別添I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS（添付文書）

▼本剤は追加モニタリングの対象となっている。これによって新たな安全性情報を速やかに確認することが可能となる。医療関係者は副作用が疑われる事象をすべて報告すること。副作用の報告方法については第 4.8 項を参照のこと。

1. 医薬品の名称

Repathaプレフィルドシリンジ入り注射剤140 mg

2. 成分及び含量

プレフィルドシリンジ1本中に溶液1 mLあたりevolocumab 140 mgを含有する。

Repathaは、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞により
組換えDNA技術を用いて産生されたヒトIgG2モノクローナル抗体である。

添加物一覧は第 6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

注射剤（注射液）

無色～黄色の澄明又は濁った液体で、ほとんど粒子を含まない。

4. 臨床的特性

4.1 適応症

<u>高コレステロール血症及び混合型脂質異常症</u>

Repatha は、食事の補助薬として、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＋ほかの脂質低下療法との併用
- スタチン忍容性不良の患者、又はスタチンが禁忌の患者における単独使用又はほかの脂質低下療法との併用

<u>家族性高コレステロール血症ホモ接合体</u>

Repatha は、ほか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 12 歳以上の青年を適応とする。

Repatha が心血管系の罹患率及び死亡率に及ぼす影響は明らかになっていない。

4.2 用法・用量

Repathaの投与を開始する前に、高脂血症又は混合型脂質異常症の二次的要因（ネフローゼ症候群、甲状腺機能低下症など）を除外すること。

用量

成人における原発性高コレステロール血症及び混合型脂質異常症
Repathaの推奨用量は、140 mgを2週に1回又は420 mgを月1回（両用量は臨床的に同等）のいずれかとする。

成人及び12歳以上の青年における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回とする。12週間の投与後に、臨床的に意味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回に漸増することができる。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の2週に1回投与より開始することが可能である。

腎機能障害患者
軽度から中等度の腎機能障害患者では、用量を調節する必要はない。重度の腎機能障害（eGFRが30 mL/min/1.73 m^2未満）患者については、第4.4項を参照のこと。

肝機能障害患者
軽度の肝機能障害患者では、用量を調節する必要はない。中等度及び重度の肝機能障害患者については、第4.4項を参照のこと。

高齢患者（65歳以上）
高齢患者では、用量を調節する必要はない。

小児集団
原発性高コレステロール血症及び混合型脂質異常症の適応症に関して、18歳未満の小児に対するRepathaの安全性及び有効性は確立していない。データは得られていない。

家族性高コレステロール血症ホモ接合体の適応症に関して、12歳未満の小児に対するRepathaの安全性及び有効性は確立していない。データは得られていない。

投与方法

皮下注射

Repathaは腹部、大腿部又は上腕部への皮下注射とする。注射部位は毎回変更し、皮膚に圧痛、挫傷、発赤又は硬化が認められる部位には注射しないこと。Repathaは静脈内又は筋肉内に投与してはならない。

プレフィルドシリンジを3本用いて30分以内に連続投与することにより、420 mgを月1回又は2週に1回投与する。

Repathaは、適切な訓練を受けた後で患者が自己投与する。Repathaの投与は、本剤の投与について訓練を受けた個人が行うこともできる。

各プレフィルドシリンジは単回使用とする。

投与方法は第6.6項及び箱に同梱されている「使用説明書」を参照のこと。

4.3　禁忌

本剤の有効成分又は第6.1項に示す添加剤に対して過敏症のある患者。

4.4　使用上の特別な警告及び注意

腎機能障害

重度の腎機能障害（eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満と定義）患者の検討は実施していない（第 5.3 項参照）。Repatha は重度の腎機能障害患者には注意して使用すること。

肝機能障害

中等度の肝機能障害患者では、evolocumab の総曝露量の減少が認められ、そのため LDL-C 低下の効果が減少するおそれがある。したがって、これらの患者では緊密なモニタリングが必要となる可能性がある。

重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）の患者の検討は実施していない（第 5.3 項参照）。Repatha は重度の肝機能障害患者には注意して使用すること。

乾燥天然ゴム

ガラス製のプレフィルドシリンジのニードルカバーは、アレルギー反応の原因となるおそれのある乾燥天然ゴム（ラテックス誘導体）を使用している。

ナトリウム含有量

本剤に含まれるナトリウムは 1 回量あたり 1 mmol（23 mg）未満であり、実質的に「ナトリウムを含まない」。

4.5　他の薬剤との相互作用及びその他の相互作用

Repathaについて正式な薬物-薬物相互作用試験は実施されていない。

Repathaの臨床試験において、スタチンとevolocumab との薬物動態学的相互作用を評価した。スタチンを併用した患者では、evolocumab のクリアランスが約 20%増加した。このクリアランスの増加は、スタチンによるプロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型（PCSK9）濃度の増加を一因としており、脂質に対する evolocumab の薬力学的効果に悪影響はなかった。スタチンとRepatha を併用する場合、スタチンの用量を調節する必要はない。

Repathaとスタチンやエゼチミブ以外の脂質低下薬との薬物動態学的及び薬力学的相互作用を検討する試験は実施されていない。

4.6　受胎能、妊娠及び授乳

妊娠

妊婦に対するRepathaの使用に関するデータは全くないか又は限られている。

動物試験において、生殖毒性に関して直接的又は間接的な影響は認められなかった（第5.3項参照）。

当該女性の臨床症状がevolocumabの投与を必要とするものではない場合、妊娠中はRepathaを使用しないこと。

授乳

evolocumabがヒト乳汁中に排泄されるか否かは明らかではない。

母乳栄養の新生児又は乳児へのリスクは除外できない。

小児にとっての授乳のベネフィットと女性にとっての治療のベネフィットを考慮して、授乳を中止するか、若しくはRepathaの投与を中止又は控えるかを決定しなければならない。

受胎能

ヒトの受胎能に対する evolocumab の影響に関するデータは得られていない。動物試験では、月 1 回 420 mg の用量で evolocumab の投与を受けた患者よりはるかに高い濃度時間曲線下面積（AUC）曝露量で、受胎能評価項目に対する影響は認められなかった（第 5.3 項参照）。

4.7 自動車の運転及び機械操作に対する影響

Repathaには自動車の運転及び機械操作に対する既知の影響はない。

4.8 副作用

安全性プロファイルの要約

原発性高コレステロール血症及び混合型脂質異常症の患者を対象とした主要な試験において、推奨用量で特に多く報告された副作用は、鼻咽頭炎（4.8%）、上気道感染（3.2%）、背部痛（3.1%）、関節痛（2.2%）、インフルエンザ（2.3%）、及び悪心（2.1%）であった。家族性高コレステロール血症ホモ接合体集団における安全性プロファイルは、原発性高コレステロール血症及び混合型脂質異常症の集団で認められたものと一致していた。

副作用を要約した一覧表

原発性高コレステロール血症、混合型脂質異常症及び家族性高コレステロール血症ホモ接合体の患者を対象とした主要な比較対照臨床試験において報告された副作用を、次の定義を用いた頻度とともに器官別大分類別に以下の表 1 に示す：
非常によくみられる（1/10 例以上）、よくみられる（1/100 例以上 1/10 例未満）、ときにみられる（1/1000例以上1/100例未満）、まれにみられる（1/10000例以上1/1000例未満）及び非常にまれにみられる（1/10000例未満）。

表1. Repatha の副作用

MedDRA 器官別大分類 (SOC)	副作用	頻度
感染症および寄生虫症	インフルエンザ	よくみられる
	鼻咽頭炎	よくみられる
	上気道感染	よくみられる
免疫系障害	発疹	よくみられる
	蕁麻疹	ときにみられる
胃腸障害	悪心	よくみられる
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	よくみられる
	関節痛	よくみられる
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応[1]	よくみられる

[1] 特定の副作用の詳細の項を参照のこと

特定の副作用の詳細

注射部位反応
高頻度で認められた注射部位反応は、注射部位紅斑、注射部位疼痛及び注射部位内出血であった。

小児集団

小児患者に対するRepathaの使用経験は限られている。12歳以上18歳未満の家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者14例を臨床試験に組み入れた。家族性高コレステロール血症ホモ接合体の青年患者と成人患者の間で安全性に差は認められなかった。

原発性高コレステロール血症及び混合型脂質異常症の小児患者におけるRepathaの安全性及び有効性は確立していない。

高齢者集団

75歳を超える患者に安全性の問題は認められていないが、この年齢サブグループのデータは限られている。

Repathaの臨床試験に参加した患者総数6026例のうち、1779例（30%）は65歳以上であり、223例（4%）は75歳以上であった。これらの患者とこれより若い患者の間で、安全性又は有効性に全体的な差は認められなかった。

免疫原性

臨床試験では、Repathaの投与を1回以上受けた患者の0.1%（原発性高脂血症及び混合型脂質異常症の患者4846例中7例、並びに家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者80例中0例）で、結合抗体の発現（このうち4例では一過性の発現）が認められた。更に、結合抗体に対して血清陽性の患者を対象に中和抗体の有無を調べたところ、中和抗体陽性の患者はいなかった。抗evolocumab結合抗体の存在は、Repathaの薬物動態プロファイル、臨床反応又は安全性に対して影響を与えなかった。

副作用が疑われる事象の報告

本剤承認後の副作用が疑われる事象の報告は重要である。これによって本剤のベネフィット／リスクバランスを継続してモニタリングすることが可能となる。医療関係者は、付録Vに一覧を示した各国の報告システムを通じて、副作用が疑われる事象をすべて報告すること。

4.9 過量投与

動物試験では、月1回420 mgのRepathaの投与を受けた患者の最高300倍の曝露量で、有害作用は認められなかった。

Repathaの過量投与に対する特定の治療法はない。過量投与が起こった場合は患者の症状を治療し、必要に応じて対症療法を開始すること。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：その他の脂質修飾剤。ATC コード：C10AX13

