

2017年12月改訂（第3版）

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読み下さい。 —

## 新医薬品の「使用上の注意」の解説

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 <sup>®</sup> 5mg・10mg・20mg

ロミタピドメシル酸塩カプセル

**Juxtapid**<sup>®</sup>

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）

製造販売元 AGERION PHARMACEUTICALS 株式会社

## はじめに

ロミタピドメシル酸塩（以下、本剤）は、経口投与で効果が得られるミクソームトリグリセリド転送タンパク質（MTP）の低分子の選択的阻害薬です。

ホモ接合体家族性高コレステロール血症（HoFH）は、LDLコレステロール（LDL-C）の顕著な増加を特徴とする稀な常染色体優性遺伝子疾患であり、一般的にLDL受容体遺伝子に変異したホモ接合体及び複合ヘテロ接合体、又はLDL受容体のエンドサイトーシス／リサイクリングに影響を与える他の遺伝子に変異したホモ接合体及び複合ヘテロ接合体に起因して、LDL受容体の機能障害が起こることで発症します。これらの遺伝子異常は、高度の血漿中LDL-Cの上昇を招き、極めて早期の心血管疾患（CVD）の発現及び若年での心臓疾患による死亡を誘発します。

HoFH患者に対する治療の主要な目的は、高コレステロール血症をコントロールすることにより冠動脈疾患の悪化を抑制することですが、従来脂質低下療法に対するHoFH患者の反応は非常に限られており、ほとんどの場合不十分です。本剤は、肝臓でのVLDL産生及び腸でのカイロミクロン産生を阻害するため、HoFH患者のLDL-Cの低下に関して大きな有効性をもたらすと考えられています。

本剤は、2012年2月に米国でHoFH患者を対象として承認され、2016年4月現在、世界38ヵ国で承認されています。日本においては、2013年に希少疾病用医薬品の指定を受け、2016年9月に承認を取得しました。

本冊子では、本剤のご使用に際しての注意事項を項目ごとに解説しました。本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。

なお、本剤のご使用に際しては、インタビューフォーム、総合製品情報概要もご参照ください。

# 目 次

はじめに

目次

【効能・効果】	4
【用法・用量】	8
【警告】	12
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】	12
【使用上の注意】	14
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）	14
2. 重要な基本的注意	16
3. 相互作用	18
併用禁忌（併用しないこと）	18
併用注意（併用に注意すること）	20
4. 副作用	22
(1) 重大な副作用	24
(2) その他の副作用	26
5. 高齢者への投与	28
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	28
7. 小児等への投与	28
8. その他の注意	28

---

**【効能・効果】**

ホモ接合体家族性高コレステロール血症

## <解説>

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

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

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

HoFH 患者は従来の薬物療法が、ほとんど奏効しないため、治療の選択肢が限られています。スタチンによる治療では、コレステロール合成を抑制し肝臓の LDL 受容体を活性化することにより、LDL-C を減少させるため、LDL 受容体が欠損している HoFH 患者にほとんど効果がありません。その結果、HoFH 患者は心筋梗塞、脳卒中、心不全、若年死等の心血管イベントを継続的に発症します。このことは、海外第Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相試験に参加した被験者の病歴からも見て取れます。両試験では、ほとんどの被験者が LDL アフェレーシスを含む最大限の脂質低下療法を受けていたにもかかわらず、ベースラインの平均 LDL-C 値がそれぞれ 337 mg/dL 及び 199 mg/dL (それぞれ 8.7 mmol/L 及び 5.2 mmol/L) でした。海外第Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相試験では、本剤を他の脂質低下療法と併用することにより 26 週目に平均 LDL-C 値が、それぞれ 40% 及び 42% 低下しており、LDL-C の目標値を達成した患者も認められました。

HoFH 以外の高コレステロール血症患者では本剤の安全性及び有効性を確立していませんが、LDL-C 高値及びその他のリスク因子を有する患者を対象に実施された第Ⅱ相試験 5 試験のデータを併合し、それを使用して、HoFH 患者を対象とした第Ⅲ相試験 2 試験で認められた本剤の脂質低下作用が裏付けられました。患者数の多い補助的な第Ⅱ相試験の併合データを使用した根拠を以下に示します。

