

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

高脂血症治療剤

薬価基準収載

ジャクスタピッド[®] カプセル

5mg・10mg・20mg

ロミタピドメシル酸塩カプセル

Juxtapid[®]

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）

剤形	硬カプセル剤		
製剤の規制区分	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）		
規格・含量	ジャクスタピッドカプセル 5mg：1カプセル中にロミタピドとして 5mg を含有 ジャクスタピッドカプセル 10mg：1カプセル中にロミタピドとして 10mg を含有 ジャクスタピッドカプセル 20mg：1カプセル中にロミタピドとして 20mg を含有		
一般名	和名：ロミタピドメシル酸塩 洋名：Lomitapide Mesilate (JAN)		
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日 2016年9月28日	薬価基準収載年月日 2016年11月18日	発売年月日 2016年12月15日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元（輸入）： レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社		
医薬情報担当者の 連絡先			
問い合わせ窓口	レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社 受付時間：9：00-17：00（土日祝日 年末年始を除く） 【TEL】03-4510-2922		

本 IF は 2021 年 9 月 作成の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最終版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

平成 20 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【IF の様式】

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF の記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの，製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下，「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は，電子媒体での提供を基本とし，必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は，平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については，「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂，再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ，記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては，PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は，電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については，医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが，IF の原点を踏まえ，医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ，IF の利用性を高める必要がある。また，随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては，IF が改訂されるまでの間は，当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等，あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，IF の使用にあたっては，最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり，その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし，薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により，製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて，当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから，記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は，IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり，インターネットでの公開等も踏まえ，薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	14. その他	7
1. 開発の経緯	1	V. 治療に関する項目	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	1. 効能又は効果	8
II. 名称に関する項目	3	2. 用法及び用量	8
1. 販売名	3	3. 臨床成績	9
2. 一般名	3	VI. 薬効薬理に関する項目	16
3. 構造式又は示性式	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	16
4. 分子式及び分子量	3	2. 薬理作用	16
5. 化学名(命名法)	3	VII. 薬物動態に関する項目	20
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1. 血中濃度の推移・測定法	20
7. CAS 登録番号	3	2. 薬物速度論的パラメータ	22
III. 有効成分に関する項目	4	3. 吸 収	22
1. 物理化学的性質	4	4. 分 布	22
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	5. 代 謝	23
3. 有効成分の確認試験法	4	6. 排 泄	24
4. 有効成分の定量法	4	7. トランスポーターに関する情報	24
IV. 製剤に関する項目	5	8. 透析等による除去率	24
1. 剤 形	5	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	25
2. 製剤の組成	5	1. 警告内容とその理由	25
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	25
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	25
5. 調製法及び溶解後の安定性	6	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	25
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6	5. 慎重投与内容とその理由	26
7. 溶出性	6	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	26
8. 生物学的試験法	6	7. 相互作用	28
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	8. 副作用	34
10. 製剤中の有効成分の定量法	6	9. 高齢者への投与	38
11. 力 価	6	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	38
12. 混入する可能性のある夾雑物	7	11. 小児等への投与	38
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	7		

12. 臨床検査結果に及ぼす影響	38	XII. 備考	50
13. 過量投与	38	その他の関連資料	50
14. 適用上の注意	38		
15. その他の注意	39		
16. その他	39		
IX. 非臨床試験に関する項目	40		
1. 薬理試験	40		
2. 毒性試験	41		
X. 管理的事項に関する項目	44		
1. 規制区分	44		
2. 有効期間又は使用期限	44		
3. 貯法・保存条件	44		
4. 薬剤取扱い上の注意点	44		
5. 承認条件	44		
6. 包装	44		
7. 容器の材質	44		
8. 同一成分・同効薬	45		
9. 国際誕生年月日	45		
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	45		
11. 薬価基準収載年月日	45		
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加 等の年月日及びその内容	45		
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容	45		
14. 再審査期間	45		
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	45		
16. 各種コード	45		
17. 保険給付上の注意	45		
XI. 文献	46		
1. 引用文献	46		
2. その他の参考文献	46		
XII. 参考資料	47		
1. 主な外国での発売状況	47		
2. 海外における臨床支援情報	49		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ジャクスタピッド（一般名：ロミタピドメシル酸塩）は、小胞体内腔に存在するマイクロソームトリグリセリド転送タンパク質（MTP）に直接結合することにより、肝細胞及び小腸上皮細胞内においてトリグリセリドとアポ蛋白 B（apo B）を含むリポタンパク質への転送を阻害する薬剤です。その結果、肝細胞の VLDL や小腸細胞のカイロミクロンの形成を阻害します。VLDL の形成が阻害されると VLDL の肝臓からの分泌が低下し、血漿中 LDL コレステロール（LDL-C）濃度が低下します。

ジャクスタピッドの臨床試験は、1996 年に Bristol-Myers Squibb（BMS 社）によって開始されました。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に焦点が当てられましたが、その後ジャクスタピッドの開発権は米国ペンシルベニア大学医学部の Daniel Rader 医師に譲渡され、2003 年にホモ接合体家族性高コレステロール血症患者を対象として有効性及び安全性を評価する海外第Ⅱ相試験が実施されました。本試験は用量漸増法による投与ならびに低脂肪食の摂取を要件とした最初の試験であり、良好な忍容性が認められたことから、2007 年 12 月にホモ接合体家族性高コレステロール血症患者を対象として有効性及び安全性を確認する海外第Ⅲ相試験が米国において開始されました。本試験は Aegerion Pharmaceuticals Inc（米国本社）に引き継がれ、米国外の医療機関も参加して海外第Ⅲ相試験が行われました。

米国においては海外第Ⅲ相試験等に基づき 2012 年 12 月にホモ接合体家族性高コレステロール血症の治療薬として米国食品医薬品局（FDA）より承認を取得しました。2016 年 4 月現在、38 カ国で承認されています。

本邦においては 2012 年より日本人及び白人を対象とした第Ⅰ相試験を開始し、日本人において薬物動態及び安全性が示されたことにより国内第Ⅲ相試験を実施しました。2016 年 1 月に製造販売承認申請を行い、2016 年 9 月に「ホモ接合体家族性高コレステロール血症」を効能・効果として承認を取得、2019 年 5 月よりレコルダティ・レア・ディシーズ・ジャパン株式会社へ製造販売承認の承継が行われました。本剤は、希少疾病用医薬品に指定されており、再審査期間は 10 年です。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) ジャクスタピッドは、ホモ接合体家族性高コレステロール血症 (HoFH) 用医薬品として開発されたマイクロソームトリグリセリド転送タンパク質 (MTP) 阻害剤です。(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)
- (2) ジャクスタピッドは、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します。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には2週間以上の間隔をあけて10mgに増量します。さらに増量が必要な場合には、4週間以上の間隔で忍容性を確認しながら段階的に20mg、40mgに増量することができます。(「V. 治療に関する項目」参照)
- (3) ジャクスタピッドは、最大耐量の脂質低下療法 (アフェレーシスを含む) を受けているHoFH患者 (成人) において、本剤を追加投与することでベースラインからLDL-Cを有意に低下させました。海外第Ⅲ相試験では40.1%低下させ、国内第Ⅲ相試験では42.2%低下させました。(それぞれ26週での値) (「V. 治療に関する項目」参照)
- (4) ジャクスタピッドは、海外第Ⅲ相試験からの移行症例を対象とした長期投与試験において、安定したLDL-Cの低下効果を示しました。ベースラインからのLDL-C低下率は45.5%でした。(126週での値) (「V. 治療に関する項目」参照)
- (5) 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ました。主な副作用は、下痢8例 (89%) 及び肝機能検査異常3例 (33%) でした。海外第Ⅲ相試験において、安全性解析対象29例中25例 (86%) に副作用が認められました。主な副作用は、下痢23例 (79%)、悪心18例 (62%)、嘔吐9例 (31%)、腹部不快感8例 (28%)、消化不良7例 (24%) 及び腹痛7例 (24%) でした。(承認時)
なお、重大な副作用として肝炎 (頻度不明) ^{注1)}、肝機能障害 (32%) ^{注2)}、胃腸障害 (90%) ^{注2)} が報告されています。本剤の投与により、重大な副作用としてAST (GOT)、ALT (GPT) の著しい上昇があらわれることがありますので、定期的に肝機能検査等の観察を十分に行う必要があります。(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」参照)。
^{注1)} : 海外の自発報告のみで認められている副作用
^{注2)} : 国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験より算出

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

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

(2) 洋名

Juxtapid capsules 5mg
Juxtapid capsules 10mg
Juxtapid capsules 20mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ロミタピドメシル酸塩(JAN)

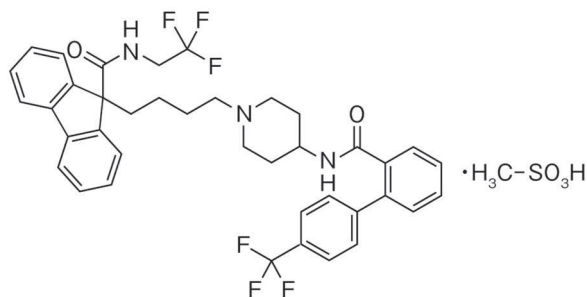
(2) 洋名 (命名法)

Lomitapide Mesilate (JAN)

(3) ステム

マイクロソームトリグリセリド転送タンパク質阻害薬: *-tapide*

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{39}H_{37}F_6N_3O_2 \cdot CH_4O_3S$

分子量: 789.83

5. 化学名 (命名法)

N-(2, 2, 2-Trifluoroethyl)-9-[4-({4'-[4'-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl]carboxamido}piperidin-1-yl)butyl]-9H-fluorene-9-carboxamide monomethanesulfonate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号: AEGR-733

7. CAS 登録番号

202914-84-9

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～ほとんど白色の粉末である。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

本品は相対湿度5%で質量が減量し、約-0.115%で平衡となった。吸着ステップでは、相対湿度5～95%で徐々に吸湿し、最終的に+5.32%で平衡となった。脱着ステップでは、相対湿度95～5%で約5.32%の同じ質量減少が観察された。本品は比較的吸湿性である。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

152～153℃でわずかな吸熱が認められ、200～208℃で融解する。

(5) 酸塩基解離定数

pKa= 8.20±0.131

(6) 分配係数

分配係数（1-オクタノール/水）は、pH5.5で169の最高値となり、pHが低くなると分配係数は減少し、pH4.2以下では46～40である。

(7) その他の主な示性値

飽和水溶液のpH=3.9（25±0.5℃）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	25℃/60%RH	二重のLDPE袋 +ポリエステル/ アルミニウムホイル ラミネート袋 +HDPE製容器	12ヵ月	いずれの条件でも 変化なし ¹⁾
加速試験	40℃/75%RH		6ヵ月	
苛酷試験（光）	光 （曝光及び遮光） ²⁾	ペトリ皿	8日	いずれの条件でも 変化なし ³⁾

1) 測定項目：性状（外観）、類縁物質、水分、結晶形及び含量

2) 光安定性試験ガイドラインに従う（総照度として120万lux・hr以上；総近紫外放射エネルギーとして200W・h/m²以上）

3) 測定項目：性状（外観）、類縁物質、水分及び含量

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル(KBr法)




4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

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
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 19.4 mm 短径 約 6.9 mm 重量 約 176 mg	長径 約 19.4 mm 短径 約 6.9 mm 重量 約 276 mg	長径 約 19.4 mm 短径 約 6.9 mm 重量 約 276 mg

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

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
識別コード	A733/5mg	A733/10mg	A733/20mg

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

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	1 カプセル中にロミタピドメシル酸塩 5.69mg (ロミタピドとして 5mg) を含有	1 カプセル中にロミタピドメシル酸塩 11.39mg (ロミタピドとして 10mg) を含有	1 カプセル中にロミタピドメシル酸塩 22.77mg (ロミタピドとして 20mg) を含有

