

再審査報告書

令和 7 年 4 月 2 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① レパーサ皮下注 140 mg ペン※ ② レパーサ皮下注 420 mg オートミニドザー
有 効 成 分 名	エボロクマブ（遺伝子組換え）
申 請 者 名	アムジェン株式会社
承 認 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 還元酵素阻害剤による治療が適さない
承 認 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： ① 通常、成人にはエボロクマブ（遺伝子組換え）として 140 mg を 2 週間に 1 回又は 420 mg を 4 週間に 1 回皮下投与する。 ② 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。 家族性高コレステロール血症ホモ接合体： ①② 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。
承 認 年 月 日	①a 平成 28 年 1 月 22 日 ②a 平成 29 年 8 月 23 日（剤形追加） ①②b 平成 31 年 6 月 18 日（効能追加：HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療が適さない患者の追加）
再 審 査 期 間	①a 8 年 ②a ①a の残余期間（平成 29 年 8 月 23 日～令和 6 年 1 月 21 日） ①②b ①a の残余期間（平成 31 年 6 月 18 日～令和 6 年 1 月 21 日）
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。
備 考	※①と同時に承認を取得したレパーサ皮下注 140 mg シリンジは令和 2 年 12 月 1 日付けで承認整理された。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

(別紙)

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

レパールサ皮下注 140 mg ペン及びレパールサ皮下注 420 mg オートミニドザー（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の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	• 過敏症 • 免疫原性	• 家族性高コレステロール血症（以下、「FH」）ホモ接合体（以下、「HoFH」）患者（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（以下、「HCV」）感染患者 • 長期使用（低比重リポタンパクコレステロール [以下、「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		
• 使用実態下での長期投与時の有効性		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

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
• 特定使用成績調査（長期使用）	• 特定使用成績調査（長期使用）	• 医療従事者向け資料（適正使用ガイド）の作成、配布 • ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（長期使用）	
目的	本剤の FH 及び高コレステロール血症（以下、「HC」）患者に対する、日常診療下における本剤の長期投与（2 年間）時の使用実態及び有害事象、副作用発現状況、並びに安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因について探索的に検討する。
安全性検討事項	<重要な潜在的リスク> • 過敏症 • 免疫原性 <重要な不足情報> • HoFH 患者（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 • HCV 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	使用実態下での長期投与時の有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	FH、HC。ただし、以下のいずれも満たす過去に本剤の使用経験がない患者とする。 • 心血管イベントの発現リスクが高い • 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A 還元酵素阻害剤（以下、「スタチン」）で効果不十分、又はスタチンによる治療が適さない
実施期間	平成 28 年 4 月～令和 4 年 10 月

目標症例数	2年（104週）間観察症例として3,000例（登録症例数3,300例以上）、そのうち高齢者（75歳以上）及び肝機能障害患者300例以上
観察期間	本剤投与開始後2年（104週）間
実施施設数	668施設
収集症例数	3,739例（FHヘテロ接合体〔以下、「HeFH」〕患者：2,014例：HoFH患者：108例、HC患者：1,617例）
安全性解析対象症例数	3,724例（HeFH患者：2,009例：HoFH患者：108例、HC患者：1,607例）
有効性解析対象症例数	2,813例※（HeFH患者：1,624例、HoFH患者：91例、HC患者：1,098例）
備考	※安全性解析対象からの除外理由（理由の重複あり）：本剤投与開始前56日前にアリロクマブ（本剤と標的タンパクが共通）使用歴あり623例、評価可能な脂質検査データなし278例、適応外効能・効果（スタチン併用なし〔スタチン不耐症例は除外しない〕）129例、LDL-C算出方法不備2例、初回投与日以降の来院なし2例

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表4及び5に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表4 医療従事者向け資料の作成、配布の概要

医療従事者向け資料（適正使用ガイド）の作成、配布	
目的	本剤の安全性の包括的な情報、過敏症、免疫原性の発現状況、HoFH（小児を含む）、75歳以上の高齢者、肝機能障害の患者、HCV感染患者における副作用の発現状況と適切な診断治療のための情報を提供する。
安全性検討事項	過敏症、免疫原性の発現状況、HoFH（小児を含む）、75歳以上の高齢者、肝機能障害患者、HCV感染患者
具体的な方法	医薬情報担当者が提供、説明する。ホームページに掲載する。
実施期間	平成28年4月～継続中

