

ロミタピドメシル酸塩

日本標準商品分類番号 87218

高脂血症治療剤

ジャクスタピッド®カプセル 5mg
 ジャクスタピッド®カプセル 10mg
 ジャクスタピッド®カプセル 20mg
 Juxtapid®ロミタピドメシル酸塩カプセル

	カプセル 5mg	カプセル 10mg	カプセル 20mg
承認番号			
薬価			
販売開始			
国際特許			

規制区分：劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

貯法：気密容器、室温保存、使用期限 2 年（外箱等に記載）

【警告】

本剤投与により、肝機能障害が発現するため、肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても投与開始から 1 年間は、増量前もしくは月 1 回のいずれか早い時期に肝機能検査（少なくとも AST(GOT) と ALT(GPT)）を実施すること。2 年目以降は少なくとも 3 ヶ月に 1 回かつ増量前には必ず検査を実施すること。肝機能検査値の異常が認められた場合にはその程度及び臨床症状に応じて、減量又は投与中止等適切な処置をとること。【用法・用量に関連する使用上の注意】「重要な基本的注意」の項参照]

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照]
2. 中等度又は重度の肝機能障害のある患者及び血清中トランスアミナーゼ高値が持続している患者〔肝機能障害を増悪させるおそれがある。また、本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）]
3. 中等度又は強い CYP3A 阻害作用を有する薬剤を投与中の患者〔本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。（「相互作用」の項参照）]
4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	ジャクスタピッドカプセル 5mg	ジャクスタピッドカプセル 10mg	ジャクスタピッドカプセル 20mg
有効成分	ロミタピドメシル酸塩		
含有量	5mg (ロミタピドとして)	10mg (ロミタピドとして)	20mg (ロミタピドとして)
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、デンプン、グリコール酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム		
外観	暗橙色（頭部）／暗橙色（胴部）の硬カプセル剤、「A733」及び「5mg」の黒色印字	暗橙色（頭部）／白色（胴部）の硬カプセル剤、「A733」及び「10mg」の黒色印字	白色（頭部）／白色（胴部）の硬カプセル剤、「A733」及び「20mg」の黒色印字
外形			
大きさ	長径約 19.4mm 短径約 6.9mm 重量約 176mg	長径約 19.4mm 短径約 6.9mm 重量約 276mg	長径約 19.4mm 短径約 6.9mm 重量約 276mg
識別コード	A733/5mg	A733/10mg	A733/20mg

【効能・効果】

ホモ接合体家族性高コレステロール血症

【効能・効果に関連する使用上の注意】

他の経口脂質低下薬で効果不十分又は忍容性が不良な場合に本剤投与の可否を検討すること。

【用法・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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

(1) 本剤を投与中に血清トランスアミナーゼ高値を認めた場合の用量調節及び肝機能検査の実施時期は以下を参考に行うこと。

AST (GOT) 又は ALT (GPT) 値	投与方法と肝機能検査の実施時期
基準値上限の 3 倍以上かつ 5 倍未満	(1) 1 週間以内に再検査を実施する。 (2) 高値が確認された場合は減量を行い、他の肝機能検査（アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、プロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR) 等の測定）を行う。 (3) 毎週肝機能検査を実施し、肝機能異常（ビリルビン上昇又は PT-INR 延長）を認めた場合、血清トランスアミナーゼ値が基準値上限の 5 倍を超えた場合、又は 4 週間程度経過しても基準値上限の 3 倍を下回らない場合には休薬する。 (4) 血清トランスアミナーゼ値が基準値上限の 3 倍未満まで回復した後、本剤の投与を再開する場合、減量を検討するとともに肝機能検査をより頻回に実施すること。
基準値上限の 5 倍以上	(1) 投与を中止し、他の肝機能検査（アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、PT-INR 等の測定）を行う。 (2) 血清トランスアミナーゼ値が基準値上限の 3 倍を下回った場合は、投与の再開を考慮する。再開する場合は、投与中止時の用量よりも低い用量で投与を開始するとともに肝機能検査をより頻回に実施すること。

(2) 血清トランスアミナーゼの上昇が肝機能障害の臨床症状（悪心、嘔吐、腹痛、発熱、黄疸、嗜眠、インフルエンザ様症状等）を伴う場合、もしくは基準値上限の 2 倍以上のビリルビン高値又は活動性肝疾患を伴う場合には、本剤の投与を中止すること。

(3) 胃腸障害の発現を抑えるために服用時期（夕食後 2 時間以上の間隔をあけて服用）を遵守するよう指導すること。〔臨床試験において食直後に服用したときに胃腸障害の発現割合が高くなる傾向が認められている。〕

(4) 軽度の肝機能障害のある患者では、1 日 20mg を超えて投与しないこと。〔肝機能障害を増悪させるおそれがある。また、肝機能障害患者では本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。（「慎重投与」、「薬物動態」の項参照）]

(5) 腎機能障害患者では増量間隔の延長や最大用量の減量を考慮し、末期腎不全患者では 1 日 20mg を超えて投与しないこと〔腎機能障害患者では本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。（「慎重投与」、「薬物動態」の項参照）]

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 軽度の肝機能障害のある患者〔肝機能障害を増悪させるおそれがある。また、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）]

(2) 腎機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）]

(3) 吸収不良をきたしやすい慢性の腸又は膵疾患を有する患者〔脂溶性栄養素欠乏のリスクが高まるおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）]

(4) 出血傾向及びその素因のある患者〔出血の危険性が增大するおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）]

(5) 高齢者〔高齢者への投与〕の項参照]

2重要な基本的注意

- (1)本剤の投与に際しては、妊娠する可能性のある女性に対して以下について説明及び指導し、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に妊娠検査を行い、妊娠していないことを確認すること。〔「禁忌」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
- ・妊娠中に本剤を服用した場合に胎児に影響を及ぼすおそれがあること。
 - ・避妊薬単独での避妊を避けること。なお、本剤を服用中に嘔吐や下痢が発現した場合に経口避妊薬からのホルモン吸収が不完全になるおそれがあること。
 - ・妊娠した場合もしくは疑いがある場合には直ちに医師に連絡すること。
- (2)肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても投与開始から1年間は、増量前もしくは月1回のいずれか早い時期に肝機能検査（少なくともAST(GOT)とALT(GPT)）を実施すること。2年目を以降は少なくとも3か月に1回かつ増量前には必ず検査を実施すること。投与中に肝機能検査値の異常が認められた場合にはその程度及び臨床症状に応じて、減量又は投与中止等適切な処置をとること。〔「警告」、「用法・用量」に関連する使用上の注意」の項参照〕
- (3)本剤投与により肝脂肪の増加が認められ、脂肪性肝炎や肝臓の線維化に至るおそれがあることから、投与中は定期的に超音波検査や血液検査等を行うこと。
- (4)飲酒によって肝脂肪が増加し、肝機能障害を誘発又は悪化させるおそれがあるため、飲酒を控えるよう指導すること。
- (5)肝機能障害を生じるおそれのある他の薬剤と本剤を併用する場合には慎重に行い、肝機能検査をより頻回に実施することが望ましい。
- (6)本剤投与による胃腸障害を低減するため、本剤服用中は低脂肪食（脂肪由来のカロリーが摂取カロリーの20%未満）を摂取するよう指導すること。
- (7)本剤投与によって小腸における脂溶性栄養素の吸収が低下するおそれがあるため、本剤服用中は、食事に加えてビタミンE、リノール酸、 α リノレン酸(ALA)、エイコサペンタエン酸(EPA)及びドコサヘキサエン酸(DHA)を毎日摂取するよう指導すること。
- (8)本剤投与によりビタミンKの吸収が低下し、出血が発現するおそれがあるため、本剤投与時には、定期的にPT-INRを測定し、出血の発現に注意すること。