(2) 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

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	25°C/60%RH	高密度ポリエチレン (HDPE) 製瓶+ポリプロ ピレン製キャップ	24 ヶ月	いずれの条件でも 変化なし ²⁾
加速試験	40°C/75%RH		6 ヶ月	
苛酷試験 (光)	光 (曝光及び遮 光) ¹⁾	ペトリ皿 (むき出しのカプセル で曝光及び遮光)	7 日	
苛酷試験 (凍結解凍 サイクル)	-20°Cと 40°C /75%RH の繰り返し (3 回)	高密度ポリエチレン (HDPE) 製瓶+ポリプロ ピレン製キャップ	6 日	
使用時の安定 性試験 ³⁾	30°C/65%RH 30°C/75%RH	高密度ポリエチレン (HDPE) 製瓶+ポリプロ ピレン製キャップ	28 日	

1) 光安定性試験ガイドラインに従う (総照度として120万lux・hr 以上; 総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m² 以上)

2) 測定項目: 性状 (外観)、類縁物質、水分、溶出性及び含量

3) 1日1回製剤の瓶を開け、カプセルを取り出した後、瓶に戻し、瓶を閉じた。これを28日間繰り返し、安定性試験を実施した。

4) 測定項目: 性状 (外観)、確認試験 (HPLC)、類縁物質、水分、溶出性及び含量

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

7. 溶出性

方法: パドル法 (シンカーを用いる。)

条件: 回転数 50rpm

試験液: 0.1% ポリソルベート 80 を添加した 0.001mol/L 塩酸

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

質量分析法及び液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力 価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

加水分解物及び類縁物質の混在の可能性が考えられるが、安定性試験において、いずれも規格限度値以下であった。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

小児誤飲防止機能がついた瓶キャップである。

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

【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。

<効能・効果に関連する使用上の注意>の設定理由

経口の脂質低下薬による投与では十分な効果が得られない、もしくは忍容性が不良な場合に本剤の投与の可否を検討する必要があるため。

2. 用法及び用量

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

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

ジャクスタピッドカプセルの承認申請時に用いた臨床試験の構成を以下に示す。

承認申請に用いた臨床試験の構成：第I相試験

試験番号	治験の種類	対象	概要	評価項目
1) AEGR-733-002 試験、参考資料	薬物動態、 薬物相互作用	海外健康成人 10~20例/群	単一施設、非盲検試験 10mg又は60mg、7日間 併用薬：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、微粉化フェノフィブラート、デキストロメトर्फアン、ERナイアシン	薬物動態
2) AEGR-733-010 試験、参考資料	薬物動態	海外健康成人 男性6症例	単一施設、非盲検、非無作為化試験 [¹⁴ C]標識体55mg単回投与	代謝産物を含む体内動態
3) AEGR-733-011 試験、評価資料	QT評価試験	海外健康成人 56例	単一施設、無作為化、5期クロスオーバー試験 75mg及び200mg単回投与 ケトコナゾール単回投与 75mg+ケトコナゾール プラセボ単回投与 モキシフロキサシン400mg単回投与	QT間隔
4) AEGR-733-013 試験、参考資料	薬物相互作用	海外健康成人 16例	単一施設、反復投与、非盲検試験 60mg/日、12日間（9日~20日目） 併用薬：ワルファリン（1日目、14日目）	薬物動態
5) AEGR-733-015 試験、参考資料	薬物相互作用	海外健康女性 28例	単一施設、無作為化、3経周期（ピリオド1、2及び3）、二重盲検、2期（ピリオド2及び3）クロスオーバー試験 50mg、8日間 併用薬：経口避妊薬	薬物動態

試験番号	治験の種類	対象	概要	評価項目
6) AEGR-733-017 試験、参考資料	肝機能	海外 軽度、中等度 肝機能障害者 及び正常被験 者32例	非盲検試験 軽度から中等度の肝機能障害患 者 60mg単回投与	薬物動態
7) AEGR-733-018 試験、参考資料	薬物相互 作用	海外健康成人 30例	単一施設、非盲検、非無作為化試 験 60mg単回投与+ケトコナゾール反 復投与	薬物動態
8) AEGR-733-019 試験、参考資料	薬物相互 作用	海外健康成人 16例	単一施設、非盲検試験 60mg、7日間 併用薬：シンバスタチン	薬物動態
9) AEGR-733-021 試験、参考資料	腎機能	海外 血液透析を受 けている末期 腎不全被験者 7例及び健康 被験者7例	単一施設、非盲検、単回投与、並 行群間試験 重度の腎機能障害患者 60mg単回投与	薬物動態
10) AEGR-733-023 試験、評価資料	漸増投与、 薬物動態、 PD	海外及び日本 健康成人72例	無作為化、二重盲検、単回及び反 復漸増投与試験（日本人含む） 10、20、40及び60mg単回又は反復 投与	薬物動態
11) AEGR-733-024 試験、参考資料	薬物相互 作用	海外健康成人 32例	単一施設、非盲検、無作為化試験 20mg単回投与 併用薬：アトルバスタチン	薬物動態
12) AEGR-733-026 試験、参考資料	薬物動態	海外健康成人 15例	単一施設、非盲検、クロスオーバ ー試験 20mg単回投与	薬物動態
13) AEGR-733-029 試験、参考資料	薬物相互 作用	海外健康女性 32例	単一施設、無作為化、非盲検、2 群比較試験 20mg 単回投与 併用薬：経口避妊薬	薬物動態
14) AEGR-733-032 試験、参考資料	バイオア ベイラビ リティ	海外健康成人 32例	単施設、無作為化、非盲検、3群 クロスオーバー試験 20mg単回投与又はリンゴ/バナナ +20mg内容物	薬物動態
15) AEGR-733-101 試験、参考資料	薬物相互 作用	海外健康成人 18例	単一施設、非盲検、2群比較試験 20mg単回投与 併用薬：モダフィニル	薬物動態
16) CV145-001試 験、参考資料	単回投 与、薬物 動態、PD	TC高値の海外 成人54例	単一施設、無作為化、用量漸増、 二重盲検試験 1、5、25、50、100又は200mg単回 投与	薬物動態
17) CV145-002試 験、参考資料	反復投与	海外健康男性 36例	単一施設、無作為化、二重盲検、 並行群間試験 10、25、50 又は 100mg 反復投与	薬物動態
18) CV145-003試 験、参考資料	単回投 与、薬物 動態、PD	海外健康男性 32例	単一施設、二重盲検、無作為化、 用量漸増、並行群間試験 7.5、15、30又は60mg単回IV投与 30mg単回IV投与群は、1週間以上 の休薬後、50mgを単回経口投与	薬物動態

試験番号	治験の種類	対象	概要	評価項目
19) CV145-005試験、参考資料	バイオアベイラビリティ/薬物動態	海外健康成人 2例	単一施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー試験 50mg、50mg+低脂肪食、50mg+高脂肪食	薬物動態
20) CV145-006試験、参考資料	薬物動態	海外健康成人 6例	単一施設、単回投与試験 [¹⁴ C]標識体50mg単回投与	薬物動態
21) CV145-010試験、参考資料	薬物動態	海外健康女性 18例	単一施設、二重盲検、無作為化、並行群間試験 10mg又は25mg、14日間	代謝産物を含む薬物動態

承認申請に用いた臨床試験の構成：第Ⅱ/Ⅲ相試験及び長期投与試験

	試験デザイン	対象	概要
第Ⅱ相試験	22) AEGR-733-001試験、参考資料	無作為化、二重盲検、並行群間比較	海外の中等度の成人高コレステロール血症患者85例
	23) AEGR-733-003a試験、参考資料	無作為化、二重盲検、並行群間比較	海外の中等度の成人高コレステロール血症113例
	24) AEGR-733-003b試験、参考資料	無作為化、二重盲検、多施設共同、並行群間比較	海外の中等度の成人高コレステロール血症157例
	25) AEGR-733-004試験、参考資料	無作為化、二重盲検、並行群間比較	海外の中等度の成人高コレステロール血症260例
	26) AEGR-733-006試験、参考資料	無作為化、二重盲検、多施設共同、並行群間比較	海外の中等度の成人高コレステロール血症44例
第Ⅱ相試験	27) CV145-009試験、参考資料	多施設共同、二重盲検	海外の成人原発性高コレステロール血症76例
	28) UP1001試験、評価資料	単一施設、非盲検	海外の成人HoFH患者6名

試験デザイン		対象	概要
第Ⅲ相試験	29) UP1002/AEGR-733-005試験、評価資料	多施設共同、単群、非盲検	海外のHoFH患者29例 他の脂質低下療法併用時における最大耐量の有効性及び安全性 HoFH患者対象 5mg～60mg漸増投与
	30) AEGR-733-012試験、評価資料	多施設共同、非盲検	海外のHoFH患者19例 UP1002/AEGR-733-005試験継続試験
	31) AEGR-733-030試験、評価資料	多施設共同、単群、非盲検	国内HoFH患者9例 他の脂質低下療法併用時における最大耐量の有効性及び安全性 HoFH患者対象 5mg～60mg漸増投与

(2) 臨床効果

1) 国内第Ⅲ相試験成績¹⁾ (臨床データパッケージ 31)

HoFHと診断された18歳以上の患者9例を対象に、6週間の導入期中に継続中の脂質低下療法の用量を安定化させ、低脂肪食^{*1}及び栄養補助食品^{*2}の摂取を開始し、ジャクスタピッド5mgを1日1回2週間経口投与後、10mgに増量して4週間投与した。その後、用量変更基準に該当しない限り4週間隔で20、40及び60mgに漸増し、最大耐量を56週まで投与した(多施設共同、単群、非盲検第Ⅲ相試験)。他の脂質低下療法と併用してジャクスタピッド5～60mg/日を26週間投与したところ、LDL-Cは投与開始前の199.3mg/dLから117.9mg/dLに低下し、平均変化率は-42.2%と投与開始前に比べ有意に低下した。

※1: 食事の脂肪からのエネルギー摂取率が20%未満

※2: ビタミンE 400IU、リノール酸200mg、 α リノレン酸(ALA) 210mg、エイコサペンタエン酸(EPA) 110mg及びドコサヘキサエン酸(DHA) 80mgを含む

26週時におけるLDL-Cのベースラインからの変化量及び変化率(LOCF)

	LDL-C値 (mg/dL)	LDL-C変化量 (mg/dL)	LDL-C変化率 (%)
ベースライン			
n	9		
平均(SD)	199.3(65.93)	—	—
中央値	199.0		
最小、最大 [95%CI]	121.0、331.0 [148.6, 250.0]		
26週時(LOCF)			
n	9	9	9
平均(SD)	117.9(62.07)	-81.4(37.26)	-42.2(18.16)
中央値	106.0	-83.5	-46.9
最小、最大 [95%CI]	56.0、238.0 [70.2, 165.6]	-141.5、-27.0 [-110.0, -52.7]	-64.5、-12.2 [-56.2, -28.3]
p値 ¹			<0.0001
p値 ²			0.0001

1: 反復測定分散分析、2: 対応のあるt検定

2) 海外第Ⅲ相試験成績（海外データ）²⁾（臨床データパッケージ 29）

HoFH と診断された 18 歳以上の患者 29 例を対象に、6 週間の導入期中に継続中の脂質低下療法の用量を安定化させ、低脂肪食^{※1}及び栄養補助食品^{※2}の摂取を開始し、ジャクスタピッド 5mg を 1 日 1 回 2 週間経口投与後、10mg に増量して 4 週間投与した。その後、用量変更基準に該当しない限り 4 週間隔で 20、40 及び 60mg に漸増し、最大耐量を 78 週まで投与した（多施設共同、単群、非盲検第Ⅲ相試験）。他の脂質低下療法と併用してジャクスタピッド 5～60mg/日を 26 週間投与したところ、LDL-C は投与開始前の 336.4mg/dL から 189.6mg/dL に低下し、平均変化率は -40.1%と投与開始前に比べ有意に低下した。

