写

薬生薬審発 0618 第 1 号
令和元年 6 月 18 日

各 都道府県 / 保健所設置市 / 特別区 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

エボロクマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドラインの一部改正について

経済財政運営と改革の基本方針 2016（平成 28 年 6 月 2 日閣議決定）において、革新的医薬品の使用の最適化推進を図ることが盛り込まれたことを受け、革新的医薬品を真に必要な患者に提供するために最適使用推進ガイドラインを作成しています。

このうち、エボロクマブ（遺伝子組換え）製剤を使用する際の留意事項については、「エボロクマブ（遺伝子組換え）製剤及びアリロクマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドラインについて」（平成 29 年 3 月 31 日付け薬生薬審発 0331 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）により示してきました。

今般、エボロクマブ（遺伝子組換え）製剤である「レパーサ皮下注 140 mg シリンジ」、「レパーサ皮下注 140 mg ペン」及び「レパーサ皮下注 420 mg オートミニドーザー」の製造販売承認事項の一部変更が承認されたことに伴い、エボロクマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドラインの一部を別紙の新旧対照表のとおり改正しましたので、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。なお、改正後の最適使用推進ガイドラインの全文は、別添参考のとおりです。

別紙

エボロクマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドラインの改正箇所（新旧対照表）

（下線部が改正箇所）

該当ページ	新	該当ページ	旧
2 ページ	**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	2 ページ	**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、心血管イベントの発現リスクが高く、HMG-CoA 還元酵素阻害剤で効果不十分な場合に限る。
3、4 ページ	このような医療状況に鑑み、既存の治療で LDL-C 値が管理目標値に達していない家族性高コレステロール血症（FH）及び非家族性高コレステロール血症（non-FH）患者を対象に、HMG-CoA 還元酵素阻害剤（スタチン）と併用する薬剤としてレパーサ皮下注（一般名：エボロクマブ（遺伝子組換え）、以下「本剤」という。）の開発が行われた。さらに、その後、スタチンに対する忍容性が低い等の理由からスタチンによる治療が適さない患者を対象に、本剤の開発が行われた。	3 ページ	このような医療状況に鑑み、既存の治療で LDL-C 値が管理目標値に達していない家族性高コレステロール血症（FH）及び非家族性高コレステロール血症（non-FH）患者を対象に、HMG-CoA 還元酵素阻害剤（スタチン）と併用する薬剤としてレパーサ皮下注（一般名：エボロクマブ（遺伝子組換え）、以下「本剤」という。）の開発が行われた。
4 ページ	**3．臨床成績** 製造販売承認時、追加適応承認時及び添付文書改訂時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。	4 ページ	**3．臨床成績** 製造販売承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。
	（1）高コレステロール血症患者（家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体（HeFH）患者を含む）を対象とした国内第Ⅲ相試		（1）国内第Ⅲ相試験（20120122 試験）

	験（20120122 試験）		
5 ページ	（有効性） 主要評価項目である、本剤投与 10 週時点及び 12 週時点の LDL-C 値のベースラインからの平均変化率並びに本剤投与 12 週時点の LDL-C のベースラインからの変化率は、下表のとおりである。アトルバスタチン 5 又は 20 mg を併用している群のいずれにおいても、本剤 140 mg Q2W 及び本剤 420 mg Q4W について、本剤はプラセボと比較して有意に LDL-C 値を低下させることが示された。	5 ページ	（有効性） 主要評価項目である、本剤投与 10 週時点及び 12 週時点の LDL-C 値のベースラインからの平均変化率並びに本剤投与 12 週時点の LDL-C のベースラインからの変化率は、下表のとおりである。アトルバスタチン 5 及び 20 mg いずれを併用している群のいずれにおいても、本剤 140 mg Q2W 及び本剤 420 mg Q4W について、本剤はプラセボと比較して有意に LDL-C 値を低下させることが示された。
7 ページ	治験薬と関連ありと判断された有害事象は、プラセボ Q2W 群 5.0%（5/101 例）、プラセボ Q4W 群 4.0%（4/101 例）、140 mg Q2W 群 1.0%（1/101 例）、420 mg Q4W 群 1.0%（1/101 例）に認められた。3%以上に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象はなかった。	7 ページ	治験薬との因果関係が否定出来ない有害事象は、プラセボ Q2W 群 5.0%（5/101 例）、プラセボ Q4W 群 4.0%（4/101 例）、140 mg Q2W 群 1.0%（1/101 例）、420 mg Q4W 群 1.0%（1/101 例）に認められた。3%以上に認められた治験薬との因果関係が否定出来ない有害事象はなかった。
	（2）外国人家族性高コレステロール血症ホモ接合体（HoFH）患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（20110233 試験）		（2）外国人家族性高コレステロール血症ホモ接合体（HoFH）を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（20110233 試験）
9 ページ	治験薬と関連ありと判断された有害事象は、プラセボ Q4W 群 12.5%（2/16 例）、本剤 Q4W 群 0%（0/33 例）に認められた。いずれかの群で複数例に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象はなかった。	8 ページ	治験薬との因果関係が否定出来ない有害事象は、プラセボ Q4W 群 12.5%（2/16 例）、本剤 Q4W 群 0%（0/33 例）に認められた。いずれかの群で複数例に認められた治験薬との因果関係が否定出来ない有害事象はなかった。
9 ～ 1 3 ページ	（3）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） 【試験の概要】 筋肉関連の副作用のため有効用量のスタチンが投与できず、LDL-C をコントロールできない日本人高コレステロール血症患		（新設）

	者を対象に、国内30施設において、本剤のLDL-C低下作用を検証するための無作為化二重盲検エゼチミブ対照並行群間比較試験が実施された。 4週間以上有効用量未満のスタチンで治療を受けている又はスタチンによる治療を受けていない患者に対し、治療を継続したまま、本剤140mgを2週間に1回（Q2W）若しくは本剤420mgを4週間に1回（Q4W）皮下投与、又はエゼチミブ10mgを1日1回12週間経口投与した。12週以降は、全ての患者に非盲検下で本剤を二重盲検期に割り付けられた本剤又は本剤プラセボの投与間隔に対応する本剤の用法・用量（140 mg Q2W又は420 mg Q4W）で40週間皮下投与した。主要評価項目は、投与10週時点及び12週時点のLDL-Cの平均値のベースラインからの変化率、並びに投与12週時点のLDL-Cのベースラインからの変化率とした。 対象となる患者は、20歳以上80歳以下の高コレステロール血症患者で、スクリーニング時に以下の基準を満たすことが条件とされた。 （主な選択基準） • 以下のいずれかに該当する患者 - CHDの既往を有する又は同等のCHDリスクを有する患者 - JASガイドライン2012の一次予防カテゴリーⅢ、Ⅱ又はⅠの患者 • 2種類以上のスタチンの投与を試みたが、耐え難い筋肉痛（CK値上昇を伴わない筋肉の疼痛、うずき又は筋力低下）、筋炎（CK値上昇を伴う筋肉症状）又は横紋筋融解症（CK値の顕著な上昇を伴う筋肉症状）のため、1種類以上のスタチンで規定用量		

