

2016年度 薬物治療塾 D コース 後期 第 4、5 回勉強会要旨

開催日時：2016 年 8 月 21 日、9 月 25 日 13:10～16:20

場所：タワーホール船堀

対象：エボロクマブ（レパース皮下注®140mg）

主な検討資料：

審査報告書（レパース皮下注 140mg 平成 27 年 12 月 7 日）、

添付文書（レパース皮下注 140mg 2016 年 4 月改訂 第 2 版）

パンフレット（レパースの有効性と安全性 レパース皮下注 140mg）

医薬品リスク管理計画書（レパース皮下注 140mg 平成 28 年 3 月 8 日）

論文名：A Phase 3 Study of Evolocumab (AMG 145) in Statin-Treated Japanese Patients at High Cardiovascular Risk, Arihiro Kiyosue .et.al, Am J Cardiol 2016;117:40-47

PK 特徴づけシート

医薬品名：エボロクマブ

参照資料：IF：レパース皮下注®インタビューフォーム（2016 年 7 月、第 3 版）

審査報告書：エボロクマブ審査報告書（平成 27 年 11 月 9 日）

【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m²を標準的値として、/kg、/m²のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	0.54	審査報告書 P27 表 9 外国人健康成人 420mg を単回皮下投与又は単回静脈内投与の AUC _{0-t} ($\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$)より $F = \text{AUC 皮下} / \text{AUC 静注} = 842 / 1550 = 0.54$ (IF p52 PPK データより 0.72 との記載もあり)
Ae (%)	記載なし	IFp52 モノクローナル抗体であり、その分子量から腎排泄はないと推定される
CL _{tot} (mL/min)	0.193	審査報告書 p27 2)、 I F p52 審査報告書 P27 表 9 外国人健康成人 420mg 単回静脈内投与 (n=6) $CL = 278 \pm 54.2 \text{ (mL/day)} = 0.193 \text{ (mL/min)}$
Vd (L)	3.3	審査報告書 p27 2)、 I F p52 審査報告書表 9 外国人健康成人 420mg 単回静脈内投与 (n=6) $V_{ss} = 3340 \pm 460 \text{ (mL)}$
fuB	記載なし	モノクローナル抗体であることから、血漿蛋白と結合する可能性は低い
B/P	記載なし	

【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	記載はないがヒトモノクローナル抗体であり、生体の異化による消失と考えられるため $Ae=0$ と推定	< 30	腎外消失型※
Vd	$< 3.3/0.5 = 6.6(L)$	< 20	細胞外分布型
EeR'	消失に関与する臓器は特定されない。CLtot 値が非常に小さい。		消失能依存型
ER	$Ae \doteq 0$ と推定しているため $ER \doteq 0$		
fuB	記載はないが血漿蛋白と結合する可能性は低いことから $fuB \doteq 1.0$	≥ 20	蛋白結合非依存型

※ ヒトモノクローナル抗体であり、生体の異化による消失と考えられるため腎外消失型とした。

* : B/P、もしくは $B/P=0.5$ で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

** : 各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う（下記参考資料を参照）

注) 分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】

	パラメータ	決定因子
総濃度・遊離型濃度	Vd	Vp
	CLtot	CLinteR
	CLsc	CLinteR/Fa
	AUC	D/CLinteR
	AUCsc	Fa · D/CLinteR
	Cpssavesc	(Fa · D/τ)/CLinteR
	t1/2	$0.693 \times Vp / CLinteR$

※binding insensitive のため、総濃度・遊離形濃度の決定因子は同じ

【各パラメータの変動因子による変化】

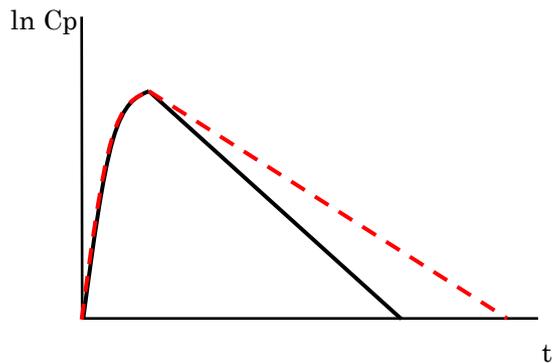
※ fuB \doteq 1.0 としているため、CLinteR の低下のみ検討

総濃度・遊離型濃度	パラメータ	変動因子の影響
		CLinteR↓
	Vd	⇔
	CLtot	↓
	CLsc	↓
	AUC	↑
	AUCsc	↑
	Cpssave	↑
	T1/2	↑

* 決定因子に応じて変動因子や変化の方向については変えていくこと

【薬物動態のグラフ】

① CLineR の低下



【蓄積率】

投与間隔 $\tau = 28 \text{ day}$

$k_{el} = CL/V_d$ or $T_{1/2}$ の値を使用して算出

$$\rightarrow K_{el} = 0.278 (\text{L/day}) / 3.3 (\text{L}) = 0.084 \text{ day}^{-1}$$

$$T_{1/2} = 0.693 / 0.084 = 8.25 \text{ day}$$

$$\tau = n \cdot T_{1/2} \text{ より } n \doteq 3.39$$

$$\text{蓄積係数} = 1 / \{1 - (1/2)^n\} = 1.1$$

【定常状態到達時間】

$$\text{定常状態到達時間} = (4 \sim 5) \times T_{1/2} = (4 \sim 5) \times 8.25 \text{ day} = 33 \sim 41.25 \text{ day}$$

<実データとの比較>

IFp46 「エボロクマブを反復皮下投与したときのトラフの血清中濃度に、約 2～3 倍の蓄積が観察された」

定常状態到達時間もおよそ 24 週になっている、蓄積係数が 2～3 であることから、 $t_{1/2}$ はおよそ 4 週ではと推定される。測定値より算出した半減期 (8.25day) と比較して、実際の半減期は長いことが想定される。

【病態の変化に伴う薬物動態の変化】

<肝機能低下患者での薬物動態>

審査報告書 P35 (4) 内因性要因の検討

1) 肝機能障害患者を対象とした試験 (20120341 試験、添付資料 5.3.3.3-1)

正常肝機能被験者に対する軽度肝機能障害被験者及び中等度肝機能障害被験者の本薬の C_{max} の最小二乗平均の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 0.785 [0.478～1.291] 及び 0.660 [0.401～1.084] であり、 AUC_{0-last} の最小二乗平均の比 [90%信頼区間] は、0.608 [0.321～1.153] 及び 0.532 [0.281～1.009] であった。

<実データから推測される肝機能変化に応じた各パラメータの変化率>

項目 データがあるもので検討	決定因子	肝機能に応じた変化率			推測される変化 ↓、↑、⇔
		軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	
Vd or Vd/F					
CLtot or CLtot/F					
Cmax	Fa or Vp	0.785	0.66	-	↓
CLeR or CLeR/F					
AUCsc	Fa · D/CLinteR	0.608	0.532	-	↓
T1/2					
fuB					

<肝機能に応じた実データの変化から推測される変動因子の変化（↓、↑、⇔で評価）>

項目	軽度低下	中等度低下	重度低下
Vd	↑or⇔	↑or⇔	-
fuB			
Fa	↓or⇔	↓or⇔	-
CLinteR	⇔or↑	⇔or↑	-

<添付文書での肝機能変化時の用量調節について>

・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 Cmax 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。

・重度の肝機能障害患者 使用経験なし

<考察>

正常肝機能患者に対する軽度肝機能障害（Child Pugh 分類 A）患者の Cmax の最小二乗平均の比 [90%信頼区間] は、0.785 [0.478~1.291]、及び正常肝機能患者に対する中等度肝機能障害（Child Pugh 分類 B）患者の Cmax の最小二乗平均の比 [90%信頼区間] は 0.660 [0.401~1.084] であった。肝機能の低下は同程度であった。（AUC についても同様）

また、正常肝機能被験者に対する軽度肝機能障害被験者及び中等度肝機能障害被験者の血清中 LDLC の AUEC_{day1-57} の最小二乗平均の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 0.92 [0.82~1.04] 及び 1.00 [0.88~1.14] であった。また、血清中 PCSK9 濃度の時間推移はいずれの群においても同様であった。

以上のことから、血中濃度は減少する傾向が示されたが、LDL の低下度合には影響を与えないと推察される。軽度肝機能障害の患者における Cmax と AUC の低下度合が同じ程度であることから、CLinteR の上昇より、Fa 低下による影響が血中濃度減少に影響を与えている可能性が考えられる。原因となる幾序について不明であり、あくまでも予測の範囲の考察となる。

<腎機能低下患者における薬物動態>

②P36 2) 腎機能障害患者を対象とした試験 (20140213 試験、添付資料 5.3.3.3-2)

正常腎機能被験者に対する重度腎機能障害被験者及び末期腎不全患者の本薬のC_{max} の最小二乗平均の比 [90%信頼区間] は、それぞれ0.649 [0.245~1.719] 及び0.372 [0.140~0.986]、AUC_{0-last} の最小二乗平均の比 [90%信頼区間] は、0.628 [0.197~1.997] 及び0.333 [0.105~1.060] であった。