※1：脂肪由来のカロリーが摂取カロリーの20%未満

※2：ビタミンE 400IU、リノール酸200mg、αリノレン酸（ALA）210mg、エイコサペンタエン酸（EPA）110mg及びドコサヘキサエン酸（DHA）80mgを含む

26週時におけるLDL-Cのベースラインからの変化量及び変化率（LOCF）

	LDL-C値 (mg/dL)	LDL-C変化量 (mg/dL)	LDL-C変化率 (%)
ベースライン			
n	29		
平均 (SD)	336.4 (113.54)		
中央値	356.5	—	—
最小、最大 [95%CI]	152.0, 564.0 [293.3, 379.6]		
26週時 (LOCF)			
n	29	29	29
平均 (SD)	189.6 (104.24)	-146.9 (127.11)	-40.1 (31.25)
中央値	169.0	-107.0	-49.5
最小、最大 [95%CI]	28.0, 442.0 [149.9, 229.2]	-350.5, 49.0 [-195.2, -98.5]	-92.6, 20.4 [-51.9, -28.2]
p値 ¹⁾			<0.001

ITT集団 1：対応のあるt検定

(3) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験（海外データ）³⁾（臨床データパッケージ 16）

高コレステロール血症患者 55 例を対象に、ジャクスタピッド 1mg、5mg、25mg、50mg、100mg 又は 200mg もしくはプラセボを単回経口投与して安全性、薬物動態及び薬力学について検討した。本剤 50mg 以上の用量で単回投与したとき、24 時間後までに LDL-C は低下し、その効果は 72 時間持続した。55 例中 16 例（プラセボ群 18 例中 6 例、本剤群 37 例中 10 例）に有害事象が認められた。

2) 反復投与試験（外国人データ含む）⁴⁾（臨床データパッケージ 10）

日本人健康成人 36 例及び白人健康成人 36 例を対象に、ジャクスタピッド 10mg、20mg、40mg、又は 60mg もしくはプラセボを 14 日間反復経口投与し、LDL-C のベースラインからの変化率について検討した。LDL-C のベースラインからの低下に用量依存性が認められ、日本人及び白人で同程度の低下率であった。

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 用量反応試験 (海外第Ⅱ相試験) (海外データ)⁵⁾ (臨床データパッケージ 28)

HoFH と診断された 13 歳以上の患者 6 例を対象に、ベースライン測定前の 4 週間以内にアフェレーシスを含むすべての脂質低下療法を中止し、4 週間のフォローアップが完了するまで併用療法を再開しないことを条件とし、ジャクスタピッド投与開始前の 2 週間以内に低脂肪食^{※1} 及び栄養補助食品^{※2} の摂取を開始し、ジャクスタピッドを初回用量 0.03mg/kg/日から用量変更基準に該当しない限り 4 週間隔で 0.1、0.3 及び 1.0mg/kg に漸増し、16 週間投与。126 週における LDL-C のベースラインからの変化率について評価した。

※1: 脂肪由来のカロリーが摂取カロリーの 20%未満

※2: ビタミンE 400IU並びにリノール酸200mg、αリノレン酸 (ALA) 210mg、エイコサペンタエン酸 (EPA) 110mg及びドコサヘキサエン酸 (DHA) 80mgを含む

有効性: ジャクスタピッド 0.03、0.1、0.3 及び 1.0mg/kg/日をそれぞれ 28 日間投与した後の LDL-C、TC、apo B、TG、non-HDL-C 及び VLDL-C のベースラインからの平均変化率は、それぞれ -50.9%、-58.4%、-55.6%、-65.2%、-60.1%及び -78.7%で、ベースラインに比べ有意に低下した。また、平均変化率には用量反応性が認められた。Lp(a)、HDL-C 及び apo AI の平均変化率は、それぞれ -10.5%、-2.2%及び -6.1%で有意な変化は認められなかった。

脂質パラメータのベースラインからの変化率

有効性 評価項目	ジャクスタピッドの用量 ¹			
	0.03mg/kg [4週]	0.1mg/kg [8週]	0.3mg/kg [12週]	1.0mg/kg [16週]
LDL-C	-3.7 (8.29)	-7.1 (20.05)	-24.7 (5.32)****	-50.9 (9.31)****
TC	-4.8 (9.93)	-9.3 (16.60)	-29.8 (9.24)***	-58.4 (8.60)****
apo B	+10.2 (13.97)	-3.2 (18.83)	-14.7 (16.03)	-55.6 (13.49)***
TG	+4.1 (43.52)	-24.9 (39.71)	-34.1 (22.78)*	-65.2 (13.26)****
non-HDL-C	-4.6 (10.13)	-9.7 (17.52)	-31.0 (9.32)***	-60.1 (8.86)****
VLDL-C	+34.4 (103.40)	+42.3 (142.46)	+3.3 (103.75)	-78.7 (23.10)***
Lp(a)	+1.0 (34.55)	+6.0 (22.94)	-18.7 (16.63)*	-10.5 (20.48)
HDL-C	-10.4 (8.97)*	+9.9 (25.63)	+11.6 (43.45)	-2.2 (18.02)
apo AI	+34.2 (90.93)	+22.4 (61.54)	+38.7 (86.20)	-6.1 (26.43)

1: 4 週間隔で 0.1、0.3 及び 1.0mg/kg に漸増。

n=6、()内の数値は標準偏差を示す。

* p<0.05、** p<0.01、*** p<0.001、**** p≤0.0001、Student's t 検定

安全性: 全症例において、有害事象が認められた。主な有害事象は、下痢 (5/6 例、83.3%)、肺障害 (感冒またはインフルエンザ症状) (4/6 例、66.7%)、口腔咽頭痛 (4/6 例、66.7%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (3/6 例、50.0%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (3/6 例、50.0%) 及び頭痛 (3/6 例、50.0%) であった。

2) 長期継続投与試験（海外第Ⅲ相試験からの移行症例を対象とした長期継続投与試験）
（海外データ）⁶⁾（臨床データパッケージ 30）

HoFH 血症患者と診断され海外第Ⅲ相試験を完了した 19 例を対象に、継続して最大耐量を 1 日 1 回 48 週間投与した（多施設共同、単群、非盲検第Ⅲ相試験）。

有効性：126 週までの試験を完了した集団において LDL-C はベースラインの 356 mg/dL から 189 mg/dL に低下し、平均変化率は -45.5% とベースラインに比べ有意に低下した。

副次評価項目：TC、apo B、TG、non-HDL-C、VLDL-C の試験終了時（各患者の最終評価時）のベースラインからの平均変化率は、有意に低下した。Lp(a) の変化には、統計学的に有意な差は認められなかった。

安全性（先行試験と本試験を合わせた期間）：

主な副作用（先行試験と本試験を合わせた期間）は、下痢（84.2%）、悪心（63.2%）、嘔吐（42.1%）、消化不良（36.8%）、腹部膨満（31.6%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（31.6%）であった。

なお、承認条件に基づき、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。

使用成績調査の骨子

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、中央登録方式
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

3) 安全性試験

「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

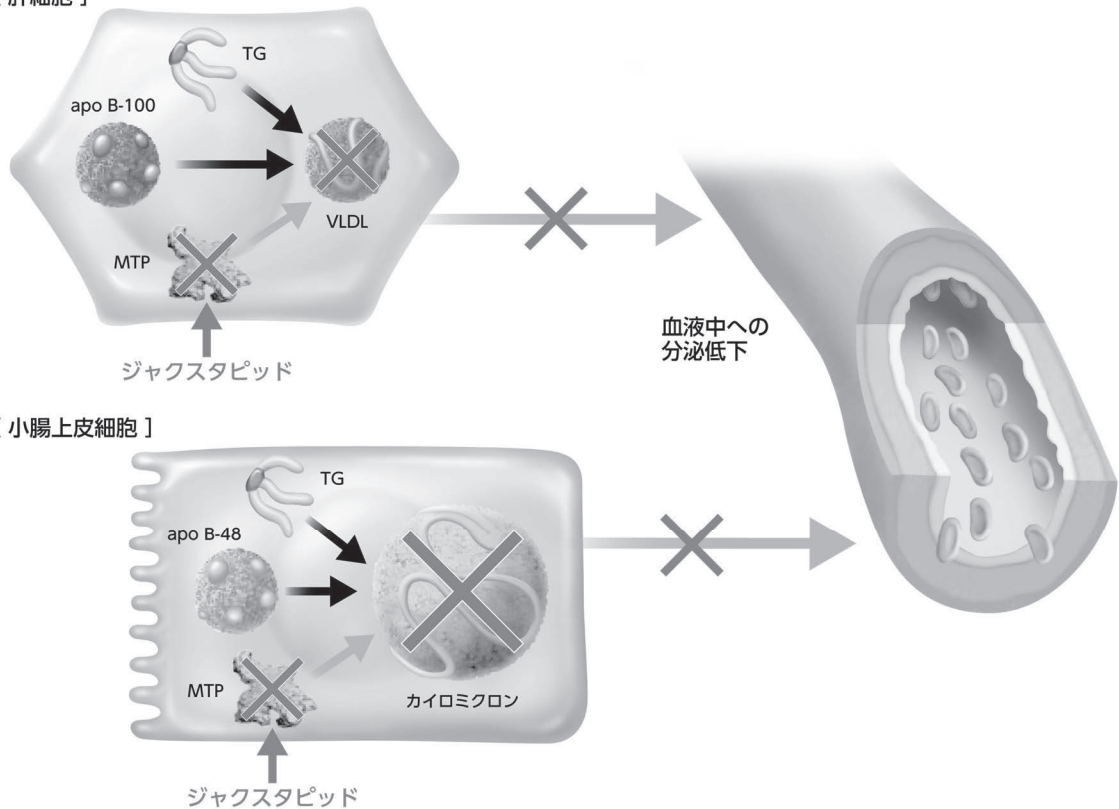
ミクロソームトリグリセリド転送タンパク質阻害剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{7), 8)}

ミクロソームトリグリセリド転送タンパク質 (MTP) は、肝細胞及び小腸上皮細胞に多く発現し、トリグリセリド (TG) をアポ蛋白 B (apo B) へ転送することにより、肝臓では VLDL、小腸ではカイロミクロンの形成に参与する。形成された VLDL は、リポ蛋白リパーゼによって TG が分解され IDL となり、IDL は肝性トリグリセリドリパーゼによって分解され LDL となる。ロミタピドは、小胞体内腔に存在するミクロソームトリグリセリド転送タンパク質 (MTP) に直接結合して脂質転送を阻害することにより、肝細胞及び小腸細胞内においてトリグリセリドとアポ B を含むリポタンパク質の転送を阻害する。その結果、肝細胞の VLDL や小腸細胞のカイロミクロンの形成が阻害されることにより、VLDL の肝臓からの分泌が低下し、血漿中 LDL-C 濃度を低下させる。

[肝細胞]

