レパーサ皮下注 140mg シリンジ
レパーサ皮下注 140mg ペン
（エボロクマブ（遺伝子組換え））
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、アステラス・アムジェン・バイオファーマ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アステラス・アムジェン・バイオファーマ株式会社

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　はじめに

心血管系疾患（CVD）は世界的に流行しており、過去20年間に先進国のCVD死亡率は減少したものの、世界での死亡及び身体障害の最も重要な原因の1つであり、世界での疾病全体の10%以上を占める。2008年の世界保健機関の推定によると、全世界での死亡数は5700万例であり、そのうち3,600万例は非感染性の原因によるものである。CVDによる死亡は1,700万例を超えており、そのうち80%近くは心臓発作又は脳卒中に起因する（World Health Organization, 2011）。

高コレステロール血症は、ヒトの冠動脈疾患（CHD）及び脳卒中の確立された危険因子である。高コレステロール血症の治療は、心疾患及び脳卒中がそれぞれ死因の第2及び第3位を占める本邦において心血管系疾患罹患率及び死亡率を顕著に低下させることにつながると考えられている（Iso, 2011）。家族性高コレステロール血症患者（ヘテロ及びホモ接合体）のコレステロール濃度は更に高く、心血管系イベントの割合も高いため、この疾患に対する治療法のニーズ非常に高い。日本人集団におけるCHDの有病率は多くの西洋人集団よりも低いものの、日本人のライフスタイルの変化及び最近20年間での高コレステロール血症や糖尿病のような危険因子の保有率の著しい上昇が、本邦におけるCHD及びその他の心血管系疾患の発現率をより高めると予測される。2000年に実施された研究では、日本人成人のほぼ30%において総コレステロールの上昇が示された（Kita, 2004）。西洋人集団と同様、高コレステロール血症は日本人被験者におけるCHDリスクの上昇と関連している（Imano et al, 2011）。高コレステロール血症はCHD発症の重要な改善可能な危険因子であるので、高コレステロール血症の治療が本邦における心血管系疾患罹患率及び死亡率を顕著に低下させることにつながる可能性がある。

現在、スタチン類（ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬）は、高コレステロール血症に対する第一選択の治療薬である。積極的な高コレステロール血症の治療によってCHD発症のリスクを低下させることを示すデータも増加しつつあり（Baigent et al, 2010；LaRosa et al, 2005；Cannon et al, 2004）、これらの所見と、日本人集団における一次及び二次予防試験から得られたデータは一致している（Teramoto, 2011；Hiro et al, 2009；Sato et al, 2008；Nakamura et al, 2006；Koizumi et al, 2002）。最近の報告によると、低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）を積極的に低下させることにより、心血管系イベントのリスクが高い日本人被験者に対してより一層のベネフィットをもたらすことが示唆されている（Nohara et al, 2012; Miyauchi and Daida, 2010）。また、Cholesterol Trialists' Collaborationメタアナリシスには17万人近くの患者を対象にスタチンと対照薬とを比較した無作為化比較対照試験21試験が組み込まれており、LDL-Cが約1 mmol/L低下するごとに主要心血管系イベント（致死性冠動脈疾患、非致死性心筋梗塞、冠動脈血行再建、脳卒中）のリスクは約20%低下することが示された（CTT, 2010）。しかし、LDL-Cの目標値に到達したにもかかわらず、患者の約3分の2では依然として心血管系事象が発現する（Libby, 2005）。この残存リスクのすべてがLDL-Cに起因するとは考えにくいが、CTTデータは最大限のスタチン療法に更なるLDL-C低下を提供する新規薬剤によって心血管系事象の罹患率及び死亡率を更に低下させる可能性があることを示唆している。

したがって、単独療法又は既承認薬との併用療法としての使用ができ、LDL-Cを抑制する効果が高い新たな治療法が有用であると考えられる。

1.5.2 起原又は発見の経緯

血漿 LDL-C 値の調節による細胞内及び全身コレステロール平衡の維持においては、肝細胞表面低比重リポ蛋白受容体（LDLR）の再利用が重要な役割を果たしている。プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型（PCSK9）が LDLR の再利用及び調節に重要な役割を果たしていることが示された（Horton et al, 2007；Brown and Goldstein, 2006）。PCSK9 は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、腎臓及び腸に発現する（Zaid et al, 2008）。PCSK9 は LDLR に直接結合し、LDL 及び LDLR と共に肝細胞内に取り込まれた後、LDLR の分解を引き起こす。肝細胞表面 LDLR の減少は循環血中 LDL-C の上昇につながる。このため PCSK9 は高コレステロール血症の発症における新規治療薬の標的となり得る。このようなアプローチは非臨床モデルの研究から、更に PCSK9 の機能喪失型突然変異の保有者ではコレステロール値が正常値未満であり、CHD の罹患率が低いとの所見から裏付けられている（Benn et al, 2010；Cohen et al, 2006; Cohen et al, 2005）。PCSK9 の遺伝的変異は日本人患者のコレステロール値にも顕著に影響を及ぼすことが示されている（Miyake et al, 2008；Shioji et al, 2004）。

