

審議結果報告書

平成 27 年 12 月 7 日
医薬・生活衛生局審査管理課

[販 売 名] レパーサ皮下注140 mgシリンジ、同皮下注140 mgペン
[一 般 名] エボロクマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 3 月 20 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 11 月 27 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 8 年、原体及び製剤は劇薬及び毒薬のいずれにも該当せず、生物由来製品に該当するとされた。

[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。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正前	訂正後
26	23	20110122 試験	201 <u>2</u> 0122 試験

(下線部修正)

以上

審査報告書

平成 27 年 11 月 9 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	①レパーサ皮下注 140 mg シリンジ、②レパーサ皮下注 140 mg ペン
[一 般 名]	エボロクマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者]	アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 3 月 20 日
[剤形・含量]	①1 シリンジ（1 mL）中、エボロクマブ（遺伝子組換え）140 mg を含有する注射剤 ②1 キット（1 mL）中、エボロクマブ（遺伝子組換え）140 mg を含有する注射剤
[申請区分]	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[本 質] (日 本 名)	エボロクマブは、ヒトプロタンパク転換酵素サブチリシン/ケキシシン 9 型（PCSK9）に対する遺伝子組換えヒト型 IgG2 モノクローナル抗体である。エボロクマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。エボロクマブは、441 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 2 鎖）2 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ λ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 144,000）である。
(英 名)	Evolocumab is a recombinant human IgG2 monoclonal antibody against human proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). Evolocumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Evolocumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 144,000) composed of 2 H-chains (γ 2-chains) consisting of 441 amino acid residues each and 2 L-chains (λ -chains) consisting of 215 amino acid residues each.
[構 造] L 鎖	<pre>ESALTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG GYNSVSWYQQ HPGKAPKLM I YEVSNRPSGV SNRFSGSKSG NTASLTISGL QAED EADYYC NSYTSTSMVF GGGTKLTVLG QPKAAPSVTL FPPSSEELQA NKATLVCLIS DFYPGAVTVA WKADSSPVKA GVETTTPSKQ SNNKYAASSY LSLTPEQWKS HRSYSCQVTH EGSTVEKTVA PTECS</pre>

H 鎖

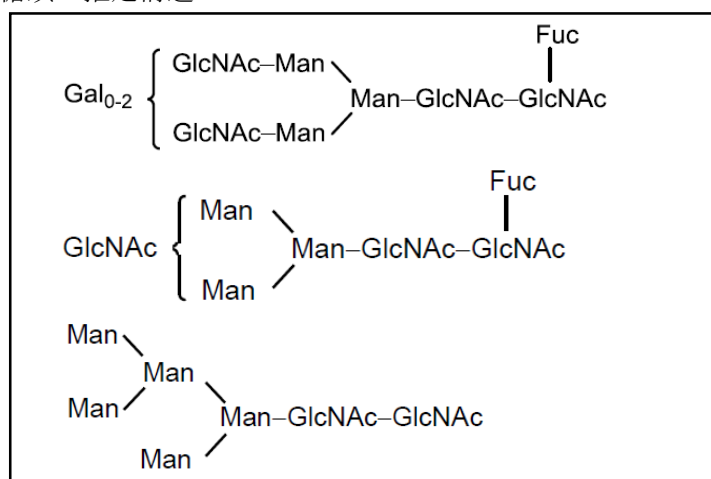
EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTLT SYGISWVRQA PGQGLEWMGW
 VSFYNGNTNY AQKLQGRGTM TTDPTSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCARGY
 GMDVWGQGT VTVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL GCLVKDYFPE
 PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSN FGTQTYTCNV
 DHKPSNTKVD KTVRKCCVE CPPCPAPPVA GPSVFLFPPK PKDTLMISRT
 PEVTCVVVDV SHEDPEVQFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQF NSTFRVVSVL
 TVVHQDWLNG KEYKCKVSNK GLPAPIEKTI SKTKGQPREP QVYTLPPSRE
 EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTTP MLDSGGSFFL
 YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG K

糖鎖結合 : H 鎖 N291

部分的プロセッシング : H 鎖 K441

ジスルフィド結合 : L 鎖 C214-H 鎖 C129、H 鎖 C217-H 鎖 C217、H 鎖 C218-H 鎖 C218、H 鎖 C221-H 鎖 C221、H 鎖 C224-H 鎖 C224

主な糖鎖の推定構造



Gal : ガラクトース、GlcNAc : N-アセチルグルコサミン

Man : マンノース、Fuc : フコース

分子式 : $C_{6242}H_{9684}N_{1668}O_{1996}S_{56}$ (タンパク質部分、4 本鎖)

H 鎖 $C_{2140}H_{3313}N_{571}O_{664}S_{21}$

L 鎖 $C_{981}H_{1529}N_{263}O_{334}S_7$

分子量 : 約 144,000

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 27 年 11 月 9 日

[販 売 名] ①レパーサ皮下注 140 mg シリンジ、②レパーサ皮下注 140 mg ペン
[一 般 名] エボロクマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 3 月 20 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、家族性高コレステロール血症（以下、「FH」）及び高コレステロール血症に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。なお、過敏症及び免疫原性に関連する有害事象の発現状況、FH ホモ接合体患者（小児を含む）、高齢者（75 歳以上）、肝機能障害患者及び C 型肝炎ウイルス感染患者における安全性等については、製造販売後調査等において検討することが必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・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、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。

[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 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。

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。

[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。

審査報告 (1)

平成 27 年 9 月 17 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①レパーサ皮下注 140 mg シリンジ、②レパーサ皮下注 140 mg ペン
[一 般 名]	エボロクマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 3 月 20 日
[剤形・含量]	①1 シリンジ（1 mL）中、エボロクマブ（遺伝子組換え）140 mg を含有する注射剤 ②1 キット（1 mL）中、エボロクマブ（遺伝子組換え）140 mg を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	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 家族性高コレステロール血症ホモ接合体 ただし、既存治療で十分な効果が得られない場合に限る
[申請時用法・用量]	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： 通常、成人にはエボロクマブとして 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 家族性高コレステロール血症ホモ接合体： 通常、エボロクマブとして 420 mg を 4 週間に 1 回皮下投与する。ただし、効果が不十分な場合には 420 mg を 2 週間に 1 回皮下投与できる

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

エボロクマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、米国 Amgen 社により創製された、セリンプロテアーゼのサブチリシンファミリーに属し、主として肝臓、腎臓及び腸に発現している（Zaid A et al. *Hepatology* 48: 646-654, 2008）プロタンパク転換酵素サブチリシン/ケキシシン 9 型（以下、「PCSK9」）に対する遺伝子組換えヒト型 IgG2 モノクローナル抗体である。血漿低比重リポタンパクコレステロール（以下、「LDL-C」）の肝細胞内への取込みには、肝細胞表面の低比重リポタンパク受容体（以下、「LDLR」）が必要であり、PCSK9 は LDLR に直接結合し、低比重リポタンパク（LDL）及び LDLR と共に肝細胞内に取り込まれた後、LDLR の分解を引き起こし、循環血中の LDL-C を上昇させる（Horton JD et al. *Trends Biochem Sci* 32: 71-77, 2007、Brown MS et al. *Science* 311: 1721-1723, 2006）。本薬は、PCSK9 に結合することにより LDLR との結合を阻害し、LDLR の肝細胞内における分解を阻害することによって、循環血中の LDL-C を減少させる。

本薬の臨床開発は、米国 Amgen 社により 2009 年から開始され、「高コレステロール血症」に係る効能・効果で欧州及び米国でそれぞれ 2015 年 7 月及び 8 月に承認されている。

本邦においては、2012 年から米国 Amgen 社により本薬の臨床開発が開始され、■ 年からはアステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社が開発を行った。今般、国内外の臨床試験成績等に基づき、「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及び家族性高コレステロール血症ホモ接合体」を申請効能・効果として、医薬品製造販売承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 細胞基材の調製及び管理

ヒトプロタンパク転換酵素サブチリシン/ケキシシ 9 型（以下、「PCSK9」）で免疫したヒト免疫グロブリン（以下、「Ig」）を産生するトランスジェニックマウスのリンパ節由来 B 細胞をマウスミエローマ細胞と融合することにより、ハイブリドーマ細胞株が作製され、最適なクローンが選択された。当該クローンを基に調製されたヒト IgG の重鎖及び軽鎖の可変領域をコードする遺伝子断片、並びに IgG2 の定常領域を含むプラスミドを用いて、重鎖及び軽鎖の遺伝子発現構成体が構築された。これら 2 つの遺伝子発現構成体を無血清培地下でチャイニーズハムスター卵巣（以下、「CHO」）細胞株に導入し、得られた細胞株から選択されたエボロクマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）製造に最適なクローンを起源として、マスターセルバンク（以下、「MCB」）及びワーキングセルバンク（以下、「WCB」）が調製された。

MCB、WCB 及び *in vitro* 細胞齢の上限まで培養された細胞（以下、「CAL」）に対する特性解析（アイソザイム解析、cDNA 塩基配列解析、コピー数測定、ノーザンブロット解析、サザンブロット解析又はアミノ酸配列）の結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認された。

また、MCB、WCB 及び CAL に対する純度試験（無菌試験、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* ウイルス試験、*in vivo* ウイルス試験、透過型電子顕微鏡観察、マウス抗体産生試験、ハムスター抗体産生試験、ミンク肺細胞との共培養によるレトロウイルス感染性試験、*in vitro* ウシウイルス試験又は *in vitro* ブタウイルス試験）が実施された。その結果、実施された試験項目の範囲で外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は ■℃以下に管理された ■容器で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2) 製造方法

原薬の製造工程は、WCB の融解、拡大培養、生産培養、回収、■クロマトグラフィー、低 pH によるウイルス不活性化、■クロマトグラフィー（以下、「■」）、■クロマトグラフィー（以下、「■」）、ウイルス除去ろ過、限外ろ過（以下、「UF/DF」）、■、原薬のろ過・充てん及び保管・試験工程からなる。得られた原薬は ■製容器に充填され、■℃で保存される。

製造工程の開発には品質リスクマネジメントの手法が利用され、以下に示す重要品質特性（以下、「CQA」）が特定された。CQA に影響を及ぼす工程の特定、品質特性分析の検出能力等を踏まえ、品質の管理戦略が構築された。

- ・ 特定された CQA : ■（■（以下、「■」）、■）、■（■（以下、「■」）■）、■（■ ■）、■

- ・ 製法 1 (ATO) から製法 2 (ATO) : [REDACTED] ([REDACTED] [REDACTED])、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED] 工程の条件、[REDACTED]、[REDACTED] 等の変更。
- ・ 製法 2 (ATO) から製法 2 (ARI) : 製造所、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 工程の条件等の変更。

第 I 相試験、第 II 相試験及び一部の第 III 相試験では製法 1 (ATO) の原薬を用いて製造された製剤が使用され、主要な第 III 相試験では製法 2 (ARI) の原薬を用いて製造された製剤が使用されている (「4. (i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要<提出された資料の概略>」の項参照)。これらの製法変更時には品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

5) 特性

①構造

- ・ 還元アルキル化 Lys-C、Asp-N 及びトリプシン消化液体クロマトグラフィータンデム質量分析 (以下、「LC/MS/MS」) 、並びに還元アルキル化トリプシン消化ペプチドマップ分析により、一次構造が解析された。
- ・ 非還元及び還元 Lys-C 消化ペプチドマップ分析、遊離チオール分析、フーリエ変換赤外吸収スペクトル、近紫外円偏光二色性スペクトル及び示差走査熱量分析により高次構造が解析された。
- ・ ペプチド-N-グリカナーゼ F 処理及び未処理トリプシン消化ペプチドマップ分析、還元 SDS キャピラリー電気泳動 (以下、「CE-SDS」) 、親水性相互作用液体クロマトグラフィー質量分析、完全メチル化多段階タンデム質量分析、並びにエキソグリコシダーゼ処理質量分析により、糖鎖付加部位及び糖鎖構造が確認された。

②物理的・化学的性質

- ・ エレクトロスプレーイオン化飛行時間型質量分析 (非還元、非還元脱グリコシル化、還元及び還元脱グリコシル化) により、分子量が確認された。
- ・ キャピラリー等電点電気泳動及び CEX により、電荷バリエーションが確認された。
- ・ サイズ排除高速液体クロマトグラフィー (以下、「SE-HPLC」) 、非還元及び還元 CE-SDS、静的光散乱検出法を組み合わせた SE-HPLC、超遠心分析沈降速度法、並びに非還元及び還元変性 SE-HPLC により、サイズバリエーションが確認された。

③生物学的性質

- ・ サブチリシンプロテアーゼファミリーに属する PCSK9 以外のタンパク質 (PCSK1、PCSK2、PCSK4、PCSK7 及び Furin) を用いた競合的 ELISA により、本薬の PCSK9 に対する特異性が確認された。
- ・ [REDACTED] により、PCSK9 の低比重リポタンパク質 (以下、「LDL」) 受容体への結合阻害活性が確認された。
- ・ PCSK9 を添加することにより減少した HepG2 細胞の蛍光標識 LDL の取込みを、本薬は増加させることが確認された。

- ・ 新生児 Fc 受容体（以下、「FcRn」）を発現する HEK293 細胞を用いた [REDACTED] [REDACTED] により、本薬の FcRn への結合が確認された。

④目的物質関連物質/目的物質由来不純物

上記①～③の解析結果等に基づき、高マンノース型グリカン分子種、電荷類縁体、ジスルフィド結合異性体、断片化産物（低分子量分子種）、脱グリコシル化重鎖及び糖鎖付加変化体が目的物質関連物質とされた。また、高分子量分子種（多量体及び凝集体）、メチオニン酸化体（[REDACTED] [REDACTED]）及び脱アミド体（[REDACTED] [REDACTED]）が目的物質由来不純物とされた。高分子量分子種（多量体及び凝集体）は原薬及び製剤の規格及び試験方法（[REDACTED]）にて、メチオニン酸化体（[REDACTED] [REDACTED]）及び脱アミド体（[REDACTED] [REDACTED]）は原薬の製造工程の工程管理及び製剤の規格及び試験方法（[REDACTED]）にて、それぞれ管理される。

⑤製造工程由来不純物

[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、HCP、宿主細胞由来 DNA 及び [REDACTED] [REDACTED] が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

6) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ELISA、ペプチドマップ）、浸透圧、pH、純度試験（[REDACTED]）、エンドトキシン、力価（[REDACTED] [REDACTED]）及び定量法（紫外可視吸光度測定法（以下、「UV 法」））が設定されている。

7) 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は、表 2 のとおりである。

表 2：原薬の主要な安定性試験の概略

	原薬の製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 2 (ARI)	3	-30±[REDACTED]°C	24 ヶ月 ^a	[REDACTED]
加速試験		3	5±[REDACTED]°C	6 ヶ月	[REDACTED]
苛酷試験		3	40±[REDACTED]°C	1 ヶ月	[REDACTED] 製容器

a：[REDACTED] ヶ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、高分子量分子種の増加傾向が認められた。

苛酷試験では、高分子量分子種の増加及び [REDACTED] における塩基性ピークの増加が認められた。

以上及び製剤の光安定性試験の結果より、原薬の有効期間は、[REDACTED] [REDACTED] 製容器を用いて、[REDACTED]、[REDACTED]°C で保存するとき、[REDACTED] ヶ月とされた。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、ガラス製シリンジ（1 mL）中に、本薬 140 mg を含有する注射剤である。製剤には、L-プロリン、氷酢酸、ポリソルベート 80、水酸化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。

シリンジ製剤は、針付きガラス製シリンジを一次容器とし、XXXXXXXXXXプランジャーで施栓されたコンビネーション製品であり、ブリスターパック及び紙箱で包装される。ペン型製剤は、ペン型注入器にシリンジ製剤を装填したコンビネーション製品であり、紙箱で包装される。なお、ペン型注入器は本邦で認証済みである（認証番号：227AOBZX00003000）。

2) 製造方法

製剤（シリンジ製剤及びペン型製剤）の製造工程は、原薬融解・薬液調製、プレろ過・保管、無菌ろ過、充てん・打栓、組立て・表示・包装及び保管・試験工程からなる。重要工程はXXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

3) 製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）

製剤の開発段階において、XXXXXXXXXX、XXXX（XXXXXXXXXXからXXXXXXXXXX）、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXの変更が行われた。品質に関する同等性/同質性評価の結果、変更前後の同等性/同質性が確認されている。

4) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（XXXXXX）、浸透圧、pH、純度試験（XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、力価（XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX）及び定量法（UV 法）が設定されている。なお、審査の過程で純度試験にXXXXXXが設定された。

5) 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。なお、安定性試験には、製法 2（ARI）で製造された原薬を使用して製造した製剤が使用された。

表 3：製剤の主要な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	5±3℃	24 ヶ月 ^a	ガラスシリンジ
	1			ペン型注入器に装填された ガラスシリンジ
加速試験	3	25± XXXX ℃	6 ヶ月	ガラスシリンジ
	3	30± XXXX ℃	1 ヶ月	
	1	25± XXXX ℃	6 ヶ月	ペン型注入器に装填された ガラスシリンジ
	1	30± XXXX ℃	1 ヶ月	
苛酷試験	3	40± XXXX ℃	1 ヶ月	ガラスシリンジ
	1			ペン型注入器に装填された ガラスシリンジ
光安定性試験	1	総照度 120 万 lux・h 以上 及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上、5±3℃		ガラスシリンジ (非包装、紙箱包装又は 紙箱及びアルミホイル包装)
	1	2000 lux、25℃、14 日		ガラスシリンジ (非包装又は アルミホイル包装)
温度サイクル試験	3	-30 から 25℃まで 3 サイクル後 XXXX ℃、 XXXX ヶ月		ガラスシリンジ

a：XXXX ヶ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、高分子量分子種の増加傾向、 における塩基性ピークの増加傾向、
 における主ピークの減少傾向が認められた。

苛酷試験では、加速試験で認められた変化に加えて高分子量分子種の増加が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

温度サイクル試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

以上より、製剤の有効期間は、ガラスシリンジを用いて、遮光下、2～8℃で保存するとき、24
ヵ月とされた。

(3) 標準物質

一次標準物質及び常用標準物質は原薬から調製され、 ± ℃で保存される。規格及び試験
方法として、含量、性状、確認試験（ 、 ）、浸透圧、pH、純度試験（ 、
 、 ）、エンドトキシン、力価（
 ）及び定量法（UV 法）、 、
 、並びに が設定されている。なお、審査の過程で純度試験に
 が設定された。

また、特性解析として、還元トリプシン消化ペプチドマップ分析、非還元及び還元 Lys-C 消化
ペプチドマップ分析、N 結合型グリカンマップ、LC/MS、フーリエ変換赤外吸収スペクトル、近
紫外円偏光二色性スペクトル、示差走査熱量分析、キャピラリー等電点電気泳動、非還元 CE-SDS、
並びに生物活性（ ）が実施される。

<審査の概略>

機構は、提出された資料から、原薬、製剤及びシリンジの品質は適切に管理されているものと判
断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) *In vitro* 薬理試験

①異なる動物種における PCSK9 に対する結合親和性（添付資料 4.2.1.1-1）

ヒト、カニクイザル、ハムスター及びマウスのプロタンパク転換酵素サブチリシン/ケキシシ 9
型（以下、「PCSK9」）に対するエボロクマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）の結合親和
性を検討した結果、ヒト、カニクイザル、ハムスター及びマウスの PCSK9 に対する本薬の結合の
平衡解離定数（ K_D ）は、それぞれ約 16、8、14 及び 17000 pmol/L であった。

②ヒト PCSK9 とヒト LDLR との結合に関する阻害活性（添付資料 4.2.1.1-2）

ヒト低比重リポタンパク受容体（以下、「LDLR」）をウェルに固相化し、ビオチン化した野生
型ヒト PCSK9（以下、「WT PCSK9」）又は機能獲得型突然変異株（以下、「D374Y PCSK9」）
を種々の濃度の本薬とともに添加することにより、WT PCSK9 及び D374Y PCSK9 とヒト LDLR

との結合に対する本薬の阻害活性を測定した。WT PCSK9 及び D374Y PCSK9 とヒト LDLR との結合に対する本薬の 50%阻害濃度（以下、「IC₅₀」）は、それぞれ 1.94±0.32 及び 0.25±0.16 nmol/L（平均値±標準偏差、以下同様）であった。

③培養細胞における LDLR タンパク濃度に対する作用（スタチン併用及び非併用時）（添付資料 4.2.1.1-4）

HepG2 細胞に本薬 1、3 及び 10 µg/mL、又は媒体（9%スクロース含有 10 mmol/L 酢酸ナトリウム溶液、以下同様）を添加し、48 時間インキュベート後、抗 LDLR 抗体を用いて細胞内の全 LDLR を定量したところ、本薬添加後の細胞内 LDLR タンパク濃度は、本薬のいずれの濃度においても、媒体添加後と比較してわずかに高かった。細胞表面 LDLR タンパク濃度をフローサイトメトリーで測定した場合にも同様の結果が得られた。

HepG2 細胞に HMG-CoA 還元酵素阻害薬（以下、「スタチン」）である lovastatin 1 µg/mL、又は媒体を添加し、48 時間インキュベートしたところ、lovastatin 添加後の細胞表面及び細胞内の全 LDLR タンパク濃度は媒体添加後と比較して高かった。同様に、HepG2 細胞に lovastatin 1 µg/mL 及び本薬 1～10 µg/mL を添加し、インキュベートしたところ、本薬は、用量依存的に細胞表面及び細胞内の全 LDLR タンパク濃度を増加させた。本薬及び lovastatin の併用により、細胞表面及び細胞内の全 LDLR タンパク濃度は、いずれか一方の薬剤で培養した場合と比較してさらに増加した。

④細胞 LDL 取込みに対する作用（添付資料 4.2.1.1-3）

HepG2 細胞に WT PCSK9 又は D374Y PCSK9 を添加すると、細胞への蛍光標識 LDL の取込み量の減少が認められた。一方、WT PCSK9 又は D374Y PCSK9 を種々の濃度の本薬とインキュベート後、HepG2 細胞に添加すると、蛍光標識 LDL の取込み阻害は抑制された。WT PCSK9 及び D374Y PCSK9 の LDL の取込み阻害作用に対する本薬の IC₅₀ は、それぞれ 129.6±22.3 及び 12.7±4.0 nmol/L であった。

2) *In vivo* 薬理試験

①ゴールデンシリアンハムスターにおける作用（添付資料 4.2.1.1-5）

雄ゴールデンシリアンハムスター（33～35 日齢）に本薬 3、10 及び 30 mg/kg を単回皮下投与し、対照群には、抗キーホールリンペットヘモシアニン（KLH）ヒト型 IgG2 モノクローナル抗体（30 mg/kg）を投与した。投与前、投与 1、3、10、14、18、22、26 及び 30 日後、血液及び肝臓サンプルを採取した（各採取時点につき、各群 n=4～6）。本薬群では血清中高比重リポタンパクコレステロール（以下、「HDL-C」）以外のコレステロール（以下、「non-HDL-C」）が概ね用量依存的に低下し、対照群と比較した non-HDL-C 低下率はいずれの用量においても投与 3 日後にほぼ最大となり 60～70%であった。また、その作用持続期間は用量依存的に増加した。血清低比重リポタンパクコレステロール（以下、「LDL-C」）濃度は本薬投与後速やかに減少し、投与 3～10 日後の間に最低レベルに達し、投与 22～30 日後までに投与前値まで回復した。本薬の血清中濃度は投与 1～3 日後に最大となり、本薬の LDL-C 低下作用が最大となった時期はそれより後であった。血清 HDL-C 及び総コレステロール（以下、「TC」）についても、血清 non-HDL-C と同様の結果が得られた。肝臓ホモジネートを投与群毎にまとめ、抗 LDLR 抗体を用いて LDLR タンパク濃度を定量したところ、投与 3 日目において、本薬群の肝臓ホモジネートの LDLR タンパク

濃度は、対照群と比較して最大 2.9 倍以上であった。本薬 3 mg/kg 群では投与 10 日目までに、10 mg/kg 群では投与 18 日目までに、LDLR タンパク濃度が投与前値まで回復したが、30 mg/kg 群では投与 26 日目まで LDLR タンパク濃度の増加作用が持続した。作用持続時間は本薬の用量依存的に増加した。

②カニクイザルにおける作用（添付資料 4.2.1.1-6）

雄カニクイザル（3 歳 9 ヶ月～6 歳）に本薬 0.05、0.2 及び 0.5 mg/kg 又は媒体を単回皮下投与した（n=5）。投与前、投与 0.5、1、1.5、2、3、4、5、7、11 及び 14 日後に採血を行い、血清中脂質を測定した。本薬は用量依存的に血清中 LDL-C を低下させ、0.2 mg/kg 以上の群において媒体群との間に有意差が認められた。本薬 0.2 及び 0.5 mg/kg 群の LDL-C 値の最大低下率はそれぞれ投与 2 日後の 56% 及び投与 4 日後の 72% であった。血清中 TC についても LDL-C と同様の結果であり、本薬 0.2 及び 0.5 mg/kg 群の投与 3 日後において、それぞれ 22 及び 29% の最大低下率を示した。本薬投与により、HDL-C 及びトリグリセリドに有意な変化は認められなかった。

(2) 副次的薬理試験

PCSK9 以外のサブチリシンプロテアーゼに対する結合親和性（添付資料 3.2.S.3-1¹⁾）

サブチリシンプロテアーゼファミリーに属する PCSK9 以外のタンパク（PCSK1、PCSK2、PCSK4、PCSK7 及び Furin）を用いて、本薬の結合親和性を検討したところ、本薬は、PCSK9 以外のいずれのサブチリシンプロテアーゼにも結合しなかった。

(3) 安全性薬理試験

心血管系、呼吸数及び神経行動学的機能に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.3-1）

雄カニクイザル（4～5.7 歳）に本薬 300 mg/kg 又は媒体を単回静脈内投与（媒体を 1 日目に投与し、本薬を 3 日目に投与）したときの心血管系、呼吸数及び神経行動学的機能に対する影響を検討した（n=4）。

心電図、心拍数、血圧及び腹腔内体温の測定は投与前 90 分から投与後 24 時間まで行った。本薬投与後の心電図は正常範囲内であり、PR、QRS 及び QTc 間隔に影響は認められず、不整脈も認められなかった。また、心拍数、収縮期、拡張期及び平均血圧、動脈圧、並びに腹腔内体温に影響は認められなかった。

呼吸による動脈圧の変動から計測した呼吸数に本薬投与に関連した変化はなかった。

非拘束（ケージ内）及び拘束下における神経行動学的な評価を、投与前及び投与の約 25 時間後に行った結果、本薬投与に関連した変化は観察されなかった。

(4) 薬力学的薬物相互作用

資料は提出されていない。

<審査の概略>

(1) 本薬の血清中 LDL-C 低下作用について

申請者は、本薬の血清中 LDL-C 低下作用について以下のように説明した。*In vitro* 試験において、本薬は PCSK9 に高い結合親和性を示し、LDLR と PCSK9 との結合を阻害すること、培養細

¹⁾ 本試験は本薬の特性解析の一貫として実施された。

胞において LDLR のタンパク濃度を増加させ、細胞内への LDL 取込みを増加させることが示された。また、動物モデルを用いた *in vivo* 試験において、本薬は血清中の TC 及び LDL-C の低下作用を示した。以上より、本薬は PCSK9 を介して LDLR の細胞内での分解を抑制し、LDLR 発現量を増加させることにより、LDL-C の循環血中濃度を低下させるものと考ええる。

機構は、以下のように考える。*In vitro* 及び *in vivo* 試験の結果から、本薬が PCSK9 に特異的に結合し、LDLR と PCSK9 との結合を阻害することが確認され、ハムスター及びカニクイザルにおいて、本薬の投与による血清中 LDL-C 低下作用が認められていることから、ヒトにおいても高コレステロール血症に対する本薬の有効性が期待できる。

(2) 本薬の副次的薬理作用について

PCSK9 は主に肝臓に発現しているが、小腸、腎臓、膵臓、脳等の組織でも検出されている (Seidah NG et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 928-933, 2003、Poirier S et al. *J Neurochem* 98: 838-850, 2006、Langhi C et al. *Biochem Biophys Res Commun* 390: 1288-1293, 2009) ことから、肝臓以外の組織で本薬が PCSK9 を阻害した場合に想定される影響、及び本薬による血中 LDL-C 低下に伴って想定される肝臓以外の組織への影響について、申請者は以下のように説明した。

1) PCSK9 阻害が肝臓以外の組織に影響を及ぼす可能性について

肝臓以外の PCSK9 が発現するほとんどの組織においても、本薬は LDLR 発現量を増加させることが予測され (Schmidt RJ et al. *Biochem Biophys Res Commun* 370: 634-640, 2008)、それらの組織では循環血液中からコレステロールを取り込む能力が高まることが想定される。しかしながら、非臨床試験では、それらのいずれの組織においても毒性所見は認められず (「(iii) 毒性試験成績の概要」の項参照)、臨床試験においても肝臓以外の組織における本薬の作用と関連した安全上のリスクは特定されていない。

一方、腎臓及び副腎では、PCSK9 を阻害しても LDLR 発現は影響されないことが報告されている (Grefhorst A et al. *J Lipid Res* 49: 1303-1311, 2008、Luo Y et al. *J Lipid Res* 50: 1581-1588, 2009、Seidah NG et al. *PLoS One* 7: e41865, 2012)。副腎では、ステロイドホルモン生合成のためのコレステロール前駆体は HDL によってもたらされるため、本薬の PCSK9 阻害によって循環血液中 LDL-C が低下しても、ステロイドホルモン生合成が影響を受ける可能性は低い (Vergeer M et al. *N Engl J Med* 364: 136-145, 2011、Bochem AE et al. *J Lipid Res* 54: 1698-1704, 2013)。なお、非臨床試験において、ハムスター及びカニクイザルにおいて受胎能及び生殖パラメータに対する影響及びステロイドホルモン生合成の減少を示唆する影響は認められておらず (添付資料 4.2.3.5.1-1、4.2.3.2-4、4.2.3.5.3-1)、臨床試験においても、臨床用量を 1 年間投与 (単剤療法又はスタチン及びエゼチミブとの併用) することにより血清中 LDL-C 値が 25 mg/dL 未満に低下した患者でも、ステロイドホルモン (コルチゾール、副腎皮質刺激ホルモン、エストラジオール、卵胞刺激ホルモン、黄体形成ホルモン及びテストステロン) の代謝に悪影響は生じなかった。以上より、ヒトにおいて本薬による PCSK9 阻害作用が肝臓以外の組織に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

また、ヒトの脳はコレステロールを多く必要とし、脳内コレステロール恒常性の調節異常は、慢性神経変性疾患につながるとされている (Goedeke L et al. *Neurobiol Dis* 72: 48-53, 2014) ことから、脂質低下薬が神経機能に影響を与える可能性が考えられる。しかしながら、本薬は抗体薬で

あり高分子量であるため、脳へ到達する可能性は低いと考えられ、臨床用量を投与した際に脳内で薬理学的作用をもつ濃度には達しないと予想されることから、本薬が脳内の PCSK9 を阻害することにより脳中コレステロール濃度が低下する可能性は低いと考える。なお、安全性薬理試験及び毒性試験において、本薬投与により神経行動学的変化又は脳の病理組織変化は認められず(添付資料 4.2.1.3-1、4.2.3.2-4、4.2.3.4.1-1)、臨床試験においても本薬による認知機能への影響は認められていない。

2) 糖尿病に関連したリスクに対する PCSK9 阻害の影響について

ヒトにおいて PCSK9 の循環血中濃度は、空腹時血清グルコース濃度、インスリン濃度、インスリン抵抗性指数 (HOMA-IR、インスリン感受性の指標) といった複数のグルコース代謝の指数と正の相関関係を示すことが報告されている (Lakoski SG et al. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 2537-2543, 2009、Baass A et al. *Clin Chem* 55: 1637-1645, 2009)。また、ヒトでは絶食 (低インスリン状態) に伴って血漿中 PCSK9 濃度の低下が認められることも報告されているが (Browning JD et al. *J Lipid Res* 51: 3359-3363, 2010)、ヒトにおいて高フルクトース摂取による血漿中 PCSK9 濃度の増加が示されており (Cariou B et al. *Nutrition & Metabolism* 10: 4, 2013)、PCSK9 濃度とグルコース代謝に相関関係が認められる原因としては、PCSK9 濃度とグルコース恒常性との因果関係よりも、食事の影響の可能性が高いことが示唆されている。また、機能喪失型 PCSK9 突然変異 (Y142X 又は C679X) を有するヒトにおいて糖尿病の発生率は上昇していないという報告もあり (Cohen JC et al. *N Engl J Med* 354: 1264-1272, 2006)、本薬による PCSK9 阻害により糖尿病のリスクは上昇しないことが示唆される。