3相互作用

本剤は、主に肝代謝酵素CYP3Aで代謝される。本剤はCYP3A、CYP2C9、P-糖タンパク質 (*in vitro*) 阻害作用を有する。

〔併用禁忌（併用しないこと）〕

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A阻害剤 クラリスロマイシン（クラリス） インジナビル（クリキシパン） イトラコナゾール（イトリゾール） ネルフィナビル（ピラセプト） サキナビル（インビラーゼ） テラプレビル（テラピック） ポリコナゾール（ブイフェンド） リトナビル含有製剤（ノービア、カレトラ、ヴィキラックス） コピシタット含有製剤（スタリビルド）	本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の代謝が阻害される。
中程度のCYP3A阻害剤 アプレピタント（イメント） アタザナビル（レイアタツ） シプロフロキサシン（シプロキサ） クリゾチニブ（ザーコリ） ジルチアゼム（ヘルベッサ） エリスロマイシン（エリスロシン） フルコナゾール（ジフルカン） ホスアンプレナビル（レクシヴァ） イマチニブ（グリベック） ベラパミル（ワソラン） イストラデフィリン（ノウリアスト） ミコナゾール（フロリード） トフィソバム（グランダキシ）	本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。	これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の代謝が阻害される。

〔併用注意（併用に注意すること）〕

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
弱いCYP3A阻害剤 アトルバスタチン、シメチジン、シロスタゾール、経口避妊薬等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤を減量した上で、患者の状態を確認しながら慎重に投与すること。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の代謝が阻害される。
CYP3A誘導剤 リファンピシン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、モダフィニル等	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるため、患者の状態を確認しながら慎重に投与すること。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤がCYP3Aを誘導することにより、本剤の代謝が促進される。
CYP3Aの基質となる薬剤 シンバスタチン、トリアゾラム、ロバスタチン等	CYP3Aの基質の血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤と併用する場合には必要に応じてこれらの薬剤の減量を考慮すること。（「薬物動態」の項参照）	本剤がCYP3Aを阻害することにより、CYP3Aの基質の代謝が阻害される。
ワルファリン	ワルファリンの血中濃度が上昇し、PT-INRが上昇するおそれがある。ワルファリンを服用している患者ではPT-INRを定期的に測定し、特に本剤の用量を変更した場合は必ずPT-INRを測定すること。PT-INRに応じてワルファリンの用量を調節すること。（「薬物動態」の項参照）	本剤がCYP2C9を阻害することにより、ワルファリンの代謝が阻害される。
P-糖タンパク質の基質となる薬剤 コルヒチン、ジゴキシン、フェキソフェナジン等	P-糖タンパク質の消化管からの排泄が阻害され、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤と併用する場合には必要に応じてこれらの薬剤の減量を考慮すること。	本剤がP-糖タンパク質の基質の排泄が阻害される。
陰イオン交換樹脂 コレステラミン等	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるため、本剤と併用する場合は間隔をあけて服用すること。	同時に服用した場合に、本剤の吸収が遅延するおそれがある。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。本剤投与中はグレープフルーツジュースの摂取は避けること。	グレープフルーツに含まれる成分により、本剤の代謝が阻害される。
抗凝固剤 ヘパリン、エドキサパン、ワルファリン等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ、アルテプラザーゼ等 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン、クロピドグレル等	出血の危険性を増大させるおそれがある。併用する場合には、患者の状態を十分に観察する等注意すること。	本剤投与により、ビタミンKの吸収が低下し、これらの薬剤による出血の危険性が増大するおそれがある。

4副作用

国内第Ⅲ相試験において、安全性解析対象9例中9例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢8例（89%）、鼻咽頭炎6例（67%）、胃腸炎3例（33%）及び肝機能検査異常3例（33%）であった。海外第Ⅲ相試験において、安全性解析対象29例中27例（93%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢23例（79%）、悪心19例（66%）、嘔吐10例（35%）、消化不良10例（35%）、腹痛10例（35%）及び腹部不快感8例（28%）であった。

①重大な副作用

1)肝炎（頻度不明）^{注1)}、肝機能障害（32%）^{注2)}

肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)の著しい上昇があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査等の観察を十分にこなし、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な措置を行うこと。

2)胃腸障害（90%）^{注2)}

ロミタピドメシル酸塩

重度の下痢等、胃腸障害があらわれることがあるので、観察を十分行い、このような症状があらわれた場合には、減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

②その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、必要に応じて投与を中止する等適切な処置を行うこと。

	10%以上 ^{注2)}	5~10%未満 ^{注2)}	5%未満 ^{注2)}	頻度不明 ^{注1)}
胃腸障害	腹部不快感、腹部膨満、腹痛、上腹部痛、下痢、消化不良、放屁、悪心、嘔吐	便秘、便意切迫、胃炎、胃腸音異常、胃食道逆流性疾患、直腸しぶり	下腹部痛、空気嚥下、おくび、軟便、胃拡張、胃障害、痔出血	腹部圧痛、便通不規則、口の乾燥、嚥下障害、便秘、禁、変色糞、胃腸障害、胃腸痛、血便、過敏性腸症候群、直腸出血
一般・全身障害及び投与部位の状態			疲労、倦怠感	無力症、胸痛、悪寒、異常感、歩行困難、空腹、インフルエンザ様疾患、疼痛、末梢腫脹、発熱
肝胆道系障害		脂肪肝		肝腫大
感染症及び寄生虫症		胃腸炎		気管支炎、ウイルス性胃腸炎、感染、インフルエンザ、鼻咽頭炎、肺炎、副鼻腔炎、上気道感染症、尿路感染、ウイルス性感染
臨床検査	体重減少、ALT(GPT)増加	AST(GOT)増加、肝機能検査異常	ALP増加、カリウム減少、INR異常、トランスアミンナーゼ上昇	血中ビリルビン上昇、血中コレステロール増加、血中CK(CPK)上昇、血中ブドウ糖減少、血中ブドウ糖上昇、血圧上昇、血中トリグリセライド上昇、血中尿酸増加、ヘモグロビン減少、心拍数増加、肝酵素上昇、高比重リポ蛋白減少、体重増加
代謝及び栄養障害		食欲減退		脱水、体重変動
神経系障害		頭痛	めまい、片頭痛	平衡障害、脳血管障害、味覚障害、嗜眠、意識消失、錯覚、痙攣発作、傾眠
皮膚及び皮下組織障害			薬疹、斑状出血、湿疹、丘疹、アレルギー性そう痒症、発疹、紅斑性皮疹	脱毛症、紅斑、毛髪異常成長、多汗症、そう痒症、蕁麻疹
血液及びリンパ系障害			鉄欠乏性貧血	貧血、血液疾患、内出血発生の増加傾向、リンパ節症
筋骨格系及び結合組織障害			筋肉痛	関節痛、背部痛、関節硬直、筋萎縮、筋攣縮、筋力低下、筋骨格系胸痛、筋骨格系不快感、筋骨格痛、筋骨格硬直、四肢痛
心臓障害				狭心症、冠動脈狭窄、心筋梗塞、心筋虚血、動悸
耳および迷路障害				耳鳴
免疫系障害				過敏症
精神障害				異常な夢、怒り、不安、うつ病、初期不眠症、不眠症
腎および尿路障害				頻尿

M1.8 添付文書 (案)

呼吸器、胸骨および喉頭障害				咳嗽、呼吸困難、鼻出血、口腔咽喉痛、鼻漏、咽喉刺激感
血管障害				潮紅、ほてり、高血圧、低血圧、血栓症

注1) 海外の自発報告のみで認められている副作用については、頻度不明とした。

注2) 国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験より算出した。

5.高齢者への投与

一般に、高齢者では生理機能が低下しているため、慎重に投与すること。

6.妊婦、授乳婦、妊娠する可能性のある女性への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

[動物実験(ラット、フェレット)で催奇形性(膈ヘルニア、内臓奇形、四肢奇形、骨格異常等)が認められており、このときのラットの曝露量は臨床曝露量(AUC₀₋₂₄換算)と同等以下であった¹²⁾。]

(2)授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること[本剤の母乳中への移行は不明である。]

7.小児への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(国内での使用経験がない)。[幼若ラットを用いた反復毒性試験において、性成熟遅延(包皮分離や膈開口の遅延)及び運動機能低下(後肢握力低下)が認められている³⁾。]

