

審査報告書

平成 31 年 4 月 26 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] 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 般 名] エボロクマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社
- [申請年月日] 平成 30 年 8 月 2 日
- [剤形・含量] 1 キット（1 又は 3.5 mL）中にエボロクマブ（遺伝子組換え）140 又は 420 mg を含有する注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品
- [特 記 事 項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第二部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療が適さない家族性高コレステロール血症及び高コレステロール血症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

家族性高コレステロール血症、高コレステロール血症

ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。

- ・心血管イベントの発現リスクが高い
- ・HMG-CoA 還元酵素阻害剤で効果不十分、又は HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療が適さない

（下線部追加）

[用法及び用量]

家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体及び高コレステロール血症：

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。

（変更なし）

[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。

審査報告(1)

平成31年3月4日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] 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
- [一般名] エボロクマブ（遺伝子組換え）
- [申請者] アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社
- [申請年月日] 平成30年8月2日
- [剤形・含量] 1キット（1又は3.5 mL）中にエボロクマブ（遺伝子組換え）140又は420 mgを含有する注射剤

[申請時の効能・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還元酵素阻害剤に不耐性若しくは禁忌

（下線部追加）

[申請時の用法・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。

（変更なし）

[目次]

審査報告(1)	1
1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	6
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	18
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	18
別 記	i

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、米国 Amgen 社により創製された、PCSK9 に特異的に結合する遺伝子組換えヒト型 IgG2 mAb であり、循環血中の LDL-C を低下させる。本薬は、本邦では 2016 年 1 月に、心血管イベントリスクが高く、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寛容の患者が一部存在し (PLoS One 2014; 9: e96919、BMJ Open 2013; 3: e002040)、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、スタチン不寛容等、スタチンによる治療が適さない患者を対象とする本薬の開発が本邦では 2016 年より開始された。なお、本薬は米国及び欧州では 2015 年に承認され、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。

今般、国内の臨床試験成績等に基づき、心血管イベントリスクが高く、スタチンに不耐性又は禁忌の FH 及び HC に係る効能・効果を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるため、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるため、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血清中本薬濃度は、酵素免疫測定法 (定量下限: 0.8 µg/mL) により測定され、血清中 ADA は、電気化学発光免疫測定法 (定量下限: 160 ng/mL) により測定された。なお、国内第Ⅲ相試験 (20140234 試験) では、本邦での市販製剤であるレパーサ皮下注 140 mg ペン及び同皮下注 420 mg オートミニドナーが使用された。

6.2 臨床薬理試験

特に記載のない限り、PK パラメータ、血清中遊離 PCSK9 濃度及び血清中 LDL-C 値は平均値又は平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 患者における検討

6.2.1.1 日本人 HC 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (20140234 試験、CTD 5.3.5.1-1)

筋肉関連の副作用により有効用量のスタチン¹⁾が投与できず、LDL-C をコントロールできないスタチン不耐容の日本人 HC 患者に、本薬 140 mg Q2W (19 例) 又は 420 mg Q4W (21 例) を、52 週間反復皮下投与したときの本薬の血清中トラフ濃度は、表 1 のとおりであった。

表 1：本薬を反復皮下投与したときの本薬の血清中トラフ濃度 (µg/mL)

投与群	投与 2 週時点	投与 10 週時点	投与 12 週時点	投与 52 週時点
本薬 140 mg Q2W	15.6±27.1 (16 例)	16.8±9.34 (17 例)	19.1±9.59 (16 例)	20.7±14.5 (17 例)
本薬 420 mg Q4W	42.9±20.0 (20 例)	73.3±39.6 (18 例)	25.7±17.0 (19 例)	30.4±28.0 (20 例)

投与 2、10、12 及び 52 週時点における血清中遊離 PCSK9 濃度が検討され、いずれの用法・用量においても初回評価時点である投与 2 週時点でベースライン (本薬 140 mg Q2W 群で 265.2 ng/mL、本薬 420 mg Q4W 群で 283.9 ng/mL) から減少し、本薬 140 mg Q2W 群における血清中遊離 PCSK9 濃度の減少は評価期間 (52 週間) を通して維持された (33.3~52.1 ng/mL)。本薬 420 mg Q4W 群では、血清中遊離 PCSK9 濃度は投与間隔の中間である 10 週時点 (35.8 ng/mL) で減少した後、本薬投与直前の投与 12 週時点 (102.4 ng/mL) には投与 10 週時点と比較して増加したものの、ベースラインと比較して低値で推移し、投与 52 週時点 (88.5 ng/mL) においても維持された。

いずれの被験者においても ADA は検出されなかった。

6.2.1.2 外国人 HC 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (20110116 試験、CTD 5.3.5.1-3)

筋肉関連の副作用により有効用量のスタチン¹⁾が投与できず、LDL-C をコントロールできないスタチン不耐容の外国人 HC 患者に、本薬 140 mg Q2W (103 例) 又は 420 mg Q4W (102 例) を、12 週間反復皮下投与したときの本薬の血清中トラフ濃度は、表 2 のとおりであった。

表 2：本薬を反復皮下投与したときの本薬の血清中トラフ濃度 (µg/mL)

投与群	投与 2 週時点	投与 10 週時点	投与 12 週時点
本薬 140 mg Q2W	3.45±3.28 (71 例)	9.98±7.31 (81 例)	10.8±8.88 (88 例)
本薬 420 mg Q4W	30.3±12.0 (79 例)	39.3±18.6 (91 例)	15.9±11.5 (95 例)

投与 2、10 及び 12 週時点における血清中遊離 PCSK9 濃度が検討され、いずれの用法・用量においても初回評価時点である投与 2 週時点でベースライン (本薬 140 mg Q2W で 285.2 ng/mL、本薬 420 mg Q4W で 266.2 ng/mL) から減少し、本薬 140 mg Q2W 群における血清中遊離 PCSK9 濃度の減少は評価期間 (12 週間) を通して維持された (78.3~105.0 ng/mL)。本薬 420 mg Q4W 群では、血清中遊離 PCSK9 濃度は投与間隔の中間である 10 週時点 (17.7 ng/mL) で最低値を示した後、本薬投与直前の投与 12 週時点 (154.7 ng/mL) には投与 10 週時点と比較して増加したものの、ベースラインと比較して低値で推移した。