さらに、本薬の非臨床試験では、ハムスター及びカニクイザルにおいて血漿中及び尿中のグルコース濃度、臨床症状並びに膵臓病理組織所見が評価され (添付資料 4.2.3.4.1-1、4.2.3.2-4)、臨床試験においては、血中グルコース及び糖化ヘモグロビン (HbA1c) が評価されているが、いずれにおいても本薬によるグルコース恒常性の変化は認められていない。

以上より、ヒトにおいて本薬が糖尿病に関連したリスクを上昇させる可能性は低いと考える。

3) スタチン誘導性ミオパチーと PCSK9 阻害との関連について

本邦のスタチン投与患者においては、1%未満に筋肉症状が発現することが報告されている (Chang CH et al. *BMJ open* 3: 1-9, 2013、Ooba N et al. *PLoS One* 9: 1-8, 2014)。In vivo 試験においてスタチン誘発性ミオパチーと PCSK9 阻害との関連について検討した結果、コレステロールの生合成経路におけるイソプレノイド中間体の枯渇が筋毒性につながる重要な過程であり、コレステロールの低下が原因ではないことが示されたことから (添付資料 4.2.1.2-1)、イソプレノイド中間体枯渇と関連していない PCSK9 阻害による血中 LDL-C の低下は、ミオパチーを引き起こさないと予想された。なお、臨床試験及び非臨床試験においても、本薬との因果関係が否定できない筋毒性は認められていない。以上より、ヒトにおいて本薬の投与によるミオパチーが発現する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。PCSK9 は肝臓以外の種々の器官においても発現しており、PCSK9 が血中 LDL-C の調節以外に機能を有する可能性がある。これまで実施された本薬の非臨床試験においては PCSK9 が発現している組織において有害な作用等は認められていないが、臨床試験

においても、本薬が肝臓以外の PCSK9 を阻害することにより有害事象が認められていないか確認する必要がある。また、臨床使用時の本薬の安全性については、製造販売後調査等においても引き続き評価する必要がある。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の血清中濃度は、酵素免疫測定法 (ELISA) 又は電気化学発光法 (以下、「ECL 法」) により測定され、定量下限はサルで 400 ng/mL、ハムスターで 500 ng/mL であった。また、血清中の抗エボロクマブ抗体の測定は ECL 法により行われ、検出下限はサルで 40 ng/mL、ハムスターで 20 ng/mL であった。

特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

(1) 吸収

1) 単回投与 (添付資料 4.2.1.1-6、4.2.2.2-1)

雄サルに本薬を単回皮下又は静脈内投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 4 のとおりであった。皮下投与時の絶対バイオアベイラビリティ (BA) (本薬 3 mg/kg を単回皮下又は静脈内投与したときの、投与開始から無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積 (以下、「AUC_{inf}」) を用いて算出) は約 82% であった。また、いずれの個体においても血清中に抗エボロクマブ抗体は検出されなかった。

表 4：本薬をサルに単回皮下又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	t _{max} ^a (day)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·day/mL)	CL/F ^b (mL/day/kg)	V _z /F ^c (mL/kg)	t _{1/2,z} (day)
皮下	0.2	4	1.0	1.82±0.494	4.12±1.52	55.2±21.6	64.8±16.2	0.86±0.13
	0.5	5	1.0	7.83±1.43	21.2±5.75	24±4.8	26.4±6.9	0.74±0.10
	3	5	3.0	71.1±7.17	469±60.1	6.5±0.8	19.3±2.2	2.07±0.17
	10	5	3.0	172±13.9	2570±751	4.1±0.9	23.2±5.0	4.13±1.28
	30	5	3.0	833±157	13500±4010	2.4±0.8	19.9±5.2	5.92±1.47
静脈内	3	4	—	—	573±109	5.4±1.0	25.3±1.7	2.53±0.50

t_{max}：最高血清中濃度到達時間、C_{max}：最高血清中濃度、CL/F：みかけの全身クリアランス

V_z/F：みかけの分布容積、t_{1/2,z}：終末相半減期、—：算出せず

a：中央値

b：静脈内投与では CL

c：静脈内投与では V_{ss} (定常状態における分布容積)

2) 反復投与 (添付資料 4.2.3.2-1～4、4.2.3.5.3-1)

本薬を反復皮下投与したときの薬物動態のデータとして、反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクスデータが提出された。

雌雄ハムスターに本薬を 1 週に 1 回 13 週間、又は 2 週に 1 回 104 週間反復皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。

表 5：本薬をハムスターに反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与期間 (週間)	投与量 (mg/kg)	性別	例数 ^a	測定時点 (週目)	t _{max} ^b (day)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-last} (μg·day/mL)
13	100	雄	3	1	3	590±45.5	3280±333
			3	13	1	1160±41.6	6710±368
		雌	3	1	1	279±234	2040 ^c
			3	13	1	823±118	4830±717
	300	雄	3	1	1	1830±210	10000±996
			3	13	1	2140±337	11700±2570
		雌	3	1	3	1390±140	7380±1360
			3	13	1	2010±576	10500±3400
104	10	雄	3	5	1	82.4	538
			3	27	3	69.5	517
		雌	3	5	1	69.0	360
			3	27	1	50.2	297
	30	雄	3	5	1	317	2360
			3	27	3	285	2390
		雌	3	5	1	244	1680
			3	27	1	221	1350
	100	雄	3	5	1	1110	9170
			3	27	1	1040	7790
		雌	3	5	1	851	7040
			3	27	1	927	6500

a：104 週間反復投与試験では、測定時点あたりの例数

b：中央値

c：n=2

雌雄サルに本薬を 1 週に 1 回 26 週間反復皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。

表 6：本薬をサルに反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	性別	例数	測定時点 (週目)	t _{max} ^a (day)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-last} (μg·day/mL)
3	雄	6	1	3	39.1±8.19	210±50.4
		5	26	3	122±35.4	779±218
	雌	6	1	3	35.8±5.08	168±31.0
		6	26	2	61.4±20.5	353±118
30	雄	6	1	5	466±44.6	2550±215
		6	26	2	1990±656	12000±3020
	雌	6	1	3	496±51.2	2830±368
		6	26	3	1670±183	10500±938
300	雄	6	1	3	5380±1340	28000±3120
		6	26	3	12700±1740	80000±11000
	雌	6	1	3	4530±296	25900±1560
		6	26	2	10700±1720	64200±10900

a：中央値

妊娠サル（妊娠 20～22 日目）に本薬 50 mg/kg を 2 週に 1 回反復皮下投与（分娩までに最大で 11 回投与）したとき（n=18）、分娩 14 日目における平均血清中本薬濃度の比（出生児/母動物）は 3.7 であったが、出生児における血清中本薬濃度は生後 91 日目までに検出下限（400 ng/mL）未満又は検出下限付近まで低下した。

(2) 分布

本申請にあたり、試験は実施されていない。

(3) 代謝

本申請にあたり、試験は実施されていない。

(4) 排泄

本申請にあたり、試験は実施されていない。

(5) 薬物動態学的相互作用（添付資料 4.2.3.2-5）

雌雄サルに、ロスバスタチン 5 mg/kg を単独又は本薬（10 又は 100 mg/kg を 2 週に 1 回 3 ヶ月間皮下投与）との併用で反復経口投与したときの本薬及びロスバスタチンの薬物動態パラメータは表 7 のとおりであり、ロスバスタチンの薬物動態に本薬は明らかな影響を及ぼさなかった。

表 7：本薬及びロスバスタチン併用時の薬物動態パラメータ

本薬の投与量 (mg/kg)	性別	例数	測定時点 (日)	t _{max} ^a (day)	C _{max} ^b	AUC _{0-t} ^c
本薬						
10	雄	3	1	3.3	119±16.9	629±92.9
		3	85	1	168±25.5	992±193
	雌	3	1	3.3	113±14.0	613±58.8
		3	85	3.3	127±17.1	717±118
100	雄	5	1	3.3	994±160	5500±813
		5	85	3.3	1820±427	10900±2300
	雌	5	1	3.3	1130±174	5960±750
		4	85	3.3	1640±405	9630±2050
ロスバスタチン						
—	雄	2	1	4	13.4	145
		3	85	4	12.3±8.24	141±95.9
	雌	—	1	—	—	—
		3	85	4	12.5±4.93	169±23.5
10	雄	2	1	5	13.5	145
		3	85	4	24.9±19.7	192±96.0
	雌	3	1	6	14.0±5.02	168±43.9
		3	85	6	10.2±1.32	162±42.1
100	雄	4	1	3	24.8±15.1	208±31.8
		5	85	4	15.0±3.57	189±27.8
	雌	5	1	4	22.0±11.3	211±106
		5	85	4	16.4±9.91	179±84.4

a：中央値

b：本薬では µg/mL、ロスバスタチンでは ng/mL

c：本薬では µg·day/mL、ロスバスタチンでは ng·h/mL

<審査の概略>

本申請にあたり、本薬の分布、代謝及び排泄に関する試験は実施されていないが、申請者は、以下のように説明した。

分布について、本薬は IgG 抗体であり高分子量（約 144000）であること、及びサルを用いた単回静脈内投与試験において、本薬の V_{ss}（25.3 mL/kg）はサルの血漿量（45 mL/kg）と同程度であった

ことから、血中から組織への本薬の分布は限定的であると考え。また、代謝及び排泄について、本薬は IgG 抗体であり、本薬の消失には、標的分子である PCSK9 との特異的結合及び複合体形成に加え、新生児 Fc 受容体 (FcRn) を介した再利用及び細網内皮系における除去が関与し (Waldmann TA et al. *Prog Allergy* 13: 1-110, 1969、Junghans RP et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 5512-5516, 1996)、異化作用によりペプチド及びアミノ酸に分解され则认为。本薬の乳汁移行については、ヒトにおいて、内因性 IgG (Teleme E et al. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1: 243-249, 1996、Kim K et al. *Acta Paediatr* 81: 113-118, 1992) 及び他の IgG 抗体 (Vasiliauskas EA et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4: 1255-1258, 2006、Kane S et al. *J Clin Gastroenterol* 43: 613-616, 2009) が乳汁中へ移行することが報告されていることから、IgG 抗体である本薬についても、同様に乳汁中へ移行すると考える。

以上のように、本薬の分布、代謝及び排泄については既存の情報により推測可能であると判断し、本申請にあたり、分布、代謝及び排泄に関する非臨床試験は実施しなかった。

機構は、本薬の分布、代謝及び排泄に関する非臨床試験は実施されていないものの、本薬の分布、代謝及び排泄については既存の情報により推測可能である旨の申請者の説明は妥当であり、提出された資料及び申請者の説明を踏まえると、本薬の非臨床薬物動態については適切に評価されていると判断した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験 (交差反応性試験) が実施された。本薬がヒト、カニクイザル及びハムスターの PCSK9 に対し同等の高い親和性で結合したことから、本薬の毒性試験は、ハムスター及びカニクイザルを用いて実施された。

(1) 単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されていないが、カニクイザルを用いた単回静脈内投与による安全性薬理試験並びにハムスター及びカニクイザルを用いた反復皮下投与毒性試験の初回投与後において、死亡及び急性毒性の兆候は観察されず、概略の致死量は 300 mg/kg 超と申請者は判断した。

(2) 反復投与毒性試験

本薬の反復投与毒性試験として、ハムスターを用いた 28 日間及び 3 ヶ月間皮下投与毒性試験並びにカニクイザルを用いた 6 週間及び 6 ヶ月間皮下投与毒性試験が実施された。また、ロスバスタチンの併用による本薬の毒性評価のために、カニクイザルを用いた 3 ヶ月間皮下投与毒性試験が実施された。いずれの試験においても、本薬の薬理作用によるコレステロールの変化以外に一般状態及び毒性所見に特段の変化は認められなかった。ハムスターを用いた 3 ヶ月間皮下投与毒性試験及びカニクイザルを用いた 6 ヶ月間皮下投与毒性試験の無毒性量は共に 300 mg/kg/週、AUC_{0-last} はそれぞれ 11100 µg·day/mL 及び 72100 µg·day/mL であり、高コレステロール血症 (以下、「HC」) 患者に本薬 420 mg を 4 週間に 1 回皮下投与したときの AUC_{week 8-12} (962 µg·day/mL) と

比較²⁾してそれぞれ46倍及び300倍(20101154試験)、重症の家族性高コレステロール血症患者に本薬420 mgを2週間に1回皮下投与したときのAUC_{week 8-10}(1050 µg·day/mL)と比較²⁾してそれぞれ21倍及び137倍(20110271試験)であった。

1) ハムスターにおける28日間反復皮下投与毒性試験(添付資料4.2.3.2-1)

雌雄ゴールデンシリアンハムスターに本薬0(媒体:9%スクロース含有10 mmol/L酢酸ナトリウム溶液、以下同様)、30、100又は300 mg/kgを週1回、28日間皮下投与したとき(雌雄各n=30)、30 mg/kg以上の群で血清中LDL-C、TC及びHDL-Cの低値が認められた以外、死亡、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、臓器重量、剖検所見及び病理組織学的所見に異常は認められなかった。100 mg/kg以上の群では、LDL-C値の低下が最終投与後8週間程度持続した。血液生化学的検査において、30 mg/kg以上の群の雄でアルカリホスファターゼ(以下、「ALP」)の高値、300 mg/kg群の雄でタンパク及びグロブリンの高値が認められたが、軽微な変化で回復性のある所見であり、病理組織学的検査及び他の臨床検査値に異常が認められなかったことから、申請者は、毒性学的に意義のある変化ではないと判断した。また、免疫原性は認められなかった。以上より、申請者は、無毒性量を300 mg/kg/週と判断した。

2) ハムスターにおける3ヵ月間反復皮下投与毒性試験(添付資料4.2.3.2-2)

雌雄ゴールデンシリアンハムスターに本薬0(媒体)、100又は300 mg/kgを週1回、3ヵ月間皮下投与したとき(雌雄各n=6)、100 mg/kg以上の群で血清中LDL-C、TC及びHDL-Cの低値が認められた以外、死亡、一般状態、体重、摂餌量、臨床検査値、臓器重量、剖検所見及び病理組織学的所見に異常は認められなかった。免疫原性は認められなかった。以上より、申請者は、無毒性量を300 mg/kg/週と判断した。

3) サルにおける6週間反復皮下投与毒性試験(添付資料4.2.3.2-3)

雌雄カニクイザルに本薬0(媒体)、3、30又は300 mg/kgを週1回、6週間皮下投与したとき(雌雄各n=5)、本薬の影響による死亡例又は安楽死例は認められなかった。3 mg/kg以上の群で血清中LDL-Cの低値がPCSK9濃度の低下を伴って認められた以外、一般状態、体重、摂餌量、心電図、眼科学的検査、臓器重量、剖検所見及び病理組織学的所見に異常は認められなかった。300 mg/kg群の雄1/3³⁾例に脾臓リンパ過形成を伴う臓器重量の高値が認められたが、肝臓において好酸球性の肉芽腫が認められたことから、寄生虫感染症の既往が推察され、申請者は、本薬投与の影響ではないと判断した。本薬投与終了時の300 mg/kg群の雄1/3例、休薬期間中の30 mg/kg群の雄1/3例及び300 mg/kg群の雌1/3例に抗エボロクマブ抗体が認められたが、投与期間中の抗体の出現率が低く、薬物動態及び薬力学に影響が認められていないことから、申請者は、抗エボロクマブ抗体の出現は毒性評価に影響しないものと判断した。以上より、申請者は、無毒性量を300 mg/kg/週と判断した。

4) サルにおける6ヵ月間反復皮下投与毒性試験(添付資料4.2.3.2-4)

雌雄カニクイザルに本薬0(媒体)、3、30又は300 mg/kgを週1回、6ヵ月皮下投与したとき(雌雄各n=6)、3 mg/kg以上の群で血清中LDL-Cの低値が認められた以外、死亡、一般状態、

²⁾ 曝露期間で補正

³⁾ 回復群を除いた例数を母数とした

体重、摂餌量、心電図、血液検査値、眼科学的検査、臓器重量、剖検所見及び病理組織学的所見に異常は認められなかった。3 mg/kg 群の雄 1/6 例及び休薬期間中の 30 mg/kg 群の雌 1/6 例に本薬に対する中和抗体が認められたが、抗体の出現率は低く、申請者は、本薬の毒性評価に影響しないものと判断した。T 細胞依存性抗体産生反応検査では、3 mg/kg 以上の群において、抗キーホールリンペットヘモシアニン（以下、「KLH」）IgG 抗体産生能の減少及び減少傾向が初回 KLH 免疫 7 日後、及び 2 回目の KLH 免疫 7 日後において認められたが、初回 KLH 免疫 7 日後の IgM 抗体産生能に影響は認められなかった。しかしながら、本試験では初回 KLH 免疫の前に既に抗 KLH 抗体陽性⁴⁾であった個体が、対照群、3、30 又は 300 mg/kg 群でそれぞれ 6/12、4/12、3/12 又は 4/12 例存在した。これらの動物では KLH 免疫後に IgM 及び IgG 反応をより強く起こす可能性があるとの報告（Lebrec H et al. *Regul Toxicol Pharmacol*, 69: 7-21, 2014）があることから、これらの個体を除いて解析した結果、すべての群で IgM 及び IgG 抗体産生能に差は認められず、免疫グロブリンクラススイッチに影響は認められなかった。末梢血を用いた免疫表現型検査では、白血球・リンパ球数及び末梢血リンパ球サブセットに影響は認められず、感染症又は寄生虫症への感受性の上昇を示す結果は認められなかった。リンパ系器官の重量及び病理組織学的検査に影響は認められていないことから、申請者は、本薬は免疫機能に対して抑制作用はないと判断した。以上より、申請者は、無毒性量を 300 mg/kg/週と判断した。

5) サルにおけるロスバスタチンとの 3 ヶ月間反復併用投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-5）

雌雄カニクイザルに本薬 0（媒体）、10 又は 100 mg/kg を 2 週に 1 回、3 ヶ月間皮下投与し、各群に対してそれぞれロスバスタチン 0（空のゼラチンカプセル）、又は 5 mg/kg/日を反復経口投与した（雌雄各 n=3～5）。さらに、ロスバスタチン 5 mg/kg/日の単独投与群も設定された。本薬とロスバスタチンを併用した際に、薬物動態に関して薬物相互作用は認められなかった（「(ii) 薬物動態試験成績の概要＜提出された資料の概略＞（5）薬物動態学的相互作用」の項参照）。ロスバスタチン単独投与群では、血液生化学的検査値に影響は認められなかったが、本薬とロスバスタチン併用群では血清中 LDL-C 及び TC の低値が本薬単独投与時と比較して顕著に認められ、本薬 100 mg/kg 群の雌では中性脂肪の低値も認められた。以上の臨床検査値の変化は、4 ヶ月間の休薬期間中に完全に回復した。すべての群で、臨床症状、摂餌量、体重、眼科検査、バイタルサイン、臨床検査、臓器重量、剖検所見及び病理組織学的所見に影響は認められなかった。また、末梢血リンパ球サブセット、抗 KLH 抗体（IgM 及び IgG）を指標とした T 細胞依存性抗体産生反応及びナチュラルキラー細胞活性に影響は認められず、血液検査及びリンパ系組織の病理組織学的検査に免疫学的影響も認められなかったことから、申請者は、ロスバスタチンと併用した際に本薬が免疫系へ影響を及ぼす可能性は低いと判断した。ロスバスタチン 5 mg/kg/日併用下における本薬 10 mg/kg 群の 1/6 例及び 100 mg/kg 群の 1/10 例に抗エボロクマブ抗体が認められ、後者は中和抗体であった。しかしながら、抗エボロクマブ抗体の出現率は低く、申請者は、本試験における毒性評価に影響はないと判断した。以上より、申請者は、ロスバスタチン 5 mg/kg/日併用下における本薬の無毒性量を 100 mg/kg/2 週と判断した。

⁴⁾ ヒト以外の霊長類の実験用コロニーでは、KLH とエピトープを共有するマンスン住血吸虫等の潜在感染が認められることが多いことから、抗 KLH 抗体陽性である動物がしばしば存在する（Geyer H et al, *J Biol Chem*, 280(49): 40731-40748, 2005）

(3) がん原性試験

本薬は、天然のアミノ酸のみで構成される遺伝子組換えタンパクであり、無機又は有機合成リシンカー又は他の非タンパク質部分を含まないことから、DNA 又は他の染色体物質と直接反応する可能性は低く、遺伝毒性の懸念は極めて低いが、PCSK9 を慢性的に阻害すること及びその薬理反応による潜在的な発がんリスクを評価するために、ハムスターを用いたがん原性試験が実施された。

1) ハムスターにおけるがん原性試験（添付資料 4.2.3.4.1-1）

雌雄ゴールデンシリアンハムスターに本薬 0（媒体）、10、30 又は 100 mg/kg を 2 週に 1 回、105 週間皮下投与したとき（雌雄各 n=60）、雌においては、対照群の生存数が投与 86 週までに 20/60 例となったことから、早期に試験が終了された。本薬投与による生存への影響は認められなかった。腫瘍性病変では、対照群と比較して副腎皮質腺癌、甲状腺濾胞細胞腺腫、ハーダー腺腺腫、及び子宮上皮腫瘍の発生が高かったが、その頻度はハムスターを用いたがん原性試験の背景値（McInnes E et al. *Toxicol Pathol*, 41: 86-97, 2013、Pour P et al. *J Natl Cancer Inst*, 56: 949-961, 1976）の範囲内であった。また、腫瘍発生率と本薬の曝露量及び薬力学的効果に関連性は認められなかった。100 mg/kg 群の血清中 LDL-C 値は、対照群と比較して 70～85%低下していた。また、100 mg/kg 群における曝露量（AUC_{week 27-29}）は 7170 µg·day/mL であり、HC 患者に本薬 420 mg を 4 週間に 1 回皮下投与したときの AUC_{week 8-12}（962 µg·day/mL）と比較²⁾して 15 倍であった。以上より、申請者は、本薬投与による PCSK9 の慢性的な阻害に、がん原性の懸念は低いと判断した。

(4) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験について、ハムスターを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生試験、並びにカニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（以下、「ePPND 試験」）が実施された。なお、サルにおける 6 ヶ月間反復皮下投与毒性試験では、生殖器の重量及び病理組織学的検査、月経周期（雌）、精子の運動性、密度及び形態（雄）が評価され、いずれの検査項目においても影響は認められなかった。また、同試験における妊娠 133 日の投与後における曝露量は AUC_{0-336h} で 5600 µg·day/mL と算出され、HC 患者に本薬 420 mg を 4 週間に 1 回皮下投与したとき（20101154 試験）の AUC_{week 8-12}（962 µg·day/mL）と比較²⁾して 12 倍であった。

1) ハムスターにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.1-1）

雌雄のゴールデンシリアンハムスターに本薬 0（媒体）、10、30 又は 100 mg/kg を 2 週に 1 回、雄では交配 4 週前、雌では交配 2 週前から着床までの期間皮下投与したとき（雌雄各 n=25）、死亡並びに一般状態及び体重への影響は認められなかった。交尾及び受胎能、生殖器重量、精子、発情周期、卵巣、子宮、妊娠率並びに剖検所見に投与による影響は認められなかった。以上より、申請者は、生殖能、受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量を 100 mg/kg/2 週と判断した。

2) サルにおける拡充型出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（ePPND 試験）（添付資料 4.2.3.5.3-1）

妊娠カニクイザルに本薬 0（媒体）又は 50 mg/kg を妊娠 20～22 日の期間に 1 回、妊娠 35 日に 1 回、その後の出産までの妊娠期間を通じて 2 週に 1 回皮下投与したとき（n=18）、自然分娩後、

出生児は生後全期間を通して母動物が哺育した。一般状態、摂餌量、体重、妊娠期間並びに妊娠及び生後の転帰（胎児又は出生児の死亡）に投与による影響は認められなかった。流産が、対照群で 17.6%（3/17 例）、50 mg/kg 群で 27.8%（5/18 例）に認められたが、試験実施施設の対照群における発生率⁵⁾の範囲内であった。対照群の流産は、すべて妊娠第三期に発生したのに対し、50 mg/kg 群では、妊娠第一期及び妊娠第二期に各 2 例、妊娠第三期に 1 例が発生した。出生児の死亡が、対照群で 14.3%（2/14 例）、50 mg/kg 群で 15.4%（2/13 例）に認められたが、試験実施施設における過去の対照群⁶⁾の範囲内であった。出生児の体重増加量、神経行動学的評価、骨格評価、及び 6 カ月間の生後観察期間終了時の剖検における外表と内臓検査結果に投与の影響は認められなかった。50 mg/kg 群では、投与期間中、母動物の血清中 LDL-C 及び TC 濃度は低値を示した。出生児の血清中本薬濃度は生後 14 日で約 100 µg/mL であり、サル 6 ヶ月間反復皮下投与毒性試験において血清中 LDL-C 及び総コレステロール濃度に対して最大の作用を発現した濃度（C_{max}: 88.7 µg/mL）を超える濃度であったが、出生児の血清中 LDL-C 及び総コレステロール濃度の平均値は、対照群よりわずかに低いのみであった。これらの結果より、出生児における本薬の薬理作用は成熟動物と比較して小さい可能性もあると考えられた。母動物では分娩後 91 日までに、出生児では生後 180 日までに本薬濃度が検出限界未満になったことから、本薬のクリアランスは出生児において遅い可能性が示唆された。50 mg/kg 群の母動物 3/18 例に抗エボロクマブ抗体が認められたが、薬物動態及び薬理効果に影響はなかった。出生児には抗エボロクマブ抗体は認められなかった。以上より、申請者は、発生に関する無影響量を 50 mg/kg/2 週と判断した。

(5) その他の毒性試験

1) ハムスターにおける局所刺激性試験（添付資料 4.2.3.6-1）

雄ゴールデンシリアンハムスターに本薬（140 mg/mL）1 mL を左腰部に単回皮下投与したとき、死亡は認められず、一般状態、体重及び摂餌量に影響は認められなかった。投与部位では、軽微又は軽度の浮腫が認められたが、投与後 48 時間までに完全に消失し、病理組織学的変化も認められなかったことから、申請者は、投与手技に起因するものであり、局所刺激性はないものと判断した。

2) ウサギにおける局所刺激性試験（添付資料 4.2.3.6-2）

雄性ニュージーランドホワイトウサギに本薬（74.8 mg/mL）1 mL を静脈内投与したとき、死亡は認められず、一般状態、体重及び投与部位に影響は認められなかったことから、申請者は、本薬の静脈内投与による局所刺激性はないものと判断した。

3) ヒト、サル及びハムスター組織を用いた交差反応性試験（添付資料 4.2.3.7.7-1、4.2.3.7.7-2）

本薬（5 及び 20 µg/mL）のヒト、カニクイザル及びゴールデンシリアンハムスター正常組織に対する交差反応性が検討された。ヒト組織では横紋骨格筋、心筋細胞及び皮膚の平滑筋細胞、カニクイザル組織では横紋骨格筋、心筋細胞及び眼（虹彩）並びに皮膚の平滑筋細胞、ハムスター組織では横紋骨格筋、心筋細胞、皮膚、皮膚の平滑筋細胞及び食道に、本薬との結合が認められた。

⁵⁾ 2008 年から 2012 年の 12 試験の平均で 23.9%（範囲：6.7%～38.9%）

⁶⁾ 2008 年から 2012 年の 12 試験の平均で 11.2%（範囲：0%～20%）

<審査の概略>

(1) 本薬によるコレステロール代謝の変動が免疫系へ及ぼす影響について

機構は、コレステロール代謝との関連を踏まえた免疫細胞及び免疫応答に対する本薬の影響、及び本薬の臨床使用におけるリスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬の毒性試験において、T 細胞依存性抗体産生 (TDAR)、末梢血リンパ球フェノタイプ、ナチュラルキラー細胞機能、リンパ系組織の病理組織学的検査、血液検査等、免疫毒性評価項目を詳細に検討した。カニクイザルを用いた試験（本薬単独で 6 カ月間又はロスバスタチンとの併用で 3 カ月間）において、本薬の最大曝露量 (AUC) は、ヒトに本薬 420 mg を月 1 回投与したときの曝露量と比較して約 300 倍であったが、免疫機能への影響は認められなかった。また、本薬以外の抗 PCSK9 モノクローナル抗体をアトルバスタチンと併用でカニクイザルに投与した際にも、免疫機能への影響は認められていない (Gelzleichter T et al. *Toxicol Sci.* 140(2): 470-80, 2014)。これらのデータは、*in vitro* 試験において、lovastatin によって HMG-CoA 還元酵素による内因性コレステロール合成を阻害し、その上で細胞外 LDL 濃度を 0.5 mg/dL に低下させても、マイトジェン誘発性ヒトリンパ球増殖における膜コレステロールの必要量は十分維持されているとの報告 (Cuthbert J et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 81:4539-4543, 1984、Cuthbert J et al. *J Biol Chem.* 261: 3620-3627, 1986、Cuthbert J et al. *J Biol Chem.* 262: 7808-7818, 1987) と一致している。さらに、HDL はリンパ球増殖に重要であることが知られているが (Cuthbert J et al. *J Biol Chem.* 262: 7808-7818, 1987)、HDL を含む LDL-C 以外のリポタンパク分画は本薬投与により減少しなかった（「4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 有効性について」の項参照）。そのため、本薬の PCSK9 阻害による血中 LDL-C 低下効果は、リンパ球の増殖能力に影響を与えるものではないと考えられ、本薬の非臨床試験及び臨床試験において、免疫調節効果及び感染リスク増加が認められていないこととも整合していると考ええる。以上より、本薬が免疫系に影響を及ぼし、感染リスク等を高めることはないと考ええる。

機構は、これまでに得られている非臨床試験成績からは、感染リスクが懸念されるような一貫した結果は得られておらず、臨床試験成績においても感染リスクが懸念される事象は認められていないこと、また本薬の免疫系に対する影響についての申請者の説明も考慮すると、本薬の臨床使用において感染リスクが大きな問題となる可能性は低いと考える。

(2) LDL-C 低下による妊娠の維持・胎児及び新生児へのリスクについて

機構は、本薬投与により血中 LDL-C 値が低下した状態における妊娠の維持及び胎児へのリスクについて説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。カニクイザルを用いて実施した ePPND 試験では、対照群と比較して本薬を投与された母動物では血清中 LDL-C が妊娠期間全体を通じて約 70% 低下したが、胚・胎児（又は新生児）の発育への影響は認められなかった。本薬投与群の妊娠期間全体での流産発現は 27.8% (5/18 例) であり、これは施設背景値の上限 (38.9%) 以下であった。さらに、18 例中、妊娠 100 日目に妊娠継続中であった動物数 14 例及び生後 7 日目に生存している新生児数 11 例は、カニクイザルで予想される妊娠転帰の統計解析結果 (Jarvis P et al, *Birth Defects Research (Part B)*, 89: 175-187, 2010) とほぼ一致している。また、流産及び新生児の死亡と本薬の曝露量及

び母動物における血清中 LDL-C 値又は低下の程度との関連性は認められていない。以上より、母体の血漿中コレステロールの低値が妊娠の維持に影響を及ぼす可能性は低いことが示唆される。

血清中 LDL-C の低下は、カニクイザルを用いて実施した ePPND 試験において、対照群でも認められたが、この現象はヒト以外の霊長類における妊娠に関連するコレステロールの恒常性の変化に関する報告 (Koritnik D et al. *Metabolism*, 33(9): 840-844, 1984、Adams M et al. *Arteriosclerosis*, 7: 378-384, 1987、Yoshida T et al. *Jikken Dobutsu*, 37: 257-262, 1988) と合致する。ヒトでは、LDL-C を含むコレステロールの血漿中濃度が妊娠第二期及び妊娠第三期に増加することが報告されており (Bartels A et al. *Obstetric Medicine*, 4: 147-151, 2011)、その生理学的役割は明らかになっていないが、性ステロイドホルモン産生の増加が一因であると推測されており (Chiang A et al. *Life Sci*, 56: 2367-2375, 1995)、プロゲステロンやエストラジオール濃度の上昇は、妊娠サルにおいても認められている (Adams M et al. *Arteriosclerosis*, 7: 378-384, 1987)。