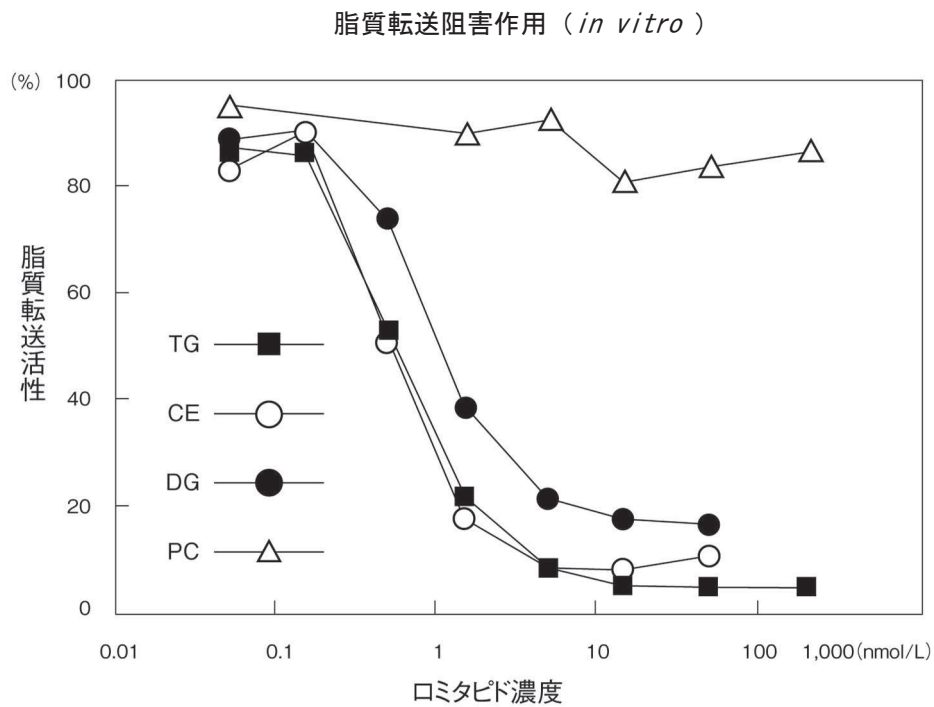


(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 脂質転送阻害作用 (*in vitro*)⁹⁾

0.25mol%の¹⁴C]TG、¹⁴C]コレステロールエステル (CE)、¹⁴C] ジグリセリド (DG) 又は¹⁴C]ホスファチジルコリン (PC) で調製したドナー側の単層リポソームを用いて、各濃度のロミタピド存在下でのMTPの脂質転送活性を測定した。

その結果、ロミタピドは濃度依存的にTG、CE及びDGの転送を阻害し、50%阻害濃度 (IC₅₀) はそれぞれ 0.5、0.55 及び 1.2nmol/L であった。一方、PC に対する最大阻害率は 18%であった。



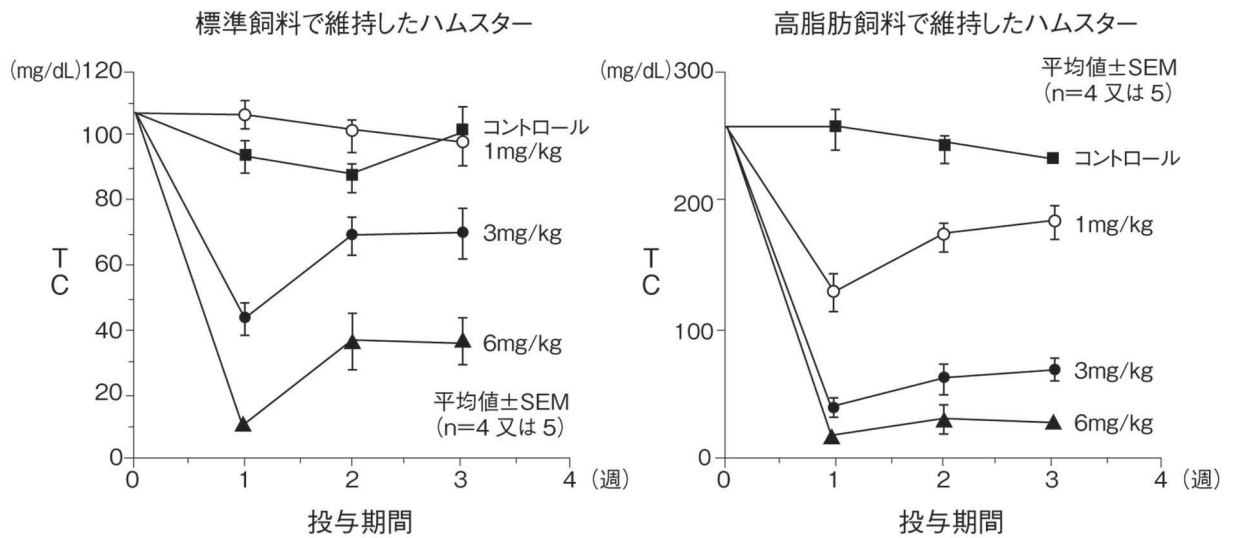
2) ラット、ハムスター及びヒトMTPに対する阻害作用 (*in vitro*)¹⁰⁾

ラット、ハムスター及びヒト由来の肝臓MTPにするロミタピドの阻害作用を検討した。その結果、IC₅₀値はそれぞれ 0.005、0.007 及び 0.005 μ mol/L であった。

3) ハムスター高コレステロール血症モデルにおけるコレステロール低下作用¹¹⁾

標準飼料及び高脂肪飼料を与えたゴールデンシリアンハムスター（1群 n=4 又は 5）にロミタピド 1mg、3mg 及び 6mg/kg を最長 3 週間連日経口投与し、1、2 及び 3 週間投与後 18 時間絶食して血漿を採取して脂質を測定した。その結果、TC 及び VLDL+LDL-C は、いずれの飼料で維持したハムスターにおいても用量依存的に低下した。脂質パラメータに対する ED₅₀ 値は、14 及び 21 日間投与後と比較して 7 日間投与後の方が低くなったが、コレステロール低下作用は、3 週間の投与の間維持された。また、高脂肪飼料群における 7 日間投与後の TC 低下の ED₅₀（1mg/kg）は、標準飼料群における ED₅₀（2.3mg/kg）よりも低く、この差は 14 日間投与後（標準飼料群：4.4mg/kg、高脂肪飼料群：1.8mg/kg）及び 21 日間投与後（標準飼料群：4.7mg/kg、高脂肪飼料群：2.3mg/kg）においても維持された。

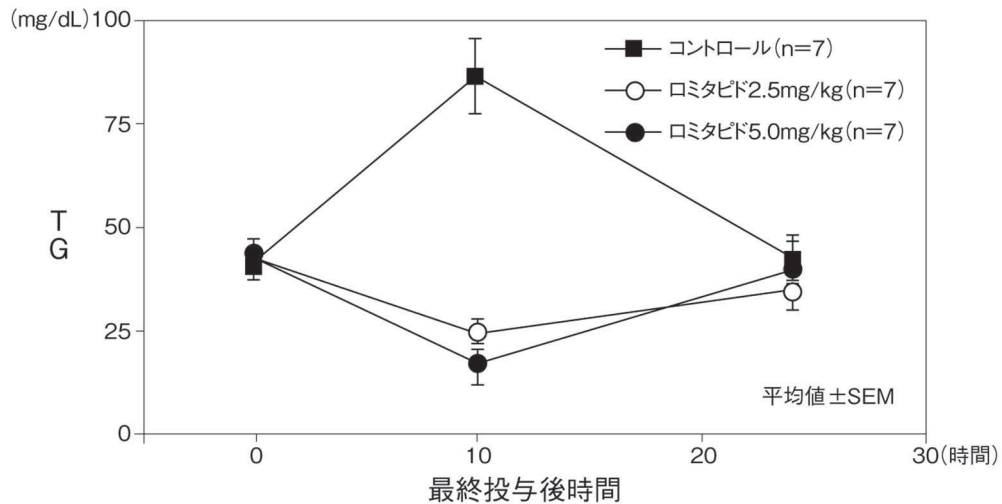
標準飼料及び高脂質飼料で維持したハムスターにおけるコレステロール低下作用



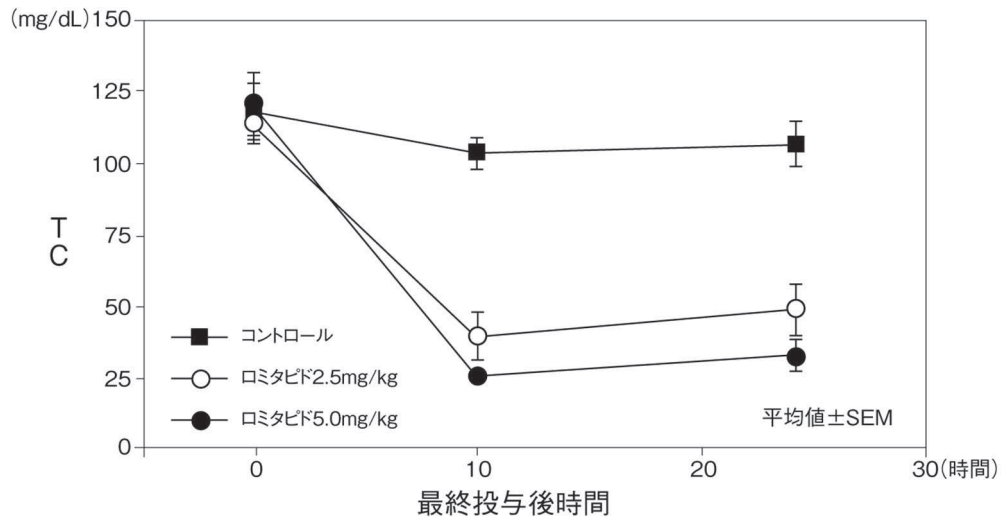
4) カニクイザルにおける脂質低下作用¹²⁾

カニクイザル (n=7) にロミタピドを 50%エタノール/水を用いて 0、2.5 又は 5.0mg/kg を 1 日 1 回、7 日間経口投与し、最終投与後 10 及び 24 時間後に血漿を採取して TC、VLDL+LDL-C、HDL-C、ALT 値及び AST 値を測定した。2.5 及び 5.0mg/kg で TG をそれぞれ約 153%及び 171%有意に低下させた (対照群及び薬物投与群の投与前値からの正味の変化率の和として算出)。また、血漿中 TC、VLDL+LDL-C 及び HDL-C も用量依存的に有意に低下した (対照値と比較して 2.5mg/kg で約 55%、57%及び 54%、5.0mg/kg では約 67%、66%及び 70%)。血漿中 ALT 及び AST の有意で用量依存的な上昇も認められたが、対照群の 2 倍未満の上昇であった (絶対値に基づく)。血漿クレアチンキナーゼ及び体重に有意な変化はみられなかった。

7 日間投与後 10 及び 24 時間における血漿中 TG の変化



7 日間投与後 10 及び 24 時間における血漿中 TC の変化



VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間 (T_{max})

日本人健康成人 (6 例) にロミタピドメシル酸塩を 60mg の用量で単回経口投与したところ、 T_{max} は約 6 (4~6) 時間であった。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人⁴⁾

LDL-C 高値の日本人健康成人男性にロミタピドメシル酸塩を 10、20 及び 40mg の用量で空腹時に単回経口投与、又は反復経口投与 (1 日 1 回 7 日間) したときの薬物動態パラメータを以下に示す。

日本人健康成人における単回投与時のロミタピドメシル酸塩の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	10mg (10 例)	20mg (6 例)	40mg (6 例)
C_{max} (ng/mL)	0.570 (0.285)	1.70 (0.487)	3.93 (0.750)
T_{max}^a (hr)	4.00 (2.00, 6.00)	9.00 (4.00, 12.0)	4.00 (2.00, 6.00)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	29.1 (13.0)	63.0 (16.0)	152 (48.3)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	37.3 (16.7) ^b	68.6 (17.4)	168 (58.9)
$t_{1/2}$ (hr)	79.5 (5.55) ^b	50.5 (2.59)	58.8 (13.3)

