

レパース皮下注 140 mgペン
レパース皮下注 420 mgオートミニドージャー
に係る
医薬品リスク管理計画書

アムジェン株式会社

レパーサ皮下注 140mg ペン
/レパーサ皮下注 420mg オートミニドージャーに係る
医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	レパーサ皮下注140mg ペン レパーサ皮下注420mg オートミニドージャー	有効成分	エポロクマブ(遺伝子組換え)
製造販売業者	アムジェン株式会社	薬効分類	872189
提出年月日		令和5年1月26日	

1.1. 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】
なし	過敏症	家族性高コレステロール血症 ホモ接合体患者(小児を含む)
	免疫原性	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コレステロール 40mg/dL未満(1.0 mmol/L未満) の影響を含む)
1.2. 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		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査(長期使用)
3.有効性に関する調査・試験の計画の概要
特定使用成績調査(長期使用)

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材(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

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和5年1月26日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所：東京都港区赤坂九丁目7番1号ミッドタウン・タワー

氏 名：アムジェン株式会社

代表取締役 メイ・リン・カー

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2016年1月22日	薬効分類	872189
再審査期間	2016年1月22日～ 2024年1月21日	承認番号	① 22800AMX00023000 ② 22900AMX00949000
国際誕生日	2015年7月17日		
販売名	①レパーサ皮下注 140mg ペン ②レパーサ皮下注 420mg オートミニドージャー		
有効成分	エボロクマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	① ペン型プレフィルドオートインジェクター（AI/pen）にエボロクマブ（遺伝子組換え） 140 mg（1 mL）を含有する注射剤 ② オートミニドージャー（AMD）にエボロクマブ（遺伝子組換え） 420 mg（3.5 mL）を含有する注射剤		
用法及び用量	<p>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。</p> <p>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。</p>		
効能又は効果	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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	2019年6月18日、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の効能・効果で承認事項一部変更承認を取得		

変更の履歴

前回提出日：令和3年8月2日

変更内容の概要：

- ① 代表取締役を「メイ・リン・カー」に変更（軽微変更）
- ② 「添付文書」を「電子化された添付文書」又は「電子添文」に変更（軽微変更）
- ③ 1.1 安全性検討事項「過敏症」、「免疫原性」、「家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者（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」及び「C型肝炎ウイルス感染患者」のリスク最小化活動の内容及びその選択理由、並びに5.3 リスク最小化計画の一覧：医療従事者向け資材の資材名「適正使用ガイド」を追記（軽微変更）
- ④ 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧 追加の医薬品安全性監視活動及び5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧より「製造販売後臨床試験（第II相試験から継続）（スタチン効果不十分）」及び「製造販売後臨床試験（重症家族性高コレステロール血症患者を対象とした第II/III相試験から継続）（スタチン効果不十分）」を削除
- ⑤ 添付資料：医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の改訂（軽微変更）

変更理由：

- ① 代表取締役の交代のため
- ② 記載整備
- ③ 記載整備
- ④ 患者への薬剤提供等の目的で承認後に治験から切り替えて継続実施する製造販売後臨床試験について、通知に基づく削除
- ⑤ 電子化された添付文書改訂に伴う改訂、動脈硬化性疾患予防ガイドラインの改訂に伴う改訂、「添付文書」を「電子化された添付文書」に変更したため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク
該当なし

重要な潜在的リスク

過敏症

重要な潜在的リスクとした理由：

発疹及び蕁麻疹は、evolocumab 投与に関連した副作用である。ほとんどの有害事象が、有害事象共通用語基準（CTCAE）のグレード1又はグレード2であった。

日本人集団（日本で実施した高コレステロール血症及び家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体（HeFH）を対象とした2試験）では、過敏症と考えられる事象の発現率は、第II相臨床試験及び第III相臨床試験併合（全evolocumab群：3.2%、全対照群：1.0%）及び最初の1年間（Year 1）の標準療法（SoC）期間（evolocumab + SoC群：9.5%、SoC単独群：8.1%）であった。また、2年目（Year 2+）非盲検継続投与（OLE）期間では、過敏症と考えられる有害事象の報告はなかった。

また、HMG-CoA還元酵素阻害剤（以下、スタチン）不耐性患者を対象とした国内第III相臨床試験では、二重盲検期間において、過敏症と考えられる有害事象の発現率は、evolocumab群：2.5%（1/40例）、エゼチミブ群：4.8%（1/21例）であり、発現率に大きな差はないものの発現が認められている。また、OLE期間では、過敏症と考えられる有害事象の発現率は、evolocumab群で13.8%（8/58例）であった。

evolocumabの臨床プログラムにおいて、evolocumabに関連したアナフィラキシー反応は認められなかった。しかしながら、過敏症は、生物学的治療を含めた薬剤治療にて、臨床的影響を与える可能性がある一般的なリスクであり、evolocumabの副作用として発疹や蕁麻疹がみられる。また、製造販売後においては、血管浮腫が報告されている。そのため、過敏症を重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査（長期使用）