約 10000 例の妊婦を対象とした調査では、母親のコレステロールの低値あるいは高値のいずれも早期産のリスク増加と関連し、母体のコレステロール低下は正期産児における低体重との関連性も強く示唆しているものの、胚・胎児又は新生児の発育には悪影響を及ぼさないことも報告されている (Connor W et al. *Am J Clin Nutr*, 31: 1131-1142, 1978、Edison R et al. *Pediatrics*, 120: 723-733, 2007、McMurry M et al. *Metabolism*, 30: 869-879, 1981)。一方で、ヒトを対象とした複数の試験において、母親の高コレステロール血症が胎児及び妊娠転帰に望ましくない影響を及ぼす可能性が示されている (Catov J et al. *Am J Obstet Gynecol*, 197: 610.e1-7, 2007、Gonzalez-Clemente J et al. *Diabetes Metab*, 33: 25-29, 2007、Khoury J et al. *Am J Obstet Gynecol*, 193: 1292-301, 2005、Khoury J et al. *Am J Obstet Gynecol*, 196: 549.e1-7, 2007)。母体のコレステロール調節に様な傾向がないこと及び早期産のリスク増加にコレステロール値に依存した明確なパターンがないことを踏まえると、哺乳類では胎児の発生が母体のコレステロールの状態に依存しないとの見解が支持されている (Dietschy J et al. *J Lipid Res*, 34: 1637-1659, 1993)。

初期発生段階では脳のコレステロール及び関連リポタンパクのすべてが局所合成に由来することが示されており (Dietschy J et al. *J Lipids Res*. 45: 1375-1397, 2004、Wang H et al. *Trends in Endocrinol Metabol*, 25: 8-14, 2014)、受胎産物は必要とするコレステロールを、母体の血液から得るのではなく、その 80%以上を自ら合成していると報告されている (Woollett L. *Am J Clin Nutr*, 82: 1155-1161, 2005、Bartels A et al. *Obstetric Medicine*, 4: 147-151, 2011)。本薬は、コレステロール合成を抑制するのではなく、主に肝臓における LDLR の再利用を促進することにより血中コレステロール濃度を低下させることから、胎児の発達過程において脳内でコレステロールの必要量を維持することに血中コレステロール濃度の低下は大きく影響を及ぼさないと考えられる。

ePPND 試験の新生児においても本薬への曝露が認められたが、血清中 LDL-C 値に対照群との相違は認められなかった。これは、新生児の PCSK9 レベルが母体より低いことに関係している可能性があり (Peticca P et al. *ISRN Endocrinology*, 341632, 2013)、本薬の薬理作用が発現できなかったことに起因すると考えられ、新生児と成人ではコレステロール恒常性が異なることを示唆している。実際に、出生時の血清中 LDL-C 値は比較的低値であり授乳期に増加している傾向にある (ePPND 試験 (「<提出された資料の概略> (4) 2) サルにおける拡充型出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験」の項参照)、Dietschy JM et al. *J Lipid Res* 45: 1375-1397, 2004)。ePPND 試験では、新生児の発育の変化や生後 1 及び 2 週に実施された神経行動学的な評価に影響も認められなかった。また、複数の研究機関で確立された PCSK9 ノックアウトマウスでは、血清

中 LDL-C の低値が認められているが、生殖には影響が認められず、行動や中枢神経系の発達に対する悪影響も報告されていない (Rashid S et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102: 5374-5379, 2005、Rousselet E et al. *J Lipid Res* 52: 1383-1391, 2011、Parker RA et al. *J Lipid Res* 54: 2400-2409, 2013)。

以上より、血清中 LDL-C の低下は、早期産のリスクを増加させる可能性はあるが、ePPND 試験からはその影響は認められず、本薬薬理作用に起因した胚・胎児発生、新生児の発達及び妊娠の維持に対するリスクは低いものとする。

機構は、現時点では妊娠の維持及び胎児発達に対して本薬に特異的な毒性影響はないとの申請者の説明は理解するものの、早期産のリスクを高める可能性は否定できないことから、妊婦への投与は治療上の有益性が危険性を上回る場合のみに考慮すべきとする。

その他、提出された資料及び申請者の考察からは、特段、毒性学的な懸念は認められていないとする。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

開発過程において、原薬の製造工程の変更が行われ(「2. <提出された資料の概略> (1) 4) 製造工程の開発の経緯(同等性/同質性)」の項参照)、本申請において提出された臨床試験のうち、すべての第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験並びに第Ⅲ相試験(20110109 試験)では製法 1 で製造された原薬が使用され、20110233 試験及び 20110271 試験では製法 1 及び 2 の両製造方法の原薬が使用された。それ以外の第Ⅲ相試験では製法 2 で製造された原薬が使用された。また、臨床試験で使用された製剤として、バイアル製剤、パーソナルインジェクター製剤(以下、「AMD 製剤」)、ペン型プレフィルドオートインジェクター製剤(以下、「AI/pen 製剤」)及びプレフィルドシリンジ製剤(以下、「PFS 製剤」)があり、20110233 試験及び 20110271 試験ではバイアル製剤で試験を開始し、AI/pen 製剤へ移行した。それ以外の第Ⅲ相試験では AI/pen 製剤が使用された(20120138 試験及び 20120356 試験(AI/pen 製剤及び AMD 製剤の海外自宅投与試験)では AMD 製剤に加えて、20120348 試験(AI/pen 製剤及び PFS 製剤の海外自宅投与試験)では PFS 製剤も使用された)。なお、申請製剤は、AI/pen 製剤及び PFS 製剤であり、いずれの製剤も製法 2 で製造された原薬が使用されている。

ヒト血清中のエボロクマブ(遺伝子組換え)(以下、「本薬」)濃度は、酵素免疫測定法(ELISA)により測定され、定量下限は 0.8 µg/mL であった。

ヒト血清中の抗エボロクマブ抗体は、電気化学発光免疫測定法により測定され、検出下限は 160 ng/mL であった。また、抗エボロクマブ抗体が陽性と判断された検体については、受容体結合アッセイにより、中和抗体の有無が検討された。

(1) AMD 製剤と AI/pen 製剤の生物学的同等性(20110168 試験、添付資料 5.3.1.2-1)

外国人健康成人 292 例を対象に、AMD 製剤又は AI/pen 製剤を用いて、本薬 420 mg を単回皮下投与したときの本薬の薬物動態に及ぼす製剤の影響を検討する目的で、非盲検無作為化並行群間比較試験が実施された。

AI/pen 製剤使用時に対する AMD 製剤使用時の本薬の最高血清中濃度（以下、「 C_{max} 」）及び投与後 0 時間から定量可能最終時点までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積（以下、「 AUC_{0-last} 」）の最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 1.10 [1.03~1.18] 及び 1.06 [0.97~1.14] であった。

薬力学について、AI/pen 製剤使用時に対する AMD 製剤使用時の、血清中低比重リポタンパクコレステロール（以下、「LDL-C」）（超遠心後に直接法により測定）の本薬投与 1 日目から投与 85 日目までの効果曲線下面積（以下、「 $AUEC_{day 1-85}$ 」）の最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] は 1.00 [0.96~1.04] であった。また、本薬投与後の血清中 LDL-C 値及びプロタンパク転換酵素サブチリシン/ケキシシ 9 型（以下、「PCSK9」）濃度の時間推移は両製剤で同様であった。

(2) PFS 製剤と AI/pen 製剤の生物学的同等性 (20120133 試験、添付資料 5.3.1.2-2)

外国人健康成人 96 例を対象に、PFS 製剤又は AI/pen 製剤を用いて、本薬 140 mg を単回皮下投与したときの本薬の薬物動態に及ぼす製剤の影響を検討する目的で、2 群 2 期クロスオーバー比較試験が実施された（休薬期間：56 日間）。

AI/pen 製剤使用時に対する PFS 製剤使用時の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-last} の最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 1.02 [0.98~1.07] 及び 1.01 [0.95~1.08] であった。

薬力学について、AI/pen 製剤使用時に対する PFS 製剤使用時の、血清中 LDL-C（超遠心後に直接法により測定）の $AUEC_{day 1-56}$ の最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] は 1.00 [0.97~1.03] であった。また、本薬投与後の血清中 LDL-C 値及び PCSK9 濃度の時間推移は両製剤で同様であった。

<審査の概略>

機構は、本薬の有効性及び安全性を検討した国内第Ⅲ相試験（20120122 試験*）では、申請製剤のうち PFS 製剤は使用されておらず、AI/pen 製剤のみが使用されているが、20120133 試験において、申請製剤である PFS 製剤投与時と AI/pen 製剤投与時の血清中本薬濃度について生物学的同等性が示されていること、及び PFS 製剤投与時と AI/pen 製剤投与時で薬力学プロファイル（血清中 LDL-C 値及び PCSK9 濃度の低下作用）は同様であったことから、AI/pen 製剤を使用した国内第Ⅲ相試験で認められた有効性及び安全性は、PFS 製剤を使用した場合にも期待できると判断した。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

(1) 健康成人における検討

1) 日本人及び白人を対象とした単回皮下投与試験 (20110121 試験、添付資料 5.3.4.1-2)

日本人及び白人健康成人 32 例に、本薬 70、210 及び 420 mg を単回皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 8 のとおりであった。

*薬事分科会上程時に訂正（訂正前：20110122 試験）

表 8：本薬を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	例数	t _{max} ^a (day)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-last} (μg·day/mL)
日本人	70	6	3.0	9.53±6.37	76.3±58.0
	210	6	6.5	31.9±11.1	501±218
	420	6	6.5	104±31.4	1970±749
白人	210	6	6.0	33.0±7.06	504±139

a：中央値

日本人に本薬 70、210 及び 420 mg を単回皮下投与したとき、プラセボ投与時と比較した血清中 LDL-C 値の最大平均低下率はそれぞれ 40.7、60.3 及び 57.6%であった。また、本薬 210 mg を単回皮下投与したとき、血清中 LDL-C 値及び PCSK9 濃度のベースラインからの変化率の時間推移は日本人と白人で同様であり、プラセボ投与時と比較した血清中 LDL-C 値の最大平均低下率は日本人及び白人でそれぞれ 60.3 及び 66.3%、プラセボ投与時と比較した血清中 PCSK9 濃度の最大平均低下率はそれぞれ 96.2 及び 96.0%であった。

本薬群 24 例及びプラセボ群 8 例において抗エボロクマブ抗体を測定した結果、抗エボロクマブ抗体は日本人 70 mg 群の 1 例でのみ検出されたが、当該被験者において中和抗体は検出されなかった。

2) 外国人を対象とした単回皮下及び静脈内投与試験（20080397 試験、添付資料 5.3.4.1-1）

外国人健康成人 56 例に、本薬 7、21、70、210 及び 420 mg を単回皮下投与、又は本薬 21 及び 420 mg を単回静脈内投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 9 のとおりであった。なお、本薬 7 mg を皮下投与した際の血清中本薬濃度は、全例で定量下限未満であった。

表 9：本薬を単回投与したときの薬物動態パラメータ

投与経路	投与量 (mg)	例数	t _{max} ^a (day)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-t} (μg·day/mL)	V _{ss} (mL)	CL/F ^b (mL/day)
皮下	21	6	2.0	0.526±0.590	0.771±1.06	—	—
	70	6	4.0	7.19±3.54	48.1±29.9	—	2420±3100
	210	6	5.5	24.7±4.27	343±94.1	—	636±165
	420	6	7.0	46.0±17.2	842±333	—	581±300
静脈内	21	6	—	6.11±0.864	10.7±3.28	3340±558	1640±384
	420	6	—	139±16.0	1550±348	3340±460	278±54.2

—：算出せず、t_{max}：最高血清中濃度到達時間、V_{ss}：定常状態における分布容積、CL/F：みかけの全身クリアランス

a：中央値

b：静脈内投与では CL

本薬投与による血清中 LDL-C 値及び PCSK9 濃度の低下作用は本薬の用量依存的に増加する傾向が認められた。本薬 420 mg を単回皮下投与したとき、血清中 LDL-C 値は投与 22 日後に最も低値 (48.00±13.90 mg/dL) を示し、その後、投与約 71 日後までにベースライン値 (143.33±18.90 mg/dL) と同程度にまで上昇した。また、本薬 210 及び 420 mg を単回皮下投与したとき、血清中 PCSK9 濃度は投与後数時間以内に定量下限 (15 ng/mL) 未満まで低下し、投与 11 日後まで定量下限未満で推移したが、その後ベースライン値と同程度にまで上昇した。

本薬群 42 例及びプラセボ群 14 例において抗エボロクマブ抗体を測定した結果、抗エボロクマブ抗体はプラセボ群の 1 例でのみ検出されたが、当該被験者において中和抗体は検出されなかった。

(2) 患者における検討

1) 心血管リスクが高い日本人高コレステロール血症患者を対象とした第Ⅱ相試験（20110231 試験、添付資料 5.3.5A.1-10）

日本人高コレステロール血症（以下、「HC」）患者 310 例に、HMG-CoA 還元酵素阻害薬（以下、「スタチン」）（アトルバスタチンカルシウム（以下、「アトルバスタチン」）、フルバスタチンナトリウム（以下、「フルバスタチン」）、ピタバスタチンカルシウム水和物（以下、「ピタバスタチン」）、プラバスタチンナトリウム（以下、「プラバスタチン」）、ロスバスタチンカルシウム（以下、「ロスバスタチン」）又はシンバスタチン）との併用下で、本薬 70 及び 140 mg を 2 週に 1 回（以下、「Q2W」）で皮下投与、並びに 280 及び 420 mg を 4 週に 1 回（以下、「Q4W」）で皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 10 のとおりであった。

表 10：本薬を反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与 間隔	投与量 (mg)	例数	t _{max} ^a (day)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{week 8-12} (µg·day/mL)
Q2W	70	14	19	7.25±2.95	112±55.5
	140	21	7	26.3±12.6	490±277
Q4W	280	27	7	35.8±17.0	514±291
	420	20	7	68.8±27.0	1140±544

a：中央値

投与 8、9、10、11 及び 12 週時点における血清中 LDL-C 値及び PCSK9 濃度が検討された。いずれの群においても、血清中 PCSK9 濃度は投与 12 週時点までベースライン時 (378～418 ng/mL) よりも低い値で推移した。PCSK9 の AUEC_{week 8-12} は、70 及び 140 mg Q2W 群でそれぞれ 7670±2710 及び 8840±2630 ng·day/mL、280 及び 420 mg Q4W 群でそれぞれ 8050±2620 及び 9060±2960 ng·day/mL であった。また、LDL-C の AUEC_{week 8-12} は、70 及び 140 mg Q2W 群でそれぞれ 2600±532 及び 3040±513 mg·day/dL、280 及び 420 mg Q4W 群でそれぞれ 2730±609 及び 3030±449 mg·day/dL であった。本薬投与による血清中 LDL-C 値及び PCSK9 濃度の低下作用は、Q2W 及び Q4W 投与とともに概ね用量依存的に増加し、140 mg Q2W 投与と 420 mg Q4W 投与で同程度であった。

本薬群 205 例及びプラセボ群 102 例において抗エボロクマブ抗体を測定した結果、抗エボロクマブ抗体はプラセボ群の 1 例でのみ検出されたが、当該被験者において中和抗体は検出されなかった。

2) 心血管リスクが高い日本人原発性 HC 及び混合型脂質異常症患者を対象とした第Ⅲ相試験（20120122 試験、添付資料 5.3.5A.1-11）

日本人原発性 HC 及び混合型脂質異常症（以下、「PHMD」）患者に、アトルバスタチン 5 又は 20 mg との併用下で、本薬 140 mg を Q2W で皮下投与、及び本薬 420 mg を Q4W で皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 11 のとおりであった。本薬を同一の用法・用量で投与した場合、投与 12 週時点における血清中本薬濃度は、アトルバスタチン 5 mg 併用群と比較して、アトルバスタチン 20 mg 併用群で約 25～50%低かった。

表 11：本薬を反復皮下投与したときの血清中本薬濃度

本薬の 用法・用量	アトルバスタチンの 投与量 (mg)	血清中本薬濃度 (µg/mL)		
		投与 2 週時点	投与 10 週時点	投与 12 週時点
140 mg Q2W	5	4.32±3.69 (49 例)	10.5±7.38 (50 例)	12.0±8.33 (43 例)
	20	2.20±2.13 (48 例)	5.83±3.97 (48 例)	5.80±3.91 (42 例)
420 mg Q4W	5	29.1±13.0 (47 例)	35.6±16.4 (44 例)	13.3±10.0 (49 例)
	20	28.1±12.8 (48 例)	34.7±19.7 (42 例)	9.79±8.31 (49 例)

投与 2、10 及び 12 週時点におけるベースラインからの血清中 PCSK9 濃度の低下率は、140 mg Q2W 群ではそれぞれ 76.55±18.11、73.97±17.55 及び 74.19±18.90% であり、420 mg Q4W 群ではそれぞれ 98.15±6.58、95.84±9.22 及び 50.76±24.21% であった。

本薬群 202 例において抗エボロクマブ抗体を測定した結果、抗エボロクマブ抗体は 140 mg Q2W 群及び 420 mg Q4W 群の各 1 例で検出されたが、140 mg Q2W 群の 1 例についてはベースライン時のみ抗エボロクマブ抗体が検出された。当該 2 例において中和抗体は検出されなかった。

3) 外国人 HC 患者を対象とした第Ⅱ相試験 (20101154 試験、添付資料 5.3.5A.1-1)

外国人 HC 患者 411 例に、本薬 70、105 及び 140 mg を Q2W で皮下投与、並びに 280、350 及び 420 mg を Q4W で皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 12 のとおりであった。

表 12：本薬を反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与 間隔	投与量 (mg)	例数	t _{max} ^a (day)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{week 8-12} (µg·day/mL)
Q2W	70	15	21	6.40±4.52	89.6±59.3
	105	16	21	14.6±12.2	227±217
	140	21	20	23.7±14.7	387±271
Q4W	280	23	7	43.9±25.7	617±455
	350	23	7	48.4±26.4	704±454
	420	21	7	62.9±24.3	962±459

a：中央値

投与 8、9、10、11 及び 12 週時点における血清中 LDL-C 値及び PCSK9 濃度が検討された。血清中 PCSK9 濃度の AUEC_{week 8-12} は、70、105 及び 140 mg Q2W 群でそれぞれ 7160±2910、8160±3410 及び 7740±2930 ng·day/mL、280、350 及び 420 mg Q4W 群でそれぞれ 6800±2500、6930±2620 及び 8980±3220 ng·day/mL であり、血清中 LDL-C 値の AUEC_{week 8-12} は 70、105 及び 140 mg Q2W 群でそれぞれ 1710±690、2260±488 及び 2340±350 mg·day/dL、280、350 及び 420 mg Q4W 群でそれぞれ 2010±421、2070±645 及び 2460±590 mg·day/dL であった。本薬投与による血清中 PCSK9 濃度及び LDL-C 値の低下作用は、Q2W 及び Q4W 投与ともに概ね用量依存的に増加した。

本薬群 269 例及びプラセボ群 83 例において抗エボロクマブ抗体を測定した結果、抗エボロクマブ抗体は本薬 105 mg Q2W 群及びプラセボ群の各 1 例で検出されたが、当該 2 例の被験者において中和抗体は検出されなかった。

4) 外国人 HC 患者を対象とした第Ⅰ相試験 (20080398 試験、添付資料 5.3.4.2-1)

外国人 HC 患者 60 例に、スタチンとの併用下で、本薬 14 及び 35 mg を週 1 回 (以下、「QW」) 計 6 回反復皮下投与、本薬 140 及び 280 mg を Q2W で計 3 回反復皮下投与、又は本薬 420 mg を

Q4W で計 2 回反復皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 13 のとおりであった。なお、本薬 14 及び 35 mg を QW で反復皮下投与した際の血清中本薬濃度は、ほぼ全例で定量下限未満であった。

表 13：本薬を反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与 間隔	投与量 (mg)	例数	t _{max} ^a (day)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-last} (µg·day/mL)
Q2W	140 ^b	6	35	20.3±13.2	226±249
	280 ^b	6	35	62.8±22.7	1200±634
Q4W	420 ^b	6	21	63.6±11.2	903±280
Q2W	140 ^c	9	3	16.3±10.8	181±157
	140 ^d	4	35	14.7±2.88	165±69.1

a：中央値

b：家族性高コレステロール血症ではなく、低又は中用量のスタチン（ロスバスタチン 40 mg 未満、アトルバスタチン 80 mg 未満又はシンバスタチン 20～80 mg）を服用している被験者

c：家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体ではなく、高用量のスタチン（アトルバスタチン 80 mg 又はロスバスタチン 40 mg）を服用している被験者

d：家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体の被験者

家族性高コレステロール血症（以下、「FH」）ではない被験者に本薬 140 及び 280 mg を Q2W 並びに 420 mg を Q4W で皮下投与したとき、ベースライン後の初回測定時点（投与 4 日目）において、血清中 LDL-C 値の低下が認められ、280 mg Q2W 群及び 420 mg Q4W 群ではそれぞれ投与 78 及び 71 日目まで血清中 LDL-C 値の低下が持続した。また、投与終了時点（Q2W 投与では投与 43 日目、Q4W 投与では投与 57 日目）における血清中 LDL-C 値のベースラインからの低下率はそれぞれ 69.58±18.13、74.65±3.47 及び 62.01±11.43% であり、血清中 LDL-C 値のベースラインから最大低下率はそれぞれ 77.14±14.14、74.65±3.47 及び 77.41±9.40% であった。

家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体（以下、「HeFH」）の被験者に本薬 140 mg を Q2W 皮下投与したとき、ベースライン後の 2 回目の測定時点（投与 8 日目）において、血清中 LDL-C 値の低下が認められ、投与 50 日目まで血清中 LDL-C 値の低下が持続した。

本薬群 43 例及びプラセボ群 14 例において抗エボロクマブ抗体を測定した結果、抗エボロクマブ抗体は、140 mg Q2W（高用量スタチン併用）群の 1 例でのみ検出されたが、当該被験者において中和抗体は検出されなかった。

5) 外国人 HC 患者を対象とした第Ⅱ相試験（20101155 試験、添付資料 5.3.5A.1-2）

外国人 HC 患者 631 例に、スタチン（アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン又はシンバスタチン）との併用下で、本薬 70、105 及び 140 mg を Q2W で皮下投与、並びに 280、350 及び 420 mg を Q4W で皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 14 のとおりであった。

表 14：本薬を反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与 間隔	投与量 (mg)	例数	t _{max} ^a (day)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{week 8-12} (µg·day/mL)
Q2W	70	10	7	4.52±2.93	67.3±48.8
	105	16	7	9.29±5.30	140±89.5
	140	19	20	17.6±9.31	304±200
Q4W	280	18	7	41.5±16.4	564±245
	350	23	7	40.3±15.5	524±231
	420	21	7	54.6±23.8	746±342

a：中央値

本薬投与による血清中 LDL-C 値及び PCSK9 濃度の低下作用には用量相関性が認められ、140 mg Q2W 群及び 420 mg Q4W 群で低下作用が大きかった。

本薬群 474 例及びプラセボ群 155 例において抗エボロクマブ抗体を測定した結果、いずれの被験者においても、抗エボロクマブ抗体は検出されなかった。

6) 外国人 HeFH 患者を対象とした第Ⅱ相試験（20090158 試験、添付資料 5.3.5A.1-3）

外国人 HeFH 患者 168 例に、本薬 350 及び 420 mg を Q4W で皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 15 のとおりであった。

表 15：本薬を反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	t _{max} ^a (day)	C _{max} (µg /mL)	AUC _{week 8-12} (µg·day/mL)
350	17	7	52.1±28.3	723±527
420	16	7	72.4±40.9	1010±653

a：中央値

8、9、10、11 及び 12 週時点における血清中 LDL-C 及び PCSK9 濃度が検討された。いずれの投与群においても、血清中 PCSK9 濃度は、8 週時点（3 回目投与時）から 1 週間後に最も低値を示し（350 及び 420 mg 群でそれぞれ 5.06±12.3 及び 2.36±6.46 ng/mL、以下同順）、12 週時点までベースライン値（603±206 及び 560±155 ng/mL）よりも低い値で推移した。また、血清中 LDL-C 値のベースラインからの低下率は、8 週時点から 1～3 週間後に最大となり（75.8±13.2 及び 87.7±7.70%）、12 週時点では 43.7±23.2 及び 68.0±19.8%であった。

本薬群 108 例及びプラセボ群 56 例において抗エボロクマブ抗体を測定した結果、いずれの被験者においても、抗エボロクマブ抗体は検出されなかった。

7) 外国人 HC 患者を対象とした第Ⅱ相試験（20090159 試験、添付資料 5.3.5A.1-4）

外国人 HC 患者 160 例に、本薬 280、350 及び 420 mg を Q4W で皮下投与、又はエゼチミブ併用下（10 mg を 1 日 1 回経口投与）で本薬 420 mg を Q4W で皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 16 のとおりであった。

表 16：本薬を反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	例数	t _{max} ^a (day)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-last} (μg·day/mL)
本薬単独	280	9	7	42.3±22.9	632±373
	350	10	7	54.4±31.3	893±708
	420	7	7	68.4±24.7	1020±423
エゼチミブ併用	420	9	7	86.3±37.0	1360±556

a：中央値

8、9、10、11 及び 12 週時点における血清中 LDL-C 値及び PCSK9 濃度が検討された。本薬を単独投与したいずれの群においても、血清中 PCSK9 濃度は、8 週時点（3 回目投与時）から 1 週間後に最も低値を示し（本薬単独 280、350 及び 420 mg 群で、それぞれ 4.63±9.19 ng/mL、6.51±9.80 ng/mL 及び定量下限未満、以下同順）、12 週時点までベースライン値（365～398 ng/mL）よりも低い値で推移した。また、血清中 LDL-C 値は、8 週時点から 1 週間後に最も低値を示し（76.3±42.0、81.5±41.5 及び 59.7±13.7 ng/mL）、LDL-C の AUEC_{week 8-12} は 2670±942、2900±900 及び 3680±669 mg·day/dL であり、本薬投与による血清中 LDL-C 値の低下作用は用量依存的に大きくなった。本薬 420 mg とエゼチミブを併用投与した群における LDL-C の AUEC_{week 8-12} は 3830±745 mg·day/dL であり、本薬 420 mg 単独投与群と比較してわずかに増加した。

本薬群 94 例及びプラセボ群 60 例において抗エボロクマブ抗体を測定した結果、いずれの被験者においても、抗エボロクマブ抗体は検出されなかった。

8) 外国人 PHMD 患者を対象とした第Ⅲ相試験（20110115 試験、添付資料 5.3.5A.1-6）

外国人 PHMD 患者に、スタチン（アトルバスタチン 10 及び 80 mg、ロスバスタチン 5 及び 40 mg 又はシンバスタチン 40 mg）との併用下で、本薬 140 mg を Q2W で皮下投与、及び本薬 420 mg を Q4W で皮下投与したときの血清中本薬濃度は、表 17 のとおりであった。本薬を同一の用法・用量で投与した場合、投与 12 週時点における血清中本薬濃度は、アトルバスタチン及びロスバスタチンともに、低用量群と比較して高用量群で低値を示した。

表 17：本薬を反復皮下投与したときの血清中本薬濃度

本薬の 用法・用量	併用薬	血清中本薬濃度（μg/mL）		
		投与 2 週時点	投与 10 週時点	投与 12 週時点
140 mg Q2W	アトルバスタチン 10 mg	2.21±2.66 (88 例)	6.01±6.19 (99 例)	6.63±7.19 (102 例)
	アトルバスタチン 80 mg	1.55±1.93 (84 例)	4.63±3.93 (97 例)	5.03±4.48 (99 例)
	ロスバスタチン 5 mg	1.59±1.92 (85 例)	5.58±5.71 (95 例)	6.04±6.56 (100 例)
	ロスバスタチン 40 mg	1.05±1.77 (82 例)	3.09±3.41 (92 例)	2.86±3.21 (96 例)
	シンバスタチン 40 mg	1.82±2.09 (74 例)	5.85±4.67 (88 例)	6.20±4.98 (92 例)
420 mg Q4W	アトルバスタチン 10 mg	28.8±14.9 (76 例)	35.0±19.2 (91 例)	12.4±10.3 (90 例)
	アトルバスタチン 80 mg	23.8±13.6 (77 例)	27.5±19.1 (90 例)	8.09±8.54 (93 例)
	ロスバスタチン 5 mg	27.5±12.3 (78 例)	33.7±16.5 (95 例)	10.2±7.60 (100 例)
	ロスバスタチン 40 mg	22.2±13.6 (80 例)	27.3±22.5 (89 例)	6.74±8.15 (90 例)
	シンバスタチン 40 mg	27.4±13.1 (81 例)	34.3±20.9 (88 例)	11.3±10.9 (90 例)

投与 2、10 及び 12 週時点におけるベースラインからの血清中 PCSK9 濃度の低下率は、140 mg Q2W 群ではそれぞれ 54.78±57.03、47.78±94.62 及び 51.70±33.63%であり、420 mg Q4W 群ではそれぞれ 91.08±18.90、88.36±22.79 及び 23.38±63.83%であった。また、投与 12 週時点におけるベー

スラインからの血清中 LDL-C 値の低下率は、140 mg Q2W 群では $61.80 \pm 18.84\%$ 、420 mg Q4W 群では $57.74 \pm 22.39\%$ であった。

本薬群 1115 例において抗エボロクマブ抗体を測定した結果、抗エボロクマブ抗体は 140 mg Q2W 群の 1 例及び 420 mg Q4W 群の 2 例においてベースライン時のみ検出され、当該 3 例において中和抗体は検出されなかった。

9) 外国人 HeFH 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (20110117 試験、添付資料 5.3.5A.1-8)

外国人 HeFH 患者に、スタチン（アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン又はシンバスタチン）との併用下で、本薬 140 mg を Q2W で皮下投与、及び本薬 420 mg を Q4W で皮下投与したとき、投与 12 週時点における血清中本薬濃度はそれぞれ $5.57 \pm 7.46 \mu\text{g/mL}$ (101 例) 及び $8.50 \pm 7.17 \mu\text{g/mL}$ (105 例) であり、血清中本薬濃度は、140 mg Q2W 群と比較して 420 mg Q4W 群で高い値で推移した。

投与 2、10 及び 12 週時点における血清中 PCSK9 濃度のベースラインからの低下率は、140 mg Q2W 群ではそれぞれ 52.21 ± 24.68 、 49.33 ± 28.01 及び $47.31 \pm 29.54\%$ であり、420 mg Q4W 群ではそれぞれ 93.61 ± 10.19 、 90.32 ± 11.59 及び $13.46 \pm 42.20\%$ であった。また、投与 8 及び 12 週時点における血清中 LDL-C 値のベースラインからの低下率は、140 mg Q2W 群ではそれぞれ 60.42 ± 17.19 及び $60.77 \pm 15.36\%$ であり、420 mg Q4W 群ではそれぞれ 54.70 ± 22.85 及び $56.29 \pm 21.76\%$ であった。

本薬群 220 例において抗エボロクマブ抗体を測定した結果、いずれの被験者においても抗エボロクマブ抗体は検出されなかった。

10) 外国人 FH ホモ接合体患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験 (20110233 試験、添付資料 5.3.5B.1-1)

外国人 FH ホモ接合体（以下、「HoFH」）患者に、本薬 420 mg を Q4W で皮下投与したとき、投与 4、8 及び 12 週時点における血清中本薬濃度（トラフ値）はそれぞれ $4.73 \pm 3.45 \mu\text{g/mL}$ (31 例)、 $8.12 \pm 5.93 \mu\text{g/mL}$ (31 例) 及び $10.9 \pm 7.02 \mu\text{g/mL}$ (30 例) であり、投与 2、6 及び 10 週時点における血清中本薬濃度（ピーク値）はそれぞれ $21.1 \pm 12.0 \mu\text{g/mL}$ (8 例)、 $35.4 \pm 20.1 \mu\text{g/mL}$ (29 例) 及び $26.7 \pm 12.9 \mu\text{g/mL}$ (8 例) であった。

