドの作用を検討するため、ドナー側の SUV (卵由来 PC、カルジオリピン、<sup>14</sup>C-標識脂質 (TG、コレステロールエステル、ジグリセリド又は PC) 及び <sup>3</sup>H-標識ジパルミトイル PC)、アクセプター側の膜 (卵由来 PC)、ウシ血清アルブミン及び様々な濃度のロミタピドの混合物にヒト MTP を添加し 1 時間反応させた。反応終了後にドナー側の SUV から遠心分離により得られた上清中の放射能を測定し、ドナー側の SUV からアクセプター側の膜への脂質転送を評価した。ロミタピドは、TG、コレステロールエステル又はジグリセリドの転送を濃度依存的に阻害し、IC<sub>50</sub> はそれぞれ 0.5、0.55 又は 1.2 nmol/L であった。一方、ロミタピドの PC の転送に対する阻害作用は弱く、最大阻害率は 18% であった。

ドナー側の SUV (卵由来 PC、カルジオリピン、<sup>14</sup>C-標識 TG 及びごく微量の <sup>3</sup>H-標識ジパルミトイル PC) 及び様々な濃度のロミタピドの混合物にヒト MTP を添加し、2 時間反応させた後、TG の MTP 結合量を測定した。ロミタピドは TG の MTP 結合量を濃度依存的に低下させ、IC<sub>50</sub> は 1.2 nmol/L であった。

##### 3.1.1.2 HepG2 細胞からのリポタンパク分泌に対する作用 (CTD 4.2.1.1-2)

HepG2 細胞を様々な濃度のロミタピドとともに 16 時間インキュベートし、培養液中に分泌された Apo B 及び Apo A I 量を測定することにより、ロミタピドの Apo B 及び Apo A I 分泌阻害能を検討した。ロミタピドは Apo B 及び Apo A I の分泌を濃度依存的に阻害し、IC<sub>50</sub> はそれぞれ 0.8 nmol/L 及び 6.5 µmol/L であった。

HepG2 細胞を様々な濃度のロミタピドとともに 16 時間インキュベートし、<sup>3</sup>H-標識チミジンと 1 時間反応させた後、細胞中に取り込まれたチミジン量を測定した。ロミタピドはチミジンの取込みを濃度依存的に阻害し、IC<sub>50</sub>は 12.4 μmol/L であった。

### 3.1.1.3 ラット、ハムスター及びヒトの MTP に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-3)

ドナー側の SUV (<sup>3</sup>H-標識 PC、<sup>14</sup>C-標識 TG 及びカルジオリピン)、アクセプター側の SUV (<sup>3</sup>H-標識 PC 及び TG)、ラット、ハムスター又はヒト MTP、ウシ血清アルブミン及び様々な濃度のロミタピドを混合し、1 時間反応させた。反応終了後にドナー側 SUV から遠心分離により得られた上清中の TG/PC 比から TG の転送量を算出した。ロミタピドは、ラット、ハムスター及びヒトの MTP の TG 転送を濃度依存的に阻害し、IC<sub>50</sub>はそれぞれ 0.005、0.007 及び 0.005 μmol/L であった。

### 3.1.1.4 ロミタピド及び主要代謝物の MTP 阻害作用の検討 (CTD 4.2.1.1-4)

蛍光標識 TG を含むドナー側リポソームとアクセプター側リポソームに、様々な濃度の本薬又は本薬の主代謝物である M1 (ピペリジニル N-脱プロピル化体) 若しくは M3 (酸化的脱ピペリジニル体)、及び MTP の混合物を 30 分間インキュベートした後に、TG の転送量を測定した。本薬では、1 nmol/L 添加時から TG の転送が阻害され、0.1~1 μmol/L 添加時に阻害作用は最大に達し、IC<sub>50</sub>は 15.5 nmol/L であった。M3 では、0.3 μmol/L 添加時から TG の転送が阻害され、30 μmol/L 添加時に阻害作用は最大に達し、IC<sub>50</sub>は 6.3 μmol/L であった。一方、M1 は最大検討濃度である 300 μmol/L 添加時まで TG 転送に対する作用を示さなかった。

## 3.1.2 *In vivo* 試験

### 3.1.2.1 Triton モデルラットにおける TG 分泌に対する作用 (CTD 4.2.1.1-5)

絶食下又は摂餌後の SD ラット (200 g) に、ロミタピド 0.1、0.3、1 mg/kg 又は媒体 (10%M-Pyrol・10% Cremophore 水溶液) を単回経口投与した 1 時間後に Triton WR1339 (TG を多く含むリポタンパクのクリアランスを阻害する非イオン性界面活性剤) 250 mg/kg を単回静脈内投与、又は絶食下 SD ラット (200 g) にロミタピド 0.03、0.1、0.3 mg/kg 又は媒体 (DMSO) 及び Triton WR1339 250 mg/kg を単回静脈内投与し、Triton WR1339 投与 2.5 時間後の血漿中 TG 濃度を測定した。

Triton WR1339 の投与により血漿中 TG 分泌が時間依存的に増加したが、ロミタピドの経口投与により、用量依存的に血漿中 TG 分泌の増加が抑制され、その ED<sub>50</sub>は、絶食下ラットで 0.19 mg/kg、摂餌後ラットで 0.15 mg/kg であった。絶食下ラットへのロミタピドの静脈内投与においても、用量依存的に血漿中 TG 分泌の増加が抑制され、ED<sub>50</sub>は 0.15 mg/kg であった。

### 3.1.2.2 ラットにおける血漿中コレステロールに対する作用 (CTD 4.2.1.1-6)

SD ラットにロミタピド 0.3、1、3 及び 10 mg/kg/日又は媒体 (10%M-Pyrol・10% Cremophore 水溶液) を 3 日間反復経口投与し、最終投与後 18 時間絶食させた後の血漿中脂質濃度を測定した (各群 4 例)。ロミタピドは用量依存的に血漿中 TC 濃度を低下させ、ED<sub>50</sub>は 2.5 mg/kg であった。ロミタピドは血漿中 VLDL-C+LDL-C (VLDL-C と LDL-C の合計、以下同様) 及び HDL-C 濃度についても用量依存的に低下させた。血漿中 TG 濃度については、ロミタピド 3 mg/kg 未満の群では媒体群に比べて高かったが、3 mg/kg 及び 10 mg/kg 群では媒体群に比べてそれぞれ 36 及び 63%低かった。

### 3.1.2.3 ハムスターにおける血漿中コレステロールに対する作用 (CTD 4.2.1.1-7)

ゴールデンシリアンハムスターに、ロミタピド 1、3 及び 10 mg/kg/日又は媒体 (10%M-Pyrol・10% Cremophore 水溶液) を 3 日間反復経口投与し、最終投与後 18 時間絶食させた後の血漿中脂質濃度を測定した (各群 4~5 例)。ロミタピドは用量依存的に血漿中 TC 濃度を低下させ、ED<sub>50</sub> は 2 mg/kg であった。ロミタピドは血漿中 VLDL-C+LDL-C 及び HDL-C 濃度についても用量依存的に低下させた。血漿中 TG 濃度については、ロミタピド 1 及び 3 mg/kg 群では影響が認められなかったが、10 mg/kg 群では媒体群と比較して 26%低かった。

### 3.1.2.4 ハムスターにおける血漿及び組織中脂質に対する作用 (CTD 4.2.1.1-8)

標準飼料又は高脂肪飼料を与えたゴールデンシリアンハムスターにロミタピド 1、3 及び 6 mg/kg/日又は媒体 (10%M-Pyrol・10% Cremophore 水溶液) を 3 週間反復経口投与した (標準飼料又は高脂肪飼料それぞれ各群 4~5 例)。ロミタピドの投与 7、14 及び 21 日目の投与後に 18 時間絶食させ、血漿中脂質濃度を測定するとともに、肝臓及び小腸中 TG 量を測定した。

標準飼料を摂取したロミタピド 3 mg/kg 以上の群及び高脂肪飼料を摂取したロミタピド群において、血漿中 TC、VLDL-C+LDL-C 及び HDL-C 濃度は用量依存的に低下し、これらのコレステロール低下作用は、ロミタピドの投与期間中維持された。また、高脂肪飼料及び標準飼料を摂取させたロミタピド群における血漿中 TC 低下作用の ED<sub>50</sub> は、それぞれ投与 7 日目で 2.3 及び 1 mg/kg、14 日目で 4.4 及び 1.8 mg/kg、21 日目で 4.7 及び 2.3 mg/kg であった。血漿中 TG は標準飼料又は高脂肪飼料を摂取したすべてのロミタピド投与群で媒体群と比較して投与 7 日目に有意に低かったが、21 日目に TG に対する有意な作用はみられなかった。

また、いずれの飼料群でも用量依存的に肝臓及び小腸中の TG 量が増加し、TG の増加量は肝臓よりも小腸の方が大きかった。いずれの組織でも、組織中の TG 量は投与 7、14、及び 21 日目で概ね同程度であった。

### 3.1.2.5 ハムスターにおける肝臓及び小腸の TG 蓄積の回復性の検討 (CTD 4.2.1.1-9)

ゴールデンシリアンハムスターにロミタピド 10 mg/kg/日又は媒体 (10%M-Pyrol・10% Cremophore 水溶液) を 7 日間反復経口投与した (各群 4 例)。投与 3、5、7 日目の投与後に 18 時間絶食させ、血漿中脂質濃度を測定した。投与 3 及び 7 日目には肝臓及び小腸中 TG 量を測定した。これらの評価は、投与終了後 1 週間の期間においても実施した。

ロミタピド群の血漿中 TC 及び TG 濃度は、投与期間中、媒体群と比較して 85%以上低く、最終投与 24 時間後においても血漿中 TC 及び TG 濃度の低値は持続していた。血漿中 TC 濃度は最終投与 48 時間後には媒体群と同程度となったが、血漿中 TG 濃度は最終投与 48 時間後には媒体群よりも高値となり、最終投与 72 時間後には媒体群と同程度となった。

ロミタピド群の肝臓及び小腸中 TG 量は経時的に上昇し、投与期間終了時まで媒体群と比較してそれぞれ 3 及び 4 倍に上昇した。肝臓及び小腸中 TG 量の高値は最終投与 24 時間後も持続していたが、最終投与 48 時間後には媒体群と同程度となった。

### 3.1.2.6 カニクイザルにおける血漿中コレステロール、リポタンパクコレステロール、血漿中 TG 濃度に対する作用 (CTD 4.2.1.1-10)

雄カニクイザル (3.2~3.4 kg) にロミタピド 1.25、2.5 及び 5.0 mg/kg/日又は媒体 (50%エタノール) を 14 日間反復経口投与した (各群 5 例)。投与 7 及び 14 日目の投与後に 16 時間絶食させた後の血漿中脂質濃度を測定し、ロミタピド 5.0 mg/kg 群及び媒体群については、投与 12~14 日目の糞便中脂肪量を測定した。

ロミタピド群の血漿中 TC、VLDL-C+LDL-C 及び HDL-C 濃度は、投与 7 及び 14 日目のいずれにおいても媒体群と比較して大きく低下し、その低下の程度は用量依存的であった。ロミタピド 5.0 mg/kg 群の投与 14 日目の TC、VLDL-C+LDL-C 及び HDL-C 濃度の変化率 (平均値) は、それぞれ -77.3、-78.5 及び -75.5% であった。

ロミタピド群の血漿中 TG 濃度は、投与 7 日目に媒体群と比較して大きく低下し、投与 7 日目のロミタピド群の TG 濃度の変化率は媒体群との間に有意差が認められたが、投与 14 日目には媒体群との間には有意差はみられなかった。

糞便中脂肪測定では、ロミタピド 5.0 mg/kg 群の 24 時間脂肪酸糞便中排泄率 (平均値) は媒体群と比較して有意に高かった (ロミタピド 5.0 mg/kg 群で 31.2%、媒体群で 12.0%)。

### 3.1.2.7 カニクイザルにおける血漿中 TG 濃度に対する作用 (CTD 4.2.1.1-11)

雄カニクイザルにロミタピド 2.5 及び 5.0 mg/kg 又は媒体 (50%エタノール) を 7 日間反復経口投与し、最終投与 10 及び 24 時間後の血漿中脂質濃度を測定した (各群 7 例)。なお、最終投与 10 時間後の採血前 6 時間及び最終投与 24 時間後の採血前 18 時間は絶食とした。

最終投与 10 時間後における血漿中 TG 濃度の変化率 (平均値) は、媒体群、ロミタピド 2.5 及び 5.0 mg/kg 群でそれぞれ 112.4、-40.8 及び -58.2% であり、媒体群において食事の影響と考えられる血漿中 TG 濃度の上昇が認められたが、ロミタピド群では血漿中 TG 濃度の上昇を抑制した。最終投与 24 時間後の血漿中 TG 濃度は全ての投与群で投与前値と同程度であった。また、最終投与 10 及び 24 時間後において、血漿中 TC、VLDL-C+LDL-C 及び HDL-C 濃度はロミタピドの用量依存的に低下した。

### 3.1.2.8 高脂血症カニクイザルにおける血漿中コレステロール、リポタンパクコレステロール、血漿中 TG に対する作用 (CTD 4.2.1.1-12)

カニクイザル (3~3.4 kg) に高脂肪及び高コレステロール飼料 (総重量の 0.1% のコレステロール、総熱量の 36% の脂肪を含む飼料) を 4 週間与えた後、ロミタピド 5 mg/kg/日又は媒体 (50%エタノール) を 14 日間反復経口投与した (各群 5 例)。投与 7 及び 14 日目に絶食下で血漿中脂質濃度を測定した。また、投与 12~14 日目の糞便中脂肪量を測定した。

ロミタピド群の血漿中 TC、VLDL-C+LDL-C 及び HDL-C 濃度は、投与 7 及び 14 日目のいずれにおいても媒体群と比較して大きく低下し、ロミタピド群における投与 14 日目の TC、VLDL-C+LDL-C 及び HDL-C 濃度の変化率 (平均値) は、それぞれ -82.9、-88.1 及び -63.9% であった。

ロミタピド群の血漿中 TG 濃度に媒体群と比較した有意な変化はみられなかった。

糞便中脂肪測定では、ロミタピド群の 24 時間糞便中脂肪酸排泄率及び 24 時間総糞便中脂肪酸が媒体群と比較して有意に高かった (24 時間糞便中脂肪酸排泄率 (平均値) : 媒体群 1.5%、ロミタピド群 5.4%、24 時間総糞便中脂肪酸 (平均値) : 媒体群 0.2 g、ロミタピド群 0.8 g)。

## 3.2 副次的薬理試験

### 3.2.1 MTP 以外の受容体及びチャネルに対する結合親和性 (CTD 4.2.1.3-3)

31 種類の受容体及びチャネルを用いて、放射性リガンド結合試験を実施したところ、ロミタピドはセロトニン 5-HT<sub>1</sub> 受容体、セロトニン 5-HT<sub>2</sub> 受容体、シグマ受容体及び 2 型ナトリウムチャネルと各リガンドとの結合を阻害し、その IC<sub>50</sub> はそれぞれ 3、3、3 及び 0.3 µmol/L であった。

また、ロミタピドによるセロトニン 5-HT<sub>2</sub> 受容体、シグマ受容体及び 2 型ナトリウムチャネルの阻害作用の影響を検討するために、それぞれラット大動脈のセロトニン誘発性収縮、モルモット輸精管の電気刺激誘発性収縮、モルモット大動脈の電気刺激誘発性陽性変時作用について評価した。ロミタピドは、セロトニン 5-HT<sub>2</sub> 受容体及び 2 型ナトリウムチャネルに対するアゴニスト及びアンタゴニスト活性は示さなかったが、シグマ受容体に対してはアンタゴニスト活性を示した。

### 3.2.2 ラットにおける凝固時間の変化に対するビタミン K 補充の効果の検討 (CTD 4.2.1.2-1)

SD ラット (220 g) に、ビタミン K 補充下又は非補充下でロミタピド 125 及び 250 mg/kg/日又は媒体 (10%M-Pyrol・10% Cremophore 水溶液) を 2 週間反復経口投与した (各群 4~5 例)。ロミタピドの投与開始 2 日前からビタミン K 200 µg/kg を経口投与し、ロミタピドの投与期間中はビタミン K 100 µg/kg を皮下投与した。ロミタピドの投与 14 日目に絶食下で PT 及び APTT、血漿中 TC 及び TG 濃度、並びにヘマトクリット値を測定した。また、投与 12~14 日目の糞便中脂肪量を測定するとともに、剖検も実施した。

ビタミン K 補充下及び非補充下でロミタピドを投与したラットは、いずれの投与群でも投与期間中に体重は増加せず、投与 12~14 日目にかけて減少傾向を示した。また、ビタミン K 非補充下の 250 mg/kg 群の 1 例が死亡した。

ビタミン K 非補充下ラットでは、投与 14 日目の PT (平均値) は、媒体群、ロミタピド 125 及び 250 mg/kg 群でそれぞれ 17、28 及び 46 秒 (以下同順)、投与 14 日目の APTT (平均値) はそれぞれ 22、56 及び 76 秒であり、PT 及び APTT は媒体群と比較してロミタピド群で長かった。一方で、ビタミン K 補充ラットにおける投与 14 日目の PT 及び APTT はロミタピドのいずれの投与群でも媒体群と同程度であった。

ビタミン K 非補充下ラットでは、投与 14 日目のヘマトクリット値がロミタピド 125 及び 250 mg/kg 群で媒体群に比べてそれぞれ 34 及び 44% 低かった。ビタミン K 補充下ラットにおいても対照群と比較してヘマトクリット値が低下したが、その低下の程度はビタミン K 非補充下ラットにおける低下よりも小さかった (125 及び 250 mg/kg 群でそれぞれ 18 及び 28%)。

ロミタピドを投与したビタミン K 補充下ラット及び非補充下ラットの両ラットにおいて、投与 14 日目の血漿中 TC 及び TG 濃度は媒体群と比較して低く、投与 14 日目の肝臓及び小腸組織における脂肪蓄積が認められた。

### 3.2.3 各種因子が本薬の血漿中 HDL-C 及び肝臓中 TG に対する作用に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.2-2)

野生型マウスに本薬 1 mg/kg/日 (ロミタピド換算量、以下同様) を 4 日間反復経口投与したところ、媒体群と比較して血漿中 HDL-C 濃度は約 1/2 倍、肝臓中 TG 量は約 3 倍であった。LAHB マウス (*LDLR* +/- *apobec* -/*-hapoBtsg*) にも同様の用法・用量で本薬を投与したところ野生型マウスと同様の影響が認められた。

次に、本薬による血漿中 HDL-C の低下作用及び肝臓中 TG の上昇作用に対して、各種因子（肝臓における TG 合成酵素（DGAT1 又は DGAT2）の抑制、各種薬物又は魚油含有飼料の併用）がどのような影響を及ぼすかを検討した。TG 合成酵素の抑制の検討においては、DGAT1 関連遺伝子のノックアウトマウス（*DGAT1*<sup>-/-</sup>、*DGAT1*<sup>+/-</sup>マウス）及び DGAT2 関連遺伝子のノックアウトマウス（*SCD1*<sup>-/-</sup>、*SCD1*<sup>+/-</sup>マウス）に、本薬 1 mg/kg を 4 日間反復経口投与した。また、各種薬物の検討においては、野生型マウス又は LAHB マウスに、フェノフィブラート、ニコチン酸又はエゼチミブと本薬 1 mg/kg/日を 4 日間併用経口投与した。魚油含有飼料の検討においては、魚油含有飼料を摂取している LAHB マウスに、本薬 1 mg/kg を 4 日間経口投与した。*SCD1*<sup>-/-</sup>マウスでは、*SCD1*<sup>+/-</sup>マウスに比べて本薬による肝臓中 TG 上昇作用が低下し、フェノフィブラート又は魚油含有飼料を併用したマウスでは、本薬単独投与時に比べて肝臓中 TG 上昇作用が抑制されたが、その他の因子は本薬による肝臓中 TG 上昇作用に影響を及ぼさなかった。また、本薬による血漿中 HDL-C 低下作用に対しては、いずれの因子も影響を及ぼさなかった。

#### 3.2.4 一般薬理作用 (CTD 4.2.1.2-3)

一般薬理試験として検討した、中枢神経系、自律神経系、呼吸・心血管系、胃腸管系及び腎/泌尿器系への本薬の影響は表 3 のとおりであった。

表 3：一般薬理試験成績の概略<sup>a</sup>

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見
中枢神経系	CD-1 マウス (雄 1 群 10 例)	Irwin 法	0, 3, 10, 30, 100 mg/kg 単回投与	PO	影響なし
	SD ラット (雄 1 群 10 例)				
	CD-1 マウス (雄 1 群 10 例)	自発運動量	0, 10, 30, 100 mg/kg 単回投与	PO	全ての本薬群で一過性に自発運動量が低下
		睡眠時間			影響なし
		電撃ショック誘発性痙攣反応			影響なし
		ペンテトラゾール誘発性痙攣反応			影響なし
酢酸誘発痛覚反応	30 mg/kg 以上の群で痛覚反応が用量依存的に低下				
SD ラット (雄 1 群 8 例)	体温			影響なし	
自律神経系	JW ウサギ摘出回腸	収縮力	0, 6×10 <sup>-7</sup> , 6×10 <sup>-6</sup> , 6×10 <sup>-5</sup> mg/mL	in vitro	影響なし
	Hartley モルモット摘出回腸	アゴニスト <sup>b</sup> 誘発性収縮に対する収縮力			
呼吸・心血管系	ビーグルイヌ (雄 1 群 3 例)	呼吸数、血圧、血流量、心拍数及び心電図 (麻酔下)	0, 0.8, 1.8, 4, 20 mg/kg 単回投与	IV	20 mg/kg 群で呼吸数増加・心拍数減少、一過性の平均血圧低下・拡張期血圧低下・大腿動脈血流量減少・心電図 T 波振幅の増加
胃腸管系	CD-1 マウス (雄 1 群 10 例)	胃腸管輸送能	0, 10, 30, 100 mg/kg 単回投与	PO	100 mg/kg 群で胃腸管輸送能が抑制
腎/泌尿器系	SD ラット (雄 1 群 8 例)	尿量、pH、尿タンパク、尿糖、電解質等	0, 10, 30, 100 mg/kg 単回投与	PO	全ての本薬群でナトリウム及びカリウム排泄低下 30 及び 100 mg/kg 群で尿量減少 100 mg/kg 群で尿タンパク陽性例増加

a: 本試験系には本薬を使用した。(投与量はロミタピド換算量を示す)

b: アゴニストとしてアセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン及び塩化バリウムを使用した。

### 3.3 安全性薬理試験

#### 3.3.1 中枢神経系及び心血管系に対する影響 (CTD 4.2.1.3-1~3)

安全性薬理試験として検討した、中枢神経系及び心血管系への本薬の影響は表 4 のとおりであった。

表 4：安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	SD ラット <sup>a</sup> (雄 1 群 8 例)	一般行動	0, 150 mg/kg 単回投与	PO	影響なし	4.2.1.3-3
	SD ラット <sup>b</sup> (雌 1 群 6 例)	Irwin 法	0, 1, 30, 100 mg/kg 単回投与	PO	本薬投与に関連した影響はなし	4.2.1.3-2
心血管系	hERG チャンネルを 発現させた HEK293 細胞	hERG 電流	本薬：0, 0.03, 0.1, 0.3, 1.0, 3.0 μmol/L M1 及び M3：0, 3, 10, 30, 100, 300 μmol/L	<i>in vitro</i>	本薬及び M1 の IC <sub>50</sub> はそれぞれ 1.7 及び 135 μmol/L であり、 M3 の IC <sub>50</sub> は、300 μmol/L 超であった	4.2.1.2-1
	SD ラット <sup>a</sup> (雄 1 群 5 例)	心拍数、血圧	0, 150 mg/kg 単回投与	PO	投与 24 時間後に心 拍数の軽度の減少が 認められた	4.2.1.3-3

a：本試験系にはロミタピドを使用した。

b：本試験系には本薬を使用した。（投与量はロミタピド換算量を示す）

### 3.R 機構における審査の概略

#### 3.R.1 血漿中の脂質に及ぼす影響について

申請者は、本薬の血漿中の脂質に及ぼす影響について、以下のように説明した。*In vitro* 試験において、ロミタピドはヒト MTP と TG の結合を阻害することにより、ヒト MTP の脂質転送を阻害し、細胞外への ApoB 分泌を阻害することが示された。また、ロミタピドはラット、ハムスター及びサルにおいて血漿中 TC 及び VLDL-C+LDL-C 濃度を低下させた。以上の結果から、本薬はヒトにおいても LDL の前駆体である VLDL の肝臓からの分泌を阻害し、血漿中の LDL-C 濃度を低下させることが期待できると考える。

なお、検討したすべての動物種において血漿中 HDL-C 濃度の低下が認められた。HDL-C 低下の機序は明らかにできなかったが、国内外臨床試験では意義のある HDL-C 低下作用は認められていない。また、本薬は肝臓及び小腸において TG の Apo B への転送を阻害することにより血漿中の TG を低下させると考えられる。*In vivo* 試験では、本薬の用量や投与時期による差異はあるものの、概ね血漿中 TG 濃度が低下する傾向が認められたことから、ヒトにおいても血漿中 TG 濃度を低下させることが期待できる。

機構は、以下のように考える。*In vitro* 及び *in vivo* 試験において、本薬は MTP を阻害することにより血漿中 TC、VLDL-C+LDL-C 濃度を低下させることが示されている。本薬はスタチンのように LDLR を標的として作用する薬剤ではないことから、LDLR の機能が低下している HoFH 患者においても血漿中 LDL-C 濃度を低下させることが期待できるものと判断する。ただし、*in vivo* 試験で発現機序が明らかではない HDL-C 低下が認められたことから、他の脂質パラメータに及ぼす本薬の影響については、臨床試験成績も踏まえて判断する必要がある（「7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照）。

#### 3.R.2 血液凝固障害への影響について

申請者は、本薬により血液凝固障害が生じる可能性について、以下のように説明した。ラットを用いた検討において、ロミタピドの投与により血液凝固障害が認められ、ビタミン K 補充により、その血液凝固障害が抑制された。また、ロミタピド 250 mg/kg を投与したビタミン K 非補充下ラットの 1 例で試

験途中で死亡が認められており、明確な死因は不明であるが、試験終了後のビタミンK非補充下ラットでは血液凝固障害に加えて、胸腔内の出血及び胃腸障害が認められたことを考慮すると、摂餌量の低下と出血性事象の複合的な要因により死亡したものと推察される。しかしながら、当該試験で検討されたロミタピドの用量（125及び250 mg/kg）は、ラットでのTC低下作用に関するED<sub>50</sub>のそれぞれ50及び100倍であることから、ヒトにおいて血液凝固障害が認められる可能性は低いと考えており、本薬を臨床使用する上でビタミンKの補充が必須とはならないものと判断する。

機構は、以下のように考える。In vivo試験において、ロミタピドの高用量投与時ではあるが血液凝固障害が認められており、ビタミンK補充によりその作用が抑制されたこと、また試験途中で死亡した動物の死因として出血性の事象が関連している可能性が考えられることから、ヒトにおいても本薬の投与によりビタミンKの吸収低下に起因して血液凝固障害が生じる可能性は否定できない。本薬の出血リスク、及び本薬投与中にビタミンKの補充を考慮することの要否については、臨床試験成績を踏まえて判断する必要がある（「7.R.4.4 出血性有害事象について」の項参照）。

### 3.R.3 肝臓への脂肪の蓄積について

機構は、肝臓への脂肪の蓄積について、以下のように考える。本薬は肝臓から血漿中への脂質の分泌を抑制することから、本薬の投与により肝臓中に脂質が蓄積することが想定される。実際にin vivo試験において、肝臓におけるTGの蓄積が認められており、ヒトにおいても脂質の蓄積に伴い肝臓に対して有害な影響を与える可能性が否定できない。肝臓への脂肪の蓄積及びその影響については、臨床試験成績を踏まえて判断する必要がある（「7.R.4.1 肝臓への影響について」の項参照）。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

血漿中ロミタピド濃度は、LC-MS又はLC-MS-MSにより測定され、定量下限は0.25又は0.025 ng/mLであった。本薬の<sup>3</sup>H-標識体及び<sup>14</sup>C-標識体投与後の放射能は、液体シンチレーションカウンターにより測定された。

なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差を記す。

### 4.1 吸収

#### 4.1.1 単回投与（CTD 4.2.2.2-2、4.2.2.2-3、4.2.2.2-5）

ラット、イヌ及びカニクイザルに本薬を単回経口投与又は静脈内投与したときのロミタピドの薬物動態パラメータは、表5のとおりであった。

表5：本薬を単回投与したときのロミタピドの薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	投与量	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>c</sup> (h)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (mL/min/kg)	V <sub>ss</sub> (L/kg)	BA (%)
ラット	IV	2.77 <sup>a</sup>	3	—	—	1210±195	7.5±0.2	38.7±5.8	14.4±4.0	—
	PO	13.9 <sup>a</sup>	3	174±100	1	1300±445	10.7±4.8	—	—	21.4±7.4
イヌ	IV	10 <sup>b</sup>	4	—	—	2931±453	9.10±2.06	4.66±0.78	3.16±0.34	—
	PO	100 <sup>b</sup>	4	663±164	4	13451±3471	13.6±2.70	—	—	47.0±9.93
カニクイザル	IV	2.63 <sup>a</sup>	3	—	—	990±95	12.3±2.8	44.7±4.1	37.7±2.3	—
	PO	16.5 <sup>a</sup>	3	30.0±15.6	8	497±208	—	—	—	7.9±2.1

