

薬事・食品衛生審議会
医薬品第一部会
議事第一次第

1. 開会

2. 審議事項

- 議題1 医薬品ロナセンテープ20 mg、同テープ30 mg及び同テープ40 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題2 医薬品インチュニブ錠1 mg及び同錠3 mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題3 医薬品オンパットロ点滴静注2 mg/mLの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題4 医薬品ロミプレート皮下注250 µg調製用の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題5 医薬品ユルトミス点滴静注300 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題6 医薬品ゾルトファイ配合注フレックスタッチの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題7 医薬品ミニリンメルトOD錠25 µg及び同OD錠50 µgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題8 医薬品デファイテリオ静注200 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題9 医薬品アフリベルセプト(遺伝子組換え)を希少疾病用医薬品として指定することの可否について

3. 報告事項

議題1 医薬品レパルサ皮下注140 mgシリンジ、同皮下注140 mgペン及び同皮下注420 mgオートミニドナーの製造販売承認事項一部変更承認について

議題2 医療用医薬品の承認条件について
(メサペイン錠5mg、同錠10mg)

議題3 医療用医薬品の再審査結果について
(ビクトーザ皮下注18 mg)
(ロゼレム錠8 mg)
(リカカプセル25 mg、同カプセル75 mg、同カプセル150mg、同OD錠25 mg、同OD錠75 mg及び同OD錠150 mg)

4. その他

議題1 最適使用推進ガイドラインについて

5. 閉会

平成31年5月28日医薬品第一部会審議品目・報告品目一覧

No.	審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一定別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
1	審議	ロナセンテープ20mg 同 テープ30mg 同 テープ40mg	大日本住友製薬㈱	製販 製販	承認 承認	プロナンセリン	統合失調症を効能・効果とする新投与経路医薬品	-	6年	原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定予定)
2	審議	インチュニブ錠1mg 同 錠3mg	塩野義製薬㈱	製販 製販	一変 一変	グアンファン塩酸塩	成人期における注意欠陥/多動性障害(AD/HD)の効能・効果を追加とする新効能・新用量に係る医薬品	-	残余(令和7年3月29日まで)	原体:毒薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み)
3	審議	オンパットロ点滴静注2mg/mL	Ahnylam Japan ㈱	製販	承認	パチシランナトリウム	トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーを効能・効果とする新有効成分含有医薬品	希少疾病用医薬品	10年	原体:劇薬(指定予定) 製剤:劇薬(指定予定)
4	審議	ロミプレート皮下注250µg調製用	協和発酵キリン ㈱	製販	一変	ロミプロスチム(遺伝子組換え)	既存治療で効果不十分な再生不良性貧血を効能・効果とする新効能・新用量医薬品	-	5年10ヵ月	原体:非該当 製剤:非該当
5	審議	ユルトミス点滴静注300mg	アレクシオンファーマ(同)	製販	承認	ラプリズマブ(遺伝子組換え)	発作性夜間ヘモグロビン尿症を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	希少疾病用医薬品	10年	原体:劇薬(指定予定) 製剤:劇薬(指定予定)
6	審議	ゾルトファイ配合注フレックスタッチ	ノボ ノルディスクファーマ(同)	製販	承認	インスリン デグルデク(遺伝子組換え)/リラグルチド(遺伝子組換え)	インスリン療法が適応となる2型糖尿病を効能・効果とする新医療用配合剤	-	4年	原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定予定)
7	審議	ミニリンメルトOD錠25µg 同 OD錠50µg	フェリング・ファーマ(同)	製販 製販	承認 承認	デスマプレシン酢酸塩水和物	男性における夜間多尿による夜間頻尿の効能・効果を追加とする新効能・新用量・剤形追加に係る医薬品	-	4年	原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定予定)
8	審議	デファイテリオ静注200mg	日本新薬㈱	製販	承認	デファイプロチドナトリウム	肝類洞閉塞症候群(肝中心静脈閉塞症)を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	希少疾病用医薬品	10年	原体:非該当 製剤:非該当
1	報告	レパーサ皮下注140 mgシリンジ 同 皮下注140 mgペン 同 皮下注420 mgオートミドナー	アステラス・アムジェン・バイオフーマ(同)	製販 製販 製販	一変 一変 一変	エボロクマブ(遺伝子組換え)	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還元酵素阻害剤による治療が適さない場合に限る)の効能・効果を追加とする新効能医薬品	-	残余(令和6年1月21日まで)	原体:非該当 製剤:非該当

申請者	販売名	新規／一部変更
大日本住友製薬 (株)	ロナセンテープ 20 mg、同テープ 30 mg、同テープ 40 mg	新規
一般名	プロナンセリン	
効能・効果	統合失調症	
用法・用量	<p>通常、成人にはプロナンセリンとして 40 mg を 1 日 1 回貼付するが、患者の状態に応じて最大 80 mg を 1 日 1 回貼付することもできる。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日量は 80 mg を超えないこと。</p> <p>本剤は胸部、腹部、背部のいずれかに貼付し、24 時間ごとに貼り替える。</p>	
申請区分	1-(3)新投与経路医薬品	
再審査期間	6 年	
審査等経過	・承認申請（平成 30 年 7 月 31 日）	
承認条件	RMP、市販直後調査	
その他	特になし	

概要
<p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> 統合失調症は、思考・行動・感情などを統合する能力が長期にわたって低下した結果、陽性症状（幻覚、妄想、思考障害等）及び陰性症状（感情的引きこもり、自閉、意欲減退等）に加えて、認知機能障害（記憶力、集中力、遂行機能、注意、言語流暢性等）を中核症状とする精神疾患である。 患者数：77.3 万人（厚生労働省 2014 年患者調査） 統合失調症の治療では薬物治療と心理社会的治療が行われ、統合失調症を効能・効果とし第一選択薬として推奨されている非定型抗精神病薬として、リスペリドン、パリペリドン、パリペリドンパルミチン酸エステル、オランザピン、アリピプラゾール及びその水和物、クエチアピンプマル酸塩、アセナピンマレイン酸塩、ブレクスピプラゾールが承認されている。
<p>【開発の経緯】</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤の統合失調症に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請を行った。
<p>【作用機序・特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤の有効成分であるプロナンセリンはロナセン錠 2 mg 他として 2008 年に承認されており、本剤はプロナンセリンの経皮吸収型製剤（貼付剤）である。 本薬は非定型抗精神病薬であり、ドパミン D₂ 受容体、ドパミン D₃ 受容体及びセロトニン 5-HT_{2A} 受容体拮抗作用を有し、統合失調症の陽性症状、陰性症状等に対して効果を示すと考えられている。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

非定型抗精神病薬

エビリファイ錠 3 mg 他（アリピプラゾール）、ジブレキサ錠 2.5 mg 他（オランザピン）、リスパダール錠 1 mg 他（リスペリドン）、レキサルティ錠 1 mg 他（ブレクスピプラゾール）、インヴェガ錠 3 mg 他（パリペリドン）、ゼプリオン水懸筋注 25 mg シリンジ他（パリペリドンパルミチン酸エステル）、セロクエル錠 25 mg 他（クエチアピソフマル酸塩）、シクレスト舌下錠 5 mg 他（アセナピンマレイン酸塩）等

