ジャクスタピッドカプセル5 mg 他
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の
責任は、AEGERION PHARMACEUTICALS 株式会社に
あり、当該製品の適用使用以外の営利目的に
本資料を利用することはできません。

AEGERION PHARMACEUTICALS 株式会社

目　次

1. 起源又は発見の経緯 3
2. 臨床開発の経緯 5
3. 本邦における経緯 7
4. 外国における経緯 8
参考文献 10

略号一覧

略称・略号	省略してない表現又は定義	
apo B	Apolipoprotein B	アポリポたん白質 B
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	（欧州）ヒト用医薬品委員会
DDI	Drug-Drug Interaction	薬物相互作用
EC	The European Committee	欧州委員会
EEA	European Economic Area	欧州経済領域
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	（米国）食品医薬品局
FPI	First Patient-in	最初の症例の組み入れ
HDL-C	High-density lipoprotein cholesterol	高比重リポたん白質コレステロール
HoFH	Homozygous familial hypercholesterolemia	ホモ接合体家族性高コレステロール血症
ICCC	In country Clinical Care-taker	治験国内管理人
JAN	Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals	医薬品一般的名称
LDL	Low-density lipoprotein	低比重リポたん白質
LDL-C	Low-density lipoprotein cholesterol	低比重リポたん白質コレステロール
LDL-R	Low-density lipoprotein Receptor	低比重リポたん白質受容体
LPO	Last Patient-out	最後の症例の終了
MAA	Marketing Authorization Application	製造販売承認申請
MTP	Microsomal triglyceride transfer protein	ミクロソームトリグリセリド転送たん白質
NDA	New Drug Application	医薬品製造販売承認申請
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PD	Pharmacodynamics	薬力学
VLDL	Very-low-density lipoprotein	超低比重リポたん白質
VLDL-C	Very-low-density lipoprotein cholesterol	超低比重リポたん白質コレステロール

1. 起源又は発見の経緯

本剤は、経口投与により有効性を示すミクロソームトリグリセリド転送たん白質（MTP）の選択的低分子阻害薬である。MTP は小胞体内腔に存在する細胞内脂質転送たん白質で、個々の脂質分子の膜への結合及び膜間転送に関与する(Hussain, 2003 *J Lipid Res;* Liao, 2003 *J Lipid Res*)。MTP は、個々の脂質分子をその合成部位からアポリポたん白質 B（アポ B）分子へと転送する。すなわち、LDL 前駆体である VLDL のアポ B にトリグリセリドを転送する(Boren, 1993 *Arterioscler Thromb*)。VLDL（後に LDL へと変換）やカイロミクロン（食物注のコレステロールやトリグリセリドを含有）など、肝臓又は腸から分泌されるには、肝臓内及び腸内で MTP の濃度及び機能が正常に保たれる必要がある(Liao, 2003 *J Lipid Res*)。

