ジャクスタピッドカプセル 5mg、同 10mg、同 20mg、
同小児用 2mg　に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

ロミタピドメシル酸塩の起原又は発見の経緯は、成人を対象とした初回の医薬品製造販売承認申請（以下、初回申請）時 M1.5 及び本申請の M2.5 1.4 項を参照のこと。

1.5.2　開発の経緯

1.5.2.1　本邦における開発の経緯

本邦では、2016 年 9 月に Aegerion Pharmaceutical 株式会社（現、Chiesi Parmaceutici S.p.A.、以下、Chiesi 社）が成人のホモ接合体家族性高コレステロール（HoFH）を効能・効果として、医薬品製造販売承認を取得した。その後、2019 年 5 月にレコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社へ本剤の製造販売権が承継された。

本剤の小児（2 歳以上 18 歳未満）の HoFH 患者での適応を追加申請するため、海外で実施された 5 歳以上の小児 HoFH 患者を対象とした第 3 相国際共同試験（APH-19 試験）の成績をもとに、承認事項一部変更承認申請（以下、本一変申請）を実施することとした。

本一変申請のために、2025 年 7 月 29 日に以下内容で医薬品申請前相談（オーファン）を行った。

相談事項 1 日本人患者を対象とした臨床試験成績なしに承認申請を行うことの可否について

相談事項 2 臨床データパッケージ及び申請電子データの提出範囲について

独立行政法人医薬品医療機器総合機構の主な意見及び助言を以下に示す。

「日本人小児のホモ接合体家族性高コレステロール血症患者を対象とした臨床試験成績を取得せずに、提示された臨床データパッケージを以て、ロミタピドメシル酸塩（以下、「本薬」）5、10 及び 20 mg カプセルの製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、「一変申請」）、並びに本薬 2 mg カプセルの製造販売承認申請を行うことは受入れ可能です。ただし、承認申請時には、本薬の用法・用量について、以下に対応する必要があります。（中略）また、提示された申請電子データの提出範囲は受入れ可能です。（以降、省略）」

1.5.2.2　外国における開発の経緯

2026 年 3 月時点で、本剤の小児の用法・用量については、サウジアラビア及び米国で承認されており、欧州では審査中である。

開発の経緯を Table 1 に示す。なお、2015 年の成人申請時までの開発の経緯は、初回申請時の M1.5 の表 1 を参照のこと。

Table 1 開発の経緯

		2014		2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
品質試験（2 mg 製剤）	規格及び試験方法、分析法バリデーション[1]	[redacted]								
	安定性試験（製剤）[2]									
海外臨床試験（APH-19）[3]				←				→		

1：[redacted]

2：安定性試験の開始日～最後のサンプルの測定時点

3：最初の被験者の組入れ日～最終被験者の試験完了日

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国における使用状況等

ロミタピドメシル酸塩（以下、本剤）は、成人のホモ接合体家族性高コレステロール血症（HoFH）治療薬として、2012 年 12 月に米国食品医薬品局（FDA）より、2013 年 7 月に欧州連合（EU）、その他、アルゼンチン、ブラジル、コロンビア、英国、サウジアラビア、クウェート、イスラエル及びコソボ、さらにカナダで承認されている。

2026 年 3 月末時点で、本剤の小児の用法・用量については、サウジアラビア及び米国で承認されており、EU では審査中である。

欧州医薬品庁（EMA）へ承認許可申請中の本剤の効能・効果、用法・用量等を Table 1 に、2026 年 3 月末時点の米国添付文書及び欧州製品概要（SPC）に基づく外国における承認状況を、それぞれ Table 2 及び Table 3 に示す。また、米国添付文書を 1.6.2 項に、SPC を 1.6.3 項に、COMPANY CORE DATA SHEET（CCDS）を 1.6.4 項に添付する。

Table 1:　外国における承認許可申請中の効能・効果、用法・用量等（EU）

販売名	Lojuxta 2 mg hard capsules Lojuxta 5 mg hard capsules Lojuxta 10 mg hard capsules Lojuxta 20 mg hard capsules
剤形・含量	Lojuxta 2 mg 硬カプセル剤 1 硬カプセル中 lomitapide 2 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 148.89 mg 含有する（一水和物として）。 Lojuxta 5 mg 硬カプセル剤 1 硬カプセル中 lomitapide 5 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 70.12 mg 含有する（一水和物として）。 Lojuxta 10 mg 硬カプセル剤 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）。 Lojuxta 20 mg 硬カプセル剤 1 硬カプセル中 lomitapide 20 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 129.89 mg 含有する（一水和物として）。
効能・効果	Lojuxta は低脂肪食及び脂質低下薬の補助として、低比重リポ蛋白（LDL）アフェレーシス療法の併用の有無を問わず、成人及び 5 歳以上の小児のホモ接合体家族性高コレステロール血症（HoFH）患者の治療に用いる。

<table>
<tr><td></td><td>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）を除外すること。</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。
<u>用量</u>
成人患者
成人患者の 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、低比重リポたん白質コレステロール（LDL-C）反応に従い、許容範囲の安全性／忍容性に基づいて用量を 10 mg まで増量し、その後最短 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 まで増量する。

小児患者（5～10 歳）
5～10 歳の小児患者の Lojuxta の推奨開始用量は 1 日 1 回 2 mg である。開始から 8 週間後、LDL-C の反応に従い、許容範囲の安全性／忍容性に基づいて用量を 5 mg まで増量し、その後最短 4 週間の間隔を経て 10 mg、さらに最大推奨用量の 20 mg まで増量する。
小児患者（11～15 歳）
11～15 歳の小児患者の Lojuxta の推奨開始用量は 1 日 1 回 2 mg である。開始から 4 週間後、LDL-C の反応に従い、許容範囲の安全性／忍容性に基づいて用量を 5 mg まで増量し、その後最短 4 週間の間隔を経て 10 mg、20 mg、さらに最大推奨用量の 40 mg まで増量する。
小児患者（16～17 歳）
16～17 歳の小児患者の Lojuxta の推奨開始用量は 1 日 1 回 5 mg である。開始から 4 週間後、LDL-C の反応に従い、許容範囲の安全性／忍容性に基づいて用量を 10 mg まで増量し、その後最短 4 週間の間隔を経て 20 mg、さらに最大推奨用量の 40 mg まで増量する。

小児患者に対する推奨開始用量、増量のタイミング及び増やす用量の要約を表 1 に示す。
表 1：小児年齢層別の Lojuxta 開始用量及び用量漸増
<table>
<tr><td></td><td colspan="6">Lomitapide Dose (mg)</td></tr>
<tr><td>年齢グループ</td><td>Day 1</td><td>Week 4</td><td>Week 8</td><td>Week 12</td><td>Week 16</td><td>最大推奨用量</td></tr>
<tr><td>5～10 歳</td><td>2</td><td>2</td><td>5</td><td>10</td><td>20</td><td>20</td></tr>
<tr><td>11～15 歳</td><td>2</td><td>5</td><td>10</td><td>20</td><td>40</td><td>40</td></tr>
<tr><td>16～17 歳</td><td>5</td><td>10</td><td>20</td><td>40</td><td>40</td><td>40</td></tr>
</table>
成人及び小児患者（5～17 歳）
用量を徐々に増量することで、胃腸の副作用及びアミノトランスフェラーゼ上昇の発現率及び重症度を最小限にすること。小児患者では、患者が次の年齢区分に移行する場合、Lojuxta の用量は新しい年齢区分で適用される最大推奨用量まで増量できる。年齢に対して体重が軽い小児患者には注意が必要である。
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。投与開始前に脂質からのエネルギーが 20%未満である食事を成人及び小児患者は遵守し、投与中もこの食事を継続すること。脂肪由来のエネルギーの 20%を</td></tr>
</table>

	1 日あたりの脂肪の絶対量（グラム単位）に換算するため、食事カウンセリングを受けることが望ましい。さらに、この 1 日の脂肪の最大摂取量の目標は、年齢、成長、活動レベル、耐性によるカロリー必要量に基づいて個別に設定する必要がある。 患者はグレープフルーツジュース及びアルコールを摂取しないこと。 アトルバスタチンの投与を受ける患者での Lojuxta の安定維持投与は以下のいずれかとする。 ・各薬剤投与は 12 時間間隔をあける。 又は ・Lojuxta の用量を半分に減らす。5 mg を服用している成人患者は 5 mg のままとする。2 mg を服用している小児患者は 2 mg のままとする。 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。 アトルバスタチンを中止した場合、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。 Lojuxta の安定維持用量を投与中の患者が、他の弱いチトクローム P450（CYP）3A4 阻害剤の投与を受けている場合、薬剤（Lojuxta 及び弱い CYP3A4 阻害剤）の投与は 12 時間間隔をあける。2 種類以上の弱い CYP3A4 阻害剤と Lojuxta とを併用する場合はさらに注意すること。LDL-C の反応に従って Lojuxta 最大用量の制限を検討すること。 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 国際単位（IU）のビタミン E（又は 5～8 歳の小児患者では 200 IU のビタミン E）、約 200 mg 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。 *特別な集団* *高齢者* 65 歳以上の患者を対象とする lomitapide 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、各患者の忍容性に応じて慎重に増量するため、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 lomitapide 投与は禁忌である。 軽度肝機能障害（Child-Pugh A）を有する成人患者では、1 日量は 40 mg を超えないこと。 軽度肝機能障害（Child-Pugh A）を有する小児患者では、lomitapide の 1 日量は以下を超えないこと：5～10 歳の小児の 1 日量は 10 mg を超えないこと。11～17 歳の小児の 1 日量は 20 mg 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の成人患者では、1 日量は 40 mg を超えないこと。 透析を施行している末期腎疾患の小児患者では、lomitapide の 1 日量は以下を超えないこと：5～10 歳の小児の 1 日量は 10 mg を超えないこと。11～17 歳の小児の 1 日量は 20 mg を超えないこと。

	小児患者集団 5 歳未満の小児に対する lomitapide の安全性及び有効性は確立されていない。入手可能なデータはない。 用法 経口 食物とともに服用すると、lomitapide 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、夕食から 2 時間以上後の空腹時に（コップ一杯の水で）服用すること。患者がカプセルをそのまま飲み込むことができない場合は、カプセルを開けて、内容物を少量（大さじ 1 杯）のアップルソース又はつぶしたバナナ（基本的に脂肪分を含まない）に振りかけて服用してもよい。
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 ・40 mg 超のシンバスタチンとの併用投与 ・中程度～強力な CYP3A4 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 ・妊婦
警告及び使用上の注意	肝酵素異常 Lomitapide は、肝酵素の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。血清ビリルビン、国際標準比（INR）、又はアルカリホスファターゼの臨床的に意味のある上昇の併発又は後発は認めていない。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。肝酵素の変化は投与中いつでも発現する可能性がある。 肝機能障害（ビリルビン上昇又は 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。 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、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ヵ月ごと及び増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（表1参照）。

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2に要約する。

表2：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	・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、異常な肝機能の徴候（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、投与を中断すること。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	・投与を中断し、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。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、年齢及び性別に応じたULNである約30～40 IU/Lであることに基づく。

アミノトランスフェラーゼ上昇が、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。成人対象非盲検第 III 相試験では、核磁気共鳴分光法（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。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核磁気共鳴（NMR）画像検査で測定された 1%からの増加であった。小児対象非盲検第 III 相試験では、肝脂肪の絶対増加率の中央値は、投与の 24 週間後及び 104 週間後で、それぞれ 4.4%及び 3.6%であり、これらの増加率は投与開始前に NMR で測定された 3.3%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。Lomitapide 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 投与中止後に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。 ・小児患者 ・超音波又は NMR 画像検査による肝脂肪含有量の画像検査 ・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 ・成人患者 ・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。 脱水 Lomitapide を投与された患者における脱水及び入院が市販後に報告された。Lomitapide の投与を受けている患者には、消化器系の副作用に関連した脱水の潜在的リスクについて説明し、体液減少を避けるための予防措置をとること。 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。Lomitapide 臨床試験中、HoFH 成人患者 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、アミノトランスフェラーゼが著しく上昇（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 阻害剤との併用投与によって、lomitapide の曝露量が増加すると予測される。アトルバスタチンと併用する場合、Lojuxta の投与は、12 時間間隔で投与する、又は半量に減らすのいずれかとする。Lojuxta は他の弱い CYP3A4 阻害剤から 12 時間空けて投与する。 <u>CYP3A4 誘導剤との併用</u> 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、lomitapide 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 の増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。 <u>HMG-CoA 還元酵素阻害剤（「スタチン系薬剤」）との併用</u> 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 lomitapide 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。 <u>グレープフルーツジュース</u> 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。 <u>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</u> Lomitapide はワルファリンの血漿中濃度を上昇させる。Lojuxta の増量によって治療効果を上回る抗凝固作用につながる可能性があり、Lojuxta の減量によっては治療効果を下回る抗凝固作用につながる可能性がある。第 III 相試験では、ワルファリン併用投与した 5 名の成人患者のうち 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、臨床的判断に基づいて調整すること。 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 倍を超えた 4 名の成人患者のうち 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。Lomitapide 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 lomitapide 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。成人対象及び小児対象の第 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。成人対象の第 III 相試験中、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（又は 5～8 歳の小児患者では 200 IU のビタミン E）、約 200 mg 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及び思春期の若年者の避妊法 妊娠する可能性のある女性及び思春期の若年者への投与開始前に、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。エストロゲン含有経口避妊薬は弱い CYP3A4 阻害剤である。 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。 既知の作用を有する添加物 *ラクトース* Lojuxta はラクトースを含有する。まれな遺伝性疾患（ガラクトース不耐症、ラクターゼ完全欠損症、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。 *ナトリウム* 本剤の 1 カプセルあたりのナトリウム含有量は 1 mmol（23 mg）未満であり、実質的に「ナトリウムフリー」である。

Table 2:　外国における承認状況（米国）

<table>
<tr><td>販売名</td><td>JUXTAPID® (lomitapide) capsules, for oral use</td></tr>
<tr><td>許可年月日</td><td>2012 年 12 月 21 日</td></tr>
<tr><td>剤形・含量</td><td>カプセル：2 mg、5 mg、10 mg、20 mg、及び 30 mg</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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、成人及び 2 歳以上の小児の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、低脂肪食及び脂質低下治療との併用により、低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）を減少させる。</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>・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%未満又は脂肪摂取量 30 g 未満のいずれか少ない方となる低脂肪食を開始すること。
・JUXTAPID の推奨開始用量は、2～15 歳の患者では 2 mg、16 歳以上の患者では 5 mg である。
・患者の年齢に応じて、表 1 に示す漸増スケジュールに従う。用量は、最新の HoFH 治療ガイダンスで推奨されている目標 LDL-C 値、並びに安全性及び忍容性を考慮して選択する。
・小児患者が次の年齢区分に達した場合には、新しい年齢区分の推奨用量へ増量する。
・増量する前に、トランスアミナーゼを測定する。トランスアミナーゼ値の異常が認められた場合、用量の調整又は休薬が必要である。

表 1：用量漸増のための推奨レジメン
<table>
<tr><td></td><td>2 mg</td><td>5 mg</td><td>10 mg</td><td>20 mg</td><td>40 mg</td><td>60 mg</td></tr>
<tr><td>2-10 歳</td><td>0-8 週</td><td>9-12 週</td><td>13-16 週</td><td>17 週以降 [1]</td><td>推奨なし</td><td>推奨なし</td></tr>
<tr><td>11-15 歳</td><td>0-4 週</td><td>5-8 週</td><td>9-12 週</td><td>13-16 週</td><td>17 週以降 [1]</td><td>推奨なし</td></tr>
<tr><td>16-17 歳</td><td>推奨なし</td><td>0-4 週</td><td>5-8 週</td><td>9-12 週</td><td>13 週以降 [1]</td><td>推奨なし</td></tr>
<tr><td>18 歳以上</td><td>推奨なし</td><td>0-2 週</td><td>3-6 週</td><td>7-10 週</td><td>11-14 週</td><td>15 週以降 [1]</td></tr>
</table>
[1] 最大推奨用量。最新の HoFH 治療ガイダンスで推奨されている目標 LDL-C 値、並びに安全性及び忍容性を考慮して選択する。
・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（9 歳以上は 400 国際単位（IU）、2-8 歳は 200 IU）、リノール酸（200 mg）、α リノレン酸（210 mg）、エイコサペンタエン酸（110 mg）、ドコサヘキサエン酸（80 mg）の栄養補助食品を摂取すること。
・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。カプセルをそのまま服用できない場合、カプセルを開封し、大さじ 1 杯のアップルソース又はマッシュしたバナナに振りかけて服用する。</td></tr>
</table>

	・添付文書を参照し、トランスアミナーゼ上昇、透析を受けている末期腎疾患患者又はベースラインに軽度の肝機能障害を有する患者は、用量を調節すること。
禁忌	・妊娠 ・中程度～強力な CYP3A4 阻害剤との併用 ・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。
警告及び使用上の注意	・肝毒性：JUXTAPID はトランスアミナーゼ値の上昇を引き起こす可能性がある。 治療開始前に、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アルカリホスファターゼ、及び総ビリルビンを測定し、その後は推奨に従い ALT 及び AST を定期的に測定すること。 治療中、ALT 又は AST が正常上限値（ULN）の 3 倍以上（≥3×ULN）となった場合には、JUXTAPID の用量を調節すること。 臨床的に意義のある肝毒性が認められた場合には、JUXTAPID の投与を中止すること。 JUXTAPID は、トランスアミナーゼ値の上昇を伴う場合、又は伴わない場合のいずれにおいても、肝脂肪増加（肝脂肪症）を引き起こす。 JUXTAPID に関連する肝脂肪症は、脂肪性肝炎や肝硬変を含む進行性肝疾患のリスク因子となる可能性がある。 肝毒性のリスクがあるため、JUXTAPID は JUXTAPID REMS プログラムと呼ばれる制限付きプログラムを通じてのみ提供される。 JUXTAPID は、ホモ接合体家族性高コレステロール血症（HoFH）と整合する臨床的又は検査所見による診断がなされた患者にのみ処方すること。 HoFH を有さない高コレステロール血症患者における JUXTAPID の安全性及び有効性は確立されていない。 ・胚・胎児毒性：胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある。妊娠する可能性のある女性には、胎児への潜在的なリスクについて説明し、適切な避妊法の使用を指導する。妊娠が判明した場合は、JUXTAPID の投与を中止する。 ・胃腸の副作用が成人患者の 93%、小児患者の 72%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。

Table 3:　外国における承認状況（EU）

販売名	Lojuxta 5 mg hard capsules Lojuxta 10 mg hard capsules Lojuxta 20 mg hard capsules Lojuxta 30 mg hard capsules Lojuxta 40 mg hard capsules Lojuxta 60 mg hard capsules
許可年月日	2012 年 3 月 2 日
剤形・含量	Lojuxta 5 mg 硬カプセル剤 1 硬カプセル中 lomitapide 5 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 70.12 mg 含有する（一水和物として）。 Lojuxta 10 mg 硬カプセル剤

	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）。 Lojuxta 20 mg 硬カプセル剤 1 硬カプセル中 lomitapide 20 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 129.89 mg 含有する（一水和物として）。 Lojuxta 30 mg 硬カプセル剤 1 硬カプセル中 lomitapide 30 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 194.84 mg 含有する（一水和物として）。 Lojuxta 40 mg 硬カプセル剤 1 硬カプセル中 lomitapide 40 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 259.79 mg 含有する（一水和物として）。 Lojuxta 60 mg 硬カプセル剤 1 硬カプセル中 lomitapide 60 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 389.68 mg 含有する（一水和物として）。
効能・効果	Lojuxta は低脂肪食及び脂質低下薬の補助として、低比重リポ蛋白（LDL）アフェレーシス療法の併用の有無を問わず、成人のホモ接合体家族性高コレステロール血症（HoFH）患者に用いる。 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）を除外すること。
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、低比重リポたん白質コレステロール（LDL-C）反応に従い、許容範囲の安全性／忍容性に基づいて用量を 10 mg まで増量し、その後最短でも 4 週間の間隔を経て、1 日量を 20 mg、40 mg、さらに最大推奨用量の 60 mg まで増量する。 用量を徐々に増量することで、胃腸の副作用及びアミノトランスフェラーゼ上昇の発現率及び重症度を最小限にすること。 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。投与開始前に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及びアルコールを摂取しないこと。 アトルバスタチンの投与を受ける患者での Lojuxta の安定維持投与は以下のいずれかとする。 ・各薬剤投与は 12 時間間隔をあける。 又は ・Lojuxta の用量を半分に減らす。5 mg を服用している患者は 5 mg のままとする。

	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。アトルバスタチンを中止した場合、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。 Lojuxta の安定維持用量を投与中の患者が、他の弱いチトクローム P450（CYP）3A4 阻害剤の投与を受けている場合、薬剤（Lojuxta 及び弱い CYP3A4 阻害剤）の投与は 12 時間間隔をあける。2 種類以上の弱い CYP3A4 阻害剤と Lojuxta とを併用する場合はさらに注意すること。LDL-C の反応に従って Lojuxta 最大用量の制限を検討すること。 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 国際単位（IU）のビタミン E、約 200 mg 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。 *特別な集団* *高齢者* 65 歳以上の患者を対象とする lomitapide 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、各患者の忍容性に応じて慎重に増量するため、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 lomitapide 投与は禁忌である。 軽度肝機能障害（Child-Pugh A）患者では、1 日量は 40 mg 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 40 mg を超えないこと。 *小児患者集団* 18 歳未満の小児に対する lomitapide 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 食物とともに服用すると、lomitapide 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、夕食から 2 時間以上後の空腹時に服用すること。
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 ・40 mg 超のシンバスタチンとの併用投与 ・中程度～強力な CYP3A4 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

<table>
<tr><td></td><td>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
・妊婦</td></tr>
<tr><td>警告及び使用上の注意</td><td>肝酵素異常
Lomitapide は、肝酵素の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。血清ビリルビン、国際標準比（INR）、又はアルカリホスファターゼの臨床的に意味のある上昇の併発又は後発は認めていない。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。肝酵素の変化は投与中いつでも発現する可能性があるが、用量漸増中に最も頻回に認められる。
肝機能障害（ビリルビン上昇又は 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。

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、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 ヵ月ごと及び増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（表 1 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
<table>
<tr><th>ALT 又は AST</th><th>投与及びモニタリングについての推奨事項*</th></tr>
<tr><td>基準値上限（ULN）の 3 倍以上 5 倍未満</td><td>・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、異常な肝機能の徴候（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</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

	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、投与を中断すること。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	・投与を中断し、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。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。

アミノトランスフェラーゼ上昇が、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。

<u>脂肪肝及び進行性肝疾患リスク</u>

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。非盲検第 III 相試験では、核磁気共鳴分光法（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。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。Lomitapide 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 投与中止後に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。

<u>進行性肝疾患エビデンスのモニタリング</u>

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。 脱水 Lomitapide を投与された患者における脱水及び入院が市販後に報告された。 Lomitapide の投与を受けている患者には、消化器系の副作用に関連した脱水の潜在的リスクについて説明し、体液減少を避けるための予防措置をとること。 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。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、アミノトランスフェラーゼが著しく上昇（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 阻害剤との併用投与によって、lomitapide の曝露量が増加すると予測される。アトルバスタチンと併用する場合、Lojuxta の投与は、12 時間間隔で投与する、又は半量に減らすのいずれかとする。Lojuxta は他の弱い CYP3A4 阻害剤から 12 時間空けて投与する。 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、lomitapide 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 の増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」）との併用 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 lomitapide 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。 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 の増量によって治療効果を上回る抗凝固作用につながる可能性があり、Lojuxta の減量によっては治療効果を下回る抗凝固作用につながる可能性がある。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、臨床的判断に基づいて調整すること。 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 倍を超えた 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。Lomitapide 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 lomitapide 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、約 200 mg 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。エストロゲン含有経口避妊薬は弱い CYP3A4 阻害剤である。

	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。 既知の作用を有する添加物 *ラクトース* Lojuxta はラクトースを含有する。まれな遺伝性疾患（ガラクトース不耐症、ラクターゼ完全欠損症、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。 *ナトリウム* 本剤の 1 カプセルあたりのナトリウム含有量は 1 mmol（23 mg）未満であり、実質的に「ナトリウムフリー」である。

1.6.2 米国添付文書

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 (2.5, 5.1).**
- **During treatment, adjust the dose of JUXTAPID if the ALT or AST is ≥3 times the upper limit of normal (ULN) (2.5, 5.1).**
- **Discontinue JUXTAPID for clinically significant liver toxicity (2.5, 5.1).**

JUXTAPID increases hepatic fat (hepatic steatosis) 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). Prescribe JUXTAPID only to patients with a clinical or laboratory diagnosis consistent with homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH). The safety and effectiveness of JUXTAPID have not been established in patients with hypercholesterolemia who do not have HoFH (1).

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Boxed Warning---------- ----------02/2026
Indications and Usage (1)---------- ----------02/2026
Dosage and Administration (2) --------- ----------02/2026
Warnings and Precautions (5.1, 5.4, 5.5)----------02/2026

---------- INDICATIONS AND USAGE----------

JUXTAPID is a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor indicated as an adjunct to a low-fat diet and exercise and other low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) therapies, to reduce LDL-C in adult and pediatric patients aged 2 years and older with HoFH. (1).

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- Before treatment, measure ALT, AST, alkaline phosphatase, and total bilirubin; obtain a negative pregnancy test in females of reproductive potential; initiate a low-fat diet supplying <20% of energy from fat or less than 30 grams of fat, whichever is less. (2.1).
- The recommended initiation dosage is (2.2):
  - 2 mg for patients aged 2 to 15 years.
  - 5 mg for patients aged 16 years and older.
- Follow the titration schedule presented in Table 1 according to the patient's age. Select the dosage based on the recommended target LDL-C, safety, and tolerability (2.2).
- For pediatric patients, if a patient crosses over into the next age category, escalate the dose of JUXTAPID up to the maximum recommended dose applicable for the new age group (2.2).
- Measure transaminases prior to any dosage increase. If transaminases are abnormal, reduce or withhold dosing of JUXTAPID and monitor as recommended (5.1).
- **Table 1: Recommended JUXTAPID Dosage and Titration Schedule**

Age group (years)	JUXTAPID Dose					
	2 mg	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	60 mg
2 to 10	W 0 to 8	W 9 to 12	W 13 to 16	W 17 and beyond[1]	---	---
11 to 15	W 0 to 4	W 5 to 8	W 9 to 12	W 13 to 16	17 and beyond[1]	---
16 to 17	---	W 0 to 4	W 5 to 8	W 9 to 12	13 and beyond[1]	---
18 and older	---	W 0 to 2	W 3 to 6	W 7 to 10	W 11 to 14	15 and beyond[1]

W:Weeks; ---: Not a recommended dosage; [1]Maximum recommended dosage.

- Due to reduced absorption of fat-soluble vitamins/fatty acids: Take daily vitamin E [400 international units (IU) for patients aged 9 years and older, or 200 IU for patients aged 2 to 8 years old] and linoleic acid (200 mg), alpha-linolenic acid (210 mg), eicosapentaenoic acid (110 mg), and docosahexaenoic acid (80 mg) supplements (2.2).
- Take orally once daily, whole, with water and without food, at least 2 hours after evening meal. If unable to swallow intact capsule, patients may sprinkle capsule contents onto a tablespoon of apple sauce or mashed banana (2.3).
- Refer to the Full PI for dosage modifications based on elevated transaminases (2.5); in patients with end-stage renal disease on dialysis require dose adjustment (2.6), and in patients with baseline mild hepatic impairment require dose adjustment (2.7).

---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Capsules: 2 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, and 30 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: May cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk to the fetus and to use effective contraception. Discontinue JUXTAPID if pregnancy detected (5.3).
- Gastrointestinal adverse reactions occur in 93% of adult and 72% of pediatric patients and could affect absorption of concomitant oral medications (5.5).

---------- ADVERSE REACTIONS ----------

Most common adverse reactions in adult patients (incidence ≥10%) are diarrhea, nausea, dyspepsia, vomiting, and abdominal pain (6.1).

Most common adverse reactions in pediatric patients aged 5 to 17 years old (incidence ≥15%) are abdominal pain, alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, diarrhea, and vomiting (6.1).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Chiesi Farmaceutici S.p.A. at 1-888-661-9260 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 (7.1).
- When administered with weak CYP3A4 inhibitors, the dose of JUXTAPID should be decreased by half. Follow the titration recommendations provided in the Full PI (7.2).
- Warfarin: Lomitapide increases plasma concentrations of warfarin. Monitor international normalized ratio (INR) regularly, especially with JUXTAPID dose adjustment (7.3).
- Simvastatin and lovastatin exposure increase with JUXTAPID. Limit dose when co-administered with JUXTAPID due to myopathy risk (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 ----------

- Lactation: Breastfeeding not recommended (8.2).

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 02/2026

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: RISK OF HEPATOTOXICITY
1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Prior to Initiation
- 2.2 Recommended Dosage
- 2.3 Administration
- 2.4 Dosage Modifications for Cytochrome P450 3A4 Inhibitors
- 2.5 Dosage Modification Based on Elevated Transaminases
- 2.6 Recommended Dosage in Patients with Renal Impairment
- 2.7 Recommended Dosage in Patients with Baseline Hepatic Impairment

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Risk of Hepatotoxicity
- 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
- 6.2 Postmarketing 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
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 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 adult clinical trial, 10 (34%) of the 29 patients treated with JUXTAPID had at least one elevation in alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) ≥3 times the upper limit of normal (ULN). There were no concomitant clinically meaningful elevations of total bilirubin, international normalized ratio (INR), or alkaline phosphatase. In the pediatric clinical trial (5 to 17 years of age), 6 (14%) of the 43 patients experienced elevations in ALT and/or AST ≥ 3 times ULN. No concomitant clinically meaningful elevations in total bilirubin or alkaline phosphatase were observed *[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 in adult patients was 6% after both 26 and 78 weeks of treatment, from 1% at baseline, measured by magnetic resonance spectroscopy (MRS). The median absolute increase in hepatic fat in pediatric patients aged 5 to 17 years was 4% after 24 weeks and 104 weeks of treatment, from 3% at baseline, measured by nuclear magnetic resonance (NMR). 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 ≥3 times ULN. Discontinue JUXTAPID for clinically significant liver toxicity [*see Dosage and Administration (2.7)* 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)]*. Prescribe JUXTAPID only to patients with a clinical or laboratory diagnosis consistent with HoFH. The safety and effectiveness of JUXTAPID have not been established in patients with hypercholesterolemia who do not have HoFH *[see Indications and Usage (1)]*.

1 INDICATIONS AND USAGE

JUXTAPID is indicated as an adjunct to a low-fat diet and exercise and other low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) therapies to reduce LDL-C in adults and pediatric patients aged 2 years and older with homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Prior to Initiation

Before beginning treatment with JUXTAPID:

- *Liver function tests:* Measure transaminases (ALT, AST), alkaline phosphatase, and total bilirubin *[see Warnings and Precautions (5.1)]*;
- *Pregnancy testing:* Obtain a negative pregnancy test in females of reproductive potential prior to initiating treatment with JUXTAPID *[see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.3), and Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*;
- *Dietary counseling:* Initiate a low-fat diet supplying <20% of energy from fat or less than 30 grams of fat, whichever is less *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

2.2 Recommended Dosage

Initiation Dosage

The recommended initiation dosage is

- 2 mg for patients aged 2 to 15 years.
- 5 mg for patients aged 16 years and older.

Dosage Titration

- Follow the titration schedule presented in Table 1 according to the patient's age. Select the dosage based on target LDL-C level recommended in current HoFH treatment guidance, safety, and tolerability.
- For pediatric patients, if a patient crosses over into the next age group, escalate the dosage of JUXTAPID to dosage recommended for the new age group.
- Measure transaminases prior to any dosage increase. If transaminases are abnormal, reduce or withhold dosing of JUXTAPID and monitor as recommended *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Table 1: Recommended JUXTAPID Dosage and Titration Schedule

Age Group	JUXTAPID Dosage and Titration Schedule					
	2 mg	**5 mg**	**10 mg**	**20 mg**	**40 mg**	**60 mg**
2 to 10 years	Weeks 0 to 8	Weeks 9 to 12	Weeks 13 to 16	Weeks 17 and beyond[1]	Not recommended	Not recommended
11 to 15 years	Weeks 0 to 4	Weeks 5 to 8	Weeks 9 to 12	Weeks 13 to 16	Weeks 17 and beyond[1]	Not recommended
16 to 17 years	Not recommended	Weeks 0 to 4	Weeks 5 to 8	Weeks 9 to 12	Weeks 13 and beyond[1]	Not recommended
18 years and older	Not recommended	Weeks 0 to 2	Weeks 3 to 6	Weeks 7 to 10	Weeks 11 to 14	Week 15 and beyond[1]

[1]Maximum recommended dosage. Select the dosage based on target LDL-C level recommended in current HoFH treatment guidance, safety and tolerability.

Maximum Recommended Dosage

The maximum recommended dosage is:

- 20 mg for patients aged 2 to 10 years.
- 40 mg for patients aged 11 to 17 years.
- 60 mg for patients aged 18 years and older.

Nutritional Supplementation

To reduce the risk of developing a fat-soluble nutrient deficiency due to JUXTAPID's mechanism of action in the small intestine *[see Warnings and Precautions (5.4)]*, administer JUXTAPID with daily nutritional supplements. See Table 2 for nutritional supplementation recommendations according to age.

Table 2: Nutritional Supplementation Recommendations for Adult and Pediatric Patients Aged 2 Years and Older Receiving JUXTAPID

Age Group	Vitamin E	Essential Fatty Acids
2 to 8 years	200 International Units (IU) (134 mg d-alpha-tocopherol or 90 mg dl-alpha-tocopherol)	• Linoleic acid: 200 mg • Alpha-linolenic acid (ALA): 210 mg • Eicosapentaenoic acid (EPA): 110 mg • Docosahexaenoic acid (DHA): 80 mg
9 years and older	400 IU (268 mg d-alpha-tocopherol or 180 mg dl-alpha-tocopherol)	

2.3 Administration

- Take JUXTAPID orally once daily with a glass of water, without food, at least 2 hours after the evening meal. Administration with food may increase the risk of gastrointestinal adverse reactions *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.
- Swallow JUXTAPID capsules whole:
    - If a patient is unable to swallow the intact capsule(s), open the capsule(s) and sprinkle the contents on 1 tablespoon of apple sauce or mashed banana.
    - For younger patients who require a smaller spoon for administration, sprinkle the capsule contents onto 1 tablespoon of apple sauce or mashed banana, and administer the entire amount using the smaller spoon.
- Administer JUXTAPID at least 4 hours before or 4 hours after administration of a bile acid sequestrant *[see Drug Interactions (7.6)]*.

2.4 Dosage Modifications for Cytochrome P450 3A4 Inhibitors

Moderate or Strong 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)]*.

Weak CYP3A4 Inhibitors (With or Without Oral Contraceptives)

- *JUXTAPID Initiation in Patients Treated with a Stable Dosage of a Weak CYP3A4 Inhibitor:*

- Follow the recommended dosage and titration schedule described in Table 1. Consider target LDL-C level, safety, and tolerability when selecting a maintenance dosage.
- Refer to the maximum recommended dose of JUXTAPID described in Table 3.

Weak CYP3A4 Inhibitor Initiation in Patients Treated with a Stable Dosage of JUXTAPID:

- Decrease the dosage of JUXTAPID by half.
- The dosage of JUXTAPID may be further titrated according to target LDL-C level, safety, and tolerability, not to exceed the maximum recommended dose of JUXTAPID described in Table 3.

Concomitant Oral contraceptive use Only

- *JUXTAPID Initiation in Patients Treated with a Stable Dosage of an Oral Contraceptive:*
  - Follow the recommended dosage and titration schedule described in Table 1.
  - Consider target LDL-C level, safety, and tolerability when selecting a maintenance dosage, not to exceed the maximum recommended dose of JUXTAPID described in Table 3.
- *Oral contraceptive Initiation in Patients Treated with a Stable Dosage of JUXTAPID:*
  - Decrease the dose of JUXTAPID by one-third.
  - The dosage of JUXTAPID may be further titrated according to target LDL-C level, safety, and tolerability, not to exceed the maximum recommended dose of JUXTAPID described in Table 3.

Table 3: Recommended Maximum JUXTAPID Dosage with Concomitant Weak CYP3A4 inhibitor or an Oral Contraceptive

Age group	Maximum JUXTAPID Dosage	
	Weak CYP3A4 inhibitor	**Oral Contraceptive**[1]
2 to 10 years	10 mg	15 mg
11 to 17 years	20 mg	30 mg
18 years and older	30 mg	40 mg

[1]Oral contraceptives are not indicated before menarche.

2.5 Dosage Modification Based on Elevated Transaminases

Table 4 summarizes recommendations for dosage adjustment and monitoring for patients who develop elevated transaminases during treatment with JUXTAPID *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Table 4: Dosage Adjustment and Monitoring for Patients with Elevated Transaminases

ALT OR AST	TREATMENT AND MONITORING RECOMMENDATIONS*
≥3 times and <5 times ULN	• Confirm elevation with a repeat measurement within one week. • If confirmed, reduce the dosage to the last tolerated dosage, 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 5 times the ULN, or if transaminase levels do not fall below 3 times 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 <3 times ULN, consider reducing the dose to the last tolerated dosage, and monitor liver-related tests more frequently.
≥5 times ULN	• 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 <3 times ULN, reduce the dose to the last tolerated dosage, and monitor liver-related tests more frequently.

*Recommendations based on an age and gender appropriate ULN.

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 ≥2 times ULN, or active liver disease, discontinue treatment with JUXTAPID and investigate to identify the probable cause *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

2.6 Recommended Dosage in Patients with Renal Impairment

The recommended dosage of JUXTAPID in patients with end-stage renal disease (eGFR <15 mL/min/1.73m^2) receiving hemodialysis is described in Table 5. JUXTAPID has not been studied in patients with mild, moderate, or severe renal impairment, including those with end stage renal disease not receiving dialysis *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

Table 5: Dosage Adjustment for Patients with End Stage Renal Disease Receiving Hemodialysis

Age Group	Maximum Recommended Daily Dosage
2 to 10 years	15 mg
11 to 17 years	30 mg
18 years and older	40 mg

2.7 Recommended Dosage in Patients with Baseline Hepatic Impairment

JUXTAPID is contraindicated in 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 (5.6)]*. Table 6 summarizes the dosage adjustment for patients with baseline mild hepatic impairment (Child-Pugh A) *[see Use in Specific Populations (8.7)]*.

Table 6: Dosage Adjustment for Patients with Baseline Mild Hepatic Impairment

Age Group	Maximum Recommended Daily Dosage
2 to 10 years	15 mg
11 to 17 years	30 mg
18 years and older	40 mg

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Capsules:

- 2 mg: Grey/grey hard gelatin capsule printed with black ink “A733” and “2 mg”
- 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”
- 30 mg: Orange/yellow hard gelatin capsule printed with black ink “A733” and “30 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 (8.7)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Risk of Hepatotoxicity

JUXTAPID can cause elevations in transaminases and hepatic steatosis in adults and pediatric patients, as described below *[see Warnings and Precautions (5.2)]*. JUXTAPID may induce steatohepatitis, which can progress to cirrhosis over several years. Clinical trials of JUXTAPID for 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 (ALT and/or AST) are associated with JUXTAPID.

In the 78-week adult clinical trial, 10 (34%) of the 29 patients with HoFH had at least one elevation in ALT or AST ≥3 times ULN, and 4 (14%) of the patients had at least one elevation in ALT or AST ≥5 times ULN. There were no concomitant or subsequent clinically meaningful elevations in bilirubin, INR, or alkaline phosphatase *[see Adverse Reactions (6.1)]*. No patients discontinued prematurely because of elevated transaminases. Among the 19 patients who subsequently enrolled in the adult HoFH extension trial, one discontinued because of increased transaminases that persisted despite several dose reductions, and one temporarily discontinued because of markedly elevated transaminases (ALT 24 times ULN, AST 13 times ULN) that had several possible causes, including a drug-drug interaction between JUXTAPID and the strong CYP3A4 inhibitor clarithromycin *[see Drug Interactions (7.1)]*.

In the 104-week open-label trial in pediatric patients aged 5 to 17 years with HoFH exposed to JUXTAPID, 6 (14%) of the 43 patients with HoFH had at least one elevation in ALT and/or AST ≥3 times ULN, including 2 (5%) patients who had at least one elevation in ALT ≥5 times ULN. No patients discontinued treatment because of increased transaminases, although some patients required dose interruptions or reductions for management of liver transaminase elevations.

Monitoring of Transaminases

Before initiating JUXTAPID and during treatment, monitor transaminases as recommended in Table 7.

Table 7: Recommendations for Monitoring Transaminases

TIME	RECOMMENDATIONS
Before initiating treatment	• Measure ALT, AST, alkaline phosphatase, and total bilirubin. • If abnormal, consider initiating JUXTAPID only after an appropriate work-up and the baseline abnormalities have been explained or resolved. • JUXTAPID is contraindicated in patients with moderate or severe hepatic impairment, or active liver disease, including unexplained persistent elevations of serum transaminases *[see Contraindications (4)]*.
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	• Measure liver-related tests (ALT and AST, at a minimum) at least every 3 months and before any increase in dose.
At any time during treatment	• If transaminases are >1 and <3 times ULN, no dose modification is required. Continue routine monitoring of liver-related tests (once monthly during the first year of treatment and every 3 months thereafter). • If transaminases are ≥3 times ULN, reduce or withhold dosing of JUXTAPID and monitor as recommended *[see Dosage and Administration (2.5)]*. • Discontinue JUXTAPID for persistent or clinically significant elevations. • 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 ≥2 times 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 conducted in adults, 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 scheduled liver biopsies were not performed in the adult clinical trial.

In a phase 3 trial in pediatric patients, two patients (both aged 5 to 10 years) developed mild hepatic steatosis (as assessed by ultrasound), which resolved without specific medical interventions, other than the protocol specified follow-up ultrasounds and laboratory monitoring. Overall, the median absolute increase in hepatic fat was 4% after 24 weeks and 104 weeks, from 3% at baseline, measured by NMR. As with data from the adult patients, clinical pediatric 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.

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

Exercise caution when using JUXTAPID 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 1-85-JUXTAPID (1-855-898-2743).

5.3 Embryo-Fetal Toxicity

Based on findings from animal studies, JUXTAPID use is contraindicated in pregnancy since it may cause fetal harm *[see Contraindications (4), Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*. In animal reproduction studies in rats and ferrets, embryonic death and fetal malformations were

observed at clinically relevant exposures. Females of reproductive potential should have a negative pregnancy test before starting JUXTAPID. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during therapy with JUXTAPID and for two weeks after the final dose. If pregnancy is detected, discontinue JUXTAPID.

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 clinical trials of adult and pediatric patients with HoFH, patients were provided daily dietary supplements of vitamin E, linoleic acid, ALA, EPA, and DHA.

In the adult clinical trial, the median levels of serum vitamin E, ALA, linoleic acid, EPA, DHA, and arachidonic acid (AA) 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.

In the pediatric clinical trial, overall, mean serum vitamin E levels decreased from baseline to Week 104 as expected but were still within or above the upper limit of the reference range. Mean values of linoleic acid, ALA, EPA, AA, and DHA all remained within the normal range or above the upper limit of the reference range during the 104-week trial. Eicosatrienoic acid was below lower limit of normal throughout the trial and increased to a mean normal value by Week 104.

Patients treated with JUXTAPID should take daily nutritional supplements that contain the dosages of vitamin E and essential fatty acids recommended in *Dosage and Administration (2.2)*. 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 adult 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 adult 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 this trial for 4 (14%) patients.