	（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 又はピタバスタチン 1 mg、その他のスタチンは承認された最低開始用量）又はそれ以下の用量に不忍容であった患者 (※) （※）CK 値が ULN の 10 倍以上と定義される横紋筋融解症を発症した患者は、用量を問わず 1 種類のみのスタチンに不忍容な場合でも対象とされた • 血清中 LDL-C が 100 mg/dL 以上（CHD の既往を有する又は同等の CHD リスクを有する患者）、血清中 LDL-C が 120 mg/dL 以上（一次予防カテゴリーⅢの患者）、血清中 LDL-C が 140 mg/dL 以上（一次予防カテゴリーⅡの患者）又は血清中 LDL-C が 160 mg/dL 以上（一次予防カテゴリーⅠの患者） • 血清中 TG が 400mg/dL 以下 【結果】 二重盲検期における有効性及び安全性の主要な解析対象集団は、エゼチミブ群 21 例及び、本剤併合群 40 例の計 61 例であった。 （有効性） 主要評価項目である、本剤 140 mg Q2W 群及び本剤 420 mg Q4W 群の併合群（本剤併合群）、並びにエゼチミブ群における投与 10 週時点及び 12 週時点の LDL-C 値のベースラインからの平均変化率、並びに投与 12 週時点の LDL-C のベースラインからの変化率は、下表のとおりである。本剤はエゼチミブと比較して有意に LDL-C 値を低下させることが示された。		

10週時点及び12週時点の平均又は12週時点のLDL-C値のベースラインからの変化率

（FAS）

	エゼチミブ群	本剤併合群
ベースライン値（mg/dL）		
例数	21	40
平均値±標準偏差	181.9±56.1	192.8±53.0
10週時点の値（mg/dL）		
例数	20	39
平均値±標準偏差	146.4±64.3	78.4±41.5
12週時点の値（mg/dL）		
例数	20	38
平均値±標準偏差	151.0±63.3	79.7±42.6
10週及び12週時点における平均値のベースラインからの変化量（mg/dL）		
例数	20	39
平均値±標準偏差	-35.1±22.2	-113.9±37.0
10週及び12週時点における平均値のベースラインからの変化率（%）		
例数	20	39
平均値±標準偏差	-20.26±11.48	-59.79±15.61
最小二乗平均値±標準誤差[a]	-20.39±3.19	-59.75±2.30
エゼチミブとの差[a]		
最小二乗平均値		-39.35
[95%信頼区間]		[-47.23, -31.48]
		p<0.0001
12週時点における変化量（mg/dL）		
例数	20	38
平均値±標準偏差	-32.8±23.3	-114.3±39.2
12週時点における変化率		

(%)

例数	20	38
平均値±標準偏差	-18.95±13.37	-59.45±16.53
最小二乗平均値±標準誤差	-19.13±3.45	-59.27±2.50
エゼチミブとの差[a]		
最小二乗平均値		-40.14
[95%信頼区間]		[-48.68, -31.60]
		p<0.0001

a：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

（安全性）

有害事象は、二重盲検期ではエゼチミブ群 61.9%（13/21 例）、本剤併合群 57.5%（23/40 例）であり、主な事象は以下のとおりであった。

二重盲検期（投与 12 週まで）にいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象

（安全性解析対象集団）

	エゼチミブ群	本剤併合群
例数	21	40
上咽頭炎	4.8（1）	12.5（5）
咽頭炎	0（0）	10.0（4）
下痢	9.5（2）	5.0（2）
注射部位疼痛	4.8（1）	5.0（2）
咳嗽	4.8（1）	5.0（2）
腹部膨満	0（0）	5.0（2）
高血圧	0（0）	5.0（2）

%（例数）

治験薬と関連ありと判断された有害事象は、エゼチミブ群

14.3%（3/21 例）、本剤併合群 17.5%（7/40 例）に認められた。

非盲検期（投与 12 週から 52 週までの 40 週間）には、58 例の患者に本剤が投与された。この期間に認められた有害事象について二重盲検期の群ごとの発現割合は、エゼチミブ群 80.0%（16/20 例）、本剤併合群 78.9%（30/38 例）であり、主な事象は以下のとおりであった。

非盲検期（投与 12 週から 52 週まで）にいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象

（安全性解析対象集団）

	二重盲検期における投与群[a]	
	エゼチミブ群	本剤併合群
例数	20	38
上咽頭炎	45.0（9）	21.1（8）
背部痛	5.0（1）	7.9（3）
湿疹	5.0（1）	7.9（3）
高血圧	5.0（1）	5.3（2）
便秘	0（0）	5.3（2）
胃腸炎	0（0）	5.3（2）
インフルエンザ	0（0）	5.3（2）
腰部脊柱管狭窄症	0（0）	5.3（2）
肋間神経痛	0（0）	5.3（2）
咳嗽	0（0）	5.3（2）
下痢	10.0（2）	2.6（1）
冠動脈狭窄	5.0（1）	2.6（1）
肝機能異常	5.0（1）	2.6（1）
咽頭炎	5.0（1）	2.6（1）
処置による疼痛	5.0（1）	2.6（1）
血中 CK 増加	5.0（1）	2.6（1）
2 型糖尿病	5.0（1）	2.6（1）
変形性関節症	5.0（1）	2.6（1）
そう痒症	5.0（1）	2.6（1）

不眠症	10.0（2）	0（0）
白内障	5.0（1）	0（0）
齲歯	5.0（1）	0（0）
注射部位疼痛	5.0（1）	0（0）
注射部位腫脹	5.0（1）	0（0）
造影剤アレルギー	5.0（1）	0（0）
扁桃炎	5.0（1）	0（0）
高カリウム血症	5.0（1）	0（0）
低血糖	5.0（1）	0（0）
関節炎	5.0（1）	0（0）
頭痛	5.0（1）	0（0）
喘息	5.0（1）	0（0）
汗疹	5.0（1）	0（0）
紫斑	5.0（1）	0（0）

%（例数）
a：非盲検期は全ての群で本剤 140mgQ2W 又は本剤 420mgQ4W を投与

（4）心血管系疾患患者を対象とした心血管イベント抑制を評価した国際共同第Ⅲ相試験（20110118 試験）（添付文書改訂時に追記された試験成績）

【試験の概要】

スタチンで治療を受けている 40 歳以上 85 歳以下の心血管系疾患の既往を有する高コレステロール血症患者を対象に、本剤の主要な心血管系イベント予防効果を検証するための無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が 1242（うち本邦 62）施設で実施された。最大耐用量のスタチンとの併用にて、エボロクマブ 140mg を 2 週間に 1 回若しくはエボロクマブ 420mg を 4 週間に 1 回、又はプラセボを 2 週間に 1 回若しくは 4 週間に 1 回投与した。主要評価項目は、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

が最初に発現するまでの時間、重要な副次評価項目は、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現するまでの時間とした。

【結果】

有効性及び安全性の主要な解析対象集団は、プラセボ群 13780 例及び本剤群 13784 例の計 27564 例であり、そのうち日本人はそれぞれ 225 例、204 例の計 429 例であった。

