日本標準商品分類番号	872189
医薬品リスク管理計画対象製品	
最適使用推進ガイドライン対象品目	

医薬品リスク管理計画
（RMP）

レパーサ®
適正使用ガイド

[監修]帝京大学臨床研究センター センター長※　寺本 民生 先生

※:ご所属・役職名等は2024年8月時点のものです。

ヒト抗PCSK9モノクローナル抗体製剤

薬価基準収載

レパーサ®皮下注 420mg オートミニドーザー 140mg ペン

エボロクマブ（遺伝子組換え）注
生物由来製品、処方箋医薬品（注意ー医師等の処方箋により使用すること）

Repatha®

2. 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

本ガイドは、本剤を適正に使用していただくために、投与患者の選択、投与方法、投与中の注意すべき事項、臨床試験中に発現した副作用、リスク管理計画の概要について解説しています。
熟読の上、本剤を適正に使用するためのガイドとしてご活用ください。

適正使用に関するお願い

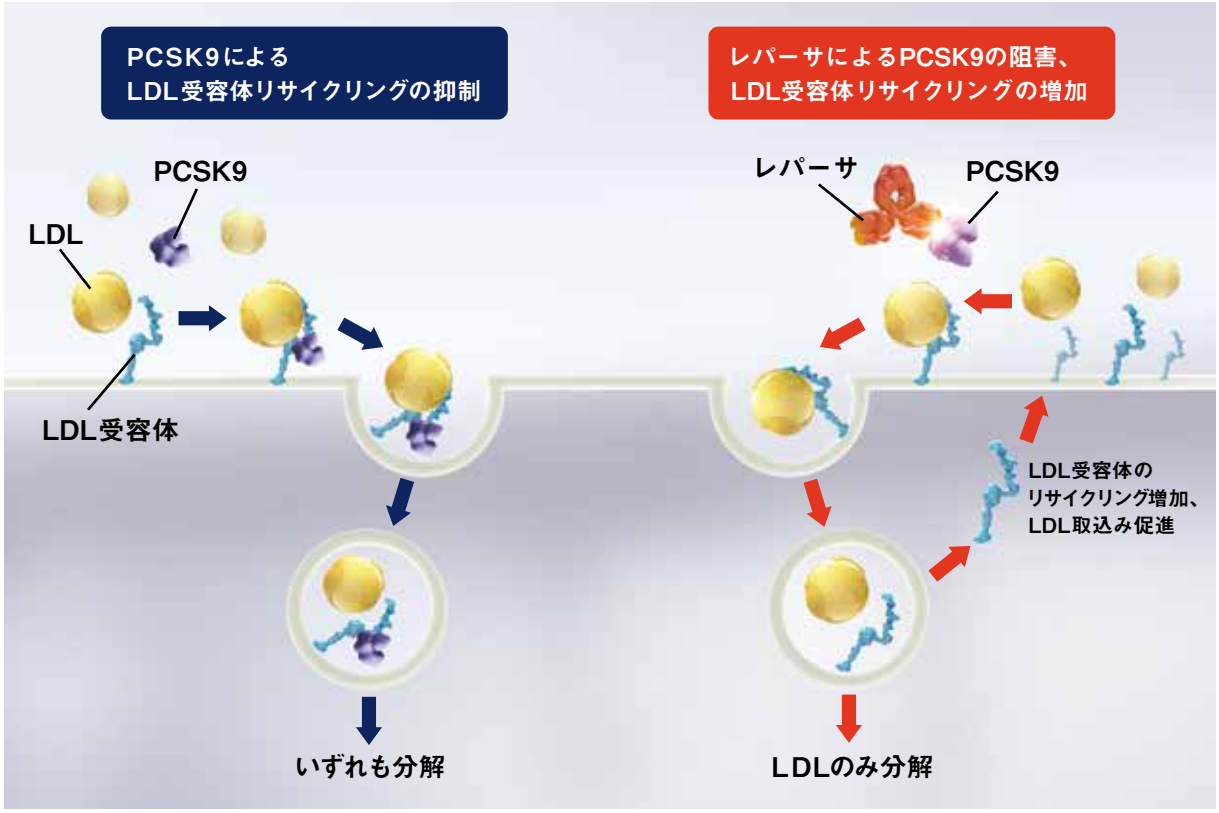
レパーサ皮下注［一般名：エボロクマブ（遺伝子組換え）、以下レパーサ］は、米国アムジェン社で開発されたヒト抗PCSK9（プロ蛋白転換酵素サブチリシン/ケキシン9型）抗体で、PCSK9蛋白を阻害することで血中LDL-Cを低下させる、新規作用機序の高コレステロール血症治療薬です。

PCSK9遺伝子は、2003年にAbifadelらによって同定され[1)]、その後、LDL受容体のリサイクリング及び調節に重要な役割を果たしていることが示されました[2),3)]。PCSK9の機能喪失型突然変異の保有者では、コレステロール値が正常値未満であり、冠動脈疾患の罹患率が低いことが報告されています[4)]。

レパーサは、海外においては、2015年7月に欧州、2015年8月に米国で承認を取得しました。本邦では、2016年1月に「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 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。」を効能又は効果として承認を取得し、さらに2019年6月に、「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」に対する追加効能又は効果の承認を取得しました。本冊子はレパーサを、より安全にご使用いただくために作成いたしました。ご処方にあたり本冊子の内容を十分にご理解いただきたくお願い申し上げます。

1）Abifadel M et al. Nat Genet 2003; 34: 154-156
2）Horton JD et al. Trends Biochem Sci 2007; 32: 71-77
3）Brown MS, Goldstein JL. Science 2006; 311: 1721-1723
利益相反: 本試験の著者にはアムジェン社からの支援を受けている者が含まれる。
4）Cohen JC et al. N Engl J Med 2006; 354: 1264-1272

レパーサの作用機序



【監修】国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター 理事長※ 荒井 秀典 先生
※:ご所属・役職名等は2024年8月時点のものです。

レパーサ投与にあたってご注意いただきたい事項

投与開始前

投与対象患者の確認 →p.4

- 十分な診察及び検査により、家族性高コレステロール血症（FH）、心血管イベントの発現リスクが高い高コレステロール血症であることをご確認ください。
- 食事療法、虚血性心疾患のリスクファクターの軽減の考慮が十分に行われ、HMG-CoA還元酵素阻害剤の最大耐用量でLDL-Cの管理目標が達成されていないこと、あるいはHMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない（副作用の既往等によりHMG-CoA還元酵素阻害剤の使用が困難又は禁忌である）ことをご確認ください。
- 禁忌に該当しないことをご確認ください。
- 重度の肝機能障害を有する患者に対してはこれらの患者を対象とした臨床試験は実施していないため、慎重な投与をお願いいたします。
- 妊婦、授乳婦、小児等についてはそれぞれの注意喚起をご参照ください。