¹⁾ 承認された通常用量のうち最も少ない用量を超える用量のスタチン

投与 2、8、10 及び 12 週時点における血清中 LDL-C²⁾ が検討され、いずれの用法・用量においても初回評価時点である投与 2 週時点でベースラインから減少し、評価期間（12 週間）を通して血清中 LDL-C の減少は維持された（本薬 140 mg Q2W で 48.10～56.39%、本薬 420 mg Q4W で 52.45～60.04%の低下）。

いずれの被験者においても ADA は検出されなかった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 国内第Ⅲ相試験（20140234 試験）における用法・用量の設定経緯について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（20140234 試験）における本薬の用法・用量として 140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W を設定した根拠について、以下のように説明した。20140234 試験に先行して実施した海外第Ⅲ相試験（20110115 試験及び 20110116 試験）の結果に基づき、本薬 140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W を反復皮下投与したときの PK 及び LDL-C の低下作用について、スタチン併用ありの HC 患者（有効用量のスタチンを投与しても効果不十分な場合、以下同様）とスタチン不耐容の HC 患者で比較した。その結果、本薬のいずれの用法・用量でも、投与 12 週時点における本薬の血清中トラフ濃度は、スタチン併用ありの HC 患者と比較してスタチン不耐容の HC 患者で高い傾向が認められたが、本薬の LDL-C の低下作用は、本薬の用法・用量（140 mg Q2W 又は 420 mg Q4W）及び患者集団（スタチン併用ありの HC 患者又はスタチン不耐容の HC 患者）によらず同様であった（表 3）。

表 3：外国人 HC 患者に本薬を反復皮下投与したときの投与 12 週時点における本薬の血清中トラフ濃度及び LDL-C のベースラインからの変化率

用法・用量	対象患者	トラフ濃度 (µg/mL)	LDL-C 変化率 (%)
140 mg Q2W	スタチン併用ありの HC 患者	5.37±5.66 (513 例)	-61.80 (517 例)
	スタチン不耐容の HC 患者	10.8±8.88 (88 例)	-56.25 (98 例)
420 mg Q4W	スタチン併用ありの HC 患者	9.68±9.20 (482 例)	-57.74 (514 例)
	スタチン不耐容の HC 患者	15.9±11.5 (95 例)	-54.26 (96 例)

以上の結果に加え、日本人及び外国人のスタチン併用ありの HC 患者を対象とした第Ⅱ相試験（20110231 試験及び 20101115 試験）で、本薬 140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W を反復皮下投与したときの曝露量はいずれも、外国人 HC 患者と比較して日本人 HC 患者で高い傾向が認められたが、LDL-C の低下作用は両集団で類似していた（「レパーサ皮下注 140 mg シリンジ他」審査報告書（平成 27 年 11 月 9 日）参照）ことも踏まえると、20140234 試験における本薬の用法・用量として、20110116 試験と同様に 140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W を選択することは可能と考えた。

機構は、以下のように考える。提出された資料及び申請者の説明を踏まえると、20140234 試験における本薬の用法・用量を外国人のスタチン不耐容の HC 患者を対象とした 20110116 試験の用法・用量と同じ 140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W と設定したことは妥当と判断できる。なお、スタチンによる治療が適さない日本人 HC 患者における本剤の申請用法・用量の妥当性については、20140234 試験における有効性及び安全性の成績も踏まえて、引き続き検討する必要がある（「7.R.5 用法・用量について」の項参照）。

²⁾ 算出法（Friedwald 式）で測定した LDL-C が 40 mg/dL 未満又は TG が 400 mg/dL 超でない場合は、算出法で測定した LDL-C 値を用い、この基準に該当する場合は超遠心法で測定した LDL-C 値を用いた

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な臨床試験として、表 4 に示す 1 試験が提出された。

表 4：主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	20140234	III	筋肉関連の副作用により有効用量のスタチンが投与できず、LDL-C をコントロールできない HC 患者	61 例	本薬 140 mg を Q2W 若しくは本薬 420 mg を Q4W 皮下投与、又はエゼチミブ 10 mg を QD 経口投与	有効性 安全性

7.1 国内第Ⅲ相試験（20140234 試験、CTD 5.3.5.1-1、実施期間 2016 年 2 月～2018 年 5 月）

筋肉関連の副作用により有効用量のスタチンが投与できず、LDL-C をコントロールできない HC 患者を対象に本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検比較期（二重盲検期）及び非盲検非対照期（非盲検期）からなる臨床試験が国内 30 施設で実施された（目標症例数：各群 20 例、合計 60 例）。

12 週間の二重盲検期ではエゼチミブ 10 mg QD が経口投与、又は本薬 140 mg Q2W 若しくは本薬 420 mg Q4W が皮下投与された。被験者はスクリーニング時の LDL-C 値（180 mg/dL 以上、180 mg/dL 未満）及びベースライン時のスタチン投与の有無により層別割付された。二重盲検期終了後は非盲検期（40 週間）とされ、二重盲検期に割り付けられた本薬又は本薬プラセボの投与間隔に対応する本薬の用法・用量（140 mg Q2W 又は 420 mg Q4W）が皮下投与された。スクリーニングの 4 週間以上前から低用量（承認された通常用量のうち最も少ない用量）又は低用量未満のスタチンが投与されている場合は、スタチンの投与は継続可能とされたが、用法・用量の変更は禁止された。また、胆汁酸吸着樹脂、スタノール及びスタノールエステル以外の脂質低下薬（治験薬としてのエゼチミブは除く）は投与が禁止された。

