

—医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。—

## 効能・効果及び使用上の注意改訂のお知らせ

生物由来製品、  
処方箋医薬品

ヒト抗PCSK9モノクローナル抗体製剤

**レパーサ<sup>®</sup>皮下注140mgシリンジ**

**レパーサ<sup>®</sup>皮下注140mgペン**

**レパーサ<sup>®</sup>皮下注420mgオートミニドージャー**

(一般名：エボロクマブ（遺伝子組換え）)

注意－医師等の処方箋により使用すること

2019年6月

アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社  
アステラス製薬株式会社

このたび、上記の弊社製品につきまして、添付文書の「効能・効果」及び「使用上の注意」の一部を改訂いたしましたので、お知らせ申し上げます。

今後のご使用に際しましては、新しい添付文書をご参照くださいますようお願い申し上げます。

### I. 「効能・効果」の変更

#### 【改訂概要】

「効能・効果」の項にHMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない高コレステロール血症患者への投与について追加されました。

#### 【改訂内容】

改訂後（下線部改訂）	改訂前
<p><b>【効能・効果】</b> 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、<u>以下のいずれも満たす場合に限る。</u> ・<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></p>	<p><b>【効能・効果】</b> 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。</p>

## 【改訂理由】

本剤はヒト抗PCSK9（プロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシシ9型）モノクローナル抗体製剤であり、これまで「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。）」の治療に用いられてきました。

このたび、HMG-CoA還元酵素阻害剤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臨床試験を実施し、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、「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、高コレステロール血症」を新たな効能・効果として承認を取得しました。

## Ⅱ. 「使用上の注意」の項の改訂

### 【改訂概要】（自主改訂）

1. 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉の項にHMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない患者に本剤を適用する際の注意を記載しました。
2. 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項のHMG-CoA還元酵素阻害剤を併用する際の注意を変更しました。
3. 「重要な基本的注意」の項にHMG-CoA還元酵素阻害剤及び他の脂質異常症治療薬を併用する際の注意を変更しました。
4. 1) 「副作用」の項「副作用発生状況の概要」をHMG-CoA還元酵素阻害剤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臨床試験成績を含めた記載に改訂しました。  
2) 「その他の副作用」の項を以下の通り改訂しました。
  - ①HMG-CoA還元酵素阻害剤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臨床試験成績を含めた記載に改訂しました。
  - ②MedDRA（Medical Dictionary for Regulatory Activities）バージョンアップに伴い、一部の用語を変更しました。
  - ③製造販売後の安全性情報より「インフルエンザ様疾患」を追記しました。
5. 「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項にHMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない患者に本剤を適用する際の注意を記載しました。

---

次頁以降にⅡ. 「使用上の注意」の項の改訂内容があります。

1. 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

【改訂内容】

改訂後（下線部改訂）	改訂前
<p>〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 〔共通〕 (1)(2) (省略：現行のとおり)</p> <p>〔<u>HMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない場合</u>〕 本剤は以下に示す患者に使用すること。 ・<u>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</u> ・<u>HMG-CoA還元酵素阻害剤の使用が禁忌とされる患者</u></p>	<p>〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 (1)(2) (省略)</p>

【改訂理由】

HMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない患者に本剤を適用するにあたり、本剤の適正使用の観点から、HMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない患者であることを確認した上で、本剤投与の要否を判断する必要がある旨を記載しました。

2. 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

【改訂内容】

改訂後（下線部改訂）	改訂前（点線部削除）
<p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 <u>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。</u></p>	<p>〈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。 〔<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。</u>〕</p>

【改訂理由】

HMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない患者に対しては、本剤を単独投与する場合もあるため、変更しました。また、日本人のHMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない高コレステロール血症患者において、本剤単独投与での有効性及び安全性が確認されたことから、〔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。〕を削除しました。

### 3. 「重要な基本的注意」

#### 【改訂内容】

改訂後（下線部改訂）	改訂前（点線部削除）
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)(2) (省略：現行のとおり)</p> <p>(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。</p> <p>(4) (省略：現行のとおり)</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)(2) (省略)</p> <p>(3)<u>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】</u>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。</p> <p>(4) (省略)</p>

#### 【改訂理由】

HMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない患者に対し、本剤を単独投与する場合もあるため、変更しました。