Gastrointestinal adverse reactions were reported by 31 (72%) of the 43 patients in the pediatric clinical trial. Diarrhea occurred in 22 (51%) patients and was more frequently reported by patients 11 to 17 years of age compared to patients 5 to 10 years of age (57% and 45%, respectively). Abdominal pain occurred in 19 (44%) patients and was reported with similar incidences in patients 5 to 10 years of age and 11 to 17 years of age. Vomiting occurred in 12 (28%) patients and was more frequently reported by patients 5 to 10 years of age compared to patients 11 to 17 years of age (50% and 9% of patients, respectively). Gastrointestinal reactions contributed to the reasons for early discontinuation from the trial for 2 (5%) patients.

There have been post-marketing reports of severe diarrhea in adults treated with JUXTAPID, including patients being hospitalized because of diarrhea-related complications such as volume depletion. Monitor patients who are more susceptible to complications from diarrhea, such as older patients and patients taking drugs that can lead to volume depletion or hypotension. Instruct patients to stop JUXTAPID and contact their healthcare provider if severe diarrhea occurs or if they experience symptoms of volume depletion, such as lightheadedness, decreased urine output, or tiredness. In such cases, consider reducing the dose or suspending use of JUXTAPID.

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

To reduce the risk of gastrointestinal adverse reactions, instruct patients or their caregiver(s) to adhere to a low-fat diet supplying <20% of energy from fat or less than 30 grams of fat, whichever is less. Increase the dosage of JUXTAPID gradually. Individualize the maximum daily fat goal based on caloric needs due to age, growth, activity level, and tolerability. Monitor growth and weight loss in pediatric patients who are below the 10th percentile for height, weight, or BMI *[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 adult patient with HoFH developed markedly elevated transaminases (ALT 24 times ULN, AST 13 times 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.

Avoid food or drinks containing grapefruit during JUXTAPID treatment.

Weak CYP3A4 inhibitors can increase the exposure of lomitapide approximately 2-fold; therefore, when JUXTAPID is administered with weak CYP3A4 inhibitors, the dose of JUXTAPID should be decreased by half. Careful titration may then be considered based on LDL-C response and safety/tolerability to half the maximum recommended dosage except when co-administered with oral contraceptives only, in which case the maximum recommended JUXTAPID dose is approximately two thirds the maximum recommended dose (Table 3) *[see Dosage and Administration (2.4)* 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 adult 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.

Adults with HoFH

One single-arm, open-label, 78-week trial has been conducted in 29 adult 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 31 years (range, 18 to 55 years), 16 (55%) patients were male, 25 (86%) patients were White, 2 (7%) were Asian, 1 (3%) was Black or African American, and 1 (3%) was multi-racial *[see Clinical Studies (14)]*.

Five (17%) of the 29 patients 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 clinical trial included diarrhea, nausea, vomiting, dyspepsia, and abdominal pain. Other common adverse reactions, reported by 5 to 7 (17 to 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 adult patients are presented in Table 8.

Table 8: Adverse Reactions Reported in ≥10% of Patients in the Adult Clinical Trial

ADVERSE REACTION	N (%)
Diarrhea	23 (79)
Nausea	19 (65)
Dyspepsia	11 (38)
Abdominal pain	10 (34)
Vomiting	10 (34)
Chest pain	7 (24)
Decreased weight	7 (24)
Abdominal discomfort	6 (21)
Abdominal distension	6 (21)
Constipation	6 (21)
Flatulence	6 (21)
Influenza	6 (21)
Fatigue	5 (17)
Increased ALT	5 (17)
Nasopharyngitis	5 (17)
Back pain	4 (14)
Gastroenteritis	4 (14)
Pharyngolaryngeal pain	4 (14)
Angina pectoris	3 (10)
Defecation urgency	3 (10)
Dizziness	3 (10)
Fever	3 (10)
Gastroesophageal reflux disease	3 (10)
Headache	3 (10)
Nasal congestion	3 (10)
Palpitations	3 (10)
Rectal tenesmus	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%).

Pediatric Patients with HoFH Aged 5 to 17 years

A single-arm, open label, multinational, 104-week trial was conducted in 43 pediatric patients with HoFH aged 5 to 17 years. Thirty-nine of the patients completed the trial. The dose of JUXTAPID was escalated from an age-dependent starting dose to a maximum tolerated dose (MTD) as applicable to the pediatric age group and based on acceptable safety and tolerability criteria, in addition to LDL-C goals *[see Dosage and Administration (2) and Clinical Studies (14)]*.

Table 9: Adverse Reactions Reported in ≥10% of Pediatric Patients Aged 5 to 17 Years

ADVERSE REACTION	N (%)
Elevated transaminases[a]	23 (53)
Abdominal pain[a]	23 (53)
Diarrhea	22 (51)
Vomiting	12 (28)
Decreased appetite	6 (14)
Nausea	5 (12)

[a] Grouped terms composed of several similar terms

Transaminase Elevations

During the adult clinical trial, 10 (34%) of 29 patients had at least one elevation in ALT and/or AST ≥3 times ULN (see Table 10). 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.

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

In the pediatric trial, 6 patients experienced elevations in ALT and/or AST ≥3 times ULN (see Table 10). No discontinuations occurred due to increased transaminases in the trial, although some patients required interrupting JUXTAPID or reducing the dose.

Table 10: Patient Incidence of Transaminase Elevations During the Clinical Trials

	ADULTS* N (%)	PEDIATRIC PATIENTS AGED 5 TO 17 YEARS† N (%)
Total Patients	29	43
Maximum ALT		
≥3 to <5 x ULN	6 (21)	3 (7)
≥5 to <10 x ULN	3 (10)	2 (5)
≥10 to <20 x ULN	1 (3)	0
≥20 x ULN	0	0
Maximum AST		
≥3 to <5 x ULN	5 (17)	3 (7)
≥5 to <10 x ULN	1 (3)	0
≥10 to <20 x ULN	0	0
≥20 x ULN	0	0

* Upper limits of normal (ULN) ranged from 33 to 41 international units/L for ALT and 36 to 43 international units/L for AST.
†ULN ranged from 21 to 55 international units/L for ALT and 24 to 60 international units/L for AST, based on age and gender.

Hepatic Steatosis

Hepatic fat was prospectively measured using magnetic resonance spectroscopy (MRS) in all eligible patients during the adult 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.

In the pediatric clinical trial, the median absolute increase in hepatic fat was 4% after 24 weeks and 104 weeks, from 3% at baseline, measured by NMR. Among the 19 patients with hepatic fat measured by NMR on at least one occasion during the trial, 8 (42%) patients exhibited an increase in hepatic fat to >10% including 1 (5%) patient with an increase to >20%. Data from pediatric patients with follow-up measurements after Week 104 suggest that hepatic fat accumulation is reversable after stopping treatment with JUXTAPID, but whether histological sequelae remain is unknown, especially after long term use.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of JUXTAPID. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to JUXTAPID exposure.

Musculoskeletal: Myalgia

Skin reactions: Alopecia

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 with JUXTAPID is contraindicated. Concomitant use of moderate CYP3A4 inhibitors has not been studied, but concomitant use with JUXTAPID is contraindicated since lomitapide exposure will likely increase significantly in the presence of these inhibitors.

Avoid food or drinks containing grapefruit during JUXTAPID treatment *[see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.6), and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.2 Weak CYP3A4 Inhibitors

Weak CYP3A4 inhibitors can increase lomitapide exposure approximately 2-fold *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. When administered with weak CYP3A4 inhibitors, the dose of JUXTAPID should be decreased by half. Careful titration of JUXTAPID may then be considered based on LDL-C response and safety/tolerability to half the maximum recommended dosage except when co-administered with oral contraceptives only, in which case the maximum recommended JUXTAPID dosage is approximately two thirds of the maximum recommended

dosage (Table 3) *[see Dosage and Administration (2.4), 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 increases the INR 22%. Patients taking warfarin should undergo regular monitoring of INR, particularly after any changes in JUXTAPID 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 JUXTAPID with P-gp substrates may increase the absorption of P-gp substrates. Dose reduction of the P-gp substrate should be considered when used concomitantly with JUXTAPID.

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 Exposure

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

Risk Summary

Based on findings from animal studies, JUXTAPID use is contraindicated in pregnancy since it may cause fetal harm *[see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.3)]*. Available human data are insufficient to draw conclusions about any drug-associated risks for major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. However, in animal reproduction studies, lomitapide was teratogenic in rats at clinically relevant exposures and in ferrets at exposures estimated to be less than human therapeutic exposure at 60 mg when administered during organogenesis, based on AUC comparisons. Embryo-fetal lethality was observed in rabbits at 6-times the maximum recommended human dose (MRHD) of 60 mg based on body surface area. If pregnancy is detected, discontinue JUXTAPID.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risks of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

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 ≥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 ≥20 mg/kg/day, ≥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.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of lomitapide in human or animal milk, effects on the breastfed infant or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions, including hepatotoxicity, advise patients that breastfeeding is not recommended during treatment with JUXTAPID.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

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

Contraception

Based on animal studies, JUXTAPID may cause fetal harm when administered to pregnant women *[see Use in Specific Populations (8.1)]*. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with JUXTAPID and for two weeks after the final dose.

The use of JUXTAPID may result in reduced efficacy of oral contraceptives if vomiting or diarrhea occurs. Advise patients using oral contraceptives and who experience vomiting or diarrhea to use an effective alternative contraceptive method until 7 days after resolution of symptoms *[see Drug Interactions (7.2)]*.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of JUXTAPID as an adjunct to other LDL-C lowering therapies for the treatment of HoFH have been established in pediatric patients aged 2 years and older. Use of JUXTAPID for this indication is supported by evidence from an open-label trial in adults; an open-label trial of 43 pediatric patients with HoFH aged 5 to 17 years old; and additional pharmacokinetic modeling and simulation data for pediatric patients aged 2 years and older. Adverse reactions reported in pediatric patients aged 5 to 17 years were similar to those reported in adults *[see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14)]*.

The safety and effectiveness of JUXTAPID have not been established in pediatric patients younger than 2 years old.

8.5 Geriatric Use

Clinical trials of JUXTAPID did not include sufficient numbers of patients aged 65 years and older to determine whether they respond differently from 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 Renal Impairment

Patients with end-stage renal disease (eGFR <15 mL/min/1.73m^2) receiving hemodialysis, lomitapide exposure increased approximately 50% compared with healthy volunteers *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. The maximum recommended dosage of JUXTAPID in patients with end-stage renal disease receiving hemodialysis is lower than in those with normal renal function *[see Dosage and Administration (2.6)]*. 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)]*.

8.7 Hepatic Impairment

JUXTAPID is contraindicated in patients with moderate (Child-Pugh B) or severe (Child-Pugh C) hepatic impairment since the lomitapide exposure increased 164% compared with healthy volunteers *[see Contraindications (4) and Clinical Pharmacology (12.3)]*. In adult patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A), lomitapide exposure increased approximately 50% compared with healthy volunteers *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. The maximum recommended dosage of JUXTAPID in patients with mild hepatic impairment is lower than in those with normal hepatic function *[see Dosage and Administration (2.7)]*.

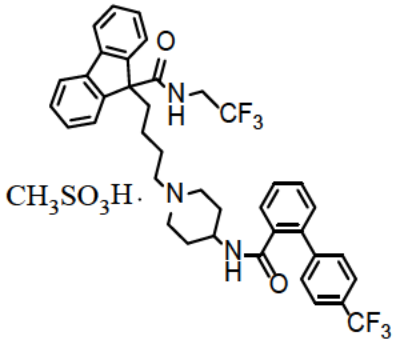
10 OVERDOSAGE

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'a-(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 JUXTAPID capsule contains lomitapide mesylate equivalent to 2, 5, 10, 20, or 30 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 of all strengths contain gelatin and titanium dioxide; the 2 mg capsules contain black iron oxide; the 5 mg, 10 mg and 30 mg capsules also contain red iron oxide; and the 30 mg capsules also contain yellow iron oxide. The imprinting ink contains shellac, black iron oxide, and propylene glycol.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

JUXTAPID 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

Lomitapide pharmacokinetics is approximately dose-proportional for oral single doses from 10 to 100 mg. Following the maximum recommended dose of 60 mg daily in patients ≥18 years old, the steady state exposure (i.e., AUC_{tau} with tau=24 hours) and C_{max} were predicted to be 116.34 ng/mL·h (with 90% prediction interval of 41.7 to 362.6 ng/mL·h) and 5.74 ng/mL (2.00 to 17.9 ng/mL) respectively (see Table 11).

Absorption

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

Distribution

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

Elimination

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 adult volunteers with normal hepatic function compared with adult 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 to 15) *[see Dosage and Administration (2.7), Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.1), and Use in Specific Populations (8.7)]*.

Renal Impairment

A single-dose, open-label study in adults was conducted to evaluate the pharmacokinetics of 60 mg lomitapide in patients with end-stage renal disease receiving hemodialysis compared with healthy adult volunteers with normal renal function. Healthy volunteers had estimated creatinine clearance >80 mL/min by the Cockcroft-Gault equation. Compared with healthy volunteers, lomitapide $AUC_{0\text{-}inf}$ 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 (2.6) and Use in Specific Populations (8.6)]*.

Pediatric Patients

Predicted lomitapide exposures under the maximum dosage levels (i.e., 20 and 40 mg) for pediatric patients in each age group are presented in Table 11.

Table 11: Predicted $AUC_{0\text{-}tau}$ and C_{max} at Steady-State

Age Group	Maximum Recommended Dosage	Median $AUC_{0\text{-}tau}$ (ng/mL·h)	5th, 95th Percentile $AUC_{0\text{-}tau}$ (ng/mL·h)	Median C_{max} (ng/mL)	5th, 95th Percentile C_{max} (ng/mL)
2 to 4 years	20 mg	213.62	71.62, 637.34	11.11	3.66, 33.76
5 to 10 years	20 mg	142.57	47.52, 455.67	7.33	2.31, 23.70
11 to 15 years	40 mg	240.48	82.96, 783.84	12.16	4.18, 39.09
16 to 17 years	40 mg	201.11	67.58, 646.16	9.95	3.33, 32.53
18 years and older*	60 mg	116.34	41.73, 362.64	5.74	2.00, 17.90

$AUC_{0\text{-}tau}$=Area under the curve over the dosing interval of 24 hours (tau=24 h); C_{max}= Maximum observed plasma concentration
*Simulated adult data for reference.

Drug Interactions

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 12 summarizes the effect of co-administered drugs on lomitapide AUC and C_{max}.

Table 12: Effect of Co-administered Drugs on Lomitapide Systemic Exposure

Co-administered Drug	Dosing of Co-administered Drug	Dosing of Lomitapide	Ratio of Lomitapide Exposure With/Without Co-administered Drug No Effect = 1	
			AUC	C_{max}
Contraindicated with lomitapide *[see Contraindications (4) and Warnings and Precautions (5.6)]*				
Ketoconazole	200 mg BID for 9 days	60 mg single dose	↑ 27	↑ 15
Adjustment necessary when co-administered with lomitapide *[see Dosage and Administration (2.4) and Warnings and Precautions (5.6)]*				
			AUC	C_{max}
Atorvastatin	80 mg QD	20 mg single dose	↑2	↑2.1
Ethinyl Estradiol (EE) / norgestimate	0.035 mg EE/ 0.25 mg norgestimate QD	20 mg single dose	↑1.3	↑1.4

BID = twice daily; QD = once daily;↑ = increase

Effect of Lomitapide on other Drugs

Table 13 summarizes the effects of lomitapide on the AUC and C_{max} of co-administered drugs.

Table 13: Effect of Lomitapide on the Systemic Exposure of Co-administered Drugs

CO-ADMINISTERED DRUG	DOSING OF CO-ADMINISTERED DRUG	DOSING OF LOMITAPIDE	CHANGE OF CO-ADMINISTERED DRUG EXPOSURE WITH / WITHOUT LOMITAPIDE		
				AUC	C_{max}
Dosage adjustment necessary when co-administered with lomitapide					
Simvastatin[a]	40 mg single dose	60 mg QD × 7 days	Simvastatin Simvastatin acid	↑ 99% ↑ 71%	↑ 102% ↑ 57%
	20 mg single dose	10 mg QD x 7 days	Simvastatin Simvastatin acid	↑ 62% ↑ 39%	↑65% ↑ 35%
Warfarin[b]	10 mg single dose	60 mg QD x 12 days	R(+) warfarin S(-) warfarin INR	↑ 28% ↑ 30% ↑ 7%	↑ 14% ↑ 15% ↑ 22%
No dosing adjustments required for the following:					
Atorvastatin	20 mg single dose 20 mg single dose	60 mg QD × 7 days 10 mg QD × 7 days	Atorvastatin acid Atorvastatin acid	↑ 52% ↑ 11%	↑63% ↑19%
Rosuvastatin	20 mg single dose 20 mg single dose	60 mg QD × 7 days 10 mg QD × 7 days	Rosuvastatin Rosuvastatin	↑ 32% ↑ 2%	↑ 4% ↑ 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 Nicotinuric acid	↑ 10% ↓ 21%	↑ 11% ↓ 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 ≥1.5 mg/kg/day (≥2-times the MRHD at 60 mg based on AUC) and in females at ≥7.5 mg/kg/day (≥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 ≥15 mg/kg/day (≥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

Adults with HoFH

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.

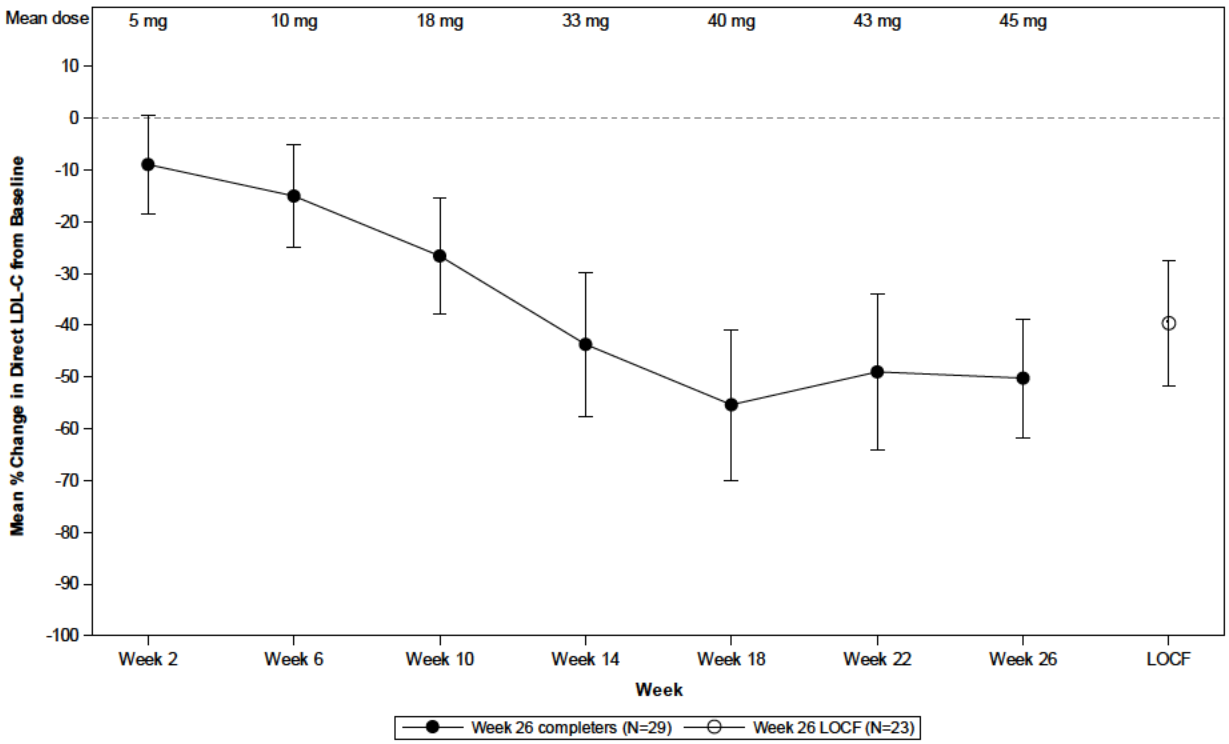
Among the 29 patients enrolled, the mean age was 31 years (range, 18 to 55 years), 16 (55%) were male, and the majority (86%) were White. The mean body mass index (BMI) was 25.8 kg/m^2, with four patients meeting BMI criteria for obesity; one patient had type 2 diabetes. Concomitant lipid-lowering treatments 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 ALA, 200 mg linoleic acid, 110 mg EPA, and 80 mg (DHA per day *[see Dosage and Administration (2.2), Warnings and Precautions (5.4)]*. 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 14.

Table 14: 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 trial, 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.

Pediatric Patients with HoFH

A single-arm, open-label, 104-week trial evaluated the efficacy of JUXTAPID when co-administered with a low-fat diet in pediatric patients aged 5 to 17 years of age with HoFH on stable lipid lowering therapy (LLT), including low density lipoprotein (LDL) apheresis, when applicable. A diagnosis of HoFH was defined by any of the following criteria: (1) genetic confirmation of 2 mutant alleles at the *LDLR*, *apo B, PCSK9,* or *LDLR adapter protein 1* (*LDLRAP1)* gene loci, or (2) an untreated LDL-C >500 mg/dL or treated LDL-C ≥300 mg/dL together with either a cutaneous or tendon xanthoma before age 10 years or untreated LDL-C levels consistent with heterozygous familial hypercholesterolemia in both parents.

A total of 43 patients (19 males, 44% and 24 females, 56%) between 5 and 17 years of age (mean age of 11 years) were treated in this trial. The majority (98%) of patients were White (one [2%] patient was Black or African American and one [2%] patient identified as Hispanic/Latino

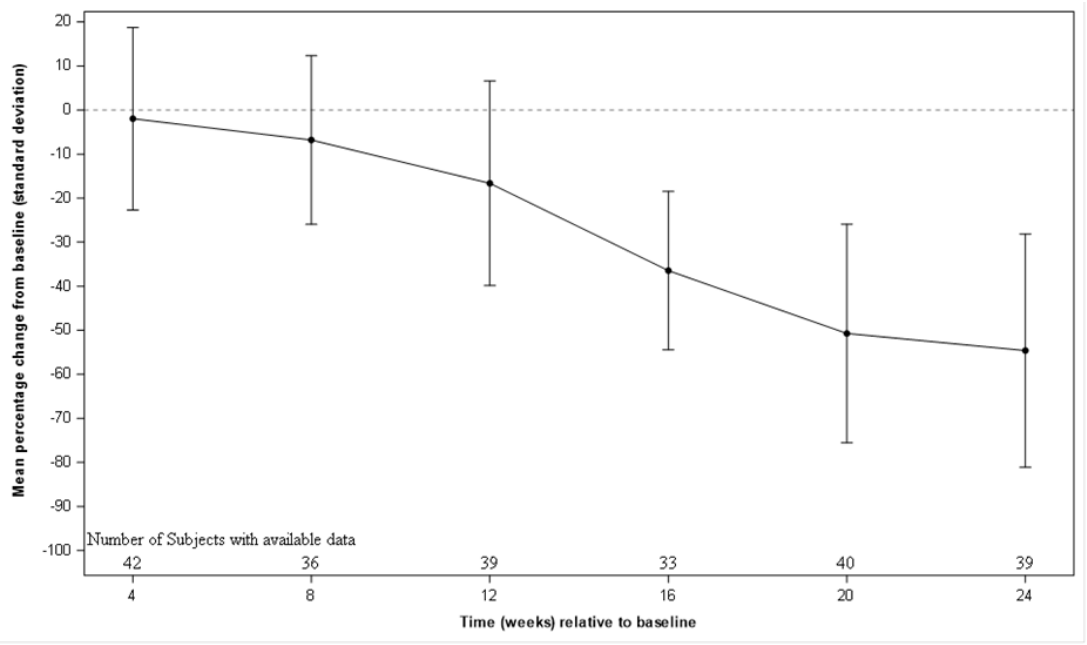
ethnicity). The mean BMI was 19 kg/m^2. Concomitant LLT at baseline included one or more of the following: statins (91%), ezetimibe (74%), and evolocumab (12%); 19 (44%) patients were receiving apheresis through Week 24.

The trial consisted of a 6-week run-in period, followed by a 24-week efficacy phase, and then an 80-week safety phase. The dose of JUXTAPID was escalated from an age-dependent starting dose to a maximum tolerated dose as applicable to the pediatric age group (see Table 2). Patients were instructed to maintain a low-fat diet (<20% calories from fat or <30g fat, whichever was the lesser amount) and to take dietary supplements that provided vitamin E (200 IU for patients for 5 to 8 years of age, 400 IU for patients 9 years of age and older) and approximately 200 mg linoleic acid, 210 mg ALA, 110 mg EPA, and 80 mg DHA *[see Dosage and Administration 2.2, Warnings and Precautions (5.4)]*. After Week 24, patients entered the 80-week safety phase and remained on JUXTAPID to determine the effects of longer-term treatment. At the discretion of the investigator, patients were allowed to change their background LLT and/or increase the JUXTAPID dose (in exceptional cases only) during the safety phase. There was no significant change in LLTs, however apheresis was reduced or discontinued in 47% of patients receiving apheresis at Week 24 (refer to the subgroup analysis below which showed that mean LDL-C levels in the LDL apheresis group showed a gradual increase over time when apheresis was reduced or discontinued).

Forty-six (46) patients were enrolled, of whom 43 completed the run-in period, 41 completed Week 24, and 39 completed the safety phase. In the efficacy phase, 95% of patients aged 5 to 10 years received the MTD of 20 mg, 76% of patients aged 11 to 15 years received the MTD of 40 mg, and 50% of patients aged 16 to 17 years received the MTD of 60 mg but had to down-titrate soon after reaching this dose.

The primary endpoint was percent change in LDL-C from baseline to Week 24. At Week 24, the mean percent change in LDL-C from baseline was -49% (95% CI: -59%, -38%) (see Figure 2 which presents mean percentage change from baseline of observed LDL-C values).

Figure 2: Observed Mean Percent Change in LDL-C from Baseline in Pediatric Patients Aged 5 to 17 years



Subgroup analysis was carried out on patients aged 5 to 10 years (N=20) and 11 to 17 years (N=23). Mean decreases from baseline in LDL-C at Week 24 were 52% and 46%, respectively. Subgroup analysis also demonstrated mean decreases from baseline in LDL-C at Week 24 of approximately 36% in patients receiving LDL apheresis at baseline and 62% in patients not receiving LDL apheresis at baseline. During the long-term treatment (over 2 years), mean LDL-C levels in the LDL apheresis group showed a gradual increase over time.

The key secondary endpoint was the mean percent change in lipid parameters (non-HDL-C, total cholesterol, VLDL-C, apo B, and triglycerides) from baseline to Week 24. At Week 24, there were mean percent decreases from baseline in each of the lipid parameters assessed (summarized in Table 15).

Table 15: Absolute Values and Percent Changes from Baseline to Week 24 in Lipids and Lipoproteins in Pediatric Patients Aged 5 to 17 Years

PARAMETER (UNITS)	BASELINE	WEEK 24 (N = 43)	
	MEAN (SD)	MEAN (95% CI)	% CHANGE (95% CI)
LDL-C, direct (mg/dL)	436 (189)	195 (160, 230)	-49 (-59%, -38%)
Total Cholesterol (TC) (mg/dL)	486 (188)	237 (200, 275)	-45 (-55%, -36%)
Apolipoprotein B (apo B) (mg/dL)	317 (133)	146 (121, 171)	-48 (-58%, -37%)
Triglycerides (TG) (mg/dL)	92 (39)	45 (37, 53)	-46 (-57%, -35%)
Non-high-density lipoprotein cholesterol (Non-HDL-C) (mg/dL)	454 (192)	204 (167, 241)	-49 (-59%, -39%)
Very-low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-C) (mg/dL)	18 (8)	9 (7, 11)	-46 (-57%, -36%)

LDL-C = Low Density Lipoprotein-C; SD = standard deviation

Missing values at Week 24 were imputed using a return to baseline multiple imputation approach.

Average reductions in LDL-C, TC, apo B, TG, non-HDL-C, and VLDL-C were sustained during long-term treatment (over 2 years) particularly in patients not receiving LDL apheresis at baseline.

16 HOW SUPPLIED / STORAGE AND HANDLING

How Supplied

JUXTAPID strengths are available as follows:

Capsule Strength	Description	Package Configuration	NDC Number
2 mg	Grey/grey hard gelatin capsule printed with black ink “A733” and “2 mg”	Bottles of 28 capsules	10122-402-28

5 mg	Orange/orange hard gelatin capsule printed with black ink “A733” and “5 mg”	Bottles of 28 capsules	10122-405-28
10 mg	Orange/white hard gelatin capsule printed with black ink “A733” and “10 mg”	Bottles of 28 capsules	10122-410-28
20 mg	White/white hard gelatin capsule printed with black ink “A733” and “20 mg”	Bottles of 28 capsules	10122-420-28
30 mg	Orange/yellow hard gelatin capsule printed with black ink “A733” and “30 mg”	Bottles of 28 capsules	10122-430-28

Storage and Handling

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 or their caregiver(s) should be informed that a registry for patients taking JUXTAPID has been established to monitor and evaluate the long-term effects of JUXTAPID. Patients or their caregiver(s) 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 patients or their caregiver(s) about the importance of monitoring of liver-related tests before taking JUXTAPID, prior to each dose escalation, and periodically thereafter.
- Advise patients 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 or their caregiver(s) to promptly report these symptoms if they increase in severity, persist, or change in the character, as they might reflect liver injury. Patients or their

caregiver(s) 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.

Embryofetal Toxicity *[see Warnings and Precautions (5.3), Drug Interactions (7.2), Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*

- JUXTAPID is contraindicated in pregnancy since it may cause fetal harm. Advise female patients who become pregnant to discontinue JUXTAPID and inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy.
- Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during treatment with JUXTAPID and for two weeks after the final dose.
- Advise patients who are taking oral contraceptives and experience vomiting or diarrhea while taking JUXTAPID to use an effective alternative contraceptive method until 7 days after resolution of symptoms.

Lactation *[see Use in Specific Populations (8.2)]*

Advise female patients not to breastfeed during treatment with JUXTAPID.

Dietary Supplements *[see Warnings and Precautions (5.4)]*

- Inform patients or their caregiver(s) that JUXTAPID may reduce the absorption of fat-soluble nutrients. Instruct patients or their caregiver(s) to take daily nutritional supplements that contain the dosages of vitamin E and essential fatty acids recommended in the *Dosage and Administration Section* (2.2).

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

- Inform patients or their caregiver(s) that gastrointestinal adverse reactions are common with JUXTAPID. These include, but are not limited to, diarrhea, nausea/vomiting, abdominal pain/discomfort, flatulence, and constipation. Advise patients or their caregiver(s) to adhere to low-fat diet supplying <20% of energy from fat or less than 30 grams of fat, whichever is less, to reduce the risk of gastrointestinal adverse reactions.
- Instruct patients or their caregiver(s) to stop JUXTAPID and contact their healthcare provider if severe diarrhea occurs or if they experience symptoms of volume depletion such as lightheadedness, decreased urine output, or tiredness.

- Inform patients or their caregiver(s) 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, with water. Inform patients or their caregiver(s) that if the patient is unable to swallow the intact capsule(s), the capsule(s) can be opened and the contents sprinkled on 1 tablespoon of apple sauce or mashed banana, which are fat free. For younger patients who require a smaller spoon for administration, inform the patient or their caregiver(s) to sprinkle the capsule content onto 1 tablespoon of apple sauce or mashed banana and administer the entire amount using the smaller spoon.
- 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, 5.7) and Drug Interactions (7)]*

- Instruct patients or their caregiver(s) to avoid food or drinks containing grapefruit during JUXTAPID treatment.
- Because multiple drug-drug interactions have been described with JUXTAPID, advise patients or their caregiver(s) to tell their healthcare provider(s) about all medications, nutritional supplements, and vitamins that they are taking or may be taking while taking JUXTAPID.
- Advise patients taking simvastatin or lovastatin that JUXTAPID may cause myopathy. Instruct patients to promptly report any unexplained muscle pain, tenderness or weakness particularly if accompanied by malaise or fever.

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 patients or their caregiver(s) to contact their healthcare provider before restarting treatment.

Manufactured for:
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
43122 Parma, Italy

Juxtapid is a registered trademark owned by the Chiesi Group. ©2026 Chiesi USA. All rights reserved.



Medication Guide

JUXTAPID® (JUKS-tuh-pid)

(lomitapide)

capsules, for oral use

What is the most important information I should know about JUXTAPID?

- JUXTAPID is available only through certified pharmacies that are enrolled in the JUXTAPID REMS Program. Your healthcare provider must be enrolled in the program in order for you to be prescribed JUXTAPID.
- There is a registry that collects information about the effects of taking JUXTAPID over time. Ask your healthcare provider for more information about this registry or visit www.JUXTAPID.com or call 1-877-902-4099.

JUXTAPID may cause serious side effects including:

- **Liver problems.** JUXTAPID can cause liver problems such as increased liver enzymes or increased fat in the liver.
  - Your healthcare provider should do blood tests to check your liver before you start JUXTAPID, if your dose is increased, and while you take JUXTAPID. If your tests show some liver problems, your healthcare provider may adjust your dose of JUXTAPID or stop it altogether.
  - Tell your healthcare provider if you have had liver problems, including liver problems while taking other medicines.
  - JUXTAPID may cause nausea, vomiting, and stomach pain, especially if you do not eat a low-fat diet. These side effects can also be symptoms of liver problems.
  - Tell your healthcare provider right away if you have any of these symptoms of liver problems while taking JUXTAPID:
    - Nausea, vomiting, or stomach pain that gets worse, does not go away, or changes
    - fever
    - flu-like symptoms
    - yellowing of your eyes or skin
    - you are more tired than usual
  - Drinking alcohol may increase your chance of having liver problems or make your liver problems worse. You should not have more than 1 alcoholic drink each day while taking JUXTAPID.
- **Harm to your unborn baby.** JUXTAPID may cause harm to your unborn baby.
  - If you are pregnant, think you may be pregnant, or are planning to become pregnant, **do not** take JUXTAPID.
  - If you are a female who can get pregnant, you should have a pregnancy test before you start taking JUXTAPID. Your pregnancy test must be negative for you to get JUXTAPID.
    - **Do not** have sex while taking JUXTAPID unless you are using effective birth control.
    - Talk with your healthcare provider or nurse to find the best method of birth control for you.
    - Birth control pills may not work as well if you have diarrhea or vomiting.
    - If you start taking birth control pills while you are taking JUXTAPID, tell your healthcare provider. Your healthcare provider might need to change your dose of JUXTAPID.
    - Continue taking birth control during JUXTAPID treatment and for 2 weeks after your last dose of JUXTAPID.
  - If you become pregnant while taking JUXTAPID, stop taking JUXTAPID and call your healthcare provider right away.
    - There is a registry that monitors outcomes in women exposed to JUXTAPID during pregnancy. If you become pregnant while taking JUXTAPID, call 1-877-902-4099 or visit www.JUXTAPID.com for more information about the Lomitapide Observational Worldwide Exposure Registry (LOWER).

What is JUXTAPID?

JUXTAPID is a prescription medicine used along with a low-fat diet, exercise, and other low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) lowering medicines to reduce LDL-C in adults and children 2 years of age and older with a type of high cholesterol called homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH).

It is not known if JUXTAPID is safe and effective in people with kidney problems including people with end-stage kidney disease who are not on dialysis.

It is not known if JUXTAPID is safe and effective when used in children under the age of 2.

Who should not take JUXTAPID?

Do not take JUXTAPID if you:

- are pregnant, think you may be pregnant, or are planning to become pregnant. See **"What is the most important information I should know about JUXTAPID?"**
- take medicines that are strong or moderate CYP3A4 inhibitors, which affect how the body breaks down JUXTAPID. Check with your healthcare provider or pharmacist to see if you are taking any of these medicines. These may include certain medicines intended to treat bacterial, fungal, or viral infections, and medicines to treat depression, high blood pressure, or chest pain (angina).
- drink grapefruit juice
- have moderate or severe liver problems or active liver disease, including people who have unexplained abnormal liver tests.

What should I tell my doctor before taking JUXTAPID?

Before you take JUXTAPID, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have liver problems.
- have kidney problems.
- have intestine or bowel problems.
- drink alcohol
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if JUXTAPID passes into your breast milk. You and your healthcare provider should decide if you will take JUXTAPID or breastfeed. You should not do both.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

Before starting a new medicine while taking JUXTAPID, even if you will only be taking it for a short time, ask your healthcare provider or pharmacist if it is safe to take with JUXTAPID.

JUXTAPID may affect the way other medicines work, and other medicines may affect how JUXTAPID works.

Certain medicines can affect how your liver breaks down other medicines.

Especially tell your healthcare provider if you take:

- a blood thinner called warfarin
- medicines for high cholesterol, including statins such as lovastatin or simvastatin and bile acid binding medicines such as colesevelam or cholestyramine
- medicines for bacteria, fungus, or viral infection (including HIV and hepatitis C)
- medicines for depression, high blood pressure, or angina
- birth control pills

Know the medicines you take. Keep a list of them to show your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take JUXTAPID?

- Take JUXTAPID exactly as your healthcare provider tells you to take it.
- Your healthcare provider will tell you how much JUXTAPID to take and when to take it.
- Your healthcare provider may change your dose of JUXTAPID if needed.
- Do not change your JUXTAPID dose yourself.
- Take JUXTAPID 1 time each day with water, at least 2 hours after your evening meal.
- You should not take JUXTAPID with food. Taking JUXTAPID with food may cause stomach problems.
- Swallow JUXTAPID capsules whole.
    - If you cannot swallow JUXTAPID capsules whole, you can open the capsule and sprinkle the contents on 1 tablespoon of apple sauce or mashed banana.
    - If you or your child require a smaller spoon, sprinkle the contents onto 1 tablespoon of apple sauce or mashed banana and use a teaspoon to take the full amount.
- If you take a medicine that lowers cholesterol by binding bile acids, such as colesevelam or cholestyramine, take it at least 4 hours before or 4 hours after you take JUXTAPID. Ask your healthcare provider if you are not sure if you take these medicines.
- To help lower the chance of stomach problems, stay on a low-fat diet. Ask your healthcare provider about talking to a dietician to learn what you should eat while taking JUXTAPID.
- JUXTAPID makes it harder for some nutrients to get into your body. Your healthcare provider will tell you how much Vitamin E and essential fatty acids supplements to take each day while taking JUXTAPID.
- If you take too much JUXTAPID, call your healthcare provider right away.
- Do not stop JUXTAPID unless your healthcare provider tells you to stop it.
- If you miss a dose of JUXTAPID, take your usual dose the next day at the usual time. If you stop taking JUXTAPID for more than a week, talk to your healthcare provider before restarting treatment.

What are the possible side effects of JUXTAPID?

JUXTAPID can cause serious side effects, including:

- See **"What is the most important information I should know about JUXTAPID?"**
- **problems absorbing certain nutrients.** JUXTAPID may decrease your ability to absorb fat-soluble nutrients such as Vitamin E and fatty acids. You should take supplements each day that contain fat-soluble vitamins. People with bowel or pancreas problems may have an increased chance of not being able to absorb these nutrients. See **"How should I take JUXTAPID?"**
- **gastrointestinal symptoms.** Diarrhea, nausea, vomiting, and stomach pain or discomfort are very common when taking JUXTAPID. Strictly following a low-fat diet may help lower the chance of having these symptoms. Stop taking JUXTAPID and tell your healthcare provider if you have severe diarrhea, especially if you also have lightheadedness, decreased urine output, or tiredness.
- **muscle pain, tenderness and weakness (myopathy).** This can happen when JUXTAPID is taken with certain doses of simvastatin and lovastatin. Tell your doctor right away if you have unexplained muscle pain, tenderness, or weakness, especially if you have a fever or feel more tired than usual while you take JUXTAPID.
- **increased levels of certain blood thinners.** JUXTAPID can increase the level of the blood thinner, warfarin. If you take warfarin, your healthcare provider should check your blood clotting times frequently, especially after your dose of JUXTAPID changes.
- **liver problems caused by certain drugs.** Certain medicines can cause liver problems, including isotretinoin, acetaminophen, methotrexate, tetracyclines, and tamoxifen. If you take these medicines with JUXTAPID your healthcare provider may do blood tests more often to check your liver.

The most common side effects of JUXTAPID in adults and children 5 years and older include:

- diarrhea
- nausea
- stomach (abdominal) pain
- indigestion
- vomiting
- increases in liver enzymes

Tell your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or that does not go away.
These are not all the possible side effects of JUXTAPID. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.
Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store JUXTAPID?

- Store JUXTAPID at room temperature, between 68°F and 77°F (20°C and 25°C).
- Keep JUXTAPID in a tightly closed container.
- Keep JUXTAPID capsules dry.
- Safely throw away medicine that is out of date or no longer needed.

Keep JUXTAPID and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of JUXTAPID.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use JUXTAPID for a condition for which it was not prescribed. Do not give JUXTAPID to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them.

This Medication Guide summarizes the most important information about JUXTAPID. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about JUXTAPID that is written for health professionals.

For more information, go to www.JUXTAPID.com or call 1-85-JUXTAPID (1-855-898-2743).

What are the ingredients in JUXTAPID?

Active ingredient: lomitapide mesylate

Inactive ingredients: pregelatinized starch, sodium starch glycolate, microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, silicon dioxide, magnesium stearate

Capsule shell: The capsule shells of all strengths contain gelatin and titanium dioxide; the 2 mg capsules contain black iron oxide; the 5 mg, 10 mg and 30 mg capsules also contain red iron oxide; and the 30 mg capsules also contain yellow iron oxide. The imprinting ink contains shellac, black iron oxide, and propylene glycol.

Chiesi

JUXTAPID is a registered trademark owned by the Chiesi Group ©2026 Chiesi USA. All rights reserved.
Manufactured for: Chiesi Farmaceutici S.p.A., Parma, Italy.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Revised: 02/2026
70015629-017465-00

1.6.3 欧州製品概要

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼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 5 mg hard capsules
Lojuxta 10 mg hard capsules
Lojuxta 20 mg hard capsules
Lojuxta 30 mg hard capsules
Lojuxta 40 mg hard capsules
Lojuxta 60 mg hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Lojuxta 5 mg hard capsules

Each hard capsule contains lomitapide mesylate equivalent to 5 mg lomitapide.

Excipient with known effect
Each hard capsule contains 70.12 mg of lactose (as monohydrate) (see section 4.4).

Lojuxta 10 mg hard capsules

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).

Lojuxta 20 mg hard capsules

Each hard capsule contains lomitapide mesylate equivalent to 20 mg lomitapide.

Excipient with known effect
Each hard capsule contains 129.89 mg of lactose (as monohydrate) (see section 4.4).

Lojuxta 30 mg hard capsules

Each hard capsule contains lomitapide mesylate equivalent to 30 mg lomitapide.

Excipient with known effect
Each hard capsule contains 194.84 mg of lactose (as monohydrate) (see section 4.4).

Lojuxta 40 mg hard capsules

Each hard capsule contains lomitapide mesylate equivalent to 40 mg lomitapide.

Excipient with known effect
Each hard capsule contains 259.79 mg of lactose (as monohydrate) (see section 4.4).

Lojuxta 60 mg hard capsules

Each hard capsule contains lomitapide mesylate equivalent to 60 mg lomitapide.

Excipient with known effect
Each hard capsule contains 389.68 mg of lactose (as monohydrate) (see section 4.4).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsule.

Lojuxta 5 mg hard capsules

The capsule is an orange cap/orange body hard capsule of 19.4 mm, printed with black ink imprinted with “5 mg” on body and “A733” on cap.

Lojuxta 10 mg hard capsules

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.

Lojuxta 20 mg hard capsules

The capsule is a white cap/white body hard capsule of 19.4 mm, printed with black ink imprinted with “20 mg” on body and “A733” on cap.

Lojuxta 30 mg hard capsules

The capsule is an orange cap/yellow body hard capsule of 21.6 mm, printed with black ink imprinted with “30 mg” on body and “A733” on cap.