主な選択基準は、以下に該当する 20 歳以上 80 歳以下の患者とされた。

- 以下のいずれかに該当する患者
 - ✓ CHD の既往を有する又は同等の CHD リスクを有する
 - ✓ JAS ガイドライン 2012（日本動脈硬化学会; 2012.）の一次予防カテゴリーⅢ、Ⅱ又はⅠの患者
- 2 種類以上のスタチンの投与を試みたが、耐え難い筋肉痛（CK 値上昇を伴わない筋肉の疼痛、うずき又は筋力低下）、筋炎（CK 値上昇を伴う筋肉症状）又は横紋筋融解症（CK 値の顕著な上昇を伴う筋肉症状）のため、1 種類以上のスタチンで規定用量（アトルバスタチン 10 mg、フルバスタチン 20 mg、プラバスタチン 10 mg、ロスバスタチン 2.5 mg、シンバスタチン 5 mg 又はピタバスタチン 1 mg、その他のスタチンは承認された最低開始用量）又はそれ以下の用量に不耐容であった患者³⁾
- 血清中 LDL-C が 100 mg/dL 以上（CHD の既往を有する又は同等の CHD リスクを有する患者）、血清中 LDL-C が 120 mg/dL 以上（一次予防カテゴリーⅢの患者）、血清中 LDL-C が 140 mg/dL 以上（一次予防カテゴリーⅡの患者）又は血清中 LDL-C が 160 mg/dL 以上（一次予防カテゴリーⅠの患者）
- 血清中 TG が 400 mg/dL 以下

³⁾ CK 値が ULN の 10 倍以上と定義される横紋筋融解症を発症した患者は、用量を問わず 1 種類のみスタチンに不耐容な場合でも対象とされた

① 二重盲検期

無作為化された 61 例（本薬 140 mg Q2W 群 19 例、本薬 420 mg Q4W 群 21 例、エゼチミブ群 21 例、以下同順）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。二重盲検期における中止例は 3 例（1 例、1 例、1 例）であり、中止理由は、被験者の希望（1 例、1 例、1 例）であった。Simon Broome の診断基準（BMJ 1991;303: 893-896、Atherosclerosis 2003;168:1-14）により HeFH の「definite」又は「probable」に分類された患者は 6 例（2 例、3 例、1 例）であった。

有効性の主要評価項目は、投与 10 及び 12 週時点の LDL-C²⁾ の平均値のベースラインからの変化率及び投与 12 週時点における LDL-C のベースラインからの変化率とされた。本薬 140 mg Q2W 群及び本薬 420 mg Q4W 群の併合群（以下、「本薬併合群」）とエゼチミブ群の成績は表 5 のとおりであり、いずれの主要評価項目についても、本薬併合群とエゼチミブ群の間には、有意差が認められた（ $p < 0.0001$ ）。

表 5：投与 10 週時点及び 12 週時点の LDL-C のベースラインからの変化率（FAS）

	本薬併合群	エゼチミブ群
ベースライン値 (mg/dL)		
例数	40	21
平均値±標準偏差	192.8±53.0	181.9±56.1
投与 10 週時点の値 (mg/dL)		
例数	39	20
平均値±標準偏差	78.4±41.5	146.4±64.3
投与 12 週時点の値 (mg/dL)		
例数	38	20
平均値±標準偏差	79.7±42.6	151.0±63.3
投与 10 及び 12 週時点の平均値のベースラインからの変化量 (mg/dL)		
例数	39	20
平均値±標準偏差	-113.9±37.0	-35.1±22.2
投与 10 及び 12 週時点の平均値のベースラインからの変化率 (%)		
例数	39	20
平均値±標準偏差	-59.79±15.60	-20.26±11.48
最小二乗平均値±標準誤差 ^a	-59.75±2.30	-20.39±3.19
エゼチミブ群との差		
最小二乗平均値 ^a	-39.35	-
[95%CI]	[-47.23, -31.48]	-
投与 12 週時点の変化量 (mg/dL)		
例数	38	20
平均値±標準偏差	-114.3±39.2	-32.8±23.3
投与 12 週時点の変化率 (%)		
例数	38	20
平均値±標準偏差	-59.45±16.53	-18.95±13.37
最小二乗平均値±標準誤差 ^a	-59.27±2.50	-19.13±3.45
エゼチミブ群との差		
最小二乗平均値 ^a	-40.14	-
[95%CI]	[-48.68, -31.60]	-

a：投与群、スクリーニング時の LDL-C 値（180 mg/dL 以上、180 mg/dL 未満）、来院時期、投与群と来院時期の交互作用を因子とした反復測定線形効果モデル

また、副次評価項目である TC、HDL-C、non-HDL-C 及び TG の投与 12 週時点におけるベースラインからの変化率は表 6 のとおりであった。

表 6 : 投与 12 週時点における脂質パラメータのベースラインからの変化率 (FAS)

		本薬併合群	エゼチミブ群
TC	ベースライン値 (mg/dL) 例数 平均値±標準偏差	40 282.2±56.1	21 277.5±61.0
	投与 12 週時点の値 (mg/dL) 例数 平均値±標準偏差	38 174.7±45.7	20 246.3±69.0
	投与 12 週時点の変化率 (%) 例数 平均値±標準偏差	38 -38.54±11.43	20 -12.50±8.54
HDL-C	ベースライン値 (mg/dL) 例数 平均値±標準偏差	40 59.4±20.1	21 63.4±15.5
	投与 12 週時点の値 (mg/dL) 例数 平均値±標準偏差	38 66.7±17.6	20 66.3±14.2
	投与 12 週時点の変化率 (%) 例数 平均値±標準偏差	38 12.19±11.87	20 6.95±10.95
non-HDL-C	ベースライン値 (mg/dL) 例数 平均値±標準偏差	40 222.7±52.8	21 214.1±56.3
	投与 12 週時点の値 (mg/dL) 例数 平均値±標準偏差	38 108.0±42.3	20 180.1±64.6
	投与 12 週時点の変化率 (%) 例数 平均値±標準偏差	38 -51.88±14.90	20 -18.20±10.94
TG	ベースライン値 (mg/dL) 例数 平均値±標準偏差	40 149.6±59.8	21 161.7±95.9
	投与 12 週時点の値 (mg/dL) 例数 平均値±標準偏差	38 147.0±63.7	20 142.6±88.0
	投与 12 週時点の変化率 (%) 例数 平均値±標準偏差	38 1.80±38.54	20 -10.99±25.07

安全性について、有害事象の発現割合は、本薬併合群 57.5% (23/40 例)、エゼチミブ群 61.9% (13/21 例) であり、主な事象は表 7 のとおりであった。