### 4. 「副作用」

#### 1) 「副作用発生状況の概要」

#### 【改訂内容】

改訂後（下線部改訂）	改訂前（点線部削除）
<p>3. 副作用</p> <p>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）、国際共同長期投与試験（1年）、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、及びHMG-CoA還元酵素阻害剤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臨床試験に参加した日本人患者625例中68例（10.9%）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、<u>糖尿病9例（1.4%）、注射部位反応9例（1.4%）、肝機能異常6例（1.0%）、筋肉痛5例（0.8%）、CK（CPK）上昇4例（0.6%）、頸動脈内膜中膜肥厚度増加4例（0.6%）、筋痙縮4例（0.6%）であった。</u></p> <p><u>（効能・効果追加時：2019年6月）</u></p>	<p>3. 副作用</p> <p>[レパサー皮下注140mgシリンジ及び同ペン] <u>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）。</u>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%）、頸動脈内膜中膜肥厚度増加4例（0.7%）、筋肉痛4例（0.7%）であった。</p> <p>（承認時：2016年1月）</p> <p>[レパサー皮下注420mgオートミニドージャー] (省略) (レパサー皮下注140mgシリンジ及び同ペン承認時：2016年1月)</p>

#### 【改訂理由】

初回承認時までの臨床成績及びHMG-CoA還元酵素阻害剤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臨床試験を併せたデータ（625例）に基づき、改訂しました。

2) 「その他の副作用」

【改訂内容】

改訂後（下線部改訂）				改訂前（点線部削除）			
その他の副作用				その他の副作用			
	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>		0.5%以上	0.5%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>
血液及びリンパ系障害		貧血		血液及びリンパ系障害		貧血	
心臓障害		心筋虚血、動悸		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	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（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	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	肝機能異常			肝胆道系障害	肝酵素異常		
傷害、中毒及び処置合併症		肉離れ、腱断裂		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	
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		
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	
神経系障害		感覚鈍麻、頭痛		精神障害		不眠症	
精神障害		不眠症		生殖系及び乳房障害		女性化乳房	
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	鼻咽頭炎、上気道感染
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、そう痒性皮膚炎、皮膚しわ、蕁麻疹	血管浮腫
皮膚及び皮下組織障害		発疹、そう痒性皮膚炎、皮膚しわ、蕁麻疹	血管浮腫	血管障害		潮紅	
血管障害		潮紅		感染症及び寄生虫症			インフルエンザ症
感染症及び寄生虫症			インフルエンザ症	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。			
注2) 海外臨床試験又は国内外の市販後の自発報告に基づく記載のため頻度不明とした。							

【改訂理由】

- ①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）、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並びにHMG-CoA還元酵素阻害剤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臨床試験に参加した日本人患者を併せた合計（625例）の結果に基づき、変更しました。
- ②MedDRAバージョンアップに伴い、「放屁」から「鼓腸」、「鼻咽頭炎」から「上咽頭炎」に用語を変更しました。
- ③「インフルエンザ様疾患」につきましては、外国症例を含む、本剤との因果関係が否定できないインフルエンザ様疾患の症例が集積したため、本剤のCCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）にインフルエンザ様疾患が追記されました。国内においても本剤との因果関係が否定できない症例が報告されていることから、「その他の副作用」に「インフルエンザ様疾患」を追記し、注意喚起することとしました。



## 5. 「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

### 【改訂内容】

改訂後（下線部改訂）	改訂前
<p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1)<u>妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]</u> 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。]</p> <p>(2)<u>授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中への移行の有無は確認されていない。]</u> 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。]</p>	<p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>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。]</p>

### 【改訂理由】

- (1)HMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない患者に対し、本剤を単独投与する場合もあるため、記載を一部変更しました。妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため、妊婦又は妊娠している可能性のある患者に投与する際の注意を記載しました。なお、HMG-CoA還元酵素阻害剤を併用される場合は従来通りです。
- (2)HMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない患者に対し、本剤を単独投与する場合もあるため、記載を一部変更しました。ヒトにおける母乳への本剤の移行の有無は確認されていないため、授乳を要する患者に投与する際の注意を記載しました。なお、HMG-CoA還元酵素阻害剤を併用される場合は従来通りです。