投与 12 週時点における血清中 PCSK9 濃度のベースラインからの低下率は、プラセボ群 ($10.88 \pm 31.10\%$) と比較して本薬群 ($26.64 \pm 30.48\%$) で大きかった。

本薬群 41 例及びプラセボ群 16 例において抗エボロクマブ抗体を測定した結果、抗エボロクマブ抗体は本薬群の 1 例でベースライン時にのみ検出されたが、当該被験者において中和抗体は検出されなかった。

11) HoFH 患者及び重症 FH 患者を対象とした長期継続投与試験 (20110271 試験、添付資料 5.3.5B.2-1)

HoFH 患者及び重症 FH 患者⁷⁾のうち、本試験の登録時又は登録前 8 週間以内に低比重リポタンパク（以下、「LDL」）又は血漿アフェレーシスを受けていなかった患者（以下、「非アフェレーシス患者」）には本薬 420 mg を Q4W で皮下投与、本試験の登録時にアフェレーシスを受け

⁷⁾ HoFH を含まない。

ていた患者（以下、「アフェレーシス患者」）には本薬 420 mg を Q2W で皮下投与したときの血清中本薬濃度は、表 18 のとおりであった。HoFH 患者及び重症 FH 患者（アフェレーシス患者）に、本薬 420 mg を Q2W で皮下投与したときの血清中本薬濃度は、アフェレーシス実施前と比較して、アフェレーシス実施直後で約 15～30%低値を示した。

また、HoFH のアフェレーシス患者に本薬 420 mg を Q2W で皮下投与したとき、血清中本薬濃度は 8 週時点（5 回目投与時）から約 1 週間後に最も高値（ $101 \pm 30.6 \mu\text{g/mL}$ ）を示し、 $\text{AUC}_{\text{week 8-10}}$ は $1050 \pm 359 \mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$ であった。

表 18：本薬を反復皮下投与したときの血清中本薬濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）

	非アフェレーシス患者（420 mg Q4W）		アフェレーシス患者（420 mg Q2W） ^a	
	HoFH 患者	重症 FH 患者	HoFH 患者	重症 FH 患者
2 週	38.6（1 例）	27.3 \pm 14.1（23 例）	32.9 \pm 15.9（30 例）	17.0 \pm 10.5（11 例）
4 週	8.42 \pm 6.73（47 例）	4.62 \pm 5.16（114 例）	51.9 \pm 24.6（30 例）	25.8 \pm 15.4（14 例）
6 週	34.4 \pm 19.6（45 例）	29.5 \pm 19.9（101 例）	61.8 \pm 23.6（32 例）	39.4 \pm 19.9（13 例）
8 週	11.6 \pm 10.4（54 例）	7.14 \pm 7.91（119 例）	68.5 \pm 26.7（34 例）	46.7 \pm 24.2（13 例）
10 週	44.6 \pm 19.3（4 例）	36.8 \pm 21.1（20 例）	68.3 \pm 24.9（33 例）	59.4 \pm 37.5（9 例）
12 週	12.3 \pm 10.6（66 例）	10.7 \pm 11.2（108 例）	77.8 \pm 29.0（29 例）	65.9 \pm 41.2（5 例）

a：アフェレーシス実施前の値

投与 2、4、6、8、10 及び 12 週時点における血清中 PCSK9 濃度について、HoFH の非アフェレーシス患者（ベースライン時の血清中 PCSK9 濃度： $639 \pm 198 \text{ ng/mL}$ ）に本薬 420 mg を Q4W で皮下投与したとき、血清中 PCSK9 濃度は、投与 2、6 及び 10 週時点（血清中本薬濃度のピーク値の時点）ではそれぞれ 32.0、 91.7 ± 14.5 及び $31.5 \pm 9.36 \text{ ng/mL}$ であり、投与 4、8 及び投与 12 週時点（血清中本薬濃度のトラフ値の時点）では $428 \sim 467 \text{ ng/mL}$ であった。また、HoFH のアフェレーシス患者（ベースライン時の血清中 PCSK9 濃度： $746 \pm 214 \text{ ng/mL}$ ）に本薬 420 mg を Q2W で皮下投与したとき、投与開始 2、4、6、8、10 及び 12 週時点（血清中本薬濃度のトラフ値の時点）における血清中 PCSK9 濃度は $37.4 \sim 47.6 \text{ ng/mL}$ （アフェレーシス実施前の値）であった。

抗エボロクマブ抗体が陽性と判定された被験者は 3 例であり、うち 2 例はベースライン時のみ陽性であった。当該 3 例において中和抗体は検出されなかった。

（3）母集団解析

1）母集団薬物動態解析（添付資料 5.3.3.5-1、5.3.3.5-2、5.3.3.5-3）

健康成人を対象として実施された海外第 I 相試験（20080397 試験）、並びに HC 患者を対象として実施された海外第 I 相試験（20080398 試験）、海外第 II 相試験（20101155 試験、20101154 試験、20090158 試験及び 20090159 試験）及び海外第 III 相試験（20110115 試験、20110114 試験、20110117 試験、20110116 試験及び 20110109 試験）における被験者 3414 例から得られた 16179 点の血清中本薬濃度のデータを用いて、母集団薬物動態（以下、「PPK」）解析が実施された。なお、PPK モデルの構築は 2 段階で行われ、第 1 段階では、海外第 I 相試験及び第 II 相試験 6 試験のデータを用いて予備的な PPK モデルを構築し、第 2 段階では、第 1 段階で構築された PPK モデルが海外第 III 相試験 5 試験のデータを用いて更新された。なお、共変量の探索は第 1 段階でのみ実施された。本薬の薬物動態は、中心コンパートメントからの線形及び非線形の消失を仮定した、1 次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデルで記述された。薬物動態パラメータの共変量

の候補は、CL 及び中心コンパートメントの分布容積（以下、「V」）については体重、性別、年齢、人種及び腎機能が、非線形クリアランス能（以下、「V_{max}」）については体重、性別、年齢、人種、腎機能、ベースライン時の PCSK9 濃度、スタチン併用の有無、エゼチミブ併用の有無及び HeFH とされた。有意な影響を及ぼす共変量として、CL に対して体重が、V に対して体重及び性別が、V_{max} に対して体重、スタチン併用、エゼチミブ併用及びベースライン時の PCSK9 濃度が選択された。

さらに、上記 PPK 解析により構築されたモデルが、日本人健康成人を対象として実施された第 I 相試験（20110121 試験）並びに HC 患者を対象とした国内第 II 相試験（20110231 試験）及び国内第 III 相試験（20120122 試験）のデータを用いて更新された。CL、V 及び V_{max} について、追加の共変量として人種（日本人）を検討した結果、CL 及び V に対して人種（日本人）が有意な影響を及ぼす共変量として選択された。最終 PPK モデルの母集団平均パラメータは、CL が 0.0909 L/day、V が 5.09 L、V_{max} が 11.1 nmol/L·day であり、CL/F、V 及び V_{max} の個体間変動はそれぞれ 54.3、28.4 及び 29.9%であった。

2) PPK 解析/薬力学解析（添付資料 5.3.3.5-1、5.3.3.5-3）

HC 患者を対象として実施された海外第 II 相試験（20101155 試験、20101154 試験、20090158 試験及び 20090159 試験）の対象患者 1312 例から得られた 3854 点の血清中 LDL-C 値のデータを用いて、本薬の AUC_{week 8-12} と投与 10 及び 12 週時点における血清中 LDL-C 値との関係を検討するための PPK/薬力学（以下、「PD」）解析が実施された。PPK/PD モデルは E_{max} モデルにより記述され、本薬の AUC_{week 8-12} は、海外第 I 相試験及び第 II 相試験の結果に基づき構築された PPK モデルと海外第 II 相試験（20101155 試験、20101154 試験、20090158 試験及び 20090159 試験）から得られた血漿中本薬濃度データにより推定した値が用いられた。有意な影響を及ぼす共変量として、ベースライン時の血清中 LDL-C 値に対してスタチン併用の有無、エゼチミブ併用の有無及び HeFH が、effect magnitude⁸⁾ に対してスタチン併用の有無が選択された。

また、上記 PPK/PD モデルが、日本人健康成人及び HC 患者を対象とした 20110121 試験、20110231 試験及び 20120122 試験のデータを用いて更新された。更新後の PPK/PD モデルを用いた検討の結果、本薬の薬物動態又は薬力学パラメータに対して選択された共変量（体重、性別、ベースライン時の PCSK9 濃度、スタチン併用の有無、エゼチミブ併用の有無、HeFH 及び人種（日本人））のいずれについても、LDL-C 値の低下作用に臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが推定された。

(4) 内因性要因の検討

1) 肝機能障害患者を対象とした試験（20120341 試験、添付資料 5.3.3.3-1）

外国人の正常肝機能被験者、並びに軽度肝機能障害（Child Pugh 分類 A）及び中等度肝機能障害（Child Pugh 分類 B）を有する被験者各 8 例に、本薬 140 mg を単回皮下投与したとき、正常肝機能被験者に対する軽度肝機能障害被験者及び中等度肝機能障害被験者の本薬の C_{max} の最小二乗平均の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 0.785 [0.478~1.291] 及び 0.660 [0.401~1.084] であ

⁸⁾ effect magnitude = (E_{max} × AUC_{week 8-12}) / ((EC₅₀ × REG) + AUC_{week 8-12})

E_{max} : 最大薬理効果、EC₅₀ : E_{max} の 50%を達成するために必要な AUC_{week 8-12}、REG : 投与法の影響

り、 AUC_{0-last} の最小二乗平均の比 [90%信頼区間] は、0.608 [0.321~1.153] 及び 0.532 [0.281~1.009] であった。

正常肝機能被験者に対する軽度肝機能障害被験者及び中等度肝機能障害被験者の血清中 LDL-C の $AUEC_{day 1-57}$ の最小二乗平均の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 0.92 [0.82~1.04] 及び 1.00 [0.88~1.14] であった。また、血清中 PCSK9 濃度の時間推移はいずれの群においても同様であった。

2) 腎機能障害患者を対象とした試験 (20140213 試験、添付資料 5.3.3.3-2)

外国人の正常腎機能被験者 (推算糸球体濾過量 (以下、「eGFR」) : 90 mL/min/1.73 m² 以上)、重度腎機能障害 (eGFR : 15~29 mL/min/1.73 m²) を有する被験者及び透析中の末期腎不全患者各 6 例に、本薬 140 mg を単回皮下投与したとき、正常腎機能被験者に対する重度腎機能障害被験者及び末期腎不全患者の本薬の C_{max} の最小二乗平均の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 0.649 [0.245~1.719] 及び 0.372 [0.140~0.986]、 AUC_{0-last} の最小二乗平均の比 [90%信頼区間] は、0.628 [0.197~1.997] 及び 0.333 [0.105~1.060] であった。

正常腎機能被験者に対する重度腎機能障害被験者及び末期腎不全患者の血清中 LDL-C の $AUEC_{day 1-57}$ の最小二乗平均の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 0.92 [0.75~1.13] 及び 1.04 [0.86~1.26] であった。また、血清中 PCSK9 濃度の時間推移はいずれの群においても同様であった。

<審査の概略>

(1) 本薬の薬物動態の国内外差について

申請者は、本薬の薬物動態の国内外差について以下のように説明した。日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (20110121 試験) において、本薬 210 mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは日本人と外国人で類似していた。一方、20110121 試験における日本人健康成人での曝露量と海外第 I 相試験 (20080397 試験) における外国人健康成人での曝露量を比較した場合 (本薬 70~420 mg を単回皮下投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-last})、及び国内第 II 相試験 (20110231 試験) における日本人 HC 患者での曝露量と海外第 II 相試験 (20101155 試験) における外国人 HC 患者での曝露量を比較した場合 (本薬 70~140 mg を Q2W 皮下投与又は本薬 280~420 mg を Q4W で皮下投与したときの C_{max} 及び $AUC_{week 8-12}$) のいずれにおいても、外国人と比較して日本人で本薬の曝露量は高値を示した。その原因については、比較検討に用いた臨床試験のいずれにおいても、外国人と比較して日本人で体重が軽かったこと、及び PPK 解析の結果、体重が本薬の薬物動態に対して統計学的に有意な共変量であることが示されていることを考慮すると、試験間での体重差に起因するものと考えられる。しかしながら、本薬の薬力学作用 (血清中 LDL-C 値及び PCSK9 濃度の低下作用) について、健康成人を対象とした 20110121 試験及び 20080397 試験、並びに HC 患者及び PHMD 患者を対象とした 20110231 試験、20101155 試験、20120122 試験及び 20110115 試験において、日本人と外国人で同様の結果であった。さらに、国内臨床試験 (20110231 試験及び 20120122 試験) 及び長期継続投与試験 (20110110 試験及び 20120138 試験) の日本人集団と、PHMD 患者を対象とした国内外臨床試験 (スタチン非併用の患者を対象とした臨床試験を含む) 及び長期継続投与試験 (20110110 試験及び 20120138 試験) の全体集団で本薬の安全性プロファイルは同様であった。

以上より、外国人と比較して日本人で本薬の曝露量が高値を示す傾向が認められたものの、当該曝露量の差異は試験間での体重差に起因するものと考えられること、また、本薬の薬力学及び安全性プロファイルは日本人と外国人で同様であったことから、日本人と外国人で本薬の薬物動態に臨床的に意義のある差異は認められていないと考える。

機構は、提出された資料及び申請者の説明を考慮すると、日本人と外国人で本薬の薬物動態に臨床的に意義のある差異は認められない旨の申請者の説明は妥当であり、薬物動態及び薬力学の観点からは、日本人に対する本薬の有効性及び安全性を説明するために海外臨床試験成績を利用することは可能と判断する。

(2) HC 患者、HeFH 患者及び HoFH 患者における本薬の薬物動態及び薬力学について

本薬の用法・用量として、HC 患者、HeFH 患者及び HoFH 患者のいずれについても、本薬 420 mg を 4 週間に 1 回皮下投与することと設定されていることから、機構は、HC 患者、HeFH 患者及び HoFH 患者における本薬の薬物動態及び薬力学の異同について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。PHMD 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（20110115 試験）、HeFH 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（20110117 試験）及び HoFH 患者を対象とした海外臨床試験（20110233 試験及び 20110271 試験）において、本薬 420 mg を Q4W で皮下投与したときの結果に基づき PHMD 患者、HeFH 患者及び HoFH 患者における本薬の薬物動態及び薬力学の異同について検討した。薬物動態について、投与 12 週時点における血清中本薬濃度は、20110115 試験では $9.68 \pm 9.20 \mu\text{g/mL}$ 、20110117 試験では $8.50 \pm 7.17 \mu\text{g/mL}$ 、20110233 試験及び 20110271 試験ではそれぞれ 10.9 ± 7.02 及び $12.3 \pm 10.6 \mu\text{g/mL}$ であり、PHMD 患者、HeFH 患者及び HoFH 患者で大きく異なる結果であった。また、薬力学について、血清中 PCSK9 濃度のベースラインからの低下率は、20110115 試験では投与 10 及び 12 週時点でそれぞれ 88.36 ± 22.79 及び $23.38 \pm 63.83\%$ 、20110117 試験では投与 10 及び 12 週時点でそれぞれ 90.32 ± 11.59 及び $13.46 \pm 42.20\%$ 、20110233 試験では投与 6 及び 12 週時点でそれぞれ 90.14 ± 11.1 及び $26.64 \pm 30.5\%$ 、20110271 試験では投与 6 及び 12 週時点でそれぞれ 86.46 ± 18.3 及び $31.68 \pm 32.0\%$ であり、PHMD 患者、HeFH 患者及び HoFH 患者で大きく異ならなかった。一方、投与 12 週時点における血清中 LDL-C 値のベースラインからの低下率については、20110115 試験では $57.74 \pm 22.39\%$ 、20110117 試験では $56.29 \pm 21.8\%$ 、20110233 試験及び 20110271 試験ではそれぞれ 26.07 ± 23.2 及び $23.10 \pm 22.1\%$ であり、PHMD 患者と HeFH 患者では同程度であったが、HeFH 患者と HoFH 患者で差異が認められた。この原因について、多くの HoFH 患者では LDL 受容体の機能が低下していること（Abifadel et al. *Nat Genet* 34: 154-156, 2003、Rader et al. *J Clin Invest* 111: 1795-1803, 2003）に起因するものと考えられる。

機構は、以下のように考える。HC 患者及び HeFH 患者と HoFH 患者で本薬の用量反応関係に差異があることが示唆されていることから、臨床薬理学的な観点からは、HC 患者及び HeFH 患者と HoFH 患者で本薬の開始用量を同一とすることが妥当とは判断できない。HoFH 患者における本薬の用法・用量の妥当性については、臨床試験での有効性及び安全性の成績も踏まえて、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (4) 用法・用量について」の項で引き続き検討する。

(3) 本薬の薬物動態及び薬力学に及ぼす抗エボロクマブ抗体の影響について

申請者は、本薬の薬物動態及び薬力学に及ぼす抗エボロクマブ抗体の影響について、以下のよう
に説明した。国内外臨床試験において、抗エボロクマブ抗体が陽性と判定された被験者の割合
は1%未満と低く、いずれの被験者についても中和抗体の発現は認められなかった。また、抗エボ
ロクマブ抗体が陽性を示した時点における本薬及び PCSK9 の血清中濃度は、抗エボロクマブ抗
体陰性例で認められた濃度の範囲内であった。以上より、抗エボロクマブ抗体の発現が本薬の薬
物動態及び薬力学に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。現時点において、本薬の薬物動態及び薬力学に対する抗エボロク
マブ抗体の影響を示唆する結果は認められていないと考えるが、臨床試験において、抗エボロク
マブ抗体が陽性を示した患者は限られており、抗エボロクマブ抗体が本薬の薬物動態及び薬力学
に及ぼす影響について明確に結論付けることは困難である。したがって、当該内容については、
製造販売後において引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情
報提供する必要があると考える。

(4) 肝機能障害患者及び腎機能障害患者に対する本薬の投与について

申請者は、肝機能障害患者及び腎機能障害患者に対する本薬の投与について、以下のよう
に説明した。軽度（Child Pugh 分類 A）又は中等度（Child Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する被験者
を対象とした臨床薬理試験（20120341 試験）において、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-last} は、肝機能障害
の重症度の悪化に伴い減少する傾向が認められたが、肝機能障害被験者における薬力学（LDL-C
及び PCSK9 の低下作用）及び安全性プロファイルは正常肝機能被験者と同様であった。また、腎
機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験（20140213 試験）において、本薬の C_{max} 及び
 AUC_{0-last} の平均値は、正常腎機能被験者（ $eGFR$ ：90 mL/min/1.73 m² 以上）と比較して、重度の腎
機能障害を有する被験者（ $eGFR$ ：15～29 mL/min/1.73 m²）ではそれぞれ 30 及び 24%低下し、透
析中の末期腎不全患者ではそれぞれ 45 及び 45%低下したが、重度腎機能障害被験者及び末期腎
不全患者における薬力学及び安全性プロファイルは正常腎機能被験者と同様であった。さらに、
PPK 解析により、健康成人（ $eGFR$ ：80 mL/min 超）及び軽度（ $eGFR$ ：80 mL/min 以上 50 mL/min
以下）又は中等度（ $eGFR$ ：30 mL/min 以上 50 mL/min 未満）腎機能障害患者に、本薬 140 mg を
Q2W 及び 420 mg を Q4W 皮下投与したときの $AUC_{week\ 8-12}$ を推定した結果、腎機能障害の程度と
 $AUC_{week\ 8-12}$ との間に明らかな関連は認められず、また、海外第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験で得られ
た投与 12 週時点における血清中本薬濃度について、腎機能障害の程度と投与 12 週時点における
血清中本薬濃度との間に明らかな関連は認められなかった。なお、軽度又は中等度肝機能障害被
験者、重度腎機能障害被験者及び末期腎不全患者において、健康成人と比較して本薬の曝露量が
低下した理由については不明である。

以上のように、軽度又は中等度肝機能障害患者、重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者では、
健康成人と比較して本薬の曝露量が低下することが示されたものの、当該患者における薬力学及
び安全性プロファイルは健康成人と同様であったこと、並びに軽度又は中等度腎機能障害患者に
おける本薬の曝露量は健康成人と同程度であったことから、腎機能障害患者及び軽度又は中等度
肝機能障害患者に本薬を投与する場合に、本薬の用量を調節する必要はないと考える。一方、重

度の肝機能障害患者については、本薬の臨床試験から除外されており、本薬の投与経験がないことから、当該患者に対する本薬の投与について、添付文書において注意喚起を行うこととした。

機構は、以下のように考える。提出された資料及び申請者の説明の内容からは、腎機能障害患者及び軽度又は中等度の肝機能障害患者に本薬を投与する場合に、本薬の用量を調節する必要性は示唆されていない。しかしながら、重度の肝機能障害患者については、当該患者に対する本薬の投与経験はないことに加え、本薬の曝露量が軽度及び中等度の肝機能障害患者において低下した機序は明らかではなく、肝機能障害の重症度の悪化に伴い本薬の曝露量は低下する傾向が認められていることも考慮すると、添付文書において注意喚起を行うことが適切である。

(5) スタチンとの薬物相互作用について

申請者は、本薬とスタチンとの薬物相互作用について、以下のように説明した。外国人 HC 患者を対象に、本薬を単独投与した海外第Ⅱ相試験（20101154 試験）及び海外第Ⅲ相試験（20110114 試験）、並びにスタチンと本薬を併用投与した海外第Ⅱ相試験（20101155 試験）、国内第Ⅲ相試験（20120122 試験）及び海外第Ⅲ相試験（20110115 試験）で得られた本薬の薬物動態及び薬力学に基づき、本薬とスタチンとの薬物相互作用を検討した。20101154 試験と 20101155 試験を比較した場合、投与 8～12 週時点における本薬の C_{max} 及び AUC は、スタチンとの併用により、140 mg Q2W 群ではそれぞれ 26 及び 21%、420 mg Q4W 群ではそれぞれ 13 及び 22% 低下した。また、20120122 試験及び 20110115 試験において、低用量のスタチン（アトルバスタチン又はロスバスタチン）との併用と比較して、高用量のスタチンとの併用で、投与 12 週時点における血清中本薬濃度は低値を示す傾向が認められた。スタチンとの併用により、本薬の曝露量が低下した原因については、PHMD 患者に対してスタチンを投与することにより、血清中 PCSK9 濃度が増加することが報告されており（Awan Z et al. *Clin Chem* 58: 183-189, 2012、Chen F et al. *Biomarkers* 16: 321-333, 2011、Mayne J et al. *Lipids Health Dis* 7:22, 2008）、スタチンの投与により本薬の標的分子である PCSK9 が増加した結果、PCSK9 への本薬の結合を介した消失が増加した可能性が考えられる。一方、本薬単独投与とスタチン併用投与で血清中 LDL-C 値及び PCSK9 濃度のベースラインからの変化率は同程度であった。また、日本人 HC 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（20110231 試験）において、投与 12 週時点での血清中本薬濃度並びに血清中 LDL-C 値及び PCSK9 濃度のベースラインからの変化率は、併用されたスタチンの種類（アトルバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン及びシンバスタチン）による大きな差異は認められなかった。

以上のように、本薬とスタチンを併用投与した際に本薬の曝露量は低下する傾向が認められたものの、血清中 LDL-C 値及び PCSK9 濃度の低下作用は本薬単独投与とスタチン併用投与で同程度であり、また、併用されるスタチンの種類による大きな差異は認められていないことを考慮すると、本薬と種々のスタチンを併用する際に本薬の用量調節を行う必要はないと考える。

機構は、本薬とスタチンとの併用により薬物動態学的相互作用が発現し、本薬の曝露量の低下が認められているものの、当該曝露量の低下に伴う血清中 LDL-C 値及び PCSK9 濃度の低下作用への明らかな影響は認められていないこと、及び併用するスタチンの種類によって本薬の曝露量の低下の程度に大きな差異は認められていないことを考慮すると、併用するスタチンの種類により本薬の用量調節を行う必要はないと判断する。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人及び白人を対象として海外で実施された第Ⅰ相試験 1 試験、日本人を対象として国内で実施された第Ⅱ相試験 1 試験、第Ⅲ相試験 1 試験、及び長期継続投与試験（外国人を含む）3 試験、並びに海外で実施された第Ⅰ相試験 6 試験、第Ⅱ相試験 4 試験、第Ⅱ/Ⅲ相試験 1 試験、第Ⅲ相試験 7 試験が提出された。主な試験成績を以下に示す。

(1) 第Ⅰ相試験（20110121 試験、添付資料 5.3.4.1.2、実施期間 年 月～年 月）

本薬単回投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する目的で、日本人健康成人 24 例（本薬群各 6 例、プラセボ群各 2 例）を対象に、本薬 70、210 及び 420 mg 又はプラセボを単回皮下投与及び白人健康成人 8 例（本薬群 6 例、プラセボ群 2 例）を対象に本薬 210 mg 又はプラセボを単回皮下投与する無作為化二重盲検試験が海外 1 施設で実施された。無作為化された 32 例に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。治療期間における中止例は 3 例（日本人：70 mg 群 1 例、420 mg 群 1 例、白人：210 mg 群 1 例）であり、中止理由は追跡不能 2 例（日本人：420 mg 群 1 例、白人：210 mg 群 1 例）、同意撤回 1 例（日本人：70 mg 群）であった。

有害事象は、日本人ではプラセボ群 4 例（筋肉痛・鼻咽喉頭炎、注射部位出血、皮膚亀裂・副鼻腔炎・ウイルス性上気道感染、腱炎）、70 mg 群 2 例（炎症、異常便）、210 mg 群 5 例（挫傷・炎症・口唇損傷・点状出血、上気道感染、注射部位疼痛・上気道感染、毛包炎、胃腸炎・注射部位血腫）、420 mg 群 4 例（喉頭炎、外耳炎・第 2 度熱傷、注射部位出血、腹痛）に認められ、白人ではプラセボ群 2 例（細菌性上気道感染、頭痛・上気道感染）、210 mg 群 3 例（血中クレアチンホスホキナーゼ（以下、「CK」）増加・ウイルス性上気道感染、上気道感染、頭痛・注射部位出血）に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、日本人ではプラセボ群の筋肉痛及び 70 mg 群の異常便、白人では 210 mg 群の血中 CK 増加及び頭痛であった。重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。

(2) 第Ⅱ相試験

1) 心血管リスクが高い日本人 HC 患者を対象とした第Ⅱ相試験(20110231 試験、添付資料 5.3.5A.1-10、実施期間 2012 年 7 月～2013 年 5 月)

心血管リスクの高い日本人 HC 患者における、スタチン併用下での本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 40 施設で実施された（目標症例数：プラセボ各群 50 例、本薬各群 50 例）。

最長 6 週間のスクリーニング・プラセボ導入期において、Q4W の 1 回あたり投与液量（6 mL）に相当するプラセボが皮下投与され、その後の 12 週間の投与期間に本薬 70 mg Q2W、140 mg Q2W、280 mg Q4W、420 mg Q4W、プラセボ Q2W 又はプラセボ Q4W が皮下投与された。

主な選択基準は、次の基準を満たす、スクリーニング検査前 4 週間以上にわたって安定した用量のスタチンが投与されている 20 歳以上 80 歳以下の HC 患者とされた。

- ・ LDL-C が 115 mg/dL 以上
- ・ 空腹時トリグリセリド（以下、「TG」）が 400 mg/dL 以下
- ・ 心血管リスクが高い（次のいずれかを満たす）
 - ・ 冠動脈疾患の既往

- ・ 閉塞性動脈硬化症又は末梢動脈疾患と診断
- ・ 脳梗塞の既往
- ・ HeFH と診断
- ・ 無作為化の3ヵ月以上前に2型糖尿病と診断
- ・ 無作為化の3ヵ月以上前に空腹時血糖が110 mg/dL を超える
- ・ 次のいずれか3つ以上を満たす：45歳以上の男性又は50歳以上の女性、高血圧の既往又はスクリーニング時に血圧が高値（少なくとも3回の測定で、収縮期血圧が140 mmHg を超える又は拡張期血圧が90 mmHg を超える）、喫煙歴がある、第一度近親者に冠動脈疾患の既往がある、高比重リポタンパクコレステロール（以下、「HDL-C」）値が40 mg/dL より低い

被験者は、スクリーニング時の LDL-C 値（130 mg/dL 未満、130 mg/dL 以上）及び HeFH の有無を因子として層別に割付けられた。

無作為化された310例（プラセボ Q2W 群 52 例、プラセボ Q4W 群 51 例、70 mg Q2W 群 50 例、140 mg Q2W 群 52 例、280 mg Q4W 群 52 例、420 mg Q4W 群 53 例、以下同順）のうち同意撤回2例及び医師判断により治験薬が投与されなかった1例の合計3例（0例、1例、1例、0例、1例、0例）を除く307例（52例、50例、49例、52例、51例、53例）に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団及び Full Analysis Set（以下、「FAS」）とされた。FAS が、有効性の主要な解析対象集団とされた。治療期間における中止例は9例（0例、1例、3例、2例、1例、2例）であり、主な中止理由は同意の撤回6例（0例、1例、3例、1例、0例、1例）であった。

HeFH 患者は、20 例（4 例、3 例、2 例、3 例、4 例、4 例）組み入れられた。

有効性の主要評価項目である投与12週時点における LDL-C（超遠心法）のベースラインからの変化率は、表19のとおりであった。

表19：投与12週時点における LDL-C（超遠心法）のベースラインからの変化率（FAS）

	Q2W			Q4W		
	プラセボ	70 mg	140 mg	プラセボ	280 mg	420 mg
ベースライン値 (mg/dL)						
例数	52	49	52	50	51	53
平均値±標準偏差	144.4±18.1	143.6±20.6	140.7±23.3	141.8±23.4	141.0±21.2	139.7±18.8
12週時点の値 (mg/dL)						
例数	50	48	51	49	51	52
平均値±標準偏差	140.6±20.3	64.5±30.8	40.5±19.8	141.5±28.4	59.6±19.9	51.2±27.8
12週時点の変化量 (mg/dL)						
例数	50	48	51	49	51	52
平均値±標準偏差	-3.5±17.5	-79.0±29.6	-99.6±26.9	-0.4±23.0	-81.4±21.5	-88.8±25.9
12週時点の変化率 (%)						
例数	52	49	52	50	51	53
平均値±標準偏差	-2.39±12.33	-55.20±19.32	-71.00±13.36	0.36±16.75	-57.70±12.13	-63.54±18.64
最小二乗平均値±標準誤差 ^a	-2.71±2.16	-55.56±2.23	-71.32±2.16	0.05±2.32	-58.10±2.33	-63.89±2.27
プラセボとの差 ^a	—			—		
最小二乗平均値 [95%信頼区間]		-52.85 [-58.84, -46.86] p<0.001	-68.61 [-74.51, -62.71] p<0.001		-58.16 [-64.51, -51.81] p<0.001	-63.94 [-70.23, -57.66] p<0.001

a：投与群を因子、スクリーニング時 LDL-C 値（<130mg/dL、≥130mg/dL）を共変量とした共分散分析

12週時点における欠測値は、Last observation carried forward（以下、「LOCF」）により補完された。

Q2W 及び Q4W のそれぞれについて、初めに本薬高用量群とプラセボ群の比較を行い、有意差が認められた場合には次に本薬低用量群とプラセボ群の比較を行うこととされた。

また、有効性の副次評価項目について、総コレステロール（以下、「TC」）、HDL-C、HDL-C 以外のコレステロール（以下、「non-HDL-C」）及び TG の投与 12 週時点におけるベースライン からの変化率は表 20 のとおりであった。