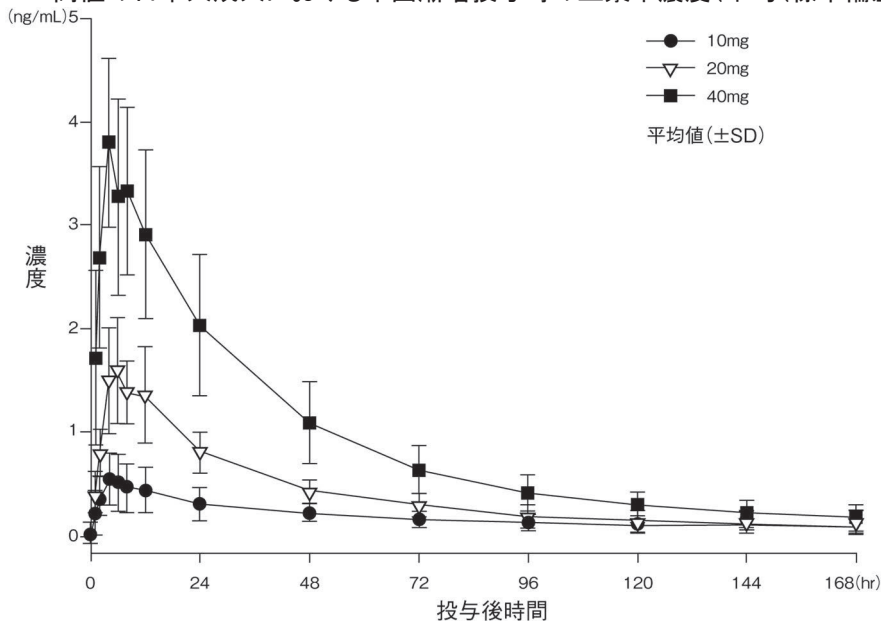
平均値±標準偏差、a: 中央値 (範囲)、b: 7 例

日本人健康成人における反復投与時のロミタピドメシル酸塩の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	10mg (10 例)	20mg (6 例)	40mg (6 例)
C_{max} (ng/mL)	2.46 (0.88)	5.96 (2.79)	19.7 (6.2)
T_{max}^a (hr)	4 (1, 4)	4 (1, 8)	4 (4, 4)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	38.1 (14.1)	91.3 (29.5)	263 (64)
$t_{1/2}$ (hr)	62.6 (10.1)	56.1 (9.9)	49.7 (11.3)

平均値±標準偏差、a: 中央値 (範囲)

LDL-C高値の日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) 腎機能障害患者（外国人データ）¹³⁾

重度の慢性腎機能障害患者（血液透析を受けている末期の腎不全）にロミタピドメシル酸塩を 60mg の用量で単回経口投与したところ、 AUC_{0-t} 、 AUC_{inf} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 1.343 (0.955~1.888)、1.393 (0.882~2.201) 及び 1.505 (0.838~2.703) であった。重度の慢性腎機能障害患者血漿中ロミタピドの曝露量は、健康成人と比較して、それぞれ 34%、39%及び 51%高値を示した。

ロミタピドメシル酸塩の $t_{1/2}$ の平均値は、重度の慢性腎機能障害患者では 47.8 時間、健康成人では 46.6 時間で同程度であった。

3) 肝機能障害患者（外国人データ）¹⁴⁾

軽度（Child-Pugh A）又は中等度（Child-Pug B）肝機能障害患者及び健康成人に、ロミタピドメシル酸塩 60mg の用量で単回経口投与したときの t_{max} は 4.00~7.00 時間であった。

軽度肝機能障害患者の血漿中ロミタピドメシル酸塩の曝露量（ C_{max} 、 AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} ）の平均値は、健康成人と比較してそれぞれ 4%、42%及び 47%高かった。また、中等度肝機能障害患者では、健康成人と比較してそれぞれ 361%、245%及び 164%高かった。

軽度又は中等度慢性肝機能障害患者及びそれに対応する健康成人における薬物動態パラメータ

パラメータ	軽度 肝機能障害 患者 (n=8)	軽度肝機能障害に 対応する 健康成人 (n=8)	中等度 肝機能障害 患者 (n=8)	中等度肝機能障害に 対応する 健康成人 (n=8)
C_{max} (ng/mL)	1.50 (46.8)	1.45 (85.7)	4.83 (89.2)	1.05 (83.7)
T_{max}^a (hr)	4.00 (2.00-24.0)	4.00 (1.00-8.00)	4.00 (2.00-48.0)	7.00 (4.00-12.0)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	95.4 (45.7)	67.2 (50.6)	279 (111.3)	80.9 (42.3)
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	109 (49.0)	74.3 (47.3)	245 ^b (54.3)	92.9 (38.7)
$t_{1/2}^c$ (hr)	80.1 (26.1)	68.0 (29.2)	76.5 ^b (18.3)	74.6 (23.5)
CL/F (L/hr)	548 (49.0)	807 (47.3)	245 ^b (54.3)	646 (38.7)

幾何平均値 (CV%)

a: 中央値 (範囲)

b: 7 例のデータを用いた

c: 算術平均値 (CV%) を示した

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響（外国人データ）¹⁵⁾

健康成人 24 例（男性 16 例、女性 8 例）を対象に、ロミタピドメシル酸塩を 50mg の用量で単回経口投与した。絶食時と比較して、低脂肪（脂肪 9g）の朝食及び高脂肪（脂肪 27g）の朝食を摂取したときの血漿中ロミタピドメシル酸塩の AUC_{0-t} の平均値は、それぞれ 27.5%及び 57.6%上昇した。同様に、 C_{max} の平均値はそれぞれ 69.6%及び 77.3%上昇した。また、いずれの群でも、

T_{max} の中央値は 6 時間であり、食事がロミタピドメシル酸塩の吸収速度に影響しないことが示唆された。

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因¹⁶⁾

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ¹⁷⁾

(1) 解析方法

ノンコンパートメント法

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

絶対的バイオアベイラビリティ：約7%（平均値）

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス（外国人）

600mL/min（平均値）

(6) 分布容積（外国人）

1,200L/kg（平均値）

(7) 血漿蛋白結合率

99.5%

3. 吸 収

該当資料なし

4. 分 布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

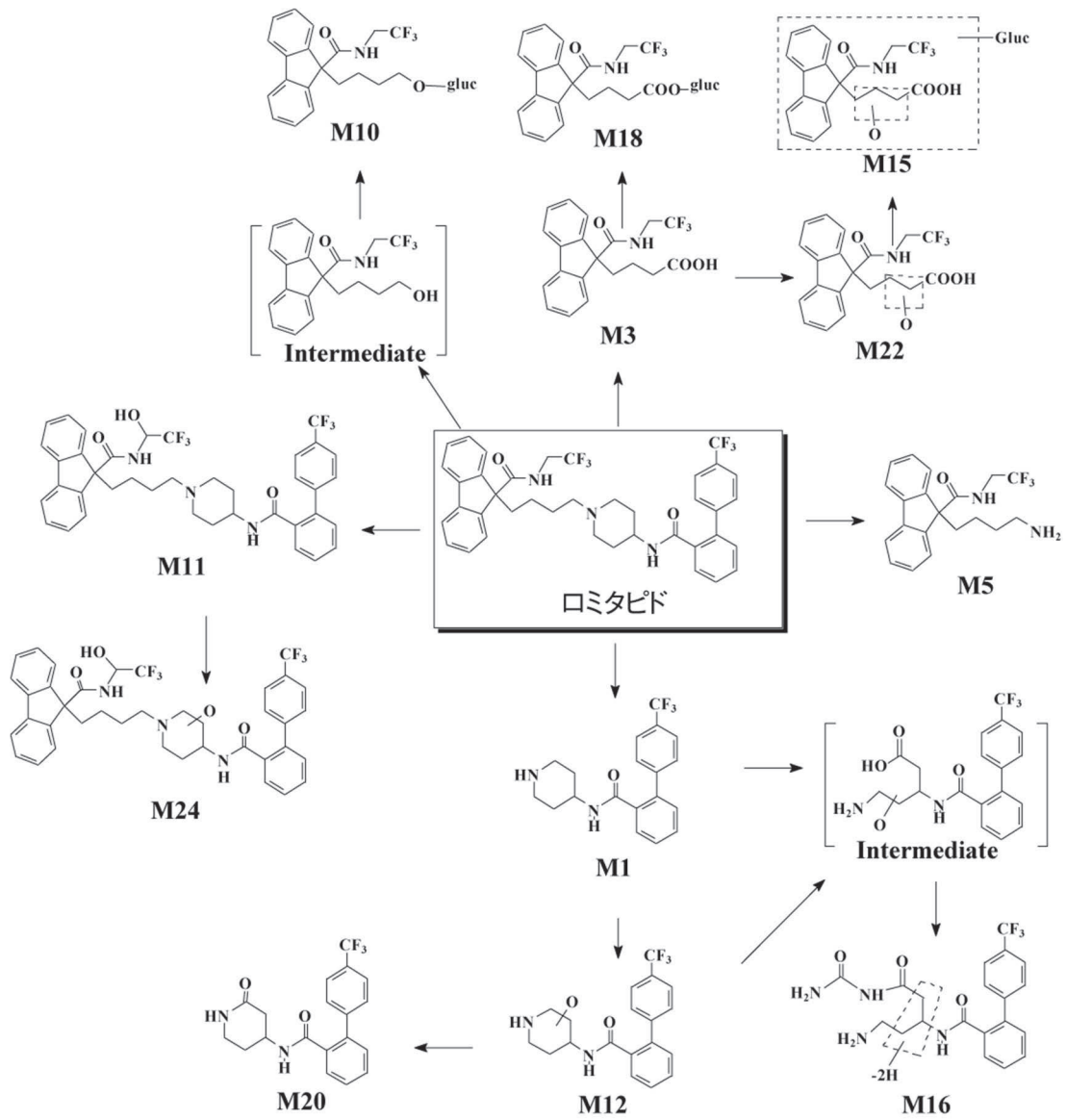
該当資料なし

5. 代謝¹⁸⁾

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：小腸又は肝臓

代謝経路：ヒトにおけるロミタピドメシル酸塩の推定代謝経路を下記に示す。



ヒトにおけるロミタピドメシル酸塩の推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

ロミタピドメシル酸塩は、主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

ロミタピドメシル酸塩は初回通過効果を受け、CYP3A4 によって薬理活性がない 2 種類の主代謝物 (M1 及び M3) に変換される。血漿中のその他の代謝物の大部分は M1 又は M3 のいずれかが、さらに代謝された代謝産物であった。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄¹⁸⁾

(1) 排泄部位及び経路

主に胆汁排泄により糞中から排泄される。

(2) 排泄率 (外国人データ)

健康成人に [¹⁴C]-ロミタピドメシル酸塩 50mg を単回経口投与したところ (総放射能の回収率の平均値 : 93.0%)、糞便中及び尿中への排泄率の平均はそれぞれ 59.5% 及び 33.4% であった。また、健康成人に ¹⁴C-ロミタピドメシル酸塩 50mg を単回経口投与した別のマスバランス試験では、糞便中及び尿中への排泄率の平均はそれぞれ 52.9% 及び 35.1% であった。尿検体中の主要代謝物は M1 であった。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

ロミタピド (6µg/mL) は、Caco-2 細胞に発現した P-gp を介したジゴキシンの排出を濃度依存的に阻害した (排出比及び基底膜側から頂端膜側へのみかけの透過係数の両方を測定)。ジゴキシンの排出比 (補正後) から算出した IC₅₀ は 0.49µg/mL (0.62µmol/L) であった。

6µg/mL のロミタピドは、BCRP を介したクラドリビンの輸送を阻害しなかった。40ng/mL (ロミタピドを 60mg の用量で投与したときの、定常状態における C_{max} の推定値の約 10 倍) のロミタピドは、肝トランスポーター (OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1) 及び腎トランスポーター (OAT1、OAT3 及び OCT2) の取り込み機能を阻害しなかった。

8. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

【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]

(解説)

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ところ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。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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

(解説)

- (1) 動物実験においてラット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。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

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」、「用量・用法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。〔「用量・用法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〕〕

(解説)

- (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。
- (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1.4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。
- (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膵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。
- (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。
- (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。高齢者への投与に際しては、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。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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。

(解説)

