目次

2.5 臨床に関する概括評価....6
2.5.1 製品開発の根拠....13
2.5.1.1 薬理学的分類....13
2.5.1.2 対象となる適応症....13
2.5.1.3 科学的背景....14
2.5.1.4 臨床開発計画....26
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価....31
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価....33
2.5.3.1 健康被験者、患者及び特別な集団における日本人と日本人以外との間の薬物動態及び薬力学の比較....33
2.5.3.2 薬物動態....35
2.5.3.3 薬力学....37
2.5.4 有効性の概括評価....42
2.5.4.1 申請する適応症に関する臨床開発プログラムの概要....42
2.5.4.2 有効性を示した被験者集団の特徴....47
2.5.4.3 有効性評価項目....51
2.5.4.4 統計的評価....53
2.5.4.5 有効性の結果....54
2.5.4.6 有効性評価の頑健性....65
2.5.4.7 有効性の維持....66
2.5.5 安全性の概括評価....73
2.5.5.1 安全性解析の重要な特徴....75
2.5.5.2 安全性集団の特性....77
2.5.5.3 曝露状況....79
2.5.5.4 有害事象....84
2.5.5.5 死亡....95
2.5.5.6 その他の重篤な有害事象....95
2.5.5.7 安全性上の特別な問題点....96
2.5.5.8 その他の安全性評価項目....99
2.5.5.9 安全性所見と用量の関連性....101
2.5.5.10 投与期間....102
2.5.5.11 特別な患者集団における安全性....103
2.5.5.12 過量投与及び依存／乱用の可能性....105
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論....106
2.5.6.1 医学的ニーズ....106
2.5.6.2 新医薬品のベネフィット....106
2.5.6.3 新医薬品のリスク....108
2.5.6.4 用量範囲及び投与方法の妥当性....110
2.5.6.5 医療機器のベネフィットリスク....110
2.5.6.6 ベネフィットリスクに関する結論....111
2.5.7 Literature References....113

表一覧

表 2.5-1 規制当局との主要な面談一覧....30
表 2.5-2 reflexive LDL-C 濃度又は算出 LDL-C 濃度に基づく主要評価項目の治療効果の差第 III 相親試験 B 併合コホート（FAS）....58
表 2.5-3 副次評価項目におけるプラセボ及びエゼチミブと比較した治療効果の差第 III 相親試験 B 併合コホート（FAS）....61

表 2.5-4　HoFH 被験者における evolocumab の LDL-C に対する効果 20110271 試験におけるベースラインから OLE の 48 週までの平均変化率 72
表 2.5-5　evolocumab 曝露の要約（第 I、II、III 相試験）（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ時点） 80
表 2.5-6　20120138 試験の Year 1 SoC 対照期間の日本人被験者の曝露（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ時点） 82
表 2.5-7　対照試験及び非盲検試験の併合の有害事象－日本人集団 86
表 2.5-8　親試験中に日本人集団に発現した有害事象／いずれかの投与群で被験者の 2%以上に報告された有害事象（親試験の併合解析対象集団） 87
表 2.5-9　対照試験及び非盲検試験の併合の有害事象 PHMD のグローバル集団 90
表 2.5-10　PHMD の国際共同親試験併合において、全 evolocumab 群の 2%以上で報告され、全対照群よりも発現率が高かった有害事象（親試験の併合解析対象集団） 91
表 2.5-11　日本人 HoFH 被験者において、治験中に発現した有害事象の発現率 20110271 試験（HoFH 中間解析対象集団） 92
表 2.5-12　evolocumab 群が対照群よりも高い発生率を示した治験中に発現した有害事象及び evolocumab 群の 5%以上で報告された有害事象 20110233 試験（Part B）（FAS） 93