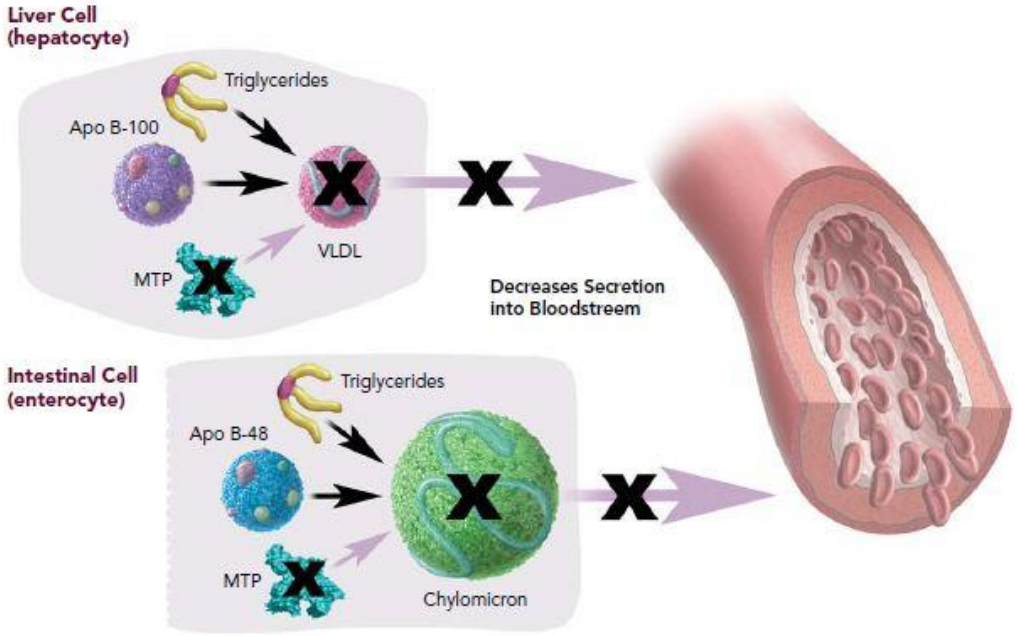
アポ B との会合障害によって発症する無 β リポ蛋白血症が確認されたことで、MTP 阻害薬の開発が促進された(Stein, 2009 *Endocrinol Metab Clin North Am*)。無 β リポ蛋白血症は、コレステロール及びトリグリセリドの血中濃度が非常に低く、アポ B は事実上血中には全く存在しない(Benayoun, 2007 *Molecular Genetics and Metabolism*)。無 β リポ蛋白血症患者では、MTP をコードする遺伝子内に変異があるため、MTP たん白質の機能が欠損している(Wetterau, 1997 *Biochim Biophys Acta*)。

MTP 活性を阻害することで肝内 VLDL-C 及び腸内カイロミクロンの両方の分泌が抑えられる結果、血中脂質濃度が低下することが示されている。したがって、MTP を阻害する化合物は、コレステロール及びトリグリセリドの血中濃度を大幅に低下させる可能性が高いと考えられた(Wetterau, 1998 *Science*)。MTP 阻害薬を使った in vitro 実験(Jamil, 1996 *Proc Natl Acad Sci U S A;* Bakillah, 2000 *Biochemistry*)及び in vivo 動物実験(Wetterau, 1998 *Science*)の結果に基づき、MTP を阻害することによってアポ B の分泌を抑え、血中コレステロール値を低下することが可能と考えられる。

本剤はヒト MTP に対する強力な阻害作用を介して LDL-C 濃度を低下させる新規の経口薬である。in vitro では、本剤が MTP に直接結合することにより脂質の転送を阻害する（図 1）。第 2 相試験（UP1001）の一環として実施した動態解析では、LDL-C 減少の機序がアポ B 産生量の低下と関係していることが確認され(Cuchel, 2007 *N Engl J Med*)、ヒトでの作用機序に関する裏付けが得られている。

MTP の選択的阻害を介してリポたん白質の産生を抑制するという本剤の作用機序は、スタチンやその他の脂質低下薬とは異なっており、家族性高コレステロール血症（HoFH）の病態の根底にある LDL-受容体（LDL-R）欠損においても脂質低下作用をもたらす。

図 1　作用機序



略語：Apo B：アポリポたん白質 B、MTP：ミクロソームトリグリセリド転送たん白質、
VLDL：超低密度リポたん白質

本剤は新規作用機序により、HoFH 患者に対する LDL-C 低下療法の選択肢の 1 つとして、重度障害を伴うこの希少疾患に対するいまだ満たされない医療ニーズに応えることが可能と考えられる。

2. 臨床開発の経緯

臨床試験として、これまでに健康被験者、成人 HoFH 患者、LDL-C 高値及びその他の心血管疾患リスクを有する成人（HoFH 患者以外）、肝機能障害成人患者、血液透析に依存する末期腎不全患者などを対象とした第 1 相、第 2 相及び第 3 相を合わせて 30 試験が実施されている。30 試験中 2 試験は日本人を対象として実施しており、1 つは本剤の安全性、薬物動態（PK）及び薬力学（脂質低下作用）を白人被験者と比較した第 1 相試験、もう 1 つは日本人 HoFH 患者を対象に本剤の有効性及び安全性を検討した第 3 相試験である。