表 7 : いずれかの群で 5% 以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

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

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、エゼチミブ群 2 例（急性心筋梗塞、変形性関節症）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬併合群 2 例（筋力低下、咳嗽）に認められた。

②非盲検期

二重盲検期を完了した 59 例（二重盲検期における投与群、以下同様：本薬併合群 39 例、エゼチミブ群 20 例、以下同順）が、非盲検期に移行し、1 例を除く 58 例（38 例、20 例）に本薬 140 mg Q2W 又は本薬 420 mg Q4W が投与され、非盲検期の安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。中止は 3 例に認められ、中止理由は、有害事象 1 例（1 例、0 例）、被験者の希望 1 例（1 例、0 例）、代替療法が必要となった 1 例（0 例、1 例）であった。

有効性について、投与 52 週（二重盲検期 12 週及び非盲検期 40 週）時点における LDL-C²⁾ のベースラインからの変化率は、表 8 のとおりであった。

表 8：投与 52 週時点における LDL-C のベースラインからの変化率（有効性解析対象集団）

	二重盲検期における投与群 ^a	
	本薬併合群	エゼチミブ群
ベースライン値 (mg/dL)		
例数	38	20
平均値±標準偏差	193.4±54.2	183.7±56.9
投与 52 週時点の値 (mg/dL)		
例数	36	19
平均値±標準偏差	80.3±36.7	64.5±30.3
投与 52 週時点の変化量 (mg/dL)		
例数	36	19
平均値±標準偏差	-108.9±30.5	-109.7±27.6
投与 52 週時点の変化率 (%)		
例数	36	19
平均値±標準偏差	-58.46±11.60	-63.82±12.73

a：非盲検期は全ての群で本薬 140 mg Q2W 又は本薬 420 mg Q4W を投与

また、TC、HDL-C、non-HDL-C 及び TG の投与 52 週（二重盲検期 12 週及び非盲検期 40 週）時点におけるベースラインからの変化率は表 9 のとおりであった。

表 9 : 投与 52 週時点における脂質パラメータのベースラインからの変化率 (有効性解析対象集団)

		二重盲検期における投与群 ^a	
		本薬併合群	エゼチミブ群
TC	ベースライン値 (mg/dL)		
	例数	38	20
	平均値±標準偏差	283.1±57.4	279.6±61.8
投与 52 週時点の値 (mg/dL)	例数	36	19
	平均値±標準偏差	173.4±43.8	161.1±34.3
	投与 52 週時点の変化率 (%)		
例数	36	19	
	平均値±標準偏差	-37.91±8.89	-40.36±7.52
	HDL-C	ベースライン値 (mg/dL)	
例数		38	20
平均値±標準偏差		59.7±20.1	62.8±15.7
投与 52 週時点の値 (mg/dL)	例数	36	19
	平均値±標準偏差	67.5±21.1	64.9±14.6
	投与 52 週時点の変化率 (%)		
例数	36	19	
	平均値±標準偏差	12.30±10.93	6.14±17.50
	non-HDL-C	ベースライン値 (mg/dL)	
例数		38	20
平均値±標準偏差		223.4±54.0	216.8±56.4
投与 52 週時点の値 (mg/dL)	例数	36	19
	平均値±標準偏差	105.9±36.8	96.2±35.7
	投与 52 週時点の変化率 (%)		
例数	36	19	
	平均値±標準偏差	-51.81±10.64	-54.43±11.71
	TG	ベースライン値 (mg/dL)	
例数		38	20
平均値±標準偏差		149.9±61.4	165.9±96.4
投与 52 週時点の値 (mg/dL)	例数	36	19
	平均値±標準偏差	130.6±56.1	200.6±230.3
	投与 52 週時点の変化率 (%)		
例数	36	19	
	平均値±標準偏差	-7.50±23.66	17.93±104.00

a : 非盲検期は全ての群で本薬 140 mg Q2W 又は本薬 420 mg Q4W を投与

安全性について、非盲検期の有害事象の発現割合は本薬併合群 78.9% (30/38 例)、エゼチミブ群 80.0% (16/20 例) であり、主な事象は表 10 のとおりであった。

表 10：いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	二重盲検期における投与群 ^a	
	本薬併合群 (38 例)	エゼチミブ群 (20 例)
上咽頭炎	21.1 (8)	45.0 (9)
背部痛	7.9 (3)	5.0 (1)
湿疹	7.9 (3)	5.0 (1)
高血圧	5.3 (2)	5.0 (1)
便秘	5.3 (2)	0 (0)
胃腸炎	5.3 (2)	0 (0)
インフルエンザ	5.3 (2)	0 (0)
腰部脊柱管狭窄症	5.3 (2)	0 (0)
肋間神経痛	5.3 (2)	0 (0)
咳嗽	5.3 (2)	0 (0)
下痢	2.6 (1)	10.0 (2)
冠動脈狭窄	2.6 (1)	5.0 (1)
肝機能異常	2.6 (1)	5.0 (1)
咽頭炎	2.6 (1)	5.0 (1)
処置による疼痛	2.6 (1)	5.0 (1)
血中 CK 増加	2.6 (1)	5.0 (1)
2 型糖尿病	2.6 (1)	5.0 (1)
変形性関節症	2.6 (1)	5.0 (1)
そう痒症	2.6 (1)	5.0 (1)
不眠症	0 (0)	10.0 (2)
白内障	0 (0)	5.0 (1)
齲歯	0 (0)	5.0 (1)
注射部位疼痛	0 (0)	5.0 (1)
注射部位腫脹	0 (0)	5.0 (1)
造影剤アレルギー	0 (0)	5.0 (1)
扁桃炎	0 (0)	5.0 (1)
高カリウム血症	0 (0)	5.0 (1)
低血糖	0 (0)	5.0 (1)
関節炎	0 (0)	5.0 (1)
頭痛	0 (0)	5.0 (1)
喘息	0 (0)	5.0 (1)
汗疹	0 (0)	5.0 (1)
紫斑	0 (0)	5.0 (1)

