

エボロクマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドラインの改正箇所（新旧対照表）

（下線部が改正箇所）

該当ページ	新	該当ページ	旧
2 ページ	<p>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 <u>ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>心血管イベントの発現リスクが高い</u> ・ <u>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</u> 	2 ページ	<p>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 <u>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。</u></p>
3、4 ページ	<p>このような医療状況に鑑み、既存の治療で LDL-C 値が管理目標値に達していない家族性高コレステロール血症（FH）及び非家族性高コレステロール血症（non-FH）患者を対象に、HMG-CoA 還元酵素阻害剤（スタチン）と併用する薬剤としてレパーサ皮下注（一般名：エボロクマブ（遺伝子組換え）、以下「本剤」という。）の開発が行われた。<u>さらに、その後、スタチンに対する忍容性が低い等の理由からスタチンによる治療が適さない患者を対象に、本剤の開発が行われた。</u></p>	3 ページ	<p>このような医療状況に鑑み、既存の治療で LDL-C 値が管理目標値に達していない家族性高コレステロール血症（FH）及び非家族性高コレステロール血症（non-FH）患者を対象に、HMG-CoA 還元酵素阻害剤（スタチン）と併用する薬剤としてレパーサ皮下注（一般名：エボロクマブ（遺伝子組換え）、以下「本剤」という。）の開発が行われた。</p>
4 ページ	<p>3. 臨床成績 <u>製造販売承認時、追加適応承認時及び添付文書改訂時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。</u></p> <p>(1) <u>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（HeFH）患者を含む）を対象とした国内第Ⅲ相試</u></p>	4 ページ	<p>3. 臨床成績 製造販売承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。</p> <p>(1) 国内第Ⅲ相試験（20120122 試験）</p>

	験 (20120122 試験)		
5 ページ	(有効性) 主要評価項目である、本剤投与 10 週時点及び 12 週時点の LDL-C 値のベースラインからの平均変化率並びに本剤投与 12 週時点の LDL-C のベースラインからの変化率は、下表のとおりである。アトルバスタチン 5 又は 20 mg を併用している群のいずれにおいても、本剤 140 mg Q2W 及び本剤 420 mg Q4W について、本剤はプラセボと比較して有意に LDL-C 値を低下させることが示された。	5 ページ	(有効性) 主要評価項目である、本剤投与 10 週時点及び 12 週時点の LDL-C 値のベースラインからの平均変化率並びに本剤投与 12 週時点の LDL-C のベースラインからの変化率は、下表のとおりである。アトルバスタチン 5 及び 20 mg いずれを併用している群のいずれにおいても、本剤 140 mg Q2W 及び本剤 420 mg Q4W について、本剤はプラセボと比較して有意に LDL-C 値を低下させることが示された。
7 ページ	治験薬と関連ありと判断された有害事象は、プラセボ Q2W 群 5.0% (5/101 例)、プラセボ Q4W 群 4.0% (4/101 例)、140 mg Q2W 群 1.0% (1/101 例)、420 mg Q4W 群 1.0% (1/101 例) に認められた。3%以上に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象はなかった。 (2) 外国人家族性高コレステロール血症ホモ接合体 (HoFH) 患者を対象とした第 II/III 相試験 (20110233 試験)	7 ページ	治験薬との因果関係が否定出来ない有害事象は、プラセボ Q2W 群 5.0% (5/101 例)、プラセボ Q4W 群 4.0% (4/101 例)、140 mg Q2W 群 1.0% (1/101 例)、420 mg Q4W 群 1.0% (1/101 例) に認められた。3%以上に認められた治験薬との因果関係が否定出来ない有害事象はなかった。 (2) 外国人家族性高コレステロール血症ホモ接合体 (HoFH) を対象とした第 II/III 相試験 (20110233 試験)
9 ページ	治験薬と関連ありと判断された有害事象は、プラセボ Q4W 群 12.5% (2/16 例)、本剤 Q4W 群 0% (0/33 例) に認められた。いずれかの群で複数例に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象はなかった。	8 ページ	治験薬との因果関係が否定出来ない有害事象は、プラセボ Q4W 群 12.5% (2/16 例)、本剤 Q4W 群 0% (0/33 例) に認められた。いずれかの群で複数例に認められた治験薬との因果関係が否定出来ない有害事象はなかった。
9 ~ 13 ページ	(3) スタチンによる治療が適さない高コレステロール血症患者を対象とした国内第 III 相試験 (20140234 試験) 【試験の概要】 筋肉関連の副作用のため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日本人高コレステロール血症患		(新設)