（有効性）

主要評価項目である、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現するまでの時間、重要な副次評価項目である、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現するまでの時間、並びに主要評価項目の各構成要素は、下表のとおりである。本剤はプラセボと比較して有意に主要評価項目である心血管系イベント発現リスクを低下させることが示された。

心血管系イベントの発現数（FAS）

投与群	全体集団			日本人集団		
	プラセボ (N=13780) n (%)	エボロクマブ (N=13784) n (%)	ハザード比# (95%信頼区間)	プラセボ (N=225) n (%)	エボロクマブ (N=204) n (%)	ハザード比# (95%信頼区間)
主要評価項目	1563 (11.34)	1344 (9.75)	0.85 (0.79, 0.92)	28 (12.44)	12 (5.88)	0.47 (0.24, 0.92)

重要な副次評価項目	1013 (7.35)	816 (5.92)	0.80 (0.73, 0.88)	11 (4.89)	6 (2.94)	0.61 (0.23, 1.65)
主要評価項目の各構成要素（最初に発生するまでの時間）						
心血管系疾患に起因する死亡	240 (1.74)	251 (1.82)	1.05 (0.88, 1.25)	1 (0.44)	3 (1.47)	3.27 (0.34, 31.42)
致死性、非致死性心筋梗塞	639 (4.64)	468 (3.40)	0.73 (0.65, 0.82)	6 (2.67)	3 (1.47)	0.57 (0.14, 2.28)
致死性、非致死性脳卒中	262 (1.90)	207 (1.50)	0.79 (0.66, 0.95)	6 (2.67)	2 (0.98)	0.37 (0.07, 1.83)
冠動脈血行再建	965 (7.00)	759 (5.51)	0.78 (0.71, 0.86)	22 (9.78)	9 (4.41)	0.46 (0.21, 0.99)
不安定狭心症による入院	239 (1.73)	236 (1.71)	0.99 (0.82, 1.18)	3 (1.33)	2 (0.98)	0.76 (0.13, 4.57)

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

（安全性）

有害事象は、プラセボ群77.4%、本剤群77.4%（日本人ではそれぞれ92.0%、85.3%）に認められた。全体集団において、いずれかの投与群で5%以上発現した有害事象は、糖尿病（プラセボ群、エボロクマブ群の順で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。

治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は、エボロクマブ群とプラセボ群とでおおむね同程度（9.7%、9.0%）であった。いずれかの投与群で0.5%以上発現した治験薬と関連ありと判断された有害事象は、筋肉痛（0.8%、0.9%）及び糖尿病（0.4%、

	0.5%）であった。		
16 ページ	**5. 投与対象となる患者** 【患者選択について】 本剤は、心血管イベントの発現リスクが高く、(1) スタチンの最大耐用量(注2)を一定期間服用している又は (2) スタチンによる治療が適切ではない、JAS ガイドライン 2012 の脂質管理目標値（次頁の参考を参照）に到達していない高コレステロール血症患者に対して使用することが重要である。	11 ページ	**5. 投与対象となる患者** 【患者選択について】 本剤は、心血管イベントの発現リスクが高く、スタチンの最大耐用量(注2)を一定期間服用しているにもかかわらず、JAS ガイドライン 2012 の脂質管理目標値（次頁の参考を参照）に到達していない高コレステロール血症患者に対して使用することが重要である。
	3) スタチンによる治療が適さない患者については、以下のいずれかに該当すること。なお、特定のスタチンの使用のみが困難な場合又は特定のスタチンの禁忌にのみ該当する場合には、他のスタチンの投与可能性も十分に検討すること。 ① 副作用の既往等によりスタチンの使用が困難であること。 ② スタチンの使用が禁忌とされていること。		（新設）
	4) 高コレステロール血症治療の基本である食事療法、運動療法、禁煙及び他の動脈硬化性疾患のリスクファクター（糖尿病、高血圧症）の軽減を含めた内科的治療が十分に行われていること。		3) 高コレステロール血症治療の基本である食事療法、運動療法、禁煙及び他の動脈硬化性疾患のリスクファクター（糖尿病、高血圧症）の軽減を含めた内科的治療が十分に行われていること。
18 ページ	**6. 投与に際して留意すべき事項** ① 患者選択について • HoFH 患者における本剤の有効性及び安全性は、外国人及び日本人 HoFH 患者を対象とした臨床試験（3. 臨床成績（2）20110233 試験他、参照）により示されている。ただし、一部の HoFH 患者（例えば機能完全欠損型 LDL-R）では、現段階	13 ページ	**6. 投与に際して留意すべき事項** ① 患者選択について • HoFH(注3)患者における本剤の有効性及び安全性は、外国人及び日本人 HoFH 患者を対象とした臨床試験（3. 臨床成績（2）20110233 試験他、参照）により示されている。ただし、一部の HoFH 患者（例えば機能完全欠損型 LDL-R）では、現

	では本剤の有効性は期待出来ない。投与中は血中脂質値を定期的に検査し、本剤の LDL-C の低下作用が認められない患者では、漫然と投与せずに中止すべきである。 （略） • 重度の肝機能障害患者については使用経験がないことから慎重に投与すること。 （削除） • 動脈硬化性疾患発症のハイリスク患者の同定の詳細と対策は、関連学会の最新版のガイドラインを参照すること。		段階では本剤の有効性は期待出来ない。投与中は血中脂質値を定期的に検査し、本剤の LDL-C の低下作用が認められない患者では、漫然と投与せずに中止すべきである。 （略） • 重度の肝機能障害患者については使用経験がないことから慎重に投与すること。 • 本剤投与による心血管イベントリスクの低減効果については示されていない。引き続き、現在行われている臨床試験の成績を注視する必要がある。 • 動脈硬化性疾患のハイリスク患者の同定の詳細と対策は、関連学会の最新版のガイドラインを参照すること。
	② 投与方法について • スタチンの投与が適さない場合を除き、スタチンを併用すること。 （略） • 自己投与については、製造販売承認時に評価を行った臨床試験で安全性が確認されている。自己投与は患者の利便性を向上すると考えられる。自己投与を実施するにあたっては、実施の妥当性を慎重に検討し、患者に対して適切な教育、訓練及び指導をすること。 （略）		② 投与方法について • 日本人における本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していないため、スタチンを併用すること。 （略） • 自己投与については、製造販売承認時に評価を行った臨床試験で安全性が確認されている。自己投与は患者の利便性を向上すると考えられる。自己投与を実施するにあたっては、実施の妥当性を慎重に検討し、患者に対して適切な教育、訓練及び指導をすること。（本剤の自己投与の保険適用については、使用時に確認すること。） （略）

（別添）

最適使用推進ガイドライン

エボロクマブ（遺伝子組換え）

（販売名：レパーサ皮下注 140 mg シリンジ、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）

平成２９年３月（令和元年６月改訂）

厚生労働省

目次

1. はじめに　P2
2. 本剤の特徴、作用機序　P3
3. 臨床成績　P4
4. 施設について　P14
5. 投与対象となる患者　P16
6. 投与に際して留意すべき事項　P18