% (例数)

a：非盲検期は全ての群で本薬 140 mg Q2W 又は本薬 420 mg Q4W を投与

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は本薬併合群 4 例（心筋虚血、腫瘍、肺の悪性新生物、一過性脳虚血発作）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬併合群 1 例（肝機能異常）に認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付け及び他の脂質低下薬との使い分けについて、以下のように説明した。HC（特に高 LDL-C 血症）は、アテローム性動脈硬化症の主要な危険因子の一つであり、JAS ガイドライン 2017（日本動脈硬化学会; 2017.）において、CHD のリスクに応じた LDL-C の管理目標値が定められている。HC に対する薬物療法の第一選択薬はスタチンであるが、重篤な副作用である横紋筋融解症をはじめとする筋肉関連の副作用により、スタチンの投与を継続できない患者が一定数存在する（PLoS One 2014; 9: e96919、BMJ Open 2013; 3: e002040）。これらの患者に対しては、エゼチミブをはじめとす

るスタチン以外の脂質低下療法が行われているが、LDL-Cの管理目標値を達成できる患者は非常に少ない（J Clin Lipidol 2015; 9: 758-769）。スタチン不耐容の日本人 HC 患者を対象とした 20140234 試験では、エゼチミブ群を上回る本薬併合群の LDL-C 低下効果が認められ、臨床的に意義のある有効性と許容可能な安全性が示された（「7.R.3 有効性について」及び「7.R.4 安全性について」の項参照）。以上より、スタチン不耐容の HC 患者において、スタチン以外の脂質低下療法が行われたにもかかわらず LDL-C が管理目標値に達しない場合に、本剤は追加投与又は単独投与する薬剤になると考える。

機構は、以下のように考える。高 LDL-C 血症は、アテローム性動脈硬化症の主要な危険因子の一つであり、JAS ガイドライン 2017 において、患者背景に応じた LDL-C の管理目標値が定められている。また、FH 患者では、CHD のリスクが高く、より厳格な LDL-C の管理目標値が推奨されている。現在、HC 治療においては、国内外のガイドラインでスタチンが薬物療法の第一選択薬に位置付けられているが、申請者が説明するように心血管イベントの発現リスクが高いにもかかわらずスタチンによる治療に適さないため、LDL-C の管理が困難な患者が一定数存在する。今般、筋肉関連の副作用のためスタチンの使用が困難な患者を対象とした 20140234 試験の成績から、本剤には一定の有効性が期待でき、その有効性を考慮すると安全性は許容可能と判断されることから（「7.R.3 有効性について」及び「7.R.4 安全性について」の項参照）、本申請における本剤の臨床的位置付けは、既承認の PCSK9 阻害薬であるアリロクマブ（遺伝子組換え）と同様に、スタチンによる治療が適さない HC 患者に対して、スタチン以外の脂質低下療法による治療可能性を十分考慮した上で、他の薬物療法との併用又は単独で投与する薬剤であると判断する。

7.R.2 効能・効果及び本剤の投与対象について

申請者は、20140234 試験の選択基準において、スタチン不耐容の定義として筋肉関連の副作用のみを規定したことの妥当性及び本剤の実臨床における投与対象について、以下のように説明した。試験計画時にスタチン不耐容の診断基準は明確に定義されておらず、統一的な見解は得られていなかった（European Medicines Agency; 2013.）。スタチンの投与中に、肝機能障害及び腎機能障害等の筋肉関連以外の副作用により、スタチンの中断、減量及び中止が必要となる場合があることが報告されているものの（PLoS One 2014; 9: e96919）、その機序については不明な点が多い。一方、スタチンによる筋肉関連の副作用の機序の一部は解明されており認められる頻度も高いことから、20140234 試験では、より明確にスタチン不耐容の患者を選択する目的で、スタチン不耐容の患者を対象とした 20110116 試験と同様に選択基準として筋肉関連の副作用歴を有する被験者を設定した。なお、2018 年 12 月に示されたスタチン不耐に関する診療指針 2018（日本肝臓学会、日本神経学会、日本動脈硬化学会及び日本薬物動態学会）において、スタチン不耐の主な集団は筋肉関連の副作用のためスタチンの使用が困難な患者とされていることから、20140234 試験の選択基準は当該診療指針を考慮しても妥当であったと考える。ただし、当該診療指針に示されるとおり、実臨床では、筋肉関連以外の副作用を示した場合でも、状況によりスタチン不耐容と判断される場合もある⁴⁾ ため、本剤の投与対象は、筋肉関連の副作用を示した患者に限定すべきではないと考える。実際に、20140234 試験では、少数ではあるが、筋肉関連の副作用に加えて

⁴⁾ スタチン不耐に関する診療指針では、筋障害に次いで頻度が高い有害事象である肝障害、さらにはスタチンが原因と推定される自覚症状等を含む有害事象を含めて「スタチン不耐」として取り扱う旨記載されている

肝機能障害等のスタチンの副作用歴も有する患者が含まれており、患者の副作用歴の種類や数により本剤の有効性及び安全性が異なる傾向は認められなかった。

以上より、本剤の投与対象を適切に情報提供するため、本剤の「効能・効果」及び添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項を以下のようにすることが適切と考える。

〔申請者修正案〕（下線部は申請時からの追加内容、取り消し線部は申請時からの削除箇所）

<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還元酵素阻害剤に不耐性若しくは禁忌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

（省略）

(3) HMG-CoA還元酵素阻害剤に不耐性な患者では、筋症状等の副作用のためにHMG-CoA還元酵素阻害剤が服用できない又は禁忌であることを確認し、本剤投与の可否を判断すること。