【海外の開発状況】

- 本薬経口剤は韓国（2010年承認）及び中国（2017年承認）で承認されている。

申請者	販売名	新規/一部変更																																				
塩野義製薬(株)	インチュニブ錠 1 mg、同錠 3 mg	一部変更																																				
一般名	グアンファシン塩酸塩																																					
効能・効果	小児期における注意欠陥/多動性障害 (AD/HD) (取消線部削除)																																					
用法・用量	<p>18歳未満の患者：</p> <p>通常、<u>18歳未満の患者には、体重 50 kg 未満の場合小児ではグアンファシンとして 1 日 1 mg、体重 50 kg 以上の場合小児ではグアンファシンとして 1 日 2 mg より投与を開始し、1 週間以上の間隔をあけて 1 mg ずつ、下表の維持用量まで増量する。</u></p> <p>なお、症状により適宜増減するが、<u>下表の最高用量を超えないこととし、いずれも 1 日 1 回経口投与すること。</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>開始用量</th> <th>維持用量</th> <th>最高用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>17 kg以上25 kg未満</td> <td>1 mg</td> <td>1 mg</td> <td>2 mg</td> </tr> <tr> <td>25 kg以上34 kg未満</td> <td>1 mg</td> <td>2 mg</td> <td>3 mg</td> </tr> <tr> <td>34 kg以上38 kg未満</td> <td>1 mg</td> <td>2 mg</td> <td>4 mg</td> </tr> <tr> <td>38 kg以上42 kg未満</td> <td>1 mg</td> <td>3 mg</td> <td>4 mg</td> </tr> <tr> <td>42 kg以上50 kg未満</td> <td>1 mg</td> <td>3 mg</td> <td>5 mg</td> </tr> <tr> <td>50 kg以上63 kg未満</td> <td>2 mg</td> <td>4 mg</td> <td>6 mg</td> </tr> <tr> <td>63 kg以上75 kg未満</td> <td>2 mg</td> <td>5 mg</td> <td>6 mg</td> </tr> <tr> <td>75 kg以上</td> <td>2 mg</td> <td>6 mg</td> <td>6 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>18歳以上の患者：</p> <p>通常、<u>18歳以上の患者には、グアンファシンとして 1 日 2 mg より投与を開始し、1 週間以上の間隔をあけて 1 mg ずつ、1 日 4~6 mg の維持用量まで増量する。</u></p> <p>なお、症状により適宜増減するが、<u>1 日用量は 6 mg を超えないこととし、いずれも 1 日 1 回経口投与すること。</u></p> <p>(下線部追加、取消線部削除)</p>		体重	開始用量	維持用量	最高用量	17 kg以上25 kg未満	1 mg	1 mg	2 mg	25 kg以上34 kg未満	1 mg	2 mg	3 mg	34 kg以上38 kg未満	1 mg	2 mg	4 mg	38 kg以上42 kg未満	1 mg	3 mg	4 mg	42 kg以上50 kg未満	1 mg	3 mg	5 mg	50 kg以上63 kg未満	2 mg	4 mg	6 mg	63 kg以上75 kg未満	2 mg	5 mg	6 mg	75 kg以上	2 mg	6 mg	6 mg
体重	開始用量	維持用量	最高用量																																			
17 kg以上25 kg未満	1 mg	1 mg	2 mg																																			
25 kg以上34 kg未満	1 mg	2 mg	3 mg																																			
34 kg以上38 kg未満	1 mg	2 mg	4 mg																																			
38 kg以上42 kg未満	1 mg	3 mg	4 mg																																			
42 kg以上50 kg未満	1 mg	3 mg	5 mg																																			
50 kg以上63 kg未満	2 mg	4 mg	6 mg																																			
63 kg以上75 kg未満	2 mg	5 mg	6 mg																																			
75 kg以上	2 mg	6 mg	6 mg																																			
申請区分	1-(4)新効能医薬品、1-(6)新用量医薬品																																					
再審査期間	残余 (令和 7 年 (2025 年) 3 月 29 日まで)																																					
審査等経過	・承認申請 (平成 30 年 8 月 10 日)																																					
承認条件	RMP、市販直後調査																																					
その他	特になし																																					

概要

【対象疾患】

注意欠陥/多動性障害 (以下、「AD/HD」) は、頻繁で激しい不注意、多動性、衝動性の 3 つの主症状によって定義される精神障害である。従来小児期に特徴的な障害と理解されてきたが、成人期にも AD/HD は存在し、小児期に診断され成人期に至る患者、小児期に AD/HD を発見されなかったが成人期に初めて診断される患者が存在すると考えられている (ADHD の診断・治療指針に関する研究会編、注意欠陥・多動性障害-ADHD-の診断・治療ガイドライン第 4 版、じほう、2016)。

<ul style="list-style-type: none"> ・ 本邦において成人期 AD/HD に係る効能・効果を有する薬剤は中枢刺激薬であるメチルフェニデート塩酸塩徐放錠及び非中枢刺激薬であるアトモキセチン塩酸塩のみである。 ・ 成人期 AD/HD 患者の推定患者有病率は、疫学調査では成人人口の 1.65%と推定されており、性別ごとの推定患者有病率に大きな差異はない(男性 1.67%、女性 1.53%) (精神科治療学 2013; 28:155-62)。
<p>【開発の経緯】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤は、本邦において 2017 年 3 月に「小児期における注意欠陥／多動性障害 (AD/HD)」の効能・効果で承認されている。 ・ 今般申請者は、成人期 AD/HD に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。
<p>【作用機序・特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本薬は、選択的 α_{2A} アドレナリン受容体作動薬 (非中枢刺激薬) である。
<p>【類薬】 [製剤名 (一般名)]</p> <p>中枢刺激薬</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ コンサータ (メチルフェニデート塩酸塩) <p>非中枢刺激薬 (選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ストラテラ (アトモキセチン塩酸塩)
<p>【海外の開発状況】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 2018 年 3 月現在、本剤は小児期 AD/HD に対して米国、欧州等 35 カ国で承認されているが、成人期 AD/HD に対して本剤が承認されている国又は地域はない。

申請者	販売名	新規／一部変更
Alnylam Japan (株)	オンパットロ点滴静注 2 mg/mL	新規
一般名	パチシランナトリウム	
効能・効果	トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー	
用法・用量	通常、成人には3週に1回パチシランとして0.3 mg/kg を点滴静注する。体重が104 kg以上の患者には、3週に1回パチシランとして31.2 mg を点滴静注する。いずれの場合にも、70分間以上（投与開始後15分間は約1mL/分、その後は約3mL/分）かけて投与すること。	
申請区分	1-(1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	10年	
審査等経過	・承認申請（平成30年9月27日）	
承認条件	RMP、市販直後調査、全例調査	
その他	希少疾病用医薬品（平成28年6月20日付薬生薬審発第0620第4号）	

概 要

【対象疾患】

- 遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシス（以下、「hATTR」）は、トランスサイレチン（以下、「TTR」）タンパク由来の不溶性線維状タンパク（アミロイド）が末梢神経や各種臓器へ沈着することにより発症する、全身性アミロイドーシスの一種である。ポリニューロパチーを有する hATTR 患者はトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー（以下、「TTR-FAP」）、心筋症を有する hATTR 患者はトランスサイレチン型家族性心アミロイドーシス（以下、「TTR-FAC」）として診断されてきたが、近年これらを一つの遺伝性疾患と捉える考え方が徐々に浸透し始めている。
- 主に30～50歳代で発症し、全身性の感覚神経障害（感覚消失、異常感覚）、運動神経障害、自律神経障害（下痢、便秘等の消化器症状、起立性低血圧、膀胱機能不全等）及び心筋症等の臓器障害を引き起こし、生存期間の中央値は診断後4.7年と報告されている。
- 本邦における TTR-FAP の推定有病率は人口100万人あたり0.87～1.1人（患者数は約111～140人）と推定されている。

【開発の経緯】

- 本薬は、二本鎖の合成オリゴヌクレオチドである。

【作用機序・特徴】

- RNA 干渉機構により、TTR mRNA を切断することで、TTR タンパク発現を抑制し、TTR の凝集・組織沈着を抑制する。
- 本薬の対合領域は非翻訳領域であり保存されていることから、本薬は変異の種類によらず効果を示すことが期待される

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

- ビンダケルカプセル 20 mg（タファミジスメグルミン）

【海外の開発状況】

- 2018 年 8 月に米国及び欧州でそれぞれ承認されている。

申請者	販売名	新規/一部変更
協和発酵キリン (株)	ロミプレート皮下注 250 μ g 調製用	一部変更
一般名	ロミプロスチム (遺伝子組換え)	
効能・効果	慢性特発性血小板減少性紫斑病 既存治療で効果不十分な再生不良性貧血 (下線部追加)	
用法・用量	慢性特発性血小板減少性紫斑病 通常、成人には、ロミプロスチム (遺伝子組換え) として初回投与量 1 μ g/kg を皮下投与する。投与開始後、血小板数、症状に応じて投与量を適宜増減し、週 1 回皮下投与する。また、最高投与量は週 1 回 10 μ g/kg とする。 既存治療で効果不十分な再生不良性貧血 通常、成人には、ロミプロスチム (遺伝子組換え) として初回投与量 10 μ g/kg を皮下投与する。投与開始後、患者の状態に応じて投与量を適宜増減し、週 1 回皮下投与する。また、最高投与量は週 1 回 20 μ g/kg とする。 (下線部追加)	
申請区分	1- (4) 新効能医薬品 (6) 新用量医薬品	
再審査期間	5 年 10 カ月	
審査等経過	・承認申請 (平成 30 年 7 月 31 日)	
承認条件	RMP、市販直後調査、全例調査	

概 要

【対象疾患】

- 再生不良性貧血 (以下、「AA」) は、末梢血における汎血球減少と骨髓の低形成を特徴とする骨髓不全症候群の 1 つであり、労作時の息切れ、動悸及びめまい等の貧血症状、皮下出血斑、歯肉出血及び鼻出血等の出血症状並びに感染症等を生じる。
- AA の治療は年齢、重症度、ドナーの有無や免疫抑制療法に対する反応性等により決定される。40 歳未満でヒト白血球抗原 (以下、「HLA」) 適合同胞ドナーを有する AA 患者では骨髓移植が第一選択の治療とされているが、40 歳以上やドナーが得られない場合等には免疫抑制療法が推奨される (再生不良性貧血診療の参照ガイド 2018)。免疫抑制療法として、抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン (以下、「ATG」) とシクロスポリン (以下、「CsA」) の併用 (以下、「ATG/CsA」) 療法が用いられており、必要に応じてエルトロンボパグ オラミン (以下、「EPAG」) も併用される (再生不良性貧血診療の参照ガイド 2018)。
- 初回の免疫抑制療法で効果不十分な場合、ATG/CsA の再投与又は EPAG*) の追加 (初回に未投与の場合) 等を検討するが、免疫抑制療法無効例に対する ATG/CsA の再投与の奏効率は低い傾向にある。また、EPAG は肝機能障害があらわれる場合があり、肝機能障害を有する患者に対しては慎重に投与する必要がある。

