

News Release

2016年1月22日

高コレステロール血症治療薬「レパーサ[®]皮下注」 PCSK9 阻害薬として国内初の製造販売承認取得

LDL コレステロールコントロール不良の患者さんに新たな治療選択肢を提供
アステラス・アムジェン・バイオフーマ 初の新薬

アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社（本社：東京、代表取締役社長：高橋栄一、以下「アステラス・アムジェン・バイオフーマ」）とアステラス製薬株式会社（本社：東京、代表取締役社長：畑中好彦、以下「アステラス製薬」）は、アステラス・アムジェン・バイオフーマが、本日、高コレステロール血症治療薬「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」）について、厚生労働省より製造販売承認を取得しましたのでお知らせします。レパーサはヒト IgG2 モノクローナル抗体で、ヒトプロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型（PCSK9）を阻害します。PCSK9 は、「悪玉」コレステロールと呼ばれる低比重リポタンパクコレステロール（LDL-C）を血中から取り除く肝臓の働きを低下させるタンパク質です¹。

レパーサは、心血管イベントの発現リスクが高く、HMG-CoA 還元酵素阻害剤（スタチン）で効果不十分な、家族性高コレステロール血症（FH）又は高コレステロール血症を効能・効果とした皮下注射剤です。

アステラス・アムジェン・バイオフーマ代表取締役社長の高橋栄一は次のように述べています。「この度のレパーサの承認により、日本において LDL コレステロールの治療を受けている患者さん、医療従事者の皆様に新たな治療選択肢を提供できるものと期待しています。レパーサの承認取得は、アムジェン社とアステラス製薬との力強い協力関係の証でもあります。今後、日本のコレステロール血症治療へ一層貢献していくという私たちの共通の目標に向かって前進できることを大変喜ばしく思います。」

複数の国内第Ⅲ相試験において、スタチンなどの脂質低下療法にレパーサを追加したところ、LDL-C値の顕著な低下がみられました。心血管系リスク及びLDL-C値の高い日本人患者を対象とした第Ⅲ相試験 YUKAWA-2試験では、異なる1日用量のアトルバスタチン併用下で、レパーサ投与群（140mg を2週間に1回又は420mg を4週間に1回）とプラセボ投与群を比較したところ、12週時点及び10週と12週時点の平均のLDL-Cのベースラインからの低下率は67%～76%でした²。レパーサ投与群で2%を超えて認められた有害事象は、鼻咽頭炎（レパーサ投与群16.8%、プラ

セボ投与群17.8%)、胃腸炎(レパーサ投与群3.0%、プラセボ投与群1.0%)及び咽頭炎(レパーサ投与群、プラセボ投与群共に2.5%)でした³。家族性高コレステロール血症ホモ接合体(HoFH)の患者を対象とした国際共同非盲検単群試験TAUSSIG試験では、LDL-Cのベースラインからの低下率は約23%でした⁴。レパーサ投与患者で5%を超えて認められた有害事象は、鼻咽頭炎(9.0%)及びインフルエンザ(7.0%)でした⁴。

国内第Ⅱ相臨床試験(YUKAWA-1)責任医師で帝京大学臨床研究センターセンター長の寺本民生医師(医学博士)は次のように述べています。「我が国ではスタチン治療中であってもLDLコレステロールの管理が不十分な患者さんが多く見られます。具体的には心血管イベント発症リスクの高い患者さんの約半数において、LDLコレステロールの目標値を達成できていないことが分かっています。国内で初めて承認されたPCSK9阻害薬として、レパーサは更なるLDLコレステロール低下を必要とする患者さんにとって重要な治療選択肢となります。」

高コレステロール血症、特に高LDL-C血症は最もよくみられる脂質異常症の一種で、血中のコレステロールや脂質量が異常値を示します^{5,6}。FHは遺伝子の突然変異が原因で生じる遺伝疾患で、低年齢時からLDL-C値が高くなることが知られており⁷、日本ではFH患者の診断率は1%未満と推定されています⁸。FH患者にはホモ接合体(HoFH)とヘテロ接合体(HeFH)の2つの型があります⁷。HeFHの発生頻度がHoFHに比較して高く、日本では約500人に1人の割合で発症します^{8,9}。また、HeFHではLDL-C値は正常値の約2倍(例えば180mg/dl)に上昇することがあります^{9,10}。HeFHではコレステロール調節遺伝子の片方だけ変異しています⁷。一方、HoFHはまれな型ですが、より重篤な症状を伴います。日本では2014年に166人のHoFHの患者さんが診断され特定疾患医療受給者として登録されています^{7,11}。HoFHではLDL-C値は正常値の6倍を超える(例えば500~1,000 mg/dL)こともあります^{7,10}。HoFH患者はコレステロール調節遺伝子の両方が変異しています⁷。

レパーサは、これまでに欧州、米国、カナダでも承認されています。

レパーサ[®]皮下注[一般名 エボロクマブ(遺伝子組換え)]について

レパーサ[®]皮下注[一般名 エボロクマブ(遺伝子組換え)]はヒトIgG2モノクローナル抗体で、ヒトプロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシシン9型(PCSK9)を阻害します¹。レパーサはPCSK9に結合し、血中のPCSK9が低比重リポタンパク(LDL)受容体(LDLR)と結合するのを阻害します。その結果、LDLRの分解が抑制され、肝細胞表面でのLDLRの再利用を可能とします。PCSK9のLDLRとの結合を阻害することで、レパーサは血中LDLを除去するLDLR数を増加させ、LDL-C値を低下させます²。