<実データから推測される腎機能変化に応じた各パラメータの変化率>

項目 データがあるもので 検討	決定因子	腎機能変化に応じた変化率				推測される 変化 (↓、↑、↔)
		軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	末期/正常	
Vd or Vd/F						
CL _{tot} or CL _{tot} /F						
C _{max}	Fa or V _p			0.649	0.372	↓
CLR or CLR/F						
AUC	Fa・D/CL _{inteR} (x)			0.628	0.333	↓
T _{1/2}						
fu _B						

<添付文書での腎機能変化時の用量調節についての記載>

- ・特に記載なし

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。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。

<考察>

外国人の正常腎機能被験者 (推算糸球体濾過量 (以下、「eGFR」) : 90 mL/min/1.73 m² 以上)、重度腎機能障害 (eGFR : 15~29 mL/min/1.73 m²) を有する被験者及び透析中の末期腎不全患者各 6 例に、本薬 140 mg を単回皮下投与したとき、正常腎機能被験者に対する重度腎機能障害被験者 及び末期腎不全患者の本薬の C_{max} の最小二乗平均の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 0.649 [0.245 ~1.719] 及び 0.372 [0.140~0.986]、AUC_{0-last} の最小二乗平均の比 [90%信頼区間] は、0.628 [0.197 ~1.997] 及び 0.333 [0.105~1.060] であった。正常腎機能被験者に対する重度腎機能障害被験者及び末期腎不全患者の血清中 LDL-C の AUEC_{day 1-57} の最小二乗平均の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 0.92 [0.75~1.13] 及び 1.04 [0.86 ~1.26] であった。また、血清中 PCSK9 濃度の時間推移はいずれの群においても同様であった。

以上のことから、血中濃度は減少する傾向が示されたが、LDL の低下度合には影響を与えないと推察される。重度腎機能障害の患者における C_{max} と AUC の低下度合が同じ程度であることから、肝機能低下時と同様 Fa 低下が血中濃度変化に影響を与えている可能性が考えられる。原因となる幾序について不明であり、あくまでも予測の範囲の考察となる。

文献評価シート

論文名 : A Phase 3 Study of Evolocumab (AMG 145) in Statin-Treated Japanese Patients at High Cardiovascular Risk, Arihiro Kiyosue .et.al, *Am J Cardiol* 2016;117:40-47

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

※設問に該当する内容を論文から転記する場合は項目の欄 (左側) の設問の下の空白に記載して下さい。

項目	総合評価	記載場所・評価理由・疑義点など
Introduction		
<p>1. 研究目的の記載があるか。</p> <p>The primary objective of the study was to evaluate the efficacy of 12 weeks of subcutaneous evolocumab administered biweekly (Q2W) or monthly (QM) in combination with atorvastatin in Japanese patients with hyperlipidemia or mixed dyslipidemia and at high cardiovascular (CV) risk.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P40 右 L5</p>
<p>Introduction の限界点</p> <p>家族性高コレステロール血症はヘテロ型かホモ型化の記載がない。両方の患者が含まれている場合は LDL-C 値等背景が異なる可能性あり、分けて考えたほうが良いのでは。(ホモ型の患者は含まれていない?)</p> <p>題名が簡潔であり、具体的な内容を表しておらず、また目的の記載もハイリスク患者を具体的に表していない。(患者背景は本文を読まないと分からない。除外基準については本文中に記載ない。)</p> <p>目的の記載はあるが、実際の目的は・・・? (新薬の承認申請目的であり真のエンドポイントの評価をする論文でない。)</p>		

Method		
<p>1. 試験デザインに記載があるか。割り付け比を含む。</p> <p>(例)</p> <p>ランダム化、オープンダブルブラインド、ダブルダミーパラレル、クロスオーバー、要因、漸増、固定用量プラセボ対照、実薬対照 (active-controlled)、無処置対照、多施設</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>ランダム化、プラセボ対照</p> <p>・どのようにランダム化しているのか?</p> <p>・ブラインドの記載なし</p>
<p>2. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。</p> <p>除外基準は適切か、又その除外は結果に影響がないものか。</p> <p>Supplementary Date [http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.10.021.]</p> <p>Key exclusion criteria included New York Heart Association Class III or IV heart failure or left ventricular ejection fraction < 30%; uncontrolled serious cardiac arrhythmia in the 6 months prior to randomization; myocardial infarction, unstable angina, percutaneous coronary intervention, coronary artery bypass graft, or stroke within 6 months prior to randomization; planned cardiac surgery or revascularization within 6 months after randomization; type 1 diabetes or newly diagnosed (within 3 months prior to randomization) type 2 diabetes, poorly controlled type 2 diabetes, or newly diagnosed impaired glucose tolerance; uncontrolled hypertension (SBP > 160 mm Hg or DBP > 100 mm Hg); receipt of cholesterylester transfer protein inhibitor in the 12 months prior to screening; renal or hepatic dysfunction; and/or malignancy (except nonmelanoma skin cancer, cervical in-situ carcinoma, breast ductal carconima in situ, or stage 1 prostate carcinoma) within the last 5 years or previous receipt of evolocumab or other investigational therapy to inhibit proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9).</p> <p>At screening, all patients were required to discontinue red yeast rice and > 1000 mg/day omega-3 fatty acids for the duration of the study. Additionally, patients without HeFH were required to discontinue > 200 mg/day niacin and any prescription lipid-regulating drugs other than</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>inclusion criteria</p> <p>P40 Methods</p> <p>Eligible patients</p> <ul style="list-style-type: none"> ・日本人 ・20歳以上 85歳未満 ・CV event ハイリスク ・4週間以内の高脂血症治療薬変更なし ・空腹時 LDL-C ≥ 100mg/dL ・空腹時 TG < 400mg/dL <p>exclusion criteria</p> <p>P40 右下 L2</p> <p>詳細は本文記載なし</p> <p>Supplementary Date へ</p> <ul style="list-style-type: none"> ・NYHA III or IV ・EF < 30% ・過去 6ヶ月以内に MI, UA による PCI, CABG 歴, stroke 歴 ・6ヶ月以内の心臓手術 or 血行再建術の予定 ・1型 DM, 3ヶ月以内に診断された 2型 DM, コントロール不良の 2型 DM ・血圧コントロール不良 (SBP > 160 mm Hg or DBP > 100 mm

<p>study-provided atorvastatin. Patients with HeFH were allowed to continue treatment with study-provided atorvastatin, ezetimibe, bile-acid sequestering resin, and/or probucol, but were required to discontinue other prescription lipid-regulating drugs (e.g., fibrates and derivatives).</p>		<p>Hg)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・12ヶ月以内のコレステリルエステル転送蛋白(CETP)阻害薬の投与 ・肝機能障害、腎機能障害 ・悪性腫瘍 ・5年以内のエボロクマブ or 他のPCSK9阻害薬の投与歴 <p>・家族性高コレステロール血症のホモ型とヘテロ型の記載なし</p> <p>・どの程度の肝機能障害・腎機能障害を除外しているのか？</p>
<p>3. 再現可能となるような詳細な各群の介入(治療やプロトコール)についての記載があるか。</p> <p>用法、用量、剤型、プラセボ薬、コンプライアンス確認、併用薬、食事との関係、生活状況などを述べているか 期間は効果をみるうえで適切か、wash-out期間は適切か データの収集及び測定方法について述べているか</p> <p>測定法:(例)部位、時間、回数、値、使用器具、測定者の質の均一か</p> <p>データ収集:(例)前向き試験・・・データ収集のタイミング、比較群間で均一か</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>Figure 1</p> <p>アトルvastatin 5mg or 20mg を4週間以上したのち各アトルvastatin投与群を下記4群 1:1:1:1に分けた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・プラセボ/2week ・プラセボ/4week ・エボロクマブ 140mg/2week ・エボロクマブ 420mg/4week <p>スタチン以外の高脂血症治療薬の投与は?</p> <p>どのような食事を摂っていたのか?</p>
<p>4. 事前に特定され明確に定義された主要(副次的)評価項目(primary endpoint、secondary endpoints)について記載があるか</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>Primary endpoint P41 左 L22 LDL-C の低下度⇒心血管死のリスクは?</p> <p>Secondary endpoints P41 左 L25</p> <p>Safety outcome P41 右 L19</p>
<p>5. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>JAS criteria CTCAE ver.4</p>
<p>6. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input checked="" type="checkbox"/>NA</p>	
<p>7. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。 α、検出力、事前に設定した差などの必要な数値、両側(片側)検定についての記載を含む。</p> <p>A sample size of 45 patients in each of the 8 treatment groups was calculated to provide >90% power to detect the treatment effect (30% reduction in LDL-C with a common SD of 30%) of evolocumab compared with placebo.</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P41 右 L3 検出力: 90%</p> <p>両側・片側の記載なし。 P値は table2 に記載あるが具体値でない。</p> <p>本文にα、有意水準の記載なし</p>
<p>8. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>LDL-C 30%減少 根拠・臨床的な意味については記載なし</p> <p>(なぜ30%としたのか。第二相試験までの結果で LDL-C は70%前後低下すると結果得られている。本試験でのスタチ</p>