機構は、以下のように考える。スタチンによる治療が適さないと一般的に判断されるのは、副作用の既往等によりスタチンが投与できない患者及びスタチンの使用が禁忌とされる患者である。20140234試験では、被験者の選択基準として、スタチンの副作用歴及び種類数が厳格に規定されていた。スタチンの副作用歴を限定したことについては、スタチンによる治療が適さない患者の代表的な集団として、スタチンによる副作用の中でも頻度が高い筋肉関連の副作用の既往を有する患者を選択したことは妥当である。ただし、各種スタチンで懸念される副作用は筋肉関連に限定されず、実臨床では筋肉関連以外の副作用歴を有する患者もスタチン不寛容と診断される可能性もあること、本剤の作用機序を踏まえると、スタチン不寛容の要因によらず有効性が期待できること、並びに20140234試験では、筋肉関連の副作用に加えて肝機能障害やその他筋肉関連以外のスタチンの副作用歴を有する被験者も一部含まれており、当該集団も含めて有効性及び安全性が確認されていること（「7.R.3 有効性について」及び「7.R.4 安全性について」の項参照）から、筋肉関連以外の副作用歴を有する患者も本剤の投与対象とすることは妥当である。また、スタチンの種類数を規定したことについては、実臨床において、スタチンによる副作用歴のある患者に、被疑薬であるスタチンとの因果関係の確度や起きた事象の重篤度にかかわらず一律に複数種のスタチンの投与を必須とすることは、安全性上の観点から適切とは言いがたいため、スタチンによる治療の適否を判断する際には、スタチンの種類数による規定を設ける必要までではないと判断する。一方で、20140234試験には承認された最低用量又はそれ未満のスタチンからの増量が困難な患者も少数組み入れられていたが、当該患者はスタチンで効果不十分な患者として既承認の投与対象に含まれる。20140234試験の結果（「7.R.3 有効性について」及び「7.R.4 安全性について」の項参照）を踏まえると、本剤の投与対象を申請者の修正案のとおり、心血管イベントの発現リスクが高いにもかかわらず、副作用のためにスタチンが投与できない又はスタチンと併用禁忌の薬剤を投与中の患者も含めたスタチンの禁忌に該当する患者とすることは、妥当と判断し、本剤の「効能・効果」と「効能・効果に関連する使用上の注意」は以下のとおりとすることが適切と考えるが、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

[機構案] (下線部は申請者修正案からの変更箇所、取り消し線部は申請者修正案からの削除箇所)

<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還元酵素阻害剤に不耐性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]

(省略)

~~(3) HMG-CoA還元酵素阻害剤に不耐性な患者では、筋症状等の副作用のためにHMG-CoA還元酵素阻害剤が服用できない又は禁忌であることを確認し、本剤投与の要否を判断すること。~~

[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

7.R.3 有効性について

申請者は、20140234試験のデザイン及び本剤によるLDL-C低下の臨床的意義について、以下のよう
に説明した。20140234試験の用法・用量は、外国人のスタチン不耐容の患者を対象とした20110116試
験と同様に本薬140mg Q2W及び420mg Q4Wと設定した(「6.R.1 国内第Ⅲ相試験(20140234試験)
における用法・用量の設定経緯について」の項参照)。また、スタチンで効果不十分な日本人HC患者
において、本薬140mg Q2Wと420mg Q4Wは同程度の有効性及び安全性が示されている(「レパーサ
皮下注140mg シリンジ他」審査報告書(平成27年11月9日)参照)ことから、日本人のスタチン不耐
容の患者においても本薬140mg Q2W及び420mg Q4Wの有効性は臨床的に同等と考え、20140234試験
では、本薬140mg Q2W群及び420mg Q4W群を併合し、本薬群としてエゼチミブ群と比較し、有効性
を評価することとした。主要評価項目である投与10週時点及び12週時点のLDL-Cの平均値のベース
ラインからの変化率及び投与12週時点のLDL-Cのベースラインからの変化率は、エゼチミブ群と比較
して本薬群で有意に大きかった(「7.1 国内第Ⅲ相試験」の項参照)。副次評価項目である投与12週
時点におけるLDL-Cが70mg/dL未満に到達した被験者の割合はエゼチミブ群(0/20例、0%)に比べて
本薬群(20/38例、52.6%)で高かった。また、スタチン以外の脂質低下療法の併用時の有効性について、
20110116試験及び既承認時に提出された国内外の臨床試験において確認されている(「レパーサ皮下注
140mg シリンジ他」審査報告書(平成27年11月9日)参照)ことから、スタチンが併用されていない
場合でも併用療法によらず本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、20140234試験の対照薬をエゼチミブとした理由及びその妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。エゼチミブは現在本邦で承認されている薬剤の中で、有効用量の
スタチンを服用することができないHC患者に対して、通常使用される薬剤の一つである。JASガイド
ライン2017では、スタチン単独治療でLDL-Cの管理目標値を達成できない症例においてはエゼチミブ
の併用が推奨されており、エゼチミブを対照薬としたことは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を踏まえると、20140234 試験の有効性評価において、本薬 140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W の投与群を併合してエゼチミブ群との比較を行ったことは妥当と判断する。なお、20140234 試験において用法・用量が異なる 2 つの本薬群間での有効性に大きな差は認められていない（「7.R.5 用法・用量について」の項参照）。本邦では心血管イベントのリスクが高いにもかかわらず、スタチンによる治療が適さない患者に対しては、脂質低下療法の一つとしてエゼチミブが投与されると想定されるため、20140234 試験の対照薬をエゼチミブとしたことも妥当である。本薬併合群ではエゼチミブ群と比較して、主要評価項目である投与 10 週時点及び 12 週時点の LDL-C の平均値のベースラインからの変化率及び投与 12 週時点の LDL-C のベースラインからの変化率が有意に大きく、JAS ガイドライン 2017 における LDL-C の管理目標値のうち最も低い値である 70 mg/dL 未満に到達した被験者の割合も大きかったことから、臨床的に意義のある有効性が示されたと判断する。また、申請者の説明を踏まえると、併用される脂質低下療法によらず、本剤による LDL-C の低下が期待できる。以上より、スタチンによる治療が適さない患者に対する本剤の LDL-C 低下作用は示されていると判断する。なお、当該患者における適切な用法・用量については、「7.R.5 用法・用量について」の項で引き続き議論する。

7.R.4 安全性について

機構は、20140234 試験での有害事象発現状況及び本剤の既承認効能・効果での製造販売後に得られた国内外の安全性情報を踏まえると、「7.R.4.1 本申請に係る安全性プロファイルについて」及び「7.R.4.2 LDL-C 以外の脂質パラメータへの影響について」の項において詳細な検討を行った項目を含め、スタチンによる治療が適さない患者に本剤を投与するにあたって、新たな注意喚起を行う必要はないと考える。