【開発の経緯】

- ・ 本剤はトロンボポエチン（以下、「TPO」）受容体に対する結合配列を含むペプチド鎖とヒト IgG1 の Fc 領域からなる融合タンパク質であり、EPAG と同じ TPO 受容体作動薬である。

【作用機序・特徴】

- ・ 本剤は、TPO 受容体作動薬であり、TPO 受容体の活性化を介して多系統の血球産生を亢進する。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

本剤と同様の TPO 受容体作動薬

- ・ レボレード錠 12.5 mg、同錠 25 mg（エルトロンボパグ オラミン）

【海外の開発状況】

- ・ 本剤は 2018 年 7 月現在、欧米等 60 カ国以上で承認されているが、「再生不良性貧血」の適応について承認されている国又は地域はない。

申請者	販売名	新規/一部変更
アレクシオンフ アーマ (同)	ユルトミリス点滴静注 300 mg	新規
一般名	ラブリズムマブ (遺伝子組換え)	
効能・効果	発作性夜間ヘモグロビン尿症	
用法・用量	通常、成人には、ラブリズムマブ (遺伝子組換え) として、患者の体重を考慮し、1回 2,400~3,000 mg を開始用量とし、初回投与 2 週間後に 1回 3,000~3,600 mg、以降 8 週ごとに 1回 3,000 ~3,600 mg を点滴静注する。	
申請区分	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	10 年	
審査等経過	・承認申請 (平成 30 年 9 月 28 日)	
承認条件	RMP、市販直後調査、医師・医療機関要件、全例調査	
その他	・希少疾病用医薬品 (平成 30 年 9 月 14 日付薬生薬審発第 0914 第 1 号)	

概要
<p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> 発作性夜間ヘモグロビン尿症 (以下、「PNH」) は、phosphatidylinositol glycan class A (PIGA) 遺伝子の後天的な突然変異で、赤血球表面上に存在する主要な終末補体制御因子である CD55 及び CD59 が欠損することで、補体第二経路が持続的に活性化されることにより生じる慢性的な血管内溶血を主徴とする造血幹細胞疾患である。PNH は指定難病 (平成 27 年 1 月 1 日付け厚生労働省 告示番号 62) に指定されている。 現在、PNH 治療薬として本邦で承認されているのは、ヒト化抗補体 (C5) モノクローナル抗体のエクリズマブ (遺伝子組換え) (以下、「エクリズマブ」) のみである。
<p>【開発の経緯】</p> <ul style="list-style-type: none"> 今般、本薬の有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認申請を行った。
<p>【作用機序・特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> 本薬はエクリズマブの重鎖の 4 個の固有のアミノ酸 (Y27H、S57H、M429L 及び N435S) を置換したヒト化モノクローナル抗体であり、エクリズマブと同様に補体 (C5) に結合してその活性化を阻害する。
<p>【類薬】〔製剤名 (一般名)〕</p> <p>本薬と同様の補体 (C5) 阻害薬</p> <ul style="list-style-type: none"> ソリリス点滴静注 300mg (エクリズマブ (遺伝子組換え))
<p>【海外の開発状況】</p> <ul style="list-style-type: none"> 2018 年 12 月に米国で承認された。

申請者	販売名	新規/一部変更
ノボ ノルディス ク ファーマ (株)	ゾルトファイ配合注フレックスタッチ	新規
一般名	インスリン デグルデク (遺伝子組換え) / リラグルチド (遺伝子組換え)	
効能・効果	インスリン療法が適応となる2型糖尿病	
用法・用量	通常、成人では、初期は1日1回10ドーズ (インスリン デグルデク/リラグルチドとして10単位/0.36 mg) を皮下注射する。投与量は患者の状態に応じて適宜増減するが、1日50ドーズ (インスリン デグルデク/リラグルチドとして50単位/1.8 mg) を超えないこと。注射時刻は原則として毎日一定とする。なお、本剤の用量単位である1ドーズには、インスリン デグルデク 1単位及びリラグルチド 0.036 mg が含まれる。	
申請区分	1- (2) 新医療用配合剤	
再審査期間	4年	
審査等経過	・承認申請 (平成30年8月17日)	
承認条件	RMP、市販直後調査	

概 要

【対象疾患】

- ・2型糖尿病
- ・糖尿病が強く疑われる者 (糖尿病有病者数) は約1000万人 (平成28年の国民健康・栄養調査 (2017年報告))。

【開発の経緯】

- ・ゾルトファイ配合注フレックスタッチ (以下、「IDegLira」) は、インスリン デグルデク (遺伝子組換え) (以下、「IDeg」) とリラグルチド (遺伝子組換え) (以下、「Lira」) が配合された注射剤である。
- ・IDeg製剤 (販売名: トレシーバ注 フレックスタッチ他) については、2012年9月に「インスリン療法が適応となる糖尿病」の効能・効果にて承認されている。Lira製剤 (販売名: ビクトーザ皮下注 18mg) については、2014年8月に「2型糖尿病」の効能・効果にて承認され、2018年7月には1.8 mg まで増量可能な用法・用量とする製造販売承認事項一部変更承認申請がなされている。
- ・今般、IDegLiraの有効性及び安全性が確認されたとして医薬品製造販売承認申請を行った。

【作用機序・特徴】

- ・IDegLiraは、持効型インスリンアナログであるインスリン デグルデク (遺伝子組換え) とヒトGLP-1アナログであるリラグルチド (遺伝子組換え) が固定比率 (IDeg 1単位/Lira 0.036 mg) で配合された注射剤であり、IDeg 1~50単位/Lira 0.036~1.8 mg の範囲で患者の状態に応じた用量調節が可能である。

【類薬】〔製剤名 (一般名)〕

- ・持効型インスリン製剤とGLP-1受容体作動薬の配合剤 (注射剤) は本邦で承認されていない。

【海外の開発状況】

- ・ IDegLira は、2019 年 3 月時点において、欧米を含む 58 カ国で承認されている。

申請者	販売名	新規／一部変更
フェリング・ファーマ(株)	ミニリンメルト OD錠 25 µg、同 OD錠 50 µg	新規
一般名	デスマプレシン酢酸塩水和物	
効能・効果	男性における夜間多尿による夜間頻尿	
用法・用量	成人男性には、通常、1日1回就寝前にデスマプレシンとして 50 µg を経口投与する。	
申請区分	1- (4) 新効能医薬品、1- (6) 新用量医薬品、 1- (8の2) 剤形追加に係る医薬品	
再審査期間	4年	
審査等経過	・承認申請(平成30年8月29日)	
承認条件	RMP、市販直後調査	
その他	特になし	

概要
<p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・国際禁制学会では、夜間多尿は24時間の尿排出量のうち夜間の割合が多い状態、夜間頻尿は夜間排尿のために1回以上起きなければならないという訴えと定義されている。 ・夜間多尿は、様々な病態(夜間のアルギニン・バソプレシン分泌の低下の他、心疾患、腎機能障害、呼吸器障害及び肝疾患等)で生じる状態であり、本邦の夜間頻尿診療ガイドラインでは、原因病態の鑑別をした上で、基礎疾患によらない場合は初期治療として生活指導及び行動療法が推奨されている。また、薬物治療として、デスマプレシン(以下、「本薬」)、利尿薬及び三環系抗うつ薬が挙げられている。
<p>【開発の経緯】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・海外では、本薬の100及び200 µg錠(1日用量として100、200、400 µg)並びに60、120及び240 µg OD錠(1日用量として60、120、240 µg)が「成人の特発性夜間多尿による夜間頻尿」に関する効能・効果でそれぞれ承認を取得している。夜間頻尿は、夜間の転倒の危険性等から高齢者で特に適切な治療が望まれているが、上記用量の製剤では、低ナトリウム血症の発現リスクのために65歳以上から本薬による治療を開始することは推奨されていないことから、より低用量のOD錠である本剤が開発された。
<p>【作用機序・特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・腎集合管のバソプレシン V₂受容体に作用し、水の再吸収を促進することで、抗利尿作用を示す。
<p>【類薬】</p> <p>該当なし。</p>
<p>【海外の開発状況】</p> <p>2012年に、夜間多尿による夜間頻尿に係る効能・効果で女性では25 µg、男性では50 µgの用量で、カナダにおいて承認されて以降、2018年12月現在、39の国又は地域で承認されている。</p>

申請者	販売名	新規/一部変更
日本新薬(株)	デファイテリオ静注200mg	新規
一般名	デフィプロチドナトリウム	
効能・効果	肝類洞閉塞症候群(肝中心静脈閉塞症)	
用法・用量	通常、デフィプロチドナトリウムとして1回6.25 mg/kgを1日4回、2時間かけて静脈内投与する。	
申請区分	1-(1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	10年	
審査等経過	・承認申請(平成30年10月17日)	
承認条件	・RMP、全例調査、市販直後調査	
その他	<ul style="list-style-type: none"> ・未承認薬・適応外薬検討会議開発要請品目 ・希少疾病用医薬品(令和元年5月16日付薬生薬審発第0516第3号) 	