		ン投与安定後エボロクマブ投与前の LDL-C 値は 100mg/dL くらいであり 30% 減少で 70mg/dL を達成できるから?)
9. 行われた場合、中間解析と中止基準についての記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	
10. ブラインドについての記載があるか (患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者)。ブラインドの方法を含む。 Patients, investigators, and study site personnel were blinded to treatment.	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P41 左 L20 ブラインド (患者, 調査者, 研究施設職員) ブラインドの方法については記載ない
11. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
12. 資金提供者と他の支援者 (薬剤の供給者など) の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P40 Funding
Method の限界点 CV イベント発症ハイリスク患者の中でもハイリスクな患者は除外されている。 LDL-C30%減少の臨床的な根拠・意味は明確でない。 心血管死のリスクの低下等の真のアウトカムは不明。 既往によって、また一次予防と二次予防でも LDL-C 値の治療目標値が異なるため、二次予防の患者だけを対象としても良かったのでは。 ITT or FAS 本文に記載なし。		

Results		
12. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。フローチャートの図示を含む	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Figure1
13. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者 (脱落者) や追跡不能者が理由とともに記載されているか。その人数は結果に影響をあたえるものではないか。 転居など治療とは無関係のもの、副作用による途中辞退など有効性や安全性評価に影響のあるものとの区別。途中で試験を脱落した被験者の数、質などが比較群間で同じか、最終的に最初に割り付けられたバランスが維持されているかの確認。長期治療の場合は 15%未満、短期治療は 10%未満が許容範囲	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Figure1
14. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。 The first patient enrolled on October 7, 2013, and the last patient last visit was June 25, 2014.	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P42 左 L5
15. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
16. 各群のベースラインにおける人口統計学 (demographic) の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。 研究対象集団、及び、その結果はその疾患を代表しているか。各群は均質か。差異がある場合結果に影響を与えるものでないか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Table1 スタチン以外の高脂血症治療薬の投与は? アトルバスタチンの量に関係なくプラセボ群とエボロクマブ群でまとめられている。
17. 有効性・安全性の各解析における解析集団 (分母となる数) の記載が	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Figure.1 より FAS

あるか。 ITT、FAS、PPS など適切な解析集団が選択されているか。		
18 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比（ハザード比）が信頼区間とともに記載されているか。 平均値（中央値）を記載する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も記載しているか。	■Y □N □NA	Table2 Figure2, 3, 4 信頼区間の記載がない
19. 解析で得られるP値が記載されているか。	□Y ■N □NA	Table.2 のみ P 値記載あり (<0.05 等と具体値でない)
20. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。 副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か。	■Y □N □NA	Figure.1 AE の定義 ・ CTCAE Ver. 4.3
Result の限界点		
<p>スタチン以外の脂質異常症治療薬の投与の有無。 一次予防の患者と二次予防の患者が混ざっている。 非 HeFH と HeFH を分けて検討したほうが良いのでは。</p> <p>Supplementary Date [http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.10.021.]</p> <p>At screening, all patients were required to discontinue red yeast rice and > 1000 mg/day omega-3 fatty acids for the duration of the study. Additionally, patients without HeFH were required to discontinue > 200 mg/day niacin and any prescription lipid-regulating drugs other than study-provided atorvastatin. Patients with HeFH were allowed to continue treatment with study-provided atorvastatin, ezetimibe, bile-acid sequestering resin, and/or probucol, but were required to discontinue other prescription lipid-regulating drugs (e.g., fibrates and derivatives)</p> <p>全患者：研究の期間、紅色酵母米(高コレステロール症対策として使用されているサプリメント)と 1000mg/day 以上のオメガ-3 脂肪酸の摂取中止。 非 HeFH 患者：アトルバスタチンとナイアシン 200mg/day 以下は使用可。それ以外の薬剤は使用不可。 HeFH 患者：フィブラート系以外の薬剤は使用可。</p>		

Discussion		
21. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか 統計的な有意差あり（なし）の判定と共に、試験結果は事前に設定した差を確保しているか。 Statin therapy has been shown in global studies to reduce the incidence of CV events by 20% for every 1-mmol/L reduction in LDL-C.	■Y □N □NA	P45 右下 L20 スタチンは世界的な研究で LDL-C1mmol/L の低下毎に CV イベントの発生率を 20%減少する。 1mmol/L= 38.66535mg/dL
22. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。	□Y ■N □NA	
23. 試験の限界について記載があるか。 バイアスの可能性、試験精度の問題、解析上での問題、今回のデザインでは明確にできない内容の問題など Limitations of this study included the 12-week treatment duration for the assessment of safety, tolerability, and sustained duration of LDL-C reduction. In addition, this study incorporated nonintensive (atorvastatin, 5 mg/day) and intensive (atorvastatin, 20 mg/day) statin use, representative of standard practice in Japan, which is more conservative than that in other global regions. This could affect the ability to compare these results with those of global studies.	■Y □N □NA	P46 左 L4
24. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。 In this study, Japanese patients at high risk for CV disease according to JAS criteria who were treated with Q2W or QM evolocumab in	■Y □N □NA	P44 左 L4

<p>combination with background atorvastatin showed marked reductions in LDL-C at week 12 compared with patients receiving atorvastatin plus placebo.</p>		
<p>Discussion の限界点</p> <p>CV イベントのハイリスク患者以外への投与は不明。 今回は LDL-C 値の低下率で評価。CV イベントへの影響については現在試験中であり 2018 年に報告予定あり。 投与期間が 12 週間と長期投与の安全性は不明。 140mg/2week と 420mg/4week どちらの投与が良いのか記載がない。 LDL-C30mg/dL 前後まで低値となることによる影響は？</p>		

Y : はい、N : いいえ、NA : Not Applicable 該当しない

審査報告書評価シート

医薬品名： レパーサ皮下注

参考資料：

審査報告書(レパーサ皮下注 140mg 平成 27 年 12 月 7 日)、

添付文書(レパーサ皮下注 140mg 2016 年 4 月改訂 第 2 版)

パンフレット(レパーサの有効性と安全性 レパーサ皮下注 140mg)

医薬品リスク管理計画書(レパーサ皮下注 140mg 平成 28 年 3 月 8 日)

<承認審査の評価>

①審査の概要

1. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

申請者: 現行の治療法の欠点 (効果不十分) を補うもの、新たな脂質低下療法の選択肢となるもの

P57

血中LDL-C が上昇した患者及び心血管リスクの高い患者では、心血管系事象のリスクを低減するために、LDL-C 低下のための介入が行われる。現在利用可能な治療法であるスタチンや他の脂質低下療法は、有効ではあるものの、十分にLDL-Cを低下させられない場合もある。本剤は、国内外の臨床試験において、HC 患者及びFH 患者における有効性及び安全性を支持する結果が得られており、新たな脂質低下療法の選択肢となるものと考える。

機構: スタチン療法の効果不十分例に、上乘せする薬剤

P58 国内外のガイドラインにおいて、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こと、国内第Ⅲ相試験ではスタチンへの上乗せで使用した場合の本剤によるLDL-C 低下の上乗せ効果及び安全性が検証されていることから、本剤の臨床的位置付けについても、スタチン療法の効果不十分例に対して、スタチンを含む既存治療に併用して行う治療とすることが適切。

P80 心血管イベントのリスクが高く、スタチン療法の効果不十分な HC 患者に対して、スタチンを含む既存治療と併用することが適切

高LDL-C 血症は、動脈硬化性疾患の主要な危険因子の一つであり、日本動脈硬化学会の脂質異常症治療ガイド (2013 年版) 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、冠動脈疾患のリスクが高く、厳格な治療が推奨されている。現在、HC 患者に対しては、国内外のガイドラインにおいて、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こと、国内第Ⅲ相試験ではスタチンへの上乗せで使用した場合の本剤によるLDL-C 低下の上乗せ効果及び安全性が検証されていることから、本剤の臨床的位置付けについても、スタチン療法の効果不十分例に対して、スタチンを含む既存治療に併用して行う治療とすることが適切と考える。

現時点では本剤の心血管イベントのリスク低減効果が検証されているわけではないこと、また本剤は新規作用機序の薬剤であり、長期投与時の安全性が十分に確立しているとは言えないこと等を考慮すると、本剤の投与対象としてまず第一に考えられるのは家族性高コレステロール血症 (以下、「FH」) 患者であり、次に動脈硬化性疾患の再発防止を目的とする二次予防の HC 患者と考えられるとの意見が出された。また、二次予防で心血管イベントのリスクが高いと判断される HC 患者への投与については、例えば、スタチン内服中の糖尿病患者で LDL-C が 100 mg/dL を超えている場合に一律に本剤を投与するというような判断は適切ではなく、合併症の罹患状況及び既往歴等も考慮して心血管イベントのリスクが高いと判断できる患者に対し

て投与が行われるようにする必要がある

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

(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

〈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。

パンフレットにおける記載(該当箇所があれば抽出)

