

海外における使用状況等

2016年4月30日現在、家族性高コレステロール血症治療薬として本剤の承認申請が提出されている国の一覧を [表1](#) に示す。2016年4月30日現在、38カ国で承認されており、1カ国で承認審査中である。

米国添付文書及び欧州製品概要（SPC）を添付する。SPCは10 mg 製剤用のみを添付しているが、5 mg 製剤及び20 mg 製剤の SPC も含有量以外はすべて同一の内容である。

アメリカ合衆国、カナダ、コロンビア、イスラエル、メキシコ、韓国及び台湾では Juxtapid®、欧州経済領域（EEA）では Lojuxta® の販売名で承認されている。

表1 世界各国におけるロミタピドの製造販売承認状況 - 2016年4月30日現在

地域	規制当局	初回申請日	承認日	発売日
アメリカ合衆国	FDA	2012年2月29日	2012年12月21日	2012年1月28日
欧州連合 (加盟28カ国)	EMA	2012年3月2日	2013年7月31日	(以下、国別に表示)
オーストリア				2014年7月14日
ベルギー				
ブルガリア				
クロアチア				
キプロス				
チェコ共和国				
デンマーク				
エストニア				
フィンランド				
フランス				
ドイツ				
ギリシャ				
ハンガリー				
アイルランド				
イタリア				2015年6月15日
ラトビア				
リトアニア				
ルクセンブルグ				
マルタ				
オランダ				
ポーランド				
ポルトガル				
ルーマニア				
スロバキア				
スロベニア				
スペイン				
スウェーデン				
英國				2014年1月16日

地域	規制当局	初回申請日	承認日	発売日
カナダ	カナダ保健省	2012年11月20日	2014年2月4日	2014年5月6日
ブラジル	ANVISA	■年■月■日	取り下げ*	
台湾	TFDA	2013年6月18日	2015年5月8日	
リヒテンシュタイン	リヒテンシュタイン医薬品庁	2013年7月31日 (EC 決議)	2013年7月31日 (EC 決議)	
アイスランド	アイスランド医薬品庁	2013年7月31日 (EC 決議)	2013年8月28日	
ノルウェー	ノルウェー医薬品庁	2013年7月31日 (EC 決議)	2013年8月28日	
イスラエル	保健省	2013年8月5日	2014年11月6日	
メキシコ	COFEPRIS	2013年9月26日	2014年1月16日	2015年3月11日
アルゼンチン	ANMAT	2013年10月16日	審議中	
コロンビア	INVIMA	1部：2013年12月20日 2部：2015年8月5日（再提出）	1部：2014年3月17日 2部：2016年4月28日(20mg品) (5mg、10mg品審議中)	
韓国	MFDS	2015年6月12日	2015年12月18日	

* ブラジルでは承認申請を ■年■月■日に提出。ANVISAは2014年4月22日、承認取得に必要な試験の種類についてANVISA/ブラジル当局の規制要件(ANVISAは通常、プラセボ対照試験を要求)を満たしていないこと及びゾーン4Bの安定性データが必要であることをもって申請を却下した。この決議に対する上訴を2014年5月2日にANVISAに提出したが、2015年5月21日に申請を取り下げ、適切な臨床試験デザイン及び要求された安定性データを反映して再申請を行うこととした。Aegerion社は改訂後の承認申請書を2016年に再提出する予定である。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use JUXTAPID safely and effectively. See full prescribing information for JUXTAPID.

JUXTAPID® (lomitapide) capsules, for oral use

Initial U.S. Approval: 2012

WARNING: RISK OF HEPATOTOXICITY

See full prescribing information for complete boxed warning.

JUXTAPID can cause elevations in transaminases (5.1).

- Measure alanine and aspartate aminotransferases (ALT, AST), alkaline phosphatase, and total bilirubin before initiating treatment and then ALT and AST regularly as recommended (2.4, 5.1).
- During treatment, adjust the dose of JUXTAPID if the ALT or AST is ≥ 3 times the upper limit of normal (ULN) (2.4, 5.1).
- Discontinue JUXTAPID for clinically significant liver toxicity (2.4, 5.1).

JUXTAPID increases hepatic fat (hepatocystosis) with or without concomitant increases in transaminases (5.1).

- Hepatic steatosis associated with JUXTAPID may be a risk factor for progressive liver disease, including steatohepatitis and cirrhosis (5.1).

Because of the risk of hepatotoxicity, JUXTAPID is available only through a restricted program called the JUXTAPID REMS Program (5.2).

INDICATIONS AND USAGE

JUXTAPID is a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor indicated as an adjunct to a low-fat diet and other lipid-lowering treatments, including LDL apheresis where available, to reduce low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), total cholesterol (TC), apolipoprotein B (apo B), and non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) in patients with homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) (1).

Limitations of Use

- The safety and effectiveness of JUXTAPID have not been established in patients with hypercholesterolemia who do not have HoFH (1).
- The effect of JUXTAPID on cardiovascular morbidity and mortality has not been determined (1).

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Before treatment, measure ALT, AST, alkaline phosphatase, and total bilirubin; obtain a negative pregnancy test in females of reproductive potential; and initiate a low-fat diet supplying <20% of energy from fat (2.1).
- Initiate treatment at 5 mg once daily. Titrate dose based on acceptable safety/tolerability: increase to 10 mg daily after at least 2 weeks; and then, at a minimum of 4-week intervals, to 20 mg, 40 mg, and up to the maximum recommended dose of 60 mg daily (2.1).
- Due to reduced absorption of fat-soluble vitamins/fatty acids: Take daily vitamin E, linoleic acid, alpha-linolenic acid (ALA), eicosapentaenoic acid (EPA), and docosahexaenoic acid (DHA) supplements (2.1, 5.4).
- Take once daily, whole, with water and without food, at least 2 hours after evening meal (2.2).
- Patients with end-stage renal disease on dialysis or with baseline mild hepatic impairment should not exceed 40 mg daily (2.5, 2.6).

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: RISK OF HEPATOTOXICITY

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Homozygous Familial Hypercholesterolemia

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Initiation and Maintenance of Therapy

2.2 Administration

2.3 Dosing with Cytochrome P450 3A4 Inhibitors

2.4 Dose Modification Based on Elevated Transaminases

2.5 Dosing in Patients with Renal Impairment

2.6 Dosing in Patients with Baseline Hepatic Impairment

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Risk of Hepatotoxicity

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Capsules: 5 mg, 10 mg, and 20 mg (3).

CONTRAINDICATIONS

- Pregnancy (4).
- Concomitant use with strong or moderate CYP3A4 inhibitors (4).
- Moderate or severe hepatic impairment or active liver disease including unexplained persistent abnormal liver function tests (4).

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Embryo-Fetal Toxicity: Females of Reproductive Potential should have a negative pregnancy test before starting JUXTAPID and use contraception during treatment (5.3).
- Gastrointestinal adverse reactions occur in 93% of patients and could affect absorption of concomitant oral medications (5.5).

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (incidence $\geq 28\%$) are diarrhea, nausea, vomiting, dyspepsia, and abdominal pain (6.1).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Aegerion Pharmaceuticals at 1-855-303-2347 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- CYP3A4 inhibitors increase exposure to lomitapide. Strong and moderate CYP3A4 inhibitors are contraindicated with JUXTAPID. Patients must avoid grapefruit juice. Do not exceed 30 mg daily of JUXTAPID when used concomitantly with weak CYP3A4 inhibitors, including atorvastatin and oral contraceptives (2.3, 4, 5.6, 7.1, 7.2).
- Warfarin: Lomitapide increases plasma concentrations of warfarin. Monitor international normalized ratio (INR) regularly, especially with JUXTAPID dose adjustment (5.8, 7.3).
- Simvastatin and lovastatin exposure increase with JUXTAPID. Limit dose when co-administered with JUXTAPID due to myopathy risk (5.7, 7.4).
- P-glycoprotein (P-gp) Substrates: Consider dose reduction of P-gp substrate because of possible increased absorption with JUXTAPID (7.5).
- Bile Acid Sequestrants: Separate JUXTAPID dosing by at least 4 hours (7.6).

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Nursing Mothers: Discontinue drug or nursing (8.3).
- Pediatric Patients: Safety and effectiveness not established (8.4).

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide

Revised: 5/2014

5.2 JUXTAPID REMS Program

5.3 Embryo-Fetal Toxicity

5.4 Reduced Absorption of Fat-Soluble Vitamins and Serum Fatty Acids

5.5 Gastrointestinal Adverse Reactions

5.6 Concomitant Use of CYP3A4 Inhibitors

5.7 Risk of Myopathy with Concomitant use of Simvastatin or Lovastatin

5.8 Risk of Supratherapeutic or Subtherapeutic Anticoagulation with Warfarin

5.9 Risk of Malabsorption with Rare Hereditary Disorders of Galactose Intolerance

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Moderate and Strong CYP3A4 Inhibitors

- 7.2 Weak CYP3A4 Inhibitors
- 7.3 Warfarin
- 7.4 Simvastatin and Lovastatin
- 7.5 P-glycoprotein Substrates
- 7.6 Bile Acid Sequestrants

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Females of Reproductive Potential
- 8.7 Renal Impairment
- 8.8 Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED / STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: RISK OF HEPATOTOXICITY

JUXTAPID can cause elevations in transaminases. In the JUXTAPID clinical trial, 10 (34%) of the 29 patients treated with JUXTAPID had at least one elevation in alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) $\geq 3x$ upper limit of normal (ULN). There were no concomitant clinically meaningful elevations of total bilirubin, international normalized ratio (INR), or alkaline phosphatase [see [Warnings and Precautions \(5.1\)](#)].

JUXTAPID also increases hepatic fat, with or without concomitant increases in transaminases. The median absolute increase in hepatic fat was 6% after both 26 and 78 weeks of treatment, from 1% at baseline, measured by magnetic resonance spectroscopy. Hepatic steatosis associated with JUXTAPID treatment may be a risk factor for progressive liver disease, including steatohepatitis and cirrhosis [see [Warnings and Precautions \(5.1\)](#)].

Measure ALT, AST, alkaline phosphatase, and total bilirubin before initiating treatment and then ALT and AST regularly as recommended. During treatment, adjust the dose of JUXTAPID if the ALT or AST are $\geq 3x$ ULN. Discontinue JUXTAPID for clinically significant liver toxicity [see [Dosage and Administration \(2.4\)](#) and [Warnings and Precautions \(5.1\)](#)].

Because of the risk of hepatotoxicity, JUXTAPID is available only through a restricted program under a Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) called the JUXTAPID REMS Program [see [Warnings and Precautions \(5.2\)](#)].

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Homozygous Familial Hypercholesterolemia

JUXTAPID is indicated as an adjunct to a low-fat diet and other lipid-lowering treatments, including LDL apheresis where available, to reduce low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), total cholesterol (TC), apolipoprotein B (apo B), and non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) in patients with homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH).

Limitations of Use

- The safety and effectiveness of JUXTAPID have not been established in patients with hypercholesterolemia who do not have HoFH.
- The effect of JUXTAPID on cardiovascular morbidity and mortality has not been determined.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Initiation and Maintenance of Therapy

Before beginning treatment with JUXTAPID:

- Measure transaminases (ALT, AST), alkaline phosphatase, and total bilirubin [*see Warnings and Precautions (5.1)*];
- Obtain a negative pregnancy test in females of reproductive potential [*see Warnings and Precautions (5.3)*]; and,
- Initiate a low-fat diet supplying <20% of energy from fat [*see Warnings and Precautions (5.5)*].

The recommended starting dosage of JUXTAPID is 5 mg once daily, and the dose should be escalated gradually based on acceptable safety and tolerability. Transaminases should be measured prior to any increase in dose [*see Warnings and Precautions (5.1)*]. The maintenance dosage of JUXTAPID should be individualized, taking into account patient characteristics such as goal of therapy and response to treatment, to a maximum of 60 mg daily as described in [Table 1](#). Modify dosing for patients taking concomitant CYP3A4 inhibitors, renal impairment, or baseline hepatic impairment [*see Dosage and Administration (2.3), (2.5), and (2.6)*]. Dose adjustments are also required for patients who develop transaminase values ≥ 3 times the upper limit of normal (ULN) during treatment with JUXTAPID [*see Dosage and Administration (2.4)*].

Table 1: Recommended Regimen for Titrating Dosage

DOSAGE	DURATION OF ADMINISTRATION BEFORE CONSIDERING INCREASE TO NEXT DOSAGE
5 mg daily	At least 2 weeks
10 mg daily	At least 4 weeks
20 mg daily	At least 4 weeks
40 mg daily	At least 4 weeks
60 mg daily	Maximum recommended dosage

To reduce the risk of developing a fat-soluble nutrient deficiency due to JUXTAPID's mechanism of action in the small intestine, patients treated with JUXTAPID should take daily supplements that contain 400 international units vitamin E and at least 200 mg linoleic acid, 210 mg alpha-linolenic acid (ALA), 110 mg eicosapentaenoic acid (EPA), and 80 mg docosahexaenoic acid (DHA) [see *Warnings and Precautions (5.4)*].

2.2 Administration

JUXTAPID should be taken once daily with a glass of water, without food, at least 2 hours after the evening meal because administration with food may increase the risk of gastrointestinal adverse reactions [see *Warnings and Precautions (5.5)*]. Patients should swallow JUXTAPID capsules whole. Capsules should not be opened, crushed, dissolved, or chewed.

2.3 Dosing with Cytochrome P450 3A4 Inhibitors

JUXTAPID is contraindicated with concomitant use of moderate and strong cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) inhibitors [see *Contraindications (4)* and *Drug Interactions (7.1)*].

The recommended maximum dosage of JUXTAPID is 30 mg daily with concomitant use of weak CYP3A4 inhibitors (such as alprazolam, amiodarone, amlodipine, atorvastatin, bicalutamide, cilostazol, cimetidine, cyclosporine, fluoxetine, fluvoxamine, ginkgo, goldenseal, isoniazid, lapatinib, nilotinib, oral contraceptives, pazopanib, ranitidine, ranolazine, ticagrelor, zileuton) [see *Drug Interactions (7.2)*].

2.4 Dose Modification Based on Elevated Transaminases

Table 2 summarizes recommendations for dose adjustment and monitoring for patients who develop elevated transaminases during therapy with JUXTAPID [see [Warnings and Precautions \(5.1\)](#)].

Table 2: Dose Adjustment and Monitoring for Patients with Elevated Transaminases

ALT OR AST	TREATMENT AND MONITORING RECOMMENDATIONS*
≥3x and <5x ULN	<ul style="list-style-type: none">Confirm elevation with a repeat measurement within one week.If confirmed, reduce the dose and obtain additional liver-related tests if not already measured (such as alkaline phosphatase, total bilirubin, and INR).Repeat tests weekly and withhold dosing if there are signs of abnormal liver function (increase in bilirubin or INR), if transaminase levels rise above 5x ULN, or if transaminase levels do not fall below 3x ULN within approximately 4 weeks. In these cases of persistent or worsening abnormalities, also investigate to identify the probable cause.If resuming JUXTAPID after transaminases resolve to <3x ULN, consider reducing the dose and monitor liver-related tests more frequently.
≥5x ULN	<ul style="list-style-type: none">Withhold dosing, obtain additional liver-related tests if not already measured (such as alkaline phosphatase, total bilirubin, and INR), and investigate to identify the probable cause.If resuming JUXTAPID after transaminases resolve to <3x ULN, reduce the dose and monitor liver-related tests more frequently.

*Recommendations based on an ULN of approximately 30-40 international units/L.

If transaminase elevations are accompanied by clinical symptoms of liver injury (such as nausea, vomiting, abdominal pain, fever, jaundice, lethargy, flu-like symptoms), increases in bilirubin ≥2x ULN, or active liver disease, discontinue treatment with JUXTAPID and investigate to identify the probable cause [see [Warnings and Precautions \(5.1\)](#)].

2.5 Dosing in Patients with Renal Impairment

Patients with end-stage renal disease receiving dialysis should not exceed 40 mg daily. There are no data available to guide dosing in other patients with renal impairment [see [Use in Specific Populations \(8.7\)](#)].

2.6 Dosing in Patients with Baseline Hepatic Impairment

Patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A) should not exceed 40 mg daily [see [Use in Specific Populations \(8.8\)](#)].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

5 mg: Orange/orange hard gelatin capsule printed with black ink “A733” and “5 mg”

10 mg: Orange/white hard gelatin capsule printed with black ink “A733” and “10 mg”

20 mg: White/white hard gelatin capsule printed with black ink “A733” and “20 mg”

4 CONTRAINDICATIONS

JUXTAPID is contraindicated in the following conditions:

- Pregnancy [*see Warnings and Precautions (5.3) and Use in Specific Populations (8.1)*].
- Concomitant administration of JUXTAPID with moderate or strong CYP3A4 inhibitors, as this can increase JUXTAPID exposure [*see Warnings and Precautions (5.6), Drug Interactions (7.1), and Clinical Pharmacology (12.3)*].
- Patients with moderate or severe hepatic impairment (based on Child-Pugh category B or C) and patients with active liver disease, including unexplained persistent elevations of serum transaminases [*see Warnings and Precautions (5.1) and Use in Specific Populations (8.8)*].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Risk of Hepatotoxicity

JUXTAPID can cause elevations in transaminases and hepatic steatosis, as described below [*see Warnings and Precautions (5.2)*]. To what extent JUXTAPID-associated hepatic steatosis promotes the elevations in transaminases is unknown. Although cases of hepatic dysfunction (elevated transaminases with increase in bilirubin or INR) or hepatic failure have not been reported, there is concern that JUXTAPID could induce steatohepatitis, which can progress to cirrhosis over several years. The clinical studies supporting the safety and efficacy of JUXTAPID in HoFH would have been unlikely to detect this adverse outcome given their size and duration [*see Clinical Studies (14)*].

Elevation of Transaminases

Elevations in transaminases (alanine aminotransferase [ALT] and/or aspartate aminotransferase [AST]) are associated with JUXTAPID. In the clinical trial, 10 (34%) of the 29 patients with HoFH had at least one elevation in ALT or AST $\geq 3x$ ULN, and 4 (14%) of the patients had at least one elevation in ALT or AST $\geq 5x$ ULN. There were no concomitant or subsequent clinically meaningful elevations in bilirubin, INR, or alkaline phosphatase [*see Adverse Reactions (6.1)*].

During the 78-week HoFH clinical trial, no patients discontinued prematurely because of elevated transaminases. Among the 19 patients who subsequently enrolled in the HoFH extension study, one discontinued because of increased transaminases that persisted despite several dose reductions, and one temporarily discontinued because of markedly elevated transaminases (ALT 24x ULN, AST 13x ULN) that had several possible causes, including a drug-drug interaction between JUXTAPID and the strong CYP3A4 inhibitor clarithromycin [*see Drug Interactions (7.1)*].

Measure ALT, AST, alkaline phosphatase, and total bilirubin before initiation of treatment with JUXTAPID [*see Dosage and Administration (2.1)*]. JUXTAPID is contraindicated in patients with moderate or severe hepatic impairment, or active liver disease, including unexplained persistent elevations of serum transaminases. If the baseline liver-related tests are abnormal, one may consider initiating JUXTAPID after an appropriate work-up and the baseline abnormalities are explained or resolved. During the first year, measure liver-related tests (ALT and AST, at a minimum) prior to each increase in dose or monthly, whichever occurs first. After the first year, do these tests at least every 3 months and before any increase in dose. Modify the dose of JUXTAPID if elevations of transaminases are observed and discontinue JUXTAPID for persistent or clinically significant elevations [*see Dosage and Administration (2.4)*].

If transaminase elevations are accompanied by clinical symptoms of liver injury (such as nausea, vomiting, abdominal pain, fever, jaundice, lethargy, flu-like symptoms), increases in bilirubin $\geq 2x$ ULN, or active liver disease, discontinue treatment with JUXTAPID and identify the probable cause.

Hepatic Steatosis

JUXTAPID increases hepatic fat, with or without concomitant increases in transaminases. Hepatic steatosis is a risk factor for progressive liver disease, including steatohepatitis and cirrhosis. The long-term consequences of hepatic steatosis associated with JUXTAPID treatment are unknown. During the HoFH clinical trial, the median absolute increase in hepatic fat was 6% after both 26 weeks and 78 weeks of treatment, from 1% at baseline, measured by magnetic resonance spectroscopy (MRS) [*see Adverse Reactions (6.1)*]. Clinical data suggest that hepatic fat accumulation is reversible after stopping treatment with JUXTAPID, but whether histological sequelae remain is unknown, especially after long-term use; protocol liver biopsies were not performed in the HoFH clinical trial.

Alcohol may increase levels of hepatic fat and induce or exacerbate liver injury. It is recommended that patients taking JUXTAPID should not consume more than one alcoholic drink per day.

Caution should be exercised when JUXTAPID is used with other medications known to have potential for hepatotoxicity, such as isotretinoin, amiodarone, acetaminophen (>4 g/day for ≥ 3 days/week), methotrexate, tetracyclines, and tamoxifen. The effect of concomitant administration of JUXTAPID with other hepatotoxic medications is unknown. More frequent monitoring of liver-related tests may be warranted.

JUXTAPID has not been studied concomitantly with other LDL-lowering agents that can also increase hepatic fat. Therefore, the combined use of such agents is not recommended.

5.2 JUXTAPID REMS Program

Because of the risk of hepatotoxicity associated with JUXTAPID therapy, JUXTAPID is available through a restricted program under the REMS. Under the JUXTAPID REMS, only certified healthcare providers and pharmacies may prescribe and distribute JUXTAPID. Further information is available at www.JUXTAPIDREMSProgram.com or by telephone at 1-855-JUXTAPID (1-855-898-2743).

5.3 Embryo-Fetal Toxicity

JUXTAPID may cause fetal harm when administered to a pregnant woman based on findings of teratogenicity in rats and ferrets [*see Use in Specific Populations (8.1)*]. Females of reproductive potential should have a negative pregnancy test before starting JUXTAPID and should use effective contraception during therapy with JUXTAPID [*see Use in Specific Populations (8.6)*]. If oral contraceptives are used, the maximum recommended dosage of JUXTAPID is 30 mg daily [*see Dosage and Administration (2.3) and Drug Interactions (7.2)*].

5.4 Reduced Absorption of Fat-Soluble Vitamins and Serum Fatty Acids

Given its mechanism of action in the small intestine, JUXTAPID may reduce the absorption of fat-soluble nutrients. In the HoFH clinical trial, patients were provided daily dietary supplements of vitamin E, linoleic acid, alpha-linolenic acid (ALA), eicosapentaenoic acid (EPA), and docosahexaenoic acid (DHA). In this trial, the median levels of serum vitamin E, ALA, linoleic acid, EPA, DHA, and arachidonic acid decreased from baseline to Week 26 but remained above the lower limit of the reference range. Adverse clinical consequences of these reductions were not observed with JUXTAPID treatment of up to 78 weeks. Patients treated with JUXTAPID

should take daily supplements that contain 400 international units vitamin E and at least 200 mg linoleic acid, 210 mg ALA, 110 mg EPA, and 80 mg DHA [*see Dosage and Administration (2.1)*]. Patients with chronic bowel or pancreatic diseases that predispose to malabsorption may be at increased risk for deficiencies in these nutrients with use of JUXTAPID.

5.5 Gastrointestinal Adverse Reactions

Gastrointestinal adverse reactions were reported by 27 (93%) of 29 patients in the HoFH clinical trial. Diarrhea occurred in 79% of patients, nausea in 65%, dyspepsia in 38%, and vomiting in 34%. Other reactions reported by at least 20% of patients include abdominal pain, abdominal discomfort, abdominal distension, constipation, and flatulence [*see Adverse Reactions (6)*].

Gastrointestinal adverse reactions of severe intensity were reported by 6 (21%) of 29 patients in the HoFH clinical trial, with the most common being diarrhea (4 patients, 14%); vomiting (3 patients, 10%); and abdominal pain, distension, and/or discomfort (2 patients, 7%).

Gastrointestinal reactions contributed to the reasons for early discontinuation from the trial for 4 (14%) patients.

Absorption of concomitant oral medications may be affected in patients who develop diarrhea or vomiting.

To reduce the risk of gastrointestinal adverse events, patients should adhere to a low-fat diet supplying <20% of energy from fat and the dosage of JUXTAPID should be increased gradually [*see Dosage and Administration (2.1) and (2.2)*].

5.6 Concomitant Use of CYP3A4 Inhibitors

CYP3A4 inhibitors increase the exposure of lomitapide, with strong inhibitors increasing exposure approximately 27-fold. Concomitant use of moderate or strong CYP3A4 inhibitors with JUXTAPID is contraindicated [*see Drug Interactions (7.1)*]. In the JUXTAPID clinical trials, one patient with HoFH developed markedly elevated transaminases (ALT 24x ULN, AST 13x ULN) within days of initiating the strong CYP3A4 inhibitor clarithromycin. If treatment with moderate or strong CYP3A4 inhibitors is unavoidable, JUXTAPID should be stopped during the course of treatment.

Grapefruit juice must be omitted from the diet while being treated with JUXTAPID.

Weak CYP3A4 inhibitors increase the exposure of lomitapide approximately 2-fold; therefore, JUXTAPID dosage should not exceed 30 mg daily when it is used concomitantly with these

inhibitors, including atorvastatin and oral contraceptives [*see Dosage and Administration (2.3)* and *Drug Interactions (7.2)*].

5.7 Risk of Myopathy with Concomitant Use of Simvastatin or Lovastatin

The risk of myopathy, including rhabdomyolysis, with simvastatin and lovastatin monotherapy is dose related. Lomitapide approximately doubles the exposure to simvastatin; therefore, it is recommended to reduce the dose of simvastatin by 50% when initiating JUXTAPID [*see Clinical Pharmacology (12.3)*]. While taking JUXTAPID, limit simvastatin dosage to 20 mg daily (or 40 mg daily for patients who have previously tolerated simvastatin 80 mg daily for at least one year without evidence of muscle toxicity). Refer to the simvastatin prescribing information for additional dosing recommendations.

Interaction between lovastatin and lomitapide has not been studied. However, the metabolizing enzymes and transporters responsible for the disposition of lovastatin and simvastatin are similar, suggesting that JUXTAPID may increase the exposure of lovastatin; therefore, reducing the dose of lovastatin should be considered when initiating JUXTAPID.

5.8 Risk of Supratherapeutic or Subtherapeutic Anticoagulation with Warfarin

JUXTAPID increases the plasma concentrations of warfarin. Increases in the dose of JUXTAPID may lead to supratherapeutic anticoagulation, and decreases in the dose of JUXTAPID may lead to subtherapeutic anticoagulation. Difficulty controlling INR contributed to early discontinuation from the HoFH clinical trial for one of five patients taking concomitant warfarin. Patients taking warfarin should undergo regular monitoring of the INR, especially after any changes in JUXTAPID dosage. The dose of warfarin should be adjusted as clinically indicated [*see Drug Interactions (7.3)*].

5.9 Risk of Malabsorption with Rare Hereditary Disorders of Galactose Intolerance

Patients with rare, hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency, or glucose-galactose malabsorption should avoid JUXTAPID as this may result in diarrhea and malabsorption.

6 ADVERSE REACTIONS

The following important adverse reactions have been observed and are discussed in detail in other sections of the label:

- Risk of hepatotoxicity [*see Warnings and Precautions (5.1)*]

- Reduced absorption of fat-soluble vitamins, and serum fatty acids [see [Warnings and Precautions \(5.4\)](#)]
- Gastrointestinal adverse reactions [see [Warnings and Precautions \(5.5\)](#)]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

One single-arm, open-label, 78-week trial has been conducted in 29 patients with HoFH, 23 of whom completed at least one year of treatment. The initial dosage of JUXTAPID was 5 mg daily, with titration up to 60 mg daily during an 18-week period based on safety and tolerability. In this trial, the mean age was 30.7 years (range, 18 to 55 years), 16 (55%) patients were men, 25 (86%) patients were Caucasian, 2 (7%) were Asian, 1 (3%) was African American, and 1 (3%) was multi-racial [see [Clinical Studies \(14\)](#)].

Five (17%) of the 29 patients with HoFH that participated in the clinical trial discontinued treatment due to an adverse reaction. The adverse reactions that contributed to treatment discontinuations included diarrhea (2 patients; 7%) and abdominal pain, nausea, gastroenteritis, weight loss, headache, and difficulty controlling INR on warfarin (1 patient each; 3%).

