

審議結果報告書

令和 8 年 6 月 3 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ジャクスタピッドカプセル小児用 2mg、同カプセル 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 名] レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社
[申請年月日] 令和 7 年10月17日

[審 議 結 果]

令和 8 年 5 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、ジャクスタピッドカプセル小児用 2mg の承認申請並びにジャクスタピッドカプセル 5mg、同カプセル 10mg 及び同カプセル 20mg の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

ジャクスタピッドカプセル小児用 2mg は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当するとされ、ジャクスタピッドカプセル小児用 2mg、同カプセル 5mg、同カプセル 10mg 及び同カプセル 20mg の再審査期間は 6 年 1 日とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和 8 年 5 月 15 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ①ジャクスタピッドカプセル小児用 2 mg、②同カプセル 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] レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社
- [申請年月日] 令和 7 年 10 月 17 日
- [剤形・含量] ①1 カプセル中にロミタピドメシル酸塩をロミタピドとして 2 mg 含有する硬カプセル剤
②1 カプセル中にロミタピドメシル酸塩をロミタピドとして 5 mg、10 mg 又は 20 mg 含有する硬カプセル剤
- [申請区分] ①医療用医薬品 (6) 新用量医薬品、(8) 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中のもの)
②医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
- [特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (25 薬) 第 310 号、令和元年 5 月 10 日付け薬生薬審発 0510 第 6 号)
- [審査担当部] 新薬審査第二部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の小児で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、以下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。ジャクスタピッドカプセル小児用 2 mg は、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はそれぞれ毒薬及び劇薬に該当すると判断する。

[効能又は効果]

①及び②

ホモ接合体家族性高コレステロール血症

(②は変更なし)

[用法及び用量]

①

通常、2歳以上18歳未満の患者には、1日1回夕食後2時間以上あけて、ロミタピドとして下表のとおり年齢に応じた用量を経口投与する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には、下表のとおり4週間(2歳以上11歳未満の初回増量は8週間)以上の間隔をあけて段階的に増量することができる。

| 年齢 | 用量 (mg) | | | | | 最大用量 |
|------------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | 投与開始 | | | | | |
| | 1~4週 | 5~8週 | 9~12週 | 13~16週 | 17週以降 | |
| 2歳以上11歳未満 | <u>2</u> | <u>2</u> | <u>5</u> | <u>10</u> | <u>20</u> | <u>20</u> |
| 11歳以上16歳未満 | <u>2</u> | <u>5</u> | <u>10</u> | <u>20</u> | <u>40</u> | <u>40</u> |
| 16歳以上18歳未満 | <u>5</u> | <u>10</u> | <u>20</u> | <u>40</u> | <u>40</u> | <u>40</u> |

②

<18歳以上の患者>

通常、18歳以上の患者成人には、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。

<2歳以上18歳未満の患者>

通常、2歳以上18歳未満の患者には、1日1回夕食後2時間以上あけて、ロミタピドとして下表のとおり年齢に応じた用量を経口投与する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には、下表のとおり4週間(2歳以上11歳未満の初回増量は8週間)以上の間隔をあけて段階的に増量することができる。

| 年齢 | 用量 (mg) | | | | | 最大用量 |
|------------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | 投与開始 | | | | | |
| | 1~4週 | 5~8週 | 9~12週 | 13~16週 | 17週以降 | |
| 2歳以上11歳未満 | <u>2</u> | <u>2</u> | <u>5</u> | <u>10</u> | <u>20</u> | <u>20</u> |
| 11歳以上16歳未満 | <u>2</u> | <u>5</u> | <u>10</u> | <u>20</u> | <u>40</u> | <u>40</u> |
| 16歳以上18歳未満 | <u>5</u> | <u>10</u> | <u>20</u> | <u>40</u> | <u>40</u> | <u>40</u> |

(下線部追加、取消し線部削除)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和8年3月24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] ①ジャクスタピッドカプセル小児用 2 mg、②同カプセル 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] レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社
- [申請年月日] 令和7年10月17日
- [剤形・含量] ①1カプセル中にロミタピドメシル酸塩をロミタピドとして2 mg含有する硬カプセル剤
②1カプセル中にロミタピドメシル酸塩をロミタピドとして5 mg、10 mg 又は 20 mg含有する硬カプセル剤
- [申請時の効能・効果]
- ①及び②
ホモ接合体家族性高コレステロール血症

(②は変更なし)

[申請時の用法・用量]

①

<18歳以上の患者>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。

<2歳以上18歳未満の患者>通常、2歳以上18歳未満には、1日1回食後2時間以上あけて、ロミタピドとして下表の年齢に応じた用量で経口投与する。投与開始後、忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には、年齢毎に4週間(2歳以上11歳未満の初回増量は8週間)以上の間隔をあけて下表のとおり段階的に増量することができる。ただし、いずれの年齢も最大用量(2歳以上11歳未満は20 mg、11歳以上は40 mg)を超えて投与しないこと。

| 年齢 | 用量 (mg) | | | | | |
|------------|---------|-----|-----|------|------|------|
| | 開始用量 | 4週目 | 8週目 | 12週目 | 16週目 | 最大用量 |
| 2歳以上11歳未満 | 2 | 2 | 5 | 10 | 20 | 20 |
| 11歳以上16歳未満 | 2 | 5 | 10 | 20 | 40 | 40 |
| 16歳以上18歳未満 | 5 | 10 | 20 | 40 | 40 | 40 |

②

＜18歳以上の患者＞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。

＜2歳以上18歳未満の患者＞通常、2歳以上18歳未満には、1日1回食後2時間以上あけて、ロミタピドとして下表の年齢に応じた用量で経口投与する。投与開始後、忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には、年齢毎に4週間（2歳以上11歳未満の初回増量は8週間）以上の間隔をあけて下表のとおり段階的に増量することができる。ただし、いずれの年齢も最大用量（2歳以上11歳未満は20mg、11歳以上は40mg）を超えて投与しないこと。

| 年齢 | 用量 (mg) | | | | | |
|------------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | 開始用量 | 4週目 | 8週目 | 12週目 | 16週目 | 最大用量 |
| 2歳以上11歳未満 | <u>2</u> | <u>2</u> | <u>5</u> | <u>10</u> | <u>20</u> | <u>20</u> |
| 11歳以上16歳未満 | <u>2</u> | <u>5</u> | <u>10</u> | <u>20</u> | <u>40</u> | <u>40</u> |
| 16歳以上18歳未満 | <u>5</u> | <u>10</u> | <u>20</u> | <u>40</u> | <u>40</u> | <u>40</u> |

(下線部追加)

[目次]

| | |
|------------------------------------------------------|----|
| 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 | 3 |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 | 3 |
| 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 |
| 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 | 3 |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 3 |
| 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 | 3 |
| 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 | 6 |
| 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 | 19 |
| 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 | 19 |

[略語等一覧]

別記のとおり。

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

本薬は、MTP 阻害薬であり、本邦では 2016 年 9 月に「ホモ接合体家族性高コレステロール血症」を効能・効果とし、成人の用法・用量が承認されている。

今般、海外臨床試験成績に基づき、小児の用法・用量を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請、並びに小児用カプセルの剤形を追加する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)。

海外では、2026 年 2 月現在、本薬は「ホモ接合体家族性高コレステロール血症」の効能・効果で欧米を含む 40 の国又は地域で承認されている。また、小児の用法・用量については、米国で 2026 年 2 月に承認されており、欧州では審査中である。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、本薬の小児用 2 mg カプセルについては、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質及び BE に係る資料が提出されている。本報告書では新用量に係る事項のみを記載するが、機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

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

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は本薬 5 mg カプセル、10 mg カプセル及び 20 mg カプセルの承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

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

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は本薬 5 mg カプセル、10 mg カプセル及び 20 mg カプセルの承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、新たな試験成績は提出されていない。

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

本薬の血漿中濃度は LC-MS/MS により測定され、定量下限は 0.025 ng/mL であった。

海外第Ⅲ相試験 (APH-19 試験) では、臨床試験用製剤 (2 mg カプセル) 及び市販製剤 (5、10 及び 20 mg カプセル) が用いられ、2 mg カプセルについて、市販予定製剤ではカプセル剤皮の着色剤のみが臨床試験用製剤と異なる。2 mg カプセルの製剤間の BE について、BE ガイドラインに則った溶出試験は実施されていないものの、申請者は、主に以下の点から、着色剤の違いによる有効性及び安全性への影響は臨床上許容可能である旨説明している。

