2.2　緒言

1.　薬理学的分類

evolocumab は、ヒトプロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型（PCSK9）に対する遺伝子組換えヒト IgG2 モノクローナル抗体であり、PCSK9 を直接阻害するクラスの新薬である。

evolocumab は、スタチンと同様に肝細胞表面上の低比重リポ蛋白受容体（LDLR）を増加させることによって低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）を低下させる。しかしスタチンが細胞内コレステロール合成の阻害によって LDLR 発現量を増加させ、肝細胞表面上の LDLR を増加させるのに対し、evolocumab は PCSK9 による LDLR の分解を阻害しリサイクルを促進することによって肝細胞上の LDLR 数を増やす。

2.　作用機序

PCSK9 は、肝細胞表面の LDLR と直接結合して細胞内に取り込まれ、さらにリソソームに輸送されて LDLR とともに分解されることにより、肝細胞表面 LDLR の減少を引き起こす。肝臓 LDLR が減少すると、循環血液中の LDL-C 濃度が上昇する。

evolocumab は高い親和性で PCSK9 に特異的に結合し、循環血中の PCSK9 が肝細胞表面上の LDLR に結合することを阻害することで、PCSK9 を介した LDLR 分解を阻害する 。evolocumab で PCSK9 を阻害することにより、LDLR の発現が増加し、循環血液中の LDL-C 濃度の低下が起こる。evolocumab の作用機序を図 2.2-1 に示す。

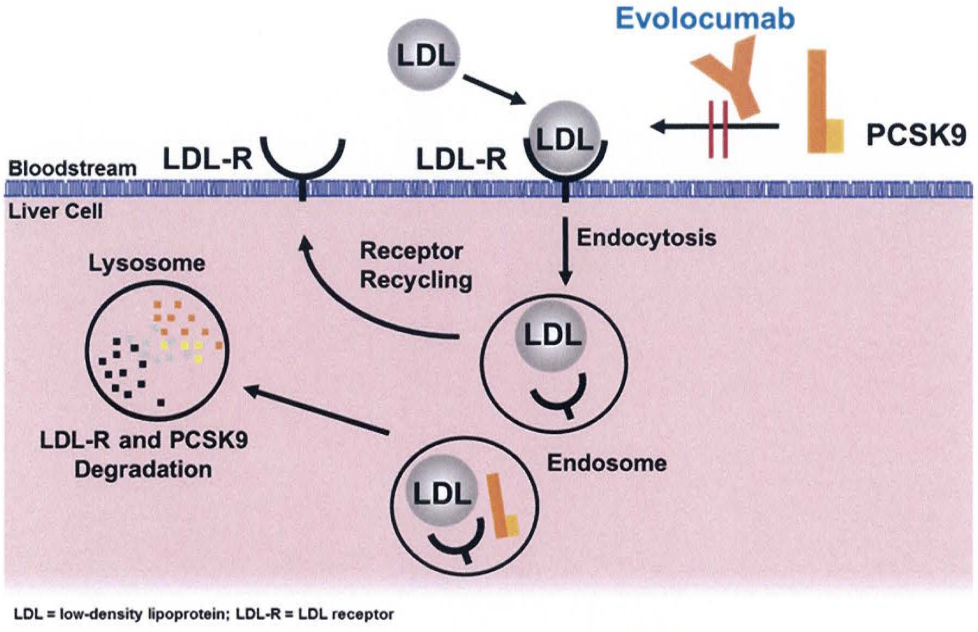


図 2.2-1　evolocumab の作用機序

3.　予定している臨床での適応症

LDL-C 上昇は、心血管系疾患（CVD）の進展に対する主たる改善可能なリスク因子で、心血管系リスクの低下について確立した代替評価項目である。evolocumab による PCSK9 の阻害により、

LDL-Cに加え、総コレステロール、アポリポ蛋白B（ApoB）、非高比重リポ蛋白コレステロール（non-HDL-C）、超低比重リポ蛋白コレステロール（VLDL-C）、トリグリセリド、リポ蛋白（a）［Lp（a）］、総コレステロール／HDL-C比、ApoB／アポリポ蛋白A1（ApoA1）比が低下し、HDL-C及びApoA1が上昇する。これらの脂質パラメーターは脂質代謝の重要な側面を反映し、いずれも血管系リスクと相関することが明らかになっている。

evolocumabは長期使用を目的としており、参考資料を含め、臨床試験27試験の被験者7249例と18例の20140213試験を対象として評価が行われた。本概要に示したこれらの試験が今回の申請内容に含まれている。下記の疾患に対する脂質低下療法の適応及び皮下（SC）投与法を裏付けるため、124週間以上にわたってevolocumabが投与された。

- 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（HC［HeFHを含む］）

- 家族性高コレステロール血症ホモ接合体（HoFH）

既に海外では、（1）原発性高脂血症（家族性ヘテロ接合体及び非家族性）及び混合型脂質異常症（PHMD）並びに（2）HoFHを適応症として（本概要を通じて「海外での適応症」と称する）、evolocumabの承認申請が行われ、2015年7月にEU、2015年8月に米国、2015年9月にカナダにて承認された。日本での適応症と海外での適応症は相互に対応しており、海外での適応症を裏付ける各試験によって日本での各適応症も裏付けられている。

evolocumabの開発期間全体にわたって、以下の4種のSC投与製剤を評価した。
- バイアル及びシリンジ
- PFS　（プレフィルドシリンジ）
- AI/pen　（オートインジェクター/ペン）
- AMD 3.5mL　（パーソナルインジェクター　3.5mL）

AI/penは140mg/mLのevolocumab 1 mL投与用で、第III相試験の大部分で使用された。140mgの用量ではAI/penを1回投与し、420mgの用量ではAI/penを3回連続で投与した。

PFS及びAMDをAI/penとつなぐため、2試験の第I相薬物動態学的同等性試験及び2試験の第III相自宅投与試験を実施した。これらの試験では、薬物動態、薬力学、有効性及び安全性のパラメータに基づき、PFS及びAMDによるevolocumabの投与がAI/penによる投与と薬物動態学的及び臨床的に同等であることが確認された。

また、被験者は各製剤を用いて自宅で問題なく投与することができ、良好な安全性及び有効性が確認された。

なお、本申請では、AI/Pen、及びPFSの承認を目的としている。[redacted]は、[redacted]。

evolocumabは、画期的な作用機序を持ちスタチンと併用が可能であるため、原発性高脂質血症又は混合性脂質異常症患者（日本で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）及び12歳以上の家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者の、LDL-Cの低下又は脂質異常の改善を目的に使われている標準治療又は治療薬と共に使用できる重要な薬剤と考えられる。

日本人における第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相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」として、表2.2-1の効能・効果、用法・用量で承認申請を行うこととした。

表2.2-1　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140mgシリンジ レパーサ皮下注140mg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、成人にはエボロクマブとして140mgを2週間に1回又は420mgを4週間に1回皮下投与する 家族性高コレステロール血症ホモ接合体： 通常、エボロクマブとして420mg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420mgを2週間に1回皮下投与できる