この改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE (DSU) 医薬品安全対策情報 No. 281 (2019年7月発行予定)」に掲載されます。

PMDAホームページ「医薬品に関する情報」(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)に最新添付文書並びにDSUが掲載されます。

流通在庫の都合により、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには日数を要しますので、今後のご使用に際しましては、ここにご案内します改訂内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。なお、最新添付文書は「アステラス・アムジェン・バイオフーマ ホームページ」(<https://www.aabp.co.jp/jp/>)あるいは「アステラス製薬ホームページ— Astellas Medical Net」(<https://amn.astellas.jp/>)にてご覧いただけます。

## 副作用一覧

	初回承認時	適応追加承認時
安全性評価対象例数	565	625
副作用発現例数 (%)	56 (9.9%)	68 (10.9%)

副作用の種類	初回承認時 (%)	適応追加承認時 (%)
<b>血液及びリンパ系障害</b>		
貧血	2 (0.4)	2 (0.3)
<b>心臓障害</b>		
心筋虚血	1 (0.2)	1 (0.2)
動悸	1 (0.2)	1 (0.2)
<b>胃腸障害</b>		
下痢	2 (0.4)	2 (0.3)
鼓腸*	1 (0.2)	1 (0.2)
胃粘膜病変	1 (0.2)	1 (0.2)
食道静脈瘤	1 (0.2)	1 (0.2)
<b>一般・全身障害及び投与部位の状態</b>		
注射部位反応	4 (0.7)	9 (1.4)
倦怠感	2 (0.4)	2 (0.3)
無力症	1 (0.2)	1 (0.2)
末梢腫脹	1 (0.2)	1 (0.2)
<b>肝胆道系障害</b>		
肝機能異常*	4 (0.7)	6 (1.0)
<b>傷害、中毒及び処置合併症</b>		
肉離れ	—	1 (0.2)
腱断裂	—	1 (0.2)
<b>臨床検査</b>		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (0.7)	4 (0.6)
頸動脈内膜中膜肥厚度増加	4 (0.7)	4 (0.6)
低比重リポ蛋白減少	2 (0.4)	2 (0.3)
尿中蛋白陽性	2 (0.4)	2 (0.3)
血小板凝集亢進	1 (0.2)	1 (0.2)
尿中ビリルビン増加	1 (0.2)	1 (0.2)

副作用の種類	初回承認時 (%)	適応追加承認時 (%)
<b>代謝及び栄養障害</b>		
糖尿病	8 (1.4)	9 (1.4)
<b>筋骨格系及び結合組織障害</b>		
筋肉痛	4 (0.7)	5 (0.8)
筋痙縮	3 (0.5)	4 (0.6)
筋力低下	—	2 (0.3)
四肢痛	1 (0.2)	2 (0.3)
関節痛	1 (0.2)	1 (0.2)
背部痛	1 (0.2)	1 (0.2)
四肢不快感	1 (0.2)	1 (0.2)
<b>神経系障害</b>		
頭痛	2 (0.4)	2 (0.3)
感覚鈍麻	1 (0.2)	1 (0.2)
<b>精神障害</b>		
不眠症	1 (0.2)	1 (0.2)
<b>生殖系及び乳房障害</b>		
女性化乳房	1 (0.2)	1 (0.2)
<b>呼吸器、胸部及び縦隔障害</b>		
慢性気管支炎	1 (0.2)	1 (0.2)
咳嗽	—	1 (0.2)
<b>皮膚及び皮下組織障害</b>		
発疹	2 (0.4)	2 (0.3)
蕁麻疹	2 (0.4)	2 (0.3)
そう痒性皮膚疹	1 (0.2)	1 (0.2)
皮膚炎	1 (0.2)	1 (0.2)
皮膚しわ	1 (0.2)	1 (0.2)
<b>血管障害</b>		
潮紅	2 (0.4)	2 (0.3)

Ver.17.1 Ver.21.0

(注) 承認時のMedDRA/J (ICH国際医薬用語集日本語版) で作成した。  
各副作用名はPT (基本語) で示した。

※適応追加承認時のPTで示した。

お問い合わせ先：  
アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター  
0120-790-549

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  
医療関係者様用 フリーダイヤル 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