8.その他の注意

マウスを用いたがん原性試験⁴⁾において、臨床曝露量と同等以下の曝露量(AUC₀₋₂₄換算)から肝臓及び小腸の腺腫、癌腫又はそれらの混合腫瘍の増加が認められた。また、ラットを用いたがん原性試験⁵⁾では、臨床曝露量と同等の曝露量(AUC₀₋₂₄換算)において雄で膵臓房細胞腺腫、多発性膵臓腺腫及び空腸癌腫が認められた。

【薬物動態】

(1)血中濃度

1)LDL-C高値の成人

LDL-C高値の日本人被験者に本剤を10mg、20mg、又は40mgの用量で単回投与し、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、ロミタピドの薬物動態パラメータは表1及び図1のとおりであった⁶⁾。

表1: LDL-C高値の日本人成人における薬物動態パラメータ

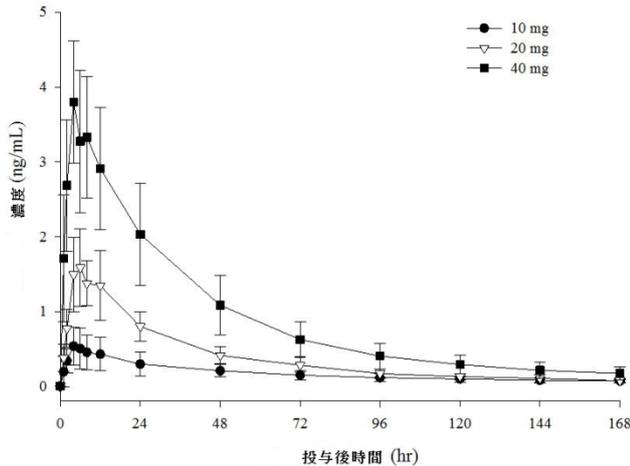
		10mg (10例)	20mg (6例)	40mg (6例)
C _{max} ^a (ng/mL)	単回	0.570 (0.285)	1.70 (0.49)	3.93 (0.75)
	反復	2.46 (0.88)	5.96 (2.79)	19.7 (6.2)
T _{max} ^b (hr)	単回	4.00 (2.00,6.00)	9.00 (4.00,12.0)	4.00 (2.0,6.0)
	反復	4.0 (1.0,4.0)	4.0 (1.0,8.0)	4.0 (4.0,4.0)
AUC ₀₋₂₄ ^a (ng·hr/mL)	単回	37.3 (16.7) ^c	68.6 (17.4)	168 (58.9)
	反復	38.1 (14.1)	91.3 (29.5)	263 (64)
t _{1/2} ^a (hr)	単回	79.5 (5.55) ^c	50.5 (2.59)	58.8 (13.3)
	反復	62.6 (10.1)	56.1 (9.9)	49.7 (11.3)

^a 平均値(標準偏差)

^b 中央値(最小値、最大値)

^c 7例のデータを用いた。

図1: LDL-C高値の本人成人における単回漸増投与時の血漿中濃度 (平均 (標準偏差))



2)ホモ接合体家族性高コレステロール血症患者

日本人ホモ接合体家族性高コレステロール血症患者に、本剤を1日1回経口投与 (ロミタピドとして5mg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、血漿中のロミタピドのトラフ濃度は表2のとおりであった。

表2: 本剤を反復漸増投与したときのロミタピドのトラフ濃度

	5mg	10mg	20mg	40mg
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

3)食事の影響 (外国人データ)

食事の影響試験において、ロミタピドの C_{max} 及び AUC は空腹時と比べて高脂肪食後ではそれぞれ 77% 及び 58%、低脂肪食後ではそれぞれ 70% 及び 28% 増加した。

(2)吸収 (外国人データ)

本剤の絶対生物学的利用率は約7%であった⁷。

(3)分布 (外国人データ)

定常状態における本剤の分布容積の平均値は 985~1292L であった。血漿タンパク結合率は 99.8% であった⁸。

(4)代謝

本剤は主にCYP3A4により代謝され、主な代謝物はM1 (ピペリジニルN-脱プロピル化体) 及びM3 (酸化的脱ピペリジニル体) であった⁹。

(5)排泄 (外国人データ)

マスバランス試験において、尿中及び糞便中への排泄率の平均はそれぞれ 52.9% 及び 35.1% であった¹⁰。

(6)肝機能障害患者における薬物動態 (外国人データ)

軽度又は中等度の肝機能障害患者 (それぞれ Child-Pugh スコア 5~6 及び 7~9) にロミタピドとして 60mg^(注) を投与したとき、中等度の肝機能障害患者では、健康被験者と比べてロミタピドの AUC_{0-inf} が 164%、C_{max} が 361% 高かった。軽度の肝機能障害患者では、健康被験者と比べて AUC_{0-inf} が 47%、C_{max} が 4% 高かった¹¹。

(7)腎機能障害患者における薬物動態 (外国人データ)

血液透析を受けている末期腎不全患者にロミタピドとして 60mg^(注) を投与したとき、健康被験者と比べて、血液透析を受けている末期腎不全患者ではロミタピドの AUC_{0-inf} が 40%、C_{max} が 50% 高かった¹²。

(8)薬物相互作用

1) In vitro 試験

本剤はP-糖タンパク質阻害作用を有することが示された¹³。また、M1はCYP1A2の時間依存的阻害作用を有し、M3はCYP2C8の時間依存的阻害作用を有することが示された¹⁴。

2)併用薬がロミタピドの薬物動態に及ぼす影響¹⁵⁻¹⁸ (外国人データ)

併用薬との薬物相互作用試験の結果を表3に示す。

表3: 併用薬がロミタピドの薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬の用法・用量	本剤の用法・用量	例数	ロミタピドの薬物動態パラメータ比 (併用時/非併用時)		
				AUC	C _{max}	
ケトコナゾール*	200mgを1日2回9日間	60mg ^(注) 単回投与	30	同時併用投与	27.25	14.82
アトルバスタチン	80mgを1日1回11日間	20mg単回投与	32	同時併用投与	1.90	2.13
				12時間間隔で投与	1.30	1.25
経口避妊薬 (エチニルエストロラジオール/ノルゲステメート**)	0.035mg/0.2mgを1日1回21日間	20mg単回投与	32	同時併用投与	1.32	1.41
				12時間間隔で投与	1.17	1.25
モダフィニル	200mgを1日1回11日間	20mg単回投与	18	同時併用投与	0.87	1.13

*: 経口剤・注射剤は、国内未発売

** : ノルゲステメートは、国内未承認

3)併用薬の薬物動態に及ぼす本剤の影響^{19,20} (外国人データ)

併用薬との薬物相互作用試験の結果を表4に示す。

表4: 本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

ロミタピドメシル酸塩

M1.8 添付文書 (案)

併用薬	併用薬の用法・用量	本剤の用法・用量	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時		
					AUC	C _{max}
シンバスタチン	40mg 単回投与	60mg ^(注) を1日1回 7日間	16	シンバスタチン シンバスタチン酸	1.99 1.71	2.02 1.57
	20mg 単回投与	10mgを1日1回 7日間	15	シンバスタチン シンバスタチン酸	1.62 1.39	1.65 1.35
ワルファリン	10mg 単回投与	60mg ^(注) を1日1回 12日間	16	R体ワルファリン S体ワルファリン	1.28 1.30	1.14 1.15
アトルバスタチン	20mg 単回投与	60mg ^(注) を1日1回 7日間	15	アトルバスタチン酸	1.52	1.63
				2ヒドロキシアトルバスタチン	1.07	1.01
				4ヒドロキシアトルバスタチン	1.49	1.38
	活性代謝物の合計	1.29	1.38			
20mg 単回投与	10mgを1日1回 7日間	16	アトルバスタチン酸	1.11	1.19	
2ヒドロキシアトルバスタチン	1.01	1.02				
4ヒドロキシアトルバスタチン	1.41	0.97				
活性代謝物の合計	1.05	1.12				
ロスバスタチン	20mg 単回投与	60mg ^(注) を1日1回 7日間	18	ロスバスタチン	1.32	1.04
	20mg 単回投与	10mgを1日1回 7日間	10	ロスバスタチン	1.02	1.06
フェノフィブラート	145mg 単回投与	10mgを1日1回 7日間	10	フェノフィリン酸	0.90	0.71
エゼチミブ	10mg 単回投与	10mgを1日1回 7日間	10	エゼチミブ (非抱合体)	1.18	1.08
				エゼチミブ抱合体	1.04	1.03
ナイアシン	100mg 単回投与	10mgを1日1回 7日間	20	ニコチン酸	1.10	1.11
				ニコチン尿酸	0.79	0.85
				N-メチル-2ピロリドン-5-カルボキシアミド	0.96	0.98
				N-メチルニコチンアミド	1.36	1.05
経口避妊薬 (エチルエストラジオール/ノルゲステマト*)	0.035mgを1日1回 28日間	50mg ^(注) を1日1回 8日間	28	エチルエストラジオール	0.92	0.92
				17-ジアセチルノルゲステマト	1.06	1.02

