目次

1.8 添付文書（案） 2
1.8.1 添付文書（案） 2
1.8.2 効能・効果、用法・用量及びその設定根拠 7
1.8.2.1 効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意 7
1.8.2.2 効能・効果の設定根拠 7
1.8.2.3 効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠 8
1.8.2.4 用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意 9
1.8.2.5 用法・用量の設定根拠 9
1.8.2.6 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠 10
1.8.3 使用上の注意及びその設定根拠 11
1.8.3.1 使用上の注意 11
1.8.3.2 使用上の注意の設定根拠 14

1.8　添付文書（案）

1.8.1　添付文書（案）

次頁以降に添付文書（案）を示す。

astellas AMGEN BioPharma

astellas

2016年１月作成（第１版）

日本標準商品分類番号
872189

承認番号	22800AMX00022000
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	2015年７月

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

レパーサ®皮下注140mgシリンジ

Repatha®

エボロクマブ（遺伝子組換え）注

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（1mL）

販売名	レパーサ皮下注140mg シリンジ	
有効成分	エボロクマブ（遺伝子組換え）注1)	140mg
添加剤	L-プロリン	25mg
	氷酢酸	1.2mg
	ポリソルベート80	0.1mg
	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、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。

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

(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、本剤投与の要否を判断すること。（「臨床成績」の項参照）

【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140mgを2週間に1回又は420mgを4週間に1回皮下投与する。

家族性高コレステロール血症ホモ接合体：

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

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

HMG-CoA還元酵素阻害剤と併用すること。
［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。］

【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) 併用するHMG-CoA還元酵素阻害剤及び他の脂質異常症治療薬の添付文書【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。

3. 副作用

承認時までの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）及び国際共同長期投与試験（1年）、及び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に参加した日本人患者565例中56例（9.9%）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8例（1.4%）、注射部位反応4例（0.7%）、肝酵素異常4例（0.7%）、CK（CPK）上昇4例（0.7%）、頚動脈内膜中膜肥厚度増加4例（0.7%）、筋肉痛4例（0.7%）であった。
（承認時：2016年1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、放屁、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	無力症、倦怠感、末梢腫脹	注射部位反応（疼痛、紅斑、内出血）
肝胆道系障害	肝酵素異常		
臨床検査	CK（CPK）上昇、頚動脈内膜中膜肥厚度増加	低比重リポ蛋白減少、血小板凝集亢進、尿中蛋白陽性、尿中ビリルビン増加	
代謝及び栄養障害	糖尿病		
筋骨格系及び結合組織障害	筋肉痛、筋痙縮	関節痛、背部痛、四肢不快感、四肢痛	
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	鼻咽頭炎、上気道感染
皮膚及び皮下組織障害		発疹、そう痒性皮疹、皮膚炎、皮膚しわ、蕁麻疹	
血管障害		潮紅	
感染症及び寄生虫症			インフルエンザ

注2）国内臨床試験では認められなかったものの、海外臨床試験で認められた副作用は頻度不明とした。

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
本剤はHMG-CoA還元酵素阻害剤と併用するため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦には投与しないこと。[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。また、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) 投与時
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) 本剤のシリンジ注射針カバーは、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。

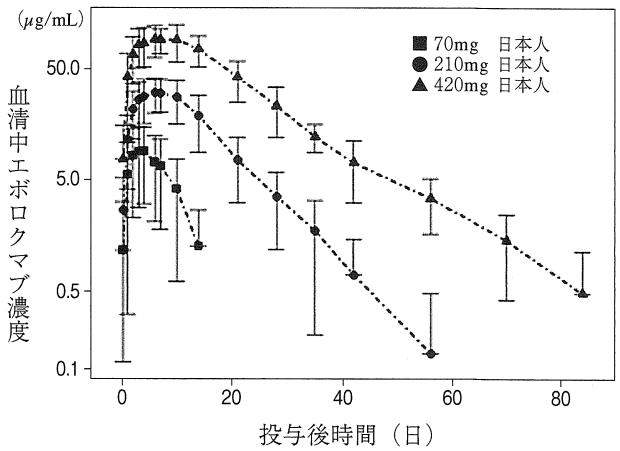


図1 健康成人にエボロクマブを単回皮下投与したときの血清中エボロクマブの濃度時間推移

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

用法	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)]。

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

(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	$AUC_{week8\text{-}12}$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）$AUC_{week8\text{-}12}$：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140mg単回皮下投与したとき、軽度あるいは中等度肝機能障害患者におけるエボロクマブのC_{max}は、健康成人と比べてそれぞれ21%あるいは34%低下し、AUCはそれぞれ39%あるいは47%低下したが、LDL-コレステロールの低下効果に大きな違いはなかった。

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[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[8)]において、アトルバスタチン5mg又は20mgとの併用にて、本剤140mgを2週間に1回又は本剤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[9,10)]において、本剤140mgを2週間に1回又は本剤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およびプラセボ群と本剤群の差	-1.5 (-42, 39)	-92.0 (-205, -39)	3.9 (-28, 59)	-80.3 (-151, -46)
	-90.8（-100.9, -80.7）注7)		-83.6（-92.5, -74.8）注7)	
12週のベースラインからの変化率およびプラセボ群と本剤群の差(%)	-0.28 (-33.3, 33.9)	-75.16 (-92.8, -38.2)	2.67 (-23.0, 37.1)	-67.26 (-91.6, -51.1)
	-74.85#（-80.22, -69.47）注7)		**-69.91#（-74.60, -65.23）**注7)	
10週と12週の平均値のベースラインからの変化量およびプラセボ群と本剤群の差	-2.6 (-42, 30)	-91.1 (-195, -44)	1.0 (-43, 42)	-85.2 (-176, -49)
	-89.3（-98.4, -80.2）注7)		-86.3（-95.1, -77.5）注7)	
10週と12週の平均値のベースラインからの変化率およびプラセボ群と本剤群の差(%)	-1.28 (-33.3, 26.1)	-75.28 (-88.2, -47.1)	0.80 (-34.4, 33.0)	-71.62 (-90.1, -50.0)
	-73.97#（-78.54, -69.41）注7)		**-72.89#（-77.22, -68.57）**注7)	