—：算出せず

a：投与量の単位は mg/kg

b：投与量の単位は mg

c：中央値

#### 4.1.2 反復投与 (CTD 4.2.3.2-5、4.2.3.2-8)

本薬を反復経口投与したときの薬物動態のデータとして、反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクスデータが提出された。

雌雄ラットに本薬を1日1回6カ月間反復経口投与したときのロミタピドの薬物動態パラメータは表6のとおりであった。

表6：本薬をラットに6カ月間反復経口投与したときのロミタピドの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	測定時点	C <sub>max</sub> (ng/mL)		AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌
0.02	1日目	0.95	0.34	— <sup>c</sup>	— <sup>c</sup>
	10週	0.32	2.02	— <sup>c</sup>	25.4
	24週	13.2	1.32	53.2	28.1
0.2	1日目	1.76	2.29	24.2	38.9
	10週	1.39	4.43	18.2	96.2
	24週	5.17	3.3	21.0	70.9
2	1日目	25.1	17.6	151	300
	10週	22.3	27.5	147	526
	24週	10.0	29.7	117	584
20	1日目	142	240	1388	3524
	10週	107 <sup>a</sup>	— <sup>b</sup>	909 <sup>a</sup>	— <sup>b</sup>
	24週	— <sup>b</sup>	— <sup>b</sup>	— <sup>b</sup>	— <sup>b</sup>

雌雄各10例(3~4例/時点)、—：算出せず

a：生存しているラット(1例)の値

b：全てのラットが死亡したため算出しなかった。

c：各測定時点のサンプルのほとんどが定量下限未満のため算出しなかった。

雌雄イヌに本薬を1日1回6カ月間反復経口投与したときのロミタピドの薬物動態パラメータは表7のとおりであった。

表7：本薬をイヌに6カ月反復経口投与したときのロミタピドの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	測定時点	C <sub>max</sub> (ng/mL)		AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌
0.01	1日目	0.63, 0.50	2.51, 3.24	— <sup>a</sup>	— <sup>a</sup>
	14週	0.55, 0.88	2.16, 0.98	8.83, 13.9	0.63, 15.6
	27週	1.34, 3.10	2.70, 10.3	0.51, 9.78	33.2, 104
0.1	1日目	1.02, 0.63	1.94, 4.15	14.3, 10.3	33.3, 49.0
	14週	2.52, 1.93	2.32, 2.77	45.0, 38.6	33.8, 43.7
	27週	4.17, 3.65	4.92, 15.8	65.0, 56.4	85.5, 220
1	1日目	38.4, 66.7	65.8, 42.2	441, 792	727, 374
	14週	48.5, 43.5	55.8, 46.7	655, 605	648, 554
	27週	22.6, 49.2	46.2, 63.9	271, 590	726, 643
10	1日目	551, 381	22.2, 955	7962, 5918	216, 13675
	14週	833, 643	744, 858	11589, 10669	8908, 12730
	27週	1088, 712	771, 521	13493, 10977	12081, 10168

雌雄各2例の個別値、—：算出せず

a：各測定時点のサンプルのほとんどが定量下限未満のため算出しなかった。

## 4.2 分布

### 4.2.1 タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-1)

ラット、イヌ及びサルに本薬の<sup>14</sup>C-標識体 250~5000 ng/mL (最終濃度) を添加したとき、検討した濃度範囲では、ロミタピドの濃度とタンパク結合率に一定の関係は認められず、各検討濃度でのタンパク結合率の平均値はラット、イヌ及びサルの血漿でそれぞれ 99.4~99.6、99.6~99.9 及び 99.6~99.7% であった。

### 4.2.2 組織分布 (CTD 4.2.2.2-1、4.2.2.3-2、4.2.2.3-3)

雄性白色ラットに本薬の<sup>3</sup>H-標識体 13.9 mg/kg を単回経口投与し、投与 24 時間後の放射能濃度を測定した (2 例)。赤血球及び脳を除き、検討されたいずれの組織においても放射能濃度は血漿中 (0.92 µg eq/g) と比較して高く、特に肺、肝臓及び腎臓で高かった (それぞれ 19.5、17.1、8.9 µg eq/g)。

雄性有色ラットに本薬の<sup>14</sup>C-標識体 2.5 mg/kg を単回静脈内投与及び 10 mg/kg を単回経口投与し、投与 1、3、6、12、24 及び 48 時間後の放射能濃度を測定した (各時点 3 例)。静脈内投与 1 時間後に大部分の組織で放射能濃度が最高となり、ほとんどの組織で放射能濃度は血漿 (0.18 µg eq/g) と比較して高く、特に肺 (38.8 µg eq/g)、甲状腺 (28.2 µg eq/g)、副腎 (21.7 µg eq/g)、肝臓 (13.3 µg eq/g) 及び腎臓 (9.32 µg eq/g) で高かった。経口投与 6 時間後に大部分の組織で放射能濃度が最高となり、ほとんどの組織で放射能濃度は血漿 (0.92 µg eq/g) と比較して高く、特に肺 (25.3 µg eq/g)、大腸内容物 (20.4 µg eq/g)、小腸 (18.1 µg eq/g)、肝臓 (18.0 µg eq/g) 及び副腎 (14.1 µg eq/g) で高かった。また、眼球中最高放射能濃度 (静脈内投与 12 時間後で 2.11 µg eq/g) は、血漿中最高放射能濃度 (静脈内投与 1 及び 6 時間後で 0.18 µg eq/g) より 10 倍以上高く、静脈内又は経口投与後 24~48 時間での眼球中放射能濃度の低下率は約 20% であった。眼球以外のほとんどの組織では、放射能濃度は投与 48 時間後までに最高濃度の 1/10 まで低下した。

雄性白色ラット及び雄性有色ラットに本薬の<sup>14</sup>C-標識体 10 mg/kg を単回経口投与し、投与 12、24、48、96、144、192、240、288 及び 336 時間後の放射能濃度を測定した (各時点 3 例)。白色ラットにおいて、放射能濃度は、肝臓、肺、副腎、腎臓、脾臓、甲状腺、心臓の順に高く、全血、脳、血漿及び眼球では他の組織と比較して低値を示した。眼球を除き、投与 12、24 及び 48 時間の組織中放射能濃度は、雄性有色ラットの組織分布試験 (CTD 4.2.2.3-2) と類似していた。雄性有色ラットにおいて、眼球中の

放射能能度を測定したところ（各時点 3 例）、眼球中放射能濃度の  $t_{1/2}$  は約 235 時間であった。また、投与 1 及び 24 時間後における眼球中の放射能の分布を検討したところ（各時点 2 例）、放射能は、有色ラットではハーダー腺、虹彩及び網膜色素上皮で検出され、白色ラットではハーダー腺で検出された。

### 4.3 代謝

#### 4.3.1 *In vitro* 代謝

##### 4.3.1.1 凍結肝細胞における代謝 (CTD 4.2.2.4-1)

マウス、ラット及びイヌの凍結保存肝細胞に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 1 及び  $10\ \mu\text{mol/L}$ （最終濃度）を添加し、 $37^\circ\text{C}$ でインキュベートしたとき、計 13 種類の代謝物が検出された。主な代謝物は、ラットで M11（トリフルオロエチル酸化体）、マウスで M1 及び M3、イヌで M1、M10（酸化的脱ピペリジニルグルクロン酸抱合体）、M2（M1 の脱ピペリジニル体）、M3 及び M11 であった。

#### 4.3.2 *In vivo* 代謝

##### 4.3.2.1 血漿中代謝物 (CTD 4.2.2.4-4~5)

雄性ラットに本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体  $10\ \text{mg/kg}$  を単回経口投与したとき、血漿中放射能に占めるロミタピドの未変化体の割合は 5.6%（血漿中放射能の  $\text{AUC}_{0-48}$  に対するロミタピドの  $\text{AUC}_{0-48}$  の割合、以下同様）であった。血漿中には計 9 種類の代謝物が認められ、主な代謝物は M2（33.2%）、M14（M3 の酸化的グルクロン酸抱合体、20.3%）、M11 及び M24（M11 のピペリジニル酸化体）（14.1%<sup>1)</sup>）並びに M28（M11 のビフェニル酸化体、4.6%）であった（24 例）。

雄性イヌに本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体  $2\ \text{mg/kg}$  を単回経口投与したとき、血漿中放射能に占めるロミタピドの未変化体の割合は 30.3%（血漿中放射能の  $\text{AUC}_{0-24}$  に対するロミタピドの  $\text{AUC}_{0-24}$  の割合、以下同様）であった。血漿中には計 11 種類の代謝物が認められ、主な代謝物は M1（15.7%）、M2（6.73%）、M3（4.62%）、M5（アミノブチル N-脱アルキル化体、16.0%）、M13（M2 のビフェニル酸化体、6.44%）及び M18（M3 のグルクロン酸抱合体、3.80%）であった（3 例）。

##### 4.3.2.2 尿中及び糞中代謝物 (CTD 4.2.2.4-4~5)

雄性ラットに本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体  $10\ \text{mg/kg}$  を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までに尿中にロミタピドの未変化体は検出されず、計 15 種類の代謝物が認められたが、いずれの代謝物も投与量の 1%未満であった。糞中放射能に占めるロミタピドの未変化体の割合は 20.0%であった。糞中には計 10 種類の代謝物が認められ、主な代謝物は M8（4.56%）、M21（4.95%）及び M22（M3 のカルボキシプロピル酸化体、3.95%）であった（24 例）。

雄性イヌに本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体  $2\ \text{mg/kg}$  を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までに尿中にロミタピドの未変化体は検出されなかった。尿中には計 9 種類の代謝物が認められ、主な代謝物は M1（3.65%）及び M13（3.53%）であった（3 例）。糞中放射能に占めるロミタピドの未変化体の割合は 2.46%であった。糞中には計 10 種類の代謝物が認められ、主な代謝物は M3（4.30%）、M11 及び M24（1.23%）であった（3 例）。

<sup>1)</sup>M11 と M24 は分離定量できていないため、まとめて算出されている。

#### 4.3.2.3 胆汁中代謝物 (CTD 4.2.2.4-4)

胆管カニューレ処置雄性ラットに本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの胆汁中放射能に占めるロミタピドの未変化体の割合は 2.13%であった。胆汁中には計 9 種類の代謝物が認められ、主な代謝物は M18 (4.32%) 及び M22 (4.20%) であった (3 例)。

### 4.4 排泄

#### 4.4.1 胆汁中、尿中及び糞中排泄 (CTD 4.2.2.2-1、4.2.2.4-4~5)

胆管カニューレ処置雄性ラットに本薬の  $^3\text{H}$ -標識体 13.9 mg/kg を単回経口投与したとき (24 例)、投与 12 時間後までの胆汁中に 55.5% (投与放射能に対する割合、以下同様) が排泄され、投与 24 時間後までの胆汁中、尿中及び糞中に 64.9、3.0 及び 12.9%が排泄された (2 例)。本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの胆汁中、尿中及び糞中に 36.7、2.6 及び 49.9%が排泄された。

雄性ラットに本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 10 mg/kg を単回経口投与したとき (3 例)、投与 48 時間後までの尿中及び糞中に 3.2 及び 88.1%が排泄された。

雄性イヌに本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 2 mg/kg を単回経口投与したとき (3 例)、投与 24 時間後までの尿中及び糞中に 10.5 及び 20.5%が排泄された。

### 4.R 機構における審査の概略

#### 4.R.1 メラニン親和性について

機構は、有色ラットで本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体を投与したときの放射能の組織分布を検討した試験において、眼球中では放射能濃度が血漿中よりも顕著に高く、放射能の消失の遅延が認められていることから、眼及び皮膚等のメラニン含有組織への本薬又はその代謝物の滞留により、安全性上の問題が生じる懸念はないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬又はその代謝物のメラニン親和性の有無については不明だが、有色ラットにおいて有色皮膚と非有色皮膚の放射能分布に明らかな差異は認められていないと考える。また、本薬の非臨床試験及び臨床試験において、眼及び皮膚に関連した毒性及び有害事象は報告されていない。したがって、メラニン含有組織に本薬又はその代謝物が滞留することが、安全性上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。有色ラットに本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体を投与したときの放射能の組織分布を検討した試験において、投与初期では有色皮膚と非有色皮膚で放射能濃度に明らかな差異は認められていない一方、最終測定時点である投与 48 時間後の放射能濃度は非有色皮膚と比較して有色皮膚で高い傾向が認められており、有色皮膚からの放射能の消失が非有色皮膚と比較して遅延する傾向が認められている。また、眼球において放射能の消失の遅延が認められていることも考慮すると、本薬又はその代謝物がメラニンに対して親和性を有する可能性は否定できないが、非臨床試験及び臨床試験における眼及び皮膚に関連した毒性及び有害事象の発現状況を踏まえると、本薬又はその代謝物のメラニン含有組織への分布が臨床的に問題となる可能性は低いと判断する。

#### 4.R.2 乳汁移行について

機構は、本薬が乳汁中に移行する可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬は、ラットの周産期及び出生後生殖発生毒性試験において同腹児数の減少及び生存児数の減少、出生児体重の減少及び体重増加量の低下、並びに仔における低頻度の解剖学的異常を含む周産期及び出産後への影響が認められている。これらの影響は、本薬の子宮内曝露によるものなのか、乳汁を介した薬物曝露によるものなのかは明確ではないが、本薬は脂溶性が高いことから、乳汁中へ移行する可能性は否定できないと考える。そのため、添付文書において本剤投与中の授乳は避けるよう注意喚起することが適切と判断する。

機構は、本薬の乳汁移行の可能性については否定できないことから、授乳婦への投与については、本薬投与中は授乳を中止するよう注意喚起するとともに、本薬が乳汁中に移行する可能性があることを添付文書において情報提供することが適切と判断する。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の試験（抗原性試験、免疫毒性試験、毒性発現の機序に関する試験及びラットにおける毒性検討試験の成績）が提出された。

### 5.1 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験として、マウス及びラットを用いた経口投与毒性試験及びイヌを用いた静脈内投与毒性試験が実施された。概略の致死量は、マウス及びラットでそれぞれ 2400 mg/kg 及び 1200 mg/kg と申請者は判断した。イヌでは、投与後の症状として血圧低下及び一般状態の悪化が認められたが、死亡及び急性毒性の徴候は観察されず、概略の致死量は、5 mg/kg 超と申請者は判断した。

### 5.2 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、ラット及びイヌを用いた最長 1 年間の試験が経口投与により実施された。マウスを用いた試験は、がん原性試験の用量設定のために混餌投与及び経口投与で 3 カ月間実施された。すべての動物種に共通した変化として、肝臓及び小腸における脂質蓄積が認められ、病理組織学的には肝細胞及び小腸細胞の脂質性空胞化を伴っていた。ラット 1 カ月間試験の高用量群における死亡例には広範囲の出血が認められたが、これは本薬による脂溶性ビタミン吸収障害に起因するビタミン K 欠乏によるものと申請者は判断した。また、マウス及びラットでは肺胞組織球症が認められた。ラット 6 カ月間経口投与試験における無毒性量 (0.02 mg/kg) におけるロミタピドの曝露量 (AUC<sub>0-24</sub> は雄で 53.2 及び雌で 28.1 ng·h/mL) は、ヒトでの最高用量におけるロミタピドの曝露量 (LDL-C 高値の成人を対象とした単回及び反復投与試験 (AEGR-733-023 試験) において日本人に本薬 60 mg を 14 日間反復経口投与したときの AUC<sub>T</sub> (388 ng·h/mL) ) と比較してそれぞれ 1 倍未満であった。なお、イヌの 1 年間経口投与試験では最低用量から毒性が発現したことから、無毒性量は算出されなかった。

#### 5.2.1 マウス 3 カ月間混餌投与及び経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-1、4.2.3.2-2)

雌雄 CD-1 マウスに本薬 0 (無処置)、1.5、5、15 又は 45 mg/kg (1 日平均) を 3 カ月間混餌投与 (雌雄各 10 例/群)、又は雌雄 CD-1 マウスに本薬 0 (媒体: 75%PEG-400)、1.25、5、20 又は 80 mg/kg/日を 3 カ月間経口投与した (雌雄各 10 例/群) とき、混餌投与及び経口投与のすべての本薬群で用量依存的な肝細胞及び小腸細胞における脂質性空胞化が認められた。混餌投与では 5 mg/kg 群の雄及び 15 mg/kg 以

上の群で肺胞組織球症が認められたが、経口投与では当該所見は認められなかった。以上より、混餌投与及び経口投与のいずれにおいても、無毒性量は算出されなかった。

#### 5.2.2 ラット1カ月間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-3)

雌雄SDラットに本薬0 (媒体: 75%PEG-400)、0.5、5又は50 mg/kg/日を1カ月間経口投与したとき (雌雄各15例)、50 mg/kg群の雄の全例及び雌で15例中13例が死亡又は瀕死となり安楽殺された。死亡又は瀕死の動物には、広範囲の出血が認められたが、これは本薬投与の二次的作用であるビタミンK欠乏に起因すると申請者は判断した。5 mg/kg以上の群の雌で脾臓重量の増加及び子宮重量の減少が認められ、5 mg/kg群の雄及びすべての本薬群の雌で肝臓重量の増加が認められた。病理組織学的には肝細胞の脂質性空胞化が認められたが、雄では4週間の休薬後には認められず、雌では4週間の休薬後に投与期間中と比較して肝細胞の脂質性空胞化の発現頻度が低下していた。脂質性空胞化は、雌雄ともに5 mg/kg以上の群の小腸細胞でも認められた。以上より申請者は、無毒性量を0.5 mg/kg/日と判断した。

#### 5.2.3 ラット6カ月間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-5)

雌雄SDラットに本薬0 (媒体: 75%PEG-400)、0.02、0.2、2又は20 mg/kg/日を6カ月間経口投与し (雌雄各20例/群)、対照群を含む各群半数の動物にビタミンA、D、E及びKを補充した。20 mg/kg群ではビタミン補充下において死亡は認められなかったが、ビタミン非補充下においては雌雄ともに10例中9例が死亡又は瀕死となり安楽殺され、これらの動物では広範囲の出血を伴っていた。0.02~2 mg/kg群ではビタミン補充下と非補充下の個体で毒性所見に差異は認められず、0.2 mg/kg以上の群で、雌の肝臓重量の増加、雌雄における小腸細胞の脂質性空胞化、血清ALT、AST及びALPの上昇、肝臓の亜急性炎症及び単細胞壊死、肺胞組織球症が認められた。以上より、申請者は、無毒性量を0.02 mg/kg/日と判断した。

#### 5.2.4 イヌ1カ月間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-7)

雌雄ビーグルイヌに本薬0 (媒体: 75%PEG-400)、0.02、0.2、2又は20 mg/kg/日を1カ月間経口投与したとき (雌雄各3例/群)、2及び20 mg/kg群で血圧及び心拍数の減少、血清ALT及びASTの上昇、肝細胞の単細胞壊死及び雌で肝細胞の脂質沈着が認められたことから、申請者は、無毒性量を0.2 mg/kg/日と判断した。

#### 5.2.5 イヌ6カ月間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-8)

雌雄ビーグルイヌに本薬0 (媒体: 75%PEG-400)、0.01、0.1、1又は10 mg/kg/日を6カ月間経口投与し (雌雄各4例/群)、対照群を含む各群半数の動物にビタミンA、D、E及びKを補充した。死亡例は認められず、ビタミン補充下と非補充下の個体で毒性所見に差異は認められなかった。すべての本薬群において、小腸細胞の脂質性空胞化及び異型赤血球増加症の発生頻度が用量依存的に増加した。1 mg/kg以上の群では、血圧及び心拍数の低下、肝細胞のごく軽度の脂質沈着及び腸間膜リンパ節マクロファージにおけるごく軽度から軽度の脂質性空胞化が認められ、10 mg/kg群では血清TGの重度減少、血清ALT及びASTの軽度から中等度の上昇が認められた。以上より、申請者は、無毒性量を0.1 mg/kg/日と判断した。

### 5.2.6 イヌ 1 年間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-9)

雌雄ビーグルイヌに本薬 0 (媒体: 75%PEG-400)、0.05、0.5 又は 5 mg/kg/日を 1 年間経口投与した (雌雄各 4 例/群) とき、すべての本薬群において、眼漏及び下痢等の一般症状の悪化及び赤血球形態の変化が認められ、0.5 mg/kg 以上の群では、小腸細胞の脂質性空胞化が認められた。5 mg/kg 群では一時的な自発運動の抑制、体重及び体重増加量の減少、血清 TG の著明な低下、肝臓重量の増加、及び腸間膜リンパ節マクロファージの脂質性空胞化が認められた。すべての本薬群で一般状態の悪化が認められたことから、無毒性量は算出されなかった。

### 5.3 遺伝毒性試験 (CTD 4.2.3.3.1-1、4.2.3.3.1-2、4.2.3.3.2-1、参考資料: 4.2.3.3.1-3)

遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びラット小核試験が実施され、いずれも陰性であったことから、申請者は、本薬は遺伝毒性を有しないと判断した。

### 5.4 がん原性試験

#### 5.4.1 マウス 104 週間混餌投与がん原性試験 (CTD 4.2.3.4.1-1、参考資料: 4.2.3.7.3-4)

雌雄 CD-1 マウスに本薬 0 (無処置)、0.3、1.5、7.5、15 又は 45 mg/kg/日を 104 週間混餌投与した (雌雄各 60 例/群)。7.5 mg/kg 以上の群では、本薬の薬理作用である脂肪吸収阻害に起因すると考えられる体重の低値が認められた。腫瘍性病変として、雄では 1.5 mg/kg 以上及び雌では 7.5 mg/kg 以上の群で肝臓における腺腫、癌腫又はそれらの混合腫瘍の発生頻度が増加していた。腺腫、癌腫又はそれらの混合腫瘍は、雄で 0.3 mg/kg 以上及び雌で 15 mg/kg 以上の群の小腸でも認められた。肝臓及び小腸で腫瘍性病変が認められた用量 (肝臓: 雄で 1.5 及び雌で 7.5 mg/kg、小腸: 雄で 0.3 及び雌で 15 mg/kg) における AUC<sub>0-24</sub> (肝臓: 雄で 139 及び雌で 657 ng·h/mL、小腸: 雄で 28 及び雌で 1546 ng·h/mL) は、ヒトに本薬 60 mg を投与した際の AUC<sub>t</sub> と比較して、雄では 1 倍未満、雌では 2~4 倍であった。

また、対照群及び 45 mg/kg 群の雄 5 匹の肝臓を TEM 検査により評価した結果、肝腫瘍の発生を説明できるような肝臓の超微細構造の変化は認められなかった。

#### 5.4.2 ラット 104 週間経口投与がん原性試験 (CTD 4.2.3.4.1-2)

SD ラットの雄に本薬 0 (媒体: 75%PEG-400)、0.25、1.7 又は 7.5 mg/kg/日、雌に 0 (媒体: 75%PEG-400)、0.03、0.35 及び 2 mg/kg/日を 104 週間経口投与した (雌雄各 60 例/群)。腫瘍性病変として膵腺房細胞腺腫及び多発性膵臓腺腫が認められたが、いずれも良性で生存率には影響しなかった。癌腫は 7.5 mg/kg 群の雄 1 例の空腸で認められたが、単発的であった。非腫瘍性病変として雄の 1.7 mg/kg 以上及び雌の 2 mg/kg 群で膵腺房細胞過形成、7.5 mg/kg 群では副腎髄質過形成が認められた。これらの所見が認められた用量 (雄で 7.5 mg/kg 及び雌で 2 mg/kg) における AUC<sub>0-24</sub> (雄で 435 及び雌で 565 ng·h/mL) はヒトに本薬 60 mg を投与した際の AUC<sub>t</sub> と比較して雄では 1.1 倍、雌では 1.5 倍であった。

### 5.5 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験として、ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット、ウサギ及びフェレットを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前・出生後の発生並びに母体の機能に関する試験及び幼若ラットを用いた試験が実施された。受胎能及び初期胚発生については、本薬による影響は認められなかった。胚・胎児発生に関する試験では、ラット及びフェレットで胎

児に奇形が認められ、ラットで胎児奇形が認められた用量 (0.4 mg/kg) における  $AUC_{0-24}$  (140 ng·h/mL) は、ヒトに本薬 60 mg を経口投与したときの  $AUC_t$  と比較して 1 倍未満であった。ラットを用いた出生前・出生後の発生並びに母体の機能に関する試験及び新生児を用いた試験では、胚・胎児発生に関する試験で認められた変化の他に眼の異常 (無眼球症、小眼球症) が認められたが、出生児の性成熟、学習、記憶、協調性、水泳能及び生殖機能には影響は認められなかった。幼若ラットを用いた試験では、性成熟遅延及び握力低下が認められた。

#### 5.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.1-1)

SD ラットの雄に本薬 0 (媒体: 75%PEG-400)、0.2、1 又は 5 mg/kg/日、雌に 0 (媒体: 75%PEG-400)、0.04、0.2 又は 1 mg/kg/日を交配前から妊娠 7 日まで経口投与した (25 例/群) とき、雄では 5 mg/kg 群で摂餌量が低下したが、精巣、精巣上体、前立腺/精囊の重量及び精子パラメータ (運動性、精子数) には影響は認められなかった。雌では、いずれの用量においても影響は認められなかった。

#### 5.5.2 胚・胎児発生に関する試験

##### 5.5.2.1 ラット経口投与胚・胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.2-1、参考資料: 4.2.3.7.3-2)

妊娠 SD ラットに本薬 0 (媒体: 75%PEG-400)、0.04、0.4 又は 4 mg/kg/日を妊娠 6 日から 15 日まで経口投与した (22 例/群)。母体毒性として、4 mg/kg 群で体重増加量と摂餌量の減少及び脾臓重量の増加が認められた。胎児では、0.4 mg/kg 以上の群で胎児体重低下、腹壁破裂、臍ヘルニア、尾の長さ又は形状の変化、心臓の大きさ又は形状の変化、四肢回転異常、短肢、鎖肛、並びに頭蓋骨、椎骨及び骨盤骨の骨化遅延が認められた。4 mg/kg 群では吸収胚数及び死亡胎児数の増加が認められ、外脳症、水頭症、脳ヘルニア、大脳半球奇形、側脳室又は第三脳室の軽度拡張、胸骨及び中手骨の骨化遅延、並びに皮膚の発生における変異 (もろい皮膚) を伴っていた。以上より、申請者は、母動物の無毒性量は 0.4 mg/kg/日、胚・胎児発生に関する無毒性量は 0.04 mg/kg/日と判断した。

また、同様の条件で妊娠ラットに脂溶性ビタミン (ビタミン A、E、D 及び K) 補充下及び非補充下で本薬 5 mg/kg/日を反復経口投与した検討においては、脂溶性ビタミンを補充しても、本薬が胚・胎児に及ぼす影響に変化は認められなかった。

##### 5.5.2.2 ウサギ経口投与胚・胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.2-4)

妊娠 NZW ウサギに本薬 0 (媒体: 75%PEG-400)、0.1、1 又は 10 mg/kg/日を妊娠 6 から 18 日まで経口投与したとき (20 例/群)、母体毒性として、1 mg/kg 以上の群で体重増加量及び摂餌量の減少が認められたが、いずれの用量においても胎児に変化は認められなかった。

##### 5.5.2.3 妊娠フェレット 17 日間経口投与用量設定試験 (CTD 4.2.3.5.2-6、参考資料)

妊娠フェレットに本薬 0 (媒体: 75%PEG-400)、1.6、4、10 又は 25 mg/kg/日を妊娠 12 から 28 日まで経口投与した (6 例/群)。母体毒性として、1.6 及び 4 mg/kg 群で体重増加量の減少、10 mg/kg 以上の群で体重及び摂餌量の低下が認められた。10 mg/kg 以上の群では生存胎児数及び胎児体重の減少、吸収胚の増加が認められた。すべての本薬群で、媒体群と比較して四肢 (回転異常、指の欠損又は癒合、肉球の欠損又は短縮)、頭部 (赤色眼及び開眼またはそのいずれか、耳介低位、口蓋裂、顔面裂)、尾 (曲尾又は短尾) の奇形が認められ、一部の個体では腹部 (臍ヘルニア) の奇形を伴うものも認められた。

### 5.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

#### 5.5.3.1 ラット強制経口投与周産期及び出生後生殖発生毒性試験 (CTD 4.2.3.5.3-1)

妊娠 SD ラットに本薬 0 (媒体: 75%PEG-400)、0.1、0.3 又は 1 mg/kg/日を妊娠 7 日から分娩 20 日後まで経口投与した (25 例/群)。母体毒性は、いずれの本薬群でも認められなかったが、1 mg/kg 群では妊娠期間の延長、並びに分娩時生存児数、生存率、哺育率及び分娩 1 日後から 21 日後までの生存児数の減少が認められた。また、同群の出生児体重は全期間において低下していた。0.3 mg/kg 以上の群でラット胚・胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.2-1) で認められた変化に加え、眼の異常 (無眼球症、小眼球症) が認められた。いずれの本薬群においても出生児の性成熟、学習、短期及び長期の記憶、協調性、水泳能及び生殖機能への影響は認められなかった。以上より、母体機能に関する無毒性量は 0.3 mg/kg/日、出生児に関する無毒性量は 0.1 mg/kg/日と申請者は判断した。