- (1) 動物実験においてラット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。
- (2) 本剤投与により、トランスアミナーゼ値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が認められることから、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。
- (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ことが考えられる。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。各成分の摂取量はビタミンE 400IU、リノール酸 200mg、 α リノレン酸 (ALA) 210mg、エイコサペンタエン酸 (EPA) 110mg 及びドコサヘキサエン酸 (DHA) 80mgとした。なお、国内第Ⅲ相試験で栄養補助食品を摂取した場合、ビタミンE、リノール酸、 α リノレン酸 (ALA)、エイコサペンタエン酸 (EPA) 及びドコサヘキサエン酸 (DHA) の血清中濃度は基準値範囲内であった。
- (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。

7. 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。

(1) 併用禁忌とその理由

[併用禁忌 (併用しないこと)]		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い CYP3A 阻害剤 クラリスロマイシン (クラリス) インジナビル (クリキシバン) イトラコナゾール (イトリゾール) ネルフィナビル (ビラセプト) サキナビル (インビラーゼ) テラプレビル (テラビック) ボリコナゾール (ブイフェンド) リトナビル含有製剤 (ノービア、カレトラ、ヴィキラックス) コビススタット含有製剤 (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 (イメンド) アタザナビル (レイアタツ) シプロフロキサシン (シプロキサン) 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) ホスアンプレナビル (レクシヴァ) イマチニブ (グリベック) ベラパミル (ワソラン) ミコナゾール (ゲル剤・注射剤) (フロリードゲル経口用、フロリードF注) トフィソパム (グランダキシン)	本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。	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。

(解説)

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。

*：経口剤・注射剤は、国内未発売

(2) 併用注意とその理由

【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、 <u>イストラデフィリン等</u>	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、ロスバスタチン等	CYP3Aの基質の血中濃度が上昇するおそれがあるので、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、ジゴキシン、フェキソフェナジン等	P-糖タンパク質による消化管からの排泄が阻害され、P-糖タンパク質の基質となる薬剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、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。

<p>抗凝固剤 ヘパリン、エドキサバン、ワルファリン等</p> <p>血栓溶解剤 ウロキナーゼ、アルテプラゼ等</p> <p>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、患者の状態を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>
---	--	---

(解説)

1 併用薬がロミタピドの薬物動態に及ぼす影響

【強いCYP3A阻害剤 (AEGR-733-018 試験 (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60mgを投与し、7～15日目にケトコナゾール200mg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。

【弱いCYP3A阻害剤】

アトルバスタチン (AEGR-733-024 試験 (参考資料))

外国人健康成人 32 例を対象に、1 日目に本薬 20mg を単回経口投与し、15 日目に本薬 20mg 及びアトルバスタチン 80mg を同時に併用経口投与、又は、1 日目に本薬 20mg を単回経口投与し、15 日目の夕に本薬 20mg 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を実施した (休薬期間: 14 日間)。ロミタピドの C_{max} 及び AUC_{0-inf} 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それぞれ 2.13 倍及び 1.9 倍に、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それぞれ 1.25 倍及び 1.3 倍であり、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それぞれ 0.68 倍及び 0.73 倍であった。

経口避妊薬 (AEGR-733-029 試験及び AEGR-733-015 試験 (参考資料))

外国人健康成人 32 例を対象に、1 日目に本薬 20mg 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 0.035mg 及びノルゲスチメート 0.25mg 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 20mg 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 20mg 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 20mg 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。

【CYP3A誘導剤 (AEGR-733-101試験 (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20mgを単回経口投与し、12～22日目にモダフィニル200mg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} はそれぞれ1.13倍及び0.87倍であった。

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 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 (エチニルエストラジオール/ノルゲステメート**)	0.035mg/ 0.25mg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

2 本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

- ・シンバスタチン (AEGR-733-002 試験及び AEGR-733-019 試験 (参考資料))
- ・アトルバスタチン、ロスバスタチン、フェノフィブラート、エゼチミブ、ナイアシン (AEGR-733-002 試験 (参考資料))
- ・経口避妊薬エチニルエストラジオール/ノルゲステメート (AEGR-733-029 試験及び AEGR-733-015 試験 (参考資料))

ロミタピドが併用薬の薬物動態に及ぼす影響を調べるため、外国人健康成人を対象に、被験薬 (シンバスタチン、ワルファリン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、フェノフィブラート、エゼチミブ、ナイアシン、経口避妊薬エチニルエストラジオール/ノルゲステメート) 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7日間反復経口投与した。なお、ワルファリンは、1及び14日目に10mgを単回経口投与し、9～20日目に本薬60mgを1日1回12日間反復経口投与し、経口避妊薬 (エチニルエストラジオール/ノルゲステメート) については、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50mg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。

各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は表の通りであった。

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を1日1回7日間	16	シンバスタチン	1.99	2.02
				シンバスタチン酸	1.71	1.57
シンバスタチン	20mg 単回投与	10mgを1日1回7日間	15	シンバスタチン	1.62	1.65
				シンバスタチン酸	1.39	1.35

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}
ワルファリン	10mg 単回投与	60mg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 を1日1回 7日間	15	アトルバスタチン酸 2-ヒドロキシアトルバスタチン 4-ヒドロキシアトルバスタチン 活性代謝物の合計	1.52 1.07 1.49 1.29	1.63 1.01 1.38 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 2-ヒドロキシアトルバスタチン 4-ヒドロキシアトルバスタチン 活性代謝物の合計	1.11 1.01 1.41 1.05	1.19 1.02 0.97 1.12
ロスバスタチン	20mg 単回投与	60 mg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	フェノフィブリン酸	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) エゼチミブ抱合体	1.18 1.04	1.08 1.03
ナイアシン	1000mg 単回投与	10mgを 1日1回 7日間	20	ニコチン酸 ニコチン尿酸 N-メチル-2-ピロリドン-5-カルボキシアミド N-メチルニコチンアミド	1.10 0.79 0.96 1.36	1.11 0.85 0.98 1.05
経口避妊薬 (エチニルエストラジオール/ ノルゲステメート*)	0.035mgを 1日1回 28日間	50mgを 1日1回 8日間	28	エチニルエストラジオール 17-ジアセチルノルゲステメート	0.92 1.06	0.92 1.02

*: ノルゲステメートは、国内未承認

【P-糖タンパク質の基質となる薬剤】

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。

【胆汁酸吸着薬（陰イオン交換樹脂）】

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、間隔を空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。

【グレープフルーツジュース】

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。

【抗凝固剤】

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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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％）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25例（86％）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢23例（79％）、悪心18例（62％）、嘔吐9例（31％）、腹部不快感8例（28％）、消化不良7例（24％）及び腹痛7例（24％）であった。（承認時）

（解説）

「Ⅷ. 8. (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照。

(2) 重大な副作用と初期症状

(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。

2) 胃腸障害（90％）^{注2)}

重度の下痢等、胃腸障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

^{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。

（解説）

- 1) 国内外臨床試験において、アミノトランスフェラーゼ値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。
- 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。

(3) 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、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、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
呼吸器、胸郭および縦隔障害				咳嗽、呼吸困難、鼻出血、口腔咽頭痛、鼻漏、咽喉刺激感
血管障害				潮紅、ほてり、高血圧、低血圧、血栓症

注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。

(解説)

国内臨床試験及び海外第Ⅲ相試験より算出した。

ただし、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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

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%）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25例（86%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢23例（79%）、悪心18例（62%）、嘔吐9例（31%）、腹部不快感8例（28%）、消化不良7例（24%）及び腹痛7例（24%）であった。（承認時）

国内第Ⅲ相試験副作用発現状況一覧

安全性解析対象症例数	9例
副作用発現症例数（%）	9（100）

副作用の種類	例数（%）	副作用の種類	例数（%）
胃腸障害	9（100.0）	神経系障害	1（11.1）
下痢	8（88.9）	頭痛	1（11.1）
悪心	1（11.1）	皮膚および皮下組織障害	2（22.2）
腹部膨満	1（11.1）	薬疹	1（11.1）
放屁	1（11.1）	湿疹	1（11.1）
下腹部痛	1（11.1）	アレルギー性そう痒症	1（11.1）
軟便	1（11.1）	発疹	1（11.1）
一般・全身障害および投与部位の状態	1（11.1）	血液およびリンパ系障害	1（11.1）
倦怠感	1（11.1）	鉄欠乏性貧血	1（11.1）
臨床検査	3（33.3）	筋骨格系および結合組織障害	1（11.1）
肝機能検査異常	3（33.3）	筋肉痛	1（11.1）
代謝および栄養障害	1（11.1）		
食欲減退	1（11.1）		

海外第Ⅲ相試験の副作用発現状況一覧（78週）

安全性解析対象症例数	29例
副作用発現症例数（%）	25（86.2）

副作用の種類	例数(%)	副作用の種類	例数(%)
胃腸障害	25 (86.2)	肝胆道系障害	2 (6.9)
下痢	23 (79.3)	脂肪肝	2 (6.9)
悪心	18 (62.1)	感染症および寄生虫症	2 (6.9)
嘔吐	9 (31.0)	胃腸炎	2 (6.9)
腹部不快感	8 (27.6)	臨床検査	11 (37.9)
腹痛	7 (24.1)	ALT (GPT) 増加	5 (17.2)
消化不良	7 (24.1)	体重減少	5 (17.2)
腹部膨満	5 (17.2)	AST (GOT) 増加	2 (6.9)
放屁	5 (17.2)	ALP増加	1 (3.4)
上腹部痛	5 (17.2)	カリウム減少	1 (3.4)
便秘	3 (10.3)	INR異常	1 (3.4)
便意切迫	2 (6.9)	トランスアミナーゼ上昇	1 (3.4)
胃炎	2 (6.9)	代謝および栄養障害	2 (6.9)
胃腸音異常	2 (6.9)	食欲減退	2 (6.9)
胃食道逆流性疾患	2 (6.9)	神経系障害	3 (10.3)
直腸しぶり	2 (6.9)	頭痛	1 (3.4)
空気嚥下	1 (3.4)	浮動性めまい	1 (3.4)
おくび	1 (3.4)	片頭痛	1 (3.4)
胃拡張	1 (3.4)	皮膚および皮下組織障害	2 (6.9)
胃障害	1 (3.4)	斑状出血	1 (3.4)
痔出血	1 (3.4)	丘疹	1 (3.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.4)	紅斑性皮疹	1 (3.4)
疲労	1 (3.4)		

- (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度
該当資料なし

- (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

(解説)

医薬品全般に対する一般的な注意事項として設定した。本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により過敏症が発現する可能性が高いと考えられる。本剤の投与に際しては、問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

9. 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ので、慎重に投与すること。

(解説)

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。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (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(臍ヘルニア、内臓奇形、四肢奇形、骨格異常等)が認められており、このときのラットの曝露量は臨床曝露量(AUC₀₋₂₄換算)と同等以下であった。]
- (2) 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。]

(解説)

- (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(臍ヘルニア、内臓奇形、四肢奇形、骨格異常等)が認められており、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¹⁹⁾、²⁰⁾。
- (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、本剤を投与する場合、授乳を中止する。

11. 小児等への投与

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(包皮分離や陰開口の遅延)及び運動機能低下(後肢握力低下)が認められている。]

(解説)

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(包皮分離や陰開口の遅延)及び運動機能低下(後肢握力低下)が認められている²¹⁾。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

該当しない

15. その他の注意

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²²⁾。また、ラットを用いたがん原性試験では、臨床曝露量と同等の曝露量（AUC₀₋₂₄換算）において雄で膵腺房細胞腺腫、多発性膵臓腺腫及び空腸癌腫が認められた²³⁾。

（解説）

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。

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照。

(2) 副次的薬理試験²⁴⁾

ラットにおける 125 及び 250mg/kg のロミタピドの 1 日 1 回の投与は、非特異的な毒性（例えば、おそらく血漿中ビタミン K レベルの変化を介した血液凝固時間の延長）を代表とする毒性を来たした。