1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品などの革新的な新規作用機序医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針2016(平成28年6月2日閣議決定)においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序医薬品では、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、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、当該医薬品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ことが重要である。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、一般社団法人日本臨床内科医会、一般社団法人日本循環器学会、一般社団法人日本動脈硬化学会、一般社団法人日本アフェレシス学会及び一般社団法人日本脳卒中学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：	レパーサ皮下注140 mgシリンジ、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（一般名：エボロクマブ（遺伝子組換え））
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：	レパーサ皮下注140 mgシリンジ、レパーサ皮下注140 mgペン ① 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。 ② 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。

レパーサ皮下注 420 mg オートミニドーザー

① 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 420 mg を 4 週間に 1 回皮下投与する。

② 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。

製造販売業者：アステラス・アムジェン・バイオファーマ株式会社

注：420mg を 4 週間に 1 回又は 2 週間に 1 回皮下投与する際には、レパーサ皮下注 420mg オートミニドーザーを使用すること（**6. 投与に際して留意すべき事項** ②参照）。

2. 本剤の特徴、作用機序

動脈硬化性疾患（特に、心筋梗塞を中心とした心疾患、脳梗塞・脳卒中を中心とした脳血管疾患）は、本邦での主な死亡の要因である[1]。動脈硬化の発症・進展は多様な危険因子の重なりによって引き起こされることが知られており、その主要な危険因子として高コレステロール血症がある。また、多くの研究結果から、低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）値を低下させると心血管イベントリスクが低下することが明らかになっており、高コレステロール血症において、コレステロールの中でも、LDL-C 値を管理することが最も重要であるとされ、動脈硬化性疾患の予防を目的とした管理基準として採用されている[2]。

日本動脈硬化学会（JAS）の「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版」[2]（JAS ガイドライン 2012）において、複数の動脈硬化危険因子に基づいて層別した冠動脈疾患による死亡の絶対リスクに応じて LDL-C 値の管理目標値が設定されている。既存の運動療法、食事療法及び薬物治療を最大限受けているにも関わらず LDL-C 値の管理目標値を達成していない患者がおり、動脈硬化性疾患の発症予防の観点では重要な課題である。

このような医療状況に鑑み、既存の治療で LDL-C 値が管理目標値に達していない家族性高コレステロール血症（FH）及び非家族性高コレステロール血症（non-FH）患者を対象に、HMG-CoA 還元酵素阻害剤（スタチン）と併用する薬剤としてレパーサ皮下注（一般名：エボロクマブ（遺伝子組換え）、以下「本剤」という。）の開発が行われた。

さらに、その後、スタチンに対する忍容性が低い等の理由からスタチンによる治療が適さない患者を対象に、本剤の開発が行われた。

本剤は、プロ蛋白質転換酵素サブチリシン／ケキシン9型（PCSK9）に対する遺伝子組換えヒトIgG2モノクローナル抗体であり、PCSK9を直接阻害する新規作用機序の薬剤である。

血漿LDL-Cの肝細胞への取込みには、肝細胞表面のLDL受容体（LDL-R）が必要である。PCSK9と結合していないLDL-Rは血漿LDL-Cの肝細胞への取込み後、肝細胞表面にリサイクルされるが、PCSK9がLDL-Rに結合すると、LDL、LDL-R及びPCSK9は共に肝細胞内に取り込まれた後、リソソームに輸送されて分解されるため、結果として、肝細胞表面のLDL-Rの減少を引き起こし、血漿中LDL-Cが上昇する。

本剤は高い親和性でPCSK9と特異的に直接結合して、循環血液中のPCSK9の肝細胞表面上のLDL-Rへの結合を阻害する。そして、LDL-Rの分解を阻害しリサイクルを促進することによって肝細胞表面上のLDL-R数を増やし、最終的に血漿中LDL-C値を低下させる。以上のように、エボロクマブは、細胞内コレステロールの合成を阻害することにより肝細胞表面上のLDL-Rを増加させるスタチンと異なる作用機序で、肝細胞表面上のLDL-Rを増加させることによって血漿中LDL-C値を低下させる。

3. 臨床成績

製造販売承認時、追加適応承認時及び添付文書改訂時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

（1）高コレステロール血症患者（家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体（HeFH）患者を含む）を対象とした国内第Ⅲ相試験（20120122試験）

【試験の概要】

スタチン投与によってもLDL-C値がJASガイドライン2012の管理目標値まで低下しない家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体（HeFH）患者及び心血管イベントの発現リスクが高いnon-FH患者を対象に、本剤のLDL-C低下作用を検証するための無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内52施設で実施された。

4週間以上アトルバスタチン（5又は20 mg）を経口投与し、アトルバスタチンの投与を継続したまま、その後12週間の投与期間に、本剤140 mg又はプラセボを2週間に1回（Q2W）、本剤420 mg又はプラセボを4週間に1回（Q4W）皮下投与した。主要評価項目は、本剤投与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並びに本剤投与12週時点のLDL-Cのベースラインからの変化率とした。

対象となる患者は、20歳以上85歳以下のHeFH及びnon-FH患者で、スクリーニング時に以下の基準を満たすこととされた。

（主な選択基準）

・空腹時 LDL-C 値が 100 mg/dL 以上

・空腹時トリグリセリドが 400 mg/dL 以下

・心血管リスクが高い（次のいずれかを満たす）

・冠動脈疾患の既往

・閉塞性動脈硬化症又は末梢動脈疾患と診断

・非心原性脳梗塞の既往

・HeFH と診断

・慢性腎臓病と診断

・無作為化の 3 ヶ月以上前に 2 型糖尿病と診断

・次のいずれかを 3 つ以上満たす：45 歳以上の男性又は 55 歳以上の女性、高血圧の既往又はスクリーニング時に血圧が高値（少なくとも 3 回の測定で、収縮期血圧が 140 mmHg を超える又は拡張期血圧が 90 mmHg を超える）、無作為化の 3 ヶ月以上前に空腹時血糖が 110 mg/dL を超える、喫煙歴がある、第一度近親者に早期発症（男性で 55 歳以下、女性で 65 歳以下）の冠動脈疾患の既往がある、高比重リポ蛋白コレステロール（HDL-C）が 40 mg/dL 未満

【結果】

有効性及び安全性の主要な解析対象集団は、プラセボ Q2W 群 101 例、プラセボ Q4W 群 101 例、本剤 140 mg Q2W 群 101 例及び本剤 420 mg Q4W 群 101 例の計 404 例であった。そのうち、HeFH 患者は 21 例（5.2%、プラセボ Q2W 群 6 例、プラセボ Q4W 群 4 例、本剤 140 mg Q2W 群 5 例及び本剤 420 mg Q4W 群 6 例）であった。

（有効性）

主要評価項目である、本剤投与 10 週時点及び 12 週時点の LDL-C 値のベースラインからの平均変化率並びに本剤投与 12 週時点の LDL-C のベースラインからの変化率は、下表のとおりである。アトルバスタチン 5 又は 20 mg を併用している群のいずれにおいても、本剤 140 mg Q2W 及び本剤 420 mg Q4W について、本剤はプラセボと比較して有意に LDL-C 値を低下させることが示された。