【選択理由】

製造販売後において、過敏症の事象の発現率及び好発時期をより詳細に把握するため。

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として<u>電子化された添付文書（以下、電子添文）</u>に記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材<u>（適正使用ガイド）</u>の作成、配布 2. ホームページにおける本剤副作用発現状況の公表 <p>【選択理由】</p> <p>本剤における製造販売後の過敏症の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>免疫原性</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>日本人被験者に evolocumab を 1 回以上投与したときの抗 evolocumab 結合抗体の発現率は、本申請の評価に用いた第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験併合及び長期 OLE 試験において 0.4%であった。家族性高コレステロール血症ホモ接合体（HoFH）では、evolocumab を少なくとも 1 回以上投与した被験者に抗 evolocumab 抗体の産生は認められなかった。上述のように、臨床試験での抗 evolocumab 抗体の発現率は低く、抗体が陽性であったことと経時的に関連している重篤な有害事象はなかった。また、抗体が陽性であった被験者の有害事象を評価したところ、抗体の存在が原因で発現したと判断された有害事象（過敏症）は認められなかった。</p> <p>スタチン不耐性患者を対象とした国内第 III 相臨床試験では、抗 evolocumab 抗体の産生は認められなかった。</p> <p>evolocumab に対する中和抗体は、これまでの臨床試験では認められていない。</p> <p>evolocumab の臨床プログラムにおいて、抗 evolocumab 抗体の発現率は低く、evolocumab による中和抗体は認められず、抗体産生による PK、PD、安全性への影響も観察されなかった。しかしながら、抗薬物抗体の産生は、全てのタンパク質製剤において臨床的影響を与える可能性がある一般的なリスクであるため、重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（長期使用） <p>【選択理由】</p> <p>これまでの臨床試験において結合抗体産生の発現率は低かったことから、使用実態下での国内外の知見の情報収集に努める。</p>

<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常のリスク最小化活動として<u>電子添文</u>に記載して注意喚起する。・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 医療従事者向け資材 <u>(適正使用ガイド)</u> の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>本剤における結合抗体の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
--

重要な不足情報

家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者（小児を含む）

重要な不足情報とした理由：

HoFH を対象とした第 II/III 相臨床試験では 103 例の HoFH 被験者が含まれていたが、そのうち日本人被験者は 7 例であった。HoFH は有病率が 100 万に 1 人という希少疾患であり、臨床試験では日本人の被験者が少数であったため重要な不足情報とした。

日本人被験者を含む HoFH 被験者を対象とした第 II/III 相臨床試験では、12 歳以上 18 歳未満の HoFH 15 例が含まれていた。第 II 相臨床試験の Part B における青年被験者のサブグループでは、evolocumab 群の 3 例（42.9%）、プラセボ群の 2 例（66.7%）で有害事象が報告され、第 III 相臨床試験における青年被験者のサブグループでは、10 例（71.4%）に有害事象が認められた。第 II 相臨床試験の Part B におけるいずれかの投与群で複数の青年被験者で報告された事象はなかった。第 III 相臨床試験における青年被験者で 2 例以上に認められた有害事象はインフルエンザ及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（それぞれ 2 例）であった。なお、日本人における小児への使用成績はない。

HoFH は、小児において発現する重篤な遺伝性疾患であり、LDL-C が著しく上昇する。HoFH 患者では幼児期から LDL-C 値の著明な上昇があることで若年性の心血管系事象が広く認められ、小児期に罹患及び死亡をもたらす場合がある。LDL-C のコントロールが不能で心疾患系疾病のリスクが高いにも関わらず他に治療選択肢がない小児及び青年 HoFH 患者には、実際の臨床現場において evolocumab の投与が選択肢の一つとして考えられるが、HoFH の日本人被験者での evolocumab の安全性及び有効性は確立されていないため重要な不足情報とした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査（長期使用）

【選択理由】

家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者（小児を含む）での副作用の発現状況をより詳細に把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として電子添文に記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布

【選択理由】

医療関係者に対し確実に情報提供し、家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者（小児を含む）への適正な使用に関する理解を促すため。