Lojuxta 40 mg hard capsules

The capsule is a yellow cap/white body hard capsule of 23.4 mm, printed with black ink imprinted with “40 mg” on body and “A733” on cap.

Lojuxta 60 mg hard capsules

The capsule is a yellow cap/yellow body hard capsule of 23.4 mm, printed with black ink imprinted with “60 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, according to LDL-C response and 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 4.4).

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

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 treatment, and should continue this diet during treatment. Dietary counselling should be provided.

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

For patients on a stable maintenance dose of Lojuxta who receive atorvastatin either:

- Separate the dose of the medicinal products by 12 hours

OR

- Decrease the dose of Lojuxta by half. Patients on 5 mg should remain on 5 mg.

Careful titration may then be considered according to LDL-C response and safety/tolerability. Upon discontinuation of atorvastatin the dose of Lojuxta should be up-titrated according to LDL-C response and safety/tolerability.

For patients on a stable maintenance dose of Lojuxta who receive any other weak cytochrome P450 (CYP) 3A4 inhibitor, separate the dose of the medicinal products (Lojuxta and the weak CYP3A4 inhibitor) by 12 hours. Exercise additional caution if administering more than 1 weak CYP3A4 inhibitor with Lojuxta. Consider limiting the maximum dose of Lojuxta according to desired LDL-C response.

Based on observations of decreased essential fatty acid and vitamin E levels in clinical studies, patients should take daily dietary supplements that provide 400 IU vitamin E and approximately 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 (see section 4.4).

Special populations

Elderly population
There is limited experience with lomitapide 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
Lomitapide is contraindicated in patients with moderate or severe hepatic impairment including patients with unexplained persistent abnormal liver function tests (see sections 4.3 and 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 lomitapide 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.

Administration with food may increase exposure to lomitapide. It 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 (see section 4.4).

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 (see section 4.2).
- 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 CYP3A4 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

Lomitapide can cause elevations in the liver enzymes alanine aminotransferase [ALT] and aspartate aminotransferase [AST] and hepatic steatosis (see section 5.1). There have been no concomitant or subsequent clinically meaningful elevations in serum bilirubin, International Normalised Ratio (INR), or alkaline phosphatase. The extent to which lomitapide-associated hepatic steatosis promotes the elevations in aminotransferase is unknown. The liver enzyme changes can occur at any time during therapy, but occur most often during dose escalation.
Although cases of hepatic dysfunction (elevated aminotransferase with increase in bilirubin or 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.

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).

Dose modification based on elevated hepatic aminotransferases

Table 1 summarises 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)	• 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 5 x 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	• 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 lomitapide 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.

Dehydration

Post-marketing reports of dehydration and hospitalisation in patients treated with lomitapide have been reported. Patients treated with lomitapide should be advised of the potential risk of dehydration in relation to gastrointestinal adverse reactions and take precautions to avoid fluid depletion.

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 studies, 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 are expected to increase the exposure of lomitapide when taken simultaneously. When administered with atorvastatin, the dose of Lojuxta should either be taken 12 hours apart or be decreased by half (see section 4.2). The dose of Lojuxta should be administered 12 hours apart from any other weak CYP3A4 inhibitor.

Concomitant use of CYP3A4 inducers

Medicinal products 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 lomitapide. 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 lomitapide 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 study for one of five patients taking concomitant warfarin. Patients taking warfarin should undergo regular monitoring of the INR, especially after any changes in the dose of Lojuxta. 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 study, 3 of 4 patients with ALT elevations > 5x ULN reported alcohol consumption beyond the limits recommended in the protocol. The use of alcohol during lomitapide 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 lomitapide 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 study, patients were provided daily dietary supplements of vitamin E, linoleic acid, ALA, EPA and DHA. In this study, 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 approximately 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).

Excipients with known effect

Lactose

Lojuxta contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total-lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

Sodium

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per capsule, that is to say essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effects of other medicinal products on lomitapide 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	Strong and moderate inhibitors 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. Interactions between moderate CYP3A4 inhibitors and lomitapide have not been studied. Moderate CYP3A4 inhibitors are predicted to have a substantial impact on lomitapide's pharmacokinetics. Concomitant use of moderate CYP3A4 inhibitors are expected to increase lomitapide exposure by 4-10 fold based on the results of the study with the strong CYP3A4 inhibitor ketoconazole and on historical data for the model CYP3A4 probe midazolam.	Strong and moderate inhibitors 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). Grapefruit juice is a moderate inhibitor of CYP3A4 and is expected to substantially increase exposure to lomitapide. Patients taking Lojuxta should avoid consumption of grapefruit juice.

Medicinal products	Effects on lomitapide levels	Recommendation concerning co-administration with Lojuxta
	<u>Weak inhibitors</u> Weak CYP3A4 inhibitors are expected to increase the exposure of lomitapide when taken simultaneously. When lomitapide 20 mg was co-administered simultaneously with atorvastatin, a weak CYP3A4 inhibitor, lomitapide AUC and C_{max} increased approximately 2-fold. When the dose of lomitapide was taken 12 hours apart from atorvastatin, no clinically meaningful increase in lomitapide exposure was observed. When lomitapide 20 mg was co-administered simultaneously or 12 hours apart with ethinyl estradiol/norgestimate, a weak CYP3A4 inhibitor, no clinically meaningful increase in lomitapide exposure was observed.	<u>Weak inhibitors</u> When administered with atorvastatin, the dose of Lojuxta should either be taken 12 hours apart or be decreased by half (see section 4.2). The dose of Lojuxta should be taken 12 hours apart from any other concomitant weak CYP3A4 inhibitors. 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, roxithromycin, Seville oranges, tacrolimus, ticagrelor and tolvaptan. This list is not intended to be comprehensive and prescribers should check the prescribing information of medicinal products to be co-administered with Lojuxta for potential CYP3A4 mediated interactions. 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. Exercise additional caution if administering more than 1 weak CYP3A4 inhibitor with Lojuxta.
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, nafcillin, 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 efficacy if the CYP3A4 inducer is intended for chronic use.

Medicinal products	Effects on lomitapide levels	Recommendation concerning co-administration with Lojuxta
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 1 000 mg, or ezetimibe 10 mg, no clinically significant effects on the exposure of any of these medicinal products were 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 or statistically significant impact on the pharmacokinetics of the components of the oral contraceptive (ethinyl estradiol and 17-deacetyl norgestimate, the metabolite of norgestimate) was 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

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).

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.

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 has 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 study. 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 study, 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 study 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

The adverse reactions are listed below by SOC (System Organ Class) and by frequency, most frequent reactions first. Frequency of the adverse reactions is defined as: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100), rare (≥ 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
	Not known	Dehydration
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 Eructation Frequent bowel movements Gastric dilatation Gastric disorder Gastro-oesophageal reflux disease Haemorrhoidal haemorrhage Regurgitation
Hepatobiliary disorders	Common	Hepatic steatosis Hepatotoxicity Hepatomegaly
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	Ecchymosis Papule Rash erythematous Xanthoma
	Not known	Alopecia
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Not known	Myalgia
General disorders and administration site conditions	Common	Fatigue

System Organ Class	Frequency	Adverse reaction
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 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

System Organ Class	Frequency	Adverse reaction
Gastrointestinal disorders	Very common	Diarrhoea Nausea Flatulence
	Common	Abdominal pain upper Abdominal distension Abdominal pain Vomiting Abdominal discomfort Dyspepsia Eructation Abdominal pain lower Frequent bowel movements
	Uncommon	Dry mouth Faeces hard Gastro-oeosophageal reflux disease Abdominal tenderness Epigastric discomfort Gastric dilatation Haematemesis Lower gastrointestinal haemorrhage Reflux oesophagitis
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 the event of overdose, the patient should be treated symptomatically and supportive measures instituted as required. Liver related tests should be monitored. Haemodialysis is unlikely to be beneficial given that lomitapide is highly protein bound.

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: Lipid modifying agents, other lipid modifying agents, ATC code: C10AX12

Mechanism of action

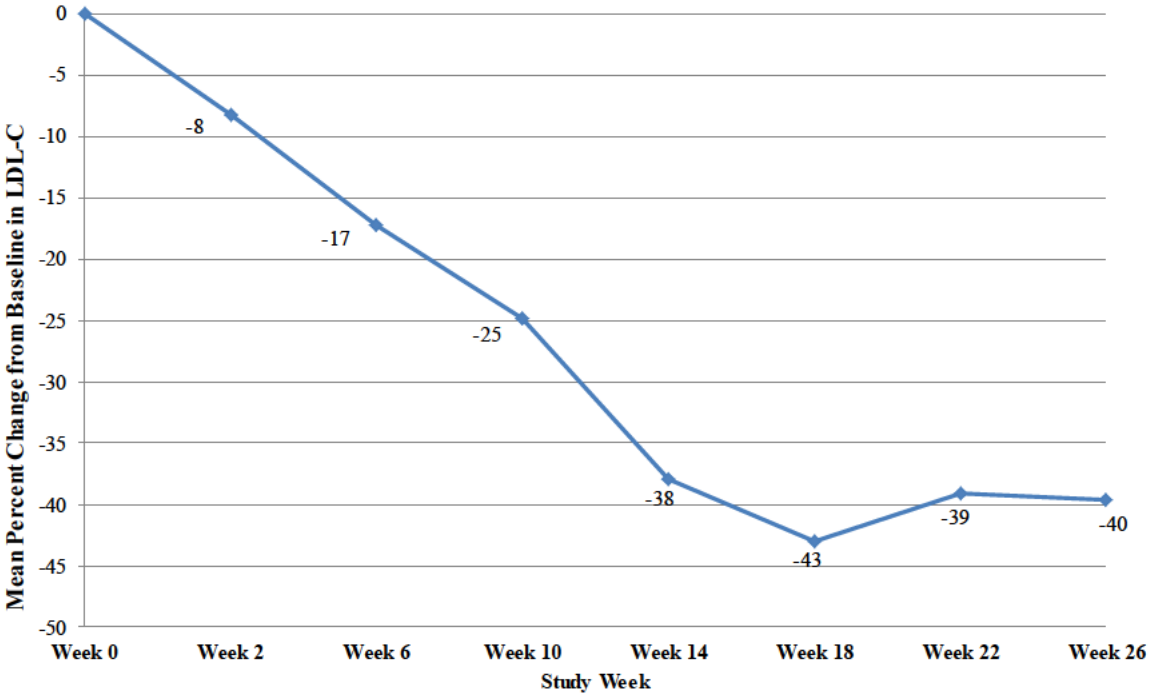
Lomitapide is a selective inhibitor of microsomal transfer protein (MTP), an intracellular lipid-transfer protein that is found in the lumen of the endoplasmic reticulum and is responsible for binding and shuttling individual lipid molecules between membranes. MTP plays a key role in the assembly of 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 78, 19 (83%) had LDL-C reductions ≥ 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 x 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 study (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).

This medicinal product has been authorised under 'exceptional circumstances'. This means that due to the rarity of the disease it has not been possible to obtain complete information on this medicinal product.
The European Medicines Agency will review any new information which may become available every year and this SmPC will be updated as necessary.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

The absolute oral bioavailability of lomitapide is 7%. Absorption is not limited by penetration of the active substance 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 = 1 200 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 study were analysed 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. Lomitapide has not been investigated in patients aged 65 years or older.

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

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 ≥ 1.5 mg/kg/day in males (≥ 2 times the human exposure at 60 mg daily based on AUC) and ≥ 7.5 mg/kg/day in females (≥ 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 ≥ 15 mg/kg/day in males (≥ 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 ≥ 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 (Type A)
Microcrystalline cellulose
Lactose monohydrate
Silica, colloidal anhydrous
Magnesium stearate

Capsule shell:

Lojuxta 5 mg, 10 mg hard capsules
Gelatin
Titanium dioxide (E171)
Red iron oxide (E172)

Lojuxta 20 mg hard capsules
Gelatin
Titanium dioxide (E171)

Lojuxta 30 mg hard capsules
Gelatin
Titanium dioxide (E171)
Red iron oxide (E172)
Yellow iron oxide (E172)

Lojuxta 40 mg, 60 mg hard capsules
Gelatin
Titanium dioxide (E171)
Yellow iron oxide (E172)

Printing ink:

Shellac
Black iron oxide (E172)
Propylene glycol

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 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

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Italy

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/13/851/001 – Lojuxta 5 mg hard capsules
EU/1/13/851/002 – Lojuxta 10 mg hard capsules
EU/1/13/851/003 – Lojuxta 20 mg hard capsules
EU/1/13/851/004 – Lojuxta 30 mg hard capsules
EU/1/13/851/005 – Lojuxta 40 mg hard capsules
EU/1/13/851/006 – Lojuxta 60 mg hard capsules

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 31 July 2013

Date of latest renewal: 26 May 2023

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

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

ANNEX II

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE MARKETING AUTHORISATION UNDER EXCEPTIONAL CIRCUMSTANCES

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Ireland

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

- **Additional risk minimisation measures**

The MAH shall provide an educational pack prior to launch targeting all physicians who are expected to prescribe/use lomitapide.
The physician educational pack should contain:

- The summary of product characteristics
- The prescriber guide
- Patient brochures
- Patient alert cards

The MAH must agree the content and format of the educational materials together with a communication plan with the national competent authority in each Member State prior to distribution in their territory.

The prescriber guide shall include the following key elements:

Appropriate patient selection

- Treatment with Lojuxta should be initiated and monitored by a physician experienced in the treatment of lipid disorders;
- That Lojuxta was teratogenic in non-clinical studies and that women of child-bearing potential must be non-pregnant and using effective contraception prior to initiating treatment.

Gastrointestinal (GI) effects

- Information on undesirable effects, including diarrhoea, nausea, flatulence, abdominal pain or discomfort, abdominal distension, vomiting, dyspepsia, eructation and decreased appetite;
- Contraindication for use in patients with a known significant or chronic bowel disease such as inflammatory bowel disease or malabsorption;
- Advice on escalating Lojuxta dose gradually to improve tolerability of the medicine;
- Advice to patients about:
  - The need to follow a low-fat diet (i.e. patients should follow a diet supplying less than 20% of energy from fat);
  - The timing of medicine intake (Lojuxta should be taken on an empty stomach, at least 2 hours after the evening meal);
  - The need to take daily dietary supplements (i.e. 400 IU vitamin E, approximately 200 mg linoleic acid, 110 mg eicosapentaenoic acid (EPA), 210 mg alpha linolenic acid (ALA) and 80 mg docosahexaenoic acid (DHA) per day).

Hepatic events related to elevated aminotransferases and progressive liver disease

- Information about contraindication in patients with moderate or severe pre-existing hepatic impairment/disease, including those with unexplained persistent abnormal liver function tests;
- Information about clinical findings (i.e., hepatic enzyme increases and steatosis) in subjects treated with Lojuxta during the developmental phase;
- Advice to exercise caution if Lojuxta is used with other hepatotoxic medicinal products and to consider more frequent monitoring of liver-related tests;
- Advice to patients about the risk of concomitant alcohol intake;
- Advice on monitoring liver function (measuring hepatic enzymes and total bilirubin) before and during treatment with Lojuxta and routine screening to detect presence of steatohepatitis and hepatic fibrosis including specific details of the screening tests at baseline and annually as follows:
  - Imaging for tissue elasticity, e.g. Fibroscan, acoustic radiation force impulse (ARFI), or magnetic resonance (MR) elastography;
  - Measurement of biomarkers and/or scoring methods. This should include at least one marker in each of the following categories:
    - gamma-GT, serum albumin (liver injury);
    - 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).

Use in women of childbearing potential

- That lomitapide was teratogenic in non-clinical studies and is contraindicated in women who are or may become pregnant. Women who become pregnant should be counselled and referred to an expert in teratology;
- Before initiating treatment in women of child-bearing potential:
  - The absence of pregnancy should be confirmed;
  - Appropriate advice on effective methods of contraception should be provided, and effective

contraception initiated;
- Warning about possible loss of effectiveness of oral contraceptives due to diarrhoea or vomiting and need for additional contraception until 7 days after resolution of symptoms;
- Women should tell their doctor immediately if they suspect that they might be pregnant.

Drug interactions

- Information about interactions with CYP3A4 inhibitors and inducers, coumarin anticoagulants, statins, P-gp substrates, oral contraceptives, bile acid sequestrants and grapefruit juice;
- Importance of fatty acid and soluble vitamins supplementation;
- Compliance with the supplementation regimen should be verified at regular scheduled appointments and the importance emphasised.

Educational materials for patients

Information that the educational materials for patients included in the prescriber's pack can be used for patient counselling.
A copy of the patient brochure and patient alert card shall be provided to all patients at the time Lojuxta treatment is initiated.
Patients shall be informed of the necessity to carry the patient alert card with them and show it to all doctors that treat them.

Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER)

Information about the existence and importance of the registry aiming to systematically collect information on the safety and effectiveness outcomes of patients treated with lomitapide.
Prescribers are encouraged to enrol all patients treated with Lojuxta into a global registry.

Patient brochure

The patient brochure shall include the following key elements:
- Not to take Lojuxta if patient has liver problems, or unexplained abnormal liver tests;
- Information that lomitapide may cause liver problems;
- The need to inform their doctor if they have had any liver problems in the past;
- The need to inform their doctor of all other medicines they are taking as special care should be taken if other medicines which can cause liver problems are taken at the same time;
- Symptoms of liver disease for which the patient should consult a doctor;
- An explanation of the types of tests required (imaging and blood) to check liver function and the importance of them being performed regularly;
- Information that lomitapide was teratogenic in non-clinical studies and should not be taken during pregnancy or by patients trying to get pregnant;
- Women of childbearing potential should have adequate birth control and should tell their doctors immediately if they suspect they may be pregnant;
- Lojuxta may cause diarrhoea and vomiting and if it does, patients using oral contraception should use additional contraceptive methods for 7 days after symptoms have resolved;
- Information about interactions with CYP3A4 inhibitors and inducers, coumarin anticoagulants, statins, P-gp substrates, oral contraceptives, bile acid sequestrants;
- The need to avoid alcohol;
- The need to avoid grapefruit juice;
- Importance of fatty acid and fat soluble vitamin (Vitamin E) supplementation;
- Information on the importance of following a low-fat diet (a diet supplying less than 20% of energy from fat);
- Information about taking Lojuxta at bedtime with water at least 2 hours after the evening meal and without food;

- Information about the existence and importance of the Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry aiming to systematically collect information on the safety and effectiveness outcomes of patients treated with lomitapide.

Patient alert card

The purpose of the patient alert card is to inform health care professionals of potential drug-drug interactions before any additional medicinal product is prescribed. Patients will be instructed to carry this card and show it to all doctors who treat them.

This card will give information about interactions with:
- CYP 3A4 inhibitors
- CYP 3A4 inducers
- coumarin anticoagulants
- statins
- P-gp substrates
- Oestrogen-containing oral contraceptives

- **Obligation to conduct post-authorisation measures**

The MAH shall complete, within the stated timeframe, the below measure:

Description	**Due date**
Non-interventional PAES: in order to evaluate the effect of lomitapide treatment on major adverse cardiovascular events (MACE), the MAH should conduct and submit the results of an observational, multi-centre, long-term, open-label, retrospective and prospective study in EU patients with homozygous familial hypercholesterolemia.	30 June 2027

E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE MARKETING AUTHORISATION UNDER EXCEPTIONAL CIRCUMSTANCES

This being an approval under exceptional circumstances and pursuant to Article 14(8) of Regulation (EC) No 726/2004, the MAH shall conduct, within the stated timeframe, the following measure:

Description	Due date
LOWER registry – long term prospective observational study to systematically collect information on the safety and effectiveness outcomes of patients treated with lomitapide and to evaluate the occurrence and outcomes of pregnancy in females of reproductive potential treated with lomitapide who decide to continue the pregnancy following advice from a teratologist. The applicant shall set up a long term prospective observational study to systematically collect information on the safety and effectiveness outcomes of patients treated with lomitapide. The objectives of the study are: • To evaluate the occurrence of the following in patients treated with lomitapide: o Hepatic events o Gastrointestinal events o Small bowel, hepatic, colorectal and pancreatic tumours o Events associated with coagulopathy o Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) events o Death, including cause of death • To evaluate the occurrence and outcomes of pregnancy in females of reproductive potential treated with lomitapide who decide to continue the pregnancy following advice from a teratologist. The outcome of primary interest is major congenital anomalies. • To evaluate the long-term effectiveness of lomitapide in maintaining control of serum lipid levels in clinical practice. • To evaluate whether prescribers of lomitapide are following the screening and monitoring recommendations as specified in the product information and the educational materials.	An annual report will be submitted at time of annual reassessment

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING AND THE IMMEDIATE PACKAGING

CARTON AND BOTTLE (5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg and 60 mg)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lojuxta 5 mg hard capsules
Lojuxta 10 mg hard capsules
Lojuxta 20 mg hard capsules
Lojuxta 30 mg hard capsules
Lojuxta 40 mg hard capsules
Lojuxta 60 mg hard capsules
lomitapide

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each hard capsule contains lomitapide mesylate equivalent to 5 mg lomitapide.
Each hard capsule contains lomitapide mesylate equivalent to 10 mg lomitapide.
Each hard capsule contains lomitapide mesylate equivalent to 20 mg lomitapide.
Each hard capsule contains lomitapide mesylate equivalent to 30 mg lomitapide.
Each hard capsule contains lomitapide mesylate equivalent to 40 mg lomitapide.
Each hard capsule contains lomitapide mesylate equivalent to 60 mg lomitapide.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose.
See package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Hard capsules
28 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store below 30 °C.
Keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Italy

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/13/851/001
EU/1/13/851/002
EU/1/13/851/003
EU/1/13/851/004
EU/1/13/851/005
EU/1/13/851/006

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

lojuxta 5 mg
lojuxta 10 mg
lojuxta 20 mg
lojuxta 30 mg
lojuxta 40 mg
lojuxta 60 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC {number}
SN {number}
NN {number}

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

Lojuxta 5 mg hard capsules
Lojuxta 10 mg hard capsules
Lojuxta 20 mg hard capsules
lomitapide

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Lojuxta is and what it is used for
2. What you need to know before you take Lojuxta
3. How to take Lojuxta
4. Possible side effects
5. How to store Lojuxta
6. Contents of the pack and other information

1. What Lojuxta is and what it is used for

Lojuxta contains the active substance called lomitapide. Lomitapide is a “lipid-modifying agent” which works by blocking the action of “microsomal triglyceride transfer protein.” This protein is located within the liver and the gut cells, where it is involved in assembling fatty substances into larger particles that are then released into the blood stream. By blocking this protein, the medicine decreases the level of fats and cholesterol (lipids) in the blood.

Lojuxta is used to treat adult patients with very high cholesterol because of a condition that runs in their families (homozygous familial hypercholesterolaemia or HoFH). It is typically passed down by both father and mother, who also have high cholesterol passed down from their parents. The patient’s “bad” cholesterol level is very high from a very early age. The “bad” cholesterol can lead to heart attacks, strokes or other events at an early age. Lojuxta is used with a low-fat diet and other lipid lowering treatments to decrease your cholesterol levels.

Lojuxta can lower blood levels of:
- low density lipoprotein (LDL) cholesterol (“bad” cholesterol)
- total cholesterol
- apolipoprotein-B, a protein that carries “bad cholesterol” in the blood
- triglycerides (fat carried in the blood)

2. What you need to know before you take Lojuxta

Do not take Lojuxta
- if you are allergic to lomitapide or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- if you have liver problems or unexplained abnormal liver tests.
- if you have bowel problems or cannot absorb food from your bowel.
- if you take more than 40 mg of simvastatin daily (another medicine used to lower cholesterol, see section 'Other medicines and Lojuxta').
- if you take any of these medicines that affect the way lomitapide is broken down in the body:
    - itraconazole, ketoconazole, fluconazole, voriconazole, posaconazole (for fungal infections) ;
    - telithromycin, clarithromycin, erythromycin (for bacterial infections)
    - indinavir, nelfinavir, saquinavir, ritonavir (for HIV infection) ;
    - diltiazem, verapamil (for high blood pressure, or angina), and dronedarone (to regulate heart rhythm).
- if you are pregnant, trying to get pregnant, or think you may be pregnant (see section 2 'Pregnancy and breast-feeding').

Warnings and precautions
Talk to your doctor or pharmacist before taking Lojuxta if you:

- have had liver problems, including liver problems whilst taking other medicines.
  These capsules may cause side effects which can also be symptoms of liver problems. These side-effects are listed in section 4 and you must **tell your doctor immediately** if you have any of these signs and symptoms, as they may be caused by liver damage. Your doctor will give you a blood test to check your liver before you start taking these capsules, if your dose is increased, and regularly during treatment. These blood tests help your doctor adjust your dose. If your tests show some liver problems, your doctor may decide to reduce your dose or stop the treatment.

You may in some cases experience loss of fluids/dehydration, e.g. in case of vomiting, nausea and diarrhoea. It is important to avoid dehydration by drinking enough fluids (see section 4).

Children and adolescents
No studies have been conducted in children and adolescents under the age of 18. Therefore the use of this medicine in children and adolescents is not recommended.

Other medicines and Lojuxta
Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken, or might take any other medicines.

Other medicines may affect the way Lojuxta works. Do not take any of the following medicines with Lojuxta:
- some medicines for bacterial, fungal or HIV infection (see section 2 'Do not take Lojuxta')
- some medicines for high blood pressure, angina or to regulate heart rhythm (see section 2 'Do not take Lojuxta')

You must also tell your doctor or pharmacist if you are taking any of the following medicines, as they may need to change your dose of Lojuxta:
- medicines which lower cholesterol (e.g. atorvastatin)
- combined oral contraceptives (e.g. ethinylestradiol, norgestimate)
- glucocorticoids (e.g. beclometasone, prednisolone) steroid medicines used to treat inflammation in conditions such as severe asthma, arthritis
- medicines to treat cancer (e.g. bicalutamide, lapatinib, methotrexate, nilotinib, pazopanib, tamoxifen) or nausea/vomiting with cancer treatment (e.g. fosaprepitant)
- medicines to reduce the activity of the immune system (e.g. ciclosporin, tacrolimus)

- medicines to treat bacterial or fungal infections (e.g. nafcillin, azithromycin, roxithromycin, clotrimazole)
- medicines to treat and prevent blood clots (e.g. cilostazol, ticagrelor)
- medicines to treat angina – chest pain caused by the heart (e.g. ranolazine)
- medicines to reduce blood pressure (e.g. amlodipine, lacidipine)
- medicines to regulate heart rhythm (e.g. amiodarone)
- medicines to treat epilepsy (e.g. phenobarbital, carbamazepine, phenytoin)
- medicines to treat diabetes (e.g. pioglitazone, linagliptin)
- medicines to treat tuberculosis (e.g. isoniazid, rifampicin)
- tetracycline antibiotics to treat infections such as urinary tract infections
- medicines to treat anxiety disorders and depression (e.g. alprazolam, fluoxetine, fluvoxamine)
- antacids (e.g. ranitidine, cimetidine)
- aminoglutethimide – a medicine used to treat Cushing's syndrome
- medicines to treat severe acne (e.g. isotretinoin)
- paracetamol – to treat pain
- medicines to treat cystic fybrosis (e.g. ivacaftor)
- medicines to treat urinary incontinence (e.g. propiverine)
- medicines to treat low levels of sodium in the blood (e.g. tolvaptan)
- medicines to treat excessive daytime sleepiness (e.g. modafinil)
- some herbal medicines:
    - St. John's Wort (for depression)
    - Ginkgo (to improve memory)
    - Goldenseal (for inflammation and infection)

Lojuxta may affect the way other medicines work. Tell your doctor or pharmacist if you are taking any of the following medicines:

- oral contraceptives (see section 2 'Pregnancy and breast-feeding')
- other medicines used to lower cholesterol such as:
    - statins such as simvastatin. The risk of liver damage is increased when this medicine is used at the same time as statins. Muscle aches and pains (myalgia) or weakness (myopathy) may also occur. **Contact your doctor immediately if you experience any unexplained muscle aches and pains, tenderness or weakness.** You should not take more than 40 mg of simvastatin when using Lojuxta (see section 2 'Do not take Lojuxta')
- coumarin anticoagulants for thinning the blood (e.g. warfarin)
- medicines to treat cancer (e.g. everolimus, imatinib, lapatinib, nilotinib, topotecan)
- medicines to reduce the activity of the immune system (e.g. sirolimus)
- medicines to treat HIV (e.g. maraviroc)
- medicines to treat and prevent blood clots (e.g. dabigatran etexilate)
- medicines to treat angina – chest pain caused by the heart (e.g. ranolazine)
- medicines to reduce blood pressure (e.g. talinolol, aliskiren, ambrisentan)
- medicines to regulate heart rhythm (e.g. digoxin)
- medicines to treat diabetes (e.g. saxagliptin, sitagliptin)
- medicines to treat gout (e.g. colchicine)
- medicines to treat low blood sodium level (e.g. tolvaptan)
- anti-histamine medicines to treat hayfever (e.g. fexofenadine)

Lojuxta with food, drink and alcohol

- Do not drink any type of grapefruit juice.
- The use of alcohol during Lojuxta treatment is not recommended.
- Your dose of Lojuxta may need to be adjusted if you consume peppermint oil or Seville oranges.
- To lower the chance of stomach problems, you must stay on a low-fat diet whilst taking this medicine. Work with a dietitian to learn what you can eat while taking Lojuxta.

Pregnancy and breast-feeding
Do not take this medicine if you are pregnant, trying to get pregnant, or think you may be pregnant, as there is a possibility that it could harm an unborn baby. If you get pregnant while taking this medicine, call your doctor immediately and stop taking the capsules.

Pregnancy
- Before starting treatment you should confirm you are not pregnant and are using effective contraception, as advised by your doctor. If you use contraceptive pills and suffer from an episode of diarrhoea or vomiting that lasts more than 2 days, you must use an alternative method of contraception (e.g. condoms, diaphragm) for 7 days following resolution of symptoms.
- If, after you have started treatment with Lojuxta, you decide that you would like to become pregnant, please inform your doctor, as your treatment will need to be changed.

Breast-feeding
- It is not known if Lojuxta is passed into breast milk. Please tell your doctor if you are breast-feeding or planning to breast-feed. Your doctor may advise you to stop taking Lojuxta or to stop breast-feeding.

Driving and using machines
Your treatment may affect your ability to drive or use machines. If you feel dizzy during treatment then do not drive or use machines until you feel better.

Lojuxta contains lactose and sodium
If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicine.

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per capsule, that is to say essentially 'sodium-free'.

3. How to take Lojuxta

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure. These capsules should be given to you by a doctor experienced in the treatment of lipid disorders who will also monitor you regularly.

The recommended starting dose is a 5 mg capsule each day. Your doctor may increase your dose slowly over time, up to a maximum of 60 mg each day. Your doctor will tell you:
- what dose to take and for how long.
- when to increase or decrease your dose.

Do not change the dose yourself.

- Take this medicine once a day at bedtime with a glass of water at least 2 hours after your evening meal (see section 2 'Lojuxta with food, drink and alcohol').
- Do not take this medicine with food, as taking these capsules with food can cause stomach problems (see section 2 'Lojuxta with food, drink and alcohol').
- If you take another medicine that lowers cholesterol by binding bile acids, such as colesevelam or cholestyramine, take the medicine that binds bile acids at least **4 hours before or 4 hours after** you take Lojuxta.

Because of the possibility of interactions with other medicines, your doctor may change the time of day you take your medicines. Alternatively, your doctor may decrease your dose of Lojuxta. Inform your doctor of any change in the medicines you are taking.

You also need to take daily vitamin E and essential fatty acid (omega-3 and omega-6) supplements while taking this medicine. The usual dose that you will need to take is listed below. Ask your doctor, or dietitian how to obtain these supplements. See section 2 'Lojuxta with food, drink and alcohol'.

Daily Amount	
Vitamin E	400 IU*
Omega-3	**Approximately**
EPA	110 mg*
DHA	80 mg
ALA	210 mg
Omega-6	
Linoleic acid	200 mg

* IU – international units, mg - milligrams

If you take more Lojuxta than you should
Contact your doctor or pharmacist immediately.

If you forget to take Lojuxta
Just take your normal dose at the usual time the next day. Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

If you stop taking Lojuxta
If you stop taking this medicine your cholesterol may rise again. You should contact your doctor before you stop taking this medicine.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious side effects:

- abnormal blood tests for liver function have been reported commonly (may affect up to 1 in 10 people). The signs and symptoms of liver problems include:
  - nausea (feeling sick)
  - vomiting (being sick)
  - stomach pain
  - muscle aches and pains
  - fever
  - skin or whites of your eyes turn yellow
  - being more tired than usual
  - feeling like you have the flu

Tell your doctor immediately if you have any of these symptoms as your doctor may decide to stop the treatment.

The following other side effects have also occurred:

Very common (may affect more than 1 in 10 people):

- diarrhoea
- nausea and vomiting (feeling or being sick)
- stomach pain, discomfort or stomach bloating
- decreased appetite
- indigestion
- flatulence (wind)

- constipation
- weight loss

Common (may affect up to 1 in 10 people):
- inflammation of the stomach and intestine that causes diarrhoea and vomiting
- regurgitation (bringing food back up)
- burping
- feeling of incomplete defaecation (bowel movement), urgent need to defaecate
- bleeding from your rectum (back passage) or blood in your stool
- dizziness, headache, migraine
- tiredness, lack of energy or general weakness
- enlarged, damaged or fatty liver
- purple discoloration of the skin, solid bumps on the skin, rash, yellow bumps on the skin
- changes to blood clotting tests
- changes to blood cell count
- decrease in levels of potassium, carotene, vitamin E, vitamin K in your blood
- muscle spasms

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people):
- flu or cold, fever, inflammation of your sinuses, cough
- low red blood cell count (anaemia)
- dehydration, dry mouth
- increased appetite
- burning or prickling of the skin
- swelling of the eye
- ulcer or sore spot in the throat
- vomiting blood
- dry skin
- blister
- excessive sweating
- joint pain or swelling, pain in hands or feet
- muscle pain
- blood or protein in the urine
- chest pain
- changes to your walking (gait)
- abnormal lung function test

Not known (frequency cannot be estimated from the available data)
- hair loss (alopecia)
- muscle pain (myalgia)
- loss of fluid that may cause headache, dry mouth, dizziness, tiredness or unconsciousness (dehydration)

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Lojuxta

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the label or carton after "EXP". The expiry date refers to the last day of that month.

Store below 30 °C.
Keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Lojuxta contains

- The active substance is lomitapide.
  Lojuxta 5 mg: each hard capsule contains lomitapide mesylate equivalent to 5 mg lomitapide.
  Lojuxta 10 mg: each hard capsule contains lomitapide mesylate equivalent to 10 mg lomitapide.
  Lojuxta 20 mg: each hard capsule contains lomitapide mesylate equivalent to 20 mg lomitapide.
- The other ingredients are: pregelatinised starch, sodium starch glycolate (Type A), microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, silica colloidal anhydrous and magnesium stearate (see section 2 'Lojuxta contains lactose and sodium').

Capsule shell:

- The capsule shell for the 5 mg and 10 mg capsules contains gelatin, titanium dioxide (E171) and red iron oxide (E172).
- The capsule shell for the 20 mg capsule contains gelatin and titanium dioxide (E171).
- All capsules have edible black ink for printing.

What Lojuxta looks like and contents of the pack

- Lojuxta 5 mg is an orange cap/orange body hard capsule with "5 mg" printed on the body and "A733" printed on the cap in black ink.
- Lojuxta 10 mg is an orange cap/white body hard capsule with "10 mg" printed on the body and "A733" printed on the cap in black ink.
- Lojuxta 20 mg is a white cap/white body hard capsule with "20 mg" printed on the body and "A733" printed on the cap in black ink.

Pack sizes are:
28 capsules.

Marketing Authorisation Holder
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Italy

Manufacturer
Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Ireland

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
Chiesi sa/nv
Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Lietuva
ExCEEd Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel.: +370 661 663 99
pv.global@exceedorphan.com

България
ExCEEd Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Тел.: +359 888 918 090
pv.global@exceedorphan.com

Luxembourg/Luxemburg
Chiesi sa/nv
Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Česká republika
ExCEEd Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel: +420 724 321 774
pv.global@exceedorphan.com

Magyarország
ExCEEd Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel.: +36 20 399 4269
pv.global@exceedorphan.com

Danmark
Chiesi Pharma AB
Tlf.: + 46 8 753 35 20

Malta
Amryt Pharmaceuticals DAC
Tel: +44 1604 549952
medinfo@amrytpharma.com

Deutschland
Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Nederland
Chiesi Pharmaceuticals B.V.
Tel: + 31 88 501 64 00

Eesti
ExCEEd Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel.: +370 661 663 99
pv.global@exceedorphan.com

Norge
Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Ελλάδα
Amryt Pharmaceuticals DAC
Τηλ: +800 44 474447
Τηλ: +44 1604 549952
medinfo@amrytpharma.com

Österreich
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

España
Chiesi España, S.A.U.
Tel: + 34 93 494 8000

Polska
ExCEEd Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel.: +48 502 188 023
pv.global@exceedorphan.com

France
Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska
ExCEEd Orphan Distribution d.o.o.
Savska cesta 32, Zagreb, 100 00
Croatia
Tel: +385 99 320 0330
pv.global@exceedorphan.com

Ireland
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Ísland
Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia
Chiesi Italia S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Κύπρος
Amryt Pharmaceuticals DAC
Τηλ: +800 44 474447
Τηλ: +44 1604 549952
medinfo@amrytpharma.com

Latvija
ExCEEd Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel.: +370 661 663 99
pv.global@exceedorphan.com

Portugal
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

România
ExCEEd Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel: +40 744 366 015
pv.global@exceedorphan.com

Slovenija
ExCEEd Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel: +386 30 210 050
pv.global@exceedorphan.com

Slovenská republika
ExCEEd Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel: +420 608 076 274
pv.global@exceedorphan.com

Suomi/Finland
Chiesi Pharma AB
Puh/Tel: +46 8 753 35 20

Sverige
Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

This leaflet was last revised in

This medicine has been authorised under ‘exceptional circumstances’. This means that because of the rarity of this disease it has been impossible to get complete information on this medicine. The European Medicines Agency will review any new information on this medicine every year and this leaflet will be updated as necessary.

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: https://www.ema.europa.eu.

Package leaflet: Information for the user

Lojuxta 30 mg hard capsules
Lojuxta 40 mg hard capsules
Lojuxta 60 mg hard capsules
lomitapide

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Lojuxta is and what it is used for
2. What you need to know before you take Lojuxta
3. How to take Lojuxta
4. Possible side effects
5. How to store Lojuxta
6. Contents of the pack and other information

1. What Lojuxta is and what it is used for

Lojuxta contains the active substance called lomitapide. Lomitapide is a “lipid-modifying agent” which works by blocking the action of “microsomal triglyceride transfer protein.” This protein is located within the liver and the gut cells, where it is involved in assembling fatty substances into larger particles that are then released into the blood stream. By blocking this protein, the medicine decreases the level of fats and cholesterol (lipids) in the blood.

Lojuxta is used to treat adult patients with very high cholesterol because of a condition that runs in their families (homozygous familial hypercholesterolaemia or HoFH). It is typically passed down by both father and mother, who also have high cholesterol passed down from their parents. The patient’s “bad” cholesterol level is very high from a very early age. The “bad” cholesterol can lead to heart attacks, strokes or other events at an early age. Lojuxta is used with a low-fat diet and other lipid lowering treatments to decrease your cholesterol levels.

Lojuxta can lower blood levels of:
- low density lipoprotein (LDL) cholesterol (“bad” cholesterol)
- total cholesterol
- apolipoprotein-B, a protein that carries “bad cholesterol” in the blood
- triglycerides (fat carried in the blood)

2. What you need to know before you take Lojuxta

Do not take Lojuxta
- if you are allergic to lomitapide or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- if you have liver problems or unexplained abnormal liver tests.
- if you have bowel problems or cannot absorb food from your bowel.
- if you take more than 40 mg of simvastatin daily (another medicine used to lower cholesterol, see section 'Other medicines and Lojuxta').
- if you take any of these medicines that affect the way lomitapide is broken down in the body:
    - itraconazole, ketoconazole, fluconazole, voriconazole, posaconazole (for fungal infections) ;
    - telithromycin, clarithromycin, erythromycin (for bacterial infections);
    - indinavir, nelfinavir, saquinavir, ritonavir (for HIV infection) ;
    - diltiazem, verapamil (for high blood pressure, or angina), and dronedarone (to regulate heart rhythm).
- if you are pregnant, trying to get pregnant, or think you may be pregnant (see section 2 'Pregnancy and breast-feeding').

Warnings and precautions
Talk to your doctor or pharmacist before taking Lojuxta if you:

- have had liver problems, including liver problems whilst taking other medicines.
  These capsules may cause side effects which can also be symptoms of liver problems. These side-effects are listed in section 4 and you must **tell your doctor immediately** if you have any of these signs and symptoms, as they may be caused by liver damage. Your doctor will give you a blood test to check your liver before you start taking these capsules, if your dose is increased, and regularly during treatment. These blood tests help your doctor adjust your dose. If your tests show some liver problems, your doctor may decide to reduce your dose or stop the treatment.

You may in some cases experience loss of fluids/dehydration, e.g. in case of vomiting, nausea and diarrhoea. It is important to avoid dehydration by drinking enough fluids (see section 4).

Children and adolescents
No studies have been conducted in children and adolescents under the age of 18. Therefore the use of this medicine in children and adolescents is not recommended.

Other medicines and Lojuxta
Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken, or might take any other medicines.

Other medicines may affect the way Lojuxta works. Do not take any of the following medicines with Lojuxta:
- some medicines for bacterial, fungal or HIV infection (see section 2 'Do not take Lojuxta')
- some medicines for high blood pressure, angina or to regulate heart rhythm (see section 2 'Do not take Lojuxta')

You must also tell your doctor or pharmacist if you are taking any of the following medicines, as they may need to change your dose of Lojuxta:
- medicines which lower cholesterol (e.g. atorvastatin)
- combined oral contraceptives (e.g. ethinylestradiol, norgestimate)
- glucocorticoids (e.g. beclometasone, prednisolone) steroid medicines used to treat inflammation in conditions such as severe asthma, arthritis
- medicines to treat cancer (e.g. bicalutamide, lapatinib, methotrexate, nilotinib, pazopanib, tamoxifen) or nausea/vomiting with cancer treatment (e.g. fosaprepitant)
- medicines to reduce the activity of the immune system (e.g. ciclosporin, tacrolimus)

- medicines to treat bacterial or fungal infections (e.g. nafcillin, azithromycin, roxithromycin, clotrimazole)
- medicines to treat and prevent blood clots (e.g. cilostazol, ticagrelor)
- medicines to treat angina – chest pain caused by the heart (e.g. ranolazine)
- medicines to reduce blood pressure (e.g. amlodipine, lacidipine)
- medicines to regulate heart rhythm (e.g. amiodarone)
- medicines to treat epilepsy (e.g. phenobarbital, carbamazepine, phenytoin)
- medicines to treat diabetes (e.g. pioglitazone, linagliptin)
- medicines to treat tuberculosis (e.g. isoniazid, rifampicin)
- tetracycline antibiotics to treat infections such as urinary tract infections
- medicines to treat anxiety disorders and depression (e.g. alprazolam, fluoxetine, fluvoxamine)
- antacids (e.g. ranitidine, cimetidine)
- aminoglutethimide – a medicine used to treat Cushing's syndrome
- medicines to treat severe acne (e.g. isotretinoin)
- paracetamol – to treat pain
- medicines to treat cystic fybrosis (e.g. ivacaftor)
- medicines to treat urinary incontinence (e.g. propiverine)
- medicines to treat low levels of sodium in the blood (e.g. tolvaptan)
- medicines to treat excessive daytime sleepiness (e.g. modafinil)
- some herbal medicines:
    - St. John's Wort (for depression)
    - Ginkgo (to improve memory)
    - Goldenseal (for inflammation and infection)

Lojuxta may affect the way other medicines work. Tell your doctor or pharmacist if you are taking any of the following medicines:

- oral contraceptives (see section 2 'Pregnancy and breast-feeding')
- other medicines used to lower cholesterol such as:
    - statins such as simvastatin. The risk of liver damage is increased when this medicine is used at the same time as statins. Muscle aches and pains (myalgia) or weakness (myopathy) may also occur. **Contact your doctor immediately if you experience any unexplained muscle aches and pains, tenderness or weakness.** You should not take more than 40 mg of simvastatin when using Lojuxta (see section 2 'Do not take Lojuxta')
- coumarin anticoagulants for thinning the blood (e.g. warfarin)
- medicines to treat cancer (e.g. everolimus, imatinib, lapatinib, nilotinib, topotecan)
- medicines to reduce the activity of the immune system (e.g. sirolimus)
- medicines to treat HIV (e.g. maraviroc)
- medicines to treat and prevent blood clots (e.g. dabigatran etexilate)
- medicines to treat angina – chest pain caused by the heart (e.g. ranolazine)
- medicines to reduce blood pressure (e.g. talinolol, aliskiren, ambrisentan)
- medicines to regulate heart rhythm (e.g. digoxin)
- medicines to treat diabetes (e.g. saxagliptin, sitagliptin)
- medicines to treat gout (e.g. colchicine)
- medicines to treat low blood sodium level (e.g. tolvaptan)
- anti-histamine medicines to treat hayfever (e.g. fexofenadine)

Lojuxta with food, drink and alcohol

- Do not drink any type of grapefruit juice.
- The use of alcohol during Lojuxta treatment is not recommended.
- Your dose of Lojuxta may need to be adjusted if you consume peppermint oil or Seville oranges.
- To lower the chance of stomach problems, you must stay on a low-fat diet whilst taking this medicine. Work with a dietitian to learn what you can eat while taking Lojuxta.