－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およびプラセボ群と本剤群の差	0.0 (-38, 57)	-69.1 (-149, -27)	-2.8 (-38, 33)	-68.6 (-172, -18)
	-69.6（-76.5, -62.6）注7)		-65.5（-73.8, -57.1）注7)	
12週のベースラインからの変化率およびプラセボ群と本剤群の差(%)	2.77 (-27.7, 129.5)	-72.48 (-97.1, -32.5)	-1.94 (-34.1, 43.8)	-69.05 (-93.0, -26.0)
	-75.85#（-83.55, -68.15）注7)		**-66.87#（-72.88, -60.87）**注7)	
10週と12週の平均値のベースラインからの変化量およびプラセボ群と本剤群の差	-1.2 (-31, 47)	-69.3 (-149, -18)	-2.4 (-36, 24)	-74.6 (-169, -35)
	-68.7（-75.3, -62.1）注7)		-72.0（-79.5, -64.6）注7)	
10週と12週の平均値のベースラインからの変化率およびプラセボ群と本剤群の差(%)	0.96 (-26.3, 105.7)	-72.55 (-96.4, -31.6)	-1.28 (-27.1, 34.8)	-75.62 (-92.6, -47.9)
	-74.41#（-81.21, -67.61）注7)		**-74.27#（-78.93, -69.60）**注7)	

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）プラセボ群と本剤群との差については最小二乗平均値（95%信頼区間）、それ以外の箇所には平均値（最小値, 最大値）を示した。

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）に本剤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例に本剤420mgを4週間に1回投与したプラセボ対照二重盲検比較試験[12]の結果、12週時点のベースラインからのLDL-コレステロールの変化率（平均値）は本剤群で-26.1±23.2%及びプラセボ群で6.1±18.3%であった。

【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[13]、PCSK9のLDL受容体への結合を阻害した[14]。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[15]。

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[16]。サルにおいて、LDL-コレステロールを低下させた[17]。

【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／ケキシン9型（PCSK9）に対する遺伝子組換えヒトIgG2モノクローナル抗体である。エボロクマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。エボロクマブは、441個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ2鎖）2本及び215個のアミノ酸残基からなるL鎖（λ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約144,000）である。

【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】

レパーサ皮下注140mgシリンジ：シリンジ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）社内資料：R20080178 ヒトPCSK9に対する結合親和性試験
14）社内資料：R20080177 PCSK9とLDL受容体の結合に対する影響試験
15）社内資料：R20080176 肝細胞へのLDLの取り込み試験
16）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
17）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は下記にご請求下さい。

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・バイオファーマ株式会社
東京都千代田区丸の内1丁目7番12号

発売
アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

1.8.2　効能・効果、用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1　効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意

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、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。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
(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、本剤投与の要否を判断すること。（「臨床成績」の項参照）

1.8.2.2　効能・効果の設定根拠

- 国内第Ⅱ相試験において、エボロクマブ 70 mg、140 mg 又はプラセボを 2 週間に 1 回、280 mg、420 mg 又はプラセボを 4 週間に 1 回、既存の HMG-CoA 還元酵素阻害剤療法をうけている（エゼチミブの併用有無は問わない）心血管イベントの発現リスクが高い日本人の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）に 12 週間投与し、その有効性及び安全性をプラセボと比較した。その結果、エボロクマブ 2 週間に 1 回では 140 mg を、4 週間に 1 回では 420 mg を至適用量として選択した。
- 国内第Ⅲ相試験において、脂質低下療法として国内で多く処方されている HMG-CoA 還元酵素阻害剤のひとつであるアトルバスタチンを選択（1 日 5 mg 及び 20 mg の 2 コホートを設定）し、心血管イベントの発現リスクが高い日本人の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）を対象にプラセボを対照としてエボロクマブ 140 mg を 2 週間に 1 回及び 420 mg を 4 週間に 1 回、12 週間投与した。その結果、10 週及び 12 週時点のベースラインからの LDL-C 平均低下率のプラセボとの差は、それぞれ 74%（アトルバスタチン 5 mg コホート）と 74%（同 20 mg コホート）及び 73%（同 5 mg コホート）と 74%（同 20 mg コホート）であり、いずれも統計学的に有意な LDL-C の低下が認められた（$p < 0.001$）。その他の脂質パラメータに対しても有意な改善が認められた。また、海外で家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者を対象に実施した第Ⅲ相試験においても、エボロクマブ投与によりプラセボ群と比較して統計学的に有意な LDL-C の低下（$p < 0.001$）が認められ、ほかの脂質パラメータも改善した。
- プラセボを対象とした国内第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験において、有害事象の発現率はそれぞれ、エボロクマブ 140 mg 2 週間に 1 回投与が 53.8%及び 48.5%、420 mg 4 週間に 1 回投与が 58.5%及び 44.6%、プラセボ 2 週間に 1 回投与が 34.6%及び 49.5%、プラセボ 4 週間に 1 回投与が 42.0%及び 52.5%であり、エボロクマブとプラセボとで有害事象の発現率及び程度は同程度であった。
- 国内第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験から非盲検長期継続投与試験に移行した日本人それぞれ 219 例及び 337 例において、エボロクマブ継続投与による LDL-C 低下率は長期投与時（それぞれ 52 週及び 48 週時）のいずれも約 65%～70%と安定した推移を示したのに対し、エボロクマブ非投与

群（基礎療法のみ）に割り付けられた例では低下が認められなかった。長期投与による有害事象の種類と発現率に変化は認められず、非投与群と差はなかった。

- これらの国内試験の結果は、海外試験（第Ⅱ相試験ならびに第Ⅲ相試験）で得られた結果と同様であった。
- 日本人及び外国人6026例からなる安全性データベースから得られた、エボロクマブ 12週間投与による有害事象の発現プロファイルは対照群と同様であった。さらに、非盲検長期継続投与試験に移行して得られた安全性プロファイルでも同様であった。
- 日本人7名を含む国際共同試験において、12歳以上の家族性コレステロール血症ホモ接合体患者に対しエボロクマブ 420 mg を4週間に1回又は2週間に1回投与したところ、LDL-Cがベースラインと比べて12週時に平均21%低下、24週時には平均23%低下し、臨床的に意義のある効果が認められた。安全性に関しては、高コレステロール血症患者及び家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者と大きく変わりがなかった。
  また、家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者を対象としたプラセボ対照の海外臨床試験では、エボロクマブ 420 mgを4週間に1回投与したところ、12週時点のベースラインからのLDL-C低下率のプラセボとの差は約31%であり、統計学的に有意（P<0.001）であった。LDL-Cのベースラインからの変化率はエボロクマブ群で-23.1%及びプラセボ群で7.9%であった。有害事象はエボロクマブ群で12例（36.4%）、プラセボ群で10例（62.5%）に認められ、その種類、発現率及び重症度に関しエボロクマブはプラセボと同様であった。

以上のように、エボロクマブは心血管イベントの発現リスクが高く、更にHMG-CoA還元酵素阻害剤及び他の既存治療で効果不十分な、高コレステロール血症及び家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体、家族性高コレステロール血症ホモ接合体を対象とした臨床試験によりその有効性が確認され、安全性においてもそのプロファイルはプラセボと同様であったことから、効能・効果を「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。」と設定した。