図一覧

図 2.5-1　HC（HeFH を含む）及び HoFH の適応症に対する evolocumab の国内製造販売承認申請を裏付ける臨床試験 28
図 2.5-2　第 III 相 evolocumab 臨床開発プログラムにおけるベースラインからの算出 LDL-C 変化率の治療効果の差 57
図 2.5-3　20110110 試験における日本人コホートの投与群別にみた算出 LDL-C のベースラインから各規定来院時までの平均変化率（長期試験中の SoC 投与期間の併合解析対象集団及び IECAS 以降の治験薬投与期間の併合解析対象集団） 68
図 2.5-4　20120138 試験における日本人コホートの投与群別にみた算出 LDL-C のベースラインから各規定来院時までの平均変化率（長期試験中の SoC 投与期間の併合解析対象集団及び IECAS 以降の治験薬投与期間の併合解析対象集団） 69
図 2.5-5　20110110 試験における規定来院時別及び投与群別にみた算出 LDL-C のベースラインからの平均変化率（長期試験中の SoC 投与期間までの併合解析対象集団及び IECAS 以降の治験薬投与期間の併合解析対象集団） 71

略語・用語一覧

略語／用語	定義／説明
AI/pen	autoinjector/pen（ペン型プレフィルドオートインジェクター）
ALT	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
AMD	automated mini-doser（パーソナルインジェクター）
AMG 145	evolocumab
ApoA1	apolipoprotein A1（アポリポ蛋白 A-1）
ApoB	apolipoprotein B（アポリポ蛋白 B）
AST	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
ATP	Adult Treatment Panel（米国高脂血症治療ガイドライン）
AUC	area under the concentration-time curve（血清中濃度-時間曲線下面積）
AUC_{last}	area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration（投与後 0 時間から定量可能な最終時点までの血清中濃度-時間曲線下面積）
BA	bioavailability（生物学的利用能）
BE	bioequivalence（生物学的同等性）
BLA	biologics license application（生物製剤認可申請）
CAD	coronary artery disease（冠動脈疾患）
CAS	completer analysis set（完了者の解析対象集団）
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use（欧州医薬品委員会）
CI	confidence interval（信頼区間）
CK	creatine phosphokinase（クレアチンホスホキナーゼ）
C_{max}	maximum concentration（最高血中濃度）
CMC	Chemistry, Manufacturing, and Controls（物理化学的性質・製造及び品質管理）
CVD	cardiovascular disease（心血管系疾患）
ECG	electrocardiogram（心電図）
eGFR	estimated glomerular filtration rate（推算糸球体濾過量）
EMA	European Medicines Agency（欧州医薬品庁）
EOP2	end of phase 2（第 II 相終了）
ESRD	end-stage renal disease（末期腎不全）

略語／用語	定義／説明
Events of interest	既に承認されている脂質低下療法に関連する有害事象（筋肉関連、肝臓、LDL-C 低値に関連する事象、糖尿病及び神経認知機能に関連する有害事象）、ほかのタンパク質注射剤の投与に関連する有害事象（過敏症、注射部位反応）及び PCSK9 の阻害／低比重リポ蛋白受容体の発現増加と理論的に関連している可能性のある有害事象（C 型肝炎）
EvoMab	evolocumab（AMG 145）
EWP	European Working Party（retired）欧州専門調査委員会
FAS	full analysis set（最大の解析対象集団）
FDA	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
FH	familial hypercholesterolemia（家族性高コレステロール血症）
グローバル集団	Global population 日本で実施された 2 試験中 1 試験の日本人被験者及びほかの国際多施設共同試験の日本人被験者を含む、海外での適応症（PHMD 及び HoFH）について評価したすべての被験者
HC	Hypercholesterolemia（高コレステロール血症）
HDL-C	high density lipoprotein cholesterol（高比重リポ蛋白コレステロール）
HeFH	heterozygous familial hypercholesterolemia（家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体）
HoFH	homozygous familial hypercholesterolemia（家族性高コレステロール血症ホモ接合体）
ICH	International Conference on Harmonisation（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）
IDL-C	intermediate-density lipoprotein cholesterol（中間比重リポ蛋白コレステロール）
IDMC	independent data monitoring committee（独立データモニタリング委員会）
IgG2	immunoglobulin G2（免疫グロブリン G2）
IP	investigational product（治験薬）
ISE	Integrated Summary of Efficacy（併合有効性概要）
ISS	Integrated Summary of Safety（併合安全性概要）
IV	intravenous(ly)（静脈内投与）
日本人集団	Japanese population 日本でのみ実施された高コレステロール血症（HeFH を含む）に関する 2 試験（20110231 試験及び 20120122 試験）及び長期継続国際共同試験の日本人被験者
JAS	Japanese Atherosclerosis Society（日本動脈硬化学会）
LDL	low density lipoprotein（低比重リポ蛋白）
LDL-C	low density lipoprotein cholesterol（低比重リポ蛋白コレステロール）
LDLR	low density lipoprotein receptor（低比重リポ蛋白受容体）
Lp（a）	lipoprotein(a)［リポ蛋白（a）］