作用機序

evolocumabはPCSK9と選択的に結合し、肝細胞表面の低比重リポ蛋白受容体（LDLR）に循環血中PCSK9が結合するのを阻害することから、PCSK9を介したLDLR分解を抑制する。肝臓のLDLRレベルが上昇するのに伴い、血清LDL-コレステロール（LDL-C）が低下する。

薬力学的作用

臨床試験では、原発性高コレステロール血症及び混合型脂質異常症の患者でRepathaにより非結合型のPCSK9、LDL-C、TC、ApoB、non-HDL-C、TC/HDL-C、ApoB/ApoA1、VLDL-C、TG及びLp（a）が低下し、HDL-C及びApoA1が上昇した。

Repatha 140 mg又は420 mgを単回皮下投与したところ、4時間までに循環血中の非結合型PCSK9の最大抑制が認められ、その後LDL-Cが減少して、それぞれ14日及び21日までに平均最低値に到達した。非結合型PCSK9及び血清リポ蛋白の変化は、Repathaの投与を中止すると回復した。evolocumabのウォッシュアウト期間中、非結合型PCSK9又はLDL-Cがベースライン値を超えて上昇することはなく、このことから、PCSK9及びLDL-Cの産生を促す代償的なメカニズムが投与中に発生していないことが示唆された。

140 mg 2週に1回及び420 mg月1回の皮下投与レジメンの平均LDL-C低下効果（10週時点と12週時点の平均）は同等であり、プラセボに比べてベースラインから-72%～-57%の変化が認められた。Repathaを単独で投与した場合又はほかの脂質低下療法と併用した場合で、Repathaの投与によるLDL-Cの低下は同程度であった。LDL-C低下効果には持続性があり、測定された最長期間は112週間であった。

原発性高コレステロール血症及び混合型脂質異常症に対する臨床的有効性

Repathaにより1週目の時点でLDL-Cが約55～75%低下し、長期投与の間この低下が持続した。最大反応は、140 mg 2週に1回投与及び420 mg月1回投与のおおむね1～2週間後に認められた。

いずれかの用量でRepathaの投与を受けた全患者の80～85%では、10週時点と12週時点の平均としてLDL-Cが50%以上低下した。いずれかの用量でRepathaの投与を受けた患者の最大99%では、10週時点と12週時点の平均としてLDL-Cが2.6 mmol/L未満に達し、最大95%ではLDL-Cが1.8 mmol/L未満に達した。

いずれかの用量でRepathaを投与したところ、すべてのサブグループにおいてプラセボ及びエゼチミブに比べて有効性が高く、年齢、人種、性別、地域、肥満度指数、National Cholesterol Education Programのリスク、現在の喫煙状態、ベースライン時の冠動脈性心疾患（CHD）の危険因子、若年性CHDの家族歴、耐糖能別（2型糖尿病、メタボリックシンドローム又はそのいずれでもない状態）、高血圧、スタチンの用量と強度、ベースライン時の非結合型PCSK9、ベースライン時のLDL-C及びベースライン時のTGなど、サブグループ間で顕著な差は認められなかった。

混合型脂質異常症患者では、RepathaによりLDL-C、non-HDL-C、ApoB、TC、Lp（a）、VLDL-C、TG、TC/HDL-C及びApoB/ApoA1が低下し、HDL-Cが上昇した。

Repathaは、LDL-C、TC、ApoB、non-HDL-C、Lp（a）、TC/HDL-C及びApoB/ApoA1の低下において、エゼチミブより優れていた。

スタチン又はスタチン＋ほかの脂質低下療法との併用

LAPLACE-2 試験は、原発性高コレステロール血症又は混合型脂質異常症の患者 1896 例を対象とした、12 週間の国際多施設共同二重盲検無作為化試験であり、患者は Repatha をスタチン（ロスバスタチン、シンバスタチン又はアトルバスタチン）と併用する群に無作為に割り付けられた。ロスバスタチン群及びシンバスタチン群では Repatha とプラセボを比較し、アトルバスタチン群では Repatha とプラセボ及びエゼチミブを比較した。

ロスバスタチン群及びシンバスタチン群ではプラセボに比べて、アトルバスタチン群ではプラセボ及びエゼチミブに比べて、Repatha によりベースライン値から 10 週時点と 12 週時点の平均値までに LDL-C が有意に低下した（$p < 0.001$）。また、Repatha によりベースライン値から 10 週時点と 12 週時点の平均値までに、ロスバスタチン群及びシンバスタチン群ではプラセボに比べて TC、ApoB、non-HDL-C、TC/HDL-C、ApoB/ApoA1、VLDL-C、TG 及び Lp（a）が有意に低下するとともに HDL-C が有意に上昇し（$p < 0.05$）、アトルバスタチン群ではプラセボ及びエゼチミブに比べて TC、ApoB、non-HDL-C、TC/HDL-C、ApoB/ApoA1 及び Lp（a）が有意に低下した（$p < 0.001$）（表 2 及び表 3 参照）。

RUTHERFORD-2試験は、脂質低下療法を受けている家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者329例を対象とした、12週間の国際多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照試験であった。プラセボに比べて、Repathaによりベースライン値から10週時点と12週時点の平均値までにLDL-Cが有意に低下した（$p < 0.001$）。また、プラセボに比べて、Repathaによりベースライン値から10週時点と12週時点の平均値までにTC、ApoB、non-HDL-C、TC/HDL-C、ApoB/ApoA1、VLDL-C、TG及びLp（a）が有意に低下し、HDL-C及びApoA1が有意に上昇した（$p < 0.05$）（表2参照）。

表 2：原発性高コレステロール血症及び混合型脂質異常症の患者における Repatha とプラセボの治療効果の比較：ベースライン値から 10 週時点と 12 週時点の平均値までの平均変化率（%、95% CI）

Study	Dose regimen	LDL-C (%)	non-HDL-C (%)	Apo B (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	TC/HDL-C Ratio %	ApoB/ApoA1 Ratio %
LAPLACE-2 (HMD) (combined rosuvastatin, simvastatin, & atorvastatin groups)	140 mg Q2W (N = 555)	-72[b] (-75,-69)	-60[b] (-63,-58)	-56[b] (-58,-53)	-41[b] (-43,-39)	-30[b] (-35,-25)	-18[b] (-23,-14)	6[b] (4,8)	-17[b] (-22,-13)	3[b] (1,5)	-45[b] (-47,-42)	-56[b] (-59,-53)
	420 mg QM (N = 562)	-69[b] (-73,-65)	-60[b] (-63,-57)	-56[b] (-58,-53)	-40[b] (-42,-37)	-27[b] (-31,-24)	-22[b] (-28,-17)	8[b] (6,10)	-23[b] (-28,-17)	5[b] (3,7)	-46[b] (-48,-43)	-58[b] (-60,-55)
RUTHERFORD-2 (HeFH)	140 mg Q2W (N = 110)	-61[b] (-67,-55)	-56[b] (-61,-51)	-49[b] (-54,-44)	-42[b] (-46,-38)	-31[b] (-38,-24)	-23[b] (-29,-16)	8[b] (4,12)	-23[b] (-29,-15)	7[a] (3,12)	-47[b] (-51,-42)	-53 (-58,-48)
	420 mg QM (N = 110)	-66[b] (-72,-61)	-60[b] (-65,-55)	-55[b] (-60,-50)	-44[b] (-48,-40)	-31[b] (-38,-24)	-16[b] (-23,-8)	9[b] (5,14)	-17[b] (-24,-9)	5[a] (1,9)	-49[b] (-54,-44)	-56[b] (-61,-50)

Key: Q2W = once every 2 weeks, QM = once monthly, HMD = Primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia; HeFH = Heterozygous familial hypercholesterolaemia; [a] p value < 0.05 when compared with placebo. [b] p value < 0.001 when compared with placebo.

スタチン忍容性不良患者

GAUSS-2試験は、スタチン忍容性不良であるかスタチンの有効用量を忍容できない患者307例を対象とした12週間の国際多施設共同二重盲検無作為化エゼチミブ対照試験であった。エゼチミブに比べて、RepathaによりLDL-Cが有意に低下した（$p < 0.001$）。また、エゼチミブに比べて、Repathaによりベースライン値から10週時点と12週時点の平均値までにTC、ApoB、non-HDL-C、TC/HDL-C、ApoB/ApoA1及びLp（a）が有意に低下した（$p < 0.001$）（表3参照）。

スタチンを併用しない場合

MENDEL-2試験は、原発性高コレステロール血症及び混合型脂質異常症の患者614例を対象とした、Repathaの12週間の国際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であった。プラセボとエゼチミブのいずれと比べても、Repathaによりベースライン値から10週時点と12週時点の平均値までにLDL-Cが有意に低下した（$p < 0.001$）。また、プラセボとエゼチミブのいずれと比べても、Repathaによりベースライン値から10週時点と12週時点の平均値までにTC、ApoB、non-HDL-C、TC/HDL-C、ApoB/ApoA1及びLp（a）が有意に低下した（$p < 0.001$）（表3参照）。

表3：原発性高コレステロール血症及び混合型脂質異常症の患者におけるRepathaとエゼチミブの治療効果の比較：ベースライン値から10週時点と12週時点の平均値までの平均変化率（%、95% CI）