### 5.5.4 新生児を用いた試験

#### 5.5.4.1 幼若ラット 90 日間強制経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.5.4-2)

幼若 SD ラットを必須脂肪酸及び脂溶性ビタミン (ビタミン A、D 及び E) (以下、「脂肪酸等」) 補充下又は非補充下で、雄に本薬 0 (媒体: 75%PEG-400)、3、6 又は 12 mg/kg/日を、雌に本薬 0 (媒体: 75%PEG-400)、0.5、1.5 又は 3.5 mg/kg/日を生後 21 日から 3 カ月間経口投与した (雌雄各 12 例/群)。体重減少が、脂肪酸等補充下では雄で 3 mg/kg 以上の群及び雌で 3.5 mg/kg 群に認められ、脂肪酸等非補充下では雄で 6 mg/kg 以上の群及び雌で 1.5 mg/kg 以上の群で認められた。脂肪酸等の補充の有無にかかわらず、すべての本薬群で包皮分離の遅延が認められ、1.5 mg/kg 以上の群で腔開口の遅延が認められた。また、脂肪酸等非補充下では雄の 6 mg/kg 以上の群で前肢握力低下、12 mg/kg 群で着地開脚幅の増加が認められた。脂肪酸等補充下では 12 mg/kg 群の雄の後肢握力が低下していた。臨床病理学的検査では、脂肪酸等の補充の有無にかかわらず、すべての本薬群の雌雄で ALT 及び ALP の上昇、雌で AST の上昇が認められ、AST 及び ALT の上昇の程度は、非補充下で補充下より大きかった。病理組織学的検査では、脂肪酸等の補充の有無にかかわらず、雌雄すべての本薬群の肝臓において、肝細胞の脂質性空胞化、単核細胞浸潤の派生頻度の増加が認められたが、これらの所見の重症度は脂肪酸等の補充の有無による明らかな違いは認められなかった。成熟ラットを用いた試験 (CTD 4.2.3.2-5) と同様に、本試験においても脂肪酸等の補充にかかわらずすべての本薬群で肺胞組織球症が認められた。なお、神経行動パラメータ (自発運動量、学習・記憶及び聴覚驚愕反応) 及び長骨の成長に及ぼす影響は認められなかった。以上より、本試験では無毒性量は算出されなかった。本薬投与による毒性は脂肪酸等の非補充下で補充下より概して大きかった。

### 5.6 その他の試験

#### 5.6.1 モルモット抗原性試験 (CTD 4.2.3.7.1-1、参考資料)

雄 Hartley モルモットに本薬 1 mg/回を週 5 回 3 週間経口投与、若しくは本薬 0.5 mg 又はオボアルブミン 0.5 mg を 7 日間間隔で 3 回皮下投与したとき (5 例/群)、本薬の経口投与及び皮下投与のいずれにおいても能動的全身性アナフィラキシー反応及び受動的皮膚アナフィラキシー反応は誘発されなかったことから、申請者は、本薬に抗原性はないと判断した。

### 5.6.2 ラットの肺胞マクロファージ機能における本剤の評価 (CTD 4.2.3.7.2-1)

ラット 6 カ月間反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-5) において肺胞組織球症が認められたことから、本薬の肺胞マクロファージ機能に及ぼす影響が評価された。雌 SD ラットに本薬 0 (媒体:75%PEG-400)、0.01、0.04、0.15 及び 4 mg/kg/日 を 3 カ月間経口投与したとき (10 例/群)、投与終了後に BAL により採取した細胞の食作用及び呼吸破裂活性について、いずれも本薬による影響は認められなかったことから、申請者は、本薬はラットの肺胞マクロファージの機能に影響を及ぼさないと判断した。

### 5.6.3 毒性発現の機序に関する試験

#### 5.6.3.1 ラット 1 カ月間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.7.3-1)

ラット反復投与毒性試験における出血及びその後の死亡に及ぼすビタミン K の影響を評価するために、雌雄 SD ラットにビタミン K 補充下及び非補充下において、本薬 0 (媒体:75%PEG-400) 又は 50 mg/kg/日 を 1 カ月間経口投与した (雌雄各 10 例/群)。ビタミン K 非補充下の本薬群では、雄の 8/10 例及び雌の 10/10 例が本薬の投与 6 から 34 日で死亡又は瀕死状態により安楽殺された。これらの各個体では、肉眼的病理検査において広範囲の出血が認められ、ヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球数の軽度減少、血小板の軽度増加、PT 及び APTT の重度延長、出血時間及び血漿フィブリノーゲンの軽度増加等が認められた。ビタミン K 補充下の本薬群では、本薬投与による死亡は認められず、肉眼的病理検査においても出血は認められなかった。以上より申請者は、本薬の高用量投与で認められた出血及びその後の死亡発生の原因は、本薬の MTP 阻害により脂溶性ビタミンの吸収阻害が二次的に起こり、その結果ビタミン K が欠乏したためと判断した。

#### 5.6.3.2 実験動物における肺の MTP 発現 (CTD 4.2.3.7.3-3、参考資料)

ラット及びマウスで認められた肺胞組織球症と本薬の MTP 阻害作用との関連性を評価するために、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肺及び肝臓の組織サンプルを用いて MTP 発現量が RT-PCR 及び *in situ* ハイブリダイゼーションにより測定された。肝臓では、全動物種において MTP mRNA が検出された。肺では、ヒト及びサルの MTP mRNA は検出されなかったが、マウス、ラット、イヌ及びヒト全リボ核酸では MTP mRNA が検出された。ヒト肺組織サンプルの MTP mRNA 発現量は、ラット肺組織サンプルの約 1/8~1/10、イヌ肺組織サンプルの約 1/2~1/4 であった。ヒト及びラットの肺 Poly A+mRNA を用いたリボヌクレアーゼプロテクションアッセイでも MTP mRNA が検出された。肺の *in situ* ハイブリダイゼーションでは、ラットでは MTP mRNA が検出されたが、マウス、イヌ、サル及びヒトでは検出されない又は検出限界未満であった。以上より、申請者は、ラットの肺における MTP 発現量は他の動物種に比べて高いものと判断した。

#### 5.6.4 本薬の肺胞組織球症の可逆性を検討するラット 3 カ月間経口投与毒性検討試験 (CTD 4.2.3.7.7-1)

ラットにおける肺胞組織球症の可逆性を評価するために、雌 SD ラットに本薬 0 (媒体:75%PEG-400)、0.01、0.04、0.15 又は 4 mg/kg/日 を 3 カ月間経口投与し (25~65 例/群)、媒体群及び 4 mg/kg 群においては 2、4、6 又は 8 カ月間の休薬による影響も検討した。病理組織学的検査において、すべての本薬群で肺胞組織球症が認められたが、4 カ月間の休薬により回復が認められた。肺の TEM 検査ではいずれの群でもリン脂質症は認められず、肺胞マクロファージに中性脂肪の蓄積と考えられる細胞質の脂質性空胞化が認められた。この細胞質の脂質性空胞化は対照群にも認められ、重症度は高くなかったこと、ま

た本薬はマクロファージ機能に影響を及ぼさなかったこと（CTD 4.2.3.7.2-1）から、申請者は、当該所見は毒性変化ではないと判断した。

## 5.R 機構における審査の概略

### 5.R.1 発がんリスクについて

本薬投与により、マウスの肝臓及び小腸に腺腫、癌腫又はそれらの混合腫瘍が認められたことから、機構は、反復投与毒性試験で肝臓及び小腸に認められた脂質性空胞化との関連性も考慮した上で、これらの腫瘍の発現機序及び本薬によるヒトでの発がんリスクについて説明するよう求めた。

申請者は、腫瘍と脂質性空胞化の関連性について、以下のように説明した。げっ歯類及びイヌに本薬を反復投与したとき、いずれの動物種においても病理組織学的に肝細胞及び小腸細胞の脂質性空胞化が認められ、肝臓及び小腸における脂質蓄積が認められた。しかしながら、ラットがん原性試験では肝細胞の脂質性空胞化が高頻度に認められたにもかかわらず肝臓で腫瘍は認められなかった。また、マウスがん原性試験において小腸で認められた脂質性空胞化は本薬の投与を中止した個体で回復性が認められ、計画剖検時まで投与が継続された個体（脂質性空胞化が回復する期間がなかった個体）において、小腸の腫瘍が認められた部位には、脂質性空胞化は認められないか、認められたとしてもごく軽度から中等度であったことから、マウスにおける腫瘍の発生に脂質性空胞化は関連しないと考える。

腫瘍の発生機序について、本薬の *in vitro* 遺伝毒性試験において、突然変異原性及び染色体損傷性は陰性であったことから、マウスにおいて認められた腫瘍は、直接的な DNA 損傷ではなくエピジェネティックな作用により引き起こされた可能性が考えられるが、腫瘍の発生機序を明らかにすることはできなかった。

国内外臨床試験においては、悪性腫瘍は認められていない。また、海外の製造販売後において、悪性腫瘍の報告は 17 例 21 件報告されているが、小腸及び肝臓における悪性腫瘍は認められていない。海外製造販売後（2013 年 1 月 28 日～2016 年 1 月 31 日、推定累積曝露量 934.6 人年）における悪性腫瘍の報告率は 1.82/100 人年であり、米国における浸潤性悪性腫瘍の発生率である 436.47/100000 人年 ([http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2013/browse\\_csr.php?sectionSEL=2&pageSEL=sect\\_02\\_table.05.html](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/browse_csr.php?sectionSEL=2&pageSEL=sect_02_table.05.html) (2016 年 6 月)) と比較して高かったが、本剤の患者への投与経験は少なく、結果の解釈には限りがある。

以上の点を考慮すると、本剤投与による悪性腫瘍の発現リスクがあるとまでは判断できないものと判断する。

機構は、以下のように考える。ラット及びマウスがん原性試験において認められた腫瘍の発現機序は不明であること、ヒトでの最高用量（本薬 60 mg）における曝露量比が 1 倍未満の用量においても腫瘍が認められており、十分な安全域が確保されているとはいえないことも考慮すると、ヒトにおいて本薬の発がんリスクを否定できる根拠は乏しいといわざるを得ない。しかしながら、海外における製造販売後の安全性情報、HoFH 患者に本剤を投与することの有用性を考慮すると、添付文書においてがん原性試験の結果について適切に情報提供を行った上で、本剤による治療が必要な患者に対して投与することは可能と判断する。

### 5.R.2 胚・胎児発生に及ぼす影響について

機構は、本薬の胚・胎児発生に及ぼす影響について、以下のように考える。ラット及びフェレットの胚・胎児発生毒性試験では胎児奇形が認められており、ラットで催奇形性が認められた用量ではヒトで

の最高用量との曝露量比が1倍未満であった。これまでに本薬によるヒトでの催奇形性の報告はないが、ヒトでの最高用量とラットで胎児奇形が認められた用量の曝露量比が1倍未満であり、十分な安全域が確保されているとはいえないこと及び本薬の投与対象には妊娠可能な女性が含まれることを考慮すると、本薬の投与に際しては十分な注意喚起が必要である。

### 5.R.3 肺胞組織球症について

申請者は、マウス及びラットを用いた反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-1、4.2.3.2-5）において認められた肺胞組織球症について、以下のように説明した。本薬を投与したラットの肺組織の TEM 検査の結果（CTD 4.2.3.7.7-1）、中性脂肪の外観を有していたことから、肺胞組織球症は中性脂肪の過剰な蓄積を反映したものと考えられる。また、本薬はマクロファージ機能に影響を及ぼさなかったこと（CTD 4.2.3.7.2-1）から、肺胞組織球症によって肺胞マクロファージの免疫機能を損なうものではないと判断した。イヌを用いた反復投与毒性試験では、ラットで肺胞組織球症が認められた用量でのロミタピド、代謝物 M1、M2 及び M3 の全身曝露量より高い曝露量であったにもかかわらず肺胞組織球症は認められなかった（CTD 4.2.3.2-8～9）。マウスにおいては、混餌投与試験では肺胞組織球症が認められたが、ロミタピド、M1、M2 及び M3 の全身曝露量がより高かった経口投与試験では肺胞組織球症は認められなかった（CTD 4.2.3.2-1～2）。また、ラットでは、肺の MTP 発現量は他の動物種に比べて高かった（CTD 4.2.3.7.3-3）。以上より、申請者は、肺胞組織球症は肺の MTP 発現量に関連し、ヒトを含め他の動物種に比べて高い MTP 発現量を示したラットが最も高い感受性を示したものであり、げっ歯類特異的な変化であると判断した。なお、ヒトにおいては本薬の投与により臨床的に重要な肺に対する有害な影響は認められていない。

機構は、ラットで肺胞組織球症が認められた用量（0.2 mg/kg）におけるロミタピドの曝露量は、ヒトでの最高用量（本薬 60 mg）での曝露量に対する比が1倍未満であり、十分な安全域が確保されているとはいえないこと、また本薬は肺への移行性が高い（「4.2.2 組織分布」の項参照）ことを考慮すると、ヒトへの外挿性を否定することはできない。しかしながら、本薬は肺胞マクロファージの機能には影響を及ぼさなかったこと及び肺胞組織球症は肺における MTP 発現量に関連したげっ歯類特異的な変化であると推察できることから、ヒトで肺胞組織球症が発現する可能性は低いと考えられ、さらに、現時点におけるヒトでの使用経験の中で肺機能への特段の懸念は認められていないことから、临床上大きな問題となる可能性は低いと判断する。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

日本人 HoFH 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（AEGR-733-030 試験）で用いられた 5 mg、10 mg 及び 20 mg 製剤は市販予定製剤と同一処方の製剤である。また、市販予定製剤である 5、10 及び 20 mg 製剤については、含量違い BE ガイドラインに則り、溶出試験により、5 mg 製剤と 10 mg 製剤、10 mg 製剤と 20 mg 製剤はそれぞれ生物学的に同等であることが示されている。

ロミタピドの血漿中濃度は LC-MS 又は LC-MS-MS により測定され、定量下限は 0.25 ng/mL であった。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。

### 6.1.1 食事の影響 (■145-005 試験、CTD 5.3.1.1-1、参考資料)

外国人健康成人 25 例を対象に、本薬 50 mg を単回経口投与したときのロミタピドの薬物動態に及ぼす低脂肪食 (脂質 9 g を含む) 及び高脂肪食 (脂質 37 g を含む) の影響を検討する目的で、6 群 3 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間 : 7 日間以上)。

空腹時投与に対する低脂肪食後投与のロミタピドの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、1.70 [1.39, 2.07] 及び 1.28 [1.08, 1.51] であった。空腹時投与に対する高脂肪食後投与のロミタピドの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、1.77 [1.46, 2.16] 及び 1.58 [1.33, 1.87] であった。

### 6.1.2 絶対的 BA 試験 (■145-003 試験、CTD 5.3.3.1-3、参考資料)

LDL-C 高値の外国人成人 24 例に、本薬 7.5、15、30 及び 60 mg を単回静脈内投与し、本薬 30 mg を単回静脈内投与した被験者には、1 週間以上休薬した後に本薬 50 mg を単回経口投与し、ロミタピドの血漿中濃度を測定した。本薬 7.5、15、30 及び 60 mg を単回静脈内投与したときのロミタピドの  $C_{max}$  はそれぞれ  $36.8 \pm 11.2$ 、 $71.4 \pm 21.7$ 、 $177.3 \pm 65.1$  及び  $350.7 \pm 100.9$  ng/mL、 $AUC_{0-inf}$  はそれぞれ  $192.9 \pm 20.2$ 、 $422.6 \pm 51.4$ 、 $837.9 \pm 72.4$  及び  $1776.5 \pm 200.9$  ng·h/mL であった。また、本薬 50 mg を単回経口投与したときのロミタピドの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  はそれぞれ  $2.2 \pm 0.8$  ng/mL 及び  $96.7 \pm 35.6$  ng·h/mL であった。ロミタピドの絶対的 BA (30 mg 静脈内投与及び 50 mg 経口投与時の用量補正した  $AUC_{0-inf}$  の幾何平均値の比に基づき算出) は 0.07 であった。

本薬 7.5、15、30 及び 60 mg を単回静脈内投与したときのロミタピドの全身クリアランスはそれぞれ  $39.3 \pm 4.6$ 、 $35.9 \pm 3.9$ 、 $36.0 \pm 3.4$  及び  $34.2 \pm 4.1$  L/h、 $V_{ss}$  はそれぞれ  $1075.3 \pm 120.8$ 、 $1126.2 \pm 131.0$ 、 $1292.0 \pm 744.5$  及び  $985.1 \pm 210.6$  L であった。

## 6.2 臨床薬理試験成績の概要

### 6.2.1 ヒト生体試料を用いた *In vitro* 試験

#### 6.2.1.1 Caco-2 細胞での透過性 (CTD 5.3.2.3-7、参考資料)

Caco-2 細胞にロミタピド  $8.6 \mu\text{mol/L}$  を添加したとき、A→B への  $P_{app}$  は  $14.9 \times 10^{-6}$  cm/s (6 回繰り返し測定したときの平均値、以下同様)、B→A への  $P_{app}$  は  $1.50 \times 10^{-6}$  cm/s であった。

#### 6.2.1.2 タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-1)

ヒトの血漿に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体  $250 \sim 5000$  ng/mL (最終濃度) を添加したとき、検討した濃度範囲では、ロミタピドの濃度とタンパク結合率に一定の関係は認められず、タンパク結合率の平均値は 99.7~99.8% であった。

### 6.2.1.3 *In vitro* 代謝

#### 6.2.1.3.1 本薬の代謝 (CTD 4.2.2.4-1、参考資料 : 5.3.2.2-1)

ヒト肝細胞にロミタピドの  $^{14}\text{C}$ -標識体 1 及び  $10 \mu\text{mol/L}$  (最終濃度) を添加し、 $37^\circ\text{C}$  でインキュベートしたとき、主に検出されたものは、ロミタピドの未変化体、M11、M3、M1、M2、M5、M10 及び M9 (ペリジニル N-酸化体) であり、総放射能に対する割合は、それぞれ 28.0~48.2、13.0~19.7、9.0~18.7、13.8~17.8、5.5~15.5、4.0~10.5、5.4~8.4 及び 2.9~6.0% であった。

ヒト肝ミクロソームにロミタピド 1 及び  $10 \mu\text{mol/L}$  (最終濃度) を添加し、 $37^\circ\text{C}$  でインキュベートしたとき、主に検出されたものは、ロミタピドの未変化体、M8、M1、M3、M5 及び M9 であり、総放射能に

対する割合は、それぞれ 38.7～63.1、18.9～28.4、10.6～17.8、3.2～6.8、1.4～4.5 及び 2.0～2.9%であった。

#### 6.2.1.3.2 本薬の代謝に関与する CYP の検討 (CTD 5.3.2.2-2、参考資料)

ヒト肝ミクロソームにロミタピド 0.01～50 µmol/L (最終濃度) を添加し、各 CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) の阻害剤存在下、37°C でインキュベートし、本薬の主な代謝物 (M1、M3、M5、M8 及び M9) の生成に関わる CYP 分子種を検討した。ケトコナゾール (CYP3A 阻害剤、5 µmol/L) は、M1、M3、M5、M8 及び M9 の生成をほぼ完全に阻害した (阻害率: 97.6～100.0%)。また、ジエチルジチオカルバミン酸 (CYP2E1 阻害剤、100 µmol/L) は、M1、M3、M5、M8 及び M9 の生成を阻害した (阻害率: 30.4～72.1%)。一方、フラフィリン (CYP1A2 阻害剤、20 µmol/L)、チオテパ (CYP2B6 阻害剤、100 µmol/L)、クエルセチン (CYP2C8 阻害剤、20 µmol/L)、スルファフェナゾール (CYP2C9 阻害剤、100 µmol/L) 及びチクロピジン (CYP2C19 阻害剤、10 µmol/L) はロミタピドの代謝に対してほとんど影響を及ぼさなかった。

ヒトの各 CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) 発現ミクロソームにロミタピド 0.01～50 µmol/L (最終濃度) を添加し、37°C でインキュベートしたとき、M1、M3、M5 及び M8 のほとんどが CYP3A4 発現ミクロソームで生成され、M9 は CYP2E1 発現ミクロソームのみで生成した。

以上の検討より、申請者は、本薬の代謝に関与する主な CYP 分子種は CYP3A4 であり、CYP2E1 は M9 の生成に関与すると判断した。

#### 6.2.1.3.3 酵素阻害 (CTD 5.3.2.2-3、5.3.2.2-4、5.3.2.3-4、参考資料)

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C9、2D6、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) の基質を用いて、各 CYP 分子種の代謝に対するロミタピド 0.1～100 µmol/L (最終濃度) の阻害作用を検討した。ロミタピドは、ブプロピオン 2'-水酸化 (CYP2B6) 活性、ジクロフェナク 4'-水酸化 (CYP2C9) 活性、(S)-メフェニトイン 4'-水酸化 (CYP2C19) 活性、ブフラロール 1'-水酸化 (CYP2D6) 活性、ミダゾラム 1'-水酸化 (CYP3A4) 活性及びテストステロン 6-水酸化 (CYP3A4) 活性に対する阻害作用を示し、IC<sub>50</sub> はそれぞれ 35、68、62、6、11 及び 8 µmol/L であった。また、ロミタピドは CYP2B6、2C9 及び CYP3A4 に対して時間依存的阻害作用を示した。CYP1A2 及び 2E1 の基質の代謝に対してロミタピドは阻害作用を示さなかった。

ヒト肝ミクロソーム及びワルファリン (2 µmol/L) を用いてワルファリンの代謝に対するロミタピド 0.1～100 µmol/L (最終濃度) の阻害作用を検討した。ロミタピドはワルファリンの 1-水酸化活性及び 2-水酸化活性に対して阻害作用を示し、IC<sub>50</sub> はそれぞれ 97 及び 32 µmol/L であった。

ヒト肝ミクロソーム及び CYP2C8 の基質を用いて、CYP2C8 の基質の代謝に対するロミタピド 0.3～100 µmol/L (最終濃度) の阻害作用を検討した。ロミタピドはパクリタキセル 6-水酸化 (CYP2C8) 活性に対する阻害作用を示し、IC<sub>50</sub> は 38.1 µmol/L であった。

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) の基質を用いて、各 CYP 分子種の基質の代謝に対する M1 及び M3 0.01～30 µmol/L (最終濃度) の阻害作用を検討した。M1 については、ブフラロール 1'-水酸化 (CYP2D6) 活性に対する阻害作用を示し、IC<sub>50</sub> は 15.4 µmol/L であった。M1 は S-メフェニトイン 4'-水酸化 (CYP2C19) 活性に対しても阻害作用を示したが、IC<sub>50</sub> は 30 µmol/L 超であった。また、フェナセチン O-脱アルキル化 (CYP1A2) 活性に対して

は時間依存的阻害作用を示した。その他の CYP 分子種に対して M1 は阻害作用を示さなかった。M3 はパクリタキセル 6-水酸化 (CYP2C8) 活性に対する時間依存的阻害作用を示した。その他の CYP 分子種に対して M3 は阻害作用を示さなかった。

#### 6.2.1.3.4 酵素誘導 (CTD 5.3.2.3-3、参考資料)

ヒト肝細胞にロミタピド 0.2~20 ng/mL (最終濃度、以下同様)、M1 0.5~50 ng/mL 又は M3 6.0~600 ng/mL を添加し、37°C で 5 日間インキュベートしたとき、検討された最高濃度においても、ロミタピド、M1 及び M3 はフェナセチン *O*-脱アルキル化 (CYP1A2) 活性、テストステロン 6-水酸化 (CYP3A4) 活性及びプロピオン 2'-水酸化 (CYP2B6) 活性に対して誘導作用を示さなかった。

#### 6.2.1.4 トランスポーターに関する検討 (CTD 5.3.2.2-5、5.3.2.3-5、5.3.2.3-6、参考資料)

Caco-2 細胞に P-gp の基質であるジゴキシシン 10 µmol/L を添加し、本薬 0.24~7.60 µmol/L (最終濃度) を添加したとき、P-gp を介したジゴキシシンの輸送に対して本薬は阻害作用を示し、IC<sub>50</sub> は 0.62 µmol/L であった。

CPT-P1 細胞 (P-gp をノックダウンした Caco-2 細胞) にクラドリビン (BCRP の基質) 10 µmol/L 及び本薬 7.60 µmol/L (最終濃度) を添加したとき、BCRP を介したクラドリビンの輸送に対して本薬はほとんど阻害作用を示さなかった。

OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1 及び OAT3 を発現させた HEK293 細胞に本薬 50.6 nmol/L (最終濃度) 及び各トランスポーターの基質 (OATP1B1 及び OATP1B3 : アトルバスタチン 0.5 µmol/L、OCT1 及び OCT2 : MPP<sup>+</sup> 5 µmol/L、OAT1 : パラアミノ馬尿酸 40 µmol/L、OAT3 : フロセミド 5 µmol/L) を添加したとき、検討されたいずれのトランスポーターに対しても本薬は阻害作用を示さなかった。

OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 を発現させた HEK293 細胞に本薬 50.6~5064 nmol/L (最終濃度) を添加したとき、いずれのトランスポーター発現細胞においても、本薬の取込み量は陰性対照と同程度であった。

Caco-2 細胞に本薬 1、3.5 及び 8 µmol/L を添加したとき、本薬の排出比 (B→A への P<sub>app</sub>/A→B への P<sub>app</sub>) はそれぞれ 1.4、0.4 及び 0.7 であった。

## 6.2.2 LDL-C 又は TC 高値の成人、及び健康成人における検討

### 6.2.2.1 日本人及び白人成人における単回及び反復経口投与試験 (AEGR-733-023 試験、CTD 5.3.3.1-1)

LDL-C 高値の日本人及び白人成人各 28 例に、本薬 10、20、40 及び 60 mg を単回経口投与し、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のロミタピドの薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。

表 8：本薬を単回及び反復経口投与したときのロミタピドの薬物動態パラメータ

	1回投与量 (mg)		例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
日本人	10	単回	10	0.570±0.285	4.0	37.3±16.7 <sup>b</sup>	—	79.5±5.6 <sup>b</sup>
		反復		2.46±0.88	4.0	—	38.1±14.1	62.6±10.1
	20	単回	6	1.70±0.49	9.0	68.6±17.4	—	50.5±2.6
		反復		5.96±2.79	4.0	—	91.3±29.5	56.1±9.9
	40	単回	6	3.93±0.75	4.0	168±59	—	58.8±13.3
		反復		19.7±6.2	4.0	—	263±64	49.7±11.3
	60	単回	6	8.29±3.44	6.0	251±89	—	44.9±5.7
		反復		29.6±11.1	4.0	—	388±86	48.9±9.9
白人	10	単回	10	0.436±0.166	5.0	35.9±15.3	—	82.8±5.9
		反復		3.31±2.91	4.0	—	44.5±29.0	57.6±8.9
	20	単回	6	1.01±0.17	6.0	64.7±14.7	—	64.3±20.6
		反復		4.35±1.07	4.0	—	74.4±18.8	53.3±8.5
	40	単回	6	3.00±1.52	5.0	133±58	—	56.2±7.1
		反復		13.8±5.1	4.0	—	204±79	44.8±6.4
	60	単回	6	5.75±1.78	5.0	260±74	—	51.5±10.9
		反復		24.6±9.0	4.0	—	403±130	46.5±6.3

—：算出せず、a：中央値、b：7例

#### 6.2.2.2 外国人成人を対象とした単回経口投与試験 (■145-001 試験、CTD 5.3.3.1-2、参考資料)

TC 高値の外国人成人 37 例を対象に、本薬 1、5、25、50、100 及び 200 mg を単回経口投与したときの血漿中のロミタピドの薬物動態パラメータは表 9 のとおりであった。

表 9：本薬を単回経口投与したときのロミタピドの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
1	6	BLQ	—	—	—
5	6	BLQ	—	—	—
25	6	1.0±0.6	4.0	46.9±21.0	43.3±25
50	6	2.3±1.5	7.5	102.5±60.4	34.4±11.1
100	7	5.3±1.5	14	277.2±99.9	28.0±9.9
200	6	17.3±7.7	8	719.9±388.4	23.9±8.3

—：算出せず、a：中央値

#### 6.2.2.3 外国人成人を対象とした反復経口投与試験 (■145-002 試験、CTD 5.3.3.1-4、参考資料)

TC 高値の外国人成人 24 例を対象に、本薬 10、25、50 及び 100 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの血漿中のロミタピドの薬物動態パラメータは表 10 のとおりであった。

表 10：本薬を反復経口投与したときのロミタピドの薬物動態パラメータ

1回投与量 (mg)	測定時点 (Day)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC <sub>t</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
10	1	6	0.7±0.8 <sup>b</sup>	2.5 <sup>b</sup>	—	—
	14		1.3±0.6	2.5	21.8±9.7	60.9±74.1
25	1	6	1.3±0.8	4.5	19.2±11.1	16.1±4.6
	14		2.5±0.8	6.0	42.0±14.5	16.3±3.9
50	1	6	3.3±3.5	5.0	33.6±19.9	51.1±68.7
	14		8.5±7.8	3.25	132.6±122.5	42.0±38.2
100	1	6	6.6±2.7	6.0	91.9±31.8	21.4±11.4
	14		—	—	—	—