*: ノルゲステマトは、国内未承認

^(注) 本剤の承認された用法・用量は「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。」である。「用法・用量」の項参照)

【臨床成績】

最大耐量の脂質低下療法 (アフエーシス治療を含む) を受けている日本人のホモ接合体家族性高コレステロール血症の成人患者 9 例を対象とした 56 週間の非盲検試験が実施された。1 日 1 回就寝前 (夕食後 2 時間以降) に、ロミタピドとして 5mg を開始用量として、各被験者の最大耐量に達するまで、10、20、40 及び 60mg^(注) へ漸増 (増量間隔は、5mg から 10mg で 2 週間、それ以外は 4 週間) することとした。試験期間中は、低脂肪食 (食事脂肪からのエネルギー摂取率が 20% 未満) を摂取することとし、ビタミン E (400IU)、リノール酸 (200mg)、ALA (210mg)、EPA (110mg) 及び DHA (80mg) を含む栄養補助食品を毎日摂取することとされた。最大耐量の用量分布は、5mg が 2 例、10mg が 1 例、20mg が 5 例及び 40mg が 1 例であった。主要評価項目である LDL-C のベースラインからの変化率は表 5 のとおりであった²¹⁾。

表 5: ベースラインからの LDL-C 変化率 (最大の解析対象集団)

例数	ベースライン ^a (mg/dL)	26週時 ^{a,b} (mg/dL)	変化量 ^{a,b} (mg/dL)	変化率(%)		
				最小二乗平均値 ^c (標準誤差)	95%信頼区間 ^c	p値 ^c

9	199.3 (65.93)	117.9 (62.07)	-81.4 (37.26)	-32.02 (4.67)	[-41.17, -22.86]	p< 0.0001
---	------------------	------------------	------------------	------------------	---------------------	--------------

^a平均値 (標準偏差)

^bLOCF

^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

^(注) 本剤の承認された用法・用量は「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。」である。「用法・用量」の項参照)

【薬効薬理】

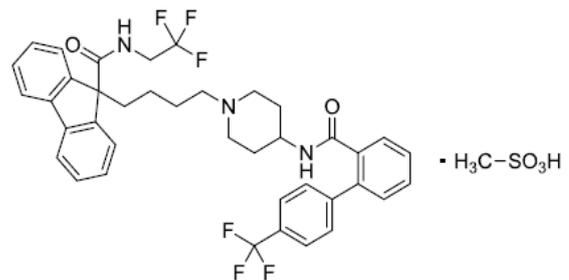
本剤は、小胞体内腔に存在するミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質 (MTP) に直接結合して脂質転送を阻害することにより、肝臓細胞及び小腸細胞内においてトリグリセリドとアポ B を含むリポタンパク質の会合を阻害する。その結果、肝臓細胞での VLDL や小腸細胞でのカイロミクロンの形成を阻害する。VLDL の形成が阻害されると VLDL の肝臓からの分泌が低下し、血漿中 LDL-C 濃度が低下する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ロミタピドメシル酸塩

化学名: N-(2,2,2-Trifluoroethyl)-9-[4-((4-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl)carboxamido)piperidin-1-yl)butyl]-9H-fluorene-9-carboxamidemonomethanesulfonate

構造式:



分子式: C₃₉H₃₇F₆N₃O₂ · CH₄O₃S

分子量: 789.83

性状: 白色〜ほとんど白色の粉末である。pH2~5 の水溶液に溶けにくい。アセトン、エタノール及びメタノールに溶けやすく、2-ブタノール、ジクロロメタン及びアセトニトリルにやや溶けやすく、1-オクタノール及び2-プロパノールにやや溶けにくく、酢酸エチルに溶けにくく、ヘプタンにほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

- (1)開封後は、キャップを閉め、高温、多湿を避け保管すること。
- (2)無包装状態での安定性を確認していないため、気密容器以外に分包しないこと

【承認条件】

【包装】

- 5mg 製剤: 14 カプセル入りボトル
- 10mg 製剤: 14 カプセル入りボトル
- 20mg 製剤: 14 カプセル入りボトル

【主要文献】

ロミタピドメシル酸塩

- 1) 社内資料：BMS-96039 ラット経口投与による胚・胎児発生に関する試験
- 2) 社内資料：BMS-97008 妊娠フェレットにおける 17 日間経口投与試験
- 3) 社内資料：AEGR-733PC0031 幼若ラットにおける 90 日間経口投与試験
- 4) 社内資料：AEGR-733PC0003 マウス 104 週間経口投与がんでん原性試験
- 5) 社内資料：AEGR-733PC0002 ラット 104 週間経口投与がんでん原性試験
- 6) 社内資料：高コレステロール血症被験者を対象とした第 I 相試験
- 7) 社内資料：CV145-003 バイオアベイラビリティ試験
- 8) 社内資料：BMS-910060036 血漿蛋白結合試験
- 9) 社内資料：AEGR-733PC009 肝細胞を用いた代謝試験
- 10) 社内資料：AEGR-733-010 経口投与時の代謝試験
- 11) 社内資料：AEGR-733-017 肝機能障害を有する被験者における安全性及び薬物動態
- 12) 社内資料：AEGR-733-021 腎機能障害を有する被験者における安全性及び薬物動態
- 13) 社内資料：p-gp との薬物相互作用試験
- 14) 社内資料：AEGR-733PC0021 代謝物の P-450 の阻害作用
- 15) 社内資料：AEGR-733-018 ケトコナゾールとの薬物相互作用
- 16) 社内資料：AEGR-733-024 アトルバスタチンとの薬物相互作用
- 17) 社内資料：AEGR-733-029 エストラジオール／ノルゲステメート合剤との薬物相互作用
- 18) 社内資料：AEGR-733-101 モダフィニルとの薬物相互作用
- 19) 社内資料：AEGR-733-002 薬物相互作用
- 20) 社内資料：AEGR-733-013 ワルファリンとの薬物相互作用
- 21) 社内資料：AEGR-733-030 国内臨床試験

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先（仮）】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

AEGERION PHARMACEUTICALS 株式会社

〒107-6012 東京都港区赤坂 1-12-32 アーク森ビル 12 階

フリーダイヤル 0120-123-456

受付時間 9：00～17：30（土・日・祝日を除く）

1.2 使用上の注意（案） 設定理由

1.2-1 効能・効果

ホモ接合体家族性高コレステロール血症

【設定理由】

ホモ接合体家族性高コレステロール血症（HoFH）は、両親から遺伝した高コレステロール血症の稀な遺伝子型により、非常に高い低比重リポたん白コレステロール（LDL-C）値を特徴とする。遺伝的欠損により LDL 受容体が機能せず、血中の LDL-C クリアランスが妨げられる。本剤は、肝臓でマイクロソームトリグリセリド転送たん白質（MTP）に作用し、HoFH 患者で蓄積する脂質の産生を抑制する。

MTP は、小胞体内腔に見られる細胞内脂質転送たん白質であり、膜間における個々の脂質分子の結合及び転送を司っている。肝臓及び腸においてアポ B 含有リポたん白が適切に産生・分泌されるには、MTP が正常な濃度であり、正常な機能を示すことが必要である。