略語／用語	定義／説明
NCEP	National Cholesterol Education Program
NDS	new drug submission（新薬承認申請）
non-HDL-C	non high density lipoprotein cholesterol（非高比重リポ蛋白コレステロール）
OLE	open-label extension（非盲検継続）
PCSK9	proprotein convertase subtilisin/kexin type 9（プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型）
PD	pharmacodynamic(s)（薬力学）
PFS	prefilled syringe（プレフィルドシリンジ）
PHMD	primary hyperlipidemia (heterozygous familial and nonfamilial) and mixed dyslipidemia（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）
PK	pharmacokinetic(s)（薬物動態）
PMDA	Pharmaceutical and Medical Devices Agency（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）
Q2W	once every 2 weeks（2 週に 1 回）
QD	once daily（1 日に 1 回）
QM	Q4W：every 4 weeks（4 週に 1 回）
reflexive LDL-C	算出 LDL-C が 40 mg/dL（1.0 mmol/L）未満、あるいはトリグリセリドが 400 mg/dL（4.5 mmol/L）以上の場合、UC LDL-C 値を測定してそれを LDL-C とした
SC	subcutaneous(ly)（皮下）
SD	standard deviation（標準偏差）
SNP	single nucleotide polymorphisms（単一ヌクレオチド多型）
SoC	standard of care（標準療法）
Statin	hydroxymethylglutaryl coenzyme A (HMG CoA) reductase inhibitor （スタチン：HMG CoA 還元酵素阻害薬）
UC	ultracentrifugation（超遠心法）
ULN	upper limit of normal（基準値上限）
VLDL-C	very low density lipoprotein cholesterol（超低比重リポ蛋白コレステロール）
USA	United States of America（米国）
WHO	World Health Organization（世界保健機関）
算出 LDL-C	Friedewald 式により算出された LDL-C

2.5　臨床に関する概括評価

要約

低比重リポ蛋白コレステロール（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。LDL-C が治療標的であり心血管転帰の代替指標となることを裏付けるエビデンスは、疫学研究、遺伝的変異（機能獲得型突然変異及び機能喪失型突然変異の両者）及び LDL-C 低下療法による介入試験から得られている。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 A-1（ApoA1）比、HDL-C 及び ApoA1 等のほかの脂質パラメータは脂質代謝の重要な側面を反映し、いずれも心血管系リスクと相関することが明らかになっている。

CVD の蔓延に対処するためには、予防対策が最も継続可能な解決策と考えられている。LDL-C が上昇した患者及び心血管系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 をコントロールすべく介入が行われる。現在利用可能な治療法であるスタチンやほかの脂質低下療法は、有効ではあるものの、適切に LDL-C を低下させるには不十分である場合が多い。したがって、依然として大きなアンメット・メディカル・ニーズが存在する。

evolocumab（AMG 145）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として開発されたクラス初の新薬である。evolocumab は高い親和性で PCSK9 に特異的に結合し、循環血中の PCSK9 が肝細胞表面上の低比重リポ蛋白受容体（LDLR）に結合することを阻害することで、PCSK9 介在性の LDLR 分解を阻害する。その後、LDLR の増加に伴い、血清中の LDL-C が低下する。