evolocumab は米国アムジェン社で作製された遺伝子組換えヒト IgG2 モノクローナル抗体であり、PCSK9 に結合することにより肝細胞表面 LDLR との結合を阻害し、循環血中 LDL-C 濃度を減少させる（図 1.5-1）。その構造は 441 個のアミノ酸残基からなる重鎖（γ2 鎖）2 分子及び 215 個のアミノ酸残基からなる軽鎖（λ鎖）2 分子で構成される糖タンパク質であり、遺伝子組み換え技術を用いてチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。

evolocumab は、米国アムジェン社において、[redacted]年より非臨床安全性試験（安全性薬理を含む）が、2009 年より臨床試験が開始され（図 1.5-3）、原発性高脂血症及び混合型脂質異常症並びに家族性高コレステロール血症ホモ接合体の適用にて、米国及び欧州等でそれぞれ 2014 年 8 月及び 9 月に製造販売承認申請を行い、2015 年 7 月に欧州、2015 年 8 月に米国、2015 年 9 月にカナダにて承認された。

国内での臨床開発は、米国 Amgen 社が[redacted]を国内治験管理人として、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の適用を目的として第Ⅱ相試験を 2012 年[redacted]月より、第Ⅲ相試験を 2013 年[redacted]月より開始した。その後、2013 年 10 月に設立された米国アムジェン社とアステラス社の合弁会社であるアステラス・アムジェン・バイオファーマ株式会社も開発を担当した。第Ⅲ相試験の結果から、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患者において本剤 12 週間投与により、主要評価項目である LDL-C のベースラインからの低下にプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められ、更にプラセボと類似した安全性プロファイルも確認できた。これらの結果から、今般、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、家族性高コレステロール血症ホモ接合体を適応症として、1 回 140 mg、2 週間に 1 回皮下投与及び 1 回 420 mg、4 週間に 1 回皮下投与の用法・用量にて製造販売承認申請を行うこととした。

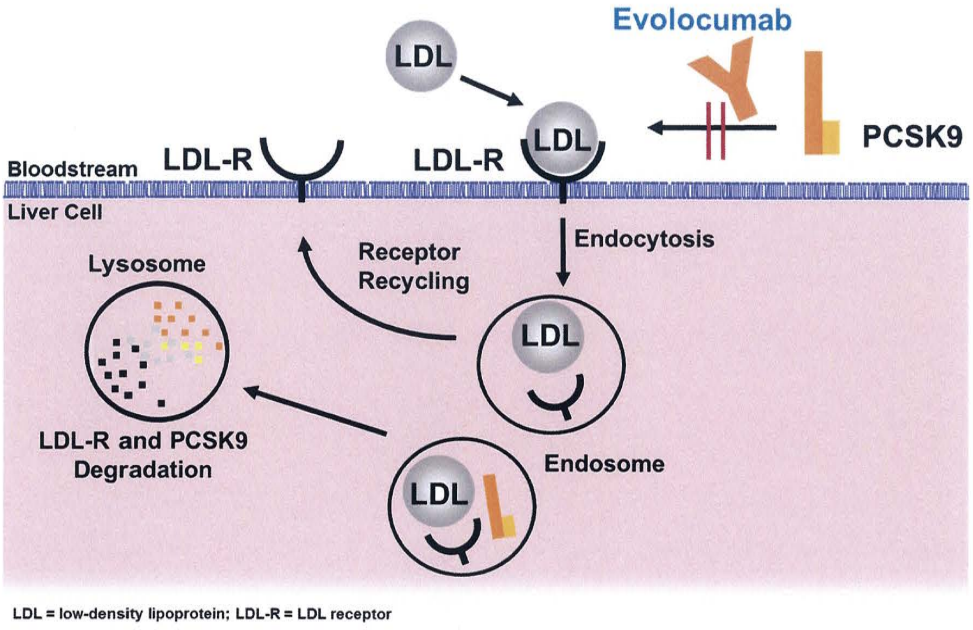


図 1.5-1　evolocumab の作用機序

1.5.3 開発の経緯

1.5.3.1 品質

開発期間中の治験薬供給及び市販用製剤製造を目的として、evolocumab 原薬の製造工程を最適化した。非臨床試験、第 I 相及び第 II 相臨床試験に使用した原薬は、製法 1 と称する製造工程により Amgen Thousand Oaks, USA にて製造された。第 III 相試験に用いた原薬の大部分は、製法 2 と称する製造工程により Amgen Rhode Island, USA にて製造された。市販用製剤の原薬は第 III 相試験での製造方法と同じ製法 2 により Amgen Rhode Island にて製造される予定である。

本承認申請の製剤は、140 mg/mL ガラス製プレフィルドシリンジ（PFS）及び同一の PFS を装着した AI/pen（Auto Injector Pen）の 2 種類で、いずれも一回使用のコンビネーション製剤である。本市販用製剤は、所定の貯蔵方法（2－8℃）で 18 カ月間安定であることが承認申請時に確認されており、審査期間中に 24 カ月までの追加安定性試験結果の提出を予定している。これらの結果を合わせて有効期間は 24 カ月と設定する予定である。

