

生物由来製品、
処方箋医薬品

注意 - 医師等の処方箋により
使用すること

ヒト抗PCSK9モノクローナル抗体製剤

レパサ® 皮下注140mgペン

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

日本標準商品分類番号

872189

承認番号 22800AMX00023000

* 薬価収載 2016年4月

** 販売開始 2016年7月

国際誕生 2015年7月

【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	レパサ皮下注140mg ペン	
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
	水酢酸	1.2mg
	ポリソルベート80	0.1mg
	水酸化ナトリウム 注射用水	適量 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〉

- 適用の前に十分な診察及び検査を実施し、家族性高コレステロール血症又は高コレステロール血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。
- 家族性高コレステロール血症以外の患者では、冠動脈疾患、非心原性脳梗塞、末梢動脈疾患、糖尿病、慢性腎臓病等の罹患又は既往歴等から、心血管イベントの発現リスクが高いことを確認し、本剤投与の可否を判断すること。〔「臨床成績」の項参照〕

【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

- 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。
- 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。
- 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%)、頸動脈内中膜肥厚度増加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、頸動脈内膜中膜肥厚度増加	低比重リポ蛋白減少、血小板凝集亢進、尿中蛋白陽性、尿中ビリルビン増加	
代謝及び栄養障害	糖尿病		
筋骨格系及び結合組織障害	筋肉痛、筋痙攣	関節痛、背部痛、四肢不快感、四肢痛	
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、胸部及び縦隔障害		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、そう痒性皮膚疹、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 ^{a)}

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) 投与时
1) 注射部位は上腕部、腹部又は大腿部とし、同一部位への反復投与は行わないこと。皮膚が敏感なところ、挫傷、発赤又は硬結している部位への注射は避けること。
2) 本剤の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。

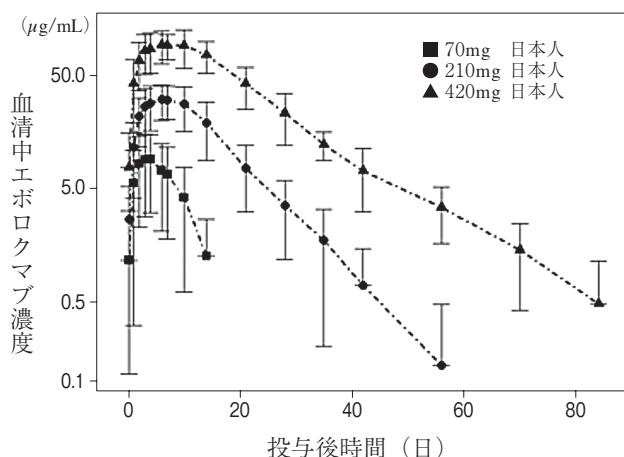


図1 健康成人にエボロクマブを単回皮下投与したときの血清中エボロクマブの濃度時間推移

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

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

AUC_{last}及びC_{max}：平均値（標準偏差）

t_{max}：中央値（最小値-最大値）

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

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 _{week8-12} ^(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_{week8-12}：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

ーアトルバスタチン5mg併用ー

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)
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(%)	-74.85 [#] (-80.22, -69.47) ^(注7)	-75.16 (-92.8, -38.2)	-69.91 [#] (-74.60, -65.23) ^(注7)	-67.26 (-91.6, -51.1)
10週と12週の平均値のベースラインからの変化量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)
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(%)	-73.97 [#] (-78.54, -69.41) ^(注7)	-75.28 (-88.2, -47.1)	-72.89 [#] (-77.22, -68.57) ^(注7)	-71.62 (-90.1, -50.0)

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 からの変化率および 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)
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)
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	-1.2 (-31, 47)	-69.3 (-149, -18)	-2.4 (-36, 24)	-74.6 (-169, -35)
10週と12週の平均 値のベースライン からの変化率および 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)

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/ケキシシ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ペン：ペン1本

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 社内資料：Integrated Immunogenicity Report
- 2) 社内資料：試験20110121 日本人第I相試験
- 3) 社内資料：試験20080397 海外第I相試験
- 4) 社内資料：試験20110231 日本人第II相試験
- 5) 社内資料：ポピュレーションPK試験報告書
- 6) 社内資料：試験20120341 肝機能障害患者における薬物動態
- 7) 社内資料：試験20140213 腎機能障害患者における薬物動態
- 8) 社内資料：試験20120122 日本人第III相試験
- 9) 社内資料：試験20110110 国際共同長期投与試験
- 10) 社内資料：試験20120138 国際共同長期投与試験
- 11) 社内資料：試験20110271 家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者を対象とした国際共同長期試験
- 12) 社内資料：試験20110233 家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者を対象とした海外第II/III相試験
- 13) 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も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