日本標準商品分類番号
872189

2024年10月改訂（第16版）

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

ヒト抗PCSK9モノクローナル抗体製剤

薬価基準収載

レパーサ®皮下注 420mgオートミニドーザー 140mgペン

エボロクマブ（遺伝子組換え）注

生物由来製品、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

Repatha®

剤形	注射剤 （ペン型プレフィルドオートインジェクター又はプレフィルドカートリッジと電動式医薬品自動注入器が同梱された医療用医薬品）	
製剤の規制区分	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	
規格・含量	レパーサ皮下注140 mg ペン 1製剤（1 mL）中エボロクマブ（遺伝子組換え）140 mgを含有する。 レパーサ皮下注420 mg オートミニドーザー 1製剤（3.5 mL）中エボロクマブ（遺伝子組換え）420 mgを含有する。	
一般名	和名：エボロクマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Evolocumab（Genetical Recombination）（JAN）、 evolocumab（r-INN）	
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	レパーサ皮下注140 mg ペン	製造販売承認年月日：2016年 1月22日 薬価基準収載年月日：2016年 4月20日 販売開始年月日：2016年 7月 8日
	レパーサ皮下注420 mg オートミニドーザー	製造販売承認年月日：2017年 8月23日 薬価基準収載年月日：2017年11月29日 販売開始年月日：2018年 1月12日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	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	
医薬情報担当者の 連絡先		
問い合わせ窓口	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　TEL 0120-790-549 医療関係者向け情報 https://www.amgen.co.jp/products/for-physicians 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　TEL 0120-189-371 医療従事者向け情報サイト（Astellas Medical Net） https://amn.astellas.jp/	

本IFは2024年10月改訂（レパーサ皮下注140 mgペン）、2022年11月改訂（レパーサ皮下注420 mg オートミニドーザー）の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　－日本病院薬剤師会－

（2020年4月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

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

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ. 5. 臨床成績」や「ⅩⅡ. 参考資料」、「ⅩⅢ. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

目　次

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

PCSK9（プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン9型）遺伝子は、2003年にAbifadelらによって同定され[1)]、その後、低比重リポ蛋白（low density lipoprotein：LDL）受容体のリサイクリング及び調節に重要な役割を果たしていることが示された[2, 3)]。PCSK9の機能喪失型（LOF：loss of function）突然変異の保有者では、コレステロール値が正常値未満であり、冠動脈疾患の罹患率が低いことが報告されている[4)]。

高LDLコレステロール血症は、冠動脈疾患及び脳梗塞の確立された危険因子であり、LDL-コレステロール（LDL-C）を厳格に管理することは、心血管イベントリスクの高い患者に対し、より一層のベネフィットをもたらすことが日本人においても示唆されている[5, 6)]。

レパーサ皮下注［一般名：エボロクマブ（遺伝子組換え）、以下レパーサ］は、米国Amgen社で開発されたヒト抗PCSK9モノクローナル抗体製剤で、PCSK9蛋白を阻害することで血中LDL-Cを低下させる、新規作用機序の高コレステロール血症治療薬である。

海外において2009年に第Ⅰ相試験が開始され、2015年7月に欧州で「高コレステロール血症及び混合型脂質異常症、家族性高コレステロール血症ホモ接合体」、2015年8月及び9月に米国及びカナダで「原発性高脂血症、家族性高コレステロール血症ホモ接合体」の効能又は効果を取得した。

本邦では、日本人高コレステロール血症及び家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者を対象に、2012年より第Ⅱ相試験が、2013年より第Ⅲ相試験が開始され、継続して日本人を含む国際共同長期投与試験が実施された他、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日本人を含む国際共同長期投与試験が実施された。これらの結果から、レパーサの有効性・安全性が確認され、2016年1月に「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、心血管イベントの発現リスクが高く、HMG-CoA還元酵素阻害剤（以下、スタチン）で効果不十分な場合に限る。」を効能又は効果として承認を取得した。

また、スタチンによる治療が適さない高コレステロール血症患者に対する効能又は効果については、欧州では2015年7月の初回承認時に含まれ、米国では2017年12月にレパーサ単独での治療を可能とする承認事項一部変更承認を取得した。本邦では、スタチンによる治療が適さない日本人高コレステロール血症患者を対象に、2016年より国内第Ⅲ相試験が開始された。その結果から、レパーサの有効性・安全性が確認され、2019年6月に「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」を効能又は効果とする承認事項一部変更承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

本剤は下記のような治療学的特徴を有している。

1. ヒトモノクローナル抗体（IgG2）で、PCSK9をターゲットに創薬された新規作用機序の高コレステロール血症治療薬である。（「Ⅵ．2．薬理作用」の項参照）
2. 心血管イベントの発現リスクが高い、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において、スタチンに追加投与することでプラセボと比較してLDL-Cが有意に低下した。また、長期（48週）にわたり安定したLDL-C低下効果を示した。（「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照）
3. 家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者において、LDL-Cが平均23.4％（日本人集団では46.5％）低下した。（「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照）
4. スタチンによる治療が適さない高コレステロール血症患者において、最低有効量未満のスタチン併用又は単独による本剤投与により、エゼチミブと比較してLDL-Cが有意に低下した。（「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照）
5. 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体、高コレステロール血症患者（成人）においては140 mgを2週間に1回、家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者においては420 mgを4週間に1回又は2週間に1回[a)]皮下投与する。（「Ⅴ．3．用法及び用量、5.臨床成績」、「Ⅹ．14．保険給付上の注意」の項参照）
6. 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を対象とした国内臨床試験（12週）、国際共同長期投与試験（1年）、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試験、及びスタチン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国内臨床試験に参加した日本人患者625例中68例（10.9％）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。（曝露期間の中央値：約11ヵ月）主な副作用は、糖尿病9例（1.4％）、注射部位反応9例（1.4％）、肝機能異常6例（1.0％）、筋肉痛5例（0.8％）、CK上昇4例（0.6％）、頚動脈内膜中膜肥厚度増加4例（0.6％）、筋痙縮4例（0.6％）であった。（効能又は効果追加時：2019年6月）（「Ⅷ．8．副作用」の項参照）

a）420 mgを4週間に1回投与で効果不十分、又はLDLアフェレーシスの補助として使用する場合

3. 製品の製剤学的特性

1. 以下の2つの規格がある。（「Ⅳ. 1. 剤型」の項参照）
   - 本剤140 mg/1 mLを充填したガラス製プレフィルドシリンジを装着したペン型オートインジェクター
   - 本剤420 mg/3.5 mLを充填したカートリッジと専用自動注入器であるオートミニドーザー

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル 参照先
RMP	有	（「Ⅰ．6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	医療従事者向け資材：適正使用ガイド （「XⅢ. 備考」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	有	最適使用推進ガイドライン　エボロクマブ（遺伝子組換え）平成29年3月策定（令和5年11月改訂）令和5年11月21日 医薬薬審発1121第2号 （独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページ参照）
保険適用上の留意事項通知	有	・使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（平成28年4月19日 保医発0419第1号、令和6年3月5日 保医発0305第1号） ・抗PCSK9抗体製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項一部改正について（平成29年3月31日　保医発0331第9号、平成29日12月15日 保医発1215第12号、令和元年6月18日 保医発0618第7号、令和5年11月21日 保医発1121第4号） ・療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める提示事項等の一部改正等について（平成29年4月28日　保医発0428第3号） ・医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について（令和6年3月26日 保医発0326第6号） （「X．14. 保険給付上の注意」の項参照）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)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。（「Ⅰ．6. RMPの概要」の項参照）

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

安全性検討項目		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
なし	過敏症 免疫原性	家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者(小児を含む) 75歳以上の高齢者への投与時の安全性 肝機能障害患者 C型肝炎ウイルス感染患者 長期使用(LDL-コレステロール40 mg/dL未満(1.0 mmol/L未満)の影響を含む)
有効性に関する検討事項		
使用実態下での長期投与時の有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 特定使用成績調査(長期使用)
有効性に関する調査・試験の計画の概要
特定使用成績調査(長期使用)

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成、配布 ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

レパーサ皮下注140 mg ペン
レパーサ皮下注420 mg オートミニドーザー

(2)洋名

Repatha Subcutaneous Injection Pens
Repatha Subcutaneous Injection Auto mini-dosers

(3)名称の由来

海外に準じた

2. 一般名

(1)和名（命名法）

エボロクマブ（遺伝子組換え）（JAN）

(2)洋名（命名法）

Evolocumab（Genetical Recombination）（JAN）、evolocumab（r-INN）

(3)ステム

ヒトモノクローナル抗体：-umab

3. 構造式又は示性式

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である。

4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{6242}H_{9684}N_{1668}O_{1996}S_{56}$（タンパク質部分、4本鎖）
H鎖$C_{2140}H_{3313}N_{571}O_{664}S_{21}$
L鎖$C_{981}H_{1529}N_{263}O_{334}S_{7}$

分子量：約144,000

5. 化学名（命名法）又は本質

エボロクマブは、ヒト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、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。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：AMG145

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1)外観・性状

レパーサ皮下注140 mg ペン、レパーサ皮下注420 mg オートミニドーザー
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。

(2)溶解性

該当しない

(3)吸湿性

該当しない

(4)融点(分解点)、沸点、凝固点

該当しない

(5)酸塩基解離定数

該当しない

(6)分配係数

該当しない

(7)その他の主な示性値

pH:4.7～5.3

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	-30℃	36ヵ月	規格に適合。
加速試験	5℃	6ヵ月	規格に適合。高分子量分子種の増加傾向が認められた。
苛酷試験	40℃	1ヵ月	高分子量分子種の増加及び塩基性ピークの増加が認められた。

測定項目:性状、pH、力価等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験方法:
(1) ELISA
(2) ペプチドマップ
定量法:
紫外可視吸光度測定法

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1)剤形の区別

レパーサ皮下注140 mg ペン、レパーサ皮下注420 mg オートミニドーザー
水性注射剤

(2)製剤の外観及び性状

レパーサ皮下注140 mg ペン、レパーサ皮下注420 mg オートミニドーザー
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。

(3)識別コード

該当しない

(4)製剤の物性

レパーサ皮下注140 mg ペン、レパーサ皮下注420 mg オートミニドーザー
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）

(5)その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	レパーサ皮下注140 mg ペン		レパーサ皮下注420 mg オートミニドーザー	
有効成分	1 mL中エボロクマブ（遺伝子組換え）[注)] 140 mg		3.5 mL中エボロクマブ（遺伝子組換え）[注)] 420 mg	
添加剤	1 mL中		3.5 mL中	
	L-プロリン	25 mg	L-プロリン	89 mg
	氷酢酸	1.2 mg	氷酢酸	4.2 mg
	ポリソルベート80	0.1 mg	ポリソルベート80	0.35 mg
	pH調節剤	適量	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。

(2)電解質等の濃度

該当資料なし

(3)熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

高分子量分子種、宿主細胞由来不純物等

6. 製剤の各種条件下における安定性

レパーサ皮下注140 mg ペン

試験	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	5℃	36ヵ月	規格に適合。
加速試験	25℃	6ヵ月	25℃では3ヵ月まで、30℃では2ヵ月まで規格に適合。高分子量分子種の増加傾向、塩基性ピークの増加傾向、及び主ピークの減少傾向が認められた。
	30℃	6ヵ月	
苛酷試験	40℃	1ヵ月	1週間まで規格に適合。高分子量分子種の増加、塩基性ピークの増加傾向、及び主ピークの減少傾向が認められた。
光安定性試験	総照度120万 lux・hr以上及び総近紫外放射エネルギー200W・h/m^{2}以上、5℃		非包装では、エボロクマブの減少と高分子量分子種の増加が認められた。市販包装では、性状、pH、純度、力価に変化は認められなかった。
	2,000 lux、25℃、14日		非包装では、エボロクマブの減少と高分子量分子種の増加が認められた。市販包装では、性状、pH、純度、力価に変化は認められなかった。
温度サイクル試験	−30～25℃	3サイクル	性状、pH、純度、力価に変化は認められなかった。

測定項目：性状、pH、純度、力価等

レパーサ皮下注420 mg オートミニドーザー

試験	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	5℃	36ヵ月	規格に適合。
加速試験	25℃	6ヵ月	25℃では3ヵ月まで、30℃では2ヵ月まで規格に適合。高分子量分子種の増加傾向、塩基性ピークの増加傾向、及び主ピークの減少傾向が認められた。
	30℃	6ヵ月	
苛酷試験	40℃	1ヵ月	1週間まで規格に適合。高分子量分子種の増加、塩基性ピークの増加傾向、及び主ピークの減少傾向が認められた。
光安定性試験	総照度120万 lux・hr以上及び総近紫外放射エネルギー200 W・h/m^{2}以上、5℃		非包装では、エボロクマブの減少と高分子量分子種と塩基性ピークの増加が認められた。市販包装では、変化は認められなかった。
	2,000 lux、25℃、14日		非包装では、エボロクマブの減少と高分子量分子種と塩基性ピークの増加が認められた。市販包装では、変化は認められなかった。
温度サイクル試験	−30～25℃	3サイクル	変化は認められなかった。

測定項目：性状、pH、純度、力価等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2)包装

レパーサ皮下注140 mg ペン：ペン1本
レパーサ皮下注420 mg オートミニドーザー：オートミニドーザー1個

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

レパーサ皮下注140 mg ペン

シリンジ：ホウケイ酸ガラス
注射針：ステンレス
針カバー：ラテックスフリーゴム
プランジャーストッパー：臭素化ブチルゴム
注入器：ポリオキシメチレン樹脂、ABS樹脂、ステンレス、ポリアミド

レパーサ皮下注420 mg オートミニドーザー

カートリッジ：シクロオレフィンポリマー、塩化ブチルゴム（フィルム：フッ素樹脂）
注射針：ステンレス
粘着シート：アクリル感圧接着剤、ポリエチレンテレフタレート、不織布ポリエステル
注入器：ポリカーボネート樹脂、熱可塑性エラストマー樹脂、一般電気部品、ステンレス、
フタル酸非含有ポリ塩化ビニル樹脂

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

＜解説＞

本剤は、心血管イベントの発現リスクが高く、スタチン及び他の既存治療で効果不十分な高コレステロール血症患者及び家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（20110231試験：YUKAWA-1試験）[7)]及び国内第Ⅲ相試験（20120122試験：YUKAWA-2試験）[8)]、国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験から移行した国際共同非盲検長期継続投与試験（20110110試験：OSLER-1試験、20120138試験：OSLER-2試験）[9～13)]において、その有効性及び安全性が確認された。

また、12歳以上の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非盲検長期試験（日本人7例を含む、20110271試験：TAUSSIG試験）[14)]において、その有効性及び安全性が確認された。

更に、筋肉関連の副作用のため有効用量のスタチン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国内第Ⅲ相試験（20140234試験：GAUSS-4試験）[15, 16)]において、その有効性及び安全性が確認された。

これらの臨床試験の結果によりその有効性が確認され、安全性においてもそのプロファイルはプラセボ及び対照薬（エゼチミブ）と同様であったことから、本剤の効能又は効果を設定した。

（「Ⅴ. 5. 臨床成績」の項参照）

2. 効能又は効果に関連する注意

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

＜解説＞

5.1 他の脂質異常症治療薬に準じて設定した。
他の疾患や薬剤により二次的にコレステロールが上昇する場合があり、このような場合には原因疾患の治療を優先する必要がある。したがって、十分な診察及び検査を実施後、「家族性高コレステロール血症（ヘテロ及びホモ接合体）」、「高コレステロール血症」であることを確認することを注意喚起した。

5.2 本剤は心血管イベントの発現リスクが高い患者を対象に臨床試験が行われている。疾患として既に心血管イベントリスクが高いとされる家族性高コレステロール血症以外の患者に本剤を適用するにあたって、本剤の適正使用の観点から心血管イベントの発現リスクが高いことを確認するための具体的な情報として記載した。

5.3 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国内臨床試験を実施し、本剤の有効性並びに安全性が確認されたことから、本剤の適正使用の観点からHMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない患者の具体的な情報として記載した。

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

・承認を受けた用法及び用量

〈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〉

〔レパーサ皮下注140 mg ペン〕

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

〔レパーサ皮下注420 mg オートミニドーザー〕

通常、成人にはエボロクマブ(遺伝子組換え)として420 mg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420 mgを4週間に1回皮下投与する。効果不十分な場合には420 mg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420 mgを2週間に1回皮下投与することができる。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

・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

本剤は、心血管イベントの発現リスクが高く、スタチン及び他の既存治療で効果不十分な高コレステロール血症患者及び家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（20110231試験：YUKAWA-1試験）[7]及び国内第Ⅲ相試験（20120122試験：YUKAWA-2試験）[8]、国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験から移行した国際共同非盲検長期継続投与試験（20110110試験：OSLER-1試験、20120138試験：OSLER-2試験）[9～13]において、本剤140 mgを2週間に1回又は420 mgを4週間に1回皮下投与したところ、その有効性及び安全性が確認された。

・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ホモ接合体患者を対象とした国際共同非盲検長期試験（日本人7例を含む、20110271試験：TAUSSIG試験）[14]において、非アフェレーシス患者には420 mgを4週間に1回の用量で開始し、LDL-C低下及びPCSK9抑制レベルに応じて420 mgを2週間に1回に増量可、アフェレーシス患者には420 mgを2週間に1回の用量で開始し、LDL-C低下が認められた場合に420 mgを4週間に1回に減量可として皮下投与したところ、その有効性及び安全性が確認された。更に、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プラセボ対照の海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（20110233試験：TESLA試験）[17, 18]においても、本剤420 mgを4週間に1回皮下投与したところ、その有効性及び安全性が確認された。これらの結果から、本剤の用法及び用量を設定した。

（「Ⅴ. 5. 臨床成績」の項参照）

4. 用法及び用量に関連する注意

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]

＜解説＞

本剤の使用にあたってはスタチンと併用することについて具体的に注意喚起するため設定した。

ただし、スタチン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国内第Ⅲ相試験（20140234試験：GAUSS-4試験）[15, 16]において、本剤投与による有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の用法及び用量に関連する注意を設定した。

（「Ⅴ. 5. 臨床成績」の項参照）

効能又は効果、用法及び用量に関しては「Ⅹ. 14. 保険給付上の注意」の項も参照のこと。

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

国内臨床試験では、患者対象を海外臨床試験に合わせて「高脂血症又は混合型脂質異常症」としたが、承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

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

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〉

〔レパーサ皮下注140 mgペン〕

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

〔レパーサ皮下注420 mg オートミニドーザー〕

通常、成人にはエボロクマブ(遺伝子組換え)として420 mg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420 mgを4週間に1回皮下投与する。効果不十分な場合には420 mg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420 mgを2週間に1回皮下投与することができる。

健康成人及び高脂血症患者に対する第Ⅰ相試験(評価資料)

相	試験番号 [実施国/地域]	主要目的	対象/ 登録例数	試験デザイン	投与方法 a) 又は 投与頻度/投与期間
Ⅰ	20110121[19)] [米国]	単回皮下投与時の安全性、忍容性及び免疫原性プロファイルを評価	日本人 健康成人 24 例 外国人(白人) 健康成人 8 例	単施設、二重盲検、 無作為化、 プラセボ対照、 単回投与試験	単回:70、210、420 mg、 プラセボ
	20080397[20)] [米国]	単回皮下投与又は静脈内投与時の安全性及び忍容性を評価	外国人 健康成人 56 例	単施設、二重盲検、 無作為化、 プラセボ対照、 用量漸増単回投与試験	皮下/単回: 7、21、70、210、420 mg 静脈内/単回:21、420 mg (各投与方法に対してプラセボ)
	20120136[21)] [米国]	皮下投与時の薬物動態及び薬力学プロファイル(LDL-C で評価)の個体内変動を評価	外国人 健康成人 20 例	単施設、非盲検、 クロスオーバー、 薬物動態及び 薬力学試験	単回:140 mg
	20120341[22)] [米国]	軽度及び中等度肝機能障害患者における薬物動態を健康成人と比較	外国人 健康成人 8 例 軽度/中等度肝機能障害患者 16 例	多施設共同、非盲検、 非対照、並行群間試験	単回:140 mg
	20140213[23)] [米国]	重度腎機能障害患者及び血液透析中末期腎不全患者における薬物動態を腎機能正常者と比較	外国人 腎機能正常者 6 例 腎機能障害患者 12 例	単施設、非盲検、 非対照、並行群間試験	単回:140 mg
Ⅰ	20080398[24)] [米国]	スタチン投与中の高脂血症患者に反復皮下投与時の安全性、忍容性及び免疫原性プロファイルを評価	外国人 高脂血症患者 60 例 (HeFH 患者 6 例含む)	多施設共同、 二重盲検、無作為化、 プラセボ対照、 用量漸増反復投与試験	1 週間に 1 回/6 週間: 14、35 mg 2 週間に 1 回/6 週間: 140、280 mg 4 週間に 1 回/8 週間:420 mg (各投与頻度に対してプラセボ)

LDL-C(low-density lipoprotein cholesterol):低比重リポ蛋白コレステロール
HeFH(heterozygous familial hypercholesterolemia):家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体
a)投与方法の記載のないものは皮下投与

PHMD、HC及びHeFH患者に対する第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験(評価資料)

相	試験番号 [実施国/地域]	主要目的	対象/ 登録例数	試験デザイン	投与方法 a)又は 投与頻度/投与期間
Ⅱ	20110231[7)] YUKAWA-1 [日本]	心血管系リスクが高い日本人HC患者、スタチン併用下、皮下投与時のLDL-Cに対する有効性 b)をプラセボとの比較により評価	日本人 HC患者310例	多施設共同、 二重盲検、無作為化、 プラセボ対照試験	2週間に1回/12週間: 70、140 mg 4週間に1回/12週間: 280、420 mg (各投与頻度に対してプラセボ)
Ⅱ	20101155[25)] LAPLACE-1 [米国、カナダ、欧州]	スタチン併用下、皮下投与時のLDL-Cに対する有効性 b)をプラセボとの比較により評価	外国人 HC患者631例	多施設共同、 二重盲検、無作為化、 プラセボ対照、 並行群間用量設定試験	2週間に1回/12週間: 70、105、140 mg 4週間に1回/12週間: 280、350、420 mg (各投与頻度に対してプラセボ)
Ⅱ	20090158[26, 27)] RUTHERFORD-1 [米国、アジア、カナダ、欧州、南アフリカ]	皮下投与時のLDL-Cに対する有効性 b)をプラセボとの比較により評価	外国人 HeFH患者168例	多施設共同、 二重盲検、無作為化、 プラセボ対照試験	4週間に1回/12週間: 350、420 mg、プラセボ
Ⅲ	20120122[8)] YUKAWA-2 [日本]	心血管系リスクが高い日本人PHMD患者、スタチン併用下、皮下投与時のLDL-Cに対する有効性 b)をプラセボとの比較により評価	日本人 PHMD患者404例	多施設共同、 二重盲検、無作為化、 層別化、プラセボ対照、 並行群間比較試験	2週間に1回/12週間:140 mg 4週間に1回/12週間:420 mg (各投与頻度に対してプラセボ)
Ⅲ	20110115[28, 29)] LAPLACE-2 [米国、欧州、カナダ、豪州、香港]	スタチン併用下、皮下投与時のLDL-Cに対する有効性 b)をプラセボとの比較により評価	外国人 PHMD患者2,067例	多施設共同、 二重盲検、無作為化、 ダブルダミー、 プラセボ/エゼチミブ対照、 並行群間比較試験	2週間に1回/12週間:140 mg 4週間に1回/12週間:420 mg [各投与頻度に対してプラセボ+エゼチミブ(経口)c)又はプラセボ(経口)]
Ⅲ	20110117[30, 31)] RUTHERFORD-2 [米国、カナダ、欧州、豪州、ニュージーランド、香港、南アフリカ]	脂質低下治療併用下、皮下投与時のLDL-Cに対する有効性 b)をプラセボとの比較により評価	外国人 HeFH患者331例	多施設共同、 二重盲検、無作為化、 プラセボ対照、 並行群間比較試験	2週間に1回/12週間:140 mg 4週間に1回/12週間:420 mg (各投与頻度に対してプラセボ)
Ⅲ	20110109[32, 33)] DESCARTES [米国、カナダ、欧州、豪州、南アフリカ]	脂質低下治療併用下、長期皮下投与時のLDL-Cに対する有効性 b)をプラセボとの比較により評価	外国人 HC患者905例	多施設共同、 二重盲検、無作為化、 ダブルダミー、 プラセボ対照、 長期投与試験	4週間に1回/52週間: 420 mg、プラセボ
Ⅱ	20110110[9~12)] OSLER-1 [米国、欧州、カナダ、豪州、日本、香港、シンガポール、南アフリカ]	長期皮下投与時の安全性及び忍容性を評価	PHMD患者 1,324例 (日本人219例含む)	多施設共同、 非盲検、無作為化、 比較対照(1年目)、 長期継続投与試験	1年目 4週間に1回/1年間: 420 mg+標準療法、 標準療法のみ 2年目以降 4週間に1回/5年まで: 420 mg+標準療法

相	試験番号 ［実施国/地域］	主要目的	対象/ 登録例数	試験デザイン	投与方法 a)又は 投与頻度/投与期間
Ⅲ	20120138[13)] OSLER-2[d)] ［米国、カナダ、欧州、豪州、香港、ニュージーランド、台湾、韓国、日本、南アフリカ］	長期皮下投与時の安全性及び忍容性を評価	PHMD 患者 3,478 例 （日本人 337 例含む）	多施設共同、 非盲検、無作為化、 比較対照（1 年目）、 長期継続投与試験	1 年目 2 週間に 1 回/1 年間： 140 mg＋標準療法 4 週間に 1 回/1 年間： 420 mg＋標準療法 標準療法のみ 2 年目以降 2 週間に 1 回/3 年まで： 140 mg＋標準療法 4 週間に 1 回/3 年まで： 420 mg＋標準療法
Ⅱ	20101154[34, 35)] MENDEL-1 ［米国、カナダ、欧州、豪州］	単剤皮下投与時の LDL-C に対する有効性 b)をプラセボとの比較により評価	外国人 HC 患者 411 例	多施設共同、 二重盲検、無作為化、 プラセボ/エゼチミブ対照、 用量設定試験	2 週間に 1 回/12 週間： 70、105、140 mg 4 週間に 1 回/12 週間： 280、350、420 mg ［各投与頻度に対してプラセボ又はエゼチミブ（経口）c)］
Ⅲ	20110114[36, 37)] MENDEL-2 ［米国、カナダ、欧州、豪州、韓国、台湾、トルコ］	単剤皮下投与時の LDL-C に対する有効性 b)をプラセボ及びエゼチミブとの比較により評価	外国人 HC 患者 615 例	多施設共同、 二重盲検、無作為化、 ダブルダミー、 プラセボ/エゼチミブ対照、 並行群間比較試験	2 週間に 1 回/12 週間：140 mg 4 週間に 1 回/12 週間：420 mg ［各投与頻度に対してプラセボ＋エゼチミブ（経口）c)又はプラセボ（経口）］
Ⅱ	20090159[38, 39)] GAUSS-1 ［米国、カナダ、欧州、豪州］	スタチン忍容性不良 HC 患者、皮下投与時の LDL-C に対する有効性 b)をエゼチミブとの比較により評価	外国人 HC 患者 160 例	多施設共同、 二重盲検、無作為化、 プラセボ/エゼチミブ対照試験	4 週間に 1 回/12 週間： 280、350、420 mg、 420 mg＋エゼチミブ（経口）c)、 プラセボ＋エゼチミブ（経口）c)
Ⅲ	20110116[40, 41)] GAUSS-2 ［米国、カナダ、欧州、豪州、香港］	スタチン忍容性不良 HC 患者、皮下投与時の LDL-C に対する有効性 b)をエゼチミブとの比較により評価	外国人 HC 患者 307 例	多施設共同、 二重盲検、無作為化、 ダブルダミー、 エゼチミブ対照、 並行群間比較試験	2 週間に 1 回/12 週間：140 mg 4 週間に 1 回/12 週間：420 mg ［各投与頻度に対して プラセボ＋エゼチミブ（経口）c)］
Ⅲ	20140234[15, 16)] GAUSS-4 ［日本］	二重盲検期： スタチンによる治療が適さない日本人 HC 患者、皮下投与時の LDL-C に対する有効性 b)及び安全性をエゼチミブとの比較により評価 非盲検期： 長期皮下投与時の安全性及び忍容性を評価	日本人 HC 患者 61 例	二重盲検期： 多施設共同、 二重盲検、無作為化、 エゼチミブ対照、 並行群間比較試験 非盲検期： 多施設共同、 非盲検、 継続投与試験	二重盲検期： 2 週間に 1 回/12 週間：140 mg 4 週間に 1 回/12 週間：420 mg ［各投与頻度に対して プラセボ＋エゼチミブ（経口）c)］ 非盲検期： 2 週間に 1 回/40 週間：140 mg ＋標準療法 4 週間に 1 回/40 週間：420 mg ＋標準療法