- 処方の違いはカプセル剤皮の着色剤（酸化鉄と酸化チタンの濃度の違い）のみであり、USP 条件¹⁾ 下では、両製剤間の溶出挙動に差は認められていないことから、着色剤の違いが本薬の曝露量に影響を及ぼす可能性は低いと考えられること
- 2 mg カプセルの使用は投与開始から 4~8 週間に限られること、4~8 週以降に本薬 5 mg 以上を投与するときには既存の市販製剤が使用されることを考慮すると、仮に臨床試験用製剤と市販予定製剤で本薬 2 mg 投与時の曝露量にわずかな違いがあったとしても、本薬の長期投与時の有効性及び安全性への影響は低いと考えられること

なお、市販製剤（5、10 及び 20 mg カプセル）と市販予定製剤（2 mg カプセル）の製剤間の BE は、含量違い BE ガイドラインに則った溶出試験を実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

6.1.1 服薬補助食品の影響試験（AEGR-733-032 試験、CTD 5.3.3.1-1（参考資料）、実施期間 2013 年 10 月～2014 年 1 月）

外国人健康成人 32 例を対象に、本薬 20 mg を単回経口投与したときに各服薬補助食品（アップルソース及びすりつぶしたバナナ）が本薬の PK に及ぼす影響を検討する目的で、3 群 3 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：14 日以上）。

治験薬は、服薬補助食品未使用時は本薬 20 mg をカプセルのまま経口投与され、服薬補助食品使用時は本薬 20 mg カプセルから内容物を取り出し服薬補助食品に添加して経口投与することとされた。

本薬 20 mg を投与したときの、服薬補助食品未使用時に対する服薬補助食品使用時のロミタピドの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、アップルソースで 0.870 [0.771, 0.982] 及び 0.898 [0.839, 0.962]、すりつぶしたバナナで 0.936 [0.830, 1.056] 及び 0.941 [0.879, 1.008] であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 患者における検討

6.2.1.1 PPK 解析（CTD 5.3.3.5-2）

小児 HoFH 患者を対象とした APH-19 試験、成人 HoFH 患者を対象とした UP1002/AEGR-733-005 試験、並びに健康被験者を対象とした BMS-CV145-001 試験、BMS-CV145-002 試験及び BMS-CV145-003 試験における被験者 125 例から得られた 1794 点の血漿中本薬濃度データを用いて、PPK 解析が実施された（NONMEM Version 7.4.4）。解析対象被験者の主な背景因子の分布は、性別は男性 88 例、女性 37 例、年齢層は小児（5 歳以上 11 歳以下）22 例、青年（12 歳以上 17 歳以下）21 例、成人（18 歳以上）82 例、体重は 15 kg 以上 30 kg 以下 16 例、30 kg 超 50 kg 以下 13 例、50 kg 超 80 kg 以下 61 例、80 kg 超 35 例、人種はアフリカ系アメリカ人等 35 例、コーカシアン 82 例、アジア人 2 例、ヒスパニック系 2 例、その他 4 例であった。

本薬の PK は、3-コンパートメントモデルで記述された。CL、V には体重に基づくアロメトリックスケールリングが適用され、アロメトリー係数は CL では 0.75、V では 1 に固定された。

PK パラメータの共変量として、人種、性別、年齢、体重、BMI、民族、BSA、タナー分類、クレアチニンクリアランス、代謝パネル（アルブミン値等）、クレアチンキナーゼ、肝機能検査値（ALT、AST

¹⁾装置：パドル法、回転数：50 rpm、試験液の温度：37℃、試験液：0.001 N HCl + 0.1% Tween 80

等)、脂質パラメータ(LDL-C値、HDL-C値等)、食事の有無、併用薬が検討されたが、最終 PPK モデルにはいずれも新たな共変量として選択されなかった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本薬の用法・用量について

申請者は、小児 HoFH 患者に対する本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。

① 海外第Ⅲ相試験 (APH-19 試験) における開始用量及び最大用量の設定根拠

APH-19 試験における各年齢の開始用量及び最大用量は、成人 HoFH 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (UP1002/AEGR-733-005 試験) の開始用量 (5 mg) 及び最大用量 (60 mg) 投与時と同程度の曝露量が得られるよう、成長及び成熟に伴うクリアランスの変化を考慮した PPK モデル及び生理学的薬物速度論モデルに基づき検討された。当該モデルを用いた検討の結果、APH-19 試験における各年齢の開始用量及び最大用量は、5～10 歳は 2 mg 及び 20 mg、11～15 歳は 2 mg 及び 40 mg、16～17 歳は 5 mg 及び 60 mg と設定された。

② 申請用法・用量の開始用量及び最大用量の設定根拠

APH-19 試験成績も含めて構築された PPK モデルを用いて各年齢の AUC をシミュレーション²⁾した結果、5～10 歳及び 11～15 歳の HoFH 患者の開始用量及び最大用量、並びに 16～17 歳の HoFH 患者の開始用量については、APH-19 試験のとおり設定することで成人患者と同程度の曝露量³⁾が得られると推定された。一方、16～17 歳の HoFH 患者の最大用量については、APH-19 試験では 60 mg と設定されたが、成人患者に 60 mg を投与したときと比較して曝露量が高値を示したことから、以下の検討に基づき、40 mg とすることが適切と判断した。

- 40 mg とした場合は成人患者に 60 mg を投与したときと同程度の曝露量が得られると推定されたこと
- ALT 及び AST を指標とした肝毒性に関するシミュレーション結果から曝露量の増加に伴い肝機能障害リスクが高まる可能性が示唆されたこと

2～4 歳の HoFH 患者は APH-19 試験に組み入れられていないものの、当該患者の曝露量をシミュレーション²⁾した結果、2～4 歳の開始用量及び最大用量を 5～10 歳と同一に設定した場合、最大用量 20 mg 投与時の 2～4 歳の AUC は 5～10 歳の 1.55 倍となるものの、90%信頼区間は重なっており、曝露量に大きな違いはないと推定された。

以上より、本薬の曝露量の観点からは、各年齢の開始用量及び最大用量を、2～10 歳は 2 mg 及び 20 mg、11～15 歳は 2 mg 及び 40 mg、16～17 歳は 5 mg 及び 40 mg と設定することは妥当と考える。

機構は、2～4 歳では 5～10 歳と同様の用法・用量で投与しても曝露量は大きく異なる可能性は低いことが PPK モデルより示唆されたものの、当該モデルには 2～4 歳のデータは含まれておらず、2～4 歳の

²⁾小児患者の各年齢層 (2～4 歳、5～10 歳、11～15 歳、16～17 歳) の年齢、性別及び体重分布を反映した 1000 例のデータセットを発生させてシミュレーションした。

³⁾成人患者に開始用量 5 mg、最大用量 60 mg を投与したときの AUC

曝露量を推定することには限界があると考えられる。しかしながら、本薬の投与は低用量から開始され、忍容性を確認しながら漸増されることを踏まえると、2～4歳の用法・用量を5～10歳と同様とすることについて一定の理解は可能と考える。また、その他の各年齢の開始用量及び最大用量については、申請者の説明を踏まえると、曝露量の観点からは、申請どおりの設定とすることは妥当と考える。

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

有効性及び安全性に関する評価資料として、表1に示す1試験が提出された。

表1 主な臨床試験の概略

| 資料区分 | 実施地域 | 試験名 (jRCT番号等) | 相 | 対象患者 | 登録例数 | 用法・用量の概略 | 主な評価項目 |
|------|------|-------------------------|-----|------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 評価 | 海外 | APH-19 (NCT04681170) | III | 5～17歳の HoFH患者 | 46例 | 年齢に応じて本薬を下記のとおり1日1回経口投与 5歳以上10歳以下： 本薬2mgから開始し、最大20mgまで漸増投与 11歳以上15歳以下： 本薬2mgから開始し、最大40mgまで漸増投与 16歳以上17歳以下： 本薬5mgから開始し、最大60mgまで漸増投与 | 有効性 安全性 |

7.1 第III相試験

7.1.1 海外第III相試験（APH-19試験、CTD 5.3.5.2-1、実施期間2020年12月～2024年6月）

5歳以上17歳以下の外国人HoFH患者（表2）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験が海外12施設で実施された（目標症例数：45例⁴⁾）。

表2 主な選択基準

| |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • 以下のいずれかを満たすHoFH患者 <ul style="list-style-type: none"> ➢ LDLR、apoB、PCSK9又はLDLRAP1のいずれかで対立遺伝子の両方（2つとも）に変異が認められている ➢ 未治療下のLDL-Cが500mg/dL超又は治療後のLDL-Cが300mg/dL以上、かつ以下のいずれかを満たす <ul style="list-style-type: none"> ・10歳までに皮膚又は腱に黄色腫を発症 ・両親ともに未治療時のLDL-C値がHeFHの診断基準に合致 • 一定の脂質低下療法（LDLアフェレーシス含む）を施行中であり、当該療法の用法・用量が少なくともベースライン6週間より安定している患者 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