概要
<p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・肝中心静脈閉塞症(以下、「VOD」)は肝類洞閉塞症候群とも呼ばれ、主に造血幹細胞移植前の骨髄破壊の前処置(化学療法、全身放射線照射等)により、肝類洞内皮細胞が傷害され、肝類洞の狭小化、血流停滞、凝固能亢進による血栓形成や肝類洞の線維化が進行し、肝類洞が閉塞する疾患である。 ・治療法について、VODの適応を有する既承認薬はなく、水分バランスの管理や血行動態の維持等の支持療法、及びトロンボモジュリン、メチルプレドニゾン、ヘパリン等の適応外使用がなされている。
<p>【作用機序・特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ポリデオキシリボヌクレオチドナトリウムであり、作用機序は明確でないものの、非臨床試験の結果から、凝固・線溶系の各種因子に影響することで血管内皮細胞の保護に働くと推察されている。
<p>【類薬】〔製剤名(一般名)〕</p> <p>なし</p>
<p>【海外の開発状況】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・2019年3月時点において、VODに関する効能・効果で35の国又は地域で承認されている。

申請者	販売名	新規/一部変更
アステラス・アムジェン・バイオファーマ (株)	レパーサ皮下注 140 mg シリンジ、同皮下注 140 mg ペン、同皮下注 420 mg オートミニドージャー	一部変更
一般名	エボロクマブ (遺伝子組換え)	
効能・効果	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 <p style="text-align: right;">(下線部追加)</p>	
用法・用量	<p>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。</p> <p>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。</p> <p style="text-align: right;">(変更なし)</p>	
申請区分	1- (4) 新効能医薬品	
再審査期間	残余 (2024 年 1 月 21 日まで)	
審査等経過	・承認申請 (平成 30 年 8 月 2 日)	
承認条件	RMP	
その他	最適使用推進 GL 作成対象医薬品	

概要
<p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 家族性高コレステロール血症 (以下、「FH」) (低比重リポタンパク受容体 (以下、「LDLR」) 又はその関連遺伝子の異常により発症する常染色体優性遺伝性疾患)、及び心血管イベントの発現リスクの高い高コレステロール血症 (以下、「HC」) ・ 脂質異常症のうち低比重リポタンパクコレステロール (以下、「LDL-C」) が高値を示す病態が HC である。

【開発の経緯】

2015年に米国及び欧州で承認され、本邦では2016年1月に、心血管イベントリスクが高く、HMG-CoA還元酵素阻害剤（以下、「スタチン」）で効果不十分なFH及びHCに係る効能・効果で承認された。HC患者の中にはスタチン不耐容の患者が一部存在し、当該患者では既存の脂質低下療法ではLDL-Cが管理目標に達しない場合があることから、スタチン不耐容等、スタチンによる治療が適さない患者を対象とする本剤の開発がされた。

【作用機序・特徴】

プロタンパク転換酵素サブチリシン/ケキシン9型（以下、「PCSK9」）に特異的に結合する遺伝子組換えヒト型IgG2 mAbである。PCSK9はLDLRに直接結合し、LDLRの分解を引き起こし、循環血中のLDL-Cを上昇させるが、本剤はこれを阻害する。同機序の既存薬が他に1剤ある。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

抗PCSK9抗体

プラルエント皮下注（アリロクマブ（遺伝子組換え））

脂質異常症治療薬（機序は異なるが、同様の位置付けとなり競合することが想定される）

ゼチーア錠（エゼチミブ）、リピディル錠（フェノフィブラート）等のフィブラート系薬剤

【海外の開発状況】

2019年2月現在、スタチンによる治療が適さない場合も含むHCに係る効能・効果で米国及び欧州を含む68の国又は地域で承認されている。

希少疾病用医薬品の概要

名 称	アフリベルセプト（遺伝子組換え）
申 請 者	バイエル薬品株式会社
予定される効能・効果	血管新生緑内障
疾 病 の 概 要	<p>血管新生緑内障（NVG）は続発緑内障の一病型であり、増殖糖尿病網膜症（PDR）等の網膜虚血性疾患が主な原因疾患である。</p> <p>NVG は、前眼部の虹彩及び隅角に新生血管が形成され、房水の排出が阻害されることにより眼圧が上昇する続発緑内障であり、高眼圧の状態が持続することにより視神経障害が進行し、失明に至る場合もある</p>
<p>○希少疾病用医薬品の指定条件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。 	
対 象 患 者 数	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本邦における糖尿病患者数は 329 万人と報告されており、糖尿病患者のうち、PDR を原因疾患とする NVG の有病率は約 0.5%と推定されることから、当該患者数は 16,450 人と算出される。一方で、PDR は NVG の原因疾患の 69～86%を占めることが報告されていることから、本邦における NVG 患者数は 19,128～23,841 人と推定される。 <p>以上より、5万人未満の要件を満たす。</p>
医 療 上 の 必 要 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ NVG に対する治療については、一般的に汎網膜光凝固術が行われるものの、新生血管の退縮に時間を要し、速やかな眼圧下降作用が得られない場合があり、その間に予後が悪化する可能性がある。また、眼圧下降剤による治療も実施されているものの、新生血管の退縮ではないことから、眼圧下降剤の使用による眼圧コントロールには限界がある。 ・ 本剤は VEGF 阻害剤であり、直接 VEGF に結合し、新生血管の形成を抑制すると考えられており、速やかな新生血管の退縮及びそれに伴う眼圧下降が期待される。国内外において NVG に対して VEGF 阻害剤であるベバシズマブ（遺伝子組換え）を投与した臨床試験等が複数報告されており、本邦の緑内障診療ガイドラインにおいても VEGF 阻害剤の眼内投与の有効性が報告されている。 <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p>
開 発 の 可 能 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ NVG 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験が実施され、眼圧を低下させる傾向が認められた。 <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>

令和元年5月28日 医薬品第一部会 承認条件に係る報告書の審査結果

報告議題	販売名	承認取得者名	一般名	効能・効果	用法・用量	承認条件(今回対象となるもの)	承認年月日	審査結果
2	メサペイン錠5mg、 同錠10mg	帝國製薬株式会社	メサドン塩酸塩	他の強オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌	本剤は、他の強オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。 通常、成人に対し初回投与量は本剤投与前に使用していた強オピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、メサドン塩酸塩として1回5～15mgを1日3回経口投与する。 その後の投与量は患者の症状や状態により適宜増減する。	1. がん性疼痛の治療に精通した医師よってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理・説明できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局もとのみ用いられ、それら薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。 2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。	平成24年9月28日	機構は、提出された資料から、承認条件である「国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」について対応されたものと判断した。

令和元年5月28日医薬品第一部会報告品目（再審査結果）

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	承認年月日	再審査期間	再審査結果	備考
1	ビクトーザ皮下注18mg	ノボノルディスクファーマ株式会社	リラグルチド（遺伝子組換え）	2型糖尿病	1.平成22年1月20日 2.平成26年8月29日	1. 8年 2. 1.の残余期間（平成26年8月29日～平成30年1月19日）	カテゴリー1	—
2	ロゼレム錠8mg	武田薬品工業株式会社	ラメルテオン	不眠症における入眠困難の改善	平成22年4月16日	8年	カテゴリー1	—
3	① リリカカプセル25mg ② リリカカプセル75mg ③ リリカカプセル150mg ④ リリカOD錠25mg ⑤ リリカOD錠75mg ⑥ リリカOD錠150mg	ファイザー株式会社	プレガバリン	1. 神経障害性疼痛 2. 線維筋痛症に伴う疼痛	1. a) ①②③ 平成22年4月16日（効能・効果「帯状疱疹後神経痛」） 1. b) ①②③ 平成22年10月27日（効能・効果「末梢性神経障害性疼痛」へ変更） 1. c) ①②③ 平成25年2月28日（効能・効果「神経障害性疼痛」へ変更） 2. ①②③ 平成24年6月22日（「線維筋痛症に伴う疼痛」の効能追加） 1. 2. ④⑤⑥ 平成29年2月17日（剤形追加）	1. a) 8年 1. b) 1. a) の残余期間（平成22年10月27日～平成30年4月15日） 1. c) 1. a) の残余期間（平成25年2月28日～平成30年4月15日） 2. 1. a) の残余期間（平成24年6月22日～平成30年4月15日） 1. 2. ④⑤⑥ 1. a) の残余期間（平成29年2月17日～平成30年4月15日）	カテゴリー1	—

ヒト抗 PCSK9 モノクローナル抗体製剤

**20●●年●月改訂 (第●版)
*2018年7月改訂

レパザ® 皮下注 140mg シリンジ
レパザ® 皮下注 140mg ペン

日本標準商品分類番号
872189

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®

エボロクマブ (遺伝子組換え) 注

	シリンジ	ペン
承認番号	22800AMX00022000	22800AMX00023000
薬価収載	2016年4月	2016年4月
販売開始	2016年4月	2016年7月
**効能追加	20●●年●月	20●●年●月
国際誕生	2015年7月	2015年7月