投与時

投与方法の選択、適切な投与 →p.9

- FHヘテロ接合体及び高コレステロール血症の患者:140mg/2週又は420mg/4週を投与してください。
  FHホモ接合体の患者:420mg/4週から投与を開始してください（効果不十分の場合は420mg/2週に増量可能）。LDLアフェレーシスの補助として用いる場合は420mg/2週から開始することもできます。
- 420mgの1回投与を行う場合には、レパーサ皮下注420mgオートミニドーザーを使用してください。
  ［保医発1121第4号（令和5年11月21日）より］
- 同一部位への反復投与を避け、適切な部位へ皮下注射してください。

投与開始後

定期的な血中脂質値の検査 →p.10

- 本剤に対する反応が認められない場合は投与を中止してください。

副作用、臨床検査値に及ぼす影響 →p.11

- 既知の副作用ならびに潜在的にリスクのある副作用について十分な観察を行い、副作用が認められた場合には必要な処置を行ってください。

投与開始前

投与対象患者の確認

●投与対象患者

本剤は、心血管イベントの発現リスクが高く、(1)スタチンの最大耐用量※1を一定期間服用※2している又は(2)スタチンによる治療が適切ではない、最新の疾患ガイドライン(参考:動脈硬化性疾患予防ガイドライン)を踏まえた脂質管理目標値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をご検討ください。

- 最適な投与対象は、主として脂質管理目標値に達していないFH患者、冠動脈疾患の既往のある患者と考えられます。
- 非FH患者に対する使用にあたっては、スタチンのアドヒアランスや動脈硬化性疾患に関する他のリスクファクターの管理の状況を慎重に評価してください※3。
- 本剤投与前には、スタチンに加えて(スタチンによる治療が適さない場合を除く)、エゼチミブを併用することも考慮してください。
- 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を確認してください。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してください。
  ①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。
  ②スタチンの使用が禁忌とされていること。
- 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を確認してください。

※1　増量による副作用発現のリスクや患者背景(年齢、腎機能障害等)などを考慮し、医師がその患者にとってこれ以上増量することが不適切であると判断した用量

※2　FH患者、※3の①又は②に該当する患者の使用については、担当医師が臨床上十分な観察期間と判断する期間。それ以外の患者の使用については、原則として3カ月以上

※3　非FH患者では、以下のリスク因子を1つ以上有することを目安とする。
① 冠動脈疾患(安定狭心症に対する冠動脈形成術を含む)の既往歴
② アテローム血栓性脳梗塞(明らかなアテロームを伴うその他の脳梗塞も含む)の既往歴
③ 糖尿病
④ 慢性腎臓病
⑤ 末梢動脈疾患
⑥ 久山町研究スコア※4にて高リスク分類(50～59歳:19以上、60～69歳:13以上、70～79歳:8以上)

※4　10年間の動脈硬化性心疾患の発症リスクを予測するスコア。久山町研究のスコアは、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版の図3-2に基づいて計算すること。

医薬薬審発1121第2号(令和5年11月21日)「最適使用推進ガイドライン エボロクマブ(遺伝子組換え)」より一部改変

4. 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

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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 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。

5.2 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、本剤投与の要否を判断すること。[電子添文17.1.1-17.1.5参照]

〈HMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない場合〉

5.3 本剤は以下に示す患者に使用すること。

・副作用の既往等によりHMG-CoA還元酵素阻害剤の使用が困難な患者

・HMG-CoA還元酵素阻害剤の使用が禁忌とされる患者

●チェックリスト

レパーサをご処方いただく際には、下記項目について確認し、診療報酬明細書の摘要欄に記載してください。

	保医発からの抜粋	記載事項
施設要件	満6年以上の臨床研修歴を有し、このうち3年以上は下記の臨床研修歴を有する医師が所属する施設 ア 循環器診療　イ 動脈硬化学	□ 施設要件　ア □ 施設要件　イ
LDL-C値	本剤の使用が必要と判断した際に参照したLDL-C値、検査実施年月日	LDL-C ＿＿＿mg/dL 検査日 ＿＿年＿＿月＿＿日
食事療法	食事療法を行っている旨	□ 食事療法を実施
危険因子管理	運動、喫煙等に関する指導又は糖尿病、高血圧症等の虚血性心疾患の危険因子に対する治療または指導	□ 危険因子の管理を実施
HMG-CoA還元酵素阻害剤	[HMG-CoA還元酵素阻害剤で効果不十分な患者に投与する場合] 投与中のHMG-CoA還元酵素阻害剤の成分名及び1日投与量 1日投与量が最大用量でない場合は、最大耐用量である旨	成分名 ＿＿＿＿＿＿＿＿ 1日投与量 ＿＿＿mg □ 最大耐用量である
	非FH患者で、心血管イベントのリスク因子が、糖尿病、慢性腎臓病、末梢動脈疾患、久山町研究スコアにて高リスク分類のみの場合、投与中のHMG-CoA還元酵素阻害剤の投与期間	投与期間 ＿＿＿カ月
	[HMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない患者に投与する場合] 使用可能なHMG-CoA還元酵素阻害剤がないと判断した理由	□ 判断理由
心血管イベントのリスク因子	非FH患者では、右の心血管イベントの該当するリスク因子	□ 冠動脈疾患（安定狭心症に対する冠動脈形成術を含む）の既往歴 □ アテローム血栓性脳梗塞（明らかなアテロームを伴うその他の脳梗塞も含む）の既往歴 □ 糖尿病 □ 慢性腎臓病 □ 末梢動脈疾患 □ 久山町研究スコアにて高リスク分類

保医発1121第4号（令和5年11月21日）より

投与対象患者の確認

＊FHの診断基準、動脈硬化性疾患予防から見た脂質管理目標値設定のためのフローチャート、リスク区分別脂質管理目標値、二次予防においてより厳格な管理が必要な患者病態の詳細については、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版（日本動脈硬化学会）を参考としてください。

●FHの診断基準は以下の通りです。

＜参考＞成人（15歳以上）FHの診断基準

1. 高LDL-C血症（未治療時のLDL-C値180mg/dL以上）
2. 腱黄色腫（手背、肘、膝等またはアキレス腱肥厚）あるいは皮膚結節性黄色腫
3. FHあるいは早発性冠動脈疾患の家族歴（第一度近親者）