用法・用量は、有効性評価期では本薬を表3及び表4に従い1日1回⁵⁾24週間経口投与され、有効性評価期の投与が完了した患者は安全性評価期に移行し、有効性評価期の最大耐量⁶⁾を1日1回80週間経口投与することとされた。試験期間中を通じて食事は低脂肪食⁷⁾とするとともに、ビタミンE（5歳以上8歳以下は200IU、9歳以上17歳以下は400IU）、リノール酸200mg、ALA210mg、EPA110mg

⁴⁾ 成人のHoFH患者を対象とした海外第III相試験成績を参考に、投与24週時におけるLDL-Cのベースラインからの変化率を25%、標準偏差を40%と仮定し、有意水準5%（両側）のもと1標本t検定にて有意な変化を検出するための検出力を92%確保するために必要な症例数は30例とされた。脱落割合を33%と見込み、目標症例数は45例とされた。なお、ベースライン時の年齢層（5～10歳、11～17歳）ごとに少なくとも12例組み入れることとされた。

⁵⁾ 夕食後2時間以上経過した空腹時に投与することが推奨された。

⁶⁾ 減量、投与中断又は中止に至らなかった最大用量。ただし、再増量により到達した用量を含む。

⁷⁾ 脂肪からのエネルギー摂取率が20%未満又は脂肪30g未満のいずれか少ない量を摂取。

及び DHA 80 mg を含む栄養補助食品を毎日摂取することとされた。ベースライン時に投与していた脂質低下療法（LDL アフェレーシスを含む）について、有効性評価期では種類及び用法・用量を変更せずに継続することとされた⁸⁾ 一方、安全性評価期では治験責任医師の判断により種類及び用法・用量の変更は可能とされた。

表 3 有効性評価期における年齢区分別の投与量

| 年齢区分 | 投与量 (mg) | | | | | 最大用量 |
|---------|---------------|---------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | 投与開始 1～4 週 | 投与開始 5～8 週 | 投与開始 9～12 週 | 投与開始 13～16 週 | 投与開始 17～24 週 | |
| 5～10 歳 | 2 | 2 | 5 | 10 | 20 | 20 ^a |
| 11～15 歳 | 2 | 5 | 10 | 20 | 40 | 40 ^a |
| 16～17 歳 | 5 | 10 | 20 | 40 | 60 | 60 ^a |

LDL-C 値及び忍容性に基づき漸増

a : 軽度肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）患者では半量に減量

表 4 主な中止、休薬及び減量基準

| |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><中止基準></p> <ul style="list-style-type: none"> Hy's law の基準に合致又はそれに相当する肝毒性の徴候が認められた場合は、試験を中止する CTCAE（第 5.0 版）Grade 3 又は 4 の胆肝道系有害事象が認められた場合は、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上限の 2 倍以上である場合は、試験を中止する 肝生検の結果、Matteoni 分類 Type 3 又は 4 の NASH が認められる場合は、試験を中止する <p><休薬基準></p> <ul style="list-style-type: none"> 肝機能検査値が以下のいずれかの基準に該当する場合は、本薬の投与を休薬する <ul style="list-style-type: none"> 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 倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超 7 日以上の間隔を空けた 2 時点で ALP が基準値上限の 5 倍超 ジルベール症候群及び溶血は認められないにもかかわらず、7 日以上の間隔を空けた 2 時点で総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超 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 5 倍以上である場合は、本薬を休薬し、投与再開時は本薬の用量を 1 段階減量する <p><減量基準></p> <ul style="list-style-type: none"> 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 3.0～4.9 倍である場合は、1 段階前の用量に減量する |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

登録された 46 例のうち、本薬が投与された 43 例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主要な有効性解析対象集団とされた。有効性評価期中の中止例は 2 例であり、中止理由はいずれも有害事象であった。また、安全性評価期における中止例は 2 例であり、中止理由は、同意撤回及びその他各 1 例であった。

有効性について、主要評価項目である投与 24 週時の LDL-C（直接法）のベースラインからの変化率は表 5 のとおりであった。

⁸⁾ 有効性評価期において 90.7% (39/43 例) が脂質低下療法としてスタチンを併用していた。その他の脂質低下薬を併用していた患者は 74.4% (32/43 例) であり、内訳はエゼチミブが 74.4% (32/43 例 : 5～10 歳 60.0% (12/20 例)、11～17 歳 87.0% (20/23 例))、エボロクマブ（遺伝子組換え）が 9.3% (4/43 例 : 5～10 歳 0 例、11～17 歳 17.4% (4/23 例)) であった。

表5 投与24週時のLDL-C（直接法）のベースラインからの変化率（FAS）

| | 5～10歳 | 11～17歳 | 全体 |
|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| ベースライン値 (mg/dL) ^a | 538.507±199.921 (20例) | 346.472±126.800 (23例) | 435.791±189.462 (43例) |
| 24週時の測定値 (mg/dL) ^a | 203.120±107.081 (18例) | 144.846±70.890 (21例) | 171.742±92.956 (39例) |
| 24週時の変化率 (%) ^{b,c} | -56.529 [-68.280, -44.778] | -51.633 [-62.590, -40.675] | -53.910 [-61.859, -45.961] |
| p値 ^d | — | — | <0.0001 |

a：平均値±標準偏差

b：平均値 [両側95%CI]

c：24週時の測定値が欠測の場合はLOCF法により補完された

d：全体集団を対象に実施された主要な解析。帰無仮説を「24週時の変化率=0%」とした1標本t検定、有意水準5%（両側）

副次評価項目である投与24週時のTC、HDL-C、non-HDL-C及びTGのベースラインからの変化率は、表6のとおりであった。

表6 投与24週時の各脂質パラメータのベースラインからの変化率（FAS）

| | | 5～10歳 | 11～17歳 | 全体 |
|-----------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| TC | ベースライン値 (mg/dL) ^a | 586.413±201.288 (20例) | 397.812±123.747 (23例) | 485.533±188.176 (43例) |
| | 24週時の測定値 (mg/dL) ^a | 244.921±111.764 (18例) | 185.334±75.665 (21例) | 212.836±97.504 (39例) |
| | 24週時の変化率 (%) ^{b,c} | -52.883 [-64.039, -41.728] | -47.822 [-58.224, -37.419] | -50.176 [-57.728, -42.624] |
| HDL-C | ベースライン値 (mg/dL) ^a | 28.032±9.071 (20例) | 34.294±7.921 (23例) | 31.382±8.948 (43例) |
| | 24週時の測定値 (mg/dL) ^a | 33.682±9.718 (18例) | 33.252±9.859 (21例) | 33.450±9.667 (39例) |
| | 24週時の変化率 (%) ^{b,c} | 24.164 [10.172, 38.156] | 0.045 [-13.002, 13.093] | 11.264 [1.125, 21.402] |
| Non-HDL-C | ベースライン値 (mg/dL) ^a | 558.342±203.643 (20例) | 363.501±126.529 (23例) | 454.125±191.874 (43例) |
| | 24週時の測定値 (mg/dL) ^a | 211.283±108.426 (18例) | 152.082±74.101 (21例) | 179.406±95.096 (39例) |
| | 24週時の変化率 (%) ^{b,c} | -56.655 [-68.044, -45.267] | -52.038 [-62.658, -41.418] | -54.185 [-61.887, -46.484] |
| TG | ベースライン値 (mg/dL) ^a | 99.297±39.656 (20例) | 85.460±38.259 (23例) | 91.896±39.076 (43例) |
| | 24週時の測定値 (mg/dL) ^a | 40.907±18.706 (18例) | 37.886±21.850 (21例) | 39.280±20.252 (39例) |
| | 24週時の変化率 (%) ^{b,c} | -52.292 [-66.736, -37.848] | -46.674 [-60.143, -33.205] | -49.287 [-59.052, -39.522] |

a：平均値±標準偏差

b：平均値 [両側95%CI]