—：算出せず、a：中央値、b：3例

#### 6.2.2.4 ■145-001、■145-002 及び ■145-003 試験のデータを用いた PPK 解析 (AEGR-733PC0028、CTD 5.3.3.5-1、参考資料)

■145-001、■145-002 及び ■145-003 試験における TC 高値の被験者 18 例から得られた 1296 時点のロミタピドの血漿中濃度データを用いて、PPK 解析が実施された。ロミタピドの薬物動態は 3-コンパートメントモデルで記述された。

ロミタピドの薬物動態パラメータ (CL、V<sub>2</sub>、k<sub>12</sub>、k<sub>21</sub>、k<sub>13</sub>、k<sub>31</sub>、F<sub>1</sub> 及び ka) の共変量の候補は、体重、BMI、人種、性別及び年齢とされたが、いずれの共変量も薬物動態パラメータに対して大きな影響を及ぼさなかった。

#### 6.2.2.5 AEGR-733-023 試験のデータを用いた PPK 解析 (AEGR-733PC0036、CTD 5.3.3.5-2、参考資料)

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

ロミタピドの薬物動態パラメータ (CL/F、V<sub>1</sub>/F、ka、Q/F 及び V<sub>2</sub>/F) の共変量の候補は、人種、身長、体重及び BMI とされたが、いずれの共変量も薬物動態パラメータに対して有意な影響を及ぼさなかった。

#### 6.2.2.6 マスバランス試験 (AEGR-733-010 試験、CTD 5.3.3.1-9、参考資料)

外国人健康成人男性 6 例に本薬の <sup>14</sup>C-標識体 55 mg を単回経口投与したとき、血漿中放射能の t<sub>max</sub> (中央値) は 3.0 時間、C<sub>max</sub> (幾何平均値 (変動係数%)、以下同様) は 320 (13.5) ng/mL、AUC<sub>0-t</sub> は 9702 (20.5) ng·h/mL、t<sub>1/2</sub> は 52.6 (16.1) 時間であった。ロミタピド、M1 及び M3 の血漿中の t<sub>max</sub> (中央値) は 3.0、4.5 及び 1.0 時間、C<sub>max</sub> は 5.98 (37.6)、6.69 (24.6) 及び 86.2 (26.3) ng/mL、AUC<sub>0-t</sub> は 132 (40.1)、164 (43.5) 及び 1032 (51.7) ng·h/mL、t<sub>1/2</sub> は 35.0 (15.2)、24.8 (18.6) 及び 27.8 (6.5) 時間であった。投与された放射能は、投与 168 時間後までに尿中に 35.1±2.50%、糞中に 52.9±3.21%が排泄された。投与 96 時間後までに尿中にはロミタピドは検出されず、代謝物は主に M1 が 4.69±1.23% (投与放射エネルギーに対する割合、以下同様)、M5 が 3.41±0.37%、M15 が 2.69±0.31%、M16 が 3.28±0.74%、M18 が 3.77±1.15%検出された。また、投与 96 時間後までに糞中には主にロミタピドが 5.60±1.52%、M22 が 6.72±2.00%、M11 及び M24 が 4.29±0.58%検出された。

## 6.2.3 患者における検討

### 6.2.3.1 HoFH 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (AEGR-733-030 試験、CTD 5.3.5.2-1、5.3.5.2-2)

日本人 HoFH 患者 9 例を対象に、本薬を 1 日 1 回経口投与 (5 mg を開始用量とし、各被験者の最大耐量に達するまで漸増) したときの血漿中のロミタピドのトラフ濃度は表 11 のとおりであった。

表 11：本薬を反復漸増投与したときのロミタピドのトラフ濃度

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

### 6.2.3.2 HoFH 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (UP1002/AEGR-733-005 試験、CTD 5.3.5.2-3)

外国人 HoFH 患者 29 例を対象に、本薬を 1 日 1 回経口投与 (5 mg を開始用量とし、各被験者の最大耐量に達するまで漸増) したときの血漿中のロミタピドのトラフ濃度は表 12 のとおりであった。

表 12：本薬を反復漸増投与したときのロミタピドのトラフ濃度

維持投与量	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	60 mg	80 mg
例数	29	27	24	21	11	1
測定サンプル数	35	31	42	41	28	1
トラフ濃度 (ng/mL)	1.21±2.07	1.45±1.63	2.42±1.95	5.81±4.82	7.42±5.85	2.87

## 6.2.4 内因性要因の検討

### 6.2.4.1 肝機能障害者を対象とした試験 (AEGR-733-017 試験、CTD 5.3.3.3-1、参考資料)

外国人の軽度及び中等度肝機能障害者 (それぞれ Child-Pugh スコア 5~6 及び 7~9) 各 8 例、並びにそれぞれの肝機能障害者について年齢、BMI 及び性別を対応させた肝機能正常被験者各 8 例に本薬 60 mg を単回経口投与したときのロミタピドの薬物動態パラメータは、表 13 のとおりであった。

表 13：肝機能正常被験者及び肝機能障害者におけるロミタピドの薬物動態パラメータ及びタンパク非結合率

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	タンパク非結合率 (%)
肝機能正常被験者	1.45 (85.7)	4.0	74.3 (47.3)	68.0 (29.2)	0.18±0.21
軽度肝機能障害者	1.50 (46.8)	4.0	109 (49.0)	80.1 (26.1)	0.32±0.44
肝機能正常被験者	1.05 (83.7)	7.0	92.9 (38.7)	74.6 (23.5)	0.34±0.37
中等度肝機能障害者	4.83 (89.2)	4.0	245 (54.3) <sup>b</sup>	76.5 (18.3) <sup>b</sup>	0.34±0.63

C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-inf</sub>：幾何平均値 (変動係数%)、t<sub>1/2</sub>：算術平均 (変動係数%)

a：中央値、b：7 例

### 6.2.4.2 腎機能障害者を対象とした試験 (AEGR-733-021 試験、CTD 5.3.3.3-2、参考資料)

血液透析を受けている外国人末期腎不全被験者、及び年齢、BMI 及び性別を対応させた腎機能正常被験者各 7 例に、本薬 60 mg を単回経口投与したときのロミタピドの薬物動態パラメータは表 14 のとおりであった。

表 14：腎機能正常被験者及び末期腎不全被験者におけるロミタピドの薬物動態パラメータ

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
腎機能正常被験者	1.26 (52.3)	8.0	52.7 (18.3) <sup>b</sup>	46.6 (27.8)
末期腎不全被験者	1.89 (57.7)	4.0	73.4 (41.2) <sup>b</sup>	47.8 (46.6) <sup>c</sup>

C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-inf</sub>：幾何平均値（変動係数%）、t<sub>1/2</sub>：算術平均（変動係数%）

a：中央値、b：4例、c：6例

## 6.2.5 薬物相互作用の検討

### 6.2.5.1 薬物動態学的薬物相互作用

#### 6.2.5.1.1 アトルバスタチン、シンバスタチン、エゼチミブ、ロスバスタチン、フェノフィブラート、ナイアシン及びデキストロメトルファン（AEGR-733-002 試験、CTD 5.3.3.4-1、参考資料）

外国人健康成人を対象に、被験薬（アトルバスタチン、シンバスタチン、エゼチミブ、ロスバスタチン、フェノフィブラート又はナイアシン）を1及び8日目に単回経口投与し、2～8日目まで本薬を1日1回6日間反復経口投与した。各被験薬単独投与時に対する本薬併投与時の幾何平均値の比は表15のとおりであった。

表 15：被験薬単独投与時に対する本薬併用投与時の幾何平均値の比

被験薬 (投与量)	本薬 投与量	例数	被験薬単独投与時に対する本薬併用投与時の 幾何平均値の比 [90%CI]		
			測定対象	C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-t</sub>
アトルバスタチン (20 mg)	60 mg	15	アトルバスタチン酸 <sup>a</sup>	1.63 [1.34, 1.98]	1.52 [1.34, 1.73]
			2-ヒドロキシアトルバスタチン <sup>a</sup>	1.01 [0.86, 1.19]	1.07 [0.97, 1.18]
			4-ヒドロキシアトルバスタチン <sup>a</sup>	1.38 [1.17, 1.64]	1.49 [1.07, 2.08]
			活性代謝物の合計 <sup>b</sup>	1.38 [1.20, 1.60]	1.29 [1.15, 1.44]
	10 mg	16	アトルバスタチン酸 <sup>a</sup>	1.19 [1.00, 1.42]	1.11 [0.98, 1.25]
			2-ヒドロキシアトルバスタチン <sup>a</sup>	1.02 [0.76, 1.36]	1.01 [0.87, 1.16]
			4-ヒドロキシアトルバスタチン <sup>a</sup>	0.97 [0.76, 1.25]	1.41 [1.06, 1.86]
			活性代謝物の合計 <sup>b</sup>	1.12 [0.89, 1.41]	1.05 [0.93, 1.18]
シンバスタチン (20 mg)	10 mg	15	シンバスタチン酸 <sup>a</sup>	1.35 [1.11, 1.63]	1.39 [1.10, 1.76]
			シンバスタチン	1.65 [1.36, 2.00]	1.62 [1.43, 1.84]
エゼチミブ (10 mg)	10 mg	10	エゼチミブ (非抱合体)	1.08 [0.76, 1.53]	1.18 [0.96, 1.46]
			エゼチミブ抱合体 <sup>a</sup>	1.03 [0.74, 1.44]	1.04 [0.92, 1.17]
ロスバスタチン (20 mg)	60 mg	18	ロスバスタチン	1.04 [0.82, 1.32]	1.32 [1.12, 1.57]
	10 mg	10		1.06 [0.76, 1.48]	1.02 [0.86, 1.21]
フェノフィブラート (145 mg)	10 mg	10	フェノフィブリン酸 <sup>a</sup>	0.71 [0.60, 0.84]	0.90 [0.83, 0.97]
ナイアシン (1000 mg)	10 mg	20	ニコチン酸	1.11 [0.61, 2.02]	1.10 [0.78, 1.55]
			ニコチン尿酸	0.85 [0.65, 1.11]	0.79 [0.60, 1.05]
			N-メチル-2-ピロリドン-5-カルボキシアミド	0.98 [0.88, 1.09]	0.96 [0.87, 1.07]
			N-メチルニコチンアミド	1.05 [0.93, 1.19]	1.36 [1.11, 1.67]

a：活性代謝物

b：アトルバスタチン酸、2-ヒドロキシアトルバスタチン及び4-ヒドロキシアトルバスタチンの合計

外国人健康成人15例を対象に、デキストロメトルファン30mgを1及び8日目に単回経口投与後、2～8日目まで本薬60mgを1日1回6日間反復経口投与したとき、デキストロメトルファン/デキストロメトルファンの尿中排泄量の比は、デキストロメトルファン単独投与時及び本薬併用投与時でそれぞれ0.055及び0.076であった。

#### 6.2.5.1.2 ワルファリン (AEGR-733-013 試験、CTD 5.3.3.4-2、参考資料)

外国人健康成人 16 例を対象に、1 及び 14 日目にワルファリン 10 mg を単回経口投与し、9～20 日目に本薬 60 mg を 1 日 1 回 12 日間反復経口投与した。ワルファリン単独投与時に対する本薬併用時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、ワルファリンの R 体については 1.14 [1.07, 1.21] 及び 1.28 [1.22, 1.34]、ワルファリンの S 体については 1.15 [1.06, 1.25] 及び 1.30 [1.25, 1.36] であった。ワルファリン投与後の INR について、ワルファリン単独投与時に対する本薬併用投与時の INR-時間曲線下面積の比 [90%CI] は 1.07 [1.04, 1.10] であり、ワルファリン単独投与時に対する本薬併用投与時の INR 最大値の比 [90%CI] は 1.22 [1.14, 1.32] であった。

#### 6.2.5.1.3 ケトコナゾール (AEGR-733-018 試験、CTD 5.3.3.4-4、参考資料)

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

#### 6.2.5.1.4 シンバスタチン (AEGR-733-019 試験、CTD 5.3.3.4-5、参考資料)

外国人健康成人 16 例を対象に、1 及び 8 日目にシンバスタチン 40 mg を投与し、2～8 日目に本薬 60 mg を 1 日 1 回反復経口投与した。シンバスタチン単独投与時に対する本薬併用時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、シンバスタチンについては 2.02 [1.55, 2.63] 及び 1.99 [1.58, 2.52]、シンバスタチン酸については 1.57 [1.33, 1.86] 及び 1.71 [1.40, 2.09] であった。

#### 6.2.5.1.5 アトルバスタチン (AEGR-733-024 試験、CTD 5.3.3.4-6、参考資料)

外国人健康成人 32 例を対象に、1 日目に本薬 20 mg を単回経口投与し、15 日目に本薬 20 mg 及びアトルバスタチン 80 mg を同時に併用経口投与、又は、1 日目に本薬 20 mg を単回経口投与し、15 日目の夕に本薬 20 mg を単回経口投与、16 日目 (本薬投与 12 時間後) にアトルバスタチンを単回経口投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 14 日間)。ロミタピドの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、本薬単独投与時に対する本薬及びアトルバスタチンの同時併用時で 2.13 [1.83, 2.49] 及び 1.90 [1.68, 2.15]、本薬単独投与時に対する本薬とアトルバスタチンの 12 時間間隔での投与時で 1.25 [1.12, 1.40] 及び 1.30 [1.21, 1.41] であり、本薬及びアトルバスタチンの同時投与時に対する本薬とアトルバスタチンの 12 時間間隔での投与時で 0.68 [0.52, 0.90] 及び 0.73 [0.58, 0.90] であった。

#### 6.2.5.1.6 経口避妊薬 (AEGR-733-029 試験及び AEGR-733-015 試験、CTD 5.3.3.4-3、5.3.3.4-7、参考資料)

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

1.26] であり、本薬及び経口避妊薬の同時投与時に対して経口避妊薬と本薬の 12 時間間隔での投与時で 1.00 [0.71, 1.41] 及び 1.10 [0.80, 1.51] であった。

外国人健康成人 28 例を対象に、連続する 3 回の月経周期 (1~28 日間) をピリオド 1、2 及び 3 とし、ピリオド 1 については、1~28 日目に経口避妊薬を単独で 1 日 1 回投与した。ピリオド 2 及び 3 については、1~28 日目に経口避妊薬を 1 日 1 回投与し、14~21 日目に本薬 50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。休薬期間は設定されなかった。経口避妊薬及びプラセボ併用時に対する本薬併用時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-4}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、エチニルエストラジールについては 0.92 [0.86, 0.98] 及び 0.92 [0.87, 0.97] であり、17-ジアセチルノルゲステマトについては 1.02 [0.97, 1.07] 及び 1.06 [1.02, 1.09] であった。

#### 6.2.5.1.7 モダフィニル (AEGR-733-101 試験、CTD 5.3.3.4-8、参考資料)

外国人健康成人 18 例を対象に、1 及び 15 日目に本薬 20 mg を単回経口投与し、12~22 日目にモダフィニル 200 mg を 1 日 1 回反復経口投与した。本薬単独投与時に対するモダフィニル併用時のロミタピドの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、1.13 [1.02, 1.26] 及び 0.87 [0.82, 0.93] であった。

#### 6.2.6 QT 評価試験 (AEGR-733-011 試験、CTD 5.3.4.1-1)

外国人健康成人 56 例を対象に、本薬を単回経口投与及び本薬をケトコナゾールと併用したときの QT 間隔への影響を検討する目的で、本薬 75 及び 200 mg を単回投与、本薬 75 mg (単回投与) 及びケトコナゾール 200 mg (1 日 2 回反復投与) を併用投与、プラセボを単独投与、プラセボ及びケトコナゾール 200 mg (1 日 2 回反復投与) を併用投与、プラセボ及びモキシフロキサシン 400 mg を併用投与した。

本薬 75 mg 単独投与時 (53 例)、本薬 200 mg 単独投与時 (53 例)、及びケトコナゾール併用投与時 (54 例) のロミタピドの  $t_{max}$  の中央値はそれぞれ 3.00、3.00 及び 4.00 時間、 $C_{max}$  の幾何平均値 (変動係数%) はそれぞれ 18.1 (46.2)、67.0 (52.3) 及び 95.4 (45.9) ng/mL、 $AUC_{0-4}$  の幾何平均値 (変動係数%) はそれぞれ 214 (41.6)、852 (43.4) 及び 1412 (43.0) ng·h/mL であった。

本薬 75 mg 単独投与時、本薬 200 mg 単独投与時並びに本薬及びケトコナゾール併用投与時と、プラセボ投与時の QTcI (各被験者別補正式により補正した QTc 間隔) の最小二乗平均の差の両側 90%CI の上限はいずれの評価時点においても 5 ms を下回った。なお、モキシフロキサシン投与時とプラセボ投与時の QTcI の最小二乗平均の差の両側 90%CI の上限は投与後 12 時間後までのすべての評価時点で 10 ms を超えていた。

### 6.R 機構における審査の概略

#### 6.R.1 市販予定製剤における食事の影響について

申請者は、市販予定製剤における食事の影響について、以下のように説明した。本薬の 50 mg 製剤を用いた食事の影響試験 (■145-005 試験) の結果から、胃内に食物が存在することにより、ロミタピドの  $T_{max}$  は影響を受けないが、本薬の吸収が促進され、ロミタピドの曝露量は増加すると考えられる。しかしながら、本剤を食事と共に服用した場合、下痢、悪心、嘔吐等の胃腸障害のリスクが高まると考えられたことから、添付文書において、夕食後 2 時間以上経過した空腹時に本剤を服用することを規定しており、患者がこの規定に従っていれば、曝露量の増加及びそれに伴って有害事象が発現する等のリスクも小さいと考える。

機構は、以下のように考える。食事の影響試験の結果に基づくと、本薬を食事とともに服用した場合には食事の影響を受けると推察されるが、食事の影響試験で用いられた 50 mg 製剤は市販予定製剤（5、10、及び 20 mg 製剤）と処方異なり、BE は示されていないことから、本来であれば、市販予定製剤を用いて食事の影響を検討すべきであった。しかしながら、食事時の脂肪含量を厳しく制限しなかった高コレステロール血症患者を対象とした第Ⅱ相試験（■145-009 試験）で安全性上の問題が認められていること（「7.R.7.1 低脂肪食について」の項参照）を考慮して、食後 2 時間以上空けた条件で投与するという規定で実施された AEGR-733-030 試験において、本薬の有効性及び安全性が示されており、その結果を踏まえ、用法・用量においても同様の条件が規定されている。この服用方法を徹底することで、ロミタピドの薬物動態が大きく変動することはないものと考えられることから、市販予定製剤を用いた食事の影響試験は実施されていないものの、添付文書において食後 2 時間以上の間隔を空けて投与することを規定するとして申請者の対応は妥当と判断できる。

### 6.R.2 薬物動態の国内外差について

申請者は、本薬の薬物動態の国内外差について、以下のように説明した。LDL-C 高値の日本人及び白人成人を対象とした第Ⅰ相試験（AEGR-733-023 試験）において、本薬を反復投与したときのロミタピドの  $C_{max}$  及び  $AUC_{\tau}$  の平均値について、日本人及び白人との間で顕著な差は認められなかった。また、本薬を HoFH 患者に反復経口投与したときのロミタピドのトラフ濃度についても、日本人患者と外国人患者との間で顕著な差は認められなかった。以上より、日本人と白人との間で本薬の薬物動態に差異はないものと判断する。

機構は、申請者の説明を考慮すると、日本人と白人とで本薬の薬物動態に差異はないものと判断するが、海外臨床試験成績を日本人の用法・用量、有効性及び安全性の説明に利用することの妥当性については、国内外第Ⅲ相試験における有効性及び安全性の成績も踏まえて、引き続き検討が必要と考える（「7.R.2 海外臨床試験成績の利用について」の項参照）。

### 6.R.3 CYP3A4 誘導剤との併用について

本薬と CYP3A4 誘導剤との薬物相互作用試験には、強い CYP3A4 誘導剤ではなく、中程度の CYP3A4 誘導剤であるモダフィニルが用いられていることについて、機構は、用量選択を含めてモダフィニルを用いた経緯及びその妥当性を説明した上で、CYP3A4 誘導剤と本剤の併用に関する注意喚起の適切性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。*In vitro* 試験において、モダフィニルは強い CYP3A4 誘導薬であるフェニトイン及びカルバマゼピンと同様の酵素誘導活性を有することが示されている（Drug Metab Dispos 2000; 28: 664-71）ことから、CYP3A4 誘導剤としてモダフィニルを用いることとした。また、モダフィニルとの薬物相互作用試験（AEGR-733-101 試験）におけるモダフィニルの用法・用量については、当該用法・用量でモダフィニルを投与した場合に CYP3A4 誘導作用を示した報告はないものの、モダフィニルの通常用量を踏まえ、1 日 200 mg と設定した。その結果、モダフィニル併用時のロミタピドの  $C_{max}$  は本薬単独投与時と比較して 13% 上昇したが、 $AUC_{0-inf}$  は 15% 低下した。以上のように、モダフィニルと本薬の併用により、ロミタピドの AUC が低下したことを考慮すると、モダフィニルに限らず

CYP3A4 誘導剤と本薬を併用することで、ロミタピドの曝露量が低下する可能性があることから、添付文書においてその旨を注意喚起することが適切と判断した。

機構は、以下のように考える。モダフィニルの CYP3A4 誘導作用は中程度であり、申請者の説明を踏まえると、AEGR-733-101 試験で設定したモダフィニルの用量 (1 日 200 mg) 及び投与期間 (モダフィニルの反復投与 4 日目に本剤を併用投与) について、モダフィニルの CYP3A4 誘導作用が認められるのに十分な投与量及び投与期間が設定されたとはいえず、このようなデザインで実施した AEGR-733-101 試験から、本剤と CYP3A4 誘導剤の薬物動態学的薬物相互作用について十分な検討がなされたとはいえない。しかしながら、AEGR-733-101 試験において、モダフィニルとの併用により、ロミタピドの曝露量が低下する傾向が認められており、またケトコナゾールとの薬物相互作用試験 (AEGR-733-018 試験) の結果に基づくと、本薬の代謝における CYP3A4 の寄与は大きいと考えられることを踏まえると、CYP3A4 誘導剤との併用によりロミタピドの曝露量が低下する可能性がある。したがって、添付文書において CYP3A4 誘導剤との併用について注意喚起するとともに、併用時の有効性及び安全性については製造販売後にも引き続き情報収集する必要があると考える。CYP3A4 誘導剤の併用の可否及び添付文書における注意喚起の記載内容については専門協議での議論も踏まえて判断したい。

#### 6.R.4 CYP3A4 阻害剤との併用について

申請者は、中程度及び強い CYP3A4 阻害剤との併用について、以下のように説明した。強い CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールと本薬を併用投与した薬物相互作用試験 (AEGR-733-018 試験) において、ケトコナゾールとの併用により、ロミタピドの  $C_{max}$  及び AUC はそれぞれ 15 及び 27 倍に上昇したことを考慮し、中程度及び強い CYP3A4 阻害剤と本剤の併用は禁忌とする。

また申請者は、弱い CYP3A4 阻害剤との併用について、以下のように説明した。アトルバスタチンと本薬を併用投与した試験 (AEGR-733-024 試験) において、本薬及びアトルバスタチンを同時に併用投与したとき、ロミタピドの曝露量 ( $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$ ) は本薬を単独投与したときの約 2 倍に上昇したが、本薬投与後 12 時間の間隔をあけてアトルバスタチンを併用投与したときには、本薬単独投与時の約 1.3 倍であった。経口避妊薬と本薬を併用投与した試験 (AEGR-733-029 試験) においては、本薬と経口避妊薬を同時に併用投与したとき、ロミタピドの曝露量 ( $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$ ) は本薬を単独投与したときの約 1.3~1.4 倍であり、本薬投与後 12 時間の間隔をあけて経口避妊薬を投与したときには、本薬単独投与時の約 1.2~1.3 倍であった。以上のように、本薬とアトルバスタチンを同時に投与したときに、本薬単独投与と比較してロミタピドの曝露量は増加したが、本薬を 12 時間間隔で併用投与したときのロミタピドの曝露量の増加の程度は同時併用投与したときと比較して低く、臨床で大きな問題となるものではないと考えられることから、弱い CYP3A4 阻害剤の投与から 12 時間空けて本剤を投与するか、同時投与する場合は本薬の投与量を半分に減量することを添付文書で注意喚起することが適切と判断した。なお、本薬の開始用量である 5 mg 投与時においても、弱い CYP3A4 阻害剤を併用したときにはロミタピドの曝露量が約 2 倍程度上昇する可能性があるが、本薬の固定用量を 8~12 週間投与した高コレステロール血症患者を対象とした臨床試験において、本薬 5 mg 投与時と 10 mg 投与時の安全性プロファイルは同様であったことから、本薬 5 mg と弱い CYP3A4 阻害剤の併用は安全性上問題とはならないものと考えられる。

機構は、以下のように考える。強い CYP3A4 阻害剤と本薬を併用投与した際にロミタピドの曝露量が顕著に増加していることに加え、国内外臨床試験では中程度及び強い CYP3A4 阻害剤との併用が禁止されていたことを考慮すると、本剤と中程度及び強い CYP3A4 阻害剤との併用を禁忌とした申請者の判断は妥当と考える。

一方、弱い CYP3A4 阻害剤と本剤の併用については、アトルバスタチン又は経口避妊薬との併用によりロミタピドの曝露量が上昇したことから、その他の弱い CYP3A4 阻害剤と併用した場合にもロミタピドの曝露量が上昇する可能性があるものと判断する。また、本薬とアトルバスタチンを 12 時間空けて投与することについて、ロミタピドの曝露量の増加の程度はアトルバスタチンを同時に投与したときと比較して小さいものの、増加は認められていること、並びにアトルバスタチン及び経口避妊薬以外の弱い CYP3A4 阻害剤との併用時の薬物動態については検討されていないことから、他の弱い CYP3A4 阻害剤についても、本剤との投与間隔を 12 時間空けることでロミタピドの曝露量の増加が抑えられ、安全性上問題がないのかは不明である。したがって、本剤と弱い CYP3A4 阻害剤を併用する際には、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が適切である。なお、本薬 5 mg を投与している患者においては本剤を減量することはできないが、申請者の説明を考慮すると、患者の状態を確認しながら慎重に投与することにより、弱い CYP3A4 阻害剤と併用して投与することは可能と判断する。

#### 6.R.5 CYP3A4 の基質との併用について

機構は、CYP3A4 の基質と本剤の併用について、以下のように考える。CYP3A4 の基質であるアトルバスタチン及びシンバスタチンと本薬を併用投与した試験 (AEGR-733-002 試験及び AEGR-733-019 試験) おいて、本薬との併用により、アトルバスタチン及びシンバスタチンの曝露量の増加が認められていること、また *in vitro* 試験の結果より本薬は CYP3A4 に対する時間依存的阻害作用が示されていることを考慮すると、アトルバスタチン及びシンバスタチン以外の CYP3A4 の基質と本薬を併用した際にも CYP3A4 の基質の曝露量が増加する可能性がある。したがって、本剤と CYP3A4 の基質との併用に関して、本剤と CYP3A4 の基質を併用する際には、CYP3A4 の基質の減量を考慮することを添付文書で注意喚起することが妥当と判断する。

#### 6.R.6 P-gp の基質との併用について

機構は、*in vitro* 試験の結果より、本薬は P-gp を阻害することが示されているが、P-gp の基質となる薬剤との薬物相互作用を検討するための臨床試験は実施されていないことについて、当該薬物相互作用を検討するための臨床試験を実施する必要はないと判断した理由を説明した上で、本剤と P-gp の基質となる薬剤を併用した際の安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。*In vitro* 試験において、P-gp を介したジゴキシンの排出を 50% 阻害する濃度 (IC<sub>50</sub>) に対するロミタピドの C<sub>max</sub> の比は 0.1 未満であったことから、P-gp の阻害を介した薬物相互作用を検討するための臨床試験を実施する必要はないと判断した。また、HoFH 患者及び LDL-C 高値の患者を対象とした臨床試験において、P-gp の基質が併用された被験者 (ジゴキシンの 4 例、フェキソフェナジン 3 例、コルヒチン 2 例) について、薬物相互作用の影響と考えられるような安全性上の大きな問題は認められていない。しかしながら、ロミタピドの消化管濃度は最大で約 300 µmol/L と予測され、*in vitro* 試験において、ジゴキシンの排出阻害の IC<sub>50</sub> が 0.62 µmol/L であることを考慮すると、消化管に発現する P-gp を本薬が阻害することにより、P-gp の基質となる薬剤との相互作用を生じる可能性

は否定できないことから、本剤と P-gp の基質となる薬剤との併用時には、患者の状態を注意深く観察した上で、P-gp の基質となる薬剤の減量を考慮することを添付文書で注意喚起する。