- 他の原発性・続発性脂質異常症を除外した上で診断する。
- すでに薬物治療中の場合、治療のきっかけとなった脂質値を参考にする。
- アキレス腱肥厚はX線撮影により男性8.0mm以上、女性7.5mm以上、あるいは超音波により男性6.0mm以上、女性5.5mm以上にて診断する。
- 皮膚結節性黄色腫に眼瞼黄色腫は含まない。
- 早発性冠動脈疾患は男性55歳未満、女性65歳未満で発症した冠動脈疾患と定義する。
- 2項目以上を満たす場合にFHと診断する。
- 2項目以上を満たさない場合でも、LDL-Cが250mg/dL以上の場合、あるいは2または3を満たしLDL-Cが160mg/dL以上の場合はFHを強く疑う。
- FH病原性遺伝子変異がある場合はFHと診断する。
- FHホモ接合体が疑われる場合は遺伝学的検査による診断が望ましい。診断が難しいFHヘテロ接合体疑いも遺伝学的検査が有用である。
- この診断基準はFHホモ接合体にも当てはまる。
- FHと診断した場合、家族についても調べることが強く推奨される。

日本動脈硬化学会（編）：動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022年版. 日本動脈硬化学会, 2022

＜参考＞

FHホモ接合体の多くは血清TC600mg/dL以上、小児期からみられる皮膚・腱黄色腫と動脈硬化性疾患、両親がFHヘテロ接合体である特徴を有する。
FHホモ接合体の黄色腫は手指関節、肘関節、膝関節など、機械的刺激を受ける部位に多発する。
FHヘテロ接合体の重症例と区別が困難な場合もあり、FHホモ接合体の確定診断には、遺伝学的検査が必要である。

日本動脈硬化学会（編）：動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022年版. 日本動脈硬化学会, 2022

●FH以外の患者では、以下の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てください。

- ☐ 冠動脈疾患（安定狭心症に対する冠動脈形成術を含む）の既往歴
- ☐ アテローム血栓性脳梗塞（明らかなアテロームを伴うその他の脳梗塞も含む）の既往歴
- ☐ 糖尿病
- ☐ 慢性腎臓病
- ☐ 末梢動脈疾患
- ☐ 久山町研究スコア※にて高リスク分類（50～59歳:19以上、60～69歳:13以上、70～79歳:8以上）

※10年間の動脈硬化性心疾患の発症リスクを予測するスコア。久山町研究のスコアは、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版の図3-2に基づいて計算すること。

医薬薬審発1121第2号（令和5年11月21日）「最適使用推進ガイドライン エボロクマブ（遺伝子組換え）」より一部改変

冠動脈疾患またはアテローム血栓性脳梗塞がある場合は最も心血管イベントのリスクの高い「二次予防」に、糖尿病、慢性腎臓病（CKD）、末梢動脈疾患（PAD）がある場合は次いでリスクの高い「高リスク」に区分されています。

＜参考＞動脈硬化性疾患予防から見た脂質管理目標値設定のためのフローチャート

脂質異常症のスクリーニング

↓

冠動脈疾患またはアテローム血栓性脳梗塞（明らかなアテローム*を伴うその他の脳梗塞も含む）があるか？ → 「あり」の場合 → 二次予防

↓ 「なし」の場合

以下のいずれかがあるか？

糖尿病（耐糖能異常は含まない）
慢性腎臓病（CKD）
末梢動脈疾患（PAD）

→ 「あり」の場合 → 高リスク

↓ 「なし」の場合

久山町研究によるスコア				予測される10年間の動脈硬化性疾患発症リスク	分類
40～49歳	50～59歳	60～69歳	70～79歳		
0～12	0～7	0～1	－	2%未満	低リスク
13以上	8～18	2～12	0～7	2%～10%未満	中リスク
－	19以上	13以上	8以上	10%以上	高リスク

久山町研究のスコア（図3-2）に基づいて計算する。

*頭蓋内外動脈に50%以上の狭窄、または弓部大動脈粥腫（最大肥厚4mm以上）
注：家族性高コレステロール血症および家族性Ⅲ型高脂血症と診断された場合はこのチャートを用いずに第4章「家族性高コレステロール血症」、第5章「原発性脂質異常症」の章をそれぞれ参照すること。

日本動脈硬化学会（編）：動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022年版. 日本動脈硬化学会, 2022

レパーサ®

投与対象患者の確認

＜参考＞ リスク区分別脂質管理目標値

治療方針の原則	管理区分	脂質管理目標値（mg/dL）			
		LDL-C	Non-HDL-C	TG	HDL-C
一次予防 まず生活習慣の改善を行った後薬物療法の適用を考慮する	低リスク	＜160	＜190	＜150 （空腹時）*** ＜175 （随時）	≧40
	中リスク	＜140	＜170		
	高リスク	＜120 ＜100*	＜150 ＜130*		
二次予防 生活習慣の是正とともに薬物治療を考慮する	冠動脈疾患またはアテローム血栓性脳梗塞（明らかなアテローム****を伴うその他の脳梗塞を含む）の既往	＜100 ＜70**	＜130 ＜100**		

- *糖尿病において、PAD、細小血管症（網膜症、腎症、神経障害）合併時、または喫煙ありの場合に考慮する。（第3章5.2参照）
- **「急性冠症候群」、「家族性高コレステロール血症」、「糖尿病」、「冠動脈疾患とアテローム血栓性脳梗塞（明らかなアテロームを伴うその他の脳梗塞を含む）」の4病態のいずれかを合併する場合に考慮する。
- 一次予防における管理目標達成の手段は非薬物療法が基本であるが、いずれの管理区分においてもLDL-Cが180mg/dL以上の場合は薬物治療を考慮する。家族性高コレステロール血症の可能性も念頭に置いておく。（第4章参照）
- まずLDL-Cの管理目標値を達成し、次にnon-HDL-Cの達成を目指す。LDL-Cの管理目標を達成してもnon-HDL-Cが高い場合は高TG血症を伴うことが多く、その管理が重要となる。低HDL-Cについては基本的には生活習慣の改善で対処すべきである。
- これらの値はあくまでも到達努力目標であり、一次予防（低・中リスク）においてはLDL-C低下率20～30%も目標値としてなり得る。
- ***10時間以上の絶食を「空腹時」とする。ただし水やお茶などカロリーのない水分の摂取は可とする。それ以外の条件を「随時」とする。
- ****頭蓋内外動脈の50%以上の狭窄、または弓部大動脈粥腫（最大肥厚4mm以上）
- 高齢者については第7章を参照。

日本動脈硬化学会（編）:動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022年版. 日本動脈硬化学会, 2022