HC（Hypercholesterolemia）：高コレステロール血症（家族性ヘテロ接合体及び非家族性）
HeFH（heterozygous familial hypercholesterolemia）：家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体
LDL-C（low-density lipoprotein cholesterol）：低比重リポ蛋白コレステロール
PHMD［primary hyperlipidemia (heterozygous familial and nonfamilial) and mixed dyslipidemia］：原発性高脂血症（家族性ヘテロ接合体及び非家族性）及び混合型脂質異常症
a）投与方法の記載のないものは皮下投与
b）LDL-Cのベースラインからの変化率に対する効果
c）エゼチミブ10 mgを1日1回経口投与
d）オートミニドーザーを投与方法の1つとして使用を規定しているため、オートミニドーザーの評価資料とした。

HoFH患者に対する第Ⅱ/Ⅲ相試験(評価資料)

相	試験番号 [実施国/地域]	主要目的	対象/ 登録例数	試験デザイン	投与方法[a]又は 投与頻度/投与期間
Ⅱ/Ⅲ	20110233[17, 18] TESLA [米国、欧州、カナダ、南アフリカ、レバノン]	Part A(第Ⅱ相): 脂質低下治療併用下、皮下投与時のLDL-Cに対する有効性[b]を評価 Part B(第Ⅲ相): 脂質低下治療併用下、皮下投与時のLDL-Cに対する有効性[b]をプラセボとの比較により評価	外国人 12歳以上のHoFH患者 Part A: 8例 Part B: 50例	Part A: 多施設共同、 非盲検、 パイロット、 非対照試験 Part B: 多施設共同、 二重盲検、 無作為化、 プラセボ対照試験	Part A 4週間に1回/12週間:420 mg Part B 4週間に1回/12週間:420 mg、プラセボ
Ⅱ/Ⅲ	20110271[14, 42, 43] TAUSSIG[c] [米国、カナダ、欧州、イスラエル、豪州、ニュージーランド、日本、香港、南アフリカ、レバノン]	長期皮下投与時の安全性及び忍容性を評価	12歳以上のHoFH/重症FH患者247例[c](日本人8例含む)	多施設共同、 非盲検、 長期継続投与試験	12週間 4週間に1回又は2週間に1回(非アフェレーシス又はアフェレーシス実施):420 mg 12週以降 投与頻度変更可/最長5年間

FH(familial hypercholesterolemia):家族性高コレステロール血症
HoFH(homozygous familial hypercholesterolemia):家族性高コレステロール血症ホモ接合体
LDL-C(low-density lipoprotein cholesterol):低比重リポ蛋白コレステロール
a)投与方法の記載のないものは皮下投与
b)LDL-Cのベースラインからの変化率に対する効果
c)中間解析時点の本剤投与例数は242例であった

医療機器注入器、製剤に関する臨床試験（評価資料）

相	試験番号 ［実施国/地域］	主要目的	対象/ 登録例数	試験デザイン	投与方法[a]又は 投与頻度/投与期間
Ⅰ	20110168[44) b)] ［米国］	AMD及びAI/penの薬物動態学的同等性を評価	外国人 健康成人292例	多施設共同、 非盲検、無作為化、 並行群間試験	単回：420 mg
Ⅰ	20120133[45)] ［米国］	PFS及びAI/penの薬物動態学的同等性を評価	外国人 健康成人96例	多施設共同、 非盲検、無作為化、 クロスオーバー試験	単回：140 mg
Ⅲ	20120356[46)] THOMAS-2 ［米国、カナダ］	AMD又はAI/penの自己投与を評価	外国人 PHMD患者164例	多施設共同、 無作為化試験 （自宅投与試験）	4週間に1回/12週間：420 mg
Ⅲ	20120348[47)] THOMAS-1 ［米国、カナダ］	PFS又はAI/penの自己投与を評価	外国人 PHMD患者149例	多施設共同、 無作為化試験 （自宅投与試験）	2週間に1回/4週間：140 mg
0	20120135[48)] ［米国］	AMD皮下投与時の薬剤送達性を評価	外国人 健康成人100例	単施設、非盲検、 非無作為化試験	— （実薬投与なし）
0	20110234[49)] ［米国］	AMD持続皮下投与時の投与直後の疼痛VASスコアの比較により、投与速度別忍容性を評価	外国人 健康成人48例	単施設、 非盲検、無作為化、 クロスオーバー試験	— （実薬投与なし）
0	20120101[50)] ［米国］	急速皮下投与時の投与直後の疼痛VASスコアの比較により、注射液粘度（CMC濃度）別忍容性を評価	外国人 健康成人36例	単施設、 非盲検、無作為化、 クロスオーバー試験	— （実薬投与なし）

AI/pen（autoinjector/pen）：ペン型プレフィルドオートインジェクター
AMD（automated mini-doser）：オートミニドーザー
CMC（sodium carboxymethylcellulose）：カルボキシメチルセルロースナトリウム
PFS（prefilled syringe）：プレフィルドシリンジ
PHMD［primary hyperlipidemia (heterozygous familial and nonfamilial) and mixed dyslipidemia］：原発性高脂血症（家族性ヘテロ接合体及び非家族性）及び混合型脂質異常症
VAS（Visual Analog Scale）：痛みの評価方法の1つ
a）投与方法の記載のないものは皮下投与
b）オートミニドーザー評価資料

その他の臨床試験（電子化された添付文書改訂時の評価資料）

相	試験番号 ［実施国/地域］	主要目的	対象/ 登録例数	試験デザイン	投与方法[a]又は 投与頻度/投与期間
Ⅲ	20110118[51, 52)] FOURIER ［米国、豪州、欧州、カナダ、香港、日本など］	心血管系疾患患者を対象とし心血管イベント抑制を評価	HC患者27,564例 （日本人429例含む）	多施設共同、 二重盲検、無作為化、 プラセボ対照	2 週に1回140 mg 4 週に1回420 mg （各投与頻度に対してプラセボ）

HC（Hypercholesterolemia）：高コレステロール血症（家族性ヘテロ接合体及び非家族性）
a）投与方法の記載のないものは皮下投与

(2)臨床薬理試験

1)忍容性試験

＜単回投与試験:外国人データ＞(20080397試験)[20]

外国人健康成人各8例を対象に本剤7、21、70、210、420 mg又はプラセボを単回皮下投与、及び本剤21、420 mg又はプラセボを単回静脈内投与したときの安全性及び忍容性を検討した。

治験薬と関連ありと判断された有害事象(副作用)は本剤群で42例中18例(43%)、プラセボ群で14例中10例(71%)に認められ、本剤群の主な副作用は咽頭炎5例(12%)、咳嗽3例(7%)、上気道感染、鼓腸及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加各2例(5%)であった。各用量において有害事象による中止例はなく、重篤な有害事象又は死亡例も認められなかった。

本試験の結果から、単回皮下投与及び静脈内投与による420 mgまでの忍容性が確認された。

＜反復投与試験:外国人データ＞(20080398試験)[24]

低用量～中用量のスタチン[a]を安定した用量で投与中の高コレステロール血症患者各8例に本剤14、35 mg/1週を6回、同140、280 mg/2週を3回、同420 mg/2週を2回又はそれぞれのプラセボを反復皮下投与したときの安全性及び忍容性を検討した。

治験薬と関連ありと判断された有害事象(副作用)は本剤群で30例中8例(26.7%)、プラセボ群で10例中1例(10.0%)に認められたが、2例以上に認められた副作用はなく、本剤群で最も多く認められた副作用の器官別大分類は「一般・全身障害及び投与部位の状態」の4例(13.3%)であった。各用量において有害事象による中止例はなく、重篤な有害事象又は死亡例も認められなかった。

本試験の結果から、検討した最高用量(420 mg/2週)までの忍容性が確認された。

a)ロスバスタチン40 mg/日未満、アトルバスタチン80 mg/日未満及びシンバスタチン20～80 mg/日

(注)本剤で承認されている用法及び用量は

「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140 mgを2週間に1回又は420 mgを4週間に1回皮下投与する(オートミニドーザーは420 mgの4週間に1回皮下投与のみ)。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420 mgを4週間に1回皮下投与する。効果不十分な場合には420 mg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420 mgを2週間に1回皮下投与することができる。」である。

アトルバスタチンの本邦で承認された用法及び用量は、高コレステロール血症「通常、成人にはアトルバスタチンとして10 mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は1日20 mgまで増量できる。」、家族性高コレステロール血症「通常、成人にはアトルバスタチンとして10 mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は1日40 mgまで増量できる。」である。

シンバスタチンの本邦で承認された用法及び用量は、高脂血症、家族性高コレステロール血症「通常、成人にはシンバスタチンとして5 mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合は1日20 mgまで増量できる。」である。

ロスバスタチンの本邦で承認された用法及び用量は、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症「通常、成人にはロスバスタチンとして1日1回2.5 mgより投与を開始するが、早期にLDL-コレステロール値を低下させる必要がある場合には5 mgより投与を開始してもよい。なお、年齢・症状により適宜増減し、投与開始後あるいは増量後、4週以降にLDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には、漸次10 mgまで増量できる。10 mgを投与してもLDL-コレステロール値の低下が十分でない、家族性高コレステロール血症患者などの重症患者に限り、さらに増量できるが、1日最大20 mgまでとする。」である。

2)薬力学的試験

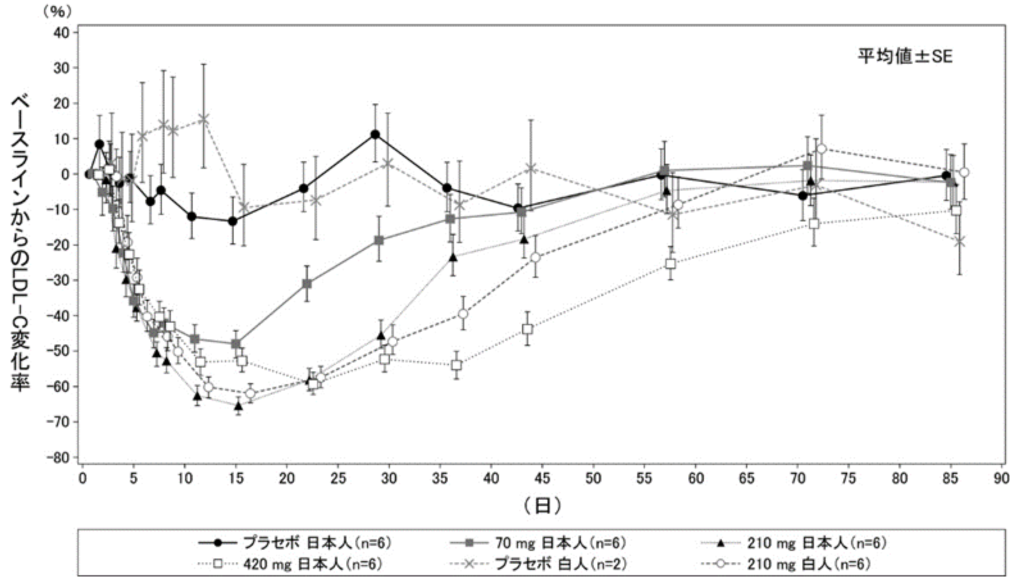
＜外国人データを含む＞(20110121試験)[19]

健康成人32例(日本人24例、白人8例)を対象に、本剤70、210、420 mg又はプラセボを二重盲検下で単回皮下投与したときの薬力学的プロファイルについて、血清中LDL-C及びPCSK9濃度のベースラインからの変化率を検討した。

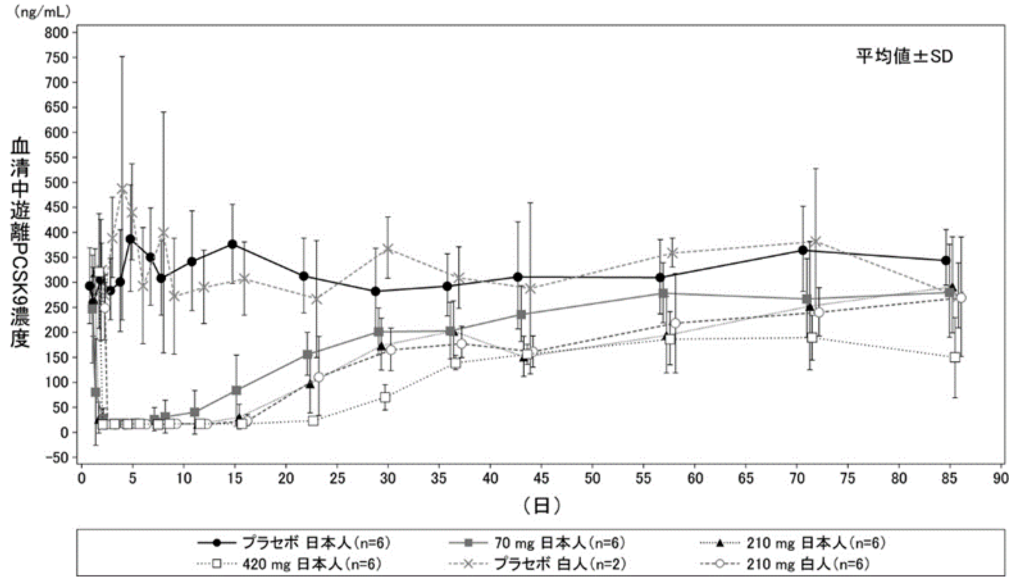
日本人健康成人において、血清中LDL-C濃度は本剤群のすべての投与量でベースラインから低下し、最大低下率(平均値)は本剤70 mg群48.2%、210 mg群65.6%、420 mg群59.3%であった。また、最大低下率(平均値)のプラセボとの差は各用量群でそれぞれ40.7%、60.3%、57.6%であり、85日目までのLDL-C濃度のAUC(血清中濃度-時間曲線下面積)の解析から、210 mg群及び420 mg群においてプラセボに対する有意な低下が認められた(210 mg群:p=0.004、420 mg群:p＜0.001、共分散分析)。日本人と白人の210 mg群での比較では、プラセボとの比が日本人210 mg群0.803、白人210 mg群0.817と同程度であった(p=0.87、共分散分析)。

血清中PCSK9濃度は低下し、投与後2日にはほぼ完全に抑制された。血清中PCSK9濃度は徐々にベースライン値へ戻ったが、本剤420 mg投与では投与後85日もベースライン値未満であった。

単回皮下投与時のベースラインからのLDL-C変化率の推移（日本人及び白人健康成人）



単回皮下投与時の血清中PCSK9濃度の推移（日本人及び白人健康成人）



（注）本剤で承認されている用法及び用量は

「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140 mgを2週間に1回又は420 mgを4週間に1回皮下投与する（オートミニドーザーは420 mgの4週間に1回皮下投与のみ）。

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420 mgを4週間に1回皮下投与する。効果不十分な場合には420 mg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420 mgを2週間に1回皮下投与することができる。」である。

3）QT/QTc評価試験
該当資料なし

＜参考＞ HC（HeFHを含む）の日本人集団におけるQTc間隔（20110231試験[7)]、20120122試験[8)]）
日本人第II相親試験である20110231試験では、ベースライン後の最大QTcF間隔が450 msec超又は480 msec超であった被験者は本剤群（205例）でそれぞれ27例（13.2%）及び2例（1.0%）、プラセボ群（102例）でそれぞれ14例（13.7%）及び0例であった。本剤群の2例（1.0%）において、QTcF間隔のベースラインから最大増加が30 msec超であり、プラセボ群では同様の被験者は認められなかった。日本人第Ⅲ相親試験である20120122試験では、ベースライン後の最大QTcF間隔が450 msec超又は480 msec超であった被験者は本剤+アトルバスタチン群（202例）でそれぞれ16例（7.9%）及び3例（1.5%）、プラセボ+アトルバスタチン群（202例）でそれぞれ18例（8.9%）及び1例（0.5%）であった。本剤+アトルバスタチン群の2例（1.0%）及びプラセボ+アトルバスタチン群の4例（2.0%）において、QTcF間隔のベースラインから最大増加が30 msec超であった。
いずれの試験でも投与後のQTcF最大値が500 msec超となった被験者は認められなかった。ベースライン後の最大値は全本剤群で494 msec及び全対照群で482 msecであった。なお、ベースライン時のQTcF最大値は全本剤群で511 msec及び全対照群で468 msecであり、投与後の75パーセンタイル値はすべての試験期間を通して両群で440 msec未満であった。

(3)用量反応探索試験
該当資料なし

(4)検証的試験

1)有効性検証試験

①無作為化並行用量反応試験

a.国内第Ⅱ相用量設定試験

＜日本人データ＞(20110231試験:YUKAWA-1試験)[7)]

心血管イベントの発現リスクが高い日本人高コレステロール血症(hypercholesterolemia:HC)患者を対象に、安定した用量のスタチン併用下での本剤の4つの用法及び用量による忍容性及びLDL-Cに対する有効性について、投与12週時点における超遠心法(ultracentrifugation:UC)によるLDL-C(UC LDL-C)のベースラインからの変化率を主要評価項目として、プラセボとの比較により評価した。

項目	内容
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、用量設定試験
治験対象	心血管イベントの発現リスクが高い日本人HC患者 310例
主要選択基準	・年齢20歳以上80歳以下の患者 ・心血管イベントの発現リスクが高い[a)]HC患者 ・スクリーニング検査前4週間以上にわたって安定した用量で既承認スタチン投与を受けている患者(エゼチミブ併用の有無は問わない) ・空腹時LDL-Cが115 mg/dL以上、空腹時トリグリセリドが400 mg/dL以下の患者 a)以下のいずれかに該当する患者 ○冠動脈疾患(coronary artery disease:CAD)既往 ○閉塞性動脈硬化症/末梢動脈疾患(peripheral arterial disease:PAD) ○脳梗塞既往 ○家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体(heterozygous familial hypercholesterolemia:HeFH) ○2型糖尿病 ○空腹時血糖が110 mg/dL超 ○以下のうち3つ以上に該当 男性45歳以上・女性50歳以上/高血圧/喫煙歴/第1度近親者でのCADの既往/高比重リポ蛋白コレステロール(high density lipoprotein cholesterol:HDL-C)が40 mg/dL未満
主要除外基準	・ニューヨーク心臓協会(New York Heart Association:NYHA)基準Ⅲ以上の心不全 ・コントロール不良の不整脈 ・6ヵ月以内の心筋梗塞・不安定狭心症・経皮的冠動脈インターベンション(percutaneous coronary intervention:PCI)・冠動脈バイパス移植(coronary artery bypass graft:CABG)施行・脳卒中 ・1型糖尿病 ・3ヵ月以内に診断された2型糖尿病・耐糖能異常 ・コントロール不良の2型糖尿病・高血圧 ・6週間以内のスタチン・エゼチミブ以外の脂質低下薬使用　等
方法	安定した用量のスタチン併用下、2つのプラセボ群(2又は4週間に1回)、あるいは本剤の4つの用法及び用量群(70又は140 mgを2週間に1回、あるいは280又は420 mgを4週間に1回)のいずれかに無作為に割り付け、12週間皮下投与した。

<table>
<tr><td>主要評価項目</td><td>・投与12週時点におけるUC LDL-Cのベースラインからの変化率</td></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td>・投与12週時点における以下の項目
－LDL-Cのベースラインからの変化量
－LDL-Cが70 mg/dL（1.8 mmol/L）未満となった患者の割合
－non HDL-C、アポリポ蛋白B（apolipoprotein B：ApoB）、超低比重リポ蛋白コレステロール（very low density lipoprotein cholesterol：VLDL-C）等のベースラインからの変化率</td></tr>
<tr><td>結果</td><td><u>有効性（主要評価項目）</u>
・投与12週時点におけるUC LDL-Cのベースラインからの変化率
投与12週時点におけるUC LDL-Cのベースラインからの変化率（平均値）は、2週間に1回投与（本剤70又は140 mg）群、あるいは4週間に1回投与（本剤280又は420 mg）群では、それぞれ−55.20又は−71.00%、あるいは−57.70又は−63.54%であり、同じ投与頻度のプラセボ群−2.39又は0.36%と比較して、有意な低下が認められた（いずれもp＜0.001：投与群と層別因子であるスクリーニング時LDL-C濃度を含めた共分散分析モデル）。

投与12週時点におけるUC LDL-Cのベースラインからの変化率（FAS）
<table>
<tr><td rowspan="3">投与群</td><td colspan="3">2週間に1回投与</td><td colspan="3">4週間に1回投与</td></tr>
<tr><td rowspan="2">プラセボ
(n=52)</td><td colspan="2">本剤</td><td rowspan="2">プラセボ
(n=50)</td><td colspan="2">本剤</td></tr>
<tr><td>70 mg
(n=49)</td><td>140 mg
(n=52)</td><td>280 mg
(n=51)</td><td>420 mg
(n=53)</td></tr>
<tr><td>投与12週時点のUC LDL-Cのベースラインからの変化率[b)]（%）</td><td>−2.39
±12.23</td><td>−55.20
±19.32</td><td>−71.00
±13.36</td><td>0.36
±16.75</td><td>−57.70
±12.13</td><td>−63.54
±18.64</td></tr>
<tr><td>群間差[c)]（%）
［95%信頼区間］</td><td>－</td><td>−52.85
［−58.84,
−46.86］</td><td>−68.61
［−74.51,
−62.71］</td><td>－</td><td>−58.16
［−64.51,
−51.81］</td><td>−63.94
［−70.23,
−57.66］</td></tr>
<tr><td>p値[d)]</td><td>－</td><td>＜0.001</td><td>＜0.001</td><td>－</td><td>＜0.001</td><td>＜0.001</td></tr>
</table>
b）平均値±SD。投与12週時点の欠測値はLast Observation Carried Forward（LOCF）法を用い補完。
c）同じ投与頻度のプラセボ群との比較。
d）投与群と層別因子であるスクリーニング時LDL-C濃度を含めた共分散分析モデル。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>結果
（続き）</td><td>安全性
・治験薬と関連ありと判断された有害事象（副作用）は、プラセボ群で102例中2例（2.0%）、本剤群で205例中15例（7.3%）に認められた（下表）。
・本試験において死亡及び重篤な副作用は認められなかった。本剤群の3例（1.5%）に投与中止に至った副作用として肝機能異常等が認められた。
<table>
<tr><th></th><th>本剤</th><th>プラセボ</th></tr>
<tr><td>安全性解析対象例数</td><td>205</td><td>102</td></tr>
<tr><td>副作用発現例数（%）</td><td>15 (7.3)</td><td>2 (2.0)</td></tr>
<tr><td>副作用の種類</td><td colspan="2">副作用発現例数（発現率%）</td></tr>
<tr><td>注射部位そう痒感</td><td>0</td><td>1 (1.0)</td></tr>
<tr><td>倦怠感</td><td>1 (0.5)</td><td>0</td></tr>
<tr><td>肝機能異常</td><td>1 (0.5)</td><td>0</td></tr>
<tr><td>血中クレアチンホスホキナーゼ増加</td><td>2 (1.0)</td><td>0</td></tr>
<tr><td>ALT増加</td><td>2 (1.0)</td><td>0</td></tr>
<tr><td>AST増加</td><td>1 (0.5)</td><td>0</td></tr>
<tr><td>血中ビリルビン増加</td><td>0</td><td>1 (1.0)</td></tr>
<tr><td>尿中蛋白陽性</td><td>1 (0.5)</td><td>0</td></tr>
<tr><td>糖尿病</td><td>1 (0.5)</td><td>0</td></tr>
<tr><td>筋肉痛</td><td>1 (0.5)</td><td>0</td></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>2 (1.0)</td><td>0</td></tr>
<tr><td>発疹</td><td>2 (1.0)</td><td>0</td></tr>
<tr><td>蕁麻疹</td><td>1 (0.5)</td><td>0</td></tr>
<tr><td>潮紅</td><td>1 (0.5)</td><td>0</td></tr>
</table>
MedDRA 16.0版でコード化</td></tr>
</table>

7）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）

（注）本剤で承認されている用法及び用量は
「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140 mgを2週間に1回又は420 mgを4週間に1回皮下投与する（オートミニドーザーは420 mgの4週間に1回皮下投与のみ）。
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420 mgを4週間に1回皮下投与する。効果不十分な場合には420 mg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420 mgを2週間に1回皮下投与することができる。」である。

②比較試験

a.国内第Ⅲ相二重盲検比較試験

＜日本人データ＞(20120122試験:YUKAWA-2試験)[8)]

心血管イベントの発現リスクが高い日本人HC患者(HeFH患者を含む)を対象に、安定した用量のスタチン併用下での本剤の安全性、忍容性及びLDL-Cに対する有効性について、「投与10週時点及び12週時点におけるLDL-Cのベースラインからの平均変化率」及び「投与12週時点におけるLDL-Cのベースラインからの変化率」を主要評価項目として、プラセボとの比較により評価した。

項　目	内　容
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、層別化、プラセボ対照、並行群間比較試験
治験対象	心血管イベントの発現リスクが高い日本人HC患者 404例
主要選択基準	・年齢20歳以上85歳以下の患者 ・心血管イベントの発現リスクが高い[a)]HC患者(HeFH患者を含む) ・空腹時LDL-Cが100 mg/dL以上、空腹時トリグリセリドが400 mg/dL以下の患者 ・スクリーニング検査前4週間以上にわたって安定した用量で既承認スタチン及びその他の脂質低下薬の投与を受けている患者(エゼチミブ併用の有無は問わない) a)以下のいずれかに該当する患者 ○CAD既往 ○閉塞性動脈硬化症/PAD ○非心原性脳梗塞既往 ○HeFH ○慢性腎臓疾患 ○2型糖尿病 ○以下のうち3つ以上に該当 男性45歳以上・女性55歳以上/高血圧/空腹時血糖が110 mg/dL超/喫煙歴/第1度近親者での早発性CAD(男性55歳以下、女性65歳以下)の既往/HDL-Cが40 mg/dL未満
主要除外基準	・NYHA基準Ⅲ以上の心不全 ・コントロール不良の不整脈 ・6ヵ月以内の心筋梗塞・不安定狭心症・PCI・CABG施行・脳卒中 ・1型糖尿病 ・3ヵ月以内に診断された2型糖尿病・耐糖能異常 ・コントロール不良の2型糖尿病・高血圧 ・試験のために投与されるアトルバスタチン以外(FHはアトルバスタチン・エゼチミブ・レジン・ニコチン酸・ω3脂肪酸以外)の脂質低下薬の投与中止ができない　等
方法	アトルバスタチン1日5又は20 mgを1日1回経口投与の併用下、各スタチンコホートにおいて、2つのプラセボ群(2又は4週間に1回)、あるいは2つの本剤群(140 mgを2週間に1回又は420 mgを4週間に1回)のいずれかに無作為に割り付け、12週間皮下投与した。
主要評価項目	・投与10週時点及び12週時点におけるLDL-Cのベースラインからの平均変化率 ・投与12週時点におけるLDL-Cのベースラインからの変化率
副次評価項目	・以下のパラメータにおける投与10週時点及び12週時点の平均値、並びに投与12週時点の値 －LDL-Cのベースラインからの変化量 －LDL-Cが70 mg/dL(1.8 mmol/L)未満となった患者の割合 －non HDL-C、ApoB、リポ蛋白(a)[lipoprotein(a):Lp(a)]、トリグリセリド、HDL-C等のベースラインからの変化率

結果

有効性（主要評価項目）

・投与10週時点及び12週時点におけるLDL-Cのベースラインからの平均変化率
・投与12週時点におけるLDL-Cのベースラインからの変化率

「投与10週時点及び12週時点におけるLDL-C[b)]のベースラインからの平均変化率」及び「投与12週時点におけるLDL-C[b)]のベースラインからの変化率」（いずれも平均値）は、いずれのスタチンコホートにおいても、2つの本剤群（140 mgを2週間に1回又は420 mgを4週間に1回）では、同じ投与頻度のプラセボ群と比較して、有意な低下が認められた（調整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）。

b）reflexive LDL-C［算出LDL-Cが40 mg/dL（1.0 mmol/L）未満、あるいはトリグリセリドが400 mg/dL（4.5 mmol/L）以上の場合、UC LDL-C値を測定してそれをLDL-Cとした］を用いた。

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5 mg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)	本剤140 mg (n=50)	プラセボ (n=50)	本剤420 mg (n=50)
LDL-C(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本剤群の差	−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本剤群の差(%)	−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) [*, 注)]		−69.91# (−74.60, −65.23) [*, 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本剤群の差	−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本剤群の差(%)	−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) [*, 注)]		−72.89# (−77.22, −68.57) [*, 注)]	