表 20：投与 12 週時点における脂質パラメータのベースラインからの変化率（FAS）

	Q2W			Q4W		
	プラセボ	70 mg	140 mg	プラセボ	280 mg	420 mg
TC						
ベースライン値 (mg/dL)	52 225.2±23.1	49 225.2±27.0	52 219.6±27.6	50 222.8±24.5	51 220.4±25.8	53 222.3±22.4
12 週時点の値 (mg/dL)	51 225.4±25.8	47 144.0±34.8	50 118.7±22.8	50 223.6±32.0	51 141.5±28.2	52 135.1±31.0
12 週時点の変化率 (%)	51 0.58±8.80	47 -36.18±13.50	50 -45.59±9.35	50 0.54±11.72	51 -35.81±9.90	52 -39.28±12.59
HDL-C						
ベースライン値 (mg/dL)	52 53.9±12.8	49 54.7±13.9	52 53.4±11.7	50 54.0±11.5	51 54.9±13.6	53 55.6±13.5
12 週時点の値 (mg/dL)	51 57.6±15.0	47 60.6±15.4	50 61.8±13.6	50 54.0±12.4	51 63.3±14.8	52 62.6±14.8
12 週時点の変化率 (%)	51 7.35±16.45	47 11.74±14.24	50 17.23±16.59	50 0.55±13.64	51 16.80±15.68	52 13.43±17.09
TG						
ベースライン値 (mg/dL)	52 139.4±51.8	49 140.9±60.1	52 130.3±47.6	50 138.5±51.2	51 125.7±46.1	53 142.3±58.8
12 週時点の値 (mg/dL)	51 142.6±78.8	47 121.7±52.8	50 111.4±51.0	50 148.8±72.7	51 110.7±45.5	52 127.0±63.3
12 週時点の変化率 (%)	51 3.99±42.03	47 -11.94±22.08	50 -13.85±26.05	50 9.52±38.24	51 -7.41±33.96	52 -9.74±22.93
non-HDL-C						
ベースライン値 (mg/dL)	52 171.3±23.0	49 170.6±27.2	52 166.3±26.2	50 168.7±26.1	51 165.5±24.4	53 166.7±23.5
12 週時点の値 (mg/dL)	51 167.8±28.2	47 83.4±35.0	50 56.9±18.4	50 169.6±32.9	51 78.2±24.0	52 72.5±32.7
12 週時点の変化率 (%)	51 -1.54±11.12	47 -51.64±17.36	50 -65.48±10.37	50 0.77±14.81	51 -52.71±12.21	52 -56.84±17.26

上段：例数、下段：平均値±標準偏差

安全性について、有害事象はプラセボ Q2W 群 34.6% (18/52 例)、プラセボ Q4W 群 42.0% (21/50 例)、70 mg Q2W 群 49.0% (24/49 例)、140 mg Q2W 群 53.8% (28/52 例)、280 mg Q4W 群 41.2% (21/52 例)、420 mg Q4W 群 58.5% (31/53 例) に認められた。いずれかの群で複数例に認められた有害事象を表 21 に示す。

表 21：いずれかの群で複数例に認められた有害事象（FAS）

	Q2W			Q4W		
	プラセボ	70 mg	140 mg	プラセボ	280 mg	420 mg
例数	52	49	52	50	51	53
鼻咽頭炎	11.5 (6)	20.4 (10)	17.3 (9)	12.0 (6)	23.5 (12)	15.1 (8)
関節痛	0 (0)	4.1 (2)	3.8 (2)	0 (0)	3.9 (2)	0 (0)
血中 CK 増加	0 (0)	2.0 (1)	3.8 (2)	2.0 (1)	3.9 (2)	3.8 (2)
発疹	1.9 (1)	2.0 (1)	3.8 (2)	0 (0)	0 (0)	3.8 (2)
胃腸炎	1.9 (1)	2.0 (1)	3.8 (2)	0 (0)	0 (0)	1.9 (1)
上気道の炎症	0 (0)	0 (0)	3.8 (2)	0 (0)	2.0 (1)	1.9 (1)
筋肉痛	1.9 (1)	2.0 (1)	1.9 (1)	0 (0)	0 (0)	3.8 (2)
便秘	3.8 (2)	2.0 (1)	1.9 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
口腔咽頭痛	0 (0)	2.0 (1)	1.9 (1)	4.0 (2)	0 (0)	0 (0)
上腹部痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.8 (2)
挫傷	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.0 (2)	0 (0)	1.9 (1)
筋骨格硬直	0 (0)	4.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腹部不快感	1.9 (1)	0 (0)	0 (0)	4.0 (2)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、プラセボ Q2W 群 1.9% (1/52 例)、プラセボ Q4W 群 2.0% (1/50 例)、70 mg Q2W 群 8.2% (4/49 例)、140 mg Q2W 群 7.7% (4/52 例)、280 mg Q4W 群 3.9% (2/51 例)、420 mg Q4W 群 9.4% (5/53 例) に認められた。いずれかの群で複数例に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、血中 CK 増加 (420 mg Q4W 群 2 例) であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 140 mg Q2W 群 1 例 (骨折)、280 mg Q4W 群 1 例 (動脈硬化症) 及び 420 mg Q4W 群 2 例 (盲腸のカルチノイド腫瘍、前立腺癌) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、70 mg Q2W 群 1 例 (肝機能異常)、140 mg Q2W 群 1 例 (倦怠感) 及び 420 mg Q4W 群 2 例 (血中 CK 増加・筋肉痛、盲腸のカルチノイド腫瘍) に認められた。

(3) 第Ⅱ/Ⅲ相試験

1) 外国人 HoFH 患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験 (20110233 試験、添付資料 5.3.5.B.1-1、実施期間 2012 年 4 月～2014 年 1 月)

HoFH 患者における本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験 (Part A) 及び無作為化二重盲検並行群間比較プラセボ対照試験 (Part B) が海外 10 ヶ国 17 施設 (Part A は 2 ヶ国 2 施設) で実施された (目標症例数: Part A 4～16 例、Part B 51 例 (本薬群 34 例、プラセボ群 17 例))。

①Part A

12 週間の投与期間に本薬 420 mg Q4W が皮下投与された。

主な選択基準は、次の基準を満たす 12 歳以上 65 歳以下の HoFH の遺伝子診断が確定した患者又は未治療時の LDL-C が 500 mg/dL 超の既往歴があり 10 歳未満での黄色腫又は両親の HeFH の所見に基づき、臨床的に診断された患者とされた。

- スクリーニング時の空腹時 LDL-C が 130 mg/dL 以上

- スクリーニング時の空腹時 TG が 400 mg/dL 以下
- 組入れの 8 週前以降に LDL 又は血漿アフェレーシスを受けていない

本試験に組み入れられた 8 例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS が有効性の解析対象とされた。治療期間における中止例は認められなかった。

有効性の主要評価項目である投与 12 週時点における LDL-C（超遠心法）のベースラインからの変化率は表 22 のとおりであった。

表 22：投与 12 週時点における LDL-C（超遠心法）のベースラインからの変化率（FAS）

例数	8 例
ベースラインの値 (mg/dL)	441.7±113.3
12 週時点の値 (mg/dL)	371.1±142.6
12 週時点におけるベースラインからの変化率 (%)	-16.5±19.0

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象は 50.0%（4/8 例）に認められ、認められた有害事象はアレルギー性鼻炎、消化不良、気管支炎及び疼痛が各 1 例であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

②Part B

12 週間の投与期間に本薬 420 mg Q4W 又はプラセボ Q4W が皮下投与された。

主な選択基準は、次の基準を満たす 12 歳以上 80 歳以下の HoFH の遺伝子診断が確定した患者又は未治療時の LDL-C が 500 mg/dL 超の既往歴があり 10 歳未満での黄色腫又は両親の HeFH の所見に基づき、臨床的に診断された患者とされた。

- スクリーニング時の空腹時 LDL-C が 130 mg/dL 以上
- スクリーニング時の空腹時 TG が 400 mg/dL 以下
- 組入れの 8 週前以降に LDL 又は血漿アフェレーシスを受けていない

被験者は、スクリーニング時の LDL-C（420 mg/dL 未満、420 mg/dL 以上）を因子として層別に割り付けられた。

無作為化された 50 例（プラセボ群 17 例、本薬群 33 例、以下同順）のうち、治験薬の投与を受けなかった 1 例（プラセボ群）を除く 49 例（16 例、33 例）に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS が、有効性の主要な解析対象集団とされた。治療期間における中止例はプラセボ群 1 例であり、中止理由は同意の撤回であった。

有効性の主要評価項目である投与 12 週時点における LDL-C（超遠心法及び算出法）のベースラインからの変化率は表 23 のとおりであった。

表 23：投与 12 週時点における LDL-C のベースラインからの変化率（FAS）

	LDL-C（超遠心法）		LDL-C（算出法）	
	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
ベースライン値（mg/dL）				
例数	16	33	16	33
平均値±標準偏差	335.8±146.0	356.0±134.5	335.0±144.8	354.5±136.4
12 週時点の値（mg/dL）				
例数	15	29	16	29
平均値±標準偏差	363.8±164.3	274.2±161.2	357.4±160.2	274.9±162.1
12 週時点の変化量（mg/dL）				
例数	15	29	16	29
平均値±標準偏差	19.5±67.4	-79.1±84.4	22.4±64.5	-78.6±82.2
12 週時点の変化率（%）				
例数	15	29	16	29
平均値±標準偏差	6.11±18.25	-26.07±23.21	7.45±19.32	-25.94±22.85
最小二乗平均値±標準誤差 ^a	7.88±5.26	-23.05±3.78	9.02±5.23	-23.09±3.83
プラセボとの差 ^a				
最小二乗平均値		-30.93		-32.12
[95%信頼区間]		[-43.86, -18.00]		[-45.05, -19.18]
		p<0.001		p<0.001

a：投与群、スクリーニング時の LDL-C 値（420 mg/dL 未満、420 mg/dL 以上）、来院時期、投与群と来院時期の交互作用を固定効果とした反復測定混合効果モデル

安全性について、有害事象はプラセボ群 62.5%（10/16 例）、本薬群 36.4%（12/33 例）に認められた。いずれかの群で複数例に認められた有害事象は上気道感染 4 例（プラセボ群 1 例、本薬群 3 例、以下同順）インフルエンザ（0 例、3 例）、胃腸炎（0 例、2 例）、鼻咽頭炎（0 例、2 例）及び悪心（2 例、0 例）であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象はプラセボ群 12.5%（2/16 例）、本薬群 0.0%（0/33 例）に認められた。複数例に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象はなかった。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

（4）第Ⅲ相試験

1) 心血管リスクが高い日本人 PHMD 患者を対象とした第Ⅲ相試験（20120122 試験、添付資料 5.3.5A.1-11、実施期間 2013 年 10 月～2014 年 6 月）

心血管リスクの高い日本人 PHMD 患者におけるスタチン併用下での本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 52 施設で実施された（目標症例数：プラセボ各群 90 例、本薬各群 90 例）。

最長 8 週間のスクリーニング・プラセボ導入・脂質安定化期において、Q4W の 1 回あたり投与液量（3 mL）に相当するプラセボが皮下投与された後（スクリーニング・プラセボ導入期）、4 週間以上アトルバスタチン（5 又は 20 mg）が経口投与され（脂質安定化期）、アトルバスタチンの投与を継続したまま、その後 12 週間の投与期間に 140 mg Q2W、420 mg Q4W、プラセボ Q2W 又はプラセボ Q4W が皮下投与された。

主な選択基準は、次の基準を満たすスクリーニング検査前 4 週間以上にわたって安定した用量のスタチンが投与されている 20 歳以上 85 歳以下の PHMD 患者とされた。

- ・ 空腹時 LDL-C が 100 mg/dL 以上
- ・ 空腹時 TG が 400 mg/dL 以下

- 心血管リスクが高い（次のいずれかを満たす）
 - 冠動脈疾患の既往
 - 閉塞性動脈硬化症又は末梢動脈疾患と診断
 - 非心原性脳梗塞の既往
 - HeFH と診断
 - 慢性腎臓病と診断
 - 無作為化の3ヵ月以上前に2型糖尿病と診断
 - 次のいずれか3つ以上を満たす：45歳以上の男性又は55歳以上の女性、高血圧の既往又はスクリーニング時に血圧が高値（少なくとも3回の測定で、収縮期血圧が140 mmHgを超える又は拡張期血圧が90 mmHgを超える）、無作為化の3ヵ月以上前に空腹時血糖が110 mg/dLを超える、喫煙歴がある、第一度近親者に早期発症（男性で55歳以下、女性で65歳以下）の冠動脈疾患の既往がある、HDL-Cが40 mg/dLより低い

被験者は、基礎治療（現在又は過去に HeFH と診断されている、HeFH と診断されておらず強力な脂質低下療法を受けている、HeFH と診断されておらず強力でない脂質低下療法を受けている）（以下、「層別因子」）を因子として層別に割付けられた。

無作為化された404例（プラセボ Q2W 群 101例、プラセボ Q4W 群 101例、140 mg Q2W 群 101例、420 mg Q4W 群 101例、以下同順）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及びFASとされた。FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。治療期間における中止例はプラセボ Q2W 群の2例であり、中止理由は同意の撤回及び追跡不能であった。

HeFH 患者は、21例（6例、4例、5例、6例）組み入れられた。

有効性の主要評価項目である投与10週時点及び12週時点⁹⁾におけるLDL-C¹⁰⁾のベースラインからの平均変化率並びに12週時点におけるLDL-Cのベースラインからの変化率は、表24及び25のとおりであった。

⁹⁾ 10週時点の値と12週時点の値の平均値

¹⁰⁾ 算出LDL-Cが40 mg/dL未満、又はTGが400 mg/dL超の基準に該当しない場合は算出LDL-Cを用い、基準に該当する場合は超遠心法によるLDL-Cの測定値を用いた。

表 24 : 投与 10 週時点及び 12 週時点又は 12 週時点の LDL-C のベースラインからの変化率
(アトルバスタチン 5 mg を併用、FAS)

	Q2W		Q4W	
	プラセボ	140 mg	プラセボ	420 mg
ベースライン値 (mg/dL)				
例数	49	50	50	50
平均値±標準偏差	115.7±26.0	121.9±44.6	114.0±29.2	118.8±36.6
10 週時点の値 (mg/dL)				
例数	49	50	49	50
平均値±標準偏差	111.9±25.6	31.1±25.8	113.1±31.4	28.7±19.4
12 週時点の値 (mg/dL)				
例数	49	49	48	50
平均値±標準偏差	114.1±25.1	30.6±21.5	117.7±38.4	38.6±17.7
10 週及び 12 週時点における 平均変化量 (mg/dL)				
例数	49	50	49	50
平均値±標準偏差	-2.6±15.5	-91.1±30.8	1.0±14.7	-85.2±28.3
10 週及び 12 週時点における 平均変化率 (%)				
例数	49	50	49	50
平均値±標準偏差	-1.28±12.76	-75.28±9.87	0.80±12.22	-71.62±10.24
最小二乗平均値±標準誤差 ^a	0.27±2.21	-73.70±2.26	3.91±2.09	-68.98±2.02
プラセボとの差 ^a				
最小二乗平均値		-73.97		-72.89
[95%信頼区間]		[-78.54, -69.41]		[-77.22, -68.57]
		p<0.001		p<0.001
12 週時点における変化量 (mg/dL)				
例数	49	49	48	50
平均値±標準偏差	-1.5±17.2	-92.0±33.9	3.9±16.2	-80.3±27.1
12 週時点における変化率 (%)				
例数	49	49	48	50
平均値±標準偏差	-0.28±15.04	-75.16±11.60	2.67±13.53	-67.26±9.67
最小二乗平均値±標準誤差 ^a	1.28±2.43	-73.57±2.48	5.29±2.19	-64.62±2.12
プラセボとの差 ^a				
最小二乗平均値		-74.85		-69.91
[95%信頼区間]		[-80.22, -69.47]		[-74.60, -65.23]
		p<0.001		p<0.001

a : 投与群、層別因子、来院時期、投与群と来院時期の交互作用を固定効果とした反復測定混合効果モデル

表 25 : 投与 10 週時点及び 12 週時点又は 12 週時点の LDL-C のベースラインからの変化率
(アトルバスタチン 20 mg を併用、FAS)

	Q2W		Q4W	
	プラセボ	140 mg	プラセボ	420 mg
ベースライン値 (mg/dL)				
例数	52	51	51	51
平均値±標準偏差	90.9±25.5	95.8±23.6	90.7±20.8	98.0±25.6
10 週時点の値 (mg/dL)				
例数	49	49	51	51
平均値±標準偏差	88.9±26.2	25.0±12.8	89.0±18.0	17.4±10.7
12 週時点の値 (mg/dL)				
例数	49	50	50	51
平均値±標準偏差	91.3±23.2	26.8±16.4	87.4±22.5	29.4±16.5
10 週及び 12 週時点における 平均変化量 (mg/dL)				
例数	49	50	51	51
平均値±標準偏差	-1.2±14.0	-69.3±21.5	-2.4±12.0	-74.6±23.9
10 週及び 12 週時点における 平均変化率 (%)				
例数	49	50	51	51
平均値±標準偏差	0.96±20.61	-72.55±14.02	-1.28±13.26	-75.61±9.98
最小二乗平均値±標準誤差 ^a	-0.42±3.26	-74.82±3.26	-2.67±2.31	-76.93±2.24
プラセボとの差 ^a				
最小二乗平均値		-74.41		-74.27
[95%信頼区間]		[-81.21, -67.61]		[-78.93, -69.60]
		p<0.001		p<0.001
12 週時点における変化量 (mg/dL)				
例数	49	50	50	51
平均値±標準偏差	0.0±16.5	-69.1±21.5	-2.8±14.5	-68.6±26.2
12 週時点における変化率 (%)				
例数	49	50	50	51
平均値±標準偏差	2.77±23.94	-72.48±14.19	-1.94±15.65	-69.05±14.61
最小二乗平均値±標準誤差 ^a	1.39±3.51	-74.46±3.50	-3.49±2.67	-70.36±2.61
プラセボとの差 ^a				
最小二乗平均値		-75.85		-66.87
[95%信頼区間]		[-83.55, -68.15]		[-72.88, -60.87]
		p<0.001		p<0.001

a : 投与群、層別因子、来院時期、投与群と来院時期の交互作用を固定効果とした反復測定混合効果モデル

また、副次評価項目である TC、HDL-C、non-HDL-C 及び TG の投与 12 週時点におけるベースラインからの変化率は表 26 のとおりであった。

表 26：投与 12 週時点における脂質パラメータのベースラインからの変化率（FAS）

	Q2W		Q4W	
	プラセボ	140 mg	プラセボ	420 mg
TC				
ベースライン値 (mg/dL)	101 188.3±33.6	101 193.9±41.6	101 186.4±33.7	101 190.6±36.0
12 週時点の値 (mg/dL)	98 185.9±31.5	99 107.5±23.9	98 184.6±40.0	101 112.4±23.9
12 週時点の変化率 (%)	98 -0.89±12.26	99 -43.97±10.18	98 -0.70±9.04	101 -40.60±9.36
HDL-C				
ベースライン値 (mg/dL)	101 58.6±14.5	101 57.2±13.6	101 57.1±13.0	101 55.5±14.8
12 週時点の値 (mg/dL)	98 56.1±14.2	99 63.5±15.0	98 55.7±13.0	101 61.1±15.9
12 週時点の変化率 (%)	98 -3.95±14.23	99 11.32±16.28	98 -1.53±13.42	101 11.21±13.65
TG				
ベースライン値 (mg/dL)	101 134.4±57.2	101 147.7±123.9	101 138.4±91.0	101 134.2±58.5
12 週時点の値 (mg/dL)	98 136.9±74.5	99 105.9±68.4	98 133.0±59.0	101 112.6±74.6
12 週時点の変化率 (%)	98 4.46±40.47	99 -18.78±36.33	98 4.01±33.16	101 -14.39±32.79
non-HDL-C				
ベースライン値 (mg/dL)	101 129.7±31.7	101 136.7±42.9	101 129.2±30.9	101 135.1±36.9
12 週時点の値 (mg/dL)	98 129.8±31.7	99 44.0±22.6	98 128.9±37.1	101 51.2±22.1
12 週時点の変化率 (%)	98 0.79±15.86	99 -68.03±11.57	98 0.04±12.37	101 -62.17±11.07

上段：例数、下段：平均値±標準偏差

安全性について、有害事象はプラセボ Q2W 群 49.5%（50/101 例）、プラセボ Q4W 群 52.5%（53/101 例）、140 mg Q2W 群 48.5%（49/101 例）、420 mg Q4W 群 44.6%（45/101 例）に認められた。いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象を表 27 に示す。

表 27：いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象（FAS）

	Q2W		Q4W	
	プラセボ	140 mg	プラセボ	420 mg
例数	101	101	101	101
鼻咽頭炎	14.9 (15)	18.8 (19)	20.8 (21)	14.9 (15)
上気道の炎症	1.0 (1)	3.0 (3)	0 (0)	1.0 (1)
咽頭炎	3.0 (3)	3.0 (3)	2.0 (2)	2.0 (2)
上気道感染	0 (0)	3.0 (3)	3.0 (3)	0 (0)
糖尿病	0 (0)	2.0 (2)	4.0 (4)	2.0 (2)
胃腸炎	2.0 (2)	1.0 (1)	0 (0)	5.0 (5)
背部痛	0 (0)	1.0 (1)	3.0 (3)	2.0 (2)
挫傷	0 (0)	1.0 (1)	3.0 (3)	0 (0)
2 型糖尿病	1.0 (1)	0 (0)	3.0 (3)	1.0 (1)
回転性めまい	3.0 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

%（例数）

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、プラセボ Q2W 群 5.0% (5/101 例)、プラセボ Q4W 群 4.0% (4/101 例)、140 mg Q2W 群 1.0% (1/101 例)、420 mg Q4W 群 1.0% (1/101 例) に認められた。3%以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象はなかった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ Q2W 群 2 例（脳幹梗塞、てんかん）、プラセボ Q4W 群 3 例（挫傷、肩回旋筋腱板症候群、子宮内膜癌）及び 420 mg Q4W 群 1 例（細菌性肺炎）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ Q2W 群 1 例（脳幹梗塞）に認められた。

2) 長期継続投与試験①（20110110 試験、添付資料 5.3.5A.1-12、実施期間 2011 年 10 月～継続中（データカットオフ： 年 月 日））

PHMD 患者における本薬の長期投与の安全性及び有効性を検討する目的で、国内外の親試験¹¹⁾を終了した患者を対象とした無作為化非盲検並行群間比較試験が日本を含む 18 カ国 189 施設で実施された（目標症例数：1600 例）。

親試験終了後 52 週間が比較対照試験期間とされ、標準療法（以下、「SoC」）¹²⁾に加えて本薬 420 mg Q4W を皮下投与又は SoC 単独で治療が行われた（以下、それぞれ「本薬群」及び「対照群」）。比較対照試験終了後 4 年間は、全例に本薬 420 mg Q4W が皮下投与されることとされた。比較対照試験期間においては投与開始 12 週間後、治験担当医師は開示された LDL-C の値を基に、SoC に基づき基礎療法を変更することが可能とされたが、開示された LDL-C の値に応じたスタチン投与量の減量は禁止された。

主な選択基準は親試験を終了した患者とされた。

被験者は、親試験にて被験者が割り付けられた投与群を因子として層別に割り付けられた（本薬群又は対照群に 2 : 1 で割り付けられた）。

① 1 年目（比較対照試験期間）の成績

a) 試験全体の成績

親試験を終了した 1648 例のうち、1324 例が本試験へ移行し、無作為化された 1324 例（本薬群 882 例、対照群 442 例、以下同順）全例が有効性及び安全性の解析対象集団とされた。 年 月時点で 1006 例（681 例、325 例）が 1 年目の期間を完了し、217 例（144 例、73 例）が継続中である。中止例は 101 例（57 例、44 例）であり、主な中止理由は同意撤回 57 例（33 例、24 例）、その他の理由 25 例（15 例、10 例）、追跡不能 15 例（7 例、8 例）であった。

有効性の評価項目である投与 12 週時点及び 52 週時点における LDL-C（算出法）の親試験のベースラインからの変化率は表 28 のとおりであった。

¹¹⁾ HeFH 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（20090158 試験）、スタチンに忍容性のない HC 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（20090159 試験）、HC 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（20101154 試験、20101155 試験）及び 20110231 試験

¹²⁾ 地域の標準治療に基づき親試験で実施されていた脂質低下療法

表 28：投与 12 週及び 52 週時点における LDL-C（算出法）の親試験のベースラインからの変化率

親試験における投与群	本薬群		対照群	
本試験における投与群	本薬群	対照群	本薬群	対照群
親試験のベースライン値				
例数	643	322	239	120
平均値±標準偏差	137.5±38.3	141.9±40.1	138.2±34.4	146.8±35.9
12 週時点の変化率 (%)				
例数	624	305	234	116
平均値±標準偏差	-59.12±19.53	-5.13±18.11	-58.49±21.34	-2.49±21.88
52 週時点の変化率 (%)				
例数	525	247	185	95
平均値±標準偏差	-54.42±23.80	-3.32±21.27	-54.91±23.95	-2.59±24.28

安全性について、有害事象は本薬群 81.9% (722/882 例)、対照群 73.3% (324/442 例) に認められ、いずれかの投与群で 5% 以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎 (本薬群 16.2%、対照群 13.6%、以下同順)、上気道感染 (8.0%、6.6%)、背部痛 (7.0%、4.8%)、関節痛 (6.6%、4.1%)、インフルエンザ (6.6%、5.2%)、頭痛 (6.1%、2.7%)、高血圧 (6.0%、4.3%)、気管支炎 (5.4%、4.1%)、四肢痛 (5.0%、3.2%) であった。

本薬群において治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、12.7% (112/882 例) に認められ、5% 以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象はなかった。

死亡は 3 例 (本薬群：心筋梗塞、対照群：肺塞栓症、原因不明の死亡) に認められた。重篤な有害事象は本薬群 7.6% (67/882 例)、対照群 6.8% (30/442 例) に認められ、いずれかの投与群で 1% 以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

本薬群において治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群 3.1% (27/882 例) に認められ、複数例に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、関節痛 0.3% 及び筋肉痛 0.2% であった。

b) 日本人集団の成績

20110231 試験を終了した 301 例のうち、219 例が本試験へ移行し、無作為化された 219 例 (本薬群 146 例、対照群 73 例、以下同順) 全例が有効性及び安全性の解析対象集団とされた。■ 年 ■ 月時点で 1 年目の期間を完了した症例はなく、217 例 (144 例、73 例) が 1 年目の期間を継続中である。中止例は 2 例 (2 例、0 例) であり、中止理由は 2 例ともに同意の撤回であった。

有効性の評価項目である投与 12 週時点及び 52 週時点における LDL-C (算出法) の親試験のベースラインからの変化率は表 29 のとおりであった。

表 29：投与 12 週及び 52 週時点における LDL-C（算出法）の親試験のベースラインからの変化率

親試験	本薬群		対照群	
本試験	本薬群	対照群	本薬群	対照群
親試験のベースライン				
例数	99	49	47	24
平均値±標準偏差	137.1±22.2	145.9±25.1	142.1±21.4	146.4±17.3
12 週時点の変化率 (%)				
例数	98	48	47	24
平均値±標準偏差	-70.46±11.43	-2.18±13.70	-69.32±11.13	-1.43±11.82
52 週時点の変化率 (%)				
例数	22	9	12	7
平均値±標準偏差	-65.44±24.10	10.52±12.51	-70.66±9.83	-1.39±13.83

安全性について、有害事象は本薬群 79.5% (116/146 例)、対照群 75.3% (55/73 例) に認められ、いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象は、鼻咽頭炎 (本薬群 31.5%、対照群 34.2%、以下同順)、糖尿病 (8.9%、1.4%)、背部痛 (6.2%、0%)、挫傷 (4.1%、6.8%) であった。

本薬群において、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 10.3% (15/146 例) に認められ、5%以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象はなかった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は本薬群 7.5% (11/146 例)、対照群 6.8% (5/73 例) に認められ、いずれかの投与群で複数例に認められた重篤な有害事象はなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群 2 例 (胃癌、肺の悪性新生物)、対照群 0 例に認められた。

② 2 年目以降 (オープンラベル期間) の成績 (試験全体の成績)

■ 年 ■ 月 ■ 日時点で、1 年目が終了した 1006 例 (本薬群 681 例、対照群 325 例、以下同順) のうち、2 年目に移行し、本薬が投与された 937 例 (632 例、305 例) が有効性及び安全性の解析対象集団とされた。中止例は、44 例 (30 例、14 例) であり、主な中止理由は同意撤回 20 例 (13 例、7 例)、追跡不能 14 例 (9 例、5 例) であった。

有効性の評価項目である投与 124 週時点における LDL-C (算出法) の親試験のベースラインからの変化率は表 30 のとおりであった。

表 30 : 投与 124 週時点における LDL-C (算出法) の親試験のベースラインからの変化率

1 年目の投与群	本薬群	対照群
親試験のベースラインの値 (mg/dL)		
例数	632	305
平均値±標準偏差	138.2±40.3	143.3±42.5
124 週時点の変化率 (%)		
例数	39	18
平均値±標準偏差	-49.87±27.38	-52.81±30.07

安全性について、有害事象は 75.7% (709/937 例) に認められ、5%以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎 12.0%、上気道感染 7.8%、関節痛 6.8%、背部痛 6.7%、高血圧 5.5%、咳嗽 5.5%、気管支炎 5.4%、副鼻腔炎 5.2% であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 5.2% (49/937 例) に認められ、5%以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象はなかった。

死亡は 2 例 (肝内胆管癌、末梢性虚血) に認められた。重篤な有害事象は 7.3% (68/937 例) に認められ、3 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 4 例、非心臓性胸痛 4 例、狭心症 3 例であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 1.1% (10/937 例) に認められた。

3) 長期継続投与試験② (20120138 試験、添付資料 5.3.5A.1-13、実施期間 2013 年 4 月～継続中 (データカットオフ: ■ 年 ■ 月 ■ 日 (日本人被験者のみ ■ 年 ■ 月 ■ 日)))

PHMD 患者における本薬の長期投与の安全性及び有効性を検討する目的で、国内外の親試験¹³⁾を終了した患者を対象とした無作為化非盲検並行群間比較試験が日本を含む 24 カ国 450 施設で実施された（目標症例数：3500 例）。

親試験終了後 48 週間が比較対照試験期間とされ、SoC に加えて 140 mg Q2W 又は 420 mg Q4W が皮下投与もしくは SoC 単独（以下、「対照群」）で治療が行われた。比較対照試験終了後 48 週間は、全ての被験者に SoC に加えて 140 mg Q2W 又は 420 mg Q4W が皮下投与された。1 年目の期間においては投与開始 12 週間後、治験担当医師は開示された LDL-C 値を基に、SoC を変更することが可能とされた。

主な選択基準は親試験を終了した患者とされた。

被験者は、親試験及び親試験での用法・用量（Q2W 又は Q4W）を因子として層別に割り付けられた（本薬群又は対照群に 2 : 1 で割り付けられた）。

① 1 年目（比較対照試験期間）の成績

a) 試験全体の成績

親試験を終了した 4360 例のうち、3211 例が本試験へ移行し、無作為化された 3121 例（本薬群 2080 例、対照群 1041 例、以下同順）のうち 2928 例（1951 例、977 例）が 1 年目の期間の有効性及び安全性の解析対象集団とされた。■年■月時点で 27 例（16 例、11 例）が 1 年目の期間を完了し、2866 例（1908 例、958 例）が 1 年目の期間を継続中である。中止例は 35 例（27 例、8 例）であり、主な中止理由は同意の撤回 23 例（21 例、2 例）であった。

有効性の評価項目である投与 12 週及び 48 週時点における LDL-C（算出法又は超遠心法¹⁴⁾）の親試験のベースラインからの変化率は表 31 のとおりであった。

表 31：投与 12 週及び 48 週時点における LDL-C の親試験のベースラインからの変化率

親試験	本薬群		対照群	
本試験	本薬群	対照群	本薬群	対照群
親試験のベースライン				
例数	1247	625	704	352
平均値±標準偏差	125.9±48.1	125.4±48.2	123.1±44.1	121.0±44.8
12 週時点の変化率 (%)				
例数	1191	594	676	323
平均値±標準偏差	-53.0±27.03	6.9±35.80	-52.2±32.25	13.8±41.43
48 週時点の変化率 (%)				
例数	3	5	2	1
平均値±標準偏差	-60.5±21.30	16.4±20.65	-46.6±6.94	84.6

安全性について、有害事象は本薬群 50.6%（988/1951 例）、対照群 46.7%（456/977 例）に認められ、いずれかの投与群で 2% 以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎（本薬群 5.1%、対照群 5.3%、