Study	Dose regimen	LDL-C (%)	non-HDL-C (%)	Apo B (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	TC/HDL-C Ratio %	ApoB/ApoA1 Ratio %
LAPLACE-2 (HMD) (combined atorvastatin groups)	140 mg Q2W (N = 219)	-43[c] (-50, -37)	-34[c] (-39, -30)	-34[c] (-38, -30)	-23[c] (-26, -19)	-30[c] (-35, -25)	-1 (-7, 5)	7[c] (4, 10)	-2 (-9, 5)	7[c] (4, 9)	-27[c] (-30, -23)	-38[c] (-42, -34)
	420 mg QM (N = 220)	-46[c] (-51, -40)	-39[c] (-43, -34)	-40[c] (-44, -36)	-25[c] (-29, -22)	-33[c] (-41, -26)	-7 (-20, 6)	8[c] (5, 12)	-8 (-21, -5)	7[c] (2, 11)	-30[c] (-34, -26)	-42[c] (-47, -38)
GAUSS-2 (statin intolerant)	140 mg Q2W (N = 103)	-38[b] (-44, -33)	-32[b] (-36, -27)	-32[b] (-37, -27)	-24[b] (-28, -20)	-24[b] (-31, -17)	-2 (-10, 7)	5 (1, 10)	-3 (-11, 6)	5[a] (2, 9)	-27[b] (-32, -23)	-35[b] (-40, -30)
	420 mg QM (N = 102)	-39[b] (-44, -35)	-35[b] (-39, -31)	-35[b] (-40, -30)	-26[b] (-30, -23)	-25[b] (-34, -17)	-4 (-13, 6)	6 (1, 10)	-6 (-17, 4)	3 (-1, 7)	-30[b] (-35, -25)	-36[b] (-42, -31)
MENDEL-2 (treatment in the absence of a statin)	140 mg Q2W (N = 153)	-40[b] (-44, -37)	-36[b] (-39, -32)	-34[b] (-37, -30)	-25[b] (-28, -22)	-22[b] (-29, -16)	-7 (-14, 1)	6[a] (3, 9)	-9 (-16, -1)	3 (0, 6)	-29[b] (-32, -26)	-35[b] (-39, -31)
	420 mg QM (N = 153)	-41[b] (-44, -37)	-35[b] (-38, -33)	-35[b] (-38, -31)	-25[b] (-28, -23)	-20[b] (-27, -13)	-10 (-19, -1)	4 (1, 7)	-9 (-18, 0)	4[a] (1, 7)	-28[b] (-31, -24)	-37[b] (-41, -32)

Key: Q2W = once every 2 weeks, QM = once monthly, HMD = Primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia,[a] p value < 0.05 when compared with ezetimibe, [b] p value < 0.001 when compared with ezetimibe, [c] nominal p value < 0.001 when compared with ezetimibe.

原発性高コレステロール血症及び混合型脂質異常症に対する長期有効性

DESCARTES試験は、食事単独、アトルバスタチン又はアトルバスタチン＋エゼチミブの投与を受けている高脂血症患者901例を対象とした、52週間の国際多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照試験であった。プラセボに比べて、Repatha 420 mg月1回投与により52週時点のLDL-Cがベースラインから有意に低下した（$p < 0.001$）。治療効果は1年間持続し、LDL-Cが12週時から52週時まで低下した。プラセボと比較した52週時点のLDL-Cのベースラインからの低下は、LDL-C及び心血管系リスクに対して最適化したすべての脂質低下療法による基礎療法を通じて一致していた。

また、プラセボに比べて、Repathaにより52週時点のTC、ApoB、non-HDL-C、TC/HDL-C、ApoB/ApoA1、VLDL-C、TG及びLp（a）が有意に低下し、52週時点のHDL-C及びApoA1が有意に上昇した（$p < 0.001$）（表4）。

表4：原発性高コレステロール血症及び混合型脂質異常症の患者におけるRepathaとプラセボの治療効果の比較：ベースラインから52週時点までの平均変化率（%、95% CI）

Study	Dose regimen	LDL-C (%)	non-HDL-C (%)	Apo B (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	TC/ HDL-C Ratio %	ApoB/ ApoA1 Ratio %
DESCARTES	420 mg QM (N=599)	-59[b] (-64, -55)	-50[b] (-54, -46)	-44[b] (-48, -41)	-33[b] (-36, -31)	-22[b] (-26, -19)	-29[b] (-40, -18)	5[b] (3, 8)	-12[b] (-17, -6)	3[a] (1, 5)	-37[b] (-40, -34)	-46[b] (-50, -43)

Key: QM = once monthly, [a] nominal p value < 0.001 when compared with placebo, [b] p value < 0.001 when compared with placebo.

OSLER試験及びOSLER-2試験は、2つの実施中の無作為化比較対照非盲検継続試験であり、「親」試験で投与を完了した患者を対象に、Repathaの長期の安全性及び有効性を評価することを目的としている。いずれの継続試験でも、試験1年目にRepatha＋標準療法を受ける群（evolocumab群）又は標準療法のみを受ける群（対照群）に2：1の割合で患者を無作為に割り付けた。1年目の終了時（OSLER試験では52週、OSLER-2試験では48週）に、全患者が更に4年間（OSLER試験）又は1年間（OSLER-2試験）非盲検でRepathaの投与を受けることができる、Repathaのみの期間（2年目以降）への移行に適格であった。

OSLER試験には合計1324例を組み入れた。対照群に比べて、Repatha 420 mg月1回投与により12週時点及び52週時点のLDL-Cがベースライン値から有意に低下した（nominal $p < 0.001$）。治療効果は124週間持続し、LDL-Cが親試験の12週から非盲検継続試験の112週まで低下した。OSLER-2試験には合計2928例を組み入れた。対照群に比べて、Repathaにより12週時点のLDL-Cがベースライン値から有意に低下した（nominal $p < 0.001$）。治療効果は持続し、LDL-Cが非盲検継続試験の12週時点から24週時点まで低下した。また、対照群に比べて、Repathaにより、OSLER試験ではベースラインから52週時点まで、OSLER-2試験では24週時点までに、TC、ApoB、non-HDL-C、TC/HDL-C、ApoB/ApoA1、VLDL-C、TG及びLp（a）が有意に低下し、HDL-C及びApoA1が有意に上昇した（nominal $p < 0.001$）。OSLER試験又はOSLER-2試験の開始時にRepathaの投与を中止すると、12週間以内にLDL-C及びそのほかの脂質パラメータはベースライン値に回復し、リバウンド現象のエビデンスは認められなかった。

TAUSSIG試験は、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の患者を対象に実施中の5年間の多施設共同非盲検継続試験であり、ほかの脂質低下療法の補助薬としてのRepathaの長期の安全性及び有効性を評価することを目的としている。TAUSSIG試験には、合計102例の重症家族性高コレステロール血症患者及び96例の家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者を組み入れた。この試験では、全患者が最初にRepatha 420 mg月1回の投与を受けたが、例外として、組み入れ時にアフェレーシスを施行中の患者は、Repatha 420 mg 2週に1回の投与から開始した。アフェレーシス非施行の患者では、LDL-C反応及びPCSK9値に応じて、投与頻度を420 mg 2週に1回まで漸増することができるとした。Repathaの長期使用により持続的な治療効果が認められ、重症家族性高コレステロール血症患者でLDL-Cが低下した（表5）。

そのほかの脂質パラメータ（TC、ApoB、non-HDL-C、TC/HDL-C及びApoB/ApoA1）の変化からも、重症家族性高コレステロール血症患者において、Repathaの長期投与により持続的な効果が認められた。

表5：重症家族性高コレステロール血症患者におけるLDL-Cに対するRepathaの効果：ベースラインからOLE 36週時点までの変化率の中央値

Patient population (N)	OLE week 12 (n = 16)	OLE week 24 (n = 8)	OLE week 36 (n = 5)
Severe FH (N = 102)	-47	-45	-48

Key: OLE = open-label extension, N (n) = Number of evaluable patients (N) and patients with observed LDL values at specific scheduled visit (n) in the severe familial hypercholesterolaemia interim analysis set

非常に低いレベルのLDL-C（0.65 mmol/L未満［25 mg/dL未満］）が持続することの臨床的意味は、長期の安全性を含め、まだ明確にされていない。得られているデータは、LDL-Cレベルが0.65 mmol/L未満の患者とLDL-Cレベルがこれより高い患者の安全性プロファイルに臨床的に意味のある差はみられないことを示している（第4.8項参照）。

家族性高コレステロール血症ホモ接合体に対する臨床的有効性

TESLA試験は、12～65歳の家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者49例を対象とした、12週間の国際多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照試験であった。プラセボに比べて、ほかの脂質低下療法（スタチン、胆汁酸再吸収抑制剤など）の補助薬としてのRepathaの420 mg月1回投与により、12週時点のLDL-C及びApoBが有意に低下した（$p < 0.001$）（表6）。そのほかの脂質パラメータ（TC、non-HDL-C、TC/HDL-C及びApoB/ApoA1）の変化からも、家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者においてRepathaの投与による治療効果が認められた。

表6：家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者におけるRepathaとプラセボの治療効果の比較：ベースラインから12週時点までの平均変化率（%、95% CI）

Study	Dose regimen	LDL-C (%)	non-HDL-C (%)	Apo B (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	TC/HDL-C Ratio %	ApoB/ApoA1 Ratio %
TESLA (HoFH)	420 mg QM (N = 33)	-32[b] (-45, -19)	-30[a] (-42, -18)	-23[b] (-35, -11)	-27[a] (-38, -16)	-12 (-25, 2)	-44 (-128, 40)	-0.1 (-9, 9)	0.3 (-15, -16)	-26[a] (-38, -14)	-28[a] (-39, -17)

Key: HoFH = homozygous familial hypercholesterolaemia; QM = once monthly; [a] nominal p value < 0.001 when compared with placebo; [b] p value < 0.001 when compared with placebo.