75 歳以上の高齢者への投与時の安全性

重要な不足情報とした理由：

日本人を対象とした第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験併合では、298 例（41.9%）が 65 歳以上、57 例（8.0%）が 75 歳以上であった。75 歳以上の有害事象の発現率は、全 evolocumab 群では 39.5%、全対照群では 36.8%であった。有害事象の発現率は、65 歳以上の高齢者（全 evolocumab 群 46.9%及び全対照群 48.8%）及びすべての被験者（48.6%及び 46.7%）と明らかな違いはなかった。65 歳以上の被験者で最も多く認められた有害事象は上咽頭炎（全 evolocumab 群 12.4%及び全対照群 17.4%、以下同順）及び胃腸炎（3.4%及び 1.7%）であった。75 歳以上の被験者で最も多く認められた有害事象は上咽頭炎（全 evolocumab 群 13.2%及び全対照群 15.8%、以下同順）及び胃腸炎（5.3%及び 0%）であった。グローバル集団では evolocumab を投与された HoFH 103 例（7 例の日本人患者含む）のうち、4 例（3.9%）が 65 歳以上であった。75 歳以上の患者はいなかった。

スタチン不耐性患者を対象とした国内第 III 相臨床試験では、二重盲検期間の evolocumab 投与被験者数は、65 歳未満が 16 例、65 歳以上が 24 例、そのうち 75 歳以上が 8 例であった。75 歳以上の有害事象の発現率は、evolocumab 群 62.5%（5/8 例）、エゼチミブ群 60.0%（3/5 例）であった。evolocumab 群の有害事象の発現率は、年齢サブグループ間で顕著な違いは認められなかった。基本語別にみると、上咽頭炎の発現率（65 歳未満 6.3%（1/16 例）、65 歳以上 16.7%（4/24 例）、75 歳以上 25.0%（2/8 例））が、高齢の被験者で高くなる傾向が認められた。また、OLE 期間では、65 歳未満の被験者数は 28 例、65 歳以上は 30 例、そのうち 75 歳以上は 12 例であり、75 歳以上の有害事象の発現率は、83.3%（10/12 例）であった。有害事象の発現率は、年齢サブグループ間で顕著な違いは認められなかった。基本語別にみると、腰部脊柱管狭窄症、肋間神経痛及びそう痒症が 65 歳未満では認められず、75 歳以上では各 16.7%（2/12 例）に認められた（65 歳以上の被験者として集計した場合、各 6.7%（2/30 例））。

これらの限定的な臨床データでは、75 歳以上の高齢者への本剤投与時の安全性に対する結論を導くには不十分である一方で、一般に生理的機能が低下している 75 歳以上の患者に実際の臨床現場で投与されることが想定されるために重要な不足情報とした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査（長期使用）

【選択理由】

製造販売後において 75 歳以上の高齢者での副作用の発現状況を詳細に把握するため。

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材 <u>(適正使用ガイド)</u> の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し確実に情報提供し、75歳以上の高齢者への適正な使用に関する理解を促すため。</p>
肝機能障害患者	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>軽度の肝機能障害患者8名、中等度の肝機能障害患者8名、健康成人8名で実施した臨床試験において、evolocumab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evolocumab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-Cの低下効果に大きな違いはなかった。また、7例(29%)に有害事象が認められた。内訳は、軽度の肝機能障害患者4例(50%)、中等度の肝機能障害患者2例(25%)、健康成人1例(13%)であった。最も多く認められた有害事象は、下痢2例(8%)であった。すべての有害事象は、軽度もしくは中等度であった。高度の肝機能障害患者(Child-Pugh分類C)での、安全性及び有効性を評価する試験は実施されていないため、また、肝機能障害患者での使用経験が少ないため重要な不足情報とした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査(長期使用) <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、肝機能障害を有する患者の副作用の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として<u>電子添文</u>に記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材 <u>(適正使用ガイド)</u> の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し確実に情報提供し、肝機能障害を有する患者への適正な使用に関する理解を促すため。</p>

C型肝炎ウイルス感染患者

重要な不足情報とした理由：

低比重リポ蛋白質受容体（LDLR）は、C型肝炎ウイルス（HCV）感染性を調節するとの仮説があるが、その役割は確認されていない。LDLRの潜在的な役割を考慮すると、PCSK9阻害によりLDLRの発現が増加することでHCV感染性が増す可能性が理論的に示唆される。それゆえ、C型肝炎のリスク因子を有する被験者については継続してC型肝炎のスクリーニング検査を行い、モニタリングを実施した。HCVリスクが高く、HCV抗体検査を受けた日本人被験者19例中3例が抗体検査で陽性となった。これら3例において、肝機能検査（LFT）値は試験期間をとおして基準値上限（ULN）の2倍未満であった。これら3例中1例において、ベースライン時及び試験期間中にHCV RNAが検出可能（プラセボ Q2W 群）であった。他の2例では試験期間を通じてHCV RNAが検出不能であった。