結果 (続き)	-アトルバスタチン20 mg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)	本剤140 mg (n=51)	プラセボ (n=51)	本剤420 mg (n=51)
LDL-C(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本剤群の差	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本剤群の差(%)	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) *, 注)		−66.87# (−72.88, −60.87) *, 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本剤群の差	−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本剤群の差(%)	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) *, 注)		−74.27# (−78.93, −69.60) *, 注)	

*: 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)プラセボ群と本剤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。

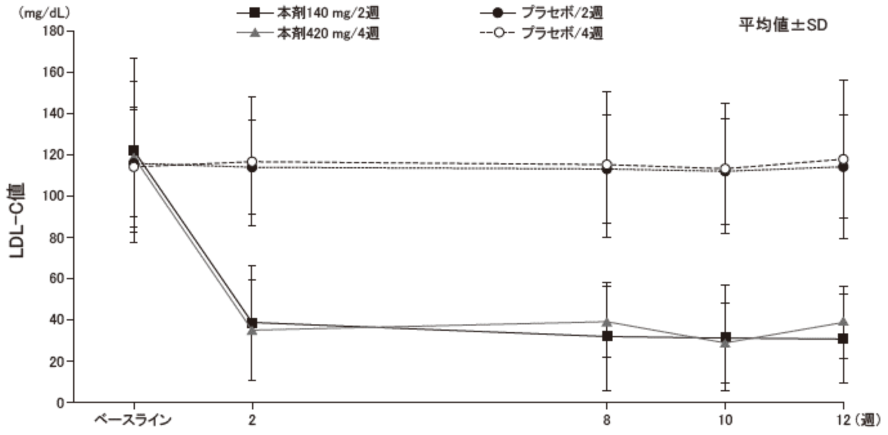
結果
(続き)

<u>有効性(副次評価項目)</u>

・reflexive LDL-Cの推移

reflexive LDL-Cは、投与開始2週の初回観察から低下が認められ、投与期間全体にわたって維持された(最終投与は、2週間に1回投与群は10週、4週間に1回投与群は8週)。

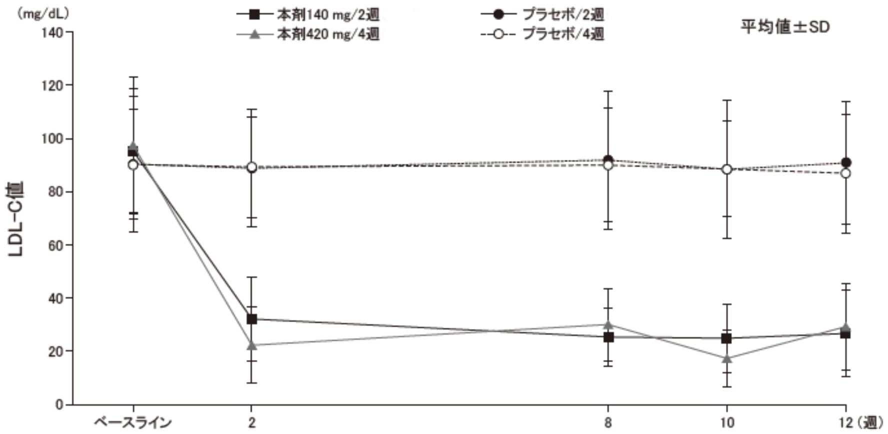
投与12週間におけるreflexive LDL-Cの推移(FAS)
-アトルバスタチン5 mg併用-



	上段:reflexive LDL-C c) (mg/dL) 下段:症例数(n)				
	ベースライン	2週	8週	10週	12週
プラセボ/2週	115.7±26.0 (n=49)	113.8±22.8 (n=49)	113.0±26.3 (n=48)	111.9±25.6 (n=49)	114.1±25.1 (n=49)
本剤140 mg/2週	121.9±44.6 (n=50)	38.6±27.8 (n=50)	31.8±26.1 (n=50)	31.1±25.8 (n=50)	30.6±21.5 (n=49)
プラセボ/4週	114.0±29.2 (n=50)	116.5±31.3 (n=50)	115.1±35.3 (n=50)	113.1±31.4 (n=49)	117.7±38.4 (n=48)
本剤420 mg/4週	118.8±36.6 (n=50)	34.9±24.1 (n=50)	39.0±17.0 (n=50)	28.7±19.4 (n=50)	38.6±17.7 (n=50)

c) 平均値±SD

-アトルバスタチン20 mg併用-



結果
（続き）

投与群	上段：reflexive LDL-C[d]（mg/dL） 下段：症例数（n）				
	ベースライン	2週	8週	10週	12週
プラセボ/2週	90.9±25.5 (n=52)	89.3±22.1 (n=52)	92.4±26.1 (n=50)	88.9±26.2 (n=49)	91.3±23.2 (n=49)
本剤140 mg/2週	95.8±23.6 (n=51)	32.3±15.9 (n=51)	25.5±11.1 (n=50)	25.0±12.8 (n=49)	26.8±16.4 (n=50)
プラセボ/4週	90.7±20.8 (n=51)	89.8±19.0 (n=50)	90.5±21.6 (n=49)	89.0±18.0 (n=51)	87.4±22.5 (n=50)
本剤420 mg/4週	98.0±25.6 (n=51)	22.4±14.5 (n=51)	30.2±13.6 (n=51)	17.4±10.7 (n=51)	29.4±16.5 (n=51)

d）平均値±SD

・LDL-Cが70 mg/dL未満となった患者の割合（投与10週時点及び12週時点の平均値、並びに投与12週時点の値）

LDL-Cが70 mg/dL未満となった患者の割合（投与10週時点及び12週時点の平均値、並びに投与12週時点の値）は、いずれのスタチンコホートにおいても、2つの本剤群（140 mgを2週間に1回又は420 mgを4週間に1回）では、同じ投与頻度のプラセボ群と比較して、有意な改善が認められた（$p < 0.001$：層別因子で調整したCochran-Mantel Haenszel検定）。

reflexive LDL-Cが70 mg/dL未満となった患者の割合（FAS）

投与群	アトルバスタチン5 mg		アトルバスタチン20 mg	
	本剤140 mg 2週間に1回投与 (n=50)	本剤420 mg 4週間に1回投与 (n=50)	本剤140 mg 2週間に1回投与 (n=51)	本剤420 mg 4週間に1回投与 (n=51)
reflexive LDL-Cが70 mg/dL未満となった患者の割合： プラセボ群との群間差[e]（%）［95%信頼区間］				
投与10週時点及び12週時点の平均値	98.0 ［86.8, 99.6］	96.0 ［84.1, 98.9］	73.6 ［57.1, 83.4］	82.4 ［67.5, 90.0］
投与12週時点の値	98.0 ［86.7, 99.6］	91.8 ［78.2, 96.0］	75.6 ［59.3, 85.0］	78.0 ［62.6, 86.9］

e）同じ投与頻度のプラセボ群との比較。

結果 （続き）	・その他の副次評価項目（投与10週時点及び12週時点の平均値、並びに投与12週時点の値） その他の脂質パラメータにおける投与10週時点及び12週時点の平均値、並びに投与12週時点の値は、下表のとおりであった。

その他の副次評価項目（FAS）

［上段：投与10週時点及び12週時点の平均値、下段：投与12週時点の値］

投与群	アトルバスタチン5 mg		アトルバスタチン20 mg	
	本剤140 mg 2週間に1回投与 （n=50）	本剤420 mg 4週間に1回投与 （n=50）	本剤140 mg 2週間に1回投与 （n=51）	本剤420 mg 4週間に1回投与 （n=51）
reflexive LDL-Cのベースラインからの変化量： プラセボ群との群間差[f)]（mg/dL）［95%信頼区間］				
reflexive LDL-C	−89.3 ［−98.4, −80.2］ −90.8 ［−100.9, −80.7］	−86.3 ［−95.1, −77.5］ −83.6 ［−92.5, −74.8］	−68.7 ［−75.3, −62.1］ −69.6 ［−76.5, −62.6］	−72.0 ［−79.5, −64.6］ −65.5 ［−73.8, −57.1］
その他の脂質パラメータのベースラインからの変化率： プラセボ群との群間差h）（%）［95%信頼区間］				
non HDL-C	−68.67 ［−73.06,−64.27］ −68.93 ［−73.96,−63.89］	−65.95 ［−69.74,−62.16］ −63.58 ［−67.96,−59.21］	−68.14 ［−73.30,−62.99］ −68.82 ［−74.79,−62.86］	−67.28 ［−71.14,−63.42］ −60.89 ［−65.78,−55.99］
ApoB	−64.44 ［−68.49,−60.39］ −65.56 ［−70.34,−60.79］	−59.24 ［−63.30,−55.17］ −57.23 ［−62.05,−52.40］	−60.06 ［−64.87,−55.25］ −60.37 ［−65.91,−54.83］	−63.39 ［−67.15,−59.62］ −56.15 ［−60.92,−51.39］
総コレステロール	−45.54 ［−49.35,−41.73］ −45.44 ［−49.83,−41.05］	−43.43 ［−46.78,−40.08］ −41.34 ［−44.84,−37.85］	−40.98 ［−44.88,−37.08］ −40.96 ［−45.35,−36.57］	−43.14 ［−46.48,−39.80］ −38.44 ［−42.26,−34.62］
総コレステロール/HDL-C比	−54.77 ［−59.37,−50.17］ −55.45 ［−60.93,−49.98］	−52.66 ［−56.95,−48.36］ −50.95 ［−55.91,−46.00］	−50.83 ［−54.72,−46.93］ −51.36 ［−55.93,−46.80］	−49.69 ［−53.74,−45.64］ −45.44 ［−50.08,−40.81］
ApoB/ApoA1比	−66.47 ［−70.58,−62.36］ −68.29 ［−72.75,−63.84］	−64.33 ［−69.01,−59.66］ −62.53 ［−68.11,−56.94］	−64.05 ［−68.90,−59.20］ −63.97 ［−69.44,−58.50］	−67.26 ［−71.36,−63.15］ −60.62 ［−65.51,−55.72］
Lp（a）	−51.20 ［−63.88,−38.52］ −50.07 ［−65.25,−34.90］	−49.08 ［−58.89,−39.27］ −48.77 ［−60.49,−37.05］	−49.55 ［−59.74,−39.35］ −52.68 ［−64.06,−41.30］	−43.93 ［−53.75,−34.12］ −39.97 ［−50.46,−29.48］
トリグリセリド	−27.93 ［−41.27,−14.59］ −27.57 ［−46.33,−8.81］	−21.94 ［−32.54,−11.35］ −19.97 ［−31.68,−8.25］	−20.01 ［−29.59,−10.43］ −17.17 ［−28.15,−6.19］	−20.72 ［−34.18,−7.26］ −16.92 ［−31.29,−2.56］
HDL-C	12.33 ［7.39,17.27］ 13.46 ［7.40,19.53］	14.61 ［9.93,19.30］ 15.20 ［9.87,20.52］	15.36 ［10.12,20.60］ 16.85 ［10.74,22.95］	9.15 ［4.67,13.62］ 10.20 ［4.85,15.55］
VLDL-C	−27.85 ［−39.37,−16.34］ −28.42 ［−42.48,−14.36］	−22.65 ［−32.91,−12.39］ −20.81 ［−32.29,−9.33］	−18.09 ［−27.40,−8.77］ −15.05 ［−25.72,−4.39］	−27.16 ［−39.31,−15.01］ −24.35 ［−36.70,−11.99］

f) 同じ投与頻度のプラセボ群との比較。

結果 （続き）	安全性 ・治験薬と関連ありと判断された有害事象（副作用）は、プラセボ群で202例中9例（4.5％）、本剤群で202例中2例（1.0％）に認められた（下表）。 ・本剤群で認められた副作用は、尿中蛋白陽性、尿中ビリルビン増加、糖尿病が各1例（0.5％）であった。 ・本試験において死亡、重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は認められなかった。

	本剤	プラセボ
安全性評価対象例数	202	202
副作用発現例数（発現率％）	2 (1.0)	9 (4.5)
副作用の種類	**副作用発現例数（発現率％）**	
高眼圧症	0	1 (0.5)
腹部膨満	0	2 (1.0)
嚥下障害	0	1 (0.5)
放屁	0	1 (0.5)
胃炎	0	1 (0.5)
疲労	0	1 (0.5)
注射部位硬結	0	1 (0.5)
注射部位そう痒感	0	1 (0.5)
尿中蛋白陽性	1 (0.5)	0
尿中ビリルビン増加	1 (0.5)	0
糖尿病	1 (0.5)	0
2型糖尿病	0	1 (0.5)
背部痛	0	1 (0.5)
筋骨格不快感	0	1 (0.5)
そう痒症	0	1 (0.5)

MedDRA 17.0版でコード化

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）

b.国内第Ⅲ相二重盲検比較試験

＜日本人データ：12週まで＞（20140234試験：GAUSS-4試験）[15, 16]

筋肉関連の副作用のため有効用量のスタチンによる治療が適さずLDL-Cをコントロールできない日本人HC患者を対象に、単独又は有効量以下のスタチン併用下での本剤の安全性、忍容性及びLDL-Cに対する有効性について、「投与10週時点及び12週時点のLDL-Cのベースラインからの平均変化率」及び「投与12週時点におけるLDL-Cのベースラインからの変化率」を主要評価項目として、エゼチミブとの比較により評価した。

項　目	内　容
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、エゼチミブ対照、並行群間比較試験
治験対象	スタチン不耐性の日本人HC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）
主要選択基準	・年齢20歳以上80歳以下の患者 ・スタチン不耐性[a)]のHC患者 ・日本動脈硬化学会ガイドライン（2012年）の管理区分カテゴリーによるLDL-Cの目標値に達しておらず、スクリーニング時のLDL-C値が次のいずれかに該当 －空腹時LDL-Cが100 mg/dL（2.6 mmol/L）以上 （冠動脈疾患［coronary heart disease：CHD］と診断されているか又は同等のCHDリスクを有する患者の場合） －空腹時LDL-Cが120 mg/dL（3.1 mmol/L）以上 （CHDの診断又は同等のリスクがなく、管理区分カテゴリーⅢの患者の場合） －空腹時LDL-Cが140 mg/dL（3.6 mmol/L）以上 （CHDの診断又は同等のリスクがなく、管理区分カテゴリーⅡの患者の場合） －空腹時LDL-Cが160 mg/dL（4.1 mmol/L）以上 （CHDの診断又は同等のリスクがなく、管理区分カテゴリーⅠの患者の場合） ・スクリーニング時の空腹時トリグリセリドが400 mg/dL（4.5 mmol/L）以下 a）以下の2種類の条件のいずれかを満たす場合をスタチン不耐性と定義 ①2種類以上のスタチンの投与を試みたが、耐え難いミオパチー、すなわち筋肉痛[b)]、筋炎[c)]又は横紋筋融解症[d)]のため、1種類以上のスタチンで平均1日量[e)]又はそれ以下の用量を忍容できず、スタチンの減量又は投与中止により症状が消失又は改善した場合。 ②横紋筋融解症を発症[f)]のため、1種類以上のスタチンが用量を問わず忍容できず、スタチンの減量又は投与中止により症状が消失又は改善した場合。 b）クレアチンホスホキナーゼ（CK）値上昇を伴わない筋肉の疼痛、うずき又は筋力低下 c）CK値上昇を伴う筋肉症状 d）CK値の顕著な上昇を伴う筋肉症状 e）スタチン平均1日量の定義 ○アトルバスタチン：10 mg　○フルバスタチン：20 mg ○プラバスタチン：10 mg　○ロスバスタチン：2.5 mg ○シンバスタチン：5 mg　○ピタバスタチン：1 mg f）CK値に基準値上限の10倍超の上昇が認められることと定義

主要除外基準	・中等度～重度の心不全 ・コントロールされていない不整脈 ・過去3ヵ月以内の症候性CHD ・直近に診断された又はコントロール不良の糖尿病 ・高血圧又は甲状腺機能亢進症／低下症 ・既知の活動性感染症又は血液、腎、肝、代謝、胃腸若しくは内分泌の重大な機能障害 ・ステロイド全身投与 ・妊娠又は授乳 ・本剤又は他のPCSK9阻害薬への曝露歴　等
方法	二重盲検期は、2つの本剤群（140 mgを2週間に1回若しくは420 mgを4週間に1回皮下投与＋プラセボを1日1回経口投与）、あるいは2つのエゼチミブ群（10 mgを1日1回経口投与＋プラセボを2又は4週間に1回皮下投与）のいずれかに無作為に割り付け、12週間投与した。 二重盲検期終了後は非盲検期（40週間）とされ、二重盲検期に割り付けられた本剤又はプラセボの投与間隔に対応する本剤の用法及び用量（140 mg を2週間に1回又は420 mg を4週間に1回）を皮下投与した。
主要評価項目	・投与10週時点及び12週時点のLDL-Cのベースラインからの平均変化率 ・投与12週時点におけるLDL-Cのベースラインからの変化率
副次評価項目	・以下のパラメータに関する投与10週時点及び12週時点の平均値、及び投与12週時点の値 －LDL-Cのベースラインからの変化量 －LDL-Cが70 mg/dL（1.8 mmol/L）未満に到達した患者の割合 －総コレステロール、non-HDL-C、ApoB、総コレステロール/HDL-C比、ApoB/ApoA1比のベースラインからの変化率 －Lp(a)、トリグリセリド、HDL-C、VLDL-Cのベースラインからの変化率
結果	<u>有効性（主要評価項目）</u> ・投与10週時点及び12週時点のLDL-Cのベースラインからの平均変化率 ・投与12週時点におけるLDL-Cのベースラインからの変化率 「投与10週時点及び12週時点のLDL-C[g)]のベースラインからの平均変化率」及び「投与12週時点におけるLDL-C[g)]のベースラインからの変化率」（いずれも平均値）は、本剤投与群全体ではエゼチミブ投与群全体と比較して、有意な低下が認められた（調整p＜0.0001：反復測定混合効果モデル[h)]）。 二重盲検期において、本剤投与群全体とエゼチミブ投与群全体の投与10週後と12週後のベースラインからの平均LDL-C変化率の差は下表のとおりであった。 g) reflexive LDL-C［算出LDL-Cが40 mg/dL（1.0 mmol/L）未満、あるいはトリグリセリドが400 mg/dL（4.5 mmol/L）以上の場合、UC LDL-C値を測定してそれをLDL-Cとした］を用いた。 h) 投与群、層別因子（スクリーニング時のLDL-C値）、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。

結果
(続き)

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	本剤[i] (n=40)	エゼチミブ(n=21)
LDL-C(mg/dL)		
ベースライン	192.8 (129, 415)	181.9 (120, 364)
10週	78.4 (25, 210)	146.4 (78, 390)
12週	79.7 (34, 239)	151.0 (76, 378)
12週のベースラインからの変化量及びエゼチミブ群と本剤群の差	−114.3 (−213, 8)	−32.8 (−66, 24)
	−79.4# (−96.7, −62.0) [j]	
12週のベースラインからの変化率及びエゼチミブ群と本剤群の差(%)	−59.45 (−77.8, 5.1)	−18.95 (−36.4, 16.7)
	−40.14# (−48.68, −31.60) [*, j]	
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本剤群の差	−113.9 (−209, 4)	−35.1 (−69, 20)
	−77.6# (−93.9, −61.3) [j]	
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本剤群の差(%)	−59.79 (−79.3, 2.2)	−20.26 (−35.6, 7.3)
	−39.35# (−47.23, −31.48) [*, j]	

*: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)
i)本剤を2週間に1回投与した群と本剤を4週間に1回投与した群の合計
j)エゼチミブ群と本剤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。

有効性(副次評価項目)

・reflexive LDL-Cが70 mg/dL(1.8 mmol/L)未満に到達した患者の割合(投与10週時点と12週時点の平均値、及び投与12週時点の値)

reflexive LDL-Cが70 mg/dL未満に到達した患者の割合は、本剤投与群全体ではエゼチミブ投与群全体と比較して、有意な改善が認められた(調整p=0.0003:層別因子で調整したCochran-Mantel Haenszel検定)。

reflexive LDL-Cが70 mg/dL未満に到達した患者の割合(FAS)

[上段:投与10週時点及び12週時点の平均値、下段:投与12週時点の値]

		本剤(n=40) vs. エゼチミブ(n=21)
reflexive LDL-Cが 70 mg/dL(1.8 mmol/L)未満に到達した 患者の割合(%)	群間差[k]	56.41[34.10, 70.70] 52.63[30.36, 67.52]
	調整p値[l]	0.0003

k)すべての主要及び副次評価項目に対する全体の有意水準を管理するため、逐次検定、Hochberg法及びfallback法を用いて算出した。
l) エゼチミブ投与群全体との比較、最小二乗平均値[95%信頼区間]。
層別因子で層別化したCochran-Mantel Haenszelモデルを用いて推定。

結果 （続き）	・その他の副次評価項目（投与10週時点及び12週時点の平均値、及び投与12週時点の値） その他の脂質パラメータにおける投与10週時点及び12週時点の平均値、及び投与12週時点の値は、下表のとおりであった。

その他の副次評価項目（FAS）

［上段：投与10週時点及び12週時点の平均値、下段：投与12週時点の値］

		本剤（n=40） vs. エゼチミブ（n=21）
reflexive LDL-Cの ベースラインからの変化量（mg/dL）	群間差m)	−77.6［−93.9, −61.3］ −79.4［−96.7, −62.0］
	調整p値n)	＜0.0001
総コレステロールの ベースラインからの変化率（％）	群間差m)	−25.44［−30.80, −20.08］ −25.83［−31.63, −20.04］
	調整p値n)	＜0.0001
non-HDL-Cの ベースラインからの変化率（％）	群間差m)	−33.53［−40.38, −26.68］ −33.44［−40.94, −25.94］
	調整p値n)	＜0.0001
ApoBの ベースラインからの変化率（％）	群間差m)	−35.67［−42.30, −29.04］ −36.60［−43.98, −29.22］
	調整p値n)	＜0.0001
総コレステロール/HDL-C比の ベースラインからの変化率（％）	群間差m)	−28.61［−35.26, −21.97］ −27.05［−34.00, −20.09］
	調整p値n)	＜0.0001
ApoB/ApoA1比の ベースラインからの変化率（％）	群間差m)	−37.07［−43.65, −30.50］ −36.29［−43.39, −29.20］
	調整p値n)	＜0.0001
Lp(a)の ベースラインからの変化率（％）	群間差m)	−31.13［−41.83, −20.43］ −31.21［−43.57, −18.84］
	調整p値n)	＜0.0001
トリグリセリドの ベースラインからの変化率（％）	群間差m)	3.49［−11.15, 18.13］ 11.79［−7.29, 30.87］
	調整p値n)	0.27
HDL-Cの ベースラインからの変化率（％）	群間差m)	7.96［1.78, 14.14］ 5.59［−0.82, 12.00］
	調整p値n)	0.091
VLDL-Cの ベースラインからの変化率（％）	群間差m)	−0.67［−15.22, 13.87］ 7.64［−12.15, 27.43］
	調整p値n)	0.27

m）エゼチミブ投与群全体との比較、最小二乗平均値［95％信頼区間］。
反復測定混合効果モデルを用いて推定。

n）すべての主要及び副次評価項目に対する全体の有意水準を管理するため、逐次検定、Hochberg法及びfallback法を用いて算出した。

結果 (続き)	・非盲検期において、本剤140 mgを2週間に1回又は本剤420 mgを4週間に1回投与した結果、本試験開始1年後のベースラインからのLDL-C変化率(平均値)は約-60%で推移した。 安全性 ・二重盲検期において治験薬と関連ありと判断された有害事象(副作用)は、本剤投与群全体で40例中7例(17.5%)、エゼチミブ投与群全体で21例中3例(14.3%)に認められた(下表)。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2例(5.0%)であった。 ・非盲検期における副作用の発現割合は58例中7例(12.1%)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2例(3.4%)であった。 ・本剤投与群全体でのみ認められた副作用は、注射部位内出血、肉離れ、筋痙縮、筋力低下、四肢痛、咳嗽各1例(2.5%)であった。 ・本試験において死亡及び重篤な副作用は認められなかった。本試験における投与中止に至った副作用として本剤投与群全体で筋力低下、咳嗽が各1例(2.5%)に認められた。

	本剤	エゼチミブ
安全性評価対象例数	40	21
副作用発現例数(発現率%)	7 (17.5)	3 (14.3)
副作用の種類	**副作用発現例数(発現率%)**	
胃腸障害	0	2 (9.5)
便秘	0	1 (4.8)
下痢	0	1 (4.8)
一般・全身障害及び投与部位の状態	2 (5.0)	2 (9.5)
注射部位疼痛	2 (5.0)	1 (4.8)
注射部位内出血	1 (2.5)	0
注射部位紅斑	0	1 (4.8)
注射部位反応	0	1 (4.8)
注射部位腫脹	0	1 (4.8)
発熱	0	1 (4.8)
傷害、中毒及び処置合併症	1 (2.5)	0
肉離れ	1 (2.5)	0
筋骨格系及び結合組織障害	4 (10.0)	1 (4.8)
筋痙縮	1 (2.5)	0
筋力低下	1 (2.5)	0
筋肉痛	1 (2.5)	1 (4.8)
四肢痛	1 (2.5)	0
神経系障害	0	1 (4.8)
頭痛	0	1 (4.8)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1 (2.5)	0
咳嗽	1 (2.5)	0

MedDRA 20.1版でコード化

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)Koba S, et al. :J Atheroscler Thromb. 2020;27:471-484.

c.海外第Ⅲ相二重盲検比較試験

＜外国人データ＞（20110117試験：RUTHERFORD-2試験）[30, 31]

外国人HeFH患者を対象に、安定した用量のスタチン及びその他の脂質低下療法併用下での本剤の安全性、忍容性及びLDL-Cに対する有効性について、「投与10週時点及び12週時点におけるLDL-Cのベースラインからの平均変化率」及び「投与12週時点におけるLDL-Cのベースラインからの変化率」を主要評価項目として、プラセボとの比較により評価した。

項　目	内　容
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験
治験対象	外国人HeFH患者 331例
主要選択基準	・年齢18歳以上80歳以下の患者 ・Simon Broome Register Groupの診断基準（成人）[a)]により診断されたHeFH患者 ・スクリーニング検査前4週間以上にわたって安定した用量で既承認スタチン及びその他の脂質低下薬の投与を受けている患者（エゼチミブ併用の有無は問わない） ・スクリーニング時の空腹時LDL-Cが100 mg/dL以上かつ空腹時トリグリセリドが400 mg/dL以下の患者 a）Definite： 総コレステロールが290 mg/dL超、又はLDL-Cが190 mg/dL超、かつ以下のうち1つ以上 ①患者又は第2度近親者以内に腱黄色腫あり ②LDL受容体・ApoB-100・PCSK9に遺伝子異常あり Possible： 総コレステロールが290 mg/dL超、又はLDL-Cが190 mg/dL超、かつ以下のうち1つ以上 ①第1度近親者が60歳未満・第2度近親者が50歳未満の心筋梗塞家族歴 ②第2度近親者以内の総コレステロールが290 mg/dL超、又は16歳未満の子・兄弟姉妹の総コレステロールが260 mg/dL超の家族歴
主要除外基準	・家族性高コレステロール血症ホモ接合体（homozygous familial hypercholesterolemia：HoFH）患者 ・無作為化前4ヵ月以内にLDL又は血漿のアフェレーシスを受けた患者 ・NYHA基準Ⅲ又はⅣの心不全、又は直近の左室駆出率が30％未満の患者　等
方法	2つのプラセボ群（2又は4週間に1回）、あるいは2つの本剤群（140 mgを2週間に1回又は420 mgを4週間に1回）のいずれかに無作為に割り付け、12週間皮下投与した。
主要評価項目	・投与10週時点及び12週時点におけるLDL-Cのベースラインからの平均変化率 ・投与12週時点におけるLDL-Cのベースラインからの変化率
副次評価項目	・以下のパラメータにおける投与10週時点及び12週時点の平均値、並びに投与12週時点の値 －LDL-Cのベースラインからの変化量 －LDL-Cが70 mg/dL（1.8 mmol/L）未満となった患者の割合 －non HDL-C、ApoB、総コレステロール/HDL-C比、ApoB/ApoA1比、Lp(a)、トリグリセリド、HDL-C及びVLDL-Cのベースラインからの変化率
結果	有効性（主要評価項目） ・投与10週時点及び12週時点におけるLDL-Cのベースラインからの平均変化率 ・投与12週時点におけるLDL-Cのベースラインからの変化率 「投与10週時点及び12週時点におけるLDL-C[b)]のベースラインからの平均変化率」及び「投与12週時点におけるLDL-C[b)]のベースラインからの変化率」（いずれも平均値）は、2つの本剤群（140 mgを2週間に1回又は420 mgを4週間に1回）では、同じ投与頻度のプラセボ群と比較して、有意な低下が認められた（調整$p<0.001$：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）。 b）reflexive LDL-C［算出LDL-Cが40 mg/dL（1.0 mmol/L）未満、又はトリグリセリドが400 mg/dL（4.5 mmol/L）超の場合、UC LDL-Cの測定値。その他の場合、算出LDL-C］を用いた。