者を対象に、国内 30 施設において、本剤の LDL-C 低下作用を検証するための無作為化二重盲検エゼチミブ対照並行群間比較試験が実施された。

4 週間以上有効用量未満のスタチンで治療を受けている又はスタチンによる治療を受けていない患者に対し、治療を継続したまま、本剤 140mg を 2 週間に 1 回 (Q2W) 若しくは本剤 420mg を 4 週間に 1 回 (Q4W) 皮下投与、又はエゼチミブ 10mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与した。12 週以降は、全ての患者に非盲検下で本剤を二重盲検期に割り付けられた本剤又は本剤プラセボの投与間隔に対応する本剤の用法・用量 (140 mg Q2W 又は 420 mg Q4W) で 40 週間皮下投与した。主要評価項目は、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、並びに投与 12 週時点の LDL-C のベースラインからの変化率とした。

対象となる患者は、20 歳以上 80 歳以下の高コレステロール血症患者で、スクリーニング時に以下の基準を満たすことが条件とされた。

(主な選択基準)

- 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 リスクを有する患者
 - JAS ガイドライン 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ましたが、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^(※)

(※) 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

- 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 400mg/dL 以下

【結果】

二重盲検期における有効性及び安全性の主要な解析対象集団は、エゼチミブ群 21 例及び、本剤併合群 40 例の計 61 例であった。

(有効性)

主要評価項目である、本剤 140 mg Q2W 群及び本剤 420 mg Q4W 群の併合群 (本剤併合群)、並びにエゼチミブ群における投与 10 週時点及び 12 週時点の LDL-C 値のベースラインからの平均変化率、並びに投与 12 週時点の LDL-C のベースラインからの変化率は、下表のとおりである。本剤はエゼチミブと比較して有意に LDL-C 値を低下させることが示された。

10 週時点及び 12 週時点の平均又は 12 週時点の LDL-C 値のベースラインからの変化率
(FAS)

	エゼチミブ群	本剤併合群
<u>ベースライン値 (mg/dL)</u>		
例数	<u>21</u>	<u>40</u>
平均値±標準偏差	<u>181.9±56.1</u>	<u>192.8±53.0</u>
<u>10 週時点の値 (mg/dL)</u>		
例数	<u>20</u>	<u>39</u>
平均値±標準偏差	<u>146.4±64.3</u>	<u>78.4±41.5</u>
<u>12 週時点の値 (mg/dL)</u>		
例数	<u>20</u>	<u>38</u>
平均値±標準偏差	<u>151.0±63.3</u>	<u>79.7±42.6</u>
<u>10 週及び 12 週時点における 平均値のベースラインからの 変化量 (mg/dL)</u>		
例数	<u>20</u>	<u>39</u>
平均値±標準偏差	<u>-35.1±22.2</u>	<u>-113.9±37.0</u>
<u>10 週及び 12 週時点における 平均値のベースラインからの 変化率 (%)</u>		
例数	<u>20</u>	<u>39</u>
平均値±標準偏差	<u>-20.26±11.48</u>	<u>-59.79±15.61</u>
最小二乗平均値±標準誤差	<u>-20.39±3.19</u>	<u>-59.75±2.30</u>
^a <u>エゼチミブとの差^a</u>		
最小二乗平均値		<u>-39.35</u>
[95%信頼区間]		<u>[-47.23, -31.48]</u>
		<u>p<0.0001</u>
<u>12 週時点における変化量 (mg/dL)</u>		
例数	<u>20</u>	<u>38</u>
平均値±標準偏差	<u>-32.8±23.3</u>	<u>-114.3±39.2</u>
<u>12 週時点における変化率</u>		