【効能・効果】に記述されている

P15

心疾患イベントの発現リスクが高い高コレステロール血症の患者さんの例
家族性高コレステロール血症の患者、再発リスクの高い冠動脈疾患既往患者 「急性冠症候群を発症して1年以内の患者、複数回の冠動脈イベントの既往を有する患者、心原性脳梗塞、糖尿病、CKD, PADを合併する患者」

意見

・長期的な安全性が十分に確立していないため、現在の標準治療スタチンで効果が得られる場合はあえて投与する必要はないと考える。スタチンで効果不十分な患者にのみ使用すべきとした機構は妥当かと考える。
パンフレットには例として具体的な例を組み込んでいるが、機構は一律に本剤を投与すべきではないと述べている。

・スタチンと併用することを必要とする症例が対象であることは、【効能・効果】を見ないとわからない。

2. 有効性

申請者:

①(本剤の)臨床試験でのエビデンスは得られていないが、LDL-Cを下げればさげるほど臨床的ベネフィットが得られるはずである。

P60～

主要評価項目の妥当性について

疫学研究データから、LDL-Cは多様な患者集団において、冠動脈疾患リスクの強力な独立予測因子であることが示されている。また、スタチンの臨床試験からLDL-C低下の心血管系へのベネフィットについてのエビデンスが得られている (Baigent C et al. *Lancet* 376: 1670-1681, 2010)。急性冠動脈症候群患者を対象に、シンバスタチン単独とシンバスタチンとエゼチミブの併用時の心血管リスクを比較したIMPROVE-IT試験では、1年後の平均LDL-C値は単剤群では69.9 mg/dL、併用群では53.2 mg/dLであり、7年後の主要複合評価項目(心血管死、主要冠動脈イベント及び非致死性脳卒中)の発現率は、単剤群では34.7%、併用群では32.7%であり、併用群で有意に低下した (Cannon CP et al. *N Eng J Med* 372: 2387-2397, 2015)。以上のように、LDL-Cの低下により臨床的ベネフィットが得られ、さらにLDL-Cがより低下するほど、より大きな臨床的ベネフィットが期待できることが示されていることから、本剤投与により認められたLDL-C低下作用は臨床的意義があると考える。

②LDL-C以外の脂質パラメータを低下させることができた。

国内第Ⅲ相試験、20120138試験の結果の記述

③HoFHにおいては、LDLR対立遺伝子の変異によっては効果が得られないが、本剤の効果発現は速やかであることから、投与開始後に継続の可否を判断できる。

20110233試験、20110271試験の結果の記述

④日本人HC 患者及びFH 患者において長期投与時の有効性は示されている。

P62 20110110 試験 (64W以上) 、20120138 試験 (48W) の結果の記述

HeFH を含むHC の日本人患者について、20110110 試験の日本人集団では、本薬投与後に投与前値と比較して平均約55～70%のLDL-C の低下が認められ、継続期間中 (64 週間以上) 維持されている。20120138 試験の日本人集団においても、48 週時点において標準治療に本剤を上乗せした被験者で、親試験のスクリーニング時と比較して65～75%のLDL-C の低下が認められている。なお、当該試験において、本薬140 mg Q2W (100 例) 又は420 mg Q4W (110 例) で投与された被験者間でLDL-C 値の低下率は同程度であった。また、20110271 試験において48 週まで投与が行われた2 例でのLDLCの低下率 (超遠心法) は-31.86%及び-50.28%であった。以上より、日本人HC 患者及びFH 患者において本剤長期投与時の有効性は示されていると考える。

機構：LDL-C値の低下作用に関する有効性は示された

P60～

1) 主要評価項目の妥当性について

本剤が心血管イベントを対照薬と比べて低減させることを検証した直接的な成績は現時点では得られていないものの、スタチンに限らずLDL-C 値を低下させることは心血管イベント抑制に寄与することが示唆されており、現在得られている長期試験成績からは、本剤群で対照群と比較して有害事象の増加が示唆される等の結果は認められていない。したがって現時点では、本薬のLDL-C 値の低下作用に関する本薬の有効性は示されたと考えるが、本薬の長期投与時のLDL-C 低下作用の持続や心血管イベント抑制作用も含めた本剤の長期的な影響については今後の検討課題～。

2) HC 及びHeFH 患者における有効性について

国内第Ⅲ相試験において主要評価項目である投与10 週及び12週時のベースラインからのLDL-C の変化率に対して本薬群でプラセボ群に対する優越性が示されていること、投与10 週及び12 週時点での本薬群のLDL-C 値は、本邦の動脈硬化ガイドラインで提示されているLDL-Cの管理目標値を大幅に下回っていることから、日本人HC患者及びHeFH患者における本剤のLDL-C 低下作用は示されていると判断する。

3) LDL-C 以外の脂質パラメータへの影響について

HC 患者における本剤の有効性を評価するにあたっては、LDLCの低下を重視すべきであるが、HDL-C、TG 等、他の脂質パラメータに関しても、本剤投与により悪影響がないか評価する必要がある。国内第Ⅲ相試験において、本薬群では、TC、TG、non-HDLC、ApoB、TC/HDL-C 比及びApoB/ApoA1 比の平均値はいずれも低下しており、HDL-C は増加していたことから、少なくともこれらのパラメータに関して、懸念される影響は認められていないものと判断する。

4) HoFH 患者における有効性について

現在のHC 治療の状況を考慮すると、FH 患者、特にHoFH の患者においては、本剤は新たな治療選択肢の一つとして意義があると考えられる。HoFH 患者での評価は限られているが、外国人HoFH 患者を対象とした20110233 試験において本剤の有効性が示されており、20110271 試験においても本剤の有効性が示され、日本人HoFH 患者の部分集団の成績からも本剤の有効性は期待できる。本剤の安全性について現時点で重大な懸念は示唆されていないこと、本剤のLDL-C 低下作用は比較的速やかに得られるため短期間での有効性評価が可能であると考えられること、現時点で本剤投与前にHoFH 患者の遺伝子型を測定することの意義は必ずしも明らかでないことから、本剤投与前に遺伝子型の特異性をせずに本剤を投与し、その反応性を評価することにより個々の患者における有用性と投与継続の可否を判断するとの申請者の考え方は妥当と考える。ただし、本剤を投与しても期待するLDL-C 低下作用が認められない患者が存在することについては、医療現場に情報提供することが適切と考える。

5) 長期投与時の有効性について

本剤の長期投与試験において、LDL-C の低下は維持されており、本剤の長期投与時の有効性は期待できる。

一方で、臨床試験で評価された長期投与時の成績に関しては、限られた期間及び症例数であり、特に、140 mg Q2W の長期投与時の成績は限られていること、HoFH 患者での情報も限られていることから、製造販売後調査等において引き続き検討する必要がある。

P60

LDL-C と心血管イベントの関係については、これまでに複数の検討がなされており、相関が示されている。LDL-C 低下による心血管系へのベネフィットに関するこれまでのエビデンスの多くはスタチンを用いた臨床試験によるものであるが、スタチン以外の薬剤では、エゼチミブによる心血管イベント抑制作用がIMPROVE-IT試験において示されている。長期試験成績として、20120138 試験の比較対照試験期間での心血管系事象の発現割合は、本薬群で0.8% (15/1951 例)、対照群で0.8% (8/977 例) であり、死亡、心筋梗塞、冠動脈血行再建、脳血管事象の発現割合も、本薬群と対照群で同様であった。この試験も含めた文献報告 (MarcS et al. *N Eng J Med* 372: 1500-1509, 2015) によると、OSLER-1 及びOSLER-2 試験において、複合エンドポイント (死亡、心筋梗塞、不安定狭心症による入院、冠動脈血行再建、脳卒中、一過性脳虚血発作及び心不全による入院) の1年後の累積発現率は、本薬群で0.95%、対照群で2.18% (Kaplan-Meier 法) とされている。以上より、本剤が心血管イベントを対照薬と比べて低減させることを検証した直接的な成績は現時点では得られていないものの、スタチンに限らずLDL-C 値を低下させることは心血管イベント抑制に寄与することが示唆されており、現在得られている長期試験成績からは、本剤群で対照群と比較して有害事象の増加が示唆される等の結果は認められていない。したがって現時点では、本薬のLDL-C 値の低下作用に関する本薬の有効性は示されたと考えるが、本薬の長期投与時のLDL-C 低下作用の持続や心血管イベント抑制作用も含めた本剤の長期的な影響については今後の検討課題であり、本邦における実臨床下での本剤の心血管イベント発現率への影響に関しては、製造販売後調査等において適切に情報収集する必要がある。

なお、心血管疾患を有する患者を対象に、スタチンとの併用で、本剤投与による心血管イベントの再発予防効果を比較するFOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) 試験が現在実施中であり、その結果については注視する必要がある。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

パンフレットにおける記載(該当箇所があれば抽出)