貯 法：遮光、凍結を避け、2～8℃に保存すること
使用期限：包装に表示

【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

** <用法・用量に関連する使用上の注意>
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。

【組成・性状】

製剤単位 (1 mL)

販売名	レパザ皮下注 140 mg シリンジ	レパザ皮下注 140 mg ペン
有効成分	エボロクマブ (遺伝子組換え) 注1) 140 mg	
添加剤	レプロリン	25 mg
	氷酢酸	1.2 mg
	ポリソルベート 80	0.1 mg
	水酸化ナトリウム	適量
	注射用水	適量
性状	無色～淡黄色の液で、半透明～白色の非晶質の微粒子を含むことがある。	
pH	4.7～5.3	
浸透圧比	1.0～1.2 (日局生理食塩液に対する比)	

注1) 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。

【効能・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

<効能・効果に関連する使用上の注意>

【共通】

- 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。
- 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、本剤投与の可否を判断すること。(「臨床成績」の項参照)

** 【HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療が適さない場合】

- 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

【用法・用量】

家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体及び高コレステロール血症：

通常、成人にはエボロクマブ (遺伝子組換え) として 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。

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。

【使用上の注意】

- 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
重度の肝機能障害患者 [使用経験がない。(「薬物動態」の項参照)]
- 重要な基本的注意
(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。
(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。
- ** (3) HMG-CoA 還元酵素阻害剤及び他の脂質異常症治療薬と併用する場合は、併用する薬剤の添付文書【使用上の注意】の禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用の記載を必ず確認すること。
(4) 自己投与の実施について
1) 自己投与にはレパザ皮下注 140 mg ペンを用いること。
2) 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。
3) 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。
4) 本剤は 1 回使用の製剤である。使用后、再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法に関する指導を徹底すること。

** 3. 副作用

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 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 カ月)。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 (CPK) 上昇 4 例 (0.6%)、頸動脈内中膜肥厚度増加 4 例 (0.6%)、筋痙攣 4 例 (0.6%) であった。(効能・効果追加時：2019 年 X 月)

** その他の副作用

	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明 ^(注2)
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、胃粘膜炎、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 (CPK) 上昇、頸動脈内膜中膜肥厚度増加	低比重リポ蛋白減少、血小板凝集亢進、尿中蛋白陽性、尿中ビリルビン増加	
代謝及び栄養障害	糖尿病		
筋骨格系及び結合組織障害	筋肉痛、筋痙攣	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

注2) 海外臨床試験又は国内外の市販後の自発報告に基づく記載のため頻度不明とした。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、副作用の発現に注意すること。

** 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。

〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

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。〕

(2) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中への移行の有無は確認されていない。〕

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。〕

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔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：使用経験がない。家族性高コレステロール血症ホモ接合体：国内での使用経験はない。海外において12歳未満の小児等に対する使用経験はない。〕

7. 適用上の注意

(1) 投与経路

皮下にのみ投与すること。

(2) 投与前

- 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。
- 2) 激しく振とうしないこと。
- 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。

(3) 投与时

- 1) 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。

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

8. その他の注意

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

【薬物動態】

1. 血清中濃度

(1) 単回投与

健康成人にエボロクマブ 70 mg から 420 mg を単回皮下投与^{注3)}したときの血清中エボロクマブの濃度推移を図 1 に、薬物動態パラメータを表 1 にそれぞれ示す²⁾。健康成人に単回皮下投与したときのエボロクマブの C_{max} 及び AUC は、210 mg から 420 mg の間で用量にほぼ比例して増加した。

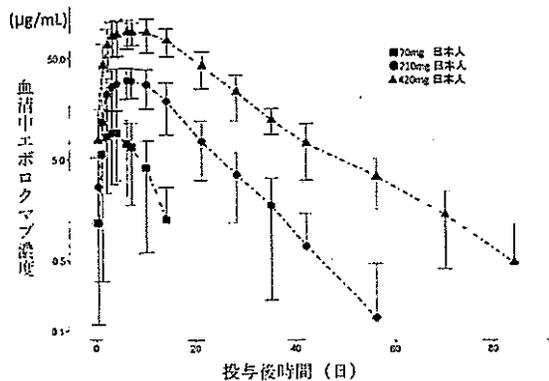


図 1 健康成人にエボロクマブを単回皮下投与したときの血清中エボロクマブの濃度時間推移

表 1 健康成人にエボロクマブを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

用量	N	AUC ₀₋₈₀ (day・µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (day)
70 mg	6	76.3 (58.0)	9.53 (6.37)	3.0 (2.0-4.0)
210 mg	6	501 (218)	31.9 (11.1)	6.5 (4.0-9.0)
420 mg	6	1970 (749)	104 (31.4)	6.5 (3.0-10)

AUC₀₋₈₀ 及び C_{max} : 平均値 (標準偏差)
t_{max} : 中央値 (最小値 - 最大値)

外国人健康成人にエボロクマブ 420 mg を単回静脈内投与^{注3)}したとき、定常状態の分布容積 [平均値 (標準偏差)] は 3.3 (0.5) L、全身クリアランス [平均値 (標準偏差)] は 11.6 (2.26) mL/hr であった²⁾。

注3) 本剤の承認用法・用量は 140 mg を 2 週間に 1 回皮下投与、あるいは 420 mg を 4 週間に 1 回皮下投与である。

(2) 反復投与⁴⁾

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

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

用法	用量	N	AUC _{week-12} ^{a)} (day·µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	C _{min} (µg/mL)
2週間に1回	140 mg	21	490 (277)	26.3 (12.6)	12.3 (9.84)
4週間に1回	420 mg	20	1140 (544)	68.8 (27.0)	17.2 (10.9)

平均値(標準偏差)

注4) AUC_{week-12}: 投与8週から12週の血清中濃度-時間曲線下面積

2. 吸収

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

3. 肝機能障害患者(外国人)⁶⁾

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

4. 腎機能障害患者(外国人)

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

【臨床成績】

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

HMG-CoA還元酵素阻害剤で治療を受けている⁸⁾心血管イベントの発現リスクが高い⁹⁾高コレステロール血症患者404例(家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者を含む)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験⁸⁾において、アトルバスタチン5 mg又は20 mgとの併用にて、エボロクマブ140 mgを2週間に1回又はエボロクマブ420 mgを4週間に1回、プラセボを2週間に1回又は4週間に1回投与した結果、投与10週後と12週後のベースラインからの平均LDL-コレステロール変化率の差は表3のとおりであった。非盲検長期継続投与試験^{9,10)}において、エボロクマブ140 mgを2週間に1回又はエボロクマブ420 mgを4週間に1回投与した結果、1年後のベースラインからの平均LDL-コレステロール変化率(平均値)は65~70%で推移した。

注5) 同一の用法・用量で4週間以上のHMG-CoA還元酵素阻害剤による治療を受けており、かつLDL-コレステロールが100 mg/dL以上の患者

注6) 心血管イベントの発現リスクに関する主な選択基準は以下のとおりであった。

- 以下のいずれかに該当する患者
- 冠動脈性疾患の既往
- 閉塞性動脈硬化症/末梢動脈疾患
- 非心原性脳梗塞の既往
- 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体
- 慢性腎疾患

○2型糖尿病

○下記の危険因子のうち3項目以上が認められる患者

- ・男性で年齢45歳以上、女性で年齢55歳以上
- ・過去に高血圧との診断、又はスクリーニング時に血圧高値(少なくとも3回の測定において収縮期血圧(SBP) 140 mmHg超又は拡張期血圧(DBP) 90 mmHg超)
- ・空腹時血糖 110 mg/dL超
- ・喫煙歴
- ・第1度近親者に冠動脈疾患の早期発症の病歴のある患者がいる(早期発症とは男性で55歳以下、女性で65歳以下の発症)
- ・HDL-コレステロール 40 mg/dL未満

** 表3 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)	エボロクマブ 140 mg (n=50)	プラセボ (n=50)	エボロクマブ 420 mg (n=50)
LDL-コレステロール (mg/dL)				
ベースライン	115.7 (75, 187)	121.9 (61, 352)	114.0 (71, 213)	118.8 (71, 279)
10週	111.9 (75, 208)	31.1 (5, 192)	113.1 (65, 216)	28.7 (1, 84)
12週	114.1 (74, 184)	30.6 (10, 147)	117.7 (57, 251)	38.6 (9, 128)
12週のベースラインからの変化量及びプラセボ群とエボロクマブ群の差	-1.5 (-42, 39)	-92.0 (-205, -39)	3.9 (-28, 59)	-80.3 (-151, -46)
12週のベースラインからの変化率及びプラセボ群とエボロクマブ群の差(%)	-0.28 (-33.3, 33.9)	-75.16 (-92.8, -38.2)	2.67 (-23.0, 37.1)	-67.26 (-91.6, -51.1)
10週と12週の平均値のベースラインからの変化量及びプラセボ群とエボロクマブ群の差	-2.6 (-42, 30)	-91.1 (-195, -44)	1.0 (-43, 42)	-85.2 (-176, -49)
10週と12週の平均値のベースラインからの変化率及びプラセボ群とエボロクマブ群の差(%)	-1.28 (-33.3, 26.1)	-75.28 (-88.2, -47.1)	0.80 (-34.4, 33.0)	-71.62 (-90.1, -50.0)