結果 (続き)	**reflexive LDL-Cのベースラインからの変化率(FAS)**

投与群	2週間に1回投与		4週間に1回投与	
	プラセボ (n=54)	本剤 140 mg (n=110)	プラセボ (n=55)	本剤 420 mg (n=110)
reflexive LDL-Cのベースラインからの変化率[c] (%)				
投与10週時点及び12週時点の平均値	−0.49 ±22.54	−60.74 ±14.11	2.08 ±20.19	−63.62 ±19.12
投与12週時点の値	−1.32 ±22.17	−60.77 ±15.36	4.76 ±25.39	−56.29 ±21.76
reflexive LDL-Cのベースラインからの変化率:プラセボ群との群間差[d] (%) [95%信頼区間]				
投与10週時点及び12週時点の平均値	−60.15 [−65.83, −54.46]		−65.55 [−71.27, −59.83]	
投与12週時点の値	−59.23 [−65.11, −53.35]		−61.27 [−69.00, −53.55]	

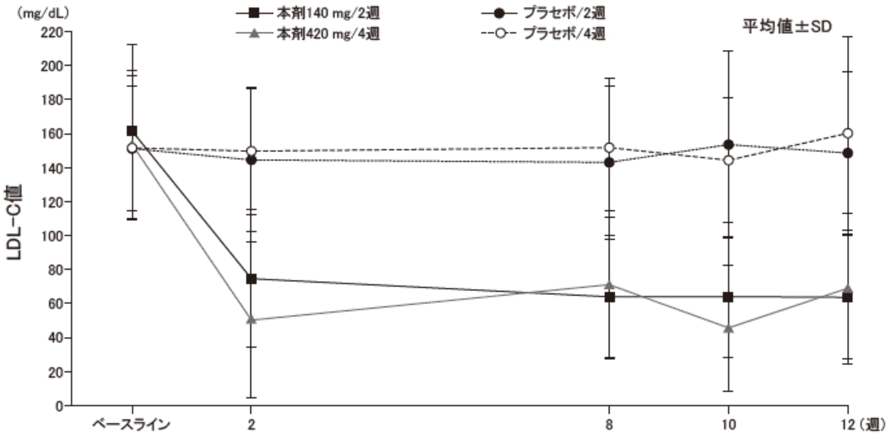
c) 平均値±SD
d) 同じ投与頻度のプラセボ群との比較。投与群、層別因子、来院時期、投与群と来院時期の交互作用を固定効果とした反復測定混合効果モデル。

有効性(副次評価項目)

・reflexive LDL-Cの推移

reflexive LDL-Cは、投与開始2週の初回観察から低下が認められ、投与期間全体にわたって維持された(最終投与は、2週間に1回投与群は10週、4週間に1回投与群は8週)。

投与12週間におけるreflexive LDL-Cの推移(FAS)



	上段:reflexive LDL-C[e] (mg/dL) 下段:症例数(n)				
	ベースライン	2週	8週	10週	12週
プラセボ/2週	151.1±36.5 (n=54)	144.5±42.2 (n=53)	143.1±45.1 (n=52)	153.5±54.8 (n=51)	148.5±47.4 (n=51)
本剤140 mg/2週	161.4±51.0 (n=110)	74.7±40.4 (n=108)	64.0±36.0 (n=104)	64.1±35.5 (n=107)	63.7±36.4 (n=104)
プラセボ/4週	151.5±42.5 (n=55)	149.7±37.4 (n=53)	151.7±40.8 (n=54)	144.3±36.7 (n=47)	160.2±57.0 (n=46)
本剤420 mg/4週	153.6±43.3 (n=110)	50.3±46.0 (n=107)	71.2±43.6 (n=103)	45.8±36.9 (n=103)	69.1±44.3 (n=103)

e) 平均値±SD

結果
（続き）

・LDL-Cが70 mg/dL未満となった患者の割合（投与10週時点及び12週時点の平均値、並びに投与12週時点の値）
LDL-Cが70 mg/dL未満となった患者の割合（投与10週時点及び12週時点の平均値、並びに投与12週時点の値）は、2つの本剤群（140 mgを2週間に1回又は420 mgを4週間に1回）では、同じ投与頻度のプラセボ群と比較して、有意な改善が認められた（調整p＜0.001：層別因子で調整したCochran-Mantel Haenszel検定）。

reflexive LDL-Cが70 mg/dL未満となった患者の割合（FAS）

投与群	本剤140 mg 2週間に1回投与（n=110）	本剤420 mg 4週間に1回投与（n=110）
reflexive LDL-Cが70 mg/dL未満となった患者の割合：プラセボ群との群間差[f]（%）［95%信頼区間］		
投与10週時点及び12週時点の平均値	65.1 ［52.8, 73.4］	78.5 ［66.9, 85.1］
投与12週時点の値	66.3 ［53.7, 74.6］	60.9 ［47.6, 69.8］

f) 同じ投与頻度のプラセボ群との比較。

・その他の副次評価項目（投与10週時点及び12週時点の平均値、並びに投与12週時点の値）
その他の脂質パラメータにおける投与10週時点及び投与12週時点の平均値、並びに投与12週時点の値は、下表のとおりであった。

その他の副次評価項目（FAS）

［上段：投与10週時点及び12週時点の平均値、下段：投与12週時点の値］

投与群	本剤140 mg 2週間に1回投与（n=110）	本剤420 mg 4週間に1回投与（n=110）
reflexive LDL-Cのベースラインからの変化量：プラセボ群との群間差[g]（mg/dL）［95%信頼区間］	−95.2 ［−105.1, −85.2］ −92.9 ［−102.9, −82.8］	−97.4 ［−107.1, −87.7］ −91.3 ［−103.8, −78.9］
その他の脂質パラメータのベースラインからの変化率：プラセボ群との群間差[g]（%）［95%信頼区間］		
non HDL-C	−56.00 ［−61.41,−50.59］ −54.79 ［−60.47,−49.12］	−60.01 ［−65.24,−54.77］ −54.95 ［−61.95,−47.96］
ApoB	−49.39 ［−54.32,−44.46］ −49.09 ［−54.55,−43.63］	−54.98 ［−59.58,−50.38］ −49.41 ［−55.73,−43.10］
総コレステロール/HDL-C比	−46.59 ［−51.43,−41.76］ −46.08 ［−51.27,−40.88］	−49.16 ［−54.21,−44.11］ −45.42 ［−52.86,−37.98］
ApoB/ApoA1比	−53.17 ［−58.35,−47.99］ −54.28 ［−60.16,−48.41］	−55.56 ［−61.08,−50.05］ −49.55 ［−58.14,−40.96］
Lp（a）	−31.37 ［−38.33,−24.41］ −31.57 ［−39.28,−23.87］	−31.00 ［−37.91,−24.09］ −28.24 ［−35.61,−20.88］

結果
（続き）

トリグリセリド	-22.36 [-29.48,-15.24] -19.59 [-27.92,-11.26]	-16.74 [-24.43,-9.05] -11.56 [-21.38,-1.74]
HDL-C	8.38 [4.36,12.40] 9.20 [4.66,13.74]	9.48 [5.10,13.85] 9.07 [3.48,14.66]
VLDL-C	-22.63 [-29.46,-15.81] -20.97 [-29.29,-12.66]	-15.54 [-23.25,-7.84] -9.17 [-19.01,0.68]

g）同じ投与頻度のプラセボ群との比較。

安全性

・治験薬と関連ありと判断された有害事象（副作用）は、プラセボ群で109例中8例（7.3%）、本剤群で220例中30例（13.6%）に認められた（下表）。

・本剤群で認められた主な副作用は、悪心、挫傷が各3例（1.4%）、注射部位内出血、注射部位紅斑、注射部位反応が各2例（0.9%）であった。

・本試験において死亡及び投与中止に至った副作用は認められなかった。重篤な副作用として紅斑が本剤群の1例（0.5%）に認められた。

	本剤	**プラセボ**
安全性評価対象例数	220	109
副作用発現例数 （発現率%）	30（13.6）	8（7.3）
副作用の種類	**副作用発現例数 （発現率%）**	
狭心症	1（0.5）	0
不整脈	1（0.5）	0
悪心	3（1.4）	0
腹部膨満	1（0.5）	0
便習慣変化	1（0.5）	0
下痢	1（0.5）	1（0.9）
排便回数増加	0	1（0.9）
口腔内潰瘍形成	0	1（0.9）
注射部位内出血	2（0.9）	1（0.9）
注射部位紅斑	2（0.9）	0
注射部位反応	2（0.9）	0
適用部位内出血	1（0.5）	0
インフルエンザ様疾患	1（0.5）	0
注射部位炎症	1（0.5）	0
末梢性浮腫	1（0.5）	0
無力症	0	1（0.9）
蜂巣炎	1（0.5）	0
挫傷	3（1.4）	0
国際標準比増加	1（0.5）	0
血中クレアチン ホスホキナーゼ増加	0	1（0.9）
尿量減少	0	1（0.9）

	本剤	**プラセボ**
糖尿病	0	1（0.9）
食物渇望	0	1（0.9）
筋肉痛	1（0.5）	0
筋硬化症	1（0.5）	0
関節痛	0	1（0.9）
浮動性めまい	1（0.5）	1（0.9）
異常感覚	1（0.5）	0
味覚異常	1（0.5）	1（0.9）
頭痛	1（0.5）	1（0.9）
嗜眠	1（0.5）	0
錯感覚	1（0.5）	0
睡眠の質低下	1（0.5）	0
不眠症	1（0.5）	0
うつ病	0	1（0.9）
皮膚乾燥	1（0.5）	0
紅斑	1（0.5）	0
結節性紅斑	1（0.5）	0
脂肪肥大症	1（0.5）	0
皮膚疼痛	1（0.5）	0
全身性そう痒症	1（0.5）	0
起立性低血圧	1（0.5）	0

MedDRA 16.1版でコード化

30）社内資料：20110117試験 海外第Ⅲ相試験（RUTHERFORD-2試験）
31）Raal FJ, et al. :Lancet. 2015;385:331-340.

d.海外第Ⅲ相二重盲検比較試験

＜外国人データ＞(20110116試験:GAUSS-2試験)[40, 41]

スタチンの有効用量を忍容できない外国人高コレステロール血症患者を対象に、単独又は有効量以下のスタチン併用下での本剤の安全性、忍容性及びLDL-Cに対する有効性について、「投与10週時点と12週時点のLDL-Cのベースラインからの平均変化率」及び「投与12週時点におけるLDL-Cのベースラインからの変化率」を主要評価項目として、エゼチミブとの比較により評価した。

項　目	内　容
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、ダブルダミー、エゼチミブ対照、並行群間比較試験
治験対象	スタチン不耐性の外国人HC患者 307例
主要選択基準	・年齢18歳以上80歳以下の患者 ・スタチン不耐性[a]のHC患者 ・National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel Ⅲのリスクカテゴリーに従い、スクリーニング時のLDL-C値が次のいずれかに該当 －空腹時LDL-Cが100 mg/dL(2.6 mmol/L)以上 (CADと診断されているか又はCADリスクが同等である患者の場合) －空腹時LDL-Cが130 mg/dL(3.4 mmol/L)以上 (CADと診断されていないか又はCADリスクが同等であり、かつリスク因子を2つ以上有する患者の場合) －空腹時LDL-Cが160 mg/dL(4.1 mmol/L)以上 (CADと診断されていないか又はCADリスクが同等であり、かつリスク因子を1つ有する患者の場合) －空腹時LDL-Cが190 mg/dL(4.9 mmol/L)以上 (CADと診断されていないか又はCADリスクが同等であり、かつリスク因子を有しない患者の場合) ・スクリーニング時のトリグリセリドが400 mg/dL(4.5 mmol/L)以下 a)スタチン不耐性の定義 ミオパチー(筋肉痛、筋炎又は横紋筋融解症)のため、用量を問わず2剤以上のスタチンを忍容できない、あるいは本試験で規定したスタチンの1週間の最大総投与量を超える増量を忍容できず、スタチンの減量若しくは投与中止により症状が改善若しくは軽減した場合。
主要除外基準	安全性へのリスクになる、あるいは治験の評価、手順又は完了を妨げると考えられる臨床的に重要な疾患及び状態の病歴又は所見を有する患者
方法	2つの本剤群(140 mgを2週間に1回又は420 mgを4週間に1回皮下投与＋プラセボを1日1回経口投与)、あるいは2つのエゼチミブ群(10 mgを1日1回経口投与＋プラセボを2又は4週間に1回皮下投与)のいずれかに無作為に割り付け、12週間投与した。
主要評価項目	・投与10週時点及び12週時点のLDL-Cのベースラインからの平均変化率 ・投与12週時点におけるLDL-Cのベースラインからの変化率
副次評価項目	・以下のパラメータにおける投与10週時点と12週時点の平均値、及び投与12週時点の値 －LDL-Cのベースラインからの変化量 －LDL-Cが70 mg/dL(1.8 mmol/L)未満に到達した患者の割合 －non-HDL-C、ApoB、総コレステロール/HDL-C比、ApoB/ApoA1比のベースラインからの変化率 －Lp(a)、トリグリセリド、HDL-C、VLDL-Cのベースラインからの変化率

結果

有効性(主要評価項目)

・投与10週時点及び12週時点のLDL-Cのベースラインからの平均変化率

・投与12週時点におけるLDL-Cのベースラインからの変化率

「投与10週時点と12週時点のLDL-C[b)]のベースラインからの平均変化率」及び「投与12週時点におけるLDL-C[b)]のベースラインからの変化率」(いずれも平均値)は、2つの本剤群(140 mgを2週間に1回又は420 mgを4週間に1回皮下投与+プラセボを1日1回経口投与)では同じ投与頻度のエゼチミブ群(10 mgを1日1回経口投与+プラセボを2又は4週間に1回皮下投与)と比較して、有意な低下が認められた(それぞれ調整p<0.001:反復測定混合効果モデル[c)])。

b) reflexive LDL-C[算出LDL-Cが40 mg/dL(1.0 mmol/L)未満、あるいはトリグリセリドが400 mg/dL(4.5 mmol/L)以上の場合、UC LDL-C値を測定してそれをLDL-Cとした]を用いた。

c) 投与群、層別因子、来院時期、投与群と来院時期との交互作用を固定効果とした。

reflexive LDL-Cのベースラインからの変化率(FAS)

投与群	2週間に1回投与		4週間に1回投与	
	エゼチミブ10 mgを1日1回経口投与+プラセボを2週間に1回皮下投与(n=51)	本剤140 mgを2週間に1回皮下投与+プラセボを1日1回経口投与(n=103)	エゼチミブ10 mgを1日1回経口投与+プラセボを4週間に1回皮下投与(n=51)	本剤420 mgを4週間に1回皮下投与+プラセボを1日1回経口投与(n=102)
reflexive LDL-Cのベースラインからの変化率[d)](%)				
投与10週時点及び12週時点の平均値	−19.79±12.12	−56.39±17.01	−19.23±12.31	−56.70±13.19
投与12週時点の値	−18.48±13.20	−56.25±17.99	−17.28±13.40	−54.26±13.41
reflexive LDL-Cのベースラインからの変化率:エゼチミブとの群間差[e)](%)				
投与10週時点及び12週時点の平均値	−	−36.90[−42.26, −31.55]	−	−38.69[−43.06, −34.32]
投与12週時点の値	−	−38.06[−43.73, −32.39]	−	−37.55[−42.16, −32.94]
調整p値[f)]	−	<0.001		p<0.001

d) 平均値±SD

e) 同じ投与頻度のエゼチミブ群との比較、最小二乗平均値[95%信頼区間]。反復測定混合効果モデルを用いて推定。

f) すべての主要及び副次評価項目に対する全体の有意水準を管理するため、逐次検定、Hochberg法及びfallback法を用いて算出した。

有効性(副次評価項目)

・reflexive LDL-Cが70 mg/dL(1.8 mmol/L)未満に到達した患者の割合(投与10週時点と12週時点の平均値、及び投与12週時点の値)

reflexive LDL-Cが70 mg/dL未満に到達した患者の割合は、2つの本剤群(140 mgを2週間に1回又は420 mgを4週間に1回皮下投与+プラセボを1日1回経口投与)では同じ投与頻度のエゼチミブ群(10 mgを1日1回経口投与+プラセボを2又は4週間に1回皮下投与)と比較して、有意な改善が認められた(調整p<0.001:層別因子で調整したCochran-Mantel Haenszel検定)。

結果 （続き）	下記参照

reflexive LDL-Cが70 mg/dL未満に到達した患者の割合（FAS）

［上段：投与10週時点及び12週時点の平均値、下段：投与12週時点の値］

		2週間に1回投与 本剤140 mg (n=103)	4週間に1回投与 本剤420 mg (n=102)
reflexive LDL-Cが 70 mg/dL（1.8 mmol/L）未満に 到達した患者の割合（%）	群間差[g]	43.54 47.96	42.00 37.50
	調整p値[f]	＜0.001	＜0.001

f) すべての主要及び副次評価項目に対する全体の有意水準を管理するため、逐次検定、Hochberg法及びfallback法を用いて算出した。

g) 同じ投与頻度のエゼチミブ群との比較、最小二乗平均値。
層別因子で層別化したCochran-Mantel Haenszelモデルを用いて推定。

・その他の副次評価項目（投与10週時点と12週時点の平均値、及び投与12週時点の値）
その他の脂質パラメータにおける投与10週時点と12週時点の平均値、及び投与12週時点の値は、下表のとおりであった。

その他の副次評価項目（FAS）

［上段：投与10週時点及び12週時点の平均値、下段：投与12週時点の値］

		2週間に1回投与 本剤140 mg (n=103)	4週間に1回投与 本剤420 mg (n=102)
reflexive LDL-Cの ベースラインからの変化量（mg/dL）	群間差[e]	−66.3 −69.7	−70.6 −68.8
	調整p値[f]	＜0.001	＜0.001
non-HDL-Cの ベースラインからの変化率（%）	群間差[e]	−31.53 −32.09	−34.58 −32.99
	調整p値[f]	＜0.001	＜0.001
ApoBの ベースラインからの変化率（%）	群間差[e]	−32.20 −32.86	−34.99 −33.10
	調整p値[f]	＜0.001	＜0.001
総コレステロール/HDL-C比の ベースラインからの変化率（%）	群間差[e]	−27.39 −26.28	−29.94 −28.66
	調整p値[f]	＜0.001	＜0.001
ApoB/ApoA1比の ベースラインからの変化率（%）	群間差[e]	−34.86 −34.53	−36.37 −34.13
	調整p値[f]	＜0.001	＜0.001
Lp(a)の ベースラインからの変化率（%）	群間差[e]	−23.90 −25.29	−25.26 −27.88
	調整p値[f]	＜0.001	＜0.001
トリグリセリドの ベースラインからの変化率（%）	群間差[e]	−2.59 1.58	−6.42 −4.69
	調整p値[f]	0.97	0.33
HDL-Cの ベースラインからの変化率（%）	群間差[e]	5.15 3.57	5.74 4.83
	調整p値[f]	0.068	0.13

結果 （続き）	

		2週間に1回投与	4週間に1回投与
		本剤140 mg (n=103)	本剤420 mg (n=102)
VLDL-Cの ベースラインからの変化率（%）	群間差[e)]	-1.84 -0.67	-3.53 0.08
	調整p値[f)]	0.97	0.33

e) 同じ投与頻度のエゼチミブ群との比較、最小二乗平均値。
反復測定混合効果モデルを用いて推定。
f) すべての主要及び副次評価項目に対する全体の有意水準を管理するため、逐次検定、Hochberg法及びfallback法を用いて算出した。

安全性

・治験薬と関連ありと判断された有害事象（副作用）は、本剤投与群全体で205例中47例（22.9%）、エゼチミブ投与群全体で102例中29例（28.4%）に認められた（下表）。
・主な副作用は、本剤投与群全体では筋肉痛9例（4.4%）、頭痛7例（3.4%）、悪心5例（2.4%）など、エゼチミブ投与群全体では筋肉痛10例（9.8%）、疲労5例（4.9%）、疼痛、筋痙縮各3例（2.9%）などであった。
・本試験において死亡は認められなかった。本試験における重篤な副作用として、本剤投与群全体で肝酵素上昇、脂肪腫及び背部痛が各1例（0.5%）、投与中止に至った副作用として、本剤投与群全体で薬物過敏症が1例に2件、腹痛、上腹部痛及び頭痛が1例に各1件、変色便が1例に1件、関節周囲炎が1例に1件、エゼチミブ投与群全体で咳嗽、筋肉痛、筋骨格痛及び光過敏性反応が各1例に1件認められた。

本剤投与群全体とエゼチミブ投与群全体のいずれかで2%以上に認められた副作用（FAS）

	本剤	**エゼチミブ**
安全性評価対象例数	205	102
副作用発現例数（発現率%）	47 (22.9)	29 (28.4)
副作用の種類	**副作用発現例数（発現率%）**	
胃腸障害	10 (4.9)	1 (1.0)
悪心	5 (2.4)	1 (1.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態	12 (5.9)	11 (10.8)
疲労	3 (1.5)	5 (4.9)
疼痛	0	3 (2.9)
筋骨格系及び結合組織障害	20 (9.8)	15 (14.7)
筋肉痛	9 (4.4)	10 (9.8)
関節痛	4 (2.0)	0
筋痙縮	4 (2.0)	3 (2.9)
神経系障害	9 (4.4)	3 (2.9)
頭痛	7 (3.4)	2 (2.0)
精神障害	1 (0.5)	3 (2.9)
うつ病	0	2 (2.0)
皮膚及び皮下組織障害	3 (1.5)	7 (6.9)
そう痒症	0	2 (2.0)
発疹	0	2 (2.0)

MedDRA 16.1版でコード化

40）社内資料：20110116試験 海外第Ⅲ相試験（GAUSS-2試験）
41）Stroes E, et al. :J Am Coll Cardiol. 2014;63:2541-2548.

2)安全性試験

①国際共同第Ⅱ相長期継続投与試験

＜外国人データを含む＞（20110110試験：OSLER-1試験）[9～12]

本剤の国内及び海外第Ⅱ相臨床試験を完了した原発性高脂血症及び混合型脂質異常症（primary hyperlipidemia and mixed dyslipidemia：PHMD）※患者を対象に、本剤を長期投与（最大5年間）したときの安全性及び忍容性について評価した。

試験実施国/地域：米国、欧州11ヵ国（ベルギー、チェコ共和国、デンマーク、フィンランド、ドイツ、ハンガリー、オランダ、ノルウェー、スペイン、スウェーデン、英国）、日本、カナダ、南アフリカ、オーストラリア、香港、シンガポール

※海外における効能又は効果。本邦における効能又は効果ではHC（HeFHを含む）に相当する。

項　目	内　容
試験デザイン	多施設共同、非盲検、無作為化、比較対照（1年目）、長期継続投与試験
治験対象	PHMD患者 1,324例（日本人219例含む）
主要選択基準	・規定された本剤の親試験（20110231試験、20090158試験、20090159試験、20101154試験、20101155試験）[7, 25～27, 34, 35, 38, 39]の実施計画を完了し、治験薬の投与中止に至った治験薬投与と関連のある重篤な有害事象が認められなかった患者
方法	親試験終了後、標準療法群又は本剤群（本剤420 mgを4週間に1回皮下投与＋標準療法）のいずれかに無作為に割り付け、1年間（52週間）投与した。2年目（投与56週時点）以降、すべての患者は、標準療法併用下で本剤420 mgを4週間に1回、4年間皮下投与する。
主要評価項目	・有害事象発現率
副次評価項目	・各規定来院時における以下の項目 －LDL-Cの親試験のベースラインからの変化率及び変化量 －LDL-Cの親試験終了時（親試験の投与12週時点）からの変化率及び変化量
結果	安全性（主要評価項目） ≪日本人集団：標準療法対照期間（1年目）及び非比較期間（2年目以降）≫ ・標準療法対照期間（1年目）において、有害事象は本剤＋標準療法群で146例中121例（82.9%）、標準療法群で73例中58例（79.5%）に認められた。有害事象による投与中止例は、本剤＋標準療法群では2例（1.4%）に認められ、胃癌及び肺の悪性新生物であった。 ・標準療法対照期間（1年目）において、治験薬と関連ありと判断された有害事象（副作用）は、本剤＋標準療法群で146例中19例（13.0%）に認められた（下表）。 ・標準療法対照期間（1年目）における本剤＋標準療法群の主な副作用は、筋痙縮3例（2.1%）、血中CK増加、糖尿病が各2例（1.4%）等であった。 ・標準療法対照期間（1年目）において、死亡及び重篤な副作用は認められなかった。

	本剤
安全性評価対象例数	146
有害事象発現例数（発現率%）	121 (82.9)
副作用発現例数（発現率%）	19 (13.0)
副作用の種類	**副作用発現例数（発現率%）**
正色素性正球性貧血	1 (0.7)
胃粘膜病変	1 (0.7)
無力症	1 (0.7)
局所腫脹	1 (0.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.4)
低比重リポ蛋白減少	1 (0.7)
血小板凝集亢進	1 (0.7)

<table>
<tr><td>結果
（続き）</td><td>

（続き）

副作用の種類	副作用発現例数（発現率%）
糖尿病	2 (1.4)
筋痙縮	3 (2.1)
関節痛	1 (0.7)
背部痛	1 (0.7)
四肢不快感	1 (0.7)
筋肉痛	1 (0.7)
四肢痛	1 (0.7)
感覚鈍麻	1 (0.7)
不眠症	1 (0.7)
女性化乳房	1 (0.7)
脂漏性皮膚炎	1 (0.7)
蕁麻疹	1 (0.7)
ほてり	1 (0.7)

MedDRA 17.0版でコード化

・非比較期間（2年目以降）において、有害事象は203例中41例（20.2％）に認められた。
・非比較期間（2年目以降）において、治験薬と関連ありと判断された有害事象（副作用）は、203例中3例（1.5％）に認められ、羞明、体位性めまい、感覚鈍麻が各1例（0.5％）であった。
・非比較期間（2年目以降）において、重篤な副作用として、体位性めまいが1例（0.5％）に認められた。死亡及び投与中止に至った副作用は認められなかった。
（OSLER-1/2併合解析の安全性結果は、「Ⅴ．5．(7)その他」の項参照）

<u>≪日本人を含むグローバル集団：標準療法対照期間（1年目）及び非比較期間（2年目以降）≫</u>
・標準療法対照期間（1年目）において、有害事象は本剤＋標準療法群で882例中726例（82.3％）、標準療法群で442例中329例（74.4％）に認められた。本剤＋標準療法群において死亡は2例［0.2％（心筋梗塞、胃癌各1例）］、重篤な有害事象（本剤との関連が明らかでないものを含む）は73例［8.3％（虫垂炎3例等）］、投与中止に至った有害事象は27例（3.1％）に認められた。
・標準療法対照期間（1年目）において、治験薬と関連ありと判断された有害事象（副作用）は、本剤＋標準療法群で882例中114例（12.9％）に認められた。
・標準療法対照期間（1年目）における本剤＋標準療法群の主な副作用は、注射部位疼痛13例（1.5％）、筋肉痛10例（1.1％）、血中CK増加8例（0.9％）等であった。
・非比較期間（2年目以降）において、有害事象は2年目、3年目、4年目及び4年超でそれぞれ1,147例中847例（73.8％）、1,082例中728例（67.3％）、963例中507例（52.6％）及び543例中204例（37.6％）に認められた。2例以上発現した重篤な有害事象（本剤との関連が明らかでないものを含む）は2年目、3年目、4年目及び4年超でそれぞれ78例［6.8％（変形性関節症、狭心症、胸痛、非心臓性胸痛各3例等）］、84例［7.8％（変形性関節症6例、非心臓性胸痛3例、狭心症、虫垂炎各2例等）］、46例［4.8％（狭心症3例、変形性関節症、虫垂炎各2例等）］及び19例［3.5％（胸痛2例等）］に認められた。投与中止に至った有害事象は2年目、3年目、4年目及び4年超でそれぞれ7例（0.6％）、11例（1.0％）、5例（0.5％）及び1例（0.2％）に認められた。
有害事象はMedDRA 19.0版を用いてコード化した。
</td></tr>
</table>