The most common adverse reactions were gastrointestinal, reported by 27 (93%) of 29 patients. Adverse reactions reported by ≥8 (28%) patients in the HoFH clinical trial included diarrhea, nausea, vomiting, dyspepsia, and abdominal pain. Other common adverse reactions, reported by 5 to 7 (17-24%) patients, included weight loss, abdominal discomfort, abdominal distension, constipation, flatulence, increased ALT, chest pain, influenza, nasopharyngitis, and fatigue.

The adverse reactions reported in at least 10% of patients during the HoFH clinical trial are presented in [Table 3](#).

Table 3: Adverse Reactions Reported in ≥10% of Patients in the Clinical Trial in HoFH

ADVERSE REACTION	N (%)
<i>Gastrointestinal Disorders</i>	
Diarrhea	23 (79)
Nausea	19 (65)
Dyspepsia	11 (38)
Vomiting	10 (34)
Abdominal pain	10 (34)
Abdominal discomfort	6 (21)
Abdominal distension	6 (21)
Constipation	6 (21)
Flatulence	6 (21)
Gastroesophageal reflux disease	3 (10)
Defecation urgency	3 (10)
Rectal tenesmus	3 (10)
<i>Infections</i>	
Influenza	6 (21)
Nasopharyngitis	5 (17)
Gastroenteritis	4 (14)
<i>Investigations</i>	
Decreased weight	7 (24)
Increased ALT	5 (17)
<i>General Disorders</i>	
Chest pain	7 (24)
Fatigue	5 (17)
Fever	3 (10)
<i>Musculoskeletal Disorders</i>	
Back pain	4 (14)
<i>Nervous System Disorders</i>	
Headache	3 (10)
Dizziness	3 (10)
<i>Respiratory Disorders</i>	
Pharyngolaryngeal pain	4 (14)
Nasal congestion	3 (10)
<i>Cardiac Disorders</i>	
Angina pectoris	3 (10)
Palpitations	3 (10)

Adverse reactions of severe intensity were reported by 8 (28%) of 29 patients, with the most common being diarrhea (4 patients, 14%), vomiting (3 patients, 10%), increased ALT or hepatotoxicity (3 patients, 10%), and abdominal pain, distension, and/or discomfort (2 patients, 7%).

Transaminase Elevations

During the HoFH clinical trial, 10 (34%) of 29 patients had at least one elevation in ALT and/or AST $\geq 3 \times$ ULN (see [Table 4](#)). No clinically meaningful elevations in total bilirubin or alkaline phosphatase were observed. Transaminases typically fell within one to four weeks of reducing the dose or withholding JUXTAPID.

Table 4: Patient Incidence of Transaminase Elevations During the HoFH Clinical Trial

	N (%)
Total Patients	29
Maximum ALT	
≥ 3 to $< 5 \times$ ULN	6 (21%)
≥ 5 to $< 10 \times$ ULN	3 (10%)
≥ 10 to $< 20 \times$ ULN	1 (3%)
$\geq 20 \times$ ULN	0
Maximum AST	
≥ 3 to $< 5 \times$ ULN	5 (17%)
≥ 5 to $< 10 \times$ ULN	1 (3%)
≥ 10 to $< 20 \times$ ULN	0
$\geq 20 \times$ ULN	0

Upper limits of normal (ULN) ranged from 33-41 international units/L for ALT and 36-43 international units/L for AST.

Among the 19 patients who enrolled in an extension study following the HoFH clinical trial, one discontinued because of increased transaminases that persisted despite several dose reductions, and one temporarily discontinued because of markedly elevated transaminases (ALT 24x ULN, AST 13x ULN) that had several possible causes, including a drug-drug interaction between JUXTAPID and the strong CYP3A4 inhibitor clarithromycin [*see Drug Interactions (7.1)*].

Hepatic Steatosis

Hepatic fat was prospectively measured using magnetic resonance spectroscopy (MRS) in all eligible patients during the HoFH clinical trial. After 26 weeks, the median absolute increase in

hepatic fat from baseline was 6%, and the mean absolute increase was 8% (range, 0% to 30%). After 78 weeks, the median absolute increase in hepatic fat from baseline was 6%, and the mean absolute increase was 7% (range, 0% to 18%). Among the 23 patients with evaluable data, on at least one occasion during the trial, 18 (78%) exhibited an increase in hepatic fat >5% and 3 (13%) exhibited an increase >20%. Data from individuals who had repeat measurements after stopping JUXTAPID show that hepatic fat accumulation is reversible, but whether histological sequelae remain is unknown.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Moderate and Strong CYP3A4 Inhibitors

A strong CYP3A4 inhibitor has been shown to increase lomitapide exposure approximately 27-fold [*see Clinical Pharmacology (12.3)*]. Concomitant use of strong CYP3A4 inhibitors (such as boceprevir, clarithromycin, conivaptan, indinavir, itraconazole, ketoconazole, lopinavir/ritonavir, mibefradil, nefazodone, neflifavir, posaconazole, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telithromycin, tipranavir/ritonavir, voriconazole) with lomitapide is contraindicated. Concomitant use of moderate CYP3A4 inhibitors (such as amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacin, crizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, erythromycin, fluconazole, fosamprenavir, imatinib, verapamil) has not been studied, but concomitant use with lomitapide is contraindicated since lomitapide exposure will likely increase significantly in the presence of these inhibitors.

Patients must avoid grapefruit juice while taking JUXTAPID [*see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.6), and Clinical Pharmacology (12.3)*].

7.2 Weak CYP3A4 Inhibitors

Weak CYP3A4 inhibitors increase lomitapide exposure approximately 2-fold [*see Clinical Pharmacology (12.3)*]. Lomitapide dosage should not exceed 30 mg daily when it is used concomitantly with weak CYP3A4 inhibitors (such as alprazolam, amiodarone, amlodipine, atorvastatin, bicalutamide, cilostazol, cimetidine, cyclosporine, fluoxetine, fluvoxamine, ginkgo, goldenseal, isoniazid, lapatinib, nilotinib, oral contraceptives, pazopanib, ranitidine, ranolazine, ticagrelor, zileuton) [*see Dosage and Administration (2.3), Warnings and Precautions (5.6), and Clinical Pharmacology (12.3)*].

7.3 Warfarin

Lomitapide increases plasma concentrations of both R(+)-warfarin and S(-)-warfarin by approximately 30% and increased the INR 22%. Patients taking warfarin should undergo regular

monitoring of INR, particularly after any changes in lomitapide dosage. The dose of warfarin should be adjusted as clinically indicated [*see Warnings and Precautions (5.8)*].

7.4 Simvastatin and Lovastatin

The risk of myopathy, including rhabdomyolysis, with simvastatin and lovastatin monotherapy is dose related. Lomitapide approximately doubles the exposure of simvastatin; therefore, the recommended dose of simvastatin should be reduced by 50% when initiating JUXTAPID [*see Clinical Pharmacology (12.3)*]. While taking JUXTAPID, limit simvastatin dosage to 20 mg daily (or 40 mg daily for patients who have previously tolerated simvastatin 80 mg daily for at least one year without evidence of muscle toxicity). Refer to the simvastatin prescribing information for simvastatin dosing recommendations.

Interaction between lovastatin and lomitapide has not been studied. However, the metabolizing enzymes and transporters responsible for the disposition of lovastatin and simvastatin are similar, suggesting that JUXTAPID may increase the exposure of lovastatin; therefore, reducing the dose of lovastatin should be considered when initiating JUXTAPID.

7.5 P-glycoprotein Substrates

Lomitapide is an inhibitor of P-glycoprotein (P-gp). Coadministration of lomitapide with P-gp substrates (such as aliskiren, ambrisentan, colchicine, dabigatran etexilate, digoxin, everolimus, fexofenadine, imatinib, lapatinib, maraviroc, nilotinib, posaconazole, ranolazine, saxagliptin, sirolimus, sitagliptin, talinolol, tolvaptan, topotecan) may increase the absorption of P-gp substrates. Dose reduction of the P-gp substrate should be considered when used concomitantly with lomitapide.

7.6 Bile Acid Sequestrants

JUXTAPID has not been tested for interaction with bile acid sequestrants. Administration of JUXTAPID and bile acid sequestrants should be separated by at least 4 hours since bile acid sequestrants can interfere with the absorption of oral medications.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category X [*see Contraindications (4)*].

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to JUXTAPID during pregnancy. For additional information visit www.JUXTAPID.com or call the Global Lomitapide Pregnancy Exposure Registry (PER) at 1-877-902-4099. Healthcare professionals are encouraged to call the PER at 1-877-902-4099 to enroll patients who become pregnant during JUXTAPID treatment.

Risk Summary

JUXTAPID is contraindicated during pregnancy because JUXTAPID may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Lomitapide was teratogenic in rats and ferrets at exposures estimated to be less than human therapeutic exposure at 60 mg (AUC = 67 ng*h/mL) when administered during organogenesis. There was no evidence of teratogenicity in rabbits at 3 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 60 mg based on body surface area. Embryo-fetal lethality was observed in rabbits at 6-times the MRHD. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to a fetus.

Animal Data

Oral gavage doses of 0.04, 0.4, or 4 mg/kg/day lomitapide given to pregnant rats from gestation day 6 through organogenesis were associated with fetal malformations at \geq 2-times human exposure at the MRHD (60 mg) based on plasma AUC comparisons. Fetal malformations included umbilical hernia, gastroschisis, imperforate anus, alterations in heart shape and size, limb malrotations, skeletal malformations of the tail, and delayed ossification of cranial, vertebral and pelvic bones.

Oral gavage doses of 1.6, 4, 10, or 25 mg/kg/day lomitapide given to pregnant ferrets from gestation day 12 through organogenesis were associated with both maternal toxicity and fetal malformations at exposures that ranged from less than the human exposure at the MRHD to 5-times the human exposure at the MRHD. Fetal malformations included umbilical hernia, medially rotated or short limbs, absent or fused digits on paws, cleft palate, open eye lids, low-set ears, and kinked tail.

Oral gavage doses of 0.1, 1, or 10 mg/kg/day lomitapide given to pregnant rabbits from gestation day 6 through organogenesis were not associated with adverse effects at systemic exposures up to 3-times the MRHD of 60 mg based on body surface area comparison. Treatment at doses of \geq 20 mg/kg/day, \geq 6-times the MRHD, resulted in embryo-fetal lethality.

Pregnant female rats given oral gavage doses of 0.1, 0.3, or 1 mg/kg/day lomitapide from gestation day 7 through termination of nursing on lactation day 20 were associated with malformations at systemic exposures equivalent to human exposure at the MRHD of 60 mg based on AUC. Increased pup mortality occurred at 4-times the MRHD.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether lomitapide is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for tumorigenicity shown for lomitapide in a 2-year mouse study, a decision should be made whether to discontinue nursing or discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of JUXTAPID did not include sufficient numbers of patients aged 65 years and over to determine whether they respond differently from younger patients. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients. In general, dosing for an elderly patient should be cautious, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

8.6 Females of Reproductive Potential

JUXTAPID may cause fetal harm [see *Use in Specific Populations (8.1)*]. Females who become pregnant during JUXTAPID therapy should stop JUXTAPID immediately and notify their healthcare provider.

Pregnancy testing

Females of reproductive potential should have a negative pregnancy test before starting JUXTAPID.

Contraception

Females of reproductive potential should use effective contraception during JUXTAPID therapy. The recommended maximum dosage of JUXTAPID is 30 mg daily with concomitant use of oral contraceptives, since oral contraceptives are weak CYP3A4 inhibitors [see *Drug Interactions*

(7.2)]. Hormone absorption from oral contraceptives may be incomplete if vomiting or diarrhea occurs while taking JUXTAPID, warranting the use of additional contraceptive methods [see *Warnings and Precautions (5.5)*].

8.7 Renal Impairment

Patients with end-stage renal disease receiving dialysis should not exceed 40 mg daily since lomitapide exposure in these patients increased approximately 50% compared with healthy volunteers. Effects of mild, moderate, and severe renal impairment, including those with end-stage renal disease not yet receiving dialysis, on lomitapide exposure have not been studied. However, it is possible that patients with renal impairment who are not yet receiving dialysis may experience increases in lomitapide exposure exceeding 50% [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

8.8 Hepatic Impairment

Patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A) should not exceed 40 mg daily since the lomitapide exposure in these patients increased approximately 50% compared with healthy volunteers. JUXTAPID is contraindicated in patients with moderate (Child-Pugh B) or severe (Child-Pugh C) hepatic impairment since the lomitapide exposure in patients with moderate hepatic impairment increased 164% compared with healthy volunteers [see *Contraindications (4)* and *Clinical Pharmacology (12.3)*].

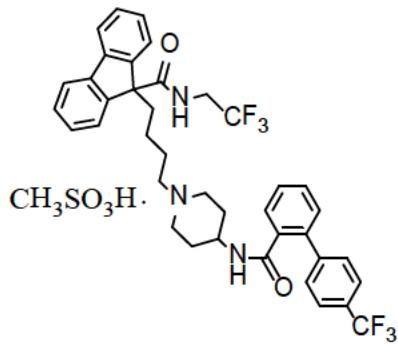
10 OVERDOSAGE

There is no specific treatment in the event of overdose of JUXTAPID. In the event of overdose, the patient should be treated symptomatically and supportive measures instituted as required. Liver-related tests should be monitored. Hemodialysis is unlikely to be beneficial given that lomitapide is highly protein bound.

11 DESCRIPTION

JUXTAPID capsules contain lomitapide mesylate, a synthetic lipid-lowering agent for oral administration.

The chemical name of lomitapide mesylate is N-(2,2,2-trifluoroethyl)-9-[4-[4-[[[4'-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]carbonyl]amino]-1-piperidinyl]butyl]-9*H*-fluorene-9-carboxamide, methanesulfonate salt. Its structural formula is:



The empirical formula for lomitapide mesylate is $C_{39}H_{37}F_6N_3O_2 \bullet CH_4O_3S$ and its molecular weight is 789.8.

Lomitapide mesylate is a white to off-white powder that is slightly soluble in aqueous solutions of pH 2 to 5. Lomitapide mesylate is freely soluble in acetone, ethanol, and methanol; soluble in 2-butanol, methylene chloride, and acetonitrile; sparingly soluble in 1-octanol and 2-propanol; slightly soluble in ethyl acetate; and insoluble in heptane.

Each JUXTAPIID capsule contains lomitapide mesylate equivalent to 5, 10, or 20 mg lomitapide free base and the following inactive ingredients: pregelatinized starch, sodium starch glycolate, microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, silicon dioxide and magnesium stearate. The capsule shells contain gelatin and titanium dioxide. In addition, the orange capsule shells contain red iron oxide. The imprinting ink contains shellac, black iron oxide, and propylene glycol.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

JUXTAPIID directly binds and inhibits microsomal triglyceride transfer protein (MTP), which resides in the lumen of the endoplasmic reticulum, thereby preventing the assembly of apo B-containing lipoproteins in enterocytes and hepatocytes. This inhibits the synthesis of chylomicrons and VLDL. The inhibition of the synthesis of VLDL leads to reduced levels of plasma LDL-C.

12.2 Pharmacodynamics

Effects on QT Interval

At a concentration 23 times the C_{max} of the maximum recommended dose, lomitapide does not prolong QTc to any clinically relevant extent.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

Upon oral administration of a single 60-mg dose of JUXTAPID, the lomitapide t_{max} is around 6 hours in healthy volunteers. The absolute bioavailability of lomitapide is approximately 7%. Lomitapide pharmacokinetics is approximately dose-proportional for oral single doses from 10-100 mg.

Distribution

The mean lomitapide volume of distribution at steady state is 985-1292 liters. Lomitapide is 99.8% plasma-protein bound.

Metabolism

Lomitapide is metabolized extensively by the liver. The metabolic pathways include oxidation, oxidative N-dealkylation, glucuronide conjugation, and piperidine ring opening. Cytochrome P450 (CYP) 3A4 metabolizes lomitapide to its major metabolites, M1 and M3, as detected in plasma. The oxidative N-dealkylation pathway breaks the lomitapide molecule into M1 and M3. M1 is the moiety that retains the piperidine ring, whereas M3 retains the rest of the lomitapide molecule *in vitro*. CYPs 1A2, 2B6, 2C8, and 2C19 may metabolize lomitapide to a small extent to M1. M1 and M3 do not inhibit activity of microsomal triglyceride transfer protein *in vitro*.

Excretion

In a mass-balance study, a mean of 59.5% and 33.4% of the dose was excreted in the urine and feces, respectively. In another mass-balance study, a mean of 52.9% and 35.1% of the dose was excreted in the urine and feces, respectively. Lomitapide was not detectable in urine samples. M1 is the major urinary metabolite. Lomitapide is the major component in the feces. The mean lomitapide terminal half-life is 39.7 hours.

Specific Populations

Hepatic Impairment

A single-dose, open-label study was conducted to evaluate the pharmacokinetics of 60 mg lomitapide in healthy volunteers with normal hepatic function compared with patients with mild (Child-Pugh A) and moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment. In patients with moderate hepatic impairment, lomitapide AUC and C_{max} were 164% and 361% higher, respectively,

compared with healthy volunteers. In patients with mild hepatic impairment, lomitapide AUC and C_{max} were 47% and 4% higher, respectively, compared with healthy volunteers. Lomitapide has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh score 10-15) [see *Dosage and Administration (2.6)*, *Contraindications (4)*, *Warnings and Precautions (5.1)*, and *Use in Specific Populations (8.8)*].

Renal Impairment

A single-dose, open-label study was conducted to evaluate the pharmacokinetics of 60 mg lomitapide in patients with end-stage renal disease receiving hemodialysis compared with healthy volunteers with normal renal function. Healthy volunteers had estimated creatinine clearance >80 mL/min by the Cockcroft-Gault equation. Compared with healthy volunteers, lomitapide AUC_{0-inf} and C_{max} were 40% and 50% higher, respectively, in patients with end-stage renal disease receiving hemodialysis. Effects of mild, moderate, and severe renal impairment as well as end-stage renal disease not yet on dialysis on lomitapide exposure have not been studied [see *Dosage and Administration (2.5)* and *Use in Specific Populations (8.7)*].

Drug Interactions

[see *Dosage and Administration (2.3)*, *Contraindications (4)*, *Warnings and Precautions (5.6)*, (5.7), (5.8), and *Drug Interactions (7)*].

In vitro Assessment of Drug Interactions

Lomitapide does not induce CYPs 1A2, 3A4, or 2B6. Lomitapide inhibits CYP3A4. Lomitapide does not inhibit CYPs 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, or 2E1. M1 and M3 do not induce CYPs 1A2, 3A4, or 2B6. M1 and M3 do not inhibit CYPs 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, or 3A4. Lomitapide is not a P-gp substrate. Lomitapide inhibits P-gp but does not inhibit breast cancer resistance protein (BCRP).

Effects of other Drugs on Lomitapide

Table 5 summarizes the effect of coadministered drugs on lomitapide AUC and C_{max}.

Table 5: Effect of Coadministered Drugs on Lomitapide Systemic Exposure

COADMINISTERED DRUG	DOSING OF COADMINISTERED DRUG	DOSING OF LOMITAPIDE	RATIO OF LOMITAPIDE EXPOSURE WITH/WITHOUT COADMINISTERED DRUG NO EFFECT = 1		
				AUC	C _{max}
Contraindicated with lomitapide [see <i>Contraindications (4)</i> and <i>Warnings and Precautions (5.6)</i>]					
Ketoconazole	200 mg BID for 9 days	60 mg QD		↑ 27	↑ 15

BID = twice daily; QD = once daily

↑ = increase

CYP3A4 Inhibitors

Lomitapide exposure increased 27-fold in the presence of ketoconazole, a strong CYP3A4 inhibitor. Thus, concomitant use of strong CYP3A4 inhibitors and lomitapide is contraindicated. The effect of moderate CYP3A4 inhibitors on lomitapide exposure has not been studied. However, moderate CYP3A4 inhibitors will likely increase lomitapide exposure significantly based on the results of concomitant use of strong and weak CYP3A4 inhibitors [*see Drug Interactions (7.1) and (7.2)*]. Thus, concomitant use of moderate CYP3A4 inhibitors and lomitapide is contraindicated.

Interaction between weak CYP3A4 inhibitors and lomitapide has not been studied. Based on cross-studies comparisons, the lomitapide exposure approximately doubles in the presence of oral contraceptives, which are weak CYP3A4 inhibitors. Do not exceed 30 mg daily of JUXTAPIID when used concomitantly with weak CYP3A4 inhibitors. [*See Dosage and Administration (2.3) and Drug Interactions (7.2)*].

Effect of Lomitapide on other Drugs

Table 6 summarizes the effects of lomitapide on the AUC and C_{max} of coadministered drugs.

Table 6: Effect of Lomitapide on the Systemic Exposure of Coadministered Drugs

COADMINISTERED DRUG	DOSING OF COADMINISTERED DRUG	DOSING OF LOMITAPIDE	CHANGE OF COADMINISTERED DRUG EXPOSURE WITH / WITHOUT LOMITAPIDE		
				AUC	C _{max}
Dosage adjustment necessary when coadministered with lomitapide					
Simvastatin ^a	40 mg single dose	60 mg QD × 7 days	Simvastatin	↑ 99%	↑ 102%
	20 mg single dose	10 mg QD x 7 days	Simvastatin acid	↑ 71%	↑ 57%
Warfarin ^b	10 mg single dose	60 mg QD x 12 days	Simvastatin	↑ 62%	↑ 65%
			Simvastatin acid	↑ 39%	↑ 35%
Warfarin ^b	10 mg single dose	60 mg QD x 12 days	R(+) warfarin	↑ 28%	↑ 14%
			S(-) warfarin	↑ 30%	↑ 15%
			INR	↑ 7%	↑ 22%
No dosing adjustments required for the following:					
Atorvastatin	20 mg single dose	60 mg QD × 7 days	Atorvastatin acid	↑ 52%	↑ 63%
	20 mg single dose	10 mg QD × 7 days	Atorvastatin acid	↑ 11%	↑ 19%
Rosuvastatin	20 mg single dose	60 mg QD × 7 days	Rosuvastatin	↑ 32%	↑ 4%
	20 mg single dose	10 mg QD × 7 days	Rosuvastatin	↑ 2%	↑ 6%
Fenofibrate, micronized	145 mg single dose	10 mg QD × 7 days	Fenofibric acid	↓ 10%	↓ 29%
Ezetimibe	10 mg single dose	10 mg QD × 7 days	Total ezetimibe	↑ 6%	↑ 3%
Extended release niacin	1000 mg single dose	10 mg QD × 7 days	Nicotinic acid	↑ 10%	↑ 11%
			Nicotinuric acid	↓ 21%	↓ 15%
Ethinyl estradiol	0.035 mg QD x 28 days	50 mg QD x 8 days	Ethinyl estradiol	↓ 8%	↓ 8%
Norgestimate	0.25 mg QD x 28 days	50 mg QD x 8 days	17-Deacetyl norgestimate	↑ 6%	↑ 2%

^a Limit simvastatin dosage to 20 mg daily (or 40 mg daily for patients who have previously tolerated simvastatin 80 mg daily for at least one year without evidence of muscle toxicity). Refer to the simvastatin prescribing information for additional dosing recommendations.

^b Patients taking warfarin should undergo regular monitoring of the INR, especially after any changes in lomitapide dosage.
QD = once daily; INR = international normalized ratio; ↑ = increase; ↓ = decrease

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

In a 2-year dietary carcinogenicity study in mice, lomitapide was administered at doses of 0.3, 1.5, 7.5, 15, or 45 mg/kg/day. There were statistically significant increases in the incidences of liver adenomas and carcinomas in males at doses \geq 1.5 mg/kg/day (\geq 2-times the MRHD at 60 mg based on AUC) and in females at \geq 7.5 mg/kg/day (\geq 10-times the human exposure at 60 mg based on AUC). Incidences of small intestinal carcinomas in males and combined adenomas and carcinomas in females were significantly increased at doses \geq 15 mg/kg/day (\geq 23-times the human exposure at 60 mg based on AUC).

In a 2-year carcinogenicity study in rats, lomitapide was administered by oral gavage for up to 99 weeks at doses of 0.25, 1.7, or 7.5 mg/kg/day in males and 0.03, 0.35, or 2.0 mg/kg/day in females. While the design of the study was suboptimal, there were no statistically significant drug-related increases in tumor incidences at exposures up to 6-times (males) and 8-times (females) higher than human exposure at the MRHD based on AUC.

Lomitapide did not exhibit genotoxic potential in a battery of studies, including the *in vitro* Bacterial Reverse Mutation (Ames) assay, an *in vitro* cytogenetics assay using primary human lymphocytes, and an oral micronucleus study in rats.

Lomitapide had no effect on fertility in rats at doses up to 5 mg/kg/day at systemic exposures estimated to be 4-times (females) and 5-times (males) higher than in humans at 60 mg based on AUC.

14 CLINICAL STUDIES

The safety and effectiveness of JUXTAPID as an adjunct to a low-fat diet and other lipid-lowering treatments, including LDL apheresis where available, were evaluated in a multinational, single-arm, open-label, 78-week trial involving 29 adults with HoFH. A diagnosis of HoFH was defined by the presence of at least one of the following clinical criteria: (1) documented functional mutation(s) in both LDL receptor alleles or alleles known to affect LDL receptor functionality, or (2) skin fibroblast LDL receptor activity <20% normal, or (3) untreated TC >500 mg/dL and TG <300 mg/dL *and* both parents with documented untreated TC >250 mg/dL.

Among the 29 patients enrolled, the mean age was 30.7 years (range, 18 to 55 years), 16 (55%) were men, and the majority (86%) were Caucasian. The mean body mass index (BMI) was 25.8 kg/m², with four patients meeting BMI criteria for obesity; one patient had type 2 diabetes. Concomitant lipid-lowering treatments at baseline included one or more of the following: statins (93%), ezetimibe (76%), nicotinic acid (10%), bile acid sequestrant (3%), and fibrate (3%); 18 (62%) were receiving apheresis.

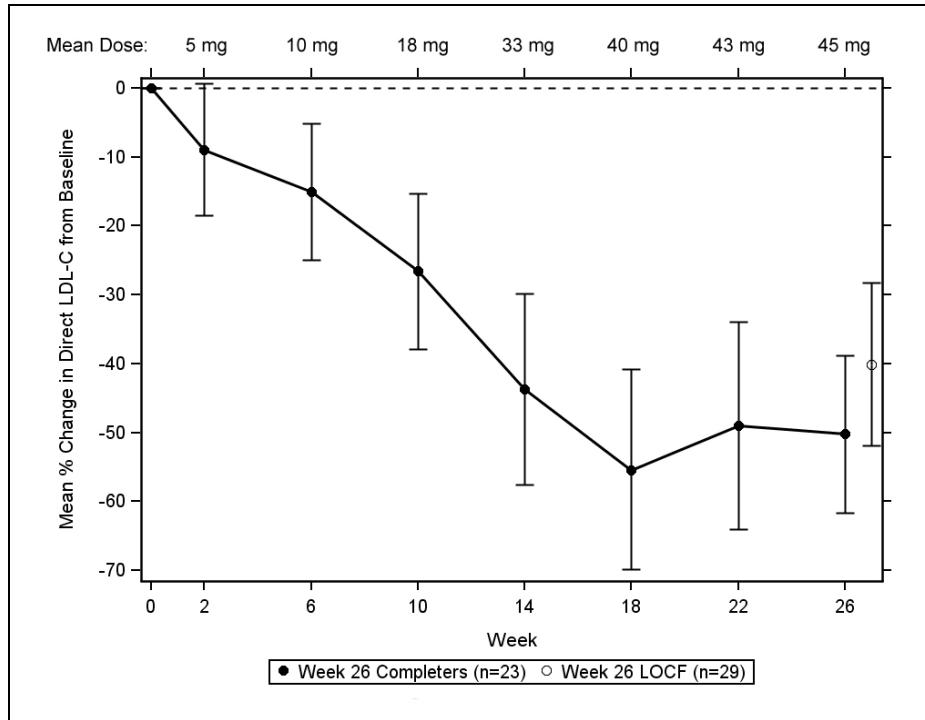
After a six-week run-in period to stabilize lipid-lowering treatments, including the establishment of an LDL apheresis schedule if applicable, JUXTAPID was initiated at 5 mg daily and titrated to daily doses of 10 mg, 20 mg, 40 mg, and 60 mg at weeks 2, 6, 10, and 14, respectively, based on tolerability and acceptable levels of transaminases. Patients were instructed to maintain a low-fat diet (<20% calories from fat) and to take dietary supplements that provided approximately 400 international units vitamin E, 210 mg alpha-linolenic acid (ALA), 200 mg linoleic acid, 110 mg eicosapentaenoic acid (EPA), and 80 mg docosahexaenoic acid (DHA) per day. After efficacy was assessed at Week 26, patients remained on JUXTAPID for an additional 52 weeks to assess long-term safety. During this safety phase, the dose of JUXTAPID was not increased above each patient's maximum tolerated dose established during the efficacy phase, but changes to concomitant lipid-lowering treatments were allowed.