1.8.2.3　効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠

1. 他の脂質異常症治療薬に準じて設定した。他の疾患や薬剤により二次的にコレステロールが上昇する場合があり、このような場合には原因疾患の治療を優先する必要がある。従って、十分な診察及び検査を実施後、「家族性高コレステロール血症（ヘテロ及びホモ接合体）」、「高コレステロール血症」であることを確認する旨記載した。
2. 本剤は心血管イベントの発現リスクが高い患者を対象に臨床試験が行われている。疾患として既に心血管イベントリスクが高いとされる家族性高コレステロール血症以外の患者に本剤を適用するにあたって、本剤の適正使用の観点から心血管イベントの発現リスクが高いことを確認するための具体的な情報として記載した。

1.8.2.4　用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意

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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
HMG-CoA 還元酵素阻害剤と併用すること。
［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。］

1.8.2.5　用法・用量の設定根拠

- 患者の利便性を考慮し、投与頻度を 2 週間に 1 回あるいは 4 週間に 1 回とすることとし、それぞれの投与頻度にて適切な用量を設定する目的で国内第Ⅱ相試験を実施した。日本人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）を対象にエボロクマブ 70 mg、140 mg 又はプラセボを 2 週間に 1 回、280 mg、420 mg 又はプラセボを 4 週間に 1 回、12 週間投与した結果、すべてのエボロクマブ群でプラセボ群と比較して投与 12 週時点の LDL-C のベースラインからの変化率において、統計学的に有意な差が認められた（すべて $p < 0.001$）。プラセボ群に対する変化率の差は、エボロクマブ 2 週間に 1 回群で 52.85%（70 mg）及び 68.61%（140 mg）、エボロクマブ 4 週間に 1 回群で 58.16%（280 mg）及び 63.94%（420 mg）であり、2 週間に 1 回 では 140 mg が、4 週間に 1 回では 420 mg が LDL-C の低下においてより高い効果を示した。安全性解析の結果は先行するエボロクマブ試験の結果と一致しており、新たなリスクは特定されなかった。また、用量と有害事象が発現した被験者数との間に明らかな関係は認められなかった。
- これらの結果より、140 mg を 2 週に 1 回及び 420 mg を 4 週に 1 回を高コレステロール血症患者及び家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者に対する推奨用法・用量として選択し、国内第Ⅲ相試験を実施した。
  プラセボを対照とした国内第Ⅲ相試験において、アトルバスタチン 1 日 5 mg 及び 20 mg を基礎療法として使用し、エボロクマブ 140 mg 2 週間に 1 回及び 420 mg 4 週間に 1 回を 12 週間投与したところ、10 週及び 12 週時点のベースラインからの LDL-C 平均低下率のプラセボとの差はそれぞれ 74%（アトルバスタチン 5 mg コホート）と 74%（同 20 mg コホート）及び 73%（同 5 mg コホート）と 74%（同 20 mg コホート）であり、いずれも統計学的に有意な差（$P<0.001$）が認められた。その他の脂質パラメータに対しても有意な改善が認められた。有害事象の発現はいずれの群においてもプラセボと同様であり、両用法間でも差は認められなかった。
  国内第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験から非盲検長期継続投与試験に移行した日本人それぞれ 219 例及び 337 例において、エボロクマブ継続投与による LDL-C 低下率は長期投与時（それぞれ 52 週及び 48 週時）約 65%～70%と安定した推移を示したのに対し、エボロクマブ非投与群（基礎療

法のみ）に割り付けられた例では、低下が認められなかった。長期投与による有害事象の種類と発現率に変化は認められず、非投与群と差はなかった。

これらの結果より、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患者に対する用法・用量として「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」と設定した。

- 日本人7名を含む国際共同試験において、家族性コレステロール血症ホモ接合体患者に対し、アフェレーシスを受けていない被験者には420 mg を4週間に1回の用量で開始し、LDL-C低下及びPCSK9抑制レベルに応じ420 mgを2週間に1回に増量する選択肢が与えられた。アフェレーシスを受けている被験者は420 mg を2週間に1回の用量で開始し、LDL- C低下が認められれば、420 mg を4週間に1回に減量する選択肢が与えられた。その結果、ベースラインに比べてLDL-Cが12週時に平均21%低下、24週時には平均23%低下し、臨床的に意義のある効果が認められた。さらに、420 mgの投与頻度を2週間に1回に増やすことで、LDL-C低下が約6%大きくなった。安全性に関しては、高コレステロール血症患者及び家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者と大きく変わりがなかった。

  また、家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者を対象としたプラセボ対照の海外臨床試験では、エボロクマブ 420 mgを4週間に1回投与したところ、12週時点のベースラインからのLDL-C低下率のプラセボとの差は約31%であり、統計学的に有意（P<0.001）であった。有害事象はエボロクマブ群で12例（36.4%）、プラセボ群で10例（62.5%）に認められ、その種類、発現率及び重症度に関しエボロクマブはプラセボと同様であった。

  なお、臨床試験においてLDLアフェレーシスを実施中の患者に対しては、その施行頻度に合わせてエボロクマブ 420 mg を2週間に1回皮下で投与を開始し、有効性・安全性が確認された。

  以上の結果から、家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者に対する用法・用量として「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。」と設定した。

1.8.2.6　用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

本剤の使用にあたってはHMG-CoA還元酵素阻害剤と併用することについて具体的に注意喚起するため設定した。また、日本人を対象とした臨床試験においてエボロクマブ単独療法における有効性及び安全性は確認されていないことから、情報提供の観点より設定した。

1.8.3　使用上の注意及びその設定根拠

1.8.3.1　使用上の注意

【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

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

1.8.2.1 項を参照。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1.8.2.4 項を参照。

[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) 併用する HMG-CoA 還元酵素阻害剤及び他の脂質異常症治療薬の添付文書【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。

3. 副作用

承認時までの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）及び国際共同長期投与試験（1 年）、及び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に参加した日本人患者 565 例中 56 例（9.9%）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 ヶ月）。主な副作用は、糖尿病 8 例（1.4%）、注射部位反応 4 例（0.7%）、肝酵素異常 4 例（0.7%）、CK（CPK）上昇 4 例（0.7%）、頚動脈内膜中膜肥厚度増加 4 例（0.7%）、筋肉痛 4 例（0.7%）であった。