結果 (続き)	・非比較期間(2年目以降)においていずれかの期間で5%以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎[2年目1,147例中166例(14.5%)、3年目1,082例中119例(11.0%)、4年目963例中56例(5.8%)、4年超543例中10例(1.8%)]、上気道感染[2年目68例(5.9%)、3年目42例(3.9%)、4年目44例(4.6%)、4年超10例(1.8%)]、背部痛[2年目64例(5.6%)、3年目48例(4.4%)、4年目35例(3.6%)、4年超10例(1.8%)]及び関節痛[2年目59例(5.1%)、3年目50例(4.6%)、4年目31例(3.2%)、4年目以降12例(2.2%)]であった。 ・非比較期間(2年目以降)において、心血管イベントの発現率は2年目、3年目及び4年目でそれぞれ1.2%、1.2%及び0.9%であった。 ・本剤の曝露期間調整後の年間イベント発生率は、新規糖尿病発症で2.8%、神経認知障害で0.4%、筋肉関連で4.7%であった。

有効性(副次評価項目)

・算出LDL-Cの親試験のベースラインからの変化率

≪日本人を含むグローバル集団及び日本人集団:本継続投与試験(投与12週時点及び52週時点)≫

本継続投与試験の投与12週時点及び52週時点における算出LDL-Cの親試験のベースラインからの変化率は、親試験の投与群にかかわらず、投与12週時点でグローバル集団は-58.49～-59.12%、日本人集団は-69.3～-70.5%であり、その低下は投与52週時点でも維持された。

投与12週時点及び52週時点における算出LDL-Cの親試験のベースラインからの変化率（標準療法対照期間の併合解析対象集団）

	親試験:本剤群		親試験:プラセボ群	
投与群	標準療法	本剤+ 標準療法	標準療法	本剤+ 標準療法
グローバル集団(例数)	322	643	120	239
本継続投与試験:12週時点	−5.13±18.11	−59.12±19.53	−2.49±21.88	−58.49±21.34
本継続投与試験:52週時点	−3.01±20.70	−56.44±23.31	−2.55±22.86	−56.86±22.88
日本人集団(例数)	49	99	24	47
本継続投与試験:12週時点	−2.2±13.70	−70.5±11.43	−1.4±11.82	−69.3±11.13
本継続投与試験:52週時点	1.2±16.46	−69.6±15.70	−2.0±12.74	−68.0±11.32

%、平均値±SD

≪日本人を含むグローバル集団:非比較期間(2年目以降)≫

非比較期間(2年目以降)に評価された症例について、本継続投与試験の投与64週時点、100週時点、160週時点及び208週時点における算出LDL-C(中央値)の親試験のベースラインからの変化率は、−57～−60%であり、本剤のLDL-C低下作用は長期間持続した(データカットオフ:2016年8月26日)。

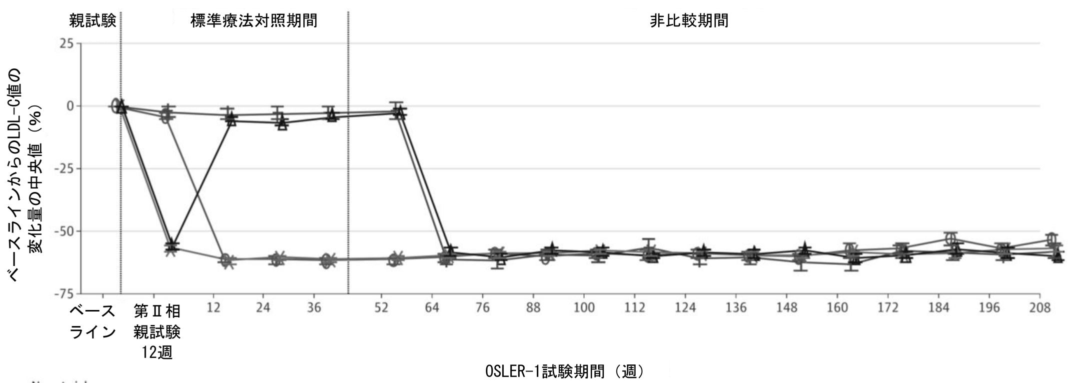
投与64週時点、100週時点、160週時点及び208週時点における算出LDL-C（中央値）の親試験のベースラインからの変化率（非比較期間の併合解析対象集団）

	投与64週時点	投与100週時点	投与160週時点	投与208週時点
グローバル集団(例数)	1215	1122	1057	812
親試験のベースラインからの変化率(%)	−60	−59	−59	−57
95%信頼区間	−61%, −59%	−60%, −57%	−61%, −58%	−59%, −55%

結果 (続き)	≪日本人集団:非比較期間(2年目以降)≫ 非比較期間(2年目以降)に評価された210例について、本継続投与試験の投与100週時点、及び試験終了(260週)時点における算出LDL-Cの親試験のベースラインからの変化率(平均値±SD)は、それぞれ-63.2±15.9%、-58.0±19.1%であり、本剤のLDL-C低下作用は長期間持続した。 ・算出LDL-Cの推移 ≪日本人を含むグローバル集団:非比較期間(2年目以降)≫ 非比較期間(2年目以降)に評価された日本人を含むグローバル集団についてLDL-Cの推移を検討したところ、LDL-Cは親試験のベースライン133.0 mg/dLから、本剤投与開始後は60 mg/dL前後に低下し、208週まで維持された。

4年間にわたる算出LDL-Cの親試験のベースラインからの変化の推移
≪日本人を含むグローバル集団≫

0　1年:親試験コントロール群/本剤+標準療法/本剤+標準療法
|　2年:親試験コントロール群/標準療法/本剤+標準療法
X　3年:親試験本剤群/本剤+標準療法/本剤+標準療法
△　4年:親試験本剤群/標準療法/本剤+標準療法



No. at risk

1 y	239	235	234	232	231	220	203	210	202	202	199	200	200	199	196	160	154	149	146
2 y	120	117	116	111	110	112	100	104	100	104	99	100	95	97	94	79	73	69	69
3 y	643	630	624	611	609	598	558	554	551	548	539	532	535	532	518	435	413	405	404
4 y	322	315	306	301	292	285	268	264	265	268	265	264	259	257	249	213	202	199	193

Calculated LDL-C percentage change from the phase 2 parent study baseline to week 208 of the Open-Label Study of Long-term Evaluation Against LDL-C (OSLER-1). The error bars represent SEs. Plot is based on observed data with no imputation for missing values. The median baseline LDL-C level was 133mg/dL. The median week 208 on-treatment LDL-C level was 60mg/dL. The key shows parent study assignment/year 1 assignment/long-term open-label assignment. To convert LDL-C to millimoles per liter, multiply by 0.0259. SOC indicates standard of care.

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)Koren MJ, et al. :JAMA Cardiol. 2017;2:598-607.
11)Koren MJ, et al. :Circulation. 2014;129:234-243.
12)Hirayama A, et al. :Circ J. 2019;83:971-977.

②国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験

＜外国人データ含む＞(20120138試験:OSLER-2試験)[13)]

本剤の国内及び海外第Ⅲ相臨床試験を完了した原発性高脂血症及び混合型脂質異常症(primary hyperlipidemia and mixed dyslipidemia:PHMD)患者を対象に、本剤を長期投与(最大3年間)したときの安全性及び忍容性について評価した。

試験実施国/地域:米国、カナダ、欧州14ヵ国(デンマーク、チェコ共和国、英国、ベルギー、ドイツ、オランダ、ハンガリー、スペイン、イタリア、スウェーデン、ロシア連邦、フランス、スイス、ノルウェー)、オーストラリア、南アフリカ、香港、ニュージーランド、台湾、韓国、日本

項　目	内　容
試験デザイン	多施設共同、非盲検、無作為化、比較対照(1年目)、長期継続投与試験
治験対象	PHMD患者 3,478例(日本人337例含む)
主要選択基準	・規定された本剤の親試験(20120122試験、20110109試験、20110114試験、20110115試験、20110116試験、20110117試験、20120348試験、20120356試験)[8, 28～33, 36, 37, 40, 41, 46, 47)]の実施計画を完了し、有害事象等の何らかの理由で治験薬投与を中止することがなかった患者
方法	親試験終了後、標準療法群又は本剤群(本剤140 mgを2週間に1回又は420 mgを4週間に1回皮下投与＋標準療法)のいずれかに無作為に割り付け、1年間(48週間)投与した。2年目(投与48週目以降)、すべての患者は、標準療法併用下で本剤140 mgを2週間に1回又は420 mgを4週間に1回、1年間皮下投与した。
主要評価項目	・有害事象発現率
副次評価項目	・各規定来院時における以下の項目 －LDL-Cの親試験のベースラインからの変化率及び変化量 －LDL-Cの親試験終了時からの変化率及び変化量
結果	安全性(主要評価項目)≪日本人集団≫ ・日本人集団の比較対照期間において、有害事象は本剤＋標準療法群で224例中156例(69.6%)、標準療法群で113例中76例(67.3%)に認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった。 ・本試験の日本人集団において治験薬と関連ありと判断された有害事象(副作用)は、本剤＋標準療法群で224例中15例(6.7%)に認められた(下表)。 ・本剤＋標準療法群で認められた主な副作用は、糖尿病4例(1.8%)、下痢、注射部位反応、筋肉痛が各2例(0.9%)等であった。 ・投与中止に至った副作用は1例(0.4%)に認められ、重篤な副作用は認められなかった。

結果
（続き）

	本剤 140 mg/2週	本剤 420 mg/4週	合計
安全性評価対象例数	101	123	224
有害事象発現例数（発現率％）	75 (74.3)	81 (65.9)	156 (69.6)
副作用発現例数（発現率％）	8 (7.9)	7 (5.7)	15 (6.7)
副作用の種類	**副作用発現例数（発現率％）**		
動悸	1 (1.0)	0	1 (0.4)
下痢	2 (2.0)	0	2 (0.9)
放屁	1 (1.0)	0	1 (0.4)
食道静脈瘤	0	1 (0.8)	1 (0.4)
注射部位反応	2 (2.0)	0	2 (0.9)
注射部位紅斑	0	1 (0.8)	1 (0.4)
注射部位腫脹	0	1 (0.8)	1 (0.4)
倦怠感	1 (1.0)	0	1 (0.4)
低比重リポ蛋白減少	1 (1.0)	0	1 (0.4)
糖尿病	0	4 (3.3)	4 (1.8)
筋肉痛	2 (2.0)	0	2 (0.9)
慢性気管支炎	1 (1.0)	0	1 (0.4)
そう痒性皮疹	1 (1.0)	0	1 (0.4)
皮膚しわ	1 (1.0)	0	1 (0.4)

MedDRA 18.0版でコード化

（OSLER-1/2併合解析の安全性結果は、「Ⅴ．5.（7）その他」の項参照）

有効性（副次評価項目）≪日本人集団≫
・算出LDL-Cの親試験のベースラインからの変化率
本継続投与試験の投与12週時点及び48週時点における算出LDL-Cの親試験のベースラインからの変化率は、投与12週時点が−67.89～−72.53％であり、投与48週時点は−64.62～−64.71％に維持された。

投与12週時点及び48週時点における算出LDL-Cの親試験のベースラインからの変化率
（標準療法対照期間の併合解析対象集団≪日本人集団≫）

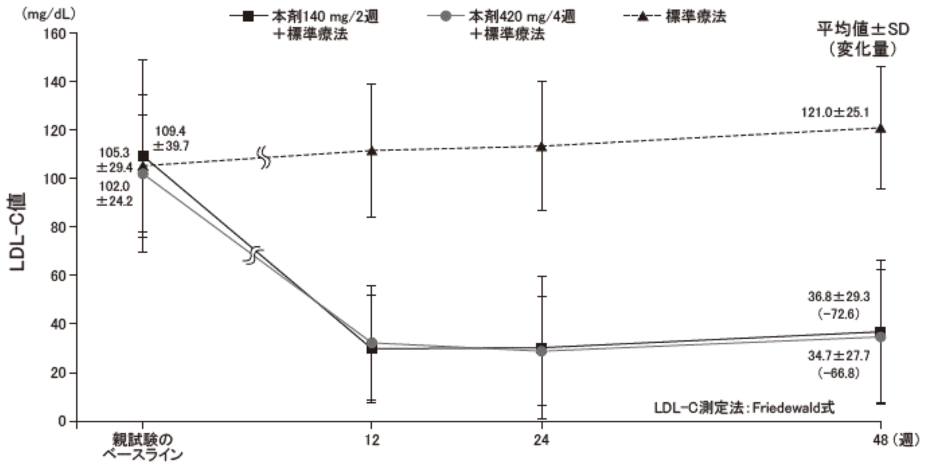
投与群	本剤140 mg 2週間に1回 投与 ＋標準療法	本剤420 mg 4週間に1回 投与 ＋標準療法	標準療法
日本人集団（例数）	100	110	113
本継続投与試験：12週時点	−72.53±18.06	−67.89±22.44	11.34±33.64
本継続投与試験：48週時点	−64.71±32.69	−64.62±30.42	18.66±28.92

％、平均値±SD

結果
（続き）

・算出LDL-Cの推移
LDL-Cは親試験のベースライン102.0～109.4 mg/dLから、本剤投与開始後は約30～40 mg/dLに低下し、48週まで維持された。

算出LDL-Cの親試験のベースラインからの変化の推移
（標準療法対照期間の併合解析対象集団≪日本人集団≫）



症例数				
	BL	12週	24週	48週
本剤140 mg/2週+SoC	100	94	96	82
本剤420 mg/4週+SoC	110	107	104	99
SoC	113	110	108	96

SoC：標準療法、BL：ベースライン

13）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）

③国際共同第Ⅱ/Ⅲ相長期継続投与試験

＜外国人データ含む＞（20110271試験：TAUSSIG試験）[14, 42, 43]

家族性高コレステロール血症ホモ接合体を含む重症家族性高コレステロール血症患者を対象に、本剤を長期投与（最大5年間）したときの安全性及び忍容性について評価した。

試験実施国/地域：米国、カナダ、欧州8ヵ国（チェコ共和国、オランダ、フランス、スペイン、イタリア、ベルギー、英国、ギリシャ）、南アフリカ、レバノン、イスラエル、オーストラリア、ニュージーランド、日本、香港

項　目	内　容
試験デザイン	多施設共同、非盲検、長期継続投与試験
治験対象	12歳以上のHoFH患者106例/重症HeFH患者194例［日本人8例（HoFH7例、重症FH1例）含む］
主要選択基準	・年齢12歳以上80歳以下 ・FHホモ接合体又は重症FHヘテロ接合体と診断された者 ・4週間以上の脂質低下療法を受けていることに加え、次のいずれかの条件を満たす 1）ベースラインのLDL-Cが130 mg/dL以上、2）冠動脈疾患の診断を受けている、もしくは、それと同等のリスクを持っていると診断され、ベースラインのLDL-Cが100 mg/dL以上、3）2週間毎のアフェレーシスを受けている
主要除外基準	・5ヵ月以内のMipomersen、CETP阻害薬（いずれも国内未承認）、ロミタピドの使用 ・空腹時のTGが400 mg/dL以上 ・3ヵ月以内に心筋梗塞、不安定狭心症、経皮的冠動脈術、冠動脈バイパス手術、または脳卒中を経験している者　等
方法	本試験開始時は、登録時又は登録前8週間以内にアフェレーシス療法を受けていなかった患者（非アフェレーシス群）には本剤420 mg/4週、登録時にアフェレーシス療法を受けていた患者（アフェレーシス群）には同420 mg/2週で皮下投与した。以降、来院時に本剤の投与頻度は420 mg/2週又は420 mg/4週に変更可とした。
主要評価項目	・有害事象発現率
副次評価項目	・各規定来院時における以下の項目 －LDL-Cのベースラインからの変化率 －LDL-Cがベースラインから15％以上低下した患者の割合　等
結果	<u>安全性（主要評価項目）</u> ・有害事象[a]は、HoFH群で106例中94例（88.7％）、重症HeFH群で194例中174例（89.7％）に認められた。 ・主な有害事象[a]は、鼻咽頭炎［HoFH群：17例（16.0％）、重症HeFH群：36例（18.6％）、以下同順］、インフルエンザ［17例（16.0％）、21例（10.8％）］、上気道感染［18例（17.0％）、17例（8.8％）］、頭痛［18例（17.0％）、16例（8.2％）］、筋肉痛［6例（5.7％）、24例（12.4％）］及び下痢［8例（7.5％）、22例（11.3％）］であった。 ・重篤な有害事象[a]は、HoFH群で106例中29例（27.4％）、重症HeFH群で194例中57例（29.4％）に認められた。また、HoFH群で3例（2.8％）、重症HeFH群8例（4.1％）で、有害事象[a]のため本剤の投与を中止した。注射部位反応はほとんどが軽微であり、本剤の投与中止には至らなかった。 a）治験薬初回投与から、治験終了又は本剤投与終了のいずれか早い方の30日後までに発現した有害事象 <u>有効性（副次評価項目）</u> ・算出LDL-Cのベースラインからの変化率 12週、48週及び216週時点における算出LDL-Cのベースラインからの変化率（平均値±SD）は、HoFH群でそれぞれ-21.2±25.0％、-24.8±31.7％、-24.0±41.3％、重症HeFH群で-54.9±17.4％、-56.9±19.2％、-47.2±27.9％であった。

結果 （続き）	・LDL-Cがベースラインから15%以上低下した患者の割合 12週時点から216週時点にかけて、LDL-Cがベースラインから15%以上低下した患者の割合は、HoFH群で56.7%から72.2%、重症HeFH群で88.5%から99.0%であった。 ・アフェレーシスの影響 LDL-C低下は、HoFH群及び重症HeFH群ともにアフェレーシスを受けた患者とアフェレーシスを受けなかった患者とで同程度であった。

14）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）
42）Santos RD, et al. :J Am Coll Cardiol. 2020;75:565-574.
43）Raal FJ, et al. :Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5:280-290.

④国内第Ⅲ相非盲検継続投与試験

＜日本人データ＞(20140234試験:GAUSS-4試験)[15, 16)]

本剤の国内第Ⅲ相二重盲検比較試験[15, 16)]に参加したスタチンによる治療が適さない日本人HC患者を対象に、標準療法と併用して本剤を長期投与(最長52週間)したときの安全性及び忍容性について、非盲検継続投与試験期間を評価した。

項 目	内 容
試験デザイン	多施設共同、非盲検、継続投与試験
治験対象	スタチン不耐性の日本人HC患者 59例
主要選択基準	・国内第Ⅲ相二重盲検比較試験(20140234試験の二重盲検期)において2つの本剤群(140 mgを2週間に1回若しくは420 mgを4週間に1回皮下投与＋プラセボを1日1回経口投与)、あるいは2つのエゼチミブ群(10 mgを1日1回経口投与＋プラセボを2又は4週間に1回皮下投与)のいずれかに無作為割り付けされ、治験薬を12週間投与し、非盲検期に移行した患者
方法	二重盲検期の12週時来院後、40週間の非盲検期に移行し、二重盲検期において割り付けられた用法及び用量の本剤の非盲検自己投与に加え、標準療法を受けた。 最終解析は、非盲検継続投与解析対象集団(OLEAS)を対象に、無作為化されたすべての患者が予定された来院をすべて完了又は試験を早期に中止したときに実施した。OLEASは、FASの患者のうち、非盲検期に本剤の投与を1回以上受けた患者58例とした。
探索的評価項目	・各規定評価時点におけるLDL-Cのベースラインからの変化率及び変化量
結果	<u>有効性(探索的評価項目)</u> ・各規定評価時点におけるLDL-Cのベースラインからの変化率及び変化量 各規定評価時点(投与24、36、48及び52週時点)におけるLDL-Cのベースラインからの変化率(平均値)は、二重盲検期で本剤群に割り付けられていた患者では-59～-62%、二重盲検期でエゼチミブ群に割り付けられていた患者では-62～-64%であり、試験期間を通してLDL-Cのベースラインからの低下が維持された。 <u>安全性</u> ・非盲検期において、治験薬と関連ありと判断された有害事象(副作用)は、58例中7例(12.1%)に認められた(下表)。 ・主な副作用は、肝機能異常が2例(3.4%)、投与部位紅斑、注射部位湿疹が各1例(1.7%)等であった。 ・試験期間中に死亡、重篤な副作用は認められなかった。本試験における投与中止に至った副作用として肝機能異常が1例(1.7%)に認められた。

結果 (続き)	

	二重盲検期で本剤群 非盲検期で本剤投与	二重盲検期でエゼチミブ群 非盲検期で本剤投与	合計 非盲検期で本剤投与
安全性評価対象例数	38	20	58
副作用発現例数(発現率%)	5 (13.2)	2 (10.0)	7 (12.1)
副作用の種類	**副作用発現例数(発現率%)**		
一般・全身障害及び投与部位の状態	2 (5.3)	1 (5.0)	3 (5.2)
投与部位紅斑	1 (2.6)	0	1 (1.7)
注射部位湿疹	1 (2.6)	0	1 (1.7)
注射部位疼痛	0	1 (5.0)	1 (1.7)
注射部位腫脹	0	1 (5.0)	1 (1.7)
肝胆道系障害	1 (2.6)	1 (5.0)	2 (3.4)
肝機能異常	1 (2.6)	1 (5.0)	2 (3.4)
傷害、中毒及び処置合併症	1 (2.6)	0	1 (1.7)
腱断裂	1 (2.6)	0	1 (1.7)
代謝及び栄養障害	0	1 (5.0)	1 (1.7)
2型糖尿病	0	1 (5.0)	1 (1.7)
筋骨格系及び結合組織障害	1 (2.6)	0	1 (1.7)
筋力低下	1 (2.6)	0	1 (1.7)

MedDRA 21.0版でコード化

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)Koba S, et al. :J Atheroscler Thromb. 2020;27:471-484.

(5)患者・病態別試験

該当資料なし

＜参考＞

心血管系リスクが高い日本人HC患者（HeFH患者を含む）を対象に、安定した用量のスタチン併用下での本剤の安全性、忍容性及びLDL-Cに対する有効性について検討した多施設共同二重盲検無作為化層別化プラセボ対照並行群間比較試験（20120122試験：YUKAWA-2試験）[8)]において、患者背景因子別に層別解析したところ、投与10週時点及び12週時点におけるLDL-Cのベースラインからの平均変化率（同じ投与頻度のプラセボ群との比較）は、下表のとおりであった。

（試験概要は、「Ⅴ．5．（4） 1） ②a.国内第Ⅲ相二重盲検比較試験」の項参照）

reflexive LDL-C[a)]のベースラインからの変化率：プラセボ群との群間差[b)]（FAS）

投与群	アトルバスタチン5 mg		アトルバスタチン20 mg	
	本剤140 mg 2週間に1回投与（n=50）	本剤420 mg 4週間に1回投与（n=50）	本剤140 mg 2週間に1回投与（n=51）	本剤420 mg 4週間に1回投与（n=51）
患者背景因子	reflexive LDL-C[a)]のベースラインからの変化率（投与10週時点及び12週時点の平均値）：プラセボ群との群間差[b)]（%）			
年齢（歳）				
＜65	−73.74（n=23）	−73.63（n=31）	−72.82（n=31）	−74.50（n=25）
≧65	−73.68（n=27）	−73.25（n=19）	−76.09（n=19）	−72.96（n=26）
性別				
男性	−74.67（n=27）	−71.78（n=32）	−77.89（n=34）	−74.21（n=27）
女性	−72.01（n=23）	−76.35（n=18）	−68.10（n=16）	−74.27（n=24）
BMI（kg/m^2）				
＜25	−73.54（n=21）	−73.29（n=19）	−79.20（n=22）	−73.21（n=13）
25～＜30	−72.47（n=25）	−73.21（n=27）	−75.01（n=18）	−75.85（n=29）
≧30	−66.33（n=4）	−72.21（n=4）	−62.30（n=10）	−72.49（n=9）
耐糖能の状態				
2型糖尿病	−73.26（n=25）	−73.48（n=19）	−75.39（n=20）	−72.25（n=29）
メタボリックシンドローム	−74.38（n=13）	−71.83（n=18）	−72.60（n=10）	−78.77（n=13）
異常なし	−73.84（n=12）	−72.59（n=13）	−74.99（n=20）	−74.62（n=9）
高血圧				
あり	−75.10（n=38）	−70.78（n=38）	−72.30（n=36）	−74.39（n=40）
なし	−69.97（n=12）	−79.35（n=12）	−81.78（n=14）	−74.37（n=11）
CHD危険因子（ベースライン時）				
≧2	−77.88（n=24）	−72.29（n=25）	−69.93（n=32）	−74.06（n=31）
＜2	−70.04（n=26）	−73.52（n=25）	−80.64（n=18）	−77.52（n=20）

CHD（coronary heart disease）：冠動脈疾患

a）算出LDL-Cが40 mg/dL（1.0 mmol/L）未満、又はトリグリセリドが400 mg/dL（4.5 mmol/L）超の場合、UC LDL-Cの測定値を用い、その他の場合、算出LDL-Cを用いた。

b）同じ投与頻度のプラセボ群との比較

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）

＜その他の臨床試験＞

心血管系疾患患者を対象とし心血管イベント抑制を評価した試験（国際共同試験）[51, 52]

＜外国人データ含む＞（20110118試験：FOURIER試験）

スタチンで治療を受けている[a]心血管系疾患患者27,564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において、最大耐用量のスタチン[b]との併用にて、本剤140 mgを2週間に1回若しくは本剤420 mg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ヵ月間（日本人では25.3ヵ月間、いずれも中央値）投与した主要評価項目[c]及び重要な副次評価項目[d]の結果は下表、下図のとおりであった。本剤群では、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）。

日本人を含む全体集団27,525例(日本人428例を含む)での有害事象発現率はプラセボ群、本剤群共に77.4％であり、いずれかの投与群で5％以上発現した有害事象（基本語別）は、糖尿病（プラセボ群、本剤群の順で8.2％、8.8％、以下同様）、高血圧（8.7％、8.0％）、鼻咽頭炎（7.4％、7.8％）及び上気道感染（4.8％、5.1％）であった。投与群間で発現率が1.0％以上異なる有害事象はなかった。試験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率も、プラセボ群9.0％（1,240/13,756例）と本剤群9.7％（1,341/13,769例）とおおむね同程度であった。本剤群で発現割合0.4％以上の副作用は、筋肉痛0.9％(123/13,769例)、糖尿病0.5％(66/13,769例)、下痢0.4％(56/13,769例)、疲労0.4％(53/13,769例)であった。認められた有害事象の種類及び発現率は、年齢、性別及び人種にかかわらず、プラセボ群と本剤群とで同様であった。日本人集団での有害事象発現率は、プラセボ群で92.0％、本剤群で85.3％であった。主な有害事象（基本語別）は鼻咽頭炎（33.5％、30.4％）、糖尿病（8.9％、11.8％）及び背部痛（7.1％、9.8％）であった。試験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は、プラセボ群で10.3％、本剤群で13.2％であり、本剤群で2例以上発現したものは、上気道感染、糖尿病、湿疹、高血圧、注射部位紅斑、狭心症、筋骨格痛及び咳嗽であった。

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

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

c) 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

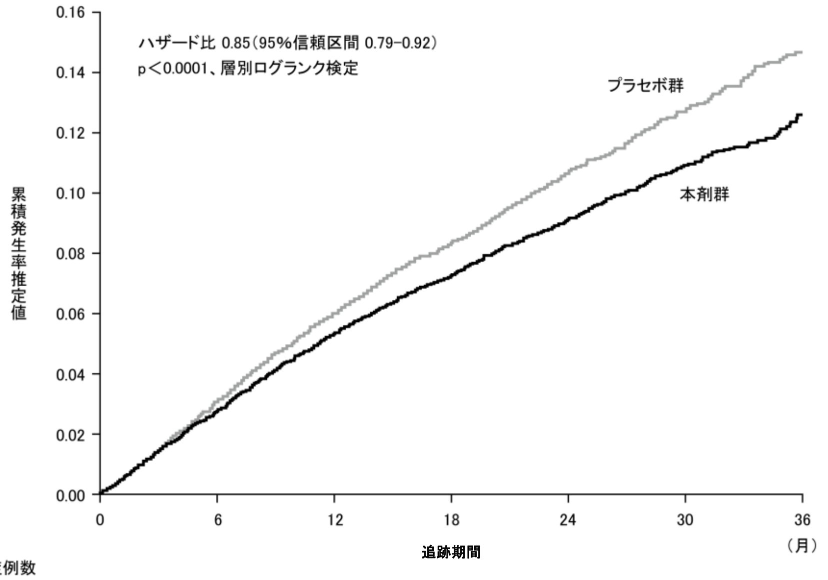
d) 心血管系疾患に起因する死亡、心筋梗塞又は脳卒中のいずれかが最初に発生するまでの時間

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=13,780) n (%)	本剤 (N=13,784) n (%)	ハザード比[#] (95%信頼区間)	プラセボ (N=225) n (%)	本剤 (N=204) n (%)	ハザード比[#] (95%信頼区間)
主要評価項目	1,563 (11.34)	1,344 (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	1,013 (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-Cと地域）によって層別化したCoxモデルに基づく

主要評価項目 c)の累積発生率推定値（全体集団）



追跡症例数							
プラセボ群	13,780	13,276	12,822	11,837	7,589	3,589	672
本剤群	13,784	13,349	12,937	12,034	7,743	3,652	681