Pregnancy and breast-feeding
Do not take this medicine if you are pregnant, trying to get pregnant, or think you may be pregnant, as there is a possibility that it could harm an unborn baby. If you get pregnant while taking this medicine, call your doctor immediately and stop taking the capsules.

Pregnancy
- Before starting treatment you should confirm you are not pregnant and are using effective contraception, as advised by your doctor. If you use contraceptive pills and suffer from an episode of diarrhoea or vomiting that lasts more than 2 days, you must use an alternative method of contraception (e.g. condoms, diaphragm) for 7 days following resolution of symptoms.
- If, after you have started treatment with Lojuxta, you decide that you would like to become pregnant, please inform your doctor, as your treatment will need to be changed.

Breast-feeding
- It is not known if Lojuxta is passed into breast milk. Please tell your doctor if you are breast-feeding or planning to breast-feed. Your doctor may advise you to stop taking Lojuxta or to stop breast-feeding.

Driving and using machines
Your treatment may affect your ability to drive or use machines. If you feel dizzy during treatment then do not drive or use machines until you feel better.

Lojuxta contains lactose and sodium
If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicine.

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per capsule, that is to say essentially 'sodium-free'.

3. How to take Lojuxta

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure. These capsules should be given to you by a doctor experienced in the treatment of lipid disorders who will also monitor you regularly.

The recommended starting dose is a 5 mg capsule each day. Your doctor may increase your dose slowly over time, up to a maximum of 60 mg each day. Your doctor will tell you:
- what dose to take and for how long.
- when to increase or decrease your dose.

Do not change the dose yourself.

- Take this medicine once a day at bedtime with a glass of water at least 2 hours after your evening meal (see section 2 'Lojuxta with food, drink and alcohol').
- Do not take this medicine with food, as taking these capsules with food can cause stomach problems (see section 2 'Lojuxta with food, drink and alcohol').
- If you take another medicine that lowers cholesterol by binding bile acids, such as colesevelam or cholestyramine, take the medicine that binds bile acids at least **4 hours before or 4 hours after** you take Lojuxta.

Because of the possibility of interactions with other medicines, your doctor may change the time of day you take your medicines. Alternatively, your doctor may decrease your dose of Lojuxta. Inform your doctor of any change in the medicines you are taking.

You also need to take daily vitamin E and essential fatty acid (omega-3 and omega-6) supplements while taking this medicine. The usual dose that you will need to take is listed below. Ask your doctor, or dietitian how to obtain these supplements. See section 2 'Lojuxta with food, drink and alcohol'.

Daily Amount	
Vitamin E	400 IU*
Omega-3	**Approximately**
EPA	110 mg*
DHA	80 mg
ALA	210 mg
Omega-6	
Linoleic acid	200 mg

* IU – international units, mg - milligrams

If you take more Lojuxta than you should
Contact your doctor or pharmacist immediately.

If you forget to take Lojuxta
Just take your normal dose at the usual time the next day. Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

If you stop taking Lojuxta
If you stop taking this medicine your cholesterol may rise again. You should contact your doctor before you stop taking this medicine.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious side effects:

- abnormal blood tests for liver function have been reported commonly (may affect up to 1 in 10 people). The signs and symptoms of liver problems include:
  - nausea (feeling sick)
  - vomiting (being sick)
  - stomach pain
  - muscle aches and pains
  - fever
  - skin or whites of your eyes turn yellow
  - being more tired than usual
  - feeling like you have the flu

Tell your doctor immediately if you have any of these symptoms as your doctor may decide to stop the treatment.

The following other side effects have also occurred:

Very common (may affect more than 1 in 10 people):

- diarrhoea
- nausea and vomiting (feeling or being sick)
- stomach pain, discomfort or stomach bloating
- decreased appetite
- indigestion
- flatulence (wind)

- constipation
- weight loss

Common (may affect up to 1 in 10 people):
- inflammation of the stomach and intestine that causes diarrhoea and vomiting
- regurgitation (bringing food back up)
- burping
- feeling of incomplete defaecation (bowel movement), urgent need to defaecate
- bleeding from your rectum (back passage) or blood in your stool
- dizziness, headache, migraine
- tiredness, lack of energy or general weakness
- enlarged, damaged or fatty liver
- purple discoloration of the skin, solid bumps on the skin, rash, yellow bumps on the skin
- changes to blood clotting tests
- changes to blood cell count
- decrease in levels of potassium, carotene, vitamin E, vitamin K in your blood
- muscle spasms

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people):
- flu or cold, fever, inflammation of your sinuses, cough
- low red blood cell count (anaemia)
- dehydration, dry mouth
- increased appetite
- burning or prickling of the skin
- swelling of the eye
- ulcer or sore spot in the throat
- vomiting blood
- dry skin
- blister
- excessive sweating
- joint pain or swelling, pain in hands or feet
- muscle pain
- blood or protein in the urine
- chest pain
- changes to your walking (gait)
- abnormal lung function test

Not known (frequency cannot be estimated from the available data)
- hair loss (alopecia)
- muscle pain (myalgia)
- loss of fluid that may cause headache, dry mouth, dizziness, tiredness or unconsciousness (dehydration)

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Lojuxta

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the label or carton after "EXP". The expiry date refers to the last day of that month.

Store below 30 °C.
Keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Lojuxta contains

- The active substance is lomitapide.
  Lojuxta 30 mg: each hard capsule contains lomitapide mesylate equivalent to 30 mg lomitapide.
  Lojuxta 40 mg: each hard capsule contains lomitapide mesylate equivalent to 40 mg lomitapide.
  Lojuxta 60 mg: each hard capsule contains lomitapide mesylate equivalent to 60 mg lomitapide.
- The other ingredients are: pregelatinized starch, sodium starch glycolate (Type A), microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, silica colloidal anhydrous and magnesium stearate (see section 2 'Lojuxta contains lactose and sodium').

Capsule shell:

- The capsule shell for the 30 mg capsule contains gelatin, titanium dioxide (E171), red iron oxide (E172) and yellow iron oxide (E172).
- The capsule shell for the 40 mg capsule contains gelatin, titanium dioxide (E171) and yellow iron oxide (E172).
- The capsule shell for the 60 mg capsule contains gelatin, titanium dioxide (E171) and yellow iron oxide (E172).
- All capsules have edible black ink for printing.

What Lojuxta looks like and contents of the pack

- Lojuxta 30 mg is an orange cap/yellow body hard capsule with "30 mg" printed on the body and "A733" printed on the cap in black ink.
- Lojuxta 40 mg is a yellow cap/white body hard capsule with "40 mg" printed on the body and "A733" printed on the cap in black ink.
- Lojuxta 60 mg is a yellow cap/yellow body hard capsule with "60 mg" printed on the body and "A733" printed on the cap in black ink.

Pack sizes are:
28 capsules

Marketing Authorisation Holder
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Italy

Manufacturer
Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Ireland

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
Chiesi sa/nv
Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Lietuva
ExCEEd Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel.: +370 661 663 99
pv.global@exceedorphan.com

България
ExCEEd Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Тел.: +359 888 918 090
pv.global@exceedorphan.com

Luxembourg/Luxemburg
Chiesi sa/nv
Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Česká republika
ExCEEd Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel: +420 724 321 774
pv.global@exceedorphan.com

Magyarország
ExCEEd Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel.: +36 20 399 4269
pv.global@exceedorphan.com

Danmark
Chiesi Pharma AB
Tlf.: + 46 8 753 35 20

Malta
Amryt Pharmaceuticals DAC
Tel: +44 1604 549952
medinfo@amrytpharma.com

Deutschland
Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Nederland
Chiesi Pharmaceuticals B.V.
Tel: + 31 88 501 64 00

Eesti
ExCEEd Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel.: +370 661 663 99
pv.global@exceedorphan.com

Norge
Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Ελλάδα
Amryt Pharmaceuticals DAC
Τηλ: +800 44 474447
Τηλ: +44 1604 549952
medinfo@amrytpharma.com

Österreich
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

España
Chiesi España, S.A.U.
Tel: + 34 93 494 8000

Polska
ExCEEd Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel.: +48 502 188 023
pv.global@exceedorphan.com

France
Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Portugal
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Hrvatska
ExCEEd Orphan Distribution d.o.o.
Savska cesta 32, Zagreb, 100 00
Croatia
Tel: +385 99 320 0330
pv.global@exceedorphan.com

Ireland
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Ísland
Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia
Chiesi Italia S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Κύπρος
Amryt Pharmaceuticals DAC
Τηλ: +800 44 474447
Τηλ: +44 1604 549952
medinfo@amrytpharma.com

Latvija
ExCEEd Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel.: +370 661 663 99
pv.global@exceedorphan.com

România
ExCEEd Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel: +40 744 366 015
pv.global@exceedorphan.com

Slovenija
ExCEEd Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel: +386 30 210 050
pv.global@exceedorphan.com

Slovenská republika
ExCEEd Orphan s.r.o.
Bucharova 2657/12, Prague 5, 158 00
Czech republic
Tel: +420 608 076 274
pv.global@exceedorphan.com

Suomi/Finland
Chiesi Pharma AB
Puh/Tel: +46 8 753 35 20

Sverige
Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

This leaflet was last revised in

This medicine has been authorised under ‘exceptional circumstances’. This means that because of the rarity of this disease it has been impossible to get complete information on this medicine. The European Medicines Agency will review any new information on this medicine every year and this leaflet will be updated as necessary.

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: https://www.ema.europa.eu.

1.6.4 CCDS

JUXTAPID
(Lomitapide)

2 mg hard capsules
5 mg hard capsules
10 mg hard capsules
20 mg hard capsules
30 mg hard capsules

VERSION [redacted]

EFFECTIVE DATE [redacted]

The medicinal product Lomitapide hard capsules is known and marketed under the trade names JUXTAPID® and LOJUXTA®. The use of each trade name is dependent on the registered name in the respective geography. In this CCDS, the locally registered name is represented by "JUXTAPID."

p119-153は非公開のため削除した

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品として、エビナクマブ（遺伝子組換え）（エヴキーザ®点滴静注液 345mg）及びエボロクマブ（遺伝子組換え）（レパーサ®皮下注 140mg ペン、同皮下注 140mg ペン_ラテックス品及び同皮下注 420mg オートミニドーザー）を選定した。また、それらの品目の添付文書を添付した。

表 1.7- 1 同種同効品一覧

販売名	ジャクスタピッド®カプセル小児用 2mg ジャクスタピッド®カプセル 5mg ジャクスタピッド®カプセル 10mg ジャクスタピッド®カプセル 20mg	エヴキーザ®点滴静注液 345mg	(1) レパーサ®皮下注 140mg ペン (2) レパーサ®皮下注 140mg ペン_ラテックス品 (3) レパーサ®皮下注 420mg オートミニドーザー
一般名	ロミタピドメシル酸塩	エビナクマブ（遺伝子組換え）	エボロクマブ（遺伝子組換え）
会社名	製造販売元／レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社	製造販売元／Ultragenyx Japan 株式会社	製造販売／アムジェン株式会社 発売／アステラス製薬株式会社
効能又は効果	ホモ接合体家族性高コレステロール血症	ホモ接合体家族性高コレステロール血症	家族性高コレステロール血症、高コレステロール血症 ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。 ・心血管イベントの発現リスクが高い ・HMG-CoA 還元酵素阻害剤で効果不十分、又は HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療が適さない
添付文書改訂日	—	2024 年 5 月改訂（第 3 版）	2025 年 6 月改訂（第 2 版）(2) 2025 年 6 月改訂（第 3 版）(1) (3)

1.7.1 エヴキーザ®点滴静注液 345mg 添付文書（2024 年 5 月改訂）

＊2024年５月改訂（第３版）
2024年４月改訂（第２版）
貯　　法：冷蔵（２～８℃）で保存
有効期間：36ヵ月

日本標準商品分類番号
872189

承認番号	30600AMX00011000
販売開始	2024年４月

ヒト化抗ANGPTL3モノクローナル抗体
エビナクマブ（遺伝子組換え）注射液
生物由来製品、処方箋医薬品[注)]

エヴキーザ®点滴静注液345mg

EVKEEZA® for Intravenous Infusion

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	エヴキーザ®点滴静注液345mg
有効成分	１バイアル（2.3mL）中 エビナクマブ（遺伝子組換え）＊　345mg
添加剤	１バイアル（2.3mL）中 L-ヒスチジン　1.7mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物　2.5mg ポリソルベート80　2.3mg L-プロリン　69mg L-アルギニン塩酸塩　34mg

＊ エビナクマブはチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	エヴキーザ®点滴静注液345mg
剤形	注射剤（バイアル）
性状	無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液
pH	5.7～6.3
浸透圧比	1.7～2.1

4. 効能又は効果

ホモ接合体家族性高コレステロール血症

＊5. 効能又は効果に関連する注意

HMG-CoA還元酵素阻害剤で効果不十分又は忍容性が不良な場合に本剤投与の要否を検討すること。

6. 用法及び用量

通常、エビナクマブ（遺伝子組換え）として15mg/kgを４週に１回、60分以上かけて点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

HMG-CoA還元酵素阻害剤等による治療が適さない場合を除き、他の脂質低下療法と併用すること。

8. 重要な基本的注意

投与中は血中脂質値を定期的に検査し、本剤に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後少なくとも５ヵ月間は、適切な避妊法を用いるように指導すること。［9.5、15.2 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ウサギを用いた生殖発生毒性試験において胎児の奇形が認められており、母動物の血中脂質濃度の減少に起因した影響と考えられている。なお、妊娠中のウサギでは本剤の薬理作用に対して感受性が高く、当該所見のヒトへの外挿性は低いと考えられる。ヒトIgGは胎盤を通過することが知られている。［9.4、15.2 参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は不明である。ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている。

9.7 小児等

新生児、乳児、５歳未満又は体重15kg未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。［16.6.2 参照］

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction（4.8%）

アナフィラキシー、注入部位そう痒感を含むinfusion reactionがあらわれることがあるので、異常が認められた場合には、注入速度の減速、投与の中断又は中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	１～10%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症	上咽頭炎	
神経系障害		浮動性めまい
呼吸器、胸郭および縦隔障害		鼻漏
胃腸障害		悪心、腹痛、便秘
筋骨格系および結合組織障害		背部痛
一般・全身障害および投与部位の状態		インフルエンザ様疾患

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 無菌操作により本剤のバイアルから必要量を抜き取り、生理食塩液又は５%ブドウ糖注射液の点滴バッグ内に注入する。点滴バッグを静かに転倒混和し、希釈液の最終濃度を0.5～20mg/mLとする。点滴バッグは振とうしないこと。

14.1.2 調製後は速やかに使用すること。希釈液を保存する場合、冷蔵（2～8℃）保存では調製から24時間以内、室温（最高25℃）保存では調製から6時間以内に投与を完了すること。希釈液を冷蔵（2～8℃）保存した場合は、室温（最高25℃）に戻してから投与すること。希釈液を凍結させないこと。

14.1.3 本剤のバイアルは1回使い切りであり、保存剤を含まない。開封後は速やかに希釈し、残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与前に濁りや変色、不溶性微粒子がないことを目視により確認し、濁り、変色又は不溶性微粒子が認められる場合は使用しないこと。

14.2.2 本剤は、無菌のインラインフィルター又はアドオン式の0.2～5ミクロンのフィルターを含む点滴ラインを使用して点滴静注するものとし、IVプッシュ法又は急速静注で投与しないこと。

14.2.3 本剤と他の薬剤を混合しないこと。また、同じ点滴ラインを用いて他の薬剤と同時に投与しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

12歳以上のホモ接合体家族性高コレステロール血症（以下、「HoFH」）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相長期投与試験において、1.7%（2/116例）に本剤に対する抗薬物抗体が認められた。5歳以上11歳以下のHoFH患者を対象とした海外第Ⅰb/Ⅲ相試験において、5%（1/20例）に本剤に対する抗薬物抗体が認められた。

15.2 非臨床試験に基づく情報

妊娠ウサギに妊娠7日目から19日目まで本剤を1、5、10、30mg/kgの用量で3日に1回皮下投与した。すべての用量で流産・血中脂質濃度の減少等の母動物毒性が認められ、胚胎児の生存率低下・胎児の外表及び軟組織の奇形等の胎仔の所見は最低用量（1mg/kg）を除くすべての用量で認められた。ウサギに本剤1mg/kgを投与した曝露量の平均は、ヒトでの最高推奨用量である本剤15mg/kgを4週に1回投与した場合の2.0×10^{-5}倍であった。脂質プロファイルはウサギとヒトで大幅に異なる（特に妊娠期間中）ため、これらの結果の臨床的関連性は不明である[1]。[9.4、9.5参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

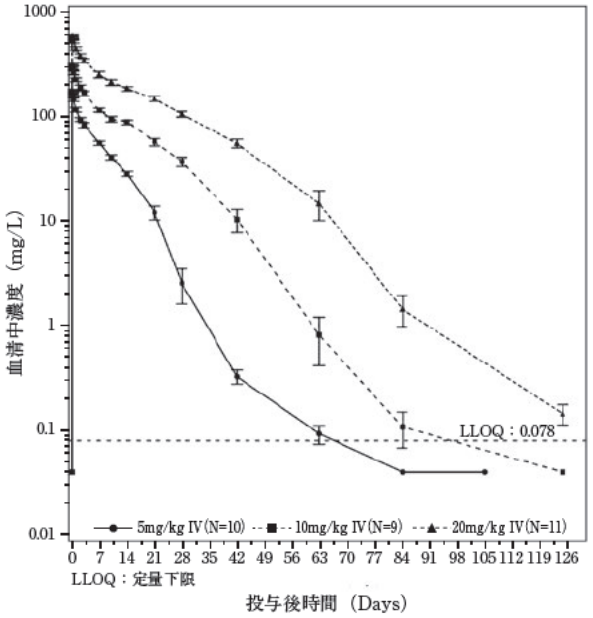
TG高値（150mg/dL以上450mg/dL以下）及び／又はLDL-C高値（100mg/dL以上）の成人に本剤5～20mg/kg[注)]を単回静脈内投与（投与時間は60分）したときの本剤の薬物動態パラメータ及び血清中濃度推移は下表及び下図のとおりであった（外国人データ）。また、母集団薬物動態解析により、成人HoFH患者に本剤15mg/kgを単回静脈内投与（投与時間は60分）したときのC_{max}の推定値は453±96.7mg/L（平均値±標準偏差）であった[2]。

注）本剤の承認用量は15mg/kgである。

表1　本剤を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	C_{max} (mg/L)	$AUC_{0\text{-}last}$ (mg･day/L)	CL_{tot} (L/day/kg)
5	10	177±23.0	1093±170	0.00466±0.000620
10	9	313±43.0	3261±775	0.00320±0.000774
20	11	591±71.9	7706±1512	0.00259±0.000448[a]

平均値±標準偏差
a：10例



16.1.2 反復投与

母集団薬物動態解析により、成人HoFH患者に本剤15mg/kgを4週間に1回反復静脈内投与（投与時間は60分）したときの薬物動態パラメータは下表のとおりであった。定常状態には4回の投与後に到達し、定常状態におけるC_{max}は初回投与時の約2倍であった[3]。

表2　本剤を反復静脈内投与したときの定常状態における薬物動態パラメータの推定値

投与量 (mg/kg)	例数	C_{min} (mg/L)	C_{max} (mg/L)	C_{avg} (mg/L)	AUC_{tau} (mg･day/L)
15	84	266±120	718±183	401±139	11222±3887

平均値±標準偏差

16.3 分布

母集団薬物動態解析により推定した定常状態の分布容積は成人患者で約4.7Lであり、本剤は主に血管系に分布すると考えられる。

16.4 代謝

本剤はヒトIgG4モノクローナル抗体であり、内因性IgGと同様に、異化経路を介してペプチド及びアミノ酸に分解されると考えられる。

16.5 排泄

本剤は線形及び非線形経路の双方により消失する。高濃度では、本剤は主に非飽和性の異化経路を介して消失し、低濃度では主に標的（ANGPTL3）との非線形の飽和性結合を介して消失する。母集団薬物動態解析により、本剤15mg/kgを4週に1回反復静脈内投与し、定常状態に到達した後、最終投与時から本剤の濃度が検出下限（78ng/mL）未満に低下するまでの平均期間は約21週間と推測された。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害

軽度（eGFR60mL/分/1.73m²以上～90mL/分/1.73m²未満）及び中等度（eGFR30mL/分/1.73m²以上～60mL/分/1.73m²未満）の腎機能障害患者と腎機能が正常な被験者との間で、本剤15mg/kgを4週に1回反復静脈内投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は同等であった[4]（外国人データ）。

＊16.6.2 小児

母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態／薬力学解析の結果、12歳以上17歳以下のHoFH患者（14例）に本剤15mg/kgを4週に1回反復静脈内投与したときの定常状態におけるトラフ濃度及びベースラインからのLDL-Cの低下の程度は成人HoFH患者と大きく異ならないと推定された。また、5歳以上11歳以下のHoFH患者（20例）

に本剤15mg/kgを４週に１回反復静脈内投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は成人HoFH患者よりも低いと推定されたが、ベースラインからのLDL-Cの低下の程度は成人HoFH患者よりも大きいと推定された[5]。

生後６ヵ月以上５歳未満のHoFH患者に本剤15mg/kgを４週に１回反復静脈内投与したときの曝露量及び薬力学的作用を、５歳以上のHoFH患者の臨床データを用いて構築した母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態／薬力学解析により推定した。その結果、生後６ヵ月以上５歳未満のHoFH患者の定常状態における曝露量は、概ね５歳以上のHoFH患者で観察された範囲内であり、ベースラインからのLDL-Cの低下の程度は、５歳以上のHoFH患者と大きく異ならないと推定された[6]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（R1500-CL-1629試験）

最大耐用量[注1)]の脂質低下療法を受けている12歳以上のHoFH患者[注2)] 65例（日本人10例を含む）を対象に、無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。本試験は、24週間の二重盲検投与期間と24週間の非盲検投与期間で構成された。二重盲検投与期間では、本剤15mg/kg又はプラセボを４週に１回静脈内投与した。

有効性について、主要評価項目とされた投与24週後のLDL-Cのベースラインからの変化率は下表のとおりであった[7]。

注1）忍容性が認められ、継続投与可能最大用量。

注2）以下を満たす患者。

・スクリーニング時のLDL-Cが70mg/dL以上

・最大耐用量[注1)]の脂質低下療法（LDLアフェレシスを含む）を受けている

・スクリーニングの３ヵ月以上前からLDLアフェレシスを受けていて、８週間以上前からLDLアフェレシス（血漿交換は除く）の実施頻度が安定している、又は48週間後まで安定して実施できることが予想できる

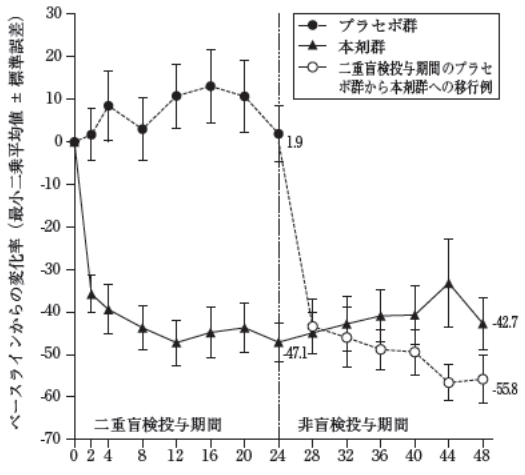
表３　投与24週後のLDL-Cのベースラインからの変化率（ITT集団）

	プラセボ群	本剤群
ベースライン 測定値（mg/dL）[a]	22例 246.5±153.71	43例 259.5±172.40
投与24週後 測定値（mg/dL）[a] 変化率（%）[b]	21例 227.9±150.95 1.9±6.5	43例 122.6±79.65 −47.1±4.6
変化率（%）のプラセボ群との差[b]［95%CI］ p値	− −	−49.0 ［−65.0, −33.1］ p<0.0001

a：平均値±標準偏差、－：該当せず

b：最小二乗平均値±標準誤差（投与群、無作為化時の層別因子（LDLアフェレシスの実施の有無、及び地域（日本／日本以外））、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、無作為化時の層別因子と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインのLDL-C、ベースラインのLDL-Cと評価時点の交互作用を共変量としたMMRM。被験者内効果の分散共分散行列にはUnstructuredを用いた。）

二重盲検投与期間終了後、非盲検投与期間に移行した64例に、本剤15mg/kgを４週に１回、静脈内投与した。二重盲検投与期間の投与48週後までのベースラインからのLDL-Cの変化率の推移は下図のとおりであった。



患者数													
二重盲検投与期間のプラセボ群からの移行例	22	19	20	21	20	20	20	21	19	19	18	19	19	16
二重盲検投与期間の本剤群からの移行例	43	38	43	42	42	40	43	43	41	42	42	41	39	42

LDLRの遺伝子型が本剤の有効性に及ぼす影響を検討した結果は、下表のとおりであった。

表４　LDLR遺伝子変異型別の投与24週後のLDL-Cのベースラインからの変化率（ITT集団）

	ヌル／ヌル型変異[a]又はネガティブ／ネガティブ型変異[b]			
	いずれかを有する		いずれも有さない	
	プラセボ群（９例）	本剤群（17例）	プラセボ群（13例）	本剤群（26例）
ベースライン値（mg/dL）	289.0±167.18	317.0±153.93	217.2±142.9	221.9±176.2
投与24週後（mg/dL） 変化率（%）[c]	291.7±169.30 15.4±10.2	159.2±84.75 −42.8±7.5	180.1±121.51 −7.8±8.6	98.7±67.50 −50.1±6.0
変化率（%）のプラセボ群との差[c]［95%CI］	−	−58.2 ［−82.8, −33.6］	−	−42.2 ［−63.0, −21.5］

平均値±標準偏差、－：該当せず

a：LDLR又はLDLRAP遺伝子の変異の結果、LDLR活性が最低限（15%以下）であるもの

b：未成熟終止コドン、フレームシフト、スプライス部位の変化、大小の挿入／欠失、及びコピー数異常（CNV）等のLDLR又はLDLRAP1遺伝子の変異の結果、LDLR対立遺伝子双方の機能欠損（LOF）に至ると予測されるもの

c：最小二乗平均値±標準誤差（投与群、無作為化時の層別因子（LDLアフェレシスの実施の有無、及び地域（日本／日本以外））、LDLR遺伝子変異型（いずれかを有する／いずれも有さない）、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、無作為化時の層別因子と評価時点の交互作用、LDLR遺伝子変異型と評価時点の交互作用、投与群とLDLR遺伝子変異型の交互作用を固定効果、ベースラインのLDL-C、ベースラインのLDL-Cと評価時点の交互作用を共変量としたMMRM。）

二重盲検投与期間における有害事象の発現割合は、本剤群で65.9%（29/44例）、プラセボ群で81.0%（17/21例）であった。本剤群の５%以上に報告され、プラセボ群と比較して高い頻度で発現した有害事象は、インフルエンザ様疾患11.4%（５/44例）、鼻漏6.8%（３/44例）であった。非盲検投与期間における有害事象の発現割合は、全体で73.4%（47/64例）、二重盲検投与期間の本剤群からの移行例で79.5%（35/44例）、二重盲検投与期間のプラセボ群からの移行例で60.0%（12/20例）であった。主な有害事象の発現割合は、上咽頭炎及び頭痛でそれぞれ9.4%（６/64例）、二重盲検投与期間の本剤群からの移行例でそれぞれ11.4%（５/44例）、二重盲検投与期間のプラセボ群からの移行例でそれぞれ5.0%（１/20例）であった。

17.1.2 海外第Ⅰb/Ⅲ相試験（R1500-CL-17100試験）

５歳以上11歳以下のHoFH患者を対象に、非盲検非対照試験を実施した。本試験はパートA～Cで構成され、パートA又はBを完了した患者はパートCに移行することが可能とされた。パートA（６例）は本剤15mg/kgを単回静

脈内投与、パートB（14例）は本剤15mg/kgを４週に１回24週間静脈内投与、パートC（20例：パートAからの移行例６例、パートBからの移行例14例）は本剤15mg/kgを４週に１回48週間静脈内投与した。

有効性について、パートBの主要評価項目とされた投与24週後のLDL-Cのベースラインからの変化率は、下表のとおりであった[8]。

表５　投与24週後のLDL-Cのベースラインからの変化率（ITT集団）

	パートB（14例）
ベースライン値（mg/dL）	263.7±90.97
投与24週後（mg/dL）	131.8±109.83
変化率［95%CI］[a]	-48.3［-68.8～-27.8］

平均値±標準偏差

a：LDL-Cの欠測値は、治療期間中の被験者の欠測にはMARを仮定、治療を中止した被験者の欠測にはLDL-Cのベースラインを仮定した多重代入法（pattern-mixture model）により補完することとされた。補完後の100個のデータセットに対して、投与24週後のLDL-Cのベースラインからの変化率の平均値を算出して、得られた結果をRubinの方法により併合した。なお、投与24週後のLDL-C値に欠測は認められなかった。

安全性について、パートB及びCの併合解析における有害事象の発現割合は、95.0%（19/20例）であった。主な有害事象は、COVID-19 75.0%（15/20例）、発熱25.0%（５/20例）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ANGPTL3は主に肝臓に発現するアンジオポエチン様タンパク質ファミリーの１つであり、リポタンパクリパーゼ及び内皮リパーゼを阻害することにより脂質代謝の調節に重要な役割を果たす。ヒトを対象とした遺伝子研究において、ANGPTL3に機能喪失変異のある者は、これらの変異がない者と比較してLDL-C、HDL-C及びTGの値が低く、冠動脈疾患のリスクが低いことが報告されている[9]。本剤は、ANGPTL3に特異的に結合して阻害する遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体であり、ANGPTL3の阻害によりリポタンパクリパーゼ及び内皮リパーゼを活性化し、LDL形成の上流に位置する超低比重リポタンパクのクリアランスを促進することにより[10]、LDL受容体の有無と関係なくLDL-C値を低下させる。

18.2 血中脂質低下作用

*In vitro*試験において、エビナクマブは、組換え型ヒトANGPTL3に選択的に結合し（平衡解離定数（Kd値）は0.3～1.3n mol/L）、ANGPTL3により阻害されたリポタンパクリパーゼ及び内皮リパーゼの酵素活性を上昇させた。*Ldlr-/-*マウスにおいて、エビナクマブの単回投与による血清中LDL-C濃度の低下が認められた。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エビナクマブ（遺伝子組換え）（JAN）
Evinacumab（genetical recombination）

本　　質：エビナクマブは、ヒトアンジオポエチン様タンパク質３（ANGPTL3）に対する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体であり、H鎖234番目のアミノ酸残基がProに置換されている。エビナクマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。エビナクマブは、453個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ4鎖）２本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）２本で構成される糖タンパク質（分子量：約149,000）である。

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避け、２～８℃で保存すること。

20.2 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.3 激しく振とうしないこと。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

〈エヴキーザ®点滴静注液345mg〉

2.3mL×１バイアル

*23. 主要文献

1）社内資料：生殖発生毒性試験（CTD 2.6.6.6.2.3）

2）社内資料：母集団PK試験報告書（CTD 2.7.2.2.4.2）

3）社内資料：母集団PK試験報告書（CTD 2.7.2.2.4.1）

4）社内資料：母集団PK試験報告書（CTD 2.7.2.3.1.6.6）

5）社内資料：母集団PK試験報告書（CTD 2.7.2.2.4.2）

6）社内資料：母集団PK／PDシミュレーション報告書

7）社内資料：R1500-CL-1629試験／国際共同第Ⅲ相試験（CTD 2.7.6.2.6）

8）社内資料：R1500-CL-17100試験／海外第Ⅰb/Ⅲ相試験（CTD 2.7.6.2.10）

9）社内資料：Cardiovascular Risk and Other Clinical Phenotypes in People with Loss-of-Function Genetic Variants in ANGPTL3

10）社内資料：LDL-C低下作用の評価（CTD 2.6.2.3.2.3）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

Ultragenyx Japan株式会社

おくすり相談窓口

〒135-0063　東京都江東区有明三丁目７番26号
有明フロンティアビルB棟９階

フリーダイヤル：0120-635-111

受付時間：9:00～17:00（土・日・祝日及び会社休日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

Ultragenyx Japan株式会社

〒135-0063　東京都江東区有明三丁目７番26号
有明フロンティアビルB棟９階

1.7.2 エボロクマブ（遺伝子組換え）

(1) レパーサ®皮下注 140mg ペン（第 3 版）（2025 年 6 月改訂）

(2) 同皮下注 140mg ペン_ラテックス品（第 2 版）（2025 年 6 月改訂）

(3) 同皮下注 420mg オートミニドーザー（第 3 版）（2025 年 6 月改訂）

AMGEN

astellas

2025年6月改訂（第3版）
2024年10月改訂（第2版）

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：36箇月

ヒト抗PCSK9モノクローナル抗体製剤
エボロクマブ（遺伝子組換え）注

レパーサ®皮下注140mgペン

Repatha® Subcutaneous Injection Pens

最適使用推進ガイドライン対象品目

日本標準商品分類番号
872189

承認番号	22800AMX00023000
販売開始	2016年7月

生物由来製品、
処方箋医薬品注)
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	レパーサ皮下注140mg ペン	1mL中の分量
有効成分	エボロクマブ（遺伝子組換え）注)	140mg
添加剤	L-プロリン 氷酢酸 ポリソルベート80 pH調節剤	25mg 1.2mg 0.1mg 適量

注）本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

性状	無色～微褐色の液で、半透明～白色の非晶質の微粒子を含むことがある。
pH	4.7～5.3
浸透圧比	1.0～1.2（日局生理食塩液に対する比）

4．効能又は効果

家族性高コレステロール血症、高コレステロール血症
ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。
・心血管イベントの発現リスクが高い
・HMG-CoA還元酵素阻害剤で効果不十分、又はHMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない

5．効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 適用の前に十分な診察及び検査を実施し、家族性高コレステロール血症又は高コレステロール血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。

5.2 家族性高コレステロール血症以外の患者では、冠動脈疾患、非心原性脳梗塞、末梢動脈疾患、糖尿病、慢性腎臓病等の罹患又は既往歴等から、心血管イベントの発現リスクが高いことを確認し、本剤投与の要否を判断すること。[17.1.1-17.1.5参照]

〈HMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない場合〉

5.3 本剤は以下に示す患者に使用すること。
・副作用の既往等によりHMG-CoA還元酵素阻害剤の使用が困難な患者
・HMG-CoA還元酵素阻害剤の使用が禁忌とされる患者

6．用法及び用量

〈家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体及び高コレステロール血症〉

通常、成人にはエボロクマブ（遺伝子組換え）として140mgを2週間に1回又は420mgを4週間に1回皮下投与する。

〈家族性高コレステロール血症ホモ接合体〉

通常、成人にはエボロクマブ（遺伝子組換え）として420mgを4週間に1回皮下投与する。効果不十分な場合には420mgを2週間に1回皮下投与できる。なお、LDLアフェレーシスの補助として本剤を使用する場合は、開始用量として420mgを2週間に1回皮下投与することができる。

7．用法及び用量に関連する注意

HMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない場合を除き、HMG-CoA還元酵素阻害剤と併用すること。[8.3参照]

8．重要な基本的注意

8.1 本剤投与にあたっては、あらかじめ高コレステロール血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法、禁煙、他の虚血性心疾患のリスクファクター（糖尿病、高血圧症等）の軽減等も十分考慮すること。

8.2 投与中は血中脂質値を定期的に検査し、本剤に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。

8.3 HMG-CoA還元酵素阻害剤及び他の脂質異常症治療薬と併用する場合は、併用する薬剤の電子添文の2.禁忌、8.重要な基本的注意、9.特定の背景を有する患者に関する注意及び11.1重大な副作用の記載を必ず確認すること。[7.参照]

8.4 自己投与の実施について

8.4.1 自己投与を実施するにあたっては、医師がその妥当性を慎重に検討した上で、患者に対して医師又は医療従事者が十分な自己投与に向けての教育・訓練を実施すること。その後、患者自ら確実に自己投与ができることを医師が確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。

8.4.2 自己投与の実施後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な場合には、速やかに医療施設に連絡するよう指導し、直ちに自己投与を中止させるなど適切な処置を行うこと。

8.4.3 本剤は1回使用の製剤である。使用後、再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法に関する指導を徹底すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類C）

これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.1参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。HMG-CoA還元酵素阻害剤と併用する場合は、投与しないこと。HMG-CoA還元酵素阻害剤において、動物実験で出生児数の減少、生存・発育に対する影響、胎児の生存率の低下と発育抑制及び胎児の骨格奇形が報告され、ヒトでは胎児の先天性奇形があらわれたとの報告がある。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。HMG-CoA還元酵素阻害剤と併用する場合は、投与しないこと。HMG-CoA還元酵素阻害剤においてラットで乳汁中への移行が確認されている。

9.7 小児等

〈家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体及び高コレステロール血症〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施されていない。

〈家族性高コレステロール血症ホモ接合体〉

9.7.2 12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施されていない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		貧血	
心臓障害		心筋虚血、動悸	
胃腸障害		下痢、鼓腸、胃粘膜病変、食道静脈瘤	悪心
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応（疼痛、紅斑、内出血、腫脹等）	無力症、倦怠感、末梢腫脹	インフルエンザ様疾患
肝胆道系障害	肝機能異常		
傷害、中毒及び処置合併症		肉離れ、腱断裂	
臨床検査	CK上昇、頚動脈内膜中膜肥厚度増加	低比重リポ蛋白減少、血小板凝集亢進、尿中蛋白陽性、尿中ビリルビン増加	
代謝及び栄養障害	糖尿病		
筋骨格系及び結合組織障害	筋肉痛、筋痙縮	関節痛、背部痛、四肢不快感、四肢痛、筋力低下	
神経系障害		感覚鈍麻、頭痛	
精神障害		不眠症	
生殖系及び乳房障害		女性化乳房	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		慢性気管支炎、咳嗽	上咽頭炎、上気道感染
皮膚及び皮下組織障害		発疹、そう痒性皮疹、皮膚炎、皮膚しわ、蕁麻疹	血管浮腫
血管障害		潮紅	
感染症及び寄生虫症			インフルエンザ

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与前30分程度、遮光した状態で室温に戻してから投与すること。

14.1.2 激しく振とうしないこと。

14.1.3 内容物を目視により確認し、変色、にごり、浮遊物が認められる場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下にのみ投与すること。

14.2.2 注射部位は上腕部、腹部又は大腿部とし、同一部位への反復投与は行わないこと。皮膚が敏感なところ、挫傷、発赤又は硬結している部位への注射は避けること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者に対する国内で実施した臨床試験において、抗エボロクマブ抗体の検査を実施し、555例中2例（0.4%）に本剤に対する抗エボロクマブ抗体が認められた。家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者に対する臨床試験99例（日本人7例を含む）において、抗エボロクマブ抗体は認められなかった。中和抗体の産生はいずれの試験においても認められなかった[1)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人にエボロクマブ70mgから420mgを単回皮下投与[注)]したときの血清中エボロクマブの濃度推移を図1に、薬物動態パラメータを表1にそれぞれ示す[2)]。健康成人に単回皮下投与したときのエボロクマブのC_{max}及びAUCは、210mgから420mgの間で用量にほぼ比例して増加した。

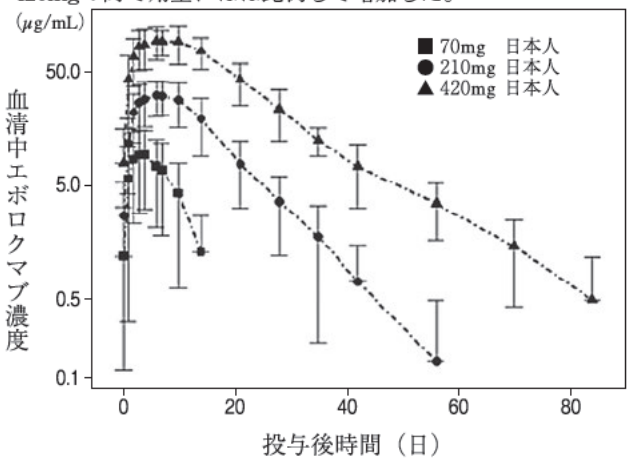


図1 健康成人にエボロクマブを単回皮下投与したときの血清中エボロクマブの濃度時間推移（平均値±標準偏差）

表1　健康成人にエボロクマブを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

用量	N	AUC_{last} (day・μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (day)
70mg	6	76.3（58.0）	9.53（6.37）	3.0(2.0 – 4.0)
210mg	6	501（218）	31.9（11.1）	6.5(4.0 – 9.0)
420mg	6	1970（749）	104（31.4）	6.5（3.0 – 10）

AUC_{last}及びC_{max}：平均値（標準偏差）
t_{max}：中央値（最小値 – 最大値）

健康成人にエボロクマブ420mgを単回静脈内投与[注)]したとき、定常状態の分布容積[平均値（標準偏差）]は3.3（0.5）L、全身クリアランス[平均値（標準偏差）]は11.6（2.26）mL/hrであった[3)]（外国人データ）。

注）本剤の承認用法・用量は140mgを2週間に1回皮下投与、あるいは420mgを4週間に1回皮下投与である。

16.1.2 反復投与

高コレステロール血症患者にエボロクマブを2週間に1回140mg、あるいは4週間に1回420mgを反復皮下投与したとき、エボロクマブの薬物動態パラメータは表2のとおりであった[4)]。また、定常状態におけるエボロクマブの血清中トラフ濃度（C_{min}）は初回投与時の約2～3倍であった[4)]。

表2　高コレステロール血症患者にエボロクマブを反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

用法	用量	N	$AUC_{week8\text{-}12}$[注)] (day・μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	C_{min} (μg/mL)
2週間に1回	140mg	21	490（277）	26.3（12.6）	12.3（9.84）
4週間に1回	420mg	20	1140（544）	68.8（27.0）	17.2（10.9）