（承認時：○年○月）

その他の副作用

	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明[注2)]
血液およびリンパ系障害		貧血	
心臓障害		心筋虚血、動悸	
胃腸障害		下痢、放屁、胃粘膜病変、食道静脈瘤	悪心
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応	無力症、倦怠感、末梢腫脹	注射部位反応（疼痛、紅斑、内出血）
肝胆道系障害	肝酵素異常		
臨床検査	CK（CPK）上昇、頚動脈内膜中膜肥厚度増加	低比重リポ蛋白減少、血小板凝集亢進、尿中蛋白陽性、尿中ビリルビン増加	
代謝および栄養障害	糖尿病		
筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛、筋痙縮	関節痛、背部痛、四肢不快感、四肢痛	
神経系障害		感覚鈍麻、頭痛	
精神障害		不眠症	
生殖系および乳房障害		女性化乳房	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		慢性気管支炎	鼻咽頭炎、上気道感染
皮膚および皮下組織障害		発疹、そう痒性皮疹、皮膚炎、皮膚しわ、蕁麻疹	
血管障害		潮紅	
感染症および寄生虫症			インフルエンザ

注2）：国内臨床試験では認められなかったものの、海外臨床試験で認められた副作用は頻度不明とした。

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

本剤はHMG-CoA還元酵素阻害剤と併用するため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦には投与しないこと。[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。また、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) 投与時

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) 本剤のシリンジ注射針カバーは、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。

1.8.3.2 使用上の注意の設定根拠

禁忌について

過敏症に対する一般的な注意事項である。

本剤に含有されている成分に対して過敏症の既往がある場合には、再発する可能性が高いと考えられるため、本剤の投与を避けること。

効能・効果に関連する使用上の注意について

1.8.2.3項を参照

用法・用量に関連する使用上の注意について

1.8.2.6項を参照

1. 慎重投与について

本剤の臨床試験では、重度の肝機能障害を有する患者は対象から除外されており、本剤の使用経験がないため設定した。

2. 重要な基本的注意について

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

(2) 高コレステロール血症治療剤に共通する注意事項である。高コレステロール血症の治療は通常長期にわたるため、本剤投与中は定期的に血中脂質値の検査を実施し、本剤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が重要である。

(3) 本剤は、HMG-CoA 還元酵素阻害剤及び他の脂質異常症治療薬と併用される可能性があるため設定した。本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤及び他の脂質異常症治療薬との薬物相互作用は報告されていないが、併用する HMG-CoA 還元酵素阻害剤及び他の脂質異常症治療薬の注意事項も遵守する必要がある。

3. 副作用について

本剤で実施した臨床試験（国内で実施した高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験（12 週）及び第Ⅱ相及び第Ⅲ相国際共同長期投与試験（1 年）、及び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に参加した日本人患者）に基づき設定した。なお、本剤の臨床試験結果は MedDRA の基本語を用いて集計した。

4. 高齢者への投与について

一般に高齢者では生理機能が低下しているための注意事項である。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与について

本剤は HMG-CoA 還元酵素阻害剤と併用するため、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り、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ため設定した。

6. 小児等への投与

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おいて、国内及び海外臨床試験で小児等での使用経験がないため記載した。また、家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者において、国内臨床試験で小児等での使用経験がないため、及び海外臨床試験において 12 歳未満の使用経験がないため記載した。

7. 適用上の注意

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

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

2) 一般的に、振とうがタンパク質の立体構造に影響を与えることが知られており、本剤を振とうしないこと。

3) 内容物を目視により確認し、本剤が壊れていたり、薬液の変色、にごり、浮遊物が認められる場合は使用を中止すること。

(3) 1) 本剤の注射部位は上腕部、腹部又は大腿部が適している。短期間に同一部位への反復投与は行わないこと。また、本剤投与時に注射部位に投与部位反応が認められているので、皮膚が敏感なところ、挫傷、発赤又は硬結している部位への注射は避けること。

2) 本剤の注射針のキャップは、ラテックスを含有しているため、ラテックス過敏症の既往歴あるいは可能性のある場合、キャップへの接触あるいは本剤の投与により、アレルギー反応がおこることがあるので注意すること。

8. その他の注意

承認時までの臨床試験で発現した抗エボロクマブ抗体の事実に基づき記載した。

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　JAN

平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日付でWHO Recommended International Nonproprietary Names（r-INN）に基づきJANの届出を行った。医薬品名称専門協議で以下のように決定され、平成　27年4 月3 日付薬食審査発0403 第1 号により通知された。次ページに本通知を示す。

JAN：

（日本名）　エボロクマブ（遺伝子組換え）

（英　名）　Evolocumab (Genetical Recombination)

化学名：

（日本名）　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／ケキシン9 型（PCSK9）に対する遺伝子組換えヒトIgG2 モノクローナル抗体である。エボロクマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。エボロクマブは，441 個のアミノ酸残基からなるH 鎖（γ2 鎖）2 本及び215 個のアミノ酸残基からなるL 鎖（λ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約144,000）である。

（英　名）　Evolocumab is a recombinant human IgG2 monoclonal antibody against human proprotein convertasesubtilisin/kexin type 9 (PCSK9). Evolocumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Evolocumabis a glycoprotein (molecular weight: ca. 144,000) composed of 2 H-chains (γ2-chains) consisting of 441amino acid residues each and 2 L-chains (λ-chains) consisting of 215 amino acid residues each.

1.9.2　INN

r-INN：evolocumab

本薬は、WHO Drug Information 2013 年27 巻3 号、Recommended INN List:70 に掲載されている。

薬食審査発 0403 第 1 号
平 成 27 年 4 月 3 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
（　公　印　省　略　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添

（別表）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号　25-1-B33

JAN（日本名）：エボロクマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Evolocumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L 鎖

ESALTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG GYNSVSWYQQ HPGKAPKLMI
YEVSNRPSGV SNRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDEADYYC NSYTSTSMVF
GGGTKLTVLG QPKAAPSVTL FPPSSEELQA NKATLVCLIS DFYPGAVTVA
WKADSSPVKA GVETTTPSKQ SNNKYAASSY LSLTPEQWKS HRSYSCQVTH
EGSTVEKTVA PTECS

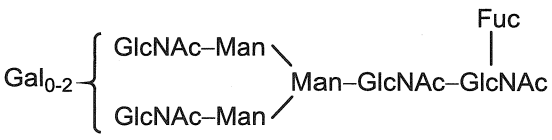
H 鎖

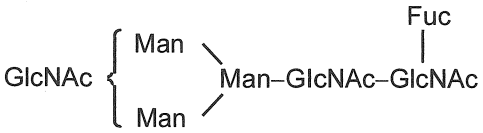
EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTLT SYGISWVRQA PGQGLEWMGW
VSFYNGNTNY AQKLQGRGTM TTDPSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCARGY
GMDVWGQGTT VTVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL GCLVKDYFPE
PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSN FGTQTYTCNV
DHKPSNTKVD KTVERKCCVE CPPCPAPPVA GPSVFLFPPK PKDTLMISRT
PEVTCVVVDV SHEDPEVQFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQF NSTFRVVSVL
TVVHQDWLNG KEYKCKVSNK GLPAPIEKTI SKTKGQPREP QVYTLPPSRE
EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP MLDSDGSFFL
YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG K