Twenty-three (79%) patients completed the efficacy endpoint at Week 26, all of whom went on to complete 78 weeks of treatment. Adverse events contributed to premature discontinuation for five patients [*see Adverse Reactions (6.1)*]. The maximum tolerated doses during the efficacy period were 5 mg (10%), 10 mg (7%), 20 mg (21%), 40 mg (24%), and 60 mg (34%).

The primary efficacy endpoint was percent change in LDL-C from baseline to Week 26. At Week 26, the mean and median percent changes in LDL-C from baseline were -40% (paired t-test p<0.001) and -50%, respectively, based on the intent-to-treat population with last

observation carried forward (LOCF) for patients who discontinued prematurely. The mean percent change in LDL-C from baseline through Week 26 is shown in [Figure 1](#) for the 23 patients who completed the efficacy period.

Figure 1: Mean Percent Change in LDL-C from Baseline (Week 26 Completers)



Error bars represent 95% confidence intervals of the mean.

Changes in lipids and lipoproteins through the efficacy endpoint at Week 26 are presented in **Table 7**.

Table 7: Absolute Values and Percent Changes from Baseline in Lipids and Lipoproteins

PARAMETER	BASELINE	WEEK 26/LOCF (N=29)	
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean % Change
LDL-C, direct (mg/dL)	336 (114)	190 (104)	-40 *
TC (mg/dL)	430 (135)	258 (118)	-36 *
apo B (mg/dL)	259 (80)	148 (74)	-39 *
Non-HDL-C (mg/dL)	386 (132)	217 (113)	-40
VLDL-C (mg/dL)	21 (10)	13 (9)	-29
TG (mg/dL) ^a	92 [72, 128]	57 [36, 78]	-45 *
HDL-C (mg/dL)	44 (11)	41 (13)	-7

^a Median values with interquartile range and median % change presented for TG.

* Statistically significant compared with baseline based on the pre-specified gatekeeping method for controlling Type I error among the primary and key secondary endpoints.

After Week 26, during the safety phase of the study, adjustments to concomitant lipid-lowering treatments were allowed. For the study population overall, average reductions in LDL-C, TC, apo B, and non-HDL-C were sustained during chronic therapy.

16 HOW SUPPLIED / STORAGE AND HANDLING

5 mg capsules:

Orange/orange hard gelatin capsule printed with black ink “A733” and “5 mg”

Bottles of 28 NDC 76431-105-01

10 mg capsules:

Orange/white hard gelatin capsule printed with black ink "A733" and "10 mg"

Bottles of 28 NDC 76431-110-01

20 mg capsules:

White/white hard gelatin capsule printed with black ink “A733” and “20 mg”

Bottles of 28 NDC 76431-120-01

Storage: Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted between 15°C and 30°C (between 59°F and 86°F). Brief exposure to temperatures up to 40°C (104°F) may be tolerated provided the mean kinetic temperature does not exceed 25°C (77°F); however, such exposure should be minimized. Keep container tightly closed and protect from moisture.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved labeling (Medication Guide)

Patients should be informed that a registry for patients taking JUXTAPID has been established in order to monitor and evaluate the long-term effects of JUXTAPID. Patients are encouraged to participate in the registry and should be informed that their participation is voluntary. For information regarding the registry program visit www.JUXTAPID.com or call 1-877-902-4099.

Advise patients of the following:

Risk of Hepatotoxicity [see [Warnings and Precautions \(5.1\)](#)]

- JUXTAPID can cause both elevations in transaminases and hepatic steatosis. Discuss with the patient the importance of monitoring of liver-related tests before taking JUXTAPID, prior to each dose escalation, and periodically thereafter.
- Patients should be advised of the potential for increased risk of liver injury if alcohol is consumed while taking JUXTAPID. It is recommended that patients taking JUXTAPID limit consumption to not more than one alcoholic drink per day.
- JUXTAPID is commonly associated with nausea, vomiting, and abdominal pain. Advise patients to promptly report these symptoms if they increase in severity, persist, or change in the character, as they might reflect liver injury. Patients should also report any other symptoms of possible liver injury, including fever, jaundice, lethargy, or flu-like symptoms.

JUXTAPID REMS Program [see [Warnings and Precautions \(5.2\)](#)]

- JUXTAPID is only available through a restricted program called JUXTAPID REMS Program and therefore, JUXTAPID is only available from certified pharmacies that are enrolled in the program.

Females of Reproductive Potential [see [Warnings and Precautions \(5.3\)](#)]

- JUXTAPID is contraindicated in pregnancy.
- Advise females of reproductive potential that they should have a negative pregnancy test before starting JUXTAPID and that they should use effective contraception while taking JUXTAPID. If oral contraceptives are initiated while taking JUXTAPID, the dose of JUXTAPID may require adjustment. Hormone absorption from oral contraceptives may be incomplete if vomiting or diarrhea occurs while taking JUXTAPID, warranting the use of additional contraceptive methods.
- Nursing Mothers: A decision should be made whether to discontinue nursing or discontinue JUXTAPID.

Dietary Supplements [see [Warnings and Precautions \(5.4\)](#)]

- Discuss with the patient the importance of taking daily supplements that contain 400 international units vitamin E and at least 200 mg linoleic acid, 210 mg alpha-linolenic acid (ALA), 110 mg eicosapentaenoic acid (EPA), and 80 mg docosahexaenoic acid (DHA).

Gastrointestinal Adverse Reactions [see [Warnings and Precautions \(5.5\)](#)]

- Inform the patient that gastrointestinal adverse reactions are common with JUXTAPID. These include, but are not limited to, diarrhea, nausea/vomiting, abdominal pain/discomfort, flatulence, and constipation. Strict adherence to a low-fat diet (<20% of total calories from fat) may reduce these reactions.
- Tell the patient that taking JUXTAPID with food may adversely impact gastrointestinal tolerability; therefore, they should take JUXTAPID at least 2 hours after the evening meal, swallowing each capsule whole.
- Absorption of oral medications may be affected in patients who develop diarrhea or vomiting. For example, hormone absorption from oral contraceptives may be incomplete, warranting the use of additional contraceptive methods. Patients who develop these symptoms should seek advice from their healthcare provider.

Drug Interactions [see [Warnings and Precautions \(5.6\)](#) and [Drug Interactions \(7\)](#)]

- Tell the patient to omit grapefruit juice from his/her diet while on JUXTAPID.
- Because multiple drug-drug interactions have been described with JUXTAPID, advise the patient to tell their healthcare provider(s) about all medications, nutritional supplements, and vitamins that they are taking or may be taking while taking JUXTAPID.

Missed Doses

- If a dose of JUXTAPID is missed, the normal dose should be taken at the usual time the next day. If dosing is interrupted for more than a week, tell the patient to contact their healthcare provider before restarting treatment.

添付文書概要

本概要には、JUXTAPID の安全かつ有効な使用に必要なすべての情報が含まれているわけではない。JUXTAPID の添付文書全文を参照すること。

JUXTAPID® (lomitapide)カプセル (経口用)

初回米国承認：2012年

警告：肝毒性のリスク

警告欄全体は添付文書全文を参照すること。

JUXTAPID はトランスアミナーゼ上昇をきたす可能性がある（5.1）。

- 投与開始前、アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ALT 及び AST）、アルカリホスファターゼ、総ビリルビンを測定し、その後、ALT 及び AST は推奨されるとおり定期的に測定すること（2.4, 5.1）。
- 投与中、ALT 又は AST が基準値上限（ULN）の 3 倍以上である場合は、JUXTAPID の用量を調整すること（2.4, 5.1）。
- 臨床的に重要な肝毒性が認められる場合は、JUXTAPID の投与を中止すること（2.4, 5.1）。

JUXTAPID はトランスアミナーゼ上昇の有無を問わず、肝脂肪（脂肪肝）を増加させる（5.1）。

- JUXTAPID 投与に関連する脂肪肝は、脂肪性肝炎及び肝硬変などの進行性肝疾患のリスク因子となるおそれがある（5.1）。

肝毒性のリスクがあるため、JUXTAPID は限定プログラム JUXTAPID REMS Program を通じなければ入手できない（5.2）。

効能・効果

ミクロソームトリグリセリド転送タンパク質阻害剤である 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）との併用により、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（1）。

使用に関する制限

- HoFH ではない高コレステロール血症患者での JUXTAPID の安全性及び有効性は確立されていない（1）。
- JUXTAPID が心血管罹患率及び死亡率に及ぼす影響は検討されていない（1）。

用法・用量

- 投与前に、ALT、AST、アルカリホスファターゼ、総ビリルビンを測定し、妊娠する可能性のある女性からは妊娠試験の陰性結果を入手し、その後、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（2.1）。
- 5 mg の 1 日 1 回投与で治療を開始すること。許容範囲の安全性／忍容性に基づいた用量の漸増：開始から 2 週間以上経過後、1 日量を 10 mg まで增量し、その後最短でも 4 週間の間隔を経て、1 日量を 20 mg、40 mg、さらに最大推奨用量の 60 mg まで增量すること（2.1）。
- 脂溶性ビタミン／脂肪酸の吸収低下を考慮し、1 日に、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）、ドコサヘキサエン酸（DHA）の栄養補助食品を摂取すること（2.1, 5.4）。
- 1 日 1 回夕食から 2 時間以上後に、そのまま水とともに食物なしで服用する（2.2）。

(翻訳)

添付文書全文：目次*

警告：肝毒性のリスク

1 効能・効果

1.1 ホモ接合体家族性高コレステロール血症

2 用法・用量

- 透析を施行している末期腎疾患患者又は投与開始前に軽度肝機能障害を有する患者では、1 日量は 40 mg を超えないこと（2.5, 2.6）。

剤形及び含量

カプセル : 5 mg、10 mg、20 mg (3)

禁忌

- 妊娠（4）
- 中程度～強力な CYP3A4 阻害剤との併用（4）
- 中等度から重度の肝機能障害又は活動性肝疾患、肝機能検査で原因不明かつ持続性の異常結果を含む（4）。

警告及び使用上の注意

- 胚・胎児毒性：妊娠する可能性のある女性は、JUXTAPID 投与開始前に妊娠試験の結果が陰性であり、投与中は避妊する（5.3）。
- 胃腸の副作用が患者の 93%に発現しており、併用経口薬の吸収に影響を及ぼす可能性がある（5.5）。

副作用

高頻度に認められた副作用（発現率が 28%以上）は下痢、恶心、嘔吐、消化不良、腹痛である（6.1）。

副作用の疑いがある場合には、Aegerion Pharmaceuticals (1-855-303-2347) 又は FDA (1-800-FDA-1088 もしくは www.fda.gov/medwatch) まで連絡すること。

薬物相互作用

- CYP3A4 阻害剤は lomitapide の曝露量を増加させる。中程度～強力な CYP3A4 阻害剤と JUXTAPID の併用は禁忌である。患者はグレープフルーツジュースを摂取しないこと。アトルバスタチン及び経口避妊薬などの弱い CYP3A4 阻害剤と併用する場合は、JUXTAPID の 1 日量は 30 mg を超えないこと（2.3, 4, 5.6, 7.1, 7.2）。
- ワルファリン：lomitapide はワルファリンの血漿中濃度を上昇させる。特に JUXTAPID 用量の調整時には、国際標準比（INR）を定期的に検査すること（5.8, 7.3）。
- シンバスタチン及び lovastatin の曝露量は、JUXTAPID との併用で増加する。JUXTAPID と併用する場合は、筋疾患リスクを考慮し、用量を制限すること（5.7, 7.4）。
- P 糖蛋白（P-gp）基質：JUXTAPID との併用で吸収が増加する可能性があるため、P-gp 基質の減量を検討すること（7.5）。
- 胆汁酸封鎖剤：JUXTAPID の投与と 4 時間以上間隔をおいて投与すること（7.6）。

特別な患者集団への投与

- 授乳婦：薬剤又は授乳を中止すること（8.3）。
- 小児患者：安全性及び有効性は確立されていない（8.4）。

患者に伝えるべき情報及び患者向け医薬品ガイドについては 17 項を参照すること。

改訂日：2014 年 5 月

2.1 治療の開始及び継続

2.2 投与

2.3 チトクローム P450 3A4 阻害剤との併用投与

2.4 トランスアミナーゼ上昇に基づく用量の変更

2.5 腎機能障害患者への投与

2.6 投与開始前に肝機能障害を有する患者への投与

3 剤形及び含量

4 禁忌

5 警告及び使用上の注意

- 5.1 肝毒性のリスク
- 5.2 JUXTAVID REMS Program
- 5.3 胚・胎児毒性
- 5.4 脂溶性ビタミン及び血清中脂肪酸の吸収低下
- 5.5 胃腸の副作用
- 5.6 CYP3A4 阻害剤との併用
- 5.7 シンバスタチン又は lovastatin との併用による筋疾患リスク
- 5.8 ワルファリンによる治療量以上又は治療量以下の抗凝固リスク
- 5.9 まれな遺伝性疾患であるガラクトース不耐症に伴う吸収不良リスク

6 副作用

- 6.1 臨床試験結果

7 薬物相互作用

- 7.1 中程度～強力な CYP3A4 阻害剤
- 7.2 弱い CYP3A4 阻害剤
- 7.3 ワルファリン
- 7.4 シンバスタチン及び lovastatin
- 7.5 P 糖蛋白基質
- 7.6 胆汁酸封鎖剤

8 特別な患者集団への投与

- 8.1 妊娠
- 8.3 授乳婦
- 8.4 小児への投与
- 8.5 高齢者への投与
- 8.6 妊娠する可能性のある女性
- 8.7 腎機能障害
- 8.8 肝機能障害

10 過量投与

11 性状

12 臨床薬理

- 12.1 作用機序
- 12.2 薬力学
- 12.3 薬物動態

13 非臨床毒性試験

- 13. がん原性、変異原性、受胎能障害

14 臨床試験

16 包装／保管及び取り扱い上の注意

17 患者に伝えるべき情報

*添付文書全文から省略された項目又は小項目は記載されていない。

添付文書全文

警告：肝毒性のリスク

JUXTAPIDはトランスアミナーゼ上昇をきたす可能性がある。JUXTAPID臨床試験では、JUXTAPID投与患者29名のうち10名（34%）に、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準値上限（ULN）の3倍以上の上昇が1件以上認められた。臨床的に意味のある総ビリルビン上昇、国際標準比（INR）の延長、アルカリホスファターゼ増加が同時に認められることはなかった〔警告及び使用上の注意（5.1）参照〕。

JUXTAPIDはトランスアミナーゼ上昇の有無を問わず、肝脂肪を増加させる。本試験での肝脂肪の絶対増加率の中央値は、投与の26週間後及び78週間後で6%であった。これらの増加率は、投与開始前の1%からの増加であり、磁気スペクトロスコピーで測定された。JUXTAPID投与に関連する脂肪肝は、脂肪性肝炎及び肝硬変などの進行性肝疾患のリスク因子となるおそれがある〔警告及び使用上の注意（5.1）参照〕。

投与開始前に、ALT、AST、アルカリホスファターゼ、総ビリルビンを測定し、その後、ALT及びASTは推奨されるとおり定期的に測定すること。投与中、ALT又はASTがULNの3倍以上になる場合は、JUXTAPIDの用量を調整すること。臨床的に重要な肝毒性が認められる場合は、JUXTAPIDの投与を中止すること〔用法・用量（2.4）及び警告及び使用上の注意（5.1）参照〕。

JUXTAPIDは肝毒性のリスクがあるため、リスク評価・リスク低減化対策（REMS）に基づいた限定プログラムである JUXTAPID REMS Program を通じなければ入手できない〔警告及び使用上の注意（5.2）参照〕。

1 効能・効果

1.1 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。

使用に関する制限

- HoFH ではない高コレステロール血症患者での JUXTAPID の安全性及び有効性は確立されていない。
- JUXTAPID が心血管罹患率及び死亡率に及ぼす影響は検討されていない。

2 用法・用量

2.1 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 [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。
- 妊娠する可能性のある女性から、妊娠試験の陰性結果入手すること [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]。
- 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 [警告及び使用上の注意 (5.5) 参照]。

JUXTAPID の推奨開始用量は 1 日 1 回 5 mg 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。增量する前に、トランスアミナーゼを測定する [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。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 60 mg 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 [用法・用量 (2.3)、(2.5)、(2.6) 参照]。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 [用法・用量 (2.4) 参照]。

表 1：用量漸増のための推奨レジメン

用量	次の用量への增量検討前の投与間隔
1 日 5 mg	2 週間以上
1 日 10 mg	4 週間以上
1 日 20 mg	4 週間以上
1 日 40 mg	4 週間以上
1 日 60 mg	最大推奨用量

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、200 mg 以

上のリノール酸、210 mg の α リノレン酸(ALA)、110 mg のエイコサペンタエン酸(EPA)、80 mg 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 [警告及び使用上の注意(5.4) 参照]。

2.2 投与

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 [警告及び使用上の注意(5.5) 参照]。患者はJUXTAPIDカプセルを丸ごと服用する。カプセルは、開く、碎く、溶かす、噛むなどしないこと。

2.3 チトクローム P450 3A4 阻害剤との併用投与

中程度～強力なチトクローム P450 3A4 (CYP3A4) 阻害剤と JUXTAPIDとの併用は禁忌である [禁忌(4) 及び薬物相互作用(7.1) 参照]。

弱い CYP3A4 阻害剤 (アルプラゾラム、アミオダロン、アムロジピン、アトルバスタチン、ビカルタミド、シロスタゾール、シメチジン、シクロスボリン、fluoxetine、フルボキサミン、ginkgo、goldenseal、イソニアジド、ラパチニブ、ニロチニブ、経口避妊薬、パゾパニブ、ラニチジン、ranolazine、ticagrelor、zileutonなど) と併用する際の JUXTAPID の最大推奨用量は1日30 mg である [薬物相互作用(7.2) 参照]。

2.4 トランスマニナーゼ上昇に基づく用量の変更

JUXTAPID投与中にトランスマニナーゼ上昇が認められた患者での、用量の調整及びモニタリングについての推奨事項を表2に要約する [警告及び使用上の注意(5.1) 参照]。

表2：トランスアミナーゼ上昇が認められた患者での用量の調整及びモニタリング

ALT又はAST	投与及びモニタリングについての推奨事項*
ULNの3倍以上5倍未満	<ul style="list-style-type: none"> 1週間以内に、トランスアミナーゼ上昇を再測定して確認すること。 上昇が確認された場合は用量を減量し、肝機能検査を追加して測定されていない項目（アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、INRなど）を検査すること。 週1回検査を繰り返し、異常な肝機能の徵候（総ビリルビン上昇又はINR延長）が認められる場合、トランスアミナーゼ値上昇がULNの5倍を超える場合、約4週間以内にトランスアミナーゼ値がULNの3倍を下回らない場合は、投与を避けること。異常が持続又は悪化するといった症例では、推定原因を調査して特定すること。 トランスアミナーゼがULNの3倍未満まで回復した後にJUXTAPID投与を再開する際は、用量の減量を検討し、より高頻度に肝機能検査を実施すること。
ULNの5倍以上	<ul style="list-style-type: none"> 投与を避け、肝機能検査を追加して測定されていない項目（アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、INRなど）を検査し、推定原因を調査して特定すること。 トランスアミナーゼがULNの3倍未満まで回復した後にJUXTAPID投与を再開する際は、用量を減量し、より高頻度に肝機能検査を実施すること。

* 推奨事項は、ULNが約30～40IU/Lであることにに基づく。

トランスアミナーゼ上昇が、肝障害の臨床症状（悪心、嘔吐、腹痛、発熱、黄疸、嗜眠、インフルエンザ様症状など）、ULNの2倍以上のビリルビン上昇、活動性肝疾患に伴って起こる場合は、JUXTAPID投与を中止し、推定原因を調査して特定すること〔警告及び使用上の注意(5.1)参照〕。

2.5 腎機能障害患者への投与

透析を施行している末期腎疾患患者では、1日量は40mgを超えないこと。上記以外の腎機能障害患者での用量の指針となる利用可能なデータはない〔特別な患者集団への投与(8.7)参照〕。

2.6 投与開始前に肝機能障害のある患者への投与

軽度の肝機能障害患者（Child-Pugh A）では、1日量は40mgを超えないこと〔特別な患者集団への投与(8.8)参照〕。

3 剤形及び含量

5mg：橙色／橙色の硬ゼラチンカプセルで、黒色で「A733」及び「5mg」と刻印されている。

10 mg : 橙色／白色の硬ゼラチンカプセルで、黒色で「A733」及び「10 mg」と刻印されている。

20 mg : 白色／白色の硬ゼラチンカプセルで、黒色で「A733」及び「20 mg」と刻印されている。

4 禁忌

JUXTAPID は次の条件では禁忌である。

- ・ 妊娠 [警告及び使用上の注意 (5.3) 及び特別な患者集団への投与 (8.1) 参照]
- ・ JUXTAPID と中程度～強力なチトクローム P450 3A4 (CYP3A4) 阻害剤との併用。 CYP3A4 阻害剤は JUXTAPID の曝露量を増加させる可能性がある [警告及び使用上の注意 (5.6) 、薬物相互作用 (7.1) 及び臨床薬理 (12.3) 参照]。
- ・ 中等度から重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh B 又は C) 及び活動性肝疾患患者、また、原因不明かつ持続性の血清トランスアミナーゼ上昇が認められる患者を含む [警告及び使用上の注意 (5.1) 及び特別な患者集団への投与 (8.8) 参照]。

5 警告及び使用上の注意

5.1 肝毒性のリスク

以下に記載の通り、JUXTAPID はトランスアミナーゼ上昇及び脂肪肝の増加をきたす可能性がある [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]。JUXTAPID に関連した脂肪肝がどの程度までトランスアミナーゼ上昇を促進するかは解明されていない。肝機能障害 (ビリルビン上昇又は INR 延長を伴うトランスアミナーゼ上昇) もしくは肝不全の症例は報告されていないが、JUXTAPID は脂肪性肝炎を誘導し、これが数年かけて肝硬変に進行する可能性が懸念される。HoFH 患者での JUXTAPID の安全性及び有効性を立証する臨床試験が複数あるが、これら試験の症例数及び期間を考慮すると、このような転帰となる可能性は低いと思われる [臨床試験 (14) 参照]。

トランスアミナーゼ上昇

トランスアミナーゼ上昇 (アラニンアミノトランスフェラーゼ [ALT] 又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [AST]) は、JUXTAPID 投与に関連する。本臨床試験では、HoFH 患者 29 名のうち 10 名 (34%) に ULN の 3 倍以上の ALT 又は AST 上昇が 1 件以上認められ、4 名 (14%) には ULN の 5 倍以上の ALT 又は AST 上昇が 1 件以上認められた。これと同時かつ後続して、臨床的に意味のある総ビリルビン値上昇、INR 延長、アルカリホスファターゼ値増加が認められることはなかった [副作用 (6.1) 参照]。

78週間の HoFH 臨床試験中、トランスマニナーゼ上昇が原因で早期に投与を中止した患者はいなかった。その後 HoFH 延長試験に登録された患者 19名のうち、1名は数回減量しても持続したトランスマニナーゼ上昇が原因で投与を中止し、1名はトランスマニナーゼが著しく上昇（ALT は ULN の 24倍、AST は ULN の 13倍）したため、一時的に投与を中止した。JUXTAPID と強力な CYP3A4 阻害剤であるクラリスロマイシンとの薬物間相互作用など、複数の原因が考えられる [薬物相互作用 (7.1) 参照]。

JUXTAPID 投与開始前に、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 [用法・用量 (2.1) 参照]。JUXTAPID は、原因不明かつ持続性の血清トランスマニナーゼ上昇を含む中等度から重度の肝機能障害又は活動性肝疾患患者では禁忌である。投与開始前の肝機能検査の結果が異常である場合、適切な精密検査をして、投与開始前の異常の原因が明らかになり解決されてから、JUXTAPID 投与を開始することを検討すること。投与 1年目には、増量する前又は月 1回のいずれか早い時期に、肝機能検査（最低限 ALT 及び AST）を実施・測定すること。投与 1年目以降は、少なくとも 3カ月ごと及び増量する前に検査すること。トランスマニナーゼ上昇が認められた場合は JUXTAPID の用量を変更し、その上昇が持続又は臨床的に重要であった場合は JUXTAPID 投与を中止すること [用法・用量 (2.4) 参照]。

トランスマニナーゼ上昇が、肝障害の臨床症状（悪心、嘔吐、腹痛、発熱、黄疸、嗜眠、インフルエンザ様症状など）、ULN の 2倍以上のビリルビン上昇、活動性肝疾患に伴つて起こる場合は、JUXTAPID 投与を中止し、推定原因を特定すること。

脂肪肝

JUXTAPID はトランスマニナーゼ上昇の有無を問わず、肝脂肪を増加させる。脂肪肝は、脂肪性肝炎及び肝硬変などの進行性肝疾患のリスク因子となる。JUXTAPID 投与に関する脂肪肝の長期的予後は確認されていない。HoFH 臨床試験中、肝脂肪の絶対増加率の中央値は、投与の 26週間後及び 78週間後で 6% であった。これらの増加率は、投与開始前の 1%からの増加であり、磁気スペクトロスコピーで測定された [副作用 (6.1) 参照]。臨床データから、肝脂肪蓄積は JUXTAPID 投与中止後に回復可能であることが示唆されている。しかし、特に長期にわたる投与後では、組織学的後遺症が残存するかどうかは不明である。HoFH 臨床試験では、治験実施計画書の肝生検は実施されなかった。

アルコールは肝脂肪を増加させ、肝障害を誘導又は悪化させるおそれがある。JUXTAPID 投与患者は 1日に 1杯を超えるアルコール飲料を摂取しないことが推奨される。

肝毒性を示す可能性があることが知られている薬剤（イソトレチノイン、アミオダロン、アセトアミノフェン [4 g/日を超える投与で 3日/週間以上]、メトトレキサート、テト

ラサイクリン、タモキシフェンなど)と JUXTAPID とを併用する場合は、注意が必要である。上記以外の肝毒性を示す薬剤と JUXTAPID との併用が及ぼす影響は解明されていない。より高頻度な肝機能検査が必要であると考えられる。

肝脂肪を増加させる可能性がある LDL 低下薬と JUXTAPID との併用については試験されていない。したがって、こういった薬剤との併用は推奨されない。

5.2 JUXTAPID REMS Program

JUXTAPID に関する肝毒性のリスクがあるため、JUXTAPID は、REMS に基づいた限定プログラムを通じて入手する。JUXTAPID REMS に基づき、認定された医療関連機関及び薬局だけが JUXTAPID を処方・配布することができる。詳細情報は www.JUXTAPIDREMSProgram.com 又は電話 (1-85-JUXTAPID [1-855-898-2743]) にて入手できる。

5.3 胚・胎児毒性

ラット及びフェレットの催奇形性所見に準拠して、JUXTAPID は妊婦に投与した場合、胎児に害を及ぼすおそれがある [特別な患者集団への投与 (8.1) 参照]。妊娠する可能性のある女性は、JUXTAPID 投与開始前は妊娠試験の結果が陰性であり、投与中は効果的な避妊法を使用する [特別な患者集団への投与 (8.6) 参照]。経口避妊薬を使用する場合は、JUXTAPID の 1 日最大推奨用量は 30 mg である [用法・用量 (2.3) 及び薬物相互作用 (7.2) 参照]。