重要な製品情報

効能・効果

レパーサは、以下の治療に適用されます。

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。

効能・効果に関連する使用上の注意

- (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。
- (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。

用法・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：

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。

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（遺伝子組み換え）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。

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。

[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。]

※ 詳細は最新の添付文書をご覧ください。

アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社について

アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社 (<http://www.aabp.co.jp/jp/>) は、世界最大の独立バイオテクノロジー企業のひとつであるアムジェン社（英名：Amgen Inc.、本社：米国）と、研究開発型グローバル企業であるアステラス製薬による合併会社であり、ブレイクスルー・サイエンスに基づく医薬品を提供し、日本の患者さんのアンメット・メディカル・ニーズに応えるために 2013 年 10 月に業務を開始しました。アステラス・アムジェン・バイオフーマは、アムジェン社のサイエンス及び開発品と、アステラス製薬の日本市場における患者さんや医療従事者のニーズに対する深い知識、マーケティングや開発に関する豊富な経験、及び強固なビジネス基盤を統合させ、両社それぞれの強みを最大限に生かして、健康な社会の実現に貢献します。

アステラス・アムジェン・バイオフーマは、2013 年の創業より本日までに製造販売業者として十分な機能を備える総合的な製薬企業へと成長しました。現在従業員数は 300 名を超え、全国 19 の営業所を拠点として活動を開始します。レパーサはアステラス製薬との共同プロモーション製品です。

アステラス製薬株式会社について

アステラス製薬株式会社 (<http://www.astellas.com/jp/>) は、東京に本社を置き、「先端・信頼の医薬で、世界の人々の健康に貢献する」ことを経営理念に掲げる製薬企業です。既存の重点疾患領域である泌尿器、がん、免疫科学、腎疾患、神経科学に加えて、新たな疾患領域への参入や新技術・新治療手段を活用した創薬研究にも取り組んでいます。さらには各種医療・ヘルスケア事業との融合による新たな価値創出にも挑戦しています。アステラス製薬は、変化する医療の最先端に立ち、科学の進歩を患者さんの価値に変えていきます。For more information, please visit our website at www.astellas.com/en.

アムジェン社について

アムジェン社は、重篤な疾患に苦しむ患者さんのために、生物学的に革新的な治療を探索・開発・製造・提供する可能性を切り開いていきます。このアプローチは、疾患の複雑性の解明と人体の生物学上の基本を理解するために、先進的なヒト遺伝学などの手法を活用することから始まります。

アムジェン社はアンメット・メディカル・ニーズが大きい領域に焦点を絞り、生物製剤の製造に関する専門知識を活用して医療効果の向上と人々の生活に画期的な改善をもたらすソリューションを追求しています。1980年に創業したバイオテクノロジーのパイオニアであるアムジェン社は、世界最大の独立バイオテクノロジー企業の一つへと成長し、世界中の多くの患者さんに貢献しており、革新的な可能性が期待されるパイプラインを開発しています。

詳しくは www.amgen.com 及び、www.twitter.com/amgen をご覧下さい。

将来予想に関する記述

このニュースリリースには、アムジェン・グループもしくは各事業グループの経営陣による現在の試算及び予測に基づく将来予想に関する記述 (Forward-Looking Statements) が含まれています。さまざまな既知・未知のリスク、不確実性、その他の要因により、将来の実績、財務状況、企業の動向又は業績等文書における予測との間に大きな相違が生じることがあります。当社はこれらの将来予測に関する記述を更新し、将来の出来事又は情勢に適合させる責任を負いません。アムジェン社の事業に関連する不確実性及びリスク要因に関する追加情報については、アムジェン社最新の Forms 10-K, 10-Q 及び 8-K をご参照下さい。

###

この件に関するお問い合わせ先

アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社 広報担当 (電話 : 03-5293-9694)
アステラス製薬株式会社 広報部 (電話 : 03-3244-3201)

References (関連資料)

1. 社内資料：治験薬概要書
2. 社内資料：試験 20120122 日本人第Ⅲ相試験
3. Kiyosue, A., Honarpour, N., Kurtz, C., Xue, A., Wasserman, S. M., & Hirayama, A. (2016). A Phase 3 Study of Evolocumab (AMG 145) in Statin-Treated Japanese Patients at High Cardiovascular Risk. *The American journal of cardiology*, 117(1), 40-47.
4. 社内資料：試験 20110271 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長期試験
5. World Health Organization. Quantifying Selected Major Risks to Health. In: *The World Health Report 2002 - Reducing Risks, Promoting Healthy Life*. Chapter 4: Geneva: World.
6. Merck Manuals website.
http://www.merckmanuals.com/professional/endocrine_and_metabolic_disorders/lipid_disorders/dyslipidemia.html. Accessed January 2016.
7. National Human Genome Research Institute. Learning About Familial Hypercholesterolemia. <http://www.genome.gov/25520184>. Accessed January 2016.
8. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial Hypercholesterolaemia is Underdiagnosed and Undertreated in the General Population: Guidance for Clinicians to Prevent Coronary Heart Disease. *Eur Heart J*. 2013;34:3478-3490.
9. Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, et al. Familial Hypercholesterolemia: Executive Summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases in Japan – 2012 version. *J Atheroscler Thromb*. 2013;21(1):6-10.
10. Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, et al. Familial Hypercholesterolemias: Prevalence, Genetics, Diagnosis and Screening Recommendations From the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipid*. 2011;5(3S):S9-S17.
11. 厚生労働省 衛生行政報告例 (2014)