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、医薬品医療機器総合機構（PMDA）への今回の申請内容である、下記の 2 つ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ている。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。本概要を通じて、「国内試験」とは日本でのみ実施された 20110231 試験及び 20120122 試験を指し、「日本人集団」

とは、HC（HeFH を含む）患者を対象として日本でのみ実施された 2 試験（20110231 試験及び 20120122 試験）及び日本が参加した多施設国際共同試験 2 試験（20110110 試験及び 20120138 試験）及び長期継続国際共同試験（20110271 試験）の日本人被験者を指す。また、「グローバル集団」とは、日本で実施した 2 試験中 1 試験（20110231 試験）の日本人被験者及びほかの多施設国際共同試験の日本人被験者を含む、海外での適応症（PHMD 及び HoFH）について評価したすべての被験者を指す。

「親試験」については以下の通り定義する

A: 20110114, 20110115, 20110116, 20110117, 20120122 試験

B: 20110114, 20110115, 20110116, 20110117 試験

C: 20110109, 20110114, 20110115, 20110116, 20110117 試験

D: 20090158, 20090159, 20101154, 20101155, 20110231 試験

E: 20090158, 20090159, 20101154, 20101155, 20110231, 20110109, 20110114, 20110115, 20110116, 20110117, 20120122, 20120348, 20120356 試験

F: 20090158, 20090159, 20101154, 20101155, 20110231, 20110109, 20110114, 20110115, 20110116, 20110117, 20120348, 20120356 試験

また、「全試験」とは以下の通り定義する

20090158, 20090159, 20101154, 20101155, 20110231, 20110109, 20110114, 20110115, 20110116, 20110117, 20120348, 20120356, 20110110, 20120138, 20120122 試験

evolocumab の臨床開発では、4 種類の SC 投与製剤（バイアル及びシリンジ、プレフィルドシリンジ［PFS］、ペン型プレフィルドオートインジェクター［AI/pen］並びにパーソナルインジェクター［AMD］）について評価した。ほとんどの第 III 相試験は、申請する市販製剤の原薬を充填した AI/pen を用いて実施した。これらの試験のデータから、AI/pen を用いた evolocumab の投与は、自宅での自己投与を含む使用目的及び使用条件下で安全かつ有効であることが示された。薬物動態同等性試験の結果から、PFS、AI/pen 及び AMD を用いて投与した evolocumab の薬物動態は同等であることが示された。また、医療機器を自宅で使用する第 III 相試験の結果から、evolocumab を自宅で自己投与する場合に、各医療機器は申請する適応症に対して安全及び有効であることが示された。本申請では、AI/pen、及び PFS の承認を目的としている。[redacted]は、[redacted]。[redacted]及び[redacted]については、[redacted]。

evolocumab 臨床開発の 28 試験のうち、9 試験は主に臨床薬理試験であり、これらの試験には健康被験者、PHMD 被験者及び、軽度～中等度の肝機能障害被験者、及び重度腎機能障害被験者又は透析中末期腎不全被験者が含まれた。残りの 19 試験からは、evolocumab の薬物動態学的及び薬力学的特性を裏付けるデータが得られた。

第 I 相、第 II 相及び第 III 相試験を併合した薬物動態データから、evolocumab は広い用量範囲（7～420 mg SC）で線形及び標的介在性（非線形）の両方の薬物動態を示すことが一貫して示された。140 mg SC 以上の反復投与では、曝露量はほぼ用量比例的に増加した。反復投与試験の結果か

ら、evolocumabの薬物動態は52週間又は124週間の投与期間にわたって大きく変わらないことと、及びevolocumabの単独投与又はスタチンとの併用投与を受けている被験者では、投与開始から12週間後までに薬物動態は定常状態に達することが示された。