5.4 脂溶性ビタミン及び血清中脂肪酸の吸収低下

小腸での JUXTAPID の作用機序を考慮すると、JUXTAPID は脂溶性栄養の吸収を減少させる可能性がある。HoFH 臨床試験では、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)、ドコサヘキサエン酸 (DHA) の栄養補助食品を患者に与えた。本試験中、ビタミン E、ALA、リノール酸、EPA、DHA、アラキドン酸の血清中濃度の中央値は投与開始前から第 26 週までに減少したが、参照範囲の下限を上回る値を維持した。このような減少による有害な臨床的影響は、78 週間にわたる JUXTAPID 投与中、認められなかった。JUXTAPID 投与患者は 1 日に、400 IU のビタミン E、200 mg 以上のリノール酸、210 mg の ALA、110 mg の EPA、80 mg の DHA を含む栄養補助食品を摂取する [用法・用量 (2.1) 参照]。吸収不良を起こしやすくする慢性腸疾患又は慢性膵疾患の患者では、JUXTAPID の投与によって上記栄養の欠乏リスクが高まる可能性がある。

5.5 胃腸の副作用

HoFH 臨床試験患者 29 名のうち 27 名（93%）に、胃腸の副作用が報告された。患者の 79%で下痢、65%で恶心、38%で消化不良、34%で嘔吐が認められた。患者の 20%以上で報告されたその他の副作用は腹痛、腹部不快感、腹部膨満、便秘、放屁などであった〔副作用（6）参照〕。

重症度が高度の胃腸の副作用は、HoFH 臨床試験の患者 29 名のうち 6 名（21%）で報告され、高頻度に認められた副作用は下痢（4 名：14%）、嘔吐（3 名：10%）、腹痛、膨満、不快感（2 名：7%）であった。4 名（14%）では、胃腸の副作用は HoFH 臨床試験の早期中止の原因となった。

下痢又は嘔吐を発症する患者では、JUXTAPID が経口薬の吸収に影響を及ぼすおそれがある。

胃腸の有害事象のリスクを減少させるために、患者は脂質からのエネルギーが 20%未満である低脂肪食を遵守し、JUXTAPID は徐々に增量する〔用法・用量（2.1）及び（2.2）参照〕。

5.6 CYP3A4 阻害剤との併用

CYP3A4 阻害剤は lomitapide の曝露量を増加させ、強力な阻害剤では曝露量は約 27 倍増加する。中程度～強力な CYP3A4 阻害剤と JUXTAPID との併用は禁忌である〔薬物相互作用（7.1）参照〕。JUXTAPID 臨床試験中、HoFH 患者 1 名は、強力な CYP3A4 阻害剤であるクラリスロマイシン投与開始後数日以内に、トランスアミナーゼが著しく上昇（ALT は ULN の 24 倍、AST は ULN の 13 倍）した。中程度～強力な CYP3A4 阻害剤との併用投与が避けられない場合は、治療過程中に JUXTAPID の投与を中止する。

JUXTAPID 投与中は、グレープフルーツジュースを摂取しないこと。

弱い CYP3A4 阻害剤は lomitapide の曝露量を約 2 倍増加させる。したがって、アトルバスタチン及び経口避妊薬などの弱い CYP3A4 阻害剤と併用する場合は、JUXTAPID の 1 日量は 30 mg を超えないこと〔用法・用量（2.3）及び薬物相互作用（7.2）参照〕。

5.7 シンバスタチン又は lovastatin との併用による筋疾患リスク

横紋筋融解症などの筋疾患のリスクは、シンバスタチン又は lovastatin の単剤治療では用量依存的である。lomitapide はシンバスタチンの曝露量を約 2 倍にする。したがって、JUXTAPID 投与を開始する際は、シンバスタチンを 50%減量することが望ましい〔臨床薬理（12.3）参照〕。JUXTAPID 投与中は、シンバスタチンの 1 日量を 20 mg（又は、過

去1年以上筋毒性のエビデンスがなく1日80mgシンバスタチン投与で忍容性が認められる患者では、1日量40mg)の範囲内に収めること。推奨用量についての詳細は、シンバスタチンの添付文書を参照すること。

lovastatinとlomitapideとの相互作用は試験されていない。一方、lovastatin又はシンバスタチンの体内動態に関する代謝酵素及びトランスポータは類似している。これは、JUXTAPIDはlovastatinの曝露量を増加させる可能性があることを示唆している。したがって、JUXTAPID投与を開始する際は、lovastatinの減量を検討する。

5.8 ワルファリンによる治療量以上又は治療量以下の抗凝固リスク

JUXTAPIDはワルファリンの血漿中濃度を上昇させる。JUXTAPIDの增量によって治療量以上の抗凝固を引き起こす可能性があり、JUXTAPIDの減量によっては治療量以下の抗凝固を引き起こす可能性がある。HoFH臨床試験では、ワルファリン併用投与患者5名のうち1名が、INRのコントロール困難が原因で試験を早期中止した。ワルファリン投与患者は、特にJUXTAPID用量の変更後は、INRを定期的に検査する。ワルファリン用量は、臨床適応に応じて調整する〔薬物相互作用(7.3)参照〕。

5.9 まれな遺伝性疾患であるガラクトース不耐症に伴う吸收不良リスク

ガラクトース不耐症、Lappラクターゼ欠乏症、グルコース・ガラクトース吸収不良症のまれな遺伝性疾患有する患者は、JUXTAPIDが下痢又は吸収不良をもたらすおそれがあるため、JUXTAPID投与を避ける。

6 副作用

以下の重要な副作用が認められているが、詳細は、本添付文書の他の項目で検討されている。

- 肝毒性のリスク〔警告及び使用上の注意(5.1)参照〕
- 脂溶性ビタミン及び血清中脂肪酸の吸収低下〔警告及び使用上の注意(5.4)参照〕
- 胃腸の副作用〔警告及び使用上の注意(5.5)参照〕

6.1 臨床試験成績

臨床試験は様々な条件で広範囲に実施されるため、ある薬剤についての臨床試験で認められる副作用の発現率は、他の薬剤の臨床試験の発現率と直接比較することができない。また、実際に認められる発現率を反映しない可能性もある。

HoFH 患者 29 名を対象とした 78 週間の単群非盲検試験が実施されており、そのうちの 23 名が 1 年以上にわたる投与を完了した。安全性／忍容性に基づいて、JUXTAPID の 1 日初期用量を 5 mg とし、18 週の期間中に 1 日量を最大 60 mg まで漸増した。本試験の患者は、平均年齢は 30.7 歳（範囲：18～55 歳）で、16 名（55%）が男性であった。25 名（86%）は白人、2 名（7%）はアジア人、1 名（3%）はアフリカ系アメリカ人、1 名（3%）はその他の民族であった [臨床試験 (14) 参照]。

本臨床試験に参加した HoFH 患者 29 名のうち 5 名（17%）は、副作用が原因で投与を中止した。投与中止の原因となった副作用は、下痢（2 名 : 7%）、腹痛、恶心、胃腸炎、体重減少、頭痛、ワルファリン投与での INR コントロール困難（各 1 名 : 3%）などであった。

高頻度に認められた副作用は胃腸の副作用であり、29 名のうち 27 名（93%）で報告された。HoFH 臨床試験中に 8 名（28%）以上で報告された副作用は、下痢、恶心、嘔吐、消化不良、腹痛などであった。その他頻度の多い副作用が 5～7 名（17～24%）で報告され、体重減少、腹部不快感、腹部膨満、便秘、放屁、ALT 上昇、胸痛、インフルエンザ、鼻咽頭炎、倦怠感などであった。

HoFH 臨床試験中に、10% 以上の患者で報告された副作用を表 3 に示す。

表 3 : HoFH 臨床試験中に 10%以上 の患者で報告された副作用

副作用	N (%)
胃腸障害	
下痢	23 (79)
悪心	19 (65)
消化不良	11 (38)
嘔吐	10 (34)
腹痛	10 (34)
腹部不快感	6 (21)
腹部膨満	6 (21)
便秘	6 (21)
放屁	6 (21)
胃食道逆流性疾患	3 (10)
便意切迫	3 (10)
直腸しぶり	3 (10)
感染症	
インフルエンザ	6 (21)
鼻咽頭炎	5 (17)
胃腸炎	4 (14)
臨床検査	
体重減少	7 (24)
ALT 上昇	5 (17)
一般・全身障害	
胸痛	7 (24)
倦怠感	5 (17)
発熱	3 (10)
筋骨格系障害	
背部痛	4 (14)
神経系障害	
頭痛	3 (10)
めまい	3 (10)
呼吸器疾患	
咽喉頭疼痛	4 (14)
鼻閉	3 (10)
心臓障害	
狭心症	3 (10)
動悸	3 (10)

重症度が高度の副作用は患者 29 名のうち 8 名（28%）で報告され、高頻度に認められた副作用は下痢（4 名 : 14%）、嘔吐（3 名 : 10%）、ALT 上昇又は肝毒性（3 名 : 10%）、腹痛、膨満、不快感（2 名 : 7%）であった。

トランスマニナーゼ上昇

HoFH 臨床試験中、HoFH 患者 29 名のうち 10 名（34%）に、ULN の 3 倍以上の ALT 又は AST 上昇が 1 件以上認められた（表 4 参照）。臨床的に意味のある総ビリルビン上昇及びアルカリホスファターゼ増加は認められなかった。トランスマニナーゼはほとんどの場合、JUXTAPIID の減量又は投与を中止した後 1~4 週以内に低下した。

表 4 : HoFH 臨床試験中にトランスマニナーゼ上昇が認められた患者の割合

	N (%)
総患者数	29
最大 ALT	
ULN の 3 倍以上 5 倍未満	6 (21%)
ULN の 5 倍以上 10 倍未満	3 (10%)
ULN の 10 倍以上 20 倍未満	1 (3%)
ULN の 20 倍以上	0
最大 AST	
ULN の 3 倍以上 5 倍未満	5 (17%)
ULN の 5 倍以上 10 倍未満	1 (3%)
ULN の 10 倍以上 20 倍未満	0
ULN の 20 倍以上	0

基準値上限 (ULN) は、ALT は 33~41 IU/L、AST は 36~43 IU/L とした。

HoFH 試験に後続する延長試験に登録された患者 19 名のうち、1 名は数回減量しても持続したトランスマニナーゼ上昇が原因で投与を中止し、1 名はトランスマニナーゼが著しく上昇（ALT は ULN の 24 倍、AST は ULN の 13 倍）したため、一時的に投与を中止した。JUXTAPIID と強力な CYP3A4 阻害剤であるクラリスロマイシンとの薬物間相互作用など、複数の原因が考えられる [薬物相互作用 (7.1) 参照]。

脂肪肝

HoFH 臨床試験中、全ての適格患者の肝脂肪は、磁気スペクトロスコピー (MRS) を用いてあらかじめ測定された。26 週間後、投与開始前からの肝脂肪絶対増加率の中央値は

6%であり、絶対増加率の平均値は8%（範囲：0～30%）であった。78週間後では、投与開始前からの肝脂肪絶対増加率の中央値は6%であり、絶対増加率の平均値は7%（範囲：0～18%）であった。試験中に少なくとも1度は肝脂肪が増加した、判定対象データのある患者23名のうち、18名（78%）では肝脂肪の増加率が5%を超える、3名（13%）では20%を超えた。JUXTAPIDを中止した後に肝脂肪を再測定した個々の患者から得たデータでは、肝脂肪蓄積は回復可能であることが示されている。しかし、組織学的後遺症が残存するかどうかは不明である。

7 薬物相互作用

7.1 中程度～強力なCYP3A4阻害剤

強力な阻害剤はlomitapideの曝露量を約27倍増加させることができることが示されている〔臨床薬理(12.3)参照〕。強力なCYP3A4阻害剤（boceprevir、クラリスロマイシン、conivaptan、インジナビル、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ロピナビル／リトナビル、mibefradil、nefazodone、ネルフィナビル、posaconazole、リトナビル、サキナビル、テラプレビル、telithromycin、tipranavir／リトナビル、ボリコナゾールなど）とlomitapideとの併用は禁忌である。中程度のCYP3A4阻害剤（amprenavir、アプレビタント、atazanavir、シプロフロキサシン、クリゾチニブ、ダルナビル／リトナビル、ジルチアゼム、エリスロマイシン、フルコナゾール、fosamprenavir、イマチニブ、ベラパミルなど）との併用については試験されていないが、このような阻害剤が存在するとlomitapideの曝露量はおそらく著しく増加することになるため、lomitapideとの併用は禁忌である。

JUXTAPID投与中、患者はグレープフルーツジュースを摂取しないこと〔禁忌(4)、警告及び使用上の注意(5.6)、臨床薬理(12.3)参照〕。

7.2 弱いCYP3A4阻害剤

弱いCYP3A4阻害剤はlomitapideの曝露量を約2倍増加させる〔臨床薬理(12.3)参照〕。弱いCYP3A4阻害剤（アルプラゾラム、アミオダロン、アムロジピン、アトルバスタチン、ビカルタミド、シロスタゾール、シメチジン、シクロスボリン、fluoxetine、フルボキサミン、ginkgo、goldenseal、イソニアジド、ラパチニブ、ニロチニブ、経口避妊薬、パゾパニブ、ラニチジン、ranolazine、ticagrelor、zileutonなど）と併用する場合は、lomitapideの1日量は30mgを超えないこと〔用法・用量(2.3)、警告及び使用上の注意(5.6)、臨床薬理(12.3)参照〕。

7.3 ワルファリン

lomitapide は R(+)ワルファリン及び S(-)ワルファリンの血漿中濃度を約 30%上昇させ、INR を 22%延長する。ワルファリン投与患者は、特に lomitapide 用量の変更後は、INR を定期的に検査する。ワルファリン用量は、臨床的適応に応じて調整する [警告及び使用上の注意 (5.8) 参照]。

7.4 シンバスタチン及び lovastatin

横紋筋融解症などの筋疾患のリスクは、シンバスタチン又は lovastatin の単剤治療では用量依存的である。lomitapide はシンバスタチンの曝露量を約 2 倍にする。したがって、JUXTAPIID 投与を開始する際は、シンバスタチンの用量を 50%減量することが望ましい [臨床薬理 (12.3) 参照]。JUXTAPIID 投与中は、シンバスタチンの 1 日量を 20 mg (又は、過去 1 年以上筋毒性のエビデンスがなく 1 日 80 mg シンバスタチン投与で忍容性が認められる患者では、1 日量 40 mg) の範囲内に収めること。シンバスタチンの推奨用量については、シンバスタチンの添付文書を参照すること。

lovastatin と lomitapide との相互作用は試験されていない。一方、lovastatin 又はシンバスタチンの体内動態に関する代謝酵素及びトランスポータは類似している。これは、JUXTAPIID は lovastatin の曝露量を増加させる可能性があることを示唆している。したがって、JUXTAPIID 投与を開始する際は、lovastatin 用量の減量を検討する。

7.5 P 糖蛋白基質

lomitapide は P 糖蛋白 (P-gp) の阻害剤である。P-gp 基質 (アリスキレン、アンブリセンタン、コルヒチン、ダビガトランエテキシラート、ジゴキシン、エベロリムス、フェキソフェナジン、イマチニブ、ラパチニブ、マラビロク、ニロチニブ、posaconazole、ranolazine、サキサグリップチン、シロリムス、シタグリップチン、talinolol、トルバプタン、topotecan など) と lomitapide とを併用すると、P-gp 基質の吸収が増加する可能性がある。lomitapide と併用する場合は、P-gp 基質の減量を検討すること。

7.6 胆汁酸封鎖剤

JUXTAPIID と胆汁酸封鎖剤との相互作用については試験されていない。胆汁酸封鎖剤は経口薬の吸収を妨げる可能性があるため、JUXTAPIID 投与及び胆汁酸封鎖剤の投与は、4 時間以上離して実施すること。

8 特別な患者集団への投与

8.1 妊娠

FDA 薬剤胎児危険度分類基準 X [禁忌 (4) 参照]

Pregnancy Exposure Registry (妊娠中の曝露についてのレジストリ)

Pregnancy Exposure Registry は、妊娠中に JUXTAPID の曝露を受ける女性の妊娠転帰をモニタリングするものである。詳細情報については、www.JUXTAPID.com を閲覧するか、又は Global Lomitapide Pregnancy Exposure Registry (PER) に電話 (1-877-902-4099) すること。医療従事者は、PER に電話 (1-877-902-4099) して JUXTAPID 投与中に妊娠した患者をレジストリに登録するよう勧められる。

リスクの要約

妊婦に投与した場合、JUXTAPID は胎児に害を及ぼすおそれがあるため、妊娠中の JUXTAPID 投与は禁忌である。器官形成期に lomitapide をラット及びフェレットに投与した場合、60 mg での臨床治療曝露量 (AUC=67 ng*h/mL) に満たないと推定される曝露量で催奇形性が認められた。最大推奨臨床用量 (MRHD) 60 mg (体表面積換算) の 3 倍で投与したウサギでは、催奇形性のエビデンスは認められなかった。胚・胎児の致死は、ウサギでは MRHD の 6 倍で認められた。本薬剤を妊娠中の患者に使用する場合、又は本薬剤投与中に患者が妊娠した場合は、患者に胎児への潜在的危険性を通告する。

動物試験のデータ

妊娠 6 日目から器官形成期にわたって妊娠ラットへ lomitapide を 0.04、0.4、4 mg/kg/日で強制経口投与したところ、MRHD (60 mg) (血漿 AUC の比較に基づく) での臨床曝露量の 2 倍で胎児奇形が見られた。胎児奇形は、臍ヘルニア、胃壁破裂、鎖肛、心臓の形及び大きさの変化、四肢の回転異常、尾部骨格奇形、頭蓋、椎骨、骨盤骨の遅発性骨化などであった。

妊娠 12 日目から器官形成期にわたって妊娠フェレットへ lomitapide を 1.6、4、10、25 mg/kg/日で強制経口投与したところ、MRHD での臨床曝露量未満から MRHD での臨床曝露量の 5 倍までの範囲の曝露量で、母体毒性及び胎児奇形が見られた。胎児奇形は、臍ヘルニア、内側回転又は短縮型の四肢、手足指の欠損又は融合、口蓋裂、開放眼瞼、低位耳介、捻転尾部などであった。

妊娠 6 日目から器官形成期にわたって妊娠ウサギへ lomitapide を 0.1、1、10 mg/kg/日で強制経口投与したところ、60 mg の MRHD (体表面積比較換算) の 3 倍までの全身曝露

量では有害な影響は見られなかった。20 mg/kg/日以上での投与では、MRHD の 6 倍以上で胚・胎児の致死が認められた。

妊娠 7 日目から授乳 20 日目の授乳終了期にわたって妊娠雌ラットへ lomitapide を 0.1、0.3、1 mg/kg/日で強制経口投与したところ、60 mg の MRHD（AUCに基づく）での臨床曝露量に相当する全身曝露量で奇形が見られた。出生児の死亡率は MRHD の 4 倍で増加した。

8.3 授乳婦

lomitapide がヒト母乳中に分泌されるかどうかは不明である。多くの薬剤がヒト母乳中に分泌され、2 年間のマウス試験で lomitapide に対する腫瘍原性の可能性が示されたことから、母親に対する lomitapide 投与の重要性を考慮して、授乳の中止又は本剤の中止を判断する。

8.4 小児への投与

小児患者での安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への投与

JUXTAPID 臨床試験では、65 歳以上の患者が少なかったため、65 歳未満の患者と比べて反応が異なるかどうかは明らかにできなかった。その他の臨床経験の報告でも、高齢患者と若年患者との間の反応の差は確認されていない。一般に、高齢者では肝機能、腎機能、心機能が低下している場合が多いこと、また併発疾患や他の薬物療法を受けている頻度も高いことを考慮し、高齢者での用量選択は慎重に行う。

8.6 妊娠する可能性のある女性

JUXTAPID は胎児に害を及ぼすおそれがある [特別な患者集団への投与 (8.1)]。JUXTAPID 投与中に妊娠した女性は直ちに投与を中止し、医療従事者に知らせる。

妊娠検査

妊娠する可能性のある女性は、JUXTAPID の投与開始前に妊娠試験の結果が陰性であること。

避妊法

妊娠する可能性のある女性は、JUXTAPID 投与中は効果的な避妊法を使用する。経口避妊薬は弱い CYP3A4 阻害剤であるため、経口避妊薬と併用する際の JUXTAPID の最大推奨用量は 1 日 30 mg である [薬物相互作用 (7.2) 参照]。JUXTAPID 投与中に嘔吐又は下痢を発症した場合、経口避妊薬からのホルモン吸収が不十分となるおそれがあるため、別の避妊法の使用が必要となる [警告及び使用上の注意 (5.5) 参照]。

8.7 腎機能障害

透析を施行している末期腎疾患患者では、lomitapide の曝露量が健康被験者と比較して約 50% 増加したため、1 日量は 40 mg を超えないこと。軽度・中等度・重度の腎機能障害（透析未施行の末期腎疾患を伴う障害など）が、lomitapide の曝露量に与える影響は試験されていない。しかし、透析未施行の腎機能障害患者で、lomitapide 曝露量の増加率が 50% を超えるおそれがあると考えられる [臨床薬理 (12.3) 参照]。

8.8 肝機能障害

軽度肝機能障害 (Child-Pugh A) 患者では、lomitapide の曝露量が健康被験者と比較して約 50% 増加したため、1 日量は 40 mg を超えないこと。中等度肝機能障害患者で lomitapide の曝露量が健康被験者と比較して約 164% 増加したため、中等度 (Child-Pugh B) 又は重度 (Child-Pugh C) の肝機能障害患者での JUXTAPID 投与は禁忌である [禁忌 (4) 及び臨床薬理 (12.3) 参照]。

10 過量投与

JUXTAPID を過量投与した場合の特別の対処法はない。過量投与の場合、必要に応じて対症療法及び支持療法を行う。また、肝機能検査を実施する。lomitapide は蛋白結合率が高いことを考慮すると、血液透析が有益である可能性は低い。

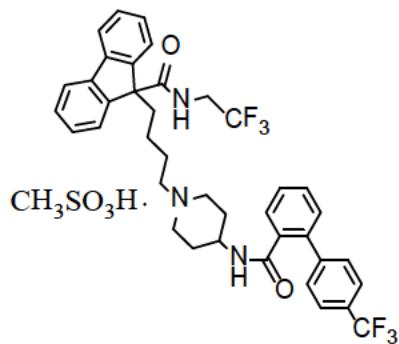
11 性状

JUXTAPID カプセルは、合成脂質低下薬である lomitapide mesylate を含有する経口投与剤である。

lomitapide mesylate の化学名は

N-(2,2,2-trifluoroethyl)-9-[4-[4-[[[4'-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]carbonyl]amino]-1-pip

eridinyl]butyl]-9H-fluorene-9-carboxamide, methanesulfonate salt である。構造式を以下に示す。



lomitapide mesylate の分子式は $C_{39}H_{37}F_6N_3O_2 \cdot CH_4O_3S$ 、分子量は 789.8 である。

lomitapide mesylate は白色～灰色の粉末で、pH2～5 の水溶液に溶けにくい。lomitapide mesylate はアセトン、エタノール、メタノールに溶けやすく、2-ブタノール、塩化メチレン、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。

JUXTAPIID の各カプセルには、lomitapide 遊離塩基として 5 mg、10 mg、20 mg の lomitapide mesylate を含有する。JUXTAPIID の添加物はアルファ化デンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、微結晶性セルロース、ラクトース一水和物、二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウムである。カプセル殻にはゼラチン及び二酸化チタンを含有する。さらに橙色カプセル殻には赤色酸化鉄を含有する。刻印インクにはセラック、黒色酸化鉄、プロピレングリコールを含有する。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

JUXTAPIID は、小胞体の内腔にあるミクロソームトリグリセリド転送タンパク質 (MTP) に直接結合してその活性を阻害する。これによって、腸細胞及び肝細胞中の apo B 含有リポ蛋白への転送を抑制し、カイロミクロン及び VLDL の合成を阻害する。VLDL 合成の阻害によって、血漿 LDL-C 値が減少する。

12.2 薬力学

QT 間隔への影響

lomitapide の血中濃度が最大推奨用量での C_{max} の 23 倍で、臨床的に意義がある QTc 間隔延長は認められない。

12.3 薬物動態

吸収

JUXTAPID を 60 mg で単回経口投与した場合、lomitapide の t_{max} は健康被験者で約 6 時間である。lomitapide の絶対バイオアベイラビリティは約 7% である。lomitapide の薬物動態は、10～100 mg での単回経口投与ではほぼ用量に比例する。

分布

定常状態での lomitapide の分布容積の平均値は 985～1292 L である。lomitapide の血漿蛋白結合率は 99.8% である。

代謝

lomitapide は肝臓で広範な代謝を受ける。代謝経路は、酸化、酸化的 N-脱アルキル、グルクロニド抱合、ピペリジン開環などである。lomitapide はチトクローム P450 (CYP) 3A4 によって代謝され、主な代謝物 M1 及び M3 として血漿中に検出される。酸化的 N-脱アルキル経路では、lomitapide 分子が分解されて M1 及び M3 となる。in vitro では、M1 はピペリジン環構造が残る部分であり、一方 M3 は lomitapide 分子の残部である。lomitapide は CYP 1A2、2B6、2C8、2C19 によって代謝され、わずかに M1 になる。M1 及び M3 は、in vitro では、ミクロソームトリグリセリド転送タンパク質の活性を阻害しない。

排泄

マスバランス試験では、投与量の尿中及び糞便中への排泄率の平均値は、それぞれ 59.5% 及び 33.4% であった。別のマスバランス試験では、投与量の尿中及び糞便中への排泄率の平均値は、それぞれ 52.9% 及び 35.1% であった。尿検体中、lomitapide は検出できなかった。主な尿中代謝物は M1 である。糞便中の主な成分は lomitapide である。lomitapide の消失半減期の平均は 39.7 時間であった。

特別な患者集団

肝機能障害

単回投与での非盲検試験が実施され、60 mg での lomitapide 投与の薬物動態を、正常な肝機能の健康被験者と軽度（Child-Pugh A）及び中等度（Child-Pugh B）肝機能障害の患者との比較によって評価した。lomitapide の AUC 及び C_{max} は、健康被験者と比較して中等度肝機能障害患者では、それぞれ 164% 及び 361% 高かった。lomitapide の AUC 及び C_{max} は、健康被験者と比較して軽度肝機能障害患者では、それぞれ 47% 及び 4% 高かった。重度肝機能障害（Child-Pugh スコア 10～15）患者では、lomitapide は試験されていない〔用法・用量（2.6）、禁忌（4）、警告及び使用上の注意（5.1）、特別な患者集団への投与（8.8）参照〕。

腎機能障害

単回投与での非盲検試験が実施され、60 mg での lomitapide 投与の薬物動態を、正常な腎機能の健康被験者と血液透析を施行している末期腎疾患患者との比較によって評価した。健康被験者のクレアチニンクリアランスは、Cockcroft-Gault 式によって 80 mL/分を超えると推定された。lomitapide の AUC_{0-inf} 及び C_{max} は、健康被験者と比較して血液透析を施行している末期腎疾患患者では、それぞれ 40% 及び 50% 高かった。軽度・中等度・重度の腎機能障害及び透析未施行の末期腎疾患における lomitapide の曝露量への影響は試験されていない〔用法・用量（2.5）及び特別な患者集団への投与（8.7）参照〕。

薬物相互作用

〔用法・用量（2.3）、禁忌（4）、警告及び使用上の注意（5.6）、（5.7）、（5.8）、薬物相互作用（7）参照〕

In vitro での薬物相互作用評価

lomitapide は CYP 1A2、3A4、2B6 の活性を誘導しない。lomitapide は、CYP3A4 の活性を阻害する。lomitapide は、CYP 1A2、2B6、2C9、2C19、2D6、2E1 の活性を阻害しない。M1 及び M3 は、CYP 1A2、3A4、2B6 の活性を誘導しない。M1 及び M3 は、CYP 1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 の活性を阻害しない。lomitapide は P 糖蛋白基質ではない。lomitapide は P 糖蛋白の活性を阻害するが、乳がん耐性タンパク質（BCRP）の活性を阻害しない。

その他薬剤が *lomitapide* に及ぼす影響

併用薬が *lomitapide* の AUC 及び C_{max} に及ぼす影響を、表 5 に要約する。

表 5：併用薬が *lomitapide* の全身曝露量に及ぼす影響

併用薬	併用薬の用量	LOMITAPIDE の用量	併用薬の有無での LOMITAPIDE 曝露量の比較 (影響なしを 1 とする)		
			AUC	C _{max}	
<i>lomitapide</i> との併用は禁忌 [禁忌 (4)、警告及び使用上の注意 (5.6) 参照]					
ケトコナゾール	200 mg BID、9 日間	60 mg QD		↑ 27	↑ 15