機構は、以下のように考える。In vitro 試験において、本薬は P-gp の阻害作用が認められており、ロミタピドの消化管濃度に関する申請者の説明を考慮すると、本剤と P-gp の基質を併用した際に、P-gp の基質の曝露量が増加する可能性がある。LDL-C 高値の患者を対象とした臨床試験において、P-gp の基質を併用した例で安全性上の懸念は認められていないが、P-gp の基質と本剤の併用について、これまでに得られている情報は非常に少ないことから、添付文書において P-gp の基質となる薬剤との併用時に当該薬剤の曝露量が増加する可能性があること、また、必要に応じて当該薬剤の減量を考慮することを注意喚起することが適切であり、P-gp の基質となる薬剤との併用時の安全性については製造販売後にも引き続き情報収集する必要がある。P-gp の基質となる薬剤との併用の可否及び添付文書における注意喚起の記載内容の適切性については、専門協議での議論も踏まえて判断したい。

#### 6.R.7 肝機能障害患者への投与について

申請者は、肝機能障害患者における薬物動態について、以下のように説明した。肝機能障害者を対象とした臨床薬理試験 (AEGR-733-017 試験) において、肝機能正常被験者と比較して、ロミタピドの曝露量 ( $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$ ) は、軽度肝機能障害者ではそれぞれ 4 及び 47% の増加が認められ、中等度肝機能障害者ではそれぞれ 361 及び 164% の増加が認められた。軽度肝機能障害者では肝機能正常被験者と比較して AUC が約 1.5 倍の増加が認められたことから、軽度肝機能障害患者における最高用量は肝機能正常者での最高用量である 60 mg よりも低用量である 40 mg とすることが適切と判断する。なお、中等度及び重度肝機能障害患者については、ロミタピドの曝露量が増加することに加え、肝障害をさらに悪化させる可能性があるため、これらの患者への本剤の投与は禁忌とすることが適切と考える (「7.R.4.1.2 肝機能障害患者への投与について」の項参照)。

機構は、以下のように考える。軽度肝機能障害者では、肝機能正常被験者と比較してロミタピドの AUC が約 1.5 倍に上昇することが示されており、安全性の観点から、軽度肝機能障害患者における最高用量を肝機能が正常な患者よりも低い用量とすることは妥当と考える。なお、軽度肝機能障害患者における本剤の最高用量は、肝機能が正常な患者での用法・用量についての議論も踏まえて最終的に判断したい。

また、中等度肝機能障害患者及び重度肝機能障害患者については、「7.R.3.1.2 肝機能障害患者への投与について」の項で議論する。

#### 6.R.8 腎機能障害患者への投与について

申請者は、腎機能障害患者における薬物動態について以下のように説明した。腎機能障害者を対象とした臨床薬理試験 (AEGR-733-021 試験) において、血液透析を受けている末期腎不全被験者では、腎機能正常被験者と比較してロミタピドの  $AUC_{0-inf}$  が 40%、 $C_{max}$  が 50% 高かったことから、末期腎不全患者では 40 mg を超える本剤の投与を行うべきではないと判断した。一方で、血液透析を受けている末期腎不全被験者以外の腎機能障害者を対象とした臨床試験は実施しておらず、これらの腎機能障害を有する患者における本薬の薬物動態は不明であるが、腎機能の正常な患者と比較してロミタピドの曝露量が増加する可能性は否定できない。以上より、血液透析を受けている末期腎不全患者以外の腎機能障害患者

に本剤を投与する場合は、慎重に観察を行い、症状に応じて本剤の投与量の減量を考慮するよう添付文書において注意喚起することとする。

機構は、以下のように考える。血液透析を受けている末期腎不全被験者については、腎機能正常被験者と比べてロミタピドの AUC 及び  $C_{max}$  が約 1.5 倍に増加することが示されている。また、血液透析を受けていない腎不全患者の中には、血液透析を受けている末期腎不全患者よりもロミタピドの曝露量が上昇する患者が存在する可能性は否定できないことも考慮すると、血液透析の施行の有無によらず末期腎不全患者に対しては、安全性の観点から本剤の最高用量を腎機能が正常な患者における最高用量よりも低い用量とすることが適切と考える。末期腎不全患者における本薬の最高用量については、腎機能正常患者の用法・用量についての議論も踏まえて最終的に判断したい。

また、末期腎不全被験者以外の軽度、中等度及び重度腎機能障害者における薬物動態は検討されていないが、本薬が主に肝臓で代謝されること及び個々の患者の状態に応じて用量を漸増して投与されることを考慮すると、最高用量に制限を設ける必要までではないものと判断するが、慎重に投与するとともに、必要に応じて減量を考慮することが適切と考える。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として、海外で実施された第 I 相試験、国内で実施された第 III 相試験、並びに海外で実施された第 II 相試験、第 III 相試験及び長期投与試験の計 5 試験の成績が提出された（薬物動態については、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照）。主な試験成績を以下に示す。

### 7.1 第 I 相試験

#### 7.1.1 日本人及び白人を対象とした海外単回及び反復投与試験（AEGR-733-023 試験、CTD 5.3.3.1-1、2012 年 11 月～2013 年 6 月）

本薬単回又は反復投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討することを目的として、LDL-C 高値の日本人及び白人成人各 36 例（本薬群各 6 例（10 mg 群のみ 10 例）、プラセボ群 8 例）を対象に、本薬 10、20、40、60 mg 又はプラセボを単回又は反復経口投与する無作為化二重盲検試験が海外 1 施設で実施された。7 日間の食事導入期の後、7 日目にプラセボ又は本剤を単回投与した後、14 日目から 27 日目にかけてプラセボ又は本剤を 14 日間反復投与した。また、試験期間中を通じて食事は低脂肪食（食事脂肪からのエネルギー摂取率が 20%未満）とされた。

無作為化された 72 例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び薬力学的解析対象集団とされた。中止例は日本人被験者 2 例（10 mg 群及び 60 mg 群各 1 例）、白人被験者 1 例（60 mg 群）であり、中止理由はいずれも有害事象であった。

薬力学的パラメータについて、試験開始後 27 日目（反復投与 14 日目）における LDL-C（直接法）のベースラインからの変化率は表 16 のとおりであった。

表 16 : LDL-C (直接法) のベースラインからの変化量及び変化率 (薬力学解析対象集団)

	日本人			白人		
	ベースライン <sup>a</sup> (mg/dL)	変化量 (mg/dL)	変化率 (%)	ベースライン <sup>a</sup> (mg/dL)	変化量 (mg/dL)	変化率 (%)
プラセボ	138.7±15.2 (8 例)	5.1±12.3 (8 例)	3.60±9.26 (8 例)	148.4±14.0 (8 例)	-0.1±24.4 (8 例)	-0.7±16.12 (8 例)
10 mg	145.5±11.0 (10 例)	-72.6±21.2 (9 例)	-49.6±13.08 (9 例)	165.6±28.2 (10 例)	-90.7±42.9 (10 例)	-52.8±15.93 (10 例)
20 mg	130.6±10.0 (6 例)	-98.9±21.1 (6 例)	-75.4±12.81 (6 例)	138.3±21.4 (6 例)	-106.0±19.4 (6 例)	-76.4±6.40 (6 例)
40 mg	130.3±17.0 (6 例)	-121.5±19.0 (6 例)	-93.0±9.75 (6 例)	144.0±21.2 (6 例)	-130.5±15.8 (6 例)	-90.6±2.60 (6 例)
60 mg	133.8±8.5 (6 例)	-128.0±7.4 (5 例)	-95.7±1.90 (5 例)	149.6±16.8 (6 例)	-145.13±17.9 (5 例)	-95.4±1.90 (5 例)

平均値±標準偏差 (例数)

a : 食事導入期間の連続する 3 日間の平均値

安全性<sup>2)</sup>について、いずれかの群で複数例に認められた有害事象は表 17 のとおりであった。

表 17 : いずれかの群で複数例に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	プラセボ	10 mg	20 mg	40 mg	60 mg
日本人被験者					
例数	8	10	6	6	6
有害事象	25.0 (2)	40.0 (4)	50.0 (3)	83.3 (5)	100 (6)
悪心	0 (0)	20.0 (2)	0 (0)	33.3 (2)	66.7 (4)
下痢	0 (0)	10.0 (1)	0 (0)	16.7 (1)	66.7 (4)
腹部膨満	12.5 (1)	0 (0)	0 (0)	33.3 (2)	50.0 (3)
腹部不快感	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)	33.3 (2)
嘔吐	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)	33.3 (2)
頭痛	12.5 (1)	10.0 (1)	16.7 (1)	33.3 (2)	0 (0)
疲労	0 (0)	20.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
白人被験者					
例数	8	10	6	6	6
有害事象	50.0 (4)	60.0 (6)	66.7 (4)	100 (6)	100 (6)
腹部膨満	0 (0)	0 (0)	0 (0)	66.7 (4)	83.3 (5)
悪心	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)	66.7 (4)
下痢	12.5 (1)	10.0 (1)	0 (0)	33.3 (2)	50.0 (3)
腹痛	12.5 (1)	30.0 (3)	0 (0)	16.7 (1)	33.3 (2)
頭痛	0 (0)	20.0 (2)	0 (0)	0 (0)	33.3 (2)
食欲減退	0 (0)	10.0 (1)	0 (0)	0 (0)	33.3 (2)
鼻閉	0 (0)	0 (0)	0 (0)	50.0 (3)	0 (0)
上気道感染	0 (0)	10.0 (1)	0 (0)	33.3 (2)	0 (0)
呼吸困難	25.0 (2)	0 (0)	16.7 (1)	0 (0)	0 (0)
口腔内潰瘍形成	0 (0)	20.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

治験薬との因果関係が否定できない有害事象について、複数例に認められた有害事象は表 18 のとおりであった。

<sup>2)</sup> 投与終了 30 日後までに発現した有害事象の発現状況を示す。

表 18：いずれかの群で複数例に認められた因果関係が否定できない有害事象  
(安全性解析対象集団)

	プラセボ	10 mg	20 mg	40 mg	60 mg
日本人被験者					
例数	8	10	6	6	6
有害事象	25.0 (2)	30.0 (3)	33.3 (2)	66.7 (4)	100 (6)
悪心	0 (0)	10.0 (1)	0 (0)	33.3 (2)	66.7 (4)
下痢	0 (0)	10.0 (1)	0 (0)	16.7 (1)	66.7 (4)
腹部膨満	12.5 (1)	0 (0)	0 (0)	33.3 (2)	50.0 (3)
腹部不快感	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)	33.3 (2)
嘔吐	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)	33.3 (2)
疲労	0 (0)	20.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
白人被験者					
例数	8	10	6	6	6
有害事象	50.0 (4)	50.0 (5)	33.3 (2)	100 (6)	100 (6)
腹部膨満	0 (0)	0 (0)	0 (0)	66.7 (4)	83.3 (5)
悪心	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)	66.7 (4)
下痢	12.5 (1)	10.0 (1)	0 (0)	33.3 (2)	50.0 (3)
腹痛	12.5 (1)	20.0 (2)	0 (0)	16.7 (1)	33.3 (2)
頭痛	0 (0)	10.0 (1)	0 (0)	0 (0)	33.3 (2)
食欲減退	0 (0)	10.0 (1)	0 (0)	0 (0)	33.3 (2)
呼吸困難	25.0 (2)	0 (0)	16.7 (1)	0 (0)	0 (0)
口腔内潰瘍形成	0 (0)	20.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

投与中止に至った有害事象は、日本人被験者では 10 mg 群 1 例（肝酵素上昇）、60 mg 群 1 例（第 7 脳神経麻痺）に認められ、白人被験者では 60 mg 群 1 例（下痢）に認められた。

## 7.2 第Ⅱ相試験

### 7.2.1 HoFH 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（UP1001 試験、CTD 5.3.5.2-5、2003 年 6 月～2004 年 2 月）

外国人 HoFH 患者における本薬の有効性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が海外 1 施設で実施された（目標症例数：6 例以上）。

投与開始後 16 週間の有効性評価期に、本薬 0.03 mg/kg を 1 日 1 回朝に投与することから開始し、その後は以下の減量及び中止規定に該当しない限り、4 週間隔で 0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg に増量することとされた。

- NCI CTC（第 2 版、以下同様）のグレード 3 の毒性が認められた場合、現行用量から 1 段階前の用量の 1.5 倍に減量する。減量後もグレード 3 の毒性が持続する場合は 1 段階前の用量に減量する。当該用量でもグレード 3 の毒性が持続する場合は試験を中止する。グレード 3 の毒性が消失した場合は、増量を再開する。
- NCI CTC のグレード 4 の肝毒性（24 時間以内に 2 回 ALT、AST 又は ALP が基準値の 20 倍を超えて上昇、若しくは 24 時間以内に 2 回ビリルビンが基準値の 10 倍を超えて上昇）が認められた場合は、試験を中止する。
- その他、試験継続が困難であることが想定されるような臨床検査値異常や重篤な有害事象が発現した場合は、試験を中止する。

主な選択基準は、臨床的に HoFH と診断され、以下のいずれかの基準の一つ以上該当する 13 歳以上の患者とされた。

- LDLR の 2 つの対立遺伝子の双方に機能変異が認められること
- 皮膚線維芽細胞の LDLR 活性が正常値の 20%未満
- 未治療下の TC が 500 mg/dL を超え、TG が 300 mg/dL 未満、かつ、両親の TC が未治療下で 250 mg/dL を超える

ベースライン（本剤投与開始時、以下同様）の 4 週間前から投与中止 4 週間後まで、他の脂質低下薬及び LDL アフェレーシスは中止することとされた。また、低脂肪食（脂肪からのエネルギー摂取率が 10%未満）及びビタミンサプリメント（ビタミン A 500 IU、ビタミン D 400 IU、ビタミン E 30 IU、ビタミン K 25 µg を含む）を摂取するように食事指導が行われた。

組み入れられた 6 例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。中止例は認められなかった。

最終評価時の投与量は、全 6 例の全ての被験者で 1.0 mg/kg であった。

有効性について、投与開始又は増量後 28 日目（投与開始 28、56、84、112 日目）における LDL-C（直接法）のベースラインからの変化率は表 19 のとおりであった。

表 19：各評価時点における LDL-C（直接法）の  
ベースラインからの変化量及び変化率（有効性解析対象集団）

	ベースライン	投与 28 日目	投与 56 日目	投与 84 日目	投与 112 日目
例数	6	6	6	6	6
各時点の値 (mg/dL)	614.2±105.8	590.8±109.8	566.0±140.6	464.8±103.2	303.0±81.3
ベースラインからの 変化量 (mg/dL)		-23.3±46.0	-48.2±120.8	-149.3±30.1	-311.2±70.1
ベースラインからの 変化率 (%)		-3.74±8.29	-7.14±20.05	-24.71±5.32	-50.94±9.31

平均値±標準偏差

また、TC、HDL-C、non-HDL-C、TG のベースラインからの変化率は表 20 のとおりであった。

表 20 : 各評価時点における TC、HDL-C、non-HDL-C 及び TG の  
ベースラインからの変化量及び変化率 (有効性解析対象集団)

	ベースライン	投与 28 日目	投与 56 日目	投与 84 日目	投与 112 日目
例数	6	6	6	6	6
TC					
各時点の値 (mg/dL)	850.5±194.8	811.0±222.9	763.0±188.1	601.0±174.3	348.7±78.1
ベースラインからの 変化量 (mg/dL)		-39.5±86.7	-87.5±141.6	-249.5±79.8	-501.8±169.4
ベースラインからの 変化率 (%)		-4.82±9.93	-9.31±16.60	-29.78±9.24	-58.37±8.60
HDL-C					
各時点の値 (mg/dL)	26.2±5.0	23.5±5.6	28.5±7.5	29.2±12.1	25.2±4.2
ベースラインからの 変化量 (mg/dL)		-2.7±2.2	2.3±7.0	3.0±10.7	-1.0±4.2
ベースラインからの 変化率 (%)		-10.35±8.97	9.90±25.63	11.61±43.45	-2.23±18.024
non-HDL-C					
各時点の値 (mg/dL)	824.3±195.3	787.5±222.6	734.5±183.3	571.8±168.0	323.5±78.3
ベースラインからの 変化量 (mg/dL)		-36.8±85.8	-89.8±145.0	-252.5±84.0	-500.8±171.4
ベースラインからの 変化率 (%)		-4.63±10.13	-9.71±17.52	-30.99±9.32	-60.12±8.86
TG					
各時点の値 (mg/dL)	282.8±187.7	273.2±164.8	212.8±222.1	164.8±95.6	88.3±61.1
ベースラインからの 変化量 (mg/dL)		-9.7±104.6	-70.0±102.6	-118.0±103.0	-194.5±132.8
ベースラインからの 変化率 (%)		4.06±43.52	-24.93±39.71	-34.07±22.78	-65.18±13.26

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象は 100% (6/6 例) に認められ、複数例に認められた有害事象は、下痢 5 例、肺障害及び口腔咽頭痛各 4 例、ALT 増加、AST 増加及び頭痛各 3 例、上腹部痛、嘔吐、疲労、悪心、鼻閉、INR 増加及び咳嗽各 2 例であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 100% (6/6 例) に認められ、複数例に認められた有害事象は ALT 増加及び AST 増加各 3 例、上腹部痛、消化不良、嘔吐及び INR 増加各 2 例であった。死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は 1 例 (乳房腫瘍) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3 第Ⅲ相試験

#### 7.3.1 HoFH 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (AEGR-733-030 試験、CTD 5.3.5.2-1、5.3.5.2-2、2014 年 4 月～2015 年 12 月)

日本人 HoFH 患者における本薬の有効性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が国内 6 施設で実施された (目標症例数 : 10 例)。

投与開始後 26 週間の有効性評価期では、本薬 5 mg を 1 日 1 回就寝時 (夕食後 2 時間以上経過した空腹時) に投与することから開始し、各被験者の最大耐量 (許容できない有害事象、肝機能検査値の上昇又は大幅な体重減少が発現しない最大用量と定義) に達するまで、10、20、40 及び 60 mg へ漸増された。5 mg から 10 mg への増量間隔は 2 週間、それ以外は 4 週間の間隔を空けることとされた。

有効性評価期終了後 30 週間が安全性評価期とされ、有効性評価期の最大耐量が投与された。なお、用量を減量する必要が生じた場合、1 段階前の用量に減量することが可能とされ、減量の原因が改善した後、再び段階的に増量することが可能とされた（安全性評価期では、最大投与量は各被験者の最大耐量までとされた）。減量又は中止の主な基準は以下のとおりとされた。

- 被験者が CTCAE（第 4.0 版）の Grade 3 又は 4 の胆肝道系有害事象を発症した場合は、試験を中止する。
- アミノトランスフェラーゼの上昇に肝障害の臨床症状が伴い、ビリルビンが基準値の 2 倍以上である場合、治験薬の投与を中止する。
- 7 日以上の間隔を空けた 2 時点で Level 3 の肝毒性（ALT 又は AST が基準値上限の 5 倍以上）が認められた場合、投与を中止する。
- 7 日以上の間隔を空けた 2 時点で Level 2 の肝毒性（ALT 又は AST が基準値上限の 3.0～4.9 倍）が認められた場合、1 段階前の用量に減量する。
- 肝生検を受けた結果、Matteoni 分類 Type 3 以上の NASH がみられる場合は、試験を中止する。

主な選択基準は、以下の基準の一つ以上該当することにより機能的に HoFH と診断された、最大耐量の脂質低下療法（アフェレーシス治療を含む）を受けている 18 歳以上の患者とされた。

- LDLR の 2 つの対立遺伝子又は LDLR の機能に影響を与える他の対立遺伝子において認められた機能変異が認められる
- 皮膚線維芽細胞又はリンパ球の LDLR 活性が正常値の 20%未満
- 最大耐量の脂質低下薬治療下の空腹時 LDL-C が 300 mg/dL を超え、両親の TC が未治療下で 250 mg/dL を超える
- 未治療下の TC が 500 mg/dL 超、TG が 300 mg/dL 未満、かつ、両親の TC が未治療下で 250 mg/dL を超える

本剤投与前の 6 週間に導入観察期が設けられ、有効性評価期では、導入観察期で決定した安定した脂質低下療法（脂質低下薬及びアフェレーシス治療を含む）を維持することとされたが、安全性評価期では、それらの調整が可能とされた。また、被験者は導入観察期開始時から試験終了まで、低脂肪食（食事脂肪からのエネルギー摂取率が 20%未満）とし、400 IU のビタミン E、200 mg のリノール酸、210 mg の ALA、110 mg の EPA 及び 80 mg の DHA を含む栄養補助食品を毎日摂取することとされた。

組み入れられた 9 例のうち全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び有効性評価期の FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。1 例が有害事象により中止した。有効性評価期間を完了した 8 例全例が安全性評価期間に移行し、全例が安全性評価期の FAS とされた。安全性評価期における中止例は認められなかった。

最大耐量の用量分布は、5 mg が 2 例、10 mg が 1 例、20 mg が 5 例及び 40 mg が 1 例であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与 26 週時における LDL-C（直接法）のベースライン（本剤投与開始時、以下同様）からの変化率は表 21 のとおりであり、各評価時点における LDL-C（直接法）のベースラインからの変化率は表 22 のとおりであった。なお、LDL-C 値は直接法での測定とされたが、スクリーニング時の TG が 400 mg/dL 未満の場合は、算出法での測定も可能とされた。

表 21 : LDL-C (直接法) のベースラインからの変化率 (FAS)

ベースライン (mg/dL) <sup>a</sup>	投与 26 週時 (mg/dL) <sup>a,b</sup>	ベースライン からの変化量 (mg/dL) <sup>a,b</sup>	ベースラインからの変化率 (%)			
			平均値 ±標準偏差 <sup>b</sup>	最小二乗平均値 ±標準誤差 <sup>c</sup>	[95%CI] <sup>c</sup>	p 値 <sup>c</sup>
199.3±65.9	117.9±62.1	-81.4±37.3	-42.2±18.16	-32.02±4.67	[-41.17, -22.86]	p<0.0001

9 例

a : 平均値±標準偏差

b : LOCF

c : 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

表 22 : LDL-C (直接法) のベースラインからの変化率 (安全性評価期の FAS)

	ベースライン	投与 36 週時	投与 46 週時	投与 56 週時
例数	8	8	8	8
測定値 (mg/dL)	182.8±46.7	120.5±59.6	127.8±85.7	115.1±56.0
変化率 (%)		-34.2±26.0	-31.7±36.7	-37.5±24.2

平均値±標準偏差

また、副次的評価項目である、TC、HDL-C、non-HDL-C 及び TG のベースラインからの変化率は表 23 のとおりであり、各評価時点における TC、HDL-C、non-HDL-C 及び TG のベースラインからの変化率は表 24 のとおりであった。

表 23 : TC、HDL-C、non-HDL-C 及び TG のベースラインからの変化率 (FAS、LOCF)

	例数	ベースラインの値 (mg/dL)	投与 26 週時の値 (mg/dL)	ベースラインからの 変化率 (%)
TC	9	278.6±80.0	189.6±66.3	-32.0±12.5
HDL-C	9	50.2±9.7	49.9±11.9	0.7±20.6
non-HDL-C	9	228.4±77.5	139.7±70.9	-40.3±16.1
TG	9	123.8±65.7	73.9±51.3	-41.8±12.2

平均値±標準偏差

表 24 : 36、46 又は 56 週時における TC、HDL-C、non-HDL-C 及び TG の  
ベースラインからの変化率 (安全性評価期の FAS)

	例数	ベースラインの値 (mg/dL)	各評価時点の値 (mg/dL)	ベースラインからの 変化率 (%)	
TC	36 週時	8	257.5±52.5	193.6±59.1	-24.3±17.81
	46 週時	8		198.3±90.8	-23.4±27.70
	56 週時	8		190.3±61.8	-25.9±18.57
HDL-C	36 週時	8	50.4±10.4	52.6±11.5	5.6±16.86
	46 週時	8		50.6±11.7	1.9±18.90
	56 週時	8		52.5±11.3	5.9±19.64
non-HDL-C	36 週時	8	207.1±46.8	141.0±63.6	-32.3±23.78
	46 週時	8		147.6±91.7	-30.4±34.17
	56 週時	8		137.8±63.3	-34.6±22.50
TG	36 週時	8	105.2±37.1	61.8±22.1	-39.1±18.98
	46 週時	8		64.0±26.1	-38.2±19.37
	56 週時	8		58.6±25.7	-44.4±12.70

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象は 100% (9/9 例) に認められ、複数例に認められた有害事象は下痢 88.9% (8/9 例)、鼻咽頭炎 66.7% (6/9 例)、肝機能検査異常及び胃腸炎各 33.3% (3/9 例)、並びに悪心、インフルエンザ、貧血及び頭痛各 22.2% (2/9 例) であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 100% (9/9 例) に認められ、複数例に認められた有害事象は下痢 8 例及び肝機能検査異常 3 例であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 1 例 (胸痛) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.2 HoFH 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (UP1002/AEGR-733-005 試験、CTD 5.3.5.2-3、2007 年 12 月～2011 年 10 月)

外国人 HoFH 患者における本薬の有効性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が海外 11 施設で実施された (目標症例数: 25 例)。

投与開始 26 週間の有効性評価期に、本薬 5 mg を 1 日 1 回投与することから開始し、減量又は中止規定に抵触しない限り、10、20、40 及び 60 mg に漸増することとされた (肝機能検査値の異常や体重減少が認められず、投与 22 週時の LDL-C 値が 200 mg/dL を超えている場合には 80 mg まで漸増可能とされた)。

主要な減量又は中止規定は以下のとおりであった。

- ・ 被験者が CTCAE (第 3.0 版) の Grade 3 又は 4 の胆肝道系有害事象を発症した場合は、試験を中止する。
- ・ 肝機能検査値が以下の基準に該当する場合は投与を中止する。
  - ・ 7 日以上の間隔を空けた 2 時点で ALT 又は AST が基準値上限の 10 倍以上、又はベースラインから 200 U/L 以上上昇
  - ・ 1 時点で ALT 又は AST が基準値上限の 10 倍以上
  - ・ 7 日以上の間隔を空けた 2 時点で ALT が基準値上限の 5 倍を超え、かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超えている
  - ・ 7 日以上の間隔を空けた 2 時点で ALP が基準値上限の 5 倍を超える
  - ・ ジルベール症候群または溶血が認められず、総ビリルビンが 3 mg/dL 以上の場合
- ・ 7 日以上の間隔を空けた 2 時点で Level 3 の肝毒性 (ALT 又は AST が基準値上限の 5～9.9 倍又はベースラインから 100 U/L 超 200 U/L 未満上昇) が認められた場合、1 段階前の用量に減量する。
- ・ 肝生検を受けた結果、Matteoni 分類 Type 3 以上の NASH がみられる場合は、試験を中止する。

5 mg から 10 mg への増量間隔は 2 週間、それ以外は 4 週間の間隔を空けることとされた。有効性評価期終了後 52 週間が安全性評価期とされ、有効性評価期の最大耐量が投与された。なお、用量を下げる必要が生じた場合、1 段階前の用量に減量することが可能とされ、減量の原因が改善した後、再び段階的に増量することが可能とされた (安全性評価期では、最大投与量は各被験者の最大耐量までとされた)。

主な選択基準は、以下の基準の一つ以上該当することにより機能的に HoFH と診断された 18 歳以上の患者とされた。

- ・ LDLR の 2 つの対立遺伝子又は LDLR の機能に影響を与える他の対立遺伝子において認められた機能変異
- ・ 皮膚線維芽細胞の LDLR 活性が正常値の 20%未満
- ・ 未治療下の TC が 500 mg/dL 超、TG が 300 mg/dL 未満、かつ、両親の TC が未治療下で 250 mg/dL を超える

本剤投与前の6週間に導入観察期が設けられ、有効性評価期では、ベースライン（本剤投与開始時、以下同様）で決定した最大耐量で安定した脂質低下療法（脂質低下薬及びアフェレーシス治療を含む）を維持することとされたが、安全性評価期では、それらの調整が可能とされた。また、被験者は導入観察期開始時から試験終了まで、低脂肪食（脂肪からのエネルギー摂取率が20%未満）、およそ400 IUのビタミンE、200 mgのリノール酸、220 mgのALA、110 mgのEPA及び80 mgのDHAを含む栄養補助食品を毎日摂取することとされた。なお、試験開始当初は1日にビタミンD 1000 IU、少なくともカルシウム 600 mg、ビタミンE 400 mg、リノール酸 180 mg、EPA 120 mg、ALA 220 mg 及び DHA 80 mg を含む栄養補助食品を摂取するよう推奨していたが、UP1002 試験において、栄養補助剤の摂取と関連すると考えられる悪心が認められたことから、悪心を軽減するため、カルシウム及びビタミンDの補給を削除し、栄養補助食品に実際に含まれる量に基づきリノール酸及びEPAの量の記載を変更した。

有効性評価期に組み入れられた29例のうち全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及びITTとされ、ITTが有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は6例認められ、中止理由は、同意撤回3例、有害事象2例、服薬不遵守1例であった。有効性評価期を完了した23例が、安全性評価期に移行した。全例が安全性評価期を完了し、試験治療を完遂した集団とされた。

最大耐量の用量分布は、5 mg 3例、10 mg 2例、20 mg 6例、40 mg 7例、60 mg 10例及び80 mg 1例であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与26週時におけるLDL-C（直接法）のベースラインからの変化率は表25のとおりであり、ベースラインと比較して投与26週時で統計学的に有意な低下が認められた（ $p < 0.001$ 、対応のあるt検定）。また、投与78週時におけるLDL-C（直接法）のベースラインからの変化率の推移は表25のとおりであった。なお、LDL-C値は直接法での測定とされたが、スクリーニング時のTGが400 mg/dL未満の場合は、算出法での測定も可能とされた。