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

以上より、本剤のリスク・ベネフィットを考慮すると、本剤の効能・効果はホモ接合体家族性高コレステロール血症 (HoFH) の有効性が期待されます。

個々の臨床試験成績は、インタビューフォーム及び総合製品情報概要をご参照ください。

■ 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要否を検討すること。

---

**<解説>**

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要否を検討する必要があるため、設定されました。

## 【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。

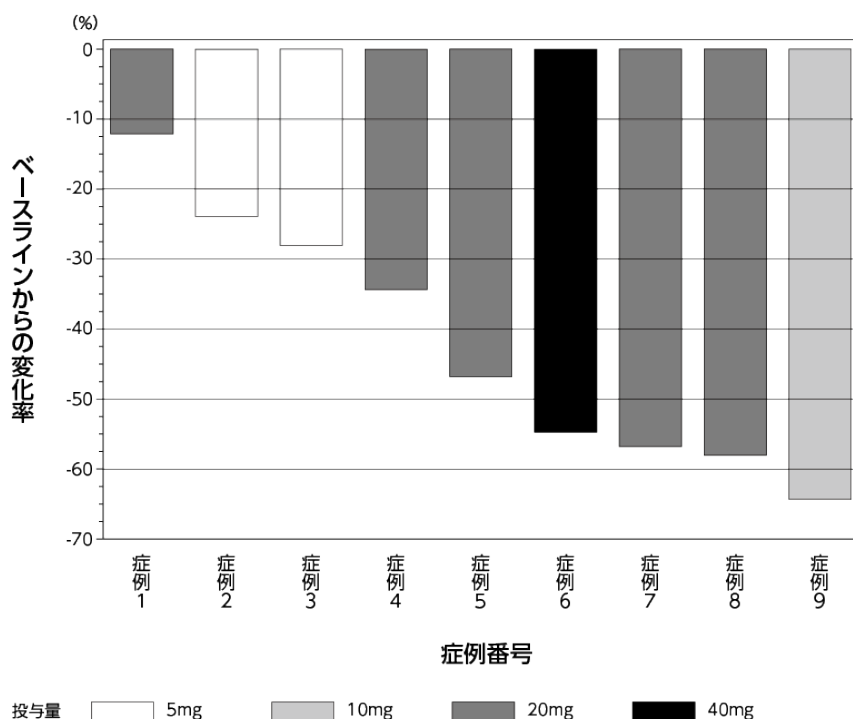
### <解説>

本剤の用量範囲及び漸増用量は下記の試験から支持されます。

1. HoFH を対象とした国内第Ⅲ相試験
2. 日本人と日本人以外の高コレステロール血症患者を対象とした PK/PD 及び安全性試験
3. 日本人と日本人以外の高コレステロール血症患者を対象とした母集団 PK 解析
4. 日本人以外の HoFH を対象とした海外第Ⅲ相試験

国内第Ⅲ相試験では、上記漸増用量に従い本剤を投与しました。26週における各症例の最大耐用量 (MTD) 及び対応する LDL-C のベースラインからの変化率を図 1 に示します。