10 週時点及び 12 週時点の平均又は 12 週時点の LDL-C 値のベースラインからの変化率
（アトルバスタチン 5 mg を併用、FAS）

	Q2W		Q4W	
	プラセボ	140 mg	プラセボ	420 mg
ベースライン値（mg/dL）				
例数	49	50	50	50
平均値±標準偏差	115.7±26.0	121.9±44.6	114.0±29.2	118.8±36.6
10 週時点の値（mg/dL）				
例数	49	50	49	50

平均値±標準偏差	111.9±25.6	31.1±25.8	113.1±31.4	28.7±19.4
12 週時点の値（mg/dL）				
例数	49	49	48	50
平均値±標準偏差	114.1±25.1	30.6±21.5	117.7±38.4	38.6±17.7
10 週及び 12 週時点における平均変化量（mg/dL）				
例数	49	50	49	50
平均値±標準偏差	-2.6±15.5	-91.1±30.8	1.0±14.7	-85.2±28.3
10 週及び 12 週時点における平均変化率（%）				
例数	49	50	49	50
平均値±標準偏差	-1.28±12.76	-75.28±9.87	0.80±12.22	-71.62±10.24
最小二乗平均値±標準誤差[a]	0.27±2.21	-73.70±2.26	3.91±2.09	-68.98±2.02
プラセボとの差[a]				
最小二乗平均値		-73.97		-72.89
[95%信頼区間]		[-78.54, -69.41]		[-77.22, -68.57]
		p＜0.001		p＜0.001
12 週時点における変化量（mg/dL）				
例数	49	49	48	50
平均値±標準偏差	-1.5±17.2	-92.0±33.9	3.9±16.2	-80.3±27.1
12 週時点における変化率（%）				
例数	49	49	48	50
平均値±標準偏差	-0.28±15.04	-75.16±11.60	2.67±13.53	-67.26±9.67
最小二乗平均値±標準誤差[a]	1.28±2.43	-73.57±2.48	5.29±2.19	-64.62±2.12
プラセボとの差[a]				
最小二乗平均値		-74.85		-69.91
[95%信頼区間]		[-80.22, -69.47]		[-74.60, -65.23]
		p＜0.001		p＜0.001

a：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

10 週時点及び 12 週時点の平均又は 12 週時点の LDL-C のベースラインからの変化率
（アトルバスタチン 20 mg を併用、FAS）

	Q2W		Q4W	
	プラセボ	140 mg	プラセボ	420 mg
ベースライン値（mg/dL）				
例数	52	51	51	51
平均値±標準偏差	90.9±25.5	95.8±23.6	90.7±20.8	98.0±25.6
10 週時点の値（mg/dL）				
例数	49	49	51	51
平均値±標準偏差	88.9±26.2	25.0±12.8	89.0±18.0	17.4±10.7
12 週時点の値（mg/dL）				
例数	49	50	50	51
平均値±標準偏差	91.3±23.2	26.8±16.4	87.4±22.5	29.4±16.5
10 週及び 12 週時点における平均変化量（mg/dL）				
例数	49	50	51	51
平均値±標準偏差	-1.2±14.0	-69.3±21.5	-2.4±12.0	-74.6±23.9
10 週及び 12 週時点における平均変化率（%）				
例数	49	50	51	51
平均値±標準偏差	0.96±20.61	-72.55±14.02	-1.28±13.26	-75.61±9.98
最小二乗平均値±標準誤差[a]	-0.42±3.26	-74.82±3.26	-2.67±2.31	-76.93±2.24
プラセボとの差[a]				
最小二乗平均値		-74.41		-74.27
[95%信頼区間]		[-81.21, -67.61]		[-78.93, -69.60]

		p＜0.001		p＜0.001
12 週時点における変化量（mg/dL）				
例数	49	50	50	51
平均値±標準偏差	0.0±16.5	-69.1±21.5	-2.8±14.5	-68.6±26.2
12 週時点における変化率（%）				
例数	49	50	50	51
平均値±標準偏差	2.77±23.94	-72.48±14.19	-1.94±15.65	-69.05±14.61
最小二乗平均値±標準誤差[a]	1.39±3.51	-74.46±3.50	-3.49±2.67	-70.36±2.61
プラセボとの差[a]				
最小二乗平均値		-75.85		-66.87
[95%信頼区間]		[-83.55, -68.15]		[-72.88, -60.87]
		p＜0.001		p＜0.001

a：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

（安全性）

有害事象は、プラセボ Q2W 群 49.5%（50/101 例）、プラセボ Q4W 群 52.5%（53/101 例）、本剤 140 mg Q2W 群 48.5%（49/101 例）、本剤 420 mg Q4W 群 44.6%（45/101 例）に認められた。いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象

	Q2W		Q4W	
	プラセボ	140 mg	プラセボ	420 mg
例数	101	101	101	101
鼻咽頭炎	15（14.9）	19（18.8）	21（20.8）	15（14.9）
上気道の炎症	1（1.0）	3（3.0）	0（0）	1（1.0）
咽頭炎	3（3.0）	3（3.0）	2（2.0）	2（2.0）
上気道感染	0（0）	3（3.0）	3（3.0）	0（0）
糖尿病	0（0）	2（2.0）	4（4.0）	2（2.0）
胃腸炎	2（2.0）	1（1.0）	0（0）	5（5.0）
背部痛	0（0）	1（1.0）	3（3.0）	2（2.0）
挫傷	0（0）	1（1.0）	3（3.0）	0（0）
2 型糖尿病	1（1.0）	0（0）	3（3.0）	1（1.0）
回転性めまい	3（3.0）	0（0）	0（0）	0（0）

例数（%）

治験薬と関連ありと判断された有害事象は、プラセボ Q2W 群 5.0%（5/101 例）、プラセボ Q4W 群 4.0%（4/101 例）、140 mg Q2W 群 1.0%（1/101 例）、420 mg Q4W 群 1.0%（1/101 例）に認められた。3%以上に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象はなかった。

（2）外国人家族性高コレステロール血症ホモ接合体（HoFH）患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（20110233 試験）

【試験の概要】

HoFH 患者を対象に、LDL-C 低下作用を検証する無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が、海外 10 カ国 17 施設で実施された。12 週間の投与期間に本剤 420 mg

Q4W 又はプラセボ Q4W を皮下投与した。主要評価項目は、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とした。

対象となる患者は、HoFH の遺伝子診断が確定した 12 歳以上 80 歳以下の患者、又は未治療時の LDL-C が 500 mg/dL 超の既往があり、10 歳未満での黄色腫又は両親の HeFH の所見に基づき、臨床的に HoFH と診断された患者でスクリーニング時に以下の基準を満たすこととされた。

（主な選択基準）

- 空腹時 LDL-C が 130 mg/dL 以上
- 空腹時 TG が 400 mg/dL 以下
- 組入れの 8 週前以降に LDL 又は血漿アフェレーシスを受けていない