本剤は MTP と直接結合して、その機能を阻害することにより、腸細胞及び肝細胞におけるアポ B 含有リポたん白の産生を抑制する。その結果、カイロミクロン及び VLDL の産生が阻害される。VLDL の産生が阻害されることにより、血漿中 LDL-C 濃度の低下をもたらす。本剤は、他の脂質低下薬（スタチン、胆汁酸捕捉剤、及びコレステロール吸収阻害剤など）とは異なる作用機序を有する。本剤の機序は他の脂質低下薬の機序と相補的である。

HoFH 患者は従来薬療法が、ほとんど奏効しないため、治療の選択肢が限られている。スタチンによる治療では、コレステロール合成を抑制し肝臓の LDL 受容体を活性化することにより、LDL-C を減少させるため、LDL 受容体が欠損している HoFH 患者にほとんど効果がない。その結果、HoFH 患者は心筋梗塞、脳卒中、心不全、若年死等の心血管イベントを継続的に発症する。このことは、海外第Ⅲ相試験（UP1002/AEGR-733-005）及び国内第Ⅲ相試験（AEGR-733-030）に参加した被験者の病歴からも見て取れる。両試験では、ほとんどの被験者が LDL アフェレーシスを含む最大限の脂質低下療法を受けていたにもかかわらず、ベースラインの平均 LDL-C 値がそれぞれ 337 mg/dL 及び 199 mg/dL（それぞれ 8.7 mmol/L 及び 5.2 mmol/L）であった。

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 26 週目に平均 LDL-C 値が、それぞれ 40% 及び 42% 低下しており、LDL-C の目標値を達成した患者も認められた。

HoFH 以外の高コレステロール血症患者では本剤の安全性及び有効性を確立していないが、LDL-C 高値及びその他のリスク因子を有する被験者を対象に実施された第Ⅱ相試験 5 試験のデータを併合し、それを使用して、HoFH 患者を対象とした第Ⅲ相試験 2 試験で認められた本剤の脂質低

下作用を裏付けた。被験者数の多い補助的な第Ⅱ相試験の併合データを使用した根拠を以下に示す。

- 被験者数の多い併合データに含まれる試験は、LDL-C 高値の患者を被験者とするプラセボ対照又は実薬対照試験であるため、対照群との比較により本剤の脂質低下作用をより適切に評価できる。
- 本剤の作用機序から、コレステロール値の高い被験者で病因に関わりなく LDL-C の低下が期待される。
- 被験者数の多い併合データは、本剤の HoFH 患者における有効性と安全性の結果を補助するものである。

以上より、本剤のリスク・ベネフィットを考慮すると、本剤の効能・効果はホモ接合体家族性高コレステロール血症（HoFH）に限定される。

1.2-2 用法・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。

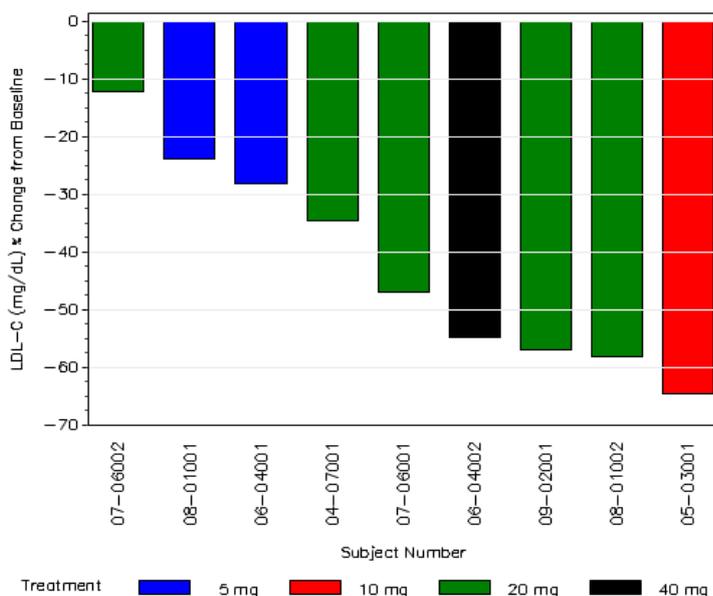
【設定理由】

本剤の用量範囲及び漸増用量は下記の試験から支持される。

1. HoFHを対象とした国内第Ⅲ相試験（AEGR-733-030）
2. 日本人と日本人以外の高コレステロール血症被験者を対象としたPK/PD及び安全性試験（AEGR-733-023）
3. AEGR-733-023試験に関する母集団PK解析
4. 日本人以外 HoFHを対象とした第Ⅲ相試験（UP1002/AEGR-733-005）

国内第Ⅲ相試験であるAEGR-733-030試験では、上記漸増用量に従い本剤を投与した。26週における各症例の最大耐用量（MTD）及び対応するLDL-Cのベースライン値からの低下率を図1に示す。

図1 症例別の26週間におけるLDL-Cのベースラインからの変化率



(AEGR-

733-030 試験)

注) 投与量は、26週時点の投与量を示す。

注) 症例番号 06-04001 は22週時点で投与を中止した。

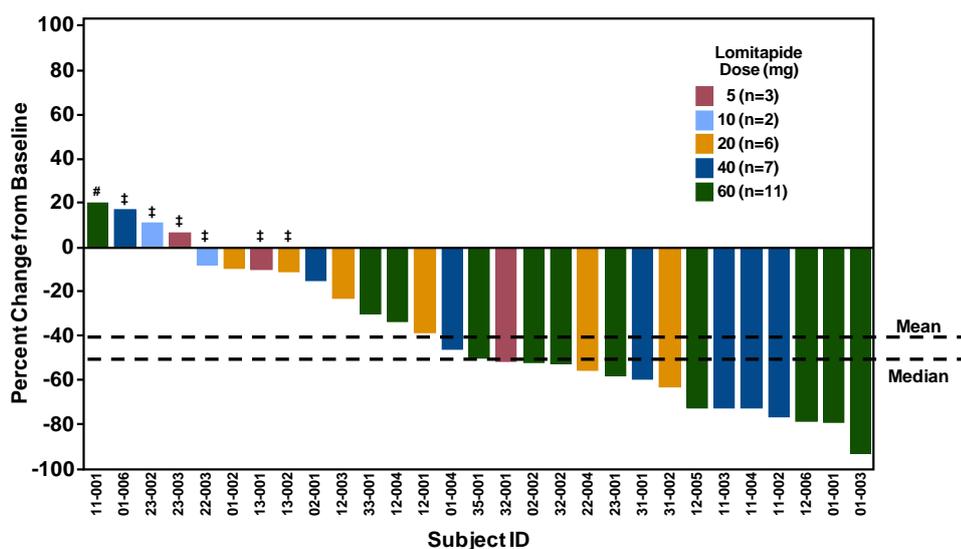
各症例の最大耐用量は、5mg～40mgの範囲で、LDL-Cの変化率にはばらつきがみられた。このことは海外第Ⅲ相試験結果とよく一致しており、用量を症例ごとの最大耐用量に基づき設定することで、各症例の反応性のばらつきとなったものと考えられた。設定した用法・用量における安全性プロファイルは良好で、26週間の有効性評価期間中、重篤な有害事象は報告されなかった。

設定した用法・用量は、日本人及び日本人以外の高コレステロール血症被験者におけるPK/PD及び安全性試験(AEGR-733-023)からも支持される。本試験では、被験者を4群に分け、それぞれ本剤10mg～60mgを投与した。有効性及び安全性プロファイルは、日本人被験者と日本人以外の被験者では同様であった。このことは、日本人患者で、特に用量の調整が必要ではないことを示唆するものと考えられた。さらに、試験結果に基づき作成したPK/PDモデルでは、そのことを裏付けるものであった。

日本人及び日本人以外の被験者での類似性は、海外での承認及び用量 5mg～60mg の根拠データである海外第Ⅲ相試験で認められた有効性及び安全性の結果を外挿し得ることを示唆するものである。

