News Release

2016 年 5 月 23 日

日本糖尿病学会年次学術集会（JDS2016）で
レパーサ 1 年投与の結果を発表

ベースラインの血糖状態にかかわらず持続的な有効性と安全性が示される

アステラス・アムジェン・バイオファーマ株式会社（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・バイオファーマ」）とアステラス製薬株式会社（本社：東京、代表取締役社長 CEO：畑中好彦、以下「アステラス製薬」）は、日本人の 2 型糖尿病を合併した高LDLコレステロール血症患者を対象とした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」）の 1 年間投与のデータ解析の結果を発表しました。この結果は、去る 5 月 21 日に京都で開催された第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会（JDS 2016）の講演にて報告されました。

本解析では、安定したスタチン療法を受けており、心血管イベントリスクの高い日本人高 LDL コレステロール血症患者において、レパーサは、ベースラインの血糖状態にかかわらず持続的な有効性を示し、血糖管理に対する懸念すべき影響は見られないことが示されました。

筆頭著者でりんくう総合医療センター病院長・大阪大学大学院 総合地域医療学の山下静也特任教授は次のように述べています。「糖尿病患者の心血管イベント予防には血糖管理だけでなく、脂質異常症など他の動脈硬化性疾患の危険因子も包括的に管理することが重要です。この度、新規高コレステロール血症治療薬レパーサは糖尿病合併症または糖尿病のリスクがある日本人の高 LDL コレステロール血症の患者さんにおいても、安定した有効性・安全性を示すことが確認できました。この知見は、より厳格な LDL コレステロール低下を必要とする糖尿病患者さんの今後の治療のあり方に重要な示唆を与えるものです。」

本解析は、YUKAWA-1及びYUKAWA-2試験（StudY of LDL-Cholesterol Reduction Using a Monoclonal PCSK9 Antibody in Japanese Patients With Advanced Cardiovascular Risk）[1,2]の継続試験としてレパーサの長期投与の安全性、有効性を検討した国際共同第Ⅱ相・第Ⅲ相試験であるOSLER-1及びOSLER-2試験（Open Label Study of Long TERm Evaluation Against LDL-C Trial）[3, 4]に参加した日本人高LDLコレステロール血症患者556人を対象としたサブポピュレーション解析です。

OSLER試験の対象者はオープンラベルによる1年間のレパーサ投与＋標準治療群または標準治療のみの群に無作為化されました。ベースラインの血糖状態に基づき、2型糖尿病、メタボリック症候群、またはいずれでもない群にさらに分類して解析を行った結果、OSLER-1試験において、レパーサ投与群の1年目のLDL-C平均変化率（および標準誤差）は、2型糖尿病で–67%（2%）、メタボリック症候群で–72%（3%）、いずれでもない場合は–67%（2%）

であり、標準治療群の変化率はそれぞれ–3%（4%）、3%（4%）及び–0.8%（2%）でした。OSLER-2試験では、レパーサ投与群のLDL-Cの平均変化率は、2型糖尿病で–65%（3%）、メタボリック症候群で－66%（7%）、いずれでもない場合は－66%（3%）であり、標準治療群の変化率はそれぞれ26%（6%）、12%（4%）、14%（4%）でした。

レパーサ投与群の1年目のベースラインからの血糖値（mg/dL）の平均変化量（および標準誤差）は、2型糖尿病で0.4（3.8）、メタボリック症候群で0.5（1.6）、いずれでもない場合は5.2（1.6）でした。標準治療群の変化量はそれぞれ、－6.7（7.2）、－0.4（7.7）、3.1（1.6）でした。レパーサ投与群において、1年目のベースラインからのHbA1cの平均変化量は、2型糖尿病で0.07%（0.10%）、メタボリック症候群で–0.08%（0.04%）、いずれでもない場合は0.08%（0.07%）であり、標準治療群の変化量は0.02%（0.12%）、0.10%（0.15%）、および–0.06%（0.02%）でした。全体として、有害事象の発生率は、レパーサ投与＋標準治療群で75%、標準治療群で72%でした。また、本解析では中和抗体は検出されませんでした。

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として本年 1 月に厚生労働省より承認されています。

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、これまでに日本、米国、カナダ、オーストラリア、ロシア、ブラジル、香港、クエート、スイス、イスラエル、欧州連合の 28 の加盟国およびノルウェー、アイスランド、リヒテンシュタインにおいて承認されています。他の国においても承認に向けた審査が行われています。

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／ケキシン 9 型（PCSK9）を阻害します 。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。

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および検査を実施し、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およ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およ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下さい。
※ 保険診療における本剤の使用については、厚生労働省保険局医療課長通知（保医発 0419 第 1 号、平成 28 年 4 月 19 日）により、留意事項が付されています。

アステラス・アムジェン・バイオファーマ株式会社について

アステラス・アムジェン・バイオファーマ株式会社（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弁会社であり、ブレークスルー・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・バイオファーマは、アムジェン社のサイエンスおよび開発品と、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、およ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・バイオファーマは、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、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 および、www.twitter.com/amgen をご覧下さい。

###

この件に関するお問い合わせ先
アステラス・アムジェン・バイオファーマ株式会社 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. Hirayama, A., Honarpour, N., Yoshida, M., Yamashita, S., Huang, F., Wasserman, S. M., & Teramoto, T. (2014). Effects of evolocumab (AMG 145), a monoclonal antibody to PCSK9, in hypercholesterolemic, statin-treated Japanese patients at high cardiovascular risk. Circulation Journal, 78(5), 1073-1082.
2. Kiyosue, A., Honarpour, N., Xue, A., Wasserman, S., & Hirayama, A. (2015). Effects of evolocumab (AMG 145) in hypercholesterolemic, statin-treated, Japanese patients at high cardiovascular risk: Results from the phase III yukawa 2 study. Journal of the American College of Cardiology, 65(10_S).
3. 承認時評価資料（試験 20110110 国際共同第Ⅱ相長期投与試験 OSLER-1）
4. 承認時評価資料（試験 20120138 国際共同第Ⅲ相長期投与試験 OSLER-2）
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）