1.5.3.2 非臨床試験

薬理試験

[redacted]年[redacted]月より本薬の薬理学的特性を明らかにする目的で、evolocumab がヒト、カニクイザル及びハムスターの PCSK9 と高い親和性で結合することを確認し、さらに *in vitro* ヒト肝細胞株での PCSK9 の LDLR との結合阻害と LDL-C 取り込み阻害、並びにカニクイザル及びハムスターでの evolocumab 投与による用量依存的な血清中コレステロール低下作用を検討し、その効果が示された。

第 I 相試験の開始前に、安全性薬理試験としてカニクイザルに evolocumab を IV 投与し、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系への影響を評価した。その結果、影響を示唆する変化は認められなかった。

以上の結果より、臨床における LDL-C 低下作用が期待された。また、本薬の安全性薬理評価より、本剤の臨床使用において、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系の副作用が発現する可能性は低いと考えられた。

吸収、分布、代謝、排泄の試験

[redacted]年[redacted]月より本薬の薬物動態を明らかにするために、カニクイザルにおける PK/PD 試験及び生物薬剤学試験を実施した。本薬の薬物動態は非線形であり、その分布容積は小さく、SC 投与後の絶対バイオアベイラビリティは 82%であった。第 I 相試験の開始前に、カニクイザルにおける PK/PD 関係を評価し、クリアランスの機序に基づいてヒトでの初回投与量を検討した。反復投与後の TK に性差はなく、蓄積または時間依存的な変化の兆候は認められなかった。また、抗薬物抗体の発現率は低かった。代謝及び排泄に関する試験は実施していないが、ほかのモノクローナル抗体と同様と推定された。

毒性試験

[redacted]年[redacted]月より本薬の非臨床における安全性を評価するために、反復投与毒性試験（ロスバスタチンとの併用毒性試験を含む）、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（組織交差反応性試験）を実施した。ICH ガイドラインを含む当該ガイドラインに準拠し、すべての重要な試験は GLP 適合試験として実施した。第 I 相試験の開始前に、カニクイザルにおける 1 週間に 1 回（QW）SC 投与による 28 日間反復投与毒性試験、ウサギの IV 投与による局所刺激性試験、並びにヒト及びカニクイザルの in vitro 組織交差反応性試験を実施し、臨床試験開始の妥当性を確認した。その後、ハムスターにおける 28 日及び 3 カ月 QW 投与による反復 SC 投与毒性試験、カニクイザルにおける 6 カ月 QW 投与による反復 SC 投与毒性試験、カニクイザルにおけるロスバスタチンとの 3 カ月間併用投与毒性試験、ハムスターの受胎能及び初期胚発生に関する試験、ハムスターの SC 投与による局所刺激性試験及びハムスターの in vitro 組織交差反応性試験を追加実施し、臨床試験実施の妥当性を評価した。承認申請時までに、がん原性を評価するハムスターの 104 週生涯投与試験及びカニクイザルにおける拡充型出生前及び出生後発生毒性試験を検討した。

その結果、主な所見は予測された薬力学的効果である血清中 LDL-C 低下のみで、臨床において本薬による重篤な副作用が発現する可能性は低いと考えられた。

1.5.3.3 臨床試験

(1) 第 I 相試験、臨床薬理試験、生物薬剤試験

海外において 2009 年より第 I 相試験を開始し、健康成人における evolocumab 7～420 mg SC 及び IV 投与の単回投与試験（20080397 試験）が実施された。その後、高脂血症を対象として evolocumab 14～420 mg SC 6～8 週投与の第 I 相試験（20080398 試験）を実施し、その結果、高用量群では血中 PCSK9 の速やかな抑制と LDL-C の低下の相関が認められた。薬物動態は 140 mg SC 以上で非線形を示した。

日本人健康被験者の第 I 相試験（20110121 試験）（白人を含む）は[redacted]年から米国で行い、本剤 70、 210、420 mg 単回 SC 投与の安全性及び忍容性は良好であった。evolocumab 投与群の LDL-C 濃度はベースライン値と比較して用量に依存して低下し、その低下は日本人被験者と白人被験者で同程度であった。薬物動態にも日本人被験者と白人被験者とで大きな差はなかった。

これら第 I 相試験に引き続いて、海外で 140 mg ペン型オートインジェクター（AI/pen）を対照として、140 mg プレフィルドシリンジ（PFS）と 420 mg パーソナルインジェクター（AMD）との生物学的同等性を確認する試験（20110168 試験、20120133 試験）が実施された。また、PK の個体内変動を検討する試験（20120136 試験）、肝機能低下者での PK 試験（20120341 試験）、腎機能低下者での PK 試験（20140213 試験）並びに製剤検討のための第 0 相試験（20110234 試験、20120101 試験、20120135 試験）が実施された。

(2) 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（HeFH）

第 II 相試験

海外では、高脂血症又は混合型脂質異常症患者において evolocumab 70、105、140 mg、 2 週間に 1 回、及び 280、350、420 mg の、4 週間に 1 回 にて 12 週間投与の有効性及び忍容性を検討するため、