臨床試験は 1996 年にブリストル・マイヤーズ スクイブ（BMS 社）によって開始された。BMS 社による初期の臨床開発では高コレステロール血症患者の治療に焦点をあて、固定 1 日用量の単剤療法として本剤の投与を行った。血中脂質検査値の大幅な低下が用量依存性に認められたものの、25～100 mg/日の固定用量では主に消化管系の用量制限有害事象が発現し、投与中止率が高かった。用量制限毒性としての消化管事象が発現したことから、BMS 社は 2000 年、本剤の開発を中止した。

その後、本剤の開発権はペンシルベニア大学医学部の Daniel Rader 医師に譲渡された。2003 年、Rader 医師と同僚の Marina Cuchel 医師が第 2 相単群試験として UP1001 試験を開始し、HoFH 患者を対象として本剤の有効性及び安全性を検討した。本試験は、最初の用量漸増試験であり、低用量（0.03 mg/kg）から投与を開始し、4 週間隔で 0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、1.0 mg/kg へと徐々に増量を行った。本剤以外のすべての脂質低下療法は、投与開始 4 週間前までに中止し、治験後の追跡評価から 4 週間までは投与を認めなかった。この試験では、被験者に低脂肪食（脂肪からのカロリーが摂取カロリーの 10%未満）に従うことをはじめて規定した。本剤を低用量から開始して段階的な増量を行い、摂取カロリーに対する脂肪由来のカロリーの割合を平均 17%に抑えることにより、良好な忍容性が認められた。これ以降、本剤の開発プログラムでは低脂肪食を基本とし、用量を漸増することとした。

UP1001 試験で認められた結果を踏まえ、Rader 医師は 2007 年 12 月、HoFH 患者を対象として本剤の有効性及び安全性を確認する第 3 相 UP1002 試験を米国内の複数施設にて開始した。この試験は、後に Aegerion 社に引き継がれ、Aegerion 社は UP1002 試験の米国内施設を追加するとともに、AEGR-733-005 試験として米国外試験施設を追加した。UP1002/AEGR-733-005 試験は単群試験で、併用脂質低下療法を安定化するとともに低脂肪食（脂肪からのカロリーが摂取カロリーの 20%未満）を開始するため 6 週間の導入期間を設定した。導入期間に続き 26 週間の有効性評価期間を設定し、この段階で本剤を 1 日 5 mg から開始し、忍容性を確認しながら 10、20、40 及び 60 mg と用量を漸増していき、各被験者の最大耐用量を確認した。有効性評価期間中はアフェレーシスを含み併用脂質低下療法の変更を認めなかった。26 週間の投与を完了した被験者は 52 週間の安全性評価期

間に移行し、最大耐用量で本剤の投与を継続して長期有効性及び安全性の評価を行った。UP1002/AEGR-733-005 試験で 78 週間の投与期間を完了した後、適格と判断された被験者は長期継続試験（AEGR-733-012）に移行して本剤の投与を継続した。

2012 年、LDL-C 高値の日本人及び白人被験者を対象として本剤の安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する単回投与／漸増投与試験（AEGR-733-023）を開始した。この試験にて本剤の PK、PD 及び安全性プロファイルが示されたことから、脂質低下療法を併用する日本人 HoFH 患者を対象として本剤の有効性及び安全性を評価する第 3 相単群非盲検多施設共同試験（AEGR-733-030）を実施した。国内の 6 施設で実施したこの試験は、海外第 3 相試験（UP1002/AEGR-733-005）と同様の試験デザインを採用し、5 mg の開始用量から最高 60 mg まで段階的に漸増しながら各被験者の最大耐用量を確認した。AEGR-733-030 試験では、脂質低下療法を安定化するとともに低脂肪食を開始する 6 週間の導入期間、本剤の脂質低下療法としての有効性と安全性を評価する 26 週間の有効性評価期間、そして各最大耐用量にて本剤の継続的有効性及び長期安全性を評価する 30 週間の安全性評価期間を設定した。