表5 ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表の概要

ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表	
目的	製造販売後における副作用発現状況の最新情報を提供する
安全性検討事項	過敏症
具体的な方法	販売開始後6カ月（市販直後調査〔スタチン効果不十分〕実施期間中）は1カ月に1回、それ以降は3カ月に1回、特定使用成績調査（長期使用）の中間報告以降は安全性定期報告時に更新する。
実施期間	平成28年4月～継続中

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

特定使用成績調査の安全性解析対象3,724例における副作用発現割合は5.5%（205/3,724例）であり、承認時までの臨床試験¹⁾における副作用発現割合10.9%（68/625例）を上回ることはなかった。発現した副作用は、注射部位紅斑16例、筋肉痛14例、注射部位疼痛及び倦怠感各13例等であった。

安全性検討事項のうち、特定使用成績調査で検討した本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用の発現状況は表6のとおりであり、過敏症については、承認時までの臨床試験における過敏症発現状況を上回ることはなく²⁾、追加の対応が必要となる新たな問

¹⁾ 第Ⅱ相試験（20110231試験、20110110試験）、第Ⅲ相試験（20120122試験、20120138試験、20110271試験、20140234試験）

²⁾ 日本人第Ⅱ相・第Ⅲ相試験（20110231試験、20120122試験及び20140234試験）3.2%（13/407例）。国際共同長期投与試験（20110110試験及び20120138試験）1年目9.5%（35/370例）、2年目は報告なし。HoFH対象国際共同試験（20140234試験）二重盲検期2.5%（1/40例）、非盲検継続期13.8%（8/58例）。

題は認められなかった。

表 6 特定使用成績調査における副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	3,724 例	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合）	発現症例数（発現割合）
重要な潜在的リスク		
過敏症※1	0	37（1.0%）
免疫原性※2	0	0

MedDRA/J version 26.0

※1：MedDRA 標準検索式「過敏症」（SMQ）（広域）に包含される基本語。

※2：医療機関からの要請により本剤の中和抗体測定を行った症例のうち、免疫原性が 1 回以上認められた症例（抗エボロクマブ抗体が陽性と報告される）

重要な不足情報に関して、特定使用成績調査の安全性解析対象のうち、HoFH（小児を含む）、75 歳以上の高齢者、肝機能障害患者、HCV 感染患者及び長期投与症例、並びに承認時に製造販売後調査で検討することとされたスタチン不耐症例の副作用発現割合は表 7 のとおりであった。

表 7 特定使用成績調査における重要な不足情報等の検討

安全性解析対象症例数		3,724 例
検討事項		副作用発現割合（%） （発現症例／該当症例数）
HoFH	HoFH	6.5（7/108）
	小児	25.0（1/4）
	HoFH 以外	5.5（198/3,616）
高齢者（75 歳以上）	75 歳以上	4.9（38/774）
	65 歳以上 75 歳未満	6.1（70/1,143）
	15 歳以上 65 歳未満	5.3（96/1,803）
肝機能障害	あり	4.8（35/730）
	なし	5.7（170/2,974）
	不明	0（0/20）
HCV 感染	あり	6.3（2/32）
	なし	4.8（46/968）
	不明	5.8（157/2,724）
長期使用（LDL-C 40 mg/dL 未満（1.0 mmol/L 未満）の影響を含む）		
投与期間（発現時期別）	3 カ月以下	1.7（64/3,724）
	3 カ月超 6 カ月以下	2.3（84/3,580）
	6 カ月超 12 カ月以下	1.1（37/3,473）
	12 カ月超 18 カ月以下	0.5（16/3,287）
	18 カ月超 24 カ月以下	0.6（17/3,065）
	24 カ月超	<0.1（1/2,964）
投与後 LDL-C 最小値	40 mg/dL 以上	8.1（113/1,397）
	40 mg/dL 未満	3.9（89/2,260）
	25 mg/dL 以上 40 mg/dL 未満	4.6（43/930）
	25 mg/dL 未満	3.5（46/1,330）
スタチン不耐容	あり（不耐容）	8.1（28/345）
	なし（耐容）	4.1（51/1,248）
	不明	5.9（126/2,131）

HoFH（小児を含む）、高齢者（75 歳以上）、肝機能障害、HCV 感染

それぞれの該当患者と非該当患者で副作用発現割合が大きく異なることはなく、発現する副作用の種類及び重篤性に異なる傾向は認められなかった。なお、HoFH の小児患者は 4 例と少なく詳細な検討は困難であるが、副作用は 1 例に注射部位紅斑及び注射部位腫脹が認められた。