BID = 1 日 2 回、QD = 1 日 1 回

↑ = 増加

CYP3A4 阻害剤

lomitapide の曝露量は、強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールとの併用によって 27 倍増加した。したがって、強力な CYP3A4 阻害剤と *lomitapide* との併用は禁忌である。中程度の CYP3A4 阻害剤が *lomitapide* の曝露量に及ぼす影響は試験されていない。しかし、弱い CYP3A4 阻害剤と強力な CYP3A4 阻害剤を併用した試験結果に基づくと、*lomitapide* の曝露量はおそらく著しく増加することになる [薬物相互作用 (7.1) 及び (7.2) 参照]。したがって、中程度の CYP3A4 阻害剤と *lomitapide* との併用は禁忌である。

弱い CYP3A4 阻害剤と *lomitapide* との相互作用は試験されていない。交差試験比較に基づくと、*lomitapide* の曝露量は、弱い CYP3A4 阻害剤である経口避妊薬との併用によって約 2 倍増加した。弱い CYP3A4 阻害剤と併用する場合は、*lomitapide* の 1 日量は 30 mg を超えないこと [用法・用量 (2.3) 及び薬物相互作用 (7.2) 参照]。

lomitapide がその他の薬剤に及ぼす影響

lomitapide が併用薬の AUC 及び C_{max} に及ぼす影響を、表 6 に要約する。

表 6 : *lomitapide* が併用薬の全身曝露量に及ぼす影響

併用薬	併用薬の用量	LOMITAPIDE の用量	LOMITAPIDE の有無での併用薬曝露量の変化		
				AUC	C _{max}
<i>lomitapide</i> と併用する場合は用量調整が必要					
シンバスタチン ^a	40 mg 単回投与	60 mg QD × 7 日	シンバスタチン シンバスタチン酸	↑ 99% ↑ 71%	↑ 102% ↑ 57%
	20 mg 単回投与	10 mg QD × 7 日	シンバスタチン シンバスタチン酸	↑ 62% ↑ 39%	↑ 65% ↑ 35%
ワルファリン ^b	10 mg 単回投与	60 mg QD × 12 日	R(+)ワルファリン S(-)ワルファリン INR	↑ 28% ↑ 30% ↑ 7%	↑ 14% ↑ 15% ↑ 22%
以下の場合は用量調整は必要なし					
アトルバスタチン	20 mg 単回投与	60 mg QD × 7 日	アトルバスタチン酸	↑ 52%	↑ 63%
	20 mg 単回投与	10 mg QD × 7 日	アトルバスタチン酸	↑ 11%	↑ 19%
ロスバスタチン	20 mg 単回投与	60 mg QD × 7 日	ロスバスタチン	↑ 32%	↑ 4%
	20 mg 単回投与	10 mg QD × 7 日	ロスバスタチン	↑ 2%	↑ 6%
フェノフィブラー ト（微粉末）	145 mg 単回投与	10 mg QD × 7 日	フェノフィブリジン酸	↓ 10%	↓ 29%
エゼチミブ	10 mg 単回投与	10 mg QD × 7 日	全量 エゼチミブ	↑ 6%	↑ 3%
徐放性ナイアシン	1000 mg 単回投与	10 mg QD × 7 日	ニコチン酸 ニコチン尿酸	↑ 10% ↓ 21%	↑ 11% ↓ 15%
	0.035 mg QD × 28 日	50 mg QD × 8 日	エチニルエストラジオール	↓ 8%	↓ 8%
norgestimate	0.25 mg QD × 28 日	50 mg QD × 8 日	17-脱アセチル化 norgestimate	↑ 6%	↑ 2%

^a シンバスタチンの 1 日量を 20 mg（又は、過去 1 年以上筋毒性のエビデンスがなく 1 日 80 mg シンバスタチン投与で忍容性が認められる患者では、1 日量 40 mg）の範囲内に収めること。推奨用量についての詳細は、シンバスタチンの添付文書を参照すること。

^b ワルファリン投与患者は、特に *lomitapide* 用量の変更後は、INR を定期的に検査する。

QD = 1 日 1 回、INR = 國際標準比、↑ = 増加、↓ = 減少

13 非臨床毒性試験

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

マウスに lomitapide 0.3、1.5、7.5、15、45 mg/kg/日を混餌投与する 2 年間のがん原性試験が実施した。1.5 mg/kg/日以上 (60 mg の MRHD [ACUに基づく] の 2 倍以上) を投与した雄及び 7.5 mg/kg/日以上 (60 mg での臨床曝露量 [ACUに基づく] の 10 倍以上) を投与した雌では、肝腺腫及び肝がんの発現率に、統計的に有意な増加が認められた。雄での小腸がん及び雌での複合腺腫がんの発現率は、15 mg/kg/日以上 (60 mg の臨床曝露量 [ACUに基づく] の 23 倍以上) の投与で有意に増加した。

雄ラットに lomitapide 0.25、1.7、7.5 mg/kg/日、雌ラットに 0.03、0.35、2.0 mg/kg/日を 99 週間にわたって強制経口投与する 2 年間のがん原性試験が実施した。本試験デザインはほぼ適切であったが、MRHD での臨床曝露量 [ACUに基づく] より最大 6 倍高い曝露量 (雄) 及び最大 8 倍高い曝露量 (雌) での腫瘍発生率に、統計的に有意な治験薬と因果関係のある増加は認められなかった。

in vitro での細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)、ヒトリンパ球を用いた in vitro での細胞遺伝学的試験、ラットに経口投与する小核試験などの一連の試験で、lomitapide は遺伝毒性を示さなかった。

最大 5 mg/kg/日を投与したラットでは、60 mg での臨床曝露量 [ACUに基づく] より 4 倍高いと推定される全身曝露量 (雌) 及び 5 倍高いと推定される全身曝露 (雄) において、lomitapide が受胎能に及ぼす影響は認められなかった。

14 臨床試験

HoFH 患者 29 名を対象とした 78 週間の国際共同単群非盲検試験が実施され、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) との併用による JUXTAPlD の安全性及び有効性が評価した。HoFH の診断の確定は、以下の基準を 1 項目以上満たした場合とした。(1) LDL 受容体対立遺伝子又は LDL 受容体の機能性に影響を及ぼすことが知られている対立遺伝子、双方での機能的突然変異が記録から確認される。(2) 皮膚線維芽細胞 LDL 受容体の活性が正常値の 20%未満である。(3) 未治療での TC が 500 mg/dL 超え、TG が 300 mg/dL 未満で、両親の未治療での TC が 250 mg/dL を超える。

登録した患者 29 名の平均年齢は 30.7 歳 (範囲 : 18~55 歳) であり、16 名 (55%) が男性、大部分 (86%) は白人であった。体格指数 (BMI) の平均は 25.8 kg/m² であり、4 名は BMI による肥満基準を満たしており、1 名は 2 型糖尿病を有していた。投与開始前の

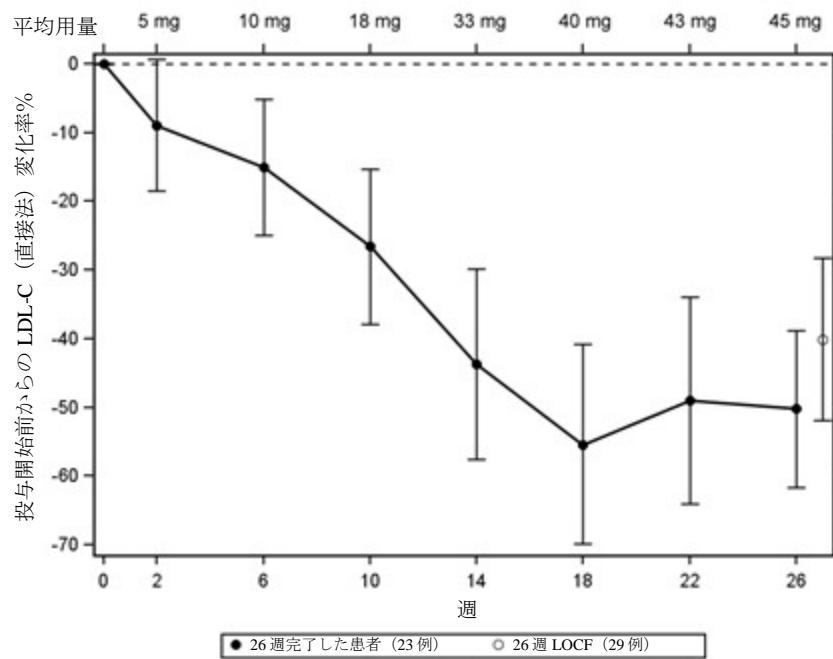
併用脂質低下治療には、スタチン系薬剤（93%）、エゼチミブ（76%）、ニコチン酸製剤（10%）、胆汁酸封鎖剤（3%）、フィブロート系薬剤（3%）などが1つ以上含まれていた。18名（62%）はアフェレーシス療法を受けていた。

脂質低下治療を安定させるために、該当する場合はLDLアフェレーシス療法計画の作成などのために、6週間の観察期を設けた。観察期の終了後、忍容性及び許容範囲のトランスマニナーゼ値に基づいて、JUXTAPOINTの1日初期用量を5mgとし、2、6、10、14週にそれぞれ10mg、20mg、40mg、60mgに漸増した。患者には、低脂肪食（脂質からのエネルギーが20%未満）を維持すること、及び400IUのビタミンE、210mgのαリノレン酸(ALA)、200mgのリノール酸、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ことを指示した。第26週での有効性評価の後、患者はさらに52週間JUXTAPOINT投与を継続し、長期にわたる安全性を評価した。安全性評価期間中、JUXTAPOINT用量は、有効性評価期間中に定めた各患者の最大耐量を超えて增量することはなかった。しかし、併用脂質低下治療の変更は許可された。

第26週に有効性評価項目を完了した患者23名（79%）は全て投与を継続し、78週間の投与を完了した。5名には、投与の早期中止の原因となった有害事象が認められた〔副作用(6.1)参照〕。有効性評価期間中の最大耐量は、5mg（10%）、10mg（7%）、20mg（21%）、40mg（24%）、60mg（34%）であった。

有効性の主要評価項目は、投与開始前から第26週までのLDL-C変化率であった。第26週では、投与開始前からのLDL-C変化率の平均値及び中央値はそれぞれ-40%（対応のあるt検定:p<0.001）及び-50%であった。これらの変化率はITT(intention-to-treat)集団に基づき、投与を早期中止した患者に対しては、直前の値で代用する方法(LOCF法)を用いた。有効性評価期間を完了した患者23名の、投与開始前から第26週までのLDL-C変化率の平均値を図1に示す。

図 1：投与開始前から第 26 週までの LDL-C 変化率の平均値
(第 26 週間投与を完了した患者)



エラーバーは、平均値の 95% 信頼区間を示す。

第 26 週での有効性評価項目としての脂質及びリポ蛋白の変化率を表 7 に示す。

表 7：脂質及びリポ蛋白の絶対値及び投与開始前からの変化率

パラメータ	投与開始前	第 26 週／LOCF (N=29)	
	平均 (SD)	平均 (SD)	変化率 (%) の平均値
LDL-C (mg/dL) (直接法)	336 (114)	190 (104)	-40 *
TC (mg/dL)	430 (135)	258 (118)	-36 *
apo B (mg/dL)	259 (80)	148 (74)	-39 *
Non-HDL-C (mg/dL)	386 (132)	217 (113)	-40
VLDL-C (mg/dL)	21 (10)	13 (9)	-29
TG (mg/dL) ^a	92 [72, 128]	57 [36, 78]	-45 *
HDL-C (mg/dL)	44 (11)	41 (13)	-7

^a TG に対しては、中央値及び 25 パーセンタイルで表示し、変化率 (%) は中央値を示した。

*主要評価項目及び主な副次評価項目で、第 1 種の過誤を制御するために規定した gatekeeping method 法より、投与開始前と比較して統計的に有意な変化率であることを示す。

第26週終了後の安全性評価期間中、併用脂質低下治療の調整は可能であった。試験対象集団全体に対し、LDL-C、TC、apo B、Non-HDL-Cは平均的に減少し、このような減少は長期投与期間中、持続していた。

15 REFERENCES

16 包装／保管及び取り扱い上の注意

5 mg カプセル：

橙色／橙色の硬ゼラチンカプセルで、黒色で「A733」及び「5 mg」と刻印されている。

28 カプセル入り ビン NDC 76431-105-01

10 mg カプセル：

10 mg：橙色／白色の硬ゼラチンカプセルで、黒色で「A733」及び「10 mg」と刻印されている。

28 カプセル入り ビン NDC 76431-110-01

20 mg カプセル：

20 mg：白色／白色の硬ゼラチンカプセルで、黒色で「A733」及び「20 mg」と刻印されている。

28 カプセル入り ビン NDC 76431-120-01

保管：20～25°C (68～77°F) で保管すること。15～30°C (59～86°F) でも可。平均キネティック温度が 25°C (77°F) を超えないという条件では、40°C (104°F) までの温度に短期間さらされても忍容性が認められる場合があるが、このような状況は最小限にとどめる。容器はしっかりと閉め、湿気から守ること。

17 患者に伝えるべき情報

FDA 承認済みの患者向け医薬品ガイドを参照すること。

JUXTAPIID の長期にわたる影響をモニタリング・評価することを目的とした、JUXTAPIID 投与患者対象のレジストリがあることを患者に知らせること。このレジストリへの登録を患者に推奨し、登録は自由意志によるものであることを知らせること。レジストリ・プログラムに関する情報については、www.JUXTAPIID.com を閲覧するか、又は 1-877-902-4099 に電話すること。

以下の項目について患者に知らせること。

肝毒性のリスク [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]

- JUXTAPID はトランスアミナーゼ上昇及び脂肪肝の増加をきたす可能性がある。JUXTAPID を投与する前、用量を增量する前、その後は定期的に、肝機能検査実施の重要性について患者と意見を交わすこと。
- JUXTAPID 投与中にアルコールを摂取すると肝障害のリスクが高まる可能性があることを患者に知らせる。飲酒を 1 日 1 杯以下に制限することを JUXTAPID 投与患者に推奨する。
- JUXTAPID 投与では通常、恶心、嘔吐、腹痛が見られる。恶心、嘔吐、腹痛の重症化、持続、特徴の変化が認められた場合は肝障害を反映するおそれがあるため、このような症状を速やかに報告するよう患者を指導すること。患者は、発熱、黄疸、嗜眠、インフルエンザ様症状といった、その他起こり得る肝障害の症状も全て報告する。

JUXTAPID REMS Program [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]

- JUXTAPID は、JUXTAPID REMS Program という限定プログラムを通じてのみ入手できる。したがって、このプログラムに登録された認定薬局のみから入手可能である。

妊娠する可能性のある女性 [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]

- JUXTAPID 投与は妊娠中は禁忌である。
- 妊娠する可能性のある女性には、JUXTAPID の投与開始前は妊娠試験の結果が陰性であり、投与中は効果的な避妊法を使用するよう指導すること。JUXTAPID 投与中に経口避妊薬を開始した場合は、JUXTAPID 用量の調整が必要となる可能性がある。JUXTAPID 投与中に嘔吐又は下痢を発症した場合、経口避妊薬からのホルモン吸収が不十分となるおそれがあるため、別の避妊法の使用が必要となる。
- 授乳婦：授乳の中止又は JUXTAPID の中止を判断する。

栄養補助食品 [警告及び使用上の注意 (5.4) 参照]

- 400 IU のビタミン E、200 mg 以上のリノール酸、210 mg の α リノレン酸 (ALA)、110 mg のエイコサペンタエン酸 (EPA)、80 mg 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の重要性について患者と意見を交わすこと。

胃腸の副作用 [警告及び使用上の注意 (5.5) 参照]

- JUXTAPID 投与では、胃腸の副作用がよく見られる。これらの副作用には下痢、恶心／嘔吐、腹痛／腹部不快感、放屁、便秘などが含まれるが、これらに限定されるものではない。低脂肪食（脂質からのエネルギーが 20%未満）の厳守によって、このような副作用が減少すると考えられる。

- 食事とともに JUXTAPID を服用すると、胃腸の忍容性に悪影響が出るおそれがあることを患者に告げること。したがって、患者は、夕食から 2 時間以上後に JUXTAPID カプセルを丸ごと服用する。
- 下痢又は嘔吐を発症する患者では、JUXTAPID が経口薬の吸収に影響を及ぼすおそれがある。例えば、経口避妊薬からのホルモン吸収が不十分となるおそれがあるため、別の避妊法の使用が必要となる。このような症状が認められた患者は、医療従事者に助言を求める。

薬物相互作用 [警告及び使用上の注意 (5.6) 及び薬物相互作用 (7) 参照]

- JUXTAPID 投与中は、グレープフルーツジュースを摂取しないよう患者に告げること。
- JUXTAPID は、複数の薬物間相互作用が示されているため、JUXTAPID 投与中に服用しているか、又は服用していると思われる薬剤、栄養補助食品、ビタミンは全て医療従事者に知らせるよう患者に指導すること。

服薬忘れ

- JUXTAPID を飲み忘れた場合は、翌日の普段の時間に通常の用量で服用する。投与を一時中断した期間が 1 週間を超えた場合は、投与を再開する前に医療従事者に連絡するよう患者に告げること。

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lojuxta 10 mg hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each hard capsule contains lomitapide mesylate equivalent to 10 mg lomitapide.

Excipient with known effect:

Each hard capsule contains 140.23 mg of lactose (as monohydrate) (see section 4.4).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Capsule, hard.

The capsule is an orange cap/white body hard capsule of 19.4 mm, printed with black ink imprinted with “10 mg” on body and “A733” on cap.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Lojuxta is indicated as an adjunct to a low-fat diet and other lipid-lowering medicinal products with or without low density lipoprotein (LDL) apheresis in adult patients with homozygous familial hypercholesterolaemia (HoFH).

Genetic confirmation of HoFH should be obtained whenever possible. Other forms of primary hyperlipoproteinemia and secondary causes of hypercholesterolaemia (e.g., nephrotic syndrome, hypothyroidism) must be excluded.

4.2 Posology and method of administration

Treatment with Lojuxta should be initiated and monitored by a physician experienced in the treatment of lipid disorders.

Posology

The recommended starting dose is 5 mg once daily. After 2 weeks the dose may be increased, based on acceptable safety and tolerability, to 10 mg and then, at a minimum of 4-week intervals, to 20 mg, 40 mg, and to the maximum recommended dose of 60 mg (see section 4.8).

The dose should be escalated gradually to minimise the incidence and severity of gastrointestinal side effects and aminotransferase elevations.

Administration with food may increase exposure to Lojuxta. Lojuxta should be taken on an empty stomach, at least 2 hours after the evening meal because the fat content of a recent meal may adversely impact gastrointestinal tolerability.

The occurrence and severity of gastrointestinal adverse reactions associated with the use of Lojuxta decreases in the presence of a low fat diet. Patients should follow a diet supplying less than 20% of energy from fat prior to initiating Lojuxta treatment, and should continue this diet during treatment. Dietary counselling should be provided.

Patients should avoid consumption of grapefruit juice (see sections 4.4 and 4.5).

Patients on a stable maintenance dose of Lojuxta who receive a weak CYP3A4 inhibitor should reduce the dose of Lojuxta as follows:

- Patients on 40 mg or 60 mg should reduce to 10 mg
- Patients on doses < 40 mg should reduce to 5 mg

Careful up-titration may then be considered according to LDL-C response and safety/tolerability.

Consider limiting the maximum dose of Lojuxta according to desired LDL-C response. Upon discontinuation of the weak CYP3A4 inhibitor, the dose of Lojuxta should be up-titrated according to LDL-C response and safety/tolerability.

Exercise additional caution if administering more than 1 weak CYP3A4 inhibitor with Lojuxta.

Based on observations of decreased essential fatty acid and vitamin E levels in clinical trials, patients should take daily dietary supplements that provide 400 IU vitamin E, and at least 200 mg linoleic acid, 110 mg eicosapentaenoic acid (EPA), 210 mg alpha linolenic acid (ALA) and 80 mg docosahexaenoic acid (DHA) per day, throughout treatment with Lojuxta.

Elderly population

There is limited experience with Lojuxta in patients aged 65 years or older. Therefore, particular caution should be exercised in these patients.

Since the recommended dose regimen involves starting at the low end of the dosing range and escalating cautiously according to individual patient tolerability, no adjustment to the dosing regimen is recommended for the elderly.

Hepatic impairment

Lojuxta is contraindicated in patients with moderate or severe hepatic impairment including patients with unexplained persistent abnormal liver function tests (see section 5.2).

Patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A) should not exceed 40 mg daily.

Renal impairment

Patients with end-stage renal disease receiving dialysis should not exceed 40 mg daily (see section 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of Lojuxta in children < 18 years have not been established and the use of this medicinal product in children is therefore not recommended. No data are available.

Method of administration

Oral use.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Patients with moderate or severe hepatic impairment and those with unexplained persistent abnormal liver function tests.
- Patients with a known significant or chronic bowel disease such as inflammatory bowel disease or malabsorption.
- Concomitant administration of > 40 mg simvastatin (see section 4.5).
- Concomitant use of Lojuxta with strong or moderate cytochrome P450 (CYP) 3A4 inhibitors (e.g., antifungal azoles such as itraconazole, fluconazole, ketoconazole, voriconazole, posaconazole; macrolide antibiotics such as erythromycin or clarithromycin; ketolide antibiotics such as telithromycin; HIV protease inhibitors; the calcium channel blockers diltiazem and verapamil, and the anti-arrhythmic dronedarone [see section 4.5]).
- Pregnancy (see section 4.6).

4.4 Special warnings and precautions for use

Liver enzyme abnormalities and liver monitoring

Lomitapide can cause elevations in alanine aminotransferase [ALT] and aspartate aminotransferase [AST] and hepatic steatosis. The extent to which lomitapide-associated hepatic steatosis promotes the elevations in aminotransferase is unknown. Although cases of hepatic dysfunction (elevated aminotransferase with increase in bilirubin or International Normalized Ratio [INR]) or hepatic failure have not been reported, there is concern that lomitapide could induce steatohepatitis, which can progress to cirrhosis over several

years. The clinical studies supporting the safety and efficacy of lomitapide in HoFH would have been unlikely to detect this adverse outcome given their size and duration.

Elevations in aminotransferases (ALT and/or AST) are associated with lomitapide (see section 5.1). There were no concomitant or subsequent clinically meaningful elevations in serum bilirubin, INR, or alkaline phosphatase. Liver enzyme changes occur most often during dose escalation, but may occur at any time during therapy.

Monitoring of liver function tests

Measure ALT, AST, alkaline phosphatase, total bilirubin, gamma-glutamyl transferase (gamma-GT) and serum albumin before initiation of treatment with Lojuxta. The medicinal product is contraindicated in patients with moderate or severe hepatic impairment and those with unexplained persistent abnormal liver function tests. If the baseline liver-related tests are abnormal, consider initiating the medicinal product after appropriate investigation by a hepatologist and the baseline abnormalities are explained or resolved.

During the first year, measure liver-related tests (ALT and AST, at a minimum) prior to each increase in dose or monthly, whichever occurs first. After the first year, do these tests at least every 3 months and before any increase in dose. Decrease the dose of Lojuxta if elevations of aminotransferase are observed and discontinue treatment for persistent or clinically significant elevations (see Table 1 for specific recommendations).

Dose modification based on elevated hepatic aminotransferases

Table 1 summarizes recommendations for dose adjustment and monitoring for patients who develop elevated aminotransferase during therapy with Lojuxta.

Table 1: Dose Adjustment and Monitoring for Patients with Elevated Aminotransferases

ALT or AST	Treatment and monitoring recommendations*
≥3x and <5x Upper Limit of Normal (ULN)	<ul style="list-style-type: none"> Confirm elevation with a repeat measurement within one week. If confirmed, reduce the dose and obtain additional liver-related tests if not already measured (such as alkaline phosphatase, total bilirubin, and INR). Repeat tests weekly and withhold dosing if there are signs of abnormal liver function (increase in bilirubin or INR), if aminotransferase levels rise above 5x ULN, or if aminotransferase levels do not fall below 3x ULN within approximately 4 weeks. Refer patients with persistent elevations in aminotransferase >3x ULN to a hepatologist for further investigation. If resuming Lojuxta after aminotransferase levels resolve to <3x ULN, consider reducing the dose and monitor liver-related tests more frequently.
≥5x ULN	<ul style="list-style-type: none"> Withhold dosing and obtain additional liver-related tests if not already measured (such as alkaline phosphatase, total bilirubin, and INR). If aminotransferase levels do not fall below 3x ULN within approximately 4 weeks refer the patient to a hepatologist for further investigation. If resuming Lojuxta after aminotransferase levels resolve to <3x ULN, reduce the dose and monitor liver-related tests more frequently.

*Recommendations based on an ULN of approximately 30-40 international units/L.

If aminotransferase elevations are accompanied by clinical symptoms of liver injury (such as nausea, vomiting, abdominal pain, fever, jaundice, lethargy, flu-like symptoms), increases in bilirubin ≥2x ULN, or active liver disease, discontinue treatment with Lojuxta and refer the patient to a hepatologist for further investigation.

Reintroduction of treatment may be considered if the benefits are considered to outweigh the risks associated with potential liver disease.

Hepatic steatosis and risk of progressive liver disease

Consistent with the mechanism of action of lomitapide, most treated patients exhibited increases in hepatic fat content. In an open-label Phase 3 study, 18 of 23 patients with HoFH developed hepatic steatosis (hepatic fat >5.56%) as measured by nuclear magnetic resonance spectroscopy (MRS) (see section 5.1). The median absolute increase in hepatic fat was 6% after both 26 weeks and 78 weeks of treatment, from 1% at baseline, measured by MRS. Hepatic steatosis is a risk factor for progressive liver disease including steatohepatitis and cirrhosis. The long term consequences of hepatic steatosis associated with Lojuxta treatment are unknown. Clinical data suggest that hepatic fat accumulation is reversible after stopping treatment with Lojuxta, but whether histological sequelae remain is unknown, especially after long-term use.

Monitoring for evidence of progressive liver disease.

Regular screening for steatohepatitis/fibrosis should be performed at baseline and on an annual basis using the following imaging and biomarker evaluations:

- Imaging for tissue elasticity, e.g. Fibroscan, acoustic radiation force impulse (ARFI), or magnetic resonance (MR) elastography
- Gamma-GT and serum albumin to detect possible liver injury
- At least one marker from each of the following categories:
 - High sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), CK-18 Fragment, NashTest (liver inflammation)
 - Enhanced Liver Fibrosis (ELF) panel, Fibrometer, AST/ALT ratio, Fib-4 score, Fibrotest (liver fibrosis)

The performance of these tests and their interpretation should involve collaboration between the treating physician and the hepatologist. Patients with results suggesting the presence of steatohepatitis or fibrosis should be considered for liver biopsy.

If a patient has biopsy-proven steatohepatitis or fibrosis, the benefit-risk should be reassessed and treatment stopped if necessary.

Concomitant use of CYP3A4 inhibitors

Lomitapide appears to be a sensitive substrate for CYP3A4 metabolism. CYP3A4 inhibitors increase the exposure of lomitapide, with strong inhibitors increasing exposure approximately 27-fold. Concomitant use of moderate or strong CYP3A4 inhibitors with Lojuxta is contraindicated (see section 4.3). In the lomitapide clinical trials, one patient with HoFH developed markedly elevated aminotransferase (ALT 24x ULN, AST 13x ULN) within days of initiating the strong CYP3A4 inhibitor clarithromycin. If treatment with moderate or strong CYP3A4 inhibitors is unavoidable, Lojuxta should be stopped during the course of treatment.

Weak CYP3A4 inhibitors may substantially increase the exposure of lomitapide. The dose of Lojuxta should be reduced when administered with a weak CYP3A4 inhibitor and patients monitored carefully (see section 4.2).

Concomitant use of CYP3A4 inducers

Medicines that induce CYP3A4 would be expected to increase the rate and extent of metabolism of lomitapide. CYP3A4 inducers exert their effect in a time-dependent manner, and may take at least 2 weeks to reach maximal effect after introduction. Conversely, on discontinuation, CYP3A4 induction may take at least 2 weeks to decline.