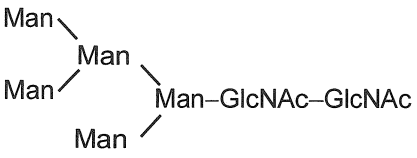
H 鎖 N291：糖鎖結合；H 鎖 K441：部分的プロセシング

L 鎖 C214－H 鎖 C129，H 鎖 C217－H 鎖 C217，H 鎖 C218－H 鎖 C218，H 鎖 C221－H 鎖 C221，
H 鎖 C224－H 鎖 C224：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造







$C_{6242}H_{9684}N_{1668}O_{1996}S_{56}$（タンパク質部分，4本鎖）

H鎖 $C_{2140}H_{3313}N_{571}O_{664}S_{21}$

L鎖 $C_{981}H_{1529}N_{263}O_{334}S_{7}$

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／ケキシン9型（PCSK9）に対する遺伝子組換えヒトIgG2モノクローナル抗体である．エボロクマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．エボロクマブは，441個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ2鎖）2本及び215個のアミノ酸残基からなるL鎖（λ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約144,000）である．

Evolocumab is a recombinant human IgG2 monoclonal antibody against human proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). Evolocumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Evolocumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 144,000) composed of 2 H-chains (γ2-chains) consisting of 441 amino acid residues each and 2 L-chains (λ-chains) consisting of 215 amino acid residues each.

※　JAN以外の情報は、参考として掲載しました。

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 70

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–105) and Recommended (1–66) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 14, 2011* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 70

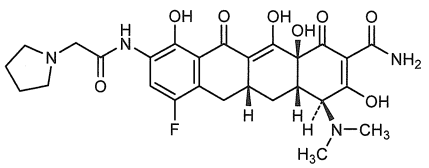
Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–105) et recommandées (1–66) dans la *Liste récapitulative No. 14, 2011* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 70

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–105) y Recomendadas (1–66) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 14, 2011* (disponible sólo en CD-ROM).

$C_{27}H_{31}FN_4O_8$



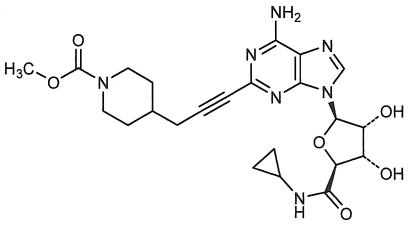
evodenosonum

evodenoson — methyl 4-{3-[6-amino-9-(*N*-cyclopropyl-β-D-ribofuranosyluronamide)-9*H*-purin-2-yl]prop-2-yn-1-yl}piperidine-1-carboxylate

évodénoson — 4-{3-[6-amino-9-(*N*-cyclopropyl-β-D-ribofuranosyluronamide)-9*H*-purin-2-yl]prop-2-yn-1-yl}pipéridine-1-carboxylate de méthyle

evodenosón — 4-{3-[6-amino-9-(*N*-ciclopropil-β-D-ribofuranosiluronamida)-9*H*-purin-2-il]prop-2-in-1-il}piperidina-1-carboxilato de metilo

$C_{23}H_{29}N_7O_6$



evolocumabum #

evolocumab — immunoglobulin G2-lambda, anti-[*Homo sapiens* PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
gamma2 heavy chain (1-441) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-18*01 (93.90%) -(IGHD)-IGHJ6*01)) [8.8.8] (1-115) -IGHG2*01 (CH1 (116-213), hinge (214-225), CH2 (226-334), CH3 (335-439), CHS (440-441)) (116-441)], (129-214')-disulfide with lambda light chain (1'-215') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV2-14*01 (95.90%) -IGLJ2*01) [9.3.9] (1'-109') -IGLC2*01 (110'-215')]; dimer (217-217'':218-218'':221-221'':224-224'')-tetrakisdisulfide

évolocumab — immunoglobuline G2-lambda, anti-[*Homo sapiens* PCSK9 (proprotéine convertase subtilisine/kexine type 9)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma2 (1-441) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-18*01 (93.90%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.8] (1-115) - IGHG2*01 (CH1 (116-213), charnière (214-225), CH2 (226-334), CH3 (335-439), CHS (440-441)) (116-441)], (129-214')-disulfure avec la chaîne légère lambda (1'-215') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV2-14*01 (95.90%) -IGLJ2*01) [9.3.9] (1'-109') -IGLC2*01 (110'-215')]; dimère (217-217'':218-218'':221-221'':224-224'')-tétrakisdisulfure

evolocumab

inmunoglobulina G2-lambda, anti-[*Homo sapiens* PCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*;
cadena pesada gamma2 (1-441) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-18*01 (93.90%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.8] (1-115) - IGHG2*01 (CH1 (116-213), bisagra(214-225), CH2 (226-334), CH3 (335-439), CHS (440-441)) (116-441)], (129-214')-disulfuro con la cadena ligera lambda (1'-215') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV2-14*01 (95.90%) - IGLJ2*01) [9.3.9] (1'-109') -IGLC2*01 (110'-215')]; dímero (217-217":218-218":221-221":224-224")-tetrakisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTLT SYGISWVRQA PGQGLEWMGW  50
VSFYNGNTNY AQKLQGRGTM TTDPSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCARGY 100
GMDVWGQGTT VTVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL GCLVKDYFPE 150
PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSN FGTQTYTCNV 200
DHKPSNTKVD KTVERKCCVE CPPCPAPPVA GPSVFLFPPK PKDTLMISRT 250
PEVTCVVVDV SHEDPEVQFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQF NSTFRVVSVL 300
TVVHQDWLNG KEYKCKVSNK GLPAPIEKTI SKTKGQPREP QVYTLPPSRE 350
EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP MLDSDGSFFL 400
YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG K          441
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
ESALTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG GYNSVSWYQQ HPGKAPKLMI  50
YEVSNRPSGV SNRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDEADYYC NSYTSTSMVF 100
GGGTKLTVLG QPKAAPSVTL FPPSSEELQA NKATLVCLIS DFYPGAVTVA 150
WKADSSPVKA GVETTTPSKQ SNNKYAASSY LSLTPEQWKS HRSYSCQVTH 200
EGSTVEKTVA PTECS                                      215
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H 22-96 142-198 255-315 361-419
22"-96" 142"-198" 255"-315" 361"-419"
Intra-L 22'-90' 137'-196'
22'"-90'" 137'"-196'"
Inter-H-L 129-214' 129"-214'"
Inter-H-H 217-217" 218-218" 221-221" 224-224"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
291, 291"

fedratinibum

fedratinib

N-tert-butyl-3-[(5-methyl-2-{4-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]anilino}pyrimidin-4-yl)amino]benzenesulfonamide