c：24週時の測定値が欠測の場合はLOCF法により補完された

安全性について、有害事象の発現状況は表7のとおりであった。

表7 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

| | 5～10歳 (20例) | 11～17歳 (23例) | 全体 (43例) |
|---------------------|----------------|-----------------|-------------|
| すべての有害事象 | 95.0 (19) | 100.0 (23) | 97.7 (42) |
| 主な有害事象 ^a | | | |
| 下痢 | 45.0 (9) | 56.5 (13) | 51.2 (22) |
| 腹痛 | 40.0 (8) | 47.8 (11) | 44.2 (19) |
| ALT 増加 | 45.0 (9) | 34.8 (8) | 39.5 (17) |
| AST 増加 | 35.0 (7) | 34.8 (8) | 34.9 (15) |
| 発熱 | 50.0 (10) | 17.4 (4) | 32.6 (14) |
| 嘔吐 | 50.0 (10) | 8.7 (2) | 27.9 (12) |
| COVID-19 | 20.0 (4) | 21.7 (5) | 20.9 (9) |
| 貧血 | 15.0 (3) | 21.7 (5) | 18.6 (8) |
| 咳嗽 | 30.0 (6) | 4.3 (1) | 16.3 (7) |
| 食欲減退 | 10.0 (2) | 17.4 (4) | 14.0 (6) |
| C-反応性タンパク増加 | 15.0 (3) | 13.0 (3) | 14.0 (6) |
| 上咽頭炎 | 15.0 (3) | 13.0 (3) | 14.0 (6) |
| 血中CK 増加 | 20.0 (4) | 8.7 (2) | 14.0 (6) |
| 上腹部痛 | 10.0 (2) | 13.0 (3) | 11.6 (5) |
| 心室肥大の心電図所見 | 10.0 (2) | 13.0 (3) | 11.6 (5) |
| 悪心 | 10.0 (2) | 13.0 (3) | 11.6 (5) |
| トランスアミナーゼ上昇 | 20.0 (4) | 4.3 (1) | 11.6 (5) |

% (例数)

a: 全体集団で5例以上に認められた有害事象

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、11例（腎結石症・シャント閉塞、動静脈瘻血栓症、血管デバイス閉塞、虫垂炎、大動脈硬化症・硬膜下血腫、白内障、胸痛、混合性大動脈弁疾患、血管デバイス感染・腱障害・肺塞栓症、血管デバイス感染・敗血症性ショック、トランスアミナーゼ上昇）に認められ、このうちトランスアミナーゼ上昇は本薬との因果関係ありと判断されたものの、転帰は回復であった。本薬の投与中止に至った有害事象は、2例（いずれも下痢）に認められ、いずれも本薬との因果関係ありと判断されたものの、転帰は回復であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本薬の開発方針について

申請者は、海外第Ⅲ相試験（APH-19試験）成績に基づき日本人の小児 HoFH に対する有効性及び安全性を説明することについて以下のように説明している。

成人 HoFH に対する承認用量については、最大用量に日本と欧米で違いがあるものの、以下の点から、APH-19試験成績に基づき日本人の小児 HoFH に対する有効性及び安全性を説明することは可能と考えた。

- 小児の HoFH については登録がないため正確な患者数は不明であるものの、HoFH は指定難病であり、成人の患者数（令和6年度特定医療費（指定難病）受給者証所持者数488例）を考慮しても小児の患者数は極めて限られると考えられるため、国内で小児患者を対象とした臨床試験を新たに実施することは困難と考えられること
- 成人 HoFH 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（AEGR-733-030）では、患者のほとんどが忍容性の問題により最大用量の60mgまで漸増できなかったこと等から、国内の最大用量は欧米（60mg）よりも一段階低い40mgとすることが適切と判断されたものの、日本人と外国人でPK、LDL-Cの低

下効果及び安全性プロファイルに明確な違いは認められていないこと（「ジャクスタピッドカプセル 5 mg 等」 審査報告書（平成 28 年 8 月 16 日）参照）

- 本薬は低用量から開始し、忍容性及び安全性を確認しながら慎重に漸増するとともに、副作用の発現状況に応じて適宜減量等の用量調節を行う薬剤であること
- 医療環境等の外因性民族的要因について国内外で差異は認められていないこと

機構は、申請者の説明を了承し、APH-19 試験成績に基づき日本人小児 HoFH に対する本薬の有効性及び安全性を評価することは受入れ可能と判断した。

7.R.2 有効性について

申請者は、小児 HoFH 患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明した。

APH-19 試験は、以下の点を踏まえ、プラセボ群は設定せず、非盲検非対照試験として実施した。

- 対象患者数が極めて限られること
- 本試験は既存の脂質低下療法で十分な LDL-C 低下を達成できていない患者を対象としており、極めて心血管イベントのリスクが高い患者に対し、LDL-C がコントロール不良な状態で 24 週間以上プラセボを投与することは許容されないと考えること
- 以下の点より、非対照試験として実施した場合にも本薬による LDL-C 低下効果を適切に評価可能と考えること
 - LDL-C は客観的な脂質パラメータであること
 - APH-19 試験の対象患者は LDL-C が自然に改善する可能性は低い患者であること
 - 有効性評価期では脂質低下療法を変更せずに継続する等の規定が設定され、本薬以外に LDL-C を低下させる可能性のある要因を可能な限り排除して実施されたこと

APH-19 試験において、主要評価項目である投与 24 週時の LDL-C のベースラインからの変化率は表 5 のとおりであり、5～10 歳及び 11～17 歳のいずれの年齢層においても本薬投与により LDL-C が 50%以上低下した。また、投与 24 週時までに欧州ガイドライン（Eur Heart J 2014; 35: 2146-57）に基づく管理目標値 135 mg/dL 未満⁹⁾を一度でも達成した患者割合は 41.9%（18/43 例：5～10 歳 35.0%（7/20 例）、11～17 歳 47.8%（11/23 例））であった。

LDL-C 以外の各脂質パラメータ（TC、HDL-C、non-HDL-C 及び TG）の投与 24 週時のベースラインからの変化率は表 6 のとおりであり、TC、non-HDL-C 及び TG が低下する一方、HDL-C の低下傾向は認められず、本薬投与により脂質異常が悪化する可能性は示唆されていない。

APH-19 試験における患者背景別の投与 24 週時の LDL-C のベースラインからの変化率は表 8 のとおりであり、いずれの部分集団でも LDL-C が低下する傾向が認められており、本薬の有効性に明らかに影響を及ぼす因子は認められなかった。

⁹⁾ 国内ガイドラインにおける LDL-C の管理目標値は 140 mg/dL 未満（小児家族性高コレステロール血症診療ガイドライン フォーカスアップデート 2025）

表 8 患者背景別の投与 24 週時の LDL-C のベースラインからの変化率 (FAS)

| | | 例数 | 24 週時の変化率 |
|-----------------|----------------------------------|----|----------------------------|
| 性別 | 男性 | 19 | -54.859 [-66.964, -42.754] |
| | 女性 | 24 | -53.159 [-63.930, -42.388] |
| CVD の既往歴 | あり | 29 | -54.410 [-64.210, -44.610] |
| | なし | 14 | -52.875 [-66.979, -38.771] |
| MTD 達成 | あり | 34 | -57.772 [-66.426, -49.118] |
| | なし | 9 | -39.321 [-56.142, -22.501] |
| スタチン以外の脂質低下薬の併用 | エゼチミブ併用 | 28 | -51.386 [-61.342, -41.429] |
| | エゼチミブ+エボロクマブ併用 | 4 | -50.902 [-77.245, -24.559] |
| | 上記 2 剤の併用なし | 11 | -61.430 [-77.316, -45.545] |
| LDL アフェレーシスの併用 | 併用あり | 19 | -39.292 [-49.713, -28.870] |
| | 併用なし | 24 | -65.483 [-74.756, -56.210] |
| LDLR 遺伝子変異 | negative/negative ^a | 25 | -60.006 [-69.836, -50.175] |
| | defective/negative ^b | 3 | -57.288 [-85.666, -28.911] |
| | defective/defective ^c | 12 | -36.931 [-51.120, -22.742] |
| | 不明 | 3 | -67.653 [-96.031, -39.275] |

平均値 [両側 95%CI]

a : LDLR 遺伝子変異について、両方のアレルに完全欠損型変異¹⁰⁾を有する患者

b : LDLR 遺伝子変異について、片方のアレルに機能低下型変異¹¹⁾、もう片方のアレルに完全欠損型変異を有する患者

c : LDLR 遺伝子変異について、両方のアレルに機能低下型変異を有する患者

本薬の長期投与時の有効性について、本薬を 104 週時まで継続投与したときの LDL-C のベースラインからの変化率は図 1 のとおりであり、投与 16 週以降は投与 104 週時まで同程度で推移しており、長期間の投与による効果減弱は認められなかった。