—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)	エボロクマブ 140 mg (n=51)	プラセボ (n=51)	エボロクマブ 420 mg (n=51)
LDL-コレステロール (mg/dL)				
ベースライン	90.9 (44, 184)	95.8 (52, 175)	90.7 (48, 171)	98.0 (49, 185)
10週	88.9 (45, 187)	25.0 (2, 65)	89.0 (56, 172)	17.4 (0, 43)
12週	91.3 (50, 146)	26.8 (2, 91)	87.4 (56, 202)	29.4 (9, 117)
12週のベースラインからの変化量及びプラセボ群とエボロクマブ群の差	0.0 (-38, 57)	-69.1 (-149, -27)	-2.8 (-38, 33)	-68.6 (-172, -18)
12週のベースラインからの変化率及びプラセボ群とエボロクマブ群の差(%)	2.77 (-27.7, 129.5)	-72.48 (-97.1, -32.5)	-1.94 (-34.1, 43.8)	-69.05 (-93.0, -26.0)
10週と12週の平均値のベースラインからの変化量及びプラセボ群とエボロクマブ群の差	-1.2 (-31, 47)	-69.3 (-149, -18)	-2.4 (-36, 24)	-74.6 (-169, -35)
10週と12週の平均値のベースラインからの変化率及びプラセボ群とエボロクマブ群の差(%)	0.96 (-26.3, 105.7)	-72.55 (-96.4, -31.6)	-1.28 (-27.1, 34.8)	-75.62 (-92.6, -47.9)

太字: 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7) プラセボ群とエボロクマブ群との差については最小二乗平均値(95%信頼区間)、それ以外の箇所には平均値(最小値, 最大値)を示した。

* 2. 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試験 (国際共同試験)

家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者 67 例 (日本人 5 例を含む) にエボロクマブ 420 mg を 2 週間に 1 回又は 4 週間に 1 回投与 (登録時又は登録前 8 週間以内にアフエレーシスを受けていなかった患者は 4 週間に 1 回で投与を開始し、受けていた患者は 2 週間に 1 回で投与を開始) した非盲検試験¹¹⁾の結果、24 週後の LDL-コレステロールはベースラインと比較して 23.4±28.8% (平均値±標準偏差、以下同様) 低下した (日本人患者では 46.5±31.3%低下した)。外国人家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者 49 例にエボロクマブ 420 mg を 4 週間に 1 回投与したプラセボ対照二重盲検比較試験¹²⁾の結果、12 週時点のベースラインからの LDL-コレステロールの変化率 (平均値) はエボロクマブ群で -26.1±23.2% 及びプラセボ群で 6.1±18.3% であった。

* 3. 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試験 (国際共同試験)

HMG-CoA 還元酵素阻害剤で治療を受けている⁸⁾心血管系疾患患者 27564 例 (日本人 429 例を含む) を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験¹³⁾¹⁴⁾において、最大耐用量の HMG-CoA 還元酵素阻害剤⁹⁾との併用にて、エボロクマブ 140mg を 2 週間に 1 回若しくはエボロクマブ 420mg を 4 週間に 1 回、又はプラセボを 2 週間に 1 回若しくは 4 週間に 1 回 26.1 カ月間 (日本人では 25.3 カ月間、いずれも中央値) 投与した主要評価項目¹⁰⁾及び重要な副次評価項目¹¹⁾の結果は表 4、図 2 のとおりであった。エボロクマブ群では、プラセボ群と比較して主要評価項目である心血管イベント発現リスクが有意に低かった (p<0.0001、層別ログランク検定)。

注 8) 2 週間以上の安定した脂質低下療法後に LDL-コレステロールが 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

注 9) 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 5~40mg/日、ビタバスタチン 4 mg/日

注 10) 心血管系疾患に起因する死亡、心筋梗塞、脳卒中、冠動脈血行再建又は不安定狭心症による入院のいずれかが最初に発生するまでの時間

注 11) 心血管系疾患に起因する死亡、心筋梗塞又は脳卒中のいずれかが最初に発生するまでの時間

* 表 4 心血管系疾患患者を対象とした二重盲検試験の結果

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

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

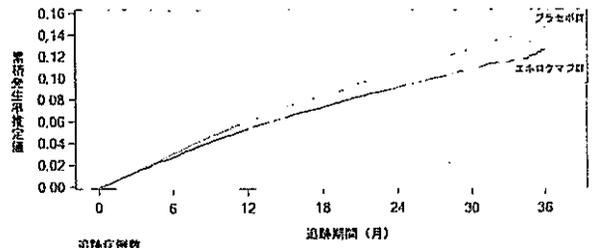


図 2 主要評価項目¹⁰⁾の累積発生率推定値 (全体集団)

** 4. 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試験 (国内第 III 相試験)

筋肉関連の副作用のため有効量の HMG-CoA 還元酵素阻害剤が投与できず¹²⁾、LDL-コレステロールをコントロールできない日本人高コレステロール血症患者 61 例 (家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者 6 例を含む) を対象としたエゼチミブ対照二重盲検比較試験¹⁵⁾の二重盲検期において、単独又は有効量以下の HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用下で、エボロクマブ 140 mg を 2 週間に 1 回若しくはエボロクマブ 420 mg を 4 週間に 1 回、又はエゼチミブ 10 mg を 1 日 1 回投与した結果、投与 10 週後と 12 週後のベースラインからの平均 LDL-コレステロール変化率の差は表 5 のとおりであった。

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

注 12) 2 種類以上の HMG-CoA 還元酵素阻害剤の投与を試み、そのうち 1 種類以上の HMG-CoA 還元酵素阻害剤で以下に記載した平均 1 日量又はそれ以下の用量で、耐え難いミオパチー、すなわち筋肉痛 (CK 値上昇を伴わない筋肉の疼痛、うずき又は筋力低下)、筋炎 (CK 値上昇を伴う筋肉症状) 又は横紋筋融解症 (CK 値の顕著な上昇を伴う筋肉症状) のため、HMG-CoA 還元酵素阻害剤投与継続が困難であった患者

- アトルバスタチン 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
- ビタバスタチン 1 mg

** 表 5 HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療が適さない高コレステロール血症患者を対象とした二重盲検試験の結果

投与群	エゼチミブ (n=21)	エボロクマブ ¹⁵⁾ (n=40)
LDL-コレステロール (mg/dL)		
ベースライン	181.9 (120, 364)	192.8 (129, 415)
10 週	146.4 (78, 390)	78.4 (25, 210)
12 週	151.0 (76, 378)	79.7 (34, 239)
12 週のベースラインからの変化量及びエゼチミブ群とエボロクマブ群の差	-32.8 (-66, 24)	-114.3 (-213, 8)
	-79.4 [#] (-96.7, -62.0) ^{15, 16)}	
12 週のベースラインからの変化率及びエゼチミブ群とエボロクマブ群の差 (%)	-18.95 (-36.4, 16.7)	-59.45 (-77.8, 5.1)
	-40.14 [#] (-48.68, -31.60) ^{15, 16)}	
10 週と 12 週の平均値のベースラインからの変化量及びエゼチミブ群とエボロクマブ群の差	-35.1 (-69, 20)	-113.9 (-209, 4)
	-77.6 [#] (-93.9, -61.3) ^{15, 16)}	
10 週と 12 週の平均値のベースラインからの変化率及びエゼチミブ群とエボロクマブ群の差 (%)	-20.26 (-35.6, 7.3)	-59.79 (-79.3, 2.2)
	-39.35 [#] (-47.23, -31.48) ^{15, 16)}	

太字: 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 13) エボロクマブを 2 週間に 1 回投与した群とエボロクマブを 4 週間に 1 回投与した群の合計

注 14) エゼチミブ群とエボロクマブ群との差については最小二乗平均値 (95%信頼区間)、それ以外の箇所には平均値 (最小値, 最大値) を示した。

【薬効薬理】

1. 作用機序 (*in vitro* 試験)

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

2. 血中コレステロールに対する作用 (*in vivo* 試験)

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

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エボロクマブ (遺伝子組換え)

Evolocumab (Genetical Recombination)

本質：エボロクマブは、ヒトプロタンパク質転換酵素サブテリシン/ケキシン9型 (PCSK9) に対する遺伝子組換えヒト IgG2 モノクローナル抗体である。エボロクマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。エボロクマブは、441 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (x2 鎖) 2 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (y2 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量：約 144,000) である。