一連の *in vitro* 及び *in vivo* 一般薬理試験においてロミタピドは活動及び行動の変化を誘発せず、CNS、呼吸系、心血管系、腎臓系及び胃腸管系のパラメータに対しては高用量（経口投与試験では mg/kg 換算でヒト最高用量 60mg の ≥ 10 倍）で検討したときに軽度又は一過性の影響がみられたにすぎなかった。

(3) 安全性薬理試験²⁵⁾

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与方法	投与量	結果
中枢神経系に及ぼす影響 (Irwin 試験)	ラット (SD) (雌、6 匹/群)	単回 経口投与	ロミタピド 0、1、30、100mg/kg クロルプロマジン 10mg/kg (陽性対照)	影響なし
hERG テール電流 に及ぼす影響	HEK293 細胞	<i>in vitro</i>	ロミタピド 0.03~3 $\mu\text{mol/L}$	IC ₅₀ : 1.7 $\mu\text{mol/L}$
			代謝物 M1 3~300 $\mu\text{mol/L}$	IC ₅₀ : 135 $\mu\text{mol/L}$
			代謝物 M3 3~300 $\mu\text{mol/L}$	IC ₅₀ > 300 $\mu\text{mol/L}$

臨床試験において呼吸器系及び心血管系で安全性の問題が認められなかったことから、これらの薬理試験は実施しなかった。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験²⁶⁾

動物種 (系統) 性・動物数	ロミタピド投与量 (mg/kg) 投与経路	概略の致死量 (mg/kg)
マウス (CD-1) 雌雄各 5 匹/群	0、300、600、1200、2400 経口	2400
マウス (CD-1) 雌雄各 5 匹/群	0、12.5、25、50 静脈内	50
ラット (SD) 雌雄各 7 匹/群	0、0.1、1、10、100、300、600、 1200、2400 経口	1200
ラット (SD) 雌雄各 5 匹/群	0、12.5、25、35、50 静脈内	50
イヌ (ビーグル) 雌雄各 2 頭/群	0、0.05、0.5、5 静脈内	未確定

(2) 反復投与毒性試験²⁷⁾

動物種 (系統) 性・動物数	ロミタピド 投与量 (mg/kg/日) 投与期間 投与経路	無毒性量 (mg/kg/日)	結果
ラット (SD) 雌雄各 15 匹/ 群	0、0.5、5、50 1 ヶ月 経口	0.5	全用量：肝臓 (全用量) 及び小腸 (5 及び 50mg/kg/日) での脂質蓄積 <5mg/kg/日：良好な忍容性 50mg/kg/日：明らかな毒性所見、広範囲の 出血が原因とみられる多数の死亡例
ラット (SD) 雌雄各 20 匹/ 群	0、0.02、 0.2、2、20 + 各群の半数 には脂溶性ビ タミン (ビタミン A、D、E、K) 6 ヶ月 経口	0.02	全用量：肝臓及び小腸で血清コレステロ ール及びトリグリセリドの減少を伴う用 量依存的な脂質蓄積 ≥0.2mg/kg/日：肝臓の亜急性炎症、肝細 胞の単細胞壊死及び肺の組織球症
ラット (SD) 雌雄各 10 匹/ 群	0、0.1、1、10 2 週間 静脈内 (投与 5 日で一部動物 及び投与 10 日 に全動物で、投 与部位の尾静 脈の状態が悪 化したため、そ の後は腹腔内 投与)	<0.1	全用量：肝臓及び小腸での脂質蓄積 (1 及 び 10mg/kg/日では血清コレステロール及 びトリグリセリドの減少を伴っていた)、 注射部位 (尾あるいは腹腔) での用量依 存的な刺激性
イヌ (ビーグル) 雌雄各 3 頭/ 群	0、0.02、0.2、 2、20 1 ヶ月 経口	0.2	0.02mg/kg/日：影響なし ≥0.2mg/kg/日：肝臓及び小腸で血清コレ ステロール及びトリグリセリドの減少を 伴う用量依存的な脂質蓄積

動物種 (系統) 性・動物数	ロミタピド 投与量 (mg/kg/日) 投与期間 投与経路	無毒性量 (mg/kg/日)	結果
イヌ (ビーグル) 雌雄各 2 頭/ 群	0、0.01、0.1、 1、10 6 ヶ月 経口	0.1	全用量：肝臓及び小腸で血清コレステロール及びトリグリセリドの減少を伴う用量依存的な脂質蓄積
イヌ (ビーグル) 雌雄各 4 頭/ 群	0、0.05、0.5、 5 1 年 経口	<0.05	≥0.5mg/kg/日：小腸で血清コレステロール及びトリグリセリドの減少を伴う用量依存的な脂質蓄積 5mg/kg/日：体重及び体重増加量の減少 その他：肝臓においては、血清 ALT の上昇又は変性変化は認められなかった
イヌ (ビーグル) 雌雄各 2 頭/ 群	0、0.05、0.5、 5 2 週間 静脈内	<0.05	全用量：肝臓及び小腸で血清コレステロール及びトリグリセリドの減少を伴う用量依存的な脂質蓄積 5mg/kg/日：全動物の注射部位に広範な静脈血栓症及び血管周囲の軽度～中等度の線維症がみられ、血管損傷を引き起こした

(3) 生殖発生毒性試験²⁸⁾

試験項目	動物種 (系統) 性・ 動物数	投与期間 投与経路	ロミタピド 投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/ 日)	結果
受胎能及び 着床までの 初期胚発生	ラット (SD) 雌雄各 25 匹/群	雄：交配 28 日前 ～剖検 雌：交配 15 日前 ～妊娠 7 日 経口	雄：0、0.2、 1、5 雌：0、0.04、 0.2、1	一般毒性： 1 (雌雄) 生殖能： 5 (雄) 1 (雌)	雄の 5mg/kg/日、雌の 1mg/kg/日まで影響な し
胚・ 胎児発生	ラット (SD) 雌 22 匹/ 群	妊娠 6～15 日 経口	0、0.04、0.4、 4	母動物： 0.4 胎児： 0.04	母体毒性が 4mg/kg/ 日、胎児奇形が ≥ 0.4mg/kg/日で見られ、 ラットにおいて催奇形 性を有すると考えられ た
	ウサギ (NZW) 雌 20 匹/ 群	妊娠 6～18 日 経口	0、0.1、1、10	母動物： 0.1 胎児： 10	母体毒性が 1 及び 10mg/kg/日で見られ たが、ウサギにおける催 奇形性は 10mg/kg/日 まで認められなかった
出生前及び 出生後の発 生並び母体 の機能	ラット (SD) 雌 25 匹/ 群	妊娠 7 日～分娩 20 日 経口	0、0.1、0.3、 1	母動物： 1 (母体毒 性)、0.3 (生殖能) F ₁ 出生児： 0.1	母体毒性はいずれの用 量においても認められ なかったが、1mg/kg/日 で生殖能への影響がみ られた。F ₁ 出生児では 0.3 あるいは 1mg/kg/ 日で体重パラメータへ の影響及び奇形の発現 がみられた

(4) その他の特殊毒性試験

1) 抗原性試験 (モルモット)²⁹⁾

モルモットにロミタピドの 1mg を週 5 回で 3 週間の経口投与、又はロミタピドの 0.5mg を週 1 回で 3 週間の皮下投与により感作した。ロミタピド 1mg の静脈内投与による惹起後、受身皮膚アナフィラキシー及び能動的全身性アナフィラキシー反応は認められなかった。

2) 遺伝毒性試験 (*in vitro*、ラット)³⁰⁾

In vitro 試験としてサルモネラ菌を用いた探索 Ames 復帰突然変異試験、サルモネラ菌及び大腸菌を用いた Ames 復帰突然変異試験を実施した。ロミタピドの細胞毒性がみられる用量まで試験したが、Ames 試験ではいずれの試験菌株においても突然変異誘発作用は認められなかった。同様に *in vitro* 初代ヒトリンパ球染色体異常試験においてもロミタピドの細胞毒性がみられる濃度まで試験したが、染色体異常誘発作用は認められなかった。

In vivo 試験としてラット経口投与小核試験を実施し、ロミタピド 10~1000mg/kg を 1 日 1 回、3 日間経口投与した結果、1000mg/kg では毒性兆候と雄 1 匹の死亡がみられた。さらに、雌の全用量では極く軽度の骨髄毒性がみられたが、染色体異常誘発作用は認められなかった。

3) がん原性試験 (マウス、ラット)^{22), 23)}

マウスがん原性試験では、ロミタピド 0.3、1.5、7.5、15 及び 45mg/kg/日を 104 週間混餌投与した。ロミタピド、代謝物 M1、M2 及び M3 の全身曝露量は、用量依存的に増加した。上記用量におけるロミタピドの平均全身曝露量は、ヒトに 60mg 投与した場合の曝露量に比較して、それぞれ、雄では<1 倍、2 倍、11 倍、26 倍及び 77 倍、雌では<1 倍、2 倍、9 倍、22 倍及び 77 倍であった。M3 の平均全身曝露量は、ヒトに 60mg 投与した場合の曝露量に比較して、それぞれ、雄では<1 倍、<1 倍、4 倍、10 倍及び 31 倍、雌では<1 倍、<1 倍、2 倍、7 倍及び 18 倍であった。ロミタピドは、雄の ≥ 1.5 mg/kg、雌の ≥ 7.5 mg/kg では、肝細胞の腺腫、癌腫及び腺腫と癌腫の混合腫瘍の発生頻度が有意に増加した。腫瘍発生頻度の用量依存的な増加は認められなかった。これは、雄の高用量群の死亡率増加、雌の一部の群の生存率増加が原因と考えられた。肝臓は、げっ歯類長期投与試験において腫瘍が最も良くみられる標的臓器であり、マウスは最も感受性の高い動物種でもある³¹⁾。小腸 (十二指腸、空腸及び回腸) では、雄の ≥ 15 mg/kg、雌の 15mg/kg で、癌腫、あるいは癌腫と腺腫の混合腫瘍の発生頻度が有意に増加した (雄の癌腫と腺腫の混合腫瘍の発生頻度の有意な増加は、完全に癌腫によるものであった)。小腸腫瘍の発生頻度は有意な増加ではなかったが、0.3、1.5 及び 7.5mg/kg の雄 1 又は 2 匹、45mg/kg の雌 3 匹にみられた。肝腫瘍と同様、小腸腫瘍の発生頻度について、どちらの性においても用量依存的な増加は認められなかった。これは、雄の高用量群の死亡率増加、雌の一部の群の生存率増加が原因と考えられた。空腸は癌腫が最も良くみられる臓器であった。

ラットがん原性試験では、ロミタピドを雄には 0.25、1.7 及び 7.5mg/kg/日、雌には 0.03、0.35 及び 2mg/kg/日で 104 週間経口投与した。ロミタピド、代謝物 M1、M2 及び M3 の全身曝露量は用量依存的に増加した。上記用量におけるロミタピドの全身曝露量は、ヒトに 60mg 投与した場合の曝露量に比較して、それぞれ、雄では<1 倍、2 倍及び 6 倍、雌では<1 倍、2 倍及び 8 倍であった。M3 の平均全身曝露量は、ヒトに 60mg 投与した場合の曝露量に比較して、それぞれ、雄では<1 倍、<1 倍及び 1.4 倍、雌では<1 倍、<1 倍及び 3 倍であった。腫瘍発生頻度の有意な増加は、雌雄とも認められなかった。膵腺房細胞腺腫の発生頻度が雄の 7.5mg/kg で増加し、これら動物の約半数では多発性腺腫がみられた。軽度~中等度の膵腺房細胞過形成が高用量群の雄でみられた。腺房細胞過形成は、腫瘍を持つラット 15 匹中 3 匹にみられた。単発性空腸腫瘍が高用量群の雄 1 匹にみられた。マウスでは、この腫瘍の閾値量におけるロミタピドの AUC_{24hr} は 28ng·hr/mL であった。ラットの高用量でみられた、この腫瘍におけるロミタピドの AUC_{24hr} は 435ng·hr/mL であり、マウスの 16 倍であった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ジャクスタピッドカプセル 5mg・10mg・20mg

