

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

日本標準商品分類番号	872189
------------	--------

貯 法：2～8℃で保存
有効期間：36箇月

レパサー[®]皮下注140mgペン

承認番号	22800AMX00023000
販売開始	2016年7月

Repatha[®] Subcutaneous Injection Pens
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	レパサー皮下注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、併用する薬剤の添付文書の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。使用后、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、頸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

	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明
皮膚及び皮下組織障害		発疹、そう痒性皮膚疹、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			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。

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²⁾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。

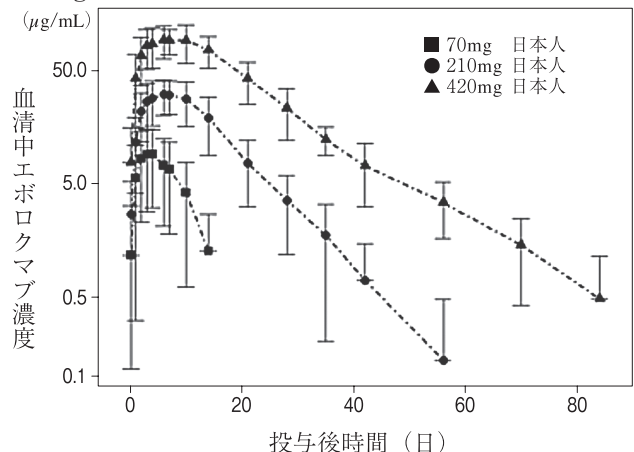


図1 健康成人にエボロクマブを単回皮下投与したときの血清中エボロクマブの濃度時間推移(平均値±標準偏差)

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1)}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 _{week8-12} ^{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_{week8-12}：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 変化率及びプラセボ 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)
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 (%)	-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)
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 (%)	-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 変化率及びプラセボ 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)
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 (%)	-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)
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 (%)	-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)
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 (%)	-69.6 (-76.5, -62.6) ^{注)}	-72.48 (-97.1, -32.5)	-65.5 (-73.8, -57.1) ^{注)}	-69.05 (-93.0, -26.0)
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)
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 (%)	-75.85* (-83.55, -68.15) a, 注)	-68.7 (-75.3, -62.1) ^{注)}	-66.87* (-72.88, -60.87) a, 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週間以内にアフエ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)、頸動脈内中膜肥厚増加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か月間 (日本人では25.3か月間、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、ビタバスタチン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

投与群	全体集団			日本人集団		
	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

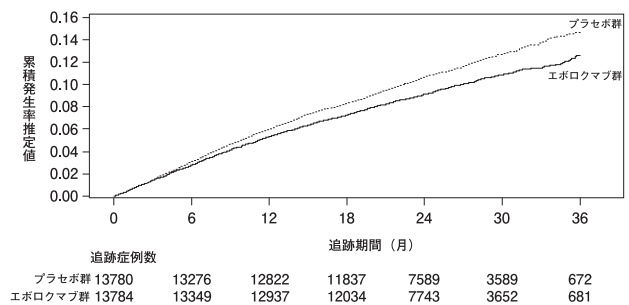


図1 主要評価項目^{注5)}の累積発生率推定値 (全体集団)

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/ケキシニン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。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

ペン1本

23. 主要文献

- 社内資料: Integrated Immunogenicity Report
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. :N Engl J Med. 2017; 376:1713-1722.
- 社内資料: 20110118試験 日本人結果報告書
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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

アマジェン株式会社

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