プラセボ、エゼチミブを対照としたevolocumab単剤投与の第Ⅱ相試験（20101154）、並びにevolocumabをスタチンと併用若しくはスタチンとエゼチミブと併用したプラセボ対照第Ⅱ相試験（20101155試験）を実施した。スタチン療法併用下でevolocumabを投与した結果、投与頻度が2週間に1回及び4週間に1回のすべてのevolocumab群での投与12週でのUC LDL-Cのベースラインからの変化率が、プラセボと比較して統計学的に有意な低下を示した（P<0.001）。プラセボと比較した投与12週におけるベースラインからの低下率は、140 mg 2週間に1回群で66%、420 mg 4週間に1回群で50%であった。LDL-C及び各脂質指標に対する効果は概ね各投与間隔で140 mg 2週間に1回群及び420 mg 4週間に1回群で最大であった。

海外で、家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体（HeFH）患者を対象にevolocumabの忍容性及びLDL-Cに対する有効性を評価する二重盲検無作為化プラセボ対照多施設共同試験（20090158 試験）が行われた。その結果（スタチン又はエゼチミブとの併用か否かにかかわらず）、検討したいずれの用量（350 mg 4週間に1回及び420 mg 4週間に1回）でもプラセボと比較して、投与12週時点におけるUC LDL-Cのベースラインからの変化率に統計学的に有意な低下が認められた（P<0.001）。低下率は用量依存的であり、420 mg投与群で最大の効果が認められた。プラセボと比較した投与12週時点におけるベースラインからの低下率はそれぞれ44%及び56%であった。

また、スタチン忍容性不良の高脂血症又は混合型脂質異常症を対象とした海外第Ⅱ相試験（20090159試験）では、12週間投与にて検討したいずれの用量（280 mg、350 mg又は420 mg 4週間に1回、及び420 mg 4週間に1回にエゼチミブ10 mg/dayを併用）でも、エゼチミブ10mg/day経口投与と比較して高い効果を示した。またその効果は用量依存的であり、420 mg 4週間1回で最大の効果が認められた。

国内では、スタチン単独療法あるいはスタチンとエゼチミブの併用療法を受けている心血管系リスクの高い高脂血症又は混合型脂質異常症（HeFH含む）を対象として、第Ⅱ相用量設定試験（20110231試験）を実施した。evolocumab 70 mg又は140 mg 2週間に1回、及び280 mg又は420 mg 4週間に1回投与にて12週間後のLDL-Cはプラセボに比較しそれぞれ53%、69%。58%、64%低下し、海外第Ⅱ相試験（2010155試験）の結果と類似していた。安全性に用量による差異は認められなかったことから、日本人における至適用量は海外と同様140 mg 2週間に1回及び420 mg 4週間に1回投与と考えられた。

第Ⅲ相試験

国内において、心血管系リスクの高い高脂血症又は混合型脂質異常症（HeFH含む）患者を対象とした第Ⅲ相試験（20120122試験）を実施し、スタチン併用（アトルバスタチン5 mg又は20 mg/日経口投与）時のevolocumab 140 mg 2週間に1回又は420 mg 4週間に1回投与の有効性及び安全性をプラセボ（スタチン投与）と比較した。LDL-Cはプラセボに比較していずれの投与も10週と12週時の平均では74%低下し、12週時では2週間に1回で75%、4週間に1回で69%の低下を示した。総コレステロール、ApoB、non-HDL-C、総コレステロール／HDL-C比、ApoB/ApoA1比、reflexive LDL-C反応、HDL-C、VLDL-C、トリグリセリド、Lp（a）及びHDL-Cの各脂質指標もプラセボと比較し有意に改善した。有害事象の発現はプラセボと差がなく、抗evolocumab抗体の発現は極めて低く、抗evolocumab中和抗体は見られなかった。

海外では、原発性高コレステロール血症及び混合型脂質異常症患者を対象にevolocumabのスタチンとの併用投与をプラセボ、エゼチミブと比較する第Ⅲ相試験（20110115）を実施した。スタチンはアトルバスタチン10又は80 mg、ロスバスタチン5又は40 mg、又はシンバスタチン40 mgの5コホートを用いた。投与12週時点のreflexive LDL-Cの変化率は、140 mg 2週に1回投与でプラセボと比較してすべてのコホートで68%～76%、420 mg 4週間に1回投与では55%～71%の有意な低下がみられ、エゼチミブと比較しても有意な低下が認められた。また10-year Framingham Risk Score 10%以下の高脂血症患者を対象にevolocumab単独投与を、プラセボ、エゼチミブと比較する海外第Ⅲ相試験（20110114試験）を実施し、投与12週時点のreflexive LDL-Cの変化率は、プラセボと比較して、140 mg 2週間に1回及び420 mg 4週間に1回 はそれぞれ57%及び55%低下し、エゼチミブと比較し 39%及び 38%の有意な低下が認められた。なお日本人での単剤投与試験は実施していない。

脂質低下療法実施中のHeFH患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（20110117試験）を実施し、投与10週と12週時点のreflexive LDL-Cの平均変化率は、プラセボと比較して140 mg 2週間に1回、420 mg 4週間に1回投与でそれぞれ60%及び66%の有意な低下がみられた。

スタチン忍容性不良の高コレステロール血症を対象とした海外第Ⅲ相試験（20110116試験）を実施し、投与10週と12週時点のreflexive LDL-Cの平均変化率は、エゼチミブと比較して140mg 2週間に1回、420mg 4週間に1回投与でそれぞれ37%及び39%の有意な低下を認めた。