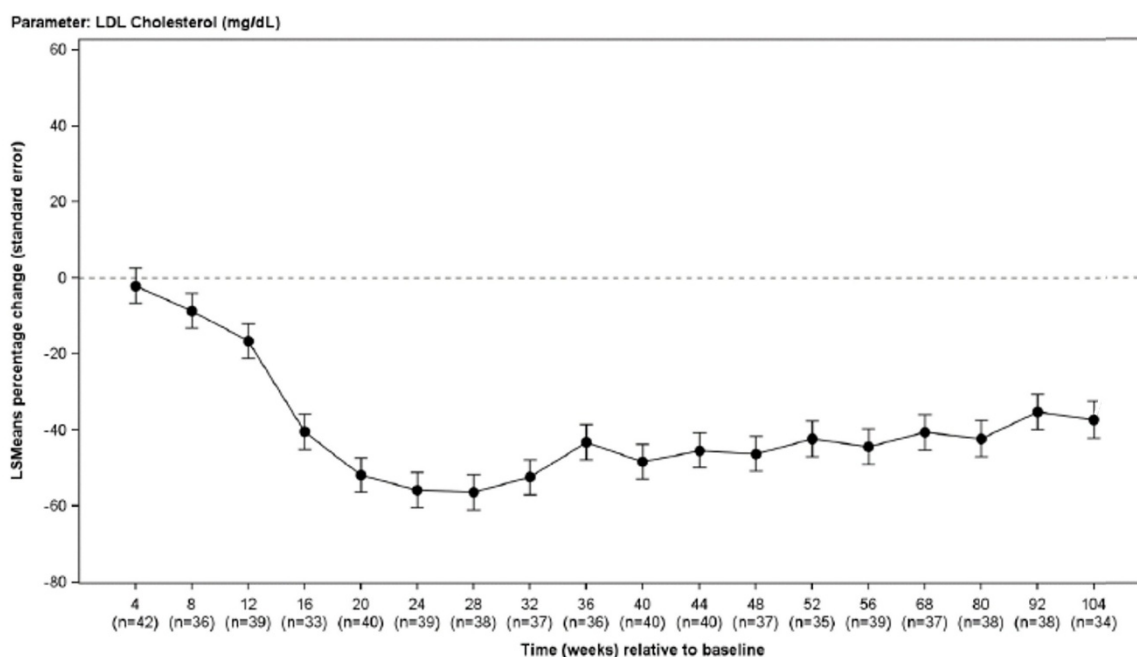


図 1 投与 104 週時までの LDL-C のベースラインからの変化率 (最小二乗平均値±標準誤差¹²⁾)

¹⁰⁾ LDLR 活性が 2% 以下と予測される

¹¹⁾ LDLR 活性が 2%~70% と予測される

¹²⁾ 来院時点を固定効果として含めた MMRM (共分散構造は spatial power) により推定

以上より、本薬について、小児 HoFH 患者に対する一定の有効性は示されたと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3 安全性について

機構は、以下の検討結果を踏まえると、小児 HoFH 患者における本薬の安全性は許容可能と判断する。本項では、成人と小児 HoFH 患者の安全性プロファイルの差異、本薬の既知のリスクである肝機能障害及び胃腸障害の小児患者における発現状況、並びに幼若動物で報告されている運動機能低下及び性成熟遅延に基づき、小児患者における安全性について検討する。

なお、HoFH 患者に係る本薬の製造販売後安全性情報において、2025 年 12 月 31 日時点での全世界における本薬の累計使用患者数は 19760 例と推計されている。2025 年 12 月 31 日までに製造販売後の重篤な有害事象は 1308 例（2674 件）（そのうち 18 歳未満が 34 例（59 件））報告されたが、下痢、トランスアミナーゼ上昇等の既知の事象であり、新たな安全性リスクは報告されていない。

また、本薬は非臨床試験成績等から出血性事象及び悪性腫瘍の発現リスクが示唆されているもの（「ジャクスタピッドカプセル 5 mg 等」審査報告書（平成 28 年 8 月 16 日）参照）、APH-19 試験、製造販売後安全性情報等において特段懸念は報告されていない。

7.R.3.1 小児 HoFH 患者における本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、小児 HoFH 患者における本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明した。APH-19 試験及び成人 HoFH 患者対象の臨床試験（UP1001 試験、UP1002/AEGR-733-005 試験、UP1002/AEGR-733-012 試験、AEGR-733-030 試験）における有害事象の発現状況は表 9 のとおりであり、成人 HoFH 患者と比較して小児 HoFH 患者では腹痛、発熱及び心室肥大の心電図所見の発現割合が高かったものの、いずれも軽度又は中等度であり、臨床上大きな問題はないと考えた。以上より、本薬の安全性について、小児患者と成人患者で明確な違いはないと考える。

表9 小児及び成人 HoFH 患者対象の臨床試験における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

| | 小児 | | | 成人 | | |
|---------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| | APH-19 試験 5～10 歳 (20 例) | APH-19 試験 11～17 歳 (23 例) | APH-19 試験 全体 (43 例) | 海外 UP1001 試験 ^b (6 例) | 海外 UP1002/ AEGR-733-005 及び AEGR-733-012 試験 ^c (29 例) | 国内 AEGR-733- 030 試験 ^d (9 例) |
| すべての有害事象 | 95.0 (19) | 100.0 (23) | 97.7 (42) | 100 (6) | 96.6 (28) | 100.0 (9) |
| 死亡に至った有害事象 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 3.4 (1) | 0 (0) |
| 重篤な有害事象 | 20.0 (4) | 30.4 (7) | 25.6 (11) | 16.7 (1) | 27.6 (8) | 11.1 (1) |
| 投与中止に至った有害事象 | 0 (0) | 8.7 (2) | 4.7 (2) | 0 (0) | 10.3 (3) | 11.1 (1) |
| 主な有害事象 ^a | | | | | | |
| 下痢 | 45.0 (9) | 56.5 (13) | 51.2 (22) | 83.3 (5) | 82.8 (24) | 77.8 (7) |
| 腹痛 | 40.0 (8) | 47.8 (11) | 44.2 (19) | 0 (0) | 27.6 (8) | 0 (0) |
| ALT 増加 | 45.0 (9) | 34.8 (8) | 39.5 (17) | 50.0 (3) | 24.1 (7) | 0 (0) |
| AST 増加 | 35.0 (7) | 34.8 (8) | 34.9 (15) | 50.0 (3) | 13.8 (4) | 0 (0) |
| 発熱 | 50.0 (10) | 17.4 (4) | 32.6 (14) | 0 (0) | 13.8 (4) | 0 (0) |
| 嘔吐 | 50.0 (10) | 8.7 (2) | 27.9 (12) | 33.3 (2) | 41.4 (12) | 0 (0) |
| COVID-19 | 20.0 (4) | 21.7 (5) | 20.9 (9) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 貧血 | 15.0 (3) | 21.7 (5) | 18.6 (8) | 0 (0) | 13.8 (4) | 22.2 (2) |
| 咳嗽 | 30.0 (6) | 4.3 (1) | 16.3 (7) | 33.3 (2) | 13.8 (4) | 0 (0) |
| 食欲減退 | 10.0 (2) | 17.4 (4) | 14.0 (6) | 16.7 (1) | 10.3 (3) | 11.1 (1) |
| C-反応性タンパク増加 | 15.0 (3) | 13.0 (3) | 14.0 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 上咽頭炎 | 15.0 (3) | 13.0 (3) | 14.0 (6) | 0 (0) | 20.7 (6) | 44.4 (4) |
| 血中 CK 増加 | 20.0 (4) | 8.7 (2) | 14.0 (6) | 0 (0) | 6.9 (2) | 11.1 (1) |
| 上腹部痛 | 10.0 (2) | 13.0 (3) | 11.6 (5) | 33.3 (2) | 17.2 (5) | 0 (0) |
| 心室肥大の心電図所見 | 10.0 (2) | 13.0 (3) | 11.6 (5) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 悪心 | 10.0 (2) | 13.0 (3) | 11.6 (5) | 33.3 (2) | 69.0 (20) | 22.2 (2) |
| トランスアミナーゼ上昇 | 20.0 (4) | 4.3 (1) | 11.6 (5) | 0 (0) | 6.9 (2) | 0 (0) |

% (例数)

a: APH-19 試験全体で 5 例以上に認められた事象

b: 投与 16 週まで

c: 投与 296 週まで

d: 投与 26 週まで

機構は、APH-19 試験成績等を踏まえると、成人 HoFH 患者と比較して小児 HoFH 患者で安全性上問題となる傾向は認められていないと判断するが、本薬の既知のリスクである肝機能障害及び胃腸障害並びに幼若動物で報告されている運動機能低下及び性成熟遅延については、次項以降で引き続き検討する。