平均値（標準偏差）
注）$AUC_{week8\text{-}12}$：投与8週から12週の血清中濃度－時間曲線下面積

16.2 吸収

エボロクマブの母集団薬物動態解析で得られた絶対バイオアベイラビリティは、約72%であった[5)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

軽度肝機能障害患者（Child-Pugh分類A）、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh分類B）、健康成人各8例にエボロクマブを140mg単回皮下投与したとき、軽度あるいは中等度肝機能障害患者におけるエボロクマブのC_{max}は、健康成人と比べてそれぞれ21%あるいは34%低下し、AUCはそれぞれ39%あるいは47%低下したが、LDL-コレステロールの低下効果に大きな違いはなかった[6)]（外国人データ）。[9.3参照]

16.6.2 腎機能障害患者

エボロクマブの臨床試験で得られた血清中濃度を用いた母集団薬物動態解析により、軽度（クレアチニンクリアランス50～80mL/min）あるいは中等度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス30～50mL/min）におけるエボロクマブの薬物動態は、健康成人と比較して大きな違いはなかった[5)]（外国人データ）。重度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス＜30mL/min）、透析患者、健康成人各6例にエボロクマブを140mg単回皮下投与したとき、重度腎機能障害患者あるいは透析患者におけるエボロクマブのC_{max}は、健康成人と比べてそれぞれ35%あるいは63%低下し、AUCはそれぞれ37%あるいは67%低下したが、LDL-コレステロールの低下効果に大きな違いはなかった[7)]（外国人データ）。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

HMG-CoA還元酵素阻害剤で治療を受けている[注1)]心血管イベントの発現リスクが高い[注2)]高コレステロール血症患者404例（家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験[8)]において、アトルバスタチン5mg又は20mgとの併用にて、エボロクマブ140mgを2週間に1回又はエボロクマブ420mgを4週間に1回、プラセボを2週間に1回又は4週間に1回投与した結果、投与10週後と12週後のベースラインからの平均LDL-コレステロール変化率の差は表1のとおりであった。

非盲検長期継続投与試験[9,10)]において、エボロクマブ140mgを2週間に1回又はエボロクマブ420mgを4週間に1回投与した結果、1年後のベースラインからのLDL-コレステロール変化率（平均値）は-65～-70%で推移した。

副作用の発現割合は、エボロクマブ群で1.0%（2/202例）、プラセボ群で4.5%（9/202例）であった。本剤群で発現割合0.5%以上の副作用は、尿中蛋白陽性0.5%（1/202例）、尿中ビリルビン増加0.5%（1/202例）、糖尿病0.5%（1/202例）であった。[5.2参照]

注1）同一の用法・用量で4週間以上のHMG-CoA還元酵素阻害剤による治療を受けており、かつLDL-コレステロールが100mg/dL以上の患者

注2）心血管イベントの発現リスクに関する主な選択基準は以下のとおりであった。

以下のいずれかに該当する患者
○冠動脈性疾患の既往
○閉塞性動脈硬化症／末梢動脈疾患
○非心原性脳梗塞の既往
○家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体
○慢性腎疾患
○2型糖尿病
○下記の危険因子のうち3項目以上が認められる患者
・男性で年齢45歳以上、女性で年齢55歳以上
・過去に高血圧との診断、又はスクリーニング時に血圧高値（少なくとも3回の測定において収縮期血圧（SBP）140mmHg超又は拡張期血圧（DBP）90mmHg超）
・空腹時血糖110mg/dL超
・喫煙歴
・第1度近親者に冠動脈疾患の早期発症の病歴のある患者がいる（早期発症とは男性で55歳以下、女性で65歳以下の発症）
・HDL-コレステロール40mg/dL未満

表1　高コレステロール血症患者（家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者を含む）を対象とした二重盲検試験の結果－アトルバスタチン5mg併用－

投与群	2週間に1回投与		4週間に1回投与	
	プラセボ (n=49)	エボロクマブ 140mg (n=50)	プラセボ (n=50)	エボロクマブ 420mg (n=50)
LDL-コレステロール（mg/dL）				
ベースライン	115.7 (75, 187)	121.9 (61, 352)	114.0 (71, 213)	118.8 (71, 279)
10週	111.9 (75, 208)	31.1 (5, 192)	113.1 (65, 216)	28.7 (1, 84)
12週	114.1 (74, 184)	30.6 (10, 147)	117.7 (57, 251)	38.6 (9, 128)
12週のベースラインからの変化量及びプラセボ群とエボロクマブ群の差	-1.5 (-42, 39)	-92.0 (-205, -39)	3.9 (-28, 59)	-80.3 (-151, -46)
	-90.8 (-100.9, -80.7) [注)]		-83.6 (-92.5, -74.8) [注)]	
12週のベースラインからの変化率及びプラセボ群とエボロクマブ群の差（%）	-0.28 (-33.3, 33.9)	-75.16 (-92.8, -38.2)	2.67 (-23.0, 37.1)	-67.26 (-91.6, -51.1)
	-74.85[#] (-80.22, -69.47) [a, 注)]		-69.91[#] (-74.60, -65.23) [a, 注)]	
10週と12週の平均値のベースラインからの変化量及びプラセボ群とエボロクマブ群の差	-2.6 (-42, 30)	-91.1 (-195, -44)	1.0 (-43, 42)	-85.2 (-176, -49)
	-89.3 (-98.4, -80.2) [注)]		-86.3 (-95.1, -77.5) [注)]	
10週と12週の平均値のベースラインからの変化率及びプラセボ群とエボロクマブ群の差(%)	-1.28 (-33.3, 26.1)	-75.28 (-88.2, -47.1)	0.80 (-34.4, 33.0)	-71.62 (-90.1, -50.0)
	-73.97[#] (-78.54, -69.41) [a, 注)]		-72.89[#] (-77.22, -68.57) [a, 注)]	

－アトルバスタチン20mg併用－

投与群	2週間に1回投与		4週間に1回投与	
	プラセボ (n=52)	エボロクマブ 140mg (n=51)	プラセボ (n=51)	エボロクマブ 420mg (n=51)
LDL-コレステロール（mg/dL）				
ベースライン	90.9 (44, 184)	95.8 (52, 175)	90.7 (48, 171)	98.0 (49, 185)
10週	88.9 (45, 187)	25.0 (2, 65)	89.0 (56, 172)	17.4 (0, 43)
12週	91.3 (50, 146)	26.8 (2, 91)	87.4 (56, 202)	29.4 (9, 117)
12週のベースラインからの変化量及びプラセボ群とエボロクマブ群の差	0.0 (−38, 57)	−69.1 (−149, −27)	−2.8 (−38, 33)	−68.6 (−172, −18)
	−69.6（−76.5, −62.6）注)		−65.5（−73.8, −57.1）注)	
12週のベースラインからの変化率及びプラセボ群とエボロクマブ群の差（%）	2.77 (−27.7, 129.5)	−72.48 (−97.1, −32.5)	−1.94 (−34.1, 43.8)	−69.05 (−93.0, −26.0)
	−75.85#（−83.55, −68.15）a, 注)		−66.87#（−72.88, −60.87）a, 注)	
10週と12週の平均値のベースラインからの変化量及びプラセボ群とエボロクマブ群の差	−1.2 (−31, 47)	−69.3 (−149, −18)	−2.4 (−36, 24)	−74.6 (−169, −35)
	−68.7（−75.3, −62.1）注)		−72.0（−79.5, −64.6）注)	
10週と12週の平均値のベースラインからの変化率及びプラセボ群とエボロクマブ群の差(%)	0.96 (−26.3, 105.7)	−72.55 (−96.4, −31.6)	−1.28 (−27.1, 34.8)	−75.62 (−92.6, −47.9)
	−74.41#（−81.21, −67.61）a, 注)		−74.27#（−78.93, −69.60）a, 注)	

a：主要評価項目

#: p <0.001（投与群、層別因子、来院時期、投与群と来院時期の交互作用を固定効果とした反復測定混合効果モデル）

注）プラセボ群とエボロクマブ群との差については最小二乗平均値（95%信頼区間）、それ以外の箇所には平均値（最小値，最大値）を示した。

17.1.2 国際共同長期試験

家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者100例（日本人7例を含む）にエボロクマブ420mgを2週間に1回又は4週間に1回投与（登録時又は登録前8週間以内にアフェレーシスを受けていなかった患者は4週間に1回で投与を開始し、受けていた患者は2週間に1回で投与を開始）した非盲検試験[11]の結果、24週に到達した67例（日本人5例を含む）のLDL-コレステロールはベースラインと比較して23.4±28.8%（平均値±標準偏差、以下同様）低下した。

副作用の発現割合は、18.0%（18/100例）であり、発現割合2%以上の副作用は、注射部位紅斑4.0%（4/100例）、頚動脈内膜中膜肥厚度増加4.0%（4/100例）、注射部位疼痛2.0%（2/100例）、発疹2.0%（2/100例）、蕁麻疹2.0%（2/100例）であった。[5.2参照]

17.1.3 海外第Ⅱ／Ⅲ相試験

外国人家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者49例にエボロクマブ420mgを4週間に1回投与したプラセボ対照二重盲検比較試験[12]の結果、12週時点のベースラインからのLDL-コレステロールの変化率はエボロクマブ群で−26.1±23.2%及びプラセボ群で6.1±18.3%であった。

副作用の発現割合は、エボロクマブ群で0.0%（0/33例）、プラセボ群で12.5%（2/16例）であり、本剤群で発現した副作用はなかった。[5.2参照]

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験

HMG-CoA還元酵素阻害剤で治療を受けている[注3]心血管系疾患患者27564例（日本人429例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験[13,14]において、最大耐用量のHMG-CoA還元酵素阻害剤[注4]との併用にて、エボロクマブ140mgを2週間に1回若しくはエボロクマブ420mgを4週間に1回、又はプラセボを2週間に1回若しくは4週間に1回26.1カ月間（日本人では25.3カ月間、いずれも中央値）投与した主要評価項目[注5]及び重要な副次評価項目[注6]の結果は表2、図1のとおりであった。エボロクマブ群では、プラセボ群と比較して主要評価項目である心血管イベント発現リスクが有意に低かった（p < 0.0001、層別ログランク検定）。

副作用の発現割合は、27525例（日本人428例を含む）中、エボロクマブ群で9.7%（1341/13769例）、プラセボ群で9.0%（1240/13756例）であった。本剤群で発現割合0.4%以上の副作用は、筋肉痛0.9%（123/13769例）、糖尿病0.5%（66/13769例）、下痢0.4%（56/13769例）、疲労0.4%（53/13769例）であった。[5.2参照]

注3）2週間以上の安定した脂質低下療法の後にLDL-コレステロールが70mg/dL以上又はnon-HDL-コレステロールが100mg/dL以上の患者

注4）アトルバスタチン20mg／日又は同等用量以上：アトルバスタチン20～80mg／日、シンバスタチン40～80mg／日、ロスバスタチン5～40mg／日、ピタバスタチン4mg／日

注5）心血管系疾患に起因する死亡、心筋梗塞、脳卒中、冠動脈血行再建又は不安定狭心症による入院のいずれかが最初に発生するまでの時間

注6）心血管系疾患に起因する死亡、心筋梗塞又は脳卒中のいずれかが最初に発生するまでの時間

表2　心血管系疾患患者を対象とした二重盲検試験の結果

	全体集団			日本人集団		
投与群	プラセボ (N=13780) n (%)	エボロクマブ (N=13784) n (%)	ハザード比# (95%信頼区間)	プラセボ (N=225) n (%)	エボロクマブ (N=204) n (%)	ハザード比# (95%信頼区間)
主要評価項目	1563 (11.34)	1344 (9.75)	0.85 (0.79, 0.92)	28 (12.44)	12 (5.88)	0.47 (0.24, 0.92)
重要な副次評価項目	1013 (7.35)	816 (5.92)	0.80 (0.73, 0.88)	11 (4.89)	6 (2.94)	0.61 (0.23, 1.65)
主要評価項目の各構成要素						
心血管系疾患に起因する死亡	240 (1.74)	251 (1.82)	1.05 (0.88, 1.25)	1 (0.44)	3 (1.47)	3.27 (0.34, 31.42)
致死性、非致死性心筋梗塞	639 (4.64)	468 (3.40)	0.73 (0.65, 0.82)	6 (2.67)	3 (1.47)	0.57 (0.14, 2.28)
致死性、非致死性脳卒中	262 (1.90)	207 (1.50)	0.79 (0.66, 0.95)	6 (2.67)	2 (0.98)	0.37 (0.07, 1.83)
冠動脈血行再建	965 (7.00)	759 (5.51)	0.78 (0.71, 0.86)	22 (9.78)	9 (4.41)	0.46 (0.21, 0.99)
不安定狭心症による入院	239 (1.73)	236 (1.71)	0.99 (0.82, 1.18)	3 (1.33)	2 (0.98)	0.76 (0.13, 4.57)

#: 無作為化層別因子（最終スクリーニング時のLDL-コレステロールと地域）によって層別化したCoxモデルに基づく

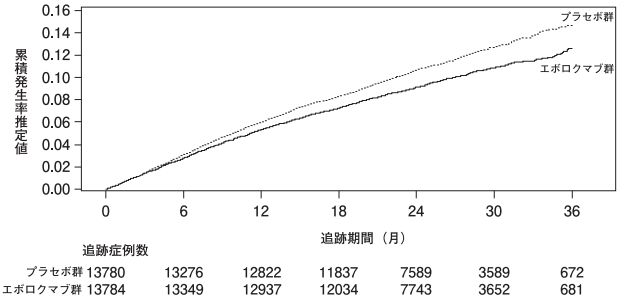


図1　主要評価項目[注5]の累積発生率推定値（全体集団）

17.1.5 国内第Ⅲ相試験

筋肉関連の副作用のため有効用量のHMG-CoA還元酵素阻害剤が投与できず[注7]、LDL-コレステロールをコントロールできない日本人高コレステロール血症患者61例（家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者6例を含む）を対象としたエゼチミブ対照二重盲検比較試験[15]の二重盲検期において、単独又は有効量以下のHMG-CoA還元酵素阻害剤との併用下で、エボロクマブ140mgを2週間に1回若しくはエボロクマブ420mgを4週間に1回、又はエゼチミブ10mgを1日1回投与した結果、投与10週後と12週後のベースラインからの平均LDL-コレステロール変化率の差は表3のとおりであった。

また、同試験[15]の非盲検期において、エボロクマブ140mgを2週間に1回又はエボロクマブ420mgを4週間に1回投与した結果、同試験[15]開始1年後のベースラインからのLDL-コレステロール変化率（平均値）は約-60%で推移した。

副作用の発現割合は、二重盲検期においては61例中、エボロクマブ群で17.5%（7/40例）、エゼチミブ群で14.3%（3/21例）であった。そのうち2例以上の症例において認められた副作用は、本剤群で注射部位疼痛5.0%（2/40例）であった。また、非盲検期における副作用の発現割合は58例中、12.1%（7/58例）であった。そのうち2例以上の症例において認められた副作用は、肝機能異常3.4%（2/58例）であった。[5.2参照]

注7）2種類以上のHMG-CoA還元酵素阻害剤の投与を試み、そのうち1種類以上のHMG-CoA還元酵素阻害剤で以下に記載した平均1日量又はそれ以下の用量で、耐え難いミオパチー、すなわち筋肉痛（CK値上昇を伴わない筋肉の疼痛、うずき又は筋力低下）、筋炎（CK値上昇を伴う筋肉症状）又は横紋筋融解症（CK値の顕著な上昇を伴う筋肉症状）のため、HMG-CoA還元酵素阻害剤投与継続が困難であった患者
○アトルバスタチン 10mg
○フルバスタチン 20mg
○プラバスタチン 10mg
○ロスバスタチン 2.5mg
○シンバスタチン 5mg
○ピタバスタチン 1mg

表3　HMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない高コレステロール血症患者を対象とした二重盲検試験の結果

投与群	エゼチミブ (n=21)	エボロクマブ[注8] (n=40)
LDL-コレステロール（mg/dL）		
ベースライン	181.9 (120，364)	192.8 (129，415)
10週	146.4 (78，390)	78.4 (25，210)
12週	151.0 (76，378)	79.7 (34，239)
12週のベースラインからの変化量及びエゼチミブ群とエボロクマブ群の差	−32.8 (−66，24)	−114.3 (−213，8)
	−79.4# (−96.7，−62.0) [注9]	
12週のベースラインからの変化率及びエゼチミブ群とエボロクマブ群の差（%）	−18.95 (−36.4，16.7)	−59.45 (−77.8，5.1)
	−40.14# (−48.68，−31.60) [a，注9]	
10週と12週の平均値のベースラインからの変化量及びエゼチミブ群とエボロクマブ群の差	−35.1 (−69，20)	−113.9 (−209，4)
	−77.6# (−93.9，−61.3) [注9]	
10週と12週の平均値のベースラインからの変化率及びエゼチミブ群とエボロクマブ群の差（%）	−20.26 (−35.6，7.3)	−59.79 (−79.3，2.2)
	−39.35# (−47.23，−31.48) [a，注9]	

a：主要評価項目
#：p <0.001（投与群、層別因子、来院時期、投与群と来院時期の交互作用を固定効果とした反復測定混合効果モデル）
注8）エボロクマブを2週間に1回投与した群とエボロクマブを4週間に1回投与した群の合計
注9）エゼチミブ群とエボロクマブ群との差については最小二乗平均値（95%信頼区間）、それ以外の箇所には平均値（最小値，最大値）を示した。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

エボロクマブはLDL受容体分解促進タンパク質であるPCSK9に高い親和性を示し[16]、PCSK9のLDL受容体への結合を阻害した[17]。また、培養ヒト肝細胞系において、PCSK9刺激によって低下したLDL取り込みを増加させた[18]（*in vitro*）。

18.2 血中コレステロールに対する作用

ハムスターにおいて、エボロクマブは肝臓のLDL受容体タンパク量を上昇させ、非HDL-コレステロールを低下させた[19]。サルにおいて、LDL-コレステロールを低下させた[20]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：エボロクマブ（遺伝子組換え）
Evolocumab（Genetical Recombination）
本　質：エボロクマブは、ヒトプロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン9型（PCSK9）に対する遺伝子組換えヒトIgG2モノクローナル抗体である。エボロクマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。エボロクマブは、441個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ2鎖）2本及び215個のアミノ酸残基からなるL鎖（λ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約144,000）である。

20．取扱い上の注意

20.1 凍結を避けて保存すること。
20.2 本剤は外箱に入れた状態で保存すること。外箱開封後は遮光して保存すること。

22．包装

ペン1本

23．主要文献

1）社内資料：Integrated Immunogenicity Report
2）社内資料：20110121試験 日本人第I相試験（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.10）
3）社内資料：20080397試験 海外第I相試験（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.9）
4）社内資料：20110231試験 日本人第II相試験（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.21）
5）社内資料：ポピュレーションPK試験報告書（2016年1月22日承認、CTD 2.7.2.3.5.8）
6）社内資料：20120341試験 肝機能障害患者における薬物動態（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.7）
7）社内資料：20140213試験 腎機能障害患者における薬物動態（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.8）
8）社内資料：20120122試験 日本人第III相試験（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.22）
9）社内資料：20110110試験 国際共同長期投与試験（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.23）
10）社内資料：20120138試験 国際共同長期投与試験（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.24）
11）社内資料：20110271試験 家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者を対象とした国際共同長期試験（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.28）
12）社内資料：20110233試験 家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者を対象とした海外第II/III相試験（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.27）
13）Sabatine MS，Giugliano RP，Keech AC，et al．:N Engl J Med．2017; 376:1713-1722．
14）社内資料：20110118試験 日本人結果報告書
15）社内資料：20140234試験 日本人第III相試験（2019年6月18日承認、CTD 2.7.4.2及びCTD 2.7.6.1）
16）社内資料：R20080178 ヒトPCSK9に対する結合親和性試験（2016年1月22日承認、CTD 2.6.2.2.1.1）
17）社内資料：R20080177 PCSK9とLDL受容体の結合に対する影響試験（2016年1月22日承認、CTD 2.6.2.2.1.2）
18）社内資料：R20080176 肝細胞へのLDLの取り込み試験（2016年1月22日承認、CTD 2.6.2.2.1.4）
19）社内資料：R20080179 ハムスターにおける血清コレステロールと肝臓LDL受容体に対する作用（2016年1月22日承認、CTD 2.6.2.2.2.1）
20）社内資料：R20090025 カニクイザルの血清脂質に対する作用（2016年1月22日承認、CTD 2.6.2.2.2.2）

24．文献請求先及び問い合わせ先

アムジェン株式会社
メディカルインフォメーションセンター
〒107-6239 東京都港区赤坂九丁目7番1号
0120-790-549

アステラス製薬株式会社
メディカルインフォメーションセンター
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号
フリーダイヤル 0120-189-371

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

アムジェン株式会社
東京都港区赤坂九丁目7番1号

26.2 発売

アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

AMGEN

astellas

2025年6月改訂（第2版）
2021年8月改訂（第1版）

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：36箇月

ヒト抗PCSK9モノクローナル抗体製剤
エボロクマブ（遺伝子組換え）注

レパーサ®皮下注140mgペン

Repatha® Subcutaneous Injection Pens

最適使用推進ガイドライン対象品目

日本標準商品分類番号
872189

承認番号	22800AMX00023000
販売開始	2016年7月

生物由来製品、
処方箋医薬品注)
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	レパーサ皮下注140mg ペン	1mL中の分量
有効成分	エボロクマブ（遺伝子組換え）注)	140mg
添加剤	L-プロリン 氷酢酸 ポリソルベート80 pH調節剤	25mg 1.2mg 0.1mg 適量

注）本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

性状	無色～微褐色の液で、半透明～白色の非晶質の微粒子を含むことがある。
pH	4.7～5.3
浸透圧比	1.0～1.2（日局生理食塩液に対する比）

4．効能又は効果

家族性高コレステロール血症、高コレステロール血症
ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。
・心血管イベントの発現リスクが高い
・HMG-CoA還元酵素阻害剤で効果不十分、又はHMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない

5．効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 適用の前に十分な診察及び検査を実施し、家族性高コレステロール血症又は高コレステロール血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。

5.2 家族性高コレステロール血症以外の患者では、冠動脈疾患、非心原性脳梗塞、末梢動脈疾患、糖尿病、慢性腎臓病等の罹患又は既往歴等から、心血管イベントの発現リスクが高いことを確認し、本剤投与の要否を判断すること。[17.1.1-17.1.5参照]

〈HMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない場合〉

5.3 本剤は以下に示す患者に使用すること。
・副作用の既往等によりHMG-CoA還元酵素阻害剤の使用が困難な患者
・HMG-CoA還元酵素阻害剤の使用が禁忌とされる患者

6．用法及び用量

〈家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体及び高コレステロール血症〉

通常、成人にはエボロクマブ（遺伝子組換え）として140mgを2週間に1回又は420mgを4週間に1回皮下投与する。

〈家族性高コレステロール血症ホモ接合体〉

通常、成人にはエボロクマブ（遺伝子組換え）として420mgを4週間に1回皮下投与する。効果不十分な場合には420mgを2週間に1回皮下投与できる。なお、LDLアフェレーシスの補助として本剤を使用する場合は、開始用量として420mgを2週間に1回皮下投与することができる。

7．用法及び用量に関連する注意

HMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない場合を除き、HMG-CoA還元酵素阻害剤と併用すること。[8.3参照]

8．重要な基本的注意

8.1 本剤投与にあたっては、あらかじめ高コレステロール血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法、禁煙、他の虚血性心疾患のリスクファクター（糖尿病、高血圧症等）の軽減等も十分考慮すること。

8.2 投与中は血中脂質値を定期的に検査し、本剤に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。

8.3 HMG-CoA還元酵素阻害剤及び他の脂質異常症治療薬と併用する場合は、併用する薬剤の電子添文の2.禁忌、8.重要な基本的注意、9.特定の背景を有する患者に関する注意及び11.1重大な副作用の記載を必ず確認すること。[7.参照]

8.4 自己投与の実施について

8.4.1 自己投与を実施するにあたっては、医師がその妥当性を慎重に検討した上で、患者に対して医師又は医療従事者が十分な自己投与に向けての教育・訓練を実施すること。その後、患者自ら確実に自己投与ができることを医師が確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。

8.4.2 自己投与の実施後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な場合には、速やかに医療施設に連絡するよう指導し、直ちに自己投与を中止させるなど適切な処置を行うこと。

8.4.3 本剤は1回使用の製剤である。使用後、再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法に関する指導を徹底すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類C）

これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.1参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。HMG-CoA還元酵素阻害剤と併用する場合は、投与しないこと。HMG-CoA還元酵素阻害剤において、動物実験で出生児数の減少、生存・発育に対する影響、胎児の生存率の低下と発育抑制及び胎児の骨格奇形が報告され、ヒトでは胎児の先天性奇形があらわれたとの報告がある。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。HMG-CoA還元酵素阻害剤と併用する場合は、投与しないこと。HMG-CoA還元酵素阻害剤においてラットで乳汁中への移行が確認されている。

9.7 小児等

〈家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体及び高コレステロール血症〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施されていない。

〈家族性高コレステロール血症ホモ接合体〉

9.7.2 12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施されていない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		貧血	
心臓障害		心筋虚血、動悸	
胃腸障害		下痢、鼓腸、胃粘膜病変、食道静脈瘤	悪心
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応（疼痛、紅斑、内出血、腫脹等）	無力症、倦怠感、末梢腫脹	インフルエンザ様疾患
肝胆道系障害	肝機能異常		
傷害、中毒及び処置合併症		肉離れ、腱断裂	
臨床検査	CK上昇、頚動脈内膜中膜肥厚度増加	低比重リポ蛋白減少、血小板凝集亢進、尿中蛋白陽性、尿中ビリルビン増加	
代謝及び栄養障害	糖尿病		
筋骨格系及び結合組織障害	筋肉痛、筋痙縮	関節痛、背部痛、四肢不快感、四肢痛、筋力低下	
神経系障害		感覚鈍麻、頭痛	
精神障害		不眠症	
生殖系及び乳房障害		女性化乳房	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		慢性気管支炎、咳嗽	上咽頭炎、上気道感染

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与前30分程度、遮光した状態で室温に戻してから投与すること。

14.1.2 激しく振とうしないこと。

14.1.3 内容物を目視により確認し、変色、にごり、浮遊物が認められる場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下にのみ投与すること。

14.2.2 注射部位は上腕部、腹部又は大腿部とし、同一部位への反復投与は行わないこと。皮膚が敏感なところ、挫傷、発赤又は硬結している部位への注射は避けること。

14.2.3 本剤の注射針カバーは、アレルギー反応を起こす可能性がある天然ゴム（ラテックス）が含有されている。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者に対する国内で実施した臨床試験において、抗エボロクマブ抗体の検査を実施し、555例中2例（0.4%）に本剤に対する抗エボロクマブ抗体が認められた。家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者に対する臨床試験99例（日本人7例を含む）において、抗エボロクマブ抗体は認められなかった。中和抗体の産生はいずれの試験においても認められなかった[1)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人にエボロクマブ70mgから420mgを単回皮下投与[注)]したときの血清中エボロクマブの濃度推移を図1に、薬物動態パラメータを表1にそれぞれ示す[2)]。健康成人に単回皮下投与したときのエボロクマブのC_{max}及びAUCは、210mgから420mgの間で用量にほぼ比例して増加した。

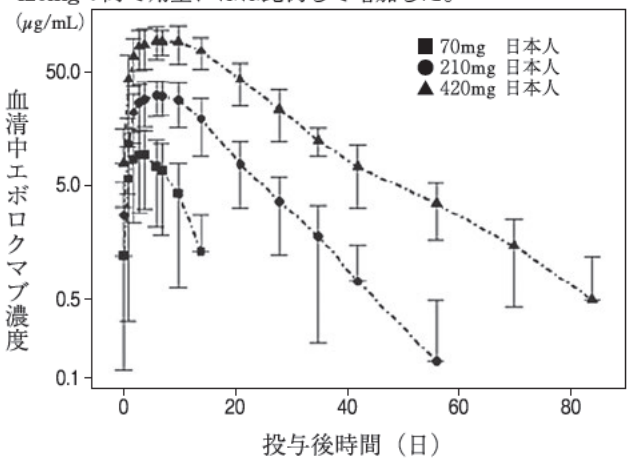


図1 健康成人にエボロクマブを単回皮下投与したときの血清中エボロクマブの濃度時間推移（平均値±標準偏差）

表1　健康成人にエボロクマブを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

用量	N	AUC_{last} (day・μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (day)
70mg	6	76.3（58.0）	9.53（6.37）	3.0(2.0 – 4.0)
210mg	6	501（218）	31.9（11.1）	6.5(4.0 – 9.0)
420mg	6	1970（749）	104（31.4）	6.5（3.0 – 10）

AUC_{last}及びC_{max}：平均値（標準偏差）
t_{max}：中央値（最小値 – 最大値）

健康成人にエボロクマブ420mgを単回静脈内投与[注)]したとき、定常状態の分布容積[平均値（標準偏差）]は3.3（0.5）L、全身クリアランス[平均値（標準偏差）]は11.6（2.26）mL/hrであった[3)]（外国人データ）。

注）本剤の承認用法・用量は140mgを2週間に1回皮下投与、あるいは420mgを4週間に1回皮下投与である。

16.1.2 反復投与

高コレステロール血症患者にエボロクマブを2週間に1回140mg、あるいは4週間に1回420mgを反復皮下投与したとき、エボロクマブの薬物動態パラメータは表2のとおりであった[4)]。また、定常状態におけるエボロクマブの血清中トラフ濃度（C_{min}）は初回投与時の約2～3倍であった[4)]。

表2　高コレステロール血症患者にエボロクマブを反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

用法	用量	N	$AUC_{week8\text{-}12}$[注)] (day・μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	C_{min} (μg/mL)
2週間に1回	140mg	21	490（277）	26.3（12.6）	12.3（9.84）
4週間に1回	420mg	20	1140（544）	68.8（27.0）	17.2（10.9）

平均値（標準偏差）
注）$AUC_{week8\text{-}12}$：投与8週から12週の血清中濃度－時間曲線下面積

16.2 吸収

エボロクマブの母集団薬物動態解析で得られた絶対バイオアベイラビリティは、約72%であった[5)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

軽度肝機能障害患者（Child-Pugh分類A）、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh分類B）、健康成人各8例にエボロクマブを140mg単回皮下投与したとき、軽度あるいは中等度肝機能障害患者におけるエボロクマブのC_{max}は、健康成人と比べてそれぞれ21%あるいは34%低下し、AUCはそれぞれ39%あるいは47%低下したが、LDL-コレステロールの低下効果に大きな違いはなかった[6)]（外国人データ）。[9.3参照]

16.6.2 腎機能障害患者

エボロクマブの臨床試験で得られた血清中濃度を用いた母集団薬物動態解析により、軽度（クレアチニンクリアランス50～80mL/min）あるいは中等度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス30～50mL/min）におけるエボロクマブの薬物動態は、健康成人と比較して大きな違いはなかった[5)]（外国人データ）。重度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス＜30mL/min）、透析患者、健康成人各6例にエボロクマブを140mg単回皮下投与したとき、重度腎機能障害患者あるいは透析患者におけるエボロクマブのC_{max}は、健康成人と比べてそれぞれ35%あるいは63%低下し、AUCはそれぞれ37%あるいは67%低下したが、LDL-コレステロールの低下効果に大きな違いはなかった[7)]（外国人データ）。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

HMG-CoA還元酵素阻害剤で治療を受けている[注1)]心血管イベントの発現リスクが高い[注2)]高コレステロール血症患者404例（家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験[8)]において、アトルバスタチン5mg又は20mgとの併用にて、エボロクマブ140mgを2週間に1回又はエボロクマブ420mgを4週間に1回、プラセボを2週間に1回又は4週間に1回投与した結果、投与10週後と12週後のベースラインからの平均LDL-コレステロール変化率の差は表1のとおりであった。

非盲検長期継続投与試験[9,10)]において、エボロクマブ140mgを2週間に1回又はエボロクマブ420mgを4週間に1回投与した結果、1年後のベースラインからのLDL-コレステロール変化率（平均値）は-65～-70%で推移した。

副作用の発現割合は、エボロクマブ群で1.0%（2/202例）、プラセボ群で4.5%（9/202例）であった。本剤群で発現割合0.5%以上の副作用は、尿中蛋白陽性0.5%（1/202例）、尿中ビリルビン増加0.5%（1/202例）、糖尿病0.5%（1/202例）であった。[5.2参照]

注1）同一の用法・用量で4週間以上のHMG-CoA還元酵素阻害剤による治療を受けており、かつLDL-コレステロールが100mg/dL以上の患者

注2）心血管イベントの発現リスクに関する主な選択基準は以下のとおりであった。
以下のいずれかに該当する患者
○冠動脈性疾患の既往
○閉塞性動脈硬化症／末梢動脈疾患
○非心原性脳梗塞の既往
○家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体
○慢性腎疾患
○2型糖尿病
○下記の危険因子のうち3項目以上が認められる患者
・男性で年齢45歳以上、女性で年齢55歳以上
・過去に高血圧との診断、又はスクリーニング時に血圧高値（少なくとも3回の測定において収縮期血圧（SBP）140mmHg超又は拡張期血圧（DBP）90mmHg超）
・空腹時血糖110mg/dL超
・喫煙歴
・第1度近親者に冠動脈疾患の早期発症の病歴のある患者がいる（早期発症とは男性で55歳以下、女性で65歳以下の発症）
・HDL-コレステロール40mg/dL未満

表1　高コレステロール血症患者（家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者を含む）を対象とした二重盲検試験の結果－アトルバスタチン5mg併用－

投与群	2週間に1回投与		4週間に1回投与	
	プラセボ (n=49)	エボロクマブ 140mg (n=50)	プラセボ (n=50)	エボロクマブ 420mg (n=50)
LDL-コレステロール（mg/dL）				
ベースライン	115.7 (75, 187)	121.9 (61, 352)	114.0 (71, 213)	118.8 (71, 279)
10週	111.9 (75, 208)	31.1 (5, 192)	113.1 (65, 216)	28.7 (1, 84)
12週	114.1 (74, 184)	30.6 (10, 147)	117.7 (57, 251)	38.6 (9, 128)
12週のベースラインからの変化量及びプラセボ群とエボロクマブ群の差	-1.5 (-42, 39)	-92.0 (-205, -39)	3.9 (-28, 59)	-80.3 (-151, -46)
	-90.8 (-100.9, -80.7) [注)]		-83.6 (-92.5, -74.8) [注)]	
12週のベースラインからの変化率及びプラセボ群とエボロクマブ群の差（%）	-0.28 (-33.3, 33.9)	-75.16 (-92.8, -38.2)	2.67 (-23.0, 37.1)	-67.26 (-91.6, -51.1)
	-74.85# (-80.22, -69.47) [a, 注)]		-69.91# (-74.60, -65.23) [a, 注)]	
10週と12週の平均値のベースラインからの変化量及びプラセボ群とエボロクマブ群の差	-2.6 (-42, 30)	-91.1 (-195, -44)	1.0 (-43, 42)	-85.2 (-176, -49)
	-89.3 (-98.4, -80.2) [注)]		-86.3 (-95.1, -77.5) [注)]	
10週と12週の平均値のベースラインからの変化率及びプラセボ群とエボロクマブ群の差(%)	-1.28 (-33.3, 26.1)	-75.28 (-88.2, -47.1)	0.80 (-34.4, 33.0)	-71.62 (-90.1, -50.0)
	-73.97# (-78.54, -69.41) [a, 注)]		-72.89# (-77.22, -68.57) [a, 注)]	

－アトルバスタチン20mg併用－

投与群	2週間に1回投与		4週間に1回投与	
	プラセボ (n=52)	エボロクマブ 140mg (n=51)	プラセボ (n=51)	エボロクマブ 420mg (n=51)
LDL-コレステロール（mg/dL）				
ベースライン	90.9 (44, 184)	95.8 (52, 175)	90.7 (48, 171)	98.0 (49, 185)
10週	88.9 (45, 187)	25.0 (2, 65)	89.0 (56, 172)	17.4 (0, 43)
12週	91.3 (50, 146)	26.8 (2, 91)	87.4 (56, 202)	29.4 (9, 117)
12週のベースラインからの変化量及びプラセボ群とエボロクマブ群の差	0.0 (−38, 57)	−69.1 (−149, −27)	−2.8 (−38, 33)	−68.6 (−172, −18)
	−69.6（−76.5, −62.6）注)		−65.5（−73.8, −57.1）注)	
12週のベースラインからの変化率及びプラセボ群とエボロクマブ群の差（%）	2.77 (−27.7, 129.5)	−72.48 (−97.1, −32.5)	−1.94 (−34.1, 43.8)	−69.05 (−93.0, −26.0)
	−75.85#（−83.55, −68.15）a, 注)		−66.87#（−72.88, −60.87）a, 注)	
10週と12週の平均値のベースラインからの変化量及びプラセボ群とエボロクマブ群の差	−1.2 (−31, 47)	−69.3 (−149, −18)	−2.4 (−36, 24)	−74.6 (−169, −35)
	−68.7（−75.3, −62.1）注)		−72.0（−79.5, −64.6）注)	
10週と12週の平均値のベースラインからの変化率及びプラセボ群とエボロクマブ群の差(%)	0.96 (−26.3, 105.7)	−72.55 (−96.4, −31.6)	−1.28 (−27.1, 34.8)	−75.62 (−92.6, −47.9)
	−74.41#（−81.21, −67.61）a, 注)		−74.27#（−78.93, −69.60）a, 注)	

a：主要評価項目

#: p <0.001（投与群、層別因子、来院時期、投与群と来院時期の交互作用を固定効果とした反復測定混合効果モデル）

注）プラセボ群とエボロクマブ群との差については最小二乗平均値（95%信頼区間）、それ以外の箇所には平均値（最小値，最大値）を示した。

17.1.2 国際共同長期試験

家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者100例（日本人7例を含む）にエボロクマブ420mgを2週間に1回又は4週間に1回投与（登録時又は登録前8週間以内にアフェレーシスを受けていなかった患者は4週間に1回で投与を開始し、受けていた患者は2週間に1回で投与を開始）した非盲検試験[11]の結果、24週に到達した67例（日本人5例を含む）のLDL-コレステロールはベースラインと比較して23.4±28.8%（平均値±標準偏差、以下同様）低下した。

副作用の発現割合は、18.0%（18/100例）であり、発現割合2%以上の副作用は、注射部位紅斑4.0%（4/100例）、頚動脈内膜中膜肥厚度増加4.0%（4/100例）、注射部位疼痛2.0%（2/100例）、発疹2.0%（2/100例）、蕁麻疹2.0%（2/100例）であった。[5.2参照]

17.1.3 海外第Ⅱ／Ⅲ相試験

外国人家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者49例にエボロクマブ420mgを4週間に1回投与したプラセボ対照二重盲検比較試験[12]の結果、12週時点のベースラインからのLDL-コレステロールの変化率はエボロクマブ群で−26.1±23.2%及びプラセボ群で6.1±18.3%であった。

副作用の発現割合は、エボロクマブ群で0.0%（0/33例）、プラセボ群で12.5%（2/16例）であり、本剤群で発現した副作用はなかった。[5.2参照]

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験

HMG-CoA還元酵素阻害剤で治療を受けている[注3]心血管系疾患患者27564例（日本人429例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験[13,14]において、最大耐用量のHMG-CoA還元酵素阻害剤[注4]との併用にて、エボロクマブ140mgを2週間に1回若しくはエボロクマブ420mgを4週間に1回、又はプラセボを2週間に1回若しくは4週間に1回26.1カ月間（日本人では25.3カ月間、いずれも中央値）投与した主要評価項目[注5]及び重要な副次評価項目[注6]の結果は表2、図1のとおりであった。エボロクマブ群では、プラセボ群と比較して主要評価項目である心血管イベント発現リスクが有意に低かった（p < 0.0001、層別ログランク検定）。

副作用の発現割合は、27525例（日本人428例を含む）中、エボロクマブ群で9.7%（1341/13769例）、プラセボ群で9.0%（1240/13756例）であった。本剤群で発現割合0.4%以上の副作用は、筋肉痛0.9%（123/13769例）、糖尿病0.5%（66/13769例）、下痢0.4%（56/13769例）、疲労0.4%（53/13769例）であった。[5.2参照]

注3）2週間以上の安定した脂質低下療法の後にLDL-コレステロールが70mg/dL以上又はnon-HDL-コレステロールが100mg/dL以上の患者

注4）アトルバスタチン20mg／日又は同等用量以上：アトルバスタチン20～80mg／日、シンバスタチン40～80mg／日、ロスバスタチン5～40mg／日、ピタバスタチン4mg／日

注5）心血管系疾患に起因する死亡、心筋梗塞、脳卒中、冠動脈血行再建又は不安定狭心症による入院のいずれかが最初に発生するまでの時間

注6）心血管系疾患に起因する死亡、心筋梗塞又は脳卒中のいずれかが最初に発生するまでの時間

表2　心血管系疾患患者を対象とした二重盲検試験の結果

	全体集団			日本人集団		
投与群	プラセボ (N=13780) n (%)	エボロクマブ (N=13784) n (%)	ハザード比# (95%信頼区間)	プラセボ (N=225) n (%)	エボロクマブ (N=204) n (%)	ハザード比# (95%信頼区間)
主要評価項目	1563 (11.34)	1344 (9.75)	0.85 (0.79, 0.92)	28 (12.44)	12 (5.88)	0.47 (0.24, 0.92)
重要な副次評価項目	1013 (7.35)	816 (5.92)	0.80 (0.73, 0.88)	11 (4.89)	6 (2.94)	0.61 (0.23, 1.65)
主要評価項目の各構成要素						
心血管系疾患に起因する死亡	240 (1.74)	251 (1.82)	1.05 (0.88, 1.25)	1 (0.44)	3 (1.47)	3.27 (0.34, 31.42)
致死性、非致死性心筋梗塞	639 (4.64)	468 (3.40)	0.73 (0.65, 0.82)	6 (2.67)	3 (1.47)	0.57 (0.14, 2.28)
致死性、非致死性脳卒中	262 (1.90)	207 (1.50)	0.79 (0.66, 0.95)	6 (2.67)	2 (0.98)	0.37 (0.07, 1.83)
冠動脈血行再建	965 (7.00)	759 (5.51)	0.78 (0.71, 0.86)	22 (9.78)	9 (4.41)	0.46 (0.21, 0.99)
不安定狭心症による入院	239 (1.73)	236 (1.71)	0.99 (0.82, 1.18)	3 (1.33)	2 (0.98)	0.76 (0.13, 4.57)

#: 無作為化層別因子（最終スクリーニング時のLDL-コレステロールと地域）によって層別化したCoxモデルに基づく

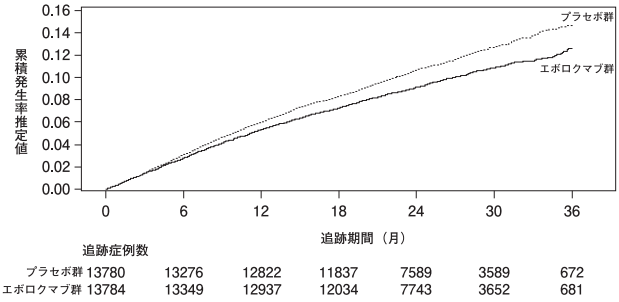


図1　主要評価項目[注5]の累積発生率推定値（全体集団）

17.1.5 国内第Ⅲ相試験

筋肉関連の副作用のため有効用量のHMG-CoA還元酵素阻害剤が投与できず[注7]、LDL-コレステロールをコントロールできない日本人高コレステロール血症患者61例（家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者6例を含む）を対象としたエゼチミブ対照二重盲検比較試験[15]の二重盲検期において、単独又は有効量以下のHMG-CoA還元酵素阻害剤との併用下で、エボロクマブ140mgを2週間に1回若しくはエボロクマブ420mgを4週間に1回、又はエゼチミブ10mgを1日1回投与した結果、投与10週後と12週後のベースラインからの平均LDL-コレステロール変化率の差は表3のとおりであった。