51）Sabatine MS et al. :N Engl J Med 2017;376:1713-1722（電子化された添付文書改訂時の評価資料）
52）社内資料：20110118試験 日本人結果報告書（電子化された添付文書改訂時の評価資料）

（注）アトルバスタチンの本邦で承認された用法及び用量は、高コレステロール血症「通常、成人にはアトルバスタチンとして10 mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は1日20 mgまで増量できる。」、家族性高コレステロール血症「通常、成人にはアトルバスタチンとして10 mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は1日40 mgまで増量できる。」である。

シンバスタチンの本邦で承認された用法及び用量は、高脂血症、家族性高コレステロール血症「通常、成人にはシンバスタチンとして5 mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合は1日20 mgまで増量できる。」である。

ロスバスタチンの本邦で承認された用法及び用量は、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症「通常、成人にはロスバスタチンとして1日1回2.5 mgより投与を開始するが、早期にLDL-コレステロール値を低下させる必要がある場合には5 mgより投与を開始してもよい。なお、年齢・症状により適宜増減し、投与開始後あるいは増量後、4週以降にLDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には、漸次10 mgまで増量できる。10 mgを投与してもLDL-コレステロール値の低下が十分でない、家族性高コレステロール血症患者などの重症患者に限り、さらに増量できるが、1日最大20 mgまでとする。」である。

(6)治療的使用

1)使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

・特定使用成績調査(長期使用)（実施中）

目的	使用実態下での本剤長期投与時2年（104週）の安全性及び有効性について確認する。
安全性検討事項	過敏症、免疫原性、及び、以下の患者への投与 家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者（小児を含む）、高齢者（75歳以上）、肝機能障害患者、C型肝炎ウイルス感染患者、長期使用（LDL-C40 mg/dL [1.0 mmol/L]未満の影響を含む）
調査期間	2016年4月21日～2022年4月30日
登録期間	2016年4月21日～2020年4月30日（再登録も含む）
目標症例数	2年（104週）間観察症例として3,000例（登録症例数6,000例以上）、そのうち高齢者（75歳以上）及び肝機能障害患者を300例以上
調査方法	PostMaNet（EDC）を用いた中央登録方式 なお、家族性高コレステロール血症患者については、可能な限り全例を登録することとする。

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7)その他

国際共同第Ⅱ相長期継続投与試験（20110110試験：OSLER-1試験）及び国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験（20120138試験：OSLER-2試験）の併合解析　日本人集団[12)]

本剤の国内及び海外第Ⅱ相／第Ⅲ相試験を完了した日本人PHMD患者を対象に、本剤を長期投与（OSLER-1試験では最大5年間、OSLER-2試験では最大3年間）したときの安全性及び忍容性について評価した。有害事象はMedDRA 21.0版を用いてコード化した。
本剤を投与された全曝露期間において、少なくとも1件の有害事象を認めた患者の割合は542例中492例（90.8％）であり、重篤な有害事象は101例（18.6％）、有害事象による投与中止例は18例（3.3％）に認められた。主な有害事象は鼻咽頭炎542例中282例（52.0％）、糖尿病76例（14.0％）、背部痛71例（13.1％）、気管支炎、下痢各52例（9.6％）であった。
本剤投与年別の有害事象発現率は、1年目、2年目、3年目、4年目及び5年目でそれぞれ542例中415例（76.6％）、501例中356例（71.1％）、414例中263例（63.5％）、196例中147例（75.0％）及び125例中91例（72.8％）であり、1年目の標準療法群と同程度であった[186例中132例（71.0％）]。重篤な有害事象発現率は、1年目、2年目、3年目、4年目及び5年目でそれぞれ40例（7.4％）、35例（7.0％）、20例（4.8％）、10例（5.1％）及び8例（6.4％）であり、1年目の標準療法群と同程度であった[17例（9.1％）]。
本剤投与年別の潜在的な過敏症の発現率は、1年目、2年目、3年目、4年目及び5年目でそれぞれ67例（12.4％）、54例（10.8％）、35例（8.5％）、16例（8.2％）及び12例（9.6％）に認められた。1年目、2年目、3年目、4年目及び5年目の潜在的な注射部位反応は、それぞれ11例（2.0％）、6例（1.2％）、2例（0.5％）、2例（1.0％）及び1例（0.8％）、筋肉関連の有害事象は、それぞれ27例（5.0％）、17例（3.4％）、15例（3.6％）、7例（3.6％）及び0例、神経認知関連の有害事象は、それぞれ1例（0.2％）、2例（0.4％）、1例（0.2％）、1例（0.5％）及び0例に認められた。これらの発現率は1年目の標準治療群と同程度であった[それぞれ19例（10.2％）、0例、5例（2.7％）、0例]。
（試験概要は、「Ⅴ．5．(4) 2) ①国際共同第Ⅱ相長期継続投与試験及び②国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験」の項参照）

12）Hirayama A, et al. :Circ J. 2019;83:971-977.

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

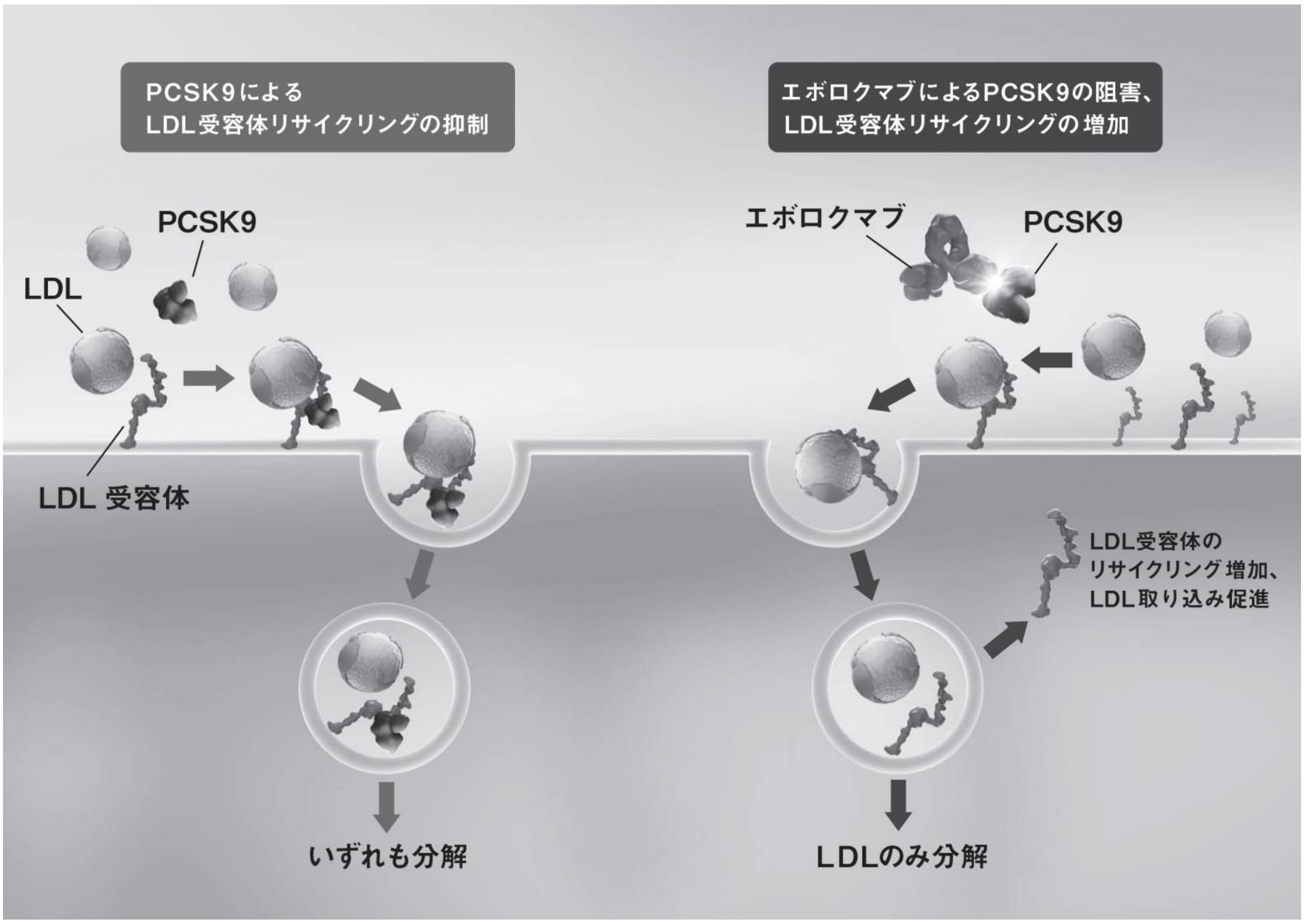
エボロクマブは、LDL受容体分解促進タンパク質であるPCSK9に高い親和性を示し[53]、PCSK9のLDL受容体への結合を阻害する[54]。その結果、LDL受容体の分解が抑制され、血中LDL-Cの肝細胞内への取り込みが促進される。

1)LDL受容体とPCSK9の役割（下図左）

PCSK9は主に肝臓で合成され、血中においてLDL受容体と結合する。PCSK9が結合したLDL受容体は、肝細胞内に取り込まれ分解され、LDL受容体のリサイクリングを抑制する。

2)エボロクマブの作用機序（下図右）

エボロクマブはPCSK9に結合することにより、PCSK9とLDL受容体の結合を阻害し、LDL受容体のリサイクリングが増加する。その結果、血中LDLの肝細胞内への取り込みが促進され、血中LDL-C濃度は低下する。



監修：国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター 理事長　荒井 秀典 先生

(2)薬効を裏付ける試験成績

1)PCSK9に対する結合親和性(*in vitro*)[53]

ヒト、カニクイザル、ハムスター及びマウスのPCSK9に対するエボロクマブの結合の解離定数(dissociation constant:Kd値)は、それぞれ約16、8、14及び17,000 pmol/Lであり、ヒト、カニクイザル及びハムスターのPCSK9に対して高い親和性を示した。

PCSK9に対する結合親和性

動物種	解離定数:Kd 値(pmol/L)
ヒト	16
カニクイザル	8
ハムスター	14
マウス	17,000

試験方法:ヒト、カニクイザル、ハムスター、マウスのPCSK9に対するエボロクマブの結合親和性をKinExA及びBIAcore®平衡結合アッセイにより評価した。

2)ヒトPCSK9とヒトLDL受容体との結合に対する阻害活性(*in vitro*)[54]

エボロクマブは、ヒトPCSK9とヒトLDL受容体との相互作用を阻害した(50%阻害濃度[50% inhibitory concentration:IC_{50}値]:1.94±0.32 nmol/L[平均値±SD])。

試験方法:ヒトPCSK9とヒトLDL受容体との結合に対するエボロクマブの阻害活性を、ELISAにより測定した。LDL受容体蛋白を、384ウェルプレートのウェルに固相化し、様々な濃度のエボロクマブとともにビオチン化PCSK9をインキュベートして添加した。シグナル検出にはstreptavidin-horse radish peroxidase(HRP)及びHRP基質を使用した。

3)肝細胞へのLDL取り込みに与える影響(*in vitro*)[55]

エボロクマブは、ヒト肝細胞(HepG2細胞)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(50%効果濃度[50% effective concentration:EC_{50}値]:129.6±22.3 nmol/L[平均値±SD])。

試験方法:HepG2細胞に、様々な濃度のエボロクマブとインキュベートしたヒトPCSK9を添加し、蛍光標識LDLの取り込みを測定した。

4)血清コレステロール及び肝臓LDL受容体蛋白濃度への作用(ハムスター)[56]

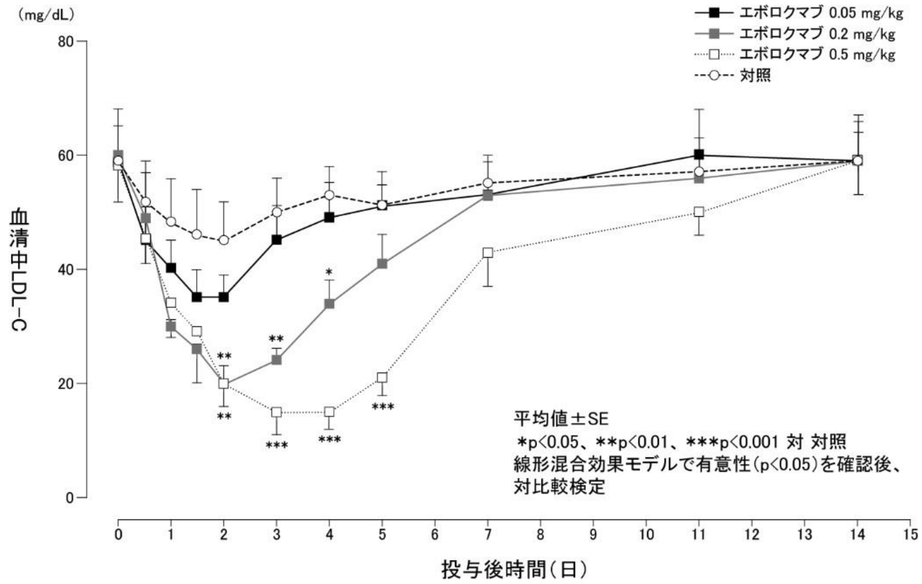
エボロクマブ(3、10、30 mg/kg) は、ハムスターへの単回皮下投与により、血清中非高比重リポ蛋白コレステロール(non-high density lipoprotein cholesterol:non HDL-C)を低下させた。non HDL-Cは投与3日後にはすべての用量で60～70%低下し、この低下作用は用量に関連して持続した。また、エボロクマブの投与により、肝臓LDL受容体蛋白濃度の増加が認められた。

試験方法:ハムスター(ゴールデンシリアン、n=4～6/群)に、エボロクマブ3、10、30 mg/kgを単回皮下投与し、1、3、10、14、18、22、26及び30日後に血清中非高比重リポ蛋白コレステロール濃度を測定した。また、肝臓ホモジネートを用い、抗LDL受容体抗体を用いたWestern hybridizationにより、肝臓LDL受容体蛋白濃度を測定した。

5)血清中LDL-C濃度への作用(サル)[57]

エボロクマブ(0.05、0.2、0.5 mg/kg)は、サルへの単回皮下投与により、血清中LDL-C濃度を低下させた。低下作用の最大値及び持続時間は、用量に関連していた。

血清中LDL-C濃度の推移



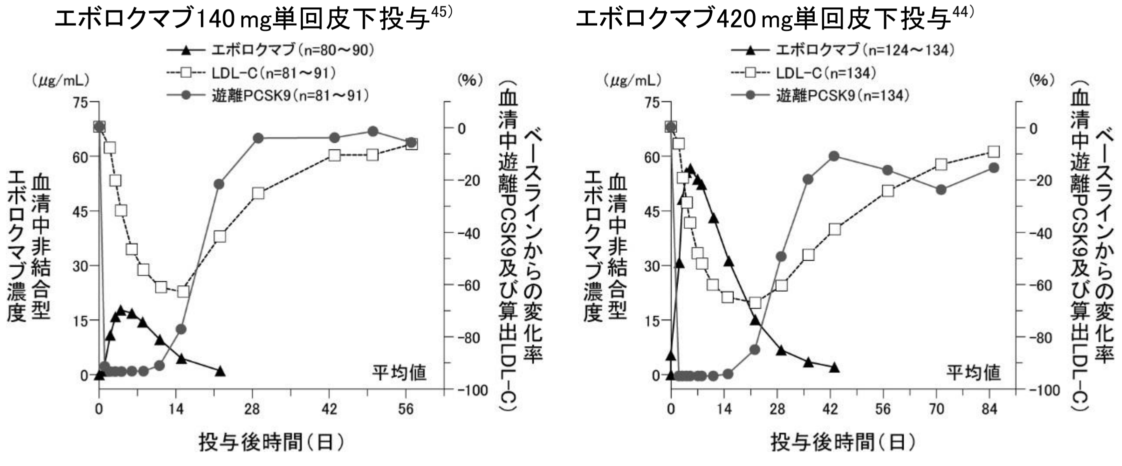
試験方法:サル(カニクイザル、n=5)に、エボロクマブ0.05、0.2、0.5 mg/kgを単回皮下投与し、14日後までの血清中LDL-C濃度を測定した。

(3)作用発現時間・持続時間

<外国人データ>(20120133試験、20110168試験)[45, 44]

外国人健康成人に、エボロクマブ140 mg又は420 mgを単回皮下投与したとき、血清中エボロクマブ濃度は投与後3日又は4日(いずれも中央値)でC_{max}に到達した後、投与後21日又は42日に定量下限まで低下した。循環血中遊離PCSK9濃度は投与4時間後に最低値に達し、その後LDL-Cがそれぞれ投与後14日又は21日までに最低値に到達した。血清中エボロクマブ濃度の消失に伴い、遊離PCSK9及びLDL-Cはそれぞれ投与後28日及び56日、又は投与後42日及び84日にベースライン値まで戻った。

血清中エボロクマブ、遊離PCSK9、LDL-C濃度の推移



1. 血中濃度の推移

(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

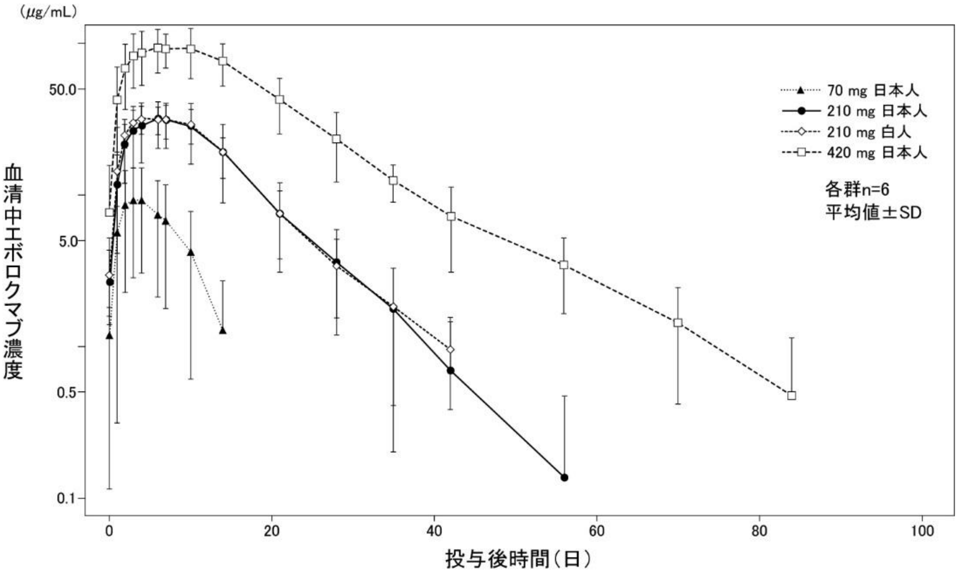
(2)臨床試験で確認された血中濃度

1）単回投与（健康成人）

＜外国人データを含む＞（20110121試験）[19)]

日本人健康成人18例に、エボロクマブ70、210又は420 mgを単回皮下投与したときの血清中濃度時間推移及び薬物動態パラメータについて検討したところ、エボロクマブのC_{max}及び血清中濃度−時間曲線下面積（AUC）は、210～420 mgの間で投与量にほぼ比例して増加した。また、日本人にエボロクマブ210 mgを単回皮下投与したときの薬物動態は、同用量を投与した白人健康成人（6例）と類似していた。

単回皮下投与時の血清中エボロクマブ濃度時間推移（日本人及び白人健康成人）



単回皮下投与時の血清中エボロクマブの薬物動態パラメータ（日本人/白人健康成人）

人種/投与量	AUC_{last} a) （日・μg/mL）	AUC_{inf} a) （日・μg/mL）	C_{max} a) （μg/mL）	t_{max} b) （日）
日本人/70 mg	76.3±58.0（n=6）	108±51.5（n=5）	9.53±6.37（n=6）	3.0（2.0, 4.0）（n=5）
日本人/210 mg	501±218（n=6）	511±220（n=6）	31.9±11.1（n=6）	6.5（4.0, 9.0）（n=6）
白人/210 mg	504±139（n=6）	542±160（n=6）	33.0±7.06（n=6）	6.0（3.0, 7.0）（n=6）
日本人/420 mg	1,970±749（n=6）	2,510±1,250（n=6）	104±31.4（n=6）	6.5（3.0, 10）（n=6）

a)平均値±SD
b)中央値（最小, 最大）
C_{max}：最高血清中濃度、AUC_{last}：投与後0時間から定量可能な最終時点までの血清中濃度−時間曲線下面積、
AUC_{inf}：投与後0時間から無限大時間までの血清中濃度−時間曲線下面積、t_{max}：最高血清中濃度到達時間

（注）本剤で承認されている用法及び用量は
「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140 mgを2週間に1回又は420 mgを4週間に1回皮下投与する（オートミニドーザーは420 mgの4週間に1回皮下投与のみ）。
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420 mgを4週間に1回皮下投与する。効果不十分な場合には420 mg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420 mgを2週間に1回皮下投与することができる。」である。

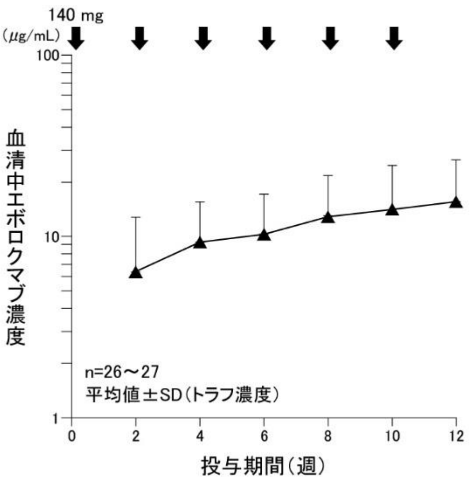
＜外国人データ＞（20120133試験、20110168試験）[45, 44]
外国人健康成人に、エボロクマブ140 mg（172例）又は420 mg（135例）を単回皮下投与したとき、最高血清中濃度到達時間（中央値）は3.0～4.0日であった。

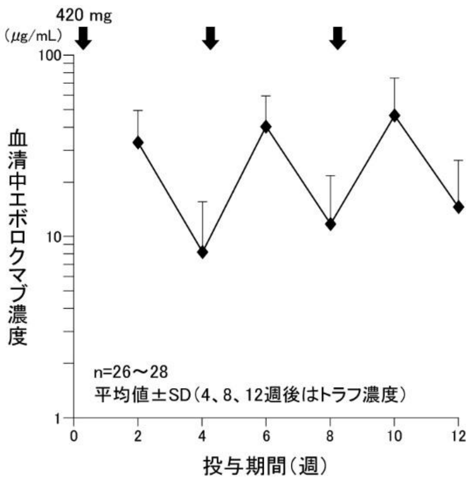
2）反復投与（高コレステロール血症患者）

＜日本人データ：12週まで＞（20110231試験：YUKAWA-1試験）[7]
日本人高コレステロール血症成人患者に、エボロクマブ140 mgを2週間に1回（n=52）又は420 mgを4週間に1回（n=53）12週間反復皮下投与したとき、最高血清中濃度は投与量の増加に伴って増加した。また、エボロクマブを反復皮下投与したときのトラフの血清中濃度に、約2～3倍の蓄積が観察され、エボロクマブのC_{max}及びAUC_{wk8-12}は用量依存的であった。エボロクマブの血清中濃度の経時推移及びAUC_{wk8-12}から、エボロクマブの薬物動態は140 mg以上の投与量で概ね線形と考えられた。

反復皮下投与時の血清中エボロクマブ濃度時間推移（日本人高コレステロール血症患者）

140 mgを2週間に1回皮下投与（n=26～27）　420 mgを4週間に1回皮下投与（n=26～28）





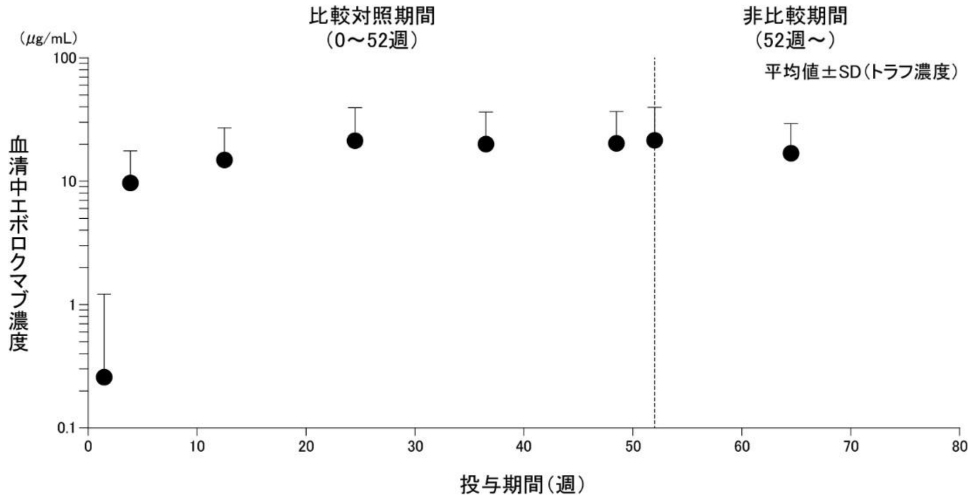
反復皮下投与時の血清中エボロクマブの薬物動態パラメータ（日本人高コレステロール血症患者）

用法及び用量	AUC_{wk8-12} a) （日・μg/mL）	C_{max} a) （μg/mL）	t_{max} b) （日）	C_{min} a) （μg/mL）
140 mgを2週間に1回	490±277（n=21）	26.3±12.6（n=21）	7.0（7.0, 25）（n=21）	12.3±9.84（n=21）
420 mgを4週間に1回	1,140±544（n=20）	68.8±27.0（n=20）	7.0（4.0, 15）（n=20）	17.2±10.9（n=20）

a)平均値±SD
b)中央値（最小, 最大）
C_{max}：最高血清中濃度、AUC_{wk8-12}：投与後8～12週までの血清中濃度-時間曲線下面積、
t_{max}：最高血清中濃度到達時間、C_{min}：血清中トラフ濃度

＜日本人データ：64週まで＞（20110110試験：OSLER-1試験[a)]）[9]
原発性高脂血症及び混合型脂質異常症成人患者1,324例にエボロクマブ420 mgを4週間に1回反復皮下投与したときの日本人高コレステロール血症患者219例における、継続投与試験の投与12～64週時点の血清中トラフ濃度は14.9±11.9～21.5±18.1 μg/mL（平均値±SD）であった。

反復皮下投与時の血清中エボロクマブ濃度時間推移（日本人高コレステロール血症患者）



反復皮下投与時の血清中エボロクマブ濃度（日本人高コレステロール血症患者）

	継続投与試験の投与期間							
	1 日	4 週	12 週	24 週	36 週	48 週	52 週	64 週
血清中エボロクマブ濃度（μg/mL）	0.258±0.956 (n=124)	9.56±7.76 (n=122)	14.9±11.9 (n=144)	21.3±18.0 (n=132)	19.9±16.3 (n=130)	20.2±16.3 (n=134)	21.5±18.1 (n=133)	16.8±12.3 (n=42)

平均値±SD

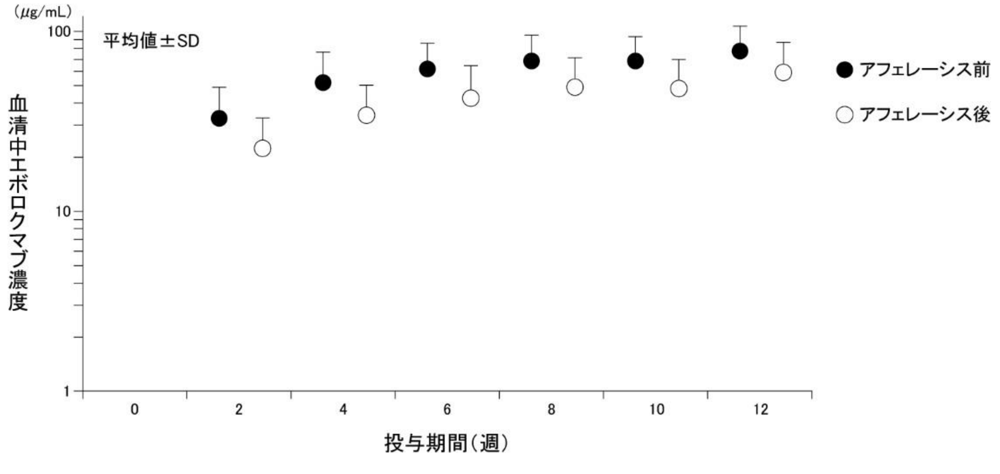
a）国内及び海外第Ⅱ相試験（20110231試験、20090158試験、20090159試験、20101154試験、20101155試験）[7, 25～27, 34, 35, 38, 39]より移行した国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験