＜参考＞二次予防においてより厳格な管理が必要な患者病態

- 急性冠症候群
- 家族性高コレステロール血症
- 糖尿病
- 冠動脈疾患とアテローム血栓性脳梗塞（明らかなアテロームを伴うその他の脳梗塞を含む）の合併

日本動脈硬化学会（編）:動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022年版. 日本動脈硬化学会, 2022

投与時

投与方法の選択、適切な投与

●FHヘテロ接合体及び高コレステロール血症患者
140mg/2週又は420mg/4週を投与してください。

●FHホモ接合体患者
420mgの4週間に1回から投与を開始してください。効果不十分の場合には420mgの2週間に1回に増量できます。LDLアフェレーシスの補助として用いる場合は420mgの2週間に1回投与から開始できます。

●420mgの1回投与を行う場合には、レパーサ皮下注420mgオートミニドーザーを使用してください。
［保医発1121第4号（令和5年11月21日）より］

●HMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない場合を除き、HMG-CoA還元酵素阻害剤と併用してください。

●投与時には下記の点に注意してください。

- □ 保管時は、遮光すること（外箱から出さない）
- □ 保管に際し、凍結を避け、冷蔵庫など冷所（2-8℃）に保管し、ペンは投与前30分程度、オートミニドーザーは投与前45分程度、遮光した状態で室温に戻す
- □ 以下の場合は投与しないこと
  1. 凍っていることが認められた場合
  2. 内容物に変色、にごり、浮遊物が認められた場合
- □ 注射部位は上腕部、腹部、大腿部の皮下
- □ 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
- □ 同一部位への反復投与は行わない

6. 用法及び用量
〈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〉
〔レパーサ皮下注140mgペン〕
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。
〔レパーサ皮下注420mgオートミニドーザー〕
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。
〈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。

7. 用法及び用量に関連する注意
HMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない場合を除き、HMG-CoA還元酵素阻害剤と併用すること。［電子添文8.3参照］

投与開始後

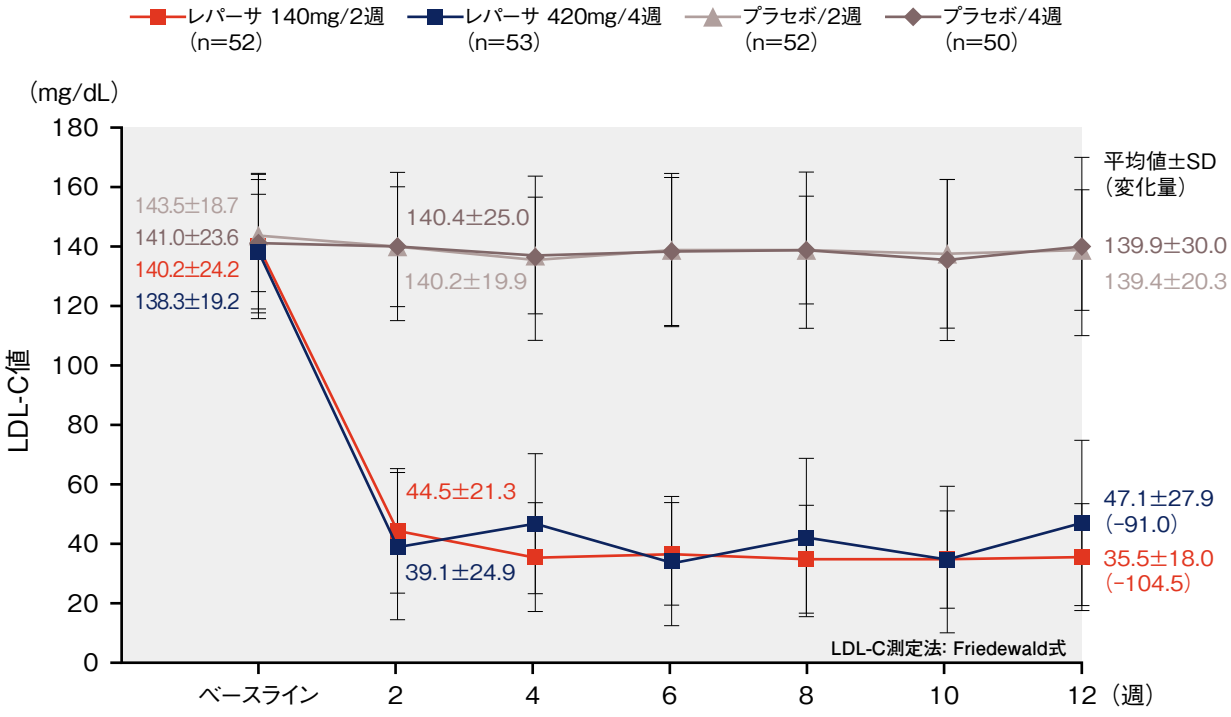
定期的な血中脂質値の検査

●血中脂質を定期的に検査し、反応が認められない場合は投与を中止してください。

＜参考＞ 国内第Ⅱ相臨床試験における本剤投与開始後のLDL-Cの推移

投与開始後2週間ごとに12週後までLDL-Cを測定した結果、投与開始2週後にLDL-Cの低下を認め、12週後まで維持されました。

■LDL-Cの推移



承認時評価資料(試験20110231 日本人第Ⅱ相試験YUKAWA-1)

対　象：心血管系リスクを有し4週間以上のスタチン投与でLDL-C115mg/dL以上の高コレステロール血症(FHヘテロ接合体を含む)患者307例

方　法：エボロクマブ70mg･140mg/2週、280mg･420mg/4週又はそれぞれに対応するプラセボに無作為に割り付けスタチン投与に追加して皮下投与した。

安全性：副作用発現率は、レパーサ群7.3%(15/205例)、プラセボ群2.0%(2/102例)であった。主な副作用はレパーサ群が血中クレアチンホスホキナーゼ(CK)増加、ALT増加、頭痛、発疹が各1.0%、プラセボ群が注射部位そう痒感、血中ビリルビン増加が各1.0%であった。本試験において死亡及び重篤な副作用は認められなかった。レパーサ群の3例に投与中止に至った副作用として肝機能異常等が認められた。

投与開始後

副作用、臨床検査値に及ぼす影響

●副作用について十分な観察を行い、副作用が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

副作用及び種類

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心血管イベントの発現リスクが高い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〕
副作用の発現割合は、エボロクマブ群で1.0%（2/202例）、プラセボ群で4.5%（9/202例）であり、そのうちエボロクマブ群で発現割合0.5%以上の副作用は、尿中蛋白陽性0.5%（1/202例）、尿中ビリルビン増加0.5%（1/202例）、糖尿病0.5%（1/202例）でした。