Co-administration of a CYP3A4 inducer is expected to reduce the effect of Lojuxta. Any impact on efficacy is likely to be variable. When co-administering CYP3A4 inducers (i.e. aminoglutethimide, nafcillin, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, phenobarbital, rifampicin, carbamazepine, pioglitazone, glucocorticoids, modafinil and phenytoin) with Lojuxta, the possibility of a drug-drug interaction affecting efficacy should be considered. The use of St. John's Wort should be avoided with Lojuxta.

It is recommended to increase the frequency of LDL-C assessment during such concomitant use and consider increasing the dose of Lojuxta to ensure maintenance of the desired level of efficacy if the CYP3A4 inducer is intended for chronic use. On withdrawal of a CYP3A4 inducer, the possibility of increased exposure should be considered and a reduction in the dose of Lojuxta may be necessary.

Concomitant use of HMG-CoA reductase inhibitors ('statins')

Lomitapide increases plasma concentrations of statins. Patients receiving Lojuxta as adjunctive therapy to a statin should be monitored for adverse events that are associated with the use of high doses of statins. Statins occasionally cause myopathy. In rare cases, myopathy may take the form of rhabdomyolysis with or without acute renal failure secondary to myoglobinuria, and can lead to fatality. All patients receiving Lojuxta in addition to a statin should be advised of the potential increased risk of myopathy and told to report promptly any unexplained muscle pain, tenderness, or weakness. Doses of simvastatin > 40 mg should not be used with Lojuxta (see section 4.3).

Grapefruit juice

Grapefruit juice must be omitted from the diet while patients are treated with Lojuxta.

Risk of supratherapeutic or subtherapeutic anticoagulation with coumarin based anticoagulants

Lomitapide increases the plasma concentrations of warfarin. Increases in the dose of Lojuxta may lead to supratherapeutic anticoagulation, and decreases in the dose may lead to subtherapeutic anticoagulation. Difficulty controlling INR contributed to early discontinuation from the Phase 3 trial for one of five patients taking concomitant warfarin. Patients taking warfarin should undergo regular monitoring of the INR, especially after any changes in Lojuxta dosage. The dose of warfarin should be adjusted as clinically indicated.

Use of alcohol

Alcohol may increase levels of hepatic fat and induce or exacerbate liver injury. In the Phase 3 trial, 3 of 4 patients with ALT elevations >5x ULN reported alcohol consumption beyond the limits recommended in the protocol. The use of alcohol during Lojuxta treatment is not recommended.

Hepatotoxic agents

Caution should be exercised when Lojuxta is used with other medicinal products known to have potential for hepatotoxicity, such as isotretinoin, amiodarone, acetaminophen (>4 g/day for ≥3 days/week), methotrexate, tetracyclines, and tamoxifen. The effect of concomitant administration of Lojuxta with other hepatotoxic medicine is unknown. More frequent monitoring of liver-related tests may be warranted.

Reduced absorption of fat-soluble vitamins and serum fatty acids

Given its mechanism of action in the small intestine, lomitapide may reduce the absorption of fat-soluble nutrients. In the Phase 3 trial, patients were provided daily dietary supplements of vitamin E, linoleic acid, ALA, EPA and DHA. In this trial, the median levels of serum vitamin E, ALA, linoleic acid, EPA, DHA, and arachidonic acid decreased from baseline to Week 26 but remained above the lower limit of the

reference range. Adverse clinical consequences of these reductions were not observed with lomitapide treatment of up to 78 weeks. Patients treated with Lojuxta should take daily supplements that contain 400 international units vitamin E and at least 200 mg linoleic acid, 210 mg ALA, 110 mg EPA, and 80 mg DHA.

Contraception measures in women of child-bearing potential

Before initiating treatment in women of child-bearing potential, appropriate advice on effective methods of contraception should be provided, and effective contraception initiated. Patients taking oestrogen-based oral contraceptives should be advised about possible loss of effectiveness due to diarrhoea and/or vomiting (see section 4.5). Oestrogen-containing oral contraceptives are weak CYP3A4 inhibitors (see section 4.2).

Patients should be advised to immediately contact their physician and stop taking Lojuxta if they become pregnant (see section 4.6).

Lactose

Lojuxta contains lactose and therefore should not be administered to patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp-lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effects of other medicinal products on Lojuxta and other forms of interaction

Table 2: Interactions between Lojuxta and other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal products	Effects on lomitapide levels	Recommendation concerning co-administration with Lojuxta
Inhibitors of CYP3A4	<p>When lomitapide 60 mg was co-administered with ketoconazole 200 mg twice daily, a strong inhibitor of CYP3A4, lomitapide AUC increased approximately 27-fold and C_{max} increased approximately 15-fold.</p> <p>Interaction between moderate or weak CYP3A4 inhibitors and lomitapide has not been studied.</p> <p>Moderate and weak CYP3A4 inhibitors are predicted to have a substantial impact on lomitapide's pharmacokinetics. Concomitant use of moderate or weak CYP3A4 inhibitors are expected to increase lomitapide</p>	<p>Use of strong or moderate inhibitors of CYP3A4 is contraindicated with Lojuxta. If treatment with antifungal azoles (e.g., itraconazole, ketoconazole, fluconazole, voriconazole, posaconazole); the antiarrhythmic dronedarone; macrolide antibiotics (e.g., erythromycin, clarithromycin); ketolide antibiotics (e.g., telithromycin); HIV protease inhibitors; the calcium channel blockers diltiazem and verapamil is unavoidable, therapy with Lojuxta should be suspended during the course of treatment (see sections 4.3 and 4.4).</p> <p>Grapefruit juice is a moderate inhibitor of CYP3A4 and is expected to substantially increase exposure to lomitapide. Patients taking Lojuxta</p>

Medicinal products	Effects on lomitapide levels	Recommendation concerning co-administration with Lojuxta
	exposure by 4-10 fold and by 4 fold, respectively, based on the results of the study with the strong CYP3A4 inhibitor ketoconazole and on historical data for the model CYP3A4 probe midazolam.	<p>should avoid consumption of grapefruit juice.</p> <p>The dose of Lojuxta should be reduced during concomitant administration with a weak CYP3A4 inhibitor (see section 4.2). Examples of weak CYP3A4 inhibitors include: alprazolam, amiodarone, amlodipine, atorvastatin, azithromycin, bicalutamide, cilostazol, cimetidine, ciclosporin, clotrimazole, fluoxetine, fluvoxamine, fosaprepitant, ginkgo, goldenseal, isoniazid, ivacaftor, lacidipine, lapatinib, linagliptin, nilotinib, oestrogen-containing oral contraceptives, pazopanib, peppermint oil, propiverine, ranitidine, ranolazine, ritonavir, roxithromycin, Seville oranges, tacrolimus, ticagrelor, tipranavir and tolvaptan. This list is not intended to be comprehensive and prescribers should check the prescribing information of drugs to be co-administered with Lojuxta for potential CYP3A4 mediated interactions.</p> <p>The effect of administration of more than one weak CYP3A4 inhibitor has not been tested, but the effect on the exposure of lomitapide is expected to be greater than for co-administration of the individual inhibitors with lomitapide.</p>
Inducers of CYP3A4	Medicines that induce CYP3A4 would be expected to increase the rate and extent of metabolism of lomitapide. Consequently, this would reduce the effect of lomitapide. Any impact on efficacy is likely to be variable.	When co-administering CYP3A4 inducers (i.e., aminoglutethimide, naftillin, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, phenobarbital, rifampicin, carbamazepine, pioglitazone, St John's Wort, glucocorticoids, modafinil and phenytoin) with Lojuxta, the possibility of a drug-drug interaction affecting efficacy should be considered. It is recommended to increase the frequency of LDL-C assessment during such concomitant use and consider increasing the dose of Lojuxta to ensure maintenance of the desired level of

Medicinal products	Effects on lomitapide levels	Recommendation concerning co-administration with Lojuxta
		efficacy if the CYP3A4 inducer is intended for chronic use.
Bile acid sequestrants	Lomitapide has not been tested for interaction with bile acid sequestrants (resins such as colesevelam and cholestyramine).	Because bile acid sequestrants can interfere with the absorption of oral medicines, bile acid sequestrants should be taken at least 4 hours before or at least 4 hours after Lojuxta.

Effects of lomitapide on other medicinal products

HMG-CoA Reductase Inhibitors (“Statins”): Lomitapide increases plasma concentrations of statins. When lomitapide 60 mg was administered to steady state prior to simvastatin 40 mg, simvastatin acid AUC and C_{max} increased 68% and 57%, respectively. When lomitapide 60 mg was administered to steady state prior to atorvastatin 20 mg, atorvastatin acid AUC and C_{max} increased 52% and 63%, respectively. When lomitapide 60 mg was administered to steady state prior to rosuvastatin 20 mg, rosuvastatin T_{max} increased from 1 to 4 hours, AUC was increased 32%, and its C_{max} was unchanged. The risk of myopathy with simvastatin is dose related. Use of Lojuxta is contraindicated in patients treated with high doses of simvastatin (> 40 mg) (see sections 4.3 and 4.4).

Coumarin anticoagulants: When lomitapide 60 mg was administered to steady state and 6 days following warfarin 10 mg, INR increased 1.26-fold. AUCs for R(+)-warfarin and S(-)-warfarin increased 25% and 30%, respectively. C_{max} for R(+)-warfarin and S(-)-warfarin increased 14% and 15%, respectively. In patients taking coumarins (such as warfarin) and Lojuxta concomitantly, INR should be determined before starting Lojuxta and monitored regularly with dosage of coumarins adjusted as clinically indicated (see section 4.4).

Fenofibrate, niacin and ezetimibe: When lomitapide was administered to steady state prior to micronised fenofibrate 145 mg, extended release niacin 1000 mg, or ezetimibe 10 mg, no clinically significant effects on the exposure of any of these medicinal products was observed. No dose adjustments are required when co-administered with Lojuxta.

Oral contraceptives: When lomitapide 50 mg was administered to steady state along with an oestrogen-based oral contraceptive, no clinically meaningful nor statistically significant impact on the pharmacokinetics of the components of the oral contraceptive (ethynodiol and 17-deacetyl norgestimate, the metabolite of norgestimate) were observed. Lomitapide is not expected to directly influence the efficacy of oestrogen based oral contraceptives; however diarrhoea and/or vomiting may reduce hormone absorption. In cases of protracted or severe diarrhoea and/or vomiting lasting more than 2 days, additional contraceptive measures should be used for 7 days after resolution of symptoms.

P-gp substrates: Lomitapide inhibits P-gp *in vitro*, and may increase the absorption of P-gp substrates. Coadministration of Lojuxta with P gp substrates (such as aliskiren, ambrisentan, colchicine, dabigatran etexilate, digoxin, everolimus, fexofenadine, imatinib, lapatinib, maraviroc, nilotinib, posaconazole, ranolazine, saxagliptin, sirolimus, sitagliptin, talinolol, tolvaptan, topotecan) may increase the absorption of P gp substrates. Dose reduction of the P gp substrate should be considered when used concomitantly with Lojuxta.

In vitro assessment of drug interactions: Lomitapide inhibits CYP3A4. Lomitapide does not induce CYPs 1A2, 3A4, or 2B6, and does not inhibit CYPs 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, or 2E1. Lomitapide is not a P-gp substrate but does inhibit P-gp. Lomitapide does not inhibit breast cancer resistance protein (BCRP).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Lojuxta is contraindicated during pregnancy. There are no reliable data on its use in pregnant women. Animal studies have shown developmental toxicity (teratogenicity, embryotoxicity, see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.

Use in women of child-bearing potential

Before initiating treatment in women of child-bearing potential, the absence of pregnancy should be confirmed, appropriate advice on effective methods of contraception provided, and effective contraception initiated. Patients taking oestrogen-based oral contraceptives should be advised about possible loss of effectiveness due to diarrhoea and/or vomiting. Additional contraceptive measures should be used until resolution of symptoms (see section 4.5).

Breast-feeding

It is not known whether lomitapide is excreted into human milk. Because of the potential for adverse effects based on findings in animal studies with lomitapide (see section 5.3), a decision should be made whether to discontinue breast-feeding or discontinue the medicinal product, taking into account the importance of the medicinal product to the mother.

Fertility

No adverse effects on fertility were observed in male and female rats administered lomitapide at systemic exposures (AUC) estimated to be 4 to 5 times higher than in humans at the maximum recommended human dose (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Lojuxta may have a minor influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most serious adverse reactions during treatment were liver aminotransferase abnormalities (see section 4.4).

The most common adverse reactions were gastrointestinal effects. Gastrointestinal adverse reactions were reported by 27 (93%) of 29 patients in the Phase 3 clinical trial. Diarrhoea occurred in 79% of patients, nausea in 65%, dyspepsia in 38%, and vomiting in 34%. Other reactions reported by at least 20% of patients include abdominal pain, abdominal discomfort, abdominal distension, constipation, and flatulence. Gastrointestinal adverse reactions occurred more frequently during the dose escalation phase of the study and decreased once patients established the maximum tolerated dose of lomitapide.

Gastrointestinal adverse reactions of severe intensity were reported by 6 (21%) of 29 patients in the Phase 3 clinical trial, with the most common being diarrhoea (4 patients, 14%); vomiting (3 patients, 10%); and abdominal pain, distension, and/or discomfort (2 patients, 7%). Gastrointestinal reactions contributed to the reasons for early discontinuation from the trial for 4 (14%) patients.

The most commonly reported adverse reactions of severe intensity were diarrhoea (4 subjects, 14%), vomiting (3 patients, 10%), and abdominal distension and ALT increased (2 subjects each, 7%).

Tabulated list of adverse reactions

Frequency of the adverse reactions is defined as: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data).

Table 3 lists all adverse reactions reported across the 35 patients treated in the Phase 2 Study UP1001 and in the Phase 3 Study UP1002/AEGR-733-005 or its extension study AEGR-733-012.

Table 3: Frequency of Adverse Reactions in HoFH Patients

System Organ Class	Frequency	Adverse Reaction
Infections and infestations	Common	Gastroenteritis
Metabolism and nutrition disorders	Very common	Decreased appetite
Nervous system disorders	Common	Dizziness Headache Migraine
Gastrointestinal disorders	Very common	Diarrhoea Nausea Vomiting Abdominal discomfort Dyspepsia Abdominal pain Abdominal pain upper Flatulence Abdominal distension Constipation
	Common	Gastritis Rectal tenesmus Aerophagia Defaecation urgency Eruption Frequent bowel movements Gastric dilatation Gastric disorder Gastrooesophageal reflux disease Haemorrhoidal haemorrhage Regurgitation
Hepatobiliary disorders	Common	Hepatic steatosis Hepatotoxicity Hepatomegaly
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	Ecchymosis Papule Rash erythematous Xanthoma
General disorders and administration site conditions	Common	Fatigue
Investigations	Very common	Alanine aminotransferase increased Aspartate aminotransferase increased Weight decreased
	Common	International normalised ratio increased Blood alkaline phosphatase increased Blood potassium decreased Carotene decreased International normalised ratio abnormal Liver function test abnormal

System Organ Class	Frequency	Adverse Reaction
		Prothrombin time prolonged Transaminases increased Vitamin E decreased Vitamin K decreased

Table 4 lists all adverse reactions for subjects who received lomitapide monotherapy (N=291) treated in Phase 2 studies in subjects with elevated LDL-C (N=462).

Table 4: Frequency of Adverse Reactions in Elevated LDL-C Patients

System Organ Class	Frequency	Adverse Reaction
Infections and infestations	Uncommon	Gastroenteritis Gastrointestinal infection Influenza Nasopharyngitis Sinusitis
Blood and lymphatic system disorders	Uncommon	Anaemia
Metabolism and nutrition disorders	Common	Decreased appetite
	Uncommon	Dehydration Increased appetite
Nervous system disorders	Uncommon	Paraesthesia Somnolence
Eye disorders	Uncommon	Eye swelling
Ear and labyrinth disorders	Uncommon	Vertigo
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Uncommon	Pharyngeal lesion Upper-airway cough syndrome
Gastrointestinal disorders	Very common	Diarrhoea Nausea Flatulence
	Common	Abdominal pain upper Abdominal distension Abdominal pain Vomiting Abdominal discomfort Dyspepsia Eruption Abdominal pain lower Frequent bowel movements
	Uncommon	Dry mouth Faeces hard Gastrooesophageal reflux disease Abdominal tenderness Epigastric discomfort Gastric dilatation Haematemesis Lower gastrointestinal haemorrhage Reflux oesophagitis

System Organ Class	Frequency	Adverse Reaction
Hepatobiliary disorders	Uncommon	Hepatomegaly
Skin and subcutaneous tissue disorders	Uncommon	Blister Dry skin Hyperhidrosis
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Common	Muscle spasms
	Uncommon	Arthralgia Myalgia Pain in extremity Joint swelling Muscle twitching
Renal and urinary disorders	Uncommon	Haematuria
General disorders and administrative site conditions	Common	Fatigue Asthenia
	Uncommon	Chest pain Chills Early satiety Gait disturbance Malaise Pyrexia
Investigations	Common	Alanine aminotransferase increased Aspartate aminotransferase increased Hepatic enzyme increased Liver function test abnormal Neutrophil count decreased White blood cell count decreased
	Uncommon	Weight decreased Blood bilirubin increased Gamma-glutamyltransferase increased Neutrophil percentage increased Protein urine Prothrombin time prolonged Pulmonary function test abnormal White blood cell count increased

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

There is no specific treatment in the event of overdose. In rodents, single oral doses of lomitapide ≥ 600 times higher than the maximum recommended human dose (1 mg/kg) were well tolerated. The maximum dose administered to human subjects in clinical studies was 200 mg as a single dose; there were no adverse reactions.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other lipid modifying agents, plain. ATC code: C10AX12

Mechanism of action

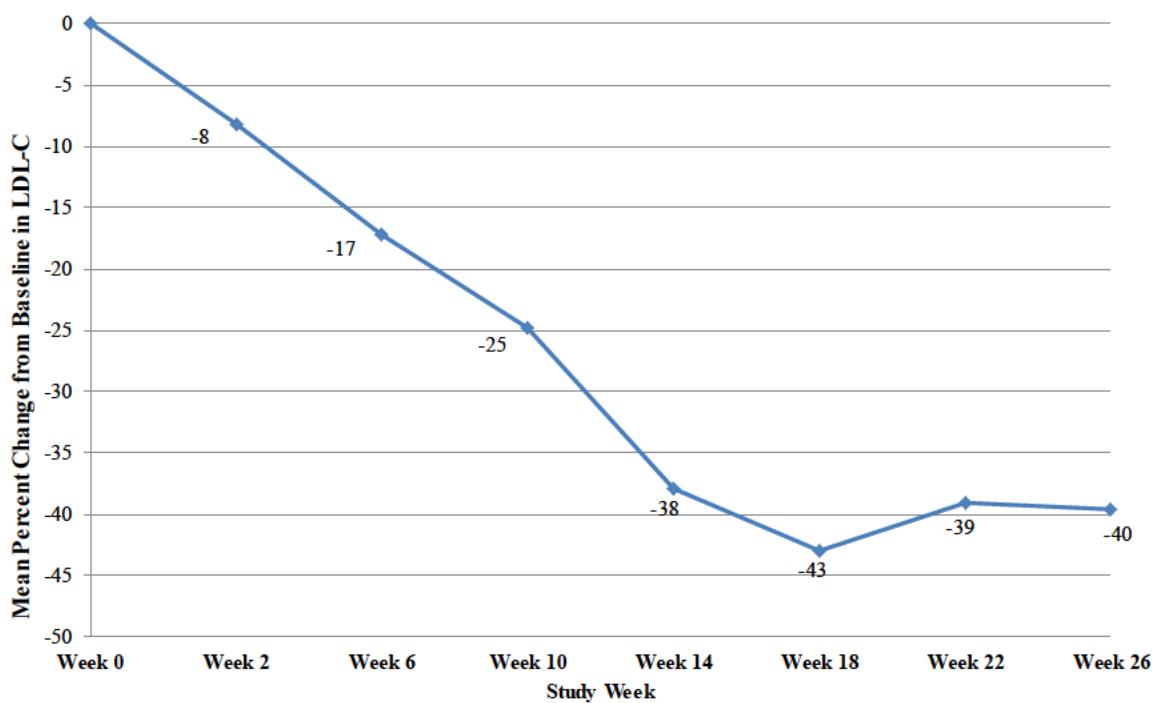
Lomitapide is a selective inhibitor of microsomal transfer protein (MTP), an intracellular lipid-transfer protein that is found in the lumen of the endoplasmic reticulum and is responsible for binding and shuttling individual lipid molecules between membranes. MTP plays a key role in the assembly of apo B containing lipoproteins in the liver and intestines. Inhibition of MTP reduces lipoprotein secretion and circulating concentrations of lipoprotein-borne lipids including cholesterol and triglycerides.

Clinical efficacy and safety

A single arm, open-label study (UP1002/AEGR-733-005) evaluated the efficacy and safety of lomitapide when co-administered with a low-fat diet and other lipid-lowering therapies in adult patients with HoFH. Patients were instructed to maintain a low-fat diet (<20% calories from fat) and their lipid-lowering therapies at study entry, including apheresis if applicable, from 6 weeks prior to baseline through at least Week 26. The dose of lomitapide was escalated from 5 mg to an individually determined maximum tolerated dose up to 60 mg. After Week 26, patients remained on lomitapide to determine the effects of longer-term treatment and were allowed to change background lipid-lowering therapies. The study provided for a total of 78 weeks of treatment.

Twenty-nine patients were enrolled, of whom 23 completed through Week 78. Sixteen males (55%) and 13 females (45%) were included with a mean age of 30.7 years, ranging from 18 to 55 years. The mean dose of lomitapide was 45 mg at Week 26 and 40 mg at Week 78. At Week 26, the mean percent change in LDL-C from baseline of LDL-C was -40% ($p<0.001$) in the Intent to Treat (ITT) population. Mean percent change from baseline through Week 26 using last observation carried forward (LOCF) to each assessment is shown in Figure 1.

Figure 1: Mean percent changes from baseline in LDL-C in the major effectiveness study UP1002/AEGR-733-005 through Week 26 (the Primary Endpoint) using LOCF to each assessment (N=29)



Changes in lipids and lipoproteins through Week 26 and Week 78 of lomitapide treatment are presented in Table 5.

Table 5: Absolute values and percent changes from baseline to Weeks 26 and 78 in lipids and lipoproteins (major effectiveness study UP1002/AEGR-733-005)

Parameter (units)	Baseline	Week 26/LOCF (N=29)				Week 78 (N=23)		
	Mean (SD)	Mean (SD)	% Change	p-value ^b	Mean (SD)	% Change	p-value ^b	

LDL-C, direct (mg/dL)	336 (114)	190 (104)	-40	<0.001	210 (132)	-38	<0.001
Total Cholesterol (TC) (mg/dL)	430 (135)	258 (118)	-36	<0.001	281 (149)	-35	<0.001
Apolipoprotein B (apo B) (mg/dL)	259 (80)	148 (74)	-39	<0.001	151 (89)	-43	<0.001
Triglycerides (TG) (mg/dL) ^a	92	57	-45	0.009	59	-42	0.012
Non high-density lipoprotein cholesterol (Non-HDL-C) (mg/dL)	386 (132)	217 (113)	-40	<0.001	239 (146)	-39	<0.001
Very-low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-C) (mg/dL)	21 (10)	13 (9)	-29	0.012	16 (15)	-31	0.013
Lipoprotein (a) (Lp(a)) (nmol/L) ^a	66	61	-13	0.094	72	-4	<0.842
High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) (mg/dL)	44 (11)	41 (13)	-7	0.072	43 (12)	-4.6	0.246

^a Median presented for TG and Lp(a). p-value is based on the mean percent change

^b p-value on the mean percent change from baseline based on paired t-test

At both Week 26 and Week 78, there were significant reductions in LDL-C, TC, apo B, TG, non-HDL-C, VLDL-C and changes in HDL-C trended lower at Week 26 and returned to baseline levels by Week 78.

The effect of Lojuxta on cardiovascular morbidity and mortality has not been determined.

At baseline, 93% were on a statin, 76% were on ezetimibe, 10% on niacin, 3% on a bile acid sequestrant and 62% were receiving apheresis. Fifteen of 23 (65%) patients had their lipid-lowering treatment reduced by Week 78, including planned and unplanned reductions/interruptions. Apheresis was discontinued in 3 out of 13 patients who were on it at Week 26, and frequency was reduced in 3 patients while maintaining low LDL-C levels through Week 78. The clinical benefit of reductions in background lipid-lowering therapy, including apheresis, is not certain.

Of the 23 patients who completed through Week 26, 19 (83%) had LDL-C reductions $\geq 25\%$ with 8 (35%) having LDL-C <100 mg/dL and 1 having LDL-C <70 mg/dL at that time point.

In this study, 10 patients experienced elevations in AST and/or ALT $>3 \times$ ULN (see Table 6).

Table 6: Highest liver function test results post first dose (major effectiveness study UP1002/AEGR-733-005)

Parameter/Abnormality	N (%)
ALT	
Number of Patients with Assessments	29
>3 to ≤5 x ULN	6 (20.7)
>5 to ≤10 x ULN	3 (10.3)
>10 to ≤20 x ULN	1 (3.4)
>20 x ULN	0
AST	
Number of Patients with Assessments	29
>3 to ≤5 x ULN	5 (17.2)
>5 to ≤10 x ULN	1 (3.4)
>10 to ≤20 x ULN	0
>20 x ULN	0

Elevations in ALT and/or AST >5 x ULN were managed with a dose reduction or temporary suspension of lomitapide dosing, and all patients were able to continue with study drug treatment. No clinically meaningful elevations in total bilirubin or alkaline phosphatase were observed. Hepatic fat was prospectively measured using MRS in all eligible patients during the clinical trial (Table 7). Data from individuals who had repeat measurements after stopping lomitapide show that hepatic fat accumulation is reversible, but whether histological sequelae remain is unknown.

Table 7: Maximum categorical changes in % hepatic fat (major effectiveness study UP1002/AEGR-733-005)

Maximum Absolute Increase in % Hepatic Fat	Efficacy Phase Weeks 0-26 N (%)	Safety Phase Weeks 26-78 N (%)	Entire Trial Weeks 0-78 N (%)
Number of evaluable patients	22	22	23
≤5%	9 (41)	6 (27)	5 (22)
>5% to ≤10%	6 (27)	8 (36)	8 (35)
>10% to ≤15%	4 (18)	3 (14)	4 (17)
>15% to ≤20%	1 (5)	4 (18)	3 (13)
>20% to ≤25%	1 (5)	0	1 (4)
>25%	1 (5)	1 (5)	2 (9)

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Lojuxta in one or more subsets of the paediatric population in HoFH (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

The absolute oral bioavailability of lomitapide is 7%. Absorption is not limited by penetration of the drug across the intestinal barrier but is predominantly influenced by an extensive first pass effect. Peak plasma concentrations of lomitapide were reached 4-8 hours following oral dosing. Lomitapide pharmacokinetics is approximately dose-proportional for oral single doses in the therapeutic range. Doses higher than 60 mg suggest a trend toward nonlinearity and are not recommended.

Upon multiple dosing C_{max} and AUC increased in approximate proportion to lomitapide dose. C_{max} and AUC were increased following either a high-fat meal (77% and 58%, respectively) or low fat meal (70% and 28%, respectively). Accumulation of lomitapide in plasma was consistent with that predicted after a single dose following once daily oral dosing above 25 mg for up to 4 weeks. Inter-individual variability in lomitapide AUC was approximately 50%.

At steady state the accumulation of lomitapide was 2.7 at 25 mg and 3.9 at 50 mg.

Distribution

Following intravenous administration, the volume of distribution of lomitapide was high (mean=1200 litres) despite a high degree (>99.8%) of binding to plasma protein. In animal studies lomitapide was highly concentrated (200-fold) in the liver.

Biotransformation

Lomitapide is extensively metabolised, predominantly by CYP3A4. CYP isoforms 2E1, 1A2, 2B6, 2C8, and 2C19 are involved to a lesser extent and isoforms 2D6 and 2C9 are not involved in the metabolism of lomitapide.

Elimination

Following administration of a radiolabeled oral solution dose to healthy subjects, 93% of the administered dose was recovered in urine and faeces. Approximately 33% of the radioactivity was excreted in urine as metabolites. The remainder was excreted in faeces, primarily as oxidised metabolites. The elimination half-life of lomitapide was approximately 29 hours.

Special populations:

Data in the pivotal clinical trial were analyzed with respect to the impact of potential covariates on lomitapide exposure. Of the parameters examined (race, body mass index (BMI), gender, weight, age), only BMI could be classified as a potential covariate.