また自宅での自己注射用注入器による適切な投与を確認する試験も実施され（20120348試験、20120356試験）、自宅において適切に使用できることが示された。

(3) 家族性高コレステロール血症ホモ接合体（HoFH）

脂質低下療法実施中の HoFH 患者（12 歳以上）を対象とし、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（20110233 試験）及び日本も参加した国際共同非盲検長期投与試験（20110271試験［継続中］）を実施した。中間解析ではevolocumab 420 mg 2週間に1回又は420 mg 4週間に1回投与時のベースラインからの平均UC LDL-C低下率は12週時点までが約21%、24週時点までが約23%であり、治療の難しいHoFHにおいて臨床的に意義のある効果が認められた。20110233試験から20110271試験移行後12週時点で420 mg 2週間に1回投与に変更したとき6～8%の更なる低下がみられ、420 mg 4週間に1回投与で効果不十分な場合には420 mg 2週間に1回投与への増量も意義があると考えられた。更に、最長120週間までの長期投与にわたり持続した有効性がみられ、その他の脂質指標も改善した。また、12歳以上18歳未満の年齢層の有効性と安全性は、全試験対象集団の結果と同程度であった。日本人HoFH患者（5例）では、24週時点までの平均UC LDL-C低下率は約47%であった。

(4) 長期投与試験

国際共同長期投与継続試験（20110110、2012138）に日本も参加し、承認申請時のデータ（[redacted]年[redacted]月データベースカットオフ時点）では、evolocumab 140 mg 2週間1回及び420 mg 4週間1回投与の外国人では1年以上2495例、2年以上715例、日本人では1年以上145例（但し、この日本人症例は全て420 mg 4週間1回投与）の安全性と有効性の持続が確認されている。また20120138試験については、[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフにおいて、Year 1 SoC対照期間の日本人被験者（evolocumab 140 mg 2週間1回及び420 mg 4週間1回投与）のevolocumab曝露期間の中

央値が 11 カ月であり、本試験における安全性と有効性は現在までに実施した日本人集団及びグローバル集団での安全性、有効性の結果と一致していた。両試験は 2015 年 3 月現在、継続中である。

(5) その他進行中の試験

日本が参加している試験として以下が進行中である。尚、本試験は、[redacted]で現在進行中であり、本申請資料に含めなかった。

- 心血管系疾患を有する脂質異常症患者を対象とし、スタチン併用時の evolocumab 投与が心血管系事象に与える影響をプラセボ投与と比較する大規模国際共同第Ⅲ相二重盲検試験（20110118 試験）。

1.5.4 治験相談等の経緯

日本での開発計画に関しては、[redacted]相談（受付番号[redacted]、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日面談）を行い、医薬品医療機器総合機構より助言を受け、国内第Ⅱ相試験（20110231 試験）の結果をもとに、国内第Ⅲ相試験（20120122 試験)を実施することにした。また、[redacted]及び[redacted]についても助言を受けた。

また国際共同第Ⅲ相試験（20110118 試験）の[redacted]について[redacted]相談（受付番号[redacted]、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日面談）を行い、医薬品医療機器総合機構の助言を受け、当該試験に参加した。

1.5.5 特徴及び有用性

evolocumab は、既存の抗高コレステロール薬にない新規の作用機序による LDL-C 低下作用を有する画期的な脂質改善薬として、以下の特徴及び有用性が認められている。

非臨床試験

1. 強い PCSK9 阻害作用を有し、PCSK9 による LDL 取込み抑制を阻害する。
   - evolocumab はヒト、カニクイザル及びハムスターの PCSK9 に高い親和性で結合する。（KD はそれぞれ 16、8 及び 14 pM）
   - ヒト肝細胞株（HepG2）では、PCSK9 の LDLR への結合を濃度依存的に阻害し、PCSK9 刺激によって低下した LDL 取込みを増加させた。
2. 肝 LDLR 発現促進により、脂質低下作用を示す
   - ハムスターに evolocumab を投与したところ、肝 LDLR 蛋白量が増加し、血清 non-HDL-C が減少した
   - カニクイザルに evolocumab を投与したところ、対照動物と比較して統計的に有意な、用量依存性の平均 LDL-C（及び総コレステロール、ApoB）の減少が認められた