投与期間

本剤投与期間の延長に伴う発現時期別の副作用発現割合の増加傾向は認められず、発現する副作用の種類及び重篤性にも異なる傾向は認められなかった。

投与後 LDL-C 低値

本剤投与後の LDL-C が 40 mg/dL 未満の患者では、顕著な低値（25 mg/dL 未満）となった患者も含めて 40 mg/dL 以上の患者と比べて副作用発現割合が低く、発現する副作用の種類及び重篤性についても 40 mg/dL 以上の患者と異なる傾向は認められなかった。

スタチン不耐

スタチンに不耐容の患者の副作用発現割合はスタチンに耐容な患者よりも高かったが、副作用の種類及び重篤性に特徴的な傾向は認められず、承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相：20140234 試験）におけるスタチン不耐容患者の副作用発現割合 17.5%（7/40 例）を上回るものではなかった。

以上の検討から、いずれの患者の安全性についても特段の問題は認められず、新たな注意喚起は不要と考える。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 47 例 55 件、予測できない重篤な副作用は 173 例 207 件、予測できない非重篤な副作用は 533 例 673 件であった。なお、本剤によると疑われる感染症の報告はなかった。

再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 10 件以上収集された副作用は表 8 のとおりであった。いずれの副作用に関しても、原疾患、併用薬等の本剤以外の複数の要因が考えられる症例や、情報不足により評価が困難な症例等が多く、本剤との関連を強く示唆する症例は集積していないことから、現時点で新たな安全対策は不要と判断した。

表 8 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	688	880	173	207	533	673
代謝および栄養障害	27	29	3	3	26	26
食欲減退	12	12	0	0	12	12
神経系障害	91	95	24	25	68	70
脳梗塞	10	10	9	9	1	1
浮動性めまい	31	31	0	0	31	31
皮膚および皮下組織障害	93	103	8	8	85	95
そう痒症	51	51	1	1	50	50
筋骨格系および結合組織障害	46	51	12	13	34	38
横紋筋融解症	9	10	9	10	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	148	158	22	22	127	136
異常感	19	20	0	0	19	20
死亡	11	11	11	11	0	0

発熱	16	16	1	1	15	15
疲労	10	10	2	2	8	8
疼痛	18	18	0	0	18	18
臨床検査	134	146	5	6	130	140
血中トリグリセリド増加	12	12	0	0	12	12
体重減少	10	10	0	0	10	10
低比重リポ蛋白増加	45	45	0	0	45	45

MedDRA/J version 26.1

4.3. 医療機器不具合報告

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した本剤に係る重篤な医療機器不具合症例報告³⁾は、ペン製剤 77 件（収納困難 71 件、異物混入 6 件）、オートミニドザー製剤 79 件（収納困難 75 件、誤穿刺 4 件）であった。

ペン製剤において、収納困難が報告された 71 件のうち、現品が確認可能であった 66 件中 43 件で針が安全カバーに覆われない状態であった。使用時にキャップを外して 5 分以内に投与されなかった場合に、針先の薬液が乾固し針穴が閉塞した場合にプランジヤーが途中で停止することが原因で発生することが確認されていることから、ペン製剤の取扱説明書で既に注意喚起済みである。異物混入の 6 件については、健康被害は報告されておらず、現品が確認可能であった 2 件の調査では異物は確認されなかった。

ミニドザー製剤の収納困難 75 件のうち、現品が確認可能であった 66 件中 22 件で針の適切な収納が確認できなかった。いずれも針カバーには異常が認められず、スタートボタンが完全に押下されず針が十分に突出しなかった、投与部位への貼付前にスタートボタンが押下された、投与中に機器が貼付位置からずれたことによる針カバーが開いた、等の操作手技が原因と判断した。これらの操作手技を含め、不具合が発生する原因となる使用者の手技について、以下の対策を実施済みである。

- ・手技に起因した不具合事象の傾向を分析し、使用における注意点を記載した患者向け説明用資料を作成し医療機関に配布
- ・手技に起因した不具合発生を防止するために、複数発生している医療機関に対して再度の説明会を実施

誤穿刺 4 件のうち 3 件は収納困難に伴う廃棄・回収時の誤穿刺（1 件は取扱説明書から逸脱した操作時に発生した報告）であり、残り 1 件は投与ができなかった現品回収のための医薬情報担当者の梱包時に針に触れた報告であった。いずれの誤穿刺報告についても、穿刺以外の健康被害は報告されなかった。ミニドザー製剤の使用時の発生報告はないことから、現時点での安全対策措置は不要と判断した。