国際共同長期試験〔家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者100例（日本人7例を含む）を対象とした非盲検試験〕
副作用の発現割合は18.0%（18/100例）であり、発現割合2%以上の副作用は、注射部位紅斑4.0%（4/100例）、頚動脈内膜中膜肥厚度増加4.0%（4/100例）、注射部位疼痛2.0%（2/100例）、発疹2.0%（2/100例）、蕁麻疹2.0%（2/100例）でした。

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（外国人家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者49例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験）
副作用の発現割合は、エボロクマブ群で0.0%（0/33例）、プラセボ群で12.5%（2/16例）でした。

国際共同第Ⅲ相試験〔HMG-CoA還元酵素阻害剤で治療を受けている心血管系疾患患者27564例（日本人429例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験〕
副作用の発現割合は、27525例（日本人428例を含む）中、エボロクマブ群で9.7%（1341/13769例）、プラセボ群で9.0%（1240/13756例）であり、そのうちエボロクマブ群で発現割合0.4%以上の副作用は、筋肉痛0.9%（123/13769例）、糖尿病0.5%（66/13769例）、下痢0.4%（56/13769例）、疲労0.4%（53/13769例）でした。

国内第Ⅲ相試験〔筋肉関連の副作用のため有効用量のHMG-CoA還元酵素阻害剤が投与できず、LDL-コレステロール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者61例（家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者6例を含む）を対象としたエゼチミブ対照二重盲検比較試験〕
二重盲検期における副作用の発現割合は、エボロクマブ群で17.5%（7/40例）、エゼチミブ群で14.3%（3/21例）であり、そのうち、エボロクマブ群で2例以上の症例において認められた副作用は、注射部位疼痛5.0%（2/40例）でした。また、非盲検期における副作用の発現割合は、58例中、12.1%（7/58例）であり、そのうち2例以上の症例において認められた副作用は、肝機能異常3.4%（2/58例）でした。

11.2 その他の副作用

	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明
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、鼓腸、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（疼痛、紅斑、内出血、腫脹等）	無力症、倦怠感、末梢腫脹	インフルエンザ様疾患
肝胆道系障害	肝機能異常		
傷害、中毒及び処置合併症		肉離れ、腱断裂	
臨床検査	CK上昇、頚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、筋痙縮	関節痛、背部痛、四肢不快感、四肢痛、筋力低下	
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、胸郭及び縦隔障害		慢性気管支炎、咳嗽	上咽頭炎、上気道感染
皮膚及び皮下組織障害		発疹、そう痒性皮疹、皮膚炎、皮膚しわ、蕁麻疹	血管浮腫
血管障害		潮紅	
感染症及び寄生虫症			インフルエンザ

レパーサ®

副作用、臨床検査値に及ぼす影響

LDL-Cが低値に到達した患者、高齢者、腎機能低下患者における有害事象発現率は下記の通りでした。

LDL-C到達値別の有害事象発現率と主な有害事象（レパーサとの関連性が明らかでないものを含む）

国内臨床試験（試験期間12週間）

	LDL-C＜25mg/dL（n=247）	LDL-C＜40mg/dL（n=348）	LDL-C≧40mg/dL（n=59）
全ての有害事象	119例（48.2%）	165例（47.4%）	33例（55.9%）
重篤な有害事象※	2例	4例	1例
主な有害事象（%） 鼻咽頭炎 胃腸炎	 19.4 2.4	 17.8 2.3	 18.6 3.4

※:動脈硬化症、盲腸のカルチノイド腫瘍、骨折、細菌性肺炎、前立腺癌 各1例

国際共同長期投与試験（日本人:試験期間1年間）

	LDL-C＜25mg/dL（n=192）	LDL-C＜40mg/dL（n=313）	LDL-C≧40mg/dL（n=56）
全ての有害事象	146例（76.0%）	232例（74.1%）	45例（80.4%）
重篤な有害事象※	14例	22例	5例
主な有害事象（%） 鼻咽頭炎	 23.4	 24.0	 35.7

※:不安定狭心症2例、虫垂炎2例及びその他の事象各1例

年齢別の有害事象発現率と主な有害事象（レパーサとの関連性が明らかでないものを含む）

国内臨床試験（試験期間12週間）

	65歳以上（n=177）	75歳以上（n=38）	全体（n=407）
全ての有害事象	83例（46.9%）	15例（39.5%）	198例（48.6%）
主な有害事象（%） 鼻咽頭炎 胃腸炎	 12.4 3.4	 13.2 5.3	 17.9 2.5

国際共同長期投与試験（日本人:試験期間1年間）

	65歳以上（n=146）	75歳以上（n=22）	全体（n=370）
全ての有害事象	119例（81.5%）	17例（77.3%）	277例（74.9%）
主な有害事象（%） 鼻咽頭炎	 25.3	 45.5	 25.7

腎機能別の有害事象発現率と主な有害事象（レパーサとの関連性が明らかでないものを含む）

国内臨床試験（試験期間12週間）

	eGFR＜45mL/min/1.73m^2（n=15）	45≦eGFR＜60mL/min/1.73m^2（n=124）	eGFR≧60mL/min/1.73m^2（n=268）	全体（n=407）
全ての有害事象	7例（46.7%）	63例（50.8%）	128例（47.8%）	198例（48.6%）
主な有害事象（%） 鼻咽頭炎	20.0	16.1	18.7	17.9

国際共同長期投与試験（日本人:試験期間1年間）

	eGFR＜45mL/min/1.73m^2（n=11）	45≦eGFR＜60mL/min/1.73m^2（n=91）	eGFR≧60mL/min/1.73m^2（n=268）	全体（n=370）
全ての有害事象	8例（72.7%）	69例（75.8%）	200例（74.6%）	277例（74.9%）
主な有害事象（%） 鼻咽頭炎	18.2	24.2	26.5	25.7

承認時評価資料

クレアチンホスホキナーゼ（CK）の上昇、及び血糖コントロールの悪化について検討した結果は下記の通りでした。

【参考情報】クレアチンホスホキナーゼ（CK）に及ぼす影響

国内臨床試験（試験期間12週間）

	n=407
正常値上限の5倍以上の上昇（%）	0.2
正常値上限の10倍以上の上昇（%）	0

国際共同長期投与試験（日本人:試験期間1年間）

	n=369
正常値上限の5倍以上の上昇（%）	0.5
正常値上限の10倍以上の上昇（%）	0.5

【参考情報】HbA1c及び空腹時血糖値に及ぼす影響

国内臨床試験（試験期間12週間）

	2型糖尿病患者（n=177）	メタボリックシンドローム患者（n=76）	いずれでもない患者（n=154）	全体（n=407）
HbA1cの平均変化量※1（%）	0.14	0.02	0.03	0.08
空腹時血糖の平均変化量（最小値・最大値:mg/dL）※2	1.4～6.1	−2.5～0.18	0.72～3.1	0.90～3.8