臨床試験

1. 高コレステロール血症患者（家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者を含む）において、既存の薬剤では達成できなかった非常に優れた、長期に継続したLDL-C低下作用並びほかの脂質パラメータの改善作用を示す。
   - 国内第Ⅲ相試験において、高コレステロール血症患者（家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者を含む）に対しアトルバスタチンに併用してevolocumab 140 mgを2週間に1回及び420 mgを4週間に1回投与したとき、LDL-C平均低下率のプラセボとの差は67%～76%であり、その他の脂質パラメータに対しても有意な改善が認められた（例えば、Lp（a）：40%～53%低下、TG：17%～28%低下、HDL-C：9%~17%上昇）。
   - 国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験から非盲検長期継続投与試験に移行した日本人において、evolocumab継続投与によるLDL-C低下率は投与1年後においてもおおむね65～70%と安定した推移を示した。
   - 海外で実施されたevolocumab 140 mg 2週に1回及び420mg 4週に1回単独投与、スタチン併用及びスタチン忍容不良患者における試験で、エゼチミブと比較してLDL-Cを約35～45%低下させた。
2. 家族性高コレステロール血症ホモ接合体において、アフェレーシスの施行の有無にかかわらず高い有効性を示す。
   - 日本人7名を含む家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者を対象とした国際共同試験では、evolocumab 420 mgを4週間に1回又は2週間に1回投与したところ、LDL-Cがベースラインと比べて12週時に平均21%低下、24週時には平均23%低下した
   - evolocumabの長期投与により、アフェレーシスを受けていないHoFH被験者では約28%、アフェレーシスを受けている患者では約14%のLDL-C低下が維持された。
3. プラセボや対照薬と同様な安全性を有する
   - 高コレステロール血症患者（家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者を含む）を対象としたプラセボ対照国内第Ⅲ相試験において、有害事象の発現はいずれの群においてもプラセボと同様であり、用法間でも差は認められなかった。
   - 日本人8名を含む家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者を対象とした国際共同試験において、安全性に関しては、高コレステロール血症患者及び家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者と大きく変わりがなかった。
   - 長期投与による有害事象の種類と発現率に変化は認められず、非投与群と差はなかった
4. プレフィルドシリンジ（PFS）あるいはオートインジェクター（AI/Pen）は、安全且つ簡便な皮下投与を可能とし、医療従事者の負担が軽減される。
5. 140mgを2週間に1回投与と420mgを4週間に1回投与は臨床的に同等であり、患者の都合に合わせての選択が可能である。更に、AI/penを用いて自宅での自己投与が可能であり、患者の通院負担が軽減される。
   - 皮下投与に抵抗のある患者にとってはAI/penは針が見えず患者の心理的負担を軽減する。
   - 臨床試験により、日本人においてもevolocumabのAI/penを用いた自宅での自己投与において安全であることが示された。

- 高コレステロール血症患者（家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者を含む）を対象とした国内第Ⅲ相試験において、evolocumab 140 mg を 2 週間に 1 回皮下投与と 420 mg を 4 週間に 1 回皮下投与の有効性は、LDL-C の低下作用に加え、その他の脂質パラメータにおいても臨床的に同等と考えられた。

1.5.6 臨床データパッケージ

本邦における承認申請の臨床データパッケージの臨床試験の内訳を表 1.5-1 及び図 1.5-2 に示す。日本人における第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（20110121 試験、20110231 試験、20120122 試験）並びに長期継続投与試験（20110110 試験、20120138 試験）の有効性及び安全性は外国人と差がなかったことから、海外試験成績を利用することは可能と考え、それらを合わせて臨床データパッケージを構築した。国内臨床試験では患者対象を、海外試験に合わせて「高脂血症又は混合型脂質異常症」としたが、以下の効能・効果、用法・用量で承認申請を行うこととした。