¹³⁾ 高脂血症患者を対象とした第Ⅲ相試験（20110109 試験）、10-year Framingham Risk Score 10% 以下の被験者を対象とした第Ⅲ相試験（20110114 試験）、PHMD 患者を対象とした第Ⅲ相試験（20110115 試験）、スタチンに忍容性のない HC 患者を対象とした第Ⅲ相試験（20110116 試験）、HeFH 患者を対象とした第Ⅲ相試験（20110117 試験）、PHMD を対象とした第Ⅲ相試験（20120348 試験及び 20120356 試験）、及び 20120122 試験

¹⁴⁾ 算出 LDL-C が 40 mg/dL 未満、又は TG が 400 mg/dL 超の基準に該当しない場合は算出 LDL-C を用い、基準に該当する場合は超遠心法による LDL-C の測定値を用いた。

以下同順)、上気道感染(2.5%、2.9%)、筋肉痛(2.1%、1.7%)、関節痛(2.0%、1.8%)、高血圧(1.8%、2.1%)、副鼻腔炎(1.6%、2.3%)、気管支炎(1.4%、2.6%)であった。

本薬群において治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群 7.4% (145/1951 例) に認められ、5%以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象はなかった。

死亡は 4 例(本薬群:心筋梗塞、突然死、対照群:クロストリジウム・ディフィシレ感染、肺の悪性新生物)に認められた。重篤な有害事象は本薬群 4.3% (83/1951 例)、対照群 4.5% (44/977 例) に認められ、いずれかの投与群で 1%以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群 1.6% (31/1951 例) に認められ、複数例に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は筋肉痛 5 例、注射部位疼痛 3 例、疲労、注射部位紅斑、蕁麻疹、注射部位過敏反応、注射部位膨張、不眠症各 2 例であった。

b) 日本人集団の成績(データカットオフ: 年 月 日)

20120122 試験を終了した 402 例のうち、337 例が本試験へ移行し、無作為化された 337 例(本薬群 224 例、対照群 113 例、以下同順)全例が 1 年目の期間における有効性及び安全性の解析対象集団とされた。年 月時点で 298 例(200 例、98 例)が 1 年目の期間を完了し、18 例(11 例、7 例)が 1 年目の期間を継続中である。中止例は 21 例(13 例、8 例)であり、中止の理由はいずれも同意の撤回であった。

有効性の評価項目である投与 12 週時点及び 48 週時点における LDL-C (算出法) の親試験のベースラインからの変化率は表 32 のとおりであった。

表 32 : 投与 12 週及び 48 週時点における LDL-C (算出法) の親試験のベースラインからの変化率

親試験	本薬群		対照群	
本試験	本薬群	対照群	本薬群	対照群
親試験のベースライン				
例数	120	55	104	58
平均値±標準偏差	106.8±34.3	110.8±30.6	105.2±29.6	100.1±27.4
12 週時点の変化率 (%)				
例数	115	53	98	57
平均値±標準偏差	-71.00±16.83	5.79±27.67	-68.79±23.34	16.50±37.89
48 週時点の変化率 (%)				
例数	107	48	87	48
平均値±標準偏差	-66.01±29.46	16.86±29.90	-64.00±31.98	20.47±28.09

安全性について、有害事象は本薬群 69.6% (156/224 例)、対照群 67.3% (76/113 例) に認められ、いずれかの投与群で日本人集団の 5%以上に発現した有害事象は、鼻咽頭炎(本薬群 21.0%、対照群 22.1%、以下同順)、気管支炎(6.3%、4.4%)、糖尿病(6.3%、2.7%)、咽頭炎(2.2%、5.3%)であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群 6.7% (15/224 例) に認められ、5%以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象はなかった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は本薬群 5.8% (13/224 例)、対照群 11.5% (13/113 例) に認められ、いずれかの投与群で複数例に認められた重篤な有害事象はなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群 0.4% (1/224 例、そう痒性皮疹) であった。

4) HoFH 患者及び重症 FH 患者を対象とした長期継続投与試験 (20110271 試験、添付資料

5.3.5.B.2-1、実施期間 2012 年 6 月～継続中 (データカットオフ: ■■■ 年 ■ 月 ■ 日))

HoFH 患者及び重症 FH 患者における本薬の長期投与の安全性及び有効性を検討する目的で、親試験を終了した患者等を対象とした非盲検試験が日本を含む 18 の国及び地域 38 施設で実施された (目標症例数: 310 例)。

最長で本薬を 5 年間投与することとされ、登録時又は登録前 8 週間以内にアフェレーシス療法を受けていなかった被験者は、本薬 420 mg Q4W で投与を開始し、登録時にアフェレーシス療法を受けていた被験者は、本薬 420 mg Q2W で投与を開始することとされた。試験開始 12 週、24 週又はその他の来院時に、LDL-C 値及び PCSK9 濃度を参考にして、投与頻度の変更 (420 mg Q4W 又は 420 mg Q2W への変更) が可能とされた。

LDL-C のベースラインからの低下が 5%未満かつ血清中非結合型 PCSK9 濃度が 100 ng/mL 未満の場合は、本薬の投与を中止することが可能とされ、420 mg Q4W で血清中非結合型 PCSK9 濃度が 100 ng/mL 以上の場合、420 mg Q2W に切り替えることが可能とされた。420 mg Q2W で LDL-C のベースラインからの低下が 5%以上のアフェレーシス被験者は、420 mg Q4W 投与に切り替えることが可能とされた。

主な選択基準は、次の基準を満たす 12 歳以上 80 歳以下の HoFH 患者又は重症 FH 患者¹⁵⁾ とされた。

- スクリーニング時の空腹時 TG が 400 mg/dL 以下
- アフェレーシス療法を受けていなかった被験者の場合、冠動脈疾患と診断されているか又はそれに相当するリスクがある被験者は LDL-C が 100 mg/dL 以上、冠動脈疾患と診断されていないか又はリスクが同等である被験者では LDL-C が 130 mg/dL 以上

① 試験全体の成績

242 例に本薬が投与され、全例が有効性及び安全性の解析対象集団とされた。内訳は表 33 のとおりであった。中止例は 11 例であり、主な中止理由は医師の判断 6 例、被験者の要望 2 例、有害事象 2 例であった。

表 33 : 本薬が投与された被験者の内訳

	HoFH 患者	重症 FH 患者	合計
アフェレーシス患者	34 例	16 例	50 例
非アフェレーシス患者	66 例	126 例	192 例
合計	100 例	142 例	242 例

投与 12 週、24 週、36 週時点における LDL-C (超遠心法) のベースラインからの変化率は、表 34 のとおりであった。

¹⁵⁾ HoFH : 20110233 試験から移行した患者、20110233 試験の組入れ基準に合致しなかった (調査していない遺伝子突然変異を持っていた又はアフェレーシス治療中であった) 患者、20110233 試験終了後に本試験に直接参加した患者
重症 FH : 他の親試験から移行した患者、本試験に直接参加した患者

表 34：12 週、24 週、36 週時点における LDL-C（超遠心法）のベースラインからの変化率

	HoFH 患者		重症 FH 患者	
	アフェレーシス患者	非アフェレーシス患者	アフェレーシス患者	非アフェレーシス患者
ベースライン 例数	34	66	16	125
平均値±標準偏差	286.3±100.1	336.9±138.9	199.1±43.3	183.0±63.6
12 週時点の変化率（%） 例数	31	63	7	109
平均値±標準偏差	-16.51±27.29	-23.10±22.05	-64.84±18.52	-51.65±16.42
24 週時点の変化率（%） 例数	22	45	0	17
平均値±標準偏差	-13.70±37.79	-28.07±22.13	-	-37.87±35.93
36 週時点の変化率（%） 例数	13	32	0	8
平均値±標準偏差	-9.05±28.01	-29.78±24.15	-	-50.24±12.78

安全性について、有害事象は 61.2%（148/242 例）に認められ、いずれかの群（重症 FH のアフェレーシス患者を除く）で 10%以上に認められた有害事象は、表 35 のとおりであった。

表 35：いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象

	HoFH 患者		重症 FH 患者	
	アフェレーシス患者	非アフェレーシス患者	アフェレーシス患者	非アフェレーシス患者
例数	34	66	16	126
鼻咽頭炎	14.7 (5)	6.1 (4)	0 (0)	9.5 (12)
注射部位疼痛	11.8 (4)	0 (0)	0 (0)	1.6 (2)
注射部位紅斑	11.8 (4)	0 (0)	12.5 (2)	3.2 (4)
嘔吐	11.8 (4)	0 (0)	0 (0)	1.6 (2)

%（例数）

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 17.8%（43/242 例）に認められ、3%以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は注射部位紅斑 3.3%（8/242 例、HoFH 患者で 4 例、重症 FH 患者で 4 例）であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、HoFH 患者において 10 例（大動脈狭窄・冠動脈疾患、狭心症、大動脈弁疾患、動静脈瘤、血栓症、頸動脈閉塞、胸痛、冠動脈閉塞、血尿、心筋虚血及び非心臓性胸痛）に認められ、重症 FH 患者において 3 例（狭心症、大腸炎及び子宮脱）に認められた。心筋虚血は本薬との因果関係が否定されなかったが、転帰は回復であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は HoFH 患者で 1 例（発疹）、重症 FH 患者で 1 例（舌炎・多汗症・倦怠感・筋痙縮・筋肉痛・鼻閉・発熱）に認められた。

② 日本人集団の成績

8 例に本薬が投与され、全例が有効性及び安全性の解析の対象集団とされた。内訳は表 36 のとおりであった。中止例は 2 例であり、中止理由は、医師の判断 1 例、有害事象 1 例であった。

表 36：本薬が投与された被験者の内訳

	HoFH 患者	重症 FH 患者	合計
アフエレーシス患者	5 例	0 例	5 例
非アフエレーシス患者	2 例	1 例	3 例
合計	7 例	1 例	8 例

投与 12 週、24 週、36 週時点における LDL-C（超遠心法）のベースラインからの変化率は、表 37 のとおりであった。

表 37：12 週、24 週、36 週時点における LDL-C（超遠心法）のベースラインからの変化率

	アフエレーシス 患者	非アフエレーシス 患者
ベースラインの値 例数	5	3
平均値±標準偏差	217.6±63.7	167.3±12.7
12 週時点の変化率（%） 例数	5	3
平均値±標準偏差	-42.50±36.87	-58.97±33.99
24 週時点の変化率（%） 例数	3	3
平均値±標準偏差	-33.36±36.19	-28.28±65.79
36 週時点の変化率（%） 例数	2	2
平均値±標準偏差	-56.66±2.96	-65.40±0.99

安全性について、有害事象は 100.0%（8/8 例）に認められ、複数例に認められた有害事象は頸動脈内膜中膜肥厚度増加 62.5%（5/8 例）、鼻咽頭炎 25.0%（2/8 例）であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 62.5%（5/8 例）に認められ、複数例に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、頸動脈内膜中膜肥厚度増加 62.5%（5/8 例）であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は重症 FH 患者で 1 例（心筋虚血）に認められたが、転帰は回復であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、重症 FH 患者で 1 例（舌炎・多汗症・倦怠感・筋痙縮・筋肉痛・鼻閉・発熱）に認められた。

<審査の概略>

(1) 臨床的位置付けについて

レパーサ皮下注 140 mg シリンジ及び同皮下注 140 mg ペン（以下、「本剤」）の臨床的位置付けについて、申請者は、以下のように説明した。血中 LDL-C が上昇した患者及び心血管リスクの高い患者では、心血管系事象のリスクを低減するために、LDL-C 低下のための介入が行われる。現在利用可能な治療法であるスタチンや他の脂質低下療法は、有効ではあるものの、十分に LDL-C を低下させられない場合もある。本剤は、国内外の臨床試験において、HC 患者及び FH 患者における有効性及び安全性を支持する結果が得られており、新たな脂質低下療法の選択肢となるものとする。

機構は、以下のように考える。高 LDL-C 血症は、動脈硬化性疾患の主要な危険因子の一つであり、日本動脈硬化学会の脂質異常症治療ガイド（2013 年版）において、患者背景に応じた LDL-C の管理目標値が定められている。また、FH 患者では、冠動脈疾患のリスクが高く、厳格な治療が推奨されている。現在、HC 患者に対しては、国内外のガイドラインにおいて、スタチンが薬物療法の第一選択薬に位置付けられていること、国内第Ⅲ相試験ではスタチンへの上乗せで使用した場合の本剤による LDL-C 低下の上乗せ効果及び安全性が検証されていることから、本剤の臨床的位置付けについても、スタチン療法の効果不十分例に対して、スタチンを含む既存治療に併用して行う治療とすることが適切と考えるが、詳細については、「（2）効能・効果について」の項で引き続き議論する。

（2）効能・効果について

申請者は、本剤の投与対象及び申請効能・効果の妥当性について以下のように説明した。動脈硬化性疾患予防ガイドライン（動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版、日本動脈硬化学会、2012、以下、「動脈硬化ガイドライン」）で示されているように、HC 患者における薬物療法の第一選択はスタチンである。本剤は、スタチン単独又はスタチンとその他の脂質低下療法を併用する既存治療で効果不十分な、FH を含む HC 患者に対して用いることを想定しており、LDL-C の低下をもたらす追加療法として位置付けられる。スタチン療法を受けている患者では、LDL-C の上昇の程度、心血管イベントのリスク、及び医師による患者個々の治療に関するベネフィット・リスクの評価に基づいて治療が行われており、絶対リスクがどの程度であるかは臨床的なコンセンサスや通常診療での知見に基づいて決定すべきと考える。本剤の対象はスタチン療法が適用されている患者であり、LDL-C の更なる低下によりベネフィットが得られる患者である。本剤の臨床開発の過程でこれまで得られているデータから、本剤投与により、スタチン療法では LDL-C をコントロールできない HC 及び FH 患者における LDL-C の低下が認められ、良好な安全性プロファイルが示された。以上を考慮して、申請効能・効果は「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、家族性高コレステロール血症ホモ接合体 ただし、既存治療で十分な効果が得られない場合に限る。」と設定した。なお、本剤を適用するにあたっては、心血管リスクの低下を要する患者に対して既にスタチン療法が開始されていることに鑑み、本剤の適正使用の観点から対象となる患者をより明確にするため、心血管リスクの危険因子を有する患者を治療対象とするための具体的な情報を、以下のように、効能・効果に関連する使用上の注意に記載する。

〔申請者修正案〕（下線部は申請時からの追加箇所）

＜効能・効果＞

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

家族性高コレステロール血症ホモ接合体

ただし、既存治療で十分な効果が得られない場合に限る。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 適用の前に十分な検査を実施し、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、家族性高コレステロール血症ホモ接合体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. 高コレステロール血症患者（非家族性）に本剤を適用するにあたっては、心血管疾患に罹患している又はその危険因子があるかについて検討すること。心血管疾患の危険因子としては、高血圧、糖尿病、低 HDL 血症、喫煙、慢性腎臓病、家族歴、年齢（高齢者）、性別（男性）等を考慮すること。
3. HMG-CoA 還元酵素阻害剤を基礎治療薬とした脂質低下薬物療法で十分な効果が認められない場合に本剤の適用を考慮すること。
4. 本剤の単独療法に関する有効性及び安全性は、日本人においては確立していない。

機構は、以下のように考える。現在の HC における薬物治療の基本はスタチン単独又はスタチンと他の作用機序の薬剤との併用内服治療であること、及び本申請にあたって実施された国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験は、スタチンとの併用で試験が実施され、当該試験成績をもとに日本人患者における本薬の有効性及び安全性が検討されていることを考慮すると、本剤は、少なくともスタチンを含む既存治療で効果不十分な患者に対して使用することが適切である。また、現在の脂質異常症治療においては、各脂質パラメータの変化のみではなく実際の心血管イベント低減についての評価も重要とされている中で、現時点では本剤による心血管イベントの低減を示すデータは得られていないこと、国内第Ⅲ相試験で投与 10-12 週時点の LDL-C 値の平均が本剤群では本剤投与後に 30 mg/dL 程度まで低下しているように、本剤投与により既存治療では一般的でなかった値（大規模臨床試験において LDL-C 低下のベネフィットが検討された範囲を下回る値）まで LDL-C 値が低下することが想定されるが、長期投与時の安全性についてはスタチンで得られているような極めて多数の患者での検討結果が得られていないこと等を考慮すると、本剤は、LDL-C 低下の必要性が高い、心血管イベントの高リスク患者に限定して選択されるべき薬剤である。本申請にあたって実施された国内第Ⅲ相試験では、スタチン併用下で心血管イベントのリスクが高いと判断される HC 患者及び HeFH 患者における意義のある有効性及び許容可能な安全性が示されており、20110271 試験の試験全体及び日本人集団において HoFH を含む FH 患者における有効性及び安全性も示されていることから、これらの患者を対象とすることが妥当である。また、前述した心血管イベントのリスクが高い患者に関しては、患者毎のリスクの判断が重要と考えられ、リスクの判断において考慮すべき事項や、国内第Ⅲ相試験では、虚血性心疾患の既往等、HC に加えて他の心血管イベントのリスクも有する患者が対象とされていたこと等を適切に情報提供する必要があると考える。以上の内容を添付文書上において適切に反映するため、効能・効果等の具体的な記載については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

(3) 有効性について

1) 主要評価項目の妥当性について

HC の治療目的は心血管イベントの抑制であるが、本申請では心血管イベントの抑制効果を検証した臨床試験成績は提出されていないことから、機構は、LDL-C 値の変化率を本剤の検証的試験における有効性の主要評価項目としたことの妥当性について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。疫学研究データから、LDL-C は多様な患者集団において、冠動脈疾患リスクの強力な独立予測因子であることが示されている。また、スタチンの臨床試験から LDL-C 低下の心血管系へのベネフィットについてのエビデンスが得られている (Baigent C et al. *Lancet* 376: 1670-1681, 2010)。急性冠動脈症候群患者を対象に、シンバスタチン単独とシンバ

スタチンとエゼチミブの併用時の心血管リスクを比較した IMPROVE-IT 試験では、1 年後の平均 LDL-C 値は単剤群では 69.9 mg/dL、併用群では 53.2 mg/dL であり、7 年後の主要複合評価項目（心血管死、主要冠動脈イベント及び非致死性脳卒中）の発現率は、単剤群では 34.7%、併用群では 32.7%であり、併用群で有意に低下した（Cannon CP et al. *N Eng J Med* 372: 2387-2397, 2015）。以上のように、LDL-C の低下により臨床的ベネフィットが得られ、さらに LDL-C がより低下するほど、より大きな臨床的ベネフィットが期待できることが示されていることから、本剤投与により認められた LDL-C 低下作用は臨床的意義があると考ええる。

機構は、以下のように考える。LDL-C と心血管イベントの関係については、これまでに複数の検討がなされており、相関が示されている。LDL-C 低下による心血管系へのベネフィットに関するこれまでのエビデンスの多くはスタチンを用いた臨床試験によるものであるが、スタチン以外の薬剤では、エゼチミブによる心血管イベント抑制作用が IMPROVE-IT 試験において示されている。長期試験成績として、20120138 試験の比較対照試験期間での心血管系事象の発現割合は、本薬群で 0.8%（15/1951 例）、対照群で 0.8%（8/977 例）であり、死亡、心筋梗塞、冠動脈血行再建、脳血管事象の発現割合も、本薬群と対照群で同様であった。この試験も含めた文献報告（Marc S et al. *N Eng J Med* 372: 1500-1509, 2015）によると、OSLER-1 及び OSLER-2 試験において、複合エンドポイント（死亡、心筋梗塞、不安定狭心症による入院、冠動脈血行再建、脳卒中、一過性脳虚血発作及び心不全による入院）の 1 年後の累積発現率は、本薬群で 0.95%、対照群で 2.18%（Kaplan-Meier 法）とされている。以上より、本剤が心血管イベントを対照薬と比べて低減させることを検証した直接的な成績は現時点では得られていないものの、スタチンに限らず LDL-C 値を低下させることは心血管イベント抑制に寄与することが示唆されており、現在得られている長期試験成績からは、本剤群で対照群と比較して有害事象の増加が示唆される等の結果は認められていない。したがって現時点では、本薬の LDL-C 値の低下作用に関する本薬の有効性は示されたと考えるが、本薬の長期投与時の LDL-C 低下作用の持続や心血管イベント抑制作用も含めた本剤の長期的な影響については今後の検討課題であり、本邦における実臨床下での本剤の心血管イベント発現率への影響に関しては、製造販売後調査等において適切に情報収集する必要がある。なお、心血管疾患を有する患者を対象に、スタチンとの併用で、本剤投与による心血管イベントの再発予防効果を比較する FOURIER（Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk）試験が現在実施中であり、その結果については注視する必要がある。

2) HC 及び HeFH 患者における有効性について

HC 及び HeFH 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験におけるスタチン併用下での投与 10 週及び 12 週時のベースラインからの LDL-C の変化率について、本薬群はいずれの投与群においてもプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた。さらに、国内第Ⅲ相試験に組み入れられた HeFH 患者 24 例（本薬 140 mg Q2W 群 7 例、本薬 420 mg Q4W 群 6 例、プラセボ Q2W 群 6 例、プラセボ Q4W 群 5 例）における、投与 10 週及び 12 週時のベースラインからの LDL-C（超遠心法）の平均変化率は表 38 のとおりであり、HC 患者と同程度の LDL-C 変化率が認められた。

表 38：第Ⅲ相試験における HeFH 患者での投与 10 週及び 12 週時点の LDL-C（超遠心法）のベースラインからの平均変化率（FAS）

	Q2W		Q4W	
	プラセボ	140 mg	プラセボ	420 mg
アトルバスタチン 5 mg 併用				
例数	3	3	2	3
平均値±標準偏差（%）	3.19±18.52	-70.34±17.92	13.41±11.60	-69.04±8.19
アトルバスタチン 20 mg 併用				
例数	3	4	3	3
平均値±標準偏差（%）	-11.51±11.87	-75.89±8.78	1.31±7.16	-82.16±4.87

以上の成績を踏まえ、機構は、国内第Ⅲ相試験において主要評価項目である投与 10 週及び 12 週時のベースラインからの LDL-C の変化率に対して本薬群でプラセボ群に対する優越性が示されていること、投与 10 週及び 12 週時点での本薬群の LDL-C 値は、本邦の動脈硬化ガイドラインで提示されている LDL-C の管理目標値を大幅に下回っていることから、日本人 HC 患者及び HeFH 患者における本剤の LDL-C 低下作用は示されていると判断する。

3) LDL-C 以外の脂質パラメータへの影響について

申請者は、本剤投与時の LDL-C 以外の脂質パラメータへの影響について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験では、LDL-C に加え、non-HDL-C、アポリポタンパク B（以下、「ApoB」）、TC、TC/HDL-C 比、ApoB/アポリポタンパク A-1（以下、「ApoA1」）比、TG 及び HDL-C への影響についても検討され、本剤投与により、投与前値と比較して non-HDL-C、ApoB、TC、TC/HDL-C 比、ApoB/ApoA1 比及び TG の低下、並びに HDL-C の上昇が認められ、継続投与試験である 20120138 試験の期間中も維持された。また、本剤投与後の non-HDL-C は動脈硬化ガイドラインの推奨値に達し、ApoB も International Atherosclerosis Society の推奨値（Bays HE et al. *J Clin Lipidol* 8: S1-S36, 2014）まで低下した。

機構は、以下のように考える。HC 患者における本剤の有効性を評価するにあたっては、LDL-C の低下を重視すべきであるが、HDL-C、TG 等、他の脂質パラメータに関しても、本剤投与により悪影響がないか評価する必要がある。国内第Ⅲ相試験において、本薬群では、TC、TG、non-HDL-C、ApoB、TC/HDL-C 比及び ApoB/ApoA1 比の平均値はいずれも低下しており、HDL-C は増加していたことから、少なくともこれらのパラメータに関して、懸念される影響は認められていないものと判断する。

4) HoFH 患者における有効性について

申請者は、HoFH 患者における有効性について、以下のように説明した。外国人 HoFH 患者を対象とした 20110233 試験及び HoFH 患者及び重症 FH 患者を対象とした 20110271 試験において評価されている。本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性のある外因性民族的要因について国内外で大きく異なる点はなく、内因性民族的要因についても、20110121 試験では、本剤単回投与時の薬物動態及び薬力学作用は日本人と白人とで同様であったことから、海外臨床試験も含めて評価を行った。20110233 試験では、本薬 420 mg 又はプラセボが Q4W で 12 週間投与され、主要評価項目である投与 12 週時点の LDL-C（超遠心法）のベースラインからの変化率（最小二

乗平均値±標準誤差)は、本薬群で $-23.05 \pm 3.78\%$ 、プラセボ群で $7.88 \pm 5.26\%$ であり、プラセボ群と比較して本薬群で統計学的に有意に低下した。また、20110271 試験では HoFH 患者 100 例に本薬 420 mg が Q4W 又は Q2W で投与され、投与 12 週時点の LDL-C (超遠心法)のベースラインからの変化率は、 $-20.93 \pm 23.96\%$ (平均値±標準偏差)であった。

また、日本人 HoFH 患者における本剤の有効性については、20110271 試験において、日本人 HoFH 患者 7 例が評価されており、そのうち 5 例は登録時にアフェレーシスを受けていた。日本人 7 例におけるベースラインからの LDL-C (超遠心法)の変化率 (平均値±標準偏差)は、12 週で $-44.67 \pm 35.02\%$ 、24 週で $-46.52 \pm 31.31\%$ 、36 週で $-61.03 \pm 5.36\%$ であり、試験全体の 100 例では、それぞれ $-20.93 \pm 23.96\%$ 、 $-23.35 \pm 28.76\%$ 、 $-23.79 \pm 26.74\%$ であった。本剤投与開始後、アフェレーシスを受けていた日本人被験者 5 例中 2 例は本試験の 4 週時点までにアフェレーシスを中止することができた。

日本人 HoFH 被験者での LDL-C 変化率の程度が全体集団よりも大きかったことについて、HoFH 患者では低比重リポタンパク受容体 (以下、「LDLR」) 対立遺伝子の変異によって LDLR の機能欠損の程度が変わるが、日本人被験者 7 例中 4 例は対立遺伝子の 1 つが正常であり、全体集団と遺伝子型の分布に違いがあったと思われる。なお、日本人症例でも、常染色体劣性高コレステロール血症 (LDLRAP1 突然変異のホモ接合体) の被験者では、24 週時点で LDL-C の低下は認められなかった。LDLR 対立遺伝子の遺伝子型は、本薬の有効性に影響する可能性はあるが、遺伝子型の特定制が容易でない上、遺伝子型と LDLR 活性障害の関係が明確ではないこと、本剤投与後の LDL-C 低下は速やかであることから、本剤投与前に遺伝子型を特定する必要はなく、本剤を投与した上で有効性を判断することで問題ないとする。

機構は、以下のように考える。現在の HC 治療の状況を考慮すると、FH 患者、特に HoFH の患者においては、本剤は新たな治療選択肢の一つとして意義があるとする。HoFH 患者での評価は限られているが、外国人 HoFH 患者を対象とした 20110233 試験において本剤の有効性が示されており、20110271 試験においても本剤の有効性が示され、日本人 HoFH 患者の部分集団の成績からも本剤の有効性は期待できる。本剤の安全性について現時点で重大な懸念は示唆されていないこと、本剤の LDL-C 低下作用は比較的速やかに得られるため短期間での有効性評価が可能であると考えられること、現時点で本剤投与前に HoFH 患者の遺伝子型を測定することの意義は必ずしも明らかでないことから、本剤投与前に遺伝子型の特定制をせずに本剤を投与し、その反応性を評価することにより個々の患者における有用性と投与継続の可否を判断するとの申請者の考え方は妥当と考える。ただし、本剤を投与しても期待する LDL-C 低下作用が認められない患者が存在することについては、医療現場に情報提供することが適切と考える。なお、HoFH 患者における用法・用量については、「(4) 用法・用量について」の項で引き続き議論する。

5) 長期投与時の有効性について

申請者は、本剤の長期投与時の有効性について、以下のように説明した。HeFH を含む HC の日本人患者について、20110110 試験の日本人集団では、本薬投与後に投与前値と比較して平均約 55 ～70%の LDL-C の低下が認められ、継続期間中 (64 週間以上) 維持されている。20120138 試験の日本人集団においても、48 週時点において標準治療に本剤を上乗せした被験者で、親試験のスクリーニング時と比較して 65 ～75%の LDL-C の低下が認められている。なお、当該試験におい

て、本薬 140 mg Q2W（100 例）又は 420 mg Q4W（110 例）で投与された被験者間で LDL-C 値の低下率は同程度であった。また、20110271 試験において 48 週まで投与が行われた 2 例での LDL-C の低下率（超遠心法）は-31.86%及び-50.28%であった。以上より、日本人 HC 患者及び FH 患者において本剤長期投与時の有効性は示されていると考える。

機構は、以下のように考える。本剤の長期投与試験において、LDL-C の低下は維持されており、本剤の長期投与時の有効性は期待できる。一方で、臨床試験で評価された長期投与時の成績に関しては、限られた期間及び症例数であり、特に、140 mg Q2W の長期投与時の成績は限られていること、HoFH 患者での情報も限られていることから、製造販売後調査等において引き続き検討する必要がある。

(4) 用法・用量について

1) HC 患者及び HeFH 患者における用法・用量について

申請者は、HC 及び HeFH 患者における申請用法・用量の妥当性について、以下のように説明した。

国内第Ⅱ相試験では、本薬 70 mg、140 mg 又はプラセボを Q2W、280 mg、420 mg 又はプラセボを Q4W で 12 週間投与した結果、すべての本薬群でプラセボ群と比較し 12 週時点でのベースラインからの LDL-C（超遠心法）の変化率について有意差が認められた。プラセボ群に対する変化率の差（最小二乗平均値）は、本薬 Q2W 群では 70 mg 群で-52.85%及び 140 mg 群で-68.61%、本薬 Q4W 群では 280 mg 群で-58.16%及び 420 mg 群で-63.94%であり、Q2W では 140 mg 群で、Q4W では 420 mg 群でより高い効果を示した。本薬の用量と有害事象発現頻度との間に明らかな関係は認められなかったため、140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W を国内第Ⅲ相試験での検討用量とした。

国内第Ⅲ相試験において、アトルバスタチン 1 日 5 mg 及び 20 mg を基礎療法とし、本薬 140 mg Q2W、420 mg Q4W 又はプラセボを 12 週間投与したところ、投与 10 週及び 12 週時点のベースラインからの LDL-C（超遠心法）の平均変化率について、すべての本薬群とプラセボ群との間に有意差が認められ、その他の脂質パラメータについても改善が認められた。有害事象の発現頻度については、本薬の両群間で大きな差は認められなかった。また、国内第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験から長期継続投与試験に移行した日本人集団においても、LDL-C 値は安定して推移した。これらの結果から、HC 及び HeFH に対する用法・用量として「通常、成人にはエボロクマブとして 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」と設定した。なお、いずれの用法・用量についても同様の有効性及び安全性が期待できることから、用法・用量の選択は、患者の利便性等を考慮して柔軟に判断することが可能と考える。

機構は、以下のように考える。HC 及び HeFH に対する用法・用量について、国内第Ⅲ相試験では、本薬 140 mg Q2W、420 mg Q4W のいずれの投与群においてもプラセボ群と比較して、LDL-C 値の変化率について有意差が認められ、LDL-C の低下の程度も本薬の両群で大きく異ならなかったことから、これらの用法・用量で医療現場に本剤を提供することは可能である。2 種類の用法・用量が存在することについて、申請者は、明らかな使い分けは提示せず医療現場での患者個々に判断されることを想定しているが、臨床試験成績からは、いずれの用法・用量も同程度の有効性