<u>(%)</u>		
例数	20	38
平均値±標準偏差	-18.95±13.37	-59.45±16.53
最小二乗平均値±標準誤差	-19.13±3.45	-59.27±2.50
a		
<u>エゼチミブとの差^a</u>		
最小二乗平均値		-40.14
[95%信頼区間]		[-48.68, -31.60]
		p<0.0001

a: 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

(安全性)

有害事象は、二重盲検期ではエゼチミブ群 61.9% (13/21 例)、本剤併合群 57.5% (23/40 例) であり、主な事象は以下のとおりであった。

二重盲検期 (投与 12 週まで) にいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象

象

(安全性解析対象集団)

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

% (例数)

治験薬と関連ありと判断された有害事象は、エゼチミブ群

14.3% (3/21 例)、本剤併合群 17.5% (7/40 例) に認められた。

非盲検期 (投与 12 週から 52 週までの 40 週間) には、58 例の患者に本剤が投与された。この期間に認められた有害事象について二重盲検期の群ごとの発現割合は、エゼチミブ群 80.0% (16/20 例)、本剤併合群 78.9% (30/38 例) であり、主な事象は以下のとおりであった。

非盲検期 (投与 12 週から 52 週まで) にいずれかの群で 5%以上認められた有害事象

た有害事象

(安全性解析対象集団)

例数	二重盲検期における投与群 ^a	
	エゼチミブ群	本剤併合群
	20	38
上咽頭炎	45.0 (9)	21.1 (8)
背部痛	5.0 (1)	7.9 (3)
湿疹	5.0 (1)	7.9 (3)
高血圧	5.0 (1)	5.3 (2)
便秘	0 (0)	5.3 (2)
胃腸炎	0 (0)	5.3 (2)
インフルエンザ	0 (0)	5.3 (2)
腰部脊柱管狭窄症	0 (0)	5.3 (2)
肋間神経痛	0 (0)	5.3 (2)
咳嗽	0 (0)	5.3 (2)
下痢	10.0 (2)	2.6 (1)
冠動脈狭窄	5.0 (1)	2.6 (1)
肝機能異常	5.0 (1)	2.6 (1)
咽頭炎	5.0 (1)	2.6 (1)
処置による疼痛	5.0 (1)	2.6 (1)
血中 CK 増加	5.0 (1)	2.6 (1)
2 型糖尿病	5.0 (1)	2.6 (1)
変形性関節症	5.0 (1)	2.6 (1)
そう痒症	5.0 (1)	2.6 (1)

不眠症	10.0 (2)	0 (0)
白内障	5.0 (1)	0 (0)
齲齒	5.0 (1)	0 (0)
注射部位疼痛	5.0 (1)	0 (0)
注射部位腫脹	5.0 (1)	0 (0)
造影剤アレルギー	5.0 (1)	0 (0)
扁桃炎	5.0 (1)	0 (0)
高カリウム血症	5.0 (1)	0 (0)
低血糖	5.0 (1)	0 (0)
関節炎	5.0 (1)	0 (0)
頭痛	5.0 (1)	0 (0)
喘息	5.0 (1)	0 (0)
汗疹	5.0 (1)	0 (0)
紫斑	5.0 (1)	0 (0)

% (例数)

a: 非盲検期は全ての群で本剤 140mgQ2W 又は本剤 420mgQ4W を投与

(4) 心血管系疾患患者を対象とした心血管イベント抑制を評価した国際共同第Ⅲ相試験 (20110118 試験) (添付文書改訂時に追記された試験成績)

【試験の概要】

スタチンで治療を受けている 40 歳以上 85 歳以下の心血管系疾患の既往を有する高コレステロール血症患者を対象に、本剤の主要な心血管系イベント予防効果を検証するための無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が 1242 (うち本邦 62) 施設で実施された。最大耐用量のスタチンとの併用にて、エボロクマブ 140mg を 2 週間に 1 回若しくはエボロクマブ 420mg を 4 週間に 1 回、又はプラセボを 2 週間に 1 回若しくは 4 週間に 1 回投与した。主要評価項目は、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