臨床開発プログラムでは、さらに 4 つの無作為化二重盲検プラセボ対照もしくは実薬対照第 2 相試験を実施し、LDL-C 高値の被験者を対象として本剤を 2.5～10 mg/日の用量範囲で単剤投与又は他の脂質低下療法と併用投与した。このうち、AEGR-733-001 試験及び AEGR-733-006 試験では本剤を低い開始用量で 4 週間投与した後に 4 週間隔で漸増しており、AEGR-733-003b 試験及び AEGR-733-004 試験では 2.5～10 mg/日の固定低用量を投与した。BMS 社による初期の臨床試験でも LDL-C 高値の患者を対象とした第 2 相試験を実施している。CV145-009 試験では本剤 25 mg/日を 4 週間投与し、安全性及び薬物動態を検討した。肝脂肪蓄積に対する本剤の作用も評価した。これらの試験に組み入れられた LDL-C 高値の被験者は計 622 例、うち 446 例に本剤を単剤又は他の脂質低下薬との併用で投与した。

有効性併合解析に含めた全試験を合わせ、HoFH 患者 44 例及び LDL-C 高値の被験者 446 例、合計 666 例に対して本剤のみ（299 例）、本剤と他の脂質低下薬の併用（191 例）、プラセボ（98 例）又は対照実薬（78 例）を投与した。

本剤は、2012 年 12 月米国にて、海外第 3 相試験（UP1002/AEGR-733-005）及びその他の裏付け試験の結果に基づき、HoFH を適応症として承認されている。

3. 本邦における経緯

2012 年より、Aegerion 社（米国）は医薬品開発受託機関（CRO）の協力のもとに日本における本剤の開発活動を開始し、医薬品医療機器総合機構（PMDA）による対面助言（後期第 II 相試験終了後相談）、希少疾病用医薬品指定、及び治験国内管理人（ICCC）による国内第 3 相臨床試験を開始した。また、2013 年 9 月、本邦の子会社の AEGERION PHARMACEUTICALS 株式会社を設立した。

なお、国内第 3 相臨床試験成績は、26 週間のデータに基づき承認申請書を提出し、審査中に 56 週間のデータに基づく治験総括報告書を提出した。

以下に、国内における主な関連事項を示す。

2012 年[redacted]月[redacted]日	PMDA 対面助言（[redacted]相談）
2012 年 11 月 7 日～ 2013 年 6 月 3 日	高コレステロール血症の日本人及び白人被験者を対象とした PK/PD 試験（AEGR-733-023）を実施
2013 年 9 月 3 日	希少疾病用医薬品に指定*（指定番号（２５薬）第３１０号）
2013 年 9 月 6 日	AEGERION PHARMACEUTICALS 株式会社を設立
2013 年 10 月 10 日	国内第 3 相試験（AEGR-733-030）の治験届 （FPI：2014 年 4 月、LPO：2015 年 4 月（26 週））
2014 年 10 月 7 日	AEGERION PHARMACEUTICALS 株式会社が医薬品製造販売業許可取得
2015 年[redacted]月[redacted]日	PMDA 対面助言（[redacted]相談）
2015 年 5 月 18 日	JAN 認定（ロミタピドメシル酸塩）

*2013 年 9 月 3 日付で Aegerion Pharmaceuticals, Inc（米国）が指定を受けたが、2016 年 7 月 7 日付で指定を AEGERION PHARMACEUTICALS 株式会社に変更した。

4. 外国における経緯

米国食品医薬品局（FDA）との面談その他の意見交換を重ね、2012 年 12 月 21 日付で承認された。

2012 年 2 月 28 日	NDA を提出
2012 年 12 月 21 日	NDA の承認

適応症：

Juxtapid は家族性高コレステロール血症（HoFH）患者に対し、低密度リポ蛋白コレステロール（LDL-C）、総コレステロール（TC）、アポリポたん白質 B（アポ B）及び非高密度リポ蛋白コレステロール（非 HDL-C）の低下を目的として、低脂肪食及びその他の脂質低下療法（可能な場合は LDL アフェレーシスを含む）と併用する。