Age and gender

There was no clinically relevant effect of age (18-64 years) or gender on the pharmacokinetics of lomitapide.

Race

No dose adjustment is required for Caucasian or Latino patients. There is insufficient information to determine if Lojuxta requires dose adjustment in other races. However, since the medicinal product is dosed in an escalating fashion according to individual patient safety and tolerability, no adjustment to the dosing regimen is recommended based on race.

Renal insufficiency

In the renal impairment population, lomitapide was only studied in patients with end-stage renal disease (ESRD). A pharmacokinetic study in patients with ESRD undergoing hemodialysis demonstrated a 36% increase in mean lomitapide plasma concentration compared to matched healthy controls. The terminal half-life of lomitapide was not affected.

Hepatic insufficiency

A single-dose, open-label study was conducted to evaluate the pharmacokinetics of 60 mg lomitapide in healthy volunteers with normal hepatic function compared with patients with mild (Child-Pugh A) and moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment. In patients with moderate hepatic impairment, lomitapide AUC and C_{max} were 164% and 361% higher, respectively, compared with healthy volunteers. In patients with mild hepatic impairment, lomitapide AUC and C_{max} were 47% and 4% higher, respectively, compared with healthy volunteers. Lojuxta has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh score 10-15).

Paediatric population

Lojuxta has not been investigated in children less than 18 years of age.

Elderly population

Lojuxta has not been investigated in patients aged 65 years or older.

5.3 Preclinical safety data

In repeat-dose oral toxicology studies in rodents and dogs, the principal drug-related findings were lipid accumulation in the small intestine and/or liver associated with decreases in serum cholesterol and/or triglyceride levels. These changes are secondary to the mechanism of action of lomitapide. Other liver-related changes in repeat-dose toxicity studies in rats and dogs included increased serum aminotransferases, subacute inflammation (rats only), and single-cell necrosis. In a 1 year repeat-dose study in dogs there were no microscopic changes in the liver although serum AST was minimally increased in females.

Pulmonary histiocytosis was observed in rodents. Decreased red blood cell parameters as well as poikilocytosis and/or anisocytosis were observed in dogs. Testicular toxicity was observed in dogs at

205 times the human exposure (AUC) at 60 mg in a 6-month study. No adverse effects on the testes were observed in a 1-year study in dogs at 64 times the human exposure at 60 mg.

In a dietary carcinogenicity study in mice, lomitapide was administered up to 104 weeks at doses ranging from 0.3 to 45 mg/kg/day. There were statistically significant increases in the incidences of liver adenoma and carcinoma at doses \geq 1.5 mg/kg/day in males (\geq 2 times the human exposure at 60 mg daily based on AUC) and \geq 7.5 mg/kg/day in females (\geq 9 times the human exposure at 60 mg based on AUC). Incidences of small intestinal carcinoma and/or combined adenoma and carcinoma (rare tumours in mice) were significantly increased at doses \geq 15 mg/kg/day in males (\geq 26 times the human exposure at 60 mg based on AUC) and at 15 mg/kg/day in females (22 times the human exposure at 60 mg based on AUC).

In an oral carcinogenicity study in rats, lomitapide was administered up to 99 weeks at doses up to 7.5 mg/kg/day in males and 2.0 mg/kg/day in females. Focal hepatic fibrosis was observed in males and females and hepatic cystic degeneration was observed in males only. In high-dose males, an increased incidence of pancreatic acinar cell adenoma was observed at an exposure 6 times that in humans at 60 mg based on AUC.

Lomitapide was not mutagenic or genotoxic in a battery of *in vitro* and *in vivo* studies.

Lomitapide had no effect on reproductive function in female rats at doses up to 1 mg/kg or in male rats at doses up to 5 mg/kg. Systemic exposures to lomitapide at these doses were estimated to be 4 times (females) and 5 times (males) higher than the human exposure at 60 mg based on AUC.

Lomitapide was teratogenic in rats in the absence of maternal toxicity at an exposure (AUC) estimated to be twice that in humans at 60 mg. There was no evidence of embryofoetal toxicity in rabbits at 3 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 60 mg based on body surface area. Embryofoetal toxicity was observed in rabbits in the absence of maternal toxicity at \geq 6.5 times the MRHD. In ferrets, lomitapide was both maternally toxic and teratogenic at <1 times the MRHD.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule content

Pregelatinised starch (maize)
Sodium starch glycolate
Microcrystalline cellulose
Lactose monohydrate
Silica, colloidal anhydrous
Magnesium stearate

Capsule shell

Gelatin
Titanium dioxide (E171)
Red iron oxide (E172)

Printing ink

Shellac

Black iron oxide (E172)
Propylene glycol

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years.

6.4 Special precautions for storage

Store below 30°C.

Keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

High density polyethylene (HDPE) bottle fitted with a polyester/aluminium foil/cardboard induction seal and polypropylene screw cap.

Package sizes are:
28 capsules

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Aegerion Pharmaceuticals Ltd
Lakeside House
1 Furzeground Way
Stockley Park East
Uxbridge UB11 1BD
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/13/851/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 31 July 2013

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

▼本剤は追加モニタリングの対象である。この追加モニタリングにより、新たな安全性情報を迅速に得ることができる。医療従事者は、副作用が疑われる事象を報告することが求められる。副作用の報告方法は4.8項を参照。

1. 販売名

Lojuxta 10 mg 硬カプセル剤

2. 成分・含量

1硬カプセル中 lomitapide 10 mg に相当する lomitapide mesylate を含有する。

既知の作用を有する添加物

1硬カプセル中ラクトースを 140.23 mg 含有する（一水和物として）（4.4項参照）

添加物の詳細は6.1項を参照。

3. 剤形

硬カプセル

橙色キャップ部／白色ボディ部の19.4 mm硬カプセル剤。ボディ部には「10 mg」、キャップ部には「A733」と黒色で刻印されている。

4. 臨床的特徴

4.1 適応症

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。

可能な限り HoFH の遺伝的確認を行うこと。HoFH 以外の原発性高リポ蛋白血症及び高コレステロール血症の二次的要因（例：ネフローゼ症候群、甲状腺機能低下症）は、適応症から除外すること。

4.2 用法・用量

Lojuxta 投与は、脂質疾患の治療を熟知している医師が開始して患者をモニタリングすること。

用量

Lojuxta の推奨開始用量は 1 日 1 回 5 mg 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 10 mg まで增量し、その後最短でも 4 週間の間隔を経て、1 日量を 20 mg、40 mg、さらに最大推奨用量の 60 mg まで增量する（4.8 項参照）。

用量を徐々に增量することで、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。

食物とともに Lojuxta を服用すると、Lojuxta へ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。

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。

患者はグレープフルーツジュースを摂取しないこと（4.4 項及び 4.5 項参照）。

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。

- 40 mg 又は 60 mg の投与患者は 10 mg まで減量すること。
- 40 mg 未満の投与患者は 5 mg まで減量すること。

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。

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。

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。

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 國際単位 (IU) のビタミン E、200 mg 以上のリノール酸、110 mg のエイコサペンタエン酸 (EPA)、210 mg の α リノレン酸 (ALA)、80 mg 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。

高齢者

65 歳以上の患者を対象とする Lojuxta の臨床経験は少ない。したがって、このような高齢者には細心の注意を払うこと。

推奨用量レジメンでは用量範囲の下限で投与を開始し、各患者ごとの忍容性に応じて慎重に增量するため、高齢者に対してこの投与レジメンを調整することは推奨されない。

肝機能障害

中等度～重度の肝機能障害患者（肝機能検査で原因不明かつ持続性の異常がある患者を含む）でのLojuxta投与は禁忌である（5.2項参照）。

軽度肝機能障害（Child-Pugh A）患者では、1日量は40mgを超えないこと。

腎機能障害

透析を施行している末期腎疾患患者では、1日量は40mgを超えないこと（5.2項参照）。

小児患者集団

18歳未満の小児に対するLojuxtaの安全性及び有効性は確立されていない。したがって、本剤の小児での使用は推奨されない。小児での使用に関する入手可能なデータはない。

用法

経口

4.3 禁忌

- 有効成分又は6.1項に記載の添加物のいずれかに対する過敏症
- 中等度～重度の肝機能障害患者及び肝機能検査で原因不明かつ持続性の異常がある患者
- 既知の重要な腸疾患又は慢性腸疾患（炎症性腸疾患、吸収不良など）を有する患者
- 40mg超のシンバスタチンとの併用投与（4.5項参照）
- 中程度～強力なチトクロームP450（CYP）3A4阻害剤（例：イトラコナゾール、フルコナゾール、ケトコナゾール、ボリコナゾール、posaconazoleなどのアゾール系抗真菌薬、エリスロマイシン、クラリスロマイシンなどのマクロライド系抗生物質、telithromycinなどのケトライド系抗生物質、HIVプロテアーゼ阻害薬、カルシウムチャンネル遮断薬であるジルチアゼム及びベラパミル、抗不整脈薬であるdronedarone）とLojuxtaとの併用（4.5項参照）
- 妊婦（4.6項参照）

4.4 特別な警告及び使用上の注意

肝酵素異常及び肝機能検査

lomitapideはアラニンアミノトランスフェラーゼ[ALT]及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ[AST]の上昇、ならびに脂肪肝の増加をきたす可能性がある。lomitapideに関連した

脂肪肝がどの程度までアミノトランスフェラーゼ上昇を促進するかは解明されていない。肝機能障害（ビリルビン上昇又は国際標準比〔INR〕延長を伴うアミノトランスフェラーゼ上昇）もしくは肝不全の症例は報告されていないが、lomitapide は脂肪性肝炎を誘導し、これが数年かけて肝硬変に進行する可能性が懸念される。HoFH 患者での lomitapide の安全性及び有効性を立証する臨床試験が複数あるが、これら試験の症例数及び期間を考慮すると、このような転帰となる可能性は低い。

アミノトランスフェラーゼ上昇（ALT 又は AST）は、lomitapide 投与に関連する（5.1 項参照）。これと同時かつ後続して、臨床的に意味のある総ビリルビン上昇、INR 延長、アルカリホスファターゼ増加が認められることはなかった。肝酵素変化が最も多く発現するのは增量期間中であるが、投与期間中も発現するおそれがある。

肝機能検査の実施

Lojuxta 投与開始前に、ALT、AST、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、 γ グルタミルトランスフェラーゼ（gamma-GT）、血清アルブミンを測定すること。中等度～重度の肝機能障害患者及び肝機能検査で原因不明かつ持続性の異常がある患者では、本剤投与は禁忌である。投与開始前の肝機能検査結果が異常である場合は、肝臓専門医による適切な精査をして、投与開始前の異常の原因が明らかになり解決されてから、本剤の投与開始を検討すること。

1年目には、增量する前又は月1回のいずれか早い時期に、肝機能検査（最低限 ALT 及び AST）を実施・測定すること。投与1年目以降は、少なくとも3ヵ月ごと及び增量する前に検査すること。アミノトランスフェラーゼ上昇が認められた場合は Lojuxta を減量し、その上昇が持続性又は臨床的に重要であった場合は Lojuxta 投与を中止すること（具体的な推奨事項については表1を参照）。

肝アミノトランスフェラーゼ上昇に基づく用量の変更

Lojuxta 投与中にアミノトランスフェラーゼ上昇が認められた患者での、用量の調整及びモニタリングについての推奨事項を表1に要約する。

表1：アミノトランスフェラーゼ上昇が認められた患者での用量の調整及びモニタリング

ALT 又は AST	投与及びモニタリングについての推奨事項*
基準値上限 (ULN) の 3 倍以上 5 倍未満	<ul style="list-style-type: none">1 週間以内に、アミノトランスフェラーゼ上昇を再測定して確認すること。上昇が確認された場合は用量を減量し、肝機能検査に追加して測定されていない項目（アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、INR など）を検査すること。週 1 回検査を繰り返し、異常な肝機能の徵候（総ビリルビン上昇又は INR 延長）が認められる場合、アミノトランスフェラーゼ値上昇が ULN の 5 倍を超える場合、約 4 週間以内にアミノトランスフェラーゼ値が ULN の 3 倍を下回らない場合は、投与を避けること。アミノトランスフェラーゼ上昇が持続する患者には、肝臓専門医の診断を受けるよう紹介し、さらなる調査を行うこと。アミノトランスフェラーゼ値が ULN の 3 倍未満まで回復した後に Lojuxta 投与を再開する際は、減量を検討し、より高頻度に肝機能検査を実施すること。
ULN の 5 倍以上	<ul style="list-style-type: none">投与を避け、肝機能検査に追加して測定されていない項目（アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、INR など）を検査する。約 4 週間以内にアミノトランスフェラーゼ値が ULN の 3 倍を下回らない患者には、肝臓専門医の診断を受けるよう紹介し、さらなる調査を行うこと。アミノトランスフェラーゼ値が ULN の 3 倍未満まで回復した後に Lojuxta 投与を再開する際は、減量し、より高頻度に肝機能検査を実施すること。

*推奨事項は、ULN が約 30~40 IU/L であることに基づく。

トランスアミナーゼ上昇が、肝障害の臨床症状（悪心、嘔吐、腹痛、発熱、黄疸、嗜眠、インフルエンザ様症状など）、ULN の 2 倍以上のビリルビン上昇、活動性肝疾患に伴って起こる場合は、Lojuxta 投与を中止し、患者に肝臓専門医の診断を受けるよう紹介し、さらなる調査を行うこと。

投与によるベネフィットが潜在的な肝疾患に関連するリスクを上回ると見なされる場合は、投与の再開を検討することができる。

脂肪肝及び進行性肝疾患リスク

lomitapide の作用機序と一致して、ほとんどの患者は肝脂肪含有量の増加を示した。1 件の非盲検第 III 相試験では、磁気スペクトロスコピー (MRS) を用いて肝脂肪が測定され、HoFH 患者 23 名のうち 18 名に脂肪肝（肝脂肪が 5.56% 超）が発現した (5.1 項参照)。肝脂肪の絶対増加率の中央値は、投与の 26 週間後及び 78 週間後で 6% であり、これらの増加率は投与開始前に MRS で測定された 1% からの増加であった。脂肪肝は、脂肪性肝炎及び肝硬変などの進行性肝疾患のリスク因子となる。Lojuxta 投与に関連する脂肪肝の長期的予後は確認されていない。臨床データ

から、肝脂肪蓄積は Lojuxta 投与中止後は回復可能であることが示唆されている。しかし、長期にわたる投与後では、組織学的後遺症が残存するかどうかは不明である。

進行性肝疾患エビデンスのモニタリング

投与開始前及び年 1 回、以下に示す撮影法及びバイオマーカーによる評価によって、脂肪性肝炎／線維症の定期的なスクリーニングを実施すること。

- 組織弾性画像法。例えばフィブロスキャン（肝硬度測定装置）、音響放射圧インパルス（ARFI）、核磁気共鳴（MR）弾性率計測法など
- 肝障害の可能性を検出するための γ -GT 及び血清アルブミン
- 以下に示す各カテゴリーから 1 種以上のマーカー
 - 高感度 C 反応性タンパク（hs-CRP）、赤血球沈降速度（ESR）、CK-18 フラグメント、非アルコール性肝脂肪炎（NASH）検査（肝炎）
 - Enhanced Liver fibrosis panel (ELF)、Fibrometer、AST/ALT 比、Fib-4 score、Fibrotest（肝線維症）

これら検査の実施及びその解釈は、投与する医師及び肝臓専門医が協力して行うこと。脂肪性肝炎又は線維症を示唆する結果を示した患者には、肝生検を検討すること。

脂肪性肝炎又は線維症が生検により確定診断された患者では、投与のリスク・ベネフィットを再評価し、必要に応じて投与を中止する。

CYP3A4 阻害剤との併用

lomitapide は、CYP3A4 代謝に対する感度が高い基質である。CYP3A4 阻害剤は lomitapide の曝露量を増加させ、強力な阻害剤では曝露量は約 27 倍増加する。中程度～強力な CYP3A4 阻害剤と Lojuxta との併用は禁忌である（4.3 項参照）。lomitapide 臨床試験中、HoFH 患者 1 名は、強力な CYP3A4 阻害剤であるクラリスロマイシン投与開始後数日以内に、トランスアミナーゼが著しく上昇（ALT は ULN の 24 倍、AST は ULN の 13 倍）した。中程度～強力な CYP3A4 阻害剤との併用投与が避けられない場合は、治療過程中に Lojuxta の投与を中止すること。

弱い CYP3A4 阻害剤においても lomitapide の曝露量を増加させる。弱い CYP3A4 阻害剤と併用する場合は Lojuxta を減量し、患者に対して注意深いモニタリングを実施すること（4.2 項参照）。

CYP3A4 誘導剤との併用

CYP3A4 を誘導する薬剤は、lomitapide の代謝速度及び代謝率を増加させると予測される。CYP3A4 誘導剤の効果は時間依存的であるため、最大効果に到達するまでに 2 週間以上かかる可

能性がある。逆に CYP3A4 誘導剤投与を中止した場合は、効果が減少するまでに 2 週間以上かかるおそれがある。

CYP3A4 誘導剤との併用投与によって、Lojuxta の効果が減少すると予測される。有効性への影響はいずれも多様である可能性が高い。CYP3A4 誘導剤（aminoglutethimide、nafcillin、非核酸系逆転写酵素阻害剤、フェノバルビタール、リファンピシン、カルバマゼピン、ピオグリタゾン、グルココルチコイド、モダフィニル、フェニトインなど）と Lojuxta とを併用投与する場合、薬物間相互作用が有効性に影響を及ぼす可能性を考慮すること。セイヨウオトギリソウ（St John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）と Lojuxta との併用は避けること。

CYP3A4 誘導剤と Lojuxta との併用投与中は LDL-C を評価する頻度を増やし、CYP3A4 誘導剤を慢性投与する予定がある場合は、求める有効性が確実に確保できるように Lojuxta の增量を検討することが推奨される。CYP3A4 誘導剤の投与を中止した場合は、Lojuxta の曝露量が増加する可能性を考慮すること。また、Lojuxta の減量が必要になる場合がある。

HMG-CoA 還元酵素阻害剤（「スタチン系薬剤」）

lomitapide はスタチン系薬剤の血漿中濃度を上昇させる。スタチン系薬剤治療の補助療法として Lojuxta 投与を受けている患者に対しては、高用量のスタチン系薬剤投与に関連する有害事象のモニタリングを実施すること。スタチン系薬剤は筋疾患を引き起こすこともある。まれに、ミオグロビン尿に続発する急性腎不全の有無を問わず、筋疾患は横紋筋融解症という形で発現するおそれがあり、患者の死を招く可能性がある。スタチン系薬剤と併用して Lojuxta 投与を受けている患者には、筋疾患リスクが高まる可能性を伝え、原因不明の筋肉痛、筋圧痛、筋力低下が認められた場合は速やかに報告するよう指導すること。40 mg を超える用量のシンバスタチンを Lojuxta と併用しないこと（4.3 項参照）。

グレープフルーツジュース

Lojuxta 投与中は、グレープフルーツジュースを摂取しないこと。

クマリン系抗凝固薬による治療量以上又は治療量以下の抗凝固リスク

lomitapide はワルファリンの血漿中濃度を上昇させる。Lojuxta の增量によって治療量以上の抗凝固を引き起こす可能性があり、Lojuxta の減量によっては治療量以下の抗凝固を引き起こす可能性がある。第 III 相試験では、ワルファリン併用投与した 5 名のうち 1 名が、INR のコントロール困難が原因で試験を早期中止した。ワルファリン投与患者は、特に Lojuxta 用量の変更後は、INR を定期的に検査すること。ワルファリン用量は、臨床的適応に応じて調整すること。

アルコール摂取

アルコールは肝脂肪を増加させ、肝障害を誘導又は悪化させるおそれがある。第 III 相試験では、ALT 上昇が ULN の 5 倍を超える 4 名のうち 3 名は、アルコール摂取量が治験実施計画書で推奨される範囲を超えていたと報告された。Lojuxta 投与中のアルコール摂取は推奨されない。

肝毒性物質

肝毒性を示す可能性があることが知られている薬剤（イソトレチノイン、アミオダロン、アセトアミノフェン [4 g/日を超える投与で 3 日/週以上]、メトトレキサート、テトラサイクリン、タモキシフェンなど）と Lojuxta とを併用する場合は、注意が必要である。上記以外の肝毒性を示す薬剤と Lojuxta との併用が及ぼす影響は解明されていない。より高頻度な肝機能検査が必要であると考えられる。

脂溶性ビタミン及び血清中脂肪酸の吸収低下

小腸での lomitapide の作用機序を考慮すると、lomitapide は脂溶性栄養の吸収を減少させる可能性がある。第 III 相試験では、ビタミン E、リノール酸、ALA、EPA、DHA の栄養補助食品を患者に与えた。本試験中、ビタミン E、ALA、リノール酸、EPA、DHA、アラキドン酸の血清中濃度の中央値は投与開始前から第 26 週までに減少したが、参照範囲の下限を上回る値を維持した。このような減少による有害な臨床的影響は、78 週間にわたる lomitapide 投与中認められなかった。Lojuxta 投与患者は 1 日に、400 IU のビタミン E、200 mg 以上のリノール酸、210 mg の ALA、110 mg の EPA、80 mg の DHA を含む栄養補助食品を摂取すること。

妊娠する可能性のある女性の避妊法

妊娠する可能性のある女性への投与開始前に、効果的な避妊法に関する適切な指導を行い、効果的な避妊法を開始すること。エストロゲンをベースとする経口避妊薬を服用している患者には、下痢又は嘔吐が原因で経口避妊薬の有効性が低下する可能性を伝えること（4.5 項参照）。エストロゲン含有経口避妊薬は弱い CYP3A4 阻害剤である（4.2 項参照）。

Lojuxta 投与中に妊娠した患者には、直ちに主治医に連絡して Lojuxta の服用を中止するよう指導すること（4.6 項参照）。

ラクトース

Lojuxta はラクトースを含有する。したがって、まれな遺伝性疾患（ガラクトース不耐症、Lapp ラクターゼ欠乏症、グルコース・ガラクトース吸収不良症）を有する患者に投与しないこと。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

他の医薬品が Lojuxta に及ぼす影響及びその他の相互作用

表 2 : Lojuxta と他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

医薬品	Lomitapide 濃度への影響	Lojuxta との併用投与に関する推奨事項
CYP3A4 阻害剤	強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール 200 mg（1 日 2 回）と lomitapide 60 mg とを併	中程度～強力な CYP3A4 阻害剤と Lojuxta との併用は禁忌であるアゾール系抗真菌薬（例：イトラコナゾール、

医薬品	Lomitapide 濃度への影響	Lojuxta との併用投与に関する推奨事項
	<p>用投与したところ、lomitapide の AUC は約 27 倍増加し、C_{max} は約 15 倍増加した。</p> <p>弱い～中程度の CYP3A4 阻害剤と lomitapide との相互作用は試験されていない。</p> <p>弱い～中程度の CYP3A4 阻害剤は、lomitapide の薬物動態に大きな影響を及ぼすと予測される。lomitapide の曝露量は、中程度の CYP3A4 阻害剤との併用で 4～10 倍増加し、弱い CYP3A4 阻害剤との併用では 4 倍増加すると予測される。これは、強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールを用いた試験の結果、及び CYP3A4 の基質モデルとしてミダゾラムを調査した過去のデータに基づいている。</p>	<p>ケトコナゾール、フルコナゾール、ボリコナゾール、posaconazole など)、抗不整脈薬である dronedarone、マクロライド系抗生物質（例：エリスロマイシン、クラリスロマイシン）、ケトライド系抗生物質（例：telithromycin）、HIV プロテアーゼ阻害薬、カルシウムチャネル遮断薬であるジルチアゼム及びベラパミルとの併用投与が避けられない場合は、治療過程中に Lojuxta の投与を中止すること（4.3 項及び 4.4 項参照）。</p> <p>グレープフルーツジュースは中程度の CYP3A4 阻害剤であり、lomitapide への曝露量を大幅に増加させると予測される。Lojuxta を服用する患者はグレープフルーツジュースの摂取を避けること。</p> <p>弱い CYP3A4 阻害剤との併用投与中は、Lojuxta を減量すること（4.2 項参照）。弱い CYP3A4 阻害剤の例として、アルプラザム、アミオダロン、アムロジピン、アトルバスタチン、アジスロマイシン、ビカルタミド、シロスタゾール、シメチジン、シクロスボリン、クロトリマゾール、fluoxetine、フルボキサミン、ホスマプレピタント、ginkgo、goldenseal、イソニアジド、ivacaftor、lacidipine、ラパチニブト、リナグリプチニン、ニロチニブ、エストロゲン含有経口避妊薬、パゾパニブ、ハッカ油、プロピペリン、ラニチジン、ranolazine、リトナビル、ロキシスロマイシン、ダイダイ（ミカン科）、タクロリムス、ticagrelor、tipranavir、トルバプタンなどが挙げられる。この一覧は包括的なものではなく、処方医は CYP3A4 を介した相互作用の可能性を考慮して、Lojuxta と併用投与する薬剤の添付文書を確認すること。</p> <p>弱い CYP3A4 阻害剤を 2 種以上投与し</p>

医薬品	Lomitapide 濃度への影響	Lojuxta との併用投与に関する推奨事項
		た際の影響は試験されていないが、このような場合での lomitapide 曝露量への影響は、個々の阻害薬の単剤投与と lomitapide 投与とを併用した場合よりも大きいと予測される。
CYP3A4 誘導剤	CYP3A4 を誘導する薬剤は、lomitapide の代謝速度及び代謝率を増加させると予測される。結果的に、CYP3A4 誘導剤との併用によって lomitapide の有効性が減少することになる。有効性への影響はいずれも多様である可能性が高い。	CYP3A4 誘導剤 (aminoglutethimide、nafcillin、非核酸系逆転写酵素阻害剤、フェノバルビタール、リファンピシン、カルバマゼピン、ピオグリタゾン、セイヨウオトギリソウ [St John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート]、グルココルチコイド、モダフィニル、フェニトイン) と Lojuxta とを併用投与する場合、薬物間相互作用が有効性に影響を及ぼす可能性を考慮すること。CYP3A4 誘導剤と Lojuxta との併用投与中は LDL-C を評価する頻度を増やし、CYP3A4 誘導剤を慢性投与する予定がある場合は、求める有効性が確実に確保できるように Lojuxta の增量を検討することが推奨される。
胆汁酸封鎖剤	lomitapide と胆汁酸封鎖剤 (colesevelam 及び cholestyramine などの樹脂製剤) との相互作用については試験されていない。	胆汁酸封鎖剤は経口薬の吸収を妨げる可能性があるため、胆汁酸封鎖剤は Lojuxta 投与の 4 時間以上前又は 4 時間以上後に投与すること。

lomitapide が他の医薬品に及ぼす影響

HMG-CoA 還元酵素阻害薬（「スタチン系薬剤」）： lomitapide はスタチン系薬剤の血漿中濃度を上昇させる。lomitapide 60 mg を定常状態に到達するまで投与した後にシンバスタチン 40 mg を投与したところ、シンバスタチン酸の AUC 及び C_{max} は、それぞれ 68% 及び 57% 増加した。lomitapide 60 mg を定常状態に到達するまで投与した後にアトルバスタチン 20 mg を投与したところ、アトルバスタチン酸の AUC 及び C_{max} は、それぞれ 52% 及び 63% 増加した。lomitapide 60 mg を定常状態に到達するまで投与した後にロスバスタチンカルシウム 20 mg を投与したところ、ロスバスタチンカルシウムの T_{max} は 1~4 時間増加し、AUC は 32% 増加し、C_{max} は変化しなかった。筋疾患のリスクは、シンバスタチン投与では用量依存的である。高用量（40 mg 超）のシンバスタチン投与患者では、Lojuxta 投与は禁忌である（4.3 及び 4.4 項参照）。

クマリン系抗凝固薬： lomitapide 60 mg を定常状態に到達するまで投与した後にワルファリン 10 mg を投与したところ、ワルファリン投与から 6 日間後に INR は 1.26 倍延長した。R(+)ワルファリン及び S(-)ワルファリンの AUC は、それぞれ 25% 及び 30% 増加した。R(+)ワルファリン及び