【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。

【包装】

レパース皮下注 140mg シリンジ：シリンジ 1 本

レパース皮下注 140mg ペン：ペン 1 本

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 社内資料：Integrated Immunogenicity Report
- 2) 社内資料：試験 20110121 日本人第 I 相試験
- 3) 社内資料：試験 20080397 海外第 I 相試験
- 4) 社内資料：試験 20110231 日本人第 II 相試験
- 5) 社内資料：ポピュレーション PK 試験報告書
- 6) 社内資料：試験 20120341 肝機能障害患者における薬物動態
- 7) 社内資料：試験 20140213 腎機能障害患者における薬物動態
- 8) 社内資料：試験 20120122 日本人第 III 相試験
- 9) 社内資料：試験 20110110 国際共同長期投与試験
- 10) 社内資料：試験 20120138 国際共同長期投与試験
- 11) 社内資料：試験 20110271 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
- * 12) 社内資料：試験 20110233 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
- * 13) Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376:1713-1722.
- 14) 社内資料：試験 20110118 日本人結果報告書
- ** 15) 社内資料：試験 20140234 日本人第 III 相試験
- 16) 社内資料：R20080178 ヒト PCSK9 に対する結合親和性試験
- 17) 社内資料：R20080177 PCSK9 と LDL 受容体の結合に対する影響試験
- 18) 社内資料：R20080176 肝細胞への LDL の取り込み試験
- 19) 社内資料：R20080179 ハムスターにおける血清コレステロールと肝臓 LDL 受容体に対する作用
- 20) 社内資料：R20090025 カニクイザルの血清脂質に対する作用

2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社
メディカルインフォメーションセンター
〒100-0005 東京都千代田区丸の内 1 丁目 7 番 12 号
0120-790-549

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

製造販売(輸入)

アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社

AABP-EVO-SPO

発売

アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

RPA3160OX01

BioPharma

**2018年7月 改訂 (第3版)
*2018年7月 改訂

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

ヒト抗 PCSK9 モノクローナル抗体製剤

レパサ[®]皮下注 420mg オートミニドージャー

Repatha[™]

エボロクマブ (遺伝子組換え) 注

日本標準商品分類番号	
872189	
承認番号	22900AMX00949000
薬価収載	2017年11月
販売開始	2018年1月
** 効能追加	2018年7月
国際誕生	2015年7月

貯 法：遮光、凍結を避け、2～8℃に保存すること
使用期限：包装に表示

【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

【組成・性状】

製剤単位 (3.5 mL)

販売名	レパサ皮下注 420mg オートミニドージャー	
有効成分	エボロクマブ (遺伝子組換え) 注1)	420mg
添加剤	L-プロリン	89mg
	水酢酸	4.2mg
	ポリソルベート 80	0.35mg
	水酸化ナトリウム	適量
	注射用水	適量
性状	無色～淡黄色の液で、半透明～白色の非晶質の微粒子を含むことがある。	
pH	4.7～5.3	
浸透圧比	1.0～1.2 (日局生理食塩液に対する比)	

注1) 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。

【効能・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

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

【共通】

- (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。
- (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、本剤投与の可否を判断すること。(「臨床成績」の項参照)

【HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療が適さない場合】

- 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

【用法・用量】

家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体及び高コレステロール血症：

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

家族性高コレステロール血症ホモ接合体：

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

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
重度の肝機能障害患者 [使用経験がない。(「薬物動態」の項参照)]
2. 重要な基本的注意
 - (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。
 - (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。
 - ** (3) HMG-CoA 還元酵素阻害剤及び他の脂質異常症治療薬と併用する場合は、併用する薬剤の添付文書【使用上の注意】の禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用の記載を必ず確認すること。
 - (4) 自己投与の実施について
 - 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。
 - 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。
 - 3) 本剤は 1 回使用の製剤である。使用后、再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法に関する指導を徹底すること。

****3. 副作用**

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カ月）。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（CPK）上昇4例（0.6%）、頸動脈内臓中膜肥厚増加4例（0.6%）、筋痙攣4例（0.6%）であった。

（効能・効果追加時：2019年X月）

**** その他の副作用**

	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明 ^{注2)}
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（CPK）上昇、頸動脈内臓中膜肥厚増加	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、筋痙攣	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

** 注2) 海外臨床試験又は国内外の市販後の自発報告に基づく記載のため頻度不明とした。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、副作用の発現に注意すること。

**** 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。] 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。]

(2) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中への移行の有無は確認されていない。]

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。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[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：使用経験がない。家族性高コレステロール血症ホモ接合体：国内での使用経験はない。海外において12歳未満の小児等に対する使用経験はない。]

7. 適用上の注意

(1) 投与経路

皮下にのみ投与すること。

(2) 投与前

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。

2) 激しく振とうしないこと。

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。

(3) 投与时

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。

*** 8. その他の注意**

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

【薬物動態】

1. 血清中濃度

(1) 単回投与

健康成人にエボロクマブ70mgから420mgを単回皮下投与^{注3)}したときの血清中エボロクマブの濃度推移を図1に、薬物動態パラメータを表1にそれぞれ示す²⁾。健康成人に単回皮下投与したときのエボロクマブのC_{max}及びAUCは、210mgから420mgの間で用量にほぼ比例して増加した。

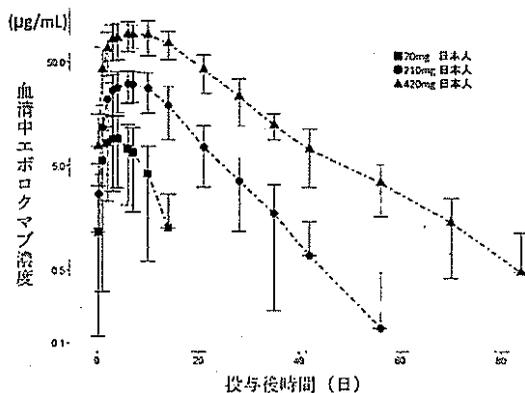


図1 健康成人にエボロクマブを単回皮下投与したときの血清中エボロクマブの濃度時間推移

表1 健康成人にエボロクマブを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

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

AUC_{last}及びC_{max}: 平均値 (標準偏差)

t_{max}: 中央値 (最小値 - 最大値)

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

(2) 反復投与⁴⁾

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

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

用法	用量	N	AUC _{week12} ^{注4)} (day・μg/mL)	C _{max} (μg/mL)	C _{min} (μg/mL)
2週間に1回	140mg	21	490 (277)	26.3 (12.6)	12.3 (9.84)
4週間に1回	420mg	20	1140 (544)	68.8 (27.0)	17.2 (10.9)

平均値 (標準偏差)

注4) AUC_{week12}: 投与8週から12週の血清中濃度-時間曲線下面積

2. 吸収

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

3. 肝機能障害患者 (外国人)⁶⁾

軽度肝機能障害患者、中等度肝機能障害患者、健康成人各8例にエボロクマブを140mg単回皮下投与^{注3)}したとき、軽度あるいは中等度肝機能障害患者におけるエボロクマブのC_{max}は、健康成人と比べてそれぞれ21%あるいは34%低下し、AUCはそれぞれ39%あるいは47%低下したが、LDL-コレステロールの低下効果に大きな違いはなかった。

4. 腎機能障害患者 (外国人)

エボロクマブの臨床試験で得られた血清中濃度を用いた母集団薬物動態解析により、軽度あるいは中等度腎機能障害患者におけるエボロクマブの薬物動態は、健康成人と比較して大きな違いはなかった⁵⁾。重度腎機能障害患者、透析患者、健康成人各6例にエボロクマブを140mg単回皮下投与^{注3)}したとき、重度腎機能障害患者あるいは透析患者におけるエボロクマブのC_{max}は、健康成人と比べてそれぞれ35%あるいは63%低下し、AUCはそれぞれ37%あるいは67%低下したが、LDL-コレステロールの低下効果に大きな違いはなかった⁷⁾。

5. 生物学的同等性試験 (外国人)

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

注3) レパルサ皮下注420mg オートミニドラーの承認用法・用量は以下のとおりである。
家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体及び高コレステロール血症:
通常、成人にはエボロクマブ (遺伝子組換え) として420mgを4週間に1回皮下投与する。
家族性高コレステロール血症ホモ接合体:
通常、成人にはエボロクマブ (遺伝子組換え) として420mgを4週間に1回皮下投与する。効果不十分な場合には420mgを2週間に1回皮下投与できる。なお、LDLアフェレーシスの補助として本剤を使用する場合は、開始用量として420mgを2週間に1回皮下投与することができる。

【臨床成績】

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

HMG-CoA還元酵素阻害剤で治療を受けている^{注5)} 心血管イベントの発現リスクが高い^{注6)} 高コレステロール血症患者404例 (家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者を含む) を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験⁹⁾において、アトルバスタチン5mg又は20mgとの併用にて、エボロクマブ140mgを2週間に1回又はエボロクマブ420mgを4週間に1回、プラセボを2週間に1回又は4週間に1回投与した結果、投与10週後と12週後のベースラインからの平均LDL-コレステロール変化率の差は表3のとおりであった。