7.R.3.2 肝機能障害について

申請者は、肝機能障害関連の有害事象について、以下のように説明した。本薬は肝臓から血漿中への脂質分泌を抑制することから、肝臓に脂質が蓄積し肝機能障害が発現する可能性が考えられる。APH-19 試験及び成人 HoFH 患者対象の臨床試験における肝機能障害関連事象¹³⁾の発現状況は表 10 のとおりであり、小児患者と成人患者で大きく異なる傾向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 倍超）を示した患者は 5～10 歳で 3 例（15.0%）、11～17 歳で 4 例（17.4%）に認めら

¹³⁾ MedDRA Ver17.0 SMQ 「薬剤に関連する肝障害」に該当する事象

れ、1例を除き軽度又は中等度であった。当該1例は、ALTが基準値上限の8.6倍となり重篤なトランスアミナーゼ上昇と判断され、本薬との因果関係は否定されなかったものの、本薬の投与を中断することで回復した。また、試験期間中にHy's lawの基準（ALT又はASTが基準値上限の3倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍超）に該当する患者は認められなかった。

肝への脂肪蓄積について、APH-19試験でNMRにより肝脂肪率が測定された19例において本薬投与中は肝脂肪率の増加が認められ、肝脂肪率の増加率(中央値)は、投与24週時4.44%、投与56週時3.55%、投与104週時3.61%と軽度であり、また肝脂肪率の増加とALT又はAST上昇との因果関係は示されなかった。

以上より、肝機能障害について、成人HoFH患者と比較して小児HoFH患者で問題となる傾向は認められておらず、成人患者と同様の安全対策を講じることで管理可能と考える。

表10 小児及び成人HoFH患者対象の臨床試験における肝機能障害関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

| | 小児 | | | 成人 | | |
|---------------------|----------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| | APH-19試験 5～10歳 (20例) | APH-19試験 11～17歳 (23例) | APH-19試験 全体 (43例) | 海外 UP1001試験 ^b (6例) | 海外 UP1002/ AEGR-733-005及び AEGR-733-012試験 ^c (29例) | 国内 AEGR-733-030 試験 ^d (9例) |
| 肝機能障害関連事象 | 60.0 (12) | 47.8 (11) | 53.5 (23) | 66.7 (4) | 37.9 (11) | 44.4 (4) |
| 重篤な有害事象 | 5.0 (1) | 0 (0) | 2.3 (1) | 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) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 主な有害事象 ^a | | | | | | |
| ALT増加 | 45.0 (9) | 34.8 (8) | 39.5 (17) | 50.0 (3) | 24.1 (7) | 0 (0) |
| AST増加 | 35.0 (7) | 34.8 (8) | 34.9 (15) | 50.0 (3) | 13.8 (4) | 0 (0) |
| トランスアミナーゼ 上昇 | 20.0 (4) | 4.3 (1) | 11.6 (5) | 0 (0) | 6.9 (2) | 0 (0) |
| 血中ALP増加 | 10.0 (2) | 0 (0) | 4.7 (2) | 0 (0) | 3.4 (1) | 0 (0) |
| 脂肪肝 | 10.0 (2) | 0 (0) | 4.7 (2) | 0 (0) | 6.9 (2) | 0 (0) |

% (例数)

a: APH-19試験全体で2例以上に認められた事象

b: 投与16週まで

c: 投与296週まで

d: 投与26週まで

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3.3 胃腸障害について

申請者は、本薬による胃腸障害について、以下のように説明した。小児HoFH患者における本薬による胃腸障害について、APH-19試験及び成人HoFH患者対象の臨床試験における胃腸障害関連事象¹⁴⁾の発現状況は表11のとおりであり、成人患者と比較して小児患者で大きく異なる傾向は認められなかった。投与中止に至った有害事象(下痢)¹⁵⁾が2例に認められ、本薬との因果関係は否定されなかったが、

¹⁴⁾ SOC「胃腸障害」

¹⁵⁾ 本薬の用量増量後、下痢を発現し、その翌日に回復したものの、減量して試験を継続することを希望せず、本事象により試験中止に至った。

いずれも転帰は回復であった。以上より、胃腸障害について、成人 HoFH 患者と比較して小児 HoFH 患者で問題となる傾向は認められておらず、成人患者と同様の安全対策を講じることで管理可能と考える。

表 11 小児及び成人 HoFH 患者対象の臨床試験における胃腸障害の発現状況（安全性解析対象集団）

| | 小児 | | | 成人 | | |
|---------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| | APH-19 試験 5～10 歳 (20 例) | APH-19 試験 11～17 歳 (23 例) | APH-19 試験 全体 (43 例) | 海外 UPI001 試験 ^b (6 例) | 海外 UPI002/ AEGR-733-005 及び AEGR-733-012 試験 ^c (29 例) | 国内 AEGR-733-030 試験 ^d (9 例) |
| 胃腸障害関連事象 | 65.0 (13) | 78.3 (18) | 72.1 (31) | 83.3 (5) | 93.1 (27) | 100 (9) |
| 重篤な有害事象 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 6.9 (2) | 0 (0) |
| 投与中止に至った有害事象 | 0 (0) | 8.7 (2) | 4.7 (2) | 0 (0) | 3.4 (1) | 0 (0) |
| 主な有害事象 ^a | | | | | | |
| 下痢 | 45.0 (9) | 56.5 (13) | 51.2 (22) | 83.3 (5) | 82.8 (24) | 88.9 (8) |
| 腹痛 | 40.0 (8) | 47.8 (11) | 44.2 (19) | 0 (0) | 27.6 (8) | 0 (0) |
| 嘔吐 | 50.0 (10) | 8.7 (2) | 27.9 (12) | 33.3 (2) | 41.4 (12) | 0 (0) |
| 上腹部痛 | 10.0 (2) | 13.0 (3) | 11.6 (5) | 33.3 (2) | 17.2 (5) | 0 (0) |
| 悪心 | 10.0 (2) | 13.0 (3) | 11.6 (5) | 33.3 (2) | 69.0 (20) | 22.2 (2) |
| 鼓腸 | 10.0 (2) | 4.3 (1) | 7.0 (3) | 0 (0) | 24.1 (7) | 11.1 (1) |
| 嚥下痛 | 10.0 (2) | 0 (0) | 4.7 (2) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |

% (例数)

a: APH-19 試験全体で 2 例以上に認められた事象

b: 投与 16 週まで

c: 投与 296 週まで

d: 投与 26 週まで

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3.4 運動機能への影響について

申請者は、幼若ラットを用いた毒性試験で運動機能低下（後肢握力低下）が認められたことから、本薬が小児の運動機能へ及ぼす影響について、以下のように説明した。幼若ラットで認められた運動機能低下は脂溶性ビタミン及び必須脂肪酸を本薬と同時に投与することで軽減されたこと、幼若ラットで自発運動量及び学習・記憶等の中枢神経系の異常所見は認められていないことから、本薬の薬理作用による低脂血症及び脂溶性栄養素欠乏の影響と考えられる。APH-19 試験ではビタミン E 及び必須脂肪酸を含有する栄養補助食品とともに本薬を投与した結果、運動機能低下関連事象は認められなかった一方、筋骨格障害関連事象として CK 上昇 6 例及び腱障害 1 例が認められた。そのうち CK 上昇 2 例は本薬との因果関係は否定されなかったものの、いずれも軽度であった。また、HoFH 患者に係る本薬の製造販売後安全性情報において、運動機能低下関連事象及び筋骨格障害関連事象について特段問題となる傾向は報告されていない。以上より、臨床使用時にはビタミン E 及び必須脂肪酸を含有する栄養補助食品とともに本薬を投与することで小児の運動機能に影響を及ぼす可能性は低いと考えられること、毒性試験で運動機能低下が認められた旨はすでに注意喚起済みであることから、現時点では追加の注意喚起は不要と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3.5 成長及び性成熟への影響について