薬力学について検討した国際共同試験（親試験A＋親試験D）では、広い用量範囲及び投与頻度でevolocumabをSC投与したときのLDL-C及び非結合型PCSK9の反応を評価した。140 mg Q2W及び420 mg Q4Wの用法・用量でevolocumabを投与した場合、LDL-C低下は投与開始からそれぞれ1週間後及び2週間後に最大となり、投与間隔の最後にベースライン値方向に戻った。用量設定試験（親試験D）により、140 mg Q2W及び420 mg Q4Wは、評価したすべての投与条件の中でほかの用法・用量と比較して、LDL-Cを最も低下させ、平均LDL-C低下に関して臨床的に同等であり、有害事象発現率の増加を伴わない最適な用法・用量であった。血清中非結合型PCSK9の測定により作用機序が確認され、すべての治療パラダイムにおいてevolocumabの投与により非結合型PCSK9が一貫して減少することが示された。evolocumabの薬物動態及び薬力学パラメータ（LDL-C及びPCSK9）は、日本人集団とグローバル集団の間で同様であった。

グローバル集団及び日本人集団を対象とした計17の臨床試験で、脂質低下に関するevolocumabの有効性が評価され、16試験によりHC（HeFHを含む）の適応症が、2試験によりHoFHの適応症がそれぞれ裏付けられている。HoFHは希少疾患であることから、この適応症についてはHoFH試験2試験及びevolocumabの臨床試験のすべてのデータを統合することによって適応症が裏付けられると考える。

各試験では、特定の時点で測定したLDL-C及びその他の主要な脂質パラメータの変動に基づいて有効性を検討した。試験期間が12週間の第II相試験では、類薬での評価期間を参考に、ベースラインから12週時点（試験終了時）までのLDL-Cの変化率を主要評価項目とした。試験期間が12週間の第III相親試験Aでは、類薬での評価期間を参考とし、投与間隔全体にわたるevolocumab療法の時間平均効果について適切に評価するため、ベースラインから12週時点までのLDL-Cの変化率並びにベースラインから10週（又は6週）時点及び12週時点までのLDL-Cの平均変化率を、それぞれ主要評価項目とした。evolocumabの第III相、二重盲検、プラセボ対照、長期投与試験（20110109試験）では、ベースラインから52週時点までのLDL-Cの変化率を主要評価項目とした。ほかの第II相及び第III相、対照（1年目）、長期投与試験では、長期投与時の効果の維持について評価するため、3カ月に1回以上の頻度で有効性を評価した。

PHMD被験者を対象とした第II相及び第III相試験15試験（全試験）では、LDL-C濃度の選択基準を、第III相長期投与試験でNCEPリスクベース基礎脂質低下療法を受けている高脂血症被験者での75 mg/dL以上から、第II相国内試験でエゼチミブ併用又は非併用でスタチン投与を受けている高脂血症被験者での115 mg/dL以上の範囲とした。これらの試験では、スタチン併用下かつその他の脂質低下療法の併用下又は非併用下の被験者（5試験）、HeFH被験者（3試験）、スタチン忍容性不良の被験者（2試験）、食事療法への追加としてevolocumab単独療法を受ける被験者（2試験）を対象として、evolocumabの安全性及び有効性を評価した。また、プラセボ、エゼチミブ又は

evolocumabを充填したAI/penを対照として使用した。52週間、二重盲検、プラセボ対照第III相試験では、食事療法単独からアトルバスタチン80 mg及びエゼチミブまでの範囲のNCEPリスクベース基礎脂質低下療法を受けている高脂血症被験者を対象として、evolocumabの長期的な安全性及び有効性を評価した。これらの第II相及び第III相親試験Eを終了した被験者は第II相又は第III相長期継続投与試験に組み入れ可能とされ、これらの継続投与試験の1年目では標準療法（SoC）を対照群とした。