表 25 : LDL-C（直接法）のベースラインからの変化率

	例数	ベースラインの値 (mg/dL)	評価時点の値 (mg/dL)	ベースラインからの変化量 (mg/dL)	ベースラインからの変化率 (%)	p 値 <sup>a</sup>
26 週時	29	336.4±113.5	189.6±104.2	-146.9±127.1	-40.1±31.25	$p < 0.001$
78 週時	23	351.9±116.2	210.2±132.4	-141.8±143.6	-38.4±32.21	

平均値±標準偏差

26 週時：ITT、LOCF、78 週時：試験治療を完遂した集団

a：対応のあるt検定

また、副次的評価項目である、26又は78週時におけるTC、HDL-C、non-HDL-C及びTGのベースラインからの変化率は表26のとおりであった。

表 26 : 26 又は 78 週時における TC、HDL-C、non-HDL-C 及び TG のベースラインからの変化率

		例数	ベースラインの値 (mg/dL)	評価時点の値 (mg/dL)	ベースラインからの変化率 (%)
TC	26 週時	29	429.7±135.1	258.1±117.6	-36.4±28.2
	78 週時	23	451.3±137.1	281.2±149.2	-35.3±29.84
HDL-C	26 週時	29	43.9±10.7	41.0±13.4	-6.9±19.76
	78 週時	23	44.9±11.2	42.6±11.6	-4.6±18.50
non-HDL-C	26 週時	29	385.8±131.6	217.1±112.7	-40.0±29.66
	78 週時	23	406.4±133.9	238.6±146.4	-39.0±32.28
TG	26 週時	29	103.2±48.0	63.7±45.5	-29.0±55.72
	78 週時	23	111.5±48.2	77.9±76.6	-30.9±53.82

平均値±標準偏差

26 週時 : ITT、LOCF、78 週時 : 試験治療を完遂した集団

安全性について、有害事象は 93.1% (27/29 例) に認められ、20%以上に認められた有害事象は下痢 79.3% (23 例)、悪心 65.5% (19 例)、消化不良 37.9% (11 例)、嘔吐 34.5% (10 例)、腹痛 27.6% (8 例)、体重減少及び胸痛 24.1% (7 例) 並びに腹部不快感、腹部膨満、便秘、放屁及びインフルエンザ各 20.7% (6 例) であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 86.2% (25/29 例) に認められ、20%以上に認められた有害事象は下痢 79.3% (23 例)、悪心 62.1% (18 例)、嘔吐 31.0% (9 例)、消化不良 27.6% (8 例)、腹痛 24.1% (7 例) 並びに腹部不快感及び腹部膨満各 20.7% (6 例) であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 3 例 (急性冠動脈症候群・狭心症・下気道感染、月経過多、動脈硬化症) に認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 3 例 (頭痛、胃腸炎、腹痛・下痢・悪心) に認められた。

### 7.3.3 HoFH 患者を対象とした海外長期投与試験 (AEGR-733-012 試験、CTD 5.3.5.2-4、2009 年 10 月～2014 年 12 月)

外国人 HoFH 患者における本薬の有効性及び安全性を検討することを目的として、UP1002/AEGR-733-005 試験の継続試験として非盲検非対照試験が海外 10 施設で実施された (目標症例数 : 23 例)。

本試験では、UP1002/AEGR-733-005 試験での本剤の最終投与量を継続することとされた。UP1002/AEGR-733-005 試験終了後 48 週 (UP1002/AEGR-733-005 試験の投与開始から 126 週、以下同様) が評価期間とされたが、評価期間終了後も、治験終了まで投与が継続された。なお、用量を下げる必要が生じた場合、1 段階前の用量まで減量することが可能とされ、減量の原因が改善した後、再び段階的に増量することが可能とされた (最大投与量は UP1002/AEGR-733-005 試験の各被験者の最大耐量までとされた)。

選択基準は UP1002/AEGR-733-005 試験を完了した患者とされた。

本試験では、他の脂質低下療法 (脂質低下薬及びアフェレーシス治療を含む) を行うことは可能とされ、それらの調整は治験責任医師の判断により可能とされた。また、被験者は、低脂肪食 (食事脂肪からのエネルギー摂取率が 20%未満)、およそ 400 IU のビタミン E、200 mg のリノール酸、220 mg の ALA、110 mg の EPA 及び 80 mg の DHA を含む栄養補助食品を毎日摂取することとされた。

UP1002/AEGR-733-005 試験を完了した 23 例のうち 19 例が本試験に組み入れられ、全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、48 週まで試験を完了した 17 例が 126 週までの試験治療を完遂した集団とされ、有効性の解析対象集団とされた。3 例が中止し、中止理由は、医師の判断、死亡及び治験依頼者の判断各 1 例であった。

本試験における本剤投与期間中の本剤の1日投与量(平均値±標準偏差)は42.3±15.50 mgであった。また、本剤の投与期間(UP1002/AEGR-733-005試験での投与期間も含む)は平均1686.5日(最大:2072日)であった。

有効性について、各評価時点におけるLDL-C(直接法)のベースライン(UP1002/AEGR-733-005試験のベースライン、以下同様)からの変化率の推移は表27のとおりであった。

表27: LDL-C(直接法)のベースラインからの変化率(126週までの試験治療を完遂した集団)

	例数	測定値 (mg/dL)	ベースラインから の変化率(%)
ベースライン	17	355.6±127.1	
24週時	17	198.3±116.7	-45.3±23.09
36週時	17	177.2±102.2	-50.8±20.58
48週時	17	188.8±120.3	-45.5±31.35

平均値±標準偏差

また、48週時におけるTC、HDL-C、non-HDL-C、TGのベースラインからの変化率は、表28のとおりであった。

表28: 48週時におけるTC、HDL-C、non-HDL-C、TGのベースラインからの変化率(126週までの試験治療を完遂した集団)

	例数	ベースライン (mg/dL)	48週時 (mg/dL)	ベースラインから の変化率(%)
TC	17	456.8±151.9	252.9±131.9	-43.2±25.35
HDL-C	17	44.9±11.1	41.4±13.3	-8.3±19.28
non-HDL-C	17	412.0±149.0	211.5±128.2	-47.1±27.83
TG	17	109.7±49.0	65.9±55.2	-37.5±42.52

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象(本試験期間中に認められた事象、以下同様)は89.5%(17/19例)に認められ、20%以上に認められた有害事象は下痢42.1%(8例)、悪心及び頭痛各31.6%(6例)、嘔吐26.3%(5例)、インフルエンザ26.3%(5例)並びに鼻咽頭炎及び狭心症各21.1%(4例)であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は42.1%(8例)に認められ、20%以上に認められた有害事象は下痢31.6%(6例)及び悪心21.1%(4例)であった。

死亡(死因:心突然死)は1例に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は7例(血流量減少性ショック・抗凝固療法・輸血・顔面神経麻痺・硬膜下血腫・INR増加、下気道感染・動静脈瘻、下痢・脱水・横紋筋融解、肝毒性・心突然死、狭心症、胃食道逆流性疾患・大動脈弁閉鎖不全症、冠動脈疾患)に認められ、硬膜下血腫、INR増加、下痢、脱水、横紋筋融解症、肝毒性は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 臨床的位置付けについて

機構は、HoFHの治療における本剤の臨床的位置付けについて、本剤と他の高コレステロール血症治療薬並びにLDLアフェレーシスとの使い分け及び併用の方法等も踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。HoFH は、LDL-C の顕著な増加を特徴とし、LDLR 遺伝子、又は LDLR のエンドサイトーシス及びリサイクリングに影響を与える他の遺伝子の変異を有する遺伝性疾患であり、これらの遺伝子変異がホモ接合体及び複合ヘテロ接合体であった場合に発現する LDLR の機能障害に起因して発症する。なお、日本では難病に指定されており、平成 26 年度には 166 名が HoFH 患者として登録されている（平成 26 年度の特典疾患医療受給者証所持者数（厚生労働省大臣官房統計情報部、平成 22 年度衛生行政報告例、以下同様））。

HoFH の治療について、JAS ガイドラインにおいては、生活様式の改善を基本とした積極的な LDL-C 低下療法が必要とされているが、HoFH 患者は既存の薬物療法に対して反応性が低いため、LDL アフェレーシスを実施することが推奨されている。米国心臓学会の Scientific Statement (Circulation 2015; 132: 2167-92) においては、FH 患者に対する治療法として、最初にスタチン投与を開始し、次にエゼチミブ、続いてナイアシン、胆汁酸吸着レジン（コレステラミン等）又は抗 PCSK9 抗体を併用した上で、効果不十分の場合はさらに 4 剤目の薬剤を追加（HoFH 患者に対しては本剤又は mipomersen が推奨）及び LDL アフェレーシスを考慮することが推奨されている。また、欧州動脈硬化学会のコンセンサスパネル (Eur Heart J 2014; 35: 2146-57) においては、HoFH 患者の治療は、生活様式の改善に加えて、スタチン単独又はエゼチミブやその他の薬剤（ニコチン酸、プロブコール等）との併用による薬物療法と LDL アフェレーシスとの組合せによる治療が強く推奨されており、本剤は、これらの既存療法を行っても、最新のガイドラインで規定された管理目標値に到達しない患者に対して、既存療法と併用する薬剤とされている。

本剤は、肝臓及び小腸において MTP に結合して脂質輸送を阻害し、肝臓での VLDL 及び小腸でのカイロミクロン形成を抑制することで、血中の LDL-C をはじめとする脂質を低下させる新規の作用機序を有する薬剤である。LDLR 機能が欠失している HoFH 患者では、スタチンの効果が相対的に低く、スタチンにエゼチミブや胆汁酸吸着レジンを併用投与した場合でも、LDL-C の管理目標値に到達することは困難である (Circulation 2002; 105: 2469-75) が、本剤は、スタチン等とは異なり、LDLR への作用を介さずに血中 LDL-C を低下させることから、HoFH 患者の治療において新たな選択肢になると考える。しかしながら、本剤投与による肝機能障害や胃腸障害のリスクを考慮すると、本剤の臨床的位置付けとしては、海外ガイドラインと同様、既存の薬物療法で十分な LDL-C 低下が得られない HoFH 患者に対して、既存の薬物療法に上乘せして使用されるものと考ええる。

また、臨床試験成績からは、LDL アフェレーシスと併用の有無にかかわらず、本剤の LDL-C 低下作用は期待できると考えられるが（「7.R.3.2 LDL-C 低下効果について」の項参照）、HoFH 患者の中には LDL アフェレーシスによる身体的負担が大きい、又は LDL アフェレーシスが実施可能な医療機関に通院することができないといった理由で LDL アフェレーシス療法を十分に受けられない患者もいるため、LDL-C 値、治療目標及び治療の受けやすさ等の要因を考慮した上で、他の脂質低下療法に加え、本剤と LDL アフェレーシスのどちらを選択するのか又は併用するのかについては、医師の判断により選択することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。HoFH 患者においては、LDL-C 値が極めて高く若年から心血管障害が認められることから、早期からの積極的な治療が必要であり、欧米のガイドラインではスタチンを含めた多剤併用療法に加えて LDL アフェレーシスも推奨されている。現在、本邦で HoFH の適応で承認されている薬剤は、スタチン以外にはエゼチミブ、コレステミド及びプロブコールがあり、最近新たに抗 PCSK9 抗体製剤が承認され、医療現場で使用可能となったが、これらの既存の薬剤を使用している HoFH に対して十分な効果が得られていない患者が存在する。LDL アフェレーシスは施行直後の著明な

LDL-C 低下が期待でき、JAS ガイドラインにおいても推奨されているが、効果が持続しないため週に 1 回程度の施行が推奨され、患者負担が大きい。

HoFH 患者では LDLR 活性が低下していることから、スタチン等の LDLR を介して作用する薬剤での LDL-C 低下効果は十分でないことが多い。本剤は既存の LDL-C 低下薬とは異なって、LDLR を介さずに LDL-C を低下させる薬剤であり、HoFH の遺伝子型によらず LDL-C 低下効果が認められたことから（「7.R.3.3 有効性に影響を及ぼす背景因子について」の項参照）、既存の LDL-C 低下薬で効果不十分な患者においても LDL-C 低下効果が期待できる。また、臨床試験では HoFH 患者において既存の経口薬物治療に本剤を追加することで LDL-C の更なる低下が認められたこと（「7.R.3.2 LDL-C 低下効果について」の項参照）、本剤投与時には胃腸障害及び肝機能障害等の有害事象が高頻度に発現するリスク（「7.R.4 安全性について」の項参照）があること等を考慮すると、本剤は、既存の経口薬物治療で効果不十分な場合に追加投与する位置付けの薬剤とすることが適切である。なお、皮下投与製剤である抗 PCSK9 抗体製剤については、現時点では使用経験も少なく、その臨床的位置付けも十分確立しているとは判断できないこと、本剤の臨床試験でも使用されていないことも考慮すると、抗 PCSK9 抗体製剤と本剤の使い分けについては、両剤の特性、患者背景や症状等に応じて、いずれかを使用又は併用するリスク・ベネフィットを踏まえて医師が判断することが適切である。

本剤と LDL アフェレーシスとの使い分けについては、HoFH 患者の患者背景は症例毎に多様であること、現時点では、既存の経口薬物治療で効果不十分な HoFH 患者に対して、本剤又は LDL アフェレーシスのいずれを選択すべきかに関するエビデンスは十分ではないことから、使い分けを一律に規定することは困難である。LDL アフェレーシスについては、観察研究において心血管イベントの減少が示唆されている（Semin Dial 2012; 25: 145-51）が、侵襲性が高く、患者負担も大きい。本剤投与により LDL アフェレーシスの頻度が下がる等、患者の負担軽減が期待されることから（「7.R.3.2 LDL-C 低下効果について」の項参照）、各患者の患者背景や症状等に応じて、本剤と LDL アフェレーシス施行のいずれか又は併用を医師の判断により選択することが適切と考える。

## 7.R.2 海外臨床試験成績の利用について

機構は、日本人 HoFH 患者における本剤の有効性及び安全性を説明するにあたり、海外臨床試験成績を利用可能と考えた根拠を、国内外の内因性・外因性民族的要因の異同を示した上で説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。内因性民族的要因について、LDL-C 高値の日本人及び白人成人を対象とした第 I 相試験（AEGR-733-023 試験）の結果、反復投与時の薬物動態に大きな違いは認められておらず（「6.R.2 薬物動態の国内外差について」の項参照）、LDL-C の低下作用を指標とした薬力学作用及び有害事象プロファイルには明らかな違いを認めなかった。

また、HoFH 患者を対象とした国内第 III 相試験（AEGR-733-030 試験）及び海外第 III 相試験（UP1002/AEGR-733-005 試験）では、遺伝子変異型の分布、ベースラインにおける LDL-C 値や年齢等について国内外差が認められたが、いずれの試験においても、遺伝子変異型、年齢やベースラインの LDL-C 値によらず LDL-C の低下傾向が認められている（「7.R.3.3 有効性に影響を及ぼす背景因子について」の項参照）。以上より、国内外臨床試験で認められた遺伝子変異型の分布、年齢及びベースラインの LDL-C 値の違いは、本薬の有効性評価に影響するものではないと考える。

外因性民族的要因について、HoFH 患者に関する診断基準は、JAS ガイドラインと欧州動脈硬化学会ガイドライン（Eur Heart J 2014; 35: 2146-57）とで同様の基準が設定されている。治療法については、高

コレステロール血症の治療に用いられるスタチン系薬剤、エゼチミブ、胆汁酸封鎖剤、ナイアシン及びフィブラート系薬剤は国内外でほぼ同じ薬剤が承認されており、UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-030 試験においても、ベースラインで併用されていた脂質低下療法は類似していた。

以上より、国内外における外因性及び内因性民族的要因の差異が臨床試験成績を評価する上で大きな影響を及ぼすことはないと考えられることから、日本人 HoFH 患者における本剤の有効性及び安全性を説明するにあたり海外臨床試験成績を利用可能と考える。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を考慮すると、外因性及び内因性民族的要因により本剤の有効性及び安全性評価に大きな影響を及ぼす可能性は低いものと推測できる。また、AEGR-733-023 試験の結果、LDL-C 高値の日本人と白人との間で LDL-C 低下効果に差異は認められておらず、国内外臨床試験に組み入れられた HoFH 患者は少数例であり、国内外での有効性及び安全性の比較を行うことには限界があるが、HoFH 患者を対象とした国内外臨床試験において、遺伝子変異型の分布、ベースラインにおける LDL-C 値や年齢によらず本剤の LDL-C 低下効果が示されている。安全性についても国内外で臨床上問題となる大きな差異は認められていないと考えられるため、国内外臨床試験の患者背景の差異を踏まえても、日本人 HoFH 患者における本剤の有効性及び安全性を海外臨床試験の成績も参考にし検討することは可能と判断する。ただし、海外第Ⅲ相試験（UP1002/AEGR-733-005 試験）での本薬の最大耐量は 60 mg であったのに対し、国内第Ⅲ相試験（AEGR-733-030 試験）では最大耐量が 60 mg の被験者がおらず、両試験で本薬の最大耐量の分布に差異が認められたことから（「7.R.6 用法・用量について」の項参照）、本薬の有効性及び安全性については最大耐量の国内外差も踏まえて慎重に評価する必要がある。

### 7.R.3 有効性について

#### 7.R.3.1 主要評価項目の妥当性について

HoFH 患者の真の治療目的は心血管イベントの抑制であるが、本剤の心血管イベントの抑制効果を検証した臨床試験は実施されていないことから、機構は、LDL-C 値の変化率を国内外第Ⅲ相試験における有効性の主要評価項目としたことの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。血漿中 LDL-C と心血管イベントとの関連性については多くの研究報告があり、LDL-C を低下させることによって心血管イベントが減少することが示されている（Lancet 2010; 376: 1670-81）。HoFH を含めた高コレステロール血症患者において心血管イベントを抑制するためには LDL-C を低下させることが重要とされており、各患者のリスク因子に応じた LDL-C の管理目標値が設定されている（Eur Heart J 2014; 35: 2146-57）。HoFH は希少疾患であるため、当該患者における本剤による LDL-C 低下効果と心血管イベントの関連性を明確にするのは困難であるが、LDLR の機能が部分的に障害されている HoFH 患者と比較して、LDLR が完全に欠損している HoFH 患者では、若年のうちに重度の CVD を発症するとの報告（The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease. New York, McGraw-Hill; 2001, p2863-913）や、LDLR が完全に欠損している HoFH 患者（LDL-C 平均値：1030 mg/dL）では、LDLR の機能が部分的に障害されている HoFH 患者（LDL-C 平均値：621 mg/dL）より早期に冠動脈疾患で死亡する（それぞれ 12.7 歳、23.6 歳）との報告（Lancet 1993; 341: 1303-6）がなされている。また、HoFH 患者に対する LDL アフェレーシス療法が心血管イベントに及ぼす影響について、適切に検出力を設定した無作為化対照試験は実施されていないが、観察研究において LDL アフェレーシス療法により LDL-C を低下させた結果、心血管イベントの減少したことが示唆されている（Br Med J 1985; 291:

1671-3)。したがって、HoFH 患者においても LDL-C を低下させることによって、心血管系イベントの抑制効果が期待でき、国内外第Ⅲ相試験において、主要評価項目として LDL-C を設定したことは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を考慮すると、LDL-C 値を低下させることは心血管イベント抑制に寄与することが示唆されていると判断でき、HoFH 患者における LDL-C 低下が心血管イベントを抑制することを直接的に検証した臨床試験成績は得られていないが、LDL-C がより高い患者で心血管イベントリスクが高いという知見や実際に LDL-C を低下させることで心血管イベントを抑制できたという知見を踏まえると、HoFH 患者においても非 FH 患者と同様に LDL-C を低下させることは意義があると判断できる。以上を考慮すると本剤の有効性評価にあたり、国内外第Ⅲ相試験における主要評価項目の指標として LDL-C を用いたことは妥当と判断する。

### 7.R.3.2 LDL-C 低下効果について

機構は、国内外第Ⅲ相試験において対照群を設定しなかった理由について説明した上で、本剤の有効性及び安全性について適切に評価されているといえるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。HoFH は希少疾患であり、対照群を設定した上で適切な患者数を確保するのは困難であると考えられたこと、また、HoFH 患者では心血管イベントのリスクが極めて高いためプラセボを投与することは困難と考えられることから、非盲検非対照試験とした。しかしながら、Mipomersen の臨床試験におけるプラセボ群での LDL-C の推移を踏まえると、HoFH 患者では、併用脂質療法が変更されなければ LDL-C はほとんど変化しないか、経時的に上昇すると考えられる (Lancet 2010; 375: 998-1006)。さらに、国内外第Ⅲ相試験の主要評価項目及び主な副次評価項目は中央測定により得られる客観的な脂質測定値に基づくものであるため、各被験者内でのベースライン値との比較により治療効果を適切に評価できると考えた。また、国内外第Ⅲ相試験では、併用する脂質低下療法は導入観察期から 26 週時 (主要評価時点) まで変更せずに維持しており、導入観察期前から導入観察期終了時までの LDL-C の変化率の平均値は、UP-1002/AEGR-733-005 試験では 1.2%、AEGR-733-030 試験では -0.1% であり、既存の脂質低下療法の治療下においては LDL-C はほとんど変化しなかった。さらに、国内外第Ⅲ相試験では、LDL アフェレーシス治療を受けている被験者では、一貫して LDL アフェレーシス開始前の脂質値を用いて有効性を評価した。国内外第Ⅲ相試験では、以上のようなデザインとしていたことから、交絡因子を最小限に抑制することができ、本薬の有効性を適切に評価できたものとする。

機構は、国内外第Ⅲ相試験において、本剤投与により認められた LDL-C 低下作用の臨床的意義について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤の開発初期に実施された、高コレステロール血症患者を対象とした複数の海外第Ⅱ相試験では、無作為化二重盲検比較試験が実施されており、これらの試験において本剤の LDL-C 低下効果が示されている。本剤の作用機序を踏まえると、本剤による LDL-C 低下効果は、LDL-C 上昇の程度又は病因によらず一定であると推測される。実際に、HoFH 患者においても、AEGR-733-030 試験及び UP1002/AEGR-733-005 試験では、投与 26 週時にベースラインからの LDL-C の低下が認められ、AEGR-733-030 試験、及び海外長期投与試験 (AEGR-733-012 試験) において、本剤の LDL-C 低下効果に長期投与に伴う減弱は認められなかった。

また、HoFH 患者を対象とした国内外臨床試験において LDL-C の低下が認められた被験者は表 29 のとおりであった。UP1001 試験においてはベースラインの 4 週間以上前から全ての脂質低下療法を中止

する規定であったため、ベースラインの LDL-C は著明な高値であったこと、また投与期間が短かったこともあり、LDL-C が 100 mg/dL 未満となった被験者は認められなかった。一方で、一定の脂質低下療法を本剤開始前から継続させた UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-030 試験では、LDL-C 100 mg/dL 未満となった被験者が半数以上認められた。HoFH 患者において既存の脂質低下療法では達成困難であった治療目標 (LDL-C 100 mg/dL 未満) を、本剤を併用することにより半数以上の被験者において達成できたことは、本剤による臨床上的ベネフィットを示しているものと考えられる。

表 29 : HoFH 患者を対象とした国内外臨床試験において LDL-C の低下が認められた被験者の割合

評価例数	UP1001 試験 (有効性解析対象集団)		UP1002/AEGR-733-005 試験 (ITT)		AEGR-733-030 試験 (FAS)	
	6		29		9	
評価時点	ベースライン	16 週	ベースライン	26 週	ベースライン	26 週
LDL-C の値 (mg/dL) <sup>a</sup>	614.2±105.9	303.0±81.3	336.4±113.5	189.6±104.2	199.3±65.9	117.9±62.1
LDL-C が 100 mg/dL 未満となった患者 <sup>b</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	51.7 (15)	0 (0)	66.7 (6)
LDL-C がベースラインから 50%を超えて低下した患者 <sup>b</sup>	—	83.3 (5)	—	44.8 (13)	—	55.6 (5)

a : 平均値±標準偏差、LOCF

b : 8 週以降、評価時点までのいずれかの時点において該当した割合 (例数)

機構は、国内外第Ⅲ相試験において、本剤が LDL アフェレーシスの施行間隔に及ぼした影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。UP1002/AEGR-733-005 試験では、29 例中 18 例が LDL アフェレーシスを受けており、試験期間中又は継続試験期間中に 4 例が LDL アフェレーシスを中断し、3 例では施行間隔の延長が認められた。これら 7 例の被験者における 56 週時点の LDL-C は、ベースラインと比較して 38~87%低下しており、有効性が維持されていた。AEGR-733-030 試験では、試験に組み入れられた被験者 9 例のうち 6 例が LDL アフェレーシスを受けており、試験期間中 3 例で施行間隔の延長が認められた。この 3 例の被験者の 56 週時点の LDL-C はベースラインと比較して 33~49%低下しており、有効性が維持されていた。

機構は、以下のように考える。本剤の有効性を検証するためには、基本的には、適切な対照群を設定した臨床試験を実施することが適切であるが、HoFH が希少疾患であり、十分な被験者数を確保するのは困難であったこと等から、有効性を検証できる規模の臨床試験は実施できなかったことはやむを得ない。国内外第Ⅲ相試験は非盲検非対照試験として実施されたが、導入観察期において、最大耐量で安定化された脂質低下療法を評価期間の終了まで変更せずに継続する等の規定を設け、本剤以外に LDL-C に与える影響をできる限り排除したデザインで実施されていたこと、実際に導入観察期には LDL-C はスクリーニング時からほとんど変化しなかったこと等も勘案すると、実施された試験成績より、本剤の LDL-C 低下効果を一定の確度をもって評価することは可能と判断する。

また、高コレステロール血症患者を対象とした海外第Ⅱ相試験において、プラセボとの比較により本剤の LDL-C 低下効果が示唆されていること、HoFH 患者を対象とした UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-030 試験では本剤投与により LDL-C 低下が認められ、既存治療では達成困難であった LDL-C 100 mg/dL 未満への到達が、本剤投与により達成できた被験者は半数以上(それぞれ 15/29 例及び 6/9 例)

であったことから、HoFH 患者での本剤投与による LDL-C 低下の程度には、臨床的意義があるものと考えられる。

さらに、本剤投与により、LDL アフェレーシスを施行している被験者の一部においては、LDL アフェレーシス施行間隔の延長又は中断が認められ、その場合も 56 週にわたって本剤の有効性は維持されていた。LDL アフェレーシスの施行頻度の低下は、患者負担の軽減につながると考えられることから、本剤投与により認められた LDL-C 低下には、当該患者においても臨床的意義があるものと考えられる。

### 7.R.3.3 有効性に影響を及ぼす背景因子について

機構は、HoFH の遺伝子変異の種類が本剤の有効性に及ぼす影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。HoFH の原因となる遺伝子変異は、LDLR 遺伝子又は、LDLR 機能に影響を与える Apo B 遺伝子や PCSK9 遺伝子の変異のホモ接合体若しくは、これらの遺伝子変異が組み合わさった複合ヘテロ接合体である。UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-030 試験における、遺伝子変異型別の LDL-C 低下率は表 30 のとおりであり、本剤投与後の LDL-C 低下率に各遺伝子変異型で大きな違いは認められなかった。本剤は、MTP を阻害することにより LDLR 非依存的に LDL-C を低下させるため、LDLR 遺伝子変異の有無に影響を受けないと考えられることも踏まえると、本剤投与前に遺伝子変異型を明らかにする必要はないと考える。

表 30：国内外第Ⅲ相試験における遺伝子変異型別の LDL-C 変化率

	UP1002/AEGR-733-005 試験 (ITT)			AEGR-733-030 試験 (FAS)		
	例数	ベースライン <sup>a</sup>	26 週 <sup>b</sup>	例数	ベースライン <sup>a</sup>	26 週 <sup>b</sup>
LDLR ホモ接合変異	7	416.8±88.7	-37.0±35.68	4	216.0±72.9	-36.0±19.89
LDLR 複合ヘテロ接合変異	19	312.9±115.8	-39.5±32.05	2	192.0, 257.0 <sup>c</sup>	-54.7, -34.7 <sup>c</sup>
LDLR ホモ又は複合ヘテロ接合変異	3	303.3±86.1	-46.1±34.70	0	—	—
LDLR 及び PCSK9 変異	0	—	—	3	146.7±31.4	-48.9±21.81

平均値±標準偏差

a：LDL-C 値 (mg/dL)

b：ベースラインから 26 週時 (LOCF) までの LDL-C の変化率 (%)

c：個別値

機構は、以下のように考える。スタチンは、主に肝臓における LDLR を増加させることで LDL-C 低下作用を発揮するため、HoFH 患者における有効性は LDLR 活性の残存の程度に影響されるが、本剤は MTP 阻害剤であり LDLR を介さずに作用するため、HoFH 患者においても遺伝子変異型に影響されずに LDL-C 低下作用が発揮されることが期待される。実施された国内外第Ⅲ相試験においても、検討した症例数は少ないが、遺伝子変異型によらず LDL-C 低下効果は認められたことから、本剤投与前に HoFH の遺伝子変異型を明らかにする必要はないと判断する。