海外第Ⅲ相試験の 26 週間における最大耐用量及び対応する LDL-C のベースライン値からの変化率 (%) を図 2 に示す。海外第 3 相試験では、最大耐用量 5mg～60mg すべての範囲で認められたが、国内第Ⅲ相試験では 60mg の用量まで達した日本人患者はいなかった。

図 2 症例別の 26 週間における LDL-C のベースラインからの変化率
(UP1002/AEGR-733-005 試験)



26 週以降治療反応性がみられた。

† 26 週以前に投与中止

注) 26 週時点の投与量

注) 症例番号 33-001 は、26 週時に 80mg の投与を受けたが 60mg 投与例として示す。

以上より、本邦での用法及び用量は、5mg より開始し 40mg まで段階的に増量できるとした。

1.2-3 使用上の注意（案） 設定理由

使用上の注意（案）	設定理由
<p>警告</p> <p>本剤投与により、肝機能障害が発現するため、肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても投与開始から1年間は、増量前もしくは月1回のいずれか早い時期に肝機能検査（少なくともAST(GOT)とALT(GPT)）を実施すること。2年目以降は少なくとも3ヵ月に1回かつ増量前には必ず検査を実施すること。肝機能検査値の異常が認められた場合にはその程度及び臨床症状に応じて、減量又は投与中止等適切な処置をとること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」「重要な基本的注意」の項参照〕</p>	<p>HoFH患者を対象とした国内外臨床試験においてAST（GOT）及びALT（GPT）の上昇を含む肝機能障害が高頻度に認められたが、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は必要な対応をとるように規定したことから臨床上大きな問題になる肝機能障害は認められていないことから、本剤の肝機能障害のモニタリングの必要があるため。</p>
<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 2. 中等度又は重度の肝機能障害のある患者及び血清中トランスアミナーゼ高値が持続している患者〔肝機能障害を増悪させるおそれがある。また、本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕 3. 中程度又は強いCYP3A阻害作用を有する薬剤を投与中の患者〔本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。（「相互作用」の項参照）〕 4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 動物実験においてラット、ウサギ及びフェレットで胚・胎児毒性が認められた。妊婦を対象とした本剤の臨床試験を実施していないため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては、本剤を投与するべきではない。 2. 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、中等度の肝機能障害被験者では、対照被験者に比べて本剤の曝露量が増加していた。本剤は用量相関性の肝細胞障害を引き起こす可能性があり、肝アミノトランスフェラーゼ値の上昇が認められることから、肝機能障害の既往歴を有する被験者では肝機能のさらなる低下が生じるリスクが高いことから、中等度及び重度の肝機能障害のある患者及び血清中トランスアミナーゼ高値が持続している患者への本剤の使用は禁忌であるため。 3. 臨床薬物相互作用試験においてCYP3A阻害作用を有する薬剤との相互作用が認められているため。 4. 過敏症に対する一般的な注意事項であるため。

が認められている。]

(4) 軽度の肝機能障害のある患者では、1日 20mg を超えて投与しないこと。[肝機能障害を増悪させるおそれがある。また、肝機能障害患者では本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。(「慎重投与」、「薬物動態」の項参照)]

(5) 腎機能障害患者では増量間隔の延長や最大用量の減量を考慮し、末期腎不全患者では1日 20mg を超えて投与しないこと [腎機能障害患者では本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。(「慎重投与」、「薬物動態」の項参照)]

させる可能性があり、食直後に服用したときに胃腸障害の発現割合が高くなる傾向が認められているため、本剤は夕食後2時間以上経過した空腹時に投与しなければならないため。

(4) 本剤の肝機能障害患者への投与経験は十分でなく、本剤による肝機能障害のリスクも考慮すると、軽度の肝機能障害のある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、慎重に投与する必要があるため。

(5) 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本剤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から、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、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必要があるため。

使用上の注意	
<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 軽度の肝機能障害のある患者〔肝機能障害を増悪させるおそれがある。また、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）〕</p> <p>(2) 腎機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）〕</p> <p>(3) 吸収不良をきたしやすい慢性の腸又は膀胱疾患を有する患者〔脂溶性栄養素欠乏のリスクが高まるおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）〕</p> <p>(4) 出血傾向及びその素因のある患者〔出血の危険性が增大するおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）〕</p> <p>(5) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p>	<p>(1) 臨床試験において、軽度の肝機能障害のある患者では、健康成人と比較して曝露量が約 1.5 倍高かったことから、軽度の肝機能障害のある患者では、肝機能障害を増悪させるおそれがあり、また、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため。</p> <p>(2) 臨床試験において、血液透析を受けている末期腎不全患者（重度の腎機能障害のある患者）では、健康成人と比較して曝露量が約 14 倍高かったことから、腎機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため。</p> <p>(3) 本剤の作用機序により、脂溶性栄養素の吸収が低下する可能性が考えられる。よって、吸収不良をきたしやすい慢性の腸又は膀胱疾患を有する患者では、脂溶性栄養素の欠乏のリスクが高まるおそれがあるため。</p> <p>(4) HoFH を対象とした国内外臨床試験において、ビタミン K の血中濃度が維持されていたものの、出血に関連する有害事象が複数例で認められたことから、本剤の投与により出血に関連する有害事象の発現に注意する必要がある。よって、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必要があるため。</p> <p>(5) 一般に高齢者では生理機能が低下していることから、医薬品の副作用が発現しやすくなる。高齢者への投与際には、患者の状態を観察しながら慎重に投与する必要があるため。</p>
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の投与に際しては、妊娠する可能性のある女性に対して以下について説明及び指導し、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に妊娠検査を行い、妊娠していないことを確認すること。〔「禁忌」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕</p> <ul style="list-style-type: none"> ・妊娠中に本剤を服用した場合に胎児に影響を及ぼすおそれがあること。 ・避妊薬単独での避妊を避けること。なお、本剤を服用中に嘔吐や 	<p>(1) 動物実験においてラット、ウサギ及びフェレットで胚・胎児毒性が認められた。また、本剤を服用中に嘔吐や下痢が発現した場合に経口避妊薬からのホルモン吸収が不完全になるおそれがあることから、他の避妊方法を併用する必要があるため。</p>

下痢が発現した場合に経口避妊薬からのホルモン吸収が不完全になるおそれがあること。

・妊娠した場合もしくは疑いがある場合には直ちに医師に連絡すること。

(2) 肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても投与開始から1年間は、増量前もしくは月1回のいずれか早い時期に肝機能検査（少なくともAST(GOT)とALT(GPT)）を実施すること。2年目以降は少なくとも3ヵ月に1回かつ増量前には必ず検査を実施すること。投与中に肝機能検査値の異常が認められた場合にはその程度及び臨床症状に応じて、減量又は投与中止等適切な処置をとること。【「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照】

(3) 本剤投与により肝脂肪の増加が認められ、脂肪性肝炎や肝臓の線維化に至るおそれがあることから、投与中は定期的に超音波検査や血液検査等を行うこと。

(4) 飲酒によって肝脂肪が増加し、肝機能障害を誘発又は悪化させるおそれがあるため、飲酒を控えるよう指導すること。

(5) 肝機能障害を生じるおそれのある他の薬剤と本剤を併用する場合には慎重に行い、肝機能検査をより頻回に実施することが望ましい。

(6) 本剤投与による胃腸障害を低減するため、本剤服用中は低脂肪食（脂肪由来のカロリーが摂取カロリーの20%未満）を摂取するよう指導すること。

(7) 本剤投与によって小腸における脂溶性栄養素の吸収が低下するおそれがあるため、本剤服用中は、食事に加えてビタミンE、リノール酸、 α リノレン酸（ALA）、エイコサペンタエン酸（EPA）及びドコサヘキサエン酸（DHA）を毎日摂取するよう指導すること。