第II/III相HoFH試験2試験では、LDL-C濃度の選択基準をLDL-Cの要件なし（アフェレーシス被験者）から130 mg/dL以上（ほかの脂質低下療法との併用又は非併用でスタチン投与を受けているHoFH患者）の範囲として、HoFH被験者を組み入れた。最初のHoFH試験は、第II相非盲検パイロット試験と第III相、二重盲検、プラセボ対照試験の2つのパートで構成された。もう一方のHoFH試験では、HoFH被験者を対象としてevolocumabの長期的な安全性及び有効性を評価した。

試験の結果から、登録された被験者の人口統計学的特性（性別、年齢、人種、地域）及びベースライン特性（冠動脈疾患［CAD］リスク分類及びその他多くのCVDリスク因子）は広範囲にわたり、これらの被験者は申請する適応症の標的患者集団を代表していた。臨床試験での高強度及び中強度のスタチン療法の使用状況は、世界での臨床実態と類似している。要約すると、申請する適応症の各治療対象／デザインを裏付ける頑健なデータがこれらの試験から得られている。

国内で実施した第II相及び第III相試験の12週時点での有効性の結果より、evolocumab投与によって日本人被験者のLDL-C濃度が低下した。両試験とも、evolocumab 140 mg Q2W群及び420 mg Q4W群のLDL-C濃度は、プラセボ群より約70%低下した。両試験のすべてのevolocumab用量群においても、LDL-Cのベースラインからの変化量並びに総コレステロール、ApoB、non-HDL-C、総コレステロール／HDL-C比、ApoB/ApoA1比、VLDL-C、トリグリセリド、Lp（a）及びHDL-Cのベースラインからの変化率などの副次的評価項目の脂質パラメータが統計学的に有意に変化した。更に、evolocumab 70 mg群のHDL-C及びApoA1のベースラインからの変化率を例外として、両試験のすべてのサブグループでevolocumabはプラセボより高い効果を示した。いずれの試験でも、サブグループ間で顕著な差は認められなかった。

日本人HeFH被験者にevolocumabを投与した結果、12週時点でLDL-Cが約55%～75%低下した。

日本人被験者における有効性の結果は、LDL-Cの低下、その他の脂質パラメータの改善、各用法・用量の臨床的同等性、サブグループにおける有効性、AI/penを用いて投与したevolocumabの安全性及び有効性に関して、グローバル集団の結果と類似していた。

更に、長期投与試験である20110110試験及び20120138試験の結果から、evolocumabの継続投与により日本人被験者のLDL-Cの低下が持続することが示された。日本人被験者では、LDL-Cの低下及びその他の脂質パラメータの改善に対してevolocumabが及ぼす効果は、64週間、及びそれを上回

る長期投与によって持続した。evolocumab の効果に、投与中止によるリバウンドはみられていない。日本人集団に evolocumab を継続投与したときの有効性は、グローバル集団での有効性と類似している。

PHMD の適応症に関しては、個々の試験及び併合解析の有効性の結果から evolocumab の LDL-C 低下作用はプラセボ又はエゼチミブより優れていることが示された。また、evolocumab とスタチン（様々な種類、用量及び強度のスタチン）の併用に加えてほかの脂質低下療法を併用したか否か、スタチン忍容性不良の被験者に対して evolocumab をスタチンと非併用又は通常と異なる若しくは低用量のスタチンと併用したか否か、あるいは evolocumab を単独食事基礎療法への追加として投与したか否かにかかわらず、結果は同様であった。LDL-C、総コレステロール、ApoB、non-HDL-C、VLDL-C、トリグリセリド、Lp（a）、総コレステロール／HDL-C 比及び ApoB/ApoA1 比の低下作用並びに HDL-C 及び ApoA1 の上昇作用に関して、evolocumab 140 mg Q2W と 420 mg Q4W は臨床的に同等であり、2 つの用量間ではこれらのパラメータに臨床的に意義のある差は認められなかった。LDL-C の低下効果及びほかの脂質パラメータの改善効果は、evolocumab の長期投与によって持続した（本申請のデータカットオフ時点で 124 週間以上）。evolocumab の効果に、投与中止によるリバウンドはみられなかった。