図 1 症例別の 26 週における LDL-C のベースラインからの変化率



注) 投与量は、26週時点の投与量を示す。  
注) 症例番号症例3は22週時点で投与を中止した。



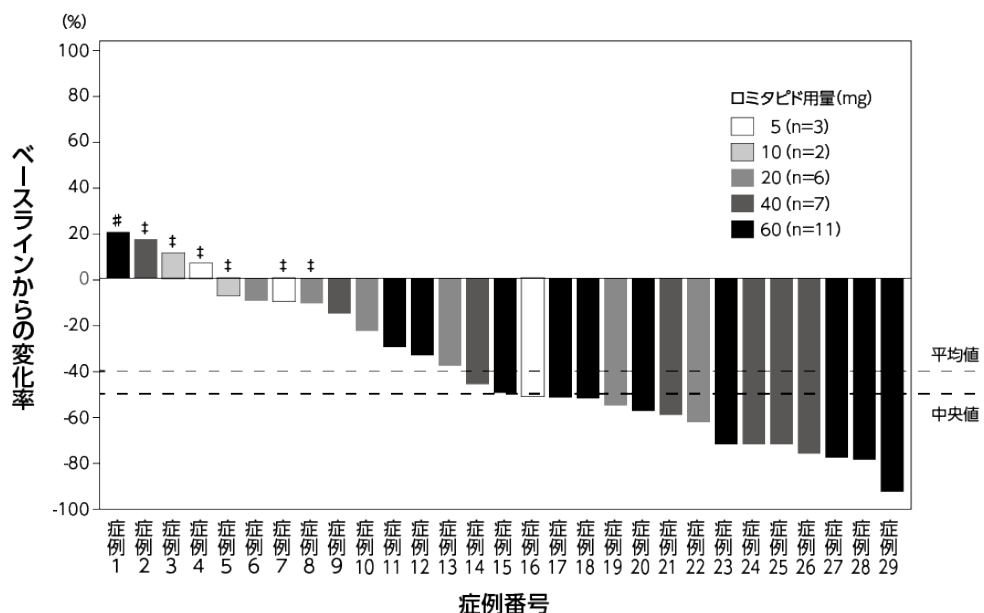
各症例の最大耐用量は、5mg～40mg の範囲で、LDL-C の変化率にはばらつきがみられました。このことは海外第Ⅲ相試験の結果とよく一致しており、用量を症例ごとの最大耐用量に基づき設定することで、各症例の反応性のばらつきとなったものと考えられました。設定した用法・用量における安全性プロファイルは良好で、26 週間の有効性評価期間中、重篤な有害事象は報告されませんでした。

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

日本人及び日本人以外の患者での類似性は、海外での承認及び用量 5mg～60mg の根拠データである海外第Ⅲ相試験で認められた有効性及び安全性の結果を外挿し得ることを示唆するものでした。海外第Ⅲ相試験の 26 週間における最大耐用量及び対応する LDL-C のベースライン値からの変化率 (%) を図 2 に示します。海外第Ⅲ相試験では、最大耐用量 5mg～60mg すべての範囲で認められましたが、国内第Ⅲ相試験では 60mg の用量まで達した日本人患者はいませんでした。

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

図 2 症例別の 26 週間における LDL-C のベースラインからの変化率



#: 26週以降治療反応性がみられた、‡: 26週以前に投与中止  
 注) 26週時点の投与量  
 注) 症例番号症例11は、26週時点で80mgの投与を受けたが60mg投与例として示す。

■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)

### <解説>

- (1)、(2) 国内第Ⅲ相試験に基づき、トランスアミナーゼ値が高値となった場合の対処法を記載しました。
- (3) 臨床試験において、直近の食事の脂肪分は消化管での忍容性を低下させる可能性があり、食直後に服用したときに胃腸障害の発現割合が高くなる傾向が認められているため、本剤は夕食後2時間以上経過した空腹時に投与しなければならないため、設定しました。
- (4) 本剤の肝機能障害患者への投与経験は十分でなく、本剤による肝機能障害のリスクも考慮すると、軽度の肝機能障害のある患者における最高用量は、肝機能が正常な患者における最高用量よりも低い用量とし、慎重に投与する必要があるため、設定しました。
- (5) 血液透析を受けていない腎不全患者の中には、血液透析を受けている末期腎不全患者よりも本剤の曝露量が上昇する患者が存在する可能性は否定できないことから、血液透析の施行の有無によらず、末期腎不全患者に対しては、本剤の最高用量を腎機能が正常な患者における最高用量よりも低い用量とする必要があるため、設定しました。

## 【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カ月に1回かつ増量前には必ず検査を実施すること。肝機能検査値の異常が認められた場合にはその程度及び臨床症状に応じて、減量又は投与中止等適切な処置をとること。[「用法・用量に関連する使用上の注意」「重要な基本的注意」の項参照]

## 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- (2) 中等度又は重度の肝機能障害のある患者及び血清中トランスアミナーゼ高値が持続している患者 [肝機能障害を増悪させるおそれがある。また、本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。(「薬物動態」の項参照)]
- (3) 中程度又は強い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>

HoFH 患者を対象とした国内外の臨床試験において、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ました。そこで、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なかったことから、本剤の肝機能障害のモニタリングの必要があるため設定しました。