【結果】

有効性及び安全性の主要な解析対象集団は、プラセボ Q4W 群 16 例、本剤 Q4W 群 33 例であった。

（有効性）

本剤はプラセボと比較して有意に LDL-C 値を低下させることが示された。

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（FAS）

	LDL-C（超遠心法）		LDL-C（算出法）	
	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤
ベースライン値（mg/dL）				
例数	16	33	16	33
平均値±標準偏差	335.8±146.0	356.0±134.5	335.0±144.8	354.5±136.4
12 週時点の値（mg/dL）				
例数	15	29	16	29
平均値±標準偏差	363.8±164.3	274.2±161.2	357.4±160.2	274.9±162.1
12 週時点の変化量（mg/dL）				
例数	15	29	16	29
平均値±標準偏差	19.5±67.4	-79.1±84.4	22.4±64.5	-78.6±82.2
12 週時点の変化率（%）				
例数	15	29	16	29
平均値±標準偏差	6.11±18.25	-26.07±23.21	7.45±19.32	-25.94±22.85
最小二乗平均値±標準誤差[a]	7.88±5.26	-23.05±3.78	9.02±5.23	-23.09±3.83
プラセボとの差[a]				
最小二乗平均値		-30.93		-32.12
[95%信頼区間]		[-43.86, -18.00]		[-45.05, -19.18]
		p＜0.001		p＜0.001

a：投与群、スクリーニング時の LDL-C 値（420 mg/dL 未満、420 mg/dL 以上）、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

（安全性）

有害事象は、プラセボ Q4W 群 62.5%（10/16 例）、本剤 Q4W 群 36.4%（12/33 例）に認められた。いずれかの群で複数例に認められた有害事象は、上気道感染 4 例（プラセ

ボ群 1 例、本剤群 3 例、以下同順)、インフルエンザ (0 例、3 例)、胃腸炎 (0 例、2 例)、鼻咽頭炎 (0 例、2 例) 及び悪心 (2 例、0 例) であった。

治験薬と関連ありと判断された有害事象は、プラセボ Q4W 群 12.5% (2/16 例)、本剤 Q4W 群 0% (0/33 例) に認められた。いずれかの群で複数例に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象はなかった。

(3) 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)

【試験の概要】

筋肉関連の副作用のため有効用量のスタチンが投与できず、LDL-C をコントロールできない日本人高コレステロール血症患者を対象に、国内30施設において、本剤のLDL-C 低下作用を検証するための無作為化二重盲検エゼチミブ対照並行群間比較試験が実施された。

4 週間以上有効用量未満のスタチンで治療を受けている又はスタチンによる治療を受けていない患者に対し、治療を継続したまま、本剤 140mg を 2 週間に 1 回 (Q2W) 若しくは本剤 420mg を 4 週間に 1 回 (Q4W) 皮下投与、又はエゼチミブ 10mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与した。12 週以降は、全ての患者に非盲検下で本剤を二重盲検期に割り付けられた本剤又は本剤プラセボの投与間隔に対応する本剤の用法・用量 (140 mg Q2W 又は 420 mg Q4W) で 40 週間皮下投与した。主要評価項目は、投与 10 週時点及び 12 週時点の LDL-C の平均値のベースラインからの変化率、並びに投与 12 週時点の LDL-C のベースラインからの変化率とした。

対象となる患者は、20 歳以上 80 歳以下の高コレステロール血症患者で、スクリーニング時に以下の基準を満たすことが条件とされた。

(主な選択基準)

- 以下のいずれかに該当する患者
  - CHD の既往を有する又は同等の CHD リスクを有する患者
  - JAS ガイドライン 2012 の一次予防カテゴリーⅢ、Ⅱ又はⅠの患者
- 2 種類以上のスタチンの投与を試みたが、耐え難い筋肉痛 (CK 値上昇を伴わない筋肉の疼痛、うずき又は筋力低下)、筋炎 (CK 値上昇を伴う筋肉症状) 又は横紋筋融解症 (CK 値の顕著な上昇を伴う筋肉症状) のため、1 種類以上のスタチンで規定用量 (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 又はピタバスタチン 1 mg、その他のスタチンは承認された最低開始用量) 又はそれ以下の用量に不忍容であった患者 (※)

(※) CK 値が ULN の 10 倍以上と定義される横紋筋融解症を発症した患者は、用量を問わず 1 種類のみのスタチンに不忍容な場合でも対象とされた

- 血清中 LDL-C が 100 mg/dL 以上（CHD の既往を有する又は同等の CHD リスクを有する患者）、血清中 LDL-C が 120 mg/dL 以上（一次予防カテゴリーⅢの患者）、血清中 LDL-C が 140 mg/dL 以上（一次予防カテゴリーⅡの患者）又は血清中 LDL-C が 160 mg/dL 以上（一次予防カテゴリーⅠの患者）
- 血清中 TG が 400mg/dL 以下

【結果】

二重盲検期における有効性及び安全性の主要な解析対象集団は、エゼチミブ群 21 例及び、本剤併合群 40 例の計 61 例であった。

（有効性）

主要評価項目である、本剤 140 mg Q2W 群及び本剤 420 mg Q4W 群の併合群（本剤併合群）、並びにエゼチミブ群における投与 10 週時点及び 12 週時点の LDL-C 値のベースラインからの平均変化率、並びに投与 12 週時点の LDL-C のベースラインからの変化率は、下表のとおりである。本剤はエゼチミブと比較して有意に LDL-C 値を低下させることが示された。

10 週時点及び 12 週時点の平均又は 12 週時点の LDL-C 値のベースラインからの変化率

（FAS）

	エゼチミブ群	本剤併合群
ベースライン値（mg/dL）		
例数	21	40
平均値±標準偏差	181.9±56.1	192.8±53.0
10 週時点の値（mg/dL）		
例数	20	39
平均値±標準偏差	146.4±64.3	78.4±41.5
12 週時点の値（mg/dL）		
例数	20	38
平均値±標準偏差	151.0±63.3	79.7±42.6
10 週及び 12 週時点における平均値のベースラインからの変化量（mg/dL）		
例数	20	39
平均値±標準偏差	-35.1±22.2	-113.9±37.0
10 週及び 12 週時点における平均値のベースラインからの変化率（%）		
例数	20	39
平均値±標準偏差	-20.26±11.48	-59.79±15.61
最小二乗平均値±標準誤差[a]	-20.39±3.19	-59.75±2.30
エゼチミブとの差[a]		
最小二乗平均値		-39.35
[95%信頼区間]		[-47.23, -31.48]
		p＜0.0001
12 週時点における変化量（mg/dL）		
例数	20	38
平均値±標準偏差	-32.8±23.3	-114.3±39.2

12 週時点における変化率（%）		
例数	20	38
平均値±標準偏差	-18.95±13.37	-59.45±16.53
最小二乗平均値±標準誤差[a]	-19.13±3.45	-59.27±2.50
エゼチミブとの差[a]		
最小二乗平均値		-40.14
[95%信頼区間]		[-48.68, -31.60]
		p＜0.0001

a：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

（安全性）

有害事象は、二重盲検期ではエゼチミブ群 61.9%（13/21 例）、本剤併合群 57.5%（23/40 例）であり、主な事象は以下のとおりであった。

二重盲検期（投与 12 週まで）にいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象

（安全性解析対象集団）

	エゼチミブ群	本剤併合群
例数	21	40
上咽頭炎	4.8（1）	12.5（5）
咽頭炎	0（0）	10.0（4）
下痢	9.5（2）	5.0（2）
注射部位疼痛	4.8（1）	5.0（2）
咳嗽	4.8（1）	5.0（2）
腹部膨満	0（0）	5.0（2）
高血圧	0（0）	5.0（2）