(8) 本剤投与によりビタミンKの吸収が低下し、出血が発現するおそれがあるため、本剤投与時には、定期的にPT-INRを測定し、出血の発現に注意すること。

(2) 本剤投与により、トランスアミンナーゼの上昇が認められることがあるため、投与前、本剤投与中、増量前等には定期的に肝機能検査を実施する必要があるため。

(3) 本剤の投与により肝脂肪の蓄積することはその薬理学的作用により考えられる。長期間の肝脂肪の蓄積による影響は不明であるが、脂肪性肝炎及び肝線維症が発現する可能性は否定できない。臨床試験では、肝臓中の脂肪量は、海外第Ⅲ相試験で、ベースライン時1%以下が78週時8%に増加し、国内第Ⅲ相試験においてもベースライン時3%が56週時13%に増加した。臨床試験では、肝線維症の症例は報告されていないが、海外市販後の報告において、肝線維症の副作用の報告が1例あり、この患者には脂肪肝の既往があり、脂肪肝が進行して12年後に脂肪性肝炎及び肝線維症を発症したと考えられた。よって、脂肪肝、脂肪性肝炎及び肝線維症発現のリスクがあることから、定期的に肝臓における脂肪量や肝臓の線維化の徴候がないか調べるための検査（超音波検査、肝臓線維化マーカー等）を行うことが必要であるため。

(4) アルコールは、肝損傷を誘発又は悪化させ、肝脂肪量を悪化させる恐れがあるため。

(5) 肝毒性を有する他の薬剤との併用による影響は不明であることから、肝機能検査をより頻回に実施し、肝機能の状態を観察する必要があるため。

(6) 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

	<p>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食事の脂肪含有量の管理が必要であるため。</p> <p>(7) 本剤を投与した際に、MTP 活性の阻害により、小腸での脂溶性ビタミンや脂肪の吸収が阻害されると考えられる。よって、ビタミン E 及び脂肪酸を含む栄養補助食品の摂取が必要であるため。</p> <p>(8) 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ものの、出血に関連する有害事象が複数例で認められ、海外の臨床試験においては、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) が認められた。本剤投与時には、出血に関連する有害事象の発現に注意し、PT-INR を定期的に検査するよう注意喚起するとともに、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ため。</p>
--	--

3. 相互作用

本剤は、主に肝代謝酵素 CYP3A で代謝される。本剤は CYP3A、CYP2C9、P-糖タンパク質 (*in vitro*) 阻害作用を有する。

[併用禁忌 (併用しないこと)]

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<p>強い CYP3A 阻害剤</p> <p>クラリスロマイシン (クラリス)</p> <p>インジナビル (クリキシバン)</p> <p>イトラコナゾール (イトリゾール)</p> <p>ネルフィナビル (ピラセプト)</p> <p>サキナビル (インビラーゼ)</p> <p>テラプレビル (テラビック)</p> <p>ボリコナゾール (ブイフェン)</p>	<p>本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。 (「薬物動態」の項参照)</p>	<p>これらの薬剤が CYP3A を阻害することにより、本剤の代謝が阻害される。</p>

本剤は、CYP3A4 によって代謝されることが知られており、また、CYP3A4 の強力な阻害薬であるケトコナゾールと本剤を併用投与したときに本剤の曝露量が増加したことから、本剤と CYP3A4 の中等度又は強力な阻害薬との併用投与は禁忌とした。

ド) リトナビル含有製剤 (ノービ ア、カレトラ、ヴィキラック ス) コピシタット含有製剤 (ス タリビルド)			
中程度の CYP3A 阻害剤 アプレピタント (イメンド) アタザナビル (レイアタッ ツ) シプロフロキサシン (シプロ キサン) クリゾチニブ (ザーコリ) ジルチアゼム (ヘルベッサ ー) エリスロマイシン (エリスロ シン) フルコナゾール (ジフルカ ン) ホスアンブレナビル (レクシ ヴァ) イマチニブ (グリベック) ペラパミル (ワソラン) イストラデフィリン (ノウ アスト) ミコナゾール (フロリード) トフィソパム (グランダキシ ン)	本剤の血中濃度が著しく上昇す るおそれがある。	これらの薬剤が CYP3A を阻害 することにより、本剤の代謝 が阻害される。	弱い CYP3A4 阻害剤と本剤の併用に ついて、アトルバスタチンと本剤を 併用投与した試験において、本剤及 びアトルバスタチンを同時に併用投 与したとき、本剤の曝露量 (C_{max} 及 び AUC_{0-24}) は単独投与したときの約 2倍に上昇した。経口避妊薬と本剤 を併用投与した試験において、本剤 と経口避妊薬を同時に併用投与した とき、本剤の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{0-24}) は単独投与したときの約1.3~1.4 倍であったことから、併用注意とし た。 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、CYP3A4誘導剤との併 用によりロミタピドの曝露量が低下 する可能性があるため。 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剤を併 用投与した試験において、本剤との 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 <i>in vitro</i> 試験 の結果より本剤はCYP3A4に対する 時間依存的阻害作用を有することが 示されていることから併用注意とし た。 本剤 60mg の定常状態条件下でワル ファリンを併用投与したとき、INR の最大値は1.26倍延長し、ワルファ リンの光学異性体 (R 体及び S 体) の AUC はそれぞれ 25% 及び 30% 増加 し、 C_{max} はそれぞれ 14% 及び 15% 増加 したため併用注意とした。 本剤は、Caco-2 細胞に発現させた P 糖タンパク質 (P-gp) によるジゴキ

[併用注意 (併用に注意すること)]

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
弱い CYP3A 阻害剤 アトルバスタチン、シメチジ ン、シロスタゾール、経口避 妊薬等	本剤の血中濃度が上昇するお それがあるので、本剤を減量 した上で、患者の状態を確認 しながら慎重に投与すること。 (「薬物動態」の項参照)	これらの薬剤が CYP3A を 阻害することにより、本 剤の代謝が阻害される。
CYP3A 誘導剤 リファンピシン、フェノバル ビタール、カルバマゼピン、 モダフィニル等	本剤の血中濃度が低下するお それがあるので、患者の状態 を確認しながら慎重に投与す ること。(「薬物動態」の 項参照)	これらの薬剤が CYP3A を 誘導することにより、本 剤の代謝が促進される。
CYP3A の基質となる薬剤 シンバスタチン、トリアゾラ ム、ロバスタチン等	CYP3A の基質の血中濃度が上 昇するおそれがあるので、本 剤と併用する場合には必要に 応じてこれらの薬剤の減量を 考慮すること。(「薬物動 態」の項参照)	本剤が CYP3A を阻害する ことにより、CYP3A の基 質の代謝が阻害される。
ワルファリン	ワルファリンの血中濃度が上 昇し、PT-INR が上昇するおそ れがある。ワルファリンを服 用している患者では PT-INR を定期的に測定し、特に本剤 の用量を変更した場合は必ず PT-INR を測定すること。PT- INR に応じてワルファリンの 用量を調節すること。 (「薬物動態」の項参 照)	本剤が CYP2C9 を阻害する ことにより、ワルファリン の代謝が阻害される。
P-糖タンパク質の基質となる薬 剤 コルヒチン、ジゴキシシン、フ ェキソフェナジン等	P-糖タンパク質の消化管から の排泄が阻害され、本剤の血 中濃度が上昇するおそれがある ので、本剤と併用する場合 には必要に応じてこれらの薬 剤の減量を考慮すること。	本剤が P-糖タンパク質を 阻害することにより、P-糖 タンパク質の基質の排泄 が阻害される。
陰イオン交換樹脂 コlestチラミン等	本剤の血中濃度が低下するお それがあるため、本剤と併用 する場合は間隔をあけて服用 すること。	同時に服用した場合に、 本剤の吸収が遅延するお それがある。