意見

- ・申請者はエゼチミブの試験をもってLDL-Cの低下が長期予後に与える影響の証明がなされたとしているのに対し、機構はあくまでエゼチミブの長期の上乗せ効果であって本剤の長期予後に与える影響は示されていないとしており、判断は妥当であると考える。
- ・パンフレットの表現が一貫して心血管イベントを低下させる (臨床試験で結果が得られたような) 書き方になっているのは適切でない。
- ・HoFH 患者の遺伝子型によっては期待する効果が得られないことの記述が添付文書・パンフレットのいずれにもない。効果が得られなくても継続されてしまう可能性がある。
- ・医療経済的な議論があってもよかった。→医療経済的には安易に使用できる薬剤ではなく、症例を限って使うべきで、それが明確に読み取れない記述となっている添付文書の記載は危険。
- ・現段階で治療効果がどこまで示されているのか示したほうが医師も使いやすと考えられる。適応症例の基準が漠然としていて本剤の治療が特に必要な患者を限定することが困難である。もう少し限定しておくことで、その後の治療効果を評価も行いやすと考えられる

3. 安全性

1) LDL-C の過度の低下について

申請者:

・長期にわたるLDL-C の過度の低下に安全性の懸念はない。潜在的な安全性リスク（発がん性・脳出血の発生率上昇）は特定されない。

・LDL-C が低値を示した患者集団における安全性は、それ以外の集団と大きく異ならなかった。

P67

ヒトのLDL-C の代謝や主要臓器でのコレステロール代謝等を考慮すると、血清中LDL-C 低値によって、重大な悪影響が生じるとは考えがたい。また、血清中LDL-C が試験期間にわたり10 mg/dL 未満まで抑制された生涯投与試験を含む本剤の非臨床成績において、特段の懸念は認められていないことから（「3. (iii) <提出された資料の概略> (3) 1) ハムスターにおけるがん原性試験」の項参照）、血清中LDL-C の過度な低下が問題になることはないと考ええる。

また、本剤の国内外臨床試験においてLDL-C が低値となった被験者の安全性について検討した結果、日本人を対象としたプラセボ対照試験（20110231 試験及び20120122 試験）及び長期継続投与試験の日本人集団における有害事象の発現状況は表40 及び41 のとおりであり、LDL-C が低値を示した患者集団における安全性は、それ以外の集団と大きく異ならなかった。なお、LDL-C値が40 mg/dL を下回ったのは本薬を投与された患者のみであった。また、海外臨床試験（スタチン非併用の患者を対象とした臨床試験を含む）においても、血清中LDL-C 値が低い患者集団における安全性は、それ以外の患者集団と同様であった。

表 40：国内臨床試験の本薬群における血清中 LDL-C 値別の有害事象

	25 mg/dL 未満*	40 mg/dL 未満*	40 mg/dL 以上*
例数	247	348	59
有害事象	48.2 (119)	47.4 (165)	55.9 (33)
鼻咽喉炎	19.4 (48)	17.8 (62)	18.6 (11)
胃腸炎	2.4 (6)	2.3 (8)	3.4 (2)
気管支炎	2.0 (5)	1.4 (5)	0 (0)
糖尿病	2.0 (5)	2.0 (7)	0 (0)
上気道の炎症	2.0 (5)	2.3 (8)	0 (0)
関節痛	1.6 (4)	1.4 (5)	3.4 (2)
血中CK増加	0.8 (2)	1.4 (5)	3.4 (2)
上腹部痛	0.8 (2)	0.6 (2)	3.4 (2)
重篤な有害事象	0.8 (2)	1.1 (4)	1.7 (1)

% (例数)

20110231 試験及び 20120122 試験の併合解析結果

- a: ベースライン後に LDL-C が 1 回以上 25 mg/dL を下回った患者
- b: ベースライン後に LDL-C が 1 回以上 40 mg/dL を下回った患者
- c: ベースライン後に LDL-C が 40 mg/dL 以上であった患者

表 41：長期継続投与試験の日本人集団（比較対照試験期間、本薬群）における血清中 LDL-C 値別の有害事象

	25 mg/dL 未満*	40 mg/dL 未満*	40 mg/dL 以上*
例数	192	313	56
有害事象	76.0 (146)	74.1 (232)	80.4 (45)
鼻咽喉炎	23.4 (45)	24.0 (75)	35.7 (20)
糖尿病	8.3 (16)	7.7 (24)	5.4 (3)
気管支炎	4.2 (8)	4.5 (14)	7.1 (4)
背部痛	4.7 (9)	5.1 (16)	7.1 (4)
頭痛	2.5 (5)	1.9 (6)	7.1 (4)
重篤な有害事象	7.3 (14)	7.0 (22)	8.9 (5)

% (例数)

20110110 試験及び 20120138 試験の日本人被験者の併合解析結果

- a: ベースライン後に LDL-C が 1 回以上 25 mg/dL を下回った患者
- b: ベースライン後に LDL-C が 1 回以上 40 mg/dL を下回った患者
- c: ベースライン後に LDL-C が 40 mg/dL 以上であった患者

ハムスターを用いたがん原性試験では、死亡及び腫瘍性又は非腫瘍性の変化に対する本剤の影響は認められなかった（「3. (iii) <提出された資料の概略> (3) 1) ハムスターにおけるがん原性試験」の項参照）。また、13250 例を対象にPCSK9 変異と発がんの関連を調査した前向き研究では、PCSK9 の遺伝子変異を持つ集団でがんの発生率が上昇することはなかった（Folsom AR et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16: 2455-2458, 2007）。さらに、大規模な疫学研究では、血清中コレステロールの低値によってがんの発症リスクは上昇しないと結論づけている（Baigent C et al. *Lancet* 366: 1267-1278, 2005、Dale KM et al. *JAMA* 295: 74-80, 2006、Alsheikh-Ali AA et al. *J Am Coll Cardiol* 52: 1141-1147, 2008）。以上より、本剤の長期使用は発がんリスクの増加をもたらさないと考える。

また、コレステロールの低値と出血性脳卒中の関連については、主に臨床試験での少数の所見から生じたものであり、最近のメタアナリシス等では、LDL-C 値と出血性脳卒中の関連性は示されておらず（LaRosa JC et al. *Am J Cardiol* 111: 1221-1229, 2013）、本薬によるLDL-C 低下により脳出血リスクは上昇しないと考える。

上述のとおり、非常に低い血清中LDL-C 値に伴う潜在的な安全性リスクは特定されず、臨床試験成績から、LDL-C 値が非常に低い被験者も含めて本剤の良好な安全性が示された。

機構

P67

臨床試験において本薬を投与された患者では、既存のHC 治療薬では通常到達しなかった、血清中LDL-C 値が

25 mg/dL 未満といった顕著な低値を示す患者も認められており、その影響が十分に明確になっているとはいえない。特に、本剤の長期投与時の安全性については、情報が十分に得られているとはいえない状況である。一方で、臨床試験68における検討で、顕著なLDL-C の低下を認めた症例においても、リスクが上昇することを示唆する結果は現時点では認められないこと、本剤に限らずLDL-C 低値に伴うリスクについては、発がんリスクや脳出血リスクも含めて多くの議論がなされてきた中でも確定的な事象は見いだされていないこと等を考慮すると、現時点でLDL-C 低値のリスクを強く懸念する根拠は見いだされていない。そのため、本剤投与時のLDL-C 低値について、一定の閾値以下への低下を避ける等の対策を講じる必要は現時点ではないと考えるが、コレステロールは生体において重要な役割を果たす側面もあることから、顕著なLDL-C 低値の影響については今後も情報収集を続ける必要があります、製造販売後調査等においてもLDL-C 値と安全性の関係等は引き続き評価を行い、新たな知見が得られた場合には、適宜対策を講じる必要があると考える。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

パンフレットにおける記載(該当箇所があれば抽出)

P12～13 安全性

意見

・申請者は発がんおよび出血性脳卒中との関連性など一部のリスクについては調査しているが、過度なLDL-C 低下がもたらす影響は未知のものであり、長期的安全性はまだ情報が不十分であり、今後の知見を待ち判断する必要があるという機構の判断は支持される。

・添付文書・パンフレットに潜在的なリスクを記述するには限界がある。

・推定される投与期間に比べて、臨床試験の投与期間が短すぎ、結果的にリスクに関する記述が極端に少ない。

4)CK 上昇及び筋関連有害事象について

申請者：

・CK 上昇及び筋関連有害事象が特段に高くなる結果は得られていない。

P70

申請者は、以下のように説明した。日本人を対象とした臨床試験(国内臨床試験(20110231 試験及び20120122 試験)及び長期継続投与試験(20110110 試験及び20120138 試験))において、横紋筋融解やミオパチーに関連する有害事象(MedDRA の標準検索式SMQ で「横紋筋融解/ミオパチー」のうち狭域検索に該当する事象)は、認められなかった。20110231 試験の本薬70 mg Q2W群の1 例で発現したCK 値上昇がミオパチーと判定されたが、本薬投与前から発現しており、エゼチミブ投与中止後に本薬投与継続のまま回復した。それ以外では、ミオパチーと判定される有害事象は認められなかった。その他の筋肉関連有害事象(MedDRA のSMQ で「横紋筋融解/ミオパチー」のうち広域検索に該当する事象)について、国内臨床試験(20110231 試験及び20120122 試験)の併合解析では筋肉痛が対照群0.3% (1/304 例)及び本薬群1.2% (5/407 例)に認められ、長期継続投与試験(20110110 試験及び20120138 試験)の日本人集団の併合解析では、比較対照試験期間において筋肉痛が対照群2.2% (4/176 例)及び本薬群2.4% (9/370 例)に認められた。また、国内臨床試験(20110231 試験及び20120122 試験)の併合解析においては、プラセボ群0.7% (2/304 例)及び本薬群0.2% (1/407 例)において基準値上限(以下、「ULN」)の5 倍を超えるCK 値が認められた。このうち、ベースライン時のCK 値が正常な被験者で5 倍を超えるCK 値の上昇が認められたのは、プラセボ群0.4% (1/282 例)及び本薬群0.3% (1/359 例)であった。ULNの10 倍を超えるCK 値の上昇は、本薬群では認められず、対照群で0.3% (1/304 例)であった。長期継続投与試験(20110110 試験及び20120138 試験)の日本人集団の併合解析では、比較対照試験期間の本薬群の0.5% (2/370 例)において、ベースライン後いずれかの来院時にULN の5 倍を超えるCK 値が認められた。国内外第I 相試験の併合解析(20080397 試験、20080398 試験、20110121 試験、20110168 試