家族性高コレステロール血症ホモ接合体に対する長期有効性

TAUSSIG 試験では、Repatha の長期使用により持続的な治療効果が認められ、アフェレーシス非施行の家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者では約 20～30%、アフェレーシスを施行中の家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者では約 15%～25%、LDL-C が低下した（表 7）。そのほかの脂質パラメータ（TC、ApoB、non-HDL-C、TC/HDL-C 及び ApoB/ApoA1）の変化からも、家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者において Repatha の長期投与により持続的な効果が認められた。家族性高コレステロール血症ホモ接合体の青年患者（12 歳以上 18 歳未満）13 例では、LDL-C の低下及びそのほかの脂質パラメータの変化が家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者の集団全体と類似していた。

表7：家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者における LDL-C に対する Repatha の効果：ベースラインから OLE 36 週時点までの平均変化率

Patient population (N)	OLE week 12	OLE week 24	OLE week 36
HoFH (N = 96)	-20 (n = 70)	-23 (n = 46)	-24 (n = 30)
Non-apheresis (N = 65)	-22 (n = 46)	-24 (n = 33)	-24 (n = 27)
Apheresis (N = 31)	-17 (n = 24)	-20 (n = 13)	-21 (n = 3)

Key: OLE = open label extension. N (n) = Number of evaluable patients (N) and patients with observed LDL values at specific schedule visit (n) in the HoFH interim analysis set

Repathaが心血管系の罹患率及び死亡率に及ぼす影響は明らかになっていない。

小児集団

欧州医薬品庁により、混合型脂質異常症の治療に関して、小児集団のすべての部分集団を対象とした Repatha の試験結果の提出義務が免除されている。

欧州医薬品庁により、高コレステロールの治療に関して、小児集団の 1 つ以上の部分集団を対象とした Repatha の試験結果の提出義務が保留されている。

小児集団における Repatha の使用に関して得られているデータは限られている。12 歳以上 18 歳未満の家族性高コレステロール血症ホモ接合体の青年患者 14 例を臨床試験に組み入れた。家族性高コレステロール血症ホモ接合体の青年患者と成人患者の間で、安全性又は有効性に全体的な差は認められなかった。

小児における使用に関する詳細については第4.2項を参照すること。

5.2 薬物動態学的特性

吸収及び分布

Repatha 140 mg 又は 420 mg を健康成人に単回皮下投与したところ、3～4 日で最高血清中濃度の中央値に達した。用量 140 mg の単回皮下投与では、C_{max} の平均値（SD）が 13.0 μg/mL（10.4 μg/mL）、AUC_{last} の平均値（SD）が 96.5 day•μg/mL（78.7day•μg/mL）であった。用量 420 mg の単回皮下投与では、C_{max} の平均値（SD）が 46.0 μg/mL（17.2 μg/mL）、AUC_{last} の平均値（SD）が 842 day•μg/mL（333 day•μg/mL）であった。140 mg 3 回の皮下投与は 420 mg 1 回の皮下投与と生物学的に同等であった。薬物動態モデルから求めた皮下投与後の絶対バイオアベイラビリティは 72%であった。

Repatha 420 mgを静脈内に単回投与したとき、定常状態分布容積の平均値（SD）は3.3 L（0.5 L）と推定され、evolocumabの組織分布は限定的であることが示唆された。

生体内分解

Repathaは天然免疫グロブリンとしてアミノ酸と炭水化物のみで構成され、肝臓の代謝機序によって消失する可能性は低い。その代謝と消失は免疫グロブリンのクリアランス経路をたどり、小ペプチド及び個々のアミノ酸に分解されると予想される。

消失

evolocumabの有効半減期は11～17日と推定された。

高用量スタチンの投与を受けている家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体（HeFH）患者では、低用量から中用量のスタチンの投与を受けている被験者と比べてevolocumabの全身曝露量がわずかに低かった（AUC_{last}の比：0.74［90% CI：0.29～1.9］）。クリアランスの約20%の増加は、スタチンによるPCSK9濃度の増加を一因としており、脂質に対するevolocumabの薬力学的効果に悪影響はなかった。母集団薬物動態解析では、スタチンを併用中の高コレステロール血症患者（非家族性高コレステロール血症又は家族性高コレステロール血症）において、evolocumabの血清中濃度に顕著な差は認められなかった。

線形／非線形

420 mg を静脈内に単回投与したとき、全身クリアランスの平均値（SD）は 12 mL/hour（2 mL/hour）と推定された。12 週間の反復皮下投与による臨床試験では、140 mg 以上の用法・用量にて曝露量に用量比例性の増加が認められた。最低血清中濃度は、140 mg 2 週に 1 回の投与後（C_{min}［SD］：7.21［6.6］）又は 420 mg 月 1 回の投与後（C_{min}［SD］：11.2［10.8］）に約 2～3 倍の蓄積を示し、投与 12 週までに定常状態に達した。

124週間の期間中、血清中濃度に時間依存的な変化は認められなかった。

腎機能障害

軽度から中等度の腎機能障害患者では、用量を調節する必要はない。Repatha の臨床試験のデータを統合して母集団薬物動態解析を実施したところ、軽度又は中等度の腎機能障害患者と非腎機能障害患者との間で evolocumab の薬物動態に差は認められなかった。Repatha は、重度の腎機能障害の患者では検討を実施していない（第 4.4項参照）。

肝機能障害

軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）患者では、用量調節は必要ない。軽度の肝機能障害患者 8 例、中等度の肝機能障害患者 8 例及び健康被験者 8 例を対象として、Repatha 140 mg の単回皮下投与について検討を行った。健康被験者に比べ、evolocumab の曝露量は約 40～50%低かった。しかし、ベースライン時の PCSK9 レベル及び PCSK9 中和の程度と経時変化は、軽度又は中等度の肝機能障害患者と健康被験者との間で類似していた。このため、絶対 LDL-C 低下の経時変化と程度も類似していた。Repatha は、重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）患者では検討を実施していない（第 4.4項参照）。

体重

体重は、母集団薬物動態解析において evolocumab の最低濃度に影響を及ぼす有意な共変量であったが、LDL-C 低下に対する影響は認められなかった。140 mg 2 週に 1 回で反復皮下投与したときの 12 週の最低濃度は、典型的な 81 kg の被験者と比べて、体重 69 kg の患者では 147%高く、93 kg の患者では 70%低かった。420 mg 月 1 回の用量で evolocumab を反復皮下投与したときの体重による影響はこれより小さかった。

そのほかの特別な集団

母集団薬物動態解析により、年齢、人種又は性別に応じた用量調節は必要ないことが示唆されている。evolocumab の薬物動態は体重による影響を受けたが、LDL-C 低下に対する顕著な効果はなかった。そのため、体重に応じた用量調節は必要ない。

5.3　非臨床安全性データ

ハムスターでは、420 mg 月 1 回の用量で evolocumab の投与を受けた患者よりもはるかに高い曝露量で evolocumab にがん原性は認められなかった。これまでに evolocumab の変異誘発性の評価は行われていない。

ハムスター及びカニクイザルでは、420 mg 月 1 回の用量で evolocumab の投与を受けた患者よりもはるかに高い曝露量で、雄又は雌の受胎能に対する影響は認められなかった。

カニクイザルでは、420 mg 月 1 回の用量で evolocumab の投与を受けた患者よりもはるかに高い曝露量で、胚-胎児発達又は出生後の成長（分娩後 6 カ月まで）に対する影響は認められなかった。

evolocumab の 3 カ月間投与後に KLH で免役したカニクイザルで T 細胞依存性抗体反応が低下したことを除き、ハムスター（3カ月齢以下）及びカニクイザル（6カ月齢以下）では、420 mg 月 1 回の用量で evolocumab の投与を受けた患者よりもはるかに高い曝露量で、有害作用は認められなかった。これらの試験では、目的とする血清 LDL-C 及び総コレステロール低下の薬理作用が認められ、投与を中止すると低下は回復した。

ロスバスタチンを 3 カ月間併用投与した場合、420 mg 月 1 回の用量で evolocumab の投与を受けた患者よりもはるかに高い曝露量で、カニクイザルに有害な作用は認められなかった。血清 LDL-C 及び総コレステロールの低下は evolocumab 単独で過去に認められたものより顕著であり、投与を中止すると回復した。

6.　製剤的特性

6.1　添加剤一覧

プロリン
氷酢酸
ポリソルベート80
水酸化ナトリウム（pH 調整剤）
注射用水

6.2　配合禁忌

配合変化試験は実施されていないため、本剤はほかの薬剤と混合してはならない。

6.3　有効期間

2年

6.4　保存上の注意

冷蔵庫（2°C～8°C）で保存すること。凍結しないこと。

遮光するため、プレフィルドシリンジは包装箱に入れて保管すること。

冷蔵庫から出した場合は、Repathaを包装箱に入れて室温（25°C以下）で保存し、1週間以内に使用すること。

6.5　容器の性質及び内容物

液剤 1 mL を充填したステンレス製 27 ゲージ針付きのタイプ I ガラス製単回使用プレフィルドシリンジ。

プレフィルドシリンジのニードルカバーは、乾燥天然ゴム（ラテックス誘導体）製である（第4.4項参照）。

プレフィルドシリンジ1本の包装サイズ。

6.6　廃棄及びその他の取扱い上の注意

投与の前に、液剤を点検すること。粒子が入っている、若しくは混濁していたり変色している場合は、その液剤を注射してはならない。注射部位における不快感を防止するため、注射の前にプレフィルドシリンジを室温（25°C 以下）に戻すこと。プレフィルドシリンジの全内容物を注射すること。

未使用の医薬品又は廃棄物は地域の要件に従って廃棄すること。

7.　製造販売業者

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
The Netherlands

8.　製造販売承認番号

EU/1/15/1016/001

9.　初回承認日／承認更新日

初回承認日：

10.　記載事項改訂日

本医薬品に関する詳細な情報は、欧州医薬品庁のウェブサイトhttp://www.ema.europa.euで閲覧可能である。

▼
本剤は追加モニタリングの対象となっている。これによって新たな安全性情報を速やかに確認することが可能となる。医療関係者は副作用が疑われる事象をすべて報告すること。副作用の報告方法については第4.8項を参照のこと。