<p>グレープフルーツジュース</p>	<p>本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。本剤投与中はグレープフルーツジュースの摂取は避けること。</p>	<p>グレープフルーツに含まれる成分により、本剤の代謝が阻害される。</p>	<p>シン排出を濃度依存的に阻害した。よって、P-gp 基質となる薬剤と本剤の併用により、P-gp 基質の吸収が増大する可能性があることから併用注意とした。</p> <p>本剤と胆汁酸吸着薬との相互作用については検討していない。胆汁酸吸着薬は経口薬の吸収を阻害する可能性があるため、胆汁酸吸着薬の投与後、間隔を開けてから本剤を投与すべきであることから併用注意とした。</p> <p>グレープフルーツジュースは、中程度のCYP3A4阻害剤であるため併用注意とした。</p> <p>本剤と抗凝固剤との直接的な相互作用については検討していないが、特にビタミンKが低下している患者において、抗凝固剤との併用により出血傾向のリスクが増加する可能性があることから併用注意とした。</p>
<p>抗凝固剤 ヘパリン、エドキサパン、ワルファリン等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ、アルテプラゼ等 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン、クロピドグレル等</p>	<p>出血の危険性を増大させるおそれがある。併用する場合には、患者の状態十分に観察する等注意すること。</p>	<p>本剤投与により、ビタミンKの吸収が低下し、これらの薬剤による出血の危険性が増大するおそれがある。</p>	
<p>4. 副作用</p> <p>国内第Ⅲ相試験において、安全性解析対象9例中9例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢8例（89%）、鼻咽頭炎6例（67%）、胃腸炎3例（33%）及び肝機能検査異常3例（33%）であった。海外第Ⅲ相試験において、安全性解析対象29例中27例（93%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢23例（79%）、悪心19例（66%）、嘔吐10例（35%）、消化不良10例（35%）、腹痛10例（35%）及び腹部不快感8例（28%）であった。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 肝炎（頻度不明）^{注1)}、肝機能障害（32%）^{注2)}</p> <p>肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)の著しい上昇があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な措置を行うこと。</p> <p>2) 胃腸障害（90%）^{注2)}</p> <p>重度の下痢等、胃腸障害があらわれることがあるので、観察を十分行い、このような症状があらわれた場合には、減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>以下のような副作用があらわれた場合には、必要に応じて投与を中止する等適切な処置を行うこと。</p>			<p>国内第Ⅲ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験で認められた主な副作用について記載した。</p> <p>1) 国内外臨床試験において、アミノトランスフェラーゼ上昇に関連した肝機能障害に関連する事象が、国内第Ⅲ相試験において9例中4例（44%）、海外第Ⅲ相試験において29例中8例（28%）に認められた。また、海外市販後において、肝炎が2例報告されたため、重大な副作用とした。</p> <p>2) 国内外臨床試験において、高頻度に胃腸障害が認められた。海外第Ⅲ相試験で4週毎の消化管事象の発現率を検討したところ、用量の増加に伴って発現率が高くなったため。</p> <p>国内臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験より算出した。</p> <p>但し、海外の自発報告のみで認</p>

	10%以上 ^{注3}	5~10%未満 ^{注3}	5%未満 ^{注3}	頻度不明 ^{注1)}	められている副作用については、頻度不明とした。
胃腸障害	腹部不快感、腹部膨満、腹痛、上腹部痛、下痢、消化不良、放屁、悪心、嘔吐	便秘、便意切迫、胃炎、胃腸音異常、胃食道逆流性疾患、直腸しぶり	下腹部痛、空気嚥下、おくび、軟便、胃拡張、胃障害、歯肉痛、痔出血	腹部圧痛、便秘不規則、口の乾燥、嚥下障害、便失禁、変色糞、胃腸障害、胃腸痛、血便、過敏性腸症候群、直腸出血	
一般・全身障害及び投与部位の状態			疲労、倦怠感	無力症、胸痛、悪寒、異常感、歩行困難、空腹、炎症、インフルエンザ様疾患、疼痛、末梢腫脹、発熱	
肝胆道系障害		脂肪肝		肝腫大	
感染症及び寄生虫症		胃腸炎		気管支炎、ウイルス性胃腸炎、感染、インフルエンザ、鼻咽頭炎、肺炎、副鼻腔炎、上気道感染症、尿路感染、ウイルス性感染	
臨床検査	体重減少、ALP(GPT)増加	AST(GOT)増加、肝機能検査異常	ALP増加、カリウム減少、INR異常、トランスアミナーゼ上昇	血中ビリルビン上昇、血中コレステロール増加、血中CK(CPK)上昇、血中ブドウ糖減少、血中ブドウ糖上昇、血圧上昇、血中トリグリセライド上昇、血中尿素増加、ヘモグロビン減少、心拍数増加、肝酵素上昇、高比重リポ蛋白減少、QOL低下、体重増加	
代謝及び栄養障害		食欲減退		脱水、体重変動	
神経系障害		頭痛	めまい、片頭痛	平衡障害、脳血管障害、味覚障害、嗜眠、意識消失、錯感覚、痙攣発作、傾眠	
皮膚及び皮下組織障害			薬疹、斑状出血、湿疹、丘疹、アレルギー性そう痒症、発疹、紅斑性皮疹	脱毛症、紅斑、毛髪異常成長、多汗症、そう痒症、蕁麻疹	
血液及びリンパ系障害			鉄欠乏性贫血	貧血、血液疾患、内出血発生の増加傾向、リンパ節症	
筋骨格系及び結合組織障害			筋肉痛	関節痛、背部痛、関節硬直、筋萎縮、筋攣縮、筋力低下、筋骨格系胸痛、筋骨格系不快感、筋骨格痛、筋骨格硬直、四肢痛	
心臓障害				狭心症、冠動脈狭窄、心筋梗塞、心筋虚血、動悸	
耳および迷路障害				耳鳴	
免疫系障害				過敏症	
精神障害				異常な夢、怒り、不安、うつ病、初期不眠症、不眠症	
腎および尿路障害				頻尿	
呼吸器、胸および呼吸器				咳嗽、呼吸困難、鼻出血、口腔呼吸器痛、鼻漏、咽喉刺激感	

害					
血管障害				潮紅、ほてり、高血圧、低血圧、血栓症	
<p>注1) 外の自発報告のみで認められている副作用については、頻度不明とした。</p> <p>注2) 国内臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験より算出した。</p>					
<p>5. 高齢者への投与</p> <p>一般に、高齢者では生理機能が低下しているため、慎重に投与すること。</p>					<p>一般的な注意事項として、高齢者で認められる生理機能の低下を考慮して設定した。一般に高齢者では生理機能が低下していることから、医薬品の副作用が発現しやすくなる。高齢者への投与に際しては、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p>
<p>6. 妊婦、授乳婦、妊娠する可能性のある女性への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。 [動物実験（ラット、フェレット）で催奇形性（膈ヘルニア、内臓奇形、四肢奇形、骨格異常等）が認められており、このときのラットの曝露量は臨床曝露量（AUC₀₋₂₄換算）と同等以下であった。]</p> <p>(2) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること [本剤の母乳中への移行は不明である。]</p>					<p>(1) 本剤の動物試験において、ラット、フェレットで催奇形性（膈ヘルニア、内臓奇形、四肢奇形、骨格異常等）が認められており、このときのラットの曝露量は臨床曝露量（AUC₀₋₂₄換算）と同等以下であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。</p> <p>(2) 乳汁に本剤が移行するかどうかは不明である。母親にとっての本剤の重要性を考慮し、授乳又は服薬のいずれかを中止する。</p>

<p>7. 小児への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（国内での使用経験がない）。〔幼若ラットを用いた反復毒性試験において、性成熟遅延（包皮分離や膣開口の遅延）及び運動機能低下（後肢握力低下）が認められている。〕</p>	<p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした国内臨床試験を実施していない。また、幼若ラットを用いた反復毒性試験において、性成熟遅延（包皮分離や膣開口の遅延）及び運動機能低下（後肢握力低下）が認められている。</p>
<p>8. その他の注意</p> <p>マウスを用いたがん原性試験において、臨床曝露量と同等以下の曝露量（AUC₀₋₂₄換算）から肝臓及び小腸の腺腫、癌腫又はそれらの混合腫瘍の増加が認められた。また、ラットを用いたがん原性試験5では、臨床曝露量と同等の曝露量（AUC₀₋₂₄換算）において雄で膵腺房細胞腺腫、多発性脾臓腺腫及び空腸癌腫が認められた。</p>	<p>マウス及びラットを用いたがん原性試験の結果を記載した。</p>