スタチン不耐性患者を対象とした国内第III相臨床試験では、スクリーニング時のHCV抗体検査で、3例が陽性であり、うち2例（evolocumab群及びエゼチミブ群、各1例）ではベースライン時及び試験期間中にHCV RNAが検出可能であった。いずれの被験者も肝機能検査値に大きな変動は認められず、事前に規定した肝機能検査異常も認められなかった。また3例ともHCVと関連のある有害事象は認められなかった。

LDLRがHCV感染性を増やす可能性について確認されていないこと、C型肝炎と診断されevolocumab投与を受けた被験者数が限定されていることにより、意義のある結論を導き出すことはできなかったため不足情報とした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査（長期使用）

【選択理由】

製造販売後において、C型肝炎ウイルス感染患者の副作用の発現状況をより詳細に把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布

【選択理由】

現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られた際に検討することが適切と考えた。

長期使用（LDL コレステロール 40 mg/dL 未満（1.0 mmol/L 未満）の影響を含む）

重要な不足情報とした理由：

高コレステロール血症及び HeFH の日本人では、40 例が少なくとも 18 カ月 evolocumab に曝露され、24 カ月以上曝露された被験者はいなかった。

日本人を対象とした第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験併合では、LDL-C 濃度が 25 mg/dL（0.6 mmol/L）未満となった全 evolocumab 群のうち 119 例（48.2%）及び LDL-C 濃度が 40 mg/dL（1.0 mmol/L）未満となった全 evolocumab 群のうち 165 例（47.4%）で有害事象が報告されたのに対し、LDL-C 濃度が 40 mg/dL（1.0 mmol/L）以上の全 evolocumab 群のうち 33 例（55.9%）及び LDL-C 濃度が 40 mg/dL（1.0 mmol/L）以上の全対照群のうち 142 例（46.7%）で有害事象が報告された。LDL-C 濃度が 40 mg/dL（1.0 mmol/L）未満となったすべての日本人被験者は、第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験及び Year 1 SoC 対照期間中に evolocumab の投与を受けた。それゆえ、意義のある対照群と比較ができなかった。LDL-C 濃度が 25 mg/dL（0.6 mmol/L）未満となった日本人被験者で最も多く認められた有害事象は鼻咽頭炎（全 evolocumab 群 19.4%）及び胃腸炎（2.4%）、LDL-C 濃度が 40 mg/dL（1.0 mmol/L）未満となった被験者で最も多く認められた有害事象は上咽頭炎（全 evolocumab 群 17.8%）、胃腸炎（2.3%）及び上気道感染（2.3%）、LDL-C 濃度が 40 mg/dL（1.0 mmol/L）以上の被験者で最も多く認められた有害事象は上咽頭炎（全 evolocumab 群 18.6%及び全対照群 15.8%）、関節痛（全 evolocumab 群 3.4%及び全対照群 0.3%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（全 evolocumab 群 3.4%及び全対照群 0.7%）、胃腸炎（全 evolocumab 群 3.4%及び全対照群 1.0%）及び上腹部痛（全 evolocumab 群 3.4%及び全対照群 0%）であった。これらの限定的な臨床データでは、LDL コレステロール 40 mg/dL 未満（1.0 mmol/L 未満）の影響を含む長期使用に対する結論を導くには不十分であるため不足情報とした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査（長期使用）

【選択理由】

製造販売後において、本剤長期使用時での、副作用の発現状況（LDL-C 値 40 mg/dL（1.0 mmol/L）未満の患者での副作用発現状況含む）をより詳細に把握するため。

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 なし</p> <p>【選択理由】 現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られた際に検討することが適切と考えた。</p>
--	---

1.2 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	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 初回申請時の evolocumab 臨床プログラム全体において、少なくとも 12 カ月、本剤を投与された症例は 2495 例であったが、そのうち日本人の症例は 145 例であった。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査（長期使用）</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 使用実態下での長期投与時 2 年（24 カ月）間の有効性の検討を目的とし、特定使用成績調査（長期使用）において安全性に関する評価を行うとともに、有効性に関する情報も収集する。内容及び手法の概要並びに選択理由については、後述の「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項に記載した。</p>