申請者は、本薬の脂溶性ビタミン及び必須脂肪酸に対する吸収阻害作用が成長期の小児に影響を及ぼす可能性が考えられること、幼若ラットを用いた毒性試験で性成熟遅延（包皮分離及び膣開口の遅延）が認められたことから、本薬が小児の成長及び性成熟へ及ぼす影響について、以下のように説明した。APH-19 試験ではビタミン E 及び必須脂肪酸を含む栄養補助食品を毎日摂取するよう規定されていた。APH-19 試験において、身長、体重及び BMI に基づき成長への影響を評価した結果、身長、体重及び BMI に臨床的に意義のある変化は認められなかった。また、性成熟への影響を評価するため、タナー分類に基づく性成熟の経時的変化及びタナー分類が 2 以上の患者における血清テストステロン又は血清エストラジオールの変化を評価した結果、性成熟の遅延等は特段認められず、血清テストステロン及び血清エストラジオールへの影響も認められなかった。以上より、臨床使用時においてビタミン E 及び必須脂肪酸を含む栄養補助食品併用下であれば本薬が小児の成長及び性成熟に影響を及ぼす可能性は低いと考えられること、本薬投与中はビタミン E 及び必須脂肪酸を含む栄養補助食品を毎日摂取する必要がある旨並びに毒性試験で性成熟遅延が認められた旨はすでに注意喚起済みであることから、現時点では追加の注意喚起は不要と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4 効能・効果及び臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の効能・効果及び臨床的位置付けについて、以下のように説明した。HoFH は、LDLR 及びその関連遺伝子の変異により LDLR の機能が低下又は欠損しており、生後から高 LDL-C 血症を呈するため、小児期に動脈硬化が進行するおそれがある。そのため、早期から LDL アフェレーシスを含む脂質低下療法を行い、LDL-C を管理目標値まで低下させることが推奨されている（小児家族性高コレステロール血症診療ガイドライン フォーカスアップデート 2025）。HoFH の脂質低下療法について、成人 HoFH ではスタチンが第一選択薬として使用されており、スタチンで効果不十分又は不耐の場合、本薬、エゼチミブ、PCSK9 阻害薬又はエビナクマブの併用療法及び LDL アフェレーシスの導入が推奨されている（成人家族性高コレステロール血症診療ガイドライン 2022）。小児 HoFH も成人と同様にスタチンが第一選択薬であるものの、スタチンで効果不十分又は不耐の小児 HoFH に対して承認されている薬剤はエビナクマブに限られており、エビナクマブは注射剤であり侵襲性があることから、経口剤である本薬を医療現場に提供する意義があると考ええる。

APH-19 試験の全例で脂質低下薬が本薬投与開始前から継続投与されており、多く（90.7%）の患者でスタチンが継続投与されていた。APH-19 試験において、スタチン等の脂質低下薬併用下で本薬による LDL-C 低下効果が示され、安全性が許容可能であったこと（7.R.2 項及び 7.R.3 項）から、小児 HoFH でも成人と同様に、スタチン等の他の脂質低下薬で効果不十分又は不耐の患者に対して既存の脂質低下療法との併用で本薬を使用することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。APH-19 試験において、他の脂質低下薬併用下で、小児 HoFH 患者に対する本薬の有効性及び安全性が確認されたことから、小児 HoFH における本薬の投与対象は、成人と同様に、スタチン等の他の脂質低下薬で効果不十分又は不耐の患者とし、当該患者に対して本薬を他の既存の脂質低下療法との併用で使用することが適切であると判断する。成人と同様に小児 HoFH でも本薬はエビナクマブと同様の位置付けで使用されると考えられる。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量の妥当性について、以下のように説明した。5～17歳のHoFH患者について、APH-19試験では5～10歳及び11～17歳の患者のいずれでも本薬の有効性及び安全性が確認され、また各年齢におけるAUCは成人患者と同程度³⁾となることが推定された(6.R.1項、7.R.2項及び7.R.3項参照)。APH-19試験における各期間の本薬の達成用量¹⁶⁾の分布は表12のとおりであり、5～10歳の患者及び11～15歳の患者では多くの患者が56週時以降も最大用量を投与されていた。一方、16～17歳の患者では24週時には60.0%(3/5例)に最大用量が投与されていたものの、3例全例で最大用量到達後に有害事象のため速やかな漸減が必要となり、56週以降も最大用量が投与されている患者は限られていた。

表12 APH-19試験における各期間の本薬の達成用量の分布

| 用量 | 5～10歳 ^a | | | 11～15歳 ^a | | | 16～17歳 ^a | | |
|-------|--------------------|-----------------|------------------|---------------------|-----------------|------------------|---------------------|----------------|-----------------|
| | 1～24週 (20例) | 25～56週 (20例) | 57～104週 (20例) | 1～24週 (16例) | 25～56週 (16例) | 57～104週 (16例) | 1～24週 (5例) | 25～56週 (4例) | 57～104週 (3例) |
| 2 mg | 0 (0) | 10.0 (2) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 5 mg | 5.0 (1) | 0 (0) | 10.0 (2) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 10 mg | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 6.3 (1) | 6.3 (1) | 6.3 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 15 mg | 0 (0) | 0 (0) | 5.0 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 20 mg | 95.0 (19) | 80.0 (16) | 55.0 (11) | 18.8 (3) | 18.8 (3) | 18.8 (3) | 0 (0) | 75.0 (3) | 66.7 (2) |
| 30 mg | 0 (0) | 10.0 (2) | 30.0 (6) | 0 (0) | 6.3 (1) | 6.3 (1) | 20.0 (1) | 0 (0) | 0 (0) |
| 40 mg | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 75.0 (12) | 68.8 (11) | 68.8 (11) | 20.0 (1) | 0 (0) | 33.3 (1) |
| 60 mg | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 60.0 (3) | 25.0 (1) | 0 (0) |

割合% (例数)

a: 各年齢の最大用量は5～10歳は20 mg、11～15歳は40 mg、16～17歳は60 mg

16～17歳のHoFH患者の最大用量について、APH-19試験における達成用量の分布の推移に加え、本薬の曝露量の観点から試験の用量よりも一段階低い40 mgを最大用量と設定することが適切と判断されたこと(6.R.1項参照)等を踏まえると、APH-19試験の最大用量よりも一段階低い40 mgと設定することが適切と考えた。

以上より、5～17歳の開始用量及び最大用量について、5～10歳は2 mg及び20 mg、11～15歳は2 mg及び40 mg、16～17歳は5 mg及び40 mgと設定することは妥当と考える。

また、APH-19試験では、長期間にわたる厳密な食事管理の必要性や本薬の既知のリスクである胃腸障害の発現状況の的確な把握のため、海外では就学児に該当する5歳以上の患者が対象とされ、2～4歳の患者は組み入れられなかった。しかしながら、以下の点を踏まえると、2～4歳の患者に対し5～10歳と同一の用法・用量で本薬を投与した場合にも有効性は期待できると考えられ、安全性は許容可能と考える。加えて、低年齢のHoFH患者に対する治療選択肢が極めて限られていることも考慮すると、2～4歳の患者を本薬の投与対象とすることは妥当と考える。

- 2～4歳の開始用量及び最大用量を5～10歳と同一に設定した場合、最大用量20 mg投与時の2～4歳のAUCは5～10歳の1.55倍となるものの、90%CIは重なっており、曝露量に大きな違いはないと推定されること(6.R.1項参照)
- 本邦の使用成績調査において、3歳のHoFH患者2例に対しスタチン等との併用で本薬が投与されたことが確認されており、いずれの患者でも本薬投与開始後に一定のLDL-C低下効果が認められ

¹⁶⁾ 各期間において各患者で投与された本薬の最大量

ており、また安全性上の重大な懸念は認められなかったこと。なお、各患者における本薬の最大用量は 15 mg 及び 18 mg であった。

さらに、本薬の用量調節について、本薬は肝機能障害及び腎機能障害により曝露量が増加するおそれがあること等から、成人では、軽度の肝機能障害¹⁷⁾又は末期腎不全を有する患者に対し最大用量を肝又は腎機能が正常な患者の半量とするよう添付文書で注意喚起されている（「ジャクスタピッドカプセル 5 mg 等」審査報告書（平成 28 年 8 月 16 日）参照）。以下の点を踏まえ、小児の軽度の肝機能障害患者及び末期腎不全患者においても、成人と同様に最大用量を通常の半量とするよう注意喚起することが適切と考える。

- 肝臓の成熟及び薬物代謝経路は一般的に 2 歳頃までに機能的に安定すると考えられていること（Gastroenterology 2018; 154: 1258-72）
- 小児の腎機能（糸球体ろ過量）は一般的には 2 歳頃には成人とほぼ同等となると考えられていること（小児慢性腎臓病（小児 CKD）：小児の「腎機能障害の診断」と「腎機能評価」の手引き）

機構は、申請者の説明を了承し、申請用法・用量を以下のとおり整備した上で設定することは妥当と判断する。

[用法・用量]（本申請での変更箇所のみ抜粋）

<18 歳以上の患者>

通常、18 歳以上の患者には、（略）

<2 歳以上 18 歳未満の患者>

通常、2 歳以上 18 歳未満の患者には、1 日 1 回夕食後 2 時間以上あけて、ロミタピドとして下表のとおり年齢に応じた用量を経口投与する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には、下表のとおり 4 週間(2 歳以上 11 歳未満の初回増量は 8 週間)以上の間隔をあけて段階的に増量することができる。

| 年齢 | 用量 (mg) | | | | | 最大用量 |
|---------------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | 投与開始 | | | | | |
| | 1~4 週 | 5~8 週 | 9~12 週 | 13~16 週 | 17 週以降 | |
| 2 歳以上 11 歳未満 | <u>2</u> | <u>2</u> | <u>5</u> | <u>10</u> | <u>20</u> | <u>20</u> |
| 11 歳以上 16 歳未満 | <u>2</u> | <u>5</u> | <u>10</u> | <u>20</u> | <u>40</u> | <u>40</u> |
| 16 歳以上 18 歳未満 | <u>5</u> | <u>10</u> | <u>20</u> | <u>40</u> | <u>40</u> | <u>40</u> |