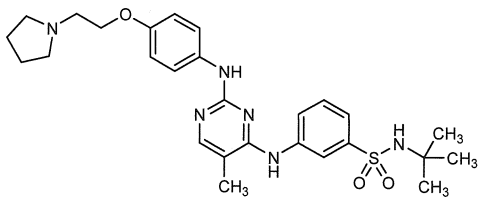
fédratinib

N-tert-butyl-3-[(5-méthyl-2-{4-[2-(pyrrolidin-1-yl)éthoxy]anilino}pyrimidin-4-yl)amino]benzènesulfonamide

fedratinib

N-terc-butil-3-[(5-metil-2-{4-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]anilino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida

$C_{27}H_{36}N_6O_3S$



1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	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／ケキシン 9 型（PCSK9）に対する遺伝子組換えヒト IgG2 モノクローナル抗体である。エボロクマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。 エボロクマブは、441 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ2 鎖）2 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（λ鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 144,000）である。
構造式	別紙に記載
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、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。
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。
劇薬等の指定	
市販名及び 有効成分・分量	レパーサ皮下注 140mg シリンジ レパーサ皮下注 140mg ペン 1 シリンジ（1mL）又はペン（1mL）中にエボロクマブ（遺伝子組換え）を 140 mg 含有
毒性	安全性薬理試験として、テレメトリーを装着したカニクイザルにおいて evolocumab 300 mg/kg の単回静脈内投与による心血管系パラメータ、呼吸数及び神経行動学的機能に及ぼす影響を評価した結果、evolocumab 投与に関連した変化は観察されなかった。 反復投与毒性試験において、evolocumab の 300 mg/kg までを週 1 回（QW）で最長 3 カ月間投与したハムスター及び 6 カ月間投与したカニクイザルに、evolocumab と関連した毒性は認められなかった。これらの試験では薬理作用として血清中低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）及び総コレステロールが各々最大 85%及び 40%の低下し、投与終了後に投与前の水準に戻った。カニクイザルにおいて、evolocumab の 100 mg/kg までを 2 週に 1 回（Q2W）でロスバスタチン 5 mg/kg の 1 日 1 回経口投与と 3 カ月間併用投与したが、有害な影響は認められなかった。本併用投与試験でみられた血清中 LDL-C 及び総コレステロールの低下は、evolocumab 単独投与時に観察された低下よりやや大きかったが、投与終了後に投与前の水準に戻った。 evolocumab のがん原性を評価するために、ハムスターの生涯投与試験を実施した。ハムスターに evolocumab の 100 mg/kg までを Q2W で最長 2 年間投与したが、腫瘍発生率は上昇しなかった。 evolocumab は化学合成を含まない遺伝子組み換え医薬品のため、遺伝毒性試験は実施しなかった。 生殖発生毒性試験として、妊娠した雌カニクイザルに evolocumab 50 mg/kg を妊娠 20 ないし 22 日から出産まで Q2W で投与した結果、胚・胎児発生又は出生後の発育（生後 6 カ月までの骨格、神経行動、並びに外表／内臓評価を実施）に

	影響は認められなかった。また、ハムスターに evolocumab の 100 mg/kg までを Q2W で投与したとき、雄又は雌の受胎能（発情周期、精子分析、交尾行動、並びに初期胚発生）に影響は認められなかった。なお、性成熟したカニクイザルに evolocumab の 300 mg/kg までを QW で 6 カ月間投与したとき、生殖器官の重量又は病理組織学的検査、月経周期、あるいは精子パラメータに影響は認められなかった。 局所刺激性試験として、evolocumab のウサギにおける静脈内投与とハムスターにおける皮下投与による投与部位の刺激性を検討した結果、evolocumab に関連した変化は認められなかった。 組織交差反応性試験として、evolocumab のヒト、カニクイザル及びハムスター組織との in vitro での反応性を検索した結果、骨格筋、心筋や平滑筋細胞との反応が認められたが、in vivo の作用との関連は不明であった。
副作用	承認時までの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）及び国際共同長期投与試験（1 年）、及び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に参加した日本人患者 565 例中 56 例（9.9%）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 8 例（1.4%）、注射部位反応 4 例（0.7%）、肝酵素異常 4 例（0.7%）、CK（CPK）上昇 4 例（0.7%）、頚動脈内膜中膜肥厚度増加 4 例（0.7%）、筋肉痛 4 例（0.7%）であった。
会社	アステラス・アムジェン・バイオファーマ株式会社　製剤：製造販売

別紙
アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

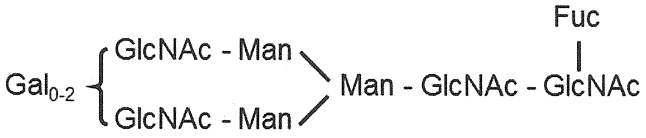
ESALTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG GYNSVSWYQQ HPGKAPKLMI
YEVSNRPSGV SNRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDEADYYC NSYTSTSMVF
GGGTKLTVLG QPKAAPSVTL FPPSSEELQA NKATLVCLIS DFYPGAVTVA
WKADSSPVKA GVETTTPSKQ SNNKYAASSY LSLTPEQWKS HRSYSCQVTH
EGSTVEKTVA PTECS

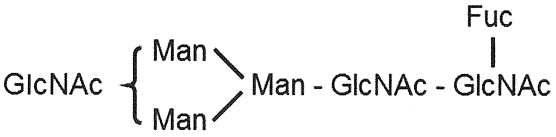
H鎖

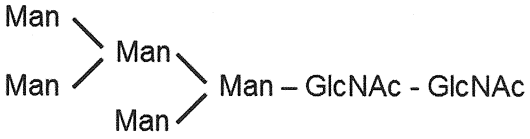
EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTLT SYGISWVRQA PGQGLEWMGW
VSFYNGNTNY AQKLQGRGTM TTDPSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCARGY
GMDVWGQGTT VTVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL GCLVKDYFPE
PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSN FGTQTYTCNV
DHKPSNTKVD KTVERKCCVE CPPCPAPPVA GPSVFLFPPK PKDTLMISRT
PEVTCVVVDV SHEDPEVQFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQF NSTFRVVSVL
TVVHQDWLNG KEYKCKVSNK GLPAPIEKTI SKTKGQPREP QVYTLPPSRE
EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP MLDSDGSFFL
YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG K