7.R.4.1 本申請に係る安全性プロファイルについて

申請者は、本申請に係る本剤の安全性プロファイルについて、以下のように説明した。これまでに実施された本剤の長期投与試験の日本人集団における、本剤投与により懸念される事象の発現状況は、表 11 のとおりであり、また、本剤の既承認効能・効果での製造販売後に得られた国内外の安全性情報を検討した結果、さらなる安全確保措置を講じる必要はないと考えられたことから、スタチン不耐容の患者に本薬を 140 mg Q2W 又は 420 mg Q4W で投与するに際し、新たに注意すべき安全性上の懸念は認められていないと考える。

表 11：本剤投与により懸念される事象の発現状況（安全性解析対象集団、日本人集団）

	長期投与試験 (20110110 試験 ^a 及び 20120138 試験 ^b)	20140234 試験 (52 週)	
	本薬群	本薬群 ^c	
		二重盲検期	非盲検期
LDL-C の過度の低下 ^d	84.6 (313/370 例)	15.0 (6/40 例)	17.2 (10/58 例)
注射部位反応 ^e	2.7 (10/370 例)	5.0 (2/40 例)	5.2 (3/58 例)
過敏症 ^f	9.5 (35/370 例)	2.5 (1/40 例)	13.8 (8/58 例)
CK 増加 ^g	0.5 (2/370 例)	0 (0/40 例)	1.8 (1/56 例)
筋関連有害事象 ^h	2.4 (9/370 例)	2.5 (1/40 例)	1.7 (1/58 例)
抗体産生	0.5 (2/370 例)	0 (0/40 例)	0 (0/58 例)
肝障害 ⁱ	2.2 (8/370 例)	0 (0/40 例)	3.4 (2/58 例)
眼障害 ^j	5.1 (19/370 例)	0 (0/40 例)	3.4 (2/58 例)
認知機能障害 ^k	0.3 (1/370 例)	0 (0/40 例)	0 (0/58 例)

% (例数)

- a：国内外第Ⅱ相試験終了後、実施された無作為化非盲検並行群間比較試験。52 週間の比較対照期間で標準療法に加え
て本薬 420 mg Q4W を皮下投与又は標準療法単独が行われた
- b：国内外第Ⅲ相試験終了後、実施された無作為化非盲検並行群間比較試験。48 週間の比較対照期間で標準療法に加え
て本薬 140 mg Q2W 若しくは 420 mg Q4W を皮下投与又は標準療法単独が行われた
- c：12 週間の二重盲検期でエゼチミブ、本薬 140 mg Q2W 又は 420 mg Q4W が投与され、二重盲検期終了後の非盲検期
で本薬 140 mg Q2W 又は 420 mg Q4W が投与された
- d：LDL-C 値が 40 mg/dL 未満となった患者の割合
- e：MedDRA の HLT 「注射部位反応」に該当
- f：MedDRA SMQ 「潜在的過敏症」に該当
- g：CK が ULN の 5 倍超
- h：MedDRA PT 「筋肉痛」
- i：MedDRA SMQ 「薬剤に関連する肝障害」に該当
- j：MedDRA SOC 「眼障害」に該当
- k：MedDRA の HLT 「譫妄（錯乱を含む）」、「認知および注意障害」、「認知症および健忘」、「思考障害および
認知障害」及び「精神的機能障害」に該当

機構は、以下のように考える。20140234 試験において発現した有害事象は、いずれも既承認時に認められており、それぞれの発現頻度を考慮しても、新たな注意喚起が必要となるような有害事象ではない。また、既承認効能・効果での製造販売後に得られた国内外の安全性情報からも、新たな懸念事項は示されていない。以上より、今回の使用方法における本剤の安全性については既承認効能・効果での使用時と同様であることから、得られる有効性を考慮すれば、臨床的に許容可能と判断され、現時点では現行の添付文書の記載で対応可能と判断する。ただし、筋肉関連以外の副作用歴を有する患者に本剤を投与したときの安全性情報は限られていることから、製造販売後の調査等でスタチン不耐容の要因と副作用の発現リスクとの関連について引き続き検討し、得られた情報を臨床現場に適宜提供する必要がある。

7.R.4.2 LDL-C 以外の脂質パラメータへの影響について

申請者は、本剤投与時の LDL-C 以外の脂質パラメータへの影響について、以下のように説明した。20140234 試験では、副次評価項目として投与 10 及び 12 週時点における Apo B、non-HDL-C、TC、Lp(a)、VLDL-C、HDL-C、空腹時 TG 及び Apo A-1 のベースラインからの変化率を検討した。エゼチミブ群と比較して、本薬群では、non-HDL-C、Apo B、TC 及び Lp(a)の低下が、HDL-C 及び Apo A-1 の上昇が認められた。また、エゼチミブ群と本薬群での VLDL-C 及び空腹時 TG は大きく異ならなかった。以上より、本剤は、LDL-C 以外の脂質パラメータに対して臨床上問題となる悪影響を及ぼさないことが示唆されたと考える。

機構は、申請者の説明は妥当と判断した。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、スタチン不耐容の患者における申請用法・用量の妥当性について、以下のように説明した。20140234 試験における主要評価項目である投与 10 週時点及び 12 週時点の LDL-C の平均値のベースラインからの変化率及び投与 12 週時点の LDL-C のベースラインからの変化率は、エゼチミブ群と比較して、本薬併合群で有意に大きかった（「7.R.3 有効性について」の項参照）。また、20140234 試験の投与群別の LDL-C 変化率は、表 12 のとおりであり、140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W のいずれにおいてもエゼチミブ群と比較して大きく、LDL-C 低下効果に用法・用量による違いは示されなかった。さらに、本剤による LDL-C 低下効果は、投与 52 週時点まで維持された。