### <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ました。妊婦を対象とした本剤の臨床試験を実施していないため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては、本剤を投与するべきではないため、禁忌としました。
- (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ませんが、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ました。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ます。肝機能障害の既往歴を有する患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としました。
- (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、禁忌としました。
- (4) 過敏症に対する一般的な注意事項であるため、禁忌としました。

## 【使用上の注意】

### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 軽度の肝機能障害のある患者 [肝機能障害を増悪させるおそれがある。また、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。] (「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照)
- (2) 腎機能障害のある患者 [本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。] (「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照)
- (3) 吸収不良をきたしやすい慢性の腸又は膵疾患を有する患者 [脂溶性栄養素欠乏のリスクが高まるおそれがある。] (「重要な基本的注意」の項参照)
- (4) 出血傾向及びその素因のある患者 [出血の危険性が増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、慎重投与としました。
- (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、慎重投与としました。
- (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ます。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、慎重投与としました。
- (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ります。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、慎重投与としました。
- (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ります。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、慎重投与としました。

## 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与に際しては、妊娠する可能性のある女性に対して以下について説明及び指導し、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に妊娠検査を行い、妊娠していないことを確認すること。  
[「禁忌」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
  - ・ 妊娠中に本剤を服用した場合に胎児に影響を及ぼすおそれがあること。
  - ・ 避妊薬単独での避妊を避けること。なお、本剤を服用中に嘔吐や下痢が発現した場合に経口避妊薬からのホルモン吸収が不完全になるおそれがあること。
  - ・ 妊娠した場合もしくは疑いがある場合には直ちに医師に連絡すること。
- (2) 肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても投与開始から1年間は、増量前もしくは月1回のいずれか早い時期に肝機能検査（少なくともAST(GOT)とALT(GPT))を実施すること。2年目以降は少なくとも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、 $\alpha$ 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ました。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、設定しました。
- (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ります。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、設定しました。
- (3) 本剤の投与により肝脂肪の蓄積が認められることがその薬理学的作用により考えられます。長期間の肝脂肪の蓄積による影響は不明ですが、脂肪性肝炎及び肝繊維症が発現する可能性は否定できません。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%に増加しました。臨床試験では、肝線維症の症例は報告されていませんが、海外製造販売後後の報告において、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ました。よって、脂肪肝、脂肪性肝炎及び肝線維症発現のリスクがあることから、定期的に肝臓における脂肪量や肝臓の線維化の徴候がないか調べるための検査（超音波検査、肝臓線維化マーカー等）を行うことが必要であるため、設定しました。
- (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おそれがあるため、設定しました。
- (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、設定しました。
- (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します。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、設定しました。
- (7) 本剤を投与した際に、MTP活性の阻害により、小腸での脂溶性ビタミンや脂肪の吸収が阻害されると考えられます。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、設定しました。
- (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）が認められました。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、設定しました。

### 3. 相互作用

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

#### 【併用禁忌（併用しないこと）】

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<b>強い CYP3A 阻害剤</b> 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。
<b>中程度の CYP3A 阻害剤</b> 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） クリゾチニブ（ザーコリ） ジルチアゼム（ヘルベッサ） エリスロマイシン（エリスロシン） フルコナゾール（ジフルカン） ホスアンプレナビル（レクシヴァ） イマチニブ（グリベック） ベラパミル（ワソラン） イストラデフィリン（ノウリアスト） ミコナゾール（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（経口・注射剤は本邦未発売）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ました。

[併用注意（併用に注意すること）]

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
弱い CYP3A 阻害剤 アトルバスタチン、シメチジン、シロスタゾール、経口避妊薬等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤を減量した上で、患者の状態を確認しながら慎重に投与すること。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤が CYP3A を阻害することにより、本剤の代謝が阻害される。
CYP3A 誘導剤 リファンピシン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、モダフィニル等	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、患者の状態を確認しながら慎重に投与すること。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤が CYP3A を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。
CYP3A の基質となる薬剤 シンバスタチン、トリアゾラム、ロスバスタチン等	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。
抗凝固剤 ヘパリン、エドキサバン、ワルファリン等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ、アルテプラーゼ等 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン、クロピドグレル等	出血の危険性を増大させるおそれがある。併用する場合には、患者の状態を十分に観察する等注意すること。	本剤投与により、ビタミン K の吸収が低下し、これらの薬剤による出血の危険性が増大するおそれがある。