が最初に発現するまでの時間、重要な副次評価項目は、心血管系疾患に起因する死亡、心筋梗塞又は脳卒中のいずれかが最初に発現するまでの時間とした。

【結果】

有効性及び安全性の主要な解析対象集団は、プラセボ群 13780 例及び本剤群 13784 例の計 27564 例であり、そのうち日本人はそれぞれ 225 例、204 例の計 429 例であった。

(有効性)

主要評価項目である、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現するまでの時間、重要な副次評価項目である、心血管系疾患に起因する死亡、心筋梗塞又は脳卒中のいずれかが最初に発現するまでの時間、並びに主要評価項目の各構成要素は、下表のとおりである。本剤はプラセボと比較して有意に主要評価項目である心血管系イベント発現リスクを低下させることが示された。

心血管系イベントの発現数 (FAS)

投与群	全体集団			日本人集団		
	プラセボ	エボロクマ	ハザード比	プラセボ	エボロクマ	ハザード比
	(N=13780)	ブ (N=13784)	# (95%信頼 区間)	(N=225)	ブ (N=204)	# (95%信頼 区間)
主要評価項目	0 (11.34)	1344 (9.75)	0.85 (0.79, 0.92)	28 (12.44)	12 (5.88)	0.47 (0.24, 0.92)

重要な副次評価項目	1013 (7.35)	816 (5.92)	0.80 (0.73, 0.88)	11 (4.89)	6 (2.94)	0.61 (0.23, 1.65)
-----------	----------------	---------------	----------------------	--------------	-------------	----------------------

主要評価項目の各構成要素（最初に発生するまでの時間）

心血管系疾患に起因する死亡	240 (1.74)	251 (1.82)	1.05 (0.88, 1.25)	1 (0.44)	3 (1.47)	3.27 (0.34, 31.42)
致死性、非致死性心筋梗塞	639 (4.64)	468 (3.40)	0.73 (0.65, 0.82)	6 (2.67)	3 (1.47)	0.57 (0.14, 2.28)
致死性、非致死性脳卒中	262 (1.90)	207 (1.50)	0.79 (0.66, 0.95)	6 (2.67)	2 (0.98)	0.37 (0.07, 1.83)
冠動脈血行再建	965 (7.00)	759 (5.51)	0.78 (0.71, 0.86)	22 (9.78)	9 (4.41)	0.46 (0.21, 0.99)
不安定狭心症による入院	239 (1.73)	236 (1.71)	0.99 (0.82, 1.18)	3 (1.33)	2 (0.98)	0.76 (0.13, 4.57)

#: 無作為化層別因子（最終スクリーニング時の LDL-コレステロールと地域）によって層別化した Cox モデルに基づく

(安全性)

有害事象は、プラセボ群 77.4%、本剤群 77.4%（日本人ではそれぞれ 92.0%、85.3%）に認められた。全体集団において、いずれかの投与群で 5%以上発現した有害事象は、糖尿病（プラセボ群、エボロクマブ群の順で 8.2%、8.8%、以下同様）、高血圧（8.7%、8.0%）、鼻咽頭炎（7.4%、7.8%）及び上気道感染（4.8%、5.1%）であった。

治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は、エボロクマブ群とプラセボ群とでおおむね同程度（9.7%、9.0%）であった。いずれかの投与群で 0.5%以上発現した治験薬と関連ありと判断された有害事象は、筋肉痛（0.8%、0.9%）及び糖尿病（0.4%、