H鎖 N291：糖鎖結合；H鎖 K441：部分的プロセシング
L鎖 C214－H鎖 C129, H鎖 C217－H鎖 C217, H鎖 C218－H鎖 C218, H鎖 C221－H鎖 C221,
H鎖 C224－H鎖 C224：ジスルフィド結合

主な糖鎖構造の推定構造







別紙様式１

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	エボロクマブ（遺伝子組換え）
販売名：	レパーサ皮下注 140mg シリンジ レパーサ皮下注 140mg ペン
申請者：	アステラス・アムジェン・バイオファーマ株式会社
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、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。
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。
生物由来原料等の使用の有無	■使用→ 使用している場合は以下の欄を記入 □不使用
使用した生物由来原料等	□ヒト由来細胞・組織、□ヒト由来成分（血液、尿、その他）、 ■動物由来細胞・組織、□動物由来成分（血液、その他） 原材料名；チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞
生物由来原料等の使用目的	■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原材料、 □製剤添加物、□その他（）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	1) 生物由来原料基準（平成 26 年 9 月 26 日制定　厚生労働省告示第 375 号） 2) ICH Q5A 3) ICH Q5D
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	次のウイルス除去工程を原薬の製造で行う。 －[redacted]クロマトグラフィー －[redacted]クロマトグラフィー －[redacted]クロマトグラフィー －ウイルス除去ろ過 次のウイルス不活性化工程を原薬の製造で行う。 －低 pH によるウイルス不活性化

一般名：	エボロクマブ（遺伝子組換え）
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	ウイルスクリアランス試験 検証した製造工程： －[redacted]クロマトグラフィー －低 pH によるウイルス不活性化 －[redacted]クロマトグラフィー －[redacted]クロマトグラフィー －ウイルス除去ろ過 モデルウイルス及び総クリアランス： XMuLV：≥ 14.52 仮性狂犬病ウイルス(PRV)：≥ 16.83 レオウイルス 3 型（REO-3）：≥ 9.13 マウスマイニュートウイルス（MMV）：≥ 7.45 注）ウイルス除去ろ過工程について、XMuLV、PRV 及び Reo-3 を用いた試験は実施していないが、MMV に対するクリアランス指数を推定値として用いた場合に総ウイルスクリアランス指数は、それぞれ≥19.65、≥21.96 及び≥14.26 となる。 別表 1　生産工程のウイルスクリアランスの要約　参照
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別図 1　製造方法のフローチャート　参照

別紙様式2

使用した生物由来原料等の名称	チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、■動物細胞組織、 □動物由来成分、□その他（）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、■宿主細胞、□培地添加物、 □その他の製造原料等（）、□製剤添加物、 □その他（）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	1) 生物由来原料基準（平成26年9月26日制定　厚生労働省告示第375号） 2) ICH Q5A 3) ICH Q5D
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	次のウイルス除去工程を原薬の製造で行う。 －[redacted]クロマトグラフィー －[redacted]クロマトグラフィー －[redacted]クロマトグラフィー －ウイルス除去ろ過 次のウイルス不活性化工程を原薬の製造で行う。 －低pHによるウイルス不活性化
製造工程の概要（フローチャート）（不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別図1　製造方法のフローチャート　参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	ウイルスクリアランス試験 検証した製造工程： －[redacted]クロマトグラフィー －低pHによるウイルス不活性化 －[redacted]クロマトグラフィー －[redacted]クロマトグラフィー －ウイルス除去ろ過 モデルウイルス及び総クリアランス： XMuLV：≥14.52 仮性狂犬病ウイルス(PRV)：≥16.83 レオウイルス3型（REO-3）：≥9.13 マウスマイニュートウイルス（MMV）：≥7.45 注）ウイルス除去ろ過工程について、XMuLV、PRV及びReo-3を用いた試験は実施していないが、MMVに対するクリアランス指数を推定値として用いた場合に総ウイルスクリアランス指数は、それぞれ≥19.65、≥21.96及び≥14.26となる。 別表1　生産工程のウイルスクリアランスの要約　参照

別表 1　生産工程のウイルスクリアランス（LRV[a]）の要約

工程	モデルウイルス			
	XMuLV	PRV	Reo-3	MMV
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted][d]	[redacted][d]	[redacted]
低 pH によるウイルス不活性化	[redacted]	[redacted]	[redacted][c]	[redacted][c]
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted][c]
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルス除去ろ過	[redacted][c]	[redacted][c]	[redacted][c]	[redacted]
総クリアランス[b]	≥ 14.52	≥ 16.83	≥ 9.13	≥ 7.45