[用法・用量に関連する注意]（本申請での変更箇所のみ抜粋）

- 軽度の肝機能障害のある患者では、2歳以上11歳未満は10 mg、11歳以上は1日20 mgを超えて投与しないこと。
- 腎機能障害患者では増量間隔の延長や最大用量の減量を考慮し、末期腎不全患者では、2歳以上11歳未満は10 mg、11歳以上は1日20 mgを超えて投与しないこと。

（下線部追加）

¹⁷⁾ 中等度以上の肝機能障害患者は曝露量及び本薬の肝機能障害リスクを考慮し、投与しないよう注意喚起されている

7.R.6 製造販売後の検討事項について

本申請において、申請者は市販直後調査以外の追加の医薬品安全性監視活動を計画していない。機構は、以下の点を考慮すると、現時点では製造販売後直ちに本薬の製造販売後調査を行わず、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動により情報収集を行うことは妥当と判断する。

- APH-19 試験で認められた小児 HoFH 患者の安全性プロファイルは成人と同様であり、新たな安全性上のリスクは認められていないこと
- 小児 HoFH 患者に本薬を投与した際の曝露量は、成人患者の曝露量の範囲を大きく超える可能性は低いと考えられること

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、本品目の小児 HoFH 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考える。また、小児用 2 mg カプセルの原体は毒薬に該当し、製剤は劇薬に該当すると判断する。本品目は小児 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える。また機構は、有効性、安全性、用法・用量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)

令和 8 年 5 月 15 日

申請品目

[販 売 名] ①ジャクスタピッドカプセル小児用 2 mg、②同カプセル 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] レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 10 月 17 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した有効性、安全性、用法・用量及び製造販売後の検討事項に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 製剤間の BE について

申請者は、溶出試験成績の結果、市販製剤 (5、10 及び 20 mg カプセル) と市販予定製剤 (2 mg カプセル) の製剤間の BE は示されなかったことから、添付文書において 2 mg カプセルは本薬 2 mg を投与するときのみ使用するよう注意喚起する旨を説明した。

機構は、申請者の説明を了承した。

1.2 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.6 項における検討を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 13 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 14 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 13 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 |
| ・肝臓への影響 ・胃腸障害 | ・出血性事象 ・悪性腫瘍 | ・長期投与時の安全性 |
| 有効性に関する検討事項 | | |
| ・使用実態下における長期投与時の有効性 | | |

表 14 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、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

| 追加の医薬品安全性監視活動 | 有効性に関する調査・試験 | 追加のリスク最小化活動 |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> ・使用成績調査（成人） ・市販直後調査（小児） | <ul style="list-style-type: none"> ・使用成績調査（成人） | <ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査（小児）による情報提供 ・医療従事者向け資材の作成及び配布 ・患者向け資材の作成及び配布 |

（下線部追加）

2. 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

2.1 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適合性書面調査を実施した。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。

2.2 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）に対して GCP 実地調査を実施した。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. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は希少疾病用医薬品かつ新用量医薬品としての申請であることから、再審査期間は、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第 14 条の 4 第 1 項第 1 号イの規定に基づき、「6 年を超え 10 年を超えない範囲」として、6 年 1 日と設定することが適切と判断する。

[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]

ジャクスタピッドカプセル小児用 2 mg

通常、2 歳以上 18 歳未満の患者には、1 日 1 回夕食後 2 時間以上あけて、ロミタピドとして下表のとおり年齢に応じた用量を経口投与する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には、下表のとおり 4 週間（2 歳以上 11 歳未満の初回増量は 8 週間）以上の間隔をあけて段階的に増量することができる。

| 年齢 | 用量 (mg) | | | | | 最大用量 |
|---------------|---------|-------|--------|---------|--------|------|
| | 投与開始 | | | | | |
| | 1～4 週 | 5～8 週 | 9～12 週 | 13～16 週 | 17 週以降 | |
| 2 歳以上 11 歳未満 | 2 | 2 | 5 | 10 | 20 | 20 |
| 11 歳以上 16 歳未満 | 2 | 5 | 10 | 20 | 40 | 40 |
| 16 歳以上 18 歳未満 | 5 | 10 | 20 | 40 | 40 | 40 |

ジャクスタピッドカプセル 5 mg、同カプセル 10 mg、同カプセル 20 mg

<18 歳以上の患者>

通常、18 歳以上の患者には、1 日 1 回夕食後 2 時間以上あけて、ロミタピドとして 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。

<2 歳以上 18 歳未満の患者>

通常、2 歳以上 18 歳未満の患者には、1 日 1 回夕食後 2 時間以上あけて、ロミタピドとして下表のとおり年齢に応じた用量を経口投与する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には、下表のとおり 4 週間(2 歳以上 11 歳未満の初回増量は 8 週間)以上の間隔をあけて段階的に増量することができる。

| 年齢 | 用量 (mg) | | | | | 最大用量 |
|---------------|---------|-------|--------|---------|--------|------|
| | 投与開始 | | | | | |
| | 1~4 週 | 5~8 週 | 9~12 週 | 13~16 週 | 17 週以降 | |
| 2 歳以上 11 歳未満 | 2 | 2 | 5 | 10 | 20 | 20 |
| 11 歳以上 16 歳未満 | 2 | 5 | 10 | 20 | 40 | 40 |
| 16 歳以上 18 歳未満 | 5 | 10 | 20 | 40 | 40 | 40 |

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

| 略語 | 英語 | 日本語 |
|--------------------|----------------------------------------------------|----------------------------|
| ALA | Alpha linoleic 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 |
| apoB | Apolipoprotein B | アポリポタンパク B |
| 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 curve | 血漿中濃度 - 時間曲線下面積 |
| AUC _{0-∞} | — | 投与後 0 時間から無限大時間までの AUC |
| BE | Bioequivalence | 生物学的同等性 |
| BMI | Body mass index | 体格指数 |
| BSA | Body surface area | 体表面積 |
| 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 _{max} | Maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度 |
| COVID-19 | Coronavirus disease 2019 | 新型コロナウイルス感染症 |
| CTCAE | Common terminology criteria for adverse event | 有害事象共通用語規準 |
| CVD | Cardiovascular disease | 心血管疾患 |
| DHA | Docosahexaenoic acid | ドコサヘキサエン酸 |
| EPA | Eicosapentaenoic acid | エイコサペンタエン酸 |
| FAS | Full analysis set | 最大の解析対象集団 |
| HDL-C | High density lipoprotein cholesterol | 高比重リポタンパクコレステロール |
| HeFH | Heterozygous familial hypercholesterolemia | 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体 |
| HoFH | Homozygous familial hypercholesterolemia | ホモ接合体家族性高コレステロール血症 |
| IU | International unit | 国際単位 |
| LC-MS/MS | Liquid chromatography-tandem mass spectrometry | 液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 |
| 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 |
| MedDRA | Medical dictionary for regulatory activities | ICH 国際医薬用語集 |
| MMRM | Mixed model repeated measures | 反復測定混合モデル |
| LDLRAP1 | Low-density lipoprotein receptor adapter protein 1 | 低比重リポタンパク質受容体アダプタータンパク質 1 |
| LOCF | Last observation carried forward | — |
| MTD | Maximum tolerated dose | 最大耐量 |
| 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肝炎 |
| PCSK9 | Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 | プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン 9 型 |
| PD | Pharmacodynamics | 薬力学 |

| | | |
|--------|-----------------------------|------------------------------|
| PK | Pharmacokinetics | 薬物動態 |
| PPK | Population pharmacokinetics | 母集団薬物動態 |
| SMQ | Standardised MedDRA queries | MedDRA 標準検索式 |
| SOC | System organ class | 器官別大分類 |
| TC | Total cholesterol | 総コレステロール |
| TG | Triglycerides | トリグリセリド |
| USP | United states pharmacopeia | 米国薬局方 |
| V | Volume of distribution | 分布容積 |
| エビナクマブ | — | エビナクマブ（遺伝子組換え） |
| 機構 | — | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 |
| 本剤 | — | ジャクスタピッドカプセル、ジャクスタピッドカプセル小児用 |
| 本薬 | — | ロミタピドメシル酸塩 |