また、同試験[15]の非盲検期において、エボロクマブ140mgを2週間に1回又はエボロクマブ420mgを4週間に1回投与した結果、同試験[15]開始1年後のベースラインからのLDL-コレステロール変化率（平均値）は約-60%で推移した。

副作用の発現割合は、二重盲検期においては61例中、エボロクマブ群で17.5%（7/40例）、エゼチミブ群で14.3%（3/21例）であった。そのうち2例以上の症例において認められた副作用は、本剤群で注射部位疼痛5.0%（2/40例）であった。また、非盲検期における副作用の発現割合は58例中、12.1%（7/58例）であった。そのうち2例以上の症例において認められた副作用は、肝機能異常3.4%（2/58例）であった。[5.2参照]

注7）2種類以上のHMG-CoA還元酵素阻害剤の投与を試み、そのうち1種類以上のHMG-CoA還元酵素阻害剤で以下に記載した平均1日量又はそれ以下の用量で、耐え難いミオパチー、すなわち筋肉痛（CK値上昇を伴わない筋肉の疼痛、うずき又は筋力低下）、筋炎（CK値上昇を伴う筋肉症状）又は横紋筋融解症（CK値の顕著な上昇を伴う筋肉症状）のため、HMG-CoA還元酵素阻害剤投与継続が困難であった患者
○アトルバスタチン 10mg
○フルバスタチン 20mg
○プラバスタチン 10mg
○ロスバスタチン 2.5mg
○シンバスタチン 5mg
○ピタバスタチン 1mg

表3　HMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない高コレステロール血症患者を対象とした二重盲検試験の結果

投与群	エゼチミブ (n=21)	エボロクマブ[注8] (n=40)
LDL-コレステロール（mg/dL）		
ベースライン	181.9 (120，364)	192.8 (129，415)
10週	146.4 (78，390)	78.4 (25，210)
12週	151.0 (76，378)	79.7 (34，239)
12週のベースラインからの変化量及びエゼチミブ群とエボロクマブ群の差	−32.8 (−66，24)	−114.3 (−213，8)
	−79.4# (−96.7，−62.0) [注9]	
12週のベースラインからの変化率及びエゼチミブ群とエボロクマブ群の差（%）	−18.95 (−36.4，16.7)	−59.45 (−77.8，5.1)
	−40.14# (−48.68，−31.60) [a，注9]	
10週と12週の平均値のベースラインからの変化量及びエゼチミブ群とエボロクマブ群の差	−35.1 (−69，20)	−113.9 (−209，4)
	−77.6# (−93.9，−61.3) [注9]	
10週と12週の平均値のベースラインからの変化率及びエゼチミブ群とエボロクマブ群の差（%）	−20.26 (−35.6，7.3)	−59.79 (−79.3，2.2)
	−39.35# (−47.23，−31.48) [a，注9]	

a：主要評価項目
#：p <0.001（投与群、層別因子、来院時期、投与群と来院時期の交互作用を固定効果とした反復測定混合効果モデル）
注8）エボロクマブを2週間に1回投与した群とエボロクマブを4週間に1回投与した群の合計
注9）エゼチミブ群とエボロクマブ群との差については最小二乗平均値（95%信頼区間）、それ以外の箇所には平均値（最小値，最大値）を示した。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

エボロクマブはLDL受容体分解促進タンパク質であるPCSK9に高い親和性を示し[16]、PCSK9のLDL受容体への結合を阻害した[17]。また、培養ヒト肝細胞系において、PCSK9刺激によって低下したLDL取り込みを増加させた[18]（*in vitro*）。

18.2 血中コレステロールに対する作用

ハムスターにおいて、エボロクマブは肝臓のLDL受容体タンパク量を上昇させ、非HDL-コレステロールを低下させた[19]。サルにおいて、LDL-コレステロールを低下させた[20]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：エボロクマブ（遺伝子組換え）
Evolocumab（Genetical Recombination）
本　質：エボロクマブは、ヒトプロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン9型（PCSK9）に対する遺伝子組換えヒトIgG2モノクローナル抗体である。エボロクマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。エボロクマブは、441個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ2鎖）2本及び215個のアミノ酸残基からなるL鎖（λ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約144,000）である。

20．取扱い上の注意

20.1 凍結を避けて保存すること。
20.2 本剤は外箱に入れた状態で保存すること。外箱開封後は遮光して保存すること。

22．包装

ペン1本

23．主要文献

1）社内資料：Integrated Immunogenicity Report
2）社内資料：20110121試験 日本人第I相試験（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.10）
3）社内資料：20080397試験 海外第I相試験（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.9）
4）社内資料：20110231試験 日本人第II相試験（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.21）
5）社内資料：ポピュレーションPK試験報告書（2016年1月22日承認、CTD 2.7.2.3.5.8）
6）社内資料：20120341試験 肝機能障害患者における薬物動態（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.7）
7）社内資料：20140213試験 腎機能障害患者における薬物動態（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.8）
8）社内資料：20120122試験 日本人第III相試験（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.22）
9）社内資料：20110110試験 国際共同長期投与試験（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.23）
10）社内資料：20120138試験 国際共同長期投与試験（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.24）
11）社内資料：20110271試験 家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者を対象とした国際共同長期試験（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.28）
12）社内資料：20110233試験 家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者を対象とした海外第II/III相試験（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.27）
13）Sabatine MS，Giugliano RP，Keech AC，et al. :N Engl J Med. 2017; 376:1713-1722.
14）社内資料：20110118試験 日本人結果報告書
15）社内資料：20140234試験 日本人第III相試験（2019年6月18日承認、CTD 2.7.4.2及びCTD 2.7.6.1）
16）社内資料：R20080178 ヒトPCSK9に対する結合親和性試験（2016年1月22日承認、CTD 2.6.2.2.1.1）
17）社内資料：R20080177 PCSK9とLDL受容体の結合に対する影響試験（2016年1月22日承認、CTD 2.6.2.2.1.2）
18）社内資料：R20080176 肝細胞へのLDLの取り込み試験（2016年1月22日承認、CTD 2.6.2.2.1.4）
19）社内資料：R20080179 ハムスターにおける血清コレステロールと肝臓LDL受容体に対する作用（2016年1月22日承認、CTD 2.6.2.2.2.1）
20）社内資料：R20090025 カニクイザルの血清脂質に対する作用（2016年1月22日承認、CTD 2.6.2.2.2.2）

24．文献請求先及び問い合わせ先

アムジェン株式会社
メディカルインフォメーションセンター
〒107-6239 東京都港区赤坂九丁目7番1号
0120-790-549

アステラス製薬株式会社
メディカルインフォメーションセンター
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号
フリーダイヤル 0120-189-371

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

アムジェン株式会社
東京都港区赤坂九丁目7番1号

26.2 発売

アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

AMGEN　　astellas

2025年6月改訂（第3版）
＊2022年11月改訂（第2版）

日本標準商品分類番号
872189

承認番号	22900AMX00949000
販売開始	2018年1月

貯　　法：2～8℃で保存
＊有効期間：36箇月

ヒト抗PCSK9モノクローナル抗体製剤
エボロクマブ（遺伝子組換え）注

レパーサ®皮下注420mgオートミニドーザー

Repatha® Subcutaneous injection Auto mini-dosers

最適使用推進ガイドライン対象品目

生物由来製品、
処方箋医薬品注)
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	レパーサ皮下注420mgオートミニドーザー	3.5mL中の分量
有効成分	エボロクマブ（遺伝子組換え）注)	420mg
添加剤	L-プロリン	89mg
	氷酢酸	4.2mg
	ポリソルベート80	0.35mg
	pH調節剤	適量

注）本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

性状	無色～微褐色の液で、半透明～白色の非晶質の微粒子を含むことがある。
pH	4.7～5.3
浸透圧比	1.0～1.2（日局生理食塩液に対する比）

4．効能又は効果

家族性高コレステロール血症、高コレステロール血症
ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。
・心血管イベントの発現リスクが高い
・HMG-CoA還元酵素阻害剤で効果不十分、又はHMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない

5．効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 適用の前に十分な診察及び検査を実施し、家族性高コレステロール血症又は高コレステロール血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。

5.2 家族性高コレステロール血症以外の患者では、冠動脈疾患、非心原性脳梗塞、末梢動脈疾患、糖尿病、慢性腎臓病等の罹患又は既往歴等から、心血管イベントの発現リスクが高いことを確認し、本剤投与の要否を判断すること。[17.1.1-17.1.5参照]

〈HMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない場合〉

5.3 本剤は以下に示す患者に使用すること。
・副作用の既往等によりHMG-CoA還元酵素阻害剤の使用が困難な患者
・HMG-CoA還元酵素阻害剤の使用が禁忌とされる患者

6．用法及び用量

〈家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体及び高コレステロール血症〉

通常、成人にはエボロクマブ（遺伝子組換え）として420mgを4週間に1回皮下投与する。

〈家族性高コレステロール血症ホモ接合体〉

通常、成人にはエボロクマブ（遺伝子組換え）として420mgを4週間に1回皮下投与する。効果不十分な場合には420mgを2週間に1回皮下投与できる。なお、LDLアフェレーシスの補助として本剤を使用する場合は、開始用量として420mgを2週間に1回皮下投与することができる。

7．用法及び用量に関連する注意

HMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない場合を除き、HMG-CoA還元酵素阻害剤と併用すること。[8.3参照]

8．重要な基本的注意

8.1 本剤投与にあたっては、あらかじめ高コレステロール血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法、禁煙、他の虚血性心疾患のリスクファクター（糖尿病、高血圧症等）の軽減等も十分考慮すること。

8.2 投与中は血中脂質値を定期的に検査し、本剤に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。

8.3 HMG-CoA還元酵素阻害剤及び他の脂質異常症治療薬と併用する場合は、併用する薬剤の電子添文の2.禁忌、8.重要な基本的注意、9.特定の背景を有する患者に関する注意及び11.1重大な副作用の記載を必ず確認すること。[7.参照]

8.4 自己投与の実施について

8.4.1 自己投与を実施するにあたっては、医師がその妥当性を慎重に検討した上で、患者に対して医師又は医療従事者が十分な自己投与に向けての教育・訓練を実施すること。その後、患者自ら確実に自己投与ができることを医師が確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。

8.4.2 自己投与の実施後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な場合には、速やかに医療施設に連絡するよう指導し、直ちに自己投与を中止させるなど適切な処置を行うこと。

8.4.3 本剤は1回使用の製剤である。使用後、再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法に関する指導を徹底すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）

これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.1参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。HMG-CoA還元酵素阻害剤と併用する場合は、投与しないこと。HMG-CoA還元酵素阻害剤において、動物実験で出生児数の減少、生存・発育に対する影響、胎児の生存率の低下と発育抑制及び胎児の骨格奇形が報告され、ヒトでは胎児の先天性奇形があらわれたとの報告がある。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。HMG-CoA還元酵素阻害剤と併用する場合は、投与しないこと。HMG-CoA還元酵素阻害剤においてラットで乳汁中への移行が確認されている。

9.7 小児等

〈家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体及び高コレステロール血症〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施されていない。

〈家族性高コレステロール血症ホモ接合体〉

9.7.2 12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施されていない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		貧血	
心臓障害		心筋虚血、動悸	
胃腸障害		下痢、鼓腸、胃粘膜病変、食道静脈瘤	悪心
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応（疼痛、紅斑、内出血、腫脹等）	無力症、倦怠感、末梢腫脹	インフルエンザ様疾患
肝胆道系障害	肝機能異常		
傷害、中毒及び処置合併症		肉離れ、腱断裂	
臨床検査	CK上昇、頚動脈内膜中膜肥厚度増加	低比重リポ蛋白減少、血小板凝集亢進、尿中蛋白陽性、尿中ビリルビン増加	
代謝及び栄養障害	糖尿病		
筋骨格系及び結合組織障害	筋肉痛、筋痙縮	関節痛、背部痛、四肢不快感、四肢痛、筋力低下	
神経系障害		感覚鈍麻、頭痛	
精神障害		不眠症	
生殖系及び乳房障害		女性化乳房	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		慢性気管支炎、咳嗽	上咽頭炎、上気道感染
皮膚及び皮下組織障害		発疹、そう痒性皮疹、皮膚炎、皮膚しわ、蕁麻疹	血管浮腫
血管障害		潮紅	
感染症及び寄生虫症			インフルエンザ

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与前45分程度、遮光した状態で室温に戻してから投与すること。

14.1.2 激しく振とうしないこと。

14.1.3 内容物を目視により確認し、変色、にごり、浮遊物が認められる場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下にのみ投与すること。

14.2.2 注射部位は上腕部、腹部又は大腿部とし、同一部位への反復投与は行わないこと。皮膚が敏感なところ、挫傷、発赤又は硬結している部位への注射は避けること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者に対する国内で実施した臨床試験において、抗エボロクマブ抗体の検査を実施し、555例中2例（0.4%）に本剤に対する抗エボロクマブ抗体が認められた。家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者に対する臨床試験99例（日本人7例を含む）において、抗エボロクマブ抗体は認められなかった。中和抗体の産生はいずれの試験においても認められなかった[1]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人にエボロクマブ70mgから420mgを単回皮下投与[注)]したときの血清中エボロクマブの濃度推移を図1に、薬物動態パラメータを表1にそれぞれ示す[2]。健康成人に単回皮下投与したときのエボロクマブのC_{max}及びAUCは、210mgから420mgの間で用量にほぼ比例して増加した。

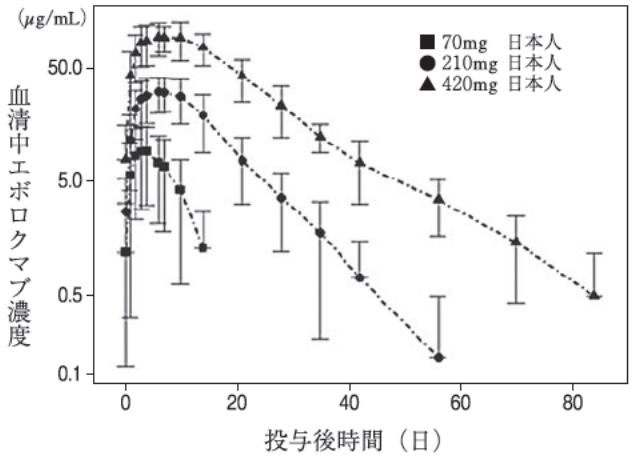


図1 健康成人にエボロクマブを単回皮下投与したときの血清中エボロクマブの濃度時間推移（平均値±標準偏差）

表1　健康成人にエボロクマブを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

用量	N	AUC_{last}（day・μg/mL）	C_{max}（μg/mL）	t_{max}（day）
70mg	6	76.3（58.0）	9.53（6.37）	3.0（2.0 – 4.0）
210mg	6	501（218）	31.9（11.1）	6.5（4.0 – 9.0）
420mg	6	1970（749）	104（31.4）	6.5（3.0 – 10）

AUC_{last}及びC_{max}：平均値（標準偏差）
t_{max}：中央値（最小値 – 最大値）

健康成人にエボロクマブ420mgを単回静脈内投与[注]したとき、定常状態の分布容積［平均値（標準偏差）］は3.3（0.5）L、全身クリアランス［平均値（標準偏差）］は11.6（2.26）mL/hrであった[3]（外国人データ）。

16.1.2 反復投与

高コレステロール血症患者にエボロクマブを2週間に1回140mg、あるいは4週間に1回420mgを反復皮下投与[注]したとき、エボロクマブの薬物動態パラメータは表2のとおりであった[4]。また、定常状態におけるエボロクマブの血清中トラフ濃度（C_{min}）は初回投与時の約2～3倍であった[4]。

表2　高コレステロール血症患者にエボロクマブを反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

用法	用量	N	$AUC_{week8\text{-}12}$[注]（day・μg/mL）	C_{max}（μg/mL）	C_{min}（μg/mL）
2週間に1回	140mg	21	490（277）	26.3（12.6）	12.3（9.84）
4週間に1回	420mg	20	1140（544）	68.8（27.0）	17.2（10.9）

平均値（標準偏差）
注）$AUC_{week8\text{-}12}$：投与8週から12週の血清中濃度－時間曲線下面積

16.1.3 生物学的同等性試験

健康被験者を対象にエボロクマブを420mgオートミニドーザー製剤1個又は140mgペン製剤3本で皮下投与したときのC_{max}及びAUC_{last}のいずれに関しても、ペン製剤に対するオートミニドーザー製剤の比の90%信頼区間が事前に規定した範囲内であったことから、オートミニドーザー製剤及びペン製剤は薬物動態学的に同等であることが示された[8]（外国人データ）。

16.2 吸収

エボロクマブの母集団薬物動態解析で得られた絶対バイオアベイラビリティは、約72%であった[5]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

軽度肝機能障害患者（Child-Pugh分類A）、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh分類B）、健康成人各8例にエボロクマブを140mg単回皮下投与[注]したとき、軽度あるいは中等度肝機能障害患者におけるエボロクマブのC_{max}は、健康成人と比べてそれぞれ21%あるいは34%低下し、AUCはそれぞれ39%あるいは47%低下したが、LDL-コレステロールの低下効果に大きな違いはなかった[6]（外国人データ）。［9.3参照］

16.6.2 腎機能障害患者

エボロクマブの臨床試験で得られた血清中濃度を用いた母集団薬物動態解析により、軽度（クレアチニンクリアランス50～80mL/min）あるいは中等度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス30～50mL/min）におけるエボロクマブの薬物動態は、健康成人と比較して大きな違いはなかった[5]（外国人データ）。重度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス＜30mL/min）、透析患者、健康成人各6例にエボロクマブを140mg単回皮下投与[注]したとき、重度腎機能障害患者あるいは透析患者におけるエボロクマブのC_{max}は、健康成人と比べてそれぞれ35%あるいは63%低下し、AUCはそれぞれ37%あるいは67%低下したが、LDL-コレステロールの低下効果に大きな違いはなかった[7]（外国人データ）。

注）レパーサ皮下注420mgオートミニドーザーの承認用法・用量は以下のとおりである。

〈家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体及び高コレステロール血症〉

通常、成人にはエボロクマブ（遺伝子組換え）として420mgを4週間に1回皮下投与する。

〈家族性高コレステロール血症ホモ接合体〉

通常、成人にはエボロクマブ（遺伝子組換え）として420mgを4週間に1回皮下投与する。効果不十分な場合には420mgを2週間に1回皮下投与できる。なお、LDLアフェレーシスの補助として本剤を使用する場合は、開始用量として420mgを2週間に1回皮下投与することができる。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

HMG-CoA還元酵素阻害剤で治療を受けている[注1)]心血管イベントの発現リスクが高い[注2)]高コレステロール血症患者404例（家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験[9]において、アトルバスタチン5mg又は20mgとの併用にて、エボロクマブ140mgを2週間に1回又はエボロクマブ420mgを4週間に1回、プラセボを2週間に1回又は4週間に1回投与した結果、投与10週後と12週後のベースラインからの平均LDL-コレステロール変化率の差は表1のとおりであった。

非盲検長期継続投与試験[10,11]において、エボロクマブ140mgを2週間に1回又はエボロクマブ420mgを4週間に1回投与した結果、1年後のベースラインからのLDL-コレステロール変化率（平均値）は-65～-70%で推移した。

副作用の発現割合は、エボロクマブ群で1.0%（2/202例）、プラセボ群で4.5%（9/202例）であった。本剤群で発現割合0.5%以上の副作用は、尿中蛋白陽性0.5%（1/202例）、尿中ビリルビン増加0.5%（1/202例）、糖尿病0.5%（1/202例）であった。［5.2参照］

注1）同一の用法・用量で4週間以上のHMG-CoA還元酵素阻害剤による治療を受けており、かつLDL-コレステロールが100mg/dL以上の患者

注2）心血管イベントの発現リスクに関する主な選択基準は以下のとおりであった。
以下のいずれかに該当する患者
○冠動脈性疾患の既往
○閉塞性動脈硬化症／末梢動脈疾患
○非心原性脳梗塞の既往
○家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体
○慢性腎疾患
○2型糖尿病
○下記の危険因子のうち3項目以上が認められる患者
・男性で年齢45歳以上、女性で年齢55歳以上
・過去に高血圧との診断、又はスクリーニング時に血圧高値（少なくとも3回の測定において収縮期血圧（SBP）140mmHg超又は拡張期血圧（DBP）90mmHg超）
・空腹時血糖110mg/dL超
・喫煙歴
・第1度近親者に冠動脈疾患の早期発症の病歴のある患者がいる（早期発症とは男性で55歳以下、女性で65歳以下の発症）
・HDL-コレステロール40mg/dL未満

表1　高コレステロール血症患者（家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者を含む）を対象とした二重盲検試験の結果－アトルバスタチン5mg併用－

投与群	2週間に1回投与		4週間に1回投与	
	プラセボ（n=49）	エボロクマブ 140mg（n=50）	プラセボ（n=50）	エボロクマブ 420mg（n=50）
LDL-コレステロール（mg/dL）				
ベースライン	115.7（75, 187）	121.9（61, 352）	114.0（71, 213）	118.8（71, 279）
10週	111.9（75, 208）	31.1（5, 192）	113.1（65, 216）	28.7（1, 84）
12週	114.1（74, 184）	30.6（10, 147）	117.7（57, 251）	38.6（9, 128）
12週のベースラインからの変化量及びプラセボ群とエボロクマブ群の差	-1.5（-42, 39）	-92.0（-205, -39）	3.9（-28, 59）	-80.3（-151, -46）
	-90.8（-100.9, -80.7）[注]		-83.6（-92.5, -74.8）[注]	
12週のベースラインからの変化率及びプラセボ群とエボロクマブ群の差（%）	-0.28（-33.3, 33.9）	-75.16（-92.8, -38.2）	2.67（-23.0, 37.1）	-67.26（-91.6, -51.1）
	-74.85#（-80.22, -69.47）[a, 注]		-69.91#（-74.60, -65.23）[a, 注]	

投与群	2週間に1回投与		4週間に1回投与	
	プラセボ (n=49)	エボロクマブ 140mg (n=50)	プラセボ (n=50)	エボロクマブ 420mg (n=50)
LDL-コレステロール（mg/dL）				
10週と12週の平均値のベースラインからの変化量及びプラセボ群とエボロクマブ群の差	-2.6 (-42, 30)	-91.1 (-195, -44)	1.0 (-43, 42)	-85.2 (-176, -49)
	-89.3 (-98.4, -80.2) 注		-86.3 (-95.1, -77.5) 注	
10週と12週の平均値のベースラインからの変化率及びプラセボ群とエボロクマブ群の差（%）	-1.28 (-33.3, 26.1)	-75.28 (-88.2, -47.1)	0.80 (-34.4, 33.0)	-71.62 (-90.1, -50.0)
	-73.97# (-78.54, -69.41) a, 注		-72.89# (-77.22, -68.57) a, 注	

－アトルバスタチン20mg併用－

投与群	2週間に1回投与		4週間に1回投与	
	プラセボ (n=52)	エボロクマブ 140mg (n=51)	プラセボ (n=51)	エボロクマブ 420mg (n=51)
LDL-コレステロール（mg/dL）				
ベースライン	90.9 (44, 184)	95.8 (52, 175)	90.7 (48, 171)	98.0 (49, 185)
10週	88.9 (45, 187)	25.0 (2, 65)	89.0 (56, 172)	17.4 (0, 43)
12週	91.3 (50, 146)	26.8 (2, 91)	87.4 (56, 202)	29.4 (9, 117)
12週のベースラインからの変化量及びプラセボ群とエボロクマブ群の差	0.0 (-38, 57)	-69.1 (-149, -27)	-2.8 (-38, 33)	-68.6 (-172, -18)
	-69.6 (-76.5, -62.6) 注		-65.5 (-73.8, -57.1) 注	
12週のベースラインからの変化率及びプラセボ群とエボロクマブ群の差（%）	2.77 (-27.7, 129.5)	-72.48 (-97.1, -32.5)	-1.94 (-34.1, 43.8)	-69.05 (-93.0, -26.0)
	-75.85# (-83.55, -68.15) a, 注		-66.87# (-72.88, -60.87) a, 注	
10週と12週の平均値のベースラインからの変化量及びプラセボ群とエボロクマブ群の差	-1.2 (-31, 47)	-69.3 (-149, -18)	-2.4 (-36, 24)	-74.6 (-169, -35)
	-68.7 (-75.3, -62.1) 注		-72.0 (-79.5, -64.6) 注	
10週と12週の平均値のベースラインからの変化率及びプラセボ群とエボロクマブ群の差（%）	0.96 (-26.3, 105.7)	-72.55 (-96.4, -31.6)	-1.28 (-27.1, 34.8)	-75.62 (-92.6, -47.9)
	-74.41# (-81.21, -67.61) a, 注		-74.27# (-78.93, -69.60) a, 注	

a：主要評価項目

#：p<0.001（投与群、層別因子、来院時期、投与群と来院時期の交互作用を固定効果とした反復測定混合効果モデル）

注）プラセボ群とエボロクマブ群との差については最小二乗平均値（95%信頼区間）、それ以外の箇所には平均値（最小値，最大値）を示した。

17.1.2 国際共同長期試験

家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者100例（日本人7例を含む）にエボロクマブ420mgを2週間に1回又は4週間に1回投与（登録時又は登録前8週間以内にアフェレーシスを受けていなかった患者は4週間に1回で投与を開始し、受けていた患者は2週間に1回で投与を開始）した非盲検試験[12]の結果、24週に到達した67例（日本人5例を含む）のLDL-コレステロールはベースラインと比較して23.4±28.8%（平均値±標準偏差、以下同様）低下した。

副作用の発現割合は、18.0%（18/100例）であり、発現割合2%以上の副作用は、注射部位紅斑4.0%（4/100例）、頚動脈内膜中膜肥厚度増加4.0%（4/100例）、注射部位疼痛2.0%（2/100例）、発疹2.0%（2/100例）、蕁麻疹2.0%（2/100例）であった。[5.2参照]

17.1.3 海外第Ⅱ／Ⅲ相試験

外国人家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者49例にエボロクマブ420mgを4週間に1回投与したプラセボ対照二重盲検比較試験[13]の結果、12週時点のベースラインからのLDL-コレステロールの変化率はエボロクマブ群で-26.1±23.2%及びプラセボ群で6.1±18.3%であった。

副作用の発現割合は、エボロクマブ群で0.0%（0/33例）、プラセボ群で12.5%（2/16例）であり、本剤群で発現した副作用はなかった。[5.2参照]

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験

HMG-CoA還元酵素阻害剤で治療を受けている注3)心血管系疾患患者27564例（日本人429例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験[14),15)]において、最大耐用量のHMG-CoA還元酵素阻害剤注4)との併用にて、エボロクマブ140mgを2週間に1回若しくはエボロクマブ420mgを4週間に1回、又はプラセボを2週間に1回若しくは4週間に1回26.1カ月間（日本人では25.3カ月間、いずれも中央値）投与した主要評価項目注5)及び重要な副次評価項目注6)の結果は表2、図1のとおりであった。エボロクマブ群では、プラセボ群と比較して主要評価項目である心血管イベント発現リスクが有意に低かった（p<0.0001、層別ログランク検定）。

副作用の発現割合は、27525例（日本人428例を含む）中、エボロクマブ群で9.7%（1341/13769例）、プラセボ群で9.0%（1240/13756例）であった。本剤群で発現割合0.4%以上の副作用は、筋肉痛0.9%（123/13769例）、糖尿病0.5%（66/13769例）、下痢0.4%（56/13769例）、疲労0.4%（53/13769例）であった。[5.2参照]

注3）2週間以上の安定した脂質低下療法の後にLDL-コレステロールが70mg/dL以上又はnon-HDL-コレステロールが100mg/dL以上の患者

注4）アトルバスタチン20mg／日又は同等用量以上：アトルバスタチン20～80mg／日、シンバスタチン40～80mg／日、ロスバスタチン5～40mg／日、ピタバスタチン4mg／日

注5）心血管系疾患に起因する死亡、心筋梗塞、脳卒中、冠動脈血行再建又は不安定狭心症による入院のいずれかが最初に発生するまでの時間

注6）心血管系疾患に起因する死亡、心筋梗塞又は脳卒中のいずれかが最初に発生するまでの時間

表2　心血管系疾患患者を対象とした二重盲検試験の結果

	全体集団			日本人集団		
投与群	プラセボ (N=13780) n (%)	エボロクマブ (N=13784) n (%)	ハザード比# (95%信頼区間)	プラセボ (N=225) n (%)	エボロクマブ (N=204) n (%)	ハザード比# (95%信頼区間)
主要評価項目	1563 (11.34)	1344 (9.75)	0.85 (0.79, 0.92)	28 (12.44)	12 (5.88)	0.47 (0.24, 0.92)
重要な副次評価項目	1013 (7.35)	816 (5.92)	0.80 (0.73, 0.88)	11 (4.89)	6 (2.94)	0.61 (0.23, 1.65)
主要評価項目の各構成要素						
心血管系疾患に起因する死亡	240 (1.74)	251 (1.82)	1.05 (0.88, 1.25)	1 (0.44)	3 (1.47)	3.27 (0.34, 31.42)
致死性、非致死性心筋梗塞	639 (4.64)	468 (3.40)	0.73 (0.65, 0.82)	6 (2.67)	3 (1.47)	0.57 (0.14, 2.28)
致死性、非致死性脳卒中	262 (1.90)	207 (1.50)	0.79 (0.66, 0.95)	6 (2.67)	2 (0.98)	0.37 (0.07, 1.83)
冠動脈血行再建	965 (7.00)	759 (5.51)	0.78 (0.71, 0.86)	22 (9.78)	9 (4.41)	0.46 (0.21, 0.99)
不安定狭心症による入院	239 (1.73)	236 (1.71)	0.99 (0.82, 1.18)	3 (1.33)	2 (0.98)	0.76 (0.13, 4.57)

#: 無作為化層別因子（最終スクリーニング時のLDL-コレステロールと地域）によって層別化したCoxモデルに基づく

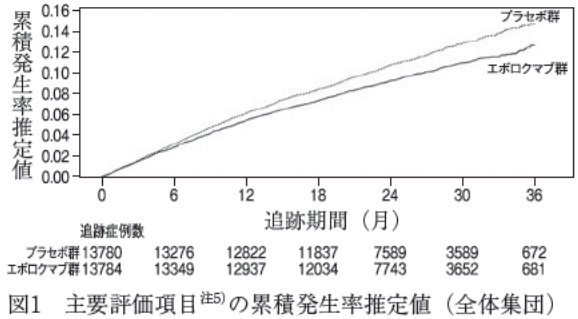


図1　主要評価項目注5)の累積発生率推定値（全体集団）

17.1.5 国内第Ⅲ相試験

筋肉関連の副作用のため有効用量のHMG-CoA還元酵素阻害剤が投与できず注7)、LDL-コレステロールをコントロールできない日本人高コレステロール血症患者61例（家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者6例を含む）を対象としたエゼチミブ対照二重盲検比較試験[16]の二重盲検期において、単独又は有効量以下のHMG-CoA還元酵素阻

害剤との併用下で、エボロクマブ140mgを2週間に1回若しくはエボロクマブ420mgを4週間に1回、又はエゼチミブ10mgを1日1回投与した結果、投与10週後と12週後のベースラインからの平均LDL-コレステロール変化率の差は表3のとおりであった。

また、同試験[16]の非盲検期において、エボロクマブ140mgを2週間に1回又はエボロクマブ420mgを4週間に1回投与した結果、同試験開始1年後のベースラインからのLDL-コレステロール変化率（平均値）は約-60%で推移した。

副作用の発現割合は、二重盲検期においては61例中、エボロクマブ群で17.5%（7/40例）、エゼチミブ群で14.3%（3/21例）であった。そのうち2例以上の症例において認められた副作用は、本剤群で注射部位疼痛5.0%（2/40例）であった。また、非盲検期における副作用の発現割合は58例中、12.1%（7/58例）であった。そのうち2例以上の症例において認められた副作用は、肝機能異常3.4%（2/58例）であった。[5.2参照]

注7）2種類以上のHMG-CoA還元酵素阻害剤の投与を試み、そのうち1種類以上のHMG-CoA還元酵素阻害剤で以下に記載した平均1日量又はそれ以下の用量で、耐え難いミオパチー、すなわち筋肉痛（CK値上昇を伴わない筋肉の疼痛、うずき又は筋力低下）、筋炎（CK値上昇を伴う筋肉症状）又は横紋筋融解症（CK値の顕著な上昇を伴う筋肉症状）のため、HMG-CoA還元酵素阻害剤投与継続が困難であった患者
- ○アトルバスタチン 10mg
- ○フルバスタチン 20mg
- ○プラバスタチン 10mg
- ○ロスバスタチン 2.5mg
- ○シンバスタチン 5mg
- ○ピタバスタチン 1mg

表3 HMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない高コレステロール血症患者を対象とした二重盲検試験の結果

投与群	エゼチミブ (n=21)	エボロクマブ[注8] (n=40)
LDL-コレステロール（mg/dL）		
ベースライン	181.9（120，364）	192.8（129，415）
10週	146.4（78，390）	78.4（25，210）
12週	151.0（76，378）	79.7（34，239）
12週のベースラインからの変化量及びエゼチミブ群とエボロクマブ群の差	-32.8（-66，24）	-114.3（-213，8）
	-79.4# (-96.7，-62.0) [注9]	
12週のベースラインからの変化率及びエゼチミブ群とエボロクマブ群の差（%）	-18.95（-36.4，16.7）	-59.45（-77.8，5.1）
	-40.14# (-48.68，-31.60) a，[注9]	
10週と12週の平均値のベースラインからの変化量及びエゼチミブ群とエボロクマブ群の差	-35.1（-69，20）	-113.9（-209，4）
	-77.6# (-93.9，-61.3) [注9]	
10週と12週の平均値のベースラインからの変化率及びエゼチミブ群とエボロクマブ群の差（%）	-20.26（-35.6，7.3）	-59.79（-79.3，2.2）
	-39.35# (-47.23，-31.48) a，[注9]	

a：主要評価項目

#：p＜0.001（投与群、層別因子、来院時期、投与群と来院時期の交互作用を固定効果とした反復測定混合効果モデル）

注8）エボロクマブを2週間に1回投与した群とエボロクマブを4週間に1回投与した群の合計

注9）エゼチミブ群とエボロクマブ群との差については最小二乗平均値（95%信頼区間）、それ以外の箇所には平均値（最小値，最大値）を示した。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

エボロクマブはLDL受容体分解促進タンパク質であるPCSK9に高い親和性を示し[17]、PCSK9のLDL受容体への結合を阻害した[18]。また、培養ヒト肝細胞系において、PCSK9刺激によって低下したLDL取り込みを増加させた[19]（*in vitro*）。

18.2 血中コレステロールに対する作用

ハムスターにおいて、エボロクマブは肝臓のLDL受容体タンパク量を上昇させ、非HDL-コレステロールを低下させた[20]。サルにおいて、LDL-コレステロールを低下させた[21]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：エボロクマブ（遺伝子組換え）
Evolocumab（Genetical Recombination）

本　質：エボロクマブは、ヒトプロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン9型（PCSK9）に対する遺伝子組換えヒトIgG2モノクローナル抗体である。エボロクマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。エボロクマブは、441個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ2鎖）2本及び215個のアミノ酸残基からなるL鎖（λ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約144,000）である。

20．取扱い上の注意

20.1 凍結を避けて保存すること。

20.2 本剤は外箱に入れた状態で保存すること。外箱開封後は遮光して保存すること。

22．包装

オートミニドーザー1個

23．主要文献

1）社内資料：Integrated Immunogenicity Report
2）社内資料：20110121試験 日本人第Ⅰ相試験（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.10）
3）社内資料：20080397試験 海外第Ⅰ相試験（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.9）
4）社内資料：20110231試験 日本人第Ⅱ相試験（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.21）
5）社内資料：ポピュレーションPK試験報告書（2016年1月22日承認、CTD 2.7.2.3.5.8）
6）社内資料：20120341試験 肝機能障害患者における薬物動態（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.7）
7）社内資料：20140213試験 腎機能障害患者における薬物動態（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.8）
8）社内資料：20110168試験 生物学的同等性試験（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.1）
9）社内資料：20120122試験 日本人第Ⅲ相試験（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.22）
10）社内資料：20110110試験 国際共同長期投与試験（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.23）
11）社内資料：20120138試験 国際共同長期投与試験（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.24）
12）社内資料：20110271試験 家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者を対象とした国際共同長期試験（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.28）
13）社内資料：20110233試験 家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.27）
14）Sabatine MS，Giugliano RP，Keech AC，et al. :N Engl J Med 2017; 376:1713-1722.
15）社内資料：20110118試験 日本人結果報告書
16）社内資料：20140234試験 日本人第Ⅲ相試験（2019年6月18日承認、CTD 2.7.4.2 及びCTD 2.7.6.1）
17）社内資料：R20080178 ヒトPCSK9に対する結合親和性試験（2016年1月22日承認、CTD 2.6.2.2.1.1）
18）社内資料：R20080177 PCSK9とLDL受容体の結合に対する影響試験（2016年1月22日承認、CTD 2.6.2.2.1.2）
19）社内資料：R20080176 肝細胞へのLDLの取り込み試験（2016年1月22日承認、CTD 2.6.2.2.1.4）
20）社内資料：R20080179 ハムスターにおける血清コレステロールと肝臓LDL受容体に対する作用（2016年1月22日承認、CTD 2.6.2.2.2.1）
21）社内資料：R20090025 カニクイザルの血清脂質に対する作用（2016年1月22日承認、CTD 2.6.2.2.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アムジェン株式会社
メディカルインフォメーションセンター
〒107-6239 東京都港区赤坂九丁目7番1号
0120-790-549

アステラス製薬株式会社
メディカルインフォメーションセンター
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号
フリーダイヤル0120-189-371

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売（輸入）

アムジェン株式会社
東京都港区赤坂九丁目7番1号

26.2 発売

アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

添付文書（案）

＊＊20xx 年 xx 月改訂（第 5 版、用法及び用量変更）
＊2026 年 3 月改訂（第 4 版）

日本標準商品分類番号
87218

貯　　法：室温保存
有効期間：36 箇月

	カプセル小児用 2mg	カプセル 5mg	カプセル 10mg	カプセル 20mg
承認番号		22800AMX00704000	22800AMX00705000	22800AMX00706000
販売開始	2026 年 xx 月	2016 年 12 月		

高脂血症治療剤
ロミタピドメシル酸塩カプセル

ジャクスタピッド®カプセル 5mg
ジャクスタピッド®カプセル 10mg
ジャクスタピッド®カプセル 20mg
ジャクスタピッド®カプセル小児用 2mg

Juxtapid® Capsules

劇薬、処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤投与により、肝機能障害が発現するため、肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても投与開始から 1 年間は、増量前もしくは月 1 回のいずれか早い時期に肝機能検査（少なくとも AST と ALT）を実施すること。2 年目以降は少なくとも 3 ヵ月に 1 回かつ増量前には必ず検査を実施すること。肝機能検査値の異常が認められた場合にはその程度及び臨床症状に応じて、減量又は投与中止等適切な処置をとること。［7.1、7.2、8.1、8.4、11.1.1 参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

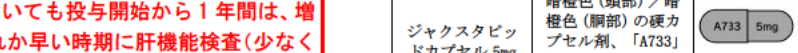
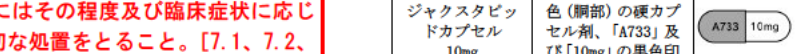
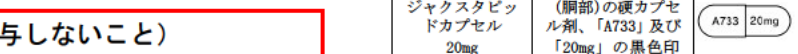
2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.4、9.5 参照］
2.2 中等度又は重度の肝機能障害のある患者及び血清中トランスアミナーゼ高値が持続している患者［9.3.1、16.6.1 参照］
2.3 中程度又は強い CYP3A 阻害作用を有する薬剤を投与中の患者［10.1 参照］
2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

＊＊ 3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
ジャクスタピッドカプセル小児用 2mg	1 カプセル中にロミタピドメシル酸塩 2.28mg（ロミタピドとして 2mg）	乳糖水和物、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム
ジャクスタピッドカプセル 5mg	1 カプセル中にロミタピドメシル酸塩 5.69mg（ロミタピドとして 5mg）	
ジャクスタピッドカプセル 10mg	1 カプセル中にロミタピドメシル酸塩 11.39mg（ロミタピドとして 10mg）	
ジャクスタピッドカプセル 20mg	1 カプセル中にロミタピドメシル酸塩 22.77mg（ロミタピドとして 20mg）	

＊＊ 3.2 製剤の性状

販売名	色・剤形	外形	大きさ／重量	識別コード
ジャクスタピッドカプセル小児用 2mg	灰色（頭部）／灰色（胴部）の硬カプセル剤、「A733」及び「2mg」の黒色印字		長径 約 19.4mm 短径 約 6.9mm ／約 276mg	A733 ／ 2mg
ジャクスタピッドカプセル 5mg	暗橙色（頭部）／暗橙色（胴部）の硬カプセル剤、「A733」及び「5mg」の黒色印字		長径 約 19.4mm 短径 約 6.9mm ／約 176mg	A733 ／ 5mg
ジャクスタピッドカプセル 10mg	暗橙色（頭部）／白色（胴部）の硬カプセル剤、「A733」及び「10mg」の黒色印字		長径 約 19.4mm 短径 約 6.9mm ／約 276mg	A733 ／ 10mg
ジャクスタピッドカプセル 20mg	白色（頭部）／白色（胴部）の硬カプセル剤、「A733」及び「20mg」の黒色印字		長径 約 19.4mm 短径 約 6.9mm ／約 276mg	A733 ／ 20mg

4. 効能又は効果

ホモ接合体家族性高コレステロール血症

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

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

18 歳以上の患者

通常、18 歳以上の患者には、1 日 1 回夕食後 2 時間以上あけて、ロミタピドとして 5mg の経口投与から開始する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には 2 週間以上の間隔をあけて 10mg に増量する。さらに増量が必要な場合には、4 週間以上の間隔で忍容性を確認しながら段階的に 20mg、40mg に増量することができる。

〈製剤共通〉

2 歳以上 18 歳未満の患者

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

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

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤を投与中に血清トランスアミナーゼ高値を認めた場合の用量調節及び肝機能検査の実施時期は以下を参考に行うこと。[1.、8.1、8.4、11.1.1 参照]

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

7.2 血清トランスアミナーゼ値の上昇が肝機能障害の臨床症状（悪心、嘔吐、腹痛、発熱、黄疸、嗜眠、インフルエンザ様症状等）を伴う場合、もしくは基準値上限の2倍以上のビリルビン高値又は活動性肝疾患を伴う場合には、本剤の投与を中止すること。[1.、8.1、11.1.1 参照]

7.3 胃腸障害の発現を抑えるために服用時期(夕食後2時間以上の間隔をあけて服用）を遵守するよう指導すること。臨床試験において食直後に服用したときに胃腸障害の発現割合が高くなる傾向が認められている。[8.5、11.1.2、16.2.2 参照]

** 7.4 軽度の肝機能障害のある患者では、2 歳以上 11 歳未満は10mg、11歳以上は1日20mgを超えて投与しないこと。[9.3.2、11.1.1、16.6.1 参照]

** 7.5 腎機能障害患者では増量間隔の延長や最大用量の減量を考慮し、末期腎不全患者では、2 歳以上 11 歳未満は 10mg、11 歳以上は 1 日 20mg を超えて投与しないこと。[9.2、16.6.2 参照]

** 7.6 2mg製剤と他の含量の製剤の生物学的同等性は示されていないため、2mg 製剤はロミタピドとして 2mg を投与するときのみ使用すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても投与開始から1年間は、増量前もしくは月1回のいずれか早い時期に肝機能検査（少なくとも AST と ALT）を実施すること。2年目以降は少なくとも3ヵ月に1回かつ増量前には必ず検査を実施すること。投与中に肝機能検査値の異常が認められた場合にはその程度及び臨床症状に応じて、減量又は投与中止等適切な処置をとること。[1.、7.1、7.2、8.4、11.1.1 参照]