1. 医薬品の名称

Repathaプレフィルドペン入り注射剤140 mg

2. 成分及び含量

プレフィルドペン 1 本中に溶液 1 mL あたり evolocumab 140 mg を含有する。

Repatha は、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞により組換え DNA 技術を用いて産生されたヒト IgG2 モノクローナル抗体である。

添加物一覧は第 6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

注射剤（注射液）（Sure Click）

無色～黄色の澄明又は濁った液体で、ほとんど粒子を含まない。

4. 臨床的特性

4.1 適応症

<u>高コレステロール血症及び混合型脂質異常症</u>

Repatha は、食事の補助薬として、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＋ほかの脂質降下療法との併用
- スタチン忍容性不良の患者、又はスタチンが禁忌の患者における単独使用又はほかの脂質低下療法との併用

<u>家族性高コレステロール血症ホモ接合体</u>

Repatha は、ほか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 12 歳以上の青年を適応とする。

Repatha が心血管系の罹患率及び死亡率に及ぼす影響は明らかになっていない。

4.2 用法・用量

Repathaの投与を開始する前に、高脂血症又は混合型脂質異常症の二次的要因（ネフローゼ症候群、甲状腺機能低下症など）を除外すること。

用量

成人における原発性高コレステロール血症及び混合型脂質異常症
Repathaの推奨用量は、140 mgを2週に1回又は420 mgを月1回（両用量は臨床的に同等）のいずれかとする。

成人及び12歳以上の青年における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回とする。12週間の投与後に、臨床的に意味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回に漸増することができる。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の2週に1回投与より開始することが可能である。

腎機能障害患者
軽度から中等度の腎機能障害患者では、用量を調節する必要はない。重度の腎機能障害（eGFRが30 mL/min/1.73 m^2未満）の患者については、第4.4項を参照のこと。

肝機能障害患者
軽度の肝機能障害患者では、用量を調節する必要はない。 中等度及び重度の肝機能障害患者については、第4.4項を参照のこと。

高齢患者（65歳以上）
高齢患者では、用量を調節する必要はない。

小児集団
原発性高コレステロール血症及び混合型脂質異常症の適応症に関して、18歳未満の小児に対するRepathaの安全性及び有効性は確立していない。データは得られていない。

家族性高コレステロール血症ホモ接合体の適応症に関して、12歳未満の小児に対するRepathaの安全性及び有効性は確立していない。データは得られていない。

投与方法

皮下注射

Repathaは腹部、大腿部又は上腕部への皮下注射とする。注射部位は毎回変更し、皮膚に圧痛、挫傷、発赤又は硬化が認められる部位には注射しないこと。Repathaは静脈内又は筋肉内に投与してはならない。

プレフィルドペンを3本用いて30分以内に連続投与することにより、420 mgを月1回又は2週に1回投与する。

Repathaは、適切な訓練を受けた後で患者が自己投与する。
Repathaの投与は、本剤の投与について訓練を受けた個人が行うこともできる。

各プレフィルドペンは単回使用とする。

投与方法は第6.6項及び箱に同梱されている「使用説明書」を参照のこと。

4.3 禁忌

本剤の有効成分又は第6.1項に示す添加剤に対して過敏症のある患者。

4.4　使用上の特別な警告及び注意

腎機能障害

重度の腎機能障害（eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満と定義）の患者の検討は実施していない（第 5.3 項参照）。Repatha は重度の腎機能障害患者には注意して使用すること。

肝機能障害

中等度の肝機能障害患者では、evolocumab の総曝露量の減少が認められ、そのため LDL-C 低下の効果が減少するおそれがある。したがって、これらの患者では緊密なモニタリングが必要となる可能性がある。

重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）患者の検討は実施していない（第 5.3 項参照）。Repatha は重度の肝機能障害患者には注意して使用すること。

乾燥天然ゴム

ガラス製のプレフィルドペンのニードルカバーは、アレルギー反応の原因となるおそれのある乾燥天然ゴム（ラテックス誘導体）を使用している。

ナトリウム含有量

本剤に含まれるナトリウムは 1 回量あたり 1 mmol（23 mg）未満であり、実質的に「ナトリウムを含まない」。

4.5　他の薬剤との相互作用及びその他の相互作用

Repatha について正式な薬物-薬物相互作用試験は実施されていない。

Repatha の臨床試験において、スタチンと evolocumab との薬物動態学的相互作用を評価した。スタチンを併用した患者では、evolocumab のクリアランスが約 20%増加した。このクリアランスの増加は、スタチンによるプロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型（PCSK9）濃度の増加を一因としており、脂質に対する evolocumab の薬力学的効果に悪影響はなかった。スタチンと Repatha を併用する場合、スタチンの用量を調節する必要はない。

Repathaとスタチンやエゼチミブ以外の脂質低下薬との薬物動態学的及び薬力学的相互作用を検討する試験は実施されていない。

4.6　受胎能、妊娠及び授乳

妊娠

妊婦に対するRepathaの使用に関するデータは全くないか又は限られている。

動物試験において、生殖毒性に関して直接的又は間接的な影響は認められなかった（第 5.3 項参照）。

当該女性の臨床症状が evolocumab の投与を必要とするものではない場合、妊娠中は Repatha を使用しないこと。

授乳

evolocumabがヒト乳汁中に排泄されるか否かは明らかではない。

母乳栄養の新生児又は乳児へのリスクは除外できない。

小児にとっての授乳のベネフィットと女性にとっての治療のベネフィットを考慮して、授乳を中止するか、若しくはRepathaの投与を中止又は控えるかを決定しなければならない。

受胎能

ヒトの受胎能に対するevolocumabの影響に関するデータは得られていない。動物試験では、月1回 420 mg の用量で evolocumab の投与を受けた患者よりはるかに高い濃度時間曲線下面積（AUC）曝露量で、受胎能評価項目に対する影響は認められなかった（第5.3項参照）。

4.7 自動車の運転及び機械操作に対する影響

Repathaには自動車の運転及び機械操作に対する既知の影響はない。

4.8 副作用

安全性プロファイルの要約

原発性高コレステロール血症及び混合型脂質異常症患者を対象とした主要な試験において、推奨用量で特に多く報告された副作用は、鼻咽頭炎（4.8%）、上気道感染（3.2%）、背部痛（3.1%）、関節痛（2.2%）、インフルエンザ（2.3%）、及び悪心（2.1%）であった。家族性高コレステロール血症ホモ接合体集団における安全性プロファイルは、原発性高コレステロール血症及び混合型脂質異常症の集団で認められたものと一致していた。

副作用を要約した一覧表

原発性高コレステロール血症、混合型脂質異常症及び家族性高コレステロール血症ホモ接合体の患者を対象とした主要な比較対照臨床試験において報告された副作用を、次の定義を用いた頻度とともに器官別大分類別に以下の表1に示す：
非常によくみられる（1/10例以上）、よくみられる（1/100例以上1/10例未満）、ときにみられる（1/1000例以上1/100例未満）、まれにみられる（1/10000例以上1/1000例未満）及び非常にまれにみられる（1/10000例未満）。

表1. Repathaの副作用

MedDRA 器官別大分類 （SOC）	副作用	頻度
感染症および寄生虫症	インフルエンザ	よくみられる
	鼻咽頭炎	よくみられる
	上気道感染	よくみられる
免疫系障害	発疹	よくみられる
	蕁麻疹	ときにみられる
胃腸障害	悪心	よくみられる
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	よくみられる
	関節痛	よくみられる
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応[1]	よくみられる

[1] 特定の副作用の詳細の項を参照のこと

特定の副作用の詳細

注射部位反応
高頻度で認められた注射部位反応は、注射部位紅斑、注射部位疼痛及び注射部位内出血であった。

小児集団

小児患者に対するRepathaの使用経験は限られている。12歳以上18歳未満の家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者14例を臨床試験に組み入れた。家族性高コレステロール血症ホモ接合体の青年患者と成人患者の間で安全性に差は認められなかった。

原発性高コレステロール血症及び混合型脂質異常症の小児患者におけるRepathaの安全性及び有効性は確立していない。

高齢者集団

75歳を超える患者に安全性の問題は認められていないが、この年齢サブグループのデータは限られている。

Repathaの臨床試験に参加した患者総数6026例のうち、1779例（30%）は65歳以上であり、223例（4%）は75歳以上であった。これらの患者とこれより若い患者の間で、安全性又は有効性に全体的な差は認められなかった。

免疫原性

臨床試験では、Repathaの投与を1回以上受けた患者の0.1%（原発性高脂血症及び混合型脂質異常症の患者4846例中7例、並びに家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者80例中0例）で、結合抗体の発現（このうち4例では一過性の発現）が認められた。更に、結合抗体に対して血清陽性の患者を対象に中和抗体の有無を調べたところ、中和抗体陽性の患者はいなかった。抗evolocumab結合抗体の存在は、Repathaの薬物動態プロファイル、臨床反応又は安全性に対して影響を与えなかった。

副作用が疑われる事象の報告

本剤承認後の副作用が疑われる事象の報告は重要である。これによって本剤のベネフィット／リスクバランスを継続してモニタリングすることが可能となる。医療関係者は、付録Vに一覧を示した各国の報告システムを通じて、副作用が疑われる事象をすべて報告すること。

4.9 過量投与

動物試験では、月1回420 mgのRepathaの投与を受けた患者の最高300倍の曝露量で、有害作用は認められなかった。

Repatha の過量投与に対する特定の治療法はない。過量投与が起こった場合は患者の症状を治療し、必要に応じて対症療法を開始すること。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：その他の脂質修飾剤。ATC コード：C10AX13