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

注5) 同一の用法・用量で4週間以上のHMG-CoA還元酵素阻害剤による治療を受けており、かつLDL-コレステロールが100mg/dL以上の患者

注6) 心血管イベントの発現リスクに関する主な選択基準は以下のとおりであった。

以下のいずれかに該当する患者

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

** 表3 高コレステロール血症患者 (家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者を含む) を対象とした二重盲検試験の結果 -アトルバスタチン5mg 併用-

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

アトルバスタチン 20mg 併用

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

太字：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7) プラセボ群とエボロクマブ群との差については最小二乗平均値 (95%信頼区間)、それ以外の箇所には平均値 (最小値, 最大値) を示した。

2. 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試験 (国際共同試験)

家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者67例 (日本人5例を含む) にエボロクマブ420mgを2週間に1回又は4週間に1回投与 (登録時又は登録前8週間以内にアフェーシスを受けていなかった患者は4週間に1回で投与を開始し、受けていた患者は2週間に1回で投与を開始) した非盲検試験¹²⁾の結果、24週後のLDL-コレステロールはベースラインと比較して23.4±28.8% (平均値±標準偏差、以下同様) 低下した (日本人患者では46.5±31.3%低下した)。外国人家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者49例にエボロクマブ420mgを4週間に1回投与したプラセボ対照二重盲検比較試験¹³⁾の結果、12週時点のベースラインからのLDL-コレステロールの変化率 (平均値) はエボロクマブ群で-26.1±23.2%及びプラセボ群で6.1±18.3%であった。

* 3. 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試験 (国際共同試験)

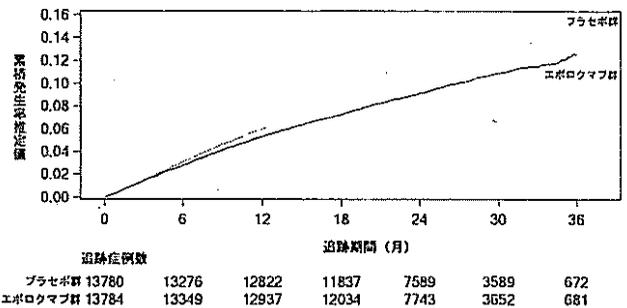
HMG-CoA還元酵素阻害剤で治療を受けている^{注8)}心血管系疾患患者27564例 (日本人429例を含む) を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験¹⁴⁾¹⁵⁾において、最大耐用量のHMG-CoA還元酵素阻害剤^{注9)}との併用にて、エボロクマブ140mgを2週間に1回若しくはエボロクマブ420mgを4週間に1回、又はプラセボを2週間に1回若しくは4週間に1回26.1か月間 (日本人では25.3か月間、いずれも中央値) 投与した主要評価項目^{注10)}及び重要な副次評価項目^{注11)}の結果は表4、図2のとおりであった。エボロクマブ群では、プラセボ群と比較して主要評価項目である心血管イベント発現リスクが有意に低かった (p < 0.0001、層別ログランク検定)。

- 注8) 2週間以上の安定した脂質低下療法後に LDL-コレステロールが 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
- 注9) 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 20~80mg/日、シンバスタチン 40~80mg/日、ロスバスタチン 5~40mg/日、ピタバスタチン 4 mg/日
- 注10) 心血管系疾患に起因する死亡、心筋梗塞、脳卒中、冠動脈血行再建又は不安定狭心症による入院のいずれかが最初に発生するまでの時間
- 注11) 心血管系疾患に起因する死亡、心筋梗塞又は脳卒中のいずれかが最初に発生するまでの時間

* 表 4 心血管系疾患患者を対象とした二重盲検試験の結果

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

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



* 図 2 主要評価項目^{注10)}の累積発生率推定値 (全体集団)

** 4. 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試験 (国内第 III 相試験)

筋肉関連の副作用のため有効用量のHMG-CoA還元酵素阻害剤が投与できず^{注12)}、LDL-コレステロールをコントロールできない日本人高コレステロール血症患者61例 (家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者6例を含む) を対象としたエゼチミブ対照二重盲検比較試験¹⁶⁾の二重盲検期において、単独又は有効量以下のHMG-CoA還元酵素阻害剤との併用下で、エボロクマブ140 mgを2週間に1回若しくはエボロクマブ420 mgを4週間に1回、又はエゼチミブ10 mgを1日1回投与した結果、投与10週後と12週後のベースラインからの平均LDL-コレステロール変化率の差は表5のとおりであった。

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

注12) 2種類以上のHMG-CoA還元酵素阻害剤の投与を試み、そのうち1種類以上のHMG-CoA還元酵素阻害剤で以下に記載した平均1日量又はそれ以下の用量で、耐え難いミオパチー、すなわち筋肉痛 (CK値上昇を伴わない筋肉の疼痛、うずき又は筋力低下)、筋炎 (CK値上昇を伴う筋肉症状) 又は横紋筋融解症 (CK値の顕著な上昇を伴う筋肉症状) のため、HMG-CoA還元酵素阻害剤投与継続が困難であった患者

- アトルバスタチン 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

**表 5 HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療が適さない高コレステロール血症患者を対象とした二重盲検試験の結果

投与群	エゼチミブ (n=21)	エボロクマブ ^(R13) (n=40)
LDL-コレステロール (mg/dL)		
ベースライン	181.9 (120, 364)	192.8 (129, 415)
10週	146.4 (78, 390)	78.4 (25, 210)
12週	151.0 (76, 378)	79.7 (34, 239)
12週のベースラインからの 変化量及びエゼチミブ群と エボロクマブ群の差	-32.8 (-66, 24)	-114.3 (-213, 8)
	-79.4 ^a (-96.7, -62.0) ^{a,10}	
12週のベースラインからの 変化率及びエゼチミブ群と エボロクマブ群の差(%)	-18.95 (-36.4, 16.7)	-59.45 (-77.8, 5.1)
	-40.14 ^a (-48.68, -31.60) ^{a,10}	
10週と12週の平均値のベ ースラインからの変化量及 びエゼチミブ群とエボロク マブ群の差	-35.1 (-69, 20)	-113.9 (-209, 4)
	-77.6 ^a (-93.9, -61.3) ^{a,10}	
10週と12週の平均値のベ ースラインからの変化率及 びエゼチミブ群とエボロク マブ群の差(%)	-20.26 (-35.6, 7.3)	-59.79 (-79.3, 2.2)
	-39.35 ^a (-47.23, -31.48) ^{a,10}	

太字：主要評価項目

^a: 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 13) エボロクマブを2週間に1回投与した群とエボロクマブを4週間に1回投与した群の合計

注 14) エゼチミブ群とエボロクマブ群との差については最小二乗平均値 (95%信頼区間)、それ以外の箇所には平均値 (最小値, 最大値) を示した。

【薬効薬理】

1. 作用機序 (in vitro 試験)

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

2. 血中コレステロールに対する作用 (in vivo 試験)

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

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エボロクマブ (遺伝子組換え)

Evolocumab (Genetical Recombination)

本質：エボロクマブは、ヒトプロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシニン9型 (PCSK9) に対する遺伝子組換えヒトIgG2モノクローナル抗体である。エボロクマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。エボロクマブは、441個のアミノ酸残基からなるH鎖 (α2鎖) 2本及び215個のアミノ酸残基からなるL鎖 (λ鎖) 2本で構成される糖タンパク質 (分子量：約144,000) である。

【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。

【包装】

レバーサ皮下注 420mg オートミニドナー：オートミニドナー1個

製造販売(輸入)

アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社
東京都千代田区丸の内1丁目7番12号

AABP-EVO-AO

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 社内資料：Integrated Immunogenicity Report
- 社内資料：試験 20110121 日本人第 I 相試験
- 社内資料：試験 20080397 海外第 I 相試験
- 社内資料：試験 20110231 日本人第 II 相試験
- 社内資料：ポピュレーション PK 試験報告書
- 社内資料：試験 20120341 肝機能障害患者における薬物動態
- 社内資料：試験 20140213 腎機能障害患者における薬物動態
- 社内資料：試験 20110168 生物学的同等性試験
- 社内資料：試験 20120122 日本人第 III 相試験
- 社内資料：試験 20110110 国際共同長期投与試験
- 社内資料：試験 20120138 国際共同長期投与試験
- 社内資料：試験 20110271 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
- 社内資料：試験 20110233 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
- * Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 2017; 376:1713-1722.
- * 社内資料：試験 20110118 日本人結果報告書
- ** 16) 社内資料：試験 20140234 日本人第 III 相試験
- 社内資料：R20080178 ヒト PCSK9 に対する結合親和性試験
- 社内資料：R20080177 PCSK9 と LDL 受容体の結合に対する影響試験
- 社内資料：R20080176 肝細胞への LDL の取り込み試験
- 社内資料：R20080179 ハムスターにおける血清コレステロールと肝臓 LDL 受容体に対する作用
- 社内資料：R20090025 カニクイザルの血清脂質に対する作用

2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社
メディカルインフォメーションセンター
〒100-0005 東京都千代田区丸の内1丁目7番12号
0120-790-549

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

発売

アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号