### 7.R.3.4 LDL-C 以外の脂質パラメータへの影響について

申請者は、本剤投与時の LDL-C 以外の脂質パラメータへの影響について、以下のように説明した。国内外第Ⅲ相試験では、LDL-C に加え、TC、non-HDL-C、Apo B、TG、VLDL-C、Lp(a)、HDL-C 及び Apo AI への影響についても検討された。本剤投与により、ベースラインと比較して、主要評価時点において TC、non-HDL-C、Apo B、TG 及び VLDL-C、Lp(a)、Apo AI の低下が認められ、海外継続投与試験である AEGR-733-012 試験の期間中も維持された。HDL-C の変化率の平均値 [95%CI] は、AEGR-733-005 試

験では-7.0 [-14.46, 0.56] %、AEGR-733-030 試験では 0.7 [-15.2, 16.5] %であり、いずれも大きな変化は認められなかった。

機構は、以下のように考える。本剤の有効性を評価するにあたっては、LDL-C の低下を重視するべきであるが、他の脂質パラメータについても、本剤投与により悪影響がないか評価する必要がある。HoFH 患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験において、本剤投与後に TC、non-HDL-C、Apo B、TG 及び VLDL-C、Lp(a)、Apo AI の低下が認められ、HDL-C には大きな変化は認められなかったことから、少なくともこれらのパラメータに関して懸念される影響は認められていないものと判断する。

#### 7.R.4 安全性について

##### 7.R.4.1 肝臓への影響について

##### 7.R.4.1.1 肝機能障害及び肝臓への脂肪の蓄積について

機構は、本剤投与による肝機能障害について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。HoFH 患者を対象とした国内外臨床試験における、肝機能障害に関連する有害事象 (MedDRA Ver17.0 SMQ 「肝障害」に該当する事象、以下同様) 及び肝機能検査値異常 (ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上) の発現状況は表 31 のとおりであり、発現した有害事象の多くは ALT 増加又は AST 増加であった。有害事象の発現時期について、肝機能障害に関連する有害事象の発現割合は時期によらず一定であった。また、最大耐用量別の解析においては、肝機能障害に関連する有害事象の発現割合に明らかな用量反応性は認められなかった。重篤な有害事象は UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-012 試験の併合で 2 例 (肝毒性 1 例及び INR 増加 1 例) 認められたが、いずれも転帰は回復であり、UP1001 試験及び AEGR-733-030 試験では認められなかった。本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。肝機能検査値異常 (ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上) を示した被験者の割合は、肝機能障害に関連する有害事象の発現割合と同程度であり、試験期間中に Hy's law (ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上) に該当する被験者は認められなかった。

表 31 : HoFH 患者を対象とした国内外臨床試験における肝機能障害に関連する有害事象及び肝機能検査値異常の発現割合 (安全性解析対象集団)

	UP1001 試験	UP1002/AEGR-733-005 試験 及び AEGR-733-012 試験併合	AEGR-733-030 試験
評価期間	16 週	296 週	56 週
評価例数	6	29	9
肝機能障害に関連する有害事象	66.7 (4)	37.9 (11)	44.4 (4)
ALT 増加	50.0 (3)	24.1 (7)	0 (0)
AST 増加	50.0 (3)	13.8 (4)	0 (0)
肝毒性	0 (0)	10.3 (3)	0 (0)
脂肪肝	0 (0)	6.9 (2)	0 (0)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0)	6.9 (2)	0 (0)
肝機能検査異常	0 (0)	3.4 (1)	33.3 (3)
肝機能異常	0 (0)	0 (0)	11.1 (1)
重篤な有害事象	0 (0)	6.9 (2)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肝機能検査値異常 <sup>a</sup>	50.0 (3)	37.9 (11)	33.3 (3)

% (例数)

a : 期間中に ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上

なお、高コレステロール血症患者を対象とした海外臨床試験（AEGR-733-001 試験、AEGR-733-003b 試験、AEGR-733-004 試験、AEGR-733-006 試験、■145-002 試験、■145-009 試験及び■145-010 試験、以下同様）併合成績（本剤の用量は 5～100 mg、以下同様）において、肝機能障害に関連する有害事象の発現割合は、本剤投与集団で 8.5%（41/482 例）、プラセボ投与集団で 1.7%（2/116 例）であり、主な有害事象は、ALT 増加（本剤投与集団 5.6%（27 例）、プラセボ投与集団 0%（0 例）、以下同順）、AST 増加（4.8%（23 例）、0%（0 例））、肝酵素上昇（1.2%（6 例）、0%（0 例））及び肝機能検査異常（1.0%（5 例）、0%（0 例））であった。また、肝機能検査値異常（ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上）の発現状況は、本剤投与集団で 12.4%（60/482 例）、プラセボ投与集団で 0.9%（1/116 例）であった。

また、海外の製造販売後（2013 年 1 月 28 日～2016 年 1 月 31 日、推定累積曝露量 934.6 人年）において報告された有害事象のうち、肝機能障害関連の有害事象（MedDRA SOC Ver17.0「肝胆道系障害」に該当する有害事象）は 10 件報告され、そのうち重篤な有害事象は 8 件（脂肪肝 4 件、肝腫大 2 件、肝線維症及び肝炎各 1 件）報告された。また、肝機能検査値関連の有害事象（MedDRA SOC Ver17.0 が「臨床検査」のうち肝機能検査値の異常に該当する事象）は 115 件報告され、そのうち重篤な有害事象は 86 件（ALT 増加 32 件、AST 増加 26 件、肝酵素上昇 25 件、血中 ALP 増加 2 件及びトランスアミナーゼ上昇 1 件）報告されたが、死亡又は肝不全に至った有害事象は認められず、Hy's law の基準を満たす症例も報告されなかった。

肝機能のモニタリングについて、欧米における添付文書においては、UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-012 試験で規定した肝機能検査頻度と同程度の頻度で検査を行うことが規定され、治験と医療現場の環境が異なることを考慮し、これらの臨床試験よりも厳格な肝機能検査値が高値の場合の対応（減量、休薬、投与中止等）が設定された。AEGR-733-030 試験では欧米における添付文書と同様の肝機能検査及び肝機能検査値が高値の場合の規定を設定した。このような肝機能のモニタリングが規定された国内外臨床試験において、トランスアミナーゼの増加は高頻度に認められたが、投与中止に至った症例はおらず、その他の被験者は本剤の減量又は一時的な投与中断によりトランスアミナーゼは徐々に改善した。さらに、海外の製造販売後においても、肝機能障害について大きな問題は報告されておらず、Hy's law に該当する報告も認められていない。以上より、本剤投与による肝機能障害のリスクについては十分注意喚起する必要があるが、添付文書において、欧米添付文書と同様に、本剤の投与開始前、増量前に肝機能検査を行った上で、投与開始後最初の 1 年間は少なくとも月 1 回、1 年目以降は少なくとも 3 カ月に 1 回は肝機能検査を行うこと、並びに肝機能検査値の上昇が認められた場合には本剤の減量又は休薬を行うこと規定する等の対策を行うことで肝機能障害の管理は可能と考える。

機構は、本剤投与による肝脂肪率の上昇について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤の薬理作用から、MTP が阻害されることで肝臓に TG が蓄積すると考えられる。UP1002/AEGR-733-005 試験における肝脂肪率のベースライン値及び投与 78 週時までのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、 $1.0 \pm 1.0\%$ 及び  $6.9 \pm 5.0\%$ 、AEGR-733-030 試験における肝脂肪率のベースライン値及び投与 56 週時までのベースラインからの変化量は、 $3.2 \pm 4.9\%$ 及び  $11.1 \pm 12.5\%$ であり、本剤投与による肝脂肪率の増加が認められた。各試験における肝脂肪率の最大変化量毎の被験者分布は表 32 のとおりであり、AEGR-733-030 試験と UP1002/AEGR-733-005 試験で大きな違いは認められなかった。海外臨床試験の長期投与期間も通算した全投与期間（UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-012 試験）では、肝脂肪率のベースラインからの増加量が 25%を超えていた被験者は 5 例認められ、そのうち 4 例はその後肝脂肪率が低下したが、1 例は最終測定時も 25%を超えていた。

表 32：国内外第Ⅲ相試験における肝脂肪率の最大変化量毎の分布（安全性解析対象集団）

	AEGR-733-030 試験 <sup>b</sup>	UP1002/AEGR-733-005 試験	UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-012 試験	
評価時点	56 週	78 週	296 週	
評価例数 <sup>a</sup>	9	23	23	
肝脂肪率の 最大変化量	5%以下	22.2 (2)	21.7 (5)	13.0 (3)
	5%超 10%以下	33.3 (3)	34.8 (8)	21.7 (5)
	10%超 15%以下	11.1 (1)	17.4 (4)	13.0 (3)
	15%超 20%以下	11.1 (1)	13.0 (3)	13.0 (3)
	20%超 25%以下	11.1 (1)	4.3 (1)	17.4 (4)
	25%超	11.1 (1)	8.7 (2)	21.7 (5)

%（例数）

a：ベースライン及びベースライン後の測定が行われた例数

b：ベースラインにおいて脂肪肝が認められた 2 例は除外した。

本剤の投与により肝脂肪率が長期間上昇することが安全性上どのような影響を及ぼすかは不明であるが、非アルコール性脂肪性肝疾患が肝細胞の肥大や繊維化等がみられる非アルコール性脂肪性肝炎に進行することは稀であり、それが生じる場合は長い年月を要する（Gastroenterology 2012; 142: 1592-609）ことから、肝脂肪率の上昇が肝硬変へ進行する可能性は低いと考える。以上の点、また、対象疾患の重篤性も考慮すると、本剤投与によるベネフィットは脂肪肝の発現リスクを上回ると考える。なお、肝脂肪量に応じて治療方針を決定するための根拠となるデータはないことから、肝脂肪量の定期的なモニタリングを規定する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。HoFH 患者を対象とした国内外臨床試験において ALT 及び AST の上昇を含む肝機能障害が高頻度に認められているが、海外第Ⅲ相試験（UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-012 試験）及び製造販売後において、肝機能のモニタリングを実施し、肝機能検査値が高値の場合に必要な対応をとるよう規定したことで、臨床で大きな問題となるような肝機能障害は認められていない。また、AEGR-733-030 試験においても、欧米添付文書に準じて肝機能のモニタリングを定期的に行い、肝機能に異常が認められた場合は減量又は休薬を行うことで、本剤投与時に認められる肝機能障害は多くの場合で対処が可能であった。以上より、本剤による肝機能障害については、AEGR-733-030 試験と同様に肝機能のモニタリングを実施し、その結果を踏まえて必要な対応をとるよう添付文書上で注意喚起を行うことが適切と判断する。

本剤の作用機序より、肝臓からの脂質の分泌が阻害されて蓄積することが想定され、実際に国内外臨床試験において肝脂肪率の上昇も認められているため、本剤による脂肪肝の発現リスクについては添付文書において注意喚起することが適切である。しかしながら、肝脂肪率の上昇と肝機能障害との因果関係は明らかではなく、肝脂肪率のモニタリングを必要とするような結果も得られていないことから、現時点においてモニタリングを必須とする必要はないものと判断する。

また、臨床試験から得られる情報は限定的であり、本剤を長期投与した際の肝臓への影響について不明であることから、肝臓への影響については、製造販売後も引き続き情報収集する必要がある。

#### 7.R.4.1.2 肝機能障害患者への投与について

機構は、肝機能障害患者へ本剤を投与することの可否及び添付文書の注意喚起の適切性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。HoFH 患者を対象とした臨床試験においては、ベースライン時に肝機能障害が認められた被験者は安全性を考慮して試験への組入れが除外されていたため、安全性プロファイルは明らかになっていないが、軽度及び中等度肝機能障害者において肝機能正常被験者と比べて、ロミタピドの曝露量が上昇することが示されている（「6.R.7 肝機能障害患者への投与について」の項参照）。

重度肝機能障害患者に対する薬物動態は検討されていないが、中等度及び重度肝機能障害患者については、肝障害をさらに悪化させる可能性があるため、これらの患者への本剤の投与は禁忌とすることが適切と判断する。

軽度肝機能障害患者については、海外における製造販売後において、軽度肝機能障害患者（Child Pugh A）1例に投与され、当該患者では本剤投与中に肝酵素の上昇が認められたが、本剤 20 mg まで増量し、投与が継続されていること、AEGR-733-017 試験において、軽度肝機能障害患者でのロミタピドの曝露量の増加の程度は小さかったことも考慮すると、最高用量を 40 mg と設定することで安全に投与することは可能と考える。ただし、本剤の肝機能への影響も踏まえると、添付文書において慎重投与に設定することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。本剤投与により肝機能障害が高頻度に発現しており、重篤な肝機能障害を呈した被験者や、肝機能障害のため投与中止に至った被験者も認められたこと（「7.R.4.1.1 肝機能障害及び肝臓への脂肪の蓄積について」の項参照）から、中等度及び重度肝機能障害患者への本剤の投与を禁忌とすることは妥当である。軽度肝機能障害患者については、肝機能障害者を対象とした臨床薬理試験（AEGR-733-017 試験）において軽度肝機能障害者で認められたロミタピドの曝露量増加は大きくなかったことを考慮すると、当該患者に対する本剤の投与は可能と考えるが、本剤の肝機能障害患者への投与経験が十分でなく、本剤による肝機能障害のリスクも考慮すると、安全性の観点から、軽度肝機能障害患者における最高用量は、肝機能が正常な患者における最高用量よりも低い用量とし、慎重に投与するよう注意喚起することが適切と判断する。なお、軽度肝機能障害患者における最高用量については、肝機能が正常な患者での用法・用量を踏まえた上で決定する必要があることから、軽度肝機能障害患者における注意喚起の適切性については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.4.2 胃腸障害について

機構は、本剤投与による胃腸障害について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。HoFH 患者を対象とした国内外臨床試験において認められた胃腸障害に関連する有害事象（MedDRA Ver17.0 SOC で「胃腸障害」に該当する事象、以下同様）の発現割合は表 33 のとおりであった。国内外臨床試験において、最も多く認められた有害事象である下痢は 80% を超える被験者で認められ、悪心、嘔吐等についても高頻度に認められたが、ほとんどは軽度又は中等度であった。有害事象の発現時期について、胃腸障害に関連する有害事象の発現割合は時期により大きな違いは認められなかった。また、最大耐用量別の有害事象の発現割合については、UP1002/AEGR-733-005 試験において、20 mg 以上の用量で悪心及び嘔吐の発現割合が高い傾向にあったが、その他、胃腸障害に該当する有害事象の発現割合に明らかな用量反応性は認められなかった。重篤な有害事象は UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-012 試験の併合で下痢 1 例及び胃食道逆流性疾患 1 例に認められたが、いずれも転帰は回復であり、UP1001 試験及び AEGR-733-030 試験では認められなかった。本剤の投与中止に至った有害事象は、UP1001 試験及び AEGR-733-030 試験では認められず、UP1002/AEGR-

733-005 試験及び AEGR-733-012 試験の併合では 1 例（下痢・腹痛・悪心）が認められたが、いずれも本薬の投与中止後に回復した。

表 33 : HoFH 患者を対象とした国内外臨床試験における胃腸障害に関連する有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	UP1001 試験	UP1002/AEGR-733-005 試験 及び AEGR-733-012 試験併合	AEGR-733-030 試験
評価期間	16 週	296 週	56 週
評価例数	6	29	9
胃腸障害に関連する有害事象	83.3 (5)	93.1 (27)	100 (9)
下痢	83.3 (5)	82.8 (24)	88.9 (8)
悪心	33.3 (2)	69.0 (20)	22.2 (2)
嘔吐	33.3 (2)	41.4 (12)	0 (0)
消化不良	16.7 (1)	37.9 (11)	0 (0)
腹部不快感	0 (0)	31.0 (9)	0 (0)
腹痛	0 (0)	27.6 (8)	0 (0)
放屁	0 (0)	24.1 (7)	11.1 (1)
腹部膨満	0 (0)	20.7 (6)	11.1 (1)
便秘	16.7 (1)	20.7 (6)	0 (0)
重篤な有害事象	0 (0)	6.9 (2)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	3.4 (1)	0

% (例数)

なお、高コレステロール血症患者を対象とした海外臨床試験の併合成績において、胃腸障害に関連する有害事象の発現割合は、本剤投与集団で 69.7% (336/482 例)、プラセボ投与集団で 27.6% (32/116 例) であり、主な有害事象は、下痢（本剤投与集団 53.3% (257 例)、プラセボ投与集団 10.3% (12 例)、以下同順）、悪心（22.0% (106 例)、3.4% (4 例)）、鼓腸（11.6% (56 例)、6.0% (7 例)）及び腹部膨満（7.7% (37 例)、3.4% (4 例)）、嘔吐（7.3% (35 例)、2.6% (3 例)）であった。下痢や嘔吐等、大部分の胃腸障害に関連する有害事象については、用量の増加に伴って発現割合が上昇した。

本剤投与による胃腸障害は、下痢や悪心などの症状が比較的良好に認められたが、全般に重症度は軽度から中等度であり、ほとんどの有害事象は用量調整又は投与中断により回復又は軽快したことから、臨床試験で実施した方法と同様の方法で用量調節を行うことで胃腸障害の管理は可能と考える。また、本剤の投与は脂肪吸収不良を引き起こし、その結果として下痢及び悪心が生じることが想定されることから、国内外臨床試験で規定したように低脂肪食の摂取を遵守することが必要と考える（「7.R.7.1 低脂肪食について」の項参照）。

機構は、以下のように考える。HoFH 患者を対象とした国内外臨床試験において、本剤投与により多くの患者で胃腸障害が認められたが、ほとんどの事象は軽度又は中等度であり、高度の事象も含めてその多くは用量調整又は投与中断により回復していることから、添付文書において、本剤投与時には慎重に観察しながら用量を漸増し、胃腸障害に関連する有害事象の発現時には適切に減量又は投与中断することを注意喚起することにより、対処は可能と判断する。また、低脂肪食を遵守することは、本剤による胃腸障害を軽減するために重要であることについても、添付文書において注意喚起が必要である（「7.R.7.1 低脂肪食について」の項参照）。なお、臨床試験から得られる情報は限定的であることから、本剤を投与した際の胃腸障害の発現状況については、製造販売後も引き続き情報収集する必要がある。

#### 7.R.4.3 横紋筋融解症及びミオパチーについて

機構は、本剤による横紋筋融解症及びミオパチーのリスクについて、併用されるスタチンの影響も考慮して説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。HoFH 患者を対象とした国内外臨床試験においては、AEGR-733-012 試験で 1 例に横紋筋融解症が認められた。本被験者は併用薬としてロスバスタチン及びエゼチミブを服用しており、本剤投与開始 4 年後、中等度の下痢及び脱水を呈した翌日に四肢及び顎の筋痙攣を伴う重篤な横紋筋融解症を発現し、本剤、ロスバスタチン及びエゼチミブの投与を中断して入院加療を行い、2 日後には病状軽快して退院した。当該被験者に発現した横紋筋融解症は本剤との因果関係は否定されなかったが、その後本剤、ロスバスタチン及びエゼチミブの投与を再開し、横紋筋融解症の再発なく投与を 1 年半継続している。本被験者以外には、横紋筋融解症及びミオパチーに関連する有害事象 (MedDRA Ver17.0 SMQ 「横紋筋融解/ミオパチー」に該当する事象、以下同様) は UP1001 試験で 1 例 (筋肉痛 1 例)、UP-1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-012 試験の併合において 7 例 (筋骨格痛 3 例、筋肉痛 2 例、血中 CK 増加 2 例及び急性腎不全 1 例)、AEGR-733-030 試験において 2 例 (血中 CK 増加及び筋肉痛各 1 例) 認められたが、いずれも軽度又は中等度であり、このうち本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は AEGR-733-030 試験の筋肉痛 1 例のみであった。また、発現時期について、特定の時期に発現割合が高くなるような傾向は認められず、これらの有害事象に用量反応性は認められなかった。

また、高コレステロール血症患者を対象とした海外臨床試験の併合における横紋筋融解症及びミオパチーに関連する有害事象の発現割合は、本剤投与集団で 2.7% (13/482 例)、プラセボ投与集団で 0.9% (1/116 例) と低く、本剤投与集団で認められた有害事象は筋肉痛 (本剤投与集団 2.1% (10 例)、プラセボ投与集団 0% (0 例)、以下同順)、筋骨格痛 (0.4% (2 例)、0% (0 例)) 及び血中クレアチニン増加 (0.2% (1 例)、0% (0 例)) であり、これらの有害事象の発現割合と本剤の用量との相関は認められなかった。

高コレステロール血症患者を対象とした海外臨床試験の併合における、スタチンの併用有無別の横紋筋融解症及びミオパチーに関連する有害事象の発現割合は、スタチン併用集団で 2.0% (2/101 例)、スタチン非併用集団で 2.9% (11/381 例) であり、スタチンとの相互作用に関連したミオパチー発症リスクのシグナルは認められなかった。

以上のように、本剤の臨床試験において、本剤の単剤療法又はスタチン系薬剤との相互作用に関連したミオパチー発症のリスクは認められなかった。また、継続試験である AEGR-733-012 試験の 1 例を除き、ミオパチーに関連した重篤な有害事象は報告されておらず、本事象を発現した被験者についても、薬物治療を問題なく再開し、ミオパチー又は横紋筋融解症を新たに発現することはなかった。さらに、海外製造販売後においても横紋筋融解症の報告は認められていない。以上より、ミオパチー又は横紋筋融解症に関する注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。HoFH 患者を対象とした国内外臨床試験においては、横紋筋融解症及びミオパチーに関連する有害事象は認められているが、これらの試験では対照群が設定されておらず、被験者のほとんどがスタチンを併用していた。海外臨床試験においては、横紋筋融解症が 1 例に認められたが、本剤及びスタチンを再開しても横紋筋融解症の再発は認められていない。また、高コレステロール血症患者を対象とした海外臨床試験では、プラセボ投与集団と比較して本剤投与集団で横紋筋融解

症及びミオパチーに関連する有害事象の発現割合が高い傾向が認められているが、本剤投与時に認められた CK 増加や筋肉痛等の有害事象が必ずしも本薬によるものとは判断できない。さらに、スタチン併用と非併用の集団間で、横紋筋融解症及びミオパチーに関連する有害事象の発現割合の差は認められず、スタチンとの併用がどのような影響を及ぼすかについては明らかではない。以上を考慮すると、現時点では、本剤による横紋筋融解症及びミオパチーのリスクがあるとまではいえないものと判断する。ただし、検討された症例は限られていることから、本剤を投与した際の横紋筋融解症及びミオパチーに関連する有害事象の発現状況及び CK 値の変動については製造販売後も引き続き情報収集する必要がある。

#### 7.R.4.4 出血性有害事象について

申請者は、以下のように説明した。HoFH 患者を対象とした国内外臨床試験においては、出血に関連すると考えられる有害事象は、UP1001 試験で 50.0% (3/6 例) (INR 増加 2 例、PT 延長及びヘモグロビン尿各 1 例)、UP-1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-012 試験の併合において 27.6% (8/29 例) (鼻出血 3 例、結膜出血、歯肉出血、痔出血、硬膜下血腫、INR 異常、INR 減少、INR 増加、PT 延長、ビタミン K 減少、月経過多、斑状出血、血腫及び皮下血腫各 1 例)、AEGR-733-030 試験において 11.1% (1/9 例) (皮下出血 1 例) に認められ、UP-1002/AEGR-733-005 試験で認められた鼻出血 (3 例)、結膜出血、歯肉出血、INR 減少、月経過多、血腫及び皮下血腫 (各 1 例)、AEGR-733-030 試験の皮下出血 (1 例) を除き本剤との因果関係は否定されなかったが、ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。重篤な有害事象は、AEGR-733-012 試験で本剤 60 mg 投与中の 1 例 (硬膜下血腫・INR 増加) に認められ、いずれの事象も本剤との因果関係は否定されなかったが、当該被験者は、アスピリン及びワルファリンを継続して服用していた。本剤を投与開始して 3 年以上経過した後に硬膜下血腫とともに INR 増加が認められたため、これらの事象が発現した日に本剤の投与を中止したが、ビタミン K の投与により INR は回復し、本剤の投与が再開された。

AEGR-733-012 試験では、ビタミン K 減少による有害事象 (硬膜下血腫・INR 増加) が本剤 60 mg 群において 1 例に認められたが、AEGR-733-030 試験及び UP1002/AEGR-733-005 試験では、ビタミン K の指標として測定した非カルボキシル化オステオカルシン/総オステオカルシン比の平均値は、いずれの試験ともベースラインから試験終了時まで基準値範囲内であり、減少する傾向は認められなかったことから、本剤がビタミン K の吸収を阻害することを示唆するものではないと考える。

また、高コレステロール血症患者を対象とした海外臨床試験の併合における出血に関連すると考えられる有害事象の発現割合は、本剤投与集団で 3.3% (16/482 例)、プラセボ投与集団で 0.9% (1/116 例) であった。本剤投与集団で認められた主な有害事象は APTT 短縮、尿中血、尿中赤血球各 3 例、血尿、尿中血陽性、PT 延長各 2 例、プラセボ投与集団で認められた有害事象は PT 延長 1 例であり、このうち本剤投与集団の 1 例 (中等度の PT 延長) を除き本剤との因果関係は否定された。なお、重篤な有害事象は認められなかった。

以上のように、臨床試験における出血に関連する有害事象の発現割合は高くないことも考慮すると、添付文書において出血に関して注意喚起を行う必要性はないと考える。

機構は、以下のように考える。本剤投与時には脂溶性ビタミンの吸収が阻害されるため (「7.R.7.1 脂溶性ビタミン及び脂肪酸の摂取について」の項参照)、ビタミン K が不足した場合は凝固系への影響が懸念されるが、HoFH を対象とした国内外臨床試験では、ビタミン K の血中濃度が維持されていたこと

を踏まえると、現時点ではビタミンKのモニタリング及び定期的な補給を必須とする必要性は高くはないと考える。しかしながら、出血に関連する有害事象が複数例で認められ、海外の長期投与試験である AEGR-733-012 試験においては、ビタミンK減少によるものと考えられる重篤な有害事象（硬膜下血腫・INR 増加）が1例認められている。また、高コレステロール血症患者を対象とした海外臨床試験では、出血に関連する有害事象がプラセボ投与集団と比較して本剤投与集団で多く認められている。以上を考慮すると、本剤投与時には、出血に関連する有害事象の発現に注意する必要がある、特に出血傾向及びその素因のある患者並びに抗凝固薬を併用している患者等では、慎重に投与するよう注意喚起する必要がある。

なお、臨床試験から得られる情報は限定的であることから、本剤を投与した際の出血に関連する有害事象の発現状況については、製造販売後も引き続き情報収集する必要がある。

#### 7.R.5 効能・効果について

申請者は、申請効能・効果を HoFH 患者としたことの妥当性について、以下のように説明した。HoFH 患者を対象とした UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-030 試験では、本剤を他の脂質低下療法と併用することにより、投与 26 週時に LDL-C 値が、それぞれ 40%及び 42%低下しており、欧州ガイドラインにおける管理目標値（Eur Heart J 2014; 35: 2146-57）である LDL-C 100 mg/dL 未満に低下した患者も認められている。一方で、本剤を投与する際には、肝機能障害や胃腸障害等の有害事象が発現するリスクがあるが、HoFH 患者では、既存の脂質低下療法では十分な LDL-C 低下が得られず、心血管イベントの発現リスクが高いため、本剤投与によるベネフィットを考慮すると、これらの有害事象の発現リスクは許容できると考える。また、HeFH 及び非 FH 患者では、LDLR 機能が HoFH 患者と比較して維持されており、既存の脂質低下療法でも一定の LDL-C 低下効果が得られると考えられることから、本剤投与による肝機能障害や消化器症状等の有害事象が発現するリスクは許容されないと考える。以上より、本剤の投与対象を HoFH 患者のみとすることが妥当と判断した。

機構は、以下のように考える。HoFH 患者ではスタチン等の既存の経口薬物療法では LDL-C を十分に低下させることができないが、UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-030 試験においては、既存の脂質低下療法で十分に LDL-C の低下が認められない HoFH 患者に本剤を投与した際に LDL-C の低下が認められた。したがって、本剤投与により肝機能障害や胃腸障害等の有害事象が発現するリスクがあることから、これらの事象の発現には十分留意する必要があるが、本剤を HoFH 患者に投与可能な薬剤として医療現場に提供することは意義があると判断する。一方で、HeFH 患者や非 FH 患者においても本剤による LDL-C 低下作用が認められる可能性はあるが、これらの患者では既存の脂質低下療法による LDL-C 低下がある程度期待できるため、本剤投与による有害事象の発現リスクも踏まえて、これらの患者を本剤の投与対象としないとした申請者の判断は妥当である。したがって、本剤の効能・効果を「ホモ接合体家族性高コレステロール血症」とすることは適切である。

#### 7.R.6 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について以下のように説明した。本剤の初期の臨床開発では高コレステロール血症患者を対象に固定用量での投与が行われたが、本薬 1 日 1 回 25～100 mg の用量範囲では胃腸障害に関連する有害事象が用量依存的に発現し、投与中止率が高かった。そのため、HoFH 患者を対象とした UP1001 試験では本薬を低用量からの用量漸増投与とし、さらに低脂肪食の規定を設けたとこ