%（例数）

治験薬と関連ありと判断された有害事象は、エゼチミブ群 14.3%（3/21 例）、本剤併合群 17.5%（7/40 例）に認められた。

非盲検期（投与 12 週から 52 週までの 40 週間）には、58 例の患者に本剤が投与された。この期間に認められた有害事象について二重盲検期の群ごとの発現割合は、エゼチミブ群 80.0%（16/20 例）、本剤併合群 78.9%（30/38 例）であり、主な事象は以下のとおりであった。

非盲検期（投与 12 週から 52 週まで）にいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象

（安全性解析対象集団）

	二重盲検期における投与群[a]	
	エゼチミブ群	本剤併合群
例数	20	38
上咽頭炎	45.0（9）	21.1（8）
背部痛	5.0（1）	7.9（3）
湿疹	5.0（1）	7.9（3）
高血圧	5.0（1）	5.3（2）

便秘	0 (0)	5.3 (2)
胃腸炎	0 (0)	5.3 (2)
インフルエンザ	0 (0)	5.3 (2)
腰部脊柱管狭窄症	0 (0)	5.3 (2)
肋間神経痛	0 (0)	5.3 (2)
咳嗽	0 (0)	5.3 (2)
下痢	10.0 (2)	2.6 (1)
冠動脈狭窄	5.0 (1)	2.6 (1)
肝機能異常	5.0 (1)	2.6 (1)
咽頭炎	5.0 (1)	2.6 (1)
処置による疼痛	5.0 (1)	2.6 (1)
血中 CK 増加	5.0 (1)	2.6 (1)
2 型糖尿病	5.0 (1)	2.6 (1)
変形性関節症	5.0 (1)	2.6 (1)
そう痒症	5.0 (1)	2.6 (1)
不眠症	10.0 (2)	0 (0)
白内障	5.0 (1)	0 (0)
齲歯	5.0 (1)	0 (0)
注射部位疼痛	5.0 (1)	0 (0)
注射部位腫脹	5.0 (1)	0 (0)
造影剤アレルギー	5.0 (1)	0 (0)
扁桃炎	5.0 (1)	0 (0)
高カリウム血症	5.0 (1)	0 (0)
低血糖	5.0 (1)	0 (0)
関節炎	5.0 (1)	0 (0)
頭痛	5.0 (1)	0 (0)
喘息	5.0 (1)	0 (0)
汗疹	5.0 (1)	0 (0)
紫斑	5.0 (1)	0 (0)

%（例数）

a：非盲検期は全ての群で本剤 140mgQ2W 又は本剤 420mgQ4W を投与

（4）心血管系疾患患者を対象とした心血管イベント抑制を評価した国際共同第Ⅲ相試験（20110118 試験）（添付文書改訂時に追記された試験成績）

【試験の概要】

スタチンで治療を受けている 40 歳以上 85 歳以下の心血管系疾患の既往を有する高コレステロール血症患者を対象に、本剤の主要な心血管系イベント予防効果を検証するための無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が 1242（うち本邦 62）施設で実施された。最大耐用量のスタチンとの併用にて、エボロクマブ 140mg を 2 週間に 1 回若しくはエボロクマブ 420mg を 4 週間に 1 回、又はプラセボを 2 週間に 1 回若しくは 4 週間に 1 回投与した。主要評価項目は、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現するまでの時間、重要な副次評価項目は、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現するまでの時間とした。

【結果】

有効性及び安全性の主要な解析対象集団は、プラセボ群 13780 例及び本剤群 13784 例

の計 27564 例であり、そのうち日本人はそれぞれ 225 例、204 例の計 429 例であった。

（有効性）

主要評価項目である、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現するまでの時間、重要な副次評価項目である、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現するまでの時間、並びに主要評価項目の各構成要素は、下表のとおりである。本剤はプラセボと比較して有意に主要評価項目である心血管系イベント発現リスクを低下させることが示された。

心血管系イベントの発現数（FAS）

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

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

（安全性）

有害事象は、プラセボ群 77.4%、本剤群 77.4%（日本人ではそれぞれ 92.0%、85.3%）に認められた。全体集団において、いずれかの投与群で 5%以上発現した有害事象は、糖尿病（プラセボ群、エボロクマブ群の順で 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。

治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は、エボロクマブ群とプラセボ群とでおおむね同程度（9.7%、9.0%）であった。いずれかの投与群で 0.5%以上発現した治験薬と関連ありと判断された有害事象は、筋肉痛（0.8%、0.9%）及び糖尿病（0.4%、0.5%）であった。

4. 施設について

本剤が適応となる患者の選択及び本剤の投与を開始する判断は、適切に行われることが求められる。また、本剤が適応となる患者の多くは、長期的な使用が必要となる可能性が高いため、本剤使用の継続にあたっては、医療機関へのアクセスの利便性は確保される必要がある。

1）投与の開始にあたって

① 施設について

- 本剤の使用にあたっての十分な知識を有し、動脈硬化性疾患の包括的リスク評価を行うとともに、リスク因子としての脂質異常症、糖尿病、高血圧症、慢性腎臓病などの病態を十分に理解し、動脈硬化性疾患の発症予防・治療のための診療を担当している、一定の能力(注1)を有する医師が所属する施設であること。

  (注1) 医師免許取得後、満6年以上の臨床研修歴を有すること。また、6年のうち3年以上は循環器診療又は動脈硬化学に関する臨床研修歴を有すること。

- 動脈硬化性疾患の包括的リスク評価の一つの基準としてJASガイドライン2012の内容を熟知し、動脈硬化性疾患のハイリスクを抽出し、適切な治療を行うことができる医師が所属する施設であること。
- FHへの適応については、当該疾患の患者の診療経験を十分に有する医師が所属する施設であること。
- 医薬品リスク管理計画（RMP）の中で、本剤の製造販売後の安全性と有効性を評価するための製造販売後調査等が課せられていることから、当該調査を適切に実施できる施設であること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

- RMPの安全性検討事項に記載された副作用に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し、副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受け、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。
- 製薬企業等からの有効性・安全性等の薬学的情報の管理を行うこと及び自施設で有害事象が発生した場合に適切な対応と報告業務等を速やかに行うこと等の医薬品情報管理、活用の体制が整っていること。

2）投与の継続にあたって

「1）投与の開始にあたって」に記載された要件を満たす施設であること、又は1）の要件を満たす施設と連携をとることができ、以下の要件を満たす施設であること。

① 施設について

- 高コレステロール血症患者の診療経験が十分にある医師が所属すること。
- 本剤の効果判定を定期的に行った上で、投与継続の是非についての判断を適切に行うことができる医師が所属する施設であること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

- RMP の安全性検討事項に記載された副作用に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し、副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受け、適切な処置ができる体制が整っていること。
- 製薬企業等からの有効性・安全性等の薬学的情報の管理を行うこと及び自施設で有害事象が発生した場合に適切な対応と報告業務等を速やかに行うこと等の医薬品情報管理、活用の体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【患者選択について】