国際共同長期投与試験（日本人:試験期間1年間）

	2型糖尿病患者（n=176）	メタボリックシンドローム患者（n=74）	いずれでもない患者（n=120）	全体（n=370）
HbA1cの平均変化量（最小値・最大値:%）※2	−0.02～0.13	−0.11～0.01	−0.01～0.10	−0.03～0.07
空腹時血糖の平均変化量（最小値・最大値:mg/dL）※2	−1.1～2.2	−1.3～1.6	2.3～5.4	1.1～2.2

※1:ベースラインに対する12週後の変化量
※2:ベースラインから各来院時の変化量の平均値の最小及び最大値

承認時評価資料

レパーサ®

副作用、臨床検査値に及ぼす影響

コレステロール減少に伴って懸念されるビタミンE、ステロイドホルモンへの影響を検討した結果は下記の通りでした。

【参考情報】ビタミンEに及ぼす影響（海外試験:日本人を含まない）

		ベースライン	12週後	52週後
総血清中ビタミンE濃度（μmol/L）	レパーサ 420mg/4週（n=55）	36.0±1.6	27.4±1.0	26.4±1.2
	プラセボ（n=45）	33.1±1.2	34.1±1.3	30.4±1.1
TCで標準化した総血清中ビタミンE濃度（μmol/L）	レパーサ 420mg/4週（n=55）	8.0±0.3	8.8±0.3	8.4±0.4
	プラセボ（n=45）	7.1±0.2	7.2±0.3	6.7±0.2
赤血球中ビタミンE濃度（μmol/L）	レパーサ 420mg/4週（n=55）	3.0±0.1	3.2±0.2	2.9±0.3
	プラセボ（n=45）	3.0±0.1	3.0±0.1	3.2±0.1

平均値±SE

対　象：4週間以上の脂質低下療法で効果不十分な高コレステロール血症患者901例
方　法：心血管リスクとLDL-Cに応じて食事療法のみ、食事療法＋アトルバスタチン10mg、食事療法＋アトルバスタチン80mg（国内未承認）、食事療法＋アトルバスタチン80mg（国内未承認）＋エゼチミブ10mgが選択され、それぞれに対して無作為にレパーサ420mg/4週又はプラセボに割り付け、52週間投与した。安全性評価項目としてビタミンEの推移が検討された。
安全性：有害事象発現率は、レパーサ群74.8%（448/599例）、プラセボ群74.2%（224/302例）であった。

総血清中ビタミンE濃度はレパーサ投与により低下した。TCで標準化するとビタミンE濃度は52週まで変化していないことから、ビタミンEの減少はLDL、VLDLの減少によるものと考えられる。組織ビタミンE濃度に相当する赤血球中ビタミンE濃度はベースラインから52週まで変化しておらず、レパーサはビタミンEの全体的な吸収、輸送には影響しないと考えられる。

承認時評価資料（試験20110109 海外第Ⅲ相試験DESCARTES）

【参考情報】ステロイドホルモンに及ぼす影響（国際共同長期投与試験:日本人を含む）

		ベースライン	12週後	24週後	52週後
ACTH（pmol/L）	標準療法＋レパーサ 420mg/4週（n=882）	5.0±0.2	5.6±0.2	5.8±0.3	5.3±0.2
	標準療法のみ（n=442）	5.6±0.4	5.5±0.2	5.2±0.4	5.0±0.2
コルチゾール（nmol/L）	標準療法＋レパーサ 420mg/4週（n=882）	378.4±8.4	406.4±7.1	407.9±6.3	431.9±7.7
	標準療法のみ（n=442）	367.1±11.8	397.4±11.3	415.4±9.6	437.0±10.7

平均値±SE

			ベースライン	12週後	24週後	52週後
LH（IU/L）	男性[a]	標準療法＋レパーサ 420mg/4週（n=191）	5.4±0.2	5.4±0.2	5.4±0.2	5.4±0.3
		標準療法のみ（n=80）	5.7±0.3	5.6±0.3	5.9±0.3	5.7±0.4
	女性[b]	標準療法＋レパーサ 420mg/4週（n=24）	9.0±1.9	10.2±2.2	9.6±1.3	6.5±0.9
		標準療法のみ（n=9）	9.8±1.7	6.3±1.5	13.1±5.4	8.5±3.1
FSH（IU/L）	男性[a]	標準療法＋レパーサ 420mg/4週（n=191）	7.5±0.4	7.5±0.5	7.3±0.4	6.4±0.5
		標準療法のみ（n=80）	7.8±0.5	7.5±0.6	8.0±0.6	7.2±0.7
	女性[b]	標準療法＋レパーサ 420mg/4週（n=24）	6.2±0.7	6.7±1.0	6.1±0.7	7.1±2.2
		標準療法のみ（n=9）	6.9±1.3	5.4±0.9	11.6±4.4	8.6±3.1
テストステロン（nmol/L）男性[a]		標準療法＋レパーサ 420mg/4週（n=418）	15.2±0.4	15.9±0.4	15.5±0.4	13.9±0.4
		標準療法のみ（n=199）	17.1±1.0	17.2±0.6	16.6±0.7	16.2±0.9
エストラジオール（pmol/L）女性[b]		標準療法＋レパーサ 420mg/4週（n=24）	354.6±53.2	573.3±157.5	513.1±145.8	427.9±140.4
		標準療法のみ（n=9）	550.2±108.5	513.0±205.7	265.9±84.1	319.4±80.3

a:ベースラインのLHが15IU/L未満の男性
b:ベースラインのFSHが25IU/L未満で50歳未満の女性

平均値±SE

対　象：レパーサの国内、海外第Ⅱ相臨床試験5試験を終了した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を含む）患者1,324例
方　法：比較対照期間（1年間）はレパーサ420mg/4週+標準療法と標準療法に無作為に割り付け、非盲検下で投与した。その後、全例にレパーサ420mg/4週を投与した。
安全性：副作用発現率は比較対照期間は12.9%（114/882例）、非比較期間は5.7%（65/1,141例）であった。主な副作用は比較対照期間では注射部位疼痛1.5%、筋肉痛1.1%、非比較期間では注射部位紅斑1.1%であった。