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ロミタピドメシル酸塩 毒薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（外箱等に記載）

3. 貯法・保存条件

気密容器、室温保存

- (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。

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

- (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。

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

- (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。
- (3) くすりのしおりや患者向け医薬品ガイド等を用い、使用する前に確認すべきこと、用法、用量、生活上の注意点、副作用等について理解してもらう。

くすりのしおり：有り

患者向け医薬品ガイド：有り

患者向け服薬ガイド（ジャクスタピッドを服用される患者さんへ）：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 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。

6. 包装

ジャクスタピッドカプセル 5mg：14カプセル入り瓶

ジャクスタピッドカプセル 10mg：14カプセル入り瓶

ジャクスタピッドカプセル 20mg：14カプセル入り瓶

7. 容器の材質

瓶：高密度ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

瓶口シール：金属、ポリエチレンテレフタレート

8. 同一成分・同効薬

同一成分：該当しない

同効薬：該当しない

9. 国際誕生年月日

2012年12月21日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

ジャクスタピッドカプセル5mg

製造販売承認年月日：2016年9月28日

承認番号：22800AMX00704000

ジャクスタピッドカプセル10mg

製造販売承認年月日：2016年9月28日

承認番号：22800AMX00705000

ジャクスタピッドカプセル20mg

製造販売承認年月日：2016年9月28日

承認番号：22800AMX00706000

11. 薬価基準収載年月日

2016年11月18日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

10年間：2016年9月28日～2026年9月27日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT(13桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード
ジャクスタピッドカプセル5mg	1251678020101	2189020M1023	622516701
ジャクスタピッドカプセル10mg	1251685020101	2189020M2020	622516801
ジャクスタピッドカプセル20mg	1251692020101	2189020M3026	622516901

17. 保険給付上の注意

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」であることから、次のいずれかを診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

- ① 本疾患に係る特定医療費（指定難病）医療受給者証の交付を受けていること。
- ② 本疾患の診断根拠（遺伝子解析、コレステロール値、重度の高コレステロール血症の徴候等）

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：AEGR-733-030 国内臨床試験（承認時評価資料）
- 2) 社内資料：UP1002/AEGR-733-005 海外臨床試験（承認時評価資料）
- 3) 社内資料：CV145-001 高コレステロール血症被験者を対象とした第 I 相試験
- 4) 社内資料：AEGR-733-023 高コレステロール血症被験者を対象とした第 I 相試験（承認時評価資料）
- 5) 社内資料：UP1001 海外臨床試験（承認時評価資料）
- 6) 社内資料：AEGR-733-012 海外臨床試験（承認時評価資料）
- 7) Borén J. et al. : Arterioscler Thromb. 13(12), 1743-1754, (1993)
- 8) Wetterau JR. et al. : Science. 282(5389), 751-754, (1998)
- 9) 社内資料：BMS-201038 の阻害機序に関する試験
- 10) 社内資料：ラット、ハムスター及びヒトの MTP に対する BMS-201038 の阻害作用に関する試験
- 11) 社内資料：ハムスターにおける BMS-201038 の作用に関する試験
- 12) 社内資料：カニクイザルにおける BMS-201038 の作用に関する試験
- 13) 社内資料：AEGR-733-021 腎機能障害被験者を対象とした第 I 相試験
- 14) 社内資料：AEGR-733-017 肝機能障害被験者を対象とした第 I 相試験
- 15) 社内資料：CV145-005 健康成人を対象とした第 I 相試験
- 16) 社内資料：AEGR-733PC0036 日本人及び白人被験者におけるロミタピドの母集団薬物動態の評価
- 17) 社内資料：CV145-003 バイオアベイラビリティ試験
- 18) 社内資料：AEGR-733-010 経口投与時の代謝試験
- 19) 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
- 20) 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
- 21) 社内資料：AEGR-733PC0031 幼若ラットにおける 90 日間経口投与試験
- 22) 社内資料：AEGR-733PC0003 マウス 104 週間経口投与がん原性試験
- 23) 社内資料：AEGR-733PC0002 ラット 104 週間経口投与がん原性試験
- 24) 社内資料：副次的薬理試験
- 25) 社内資料：安全性薬理試験
- 26) 社内資料：単回投与毒性試験
- 27) 社内資料：反復投与毒性試験
- 28) 社内資料：生殖発生毒性試験
- 29) 社内資料：抗原性試験
- 30) 社内資料：遺伝毒性試験
- 31) Holsapple MP, et al. : Toxicol Sci. 89(1), 51-56, (2006)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、ホモ接合体家族性高コレステロール血症を適応として、2012年12月21日に米国で最初の承認を取得し、欧州（EU加盟28カ国）でも2013年7月31日に承認を取得した。
現在、米国、欧州のほかにカナダ等、合計38カ国で承認されている（2016年4月現在）。

【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。

海外の承認内容については、各国の最新の添付文書を確認すること。

主要国における承認状況（2016年4月現在）

国名	米国
販売名	JUXTAPID
剤形	硬カプセル剤
含量	1カプセル中にロミタピドとして5mg、10mg、20mg、30mg、40mg又は60mgを含有する。
承認年月日	2012年12月21日
効能・効果	ホモ接合体家族性高コレステロール血症 JUXTAPIDは、ホモ接合体家族性高コレステロール血症（HoFH）患者において、低脂肪食をはじめとする脂質低下治療（LDLアフェレーシス療法を含む）と併用により、低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）、総コレステロール（TC）、アポリポ蛋白B（apo B）、非高比重リポ蛋白コレステロール（non-HDL-C）を減少させる。
用法・用量	治療の開始及び継続 JUXTAPID投与開始前： ・トランスアミナーゼ（ALT、AST）、アルカリホスファターゼ、総ビリルビンを測定すること。 ・妊娠する可能性のある女性から、妊娠試験の陰性結果を入手すること。 ・脂質からのエネルギーが20%未満である低脂肪食を開始すること。 JUXTAPIDの推奨開始用量は1日1回5mgであり、許容範囲の安全性／忍容性に基づいて用量を漸増する。増量する前に、トランスアミナーゼを測定する。JUXTAPIDの維持用量は、治療目的及び治療への反応などの患者の特性を考慮して個別に行い、表1に記載の通り、1日量を最大60mgまでとする。CYP3A4阻害剤を併用する患者、腎機能障害患者、投与開始前に肝機能障害を有する患者に対しては、用量を変更すること。JUXTAPID投与中、トランスアミナーゼ値が基準値上限（ULN）の3倍以上に上昇した患者には、用量の調整が必要である。

表 1：用量漸増のための推奨レジメン	
用量	次の用量への増量検討前の投与間隔
1 日 5mg	2 週間以上
1 日 10mg	4 週間以上
1 日 20mg	4 週間以上
1 日 40mg	4 週間以上
1 日 60mg	最大推奨用量

	<p>小腸での JUXTAPID の作用機序に起因する脂溶性栄養欠乏を起こすリスクを減少させるために、JUXTAPID 投与患者は 1 日に、400 国際単位 (IU) のビタミン E、200mg 以上のリノール酸、210mg のαリノレン酸 (ALA)、110mg のエイコサペンタエン酸 (EPA)、80mg のドコサヘキサエン酸 (DHA) を含む栄養補助食品を摂取する。</p> <p>投与</p> <p>1 日 1 回夕食から 2 時間以上後に、コップ 1 杯の水とともに食物なしで JUXTAPID を服用する。食事とともに服用すると、胃腸の副作用のリスクが高まるおそれがある。患者は JUXTAPID カプセルを丸ごと服用する。カプセルは、開く、砕く、溶かす、噛むなどしないこと。</p>
--	---

国名	欧州
販売名	Lojuxta
剤形	硬カプセル剤
含量	1 カプセル中にロミタピドとして 5mg、10mg、20mg、30mg、40mg 又は 60mg を含有する。
承認年月日	2013 年 7 月 31 日
効能・効果	Lojuxta は低脂肪食をはじめとする脂質低下薬の補助薬として、低比重リポ蛋白 (LDL) アフェレーシス療法の併用の有無を問わず、成人のホモ接合体家族性高コレステロール血症 (HoFH) 患者に用いる。
用法・用量	<p>Lojuxta の推奨開始用量は 1 日 1 回 5mg である。開始から 2 週間後、許容範囲の安全性/忍容性に基づいて用量を 10mg まで増量し、その後最短でも 4 週間の間隔を経て、1 日量を 20mg、40mg、さらに最大推奨用量の 60mg まで増量する。</p> <p>用量を徐々に増量することで、胃腸の副作用及びアミノトランスフェラーゼ上昇の発現率及び重症度を最小限にすること。</p> <p>食物とともに Lojuxta を服用すると、Lojuxta の曝露量が増加する可能性がある。直近の食事の脂肪含有量によっては胃腸の忍容性に悪影響が出るおそれがあるため、Lojuxta は夕食から 2 時間以上後の空腹時に服用すること。</p> <p>Lojuxta 投与に関連する胃腸の副作用の発現率及び重症度は、低脂肪食によって減少する。Lojuxta 投与の開始前は脂質からのエネルギーが 20%未満である食事を患者は遵守し、投与中もこの食事を継続すること。食事カウンセリングを受けることが望ましい。</p> <p>患者はグレープフルーツジュースを摂取しないこと。</p> <p>弱い CYP3A4 阻害剤の投与を受ける患者は、Lojuxta の維持用量を安定させるために以下のように Lojuxta を減量すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・40mg 又は 60mg の投与患者は 10mg まで減量すること。 ・40mg 未満の投与患者は 5mg まで減量すること。 <p>減量後、LDL-C 反応及び安全性/忍容性に応じて慎重な漸増を検討することができる。</p>

	<p>LDL-C の反応に従って Lojuxta 最大用量の制限を検討すること。弱い CYP3A4 阻害剤を中止した場合、LDL-C の反応及び安全性／忍容性に応じて Lojuxta を漸増すること。</p> <p>弱い CYP3A4 阻害剤と Lojuxta とを 1 週間を超えて併用する場合はさらに注意すること。</p> <p>臨床試験での必須脂肪酸の吸収低下及びビタミン E の濃度低下の観察に基づき、患者は Lojuxta 投与期間中、1 日当たり 400 国際単位 (IU) のビタミン E、200mg 以上のリノール酸、110mg のエイコサペンタエン酸 (EPA)、210mg のαリノレン酸 (ALA)、80mg のドコサヘキサエン酸 (DHA) を含む栄養補助食品を摂取すること。</p>
--	--

2. 海外における臨床支援情報

1) 妊婦に関する海外情報 (FDA)

本邦における本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与は禁忌である。
本邦における禁忌・使用上の注意「妊婦、授乳婦、妊娠する可能性のある女性への投与」

<p>禁忌 (次の患者には投与しないこと) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人</p>

<p>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 (臍ヘルニア、内臓奇形、四肢奇形、骨格異常等) が認められており、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>
--

FDA	分類
Pregnancy Category	X (禁忌)

FDA : Pregnancy Category

X : Studies in animals or humans, or investigational or post-marketing reports, have demonstrated positive evidence of fetal abnormalities or risks which clearly outweighs any possible benefit to the patient.

2) 小児等への投与に関する情報

本邦における本剤の使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりである。
なお、参考として米国添付文書の記載を示す。

<p>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 (包皮分離や陰開口の遅延) 及び運動機能低下 (後肢握力低下) が認められている。]</p>

	記載内容
米国添付文書 (2014 年 5 月)	<p>Pediatric Use</p> <p>Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients.</p>

XII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