8.2 本剤投与により肝脂肪の増加が認められ、脂肪性肝炎や肝臓の線維化に至るおそれがあることから、投与中は定期的に超音波検査や血液検査等を行うこと。[11.1.1 参照]

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

8.4 肝機能障害を生じるおそれのある他の薬剤と本剤を併用する場合には慎重に行い、肝機能検査をより頻回に実施することが望ましい。[1.、7.1、8.1 参照]

8.5 本剤投与による胃腸障害を低減するため、本剤服用中は低脂肪食（脂肪由来のカロリーが摂取カロリーの 20%未満）を摂取するよう指導すること。[7.3、11.1.2 参照]

8.6 本剤投与によって小腸における脂溶性栄養素の吸収が低下するおそれがあるため、本剤服用中は、食事に加えてビタミンE、リノール酸、α リノレン酸（ALA）、エイコサペンタエン酸（EPA）及びドコサヘキサエン酸（DHA）を毎日摂取するよう指導すること。[9.1.1 参照]

8.7 本剤投与によりビタミンKの吸収が低下し、出血が発現するおそれがあるため、本剤投与時には、定期的に PT-INR を測定し、出血の発現に注意すること。[9.1.2、10.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 吸収不良をきたしやすい慢性の腸又は膵疾患を有する患者

脂溶性栄養素欠乏のリスクが高まるおそれがある。[8.6参照]

9.1.2 出血傾向及びその素因のある患者

出血の危険性が増大するおそれがある。[8.7、10.2 参照]

9.2 腎機能障害患者

本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[7.5、16.6.2 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度又は重度の肝機能障害のある患者及び血清中トランスアミナーゼ高値が持続している患者

投与しないこと。肝機能障害を増悪させるおそれがある。また、本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。[2.2、16.6.1 参照]

9.3.2 軽度の肝機能障害のある患者

肝機能障害を増悪させるおそれがある。また、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[7.4、16.6.1 参照]

9.4 生殖能を有する者

本剤の投与に際しては、妊娠する可能性のある女性に対して以下について説明及び指導し、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に妊娠検査を行い、妊娠していないことを確認すること。[2.1、9.5 参照]

・妊娠中に本剤を服用した場合に胎児に影響を及ぼすおそれがあること。
・避妊薬単独での避妊を避けること。なお、本剤を服用中に嘔吐や下痢が発現した場合に経口避妊薬からのホルモン吸収が不完全になるおそれがあること。
・妊娠した場合もしくは疑いがある場合には直ちに医師に連絡すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット、フェレット）で催奇形性（臍ヘルニア、内臓奇形、四肢奇形、骨格異常等）が認められており、このときのラットの曝露量は臨床曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$ 換算）と同等以下であった[1,2]。[2.1、9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母乳中への移行は不明である。

** 9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児、5歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 幼若ラットを用いた反復毒性試験において、性成熟遅延（包皮分離や膣開口の遅延）及び運動機能低下（後肢握

力低下）が認められている[3]。

9.8 高齢者

一般に、生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤は、主に肝代謝酵素 CYP3A で代謝される。本剤は CYP3A、CYP2C9、P-糖タンパク質（*in vitro*）阻害作用を有する。[16.4、16.7.1、16.7.2 参照]

＊ 10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い CYP3A 阻害剤 クラリスロマイシン（クラリス） インジナビル(クリキシバン) イトラコナゾール(イトリゾール) ネルフィナビル(ビラセプト) サキナビル（インビラーゼ） テラプレビル（テラビック） ボリコナゾール（ブイフェンド） リトナビル含有製剤（ノービア、カレトラ、ヴィキラックス） コビシスタット含有製剤（スタリビルド） セリチニブ（ジカディア） [2.3、16.7.2 参照]	本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。	これらの薬剤が CYP3A を阻害することにより、本剤の代謝が阻害される。
中程度の CYP3A 阻害剤 アプレピタント（イメンド） アタザナビル(レイアタッツ) シプロフロキサシン（シプロキサン） クリゾチニブ（ザーコリ） ジルチアゼム(ヘルベッサー) エリスロマイシン（エリスロシン） フルコナゾール(ジフルカン) ホスアンプレナビル（レクシヴァ） イマチニブ（グリベック） ベラパミル（ワソラン） ミコナゾール（ゲル剤・注射剤）（フロリードゲル経口用、フロリードF 注） トフィソパム（グランダキシン） [2.3、16.7.2 参照]	本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。	これらの薬剤が CYP3A を阻害することにより、本剤の代謝が阻害される。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
弱い CYP3A 阻害剤 アトルバスタチン、シメチジン、シロスタゾール、経口避妊薬、イストラデフィリン等 [16.7.2 参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤を減量した上で、患者の状態を確認しながら慎重に投与すること。	これらの薬剤が CYP3A を阻害することにより、本剤の代謝が阻害される。
CYP3A 誘導剤 リファンピシン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、モダフィニル等 [16.7.2 参照]	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、患者の状態を確認しながら慎重に投与すること。	これらの薬剤が CYP3A を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。
CYP3A の基質となる薬剤 シンバスタチン、トリアゾラム、ロスバスタチン等 [16.7.3 参照]	CYP3A の基質の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤と併用する場合には必要に応じてこれらの薬剤の減量を考慮すること。	本剤が CYP3A を阻害することにより、CYP3A の基質の代謝が阻害される。
ワルファリン [16.7.3 参照]	ワルファリンの血中濃度が上昇し、PT-INR が上昇するおそれがある。ワルファリンを服用している患者では PT-INR を定期的に測定し、特に本剤の用量を変更した場合は必ず PT-INR を測定すること。PT-INR に応じてワルファリンの用量を調節すること。	本剤が CYP2C9 を阻害することにより、ワルファリンの代謝が阻害される。
P-糖タンパク質の基質となる薬剤 コルヒチン、ジゴキシン、フェキソフェナジン等 [16.7.1 参照]	P-糖タンパク質による消化管からの排泄が阻害され、P-糖タンパク質の基質となる薬剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤と併用する場合には必要に応じてこれらの薬剤の減量を考慮すること。	本剤が P-糖タンパク質を阻害することにより、P-糖タンパク質の基質の排泄が阻害される。
陰イオン交換樹脂 コレスチラミン等	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるため、本剤と併用する場合は間隔をあけて服用すること。	同時に服用した場合に、本剤の吸収が遅延するおそれがある。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。本剤投与中はグレープフルーツジュースの摂取は避けること。	グレープフルーツに含まれる成分により、本剤の代謝が阻害される。
抗凝固剤 ヘパリン、エドキサバン、ワルファリン等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ、アルテプラーゼ等 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン、クロピドグレル等 [8.7、9.1.2 参照]	出血の危険性を増大させるおそれがある。併用する場合には、患者の状態を十分に観察する等注意すること。	本剤投与により、ビタミンKの吸収が低下し、これらの薬剤による出血の危険性が増大するおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

＊＊ 11.1 重大な副作用

11.1.1 肝炎（頻度不明[注]）**、肝機能障害**（43.2%）

肝炎、AST、ALT の上昇があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査等の観察を十分に行うこと。[1.、7.1、7.2、7.4、8.1、8.2 参照]

11.1.2 胃腸障害（71.6%）

重度の下痢等、胃腸障害があらわれることがある。[7.3、8.5 参照]

＊＊ 11.2 その他の副作用

	10%以上	5～10%未満	5%未満	頻度不明[注]
胃腸障害	下痢、腹痛、悪心、嘔吐、腹部不快感	上腹部痛、消化不良、鼓腸、腹部膨満、胃腸音異常	便秘、排便回数増加、胃炎、直腸しぶり、下腹部痛、便意切迫、おくび、胃拡張、胃食道逆流性疾患、胃腸障害、空気嚥下、痔出血、吐き戻し、軟便	腹部圧痛、便通不規則、口内乾燥、嚥下障害、肛門失禁、変色便、消化器痛、血便排泄、過敏性腸症候群、直腸出血
一般・全身障害及び投与部位の状態			疲労、倦怠感	無力症、胸痛、悪寒、異常感、歩行困難、空腹、インフルエンザ様疾患、疼痛、末梢腫脹、発熱
肝胆道系障害			脂肪肝、肝腫大、肝毒性、肝機能異常	
感染症及び寄生虫症			胃腸炎	気管支炎、ウイルス性胃腸炎、感染、インフルエンザ、上咽頭炎、肺炎、副鼻腔炎、上気道感染、尿路感染、ウイルス感染

	10%以上	5～10%未満	5%未満	頻度不明[注)]
臨床検査	ALT 増加、AST 増加	体重減少、トランスアミナーゼ上昇	肝機能検査異常、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、ALT 異常、血中カリウム減少、カロチン減少、INR 異常、INR 増加、肝超音波検査異常、ビタミン E 減少、ビタミン K 減少、血中 ALP 増加	血中ビリルビン増加、血中コレステロール増加、血中ブドウ糖減少、血中ブドウ糖増加、血圧上昇、血中トリグリセライド増加、血中尿素増加、ヘモグロビン減少、心拍数増加、肝酵素上昇、高比重リポ蛋白減少、体重増加
代謝及び栄養障害	食欲減退		過小食	脱水、体重変動
神経系障害			頭痛、浮動性めまい、片頭痛	平衡障害、脳血管障害、味覚障害、嗜眠、意識消失、錯感覚、痙攣発作、傾眠
皮膚及び皮下組織障害			薬疹、斑状出血、湿疹、丘疹、発疹、紅斑性皮疹、アレルギー性そう痒症	脱毛症、紅斑、毛髪成長異常、多汗症、そう痒症、蕁麻疹
血液及びリンパ系障害			鉄欠乏性貧血	貧血、血液障害、内出血発生の増加傾向、リンパ節症
筋骨格系及び結合組織障害			筋肉痛	関節痛、背部痛、関節硬直、筋萎縮、筋攣縮、筋力低下、筋骨格系胸痛、筋骨格不快感、筋骨格痛、筋骨格硬直、四肢痛
心臓障害				狭心症、冠動脈狭窄、心筋梗塞、心筋虚血、動悸
耳および迷路障害				耳鳴
免疫系障害				過敏症
精神障害				異常な夢、怒り、不安、うつ病、初期不眠症、不眠症
腎および尿路障害				頻尿
呼吸器、胸郭および縦隔障害				咳嗽、呼吸困難、鼻出血、口腔咽頭痛、鼻漏、咽喉刺激感
血管障害				潮紅、ほてり、高血圧、低血圧、血栓症

注) 海外の自発報告のみで認められている副作用については、頻度不明とした。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

マウスを用いたがん原性試験[4]において、臨床曝露量と同等以下の曝露量（AUC_{0-24}換算）から肝臓及び小腸の腺腫、癌腫又はそれらの混合腫瘍の増加が認められた。また、ラットを用いたがん原性試験[5]では、臨床曝露量と同等の曝露量（AUC_{0-24}換算）において雄で膵腺房細胞腺腫、多発性膵臓腺腫及び空腸癌腫が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 LDL-C 高値の健康成人

LDL-C 高値の日本人健康成人に本剤を 10mg、20mg、又は 40mg の用量で単回投与し、その 7 日後から各用量を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、ロミタピドの薬物動態パラメータは表 1 及び図 1 のとおりであった[6]。

表 1：LDL-C 高値の日本人健康成人における薬物動態パラメータ

		10mg (10 例)	20mg (6 例)	40mg (6 例)
C_{max}[a] (ng/mL)	単回	0.570 (0.285)	1.70 (0.49)	3.93 (0.75)
	反復	2.46 (0.88)	5.96 (2.79)	19.7 (6.2)
T_{max}[b] (hr)	単回	4.00 (2.00, 6.00)	9.00 (4.00, 12.0)	4.00 (2.0, 6.0)
	反復	4.0 (1.0, 4.0)	4.0 (1.0, 8.0)	4.0 (4.0, 4.0)
$AUC_{0-\infty}$[a] (ng･hr/mL)	単回	37.3 (16.7)[c]	68.6 (17.4)	168 (58.9)
AUC_{τ}[a] (ng･hr/mL)	反復	38.1 (14.1)	91.3 (29.5)	263 (64)
$t_{1/2}$[a] (hr)	単回	79.5 (5.55)[c]	50.5 (2.59)	58.8 (13.3)
	反復	62.6 (10.1)	56.1 (9.9)	49.7 (11.3)

a 平均値（標準偏差）
b 中央値（最小値，最大値）
c 7 例のデータを用いた。

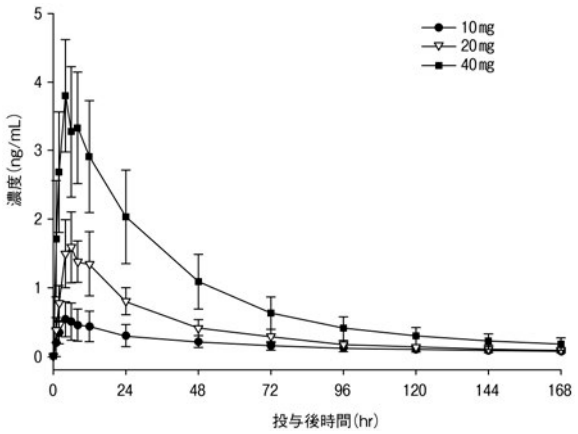


図 1：LDL-C高値の日本人健康成人における単回漸増投与時の血漿中濃度（平均（標準偏差））

16.1.2 ホモ接合体家族性高コレステロール血症患者

日本人ホモ接合体家族性高コレステロール血症患者に、本剤を 1 日 1 回経口投与(ロミタピドとして 5mg を開始用量とし、各被験者の最大耐量に達するまで漸増）したとき、血漿中のロミタピドのトラフ濃度は表 2 のとおりであった。

表 2：本剤を反復漸増投与したときのロミタピドのトラフ濃度

	5mg	10mg	20mg	40mg
例数	9	8	7	1
測定サンプル数	21	19	35	7
トラフ濃度 (ng/mL)	1.00±0.35	1.78±0.70	3.61±1.36	13.39±4.15

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

本剤の絶対生物学的利用率は約7%であった[7](外国人データ)。

16.2.2 食事の影響

食事の影響試験において、ロミタピドの C_{max} 及び AUC は空腹時と比べて高脂肪食後ではそれぞれ77.3%及び57.6%、低脂肪食後ではそれぞれ 69.6%及び 27.5%増加した(外国人データ)。[7.3 参照]

16.3 分布

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

16.4 代謝

本剤は主に CYP3A4 により代謝され、主な代謝物は M1（ピペリジニル N-脱プロピル化体）及び M3（酸化的脱ピペリジニル体）であった[9]。[10.参照]

16.5 排泄

マスバランス試験において、糞便中及び尿中への排泄率の平均はそれぞれ 52.9%及び 35.1%であった[10](外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者における薬物動態

軽度又は中等度の肝機能障害患者（それぞれ Child-Pugh

スコア 5～6 及び 7～9）にロミタピドとして 60mg[注)] を投与したとき、中等度の肝機能障害患者では、健康被験者と比べてロミタピドの AUC_{0-inf} が 164%、C_{max} が 361%高かった。軽度の肝機能障害患者では、健康被験者と比べて AUC_{0-inf} が 47%、C_{max} が 4%高かった[11]（外国人データ）。[2.2、7.4、9.3.1、9.3.2 参照]

16.6.2 腎機能障害患者における薬物動態

血液透析を受けている末期腎不全患者にロミタピドとして 60mg[注)] を投与したとき、健康被験者と比べて、血液透析を受けている末期腎不全患者ではロミタピドの AUC_{0-inf} が 40%、C_{max} が 50%高かった[12]（外国人データ）。[7.5、9.2 参照]

** 16.6.3 2 歳以上 18 歳未満の患者

5 歳以上のホモ接合体家族性高コレステロール血症(HoFH)の患者の臨床データを用いて構築した母集団薬物動態解析の結果、5 歳以上 18 歳未満の患者に各開始用量及び最大用量を投与したときの曝露量は 18 歳以上の患者に開始用量及び最大用量を投与したときと同程度の曝露量が得られると推定された。

2 歳以上 5 歳未満の患者の開始用量及び最大用量を 5 歳以上 11 歳未満の患者と同一とした場合、両集団間で曝露量に大きな違いはないと推定された[13]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro* 試験

本剤は P-糖タンパク質阻害作用を有することが示された[14]。また、M1 は CYP1A2 の時間依存的阻害作用を有し、M3 は CYP2C8 の時間依存的阻害作用を有することが示された[15]。[10.、10.2 参照]

** 16.7.2 併用薬がロミタピドの薬物動態に及ぼす影響

併用薬との薬物相互作用試験の結果を表 3 に示す[16-19]（外国人データ）。

表 3：併用薬がロミタピドの薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬の用法・用量	本剤の用法・用量	例数	ロミタピドの薬物動態パラメータ比 併用時／非併用時		
					AUC	C_{max}
ケトコナゾール*［10.、10.1 参照］	200mg を 1 日 2 回 9 日間	60mg[注)] 単回投与	30	同時併用投与	27.25	14.82
アトルバスタチン［10.2 参照］	80mg を 1 日 1 回 11 日間	20mg 単回投与	32	同時併用投与	1.90	2.13
				12 時間間隔で投与	1.30	1.25
経口避妊薬（エチニルエストラジオール／ノルゲスチメート**）［10.2 参照］	0.035mg/0.2mg を 1 日 1 回 21 日間	20mg 単回投与	32	同時併用投与	1.32	1.41
				12 時間間隔で投与	1.17	1.25
モダフィニル［10.2 参照］	200mg を 1 日 1 回 11 日間	20mg 単回投与	18	同時併用投与	0.87	1.13

＊：経口剤・注射剤は、国内未発売
＊＊：ノルゲスチメートは、国内未承認
注）本剤の承認された用法及び用量と異なる。

** 16.7.3 併用薬の薬物動態に及ぼす本剤の影響

併用薬との薬物相互作用試験の結果を表 4 に示す[20,21]（外国人データ）。

表 4：本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬の用法・用量	本剤の用法・用量	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比 併用時／非併用時		
					AUC	C_{max}
シンバスタチン［10.2 参照］	40mg 単回投与	60mg[注)] を 1 日 1 回 7 日間	16	シンバスタチン	1.99	2.02
				シンバスタチン酸	1.71	1.57
	20mg 単回投与	10mg を 1 日 1 回 7 日間	15	シンバスタチン	1.62	1.65
				シンバスタチン酸	1.39	1.35
ワルファリン［10.2 参照］	10mg 単回投与	60mg[注)] を 1 日 1 回 12 日間	16	R 体ワルファリン	1.28	1.14
				S 体ワルファリン	1.30	1.15
アトルバスタチン［10.2 参照］	20mg 単回投与	60mg[注)] を 1 日 1 回 7 日間	15	アトルバスタチン	1.52	1.63
				2-ヒドロキシアトルバスタチン	1.07	1.01
				4-ヒドロキシアトルバスタチン	1.49	1.38
				活性代謝物の合計	1.29	1.38
	20mg 単回投与	10mg を 1 日 1 回 7 日間	16	アトルバスタチン	1.11	1.19
				2-ヒドロキシアトルバスタチン	1.01	1.02
				4-ヒドロキシアトルバスタチン	1.41	0.97
				活性代謝物の合計	1.05	1.12
ロスバスタチン［10.2 参照］	20mg 単回投与	60mg[注)] を 1 日 1 回 7 日間	18	ロスバスタチン	1.32	1.04
	20mg 単回投与	10mg を 1 日 1 回 7 日間	10	ロスバスタチン	1.02	1.06
フェノフィブラート	145mg 単回投与	10mg を 1 日 1 回 7 日間	10	フェノフィブリン酸	0.90	0.71
エゼチミブ	10mg 単回投与	10mg を 1 日 1 回 7 日間	10	エゼチミブ（非抱合体）	1.18	1.08
				エゼチミブ抱合体	1.04	1.03
ナイアシン	1000mg 単回投与	10mg を 1 日 1 回 7 日間	20	ニコチン酸	1.10	1.11
				ニコチン尿酸	0.79	0.85
				N-メチル-2-ピロリドン-5-カルボキシアミド	0.96	0.98
				N-メチルニコチンアミド	1.36	1.05
経口避妊薬（エチニルエストラジオール／ノルゲスチメート＊）	0.035mg を 1 日 1 回 28 日間	50mg[注)] を 1 日 1 回 8 日間	28	エチニルエストラジオール	0.92	0.92
				17-ジアセチルノルゲスチメート	1.06	1.02

＊：ノルゲスチメートは、国内未承認
注）本剤の承認された用法及び用量と異なる。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

** 17.1.1 国内第Ⅲ相試験（18 歳以上の患者）

最大耐量の脂質低下療法（アフェレーシス治療を含む）を受けている日本人のホモ接合体家族性高コレステロール血症の成人患者 9 例を対象とした 56 週間の非盲検試験が実施された。1 日 1 回就寝前（夕食後 2 時間以降）に、ロミタピドとして 5mg を開始用量として、各被験者の最大耐量に達するまで、10、20、40 及び 60mg[注)] へ漸増（増量間隔は、5mg から 10mg で 2 週間、それ以外は 4 週間）することとした。試験期間中は、低脂肪食（脂肪由来のカロリーが摂取カロリーの 20%未満）を摂取することとし、ビタミン E（400IU）、リノール酸（200mg）、α リノレン酸（ALA）（210mg）、エイコサペンタエン酸（EPA）（110mg）及びドコサヘキサエン酸（DHA）（80mg）を含む栄養補助食品を毎日摂取することとされた。最大耐量の用量分布は、5mg が 2 例、10mg が 1 例、20mg が 5 例及び 40mg が 1 例であった。有効性において主要評価項目である LDL-C のベースラインからの変化率は表 1 のとおりであった[22]。

安全性において解析対象 9 例中 9 例（100%）に副作用が認められたが、重篤な事象は認められなかった。主な副作用は、下痢 8 例（88.9%）及び肝機能検査異常 3 例（33.3%）であった。

表1：ベースラインからのLDL-C変化率（最大の解析対象集団）

例数	ベースライン[a] (mg/dL)	26週時[a,b] (mg/dL)	変化量[a,b] (mg/dL)	変化率（%）		
				最小二乗平均値[c] (標準誤差)	95%信頼区間[c]	p値[c]
9	199.3 (65.93)	117.9 (62.07)	−81.4 (37.26)	−32.02 (4.67)	[−41.17, −22.86]	p<0.0001

a 平均値（標準偏差）
b LOCF（last observation carried forward）
c 最終漸増投与量、ベースラインのLDL-C値、評価週を説明変数とした混合効果モデルによる反復測定分散分析

**** 17.1.2 海外第Ⅲ相試験（18歳以上の患者）**

最大耐量の脂質低下療法（アフェレーシス治療を含む）を受けている外国人のホモ接合体家族性高コレステロール血症の成人患者29例を対象とした78週間の非盲検試験が実施された。ロミタピドとして5mgを開始用量として、1日1回、各被験者の最大耐量に達するまで、4週間間隔で10、20、40及び60mg[注)]へ漸増することとした（肝機能検査値等の異常が認められず、投与22週時のLDL-Cが200mg/dL超の場合は80mg[注)]まで漸増可能とした）。試験期間中は、低脂肪食（脂肪由来のカロリーが摂取カロリーの20%未満）を摂取することとし、ビタミンE（400IU）、リノール酸（200mg）、ALA（220mg）、EPA（110mg）及びDHA（80mg）を含む栄養補助食品を毎日摂取することとされた。最大耐量の用量分布は、5mgが3例、10mgが2例、20mgが6例、40mgが7例、60mgが10例及び80mgが1例であった[23)]。

有効性評価期26週間後、52週間を安全性評価期間とし、最大耐量が投与された。

有効性において主要評価項目であるLDL-Cのベースラインからの変化率は表2のとおりであった[23)]。

表2：ベースラインからのLDL-C変化率（最大の解析対象集団）

	例数	ベースラインの値 (mg/dL)	評価時点の値 (mg/dL)	ベースラインからの変化量 (mg/dL)	ベースラインからの変化率 (%)	p値[a]
26週時	29	336.4±113.5	189.6±104.2	−146.9±127.1	−40.1±31.25	p<0.001
78週時	23	351.9±116.2	210.2±132.4	−141.8±143.6	−38.4±32.21	

平均値±標準偏差
26週時：ITT、LOCF、78週時：試験治療を完遂した集団
a 対応のあるt検定

安全性において解析対象29例中25例（86.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢23例（79.3%）、悪心18例（62.1%）、嘔吐9例（31.0%）、消化不良8例（27.6%）、腹痛7例（24.1%）、腹部不快感及び腹部膨満が各6例（20.7%）であった。

注）本剤の承認された用法及び用量と異なる。

**** 17.1.3 海外第Ⅲ相試験（5歳以上18歳未満の患者）**

一定の脂質低下療法（アフェレーシス治療を含む）を受けている5歳以上18歳未満の外国人のホモ接合体家族性高コレステロール血症の患者43例を対象に、104週間の非盲検試験が実施された。本試験は24週間の有効性評価期間と80週間の安全性評価期間で構成された。

有効性評価期間において、表3のとおり年齢に応じた用量から開始し、最大耐量に達するまで、LDL-C値および安全性に基づいて漸増することとされた。

表3：有効性評価期間における年齢区分別の投与量（ロミタピドとして）

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

安全性評価期間では有効性評価期間における最大耐量が投与された。

試験期間中は、低脂肪食（脂肪由来のカロリーが摂取カロリーの20%未満、または脂肪が30g未満のいずれか少ない方）を摂取することとされた。また、ビタミンE（5歳以上9歳未満の患者は200IU、9歳以上の患者は400IU）、リノール酸（200mg）、ALA（210mg）、EPA（110mg）及びDHA（80mg）を含む栄養補助食品を毎日摂取することとされた。

有効性において主要評価項目であるLDL-Cのベースラインからの変化率は表4のとおりであった[24)]。

表4：投与24週時のベースラインからのLDL-C変化率（最大の解析対象集団）

年齢	例数	ベースラインの値 (mg/dL)	24週時点の値[a] (mg/dL)	ベースラインからの変化量 (mg/dL)	ベースラインからの変化率 (%)	p値[b]
全体	43	435.8±189.46	175.4±89.90	−260.4±192.13	−53.9±25.83	p<0.0001
5歳以上11歳未満	20	538.5±199.92	207.2±102.17	−331.3±214.14	−56.5±26.54	
11歳以上18歳未満	23	346.5±126.80	147.7±68.49	−198.8±149.43	−51.6±25.57	

平均値±標準偏差
a LOCF
b 1標本t検定（全体集団のみ実施）

また、本薬を104週時まで継続投与したときのLDL-Cのベースラインからの変化率の推移は図1のとおりであった。

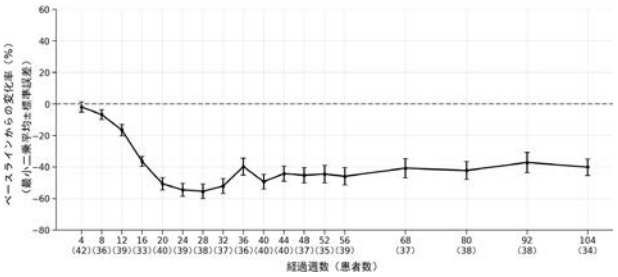


図1：ベースラインからのLDL-C変化率の推移

安全性において、104週間の試験期間の解析対象43例中32例（74.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢及び腹痛が各17例（39.5%）、ALT増加及びAST増加が各13例（30.2%）、及び嘔吐7例（16.3%）であった。

注）本剤の承認された用法及び用量と異なる。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ロミタピドメシル酸塩（Lomitapide Mesilate）

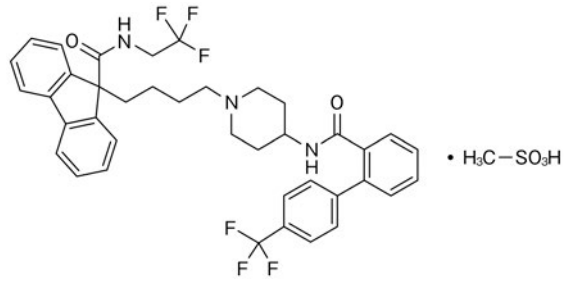
化学名：*N*-(2,2,2-Trifluoroethyl)-9-[4-({4-[4'-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl]carboxamido}piperidin-1-yl)butyl]-9*H*-fluorene-9-carboxamide monomethanesulfonate

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

分子量：789.83

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

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

20.1 開封後は、キャップを閉め、高温、多湿を避け保管すること。

20.2 無包装状態での安定性を確認していないため、気密容器以外に分包しないこと。

** 21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈成人〉

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

**22. 包装

〈カプセル 2mg〉
28 カプセル入り瓶（薬価未収載）
〈カプセル 5mg〉
14 カプセル入り瓶
28 カプセル入り瓶
〈カプセル 10mg〉
14 カプセル入り瓶
28 カプセル入り瓶
〈カプセル 20mg〉
14 カプセル入り瓶
28 カプセル入り瓶

**23. 主要文献

1) 社内資料：BMS-96039 ラット経口投与による胚・胎児発生に関する試験（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.6.6.2.2）
2) 社内資料：BMS-97008 妊娠フェレットにおける 17 日間経口投与試験（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.6.6.2.6）
3) 社内資料：AEGR-733PC0031 幼若ラットにおける 90 日間経口投与試験（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.6.6.4.2）
4) 社内資料：AEGR-733PC0003 マウス 104 週間経口投与がん原性試験（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.6.5.1.1）
5) 社内資料：AEGR-733PC0002 ラット 104 週間経口投与がん原性試験（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.6.5.1.2）
6) 社内資料：高コレステロール血症被験者を対象とした第 I 相試験（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.2.2.3.1）
7) 社内資料：CV145-003 バイオアベイラビリティ試験（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.2.2.3.4）
8) 社内資料：BMS-910060036 血漿蛋白結合試験（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.4.4.2）
9) 社内資料：AEGR-733PC0009 肝細胞を用いた代謝試験（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.4.5.4）
10) 社内資料：AEGR-733-010 経口投与時の代謝試験（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.2.2.4.2）
11) 社内資料：AEGR-733-017 肝機能障害を有する被験者における安全性及び薬物動態（2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.2.2.5.1）
12) 社内資料：AEGR-733-021 腎機能障害を有する被験者における安全性及び薬物動態（2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.2.2.5.2）
13) 社内資料：LOM-POP-PK-2024 試験（CTD 2.7.2 3.2.3）
14) 社内資料：p-gp との薬物相互作用試験（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.2.2.1.10）
15) 社内資料：AEGR-733PC0021 代謝物の P-450 の阻害作用（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.2.2.1.8）
16) 社内資料：AEGR-733-018 ケトコナゾールとの薬物相互作用（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.2.2.6.4）
17) 社内資料：AEGR-733-024 アトルバスタチンとの薬物相互作用（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.2.2.6.6）
18) 社内資料：AEGR-733-029 エストラジオール／ノルゲスチメート合剤との薬物相互作用（2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.2.2.6.7）
19) 社内資料：AEGR-733-101 モダフィニルとの薬物相互作用（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.2.2.6.8）
20) 社内資料：AEGR-733-002 薬物相互作用（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.2.2.6.1）
21) 社内資料：AEGR-733-013 ワルファリンとの薬物相互作用（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.2.2.6.2）
22) Harada-Shiba M, et al. : J Atheroscler Thromb. 2017;24:402-411.
23) Cuchel M, et al. : Lancet. 2013;381:40-46.
24) Masana L, et al. : Lancet Diabetes Endocrinol. 2024;12:880-889.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社
コンタクトセンター
〒107-0052　東京都港区赤坂 4-8-18
TEL 0120-108-100

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社
東京都港区赤坂4-8-18

RRDJ-02-09

Table of Contents

1.8 添付文書（案） 2
1.8.1 添付文書（案） 2
1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠 2
1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠 4
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠 6

Table of Contents for In-Text Tables

Table 1: 投与 24 週時のベースラインからの LDL-C 変化率（最大の解析対象集団） ...3
Table 2: 米国で設定された本剤の用法・用量 5
Table 3: 国内で設定された本剤の用法・用量（案） 5

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）

ホモ接合体家族性高コレステロール血症

1.8.2.2 設定根拠

本申請は現在承認されているジャクスタピッド（以下、本剤）のホモ接合体家族性高コレステロール血症（HoFH）に対する効能・効果に、2 歳以上 18 歳未満に対する用法・用量の追加を目的としたものである。

HoFH は、低比重リポタンパク質コレステロール（LDL-C）受容体及びその関連遺伝子変異を原因とする進行性かつ生命を脅かす遺伝性代謝疾患である。HoFH 患者の LDL-C 値は、出生時又は胎生期から慢性的に著しく上昇することが報告されており、HoFH 小児患者に対する早期診断及び積極的な治療の開始が国内外のガイドラインで推奨されている。早期に LDL-C 値を低下させ、心血管系への障害を最小限に抑え、心臓関連の早期死亡の危険性を減少させる必要がある。

本剤（有効成分：ロミタピド）は、経口投与で効果が得られるミクロソームトリグリセリド転送たん白（MTP）の選択的阻害剤である。小腸における MTP の発現は胎児期に認められている。本剤の作用機序は LDL 受容体（LDLR）に依存しないため、遺伝的に LDLR 機能が完全又は完全に近い状態まで失われている HoFH 患者では、脂質低下療法と併用すると LDL-C 値を大幅に低下させることが示されている。

海外で実施された 5 歳以上 17 歳以下の HoFH 患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（APH-19 試験）の結果を Table 1 に示す。有効性の主要評価項目であるベースラインから 24 週までの LDL-C 値の平均変化率は-53.9%であり、統計学的に有意な低下が示されたことから、MTP 阻害による LDL-C 低下は年齢に依存しないことが示された。

Table 1: 投与 24 週時のベースラインからの LDL-C 変化率（最大の解析対象集団）

年齢	例数	ベースラインの値（mg/dL）	24 週時点の値 [a]（mg/dL）	ベースラインからの変化量（mg/dL）	ベースラインからの変化率（%）	p 値 [b]
全体	43	435.8± 189.46	175.4± 89.90	-260.4± 192.13	-53.9± 25.83	p<0.0001
5 歳以上 11 歳未満	20	538.5± 199.92	207.2± 102.17	-331.3± 214.14	-56.5± 26.54	
11 歳以上 18 歳未満	23	346.5± 126.80	147.7± 68.49	-198.8± 149.43	-51.6± 25.57	

平均値±標準偏差

a LOCF（last observation carried forward）

b 1 標本 t 検定（全体集団のみ実施）

APH-19 試験では 104 週間の安全性を評価した。本剤を 5 歳以上 17 歳以下の HoFH 患者に投与した際の有効性及び安全性プロファイルは、日本人を含む成人 HoFH 患者の有効性及び安全性プロファイルと大きな違いはなかった。また、国内の市販後調査で 1 歳以上 18 歳未満の日本人 HoFH 患者に本剤が投与されているが新たに安全性上問題となる有害事象の発現はみられていない。また、LDL-C 値のデータが得られた 1 歳以上 18 歳未満の HoFH 患者 5 例全例にベースライン値からの LDL-C 値の低下が認められている。

成人と小児の HoFH の病態及び治療目標は欧米と日本で大きな違いはなく、LDL-C 高値の日本人成人と非日本人成人におけるロミタピドの薬物動態（PK）を比較したところ AUCτ 及び C_{max} に顕著な差は認められておらず、日本人小児の PK も非日本人小児の PK と類似すると考えられる。

薬物代謝に関与する CYP 酵素などは 2 歳以降で安定することを踏まえ、アロメトリックスケーリングなどを用いて 2 歳以上の PK は予測可能と考え、米国においては本剤を 2 歳以上に適応させる予定である。

本剤では、日本人の小児 HoFH 患者を対象とした臨床試験を実施していないものの、上記理由により APH-19 試験結果を基にした欧米での小児への適応、これまでの国内市販後の投与経験を踏まえ、国内でも 2 歳以上 18 歳未満の HoFH 患者へ適応できると判断した。

以上より、効能・効果の適用に 2 歳以上 18 歳未満の患者を追加することとした。

1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量（案）

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

18 歳以上の患者

通常、18 歳以上の患者には、1 日 1 回夕食後 2 時間以上あけて、ロミタピドとして 5mg の経口投与から開始する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には 2 週間以上の間隔をあけて 10mg に増量する。さらに増量が必要な場合には、4 週間以上の間隔で忍容性を確認しながら段階的に 20mg、40mg に増量することができる。

〈製剤共通〉

2 歳以上 18 歳未満の患者

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

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

1.8.3.2 設定根拠

2 歳以上 18 歳未満の用法・用量は、APH-19 試験及び母集団薬物動態（PopPK）解析から米国で設定された 2 歳以上 18 歳未満の用法・用量、並びに日本における市販後調査データを基に設定された。

米国で設定された本剤の用法・用量を Table 2 に示す。

海外で実施した 5 歳以上 18 歳未満の患者を対象とした APH-19 試験で得られたデータ及び海外の成人患者を対象とした臨床試験（BMS-CV145-001 試験、BMS-CV145-002 試験、BMS-CV145-003 試験及び UP1002/AEGR-733-005 試験）データを用いて併合 PopPK モデルを構築し、本剤の 5 歳以上 18 歳未満の各年齢層の開始用量及び最大用量を成人の曝露量と比較し検証した（LOM-POP-PK-2024 解析）。ロミタピドの PK は、2～60 mg の用量範囲で比例かつ線形であり、体重を除き、成人及び小

児患者の PK に影響を及ぼす有意な共変量は認められなかった。さらに、ロミタピドの曝露量と有効性の指標（LDL-C）及び安全性の指標（ALT/AST）とを関連付けた用量の適切性を検証した。

同じ PK 及び PK/薬力学モデリング及びシミュレーションを使用し、曝露－反応、有効性及び安全性を 2 歳以上 4 歳以下の患者に外挿し、2 歳以上 4 歳以下の患者の用量を設定した。

Table 2:　　米国で設定された本剤の用法・用量

年齢層	本剤の用量（mg）					
	開始用量	5 週目	9 週目	13 週目	17 週目	最大用量
2 歳以上 5 歳未満	2	2	5	10	20	20
5 歳以上 11 歳未満	2	2	5	10	20	20
11 歳以上 16 歳未満	2	5	10	20	40	40
16 歳以上 18 歳未満	5	10	20	40	40	40

LDL-C 高値の日本人及び白人成人を対象とした第 I 相試験（AEGR-733-023 試験）において、本剤の C_{max} 及び AUC_{τ} の平均値に顕著な差は認められず、薬力学的評価では、全ての用量でロミタピド濃度と LDL-C 低下の関係について日本人及び白人との間に類似性が示された。また、PopPK 解析（AEGR-733PC0036 試験）では、民族差又は体重差はいずれも本剤の全身曝露量に臨床上重要な影響を及ぼさないことが示された。

日本での約 10 年間にわたる市販後の投与経験でみられた成人及び小児での安全性の結果を踏まえ、有効性及び安全性を考慮して用量調整を行うことで、日本人の小児においては米国の小児用量と同じ用量で設定可能と考えた。なお、成人患者の最大用量は米国では 60 mg のところ、日本では日本人の成人患者を対象とした第 III 相臨床試験結果（AEGR-733-030 試験）から忍容性を考慮し 40 mg と設定しており、16 歳以上 18 歳未満の用量は、成人と同じ用量である。

日本での用法・用量（案）を Table 3 に示す。

Table 3:　　国内で設定された本剤の用法・用量（案）

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

以上より、2 歳以上 18 歳未満の HoFH 患者において、年齢に応じた用法・用量を設定した。

1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠

「ジャクスタピッド カプセル小児用 2 mg、同カプセル 5 mg、同カプセル 10 mg、同カプセル 20 mg」の使用上の注意（案）は、ジャクスタピッド カプセル 5 mg、同カプセル 10 mg、同カプセル 20 mg の既承認の記載内容から変更した箇所に下線を付した。

1.8.4.1　警告

1.8.4.1.1　警告（案）

1. 警告

本剤投与により、肝機能障害が発現するため、肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても投与開始から 1 年間は、増量前もしくは月 1 回のいずれか早い時期に肝機能検査（少なくとも AST と ALT）を実施すること。2 年目以降は少なくとも 3 ヵ月に 1 回かつ増量前には必ず検査を実施すること。肝機能検査値の異常が認められた場合にはその程度及び臨床症状に応じて、減量又は投与中止等適切な処置をとること。[7.1、7.2、8.1、8.4、11.1.1 参照]

1.8.4.1.2　設定根拠

現行のジャクスタピッドカプセルの添付文書と同じ設定とした。

1.8.4.2　禁忌（次の患者には投与しないこと）

1.8.4.2.1　禁忌（次の患者には投与しないこと）（案）

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.4、9.5 参照］

2.2 中等度又は重度の肝機能障害のある患者及び血清中トランスアミナーゼ高値が持続している患者［9.3.1、16.6.1 参照］

2.3 中程度又は強い CYP3A 阻害作用を有する薬剤を投与中の患者［10.1 参照］

2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

1.8.4.2.2 設定根拠

現行のジャクスタピッドカプセルの添付文書と同じ設定とした。

1.8.4.3 用法及び用量に関連する注意

1.8.4.3.1 用法及び用量に関連する注意（案）

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤を投与中に血清トランスアミナーゼ高値を認めた場合の用量調節及び肝機能検査の実施時期は以下を参考に行うこと。[1.、8.1、8.4、11.1.1 参照]

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

7.2 血清トランスアミナーゼ値の上昇が肝機能障害の臨床症状（悪心、嘔吐、腹痛、発熱、黄疸、嗜眠、インフルエンザ様症状等）を伴う場合、もしくは基準値上限の 2 倍以上のビリルビン高値又は活動性肝疾患を伴う場合には、本剤の投与を中止すること。[1.、8.1、11.1.1 参照]

7.3 胃腸障害の発現を抑えるために服用時期（夕食後 2 時間以上の間隔をあけて服用）を遵守するよう指導すること。臨床試験において食直後に服用したときに胃腸障害の発現割合が高くなる傾向が認められている。[8.5、11.1.2、16.2.2 参照]

7.4 軽度の肝機能障害のある患者では、2 歳以上 11 歳以下は 10mg、11 歳以上は 1 日 20mg を超えて投与しないこと。[9.3.2、11.1.1、16.6.1 参照]

7.5 腎機能障害患者では増量間隔の延長や最大用量の減量を考慮し、末期腎不全患者では、2 歳以上 11 歳以下は 10mg、11 歳以上は 1 日 20mg を超えて投与しないこと。[9.2、16.6.2 参照]

7.6 2mg 製剤と他の含量の製剤の生物学的同等性は示されていないため、2mg 製剤はロミタピドとして 2mg を投与するときのみ使用すること。

7.1～7.3 現行のジャクスタピッドカプセルの添付文書と同じ設定とした。

7.4、7.5 ロミタピドの PK に及ぼす腎機能障害及び肝機能障害の影響は、過去に成人で検討されており、腎機能障害や肝機能障害を有する成人患者の最大用量は通常の 1/2 の用量までとしている。APH-19 試験で曝露量及び用量依存的な ALT 及び AST の増加が認められており、18 歳未満の患者においても成人患者と同様に、腎機能障害や肝機能障害を有する場合の最大用量は各年齢層の最大用量の 1/2 の用量とした。

7.6 含量間の生物学的同等性を検討する目的で実施された溶出試験において、含量間の生物学的同等性は示せなかったことから、2mg 製剤の使用に関する注意を記載した。