以上の検討から、現時点において追加の安全対策措置は不要と判断した。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

特定使用成績調査の有効性解析対象症例 2,813 例のうち、ベースライン及び投与開始後（いず

³⁾ 投与済み製剤の針の誤穿刺により、重篤な感染が生じる可能性を考慮し、重篤と判断された。

れか 1 時点以上) の測定値が得られた症例における LDL-C の変化率は表 9 のとおりであった。LDL-C の変化率を主要評価項目とした承認時までの臨床試験 (国内第Ⅲ相試験: 20120122 試験及び 20140234 試験) と比較し、特定使用成績調査の投与開始前からの変化率 (減少率) は下回ったものの、いずれの患者集団においても 104 週までの観察期間を通じて 50% 程度の低下が認められたことから、有効性に問題はないと判断した。承認時に製造販売後調査等において情報収集が必要とされた心血管系イベント発現率への影響については、心血管疾患を有し、スタチンを併用する患者を対象とした国際共同二重盲検比較試験 (FOURIER 試験) の結果が本剤承認後に得られ、プラセボ群に対して本剤投与群の心血管イベント発現リスクが低いことが確認された (心血管系イベント発生割合⁴⁾: 本剤投与群 9.8% [1,344/13,784 例]、プラセボ群 11.3% [1,563/13,780 例])。以上の検討から、本剤の有効性について対応が必要な問題はないと判断した。

表 9 投与開始後の LDL-C 変化率の推移

	全体		HeFH		HoFH		HC	
評価時期	症例数	変化率	症例数	変化率	症例数	変化率	症例数	変化率
投与開始前 (mg/dL)	2,805	134.2±54.4	1,620	146.5±53.4	91	186.7±77.8	1,094	111.5±43.6
4 週後	2,242	-58.9±25.5	1,303	-57.1±25.9	84	-44.7±28.9	855	-63.2±23.5
12 週後	2,399	-58.2±27.4	1,450	-55.9±28.9	84	-45.7±28.2	865	-63.3±23.7
24 週後	2,041	-56.8±28.6	1,209	-54.5±29.1	72	-46.2±33.1	760	-61.6±26.5
52 週後	2,017	-56.3±28.1	1,238	-53.4±28.7	66	-51.8±21.6	713	-61.6±26.7
76 週後	1,609	-53.7±31.1	1,034	-51.7±32.3	56	-51.4±24.3	519	-57.9±29.0
104 週後	1,576	-56.0±28.6	1,036	-54.4±28.3	54	-49.6±24.5	486	-60.1±29.2
最終評価時	2,794	-55.4±30.4	1,617	-53.2±31.1	91	-43.9±32.2	1,086	-59.8±28.7
測定値 (mg/dL)		57.9±43.5		65.0±42.5		104.3±84.4		43.3±33.5
国内第Ⅲ相試験 (20120122 試験) (HeFH 患者及び HC 患者対象：アトルバスタチンとの併用)								
投与開始前 (mg/dL)	202	108.5±35.4						
12 週後	200	-71.0±13.0						
測定値 (mg/dL)	200	31.3±18.5						
国内第Ⅲ相試験 (20140234 試験) (スタチン不耐の HeFH 患者及び HC 患者対象：スタチンとの併用なし又は有効量未満)								
投与開始前 (mg/dL)	40	192.8±53.0						
12 週後	38	-59.5±16.5						
測定値 (mg/dL)	38	79.7±42.6						

特定使用成績調査の投与開始前及び最終評価時、並びに承認時までの臨床試験における 12 週後の測定値は LDL-C 測定値 (mg/dL)、各評価時期では投与開始前平均値からの変化率 (平均値±標準偏差) を示す。変化率は (評価時期の LDL-C 値-投与開始前 LDL-C 値) / 投与開始前の LDL-C 値×100 (%) で算出している。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は 2 件、研究報告は 1 件であった (表 10)。いずれも情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

⁴⁾ 心血管系疾患に起因する死亡、心筋梗塞、脳卒中、冠動脈血行再建又は不安定狭心症による入院のいずれかが最初に発生するまでの時間

表 10 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	本剤のオートミニドザー製剤の注入不能の不具合による対象ロットの回収及び予防的措置としてのドイツ国内に流通する使用期限内の全ロットの回収（2 件、ドイツ、令和 5 年 11 月）
研究報告	FOURIER 試験（本剤の心血管イベントの再発予防効果を比較する臨床試験）の再解析に基づく、エボロクマブの心臓へのリスクの示唆（令和 5 年 2 月）

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

以上