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、不具合、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行	
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（長期使用）	
	<p>【安全性検討事項】 過敏症、免疫原性、及び、以下の患者への投与 家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者（小児を含む）、高齢者（75歳以上）、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）への影響を含む）</p> <p>【目的】 使用実態下での本剤長期投与時2年（24カ月）の安全性及び有効性の確認</p> <p>【実施計画】 実施期間：調査期間は6.5年（登録期間は4.5年） 目標症例数：2年（24カ月）間観察症例として3000例（登録症例数3300例以上）、そのうち高齢者（75歳以上）及び肝機能障害患者を300例以上収集する。 実施方法：中央登録方式（本剤投与開始から14日以内）にて実施。標準観察期間は本剤投与開始後2年（24カ月）</p> <p>【実施計画の根拠】 標準観察期間2年（24カ月）間において、発現率が0.1%の有害事象を少なくとも1例、95%の確率で検出できるような症例数（2年間観察症例）として3000例（安全性解析対象）を設定した。そのうち高齢者（75歳以上）及び肝機能障害患者を300例以上収集する。観察期間2年（24カ月）間における脱落率を10%と推定し、登録症例として3300例以上、登録期間は4年半と設定した。 当初、本剤と併用されるスタチンの2年間観察により実施された製造販売後調査における中止脱落率は43%であったことから、本剤が注射剤であること及び当初専門病院で処方を受けた患者の一般診療所等への転院による追跡不能の可能性も考慮し、2年間観察における中止脱落率を50%と推定したが、本調査における中間報告時点での実際の中止脱落率を踏まえ、最終的な中止脱落率が10%程度になると見込んだ。同様に、スタチンの製造販売後調査での使用実態では、高齢者（75歳以上）及び肝機能障害患者の占める割合は、それぞれ12.2%～19.3%及び7.7%～24.5%であり、これらの加重平均%より、本調査における2年間観察症例3000例において、高齢者（75歳以上）の患者は519例（加重平均：17.3%）及び肝機能障害患者309例（加重平均：10.3%）と推定した。よって、いずれの特殊患者集団についても安全性及び有効性について一定の評価を行うことが可能な300例以上の症例を収集できると考えられる。</p>

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告時、1000例の3カ月観察データ確定時点での中間報告書の作成時、及び全症例のデータ固定後、最終報告書の作成時に安全性情報について包括的な検討を行う。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

安全性検討事項について、好発時期やリスク要因が明確になった場合には、電子添文、医療従事者向け資材の改訂要否を検討する。

新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の実施計画内容の変更要否、追加の調査（特定使用成績調査、製造販売後臨床試験）の実施について検討を行う。

新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査（長期使用）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文による情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布	
	<p>【安全性検討事項】 過敏症、免疫原性の発現状況、及び以下の患者への投与 家族性高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、肝機能障害患者、C型肝炎ウイルス感染患者</p> <p>【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、家族性高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、肝機能障害の患者、C型肝炎ウイルス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。</p> <p>【具体的な方法】 MR が提供、説明する。 ホームページに掲載する。</p> <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 販売開始後、安全性定期報告書作成時等の調査・試験結果が得られた各時点において、リスク最小化計画の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、配布等の実施方法の改定、追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>

ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表

【安全性検討事項】

過敏症

【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。

【具体的な方法】

実施期間：販売開始後特定使用成績調査（長期使用）終了まで

更新頻度：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。

【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】

販売開始後 6 カ月時点で更新頻度の要否の検討、また特定使用成績調査（長期使用）の中間報告が得られた時点で各安全性検討事項の発現状況から、本情報提供の継続の要否について検討する。

報告の予定時期：安全性定期報告書提出時

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常 of 医薬品安全性監視活動				
副作用、不具合、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
市販直後調査（スタチン効果不十分）	該当せず	販売開始から 6 カ月後	終了	作成済み（2016 年 12 月提出）
特定使用成績調査 （長期使用）	3000 例（2 年間観察症例）	<ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性定期報告時 ・ 中間報告書作成時 ・ 最終報告書作成時 	実施中	<ul style="list-style-type: none"> ・ 中間報告書作成済み（2019 年 4 月提出） ・ 最終報告書作成時（全症例データ確定後 1 年以内 [2023 年予定]）

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
特定使用成績調査 (長期使用)	3000 例 (2 年間観察症例)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性定期報告時 ・ 中間報告書作成時 ・ 最終報告書作成時 	実施中	<ul style="list-style-type: none"> ・ 中間報告書作成済み (2019 年 4 月提出) ・ 最終報告書作成時 (全症例データ確定後 1 年以内 [2023 年予定])

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文による情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供 (スタチン効果不十分)	販売開始から6カ月後	終了
医療従事者向け資材 (<u>適正使用 ガイド</u>) の作成、配布	安全性定期報告時	実施中
ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表	販売開始後6カ月は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。	実施中