及び安全性が期待できると考えられることから、現時点では、患者の通院状況等を考慮し、いずれかを選択することで差し支えないと判断する。

2) HoFH 患者における用法・用量について

申請者は、HoFH 患者における用法・用量について、以下のように説明した。外国人 HoFH 患者を対象として行われた 20110233 試験では、投与 12 週時点のベースラインからの LDL-C 変化率（算出法又は超遠心法）について、プラセボ群と比較して本薬 420 mg Q4W 群で有意な低下が認められた。HoFH 患者及び重症 FH 患者を対象とした 20110271 試験においては、非アフェレーシス患者は本薬 420 mg Q4W、アフェレーシス患者は 420 mg Q2W で本薬の投与を開始し、LDL-C の減少割合（5%以上又は未満）（本薬 420 mg Q4W で開始した症例では、加えて PCSK9 トラフ濃度（100 ng/mL 以上又は未満））を指標に 420 mg Q2W に増量もしくは 420 mg Q4W に減量することとされた。なお、結果的に PCSK9 濃度によって増量の判断が決定された症例はなく、LDL-C 及び医師の判断で増量が決定されていた。非アフェレーシス患者 192 例（HoFH 患者 66 例）のうち 43 例（HoFH 患者 41 例）が 420 mg Q2W に増量され、アフェレーシス患者 50 例（HoFH 患者 34 例）のうち 6 例（HoFH 患者 5 例）が 420 mg Q4W に減量された。このような用法・用量で実施された 20110271 試験の全体集団で、ベースラインに比べて LDL-C の低下が認められ、安全性に関しては、HC 及び HeFH 患者と大きく異ならなかった。以上の結果から、HoFH 患者に対する用法・用量として「通常、エボロクマブとして 420 mg を 4 週間に 1 回皮下投与する。ただし、効果が不十分な場合には 420 mg を 2 週間に 1 回皮下投与できる」と設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、「LDL アフェレーシスの補助として本剤を使用する場合は、420 mg を 2 週間に 1 回にて投与を開始・継続してもよい」と設定した。

機構は、HoFH 患者において、本薬 420 mg Q2W を用法・用量に含めることの妥当性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。20110271 試験において、非アフェレーシス患者のうち増量が行われた症例での本薬の増量効果を検討するために、420 mg Q4W で少なくとも 12 週間投与した後に 420 mg Q2W で 12 週間以上投与された症例における有効性を評価した。該当した 28 例は、いずれも 12 週時点で増量されており、LDL-C（超遠心法）の平均変化率は投与開始 12 及び 24 週でそれぞれ-16.2 及び-22.4%、変化量ではそれぞれ-56.7 及び-81.4 mg/dL であり、増量によってさらなる有効性が認められた。日本人については、非アフェレーシス患者 3 例（HoFH 患者 2 例）で 420 mg Q2W に増量された症例はおらず、アフェレーシス患者 5 例（HoFH 患者 5 例）のうち、3 例は 420 mg Q2W を継続し、2 例は 420 mg Q4W への減量及びアフェレーシスの中止が行われた。以上より、20110271 試験において 420 mg Q2W では 420 mg Q4W を上回る LDL-C 低下作用が認められたと考える。

420 mg Q2W の安全性に関して、20110271 試験における HoFH 患者の有害事象発現割合は、Q4W のみで 64.0%（16/25 例）、Q4W+Q2W（両方の用法で投与を受けた症例、以下同様）で 61.7%（29/47 例）に対し、Q2W のみで 82.1%（23/28 例）であった。重篤な有害事象は、Q4W のみでは認められず、Q4W+Q2W で 12.8%（6/47 例、胸痛、大動脈狭窄・冠動脈疾患、冠動脈閉塞、非心臓性胸痛、大動脈弁疾患、狭心症）、Q2W のみで 14.3%（4/28 例、動静脈瘻、血栓症、血尿、頸動脈閉塞、心筋虚血）であった。一方、重症 FH 患者の有害事象発現割合は、Q4W のみで 56.5%（70/124 例）、Q4W+Q2W で 66.7%（2/3 例）に対し、Q2W のみで 53.3%（8/15 例）であった。

重篤な有害事象は、Q4W+Q2W では認められず、Q4W のみで 1.6% (2/124 例、子宮脱、大腸炎)、Q2W のみで 6.7% (1/15 例、狭心症) であった。HoFH の Q2W のみの集団でそれ以外の集団より有害事象が多く発現したが、本薬 420 mg Q2W の投与を必要とする被験者の多くはアフェレーシス患者であり、登録時点においてより高い心血管リスクを有していること、当該患者は規定された来院頻度が多いため有害事象が報告されやすかったこと、注射頻度が高いため、注射部位反応の発現率が高かったことが影響したと考えられ、本薬投与によるリスクが高くなることを示す結果ではないと考える。また、発現した注射部位反応は非重篤であり、それによって減量が必要となった患者や投与中止になった患者は認められなかった。

以上より、アフェレーシス患者及び本薬 420 mg Q4W の投与を受けている非アフェレーシス患者でさらに LDL-C の低下が必要な場合、420 mg Q2W の投与が有用であり、HoFH 患者における用法・用量として設定することは妥当と考える。

機構は、HoFH 患者における用法・用量について、以下のように考える。20110233 試験及び 20110271 試験の結果から、HoFH 患者における 420 mg Q4W の有効性及び安全性は示されている。420 mg Q2W については、HoFH 患者及び重症 FH 患者を対象とした 20110271 試験のみで検討されており、当該試験で 420 mg Q2W での投与が行われた症例 93 例（アフェレーシス患者 50 例、非アフェレーシス患者 43 例、以下同順）のうち 75 例（34 例、41 例）は HoFH 患者であったことから、当該用法・用量を HoFH 患者に対する用法・用量に含めることは妥当である。20110271 試験では、LDL-C 及び PCSK9 濃度を基に本薬の増減が行われる規定であったが、結果的に有効性を指標に増量が決定されていたと考えられること、実臨床において PCSK9 濃度によるモニタリングは困難と考えられ、また、PCSK9 濃度によって本剤の用法・用量等を判断することの妥当性は不明であることから、LDL-C を基準として 420 mg Q4W での効果不十分例の用法・用量とすることも妥当である。また、アフェレーシス患者では、全例が 420 mg Q2W で投与開始されており、420 mg Q2W で LDL-C の低下が認められていること、安全性の問題によって減量された症例を認めなかったことから、当該患者で 420 mg Q2W での投与開始を考慮することは可能である。したがって、申請者が提案する用法・用量は妥当と判断する。一方で、本薬 420 mg Q2W 及び Q4W の有効性及び安全性については無作為化された集団で群間比較された訳ではないこと、420 mg Q2W の投与では、注射部位反応等の発現率がやや高いこと等からも、安易に 420 mg Q2W の投与を選択したり、無効例で漫然と継続することは望ましくなく、LDL-C 低下効果が得られているか判定することも重要である。HoFH 患者における本薬 420mg Q2W 投与時の有効性及び安全性については、製造販売後調査等において情報収集し、得られた結果は速やかに医療現場に情報提供する必要がある。なお、国内外臨床試験で検討された HoFH 患者はそのほとんどが成人であり、15 歳未満の小児に対する投与経験は 20110233 試験で 6 例（13 歳 1 例、14 歳 5 例（ベースライン時、以下同様））、20110271 試験で 8 例（13 歳 3 例、14 歳 5 例）の比較的年齢層の高い外国人小児のみであることを考慮すると、現時点で推奨できる通常用法・用量は成人についてであり、小児全般において、推奨できる用法・用量は明確になっていないと判断せざるを得ない。

以上、1) 及び 2) の内容を含め、用法・用量は下記のとおり変更することが望ましいと考えるが、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

〔用法・用量（機構案）〕

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：

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。

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。効果が不十分な場合には 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、420 mg を 2 週間に 1 回にて投与を開始することができる。

（下線部は申請時からの変更箇所）

（5）併用するスタチンの種類について

国内第Ⅲ相試験においては、アトルバスタチン 5 又は 20 mg を投与されている患者に本剤を上乗せして投与することとされていた。機構は、国内第Ⅲ相試験で併用されたスタチンはアトルバスタチンのみであったことから、本剤とアトルバスタチン以外のスタチンを併用した場合の有効性及び安全性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験ではアトルバスタチンを併用したが、国内第Ⅱ相試験においては、アトルバスタチン以外の各種スタチンの併用も可能とした。国内第Ⅱ相試験で併用された主なスタチン別の 12 週時点の LDL-C（超遠心法）のベースラインからの変化率は、表 39 のとおりであり、各種スタチンで同様であった。

表 39：国内第Ⅱ相試験におけるスタチン別の
12 週時点の LDL-C（超遠心法）のベースラインからの変化率（%）

	プラバスタチン	ピタバスタチン	ロスバスタチン	アトルバスタチン
140 mg Q2W	-66.9±15.4 (22)	-79.2±9.7 (11)	-76.4±7.9 (9)	-55.8±9.6 (3)
420 mg Q4W	-59.4±21.9 (26)	-66.4±9.2 (6)	-69.3±10.0 (10)	-69.8±22.0 (6)

平均値±標準偏差（例数）

安全性について、国内第Ⅱ相試験の本薬 140 mg Q2W 又は 420 mg Q4W 群における併用スタチン別の有害事象の発現頻度は、プラバスタチン併用で 46.9%（23/49 例）、ピタバスタチン併用で 47.1%（8/17 例）、ロスバスタチン併用で 68.4%（13/19 例）であった。また、国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験の併合解析において、本薬 140 mg Q2W 又は 420 mg Q4W とアトルバスタチンを併用した症例の有害事象発現率は 47.4%（101/213 例）であり、各種スタチンで発現率は大きく異ならず、認められた事象の種類及び重症度も同様であった。また、海外第Ⅲ相試験（20110115 試験）では、被験者は 5 つのスタチンコホート（ロスバスタチン 5 又は 40 mg、アトルバスタチン 10 又は 80 mg、シンバスタチン 40 mg）のいずれかに無作為に割り付けられたが、各スタチンコホート間で同様の有効性及び安全性が認められた。以上より、いずれのスタチンを併用した場合でも、本剤の有効性及び安全性は同様であることが予想される。

機構は、以下のように考える。前述の通り、本剤の臨床的位置付けとしては、スタチンによる治療を受けている患者に対して上乗せで使用するものと考えられる（「（1）臨床的位置付けに

ついて」及び「(2) 効能・効果について」の項参照)。国内第Ⅲ相試験等においても、アトルバスタチン併用が行われた上で、本剤の有効性及び安全性が示された。アトルバスタチン以外のスタチンとの併用については、国内第Ⅱ相試験及び海外臨床試験の成績を考慮すると、アトルバスタチンを併用した場合と大きく異ならない有効性及び安全性が期待できる。

(6) 安全性について¹⁶⁾

1) LDL-C の過度の低下について

機構は、本剤による血清中 LDL-C 低下作用は強力であり、既存治療では通常みられない程度の LDL-C 低下作用をもたらすことから、LDL-C 低値に起因するリスクについて、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ヒトの LDL-C の代謝や主要臓器でのコレステロール代謝等を考慮すると、血清中 LDL-C 低値によって、重大な悪影響が生じるとは考えがたい。また、血清中 LDL-C が試験期間にわたり 10 mg/dL 未満まで抑制された生涯投与試験を含む本剤の非臨床成績において、特段の懸念は認められていないことから（「3. (iii) <提出された資料の概略> (3)

1) ハムスターにおけるがん原性試験」の項参照)、血清中 LDL-C の過度な低下が問題になることはないとする。

また、本剤の国内外臨床試験において LDL-C が低値となった被験者の安全性について検討した結果、日本人を対象としたプラセボ対照試験（20110231 試験及び 20120122 試験）及び長期継続投与試験の日本人集団における有害事象の発現状況は表 40 及び 41 のとおりであり、LDL-C が低値を示した患者集団における安全性は、それ以外の集団と大きく異ならなかった。なお、LDL-C 値が 40 mg/dL を下回ったのは本薬を投与された患者のみであった。

表 40：国内臨床試験の本薬群における血清中 LDL-C 値別の有害事象

	25 mg/dL 未満 ^a	40 mg/dL 未満 ^b	40 mg/dL 以上 ^c
例数	247	348	59
有害事象	48.2 (119)	47.4 (165)	55.9 (33)
鼻咽頭炎	19.4 (48)	17.8 (62)	18.6 (11)
胃腸炎	2.4 (6)	2.3 (8)	3.4 (2)
気管支炎	2.0 (5)	1.4 (5)	0 (0)
糖尿病	2.0 (5)	2.0 (7)	0 (0)
上気道の炎症	2.0 (5)	2.3 (8)	0 (0)
関節痛	1.6 (4)	1.4 (5)	3.4 (2)
血中 CK 増加	0.8 (2)	1.4 (5)	3.4 (2)
上腹部痛	0.8 (2)	0.6 (2)	3.4 (2)
重篤な有害事象	0.8 (2)	1.1 (4)	1.7 (1)

% (例数)

20110231 試験及び 20120122 試験の併合解析結果

a：ベースライン後に LDL-C が 1 回以上 25 mg/dL を下回った患者

b：ベースライン後に LDL-C が 1 回以上 40 mg/dL を下回った患者

c：ベースライン後に LDL-C が 40 mg/dL 以上であった患者

¹⁶⁾ 本項において、有害事象の集計は以下のカットオフ時点におけるデータを用いた。

20110110 試験及び 20110271 試験： 年 月 日

20120138 試験： 年 月 日 (海外)、 年 月 日 (国内)

表 41：長期継続投与試験の日本人集団（比較対照試験期間、本薬群）
における血清中 LDL-C 値別の有害事象

	25 mg/dL 未満 ^a	40 mg/dL 未満 ^b	40 mg/dL 以上 ^c
例数	192	313	56
有害事象	76.0 (146)	74.1 (232)	80.4 (45)
鼻咽頭炎	23.4 (45)	24.0 (75)	35.7 (20)
糖尿病	8.3 (16)	7.7 (24)	5.4 (3)
気管支炎	4.2 (8)	4.5 (14)	7.1 (4)
背部痛	4.7 (9)	5.1 (16)	7.1 (4)
頭痛	2.5 (5)	1.9 (6)	7.1 (4)
重篤な有害事象	7.3 (14)	7.0 (22)	8.9 (5)

% (例数)

20110110 試験及び 20120138 試験の日本人被験者の併合解析結果

a：ベースライン後に LDL-C が 1 回以上 25 mg/dL を下回った患者

b：ベースライン後に LDL-C が 1 回以上 40 mg/dL を下回った患者

c：ベースライン後に LDL-C が 40 mg/dL 以上であった患者

また、海外臨床試験（スタチン非併用の患者を対象とした臨床試験を含む）においても、血清中 LDL-C 値が低い患者集団における安全性は、それ以外の患者集団と同様であった。

機構は、低コレステロール値と発がんの関係についての指摘（Gordon T et al. *Arch Intern Med* 141: 1128-1131, 1981、Shepherd J et al. *Lancet* 360: 1623-1630, 2002）や、脳出血との関係に関する指摘（Iso H et al. *N Eng J Med* 320: 904-910, 1989、Amarenco P et al. *N Eng J Med* 355: 549-559, 2006）が存在したことから、本剤投与時のリスクについて申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように説明した。ハムスターを用いたがん原性試験では、死亡及び腫瘍性又は非腫瘍性の変化に対する本剤の影響は認められなかった（「3. (iii) <提出された資料の概略>

(3) 1) ハムスターにおけるがん原性試験」の項参照）。また、13250 例を対象に PCSK9 変異と発がんの関連を調査した前向き研究では、PCSK9 の遺伝子変異を持つ集団でがんの発生率が上昇することはなかった（Folsom AR et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16: 2455-2458, 2007）。さらに、大規模な疫学研究では、血清中コレステロールの低値によってがんの発症リスクは上昇しないと結論づけている（Baigent C et al. *Lancet* 366: 1267-1278, 2005、Dale KM et al. *JAMA* 295: 74-80, 2006、Alsheikh-Ali AA et al. *J Am Coll Cardiol* 52: 1141-1147, 2008）。以上より、本剤の長期使用は発がんリスクの増加をもたらさないと考える。

また、コレステロールの低値と出血性脳卒中の関連については、主に臨床試験での少数の所見から生じたものであり、最近のメタアナリシス等では、LDL-C 値と出血性脳卒中の関連性は示されておらず（LaRosa JC et al. *Am J Cardiol* 111: 1221-1229, 2013）、本薬による LDL-C 低下により脳出血リスクは上昇しないと考える。

上述のとおり、非常に低い血清中 LDL-C 値に伴う潜在的な安全性リスクは特定されず、臨床試験成績から、LDL-C 値が非常に低い被験者も含めて本剤の良好な安全性が示された。

機構は、以下のように考える。臨床試験において本薬を投与された患者では、既存の HC 治療薬では通常到達しなかった、血清中 LDL-C 値が 25 mg/dL 未満といった顕著な低値を示す患者も認められており、その影響が十分に明確になっているとまではいえない。特に、本剤の長期投与時の安全性については、情報が十分に得られているとはいえない状況である。一方で、臨床試験

における検討で、顕著な LDL-C の低下を認めた症例においても、リスクが上昇することを示唆する結果は現時点では認められないこと、本剤に限らず LDL-C 低値に伴うリスクについては、発がんリスクや脳出血リスクも含めて多くの議論がなされてきた中でも確定的な事象は見いだされていないこと等を考慮すると、現時点で LDL-C 低値のリスクを強く懸念する根拠は見いだされていない。そのため、本剤投与時の LDL-C 低値について、一定の閾値以下への低下を避ける等の対策を講じる必要は現時点ではないと考えるが、コレステロールは生体において重要な役割を果たす側面もあることから、顕著な LDL-C 低値の影響については今後も情報収集を続ける必要があり、製造販売後調査等においても LDL-C 値と安全性の関係等は引き続き評価を行い、新たな知見が得られた場合には、適宜対策を講じる必要があると考える。

2) 抗体産生について

申請者は、本剤使用時の抗体産生について、以下のように説明した。国内臨床試験（20110231 試験及び 20120122 試験）並びに長期継続投与試験（20110110 試験及び 20120138 試験）の日本人集団においては、本薬を 1 回以上投与した被験者における抗エボロクマブ抗体の発現割合は 0.4%（2/555 例）であった。さらに、2 例では投与前に抗エボロクマブ抗体が陽性だったため、計 4 例の日本人被験者で抗エボロクマブ抗体が陽性となった。抗エボロクマブ抗体陽性であった日本人被験者においても本薬投与後 12～52 週時点で、投与前と比較して-31～-84%の LDL-C 低下が認められ、有効性が得られていた。また、これら 4 例の日本人では、抗エボロクマブ抗体が陽性となった時点と時間的に関連した重篤な有害事象はなく、過敏症等も認められなかった。なお、いずれの被験者からも中和抗体は検出されず、抗体陽性例における血清中本薬濃度及び非結合型 PCSK9 濃度は、すべてこれらの試験の抗体陰性例で観測された範囲内であった。PHMD 患者を対象とした国内外臨床試験（スタチン非併用の患者を対象とした臨床試験を含む）の併合解析¹⁷⁾においては、本薬を 1 回以上投与した被験者における抗エボロクマブ抗体の発現割合は 0.3%（13/4915 例）であったが、中和抗体は認められず、抗体が検出された症例において有効性の欠如及び安全性の問題を示唆する結果は得られていない。なお、タンパク製剤投与時には抗体が産生される潜在的なリスクがあるため、今後も抗体産生と有効性及び安全性に関する情報を収集する。

機構は、以下のように考える。申請者も考察しているように、本剤投与時には、本薬に対する抗体が産生される可能性があるが、国内外臨床試験においては、抗エボロクマブ抗体の発現割合は低く、中和抗体は認められていない、また、抗エボロクマブ抗体が検出された症例においても、有効性及び安全性に関して大きな懸念を示唆する結果は認められていないことから、現段階では特段の対応は不要と考える。一方で、抗体発現と有効性及び安全性との関係について、特に日本人での検討は限られた症例数でしか行われていないため、製造販売後も関連する情報収集を行い、必要に応じて医療現場に情報提供を行うことが重要である。

3) 注射部位反応

機構は、本剤が皮下注射製剤であることから、注射部位に関連した有害事象について説明するよう申請者に求めた。

¹⁷⁾ 海外第Ⅱ相試験（20090158 試験、20090159 試験、20101154 試験及び 20101155 試験）、海外第Ⅲ相試験（20110109 試験、20110114 試験、20110115 試験、20110116 試験、20110117 試験、20120348 試験及び 20120356 試験）及び国内第Ⅱ相試験（20110231 試験）の併合解析

申請者は、以下のように説明した。国内臨床試験（20110231 試験及び 20120122 試験）並びに長期継続投与試験（20110110 試験及び 20120138 試験）の日本人集団において、注射部位に関連した有害事象（MedDRA の高位語（HLT）「注射部位反応」に該当する事象）の発現割合は、国内臨床試験（20110231 試験及び 20120122 試験）の併合解析では、プラセボ群 2.0%（6/304 例）、本薬群 2.2%（9/407 例）であり、長期継続投与試験（20110110 試験及び 20120138 試験）の日本人集団の併合解析では、比較対照試験期間において本薬群で 2.7%（10/370 例）と低く、いずれも有害事象共通用語規準（CTCAE）のグレード 1 又は 2 の事象であった。すべての注射部位反応は非重篤と報告され、治験薬の投与中止に至った患者はいなかった。なお、2 年目以降のオープンラベル期間の日本人集団（344 例）では、注射部位反応は認められなかった。また、PHMD 患者を対象とした国内外臨床試験（スタチン非併用の患者を対象とした臨床試験を含む）の併合解析¹⁷⁾においても、本薬群における注射部位反応は 2.4～4.1%と低く、重篤な有害事象は認められなかった。

以上より、本剤の使用に伴う注射部位反応は臨床的に許容可能であると考えられる。

機構は、以下のように考える。臨床試験で認められた注射部位反応に関する有害事象の発現割合は、対照群と比較して高くはなく、重篤な有害事象も認められていない。認められた事象の重症度や投与中止に至った患者がいなかったこと等を考慮すると、臨床使用上問題となる注射部位反応は示唆されていないと判断するが、注射部位反応に関連する有害事象を低減させるために、投与毎に注射部位を変更する等、臨床試験で行われた注意喚起を製造販売後にも行うことが適切である。

4) CK 上昇及び筋関連有害事象について

申請者は、以下のように説明した。日本人を対象とした臨床試験（国内臨床試験（20110231 試験及び 20120122 試験）及び長期継続投与試験（20110110 試験及び 20120138 試験））において、横紋筋融解やミオパチーに関連する有害事象（MedDRA の標準検索式 SMQ で「横紋筋融解/ミオパチー」のうち狭域検索に該当する事象）は、認められなかった。20110231 試験の本薬 70 mg Q2W 群の 1 例で発現した CK 値上昇がミオパチーと判定されたが、本薬投与前から発現しており、エゼチミブ投与中止後に本薬投与継続のまま回復した。それ以外では、ミオパチーと判定される有害事象は認められなかった。その他の筋肉関連有害事象（MedDRA の SMQ で「横紋筋融解/ミオパチー」のうち広域検索に該当する事象）について、国内臨床試験（20110231 試験及び 20120122 試験）の併合解析では筋肉痛が対照群 0.3%（1/304 例）及び本薬群 1.2%（5/407 例）に認められ、長期継続投与試験（20110110 試験及び 20120138 試験）の日本人集団の併合解析では、比較対照試験期間において筋肉痛が対照群 2.2%（4/176 例）及び本薬群 2.4%（9/370 例）に認められた。また、国内臨床試験（20110231 試験及び 20120122 試験）の併合解析においては、プラセボ群 0.7%（2/304 例）及び本薬群 0.2%（1/407 例）において基準値上限（以下、「ULN」）の 5 倍を超える CK 値が認められた。このうち、ベースライン時の CK 値が正常な被験者で 5 倍を超える CK 値の上昇が認められたのは、プラセボ群 0.4%（1/282 例）及び本薬群 0.3%（1/359 例）であった。ULN の 10 倍を超える CK 値の上昇は、本薬群では認められず、対照群で 0.3%（1/304 例）であった。長期継続投与試験（20110110 試験及び 20120138 試験）の日本人集団の併合解析では、比較対照試験期間の本薬群の 0.5%（2/370 例）において、ベースライン後いずれかの来院時に ULN の 5 倍

を超える CK 値が認められた。国内外第 I 相試験の併合解析（20080397 試験、20080398 試験、20110121 試験、20110168 試験、20120133 試験、20120136 試験、20120341 試験）では、ベースライン後いずれかの来院時に本薬群 2.1%（11/538 例）のみににおいて ULN の 5 倍を超える CK 値が認められた。なお、20120133 試験の本薬群では本薬最終投与の 56 日後に横紋筋融解症が発現したが、治験薬との関連は否定された。HoFH 患者に関して、海外第 II/III 相試験（20110233 試験）の Part A では、ULN の 5 倍を超える CK 値は認められなかった。Part B では、プラセボ群 6.3%（1/16 例）及び本薬群 3.0%（1/33 例）に ULN の 5 倍を超える CK 値が認められ、本薬群の 1 例では ULN の 10 倍を超える CK 値が認められた。長期継続投与試験（20110271 試験）において、HoFH 患者 2 例に継続投与試験 36 週時点で ULN の 10 倍を超える CK 値上昇が認められたが、HoFH 患者で認めたこれらの CK 値上昇は、いずれも運動との関連が示唆された。

機構は、以下のように考える。国内第 II 相試験及び第 III 相試験で認められた CK 値上昇及び筋肉に関連する有害事象について、本薬群で対照群よりも明らかに高い発現割合ではないこと、これらの試験では全例でスタチンを使用していることも考慮すると、本薬群で認められた CK 値上昇及び筋肉に関連する有害事象が必ずしも本薬によるものとは判断できない。一方で、本薬投与時には ULN の 5 倍を超える CK 値上昇等も認められていることから注意が必要と考えられ、製造販売後も引き続き筋肉に関連する有害事象及び CK 値の変動について情報収集する必要がある。

5) 認知機能への影響及び眼への影響について

機構は、本剤と同様に PCSK9 阻害作用を有する Alirocumab について、投与部位反応、筋肉痛、神経認知事象及び眼科的事象が、プラセボよりも Alirocumab 投与時に高率に認められたと報告されていることから（Robinson JG et al. *N Engl J Med* 372: 1489-1499, 2015）、認知機能への影響及び眼への影響について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、認知機能への影響について、以下のように説明した。脳におけるコレステロールの代謝及び生合成等を考慮すると、脳内コレステロールの恒常性は本薬による血清中 LDL-C 低下作用の影響を受けず、本剤の臨床使用は認知機能に対して影響しないと考えられる（「3. (i) <審査の概略> (2) 1) PCSK9 阻害が肝臓以外の組織に影響を及ぼす可能性について」の項参照）。認知機能に関連する有害事象（MedDRA の高位グループ語（HLGT）で「譫妄（錯乱を含む）」、「認知および注意障害」、「認知症および健忘」、「思考障害および認知障害」及び「精神的機能障害」に該当する事象）は、国内臨床試験（20110231 試験及び 20120122 試験）では認められず、長期継続投与試験（20110110 試験及び 20120138 試験）の日本人集団の併合解析では、比較対照試験期間において本薬群で 0.3%（1/370 例、下唇の知覚障害）で認められたが、非重篤であり治験薬との因果関係は否定されている。PHMD 患者を対象とした国内外臨床試験（スタチン非併用の患者を対象とした臨床試験を含む）の併合解析¹⁷⁾においては、認知機能に関連する有害事象の発現頻度は、対照群で 0.3%（6/2080 例）及び本薬群で 0.1%（5/3946 例）であり、主な事象は健忘（それぞれ 0 例及び 2 例、以下同順）、失見当識（2 例及び 1 例）であった。長期継続投与試験（20110110 試験及び 20120138 試験）の全体集団の併合解析では、比較対照試験期間において、対照群で 0.2%（3/1489 例）及び本薬群で 0.8%（25/2976 例）であり、主な事象は、記憶障害（それぞれ 2 例及び 7 例）、健忘（それぞれ 1 例及び 7 例）であった。以上より、認知機能に関連する安全性上の懸念は認められていないものとする。

次に、申請者は、眼科的事象について、以下のように説明した。非臨床試験において、本剤の眼毒性を示す所見は認められなかった。臨床試験において、眼に関連する有害事象（MedDRA 器官別大分類（SOC）で「眼障害」に該当する事象）は、国内臨床試験（20110231 試験及び 20120122 試験）の併合解析において、プラセボ群 1.3%（4/304 例、硝子体浮遊物 2 例、結膜出血及び高眼圧症各 1 例）及び本薬群 1.0%（4/407 例、眼精疲労、結膜出血、角膜炎及び硝子体浮遊物各 1 例）に認められた。長期継続投与試験（20110110 試験及び 20120138 試験）の日本人集団の併合解析では、比較対照試験期間において、対照群 3.8%（7/186 例）及び本薬群 5.1%（19/370 例）に認められ、主な事象は、白内障（それぞれ 4 例及び 1 例、以下同順）及びアレルギー性結膜炎（0 例及び 2 例）であった。また、2 年目以降のオープンラベル期間では、0.6%（2/344 例、アレルギー性結膜炎及び羞明各 1 例）に認められた。PHMD 患者を対象とした国内外臨床試験（スタチン非併用の患者を対象とした臨床試験を含む）の併合解析¹⁷⁾においては、眼に関連する有害事象は、対照群 1.4%（30/2080 例）及び本薬群 1.5%（60/3946 例）で認められ、主な事象は霧視（それぞれ 2 例及び 6 例、以下同順）及び視力障害（4 例及び 2 例）であった。長期継続投与試験（20110110 試験及び 20120138 試験）の全体集団の併合解析においては、比較対照試験期間で対照群 2.4%（35/1489 例）及び本薬群 3.0%（90 例/2976 例）に認められ、主な事象は白内障（それぞれ 14 例及び 26 例、以下同順）、眼乾燥（1 例及び 12 例）、アレルギー性結膜炎（1 例及び 6 例）及び霧視（1 例及び 5 例）であった。以上より、眼科的事象に関連する安全性の懸念は特定されず、臨床問題となるものではないと考える。

機構は、まず、本剤投与時の認知機能に関連する有害事象について、以下のように考える。長期継続投与試験の比較対照試験期間においては、認知機能に関連する有害事象の発現割合が本薬群において対照群よりも高かったが、その他の臨床試験において対照群と比較して本薬群で一貫して高くなる傾向は認められなかった。検討された症例数及び期間ともに限られた中での情報であり、認知機能に対するより長期的な本剤の影響は不明であるが、現時点では認知機能に関して特定の検査等を必要と判断する根拠は乏しい。しかしながら、申請者が説明する非臨床試験等に関する考察や文献での報告から、本剤による LDL-C の低値が長期的にも脳への影響を及ぼさないと判断できず、製造販売後調査での長期的な評価は重要である。

また、本剤投与時の眼に関連する有害事象については、国内外臨床試験において、本薬投与時にこれらの有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められておらず、現時点で、眼科的検査でのモニタリング等を必要とするような結果は得られていないが、製造販売後調査等における長期的な評価が必要である。

6) ホルモンへの影響について

機構は、本剤がコレステロール低値をもたらすことから、ホルモン値への影響について申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように説明した。長期継続投与試験（20110110 試験）の比較対照試験期間において副腎皮質刺激ホルモン（以下、「ACTH」）、卵胞刺激ホルモン（以下、「FSH」）、黄体形成ホルモン（以下、「LH」）、コルチゾール、テストステロン及びエストラジオールを測定した結果、日本人集団における血清中 LDL-C の最低値別のホルモン値の変動は表 42 のとおりであ

り、いずれの集団においても臨床的に意義のある変動は認められず、LDL-C 値による影響は認められなかった。なお、血清中 LDL-C 値が 25 mg/dL を下回ったのは本薬群のみであった。また、性ホルモン（FSH、LH、テストステロン及びエストラジオール）の評価については、ホルモン補充療法を受けている被験者、ベースライン時にゴナドトロピン上昇（女性：FSH 値 25 IU/L 以上、男性：LH 値 15 IU/L 以上）が認められた被験者、年齢 50 歳以上の女性被験者は除外され、解析対象から除外されなかった女性 1 例（LDL-C 値が 25mg/dL 以上）における、ベースライン、12 週、24 週、52 週の FSH は、6.6、25.4、12.4 及び 5.8 IU/L、LH は 5.7、43.9、3.3 及び 13.1 IU/L、エストラジオールは 396.47、763.57、40.38 及び 1666.63 pmol/L であった。