作用機序

evolocumabはPCSK9と選択的に結合し、肝細胞表面の低比重リポ蛋白受容体（LDLR）に循環血中PCSK9が結合するのを阻害することから、PCSK9を介したLDLR分解を抑制する。肝臓のLDLRレベルが上昇するのに伴い、血清LDL-コレステロール（LDL-C）が低下する。

薬力学的作用

臨床試験では、原発性高コレステロール血症及び混合型脂質異常症の患者で、Repathaにより非結合型のPCSK9、LDL-C、TC、ApoB、non-HDL-C、TC/HDL-C、ApoB/ApoA1、VLDL-C、TG及びLp（a）が低下し、HDL-C及びApoA1が上昇した。

Repatha 140 mg又は420 mgを単回皮下投与したところ、4時間までに循環血中の非結合型PCSK9の最大抑制が認められ、その後LDL-Cが減少して、それぞれ14日及び21日までに平均最低値に到達した。非結合型PCSK9及び血清リポ蛋白の変化は、Repathaの投与を中止すると回復した。evolocumabのウォッシュアウト期間中、非結合型PCSK9又はLDL-Cがベースライン値を超えて上昇することはなく、このことから、PCSK9及びLDL-Cの産生を促す代償的なメカニズムが投与中に発生していないことが示唆された。

140 mg 2週に1回及び420 mg月1回の皮下投与レジメンの平均LDL-C低下効果（10週時点と12週時点の平均）は同等であり、プラセボに比べてベースラインから-72%～-57%の変化が認められた。Repathaを単独で投与した場合又はほかの脂質低下療法と併用した場合でRepathaの投与によるLDL-Cの低下は同程度であった。LDL-C低下効果には持続性があり、測定された最長期間は112週間であった。

原発性高コレステロール血症及び混合型脂質異常症に対する臨床的有効性

Repathaにより1週目の時点でLDL-Cが約55～75%低下し、長期投与の間この低下が持続した。最大反応は、140 mg 2週に1回投与及び420 mg月1回投与のおおむね1～2週間後に認められた。

いずれかの用量でRepathaの投与を受けた全患者の80～85%では、10週時点と12週時点の平均としてLDL-Cが50%以上低下した。いずれかの用量でRepathaの投与を受けた患者の最大99%では、10週時点と12週時点の平均としてLDL-Cが2.6 mmol/L未満に達し、最大95%ではLDL-Cが1.8 mmol/L未満に達した。

いずれかの用量でRepathaを投与したところ、すべてのサブグループにおいてプラセボ及びエゼチミブに比べて有効性が高く、年齢、人種、性別、地域、肥満度指数、National Cholesterol Education Programのリスク、現在の喫煙状態、ベースライン時の冠動脈性心疾患（CHD）の危険因子、若年性CHDの家族歴、耐糖能別（2型糖尿病、メタボリックシンドローム又はそのいずれでもない状態）、高血圧、スタチンの用量と強度、ベースライン時の非結合型PCSK9、ベースライン時のLDL-C及びベースライン時のTGなど、サブグループ間で顕著な差は認められなかった。

混合型脂質異常症患者では、RepathaによりLDL-C、non-HDL-C、ApoB、TC、Lp（a）、VLDL-C、TG、TC/HDL-C及びApoB/ApoA1が低下し、HDL-Cが上昇した。

Repathaは、LDL-C、TC、ApoB、non-HDL-C、Lp（a）、TC/HDL-C及びApoB/ApoA1の低下において、エゼチミブより優れていた。

スタチン又はスタチン＋ほかの脂質低下療法との併用

LAPLACE-2 試験は、原発性高コレステロール血症又は混合型脂質異常症の患者 1896 例を対象とした、12 週間の国際多施設共同二重盲検無作為化試験であり、患者は Repatha をスタチン（ロスバスタチン、シンバスタチン又はアトルバスタチン）と併用する群に無作為に割り付けられた。ロスバスタチン群及びシンバスタチン群では Repatha とプラセボを比較し、アトルバスタチン群では Repatha とプラセボ及びエゼチミブを比較した。

ロスバスタチン群及びシンバスタチン群ではプラセボに比べて、アトルバスタチン群ではプラセボ及びエゼチミブに比べて、Repatha によりベースライン値から 10 週時点と 12 週時点の平均値までに LDL-C が有意に低下した（$p < 0.001$）。また、Repatha によりベースライン値から 10 週時点と 12 週時点の平均値までに、ロスバスタチン群及びシンバスタチン群ではプラセボに比べて TC、ApoB、non-HDL-C、TC/HDL-C、ApoB/ApoA1、VLDL-C、TG 及び Lp（a）が有意に低下するとともに HDL-C が有意に上昇し（$p < 0.05$）、アトルバスタチン群ではプラセボ及びエゼチミブに比べて TC、ApoB、non-HDL-C、TC/HDL-C、ApoB/ApoA1 及び Lp（a）が有意に低下した（$p < 0.001$）（表 2 及び表 3 参照）。

RUTHERFORD-2試験は、脂質低下療法を受けている家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者329例を対象とした、12週間の国際多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照試験であった。プラセボに比べて、Repathaによりベースライン値から10週時点と12週時点の平均値までにLDL-Cが有意に低下した（$p < 0.001$）。また、プラセボに比べて、Repathaによりベースライン値から10週時点と12週時点の平均値までにTC、ApoB、non-HDL-C、TC/HDL-C、ApoB/ApoA1、VLDL-C、TG及びLp（a）が有意に低下し、HDL-C及びApoA1が有意に上昇した（$p < 0.05$）（表2参照）。

表 2：原発性高コレステロール血症及び混合型脂質異常症の患者における Repatha とプラセボの治療効果の比較：ベースライン値から 10 週時点と 12 週時点の平均値までの平均変化率（%、95% CI）

Study	Dose regimen	LDL-C (%)	non-HDL-C (%)	Apo B (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	TC/HDL-C Ratio %	ApoB/ApoA1 Ratio %
LAPLACE-2 (HMD) (combined rosuvastatin, simvastatin, & atorvastatin groups)	140 mg Q2W (N = 555)	-72[b] (-75,-69)	-60[b] (-63,-58)	-56[b] (-58,-53)	-41[b] (-43,-39)	-30[b] (-35,-25)	-18[b] (-23,-14)	6[b] (4,8)	-17[b] (-22,-13)	3[b] (1,5)	-45[b] (-47,-42)	-56[b] (-59,-53)
	420 mg QM (N = 562)	-69[b] (-73,-65)	-60[b] (-63,-57)	-56[b] (-58,-53)	-40[b] (-42,-37)	-27[b] (-31,-24)	-22[b] (-28,-17)	8[b] (6,10)	-23[b] (-28,-17)	5[b] (3,7)	-46[b] (-48,-43)	-58[b] (-60,-55)
RUTHERFORD-2 (HeFH)	140 mg Q2W (N = 110)	-61[b] (-67,-55)	-56[b] (-61,-51)	-49[b] (-54,-44)	-42[b] (-46,-38)	-31[b] (-38,-24)	-23[b] (-29,-16)	8[b] (4,12)	-23[b] (-29,-15)	7[a] (3,12)	-47[b] (-51,-42)	-53 (-58,-48)
	420 mg QM (N = 110)	-66[b] (-72,-61)	-60[b] (-65,-55)	-55[b] (-60,-50)	-44[b] (-48,-40)	-31[b] (-38,-24)	-16[b] (-23,-8)	9[b] (5,14)	-17[b] (-24,-9)	5[a] (1,9)	-49[b] (-54,-44)	-56[b] (-61,-50)

Key: Q2W = once every 2 weeks, QM = once monthly, HMD = Primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia; HeFH = Heterozygous familial hypercholesterolaemia; [a] p value < 0.05 when compared with placebo. [b] p value < 0.001 when compared with placebo.

スタチン忍容性不良患者

GAUSS-2試験は、スタチン忍容性不良であるかスタチンの有効用量を忍容できない患者307例を対象とした12週間の国際多施設共同二重盲検無作為化エゼチミブ対照試験であった。エゼチミブに比べて、RepathaによりLDL-Cが有意に低下した（$p < 0.001$）。また、エゼチミブに比べて、

Repathaによりベースライン値から10週時点と12週時点の平均値までにTC、ApoB、non-HDL-C、TC/HDL-C、ApoB/ApoA1及びLp（a）が有意に低下した（$p < 0.001$）（表3参照）。

スタチンを併用しない場合

MENDEL-2試験は、原発性高コレステロール血症及び混合型脂質異常症の患者614例を対象とした、Repathaの12週間の国際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であった。プラセボとエゼチミブのいずれと比べても、Repathaによりベースライン値から10週時点と12週時点の平均値までにLDL-Cが有意に低下した（$p < 0.001$）。また、プラセボとエゼチミブのいずれと比べても、Repathaによりベースライン値から10週時点と12週時点の平均値までにTC、ApoB、non-HDL-C、TC/HDL-C、ApoB/ApoA1及びLp（a）が有意に低下した（$p < 0.001$）（表3参照）。

表3： 原発性高コレステロール血症及び混合型脂質異常症の患者におけるRepathaとエゼチミブの治療効果の比較：ベースライン値から10週時点と12週時点の平均値までの平均変化率（%、95% CI）