[a] LRV：対数ウイルスクリアランス指数

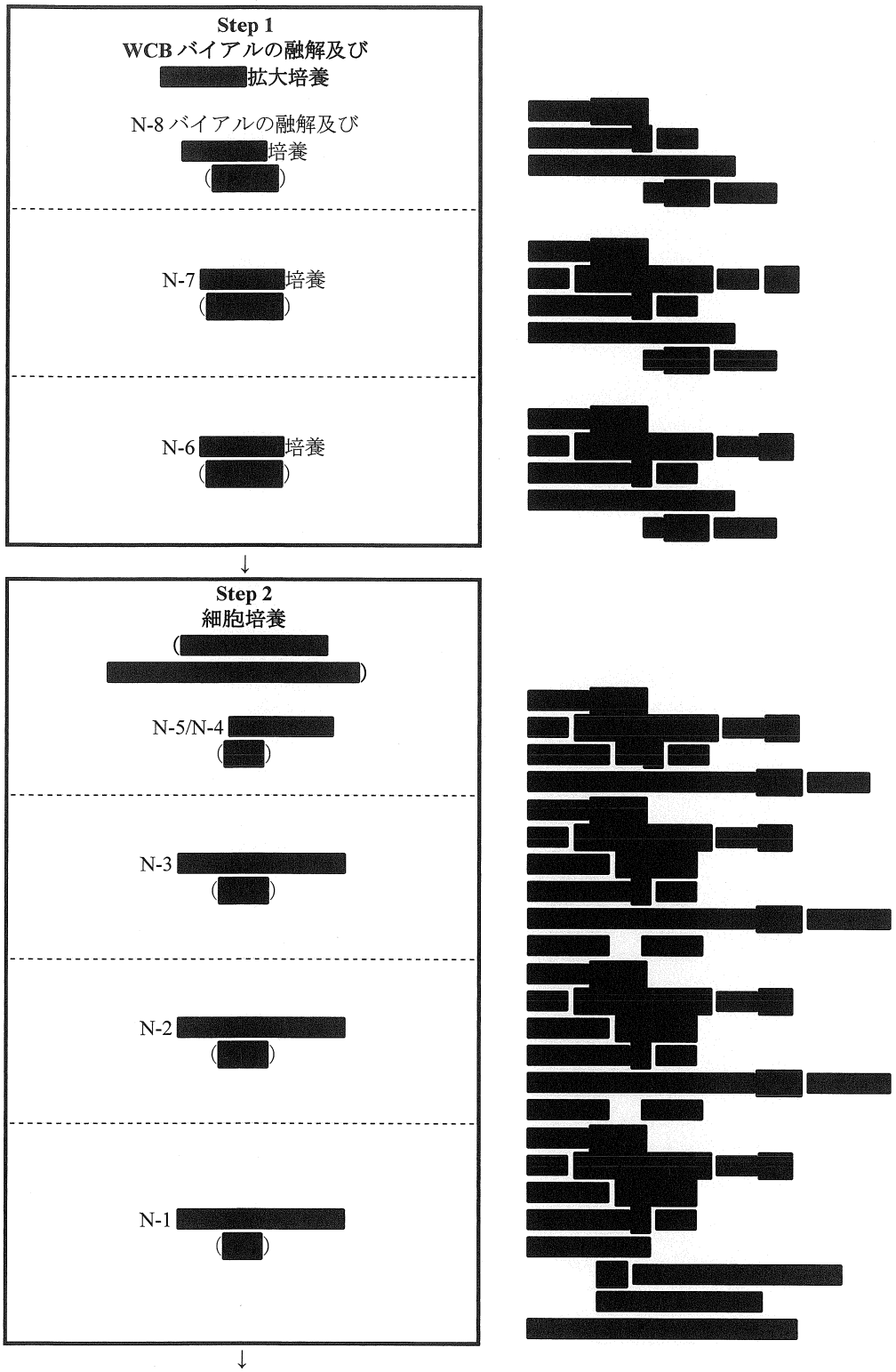
[b] 総クリアランス値は当該ステップにおけるウイルスチャレンジの最小値の合計に基づいている。ウイルス除去ろ過工程について、XMuLV、PRV 及び Reo-3 を用いた試験は実施していないが、MMV に対するクリアランス指数を推定値として用いた場合に総ウイルスクリアランス指数は、それぞれ≥19.65、≥21.96 及び≥14.26 となる。

[c] [redacted]

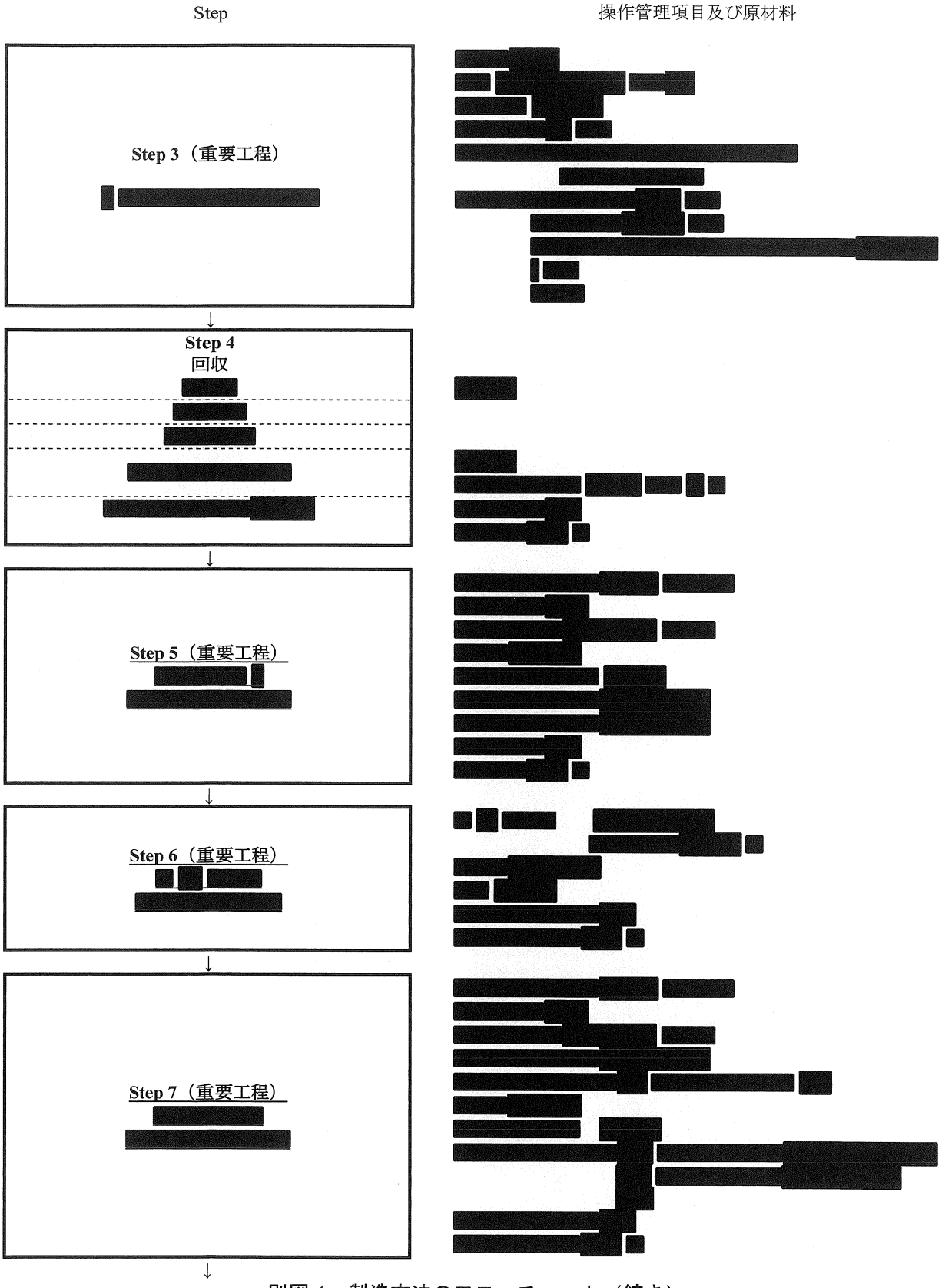
[d] [redacted]

Step

操作管理項目及び原材料



別図１　製造方法のフローチャート



別図１　製造方法のフローチャート（続き）



別図１　製造方法のフローチャート（続き）