使用上の制限：

- HoFH 以外の高コレステロール血症患者における Juxtapid の安全性及び有効性は確立されていない。
- 心血管疾患罹患率及び死亡率に対する Juxtapid の作用は解明されていない。

また、欧州においては、EMA との面談その他の意見交換を重ね、2013 年 7 月 31 日承認された。

2012 年 3 月 1 日	MAA 申請を EMA が受理
2013 年 5 月 30 日	CHMP が製造販売承認に前向きな見解を表明
2013 年 7 月 31 日	欧州委員会（EC）の決議

2015 年 9 月現在、本剤は米国、欧州経済領域（EEA）、メキシコ、カナダ、イスラエル及び台湾において HoFH 患者に対する治療薬として認可されている。

開発の経緯を下の表 1 にまとめる。

表 1　開発の経緯

	～2012	2013	2014	2015
非臨床試験	1995-1998；2010-2012　薬理 1996-1997；2011-2012　ADME 1995-2000；2007-2011　毒性			
海外臨床試験	1996-----1998　第 1 相, 2011 第 1 相；特定集団 2003-----2004　第 2 相 2006-----2014　PK/DDI 2007-----2011　第 3 相 2009-----2014　第 3 相継続 ――		②―③―④ DDI/アトロバスタチン、Ortho Cyclen ――⑫	
希少疾病用医薬品指定（指定番号（25 薬）第 310 号）		⑨*		
PMDA 対面助言	⑦ [redacted] 相談(2012)			④ [redacted]前相談
日本人を対象とした臨床試験	⑪―― 日本人及び白人を対象とした PK/PD 試験	――⑥　⑩---- 第 3 相 治験届	----④―― FPI	――④―― LPO （26 週）
国内子会社設立		⑨		
医薬品製造販売業許可取得			⑩	
一般的名称			⑤―― 提出	――⑤ 認定

*2013 年 9 月 3 日付で Aegerion Pharmaceuticals, Inc（米国）が指定を受けたが、2016 年 7 月 7 日付で指定を AEGERION PHARMACEUTICALS 株式会社に変更した。

参考文献

1. Bakillah, A., et al. (2000). "Decreased secretion of ApoB follows inhibition of ApoB-MTP binding by a novel antagonist." Biochemistry **39**(16): 4892-4899.

2. Benayoun, L., et al. (2007). "Abetalipoproteinemia in Israel: evidence for a founder mutation in the Ashkenazi Jewish population and a contiguous gene deletion in an Arab patient." Molecular Genetics and Metabolism **90**(4): 453-457.

3. Boren, J., et al. (1993). "Influence of triacylglycerol biosynthesis rate on the assembly of apoB-100-containing lipoproteins in Hep G2 cells." Arteriosclerosis and thrombosis : a journal of vascular biology / American Heart Association **13**(12): 1743-1754.

4. Cuchel, M., et al. (2007). "Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia." The New England journal of medicine **356**(2): 148-156.

5. Cuchel, M., et al. (2013). "Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study." Lancet **381**(9860): 40-46.

6. Hussain, M. M., et al. (2003). "Microsomal triglyceride transfer protein and its role in apoB-lipoprotein assembly." Journal of lipid research **44**(1): 22-32.

7. Jamil, H., et al. (1996). "An inhibitor of the microsomal triglyceride transfer protein inhibits apoB secretion from HepG2 cells." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **93**(21): 11991-11995.

8. Liao, W., et al. (2003). "Blocking microsomal triglyceride transfer protein interferes with apoB secretion without causing retention or stress in the ER." Journal of lipid research **44**(5): 978-985.

9. Stein, E. A. (2009). "Other therapies for reducing low-density lipoprotein cholesterol: medications in development." Endocrinology and metabolism clinics of North America **38**(1): 99-119.

10. Wetterau, J. R., et al. (1998). "An MTP inhibitor that normalizes atherogenic lipoprotein levels in WHHL rabbits." Science **282**(5389): 751-754.

11. Wetterau, J. R., et al. (1997). "Microsomal triglyceride transfer protein." Biochimica et biophysica acta **1345**(2): 136-150.