Study	Dose regimen	LDL-C (%)	non-HDL-C (%)	Apo B (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	TC/ HDL-C Ratio %	ApoB/ ApoA1 Ratio %
LAPLACE-2 (HMD) (combined atorvastatin groups)	140 mg Q2W (N = 219)	-43[c] (-50, -37)	-34[c] (-39, -30)	-34[c] (-38, -30)	-23[c] (-26, -19)	-30[c] (-35, -25)	-1 (-7, 5)	7[c] (4, 10)	-2 (-9, 5)	7[c] (4, 9)	-27[c] (-30, -23)	-38[c] (-42, -34)
	420 mg QM (N = 220)	-46[c] (-51, -40)	-39[c] (-43, -34)	-40[c] (-44, -36)	-25[c] (-29, -22)	-33[c] (-41, -26)	-7 (-20, 6)	8[c] (5, 12)	-8 (-21, -5)	7[c] (2, 11)	-30[c] (-34, -26)	-42[c] (-47, -38)
GAUSS-2 (statin intolerant)	140 mg Q2W (N = 103)	-38[b] (-44, -33)	-32[b] (-36, -27)	-32[b] (-37, -27)	-24[b] (-28, -20)	-24[b] (-31, -17)	-2 (-10, 7)	5 (1, 10)	-3 (-11, 6)	5[a] (2, 9)	-27[b] (-32, -23)	-35[b] (-40, -30)
	420 mg QM (N = 102)	-39[b] (-44, -35)	-35[b] (-39, -31)	-35[b] (-40, -30)	-26[b] (-30, -23)	-25[b] (-34, -17)	-4 (-13, 6)	6 (1, 10)	-6 (-17, 4)	3 (-1, 7)	-30[b] (-35, -25)	-36[b] (-42, -31)
MENDEL-2 (treatment in the absence of a statin)	140 mg Q2W (N = 153)	-40[b] (-44, -37)	-36[b] (-39, -32)	-34[b] (-37, -30)	-25[b] (-28, -22)	-22[b] (-29, -16)	-7 (-14, 1)	6[a] (3, 9)	-9 (-16, -1)	3 (0, 6)	-29[b] (-32, -26)	-35[b] (-39, -31)
	420 mg QM (N = 153)	-41[b] (-44, -37)	-35[b] (-38, -33)	-35[b] (-38, -31)	-25[b] (-28, -23)	-20[b] (-27, -13)	-10 (-19, -1)	4 (1, 7)	-9 (-18, 0)	4[a] (1, 7)	-28[b] (-31, -24)	-37[b] (-41, -32)

Key: Q2W = once every 2 weeks, QM = once monthly, HMD = Primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia,[a] p value < 0.05 when compared with ezetimibe, [b] p value < 0.001 when compared with ezetimibe, [c] nominal p value < 0.001 when compared with ezetimibe.

原発性高コレステロール血症及び混合型脂質異常症に対する長期有効性

DESCARTES試験は、食事単独、アトルバスタチン又はアトルバスタチン＋エゼチミブの投与を受けている高脂血症患者901例を対象とした、52週間の国際多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照試験であった。プラセボに比べて、Repatha 420 mg月1回投与により52週時点のLDL-Cがベースラインから有意に低下した（$p < 0.001$）。治療効果は1年間持続し、LDL-Cが12週時から52週時まで低下した。プラセボと比較した52週時点のLDL-Cのベースラインからの低下は、LDL-C及び心血管系リスクに対して最適化したすべての脂質低下療法による基礎療法を通じて一致していた。

また、プラセボに比べて、Repathaにより52週時点のTC、ApoB、non-HDL-C、TC/HDL-C、ApoB/ApoA1、VLDL-C、TG及びLp（a）が有意に低下し、52週時点のHDL-C及びApoA1が有意に上昇した（$p < 0.001$）（表4）。

表4： 原発性高コレステロール血症及び混合型脂質異常症の患者におけるRepathaとプラセボの治療効果の比較：ベースラインから52週時点までの平均変化率（%、95% CI）

Study	Dose regimen	LDL-C (%)	non-HDL-C (%)	Apo B (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	TC/HDL-C Ratio %	ApoB/ApoA1 Ratio %
DESCARTES	420 mg QM (N=599)	-59[b] (-64, -55)	-50[b] (-54, -46)	-44[b] (-48, -41)	-33[b] (-36, -31)	-22[b] (-26, -19)	-29[b] (-40, -18)	5[b] (3, 8)	-12[b] (-17, -6)	3[a] (1, 5)	-37[b] (-40, -34)	-46[b] (-50, -43)

Key: QM = once monthly, [a] nominal p value < 0.001 when compared with placebo, [b] p value < 0.001 when compared with placebo.

OSLER試験及びOSLER-2試験は、2つの実施中の無作為化比較対照非盲検継続試験であり、「親」試験で投与を完了した患者を対象に、Repathaの長期の安全性及び有効性を評価することを目的としている。いずれの継続試験でも、試験1年目にRepatha＋標準療法を受ける群（evolocumab群）又は標準療法のみを受ける群（対照群）に2：1の割合で患者を無作為に割り付けた。1年目の終了時（OSLER試験では52週、OSLER-2試験では48週）に、全患者が更に4年間（OSLER試験）又は1年間（OSLER-2試験）非盲検でRepathaの投与を受けることができる、Repathaのみの期間（2年目以降）への移行に適格であった。

OSLER試験には合計1324例を組み入れた。対照群に比べて、Repatha 420 mg月1回投与により12週時点及び52週時点のLDL-Cがベースライン値から有意に低下した（nominal $p < 0.001$）。治療効果は124週間持続し、LDL-Cが親試験の12週から非盲検継続試験の112週まで低下した。OSLER-2試験には合計2928例を組み入れた。対照群に比べて、Repathaにより12週時点のLDL-Cがベースライン値から有意に低下した（nominal $p < 0.001$）。治療効果は持続し、LDL-Cが非盲検継続試験の12週時点から24週時点まで低下した。また、対照群に比べて、Repathaにより、OSLER試験ではベースラインから52週時点まで、OSLER-2試験では24週時点までに、TC、ApoB、non-HDL-C、TC/HDL-C、ApoB/ApoA1、VLDL-C、TG及びLp（a）が有意に低下し、HDL-C及びApoA1が有意に上昇した（nominal $p < 0.001$）。OSLER試験又はOSLER-2試験の開始時にRepathaの投与を中止すると、12週間以内にLDL-C及びそのほかの脂質パラメータはベースライン値に回復し、リバウンド現象のエビデンスは認められなかった。

TAUSSIG試験は、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の患者を対象に実施中の5年間の多施設共同非盲検継続試験であり、ほかの脂質低下療法の補助薬としてのRepathaの長期の安全性及び有効性を評価することを目的としている。TAUSSIG試験には、合計102例の重症家族性高コレステロール血症患者及び96例の家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者を組み入れた。この試験では、全患者が最初にRepatha 420 mg月1回の投与を受けたが、例外として、組み入れ時にアフェレーシスを施行中の患者はRepatha 420 mg 2週に1回の投与から開始した。アフェレーシス非施行の患者では、LDL-C反応及びPCSK9値に応じて、投与頻度を420 mg 2週に1回まで漸増することができるとした。Repathaの長期使用により持続的な治療効果が認められ、重症家族性高コレステロール血症患者でLDL-Cが低下した（表5）。

そのほかの脂質パラメータ（TC、ApoB、non-HDL-C、TC/HDL-C及びApoB/ApoA1）の変化からも、重症家族性高コレステロール血症患者においてRepathaの長期投与により持続的な効果が認められた。

表5： 重症家族性高コレステロール血症患者におけるLDL-Cに対するRepathaの効果：ベースラインからOLE 36週時点までの変化率の中央値

Patient population (N)	OLE week 12 (n = 16)	OLE week 24 (n = 8)	OLE week 36 (n = 5)
Severe FH (N = 102)	-47	-45	-48

Key: OLE = open-label extension, N (n) = Number of evaluable patients (N) and patients with observed LDL values at specific scheduled visit (n) in the severe familial hypercholesterolaemia interim analysis set

非常に低いレベルのLDL-C（0.65 mmol/L未満［25 mg/dL未満］）が持続することの臨床的意味は、長期の安全性を含め、まだ明確にされていない。得られているデータは、LDL-Cレベルが0.65 mmol/L未満の患者とLDL-Cレベルがこれより高い患者の安全性プロファイルに臨床的に意味のある差はみられないことを示している（第4.8項参照）。

家族性高コレステロール血症ホモ接合体に対する臨床的有効性

TESLA試験は、12～65歳の家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者49例を対象とした、12週間の国際多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照試験であった。プラセボに比べて、ほかの脂質低下療法（スタチン、胆汁酸再吸収抑制剤など）の補助薬としてのRepathaの420 mg月1回投与により、12週時点のLDL-C及びApoBが有意に低下した（$p < 0.001$）（表6）。そのほかの脂質パラメータ（TC、non-HDL-C、TC/HDL-C及びApoB/ApoA1）の変化からも、家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者においてRepathaの投与による治療効果が認められた。

表6：家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者におけるRepathaとプラセボの治療効果の比較：ベースラインから12週時点までの平均変化率（%、95% CI）

Study	Dose regimen	LDL-C (%)	non-HDL-C (%)	Apo B (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	TC/HDL-C Ratio %	ApoB/ApoA1 Ratio %
TESLA (HoFH)	420 mg QM (N = 33)	-32[b] (-45, -19)	-30[a] (-42, -18)	-23[b] (-35, -11)	-27[a] (-38, -16)	-12 (-25, 2)	-44 (-128, 40)	-0.1 (-9, 9)	0.3 (-15, -16)	-26[a] (-38, -14)	-28[a] (-39, -17)

Key: HoFH = homozygous familial hypercholesterolaemia; QM = once monthly; [a] nominal p value <0.001 when compared with placebo; [b] p value < 0.001 when compared with placebo.