ベースラインから52週まで、両投与群においてACTH及びコルチゾール濃度の平均値及び中央値は基準値内であり、臨床的に重要なACTHの増加またはコルチゾールの減少は認められなかった。同様にLH、FSH、テストステロン及びエストラジオールの平均値は、両投与群において基準値内であった。ホルモン補充療法を受けている被験者を解析から除外し、残りの被験者を性別で分類し、さらに女性はベースライン時のFSH（25mIU/mL未満）、男性はベースライン時のLH（15mIU/mL未満）で分類したところ、群間で臨床的に顕著な差は認められなかった。

承認時評価資料（試験20110110 国際共同長期投与試験OSLER-1）

投与開始後

安全性の検討項目

●重要な特定されたリスク*1

該当なし

●重要な潜在的リスク*2

本剤の重要な潜在的リスクとして下記のものがあります。これらの発現に注意してください。また情報の収集にご協力をお願いいたします。

● 過敏症

臨床試験で認められた発疹及び蕁麻疹のほとんどはグレード1又はグレード2でした。国内第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験における過敏症と考えられる事象の発現率は3.2%、国際共同長期投与試験の1年目での発現率は9.5%、2年目では報告がありませんでした。HMG-CoA還元酵素阻害剤不耐性の高コレステロール血症患者を対象とした国内臨床試験における二重盲検期間での発現率は2.5%、非盲検継続投与期間では13.8%でした。各臨床試験においてレパーサに関連したアナフィラキシーは認められませんでした。しかし、過敏症は生物学的治療を含めた薬剤治療において、臨床的影響を与える可能性のある一般的リスクであり、本剤でも発現する可能性があります。

● 免疫原性

抗エボロクマブ抗体は、国内第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験、国際共同長期投与試験の日本人患者555例中2例（0.4%）に認められました。抗体が原因で発現したと判断された過敏症は認められませんでした。またHMG-CoA還元酵素阻害剤不耐性の高コレステロール血症患者を対象とした国内臨床試験においては、抗エボロクマブ抗体の産生は認められませんでした。しかし、抗薬物抗体の産生は全ての蛋白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り、本剤でも発現する可能性があります。

*1 重要な特定されたリスク：
医薬品との関連性が十分な根拠に基づいて示されている有害な事象のうち重要なものをいう。特定されたリスクは、例えば以下のものが挙げられる。
○ 非臨床試験において医薬品との関連性が十分に明らかにされており、臨床データにおいても確認されている副作用及び感染症（以下「副作用等」という。）
○ 適切に設計された臨床試験や疫学研究において、比較対照群との相違から医薬品との因果関係が示された副作用等
○ 製造販売後に多くの自発報告があり、これらにより時間的関連性や生物学的妥当性から因果関係が示唆される副作用等

*2 重要な潜在的リスク：
医薬品との関連性が疑われる要因はあるが、臨床データ等からの確認が十分でない有害な事象のうち重要なものをいう。潜在的リスクは、例えば以下のものが挙げられる。
○ 非臨床データから当該医薬品の安全性の懸念となり得る所見が示されているが、臨床データ等では認められていない事象
○ 臨床試験や疫学研究において、比較対照群との相違から医薬品との因果関係が疑われるが、十分に因果関係が示されていない有害事象
○ 製造販売後に自発報告から生じたシグナルとして検出された当該医薬品との因果関係が明らかでない有害事象
○ 当該医薬品では認められていないが、同種同効薬で認められている副作用等
○ 当該医薬品の薬理作用等の性質から発現が予測されるが、臨床データ等では確認されていない事象

●重要な不足情報*3

下記については、臨床試験における情報が不足しています。
情報の収集にご協力をお願いいたします。

● FHホモ接合体（小児を含む）

臨床試験に参加した日本人患者は7名でした。副作用は5例（71.4%）に認められました。
FHホモ接合体患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験に12歳以上18歳未満の患者が15例含まれていましたが、日本人患者はいませんでした。FHホモ接合体は小児に発現する重篤な遺伝性疾患で、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ります。臨床現場において本剤は選択肢の一つとなると考えられますが、日本人FHホモ接合体患者での本剤の有効性と安全性は確立していません。

● 75歳以上の高齢者への投与時の安全性

国内第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験に75歳以上の患者が57例（レパーサ投与群38例、対照群19例）含まれました。レパーサ投与群の有害事象発現率は39.5%であり、発現率は65歳以上の高齢者（46.9%）及び全ての患者（48.6%）と明らかな違いはありませんでした（→p.12）。
また、HMG-CoA還元酵素阻害剤不耐性の高コレステロール血症患者を対象とした国内臨床試験において、75歳以上の患者が、二重盲検期間では13例（レパーサ投与群8例、エゼチミブ投与群5例）、非盲検継続投与期間では12例（レパーサ投与群のみ）含まれました。二重盲検期間のレパーサ投与群の有害事象発現率は62.5%であり、65歳以上の高齢者（58.3%）及び全ての患者（57.5%）と明らかな違いはありませんでした。非盲検継続投与期間の有害事象発現率は83.3%であり、65歳以上の高齢者（90.0%）及び全ての患者（79.3%）と明らかな違いはありませんでした。

● 肝機能障害患者

軽度の肝機能障害患者8例、中等度の肝機能障害患者8例、健康成人8例で実施した臨床試験で、レパーサ140mgを単回投与したときのC_{max}は健康成人に比べて軽度肝機能障害患者で21%、中等度で34%低下し、AUCはそれぞれ39%、47%低下しましたが、LDL-C低下効果に大きな違いはありませんでした。有害事象は軽度肝機能障害患者の4例（50%）、中等度の2例（25%）に認められました。重度の肝機能障害患者での臨床試験は実施されていません。

● C型肝炎ウイルス感染患者

LDL受容体はC型肝炎ウイルス（HCV）感染性を調整するという仮説がありますが、その役割は確認されていません。本剤によりLDL受容体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ます。HCV感染リスクが高く、HCV抗体検査を受けた日本人患者19例中3例が抗体検査で陽性となり、肝機能検査値は試験期間を通じて正常上限の2倍未満でしたが、1例（プラセボ群）では試験期間中にHCV RNAが検出可能でした（2例は検出不能）。
HMG-CoA還元酵素阻害剤不耐性の高コレステロール血症患者を対象とした国内臨床試験では、スクリーニング時のHCV抗体検査において3例が陽性であり、うち2例（レパーサ投与群とエゼチミブ投与群、各1例）はベースライン時及び試験期間中にHCV RNAが検出可能でした。いずれ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ませんでした。また、3例ともHCVと関連のある有害事象は認められませんでした。