表 12：投与群別の投与 10 週時点及び 12 週時点における LDL-C のベースラインからの変化率（FAS）

	140 mg Q2W		420 mg Q4W	
	本薬群	エゼチミブ群	本薬群	エゼチミブ群
投与 10 及び 12 週時点の平均値のベースラインからの変化率 (%)				
例数	18	9	21	11
平均値±標準偏差	-59.97±18.90	-22.66±6.71	-59.63±12.61	-18.30±14.31
最小二乗平均値±標準誤差 ^a	-59.76±3.85	-23.07±5.29	-59.79±2.81	-18.01±3.88
エゼチミブ群との差 ^a				
最小二乗平均値	-36.69	—	-41.78	—
[95%CI]	[-50.13, -23.25]		[-51.57, -31.99]	
投与 12 週時点における変化率 (%)				
例数	17	9	21	11
平均値±標準偏差	-60.09±19.89	-23.03±6.74	-58.94±13.72	-15.62±16.62
最小二乗平均値±標準誤差 ^a	-59.52±3.96	-23.46±5.42	-59.09±3.22	-15.33±4.45
エゼチミブ群との差 ^a				
最小二乗平均値	-36.05	—	-43.76	—
[95%CI]	[-49.86, -22.25]		[-54.99, -32.54]	

a：投与群、スクリーニング時の LDL-C 値（180 mg/dL 以上、180 mg/dL 未満）、来院時期、投与群と来院時期の交互作用を因子とした反復測定線形効果モデル

安全性に関しては、本試験の投与 52 週時点までの結果から、いずれの用法・用量においても日本人 HC 患者における本剤の良好な忍容性が示された（「7.R.4 安全性について」の項参照）。以上より、スタチン不耐容の患者における申請用法・用量を、既承認用法・用量と同一とすることは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。有効性に関する申請者の説明は妥当と判断する。安全性に関しては、有害事象の発現状況から本剤の臨床使用において大きな問題となる安全性上の新たな懸念は認められていないと判断する（「7.R.4 安全性について」の項参照）。以上より、スタチンによる治療が適さない患者においても、既承認用法・用量と同一の用法・用量とすることが適切であると判断する。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。現在、スタチンで効果不十分な FH 及び HC 患者を対象に、使用実態下での、本剤長期投与時の安全性及び有効性の検討を目的とした特定使用成績調査（観察期間：2 年間、安全性解析対象症例数：3000 例）を実施している。本申請における対象患者も現在実施中の特定使用成績調査に含めることとし、実施計画書を変更する。

機構は、申請者が計画する製造販売後の調査計画は概ね妥当と考えるが、製造販売後調査等の詳細については、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のスタチンによる治療が適さない HC（FH を含む）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目はスタチンによる治療が適さない HC 患者における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また機構は、効能・効果については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 31 年 4 月 25 日

申請品目

- [販 売 名] 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 般 名] エボロクマブ (遺伝子組換え)
- [申 請 者] アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社
- [申請年月日] 平成 30 年 8 月 2 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 効能・効果及び本剤の投与対象について

本剤の投与対象に、心血管イベントの発現リスクが高いにもかかわらず、副作用(筋肉関連以外の副作用も含む)の既往によりスタチンが投与できない又はスタチンと併用禁忌の薬剤を投与中の患者も含めたスタチンの禁忌に該当する HC 患者を加えることは妥当であり、それら対象となる患者を添付文書に明記することが適切とした機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、「効能・効果」及び「効能・効果に関連する使用上の注意」は以下のとおりとすることが適切と判断した。

<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]

(省略)

[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

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 13 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 14 及び 15 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 13：医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
該当なし	<ul style="list-style-type: none"> ・過敏症 ・免疫原性 	<ul style="list-style-type: none"> ・家族性コレステロール血症ホモ接合体（小児を含む） ・75 歳以上の高齢者への投与時の安全性 ・肝機能障害患者 ・C 型肝炎ウイルス感染患者 ・長期使用（LDL-C 40 mg/dL 未満（1.0 mmol/L 未満）の影響を含む）
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・使用実態下での長期投与時の有効性 		

今般の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請において変更なし

表 14：医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査（長期使用）^a 	<ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査（長期使用）^a 	<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資料の作成及び配布^a ・ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表^a

a：今般の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請において改訂し、追加する効能・効果に対しても実施

表 15：特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下での安全性及び有効性の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	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又は <u>HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療が適さない</u> 家族性高コレステロール血症及び高コレステロール血症患者
観察期間	2 年間
予定症例数	安全性解析対象症例数として 3000 例
主な調査項目	過敏症、免疫原性に関する有害事象等

今般の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請において下線部追加

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1-1、CTD 5.3.5.1-1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（平成 36 年 1 月 21 日まで）と設定する。

[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

(下線部追加)

[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。

(変更なし)

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
Apo A-1	Apolipoprotein A-1	アポリポタンパク A-1
Apo B	Apolipoprotein B	アポリポタンパク B
CHD	Coronary heart disease	冠動脈疾患
CI	Confidence interval	信頼区間
CK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FH	Familial hypercholesterolemia	家族性高コレステロール血症
HC	Hypercholesterolemia	高コレステロール血症
HDL-C	High-density lipoprotein-cholesterol	高比重リポタンパクコレステロール
HeFH	Heterozygous familial hypercholesterolemia	家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体
HLGT	High level group term	高位グループ語
HLT	High level term	高位語
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
JAS ガイドライン	—	動脈硬化性疾患予防ガイドライン
LDL-C	Low-density lipoprotein-cholesterol	低比重リポタンパクコレステロール
Lp(a)	Lipoprotein (a)	リポタンパク (a)
mAb	Monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
non-HDL-C	—	HDL-C 以外のコレステロール
PCSK9	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9	プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン 9 型
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PT	Preferred term	基本語
QD	Every day	毎日
Q2W	Every 2 weeks	2 週に 1 回
Q4W	Every 4 weeks	4 週に 1 回
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
TC	Total cholesterol	総コレステロール
TG	Triglycerides	トリグリセリド
ULN	Upper limit normal	基準値上限
VLDL-C	Very low density lipoprotein cholesterol	超低比重リポタンパクコレステロール
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
スタチン	—	HMG-CoA 還元酵素阻害剤
本剤	—	レパーサ皮下注 140 mg ペン、同皮下注 140 mg シリンジ及び同皮下注 420 mg オートミニドザー
本薬	—	エボロクマブ (遺伝子組換え)