家族性高コレステロール血症ホモ接合体に対する長期有効性

TAUSSIG試験では、Repathaの長期使用により持続的な治療効果が認められ、アフェレーシス非施行の家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者では約20～30%、アフェレーシスを施行中の家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者では約15%～25%、LDL-Cが低下した（表7）。そのほかの脂質パラメータ（TC、ApoB、non-HDL-C、TC/HDL-C及びApoB/ApoA1）の変化からも、家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者においてRepathaの長期投与により持続的な効果が認められた。家族性高コレステロール血症ホモ接合体の青年患者（12歳以上18歳未満）13例では、LDL-Cの低下及びそのほかの脂質パラメータの変化が家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者の集団全体と類似していた。

表7：家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者における LDL-C に対する Repatha の効果：ベースラインから OLE 36 週時点までの平均変化率

Patient population (N)	OLE week 12	OLE week 24	OLE week 36
HoFH (N = 96)	-20 (n = 70)	-23 (n = 46)	-24 (n = 30)
Non-apheresis (N = 65)	-22 (n = 46)	-24 (n = 33)	-24 (n = 27)
Apheresis (N = 31)	-17 (n = 24)	-20 (n = 13)	-21 (n = 3)

Key: OLE = open label extension N (n) = Number of evaluable patients (N) and patients with observed LDL values at specific schedule visit (n) in the HoFH interim analysis set

Repathaが心血管系の罹患率及び死亡率に及ぼす影響は明らかになっていない。

小児集団

欧州医薬品庁により、混合型脂質異常症の治療に関して、小児集団のすべての部分集団を対象としたRepathaの試験結果の提出義務が免除されている。

欧州医薬品庁により、高コレステロールの治療に関して、小児集団の1つ以上の部分集団を対象としたRepathaの試験結果の提出義務が保留されている。

小児集団におけるRepathaの使用に関して得られているデータは限られている。12 歳以上18歳未満の家族性高コレステロール血症ホモ接合体の青年患者14例を臨床試験に組み入れた。家族性高コレステロール血症ホモ接合体の青年患者と成人患者の間で、安全性又は有効性に全体的な差は認められなかった。

小児における使用に関する詳細については第4.2項を参照すること。

5.2 薬物動態学的特性

吸収及び分布

Repatha 140 mg 又は 420 mg を健康成人に単回皮下投与したところ、3～4 日で最高血清中濃度の中央値に達した。用量 140 mg の単回皮下投与では、C_{max} の平均値（SD）が 13.0（10.4）μg/mL、AUC_{last} の平均値（SD）が 96.5（78.7）day•μg/mL であった。用量 420 mg の単回皮下投与では、C_{max} の平均値（SD）が 46.0（17.2）μg/mL、AUC_{last} の平均値（SD）が 842（333）day•μg/mL であった。140 mg 3 回の皮下投与は 420 mg 1 回の皮下投与と生物学的に同等であった。薬物動態モデルから求めた皮下投与後の絶対バイオアベイラビリティは 72%であった。

Repatha 420 mg を静脈内に単回投与した後、定常状態分布容積の平均値（SD）は 3.3 （0.5 L）と推定され、evolocumab の組織分布は限定的であることが示唆された。

生体内分解

Repatha は天然免疫グロブリンとしてアミノ酸と炭水化物のみで構成されており、肝臓の代謝機序によって消失する可能性は低い。その代謝と消失は、免疫グロブリンのクリアランス経路をたどり、小ペプチドや個々のアミノ酸に分解されると予想される。

消失

evolocumab の有効半減期は 11～17 日と推定された。

高用量スタチンの投与を受けている家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者では、低～中用量のスタチンの投与を受けている被験者と比べてevolocumabの全身曝露量がわずかに低かった（AUC_{last}の比は0.74［90% CI：0.29～1.9］）。約20%のクリアランスの増加は、スタチンによるPCSK9濃度の増加を一因としており、脂質に対するevolocumabの薬力学的効果に悪影響はなかった。母集団薬物動態解析では、スタチンを併用中の高コレステロール血症患者（非家族性高コレステロール血症又は家族性高コレステロール血症）において、evolocumabの血清中濃度に顕著な差は認められなかった。

線形／非線形

420 mg を静脈内単回投与した後の全身クリアランスの平均は、12（2）mL/hr と推定された。12 週間の反復皮下投与による臨床試験では、140 mg 以上の用法・用量にて曝露量に用量比例性の増加が認められた。最低血清中濃度は、140 mg 2 週に 1 回の投与後（C_{min}［SD］：7.21［6.6］）又は420 mg 月 1 回の投与後（C_{min}［SD］：11.2［10.8］）に約 2～3 倍の蓄積を示し、投与 12 週までに定常状態に達した。

124 週間の期間中、血清中濃度に時間依存的な変化は認められなかった。

腎機能障害

軽度から中等度の腎機能障害患者では、用量を調節する必要はない。Repatha の臨床試験のデータを統合して母集団薬物動態解析を実施したところ、軽度又は中等度の腎機能障害患者と非腎機能障害患者との間で evolocumab の薬物動態に差は認められなかった。Repatha は、重度の腎機能障害患者では検討を実施していない（第 4.4 項を参照）。

肝機能障害

軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）患者では、用量調節は必要ない。軽度の肝機能障害患者 8 例、中等度の肝機能障害患者 8 例及び健康被験者 8 例を対象として、Repath 140 mg の単回皮下投与について検討を行った。健康被験者に比べ、evolocumab の曝露量は約 40～50%低かった。しかし、ベースライン時の PCSK9 レベル及び PCSK9 中和の程度と経時変化は、軽度又は中等度の肝機能障害患者と健康被験者との間で類似していた。このため、絶対 LDL-C 低下の経時変化と程度も類似していた。Repatha は、重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）患者では検討を実施していない（第 4.4 項参照）。

体重

体重は、母集団薬物動態解析において evolocumab のトラフ濃度に影響を与える有意な共変量であったが、LDL-C 低下には影響が認められなかった。evolocumab 140 mg を 2 週間ごとに反復皮下投与した後の 12 週後のトラフ濃度は、典型的な体重 81 kg の被験者と比べて体重 69 kg では 147%高く、93 kg では、70%低かった。420 mg 月 1 回の用量で evolocumab を反復皮下投与したときの体重による影響はこれより小さかった。

そのほかの特別な集団

母集団薬物動態解析により、年齢、人種又は性別に応じた用量調節は必要ないことが示唆されている。evolocumab の薬物動態は体重による影響を受けたが、LDL-C 低下に対する顕著な効果はなかった。そのため、体重に応じた用量調節は必要ない。

5.3 非臨床安全性データ

ハムスターでは、420 mg 月 1 回の用量で投与を受けた患者よりもはるかに高い曝露量で evolocumab にがん原性は認められなかった。これまでに evolocumab の変異誘発性の評価は行われていない。

ハムスター及びカニクイザルでは、420 mg 月 1 回投与の用量で evolocumab の投与を受けた患者よりもはるかに高い曝露量で、雄又は雌の受胎能に対する影響は認められなかった。

カニクイザルでは、420 mg 月 1 回の用量で evolocumab の投与を受けた患者よりもはるかに高い曝露量で、胚-胎児発達又は出生後の成長（分娩後 6 カ月まで齢）に対する影響は認められなかった。

evolocumab の 3 カ月間投与後に KLH で免疫したカニクイザルで T 細胞依存性抗体反応が低下したことを除き、ハムスター（3 カ月齢以下）及びカニクイザル（6 カ月齢以下）では、420 mg 月 1 回の用量で evolocumab の投与を受けた患者よりもはるかに曝露量で、有害作用は認められなかった。これらの試験では、目的とする血清 LDL-C 及び総コレステロール低下の薬理作用が認められ、投与を中止すると低下は回復した。

ロスバスタチンを 3 カ月間併用投与した場合、420 mg 月 1 回の用量で evolocumab 投与を受けた患者よりもはるかに曝露量で、カニクイザルに有害な作用は認められなかった。血清 LDL-C 及び総コレステロールの低下は evolocumab 単独で過去に認められたものより顕著であり、投与を中止すると回復した。

6. 製剤的特性

6.1 添加剤一覧

プロリン
氷酢酸
ポリソルベート 80
水酸化ナトリウム（pH 調整剤）
注射用水

6.2 配合禁忌

配合変化試験は実施されていないため、本剤はほかの薬剤と混合してはならない。

6.3 有効期間

2 年

6.4 保存上の注意

冷蔵庫（2°C～8°C）で保存すること。凍結しないこと。

遮光するため、プレフィルドペンは包装箱に入れて保管すること。

冷蔵庫から出した場合は、Repatha を包装箱に入れて室温（25°C 以下）で保存し、1 週間以内に使用すること。

6.5 容器の性質及び内容物

液剤 1 mL を充填したステンレス製 27 ゲージ針付きのタイプ I ガラス製シリンジが入ったプレフィルドペン。

プレフィルドペンのニードルカバーは、乾燥天然ゴム（ラテックス誘導体）製である（第 4.4 項参照）。

プレフィルドペン 1 本、2 本、3 本又はマルチパック 6 本（2 本×3）の包装サイズ。
すべての包装サイズが市販されるとは限らない。

6.6　廃棄及びその他の取扱い上の注意

投与の前に、液剤を点検すること。粒子が入っている、若しくは混濁していたり変色している場合は、その液剤を注射してはならない。注射部位における不快感を防止するため、注射の前にペンを室温（25°C 以下）に戻すこと。プレフィルドペンの全内容物を注射すること。プレフィルドペンは、全内容物を固定用量として投与するよう設計されている。

未使用の医薬品又は廃棄物は地域の要件に従って廃棄すること。

7.　製造販売業者

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
The Netherlands

8.　製造販売承認番号

EU/1/15/1016/002 - プレフィルドペン1本
EU/1/15/1016/003 - プレフィルドペン2本
EU/1/15/1016/004 - プレフィルドペン3本
EU/1/15/1016/005 - プレフィルドペン6本（2本×3）（マルチパック）

9.　初回承認日／承認更新日

初回承認日：

10.　記載事項改訂日

本医薬品に関する詳細な情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト http://www.ema.europa.eu で閲覧可能である。