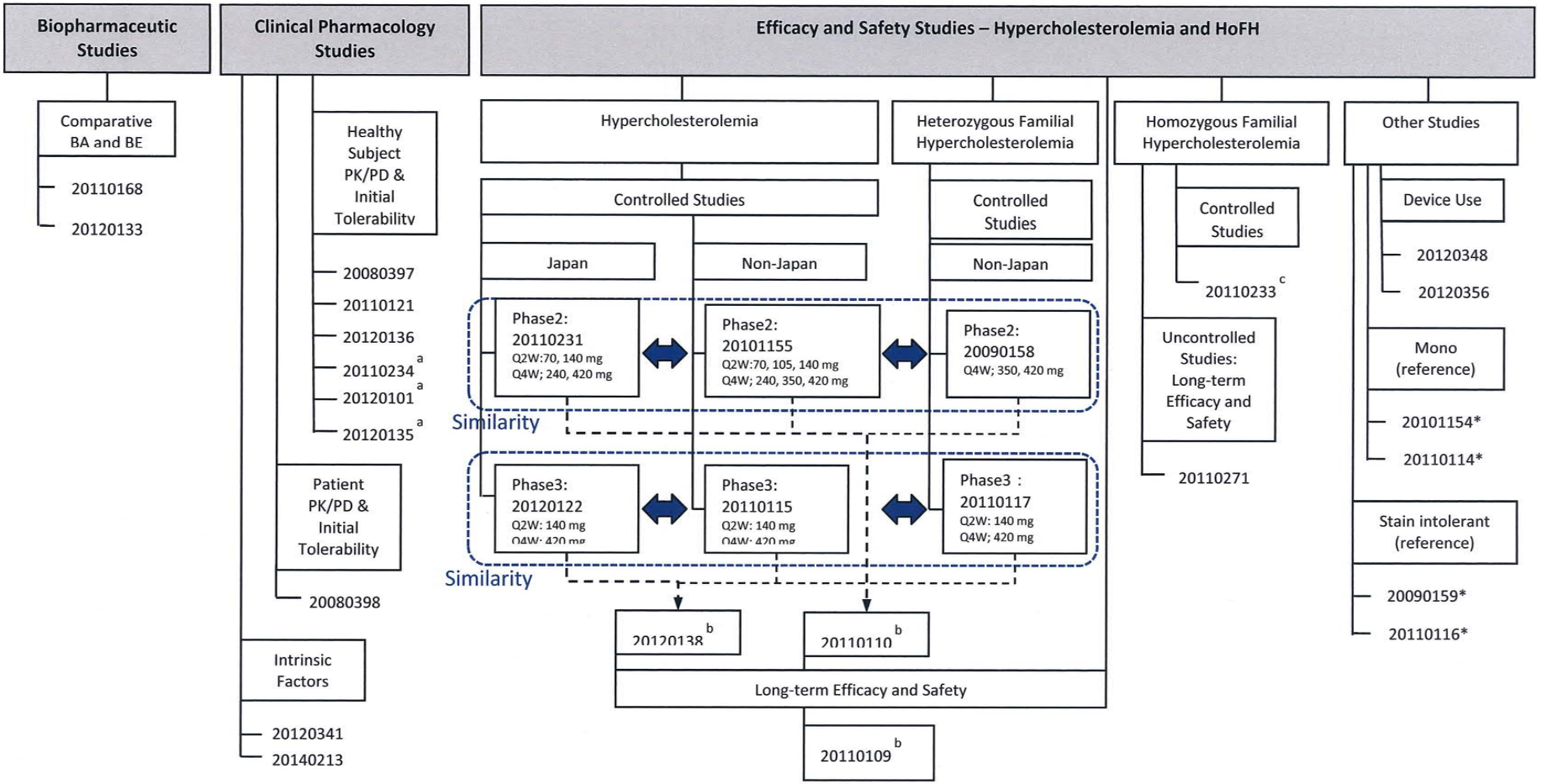
予定される販売名、効能・効果、用法・用量

一般名 （JAN）	エボロクマブ（遺伝子組換え）
販売名	レパーサ皮下注 140 mg シリンジ レパーサ皮下注 140 mg ペン
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
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 evolocumab 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、evolocumab 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

表 1.5-1　承認申請に用いる臨床試験の一覧（評価資料）

相	試験番号	日本人/外国人	対象	登録例数	試　験	併用薬	比較対照	投与期間
I	20110121	日本人 外国人	健康成人	日本 24 外国 8	二重盲検	—	P	単回
I	20080397	外国人	健康成人	56	二重盲検	—	P	単回
I	20120136	外国人	健康成人	20	個体内変動	—	—	単回
I	20120341	外国人	健康成人、軽度～中度肝障害	健 8 肝 16	肝機能障害、非盲検	—	—	単回
I	20140213	外国人	健康成人、重度～透析中末期	健 6 腎 12	腎機能障害、非盲検	—	—	単回
I	20080398	外国人	高脂血症	60	二重盲検	スタチン	P	6～8 週
高脂血症（家族性ヘテロ接合体及び非家族性）及び混合型脂質異常（PHMD）、 高コレステロール血症（家族性ヘテロ接合体及び非家族性）（HC）、及び ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症（HeFH）の試験								
II	20110231	日本人	HC	310	用量設定、二重盲検	スタチン	P	12 週
II	20101155	外国人	HC	631	用量設定、二重盲検	スタチン	P	12 週
II	20190158	外国人	HeFH	168	二重盲検	—	P	12 週
III	20120122	日本人	PHMD	404	二重盲検	スタチン	P	12 週
III	20110115	外国人	PHMD	2067	二重盲検	スタチン	P、Eze	12 週
III	20110117	外国人	HeFH	331	二重盲検	脂質低下治療	P	12 週
III	20110109	外国人	HC	905	長期投与、二重盲検	脂質低下治療	脂質低下治療, **P**	52 週
II	20110110 (進行中)	日本人 外国人	PHMD	1324 (日本 219)	長期継続投与、非盲検	標準療法	1 年目：標準療法	5 年
III	20120138 (進行中)	日本人 外国人	PHMD	3478 (日本 337)	長期継続投与、非盲検	標準療法	1 年目：標準療法	3 年
II	20101154	外国人	HC	411	単剤療法、用量設定、二重盲検	—	P、Eze	12 週
III	20110114	外国人	HC	615	単剤療法、二重盲検	—	P、Eze	12 週
II	20090159	外国人	HC	160	ｽﾀﾁﾝ忍容不良患者、二重盲検	—	P、Eze	12 週
III	20110116	外国人	HC	307	ｽﾀﾁﾝ忍容不良患者、二重盲検	—	P、Eze	12 週
ホモ接合体家族性高コレステロール血症試験								
II/III	20110233	外国人	HoFH	A:8 B:50	Part A: 非盲検、パイロット Part B: 二重盲検	脂質低下治療	A:- B: P	A:12 週 B:12 週
II/III	20110271 (進行中)	日本人 外国人	HoFH, 重症 FH	247 （日本 8）	非盲検	脂質低下治療	P	5 年
医療機器注入器、製剤に関する試験								
I	20110168	外国人	健康成人	289	AMD とペンの 同等性、非盲検	—	—	単回
I	20120133	外国人	健康成人	96	PFS とペンの同等性、非盲検	—	—	単回
III	20120356	外国人	PHMD	164	AMD, ペンの自己投与評価	—	—	12 週
III	20120348	外国人	PHMD	149	PFS, ペンの自己投与評価	—	—	4 週
0	20120135	外国人	健康成人	100	AMD の薬剤送達性評価	（実薬投与なし）		
0	20110234	外国人	健康成人	48	AMD の投与速度評価、非盲検	（実薬投与なし）		
0	20120101	外国人	健康成人	36	注射液粘度評価、非盲検	（実薬投与なし）		

P:プラセボ、Eze:エゼチミブ



BA =生物学的利用能; BE =生物学的同等性; HeFH = 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体; HoFH = 家族性高コレステロール血症ホモ接合体; NDA = 新医薬品製造販売承認申請; PK/PD = 薬物動態/薬力学 Q2W = 2 週に 1 回; Q4W = 4 週に 1 回 .