3）反復投与（家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者）

＜外国人データ＞（20110271試験：TAUSSIG試験）[14]

アフェレーシスを受けている家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者34例にエボロクマブ420 mgを2週間に1回皮下投与したときの血清中非結合型エボロクマブ濃度は、投与2～12週においてアフェレーシス前が32.9～77.8 μg/mL、アフェレーシス後が22.3～59.0 μg/mL（平均値）でありアフェレーシス前に比べ約20～30％低かった。

反復皮下投与時の血清中エボロクマブ濃度時間推移
（アフェレーシスを受けている外国人家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者）



反復皮下投与時の血清中エボロクマブ濃度
（アフェレーシスを受けている外国人家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者）

	投与期間						
	0日	2週	4週	6週	8週	10週	12週
アフェレーシス前（μg/mL）	0 (n=34)	32.9±15.9 (n=30)	51.9±24.6 (n=30)	61.8±23.6 (n=32)	68.5±26.7 (n=34)	68.3±24.9 (n=33)	77.8±29.0 (n=29)
アフェレーシス後（μg/mL）	0 (n=34)	22.3±10.6 (n=30)	34.1±16.2 (n=29)	42.5±21.8 (n=29)	48.9±22.5 (n=30)	48.2±21.9 (n=29)	59.0±27.4 (n=23)

平均値±SD

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

該当資料なし

＜参考＞

併用薬（スタチン）への影響（サル）[58]

カニクイザル（n=3～5/群/雌雄）に、エボロクマブ10、100 mg/kgの2週間に1回皮下投与及びロスバスタチン5 mg/kgの1日1回経口投与を3ヵ月間、単剤又は併用投与した試験において、血清中エボロクマブ濃度及び血漿中ロスバスタチン濃度を測定したところ、ロスバスタチンの薬物動態に対するエボロクマブの影響は認められなかった。（「Ⅸ．2．(2)反復投与毒性試験」の項参照）

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

母集団薬物動態解析[59]は、静脈内投与又は皮下投与したときの線形及び非線形消失及び一次吸収による1-コンパートメントモデルを用いて解析した。

（注）本剤で承認されている用法及び用量は
「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140 mgを2週間に1回又は420 mgを4週間に1回皮下投与する（オートミニドーザーは420 mgの4週間に1回皮下投与のみ）。
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420 mgを4週間に1回皮下投与する。効果不十分な場合には420 mg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420 mgを2週間に1回皮下投与することができる。」である。

(2)吸収速度定数

＜外国人データ＞（母集団薬物動態［ポピュレーションPK］解析）[59]

エボロクマブの海外第Ⅲ相試験を含めた母集団薬物動態解析の結果、吸収速度定数（ka）は0.319日$^{-1}$、個体間変動は74.6%と推定された。

(3)消失速度定数

該当資料なし

(4)クリアランス

＜外国人データ＞(20080397試験)[20]

外国人健康成人6例に、エボロクマブ420 mgを単回静脈内投与したとき、全身クリアランス(平均値±SD)は、11.6±2.26 mL/hrと算出された。

(注)本剤で承認されている用法及び用量は
「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140 mgを2週間に1回又は420 mgを4週間に1回皮下投与する(オートミニドーザーは420 mgの4週間に1回皮下投与のみ)。
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420 mgを4週間に1回皮下投与する。効果不十分な場合には420 mg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420 mgを2週間に1回皮下投与することができる。」である。

(5)分布容積

＜外国人データ＞(20080397試験)[20]

外国人健康成人6例に、エボロクマブ420 mgを単回静脈内投与したとき、定常状態の分布容積(平均値±SD)は、3.3±0.5 Lであった。

(注)本剤で承認されている用法及び用量は
「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140 mgを2週間に1回又は420 mgを4週間に1回皮下投与する(オートミニドーザーは420 mgの4週間に1回皮下投与のみ)。
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420 mgを4週間に1回皮下投与する。効果不十分な場合には420 mg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420 mgを2週間に1回皮下投与することができる。」である。

(6)その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1)解析方法

母集団薬物動態解析[59]は、静脈内投与又は皮下投与したときの線形及び非線形消失及び一次吸収による1-コンパートメントモデルを用いて解析した。

(注)本剤で承認されている用法及び用量は
「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140 mgを2週間に1回又は420 mgを4週間に1回皮下投与する(オートミニドーザーは420 mgの4週間に1回皮下投与のみ)。
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420 mgを4週間に1回皮下投与する。効果不十分な場合には420 mg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420 mgを2週間に1回皮下投与することができる。」である。

(2)パラメータ変動要因[59]

母集団薬物動態解析は、海外臨床試験11試験(第Ⅰ相試験:2試験、第Ⅱ相試験:4試験、第Ⅲ相試験:5試験)[20, 24~41]より集積された5,474例のデータを基に実施した(エボロクマブが投与され、最終的な母集団薬物動態解析に用いた3,414例を含む)。

共変量モデル構築を実施した第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験では、非結合型エボロクマブの薬物動態に対して、体重、女性、スタチン併用、エゼチミブ併用及びベースライン時のPCSK9濃度が有意な共変量であることが明らかとなったが、年齢、人種、軽度～中等度腎機能障害及び家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体は影響を及ぼさなかった。

更に、日本人を対象とした3試験[7, 8, 19]を追加して、海外臨床試験の母集団薬物動態モデルを更新したところ(解析対象6,708例のうち3,844例[日本人424例を含む]にエボロクマブが投与されていた)、海外臨床試験モデルでの共変量に加え、人種(日本人)も非結合型エボロクマブの薬物動態の有意な共変量であることが明らかとなった。

4. 吸収

＜外国人データ＞（母集団薬物動態［ポピュレーションPK］解析）[59)]

エボロクマブの海外第Ⅲ相試験を含めた母集団薬物動態解析の結果、エボロクマブを皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約72％と推定された。

5. 分布

(1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

＜参考＞

免疫グロブリンG（Immunoglobulin G：IgG）抗体は、その分子サイズのために血清から組織への分布が限られ、循環血中の抗体濃度に対する脳内濃度の割合は、定常状態で0.1～0.2％と推定されている[60)]。

(2)血液―胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考＞サル[61)]

カニクイザル（妊娠雌、n=18/群）に、エボロクマブ50 mg/kgを2週間に1回反復皮下投与（最大計11回）した拡充型出生前及び出生後発生毒性（enhanced pre- and post-natal development：ePPND）試験において、出生児の血清中エボロクマブ濃度は生後14日で約100 μg/mLであった。

（「Ⅸ. 2. (5)生殖発生毒性試験」の項参照）

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

(6)血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

エボロクマブは、ヒトIgG抗体であることから、異化作用によりペプチドあるいはアミノ酸へと分解されると考えられる。

(2)代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1)排泄部位及び経路

該当資料なし

＜参考＞

エボロクマブは、モノクローナル抗体であり、その分子量から腎排泄はないと推定される[62]。

(2)排泄率

該当資料なし

(3)排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

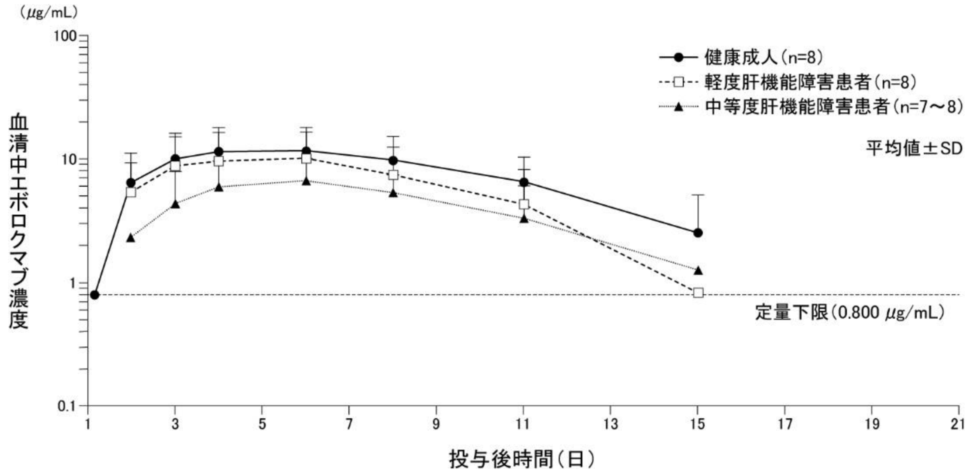
10. 特定の背景を有する患者

(1)肝機能障害患者

＜外国人データ＞(20120341試験)[22]

外国人の軽度肝機能障害患者(Child-Pugh分類A：スコア5～6)、中等度肝機能障害患者(Child-Pugh分類B：スコア7～9)及び健康成人各8例(いずれも、算出LDL-C70 mg/dL以上、190 mg/dL以下)に、エボロクマブ140 mgを単回皮下投与したとき、軽度及び中等度肝機能障害患者におけるエボロクマブのC_{max}は健康成人と比較してそれぞれ21%及び34%低下し、AUC_{last}はそれぞれ39%及び47%低下していた(いずれも最小二乗幾何平均値の比)が、LDL-Cの低下効果に大きな違いはなかった。

単回皮下投与時の血清中エボロクマブ濃度時間推移(外国人肝機能障害患者及び健康成人)



単回皮下投与時の血清中エボロクマブの薬物動態パラメータ(外国人肝機能障害患者及び健康成人)

対象		AUC$_{last}$ (日・μg/mL)	C$_{max}$ (μg/mL)	t$_{max}$[a)] (日)
軽度肝機能障害患者 (n=8)	平均値±SD	81.5±62.3	10.6±6.48	5.0(1.0, 5.0)
	最小二乗幾何平均値	58.8	8.6	—
	健康成人に対する比(90%信頼区間)	60.8[32.1, 115.3]	78.5[47.8, 129.1]	—
中等度肝機能障害患者 (n=8)	平均値±SD	59.1±32.5	7.72±2.80	4.5(3.0, 10)
	最小二乗幾何平均値	51.5	7.3	—
	健康成人に対する比(90%信頼区間)	53.2[28.1, 100.9]	66.0[40.1, 108.4]	—
健康成人 (n=8)	平均値±SD	116±71.3	12.5±6.34	5.0(3.0, 7.0)
	最小二乗幾何平均値	96.8	11.0	—

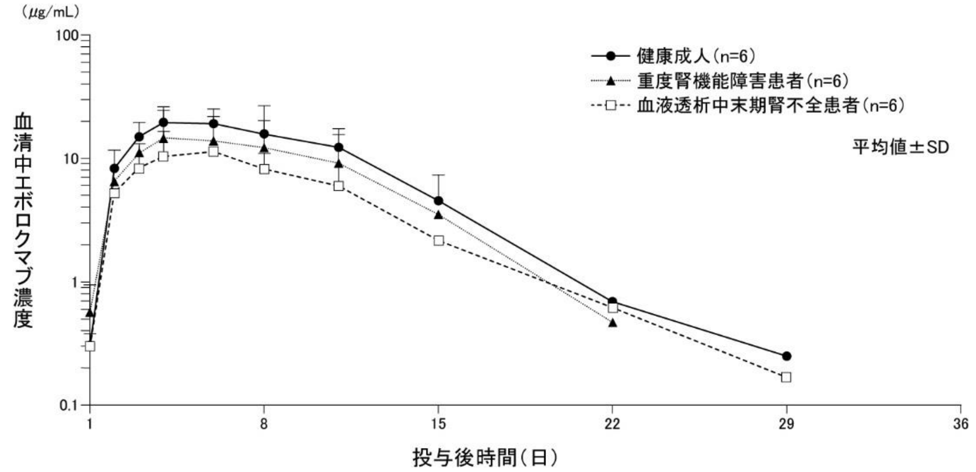
a)中央値(最小, 最大)

(2)腎機能障害患者

＜外国人データ＞(20140213試験)[23)]

外国人の重度腎機能障害患者(eGFR:15～29 mL/min/1.73m^2)及び血液透析中末期腎不全患者各6例に、エボロクマブ140 mgを単回皮下投与したとき、重度腎機能障害患者及び透析患者におけるエボロクマブのC$_{max}$は健康成人と比較してそれぞれ35%及び63%低下し、AUC$_{last}$は、それぞれ37%及び67%低下していた(いずれも最小二乗幾何平均値の比)が、LDL-Cの低下効果に大きな違いはなかった。

単回皮下投与時の血清中エボロクマブ濃度時間推移(外国人腎機能障害患者及び健康成人)



単回皮下投与時の血清中エボロクマブの薬物動態パラメータ(外国人腎機能障害患者及び健康成人)

対象		AUC$_{last}$ (日・μg/mL)	C$_{max}$ (μg/mL)	t$_{max}$[a)] (日)
重度腎機能障害患者 (n=6)	平均値±SD	141±109	15.1±8.86	4.0(3.0, 7.0)
	最小二乗幾何平均値	105.2	12.8	—
	健康成人に対する比(90%信頼区間)	62.8(19.7,199.7)	64.9(24.5, 171.9)	—
血液透析中末期腎不全患者 (n=6)	平均値±SD	102±80.1	11.7±7.20	4.9[b)] (3.0, 5.0)
	最小二乗幾何平均値	55.8	7.4	—
	健康成人に対する比(90%信頼区間)	33.3(10.5, 106.0)	37.2(14.0, 98.6)	—
健康成人 (n=6)	平均値±SD	185±92.5	21.3±9.00	3.1(3.0, 7.0)
	最小二乗幾何平均値	167.6	19.8	—

a)中央値(最小, 最大)
b)n=5

11. その他

医療機器注入器の影響(健康成人)

＜外国人データ＞(20120133試験)[45)]

外国人健康成人に、プレフィルドシリンジ(prefilled syringe：PFS)又はペン型プレフィルドオートインジェクター(autoinjector/pen：AI/pen)を用いて、エボロクマブ140 mgを単回皮下投与したとき、PFSのAI/penに対するC_{max}及びAUC_{last}の比の最小二乗幾何平均推定値[90%信頼区間]はそれぞれ1.02[0.98～1.07]及び1.01[0.95～1.08]であった。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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

＜解説＞
過敏症に対する一般的な注意事項である。
本剤に含有されている成分に対して過敏症の既往がある患者に同一成分を含有する薬剤が再投与された場合、再び過敏症症状を発現するおそれがあるため、本剤の投与を避けること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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連する注意及び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。

＜解説＞

8.1 高コレステロール血症治療剤に共通する注意事項として設定した。高コレステロール血症と診断された場合には、まず第一に高コレステロール血症治療の基本である食事療法や運動療法を含めた生活改善を十分に行い、それだけでは効果が不十分な場合にのみ薬物による治療を開始することが推奨される。
また、高コレステロール血症の他に虚血性心疾患の危険因子と考えられている高血圧や喫煙等のリスクファクターの軽減についても十分考慮することが重要である。

8.2 高コレステロール血症治療剤に共通する注意事項として設定した。
高コレステロール血症の治療は通常長期にわたるため、本剤投与中は定期的に血中脂質値の検査を実施し、本剤の効果を確認することが重要である。

8.3 本剤は、原則としてスタチンと併用するが、他の脂質異常症治療薬と併用される可能性がある。また、スタチンによる治療が適さない家族性高コレステロール血症患者あるいは高コレステロール血症患者に対しては、本剤を単独投与する場合もあるため設定した。本剤とスタチン及び他の脂質異常症治療薬との薬物相互作用は報告されていないが、併用するスタチン及び他の脂質異常症治療薬の注意事項も遵守する必要がある。

8.4 自己投与にはレパーサ皮下注140 mg ペンあるいは同420 mg オートミニドーザーを用いること、自己投与の対象となる患者への十分な教育・訓練の実施や副作用が疑われる場合の対応方法、及び使用済み製剤の安全な廃棄方法について、注意事項として設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2)腎機能障害患者

設定されていない

(3)肝機能障害患者

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]

＜解説＞

本剤の承認までの臨床試験では、重度の肝機能障害を有する患者は対象から除外されており、本剤の使用経験がない。

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

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。

＜解説＞

スタチンによる治療が適さない家族性高コレステロール血症患者あるいは高コレステロール血症患者に対しては、本剤を単独投与する場合もあるため設定した。妊娠中の女性に対する安全性は確立していないため、妊娠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。
また、スタチンにおいて、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。このため、スタチンと併用する場合は、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。

(6)授乳婦

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。

＜解説＞

スタチンによる治療が適さない家族性高コレステロール血症患者あるいは高コレステロール血症患者に対しては、本剤を単独投与する場合もあるため設定した。授乳中の女性に投与する場合には授乳を中止させること。
また、スタチンにおいて、ラットで乳汁中への移行が確認されている。このため、スタチンと併用する場合は、授乳中の女性には投与しないこと。

(7)小児等

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。

＜解説＞

9.7.1 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体、高コレステロール血症患者において、国内及び海外臨床試験で小児等での使用経験がない。
9.7.2 家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者において、国内臨床試験では小児等での使用経験がなく、海外臨床試験では12歳未満の使用経験がない。

(8)高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

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。

(1)重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2)その他の副作用

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

＜解説＞
本剤で実施した臨床試験[国内で実施した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を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験(12週)[7, 8]、第Ⅱ相及び第Ⅲ相国際共同長期投与試験(1年)[9~13]、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試験[14]、及びスタチン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第Ⅲ相国内臨床試験[15, 16]]において、本剤が投与された日本人計625例より報告された副作用を、その発現頻度とともに記載した。

◆副作用頻度一覧表等

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

安全性評価対象例数	625例
副作用発現症例数	68例
副作用発現率	10.9%

副作用の種類	発現例数	発現率(%)
血液及びリンパ系障害	2	0.3
貧血	2	0.3
心臓障害	2	0.3
心筋虚血	1	0.2
動悸	1	0.2
胃腸障害	4	0.6
下痢	2	0.3
鼓腸	1	0.2
胃粘膜病変	1	0.2
食道静脈瘤	1	0.2
一般・全身障害及び投与部位の状態	12	1.9
注射部位反応	9	1.4
倦怠感	2	0.3
無力症	1	0.2
末梢腫脹	1	0.2
肝胆道系障害	6	1.0
肝機能異常	6	1.0
傷害、中毒及び処置合併症	2	0.3
肉離れ	1	0.2
腱断裂	1	0.2
臨床検査	13	2.1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	0.6
頚動脈内膜中膜肥厚度増加	4	0.6
低比重リポ蛋白減少	2	0.3
尿中蛋白陽性	2	0.3
血小板凝集亢進	1	0.2
尿中ビリルビン増加	1	0.2

副作用の種類	発現例数	発現率(%)
代謝及び栄養障害	9	1.4
糖尿病	9	1.4
筋骨格系及び結合組織障害	15	2.4
筋肉痛	5	0.8
筋痙縮	4	0.6
筋力低下	2	0.3
四肢痛	2	0.3
関節痛	1	0.2
背部痛	1	0.2
四肢不快感	1	0.2
神経系障害	3	0.5
頭痛	2	0.3
感覚鈍麻	1	0.2
精神障害	1	0.2
不眠症	1	0.2
生殖系及び乳房障害	1	0.2
女性化乳房	1	0.2
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	2	0.3
慢性気管支炎	1	0.2
咳嗽	1	0.2
皮膚及び皮下組織障害	7	1.1
発疹	2	0.3
蕁麻疹	2	0.3
そう痒性皮疹	1	0.2
皮膚炎	1	0.2
皮膚しわ	1	0.2
血管障害	2	0.3
潮紅	2	0.3

MedDRA 21.0版でコード化

基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

＜参考＞

患者背景別の有害事象発現頻度（外国人データを含む）

低比重リポ蛋白コレステロール（low-density lipoprotein cholesterol：LDL-C）サブグループ別＜承認時＞

背景因子	有害事象発現例数/安全性評価対象例数［発現率（%）］		
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）の日本人集団			
LDL-C サブグループ	親試験併合[a)] 198/407［48.6］	1年目（標準療法対照期間）[b)] 277/370［74.9］	2年目以降（非盲検継続期間）[b)] 41/203［20.2］
LDL-C＜25 mg/dL	119/247［48.2］	146/192［76.0］	4/6［66.7］
LDL-C＜40 mg/dL	165/348［47.4］	232/313［74.1］	8/25［32.0］
LDL-C≧40 mg/dL	33/59［55.9］	45/56［80.4］	14/45［31.1］
原発性高脂血症及び混合型脂質異常症患者のグローバル集団			
LDL-C サブグループ	親試験併合[c)] 2,017/3,946［51.1］	1年目（標準療法対照期間）[b)] 1,946/2,976［65.4］	2年目以降（非盲検継続期間）[b)] 850/1,675［50.7］
LDL-C＜25 mg/dL	826/1,609［51.3］	493/755［65.3］	188/276［68.1］
LDL-C＜40 mg/dL	1,308/2,565［51.0］	983/1,510［65.1］	379/592［64.0］
LDL-C≧40 mg/dL	697/1,339［52.1］	961/1,448［66.4］	452/934［48.4］
家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者のグローバル集団			
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第Ⅱ/Ⅲ相試験d）では、ベースライン時のLDL-C濃度が非常に高く、LDL-C＜40 mg/dLに到達した患者はわずかしかいなかったことから、サブグループ解析は実施していない。			

a）20110231試験（YUKAWA-1試験）/20120122試験（YUKAWA-2試験）：本剤70又は140 mgを2週間に1回あるいは280又は420 mgを4週間に1回、12週間皮下投与。

b）20110110試験（OSLER-1試験）/20120138試験（OSLER-2試験）：本剤140 mgを2週間に1回又は420 mgを4週間に1回皮下投与＋標準療法を最長5年間投与。

c）20090158試験/20090159試験（GAUSS-1試験）/20101154試験（MENDEL-1試験）/20101155試験（LAPLACE-1試験）/20110109試験（DESCARTES試験）/20110114試験/20110115試験/20110116試験/20110117試験（RUTHERFORD-2試験）/20110231試験（YUKAWA-1試験）/20120348試験/20120356試験：本剤70～420 mgを単回又は反復皮下投与。

d）20110233試験（TESLA試験）/20110271試験（TAUSSIG試験）：本剤420 mgを2又は4週間に1回、最長5年間皮下投与。

（注）本剤で承認されている用法及び用量は

「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140 mgを2週間に1回又は420 mgを4週間に1回皮下投与する（オートミニドーザーは420 mgの4週間に1回皮下投与のみ）。
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420 mgを4週間に1回皮下投与する。効果不十分な場合には420 mg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420 mgを2週間に1回皮下投与することができる。」である。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

＜参考＞

欧州連合(EU)の添付文書には、以下の記載がある。

レパーサ 420 mg/月よりも300 倍高い曝露量(AUC)において、動物(カニクイザル)に有害な影響は観察されなかった。

レパーサ過量投与に対する特別な治療法は確立していない。過量投与の場合、必要に応じて患者は対処療法が講じられるべきである。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

〔レパーサ皮下注140 mgペン〕

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。

〔レパーサ皮下注420 mg オートミニドーザー〕

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。

＜解説＞

14.1.1 冷温による不快感を防ぐために、本剤を使用する際に遮光した状態で室温に戻してから投与することが推奨される。

14.1.2 一般的に、振とうがタンパク質の立体構造に影響を与えることが知られており、本剤を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、本剤が壊れていたり、薬液の変色、にごり、浮遊物が認められる場合は使用を中止すること。

14.2.1 本剤は皮下にのみ投与することとし、その他の投与経路では投与しないこと。

14.2.2 本剤の注射部位は上腕部、腹部又は大腿部が適している。短期間に同一部位への反復投与は行わないこと。また、本剤投与時に注射部位に投与部位反応が認められているので、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。

12. その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

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[63]。

＜解説＞

承認時までの臨床試験で発現した抗エボロクマブ抗体の事実に基づき記載した。

(2)非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2)安全性薬理試験[64]

試験項目		動物種/系統 [性別:n]	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg)	試験結果
心血管系及び神経行動学的な影響 (テレメトリー試験)	心血管系パラメータ、呼吸数、神経行動学的機能、体温	サル/ カニクイザル [雄:4]	静脈内 単回	0、300	影響なし 無毒性量:300 mg/kg

(3)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

該当資料なし

＜参考＞サル、ハムスター

エボロクマブの単回投与毒性試験は実施していないが、カニクイザルにエボロクマブ300 mg/kgを単回静脈内投与した安全性薬理試験[64]、又はハムスター及びカニクイザルにエボロクマブ300 mg/kgまでを皮下投与した反復投与毒性試験[58]の初回投与後において、急性毒性の兆候は観察されなかった。

(「Ⅸ. 1. (2)安全性薬理試験、2. (2)反復投与毒性試験」の項参照)

(2)反復投与毒性試験[58]

動物種/系統 [性別:n/群]	投与経路(投与頻度) 投与期間[休薬期間]	投与量 (mg/kg/回)	試験結果 [無毒性量]
ハムスター/ゴールデンシリアン [雌雄:各30]	皮下(1週間に1回) 28日間[16週間]	0、30、100、300	雌雄:300 mg/kg
ハムスター/ゴールデンシリアン [雌雄:各6]	皮下(1週間に1回) 3ヵ月間	0、100、300	雌雄:300 mg/kg
サル/カニクイザル [雌雄:各5]	皮下(1週間に1回) 6週間[21週間]	0、3、30、300	雌雄:300 mg/kg
サル/カニクイザル [雌雄:各6]	皮下(1週間に1回) 6ヵ月間[25週間]	0、3、30、300	雌雄:300 mg/kg
サル/カニクイザル [雌雄:各3～5]	皮下(2週間に1回) 3ヵ月間[4ヵ月間]	0、10、100	雌雄:100 mg/kg
併用:ロスバスタチン	経口(1日1回)	0、5	雌雄: 5 mg/kg

(3)遺伝毒性試験

該当資料なし

(4)がん原性試験[65]

動物種/系統 等 [性別:n/群]	投与方法 等	投与量又は 処置濃度	試験結果
ハムスター/ ゴールデンシリアン [雌雄:各60]	皮下(2週間に1回) 雄:105週間 雌:86週間	0、10、30、 100 mg/kg/回	生涯投与試験において、死亡及び腫瘍性又は非腫瘍性の変化なし。

(5)生殖発生毒性試験

動物種/系統 [性別:n/群]	投与経路(投与頻度) 投与期間	投与量 (mg/kg/回)	試験結果 [無毒性量]
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験[66]			
ハムスター/ ゴールデンシリアン [雌雄:各25]	皮下(2週間に1回) 雄:交配前4週間～交配～着床(計5回) 雌:交配前2週間～交配～着床(計2～3回)	0、10、30、100	F_0雌雄(一般毒性):100 mg/kg F_0雌雄(生殖能):100 mg/kg F_1(初期胚発生):100 mg/kg
拡充型出生前及び出生後発生毒性(ePPND)試験[61]: 胚・胎児の発生及び出生児の発達に対する潜在的な有害性を評価			
サル/ カニクイザル [雌(妊娠):18]	皮下(2週間に1回) 1回目:妊娠20～22日 2回目:妊娠35日 3回目以降(出産までの妊娠期間):2週間に1回(最大計11回)	0、50	発生に関する無影響量:50 mg/kg 母動物に対する毒性は観察されず、生後6ヵ月間の出生児成長又は発達に影響なし。

ePPND:enhanced pre- and post-natal development

＜参考＞サル[58]
カニクイザル(雌雄、n=各6/群)に、エボロクマブ0～300 mg/kgを1週間に1回6ヵ月間皮下投与した反復投与毒性試験において、生殖器の重量及び病理組織学的検査、月経周期、又は精子パラメータに影響は観察されなかった。
(「Ⅸ. 2. (2)反復投与毒性試験」の項参照)

＜参考:幼若動物＞サル
幼若動物を対象とした非臨床試験は実施していない。
カニクイザル(雌雄、n=各5/群)に、エボロクマブ0～300 mg/kgを1週間に1回6週間皮下投与した反復投与毒性試験[58]では、2.5歳(ヒトの約10歳に相当)の動物が使用され、また、カニクイザル(妊娠雌、n=18/群)に、エボロクマブ50 mg/kgを2週間に1回反復皮下投与(最大計11回)したePPND試験[61]では、母動物への曝露によって、ヒトの0～2歳に相当する生後発育期にエボロクマブが及ぼす潜在的な影響が評価された。いずれの試験においても、毒性は観察されなかった。
(「Ⅸ. 2. (2)反復投与毒性試験」の項参照)

(6)局所刺激性試験[67]

動物種/系統 等 [性別:n/群]	投与方法 等	投与量又は 処置濃度	試験結果
ハムスター/ ゴールデンシリアン [雄:5]	皮下(左腰部) 単回	140 mg/mLを 1 mL	軽度又は極軽度の浮腫(投与後48時間までに完全に消失)
ウサギ/ ニュージーランドホワイト [雄:3]	静脈内(右耳辺縁静脈) 単回(急速) 対照:左耳辺縁静脈	74.8 mg/mLを 1 mL/部位	局所刺激性なし。