験、20120133 試験、20120136 試験、20120341 試験) では、ベースライン後いずれかの来院時に本薬群2.1% (11/538 例) のみにおいてULN の5 倍を超えるCK 値が認められた。なお、20120133 試験の本薬群では本薬最終投与の56 日後に横紋筋融解症が発現したが、治験薬との関連は否定された。HoFH 患者に関して、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (20110233 試験) のPart A では、ULN の5 倍を超えるCK 値は認められなかった。Part B では、プラセボ群6.3% (1/16 例) 及び本薬群3.0% (1/33 例) にULN の5 倍を超えるCK 値が認められ、本薬群の1 例ではULN の10 倍を超えるCK 値が認められた。長期継続投与試験 (20110271 試験) において、HoFH 患者2 例に継続投与試験36 週時点でULN の10 倍を超えるCK 値上昇が認められたが、HoFH 患者で認めたこれらのCK 値上昇は、いずれも運動との関連が示唆された。

機構:

国内第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験で認められたCK 値上昇及び筋肉に関連する有害事象について、本薬群で対照群よりも明らかに高い発現割合ではないこと、これらの試験では全例でスタチンを使用していることも考慮すると、本薬群で認められたCK 値上昇及び筋肉に関連する有害事象が必ずしも本薬によるものとは判断できない。一方で、本薬投与時にはULN の5 倍を超えるCK 値上昇等も認められていることから注意が必要と考えられ、製造販売後も引き続き筋肉に関連する有害事象及びCK 値の変動について情報収集する必要がある。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

パンフレットにおける記載(該当箇所があれば抽出)

P12~13 安全性

意見

- ・機構の評価は適切。
- ・CK上昇の影響は併用されているスタチンの影響が大きいのではないかと考えられる。
- ・機構はCKの影響はスタチンの影響もあるとべているが、スタチンとCKの影響は大きいものではなく、評価は慎重に行う必要がある。

5) 認知機能への影響及び眼への影響について

申請者:

- ・認知機能, 眼科的事象に関連する安全性上の懸念は認められていない。

P71

脳におけるコレステロールの代謝及び生合成等を考慮すると、脳内コレステロールの恒常性は本薬による血清中LDL-C 低下作用の影響を受けず、本剤の臨床使用は認知機能に対して影響しないと考えられる(「3. (i) <審査の概略> (2) 1) PCSK9 阻害が肝臓以外の組織に影響を及ぼす可能性について」の項参照)。認知機能に関連する有害事象 (MedDRA の高位グループ語 (HLGT) で「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」に該当する事象) は、国内臨床試験 (20110231 試験及び20120122 試験) では認められず、長期継続投与試験 (20110110 試験及び20120138 試験) の日本人集団の併合解析では、比較対照試験期間において本薬群で0.3% (1/370 例、下唇の知覚障害) で認められたが、非重篤であり治験薬との因果関係は否定されている。PHMD 患者を対象とした国内外臨床試験 (スタチン非併用の患者を対象とした臨床試験を含む) の併合解析17) においては、認知機能に関連する有害事象の発現頻度は、対照群で0.3% (6/2080 例) 及び本薬群で0.1% (5/3946 例) であり、主な事象は健忘 (それぞれ0 例及び2 例、以下同順)、失見当識 (2 例及び1 例) であった。長期継続投与試験 (20110110 試験及び20120138 試験) の全体集団の併合解析では、比較対照試験期間において、対照群で0.2% (3/1489 例) 及び本薬群で0.8% (25/2976 例) であり、主な事象は、記憶障害 (それぞれ2 例及び7 例)、健忘 (それぞれ1 例及び7 例) であった。以上より、認知機能に関連する安全性上の懸念は認められていないものとする。次に、申請者は、眼科的事象について、以下のように説明した。非臨床試験において、本

剤の眼毒性を示す所見は認められなかった。臨床試験において、眼に関連する有害事象（MedDRA 器官別大分類（SOC）で「眼障害」に該当する事象）は、国内臨床試験（20110231 試験及び20120122試験）の併合解析において、プラセボ群1.3%（4/304 例、硝子体浮遊物2 例、結膜出血及び高眼圧症各1 例）及び本薬群1.0%（4/407 例、眼精疲労、結膜出血、角膜炎及び硝子体浮遊物各1 例）に認められた。長期継続投与試験（20110110 試験及び20120138 試験）の日本人集団の併合解析では、比較対照試験期間において、対照群3.8%（7/186 例）及び本薬群5.1%（19/370 例）に認められ、主な事象は、白内障（それぞれ4 例及び1 例、以下同順）及びアレルギー性結膜炎（0 例及び2 例）であった。また、2 年目以降のオープンラベル期間では、0.6%（2/344 例、アレルギー性結膜炎及び羞明各1 例）に認められた。PHMD 患者を対象とした国内外臨床試験（スタチン非併用の患者を対象とした臨床試験を含む）の併合解析17) においては、眼に関連する有害事象は、対照群1.4%（30/2080 例）及び本薬群1.5%（60/3946 例）で認められ、主な事象は霧視（それぞれ2 例及び6 例、以下同順）及び視力障害（4 例及び2 例）であった。長期継続投与試験（20110110試験及び20120138 試験）の全体集団の併合解析においては、比較対照試験期間で対照群2.4%（35/1489 例）及び本薬群3.0%（90 例/2976 例）に認められ、主な事象は白内障（それぞれ14 例及び26 例、以下同順）、眼乾燥（1 例及び12 例）、アレルギー性結膜炎（1 例及び6 例）及び霧視（1 例及び5 例）であった。以上より、眼科的事象に関連する安全性の懸念は特定されず、臨床上問題となるものではないと考える。

機構:

長期継続投与試験の比較対照試験期間においては、認知機能に関連する有害事象の発現割合が本薬群において対照群よりも高かったが、その他の臨床試験において対照群と比較して本薬群で一貫して高くなる傾向は認められなかった。検討された症例数及び期間ともに限られた中での情報であり、認知機能に対するより長期的な本剤の影響は不明であるが、現時点では認知機能に関して特定の検査等を必要と判断する根拠は乏しい。しかしながら、申請者が説明する非臨床試験等に関する考察や文献での報告から、本剤によるLDL-C の低値が長期的にも脳への影響を及ぼさないと判断できず、製造販売後調査での長期的な評価は重要である。また、本剤投与時の眼に関連する有害事象については、国内外臨床試験において、本薬投与時にこれらの有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められておらず、現時点で、眼科的検査でのモニタリング等を必要とするような結果は得られていないが、製造販売後調査等における長期的な評価が必要である。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

パンフレットにおける記載(該当箇所があれば抽出)

P12～13 安全性

意見

- ・機構の評価は適切
- ・長期試験のデータで認知機能に対する影響を示唆するデータがあることから、今後さらに長期的な期間影響を調査していく必要があると思われる。

6)ホルモンへの影響について

申請者:

- ・臨床的に意義のある変動は認められない。

P72

長期継続投与試験（20110110 試験）の比較対照試験期間において副腎皮質刺激ホルモン（以下、「ACTH」）、卵胞刺激ホルモン（以下、「FSH」）、黄体形成ホルモン（以下、「LH」）、コルチゾール、テストステロン及びエストラジオールを測定した結果、日本人集団における血清中LDL-C の最低値別のホルモン値の変動は表42 のとおりであり、いずれの集団においても臨床的に意義のある変動は認められず、LDL-C 値による影響

は認められなかった。なお、血清中LDL-C 値が25 mg/dL を下回ったのは本薬群のみであった。また、性ホルモン (FSH、LH、テストステロン及びエストラジオール) の評価については、ホルモン補充療法を受けている被験者、ベースライン時にゴナドトロピン上昇 (女性: FSH 値25 IU/L 以上、男性: LH 値15 IU/L 以上) が認められた被験者、年齢50 歳以上の女性被験者は除外され、解析対象から除外されなかった女性1 例 (LDL-C 値が25mg/dL 以上) における、ベースライン、12週、24 週、52 週のFSH は、6.6、25.4、12.4 及び5.8 IU/L、LH は5.7、43.9、3.3 及び13.1 IU/L、エストラジオールは396.47、763.57、40.38 及び1666.63 pmol/L であった。