## <解説>

### [弱いCYP3A阻害剤]

弱いCYP3A阻害剤と本剤の併用について、アトルバスタチンと本剤を併用投与した試験において、本剤及びアトルバスタチンを同時に併用投与したとき、本剤の曝露量 ( $C_{max}$ 及び $AUC_{0-inf}$ ) は単独投与したときの約2倍に上昇しました。経口避妊薬と本剤を併用投与した試験において、本剤と経口避妊薬を同時に併用投与したとき、本剤の曝露量 ( $C_{max}$ 及び $AUC_{0-inf}$ ) は単独投与したときの約1.3~1.4倍であったことから、併用注意としました。

### [CYP3A誘導剤]

モダフィニルとの併用により、ロミタピドの曝露量が低下する傾向が認められており、またケトコナゾール（経口・注射剤は本邦未発売）との薬物相互作用試験の結果に基づくと、本薬の代謝におけるCYP3Aの寄与は大きいと考えられることを踏まえると、CYP3A誘導剤との併用によりロミタピドの曝露量が低下する可能性があるため、併用注意としました。

### [CYP3Aの基質となる薬剤]

CYP3Aの基質であるアトルバスタチン及びシンバスタチンと本剤を併用投与した試験において、本剤との併用により、アトルバスタチン及びシンバスタチンの曝露量の増加が認められていること、また *in vitro* 試験の結果より本剤はCYP3Aに対する時間依存的阻害作用を有することが示されていることから併用注意としました。

### [ワルファリン]

本剤60mgの定常状態条件下でワルファリンを併用投与したとき、INRの最大値は1.26倍延長し、ワルファリンの光学異性体（R体及びS体）のAUCはそれぞれ25%及び30%増加し、 $C_{max}$ はそれぞれ14%及び15%増加したため併用注意としました。

### [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ました。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ました。

### [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ません。胆汁酸吸着薬は経口薬の吸収を阻害する可能性があるため、胆汁酸吸着薬の投与後、間隔を開けてから本剤を投与すべきであることから併用注意としました。

### [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CYP3A阻害剤であるため併用注意としました。

### [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ませんが、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ました。

#### 4. 副作用

国内第Ⅲ相試験において、安全性解析対象 9 例中 9 例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢 8 例（89%）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>

国内及び海外第Ⅲ相試験における副作用発現状況に基づき記載しました。

国内第Ⅲ相試験および海外第Ⅲ相試験における副作用発現状況は以下のとおりです。

#### 国内第Ⅲ相試験の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（100.0）

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

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)	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)		

## (1) 重大な副作用

### 1) 肝炎（頻度不明）<sup>注1)</sup>、肝機能障害（32%）<sup>注2)</sup>

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%）<sup>注2)</sup>

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%）に認められました。また、海外市販後において、肝炎が2例報告されたため、重大な副作用としました。
- 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ました。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、重大な副作用としました。

## (2)その他の副作用

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

	10%以上 <sup>注2)</sup>	5~10%未満 <sup>注2)</sup>	5%未満 <sup>注2)</sup>	頻度不明 <sup>注1)</sup>
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 (GPK) 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相臨床試験より算出しました。

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、頻度不明としました。

## 5. 高齢者への投与

一般に、高齢者では生理機能が低下しているので、慎重に投与すること。

## 6. 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(AUC<sub>0-24</sub>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。]

## 7. 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。]

## 8. 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(AUC<sub>0-24</sub>換算)から肝臓及び小腸の腺腫、癌腫又はそれらの混合腫瘍の増加が認められた。また、ラットを用いたがん原性試験では、臨床曝露量と同等の曝露量(AUC<sub>0-24</sub>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。

### <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ました。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ります。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してください。

### <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（AUC<sub>0-24</sub> 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でください。
- (2) 乳汁に本剤が移行するかどうかは不明です。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は授乳を中止してください。

### <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ません。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）が認められています。そのため、設定しました。

### <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ました。

**【資料請求先】**

**AEGERION PHARMACEUTICALS 株式会社**  
**カスタマーサポートセンター**

〒107-6012 東京都港区赤坂 1-12-32 アーク森ビル 12 階

TEL 0120-951-322 03-4588-1317

受付時間 9：00～17：00（土・日・祝日を除く）