(7)その他の特殊毒性

組織交差反応性試験[68)]

動物種/系統 等 ［性別:n/群］	投与方法 等	投与量又は 処置濃度	試験結果
ヒト組織/ヒト サル組織/カニクイザル	*in vitro* 免疫組織化学的方法 凍結組織切片に単回	Alexa Fluor 488 修飾エボロクマブ 5、20 μg/mL	次の正常組織で、エボロクマブの細胞表面成分への結合が観察された。 ・ヒト:横紋骨格筋、心筋細胞、皮膚の平滑筋細胞 ・サル:横紋骨格筋、心筋細胞、眼(虹彩)及び皮膚の平滑筋細胞
ハムスター組織/ ゴールデンシリアン	*in vitro* 免疫組織化学的方法 凍結組織切片に単回	Alexa Fluor 488 修飾エボロクマブ 5、20 μg/mL	次の正常組織で、エボロクマブの細胞表面成分への結合が観察された。 ・横紋骨格筋、心筋細胞、皮膚の平滑筋細胞

＜参考:免疫原性＞ハムスター、サル

免疫原性を評価することを目的とした非臨床試験は実施していない。

ハムスターにエボロクマブを投与した毒性試験[58)]では、抗エボロクマブ抗体は検出されなかった。

サルにエボロクマブを投与した毒性試験[58, 61)]において、エボロクマブを投与したカニクイザル100匹中10匹(10%)に抗エボロクマブ抗体が検出され、半数は中和抗体陽性であった。

(「Ⅸ. 2. (2)反復投与毒性試験、(3)生殖発生毒性試験」の項参照)

＜参考:免疫毒性＞サル[58)]

カニクイザルにエボロクマブを投与した2つの反復投与毒性試験(6ヵ月間単剤投与及び3ヵ月間スタチン併用投与)において免疫毒性を評価したところ、エボロクマブによる影響は観察されなかった。

(「Ⅸ. 2. (2)反復投与毒性試験」の項参照)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：レパーサ皮下注140 mg ペン、レパーサ皮下注420 mg オートミニドーザー
　　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
有効成分：エボロクマブ（遺伝子組換え）

2. 有効期間

レパーサ皮下注140 mg ペン：36箇月
レパーサ皮下注420 mg オートミニドーザー：36箇月

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

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。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし
くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
同効薬：エゼチミブ、ロスバスタチンカルシウム、ピタバスタチンカルシウム、アトルバスタチンカルシウム、プラバスタチンナトリウム、フェノフィブラート、コレスチミド、アリロクマブ、ロミタピド

7. 国際誕生年月日

2015年7月17日［欧州連合（EU）］

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
レパーサ皮下注140 mg ペン	2016年1月22日	22800AMX00023000	2016年 4月20日	2016年7月 8日
レパーサ皮下注420 mg オートミニドーザー	2017年8月23日	22900AMX00949000	2017年11月29日	2018年1月12日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能又は効果一部変更（下線部）：2019年6月18日
　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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
該当しない

11. 再審査期間
8年間：2016年1月22日～2024年1月21日

12. 投薬期間制限に関する情報
該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
レパーサ皮下注140 mg ペン	2189401G2026	2189401G2026	124889001	622488901
レパーサ皮下注420 mg オートミニドーザー	2189401G3022	2189401G3022	125791501	622579101

14. 保険給付上の注意
(1)保険診療における留意事項（保医発0419第1号　平成28年4月19日、保医発0331第9号　平成29年3月31日、保医発0428第3号　平成29年4月28日、保医発1215第12号　平成29日12月15日、保医発0618第7号　令和元年6月18日、保医発1121第4号　令和5年11月21日、保医発0305第1号　令和6年3月5日、保医発0326第6号　令和6年3月26日）

〔レパーサ皮下注140 mg ペン〕

①本製剤については、最適使用推進ガイドラインに従い、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、本製剤の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用するよう十分留意すること。

②本製剤の効能又は効果は「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」

であることから、心血管イベントの発現リスクが高く、HMG-CoA還元酵素阻害剤の最大耐用量を服用しているが、十分な治療効果が得られていない患者、又はHMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適切ではない患者（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又はHMG-CoA還元酵素阻害剤の使用が禁忌とされる患者）に限り使用すること。

また、本製剤の使用上の注意において、「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」とされているので、患者に対して必要な治療及び指導を十分に行った上で、本製剤の使用を考慮すること。

③本製剤の投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。本製剤の継続投与に当たっては、投与開始時の情報を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

1）次に掲げる施設のうち、該当するもの（「施設要件ア」又は「施設要件イ」と記載）

ア　医師免許取得後、満6年以上の臨床研修歴を有し、このうち3年以上は循環器診療に関する臨床研修歴を有する医師が所属する施設

イ　医師免許取得後、満6年以上の臨床研修歴を有し、このうち3年以上は動脈硬化学に関する臨床研修歴を有する医師が所属する施設

2）本製剤の使用が必要と判断するに当たって参照したLDL-コレステロールの検査値及び当該検査の実施年月日

3）食事療法を行っている旨、及び患者の状況に応じて、運動、喫煙等に関する指導又は糖尿病、高血圧症等の虚血性心疾患の危険因子に対する治療若しくは指導を行っている旨
4）HMG-CoA還元酵素阻害剤で効果不十分な患者に投与する場合には、投与中のHMG-CoA還元酵素阻害剤の成分名及び1日投与量。なお、1日投与量が最大用量でない場合は、最大耐用量である旨もあわせて記載すること。
5）本製剤をHMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない患者（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又はHMG-CoA還元酵素阻害剤の使用が禁忌とされる患者）に投与する場合には、使用可能なHMG-CoA還元酵素阻害剤がないと判断した理由
6）家族性高コレステロール血症以外の患者では、以下の心血管イベントのリスク因子のいずれに該当するか（「リスク因子ア」から「リスク因子カ」までのうち該当するものを記載）。
ア 冠動脈疾患（安定狭心症に対する冠動脈形成術を含む）の既往歴
イ アテローム血栓性脳梗塞（明らかなアテロームを伴うその他の脳梗塞も含む）の既往歴
ウ 糖尿病
エ 慢性腎臓病
オ 末梢動脈疾患
カ 久山町研究スコアにて高リスク分類
7）家族性高コレステロール血症以外の患者で、6）の「リスク因子ウ」から「リスク因子カ」までのいずれかに該当し、HMG-CoA還元酵素阻害剤で効果不十分な患者に投与する場合、投与中のHMG-CoA還元酵素阻害剤の投与期間

④420 mgの1回投与を行う場合、レパーサ皮下注420 mg オートミニドーザーを使用すること。
⑤①にかかわらず、次の場合においては投与が認められるものとする。
1）平成29年3月31日以前に既に本製剤の投与を受けている患者については、医学薬学的に本製剤の投与が不要となるまでの間は投与が認められるものとする。その際、③を記載できない場合は、従前のとおり次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載するとともに、投与中である旨（「投与中患者」と記載）及び当該患者に初めて本製剤を投与した年月を記載すること。
ア 本製剤の使用が必要と判断するに当たって参照したLDL-コレステロールの検査値及び当該検査の実施年月日
イ 食事療法を行っている旨、及び患者の状況に応じて、運動、喫煙等に関する指導又は糖尿病、高血圧症等の虚血性心疾患の危険因子に対する治療若しくは指導を行っている旨
ウ 投与中のHMG-CoA還元酵素阻害剤の成分名及び1日投与量。なお、1日投与量が最大用量でない場合は、最大耐用量である旨もあわせて記載すること。
エ 家族性高コレステロール血症以外の患者では、心血管イベントの発現リスクが高いと判断した理由（冠動脈疾患、非心原性脳梗塞、末梢動脈疾患、糖尿病若しくは慢性腎臓病に罹患していること若しくはそのいずれかの既往歴を有すること、又は複数の危険因子が認められること）。
2）平成29年3月31日以前に本製剤の使用実績がある保険医療機関において、本製剤を初めて投与する必要が生じた患者に対しては、平成29年4月30日までの間は投与開始が認められ、また、医学薬学的に本製剤の投与が不要となるまでの間は投与が認められるものとする。その際、③を記載できない場合は、従前のとおり⑤1）に掲げる事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載するとともに、当該保険医療機関での使用実績がある旨（「使用実績有」と記載）及び当該患者に初めて本製剤を投与した年月を記載すること。

⑥本製剤はエボロクマブ製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、診療報酬の算定方法（平成20年厚生労働省告示第59号）別表第一医科診療報酬点数表（以下「医科点数表」という。）区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できる。
⑦本製剤については針付注入器一体型のキットであるので、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算及び「C153」注入器用注射針加算は算定できないものであること。

〔レパーサ皮下注420 mg オートミニドーザー〕

①本製剤については、最適使用推進ガイドラインに従い、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、本製剤の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用するよう十分留意すること。

②本製剤の効能又は効果は「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」

であることから、心血管イベントの発現リスクが高く、HMG-CoA還元酵素阻害剤の最大耐用量を服用しているが、十分な治療効果が得られていない患者、又はHMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適切ではない患者（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又はHMG-CoA還元酵素阻害剤の使用が禁忌とされる患者）に限り使用すること。

また、本製剤の使用上の注意において、「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」とされているので、患者に対して必要な治療及び指導を十分に行った上で、本製剤の使用を考慮すること。

③本製剤の投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。本製剤の継続投与に当たっては、投与開始時の情報を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

また、本製剤の重要な基本的注意において、「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。」とされているので、患者に対して必要な治療及び指導を十分に行った上で、本製剤の使用を考慮すること。

1）次に掲げる施設のうち、該当するもの（「施設要件ア」又は「施設要件イ」と記載）

ア 医師免許取得後、満6年以上の臨床研修歴を有し、このうち3年以上は循環器診療に関する臨床研修歴を有する医師が所属する施設

イ 医師免許取得後、満6年以上の臨床研修歴を有し、このうち3年以上は動脈硬化学に関する臨床研修歴を有する医師が所属する施設

2）本製剤の使用が必要と判断するに当たって参照したLDL-コレステロールの検査値及び当該検査の実施年月日

3）食事療法を行っている旨、及び患者の状況に応じて、運動、喫煙等に関する指導又は糖尿病、高血圧症等の虚血性心疾患の危険因子に対する治療若しくは指導を行っている旨

4）HMG-CoA還元酵素阻害剤で効果不十分な患者に投与する場合には、投与中のHMG-CoA還元酵素阻害剤の成分名及び1日投与量。なお、1日投与量が最大用量でない場合は、最大耐用量である旨もあわせて記載すること。

5）本製剤をHMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない患者（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又はHMG-CoA還元酵素阻害剤の使用が禁忌とされる患者）に投与する場合には、使用可能なHMG-CoA還元酵素阻害剤がないと判断した理由

6）家族性高コレステロール血症以外の患者では、以下の心血管イベントのリスク因子のいずれに該当するか（「リスク因子ア」から「リスク因子カ」までのうち該当するものを記載）。

ア 冠動脈疾患（安定狭心症に対する冠動脈形成術を含む）の既往歴

イ アテローム血栓性脳梗塞（明らかなアテロームを伴うその他の脳梗塞も含む）の既往歴

ウ 糖尿病

エ 慢性腎臓病

オ 末梢動脈疾患

カ 久山町研究スコアにて高リスク分類

7）家族性高コレステロール血症以外の患者で、6）の「リスク因子ウ」から「リスク因子カ」までのいずれかに該当し、HMG-CoA還元酵素阻害剤で効果不十分な患者に投与する場合、投与中のHMG-CoA還元酵素阻害剤の投与期間

④本製剤はエボロクマブ製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、診療報酬の算定方法（平成20年厚生労働省告示第59号）別表第一医科診療報酬点数表（以下「医科点数表」という。）区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できる。

⑤本製剤については針付注入器一体型のキットであるので、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算及び「C153」注入器用注射針加算は算定できないものであること。

(2)難病法に基づく医療費助成について

家族性高コレステロール血症（ホモ接合体）は指定難病であり、難病指定医による診断・登録により、医療費が助成される。

XI. 文献

1. 引用文献

1) Abifadel M, et al. :Nat Genet. 2003;34:154-156.[R-07137/EVO00001](PMID:12730697)
2) Horton JD, et al. :Trends Biochem Sci. 2007;32:71-77.[R-07138/EVO00002](PMID:17215125)
3) Brown MS, Goldstein JL. :Science. 2006;311:1721-1723.[R-07141/EVO00003](PMID:16556829)
4) Cohen JC, et al. :N Engl J Med. 2006;354:1264-1272.[R-07139/EVO00004](PMID:16554528)
5) Nohara R, et al. :Circ J 2012;76:221-229.[R-07140/EVO00005](PMID:22094911)
6) Miyauchi K, Daida H. :Circ J. 2010;74:1718-1730.[R-07142/EVO00006](PMID:20671371)
7) 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)[DIR150084/EVO90004]
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)[DIR150088/EVO90008]
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)[DIR150089/EVO90009]
10) Koren MJ, et al. :JAMA Cardiol. 2017;2:598-607.[RPA-00199/EVO00249](PMID:28291870)
11) Koren MJ, et al. :Circulation. 2014;129:234-243.[RPA-00021](PMID:24255061)
12) Hirayama A, et al. :Circ J. 2019;83:971-977.[RPA-00536/EVO00621](PMID:30930429)
13) 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)[DIR150090/EVO90010]
14) 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)[DIR150091/EVO90011]
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)[DIR190065/EVO90046]
16) Koba S, et al. :J Atheroscler Thromb. 2020;27:471-484.[RPA-00703/EVO00637](PMID:31748467)
17) 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)[DIR150092/EVO90012]
18) Raal FJ, et al. :Lancet. 2015;385:341-350.[RPA-00030/EVO00010](PMID:25282520)
19) 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)[DIR150082/EVO90002]
20) 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)[DIR150083/EVO90003]
21) 社内資料:20120136試験 海外第Ⅰ相試験[DIR150128/EVO90018]
22) 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)[DIR150086/EVO90006]
23) 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)[DIR150087/EVO90007]
24) 社内資料:20080398試験 海外第Ⅰ相試験[DIR150129/EVO90019]
25) 社内資料:20101155試験 海外第Ⅱ相試験(LAPLACE-1試験)[DIR150130/EVO90020]
26) 社内資料:20090158試験 海外第Ⅱ相試験(RUTHERFORD-1試験)[DIR150131/EVO90021]
27) Raal FJ, et al. :Circulation. 2012;126:2408-2417.[RPA-00034/EVO00012](PMID:23129602)
28) 社内資料:20110115試験 海外第Ⅲ相試験(LAPLACE-2試験)[DIR150132/EVO90022]
29) Robinson JG, et al. :JAMA. 2014;311:1870-1882.[LIP-07471/EVO00013](PMID:24825642)
30) 社内資料:20110117試験 海外第Ⅲ相試験(RUTHERFORD-2試験)[DIR150133/EVO90023]
31) Raal FJ, et al. :Lancet. 2015;385:331-340.[RPA-00028/EVO00014](PMID:25282519)
32) 社内資料:20110109試験 海外第Ⅲ相試験(DESCARTES試験)[DIR150134/EVO90024]
33) Blom DJ, et al. :Circ Res. 2015;117:731-741.[RPA-00072/EVO00109](PMID:26228031)
34) 社内資料:20101154試験 海外第Ⅱ相試験(MENDEL-1試験)[DIR150135/EVO90025]
35) Koren MJ, et al. :Lancet. 2012;380:1995-2006.[RPA-00067/EVO00016](PMID:23141812)
36) 社内資料:20110114試験 海外第Ⅲ相試験(MENDEL-2試験)[DIR150136/EVO90026]
37) Koren MJ, et al. :J Am Coll Cardiol. 2014;63:2531-2540.[RPA-00031/EVO00017](PMID:24691094)
38) 社内資料:20090159試験 海外第Ⅱ相試験(GAUSS-1試験)[DIR150137/EVO90027]
39) Sullivan D, et al. :JAMA 2012;308:2497-2506.[RPA-00071/EVO00018](PMID:23128163)
40) 社内資料:20110116試験 海外第Ⅲ相試験(GAUSS-2試験)[DIR150138/EVO90028]
41) Stroes E, et al. :J Am Coll Cardiol. 2014;63:2541-2548.[RPA-00033/EVO00019](PMID:24694531)

42) Santos RD, et al. :J Am Coll Cardiol. 2020;75:565-574.[RPA-00643/EVO00788](PMID:32057369)
43) Raal FJ, et al. :Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5:280-290.[RPA-00194/EVO00306](PMID:28215937)
44) 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)[DIR150139/EVO90029]
45) 社内資料:20120133試験 海外第Ⅰ相試験[DIR150140/EVO90030]
46) 社内資料:20120356試験 海外第Ⅲ相試験(THOMAS-2試験)[DIR150141/EVO90031]
47) 社内資料:20120348試験 海外第Ⅲ相試験(THOMAS-1試験)[DIR150142/EVO90032]
48) 社内資料:20120135試験 海外第0相試験[DIR150143/EVO90033]
49) 社内資料:20110234試験 海外第0相試験[DIR150144/EVO90034]
50) 社内資料:20120101試験 海外第0相試験[DIR150145/EVO90035]
51) Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. :N Engl J Med. 2017;376:1713-1722.[RPA-00215/EVO00317](PMID:28304224)
52) 社内資料:20110118試験 日本人結果報告書 [DIR180096/EVO90045]
53) 社内資料:R20080178試験 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)[DIR150093/EVO90013]
54) 社内資料:R20080177試験 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)[DIR150094/EVO90014]
55) 社内資料:R20080176試験 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)[DIR150095/EVO90015]
56) 社内資料:R20080179試験 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)[DIR150096/EVO90016]
57) 社内資料:R20090025試験 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)[DIR150097/EVO90017]
58) 社内資料:112699試験,114375,110149試験,110359試験,112311試験 ハムスター、カニクイザルによる反復投与毒性試験(112699、114375、110149、110359、112311試験)[DIR150146/EVO90037]
59) 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)[DIR150085/EVO90005]
60) Yu YJ, Watts RJ. :Neurotherapeutics. 2013;10:459-472.[R-07145/EVO00137](PMID:23549647)
61) 社内資料:110370試験 カニクイザルにおけるePPND試験[DIR150148/EVO90040]
62) Keizer RJ, et al. :Clin Pharmacokinet. 2010;49:493-507.[R-07144/EVO00144](PMID:20608753)
63) 社内資料:Integrated Immunogenicity Report [DIR150081/EVO90001]
64) 社内資料:110150試験 カニクイザルにおける安全性薬理試験[DIR150149/EVO90039]
65) 社内資料:114976試験 ハムスターにおけるがん原性試験(生涯投与試験)[DIR150151/EVO90043]
66) 社内資料:114975試験 ハムスターにおける生殖発生毒性試験[DIR150150/EVO90036]
67) 社内資料:115815試験、110151試験 ハムスター、ウサギにおける局所刺激性試験[DIR150152/EVO90044]
68) 社内資料:112876試験、110148試験 *in vitro*における組織交差反応性試験[DIR150153/EVO90042]

2. その他の参考文献

該当資料なし

ⅩⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

(1)外国における承認状況

エボロクマブは2015年7月に「高コレステロール血症及び混合型脂質異常症、高コレステロール血症ホモ接合体」を効能又は効果として、欧州連合(EU)で初めて承認を受けた。2015年8月には米国で、2015年9月にはカナダで承認された。2023年7月現在、70以上の国や地域で承認されている。主な承認状況を下表に示す。

外国における主な承認状況(2023年7月現在)

国名	承認年月(年/月)
米国	2015/8
欧州連合(EU)	2015/7
カナダ	2015/9
オーストラリア	2015/12
スイス	2016/2
ブラジル	2016/4
ロシア	2016/4
韓国	2017/4

(2)外国における効能又は効果及び用法及び用量

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

【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

【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〉
〔レパーサ皮下注140 mgペン〕
通常、成人にはエボロクマブ(遺伝子組換え)として140 mgを2週間に1回又は420 mgを4週間に1回皮下投与する。
〔レパーサ皮下注420 mg オートミニドーザー〕
通常、成人にはエボロクマブ(遺伝子組換え)として420 mg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420 mgを4週間に1回皮下投与する。効果不十分な場合には420 mg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420 mgを2週間に1回皮下投与することができる。

米国における効能又は効果及び用法及び用量（2024年9月時点）

効能又は効果	レパーサは、以下の治療に適応される PCSK9（プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン 9型）阻害薬である。 ・心血管疾患（CVD）の既往を有する成人患者における心筋梗塞、脳卒中、冠動脈血行再建術のリスク低減。 ・家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体（HeFH）を含む原発性高脂血症の成人患者における食事療法及び、レパーサの単剤投与、又はその他の脂質低下療法との併用による低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）の低減。 ・10 歳以上の小児家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体（HeFH）における食事療法との併用による低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）の低減。 ・成人及び 10 歳以上の小児家族性高コレステロール血症ホモ接合体（HoFH）患者における他の LDL-C 低下療法との併用による LDL-C の低減。
用法及び用量	用法及び用量は以下のとおり 心血管疾患又は原発性高脂血症の成人患者： ・140 mg を 2 週に 1 回又は 420 mg を月 1 回皮下投与を推奨する。 ・用法及び用量を変更する場合は、次の投与日に新しい用法及び用量の初回投与を行う。 10 歳以上の小児家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者（HeFH）： ・140 mg を 2 週に 1 回又は 420 mg を月 1 回皮下投与を推奨する。 ・用法及び用量を変更する場合は、次の投与日に新しい用法及び用量の初回投与を行う。 成人及び 10 歳以上の小児家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者（HoFH）： ・420 mg を月 1 回皮下投与による開始を推奨する。 ・12 週間以内に効果が得られない場合は、420 mg を 2 週間に 1 回の投与に増量することができる。 ・LDL アフェレーシスを受けている場合は、アフェレーシスのスケジュールに合わせ、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。アフェレーシス終了後にレパーサを投与する。

欧州連合（EU）における効能又は効果及び用法及び用量（2024年9月時点）

効能又は効果	高コレステロール血症及び混合型脂質異常症 レパーサは、食事療法の補助薬として、以下の使用において原発性高コレステロール血症（家族性ヘテロ接合体及び非家族性）又は混合型脂質異常症の成人及び 10 歳以上の家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体を適応とする。 ・最大耐量のスタチンで LDL-C 目標値を達成できない患者におけるスタチン又はスタチン＋他の脂質低下療法との併用 ・スタチン不耐性患者又はスタチンが禁忌の患者における単独又は他の脂質低下療法との併用 家族性高コレステロール血症ホモ接合体 レパーサは、他の脂質低下療法との併用により、家族性高コレステロール血症ホモ接合体の成人及び 10 歳以上の小児を適応とする。 アテローム動脈硬化性心血管疾患の既往 レパーサは、アテローム動脈硬化性心血管疾患（心筋梗塞、脳卒中及び末梢動脈疾患）の既往がある成人において、他のリスク因子を補正する補助として以下により LDL-C 値を低下させることによる心血管系リスクの低下を適応とする。 ・他の脂質低下療法の併用又は非併用下での最大耐量のスタチンとの併用 ・スタチン不耐性患者又はスタチンが禁忌の患者における単独又は他の脂質低下療法との併用
用法及び用量	原発性高コレステロール血症及び混合型脂質異常症（家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体を含む） 成人及び小児患者（10歳以上） レパーサの推奨用量は、140 mgを2週に1回投与又は420 mgを月1回投与のいずれかとする。（両用量は臨床的に同等） 成人及び10歳以上の小児家族性高コレステロール血症ホモ接合体 初期推奨用量は、420 mgを月1回投与とする。投与12週間後に、臨床的に意義のある反応が得られなければ、投与頻度を420 mgを2週に1回投与に増量することができる。アフェレーシスを受けている

	患者では、アフェレーシスのスケジュールに合わせて、420 mgを2週に1回投与から開始することができる。 成人におけるアテローム動脈硬化性心疾患の既往 レパーサの推奨用量は、140 mgを2週に1回投与又は420 mgを月1回投与のいずれかとする。（両用量は臨床的に同等）

2. 海外における臨床支援情報

(1)妊婦に関する海外情報

日本の電子化された添付文書の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、オーストラリアの分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

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。

米国添付文書上の記載(2024年9月時点)

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Available data from clinical trials and postmarketing reports on REPATHA use in pregnant women are insufficient to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or other adverse maternal or fetal outcomes. In animal reproduction studies, there were no effects on pregnancy or neonatal/infant development when monkeys were subcutaneously administered evolocumab from organogenesis through parturition at dose exposures up to 12 times the exposure at the maximum recommended human dose of 420 mg every month. In a similar study with another drug in the PCSK9 inhibitor antibody class, humoral immune suppression was observed in infant monkeys exposed to that drug *in utero* at all doses. The exposures where immune suppression occurred in infant monkeys were greater than those expected clinically. No assessment for immune suppression was conducted with evolocumab in infant monkeys. Measurable evolocumab serum concentrations were observed in the infant monkeys at birth at comparable levels to maternal serum, indicating that evolocumab, like other IgG antibodies, crosses the placental barrier. Monoclonal antibodies are transported across the placenta in increasing amounts especially near term; therefore, evolocumab has the potential to be transmitted from the mother to the developing fetus.

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

Data

Animal Data

In cynomolgus monkeys, no effects on embryo-fetal or postnatal development (up to 6 months of age) were observed when evolocumab was dosed during organogenesis to parturition at 50 mg/kg once every 2 weeks by the subcutaneous route at exposures 30-and 12-fold the recommended human doses of 140 mg every 2 weeks and 420 mg once monthly, respectively, based on plasma AUC. No test of humoral immunity in infant monkeys was conducted with evolocumab.

8.2 Lactation Risk Summary There is no information regarding the presence of evolocumab in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Human IgG is present in human milk, but published data suggest that breast milk antibodies do not enter the neonatal and infant circulation in substantial amounts. The development and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for REPATHA and any potential adverse effects on the breastfed infant from REPATHA or from the underlying maternal condition.

妊婦への投与に関する海外情報(オーストラリア分類)

	分類
オーストラリアの分類: The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy	B1(2024年9月現在)

＜参考＞分類の概要

オーストラリアの分類:(The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)

B1:Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.
Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(2)小児等に関する記載

日本の電子化された添付文書の「9.7 小児等」の項は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書とは異なる。

本邦における使用上の注意

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。

小児等への投与に関する海外情報(米国及び欧州連合(EU)添付文書)

出典	記載内容
米国の添付文書 (2024年9月時点)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of REPATHA in combination with diet and other LDL-C-lowering therapies for the treatment of HoFH have been established in pediatric patients aged 10 years and older. Use of REPATHA for this indication is supported by evidence from an adequate and well-controlled trial in adults and pediatric patients aged 13 years and older with HoFH (including 7 pediatric patients treated with REPATHA) and from open-label studies which included an additional 19 pediatric patients aged 11 years and older with HoFH not previously treated with REPATHA *[see Adverse Reactions (6.1) and Clinical Studies (14)]*. The safety and effectiveness of REPATHA as an adjunct to diet and other LDL-C-lowering therapies for the treatment of HeFH have been established in pediatric patients aged 10 years and older. Use of REPATHA for this indication is based on data from a 24-week, randomized, placebo-controlled, double-blind trial in pediatric patients with HeFH. In the trial, 104 patients received REPATHA 420 mg subcutaneously once monthly and 53 patients received placebo; 39 patients (25%) were 10 to 11 years of age *[see Adverse Reactions (6.1) and Clinical Studies (14)]*.

欧州連合（EU）の添付文書 （2024年9月時点）	*Paediatric population* The safety and effectiveness of Repatha have not been established in paediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia (HeFH) or homozygous familial hypercholesterolaemia (HoFH) who are younger than 10 years old or in paediatric patients with other types of hyperlipidaemia.
カナダの添付文書 （2024年9月時点）	Pediatrics (≥ 10 years of age) : The efficacy and safety of REPATHA have been established in pediatric patients ≥ 10 years of age with HeFH and HoFH. Data on efficacy and safety in HoFH patients aged 10-11 years are limited (see 14 CLINICAL TRIALS). The efficacy and safety of REPATHA have not been established in pediatric patients <10 years of age with HeFH, HoFH or in pediatric patients with other types of hyperlipidemia (see 7.1.3 Pediatrics).

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1)粉砕

該当しない

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

医療従事者向け資材：

・適正使用ガイド

関連資料掲載先：

・ACS Navi for ACS Explorers　ACS治療の開拓者たちへ
https://repatha.jp/member_only/repatha/nl_index.asp?

・AskAm（アスクアン・AIチャットボット）
https://www.amgen.co.jp/products/for-physicians/medical-information

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

発売 アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2-5-1

2024年10月改訂

EVO245001IF1