[a] プラセボのみで健康被験者を対象に行った第 0 相試験であり、各種の粘性を持った成分の皮下注射での忍容性と各種の注射速度に対する忍容性を評価した。

[b] Year 1 は比較対照試験であり、その後は非盲検試験である。これらの試験の中間データは申請に含めた。[c] Part A は非盲検 Part B は比較対照試験

* これらの４つの試験は安全性の評価においては、評価資料として取り扱った。

図 1.5-2　本承認申請のＣＴＤにおける臨床試験の構成

品質		[redacted]
薬理試験		
薬物動態試験		
安全性試験	反復投与	
	生殖発生	
	その他	

海外	第I相	[redacted]
	第II相	
	第III相	

海外／国内	長期安全性	[redacted]
海外	PFS/AI Pen	
	BE	
国内	第II相	
	第III相	
	対面助言	

図 1.5-3　開発の経緯

1.5.7 参考文献

Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering LDL cholesterol: a meta-analysis of date from 170,000 participants in 26 randomized trials. Lancet. 2010;376(9753):1670-1681.

Benn M, Nordestgaard BG. et al. PCSK9 R46L, Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels, and Risk of Ischemic Heart Disease. JACC 2010; 55(25) ; 2833–42.

Brown MS, Goldstein JL. Lowering LDL–not only how low, but how long? Science. 2006;311:1721-1723.

Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2004;350:1495-1504.

Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, et al. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. Nat Genet. 2005;37:161-165.

Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. N Engl J Med. 2006;354:1264-1272.

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376:1670-1681.

Hiro T, Kimura T, Morimoto T, et al. Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: a multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome] study). J Am Coll Cardiol. 2009;54:293-302.

Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism. Trends Biochem Sci. 2007:32:71-77.

Imano H, Noda H, Kitamura A, Sato S, Kiyama M, Sankai T, Ohira T, Nakamura M, Yamagishi K, Ikeda A, Shimamoto T, Iso H. Low-density lipoportien cholesterol and risk of coronary heart disease among Japanese men and women: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). Prev Med 2011;52:381-386.

Iso H. Lifestyle and cardiovascular disease in Japan. J. Atheroscler Thromb. 2011;18(2):83-88.

Kita T. Coronary heart disease risk in Japan - an East/West divide? Eur Heart J 2004;6(suppl):A8–A11.

Koizumi J, Shimizu M, Miyamoto S, Origasa H, Mabuchi H. Effect of pravastatin induced LDL-cholesterol reduction on coronary heart disease and cerebrovascular disease in Japanese: Hokuriku lipid coronary heart disease study-pravastatin atherosclerosis trial (Holicos-PAT). J Atheroscler Thromb. 2002;9:251-259.

LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med. 2005;352:1425-1435.

Libby P,. The Forgotten Majority. Unfinished Business in Cardiovascular Risk Reduction. JACC 2005 ;46 (7) 1225–1228.

Miyake Y, Kimura R et al. Genetic variants in PCSK9 in the Japanese population: Rare genetic variants in PCSK9 might collectively contribute to plasma LDL cholesterol levels in the general population. Atherosclerosis 2008; 196; 29–36.

Miyauchi K, Daida H. Clinical significance of intensive lipid-lowering therapy using statins in patients with coronary artery disease – LDL-cholesterol. The lower, the better; is it true for Asians? (Pro). Circ J. 2010;74:1718-1730.

Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. Lancet. 2006;368:1155-1163.

Nohara R, Daida H, Hata M, et al. Effect of intensive lipid-lowering therapy with rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in Japanese patients– Justification for Atherosclerosis Regression Treatment (JART) study. Circ J. 2012;76:221-229.

Sato H, Kinjo K, Ito H, et al. Effect of early use of low-dose pravastatin on major adverse cardiac events in patients with acute myocardial infarction: the OACIS-LIPID Study. Circ J. 2008;72:17-22.

Shioji K, Mannami T et al. Genetic variants in PCSK9 affect the cholesterol level in Japan. J Hum Genet. 2004; 49:109-114.

Teramoto T. Pitavastatin: Clinical effects from the LIVES Study. Atheroscler Suppl. 2011;12:285-288.

World Health Organization. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Mendis S, Puska P, Norrving B editors. Geneva 2011; http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/

Zaid A, Roubtsova A, Essalmani R, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): Hepatocyte-specific low-density lipoprotein receptor degradation and critical role in mouse liver regeneration. Hepatology. 2008;48:646-654.