表 42 : 長期継続投与試験 (20110110 試験) の日本人集団 (1 年目比較対照試験期間、本薬群) における血清中 LDL-C 値別のホルモン値の変動

	測定時期	10 mg/dL 未満	25 mg/dL 未満	25 mg/dL 以上
ACTH (pmol/mL)	ベースライン	3.4±1.8 (5)	5.0±2.8 (43)	5.3±3.4 (67)
	12 週	6.0±6.8 (5)	6.0±4.0 (50)	5.3±2.7 (82)
	24 週	4.9±2.9 (5)	6.4±3.7 (50)	5.6±2.9 (81)
	52 週	4.2 (1)	5.6±2.6 (36)	5.3±3.4 (62)
コルチゾール (nmol/mL)	ベースライン	317.95±92.83 (5)	316.69±98.52 (43)	318.64±125.40 (67)
	12 週	454.85±198.45 (5)	325.90±126.16 (50)	312.89±106.24 (82)
	24 週	372.05±98.96 (5)	326.36±112.86 (49)	319.50±119.91 (80)
	52 週	447.12±139.20 (5)	324.96±122.07 (50)	311.16±123.49 (80)
FSH* (IU/L)	ベースライン	5.2±2.2 (5)	9.3±6.0 (33)	10.3±9.1 (35)
	12 週	5.2±3.2 (5)	9.2±6.4 (33)	10.2±9.4 (35)
	24 週	4.8±2.5 (5)	9.1±6.4 (33)	9.4±8.9 (34)
	52 週	5.1±3.1 (5)	9.2±6.7 (33)	10.0±9.2 (34)
LH* (IU/L)	ベースライン	3.6±1.7 (5)	5.5±2.5 (33)	5.9±2.7 (35)
	12 週	3.9±2.1 (5)	5.5±2.8 (33)	5.8±2.5 (35)
	24 週	4.0±2.0 (5)	5.6±2.9 (33)	5.5±2.9 (34)
	52 週	3.8±2.1 (5)	5.7±3.4 (33)	5.9±2.9 (34)
テストステロン* (nmol/L)	ベースライン	13.998±3.357 (5)	14.545±4.084 (33)	17.143±5.891 (35)
	12 週	15.920±3.454 (5)	17.708±4.784 (33)	20.303±6.933 (35)
	24 週	15.455±2.547 (5)	17.498±4.498 (33)	19.189±5.808 (34)
	52 週	15.039±2.451 (5)	17.479±5.285 (33)	20.108±6.438 (34)

平均値±標準偏差 (例数)

a : 男性

機構

申請者から提出された長期試験でのホルモン値については、極めて限られた例数での検討ではあるが、検討された範囲では明らかな本薬による影響を示唆する傾向は見いだされず、また、性ホルモン等に関連する有害事象が本薬群で特に高率に発現する等の傾向は認められないこと (「1) LDL-C の過度の低下について」の項参照) から、現時点で、特段の検査等を実施する必要はないと判断する。ただし、本薬のホルモン値に対する影響については、製造販売後調査等における長期的な評価が必要である。

添付文書における記載 (該当箇所があれば抽出)

パンフレットにおける記載 (該当箇所があれば抽出)

P12~13 安全性

意見

・機構の評価は適切

7) 肝機能障害について

申請者:

- ・理論的には肝毒性が発現する可能性があるが、非臨床試験においては特段の肝毒性は認められない。
- ・国内外臨床試験において肝臓関連の安全性の問題は認められなかった。

P73

本剤は肝細胞表面のLDLR 発現量を増加させることによって循環血液中から肝臓へのLDL の取込みを増加さ

せる。理論的には、この作用機序を介して肝細胞中のコレステロールが蓄積又は細胞内胆汁酸量が上昇し、その結果として肝毒性が発現する可能性があるが、非臨床試験においては特段の肝毒性は認められていない。臨床試験においては、肝臓に関連する有害事象（MedDRA のSMQ で「薬剤に関連する肝障害—包括的検索」に該当する事象）は、国内臨床試験（20110231 試験及び20120122 試験）の併合解析では、本薬群2.2%（9/407例、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加3例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加及び肝機能検査異常各2例、肝機能異常、脂肪肝、尿中ビリルビン増加各1例、重複あり）、プラセボ群1.3%（4/304例、AST増加2例、肝機能異常、脂肪肝、ALT 増加及び血中ビリルビン増加各1例、重複あり）に認められた。長期継続投与試験（20110110 試験及び20120138 試験）の日本人集団の併合解析では、比較対照試験期間において、本薬群で2.2%（8/370例、脂肪肝4例、肝機能異常3例、ALT 増加、及びAST 増加増加各2例、肝損傷及び食道動脈瘤各1例、重複あり）、対照群で1.1%（2/186例、肝嚢胞、肝機能異常、ALT 増加、AST 増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加各1例、重複あり）に認められ、2年目以降のオープンラベル期間では認められなかった。肝酵素の変動については、国内臨床試験（20110231 試験及び20120122 試験）の併合解析では、ALT 又はAST がULN の3倍を超えた症例が、プラセボQ2W 群で0.7%（1/153例）、プラセボQ4W 群で0.7%（1/151例）、本薬140 mg Q2W 群で0.7%（1/153例）、本薬420 mg Q4W 群で0%（0/154例）、他の用量の本薬群1.0%（1/100例）であったが、ULN の5倍を超えた症例は認められなかった。また、長期継続投与試験（20110110 試験及び20120138 試験）の日本人集団の併合解析では、比較対照試験期間でAST がULN の3倍を超えた症例は、対照群1.1%（2/186例）、本薬群1.6%（6/370例）に認められ、正常上限の5倍を超えた症例が本薬群の3例に認められた。PHMD患者を対象とした国内外臨床試験（スタチン非併用の患者を対象とした臨床試験を含む）併合解析17）においても日本人集団の成績と同様に、肝臓に関連する有害事象の発現割合及び肝酵素異常が認められた症例の割合は低かった。また、肝機能障害患者への本剤の投与について、国内外の第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験では活動性の肝疾患又は肝機能障害（ULN の2倍を超えるAST 又はALT 値）を有する被験者は除外されており、高度の肝機能障害を有する患者に対する安全性については検討していない。本薬の薬物動態に対する肝機能障害の影響を検討した臨床薬理試験（20120341 試験）では、肝機能正常被験者、軽度及び中等度肝機能障害被験者各8例が評価された。各群での有害事象発現頻度は、肝機能正常被験者で12.5%（1/8例、痔核）、軽度肝機能障害被験者で50.0%（4/8例、下痢・嘔吐・そう痒性皮疹、頭痛、うつ病、乳房腫瘍）、中等度肝機能障害被験者で25.0%（2/8例、腹水・耳下腺炎、下痢・食欲減退・膿疱性皮疹・尿路感染・頻脈）であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定されており、軽度及び中等度肝機能障害被験者において安全性の懸念は認められなかった。以上、国内外臨床試験において肝臓関連の安全性の問題は認められなかった。

機構

国内外の第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験では、基本的に肝機能障害や肝疾患が問題となっている患者は組み入れられておらず、限られた検討しか行われていないことから、本剤の肝臓への影響については、製造販売後も情報収集する必要がある。

添付文書における記載（該当箇所があれば抽出）

パンフレットにおける記載（該当箇所があれば抽出）

P12～13 安全性

意見

・機構の評価は適切。

8)糖尿病及び血糖上昇について

申請者：

P75

・糖尿病に関連する有害事象のリスクは、臨床上問題とならない。

機構：

P76

長期継続投与試験の日本人集団において、比較対照試験期間の糖尿病に関連する有害事象の発現割合が、本薬群で対照群と比較して高かったことについて、患者背景の差が影響した可能性があるとの申請者の説明は理解でき、空腹時血糖値やHbA1c の変化量等も考慮すると、現時点で、本剤投与時に耐糖能異常等に関する明らかなリスクは示唆されていないものと判断する。しかしながら長期投与時の耐糖能異常等への影響については、製造販売後調査等で引き続き情報収集する必要がある。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

パンフレットにおける記載(該当箇所があれば抽出)

P12～13 安全性

意見

・機構の評価は適切。

9)C 型肝炎ウイルス感染患者での安全性について

申請者：

P76

・これまでに得られたデータでは、本剤の投与とHCV 感染の悪化の関連を示す所見は認められていない。

機構：

P77

臨床試験成績からは、HCV 感染患者における安全性上の大きな問題は示唆されておらず、現時点で、HCV 感染患者への投与を禁忌とする必要まではないと考えるが、理論的には本剤投与によりC 型肝炎発症及び悪化のリスクが高まる可能性は否定できないため、製造販売後調査等において情報収集を行い、新たな安全性上の問題が見いだされた際には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

パンフレットにおける記載(該当箇所があれば抽出)

P12～13 安全性

意見

・機構の評価は適切。

・肝機能が低下した患者はLDL-Cが低下する患者が多いと予想されることから、レパーサによる治療意義が低いのではないかと。

10)長期投与時の安全性について

申請者

(前述)