1.8.4.4 特定の背景を有する患者に関する注意

1.8.4.4.1 特定の背景を有する患者に関する注意（案）

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 吸収不良をきたしやすい慢性の腸又は膵疾患を有する患者

脂溶性栄養素欠乏のリスクが高まるおそれがある。[8.6 参照]

9.1.2 出血傾向及びその素因のある患者

出血の危険性が増大するおそれがある。[8.7、10.2 参照]

9.2 腎機能障害患者

本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[7.5、16.6.2 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度又は重度の肝機能障害のある患者及び血清中トランスアミナーゼ高値が持続している患者

投与しないこと。肝機能障害を増悪させるおそれがある。
また、本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。[2.2、16.6.1 参照]

9.3.2 軽度の肝機能障害のある患者

肝機能障害を増悪させるおそれがある。また、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[7.4、16.6.1 参照]

9.4 生殖能を有する者

本剤の投与に際しては、妊娠する可能性のある女性に対して以下について説明及び指導し、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に妊娠検査を行い、妊娠していないことを確認すること。[2.1、9.5 参照]

・妊娠中に本剤を服用した場合に胎児に影響を及ぼすおそれがあること。
・避妊薬単独での避妊を避けること。なお、本剤を服用中に嘔吐や下痢が発現した場合に経口避妊薬からのホルモン吸収が不完全になるおそれがあること。
・妊娠した場合もしくは疑いがある場合には直ちに医師に連絡すること。

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット、フェレット）で催奇形性（臍ヘルニア、内臓奇形、四肢奇形、骨格異常等）が認められており、このときのラットの曝露量は臨床曝露量（AUC_{0-24}換算）と同等以下であった[1,2]。［2.1、9.4参照］

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母乳中への移行は不明である。

9.7 小児等
9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児、5歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。
9.7.2 幼若ラットを用いた反復毒性試験において、性成熟遅延（包皮分離や膣開口の遅延）及び運動機能低下（後肢握力低下）が認められている[3]。

9.8 高齢者
一般に、生理機能が低下していることが多い。

1.8.4.4.2　設定根拠

9.1～9.6、9.8　現行のジャクスタピッドカプセルの添付文書と同じ設定とした。

9.7　5歳以上18歳未満の患者を対象とした臨床試験が実施されたため、記載を修正した。

1.8.4.5　副作用

1.8.4.5.1　副作用（案）

11.1 重大な副作用
11.1.1 肝炎（頻度不明[注)]）、**肝機能障害**（43.2%）
肝炎、AST、ALT の上昇があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査等の観察を十分に行うこと。［1.、7.1、7.2、7.4、8.1、8.2参照］
11.1.2 胃腸障害（71.6%）
重度の下痢等、胃腸障害があらわれることがある。［7.3、8.5参照］

11.2 その他の副作用

	10%以上	5～10%未満	5%未満	頻度不明[注)]
胃腸障害	下痢、腹痛、悪心、嘔吐、腹部不快感	上腹部痛、消化不良、鼓腸、腹部膨満、胃腸音異常	便秘、排便回数増加、胃炎、直腸しぶり、下腹部痛、便意切迫、おくび、胃拡張、胃食道逆流性疾患、胃腸障害、空気嚥下、痔出血、吐き戻し、軟便	腹部圧痛、便通不規則、口内乾燥、嚥下障害、肛門失禁、変色便、消化器痛、血便排泄、過敏性腸症候群、直腸出血
一般・全身障害及び投与部位の状態			疲労、倦怠感	無力症、胸痛、悪寒、異常感、歩行困難、空腹、インフルエンザ様疾患、疼痛、末梢腫脹、発熱
肝胆道系障害			脂肪肝、肝腫大、肝毒性、肝機能異常	
感染症及び寄生虫症			胃腸炎	気管支炎、ウイルス性胃腸炎、感染、インフルエンザ、上咽頭炎、肺炎、副鼻腔炎、上気道感染、尿路感染、ウイルス感染
臨床検査	ALT 増加、AST 増加	体重減少、トランスアミナーゼ上昇	肝機能検査異常、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、ALT 異常、血中カリウム減少、カロチン減少、INR 異常、INR 増加、肝超音波検査異常、ビタミン E 減少、ビタミン K 減少、血中 ALP 増加	血中ビリルビン増加、血中コレステロール増加、血中ブドウ糖減少、血中ブドウ糖増加、血圧上昇、血中トリグリセライド増加、血中尿素増加、ヘモグロビン減少、心拍数増加、肝酵素上昇、高比重リポ蛋白減少、体重増加
代謝及び栄養障害	食欲減退		過小食	脱水、体重変動
神経系障害			頭痛、浮動性めまい、片頭痛	平衡障害、脳血管障害、味覚障害、嗜眠、意識消失、錯感覚、痙攣発作、傾眠
皮膚及び皮下組織障害			薬疹、斑状出血、湿疹、丘疹、発疹、紅斑性皮疹、アレルギー性そう痒症	脱毛症、紅斑、毛髪成長異常、多汗症、そう痒症、蕁麻疹

血液及びリンパ系障害			鉄欠乏性貧血	貧血、血液障害、内出血発生の増加傾向、リンパ節症
筋骨格系及び結合組織障害			筋肉痛	関節痛、背部痛、関節硬直、筋萎縮、筋攣縮、筋力低下、筋骨格系胸痛、筋骨格不快感、筋骨格痛、筋骨格硬直、四肢痛
心臓障害				狭心症、冠動脈狭窄、心筋梗塞、心筋虚血、動悸
耳および迷路障害				耳鳴
免疫系障害				過敏症
精神障害				異常な夢、怒り、不安、うつ病、初期不眠症、不眠症
腎および尿路障害				頻尿
呼吸器、胸郭および縦隔障害				咳嗽、呼吸困難、鼻出血、口腔咽頭痛、鼻漏、咽喉刺激感
血管障害				潮紅、ほてり、高血圧、低血圧、血栓症

注） 海外の自発報告のみで認められている副作用については、頻度不明とした。

1.8.4.5.2 設定根拠

その他の副作用の発現頻度は以下の臨床試験を併合した集計に基づいた。

- 成人 HoFH 患者を対象に実施した国内第 III 相試験（AEGR-733-030 試験：N=9、評価期間 56 週）
- 成人 HoFH 患者を対象に実施した海外第 III 相試験［UP1002/AEGR-733-005 試験：N=29、評価期間 78 週と AEGR-733-012 試験（UP1002/AEGR-733-005 試験から継続）：N=19 の併合、2011 年 12 月 31 日カットオフ］
- 5 歳以上 17 歳以下の HoFH 患者を対象とした海外第 III 相試験（APH-19 試験：N=43、評価期間 104 週）

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

平成 27 年 5 月 18 日付薬食審査発 0518 第 5 号により通知された。

一般的名称（日本名）：	ロミタピドメシル酸塩
一般的名称（英　名）：	Lomitapide Mesilate
化　学　名（日本名）：	*N*-(2,2,2-トリフルオロエチル)-9-[4-({4-[4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]カルボキサミド}ピペリジン-1-イル)ブチル]-9*H*-フルオレン-9-カルボキサミド　一メタンスルホン酸塩
化　学　名（英　名）：	*N*-(2,2,2-Trifluoroethyl)-9-[4-({4-[4'-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl]carboxamido}piperidin-1-yl)butyl]-9*H*-fluorene-9-carboxamide monomethanesulfonate

1.9.2 INN

lomitapide

[Recommended-INN] WHO Drug information, vol. 24, No.1 2010, List 63, page 65

薬食審査発 0518 第 5 号
平 成 27 年 5 月 18 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
（　公　印　省　略　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添

（別表）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号　25-1-B20

JAN（日本名）：エロツズマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Elotuzumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

```
DIQMTQSPSS  LSASVGDRVT  ITCKASQDVG  IAVAWYQQKP  GKVPKLLIYW
                        └──────────┘

ASTRHTGVPD  RFSGSGSGTD  FTLTISSLQP  EDVATYYCQQ  YSSYPYTFGQ

GTKVEIKRTV  AAPSVFIFPP  SDEQLKSGTA  SVVCLLNNFY  PREAKVQWKV
                                    └──────────┘

DNALQSGNSQ  ESVTEQDSKD  STYSLSSTLT  LSKADYEKHK  VYACEVTHQG

LSSPVTKSFN  RGEC
```

H鎖

```
EVQLVESGGG  LVQPGGSLRL  SCAASGFDFS  RYWMSWVRQA  PGKGLEWIGE
                        └──────────────────────┘

INPDSSTINY  APSLKDKFII  SRDNAKNSLY  LQMNSLRAED  TAVYYCARPD

GNYWYFDVWG  QGTLVTVSSA  STKGPSVFPL  APSSKSTSGG  TAALGCLVKD
└──────────────────────────────────────────────────────────┘
YFPEPVTVSW  NSGALTSGVH  TFPAVLQSSG  LYSLSSVVTV  PSSSLGTQTY
└──┘

ICNVNHKPSN  TKVDKKVEPK  SCDKTHTCPP  CPAPELLGGP  SVFLFPPKPK

DTLMISRTPE  VTCVVVDVSH  EDPEVKFNWY  VDGVEVHNAK  TKPREEQYNS
            └──────────┘

TYRVVSVLTV  LHQDWLNGKE  YKCKVSNKAL  PAPIEKTISK  AKGQPREPQV

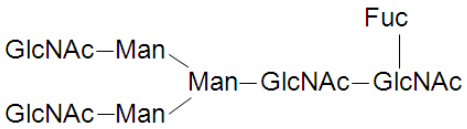
YTLPPSRDEL  TKNQVSLTCL  VKGFYPSDIA  VEWESNGQPE  NNYKTTPPVL
                        └──────────┘

DSDGSFFLYS  KLTVDKSRWQ  QGNVFSCSVM  HEALHNHYTQ  KSLSLSPGK
```

H鎖N299：糖鎖結合；H鎖K449：部分的プロセシング

L 鎖 C214 – H 鎖 C222，H 鎖 C228 – H 鎖 C228，H 鎖 C231 – H 鎖 C231：ジスルフィド結合

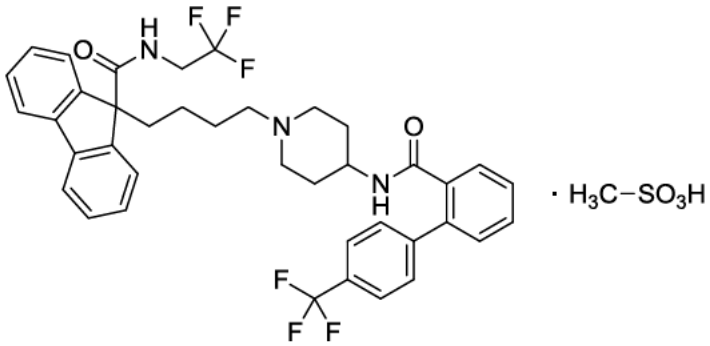
主な糖鎖の推定構造



登録番号　26-1-B10

JAN（日本名）：ロミタピドメシル酸塩

JAN（英　名）：Lomitapide Mesilate



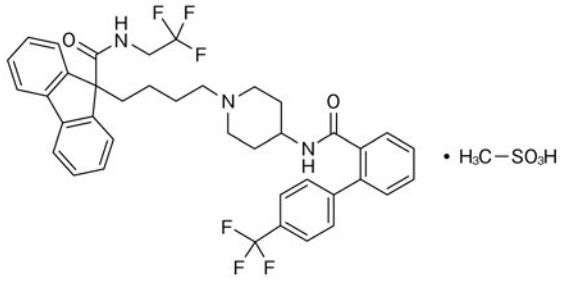
$C_{39}H_{37}F_6N_3O_2 \cdot CH_4O_3S$

N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-9-[4-({4-[4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]カルボキサミド}ピペリジン-1-イル)ブチル]-9*H*-フルオレン-9-カルボキサミド　一メタンスルホン酸塩

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

1.10　毒薬･劇薬等の指定審査資料のまとめ

＜現行＞

化学名・別名	ロミタピドメシル酸塩
構造式	
効能・効果	ホモ接合体家族性高コレステロール血症
用法・用量	通常、成人には、1 日 1 回夕食後 2 時間以上あけて、ロミタピドとして 5mg の経口投与から開始する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には 2 週間以上の間隔をあけて 10mg に増量する。さらに増量が必要な場合には、4 週間以上の間隔で忍容性を確認しながら段階的に 20mg、40mg に増量することができる。
劇薬等の指定	毒薬：原体 劇薬：製剤 処方箋医薬品：製剤
市販名及び有効成分・分量	原体：ロミタピドメシル酸塩 製剤：ジャクスタピッドカプセル 5mg （1 カプセル中にロミタピドメシル酸塩 5.69mg（ロミタピドとして 5mg に相当）を含有） ジャクスタピッドカプセル 10mg （1 カプセル中にロミタピドメシル酸塩 11.39mg（ロミタピドとして 10mg に相当）を含有） ジャクスタピッドカプセル 20mg （1 カプセル中にロミタピドメシル酸塩 22.77mg（ロミタピドとして 20mg に相当）を含有）
毒性	急性

動物種	性別	投与経路	最大非致死量 (mg/kg)	概算致死量 (mg/kg)
マウス	♂♀	経口	1,200	2,400
ラット	♂♀	経口	600	1,200

亜急性

動物種	性別	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)	主な所見
ラット	♂♀	1ヵ月	経口	0.5, 5, 50	0.5	0.5mg/kg/day及び 5mg/kg/day投与で血清トリグリセリド値及び

						コレステロール値の低下と相関する肝臓及び小腸での可逆的な脂質蓄積。5mg/kg/day投与で、ALP上昇。50mg/kg/day投与でビタミンK欠乏と考えられる大量出血による死亡。
イヌ	♂♀	1ヵ月	経口	0.02, 0.2, 2, 20	0.02	0.2mg/kg/day以上の投与で、投与依存的な血清コレステロール及びトリグリセリド減少、肝臓及び小腸での脂質蓄積。2mg/kg/day以上の投与で、体重、摂餌量、血圧、心拍数の減少、軽度～著明な血清ALT及びAST上昇と、軽微な肝細胞壊死。

慢性

動物種	性別	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)	主な所見
ラット	♂♀	6ヵ月	経口	0.02, 0.2, 2, 20	0.02	死亡などの明らかな毒性は20mg/kg/day投与のビタミン非補給ラットで発現した。全投与では血清トリグリセリド及びコレステロール値の減少と関連する肝臓及び小腸で脂質蓄積。0.2mg/kg/day以上の投与で、肝臓で亜急性炎症と肝細胞の単細胞壊死、及び肺胞組織球症。2mg/kg/day及び20mg/kg/day投与で、ALP上昇。ビタミンK補給により20mg/kg/day投与での出血が抑制された。
イヌ	♂♀	6ヵ月	経口	0.01, 0.1, 1, 10	0.1	0.01mg/kg/day以上の投与で、血清トリグリセリド及びコレステロール値の低下と相関する小腸及び肝臓での脂質蓄積。1mg/kg/day以上の投与で、体重、血圧、心拍数及び赤血球

							パラメーター減少。10mg/kg/day投与で、軽度から中程度のALT及びAST上昇、軽度から中程度の精細管変性。
	イヌ	♂♀	12ヵ月	経口	0.05, 0.5, 5	<0.05	全投与で認められた軟便、明瞭な眼脂、赤血球形態変化、及び投与依存的な血清コレステロール減少。0.5mg/kg/day及び5mg/kg/day投与で、小腸での投与依存的な脂質蓄積。5mg/kg/dayで、体重及び血清トリグリセリドの減少。

副作用

＜国内臨床試験（9 例）＞

本剤投与症例 9 例中 9 例（100.0%）で副作用が報告された（56 週終了時）。

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

会社　レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社　製剤輸入・製造販売

＜変更＞　下線部：追加

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td></td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>

【ジャクスタピッドカプセル小児用 2 mg】

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

<table>
<tr><th rowspan="3">年齢</th><th colspan="6">用量（mg）</th></tr>
<tr><th colspan="5">投与開始</th><th rowspan="2">最大用量</th></tr>
<tr><th>1～4 週</th><th>5～8 週</th><th>9～12 週</th><th>13～16 週</th><th>17 週以降</th></tr>
<tr><td>2 歳以上 11 歳未満</td><td>2</td><td>2</td><td>5</td><td>10</td><td>20</td><td>20</td></tr>
<tr><td>11 歳以上 16 歳未満</td><td>2</td><td>5</td><td>10</td><td>20</td><td>40</td><td>40</td></tr>
<tr><td>16 歳以上 18 歳未満</td><td>5</td><td>10</td><td>20</td><td>40</td><td>40</td><td>40</td></tr>
</table>

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

〈18 歳以上の患者〉

通常、18 歳以上の患者には、1 日 1 回夕食後 2 時間以上あけて、ロミタピドとして 5 mg の経口投与から開始する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には 2 週間以上の間隔をあけて 10 mg に増量する。さらに増量が必要な場合には、4 週間以上の間隔で忍容性を確認しながら段階的に 20 mg、40 mg に増量することができる。

〈2 歳以上 18 歳未満の患者〉

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

<table>
<tr><th rowspan="3">年齢</th><th colspan="6">用量（mg）</th></tr>
<tr><th colspan="5">投与開始</th><th rowspan="2">最大用量</th></tr>
<tr><th>1～4 週</th><th>5～8 週</th><th>9～12 週</th><th>13～16 週</th><th>17 週以降</th></tr>
<tr><td>2 歳以上 11 歳未満</td><td>2</td><td>2</td><td>5</td><td>10</td><td>20</td><td>20</td></tr>
<tr><td>11 歳以上 16 歳未満</td><td>2</td><td>5</td><td>10</td><td>20</td><td>40</td><td>40</td></tr>
<tr><td>16 歳以上 18 歳未満</td><td>5</td><td>10</td><td>20</td><td>40</td><td>40</td><td>40</td></tr>
</table>

</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：ロミタピドメシル酸塩
製剤：ジャクスタピッドカプセル 5mg</td></tr>
</table>

	（1 カプセル中にロミタピドメシル酸塩 5.69mg（ロミタピドとして 5mg に相当）を含有） ジャクスタピッドカプセル 10mg （1 カプセル中にロミタピドメシル酸塩 11.39mg（ロミタピドとして 10mg に相当）を含有） ジャクスタピッドカプセル 20mg （1 カプセル中にロミタピドメシル酸塩 22.77mg（ロミタピドとして 20mg に相当）を含有） ジャクスタピッドカプセル小児用 2mg （1 カプセル中にロミタピドメシル酸塩 2.28mg（ロミタピドとして 2mg に相当）を含有）
毒性	

副作用

＜国内臨床試験（18 歳以上）（9 例）＞

本剤投与症例 9 例中 9 例（100.0%）で副作用が報告された（56 週終了時）。

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

＜海外第 3 相臨床試験（5 歳以上 18 歳未満）（43 例）＞

本剤投与症例 43 例中 32 例（74.4%）で副作用が報告された（104 週終了時）。発現率が 10%以上の副作用を示す。

副作用	副作用の例数 (発現率(%))
胃腸障害	
下痢	17 (39.5)
腹痛	17 (39.5)
嘔吐	7 (16.3)
臨床検査	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (30.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13 (30.2)
トランスアミナーゼ上昇	5 (11.6)
代謝および栄養障害	
食欲減退	5 (11.6)

会社

第3部の添付資料

3 品質に関する資料

3.2.S 原薬

資料番号	著者	表題	国内/海外	社内資料/公表論文	評価資料/参考資料
3.2.S.2 製造					
3.2.S.2.1	Recordati	製造業者	国内	社内資料	評価資料

3 品質に関する資料

3.2.P 製剤

資料番号	著者	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
3.2.P.1 製剤の処方					
3.2.P.1	Chiesi Farmaceutici	Description and Composition of the Drug Product	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.1	[redacted]	[redacted] – Product: [redacted] Product Code: [redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.1	[redacted]	[redacted] – Product: [redacted] – Product Code: [redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2 製剤開発の経緯					
3.2.P.2.1	Chiesi Farmaceutici	Components of the Drug Product	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2	Chiesi Farmaceutici	Drug Product	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2	Recordati	国内ガイドラインに準じた試験計画	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2	[redacted]	ジャクスタピッドカプセルの[redacted]	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.3	Chiesi Farmaceutici	Manufacturing Process Development	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.4	Chiesi Farmaceutici	Container Closure System	海外	社内資料	評価資料

3 品質に関する資料

3.2.P 製剤

資料番号	著者	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
3.2.P.2.5	Chiesi Farmaceutici	Microbiological Attributes	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.6	Chiesi Farmaceutici	Compatibility	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3 製造					
3.2.P.3.1	Chiesi Farmaceutici	Manufacturer(s)	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.2	Chiesi Farmaceutici	Batch Formula	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.3	Chiesi Farmaceutici	Description of Manufacturing Process and Process Controls	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.4	Chiesi Farmaceutici	Controls of Critical Steps and Intermediates	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.5	Chiesi Farmaceutici	Process Validation and/or Evaluation	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.5	[redacted]	Lomitapide [redacted]	海外	社内資料	参考資料

3 品質に関する資料

3.2.P 製剤

資料番号	著者	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
3.2.P.4 添加剤の管理					
3.2.P.4.1	Chiesi Farmaceutici	Specifications	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.1	[redacted]		海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.1			海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.1			海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.1			海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.1			海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.1			海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.1			海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.2	Chiesi Farmaceutici	Analytical Procedures	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.3	Chiesi Farmaceutici	Validation of Analytical Procedures	海外	社内資料	評価資料

3 品質に関する資料

3.2.P 製剤

資料番号	著者	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
3.2.P.4.4	Chiesi Farmaceutici	Justification of Specifications	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.5	Chiesi Farmaceutici	Excipients of Human or Animal Origin	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.6	Chiesi Farmaceutici	Novel Excipients	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5 製剤の管理					
3.2.P.5.1	Chiesi Farmaceutici	Specification(s)	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2	Chiesi Farmaceutici	Analytical Procedures	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2	[redacted]	Testing method-[redacted]	海外	社内資料	参考資料
3.2.P.5.2	[redacted]	Testing method-[redacted]	海外	社内資料	参考資料
3.2.P.5.2	[redacted]	Testing method-[redacted] - Lomitapide Capsule [redacted]	海外	社内資料	参考資料
3.2.P.5.2	[redacted]	Testing method-[redacted] Lomitapide 5mg, 10mg, 20mg, 30mg, 40mg and 60mg Capsules"	海外	社内資料	参考資料

3 品質に関する資料

3.2.P 製剤

資料番号	著者	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
3.2.P.5.2	[redacted]	Testing method- [redacted]	海外	社内資料	参考資料
3.2.P.5.2	[redacted]	Testing method- [redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2	[redacted]	Testing method- [redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2	[redacted]	Testing method- [redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2	[redacted]	Testing method- [redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3	Chiesi Farmaceutici	Validation of Analytical Procedures	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
3.2.P.5.3	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
3.2.P.5.3	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考資料

3 品質に関する資料

3.2.P 製剤

資料番号	著者	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
3.2.P.5.3	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
3.2.P.5.3	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
3.2.P.5.3	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4	Chiesi Farmaceutici	Batch Analyses	海外	社内資料	評価資料

3 品質に関する資料

3.2.P 製剤

資料番号	著者	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
3.2.P.5.5	Chiesi Farmaceutici	Characterisation of Impurities	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.6	Chiesi Farmaceutici	Justification of Specification(s)	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.6 標準品又は標準物質					
3.2.P.6	Chiesi Farmaceutici	Reference Standards or Materials	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.6	AMRYT PHARMA	Certificate of Analysis – Reference standards	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.7 容器及び施栓系					
3.2.P.7	Chiesi Farmaceutici	Container Closure System	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.7	[redacted]	Certificate of Analysis – [redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.7	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.7	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.7	[redacted]	Certificate of Analysis – [redacted]	海外	社内資料	評価資料

3 品質に関する資料

3.2.P 製剤

資料番号	著者	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
3.2.P.7	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.7	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.7	[redacted]	Container Closure System-Bag	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8 安定性					
3.2.P.8.1	Chiesi Farmaceutici	Stability Summary and Conclusion	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8.2	Chiesi Farmaceutici	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3	Chiesi Farmaceutici	Stability Data	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3	Chiesi Farmaceutici	In-Use Stability Data (5mg, 10mg 20mg)	海外	社内資料	参考資料
3.2.P.8.3-1	AMRYT PHARMA	Stability Data - 5405882-2mg-25℃	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-2	AMRYT PHARMA	Stability Data - 5405882-2mg-40℃	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-3	AMRYT PHARMA	Stability Data - 5405883-2mg-25℃	海外	社内資料	評価資料

3 品質に関する資料

3.2.P 製剤

資料番号	著者	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
3.2.P.8.3-4	AMRYT PHARMA	Stability Data – 5405883-2mg-40℃	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-5	AMRYT PHARMA	Stability Data – 5405885-2mg-25℃	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-6	AMRYT PHARMA	Stability Data – 5405885-2mg-40℃	海外	社内資料	評価資料

3 品質に関する資料

3.3 参考文献：該当資料なし

4 非臨床試験報告書

4.2.1 薬理試験

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
4.2.1.1 効力を裏付ける試験：該当資料なし					
4.2.1.2 副次的薬理試験：該当資料なし					
4.2.1.3 安全性薬理試験：該当資料なし					
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験：該当資料なし					

4.2.2 薬物動態試験

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
4.2.2.1 分析方法及びバリデーション報告書:該当資料なし					
4.2.2.2 吸収:該当資料なし					
4.2.2.3 分布:該当資料なし					
4.2.2.4 代謝:該当資料なし					
4.2.2.5 排泄:該当資料なし					
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用(非臨床):該当資料なし					
4.2.2.7 その他の薬物動態試験:該当資料なし					

4.2.3 毒性試験

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
4.2.3.1 単回投与毒性試験:該当資料なし					
4.2.3.2 反復投与毒性試験:該当資料なし					
4.2.3.3 遺伝毒性試験:該当資料なし					
4.2.3.4 がん原性試験:該当資料なし					
4.2.3.5 生殖発生毒性試験:該当資料なし					
4.2.3.6 局所刺激性試験:該当資料なし					
4.2.3.7 その他の毒性試験:該当資料なし					

4.3 参考文献：該当資料なし

5 臨床試験報告書

5.2 臨床試験一覧表

資料番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
5.2	臨床試験報告書　目次	―	社内資料	―

5.3 試験報告書及び関連情報

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.1 生物薬剤学試験報告書:該当資料なし						
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書:該当資料なし						
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書						
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.1-1	AEGR-733-032	A Phase I, Open-label, Randomised, CrossoverStudy to Determine the Bioavailability of 20 mg Lomitapide in which the Capsule has been Opened and the Contents Sprinkled in Applesauce or Mashed Banana ("Sprinkled Contents") Compared to a Single Oral Capsule Dose of 20 mg Lomitapide ("Intact Capsule") in Healthy Subjects	海外	社内資料	参考資料	ー
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書:該当資料なし						
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書:該当資料なし						
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書:該当資料なし						
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書						
5.3.3.5-1	APH-19-POP-PK-2024	Population Pharmacokinetic Analysis of Lomitapide in Paediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolaemia (HoFH) on Stable Lipid-lowering Therapy (EudraCT 2019-002278-30, APH-19)	海外	社内資料	評価資料	○

5.3 試験報告書及び関連情報

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.3.5-2	LOM-POP- PK-2024	Integrated Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis of Lomitapide Based on Pooled Dataset in Adults and Paediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolaemia (HoFH) on Stable Lipid-lowering Therapy (EudraCT 2019-002278-30, APH-19)	海外	社内資料	評価資料	○
5.3.3.5-3	Pediatric Dosing Report	Lomitapide Pediatric Trial Dose Selections Using Two Approaches: Allometric Scaling and Physiologically-based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling	海外	社内資料	参考資料	―
5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書:該当資料なし						
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書:該当資料なし						
5.3.5.2 非対照試験報告書						
5.3.5.2-1	APH-19	Phase III, Single-arm, Open-label, International, Multi-centre Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lomitapide in Paediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolaemia (HoFH) on Stable Lipid-lowering Therapy (EudraCT 2019-002278-30, APH-19)	海外	社内資料	評価資料	○
5.3.5.2-2	APH-19	Exploratory Statistical Analysis Report Investigating Baseline Characteristics Associated with the Percent Change from Baseline to Week 24 in LDL-C in Study APH-19.	海外	社内資料	評価資料	―

5.3 試験報告書及び関連情報

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3-1	-	Extrapolation Methods and Analysis for Pediatric HoFH Patients Age 2 to 4 Years.	海外	社内資料	参考資料	-
5.3.5.3-2	UP1002/AGR-733-005 AEGR-733-012 AEGR-733-030 APH-19	Supplementary Document for Table 1	国内/海外	社内資料	参考資料	-
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書:該当資料なし						
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書						
5.3.6-1	-	PSUR 14	海外	社内資料	参考資料	-
5.3.7 患者データ一覧及び症例記録						
5.3.7.1 症例一覧表						
5.3.7.1-1	APH-19	aph-19-individual-efficacy-response-data	海外	社内資料	評価資料	-
5.3.7.2 患者ごとの副作用一覧表						
5.3.7.2-1	APH-19	aph-19-adverse-event-listings	海外	社内資料	評価資料	-
5.3.7.3 患者ごとの重篤な副作用一覧表						
5.3.7.3-1	APH-19	aph-19-adverse-event-listings	海外	社内資料	評価資料	-

5.3 試験報告書及び関連情報

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.7.4 臨床検査値異常変動一覧表						
5.3.7.4-1	APH-19	aph-19-individual-laboratory-measurements-by-patient	海外	社内資料	評価資料	ー
5.3.7.5 臨床検査値変動図:該当資料なし						

5.4 参考文献

資料番号	著者	表題	雑誌名等	参照したモジュール
5.4-1	Back, H-M, et al.	Application of Size and Maturation Functions to Population Pharmacokinetic Modeling of Pediatric Patients.	Pharmaceutics	2.5
5.4-2	Badawy, S.M, et al.	Medication Adherence and Technology-Based Interventions for Adolescents With Chronic Health Conditions: A Few Key Considerations.	JMIR Mhealth Uhealth	2.7.3
5.4-3	Bakillah, A, et al.	Decreased secretion of Apo B follows inhibition of Apo B-MTP binding by a novel antagonist.	Biochemistry	2.7.3
5.4-4	Benayoun, L, et al.	Abetalipoproteinemia in Israel: evidence for a founder mutation in the Ashkenazi Jewish population and a contiguous gene deletion in an Arab patient.	Mol Genet Metab	2.7.3
5.4-5	Ben-Omran, T, et al.	Real-World Outcomes with Lomitapide Use in Pediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia.	Adv Ther	2.5
5.4-6	Berberich, A.J. and Hegele, R.A	The complex molecular genetics of familial hypercholesterolemia.	Nat Rev Cardiol	2.5
5.4-7	Blom, D.J, et al.	A Case Series Assessing the Effects of Lomitapide on Carotid Intima-Media Thickness in Adult Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia in a Real-World Setting.	Adv Ther	2.5
5.4-8	Boot, C	How to measure lipoprotein(a) and in whom.	Br J Cardiol	2.7.3
5.4-9	Borén, J, et al.	Influence of triacylglycerol biosynthesis rate on the assembly of apo B-100-containing lipoproteins in Hep G2 cells.	Arterioscler Thromb	2.7.3, 2..7.4
5.4-10	Bramlage, C.P, et al.	Low-Density Lipoprotein Apheresis Decreases Ferritin, Transferrin and Vitamin B12, Which May Cause Anemia in Serially Treated Patients.	Ther Apher Dial	2.5
5.4-11	Brunham, L.R. and Hegele, R.A	Lomitapide for the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia in children.	Lancet Diabetes Endocrinol	2.5
5.4-12	Buja, L.M, et al.	Cellular pathology of homozygous familial hypercholesterolemia.	Am J Pathol	2.7.3
5.4-13	Chacra, A.P.M, et al.	Case report: The efficacy and safety of lomitapide in a homozygous familial hypercholesterolemic child.	J Clin Lipidol	2.5, 2.7.3
5.4-14	Chen, C, et al.	Biotechnology Challenges to In Vitro Maturation of Hepatic Stem Cells.	Gastroenterology	2.5

5.4 参考文献

資料番号	著者	表題	雑誌名等	参照したモジュール
5.4-15	Cicero, A.F.G, et al.	Short-term evolocumab-induced tendon xanthomas regression in an elderly patient with homozygous familial hypercholesterolemia.	Intern Emerg Med	2.5
5.4-16	Consensus Statement	Expert Statement on Diagnosis & Management of Pediatric Homozygous Familial Hypercholesterolemia, with Specific Focus on the Role of Lomitapide.		2.5
5.4-17	Cuchel, M, et al.	Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study	Lancet	2.5
5.4-18	Cuchel, M, et al.	Homozygous familial hypercholesterolemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolemia of the European Atherosclerosis Society.	Eur Heart J	2.5, 2.7.3
5.4-19	Cuchel, M, et al.	Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolemia: new treatments and clinical guidance.	Eur Heart J	2.2, 2.5, 2.7.2, 2.7.3
5.4-20	Cuchel, M, et al.	Contemporary Homozygous Familial Hypercholesterolemia in the United States: Insights From the CASCADE FH Registry.	J Am Heart Assoc	2.5
5.4-21	Cuchel, M, et al.	Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia.	N Engl J Med	2.7.3
5.4-22	D'Erasmo, L, et al.	Autosomal recessive hypercholesterolemia: update for 2020.	Curr Opin Lipidol	2.5
5.4-23	Galicia-Garcia, U, et al.	Mutation type classification and pathogenicity assignment of sixteen missense variants located in the EGF-precursor homology domain of the LDLR.	Sci Rep	2.5, 2.7.3
5.4-24	Giammanco, A, et al.	Therapeutic options for homozygous familial hypercholesterolemia: the role of Lomitapide.	Curr Med Chem	2.5
5.4-25	Gidding, S.S, et al.	The agenda for familial hypercholesterolemia.	Circulation	2.5, 2.7.3

5.4 参考文献

資料番号	著者	表題	雑誌名等	参照したモジュール
5.4-26	Græsdal, A, et al.	Apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia: the results of a follow-up of all Norwegian patients with homozygous familial hypercholesterolemia.	J Clin Lipidol	2.5
5.4-27	Grundy, S.M, et al.	AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines.	Circulation	2.5, 2.7.3
5.4-28	Harada-Shiba, M, et al.	Clinical features and genetic analysis of autosomal recessive hypercholesterolemia.	J Clin Endocrinol Metab	2.5
5.4-29	Hori, M, et al.	Impact of LDLR and PCSK9 pathogenic variants in Japanese heterozygous familial hypercholesterolemia patients.	Atherosclerosis	2.5
5.4-30	Hori, M, et al.	The first Japanese cases of familial hypercholesterolemia due to a known pathogenic APOB gene variant, c.10580 G＞A: p.(Arg3527Gln).	J Clin Lipidol	2.5
5.4-31	Hussain, M.M, et al.	Microsomal triglyceride transfer protein and its role in apo B-lipoprotein assembly.	J Lipid Res	2.7.3
5.4-32	Jamil, H, et al.	An inhibitor of the microsomal triglyceride transfer protein inhibits apo B secretion from HepG2 cells.	Proc Natl Acad Sci U S A	2.7.3
5.4-33	Jang, W. and Song, J.S	Non-Invasive Imaging Methods to Evaluate Non-Alcoholic Fatty Liver Disease with Fat Quantification:A Review.	Diagnostics	2.7.4
5.4-34	Johnson, T.N, et al.	Prediction of the clearance of eleven drugs and associated variability in neonates, infants and children.	Clin Pharmacokinet	2.7.2
5.4-35	Julius, U	Lipoprotein apheresis in the management of severe hypercholesterolemia and of elevation of lipoprotein(a): current perspectives and patient selection.	Med Devices (Auckl)	2.5
5.4-36	Kayikcioglu, M	LDL Apheresis and Lp (a) Apheresis: A Clinician's Perspective.	Curr Atheroscler Rep	2.5
5.4-37	Kayikcioglu, M, et al.	Clinical management, psychosocial characteristics, and quality of life in patients with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing LDL-apheresis in Turkey: Results of a nationwide survey (A-HIT1 registry).	J Clin Lipidol	2.5

5.4 参考文献

資料番号	著者	表題	雑誌名等	参照したモジュール
5.4-38	Klaus, G, et al.	Multimodal lipid-lowering treatment in pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia-target attainment requires further increase of intensity.	Pediatr Nephrol	2.5, 2.7.3
5.4-39	Kolovou, G, et al.	Xanthomas regression in an 8-year-old boy treated with lomitapide.	JACC Case Rep	2.5
5.4-40	Kroon, A.A, et al.	The rebound of lipoproteins after LDL-apheresis. Kinetics and estimation of mean lipoprotein levels.	Atherosclerosis	2.5
5.4-41	Kwiterovich P.O. Jr, et al.	Familial hypercholesterolemia (one form of familial type II hyperlipoproteinemia). A study of its biochemical, genetic and clinical presentation in childhood.	J Clin Invest	2.7.3
5.4-42	Larrey, D, et al.	Long-term hepatic safety of lomitapide in homozygous familial hypercholesterolaemia.	Liver Int	2.7.4
5.4-43	Levy, E, et al.	Immunolocalization, ontogeny, and regulation of microsomal triglyceride transfer protein in human fetal intestine.	Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol	2.7.2
5.4-44	Liao, J.K. and Laufs, U	Pleiotropic effects of statins.	Annu Rev Pharmacol Toxicol	2.5
5.4-45	Liao, W, et al.	Blocking microsomal triglyceride transfer protein interferes with apo B secretion without causing retention or stress in the ER.	J Lipid Res	2.7.3
5.4-46	Lischka, J, et al.	Vascular access for lipid apheresis: a challenge in young children with homozygous familial hypercholesterolemia.	BMC Pediatr	2.5
5.4-47	López-Santamaria, M, et al.	Liver transplantation in patients with homozygotic familial hypercholesterolemia previously treated by end-to-side portocaval shunt and ileal bypass.	J Pediatr Surg	2.5
5.4-48	Luirink, I.K, et al.	Efficacy and safety of lipoprotein apheresis in children with homozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review.	J Clin Lipidol	2.5
5.4-49	Luirink, I.K, et al.	Practice of lipoprotein apheresis and short-term efficacy in children with homozygous familial hypercholesterolemia: Data from an international registry.	Atherosclerosis	2.5
5.4-50	Mabuchi, H	Half a Century Tales of Familial Hypercholesterolemia (FH) in Japan.	J Atheroscler Thromb	2.5
5.4-51	Marais, A.D	Familial hypercholesterolaemia.	Clin Biochem Rev	2.7.3

5.4 参考文献

資料番号	著者	表題	雑誌名等	参照したモジュール
5.4-52	Mata, N, et al.	Quality of life in a cohort of familial hypercholesterolemia patients from the south of Europe.	Eur J Public Health	2.5
5.4-53	McErlean, S, et al.	Familial hypercholesterolemia.	BMJ	2.5, 2.7.3
5.4-54	Moorjani, S, et al.	Mutations of low-density-lipoprotein-receptor gene, variation in plasma cholesterol, and expression of coronary heart disease in homozygous familial hypercholesterolaemia.	Lancet	2.7.3
5.4-55	Noguchi, T, et al.	The E32K variant of PCSK9 exacerbates the phenotype of familial hypercholesterolaemia by increasing PCSK9 function and concentration in the circulation.	Atherosclerosis	2.5
5.4-56	Nohara, A, et al.	Homozygous Familial Hypercholesterolemia.	J Atheroscler Thromb	2.2, 2.5
5.4-57	Nordestgaard, B.G, et al.	Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease.	Eur Heart J	2.5
5.4-58	Oesterle, A, et al.	Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System.	Circ Res	2.5
5.4-59	Raizman, J.E, et al.	Pediatric reference value distributions for vitamins A and E in the CALIPER cohort and establishment of age-stratified reference intervals.	Clin Biochem	2.7.4
5.4-60	Reijman, M.D, et al.	Clinical practice recommendations on lipoprotein apheresis for children with homozygous familial hypercholesterolemia: an expert consensus statement from ERKNet and ESPN.	Atherosclerosis	2.5
5.4-61	Reijman, M.D, et al.	Homozygous Familial Hypercholesterolemia International Clinical Collaborators (HICC); Children with Homozygous Hypercholesterolemia on Lipoprotein Apheresis: an	Lancet Child Adolesc Health	2.5
5.4-62	Samant, T.S, et al.	Quantitative clinical pharmacology for size and age scaling in pediatric drug development: A systematic review.	J Clin Pharmacol	2.5
5.4-63	Schmidt, H.H, et al.	Liver transplantation in a subject with familial hypercholesterolemia carrying the homozygous p.W577R LDL-receptor gene mutation.	Clin Transplant	2.5

5.4 参考文献

資料番号	著者	表題	雑誌名等	参照したモジュール
5.4-64	Sjouke, B, et al.	Double-heterozygous autosomal dominant hypercholesterolemia: Clinical characterization of an underreported disease.	J Clin Lipidol	2.7.3
5.4-65	Sniderman, A.D, et al.	A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk.	Circ Cardiovasc Qual Outcomes	2.7.3
5.4-66	Stein, E.A	Other therapies for reducing low-density lipoprotein cholesterol: medications in development.	Endocrinol Metab Clin North Am	2.7.3
5.4-67	Tada, H, et al.	Altered metabolism of low-density lipoprotein and very-low-density lipoprotein remnant in autosomal recessive hypercholesterolemia: results from stable isotope kinetic study in vivo.	Circ Cardiovasc Genet	2.5
5.4-68	Tada, H, et al.	Impact of clinical signs and genetic diagnosis of familial hypercholesterolaemia on the prevalence of coronary artery disease in patients with severe hypercholesterolaemia.	Eur Heart J	2.5
5.4-69	Taddeo, D, et al.	Adherence to treatment in adolescents.	Paediatr Child Health	2.5, 2.7.3
5.4-70	Tateishi, T, et al.	No Ethnic Difference between Caucasian and Japanese Hepatic Samples in the Expression Frequency of CYP3A5 and CYP3A7 Proteins.	Biochem Pharmacol	2.7.2
5.4-71	Thompsen, J. and Thompson, P.D	A systematic review of LDL apheresis in the treatment of cardiovascular disease.	Atherosclerosis	2.5
5.4-72	Thompson, G.R, et al.	Efficacy criteria and cholesterol targets for LDL apheresis.	Atherosclerosis	2.5
5.4-73	Thompson, G.R	Managing homozygous familial hypercholesterolemia from cradle to grave.	Atheroscler	2.5, 2.7.3
5.4-74	Thompson, G.R, et al.	Survival in homozygous familial hypercholesterolemia is determined by the on-treatment level of serum cholesterol.	Eur Heart J	2.5, 2.7.3
5.4-75	Tromp, T.R, et al.	Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolemia: retrospective cohort study.	Lancet	2.2, 2.5, 2.7.3, 2.7.4
5.4-76	Wang, C.Y, et al.	Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results.	Trends Mol Med	2.5

5.4 参考文献

資料番号	著者	表題	雑誌名等	参照したモジュール
5.4-77	Wetterau, J.R, et al.	Microsomal triglyceride transfer protein.	Biochimica et biophysica acta	2.7.3
5.4-78	Wetterau, J.R, et al.	An MTP inhibitor that normalizes atherogenic lipoprotein levels in WHHL rabbits.	Science	2.7.3
5.4-79	Wiegman, A, et al.	European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment.	Eur Heart J	2.7.3
5.4-80	Wiegman, A, et al.	Evinacumab for Pediatric Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia.	Circulation	2.5
5.4-81	山下静也, 他	家族性高コレステロール血症ホモ接合体に対する診断と新規治療薬ロミタピドによる治療.	診療と新薬	2.5
5.4-82	川尻剛照	家族性高コレステロール血症の心血管合併症と新しい治療.	総合健診	2.5