S(-)ワルファリンの C_{max} は、それぞれ 14% 及び 15% 増加した。クマリン系抗凝固薬（ワルファリンなど）と Lojuxta との併用患者では、Lojuxta 投与開始前に INR を測定し、その後も定期的に検査を実施し、クマリン系抗凝固薬の用量を臨床的適応に応じて調整すること（4.4 項参照）。

フェノフィブラーート、ナイアシン、エゼチミブ : lomitapide を定常状態に到達するまで投与した後にフェノフィブラーート 145 mg、徐放性ナイアシン 1000 mg、エゼチミブ 10 mg をそれぞれ投与したところ、臨床的に重要な曝露量への影響はこれらの薬剤全てで認められなかった。したがって、Lojuxta と併用する際に、これらの薬剤の用量を調整する必要はない。

経口避妊薬：エストロゲンをベースとする経口避妊薬と併用して lomitapide 50 mg を定常状態に到達するまで投与したところ、経口避妊薬の化学成分（エチニルエストラジオール及び 17-脱アセチル化 norgestimate [norgestimate の代謝物]）の薬物動態への影響に、臨床的に意味のある又は統計的に有意なものは認められなかった。lomitapide がエストロゲンをベースとする経口避妊薬の有効性に直接影響を及ぼすとは考えられないが、下痢又は嘔吐によってホルモン吸収が低下するおそれがある。下痢又は嘔吐が持続的又は重度であり、2 日間を超えて続く場合は、症状の回復後 7 日間は別の避妊法を使用すること。

P-gp 基質： lomitapide は *in vitro* で P 糖蛋白（P-gp）を阻害する。そのため lomitapide 投与によって、P-gp 基質の吸収が増加する可能性がある。

P-gp 基質（アリスキレン、アンブリセンタン、コルヒチン、ダビガトランエテキシラート、ジゴキシン、エベロリムス、フェキソフェナジン、イマチニブ、ラパチニブ、マラビロク、ニロチニブ、posaconazole、ranolazine、サキサグリップチン、シロリムス、シタグリップチン、talinolol、トルバプタン、topotecan など）と Lojuxta との併用投与によって、P-gp 基質の吸収が増加する可能性がある。Lojuxta と併用する場合は、P-gp 基質の減量を検討すること。

薬物相互作用の *in vitro* 評価： lomitapide は CYP3A4 の活性を阻害する。lomitapide は CYP 1A2、3A4、2B6 の活性を誘導せず、CYP 1A2、2B6、2C9、2C19、2D6、2E1 の活性を阻害しない。lomitapide は P 糖蛋白基質ではないが、P 糖蛋白の活性を阻害する。lomitapide は乳がん耐性タンパク質（BCRP）の活性を阻害しない。

4.6 受胎能、妊娠及び授乳

妊娠

妊娠中の Lojuxta 投与は禁忌である。妊娠での使用に関する信頼性の高いデータはない。複数の動物実験では、発生毒性が示されている（催奇形性、胚毒性については 5.3 項参照）。ヒトでの潜在的リスクは解明されていない。

妊娠する可能性のある女性での使用

妊娠する可能性のある女性への投与開始前に、妊娠していないことを確認し、効果的な避妊法に関する適切な指導を行い、効果的な避妊法を開始すること。エストロゲンをベースとする経口避

妊薬を服用している患者には、下痢又は嘔吐が原因で経口避妊薬の有効性が低下する可能性を伝えること。症状が回復するまで、別の避妊法を使用すること（4.5 項参照）。

授乳

lomitapide がヒト母乳中に分泌されるかどうかは不明である。lomitapide の動物実験での所見に基づく有害な影響の可能性から（5.3 項参照）、母親に対する lomitapide 投与の重要性を考慮して、授乳の中止又は本剤の中止を判断する。

受胎能

lomitapide を投与した雌雄ラットでは、最大推奨臨床用量でヒトに投与された場合より 4~5 倍高いと推定される全身曝露量（ACU に基づく）で、受胎能への有害な影響は認められなかった（5.3 項参照）。

4.7 自動車運転及び機械操作への影響

Lojuxta が運転及び機械操作能力に及ぼす影響は小さいと考えられる。

4.8 副作用

安全性プロファイルの要約

投与期間中の最も重篤な副作用は、肝機能検査のアミノトランスフェラーゼ異常であった（4.4 項参照）。

高頻度に認められた副作用は胃腸への影響であった。第 III 相試験患者 29 名のうち 27 名（93%）に、胃腸の副作用が報告された。患者の 79% で下痢、65% で恶心、38% で消化不良、34% で嘔吐が認められた。20% 以上で報告されたその他の副作用は腹痛、腹部不快感、腹部膨満、便秘、放屁などであった。胃腸の副作用がより高頻度に発現したのは増量期間であり、用量が最大耐量（MTD）に達すると、副作用の発現率は減少した。

重症度が高度である胃腸の副作用は、第 III 相試験の患者 29 名のうち 6 名（21%）で報告され、高頻度に認められた副作用は下痢（4 名 : 14%）、嘔吐（3 名 : 10%）、腹痛、膨満、不快感（2 名 : 7%）であった。4 名（14%）では、胃腸の副作用は第 III 相試験の早期中止の原因となった。

最も報告の多かった副作用で重症度が高度のものは下痢（4 名 : 14%）、嘔吐（3 名 : 10%）、腹部膨満及び ALT 上昇（各 2 名 : 7%）であった。

副作用の一覧表

副作用の発現頻度の分類の定義は、very common（10%以上） 、common（1%以上 10%未満） 、uncommon（0.1%以上 1%未満） 、rare（0.01%以上 0.1%未満） 、very rare（0.01%未満） 、not known（入手可能なデータから推測不能）である。

表 3 は、第 II 相 UP1001 試験及び第 III 相 UP1002/AEGR-733-005 試験、場合によっては UP1002/AEGR-733-005 試験の延長試験である AEGR-733-012 試験で投与を受けた 35 名で報告された全副作用の一覧である。

表 3 : HoFH 患者での副作用の発現頻度

器官別大分類 (SOC)	発現頻度	副作用
感染症及び寄生虫症	Common	胃腸炎
代謝及び栄養障害	Very common	食欲減退
神経系障害	Common	浮動性めまい 頭痛 片頭痛
胃腸障害	Very common	下痢 恶心 嘔吐 腹部不快感 消化不良 腹痛 上腹部痛 放屁 腹部膨満 便秘
	Common	胃炎 直腸しづり 空気嚥下 便意切迫 おくび 排便回数増加 胃拡張 胃障害 胃食道逆流性疾患 痔出血 吐き戻し
肝胆道系障害	Common	脂肪肝 肝毒性 肝腫大
皮膚及び皮下組織障害	Common	斑状出血 丘疹 紅斑性皮疹 黄色腫
一般・全身障害及び投与部位の状態	Common	疲労
臨床検査	Very common	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 体重減少
	Common	国際標準比増加 血中アルカリホスファターゼ増加

器官別大分類 (SOC)	発現頻度	副作用
		血中カリウム減少 カルチノン減少 国際標準比異常 肝機能検査異常 プロトロンビン時間延長 トランスアミナーゼ上昇 ビタミンE減少 ビタミンK減少

表4は、LDL-C上昇を有した患者（462名）のうち、第II相試験でlomitapideの単剤投与を受けた患者（291名）での全副作用の一覧である。

表4：LDL-C上昇患者での副作用の発現頻度

器官別大分類 (SOC)	発現頻度	副作用
感染症及び寄生虫症	Uncommon	胃腸炎 消化管感染 インフルエンザ 鼻咽頭炎 副鼻腔炎
血液及びリンパ系障害	Uncommon	貧血
代謝及び栄養障害	Common	食欲減退
	Uncommon	脱水 食欲亢進
神経系障害	Uncommon	錯覚 傾眠
眼障害	Uncommon	眼部腫脹
耳及び迷路障害	Uncommon	回転性めまい
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	Uncommon	咽頭病変 上気道咳症候群
胃腸障害	Very common	下痢 恶心 放屁
	Common	上腹部痛 腹部膨満 腹痛 嘔吐 腹部不快感 消化不良 おくび 下腹部痛 排便回数増加
	Uncommon	口内乾燥

器官別大分類 (SOC)	発現頻度	副作用
		硬便 胃食道逆流性疾患 腹部圧痛 心窓部不快感 胃拡張 吐血 下部消化管出血 逆流性食道炎
肝胆道系障害	Uncommon	肝腫大
皮膚及び皮下組織障害	Uncommon	水疱 皮膚乾燥 多汗症
筋骨格系及び結合組織障害	Common	筋痙攣
	Uncommon	関節痛 筋肉痛 四肢痛 関節腫脹 筋攣縮
腎及び尿路障害	Uncommon	血尿
一般・全身障害及び投与部位の状態	Common	疲労 無力症
	Uncommon	胸痛 悪寒 早期満腹 歩行障害 倦怠感 発熱
臨床検査	Common	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 肝酵素上昇 肝機能検査異常 好中球数減少 白血球数減少
	Uncommon	体重減少 血中ビリルビン増加 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 好中球百分率増加 尿蛋白 プロトロンビン時間延長 肺機能検査異常 白血球数増加

副作用が疑われる事象の報告

本剤の製造販売承認後に副作用が疑われる事象を報告することは重要である。それにより、本剤のリスク・ベネフィットバランスを継続的にモニタリングできる。医療従事者は付録 Vに掲載の各国の報告システムにより、副作用が疑われる事象を報告することが求められる。

4.9 過量投与

過量投与した場合の特別な対処法はない。最大推奨臨床用量（1 mg/kg）より 600 倍以上高い投与用で lomitapide を単回経口投与したげっ歯類では、忍容性は良好であった。最大用量 200 mg を単回投与した臨床試験では、副作用は認められなかった。

5. 薬理学的特性

5.1 薬理学的特性

薬効分類群：その他脂質改善剤（plain）

ATC 分類：C10AX12

作用機序

lomitapide はミクロソーム（トリグリセリド）転送たん白質（MTP）の選択的阻害薬である。この MTP、すなわち細胞内脂質転送たん白質は小胞体内腔に見られ、個々の脂質分子の膜間での結合及び輸送に関与している。MTP はまた、肝臓及び腸での apo B 含有リポ蛋白の生成に関与する。MTP が阻害されるとリポ蛋白の分泌が低下し、コレステロール及びトリグリセリドといつたりポ蛋白媒介脂質の血中濃度が減少する。

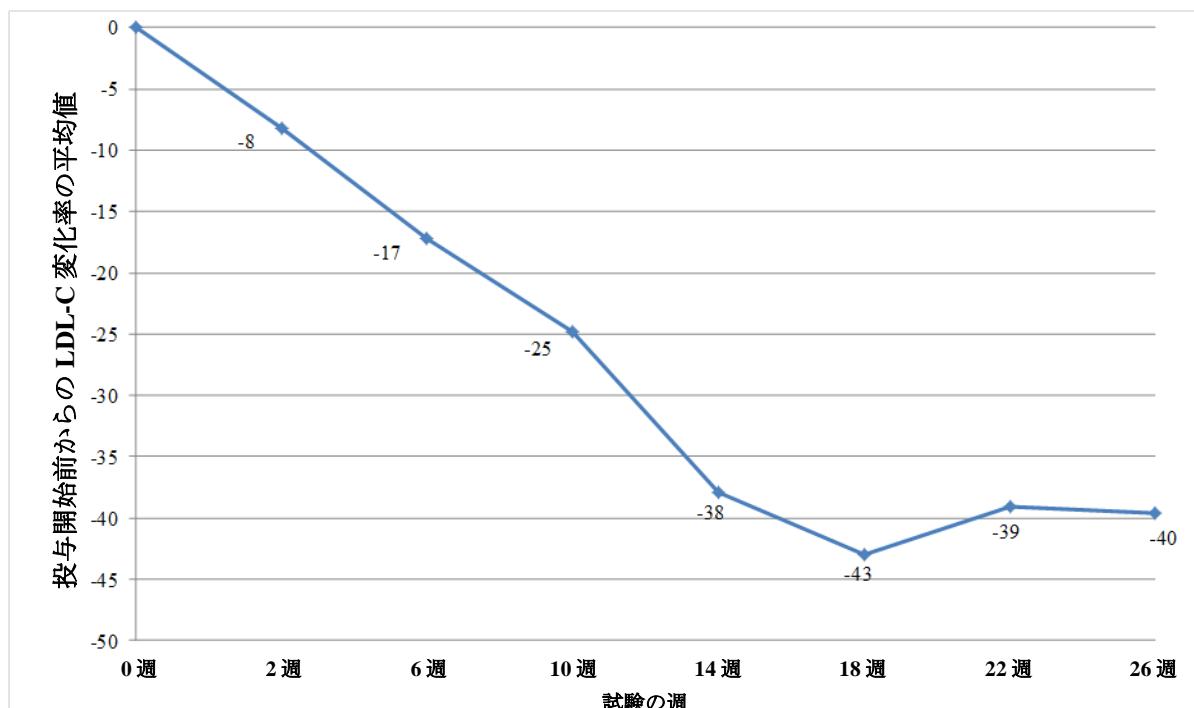
臨床的有効性及び安全性

単群非盲検試験（UP1002/AEGR-733-005）では、成人 HoFH 患者を対象に、低脂肪食をはじめとする脂質低下治療と併用した場合の lomitapide の有効性及び安全性が評価された。本試験への登録時、投与開始の 6 週間前から第 26 週以上までの間、低脂肪食（脂質からのエネルギーが 20% 未満）及び脂質低下治療（該当する場合はアフェレーシス療法）を維持することを患者に指示した。lomitapide は、初期用量 5 mg から患者ごとに決定した MTD（最大 60 mg）まで增量した。第 26 週後、lomitapide 投与を継続し、さらに長期にわたる投与の影響を判定した。その際、併用している脂質低下治療の変更は可能とした。合計 78 週間にわたって投与を実施した。

本試験へ登録した 29 名のうち、23 名が 78 週間の投与を完了した。登録患者は男性 16 名（55%）及び女性 13 名（45%）であり、平均年齢は 30.7 歳（範囲：18～55 歳）であった。lomitapide 用量の平均は第 26 週で 45 mg であり、第 78 週では 40 mg であった。第 26 週では、投与開始前からの LDL-C 変化率の平均値は、ITT（intention-to-treat）集団に基づくと -40%（p<0.001）であった。

投与開始前から第 26 週までの LDL-C 変化率を図 1 に示す。これらの変化率は直前の値で代用する方法（LOCF 法）を用い、各評価時点で測定した。

図 1： 投与開始前から第 26 週までの LDL-C 変化率の平均値（LOCF 法を用いた各評価時点での測定値）。これらの変化率は、UP1002/AEGR-733-005 試験（29 名）で主要な有効性として評価された（主要評価項目）。



脂質及びリポ蛋白の変化率（lomitapide 投与の第 26 週時点及び第 78 週時点での測定値）を表 5 に示す。

表 5： 脂質及びリポ蛋白の絶対値及び投与開始前からの変化率（第 26 週時点及び第 78 週時点での測定値）（主要な有効性を評価した UP1002/AEGR-733-005 試験）

パラメータ (単位)	投与 開始前	第 26 週／LOCF (N=29)			第 78 週 (N=23)		
		平均 (SD)	平均 (SD)	変化率 (%)	p 値 ^b	平均 (SD)	変化率 (%)
LDL-C (mg/dL) (直接法)	336 (114)	190 (104)	-40	<0.001	210 (132)	-38	<0.001
総コレステロール (TC) (mg/dL)	430 (135)	258 (118)	-36	<0.001	281 (149)	-35	<0.001
アポリポ蛋白 B (apo B) (mg/dL)	259 (80)	148 (74)	-39	<0.001	151 (89)	-43	<0.001
トリグリセリド (TG) (mg/dL) ^a	92	57	-45	0.009	59	-42	0.012
非高比重リポ蛋白コレステロール (Non-HDL-C) (mg/dL)	386 (132)	217 (113)	-40	<0.001	239 (146)	-39	<0.001
超低比重リポ蛋白コレステロール (VLDL-C) (mg/dL)	21 (10)	13 (9)	-29	0.012	16 (15)	-31	0.013
リポ蛋白 (a) (Lp(a)) (nmol/L) ^a	66	61	-13	0.094	72	-4	<0.842
高比重リポ蛋白コレステロール (HDL-C) (mg/dL)	44 (11)	41 (13)	-7	0.072	43 (12)	-4.6	0.246

^a TG 及び Lp(a)に対しては中央値を示した。p 値は平均変化率に基づいている。

^b 投与開始前からの平均変化率の p 値は、対応のある t 検定に基づいている。

第 26 週及び第 78 週では、LDL-C、TC、apo B、TG、non-HDL-C、VLDL-C に顕著な減少が認められた。第 26 週での HDL-C の変化は、減少率が比較的低い傾向にあり、HDL-C は第 78 週までに投与開始前の値に戻った。

Lojuxta が心血管の罹患率及び死亡率に及ぼす影響は検討されていない。

投与開始前に、患者の 93% はスタチン系薬剤の投与を受けており、76% がエゼチミブ、10% がニコチン酸、3% が胆汁酸封鎖剤、また 62% はアフェレーシス療法を受けていた。23 名のうち 15 名 (65%) は脂質低下治療を受けていたが第 78 週までに治療を縮小し、これには予定された及び予定されない縮小／中止が含まれた。第 26 週にアフェレーシス療法を受けていた 13 名のうち 3 名は治療を中止し、3 名は治療頻度を減少させたが、一方で LDL-C 値は 78 週にわたって低い値を維持していた。併用している脂質低下治療 (アフェレーシス療法など) の縮小による臨床的ベネフィットは確かではない。

26 週間を完了した 23 名のうち、完了時に 19 名 (83%) は LDL-C が 25% 以上低下し、8 名 (35%) で LDL-C が 100 mg/dL 未満であり、1 名で 70 mg/dL 未満であった。

本試験では、10名で AST 又は ALT 上昇が ULN の 3 倍を超えた（表 6 を参照）。

表 6： 初回投与後実施した最も高い肝機能検査結果（主要な有効性を評価した UP1002/AEGR-733-005 試験）

パラメータ／異常	N (%)
ALT	
評価対象患者数	29
ULN の 3 倍超 5 倍以下	6 (20.7)
ULN の 5 倍超 10 倍以下	3 (10.3)
ULN の 10 倍超 20 倍以下	1 (3.4)
ULN の 20 倍超	0
AST	
評価対象患者数	29
ULN の 3 倍超 5 倍以下	5 (17.2)
ULN の 5 倍超 10 倍以下	1 (3.4)
ULN の 10 倍超 20 倍以下	0
ULN の 20 倍超	0

ULN の 5 倍を超える ALT 又は AST 上昇は、減量又は一時的な lomitapide 投与中止を行うことで制御し、全患者が本剤の投与を継続することができた。総ビリルビン及びアルカリホスファターゼに、臨床的に意味のある上昇は認められなかった。本臨床試験中、全ての適格患者の肝脂肪は MRS を用いてあらかじめ測定された（表 7）。lomitapide を中止した後に肝脂肪を再測定した個々の患者から得たデータでは、肝脂肪蓄積は回復可能であることが示されている。しかし、組織学的後遺症が残存するかどうかは不明である。

表 7： 肝脂肪の分類別最高増加率（%）（主要な有効性を評価した UP1002/AEGR-733-005 試験）

肝脂肪最高絶対増加率（%）	有効性評価期間： 第 0 週～第 26 週 N (%)	安全性評価期間： 第 26 週～第 78 週 N (%)	試験期間全体： 第 0 週～第 78 週 N (%)
評価対象患者数	22	22	23
5% 以下	9 (41)	6 (27)	5 (22)
5% 超 10% 以下	6 (27)	8 (36)	8 (35)
10% 超 15% 以下	4 (18)	3 (14)	4 (17)
15% 超 20% 以下	1 (5)	4 (18)	3 (13)
20% 超 25% 以下	1 (5)	0	1 (4)
25% 超	1 (5)	1 (5)	2 (9)

欧州医薬品庁は、HoFH 小児患者集団からなる 1 以上の部分集団を対象とする Lojuxta 投与試験の結果を提出する義務を保留にしている（小児患者集団での使用に関する情報については 4.2 項参照）。

5.2 薬物動態学的特性

吸收

lomitapide 経口投与の絶対バイオアベイラビリティは 7% である。本剤の吸収は腸障壁からの浸透に限定されるものではなく、広範な輸送効果の影響を受ける。lomitapide の経口投与では、投与から 4~8 時間後に最高血漿中濃度に達した。lomitapide の薬物動態は、治療域での単回経口投与ではほぼ用量に比例する。60 mg より高い用量での薬物動態は非線形性である傾向が示唆されており、このような高用量は推奨されない。

lomitapide の反復投与では、 C_{max} 及び AUC はほぼ用量に比例して増加した。 C_{max} 及び AUC の増加は、高脂肪食後（それぞれ 77% 及び 58% 増加）及び低脂肪食後（それぞれ 70% 及び 28% 増加）に認められた。lomitapide の血漿中蓄積については、25 mg を超える用量で最大 4 週間 1 日 1 回経口投与した後での蓄積は単回投与後で予測されるものと同等であった。lomitapide の AUC の患者間変動は約 50% であった。

定常状態での lomitapide の蓄積は、25 mg 投与で 2.7 であり、50 mg 投与では 3.9 であった。

分布

lomitapide の血漿蛋白結合率は高い（99.8% を超える）が、lomitapide を静脈内投与した後の分布容積は高値（平均値=1200 L）を示した。動物実験では、lomitapide は肝臓で高濃度（200 倍）であった。

代謝

lomitapide は主に CYP3A4 によって広範な代謝を受ける。チトクローム P450 (CYP) のアイソフォームである 2E1、1A2、2B6、2C8、2C19 が lomitapide の代謝に及ぼす影響は小さく、アイソフォーム 2D6 及び 2C9 は lomitapide の代謝に関与しない。

排泄

lomitapide の放射性標識経口液剤を投与した健康被験者では、投与量の 93% が尿中及び糞便中に回収された。放射線の約 33% が代謝物として尿中に排泄された。残りは、主に酸化代謝物として糞便中に排泄された。lomitapide の消失半減期は約 29 時間であった。

特別な集団：

主要な臨床試験のデータを用いて、潜在共変量が lomitapide 曝露量に及ぼす影響を解析した。調査パラメータ（人種、体格指数 [BMI]、性別、体重、年齢）のうち、潜在共変量に分類することができたのは BMI のみであった。

年齢及び性別

年齢（18～64歳）及び性別が lomitapide の薬物動態に及ぼす影響に、臨床的に意義のあるものは認められなかった。

人種

白人及びラテン系患者のいずれも、用量調整の必要はなかった。他の人種で Lojuxta の用量調整が必要であるかどうかを判断するには情報不足である。しかし、本剤の投与は患者ごとの安全性及び忍容性に応じて增量するため、人種に基づく投与レジメンの調整は推奨されない。

腎機能障害

腎機能障害患者については、末期腎疾患（ESRD）患者のみを対象に lomitapide の試験が行われた。血液透析を施行している ESRD 患者を対象とした薬物動態試験では、lomitapide の平均血漿中濃度は、対応対照群である健康被験者と比較して ESRD 患者では 36% 増加した。lomitapide の消失相半減期は影響を受けなかった。

肝機能障害

単回投与での非盲検試験が実施され、lomitapide 60 mg を投与した薬物動態を、正常な肝機能の健康被験者と軽度（Child-Pugh A）及び中等度（Child-Pugh B）肝機能障害の患者との比較によって評価した。中等度肝機能障害患者では、lomitapide の AUC は健康被験者と比較して 164% 高く、C_{max} は 361% 高かった。軽度肝機能障害患者では、lomitapide の AUC は健康被験者と比較して 47% 高く、C_{max} は 4% 高かった。重度肝機能障害（Child-Pugh スコア 10～15）患者では、Lojuxta は試験されていない。

小児患者集団

Lojuxta は 18 歳未満の小児では試験されていない。

高齢者

Lojuxta は 65 歳以上の患者では試験されていない。

5.3 非臨床安全性データ

げっ歯類及びイヌを用いた複数の反復経口投与毒性試験では、治験薬との関連が認められる主な所見は小腸又は肝での脂質蓄積であり、これは、コレステロール又はトリグリセリドの血清中濃度の減少に関連している。このような変化は lomitapide の作用機序によるものである。ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験でのその他肝機能関連の変化は、血清中アミノトランスフェラーゼ上昇、亜急性炎症（ラットのみ）、単細胞壊死などであった。イヌを用いた 1 年間の反復投与試験では、雌で血清中 AST がわずかに上昇したが、肝臓に顕微鏡的変化は認められなかった。

肺組織球増殖症がげっ歯類に認められた。赤血球パラメータの減少、及び変形赤血球又は赤血球大小不同症がイヌに認められた。イヌを用いた6カ月間の試験では、60 mg の臨床曝露量 (ACUに基づく) の205倍で精巣毒性が認められた。イヌを用いた1年間の試験では、60 mg の臨床曝露量の64倍で精巣への有害な影響は認められなかった。

マウスに混餌投与するがん原性試験では、lomitapide 0.3~45 mg/kg/日を最大104週間投与した。雄への1.5 mg/kg/日以上 (60 mg の臨床曝露量 [ACUに基づく] の2倍以上) での投与及び雌への7.5 mg/kg/日以上 (60 mg の臨床曝露量 [ACUに基づく] の9倍以上) の投与で、肝腺腫及び肝がんの発現率に統計的に有意な増加が認められた。小腸がん又は複合腺腫がん (マウスではまれな腫瘍) の発現率は、雄への15 mg/kg/日以上 (60 mg の臨床曝露量 [ACUに基づく] の26倍以上) の投与及び雌への15 mg/kg/日 (60 mg の臨床曝露量 [ACUに基づく] の22倍) の投与で有意に増加した。

ラットを用いたがん原性試験では、雄に lomitapide 7.5 mg/kg/日までを、雌に 2.0 mg/kg/日までを99週間にわたって経口投与した。限局性肝線維症が雌雄に認められ、肝囊胞性変性が雄のみに認められた。高用量を投与した雄では、脾腺房細胞腺腫の発現率の増加が、60 mg の臨床曝露量 (ACUに基づく) の6倍の曝露量で認められた。

一連の in vitro 及び in vivo 試験では、lomitapide は変異原性及び遺伝毒性を示さなかった。

lomitapide 最大 1 mg/kg を投与した雌ラット及び最大 5 mg/kg を投与した雄ラットでは、生殖機能への影響は認められなかった。投与したラットの全身曝露は、60 mg の臨床曝露量 (ACUに基づく) より4倍 (雌) 及び5倍 (雄) 高いと推定された。

lomitapide はラットで催奇形性を示したが、60 mg の臨床曝露量 (ACUに基づく) の2倍と推定される曝露量で母体毒性は認められなかった。最大推奨臨床用量 (MRHD) 60 mg (体表面積換算) の3倍を投与したウサギでは、胚・胎児の毒性は認められなかった。MRHD の6.5倍以上で胚・胎児の毒性がウサギで認められたが、母体毒性は認められなかった。フェレットでは、lomitapide は MRHD の1倍未満で母体毒性及び催奇形性を示した。

6. 薬剤に関する詳細

6.1 添加物リスト

カプセル内容物

アルファ化デンプン (トウモロコシ)

デンブングリコール酸ナトリウム

微結晶性セルロース

ラクトース一水和物

シリカ (コロイド状無水物)

ステアリン酸マグネシウム

カプセル殻

ゼラチン

二酸化チタン (E171)

赤色酸化鉄 (E172)

刻印インク

セラック

黒色酸化鉄 (E172)

プロピレングリコール

6.2 配合禁忌

該当なし。

6.3 有効期間

2年間。

6.4 保管時の特別な注意

30°C未満で保管すること。

容器はしっかりと閉め、湿気から守ること。

6.5 容器の性状と内容物

高密度ポリエチレン (HDPE) 製ビン。ポリエステル／アルミホイル／厚紙素材で密封装着。ボリプロピレン製ねじぶた。

包装単位：28 カプセル入り

6.6 廃棄時の特別な注意

特別な要件なし。

7. 医薬品市販承認取得者

Aegerion Pharmaceuticals Ltd

Lakeside House

1 Furzeground Way

Stockley Park East

Uxbridge UB11 1BD

United Kingdom

8. 医薬品市販承認番号

EU/1/13/851/002

9. 初回承認・更新年月日

初回承認日：2013年7月31日

10. 本文改訂年月日

本製品に関する詳細情報は、 欧州医薬品庁のウェブサイト <http://www.ema.europa.eu> で入手することができる。