機構

(前述)

臨床的には本剤が数十年にわたって長期間投与される可能性もあることを考慮すると、現時点において長期投与の経験は限られていることから、長期投与時の安全性に関しては、製造販売後も情報収集する必要がある。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

パンフレットにおける記載(該当箇所があれば抽出)

意見

- ・長期観察項目がたくさんありすぎてどれを注意していいかわからない。
- ・副作用として頸動脈内膜中膜肥厚が0.7%、心筋虚血0.5%が認められているがこのことについて議論されていない。スタチン単独でもおこるのか調べて比較する必要あり。またスタチンは効かなかったため症状が進んだもの（病気の症状）を副作用としてとらえているだけという可能性もある。
- ・長期試験のデータで認知機能は若干上がっているのによく見ていく必要あり。
- ・薬剤自体の毒性は長期に見る必要あり。

②医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項における評価

1. 重要な特定されたリスク

項目（ 該当なし ）

評価（企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討）

2. 重要な潜在的リスク

項目（ 過敏症 0.5% 免疫原性 0.01% ）

評価（企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討）

3. 重要な不足情報

項目（ ・HoFH（小児を含む）・高齢者（75歳以上）・肝機能障害患者・HCV感染患者
・長期使用（LDL-C 低値（40 mg/dL 未満）の影響を含む） ）

評価（企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討）

- ・認知機能、ホルモン、脳出血、糖尿病のリスクが長期使用の影響にまらめられているがそれぞれの項目を評価する必要があるためまとめるのは問題ではないか
- ・LDL<40を下回ったのは本薬投与された患者のみ。エゼチミブの併用試験もLDL53であり、ここまでの有効性はありとみているのか。アメリカでは二次予防のLDL目標値70であり、これ以上下げても長期予後変わらない、という論文が出ているはず。過度のLDL低下の長期的影響を確認していく必要がある。
- ・腎機能に応じたPKの変化が報告されていることから腎機能低下もRMPの評価に加えた方がよかったのではないか。

③ コスト面の評価（既存薬との治療費の比較）

レパーサ皮下注 140 mg シリンジ 22,948 円

140 mg/回 2W に 1 回 1 か月 45,896 円 1 年 530,752 円

420 mg/回 4W に 1 回 1 か月 65,844 円 1 年 826,128 円

420 mg/回 2Wに1回 1か月 137,688円 1年 1,652,256円

スタチン

メバロチン 10mg 94.8円/錠 1か月 2,844円 1年 34,128円

リピトール 10mg 107.8円/錠 1か月 3,237円 1年 38,844円

クレストール 5mg 131.5円/錠 1か月 3,945円 1年 47,340円

リバロ 2mg 119.8円/錠 1か月 3,594円 1年 43,128円

リポバス 5mg 112.4円/錠 1か月 3,372円 1年 40,466円

ゼチーア 10mg 185.30円/錠 1か月 5,559円 1年 66,708円

リピトール 40mg/日+ゼチーア 10mgで治療したとしても 222,084円

レパーサ 140mg/回 2Wに1回+リピトール 10mg/日の場合 569,596円と2倍以上の費用がかかる。

(ジェネリック) アトルバスタチン 59.5円/20mg

最大用量 40mg →3,332円/4W

(ジェネリック) ピタバスタチン 90.9円/4mg

最大投与量 4mg→2,545.2円/4W

ロスバスタチン 121.3円 /10mg

最大投与量 20mg→6,792.8円/4W

(ジェネリック) プラバスタチン 20.4円/10mg

最大投与量 20mg→1142.4円/4W

・実臨床で考えるとコレステロール下げる作用一番高いクレストール錠 20mg+ゼチーア錠で治療し、レパーサを追加する場合は原則2W1回 + 値段を考慮しストロングスタチンで安くなるリピトールの後発品へ変更が現実的か。ゼチーアは高いため中止するのがよいと考えられる。

・アフレーシスが対象となる患者でレパーサ皮下注を使用することでアフレーシスがなくなれば値段は合うかもしれない。(アフレーシスは家族性のホモ接合体患者対象に限られる。)

<評価のまとめ>

機構と申請者で行われた審議の内容を受けて医薬品の承認は適切に評価され承認されたと考えられるか。不適切とする場合はその理由。

リスク評価に対し慎重な意見が出されており、おおむね適切に審議されている。長期的影響、副作用など今後の調査の結果が待たれる。

レパーサ発売直後、厚生労働省医療保険局通知（保医発0419第1号、平成28年4月19日）では診療報酬上の改訂内容が発信された。

家族性以外の高コレステロール血症患者に使用は心血管イベントの発現リスクが高く、HMG-CoA還元酵素阻害薬の最大耐用量を服用しているが、十分な治療効果が得られない患者に使用することとされた。そして、使用に

あたっては診療報酬明細書に食事療法、運動療法、禁煙指導を行っている旨、スタチンが最大耐用量使用していること、使用する意義（家族性コレステロール、もしくは心血管リスクが高いと判断した理由）を記述することが求められている。

そして、投与スケジュールについては家族性高コレステロール血漿ヘテロ接合体及び、高コレステロール血症の患者における本製剤の使用にあたっては原則として140mgを2週間に1回投与することと明記された。

(レパーサ皮下注) パンフレット評価

引用：RPA1004Z01 EVO160009SW1

企業パンフレットの記述において PMDA が作成する審議結果報告書と日本製薬工業協会作成するプロモーションコード（以下、PC）をもとに記載内容を評価する。PCに逸脱する内容があるときにはPCの逸脱する項目（番号）についてもあげること。

医療用医薬品 PC 用印刷物および広告等の作成と使用より

- (1) 効能・効果、用法・用量等は承認を受けた範囲を逸脱して記載しない。
- (2) 有効性、安全性については、虚偽、誇大な表現または誤解を招く表示・レイアウト、表現を用いない。とくに「副作用が少ない」等安全性を特徴（特性）のひとつとする場合には、限定条件なしには用いず、その根拠となるデータの要約を付記する。
- (3) 有効性に偏ることなく、副作用等の安全性に関する情報も公平に記載する。
- (4) 他剤との比較は、客観性のあるデータに基づき原則として一般的名称をもって行う。
- (5) 他社および他社品を中傷・誹謗した記載をしない。
- (6) 例外的なデータを取り上げ、それが一般的事実であるかのような印象を与える表現はしない
- (7) 誤解を招いたり、医薬品としての品位を損なうような写真・イラスト等を用いない。
- (8) 品名のみを主体とする広告では、記載事項は名称（販売名）、薬効分類名（製品タイトル）、規制区分、一般的名称、薬価基準記載の有無し、併せて当該製品に関する資料請求先を明示する。
- (9) プロモーション用印刷物および広告等は、会員会社内に医療用医薬品製品情報概要管理責任者等を中心とする管理体制を確立し、その審査を経たもののみを使用する。

パンフレットの記載内容 (ページ)	意見・評価 (審査結果報告書の内容、PC から検討)
表紙	PC(2)に抵触する可能性あり。 ・より厳格な LDL-C 管理に新たな選択肢：どこまで厳格であればよいのかは未解決問題。 ・「レパーサの有効性と安全性」：まだわかっていない。 表紙はこれでいいのではないか。ただし注意事項の記載が読みにくい。
2	問題なし。 ARIC study:PCSK9 遺伝子変異を持っていても、LDL-C が 25-50mg/dL の患者はほとんどいない。一方で、100mg/dL を超える群が含まれていても、冠動脈疾患発生率は低い。
3	問題なし。
4	PC(7)に抵触する可能性あり。 監修した医師はいったいだれなのか。あたかもレパーサを使用したほうが長生きできるような錯覚に陥る。
5	問題なし。

6	<p>PC(1)に抵触する可能性あり。</p> <p>YUKAWA-2</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 主要評価項目 (@12W) が抜けている。 ・ 除外基準を欄外に記載すべき。
7	問題なし。
8	<p>PC(1)(2)に抵触する可能性あり。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 但し書きがルール違反? (承認外の記述) ・ OSLER-1 中間報告: 副次評価項目の一部が 1 ページを使って示されている。
9	(YUKAWA2 では data が示されていないもの)
10	問題なし
11	アフェレーシス患者の割合、背景などが記載されていない。プラセボ+非アフェレーシス、プラセボ+アフェレーシスの変化率が記載されておらず、比較ができない。
12	問題なし
13	問題なし
14	問題なし
15	<p>PC(2)に抵触の恐れあり</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ これまでの試験では、真のエンドポイント (CVD) が得られていない。処方医を誘導する恐れあり。 ・ このページに、メーカーが最も言いたいことが書かれていると推測される→ study で除外されている患者層や、PMDAに提出した論文ではないものからの引用の記載。 ・ 厚労省保健局から通達が出たので現在のパンフレットの内容は変更されていると考えられるが、発売初期のパンフレットの問題点と考えられる。 ・ 承認審査時に提出された臨床試験ではない試験結果を引用した内容からの記述であることに注意が必要。 ・ 治療の前提としてスタチンなどの既存治療薬で効果不十分な場合に限る旨の注意喚起がない