ろ、良好な忍容性が認められた。以上を踏まえ、HoFH を対象とした国内外第Ⅲ相試験（UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-030 試験）では低脂肪食の規定を設け、本薬 5 mg/日 1 回投与から開始し、忍容性を確認しながら漸増することとした。これらの試験における最大耐量別の LDL-C 変化量は表 34 のとおりであり、明確な用量反応性は認められなかったが、その理由として、これらの国内外第Ⅲ相試験では、被験者の治療目標に応じて用量を調節したためと考えられる。

表 34：国内外第Ⅲ相試験における最大耐量別の LDL-C 低下率

最大耐量	UP1002/AEGR-733-005 試験 (ITT)				AEGR-733-030 試験 (FAS)			
	例数	ベースライン <sup>a</sup>	変化量 <sup>b</sup>	変化率 <sup>c</sup>	例数	ベースライン <sup>a</sup>	変化量 <sup>b</sup>	変化率 <sup>c</sup>
5 mg	3	358.9±54.7	-61.4±109.0	-18.0±29.86	2	121.0, 331.0 <sup>d</sup>	-93.0, -29.0 <sup>d</sup>	-28.1, -24.0 <sup>d</sup>
10 mg	2	152.4, 260.1 <sup>d</sup>	-20.7, 17.0 <sup>d</sup>	-8.0, 11.2 <sup>d</sup>	1	183.0	-118.0	-64.5
20 mg	6	371.6±127.8	-133.0±118.5	-33.1±22.67	5	180.0±37.6	-70.2±25.7	-41.8±19.05
40 mg	7	309.7±121.2	-151.8±131.2	-46.2±35.22	1	258.5	-141.5	-54.7
60 mg	10	340.6±112.0	-203.4±138.2	-54.6±31.64	0	-	-	-
80 mg	1	476.0	-140.0	-29.4	0	-	-	-

平均値±標準偏差

a：LDL-C 値 (mg/dL)

b：投与後 26 週におけるベースラインからの変化量 (mg/dL)、LOCF

c：投与後 26 週におけるベースラインからの変化率 (%)、LOCF

d：個別値

また、国内外第Ⅲ相試験における、最大耐量別の有害事象の発現状況は表 35 のとおりであり、全有害事象及び個別の有害事象の発現割合に明確な用量反応性は認められず、発現した有害事象の種類も大きく異ならなかった。その理由として、国内外第Ⅲ相試験においては、忍容性を確認しながら用量を漸増し、有害事象が発現した被験者は投与を中断又は減量する規定としたためと考える。

表 35：国内外第Ⅲ相試験における最大耐量別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

最大耐量	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	60 mg	80 mg	計
UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-012 試験の併合							
例数	3	2	6	7	10	1	29
有害事象	66.7 (2)	100 (2)	100 (6)	100 (7)	100 (10)	100 (1)	96.6 (28)
重篤な有害事象	0 (0)	50.0 (1)	33.3 (2)	28.6 (2)	30.0 (3)	0 (0)	27.6 (8)
AEGR-733-030 試験							
最大耐量	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	60 mg	80 mg	計
例数	2	1	5	1	0	-	9
有害事象	100 (2)	100 (1)	100 (5)	100 (1)	-	-	100 (9)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	20.0 (1)	0 (0)	-	-	11.1 (1)

% (例数)

以上より、1 日 1 回 5 mg から投与を開始し、本剤の有効性及び安全性を確認しながら漸増することにより、患者毎に最適な用量を選択することが可能と考える。

機構は、日本人 HoFH 患者を対象とした AEGR-733-030 試験における最大耐量は 40 mg であったことから、本邦の用法・用量においても海外と同様に 60 mg を最大用量と設定することの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。AEGR-733-030 試験及び UP1002/AEGR-733-005 試験における発現時の投与量別の有害事象は、表 36 のとおりであった。AEGR-733-030 試験において 60 mg を投与されたのは 1 例のみであり、当該被験者では、60 mg へ増量した 7 日後に有害事象（下痢）の発現により 40 mg

へ減量し、当該事象は減量後には消失した。UP1002/AEGR-733-005 試験においては、60 mg 投与時では、40 mg 投与時に比べて便秘、腹部膨満、放屁、胃食道逆流性疾患、鼻咽頭炎及び疲労が多い傾向にあった。

表 36：発現時投与量別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

UP1002/AEGR-733-005 試験							
投与量	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	60 mg	80 mg	計
例数	29	27	26	21	13	2	29
全有害事象	62.1 (18)	74.1 (20)	73.1 (19)	85.7 (18)	92.3 (12)	50.0 (1)	93.1 (27)
下痢	17.2 (5)	51.9 (14)	19.2 (5)	52.4 (11)	38.5 (5)	0 (0)	79.3 (23)
悪心	13.8 (4)	22.2 (6)	23.1 (6)	38.1 (8)	38.5 (5)	0 (0)	65.5 (19)
嘔吐	0 (0)	11.1 (3)	11.5 (3)	19.0 (4)	15.4 (2)	50.0 (1)	34.5 (10)
肝機能検査異常	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
AST 増加	0 (0)	0 (0)	3.8 (1)	4.8 (1)	0 (0)	0 (0)	6.9 (2)
ALT 増加	0 (0)	3.7 (1)	11.5 (3)	9.5 (2)	7.7 (1)	0 (0)	17.2 (5)
AEGR-733-030 試験							
投与量	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	60 mg	80 mg	計
例数	9	9	7	4	1	—	9
全有害事象	77.8 (7)	66.7 (6)	85.7 (6)	100.0 (4)	100.0 (1)	—	100 (9)
下痢	22.2 (2)	22.2 (2)	57.1 (4)	75.0 (3)	100.0 (1)	—	88.9 (8)
悪心	0 (0)	11.1 (1)	14.3 (1)	0 (0)	0 (0)	—	22.2 (2)
嘔吐	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—	0 (0)
肝機能検査異常	22.2 (2)	22.2 (2)	28.6 (2)	0 (0)	0 (0)	—	33.3 (3)
AST 増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—	0 (0)
ALT 増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—	0 (0)

% (例数)

60 mg 投与時の有効性について、AEGR-733-030 試験で 60 mg へ増量した 1 例では、LDL-C 測定前に 40 mg に減量したため、60 mg 投与時の LDL-C の評価はできなかった。一方、UP1002/AEGR-733-005 試験では、40 mg から 60 mg に増量したときに LDL-C の更なる低下が認められた患者がいたことから、40 mg から 60 mg に増量したとき LDL-C の更なる低下が期待できると考える。

国内外第Ⅲ相試験における本剤の投与量は有効性及び安全性を確認しながら増量する規定であり、日本人 HoFH 患者を対象とした AEGR-733-030 試験では、外国人 HoFH 患者を対象とした UP1002/AEGR-733-005 試験と比較してベースラインの LDL-C 値が全般的に低かったため、本剤の高用量を投与する必要性が乏しかったと考える。しかしながら、日本の医療現場において 60 mg の投与を必要とする患者が存在する可能性は否定できないため、用法・用量に 60 mg を含めることで、医師の臨床的判断に基づいて 60 mg まで慎重に増量することを可能とすることが適切と考える。

機構は、以下のように考える。AEGR-733-030 試験では、本剤による LDL-C の低下効果が示されており（「7.R.3.2 LDL-C 低下効果について」の項参照）、肝機能障害や胃腸障害等の有害事象が多く発現したが、肝機能の定期的なモニタリング及び本薬の減量や中断によりこれらの事象の多くは管理可能であった（「7.R.4.1.1 肝機能障害及び肝臓への脂肪の蓄積について」、「7.R.4.2 胃腸障害について」の項参照）。以上を考慮すると、AEGR-733-030 試験での用法・用量と同様に 5 mg から投与を開始し安全性を確認しながら最大耐量まで漸増することで、患者毎に最適な用量を選択することが可能となると判断する。

最大用量については、外国人 HoFH 患者を対象とした UP1002/AEGR-733-005 試験では、複数の患者で最大耐量が 60 mg 以上であったが、日本人 HoFH 患者を対象とした AEGR-733-030 試験では、本剤 60 mg を投与し続けることができた患者はおらず、60 mg へ増量した 1 例についても、有害事象（下痢）により増量 7 日後に 40 mg へ減量しており、本剤の最大耐量は 40 mg であった。また、AEGR-733-030 試験における個別症例での症例経過を検討した結果、LDL-C が十分に低下していないにもかかわらず、本薬を増量していない患者が複数認められている。このように国内外で最大耐量に差が認められたことは、日本人で外国人と比較して本剤に対する忍容性が低い可能性を示唆しており、現時点で得られているデータからは、本剤 60 mg が日本人に安全かつ継続的に投与できる用量とは判断できない。

以上より、本邦における用法・用量としては、本薬 5 mg から投与を開始して、忍容性を確認しながら漸増し、最大用量については AEGR-733-030 試験における最大耐量であった 40 mg とすることが適切と判断するが、用法・用量の妥当性については専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

## 7.R.7 食事の制限及び栄養素の補給について

### 7.R.7.1 低脂肪食について

機構は、本剤投与中の食事における脂肪からの 1 日エネルギー摂取率を 20%未満とすることを添付文書に規定することの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤により小腸の MTP が阻害されることで、カイロミクロン形成不全となり、カイロミクロンによる TG の輸送が障害されるため、小腸における脂肪吸収不良を起こす。その結果、小腸の粘膜内に TG が蓄積し、さらにこれらの細胞が剥離して小腸の内腔に入り、小腸内の消化酵素によって TG の含まれる細胞から遊離 TG が放出され、これらの過剰な TG が下痢及び悪心の原因になると考えられる。高コレステロール血症患者を対象とした第 II 相試験（          145-009 試験）において、食事中の脂肪含量を厳しく制限しなかった（脂肪からの 1 日エネルギー摂取率を 30%未満に維持するように推奨）ところ、多くの被験者が下痢のため試験を中止したことから、UP1001 試験においては脂肪からの 1 日エネルギー摂取率を 10%未満とする極めて厳しい食事制限を設定した。実際には食事制限の規定が遵守されず、脂肪からの 1 日エネルギー摂取率は平均 17%であったが、全 6 例が本剤の最高用量まで忍容性を示し、16 週の投与期間を終了できた。これらの試験結果に基づき、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験では脂肪からの 1 日エネルギー摂取率 20%未満を達成可能な基準として設定した。実際には、脂肪からの 1 日エネルギー摂取率は UP1002/AEGR-733-005 試験では平均 27%、AEGR-733-030 試験では平均 19%であったが、これらの試験における胃腸障害は管理できていた（「7.R.4.2 胃腸障害について」の項参照）。以上より、添付文書において食事における脂肪からの 1 日エネルギー摂取率を 20%未満と規定することは適切と考える。

なお、医療現場において低脂肪食の規定を HoFH 患者が遵守できるように、適正使用のための情報提供資料を作成し、情報提供するとともに、以下の方策を実施することを予定している。

- ①患者及び病院の栄養士等に対して、栄養の指針、通常の食事の脂肪量、並びに検討用の低脂肪食レシピに関する情報を提供する。
- ②患者には食事を記録する食事日記を提供し、栄養士や医師との話し合いを促進する。
- ③患者をケアする医師及び栄養士の双方が、低脂肪食に関する助言が受けられるように、栄養アドバイザーを利用できるようにする。

以上の方策により、患者自身で食事を管理し、低脂肪食の規定を遵守することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。本剤投与による胃腸障害の発現機序等を考慮すると、胃腸障害に関連する有害事象の発現を抑制するためには低脂肪食を摂取する必要があるとあり、AEGR-733-030 試験において設定した低脂肪食に関する規定により胃腸障害の管理が概ね可能であったことから、AEGR-733-030 試験と同様に、食事における脂肪からの1日エネルギー摂取率を20%未満とするよう添付文書で注意喚起することは妥当と判断する。また、低脂肪食の規定を遵守できるように、患者と医師だけでなく、患者の家族及び栄養士等へも適切に情報提供を行うことが重要である。申請者が提案している低脂肪食の規定を遵守するための方策は概ね妥当と考えるが、それらの方策の詳細については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.7.2 脂溶性ビタミン及び脂肪酸の摂取について

機構は、本剤投与時にビタミンE及び脂肪酸の摂取が必要と考えた理由、及びその摂取量の設定根拠について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。MTP活性が欠損している無βリポタンパク血症においては脂質吸収障害により脂溶性のビタミンE、A及びKの欠乏に起因して神経筋異常や眼科異常が認められることから、本薬の作用機序を考慮すると、本剤投与時にも脂質吸収が阻害され、脂溶性ビタミンや脂肪酸が欠乏することが予想される。ビタミンについては、UP1001試験において、ビタミンサプリメントにより脂溶性ビタミン（ビタミンA 500 IU、ビタミンD 400 IU、ビタミンE 30 IU、ビタミンK 25 µg）の補充を行った。その結果、ビタミンAについては本剤の投与と関連した低下は認められなかった。ビタミンDについては、25-ヒドロキシビタミンDの平均血中濃度が投与後16週時にかけて低下傾向にあり、全ての測定時点で基準値未満であったが、これは、季節的変化との関連性が疑われ、本薬の投与による影響ではないと考える。ビタミンKについては、INRの測定により評価し、ワルファリンを併用していなかった4例ではINRは基準値の範囲内に維持され、ワルファリンを併用していた2例では、INRの上昇が認められたが、この上昇は薬物相互作用の影響と考える。なお、これらの2例の被験者に出血に関連する有害事象は認められなかった。ビタミンEについては、平均血中濃度は基準値未満にあり、試験期間中低下傾向が認められた。以上の結果から、UP1002/AEGR-733-005試験においてはサプリメントによるビタミンEの補充を毎日行うこととし、摂取量は米国でのサプリメントの標準的な用量（およそ400 IU）を設定し、AEGR-733-030試験でも同様の補充を行うことを規定した。

必須脂肪酸については、UP1001試験ではサプリメントによる補充は行わなかったが、本剤投与後に必須脂肪酸（リノール酸、ALA、EPA及びDHA）の減少が認められたことから、HoFH患者を対象とした第Ⅲ相試験においては、サプリメントによりこれらの必須脂肪酸の補充を行うことを規定した。脂肪酸の補充量については、1日当たりの食事の脂肪によるカロリー摂取を20%未満としたこと、米国の食事ガイドライン（Dietary Guidelines for Americans, 7<sup>th</sup> edition. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services; 2010）における推奨摂取量、及び欧米の一般的な食事で摂取される脂肪酸の量（Nutr J 2014; 13: 31-6）も踏まえ、栄養学の専門家の助言に基づき各脂肪酸の補充量（およそリノール酸 200 mg、ALA 220 mg、EPA 110 mg、DHA 80 mg）を設定し、AEGR-733-030試験でも同様の補充量を設定した。

UP1002/AEGR-733-005試験及びAEGR-733-030試験において、以上のようにビタミンEと脂質の補充量を設定した結果、脂溶性ビタミン及び必須脂肪酸は概ね基準値の範囲内で維持されていたことから、UP1002/AEGR-733-005試験及びAEGR-733-030試験でビタミンE及びリノール酸、ALA、EPA、DHAを

補充したことは適切であったと考える。したがって、添付文書においても臨床試験での規定と同様に本剤投与時にはビタミンE及び必須脂肪酸を食事以外から毎日摂取することを規定することとした。

機構は、以下のように考える。本剤投与時には、脂溶性ビタミン及び必須脂肪酸が欠乏する可能性が高いが、HoFH患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験において、通常の食事に加えて一部の脂溶性ビタミン及び必須脂肪酸を補充する規定を設けたところ、脂溶性ビタミン及び必須脂肪酸の血中濃度は維持されていた。したがって、これらの臨床試験において通常の食事に加えて補充した脂溶性ビタミン及び必須脂肪酸の種類及び摂取量は適切であったと判断する。以上を考慮すると、臨床試験での規定と同様に本剤投与中には、通常の食事に加えてビタミンE及びリノール酸、ALA、EPA、DHAを毎日補充することが必要であり、その旨添付文書で注意喚起することが適切である。また、臨床試験から得られている情報は限られていることから、これらの脂溶性ビタミン及び必須脂肪酸の欠乏に伴う症状等が認められないか製造販売後調査において検討する必要がある。

#### 7.R.8 小児への投与について

機構は、本剤の小児HoFH患者への投与の可否について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。HoFH患者を対象とした臨床試験の全44例の年齢の範囲は17～75歳であり、小児への投与はなされていない。米国の製造販売後において、2016年2月2日時点で18歳未満のHoFH患者14例へ本剤が投与されており、投与開始時の平均年齢は12.6歳（範囲：7～17歳）、1日投与量の平均値は14.7mg（範囲5～60mg）で、11例に有害事象（下痢4例、肝機能検査値異常及び腹痛各3例、体重減少及び悪心各2例等）が報告されている。このように、小児HoFH患者に本剤を投与した経験は少ないため、小児HoFH患者における本剤の有効性及び安全性は確立していないことを添付文書に記載した。なお、小児HoFH患者を対象とした臨床試験を海外にて実施する予定であり、本邦からも当該試験に参加することを検討中である。

機構は、以下のように考える。本剤を小児に長期間投与した際の有効性及び安全性については、その作用機序を考慮すると、成長及び発達への影響も含めて慎重に評価する必要があるが、国内外臨床試験において検討されたHoFH患者に小児は含まれておらず、有効性及び安全性は明確になっていない。また、海外での製造販売後においても15歳未満の小児への投与経験は14例のみである。以上より、現時点では、小児HoFH患者に対する本剤投与の是非は明確になっていないと判断する。なお、本剤投与による脂溶性ビタミン及び必須脂肪酸の吸収阻害及びLDL-Cの低下作用が小児HoFH患者の成長へどのような影響を与えるかは明らかとなっていないことから、HoFH患者における有効性及び安全性は引き続き検討する必要がある。

#### 7.R.9 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について以下のように説明した。使用実態下における本剤長期投与時の安全性及び有効性の検討を目的とした使用成績調査を全例調査方式（観察期間：2～8年、登録症例数：166例）で実施する。

当該調査では、特に、肝機能障害、胃腸障害の発現状況及び軽度肝機能障害患者での安全性情報を収集する。

目標症例数については、HoFH 患者として特定疾患医療受給者証の交付を受けている患者数である 166 名（平成 26 年度の特定疾患医療受給者証所持者数）と設定した。なお、安全性解析対象として 166 例を収集した場合、肝臓への影響（AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上上昇した被験者として 33%（AEGR-733-030 試験における発現割合、以下同様））、胃腸障害（100%）についても検出が可能である。

機構は、以下のように考える。臨床試験に組み入れられた例数は極めて限られていることから、製造販売後調査は、本剤が投与された全症例を対象とした全例調査方式で実施し、実臨床における長期投与時の安全性及び有効性、肝臓への影響、胃腸障害、出血性事象、臨床試験でのデータが限られている集団（軽度肝機能障害患者等）での安全性等について積極的かつ迅速な情報の収集と提供に努めるべきである。製造販売後調査の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付け、薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号）に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の HoFH に対する有効性は示され、注意すべき副作用はあるものの、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は MTP 阻害作用を示す新規作用機序の薬剤であり、HoFH における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。また機構は、用法・用量、添付文書における注意喚起の内容及び製造販売後の検討事項については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

平成 28 年 8 月 15 日

### 申請品目

〔販売名〕 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  
〔一般名〕 ロミタピドメシル酸塩  
〔申請者〕 AEGERION PHARMACEUTICALS 株式会社  
〔申請年月日〕 平成 28 年 1 月 8 日

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### 1.1 安全性について

##### 1.1.1 肝機能障害及び肝臓への脂肪蓄積について

ジャクスタピッドカプセル（以下、「本剤」）による肝機能障害について、定期的に肝機能のモニタリングを実施し、その結果に応じて必要な対応をとる旨、添付文書上で注意喚起することが適切であるとの機構の判断は、専門委員に支持された。

また、専門委員より、本剤投与により肝臓に脂肪が蓄積することのリスクについて検討する必要があるとの意見が出された。専門協議での議論の結果、本剤の海外での製造販売後調査において肝炎や肝線維症が認められていること、及び、本剤を 13 年間投与されたホモ接合体リポタンパクリパーゼ欠損症患者において肝臓の線維化及び壊死を伴う脂肪肝炎が報告されていること（JAMA Intern Med 2014; 174: 443-7）等を考慮すると、本剤投与による肝臓への脂肪蓄積が脂肪性肝炎につながる可能性は否定できないため、定期的な肝機能のモニタリングに加え、超音波検査及び血液検査等を実施するように注意喚起する必要があるとのことで専門委員の意見は一致した。

以上の議論を踏まえ、機構は、添付文書において、本剤による肝機能障害のリスク、及び肝脂肪増加に伴う脂肪性肝炎や肝線維化のリスクについて注意喚起し、定期的な肝機能のモニタリング、並びに超音波検査及び血液検査等を行うことを記載するよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。

##### 1.1.2 肝機能障害患者への投与について

本剤投与により肝機能障害が高頻度で発現しており、国内外臨床試験では重篤な肝機能障害を呈した被験者や、肝機能障害を発現し試験を中止した被験者も認められたことから、中等度及び重度肝機能障害患者への本剤の投与を禁忌に設定した申請者の方針は妥当とした機構の判断は、専門委員に支持された。また、軽度肝機能障害患者については、軽度肝機能障害患者で認められたロミタピドの曝露量増加の程度は大きくなかったことを考慮すると、本剤の投与は可能であるが、軽度肝機能障害患者における最高用量は肝機能が正常な患者における最高用量よりも低い用量とし、慎重に投与するように注意喚起することが適切とした機構の判断についても、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、軽度肝機能障害患者において認められた曝露量の増加の程度（約 1.5 倍に増加）を考慮し、軽度肝機能障害患者については、最高用量をロミタピドとして 20 mg とした上で、本剤を投与するには慎重に投与するよう注意喚起することを申請者に求め、申請者は適切に対応した。

### 1.1.3 腎機能障害患者への投与について

審査報告 (1) 「6.R.8 腎機能障害患者への投与について」の項における機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、血液透析を受けている末期腎不全患者において認められた曝露量の増加の程度（約 1.5 倍に増加）を考慮し、末期腎不全患者の最高用量をロミタピドとして 20 mg とし、末期腎不全患者以外の腎機能障害患者についても必要に応じて減量を考慮すること、腎機能障害患者へ本剤を投与するには慎重に投与するよう注意喚起することを申請者に求め、申請者は適切に対応した。

### 1.1.4 本剤投与による胃腸障害及び食事制限について

審査報告 (1) 「7.R.4.2 胃腸障害について」及び「7.R.7.1 低脂肪食について」の項における機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員より、本剤投与時の胃腸障害の低減のためには低脂肪食の遵守が重要であるため、患者や医療従事者等への適切な情報提供が必要であるとの意見が出された。

以上を踏まえ、機構は、添付文書の「重要な基本的注意」の項において、胃腸障害を軽減するために低脂肪食の摂取を遵守するよう注意喚起すること、及び治験実施施設の管理栄養士等とも相談し、低脂肪食の遵守のための適切な情報提供資料を作成することを申請者に求め、申請者は適切に対応した。

### 1.1.5 出血性有害事象について

審査報告 (1) 「7.R.4.4 出血性有害事象について」の項における機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員より、海外の長期投与試験 (AEGR-733-012 試験) においては、血中ビタミン K 減少に起因すると考えられる重篤な有害事象 (硬膜下血腫・国際標準比 (INR) 増加) が 1 例に認められていること等を踏まえると、プロトンポンプ阻害剤 (以下、「PT-INR」) を定期的に測定するよう注意喚起する必要があるとの意見が出された。

以上を踏まえ、機構は、添付文書において、本剤投与時にはビタミン K の吸収が低下し、出血傾向が発現するおそれがあることから、定期的に PT-INR を測定し、出血の発現に注意するよう注意喚起すること、また、出血傾向及びその素因のある患者並びに抗凝固薬を併用している患者等では、患者の状態を十分に観察した上で投与するよう注意喚起することを申請者に求め、申請者は適切に対応した。

## 1.2 薬物相互作用について

審査報告 (1) 「6.R.3 CYP3A4 誘導剤との併用について」及び「6.R.6 P-gp の基質との併用について」の項における機構の判断は、専門委員に支持されたことから、機構は、添付文書において各相互作用に関する注意喚起を行うよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。

## 1.3 用法・用量について

国内第Ⅲ相試験 (AEGR-733-030 試験) の結果を踏まえると、本邦における用法・用量として、国内第Ⅲ相試験での用法・用量と同様に本薬 5 mg から投与を開始し安全性を確認しながら最大耐量まで漸増することで、患者毎に最適な用量を選択することが可能とした機構の判断は専門委員に支持された。

一方で、最大用量を 40 mg とした機構の判断について、専門委員より、日本人での本薬 60 mg への増量例は 1 例のみであり、60 mg 投与時の忍容性が低いとまでは判断できないため、本邦における最大用量を、海外と同様に 60 mg とすることも可能ではないかとの意見が出された。専門協議における議論の結果、海外第Ⅲ相試験（UP1002/AEGR-733-005 試験）では、複数の患者で継続して 60 mg 以上が投与されているのに対して、国内第Ⅲ相試験では、本剤 60 mg を投与し続けることができた患者はおらず、60 mg へ増量した 1 例についても、有害事象（下痢）により増量 7 日後に 40 mg へ減量していることや、最大耐量の分布も海外と比較して国内で低用量側に多い傾向がみられていること等を考慮すると、本邦における最大用量は 40 mg とすることが適切であるとのことで専門委員の意見は一致した。

以上を踏まえ、機構は、本剤の用法・用量を以下のとおりとするよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。

#### [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 5 mg 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 10 mg 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 20 mg、40 mg に増量することができる。

#### 1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.9 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 37 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 38 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること、並びに表 39 に示す使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 37：医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝臓への影響</li> <li>・胃腸障害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・出血性事象</li> <li>・悪性腫瘍</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・長期投与時の安全性</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・使用実態下における長期投与時の有効性</li> </ul>		

表 38：医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査</li> <li>・使用成績調査（全例調査）</li> <li>・製造販売後臨床試験<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査による情報提供</li> <li>・医療従事者向け資材の作成及び配付</li> <li>・患者向け資材の作成及び配布</li> </ul>

a：本剤の承認取得後に AEGR-733-030 試験（継続中）を製造販売後臨床試験に読み替えて、各医療機関で本剤が使用可能となるまで実施。

表 39：使用成績調査計画の骨子（案）

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

### 1.5 製剤の光安定性試験について

申請者は、製剤の光安定性を適切に評価するため、製剤の光安定性試験を新たに実施し、その結果から、製剤は光に安定であると説明した。

機構は、提出された製剤の光安定性試験の結果から、製剤の保管条件及び有効期間は妥当であると判断した。

## 2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
6	14	36カ国で承認されている	38カ国で承認されている
23	29-30	膵腺房細胞腺腫及び多発性膵臓腺腫が認められたが、	7.5 mg/kg 群の雄で膵腺房細胞腺腫が増加し、その約半数で多発性腺腫が認められたが、
25	25	派生頻度	発生頻度
35	11-12	2～8日目まで本薬を1日1回6日間	2～8日目まで本薬を1日1回7日間
35	31-32	2～8日目まで本薬60 mgを1日1回6日間	2～8日目まで本薬60 mgを1日1回7日間
36	22-23	15日目に本薬20 mg及びアトルバスタチン80 mgを同時に併用経口投与	11～21日目にアトルバスタチンを1日1回反復経口投与し、15日目に本薬20 mg及びアトルバスタチン80 mgを同時に併用経口投与
36	23-24	15日目の夕に本薬20 mgを単回経口投与、16日目（本薬投与12時間後）にアトルバスタチンを単回経口投与する	12～22日目にアトルバスタチンを1日1回反復経口投与し、15日目の夕に本薬20 mgを単回経口投与、16日目（本薬投与12時間後）にアトルバスタチンを単回経口投与する
40	9	増加は認められていること	本薬の単独投与時と比較して増加が認められていること
43	脚注	<sup>1)</sup> 投与終了30日後までに発現した有害事象	<sup>1)</sup> 投与終了7日後までに発現した有害事象
49	21	1時点でALT又はASTが基準値上限の10倍	1時点でALT又はASTが基準値上限の20倍
71	17-18	18歳未満のHoFH患者14例	18歳未満のHoFH患者14例（うち15歳未満の小児HoFH患者7例）
71	28	15歳未満の小児への投与経験は14例	18歳未満のHoFH患者への投与経験は14例（うち15歳未満の小児HoFH患者への投与経験は7例）

## 3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1、CTD 5.3.5.2-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・ 治験の実施に係る業務の一部委託に関する契約書の記載不備

#### 4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品<sup>3)</sup>であることから再審査期間は 10 年、原体は毒薬、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

ホモ接合体家族性高コレステロール血症

[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 5 mg 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 10 mg 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 20 mg、40 mg に増量することができる。

[承認条件]

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。
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。

以上

---

<sup>3)</sup> 平成 28 年 7 月 7 日に Aegerion Pharmaceuticals, Inc. から AEGERION PHARMACEUTICALS 株式会社へ希少疾病用医薬品指定（指定番号（25 薬）第 310 号）の承継が行われている。