本剤は、心血管イベントの発現リスクが高く、(1) スタチンの最大耐用量(注2)を一定期間服用している又は (2) スタチンによる治療が適切ではない、JAS ガイドライン 2012 の脂質管理目標値（次頁の参考を参照）に到達していない高コレステロール血症患者に対して使用することが重要である。

本剤の最適な投与対象は、主として脂質管理目標値に達していない FH 患者、冠動脈疾患の既往のある患者が想定される。上記に該当しない心血管イベントの発現リスクが高いと考えられる non-FH 患者に対する使用にあたっては、スタチンのアドヒアランスや動脈硬化性疾患に関する他のリスクファクターの管理の状況を慎重に評価すること。

（注 2）最大耐用量とは、増量による副作用発現のリスクや患者背景（年齢、腎機能障害等）などを考慮し、医師がその患者にとってこれ以上増量することが不適切であると判断した用量を指す。

本剤の投与の要否の判断にあたっては、以下の要件を確認する必要がある。

1) non-FH 患者では、心血管イベントの発現リスクが高いこと。リスク評価にあたっては、以下のリスク因子を１つ以上有することを目安とする。
   ① 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
   ② 非心原性脳梗塞の既往歴
   ③ 糖尿病
   ④ 慢性腎臓病
   ⑤ 末梢動脈疾患
2) 最大耐用量(注2)のスタチンを一定期間（FH 患者、上記の①又は②に該当する患者の使用については、担当医師が臨床上十分な観察期間と判断する期間。それ以外の患者の使用については、原則として 3 ヶ月以上）投与しても、脂質管理目標値に到達していないこと。また、本剤投与前には、スタチンに加えて、エゼチミブを併用することも考慮すること。
3) スタチンによる治療が適さない患者については、以下のいずれかに該当すること。なお、特定のスタチンの使用のみが困難な場合又は特定のスタチンの禁忌にのみ該当する場合には、他のスタチンの投与可能性も十分に検討すること。
   ① 副作用の既往等によりスタチンの使用が困難であること。
   ② スタチンの使用が禁忌とされていること。
4) 高コレステロール血症治療の基本である食事療法、運動療法、禁煙及び他の動脈硬化性疾患のリスクファクター（糖尿病、高血圧症）の軽減を含めた内科的治療が十分に行われていること。

※なお、最大耐用量のスタチンを服用しているにもかかわらず脂質管理が不良な高

コレステロール血症患者では、FH を疑うことが重要である[2)]。FH 患者の診療経験を十分に有する医師と相談することも検討すること。

（参考）冠動脈疾患による死亡の絶対リスクに基づく脂質管理目標値（JAS ガイドライン 2012 を改変）

1) HoFH 患者[(注3)]：LDL-C 100 mg/dL 未満又は治療前値の 50%未満[(注4)]
2) HeFH 患者[(注5)]：LDL-C 100 mg/dL 未満又は治療前値の 50%未満
3) 冠動脈疾患の既往歴のある non-FH 患者：LDL-C 100 mg/dL 未満
4) 一次予防の冠動脈疾患絶対リスクのカテゴリーⅢに該当する患者（糖尿病、慢性腎臓病、非心原性脳梗塞、末梢動脈疾患のいずれかの既往がある患者。又は、性別、年齢、現在喫煙の有無、収縮期血圧及び血清コレステロール値等に基づく冠動脈疾患死亡の絶対リスク評価チャートの 10 年間の冠動脈疾患の死亡率 2%以上に該当する患者（JAS ガイドライン 2012、p14 及び p16 を参照））
：LDL-C 120 mg/dL 未満

（注 3）HoFH 患者の診断基準：血清総コレステロール値が 600 mg/dL 以上、小児期から認められる黄色腫と動脈硬化性疾患、両親が家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体との診断歴を有すること等から臨床診断を行う。なお、LDL 代謝経路に関わる遺伝子の遺伝子解析、あるいは LDL 受容体活性の測定により確定診断が可能である。

（注 4） JAS ガイドライン 2012 では HoFH 患者の脂質管理目標値の記載はないが、目安として HeFH 患者の脂質管理目標値を準用する。

（注 5）HeFH 患者（15 歳以上）の診断基準：以下の 3 項目から 2 項目が当てはまる場合に診断する。FH 疑いの際には遺伝子検査による診断を行うことが望ましい。ただし、続発性高コレステロール血症を除く。

① 高 LDL-C 血症（未治療時の血清 LDL-C 値が 180 mg/dL 以上）
② 腱黄色腫［手背、肘、膝などの腱黄色腫あるいはアキレス腱肥厚（軟線撮影により 9 mm 以上で診断とする）］あるいは皮膚結節性黄色腫（眼瞼黄色腫は含まない）
③ FH あるいは早発性冠動脈疾患（男性 55 歳未満、女性 65 歳未満）の家族歴（2 親等以内の血族）

6. 投与に際して留意すべき事項

① 患者選択について

- HoFH 患者における本剤の有効性及び安全性は、外国人及び日本人 HoFH 患者を対象とした臨床試験（3. 臨床成績（2）20110233 試験他、参照）により示されている。ただし、一部の HoFH 患者（例えば機能完全欠損型 LDL-R）では、現段階では本剤の有効性は期待出来ない。投与中は血中脂質値を定期的に検査し、本剤の LDL-C の低下作用が認められない患者では、漫然と投与せずに中止すべきである。
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者については本剤の投与が禁忌であるため、投与しないこと。
- 重度の肝機能障害患者については使用経験がないことから慎重に投与すること。
- 動脈硬化性疾患発症のハイリスク患者の司定の詳細と対策は、関連学会の最新版のガイドラインを参照すること。

② 投与方法について

- スタチンの投与が適さない場合を除き、スタチンを併用すること。
- LDL アフェレーシス療法施行中の患者においても、本剤の有効性は期待できる。HoFH 患者及び重症 FH 患者を対象とした長期継続投与試験（20110271 試験）において、LDL アフェレーシス施行中の患者では、LDL アフェレーシス施行後に本剤が投与されている。LDL アフェレーシスと併用する場合には、LDL アフェレーシス施行後に本剤を投与すること。
- 添付文書に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
- 本剤の RMP を熟読し、安全性検討事項を確認すること。
- 420mg を 4 週間に 1 回又は 2 週間に 1 回皮下投与する際には、レパーサ皮下注 420mg オートミニドーザーを使用すること。
- 自己投与については、製造販売承認時に評価を行った臨床試験で安全性が確認されている。自己投与は患者の利便性を向上すると考えられる。自己投与を実施するにあたっては、実施の妥当性を慎重に検討し、患者に対して適切な教育、訓練及び指導をすること。
- 本剤の投与により LDL-C が大幅に低下する可能性がある。LDL-C の極端な低値が長期間持続することが、重篤な心機能低下を有する患者に対する使用等、臨床的にどの様な影響を与えるかは明確ではないため、注意して観察すること。

参考文献）

1) 厚生労働省：平成 27 年(2015)人口動態統計
2) 日本動脈硬化学会：動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版