	0.5%)であった。		
16 ページ	<p>5. 投与対象となる患者</p> <p>【患者選択について】</p> <p>本剤は、心血管イベントの発現リスクが高く、<u>(1) スタチンの最大耐用量^(注2)を一定期間服用している又は (2) スタチンによる治療が適切ではない、JAS ガイドライン 2012 の脂質管理目標値 (次頁の参考を参照) に到達していない高コレステロール血症患者に対して使用することが重要である。</u></p> <p>3) <u>スタチンによる治療が適さない患者については、以下のいずれかに該当すること。なお、特定のスタチンの使用のみが困難な場合又は特定のスタチンの禁忌にのみ該当する場合には、他のスタチンの投与可能性も十分に検討すること。</u></p> <p>① <u>副作用の既往等によりスタチンの使用が困難であること。</u></p> <p>② <u>スタチンの使用が禁忌とされていること。</u></p> <p>4) <u>高コレステロール血症治療の基本である食事療法、運動療法、禁煙及び他の動脈硬化性疾患のリスクファクター (糖尿病、高血圧症) の軽減を含めた内科的治療が十分に行われていること。</u></p>	11 ページ	<p>5. 投与対象となる患者</p> <p>【患者選択について】</p> <p>本剤は、心血管イベントの発現リスクが高く、スタチンの最大耐用量^(注2)を一定期間服用している<u>にもかかわらず、JAS ガイドライン 2012 の脂質管理目標値 (次頁の参考を参照) に到達していない高コレステロール血症患者に対して使用することが重要である。</u></p> <p>(新設)</p> <p>3) <u>高コレステロール血症治療の基本である食事療法、運動療法、禁煙及び他の動脈硬化性疾患のリスクファクター (糖尿病、高血圧症) の軽減を含めた内科的治療が十分に行われていること。</u></p>
18 ページ	<p>6. 投与に際して留意すべき事項</p> <p>① 患者選択について</p> <ul style="list-style-type: none"> • HoFH 患者における本剤の有効性及び安全性は、外国人及び日本人 HoFH 患者を対象とした臨床試験 (3. 臨床成績 (2) 20110233 試験他、参照) により示されている。ただし、一部の HoFH 患者 (例えば機能完全欠損型 LDL-R) では、現段階 	13 ページ	<p>6. 投与に際して留意すべき事項</p> <p>① 患者選択について</p> <ul style="list-style-type: none"> • HoFH^(注3)患者における本剤の有効性及び安全性は、外国人及び日本人 HoFH 患者を対象とした臨床試験 (3. 臨床成績 (2) 20110233 試験他、参照) により示されている。ただし、一部の HoFH 患者 (例えば機能完全欠損型 LDL-R) では、現

<p>では本剤の有効性は期待出来ない。投与中は血中脂質値を定期的に検査し、本剤の LDL-C の低下作用が認められない患者では、漫然と投与せずに中止すべきである。</p> <p>(略)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 重度の肝機能障害患者については使用経験がないことから慎重に投与すること。 <p>(削除)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 動脈硬化性疾患発症のハイリスク患者の同定の詳細と対策は、関連学会の最新版のガイドラインを参照すること。 	<p>段階では本剤の有効性は期待出来ない。投与中は血中脂質値を定期的に検査し、本剤の LDL-C の低下作用が認められない患者では、漫然と投与せずに中止すべきである。</p> <p>(略)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 重度の肝機能障害患者については使用経験がないことから慎重に投与すること。 • <u>本剤投与による心血管イベントリスクの低減効果については示されていない。引き続き、現在行われている臨床試験の成績を注視する必要がある。</u> • 動脈硬化性疾患のハイリスク患者の同定の詳細と対策は、関連学会の最新版のガイドラインを参照すること。
<p>② 投与方法について</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>スタチンの投与が適さない場合を除き、スタチンを併用すること。</u> <p>(略)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 自己投与については、製造販売承認時に評価を行った臨床試験で安全性が確認されている。自己投与は患者の利便性を向上すると考えられる。自己投与を実施するにあたっては、実施の妥当性を慎重に検討し、患者に対して適切な教育、訓練及び指導をすること。 <p>(略)</p>	<p>② 投与方法について</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>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ため、スタチンを併用すること。</u> <p>(略)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 自己投与については、製造販売承認時に評価を行った臨床試験で安全性が確認されている。自己投与は患者の利便性を向上すると考えられる。自己投与を実施するにあたっては、実施の妥当性を慎重に検討し、患者に対して適切な教育、訓練及び指導をすること。<u>(本剤の自己投与の保険適用については、使用時に確認すること。)</u> <p>(略)</p>