● 長期使用（LDL-C 40mg/dL未満の影響を含む）

国内第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験でLDL-Cが25mg/dL未満となった患者119例（48.2%）、40mg/dL未満となった患者165例（47.4%）、40mg/dL以上であった患者33例（55.9%）に有害事象が認められました（→p.12）。

*3 重要な不足情報：
医薬品リスク管理計画を策定した時点では十分な情報が得られておらず、製造販売後の当該医薬品の安全性を予測する上で不足している情報のうち重要なものをいう。不足情報は、例えば以下のものが挙げられる。
○ 治験の対象から除外されていた患者集団であるが、実地医療で高頻度での使用が想定される等の理由により、当該患者集団での安全性の検討に必要となる情報

日本標準商品分類番号　872189

ヒト抗PCSK9モノクローナル抗体製剤　薬価基準収載

レパーサ®皮下注420mgオートミニドーザー 140mgペン

エボロクマブ(遺伝子組換え)注
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)

Repatha®

販売名	レパーサ皮下注140mg ペン	レパーサ皮下注420mg オートミニドーザー
承認番号	22800AMX00023000	22900AMX00949000
薬価基準収載	2016年4月	2017年11月
販売開始	2016年7月	2018年1月

貯　法：2～8℃で保存　有効期間：レパーサ皮下注140mgペン：36箇月、レパーサ皮下注420mgオートミニドーザー：＊36箇月

2. 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

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	レパーサ皮下注140mg ペン	レパーサ皮下注420mg オートミニドーザー
製剤単位	1mL	3.5mL
有効成分	エボロクマブ(遺伝子組換え)注) 140mg	エボロクマブ(遺伝子組換え)注) 420mg
添加剤	L-プロリン 25mg 氷酢酸 1.2mg ポリソルベート80 0.1mg pH調節剤 適量	L-プロリン 89mg 氷酢酸 4.2mg ポリソルベート80 0.35mg pH調節剤 適量

注)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。

3.2 製剤の性状

性状	無色～微褐色の液で、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)

4. 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
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

5. 効能又は効果に関連する注意
〈効能共通〉
5.1 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。
5.2 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、本剤投与の要否を判断すること。[電子添文17.1.1-17.1.5参照]
〈HMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない場合〉
5.3 本剤は以下に示す患者に使用すること。
・副作用の既往等によりHMG-CoA還元酵素阻害剤の使用が困難な患者
・HMG-CoA還元酵素阻害剤の使用が禁忌とされる患者

6. 用法及び用量
〈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〉
〔レパーサ皮下注140mg ペン〕
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。
〔レパーサ皮下注420mg オートミニドーザー〕
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。
〈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。

7. 用法及び用量に関連する注意
HMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない場合を除き、HMG-CoA還元酵素阻害剤と併用すること。[電子添文8.3参照]

8. 重要な基本的注意
8.1 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。
8.2 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。
＊＊8.3 HMG-CoA還元酵素阻害剤及び他の脂質異常症治療薬と併用する場合は、併用する薬剤の電子添文の2.禁忌、8.重要な基本的注意、9.特定の背景を有する患者に関する注意及び11.1重大な副作用の記載を必ず確認すること。[電子添文7.参照]
8.4 自己投与の実施について
8.4.1 自己投与を実施するにあたっては、医師がその妥当性を慎重に検討した上で、患者に対して医師又は医療従事者が十分な自己投与に向けての教育・訓練を実施すること。その後、患者自ら確実に自己投与ができることを医師が確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。
8.4.2 自己投与の実施後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な場合には、速やかに医療施設に連絡するよう指導し、直ちに自己投与を中止させるなど適切な処置を行うこと。
8.4.3 本剤は1回使用の製剤である。使用後、再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法に関する指導を徹底すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重度の肝機能障害患者(Child-Pugh 分類C)
これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。[電子添文16.6.1参照]
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。HMG-CoA還元酵素阻害剤と併用する場合は、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。
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。HMG-CoA還元酵素阻害剤と併用する場合は、投与しないこと。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。
9.7 小児等
〈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〉
9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施されていない。
〈家族性高コレステロール血症ホモ接合体〉
9.7.2 12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施されていない。

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.2 その他の副作用

	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明
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、鼓腸、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(疼痛、紅斑、内出血、腫脹等)	無力症、倦怠感、末梢腫脹	インフルエンザ様疾患
肝胆道系障害	肝機能異常		
傷害、中毒及び処置合併症		肉離れ、腱断裂	
臨床検査	CK上昇、頚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、筋痙縮	関節痛、背部痛、四肢不快感、四肢痛、筋力低下	
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、胸郭及び縦隔障害		慢性気管支炎、咳嗽	上咽頭炎、上気道感染
皮膚及び皮下組織障害		発疹、そう痒性皮疹、皮膚炎、皮膚しわ、蕁麻疹	血管浮腫
血管障害		潮紅	
感染症及び寄生虫症			インフルエンザ

14. 適用上の注意
〔レパーサ皮下注140mg ペン〕
14.1 薬剤投与前の注意
14.1.1 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。
14.1.2 激しく振とうしないこと。
14.1.3 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。
＊＊14.2 薬剤投与時の注意
14.2.1 皮下にのみ投与すること。
14.2.2 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。
〔レパーサ皮下注420mg オートミニドーザー〕
14.1 薬剤投与前の注意
14.1.1 投与前45分程度、遮光した状態で室温に戻してから投与すること。
14.1.2 激しく振とうしないこと。
14.1.3 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。
14.2 薬剤投与時の注意
14.2.1 皮下にのみ投与すること。
14.2.2 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。

15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
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。

20. 取扱い上の注意
20.1 凍結を避けて保存すること。
20.2 本剤は外箱に入れた状態で保存すること。外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 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。

22. 包　装
レパーサ皮下注140mg ペン　：ペン1本
レパーサ皮下注420mg オートミニドーザー：オートミニドーザー1個

＊＊2024年10月改訂(第3版)
＊2022年11月改訂(第2版)

■「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の詳細は電子化された添付文書をご参照ください。なお、このDIは印刷日現在の電子化された添付文書に準じたものです。改訂にご留意ください。

製造販売　アムジェン株式会社
東京都港区赤坂九丁目7番1号
[文献請求先及び問い合わせ先] メディカルインフォメーションセンター 0120-790-549

発売　アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2-5-1
[文献請求先及び問い合わせ先] メディカルインフォメーションセンター 0120-189-371
[医薬品情報サイト] https://amn.astellas.jp/

製造販売　アムジェン株式会社
東京都港区赤坂九丁目7番1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2-5-1

（2024年10月作成）RM-Σ

RPA92003Z01
EVO240015RM1