表 42：長期継続投与試験（20110110 試験）の日本人集団（1 年目比較対照試験期間、本薬群）における血清中 LDL-C 値別のホルモン値の変動

	測定時期	10 mg/dL 未満	25 mg/dL 未満	25 mg/dL 以上
ACTH (pmol/mL)	ベースライン	3.4±1.8 (5)	5.0±2.8 (43)	5.3±3.4 (67)
	12 週	6.0±6.8 (5)	6.0±4.0 (50)	5.3±2.7 (82)
	24 週	4.9±2.9 (5)	6.4±3.7 (50)	5.6±2.9 (81)
	52 週	4.2 (1)	5.6±2.6 (36)	5.3±3.4 (62)
コルチゾール (nmol/mL)	ベースライン	317.95±92.83 (5)	316.69±98.52 (43)	318.64±125.40 (67)
	12 週	454.85±198.45 (5)	325.90±126.16 (50)	312.89±106.24 (82)
	24 週	372.05±98.96 (5)	326.36±112.86 (49)	319.50±119.91 (80)
	52 週	447.12±139.20 (5)	324.96±122.07 (50)	311.16±123.49 (80)
FSH ^a (IU/L)	ベースライン	5.2±2.2 (5)	9.3±6.0 (33)	10.3±9.1 (35)
	12 週	5.2±3.2 (5)	9.2±6.4 (33)	10.2±9.4 (35)
	24 週	4.8±2.5 (5)	9.1±6.4 (33)	9.4±8.9 (34)
	52 週	5.1±3.1 (5)	9.2±6.7 (33)	10.0±9.2 (34)
LH ^a (IU/L)	ベースライン	3.6±1.7 (5)	5.5±2.5 (33)	5.9±2.7 (35)
	12 週	3.9±2.1 (5)	5.5±2.8 (33)	5.8±2.5 (35)
	24 週	4.0±2.0 (5)	5.6±2.9 (33)	5.5±2.9 (34)
	52 週	3.8±2.1 (5)	5.7±3.4 (33)	5.9±2.9 (34)
テストステロン ^a (nmol/L)	ベースライン	13.998±3.357 (5)	14.545±4.084 (33)	17.143±5.891 (35)
	12 週	15.920±3.454 (5)	17.708±4.784 (33)	20.303±6.933 (35)
	24 週	15.455±2.547 (5)	17.498±4.498 (33)	19.189±5.808 (34)
	52 週	15.039±2.451 (5)	17.479±5.285 (33)	20.108±6.438 (34)

平均値±標準偏差（例数）

a：男性

機構は、以下のように考える。申請者から提出された長期試験でのホルモン値については、極めて限られた例数での検討ではあるが、検討された範囲では明らかな本薬による影響を示唆する傾向は見いだされず、また、性ホルモン等に関連する有害事象が本薬群で特に高率に発現する等の傾向は認められないこと（「1）LDL-C の過度の低下について」の項参照）から、現時点で、特段の検査等を実施する必要はないと判断する。ただし、本薬のホルモン値に対する影響については、製造販売後調査等における長期的な評価が必要である。

7) 肝機能障害について

申請者は、本剤投与時の肝機能障害について、以下のように説明した。本剤は肝細胞表面の LDLR 発現量を増加させることによって循環血液中から肝臓への LDL の取込みを増加させる。理論的には、この作用機序を介して肝細胞中のコレステロールが蓄積又は細胞内胆汁酸量が上昇し、

その結果として肝毒性が発現する可能性があるが、非臨床試験においては特段の肝毒性は認められていない。

臨床試験においては、肝臓に関連する有害事象（MedDRA の SMQ で「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」に該当する事象）は、国内臨床試験（20110231 試験及び 20120122 試験）の併合解析では、本薬群 2.2%（9/407 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加 3 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加及び肝機能検査異常各 2 例、肝機能異常、脂肪肝、尿中ビリルビン増加各 1 例、重複あり）、プラセボ群 1.3%（4/304 例、AST 増加 2 例、肝機能異常、脂肪肝、ALT 増加及び血中ビリルビン増加各 1 例、重複あり）に認められた。長期継続投与試験（20110110 試験及び 20120138 試験）の日本人集団の併合解析では、比較対照試験期間において、本薬群で 2.2%（8/370 例、脂肪肝 4 例、肝機能異常 3 例、ALT 増加、及び AST 増加増加各 2 例、肝損傷及び食道動脈瘤各 1 例、重複あり）、対照群で 1.1%（2/186 例、肝嚢胞、肝機能異常、ALT 増加、AST 増加及び γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加各 1 例、重複あり）に認められ、2 年目以降のオープンラベル期間では認められなかった。

肝酵素の変動については、国内臨床試験（20110231 試験及び 20120122 試験）の併合解析では、ALT 又は AST が ULN の 3 倍を超えた症例が、プラセボ Q2W 群で 0.7%（1/153 例）、プラセボ Q4W 群で 0.7%（1/151 例）、本薬 140 mg Q2W 群で 0.7%（1/153 例）、本薬 420 mg Q4W 群で 0%（0/154 例）、他の用量の本薬群 1.0%（1/100 例）であったが、ULN の 5 倍を超えた症例は認められなかった。また、長期継続投与試験（20110110 試験及び 20120138 試験）の日本人集団の併合解析では、比較対照試験期間で AST が ULN の 3 倍を超えた症例は、対照群 1.1%（2/186 例）、本薬群 1.6%（6/370 例）に認められ、正常上限の 5 倍を超えた症例が本薬群の 3 例に認められた。

PHMD 患者を対象とした国内外臨床試験（スタチン非併用の患者を対象とした臨床試験を含む）併合解析¹⁷⁾においても日本人集団の成績と同様に、肝臓に関連する有害事象の発現割合及び肝酵素異常が認められた症例の割合は低かった。

また、肝機能障害患者への本剤の投与について、国内外の第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験では活動性の肝疾患又は肝機能障害（ULN の 2 倍を超える AST 又は ALT 値）を有する被験者は除外されており、高度の肝機能障害を有する患者に対する安全性については検討していない。本薬の薬物動態に対する肝機能障害の影響を検討した臨床薬理試験（20120341 試験）では、肝機能正常被験者、軽度及び中等度肝機能障害被験者各 8 例が評価された。各群での有害事象発現頻度は、肝機能正常被験者で 12.5%（1/8 例、痔核）、軽度肝機能障害被験者で 50.0%（4/8 例、下痢・嘔吐・そう痒性皮疹、頭痛、うつ病、乳房腫瘍）、中等度肝機能障害被験者で 25.0%（2/8 例、腹水・耳下腺炎、下痢・食欲減退・膿疱性皮疹・尿路感染・頻脈）であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定されており、軽度及び中等度肝機能障害被験者において安全性の懸念は認められなかった。

以上、国内外臨床試験において肝臓関連の安全性の問題は認められなかった。

機構は、以下のように考える。国内外臨床試験では、本薬投与により臨床上特に問題となる肝機能障害の発現を示唆する結果は得られていない。また、肝機能障害被験者において、本剤の投与を制限する必要があると判断するようなリスクも示唆されていない。一方で、国内外の第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験では、基本的に肝機能障害や肝疾患が問題となっている患者は組み入れられ

ておらず、限られた検討しか行われていないことから、本剤の肝臓への影響については、製造販売後も情報収集する必要がある。

8) 糖尿病及び血糖上昇について

申請者は、本剤投与時の糖尿病に関連したリスクについて、以下のように説明した。

糖尿病に関連する有害事象（MedDRA の SMQ で「高血糖/糖尿病の発症」に該当する事象）の発現割合（広域検索の結果）は、国内臨床試験（20110231 試験及び 20120122 試験）の併合解析では、プラセボ群 3.9%（12/304 例、糖尿病 7 例、2 型糖尿病 4 例、意識レベルの低下及び低血糖症各 1 例、重複あり）、本薬群 3.2%（13/407 例、糖尿病 7 例、血中ブドウ糖増加、グリコヘモグロビン増加、コントロール不良の糖尿病、2 型糖尿病、耐糖能障害、低血糖症及び脱水各 1 例、重複あり）に認められた。長期継続投与試験（20110110 試験及び 20120138 試験）の日本人集団の併合解析では、比較対照試験期間の対照群で 6.5%（12/186 例）、本薬群で 9.5%（35/370 例）であり、2 年目以降のオープンラベル期間では認められなかった。長期継続投与試験の 1 年目の比較対照試験期間では、対照群と比較して本薬群において糖尿病に関連する有害事象の発現率が高かったが、2 型糖尿病の既往歴がある被験者の割合が本薬群 47.6%（175/370 例）の方が対照群 38.9%（72/186 例）に比べて高かったことが影響したものと考ええる。

また、空腹時血糖値及び HbA1c について、ベースラインからの変化量は表 43 のとおりであり、投与群間で類似していた。

表 43：日本人集団における本薬投与による空腹時血糖値及び HbA1c のベースラインからの変化量

	国内臨床試験 ^a		長期継続投与試験 ^b		
			比較対照試験期間		オープンラベル期間
	プラセボ群	本薬群	対照群	本薬群	本薬群
空腹時血糖 (mg/dL)					
ベースラインの値	114.6±25.6 (304 例)	114.8±26.3 (407 例)	114.6±28.8 (186 例)	115.0±24.0 (370 例)	113.0±25.2 (203 例)
変化量 12 週	2.2±18.4 (300 例)	1.1±18.7 (402 例)			
継続後 24 週			-3.8±19.5 (184 例)	1.1±19.3 (369 例)	
継続後 52 週			-0.9±20.7 (71 例)	1.4±19.8 (144 例)	
継続後 64 週					1.8±14.6 (70 例)
HbA1c (%)					
ベースラインの値	6.20±0.77 (304 例)	6.19±0.74 (406 例)	6.14±0.75 (186 例)	6.23±0.76 (369 例)	6.20±0.72 (203 例)
変化量 12 週	0.16±0.50 (301 例)	0.08±0.33 (404 例)			
継続後 24 週			0.03±0.36 (183 例)	0.07±0.48 (360 例)	
継続後 52 週			-0.05±0.33 (71 例)	-0.03±0.53 (144 例)	
継続後 64 週					-0.10±0.34 (69 例)

平均値±標準偏差

a：20110231 試験及び 20120122 試験の併合

b：20110110 試験及び 20120138 試験の併合

PHMD 患者を対象とした海外臨床試験（スタチン非併用の患者を対象とした臨床試験を含む）の併合解析¹⁷⁾においては、糖尿病に関連する有害事象の発現割合（広域検索の結果）は、対照群 1.5%（32/2080 例）及び本薬群 1.6%（94/3946 例）であり、主な有害事象は、糖尿病（対照群 0.3% 及び本薬群 0.3%以下同順）、2 型糖尿病（0.2% 及び 0.2%）であった。長期継続投与試験（20110110

試験及び 20120138 試験)の全体集団の併合解析では、比較対照試験期間において、対照群 3.3% (49/1489 例) 及び本薬群 2.9% (87/2976 例) に認められ、主な有害事象は、糖尿病 (対照群 0.7%、本薬群 1.0%、以下同順)、2 型糖尿病 (0.5%、0.7%) であり、2 年目以降のオープンラベル期間では、1.9% (32/1675 例) に認められ、主な事象は 2 型糖尿病 (0.6%) 及び糖尿病 (0.4%) であった。空腹時血糖値及び HbA1c の変化量については、投与群間で類似していた。

以上より、本剤投与時の糖尿病に関連する有害事象のリスクは、臨床上問題とならないものと考ええる。

機構は、以下のように考える。長期継続投与試験の日本人集団において、比較対照試験期間の糖尿病に関連する有害事象の発現割合が、本薬群で対照群と比較して高かったことについて、患者背景の差が影響した可能性があるとの申請者の説明は理解でき、空腹時血糖値や HbA1c の変化量等も考慮すると、現時点で、本剤投与時に耐糖能異常等に関する明らかなリスクは示唆されていないものと判断する。しかしながら長期投与時の耐糖能異常等への影響については、製造販売後調査等で引き続き情報収集する必要がある。

9) C 型肝炎ウイルス感染患者での安全性について

申請者は、C 型肝炎ウイルス (以下、「HCV」) 感染患者に対する本剤投与について、以下のように説明した。LDLR と HCV に関しては、HCV の細胞侵入に LDLR が必要であるとの報告 (Agnello V et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 12766-12771, 1999)、HCV は感染後に LDLR の細胞表面への発現をアップレギュレートし、細胞内の脂質環境を調節することでその増殖を促進するとの報告 (Albecka A et al. *Hepatology* 55: 998-1007, 2012、Syed GH et al. *J Virol* 88: 2519-2529, 2014) 等があり、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肝細胞への HCV 感染性が増す可能性が理論的には考えられる。

臨床試験において、国内第Ⅱ相試験 (20110231 試験) 及び第Ⅲ相試験 (20120122 試験) では、輸血歴等から HCV 感染リスクの高い患者、HCV 感染の既往がある患者及び AST 又は ALT が ULN の 2 倍を超える患者では、HCV 抗体検査が実施され、検査が行われた 20 例の日本人のうち、3 例は陽性であった。これら 3 例において、肝機能検査 (以下、「LFT」) 値は試験期間を通して ULN の 2 倍未満であった。これら 3 例のうち 1 例は、ベースライン及び試験実施中に検出可能な HCV RNA が認められた。それ以外の 2 例は、試験期間を通して HCV RNA は検出不能であり、LFT 値は安定していた。また、肝機能障害被験者を対象とした第Ⅰ相試験 (20120341 試験) では、軽度肝機能障害被験者 8 例全例、中等度肝機能障害被験者 8 例中 4 例が C 型肝炎であったが、これらの被験者において安全性の懸念は特定されなかった。さらに、PHMD 患者を対象とした海外臨床試験においては、HCV 抗体検査を受けた被験者 216 例中 9 例が抗体検査で陽性となった。これら 9 例の LFT 値は 1 例を除き、すべての測定時点で ULN の 2 倍未満であり、1 例ではスクリーニング時に ULN の 2 倍を超える AST 及び ALT 値が認められたが、ベースライン時及び投与後のすべての LFT 値は基準値の範囲内であった。また、これら 9 例中 2 例において、ベースライン時又は試験期間中に HCV RNA が検出されたが、他の 7 例では治験期間を通じて HCV RNA が検出限界以下で、LFT 値は安定していた。なお、長期継続投与試験 (20120138 試験) において別の 1 例で HCV RNA が検出されたが、当該被験者に抗 HCV 抗体検査は実施されなかった。これまで

に得られたデータでは、本剤の投与と HCV 感染の悪化の関連を示す所見は認められていないが、限られたデータでの検討であることから、今後も情報を収集する。

機構は、臨床試験成績からは、HCV 感染患者における安全性上の大きな問題は示唆されておらず、現時点で、HCV 感染患者への投与を禁忌とする必要までではないと考えるが、理論的には本剤投与により C 型肝炎発症及び悪化のリスクが高まる可能性は否定できないため、製造販売後調査等において情報収集を行い、新たな安全性上の問題が見いだされた際には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

10) 長期投与時の安全性について

申請者は、本剤の長期投与時の安全性について以下のように説明した。長期投与試験（20110110 試験及び 20120138 試験）の日本人集団における有害事象発現状況（HC 各群で 5%以上に認められた有害事象）については、表 44 及び 45 のとおりであった。

表 44 20110110 試験（日本人集団）における有害事象の発現状況

	HeFH		HC	
	本薬群	対照群	本薬群	対照群
例数	3	10	143	63
全有害事象	100.0 (3)	80.0 (8)	82.5 (118)	79.4 (50)
鼻咽頭炎	0 (0)	40.0 (4)	33.6 (48)	38.1 (24)
糖尿病	0 (0)	0 (0)	9.1 (13)	4.8 (3)
背部痛	0 (0)	0 (0)	7.0 (10)	1.6 (1)
歯周炎	0 (0)	0 (0)	6.3 (9)	0 (0)
挫傷	0 (0)	0 (0)	4.9 (7)	7.9 (5)
白内障	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)	6.3 (4)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	9.8 (14)	7.9 (5)

% (例数)

表 45 20120138 試験（日本人集団）における有害事象の発現状況

	HeFH		HC	
	140mg Q2W	420mg Q4W	140mg Q2W	420mg Q4W
例数	10	4	91	119
全有害事象	90.0 (9)	75.0 (3)	72.5 (66)	65.5 (78)
鼻咽頭炎	20.0 (2)	0 (0)	22.0 (20)	21.0 (25)
気管支炎	0 (0)	25.0 (1)	5.5 (5)	6.7 (8)
糖尿病	0 (0)	0 (0)	3.3 (3)	9.2 (11)
背部痛	10.0 (1)	0 (0)	3.3 (3)	5.0 (6)
インフルエンザ	0 (0)	0 (0)	1.1 (1)	5.0 (6)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	6.6 (6)	5.9 (7)

% (例数)

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、本薬群と対照群で差が無かった。糖尿病及び 2 型糖尿病は、本薬群において対照群より若干高く認められたが、本薬群において対照群よりも糖尿病の既往がある患者が多かった影響と考えられる（「8）糖尿病及び血糖上昇について」の項参照）。また、投与期間が長くなるにつれて有害事象発現割合が高くなることはなかった。HC 患者において、140 mg Q2W 群と 420 mg Q4W 群で、有害事象発現割合は同様であった。なお、HeFH 患者は、いずれの試験でも少数例であったため、意義のある比較は

困難であったが、HC 患者と大きく異ならなかった。以上の結果は、日本人患者における本剤長期投与時の安全性を裏付けるものであり、海外臨床試験成績とも一貫している。

機構は、本剤の長期投与時の安全性について、以下のように考える。日本人患者を含む長期試験成績において、本剤長期投与時に問題となる有害事象の増加や長期投与時に特有の有害事象等は認められていない。一方で、臨床的には本剤が数十年にわたって長期間投与される可能性もあることを考慮すると、現時点において長期投与の経験は限られていることから、長期投与時の安全性に関しては、製造販売後も情報収集する必要がある。

(7) 自己注射について

申請者は、本剤の自己注射について、以下のように説明した。長期継続投与試験（20120138 試験）において、本薬群の日本人被験者では、86.5%（193/223 例）がすべての投与で自己注射を行い、10.8%（24/223 例）が一部の投与で自己注射を行った。20120138 試験での安全性と、大多数が医療従事者により本剤を投与された国内第Ⅱ相試験（20110231 試験）及び第Ⅲ相試験（20120122 試験）での安全性について、有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象を比較したが、自己投与を行った被験者で新たに問題となる有害事象は認められなかった。なお、自己注射の適用については、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その他の医療従事者が十分な自己注射に向けての教育・訓練を実施する。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自己投与を開始するが、適用後、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、医療施設に連絡するよう指導するとともに、速やかに自己投与を中止させる等適切な処置を行う。これらの対応を適切かつ確実に実施するために、医師等の医療従事者を通して患者に説明・情報提供する資材を作成する。

機構は、以下のように考える。現在、本邦では、脂質異常症に対する自己注射の薬剤は承認されていないが、本剤は皮下注射製剤であり、他疾患に対して自己注射製剤が既に承認されていることも考慮すると、自己皮下注射自体は、特に新規性の高い投与手技とはいえない。自己注射が行われた臨床試験においても、特に問題となる事象は生じておらず、適切な患者指導を行った上で、本剤を自己注射することは可能である。なお、薬剤管理、注射手技及び機器の廃棄等については、十分な患者教育が必要であり、適切な指導を行えるよう情報提供を行う必要がある。

(8) 製造販売後の検討事項等について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。使用実態下における本剤長期投与時の安全性及び有効性の検討を目的とした特定使用成績調査を中央登録方式（観察期間：2 年間、登録症例数：3000 例）で実施する。当該調査では、小児、高齢者（75 歳以上）、肝機能障害患者（特に高度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者）及び HCV 感染患者での安全性情報並びに過敏症、免疫原性、LDL-C 低値（LDL-C が 40 mg/dL 未満）の影響等を検討する。なお、登録症例数 3000 例のうち、臨床試験での投与経験が限られていた肝機能障害患者は 300 例、高齢者（75 歳以上）は 300 例と予測され、患者背景を考慮した安全性評価が可能であると考ええる。

機構は、以下のように考える。本剤の臨床試験の対象となった患者の背景は限られており、肝機能障害患者及び高齢者（75 歳以上）の成績は限られていたことから、これらの患者集団を含め、本剤長期投与時の安全性及び有効性、過敏症、免疫原性、心血管イベントの発現状況、LDL-C 低値（LDL-C が 40 mg/dL 未満）の影響等を製造販売後調査で情報収集することが必要と考える。製造販売後調査の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付、薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号）に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、高コレステロール血症（家族性を含む）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は高コレステロール血症の治療に新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、効能・効果、用法・用量、添付文書における注意喚起の内容、製造販売後の検討事項等については、さらに検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 27 年 11 月 4 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①レパーサ皮下注 140 mg シリンジ、②レパーサ皮下注 140 mg ペン
[一 般 名]	エボロクマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者]	アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 3 月 20 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により指名した。

1. 本剤の臨床的位置付けについて

高コレステロール血症（以下、「HC」）患者に対しては、国内外のガイドラインにおいて、HMG-CoA 還元酵素阻害剤（以下、「スタチン」）が薬物療法の第一選択薬に位置付けられていること、国内第Ⅲ相試験では心血管イベントのリスクが高い HC 患者を対象として、スタチンへの上乗せで使用した場合のレパーサ皮下注 140 mg シリンジ及び同皮下注ペン（以下、「本剤」）による低比重リポタンパクコレステロール（以下、「LDL-C」）低下効果及び安全性が検証されていることから、本剤は、心血管イベントのリスクが高く、スタチン療法の効果不十分な HC 患者に対して、スタチンを含む既存治療と併用して投与することが適切とした機構の判断は専門委員に支持された。

2. 効能・効果について

本剤の臨床的位置付けを踏まえると、本剤は、少なくともスタチンを含む既存治療で効果不十分な HC 患者に対して使用することが適切であるとした機構の判断、及び本剤は、LDL-C 低下の必要性が高い、心血管イベントのリスクが高い HC 患者に限定して選択されるべき薬剤であるとした機構の判断は専門委員に支持された。また、国内第Ⅲ相試験及び 20110271 試験の結果を踏まえると、家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体（以下、「HeFH」）及び家族性高コレステロール血症ホモ接合体（以下、「HoFH」）患者を対象とすることは妥当とした機構の判断は専門委員に支持された。さらに専門委員より、現時点では本剤の心血管イベントのリスク低減効果が検証されているわけではないこと、また本剤は新規作用機序の薬剤であり、長期投与時の安全性が十分に確立しているとは言えないこと等を考慮すると、本剤の投与対象としてまず第一に考えられるのは家族性高コレステロール血症（以下、「FH」）患者であり、次に動脈硬化性疾患の再発防止を目的とする二次予防の HC 患者と考えられるとの意見が出された。また、一次予防で心血管イベントのリスクが高いと判断される HC 患者への投与については、例えば、スタチン内服中の糖尿病患者で LDL-C が 100 mg/dL を超えている場合に一律に本剤を投与するというような判断は適切ではなく、合併症の罹患状況及び既往歴等も考慮して心血管イベントのリスクが高いと判断できる患者に対して投与が行われるようにする必要があるとの意見が出された。

以上の議論を踏まえ、機構は、本剤の安易な使用は避けるべきであり、投与対象を選択する際に心血管イベントの発現リスクが高いことを確認する必要がある旨を注意喚起する必要があると判断し、【効能・効果】並びに添付文書の【効能・効果に関連する使用上の注意】及び【用法・用量に関連する使用上の注意】は以下のとおりとすることが適切と判断した。

【効能・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、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、本剤投与の可否を判断すること。（「臨床成績」の項参照）

【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。]

3. 有効性について

(1) 主要評価項目の妥当性について

本剤が心血管イベントの発現を低減させることを検証した直接的な成績は現時点では得られていないが、スタチンに限らず LDL-C 値を低下させることは心血管イベント抑制に寄与することが示唆されており、長期投与時の安全性に大きな懸念事項も認められていないことを考慮すると、現時点では、本剤の LDL-C 値の低下作用を基に本剤の有効性が示されており、臨床使用は可能であるとした機構の判断、及び本邦における実臨床下での本剤の心血管イベント発現率への影響に関しては、製造販売後調査等において適切に情報収集する必要があるとした機構の判断は専門委員に支持された。

(2) HoFH 患者における有効性について

HoFH 患者での評価は限られているが、HoFH 患者を対象とした海外 20110233 試験及び国際共同 20110271 試験の成績から、本剤の有効性は期待できるとした機構の判断は専門委員に支持された。また、HoFH 患者においては、LDL 受容体の遺伝子型によっては有効性が得られない場合も想定されるが、本剤による LDL-C 低下作用は比較的速やかに評価でき、安全性にも大きな懸念はないこと等を考慮し、本剤投与前に LDL 受容体の遺伝子型の特定をせず、本剤を投与してその反応性を評価することにより個々の患者における有用性と投与継続の可否を判断することは妥当とした機構の判断は専門委員に支持された。

4. 用法・用量について

(1) HC 患者及び HeFH 患者における用法・用量について

国内第Ⅲ相試験においてエボロクマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）140 mg Q2W（2 週に 1 回投与）及び 420 mg Q4W（4 週に 1 回投与）の有効性が示され、LDL-C の低下の程度も両群で大きく異ならなかったことから、これらの 2 つの用法・用量を医療現場に提供し、患者の通院状況等を考慮し、いずれかを選択することで差し支えないとした機構の判断は専門委員に支持された。

(2) HoFH 患者における用法・用量について

20110233 試験及び 20110271 試験の結果から、HoFH 患者における 420 mg Q4W の有効性及び安全性は示されていること、420 mg Q2W については、20110271 試験で検討され、当該試験で 420 mg Q2W での投与が行われた症例のうちその多くは HoFH 患者であったことから、HoFH 患者に対する用法・用量として、420 mg Q4W に加えて効果不十分な場合には 420 mg Q2W まで増量可能とすることは妥当とした機構の判断、及び、20110271 試験の結果から、アフエレーシスを施行している患者において、420 mg Q2W での投与開始を考慮することは可能とした機構の判断は専門委員に支持された。

また、小児への投与症例が限定的であることを考慮すると、現時点で推奨できる通常用法・用量は成人についてであり、小児全般において、推奨できる用法・用量は明確になっていないとした機構の判断についても専門委員に支持された。

以上、(1) 及び (2) を踏まえ、機構は、用法・用量を以下のとおりとすることが適切と判断した。

【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 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。

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 アフエ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。

5. 安全性について

本剤投与により懸念される LDL-C の過度の低下、抗体産生、注射部位反応、血中クレアチンホスホキナーゼ上昇及び筋関連有害事象、認知機能への影響、眼への影響、ホルモンへの影響、肝機能障害、糖尿病及び血糖上昇等の事象並びに C 型肝炎ウイルス感染患者における安全性について、現時点では臨床上大きな問題は示唆されていないが、実臨床では本剤が数十年にわたって投与される可能性もあることを考慮すると、現段階では長期投与の経験は限られていることから、長期投与時の安全性（上記の事象を含む）に関しては、製造販売後も情報収集し、新たな知見が得られた場合には、適宜対策を講じる必要があるとした機構の判断は専門委員に支持された。

6. 医薬品リスク管理計画（案）について

特定使用成績調査の目標症例数について、発現率が0.1%の有害事象を95%の確率で少なくとも1例検出できる観察期間2年間の症例として3000例を収集し、そのうち肝機能障害患者及び高齢者（75歳以上）をそれぞれ300例以上収集する計画が申請者から提出された。審査報告（1）の「II.4.（iii）有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（8）製造販売後の検討事項等について」の項における検討及び専門委員からの意見を踏まえ、機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画について、表46に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、及び表47に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、申請者より表46及び表47を踏まえた医薬品リスク管理計画（案）、並びに製造販売後調査計画（案）（骨子は表48）が提出された。

表46：医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
該当なし	<ul style="list-style-type: none"> ・過敏症 ・免疫原性 	<ul style="list-style-type: none"> ・HoFH（小児を含む） ・高齢者（75歳以上） ・肝機能障害患者 ・HCV感染患者 ・長期使用（LDL-C低値（40 mg/dL未満）の影響を含む）
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・使用実態下での長期投与時の有効性 		

表47：医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・特定使用成績調査（長期使用） 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材の作成及び配付 ・ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表

表48：製造販売後調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における長期投与時の安全性及び有効性の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	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患者
観察期間	本剤投与開始後2年間
予定症例数	安全性解析対象症例数として3000例
主な調査項目	過敏症、免疫原性に関連する有害事象等

7. 有害事象の集計ミスについて

申請者より、国内第II相試験（20110231試験）における有害事象の集計に誤りがあったことが判明したとの報告があったことから、機構は、集計ミスの詳細及び発生した原因、並びに本剤の安全性評価に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。20110231試験において、データの不整合を検出するシステムに不具合が生じ、治験薬投与後に発現した有害事象のうち2例3件（筋肉痛、便秘及び鼻咽頭炎各1件）が、投与前に発現した有害事象として集計された。また、同様の事例が海外第II相試験（20101154試

験¹⁸⁾及び20101155試験¹⁹⁾で4例4件(20101154試験で拡張期高血圧、腹痛及び副鼻腔炎各1例、20101155試験で錯感覚1例)で確認された。当該6例7件の有害事象はいずれも非重篤であり、治験薬の投与中止に至った事象は発現しておらず、再解析の結果を踏まえても、安全性に関する結論に変更はない。なお、その他の試験については、同様の事例は認められなかった。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を踏まえると、新たに判明した有害事象による本剤の安全性評価に及ぼす影響は軽微であり、リスク・ベネフィットバランスは変わらないものと考えられ、本申請にあたって提出された他試験においても有害事象の集計ミスはなかったと判断できる。以上より、これまでの審査の結論への影響はないと判断するが、今後同様のエラーが起こらないよう厳密なチェック体制を構築すること、及び運用にあたって関係者間で十分な情報共有を図ることが重要である。

III. 審査報告(1)の訂正事項

審査報告(1)の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
17	表7	<u>t_{max} (day)</u>	t _{max}
17	表7脚注	a: 中央値	a: 中央値、本薬では day、ロスバスタチンでは h
31	18	<u>1~3 週間後</u>	約 2 週間後
32	7	<u>1 週間後</u>	約 1~3 週間後
43	表 21 (筋肉痛)	<u>2.0 (1)</u>	<u>4.1 (2)</u>
43	表 21 (便秘)	<u>2.0 (1)</u>	<u>4.1 (2)</u>
53	15	<u>3211 例</u>	<u>3122 例</u>
57	13	<u>重症 FH</u>	<u>HoFH</u>
66	27	<u>46.9% (23/49 例)</u>	<u>42.3% (41/97 例)</u>
66	28	<u>47.1% (8/17 例)</u>	<u>46.4% (13/28 例)</u>
66	28	<u>68.4% (13/19 例)</u>	<u>54.3% (25/46 例)</u>
66	30	<u>47.4% (101/213 例)</u>	<u>47.9% (105/219 例)</u>
67	表 40	記載なし	筋肉痛 <u>25 mg/dL 未満: 1.2 (3)</u> <u>40 mg/dL 以上: 3.4 (2)</u>
68	表 41 (頭痛・25 mg/dL 未満)	<u>2.5 (5)</u>	<u>2.6 (5)</u>
70	31	<u>1.2% (5/407 例)</u>	<u>1.5% (6/407 例)</u>
71	3	<u>2.1% (11/538 例)</u>	<u>2.1% (11/521 例)</u>
72	28	製造販売後調査での	製造販売後調査等での
75	15	<u>47.6% (175/370 例)</u>	<u>47.6% (175/368 例)</u>
75	16	<u>38.9% (72/186 例)</u>	<u>38.9% (72/185 例)</u>
75	24	<u>1.6% (94/3946 例)</u>	<u>1.6% (63/3946 例)</u>

IV. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

¹⁸⁾ 10-year Framingham Risk Score 10%以下の FH 及び HC 患者を対象として本剤を単独投与した試験

¹⁹⁾ FH 及び HC 患者を対象として本剤とスタチンを併用投与した試験

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5A.1-11、5.3.5A.1-12、5.3.5A.1-13-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

V. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のよう整備し、本剤を承認して差し支えないと判断する。なお、本剤は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、原体及び製剤は劇薬及び毒薬のいずれにも該当せず、生物由来製品に該当すると判断する。

- [効能・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、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。
- [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 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。
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。
- [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。