HoFH の適応症に関しては、第 III 相、二重盲検、プラセボ対照試験の結果から、evolocumab 投与群ではプラセボ群よりも統計的に有意に LDL-C が低下することが示された。また、青年被験者（12 歳以上 18 歳未満）のサブグループにおける治療効果は、全試験対象集団の結果と同程度であった。ほかの脂質パラメータ（総コレステロール、ApoB 及び non-HDL-C）の改善も認められた。アフェレーシスを受けているか否かにかかわらず、HoFH 被験者における LDL-C 及びほかの脂質パラメータの変化も、120 週間までの長期投与によって持続した（20110233 試験では 12 週間の曝露、20110271 試験では 108 週間の曝露）。evolocumab 420 mg Q4W の 12 週間投与後に evolocumab 420 mg Q2W を 12 週間投与した被験者の解析結果から、HoFH 被験者では投与頻度が高い方が LDL-C 低下効果も大きいことが示された。

日本人 HoFH 患者（5 例）に evolocumab を長期投与した場合、サンプルサイズは小さいが 24 週時点で LDL-C は約 47%低下しており、これは HoFH 患者の全グローバル集団における値（約 23%）よりも高かった。

全体として、国内第 II 相試験（20110231 試験）及び国内第 III 相試験（20120122 試験）の結果から、evolocumab とスタチンの併用投与は日本人 HC（HeFH を含む）患者の治療に有効であることが示された。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で PHMD 患者における全グローバル安全性データベースには 6026 例（曝露量 7235 患者年）が含まれており、そのうち合計 5115 例が様々な用量の evolocumab への曝露を受け、evolocumab への曝露は 5246 患者年であった。データベースのカットオフ時点で、グローバル PHMD 集団では 2458 例が 12 カ月間以上にわたって evolocumab の曝露を受けていた。

日本人被験者の安全性プロファイルは、国内試験2試験及び国際共同継続投与試験のデータに基づいている。これらのデータ全体には合計711例の日本人被験者が含まれ、そのうち579例が様々な用量のevolocumabの投与を受け、曝露は341患者年であった（[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）。[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、20120138試験でのQ2W投与、Q4W投与及び全体のevolocumabへの曝露期間の中間値は11.0カ月であった。20110110試験（データカットオフ[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及び20120138試験（データカットオフ[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の併合解析では、Year 1 SoC対照期間のevolocumabへの曝露期間の中間値は11.0カ月であった。

HoFHに関しては、希少疾患集団であり、安全性データベースには103例（20110271試験に登録された日本人被験者7例を含む）が含まれ、evolocumab曝露は88患者年であった。HoFH被験者4例は24カ月間以上にわたってevolocumabへの曝露を受けた。

個々の試験及び併合データセットの安全性及び忍容性データの解析結果から、両適応症の被験者において、evolocumabのベネフィット・リスクプロファイルは良好であることが示された。

HC（HeFHを含む）被験者のデータが得られた試験における日本人及びグローバル安全性解析対象集団の両集団とも、併合安全性解析で評価した3つの期間すべてにおいて、また集団及び治療対象／デザインの全体にわたり、有害事象は投与群間で総じて均等であった。ほとんどの有害事象が有害事象共通用語規準（CTCAE）のグレード1及び2であり、治験薬の投与中止に至った有害事象の発生頻度は低かった。ほかの脂質低下療法と関連する有害事象（糖尿病関連、肝臓、筋肉関連の事象）、及びPCSK9阻害／LDLRの発現増加と理論的に関連している可能性のある有害事象（C型肝炎）について、安全性の問題は認められなかった。治験薬との関連ありと判断された有害事象及び重篤な有害事象の発現率は低かった。

国内での適応症では、副作用は、evolocumabと関連ありと判断された有害事象（治験担当医師によりevolocumabとの関連性が否定されなかった有害事象）と定義した。海外での適応症において副作用と評価した有害事象は、副作用として添付文書案にも記載した。これらは、PHMDの国際共同親試験Fにおいて全evolocumab群の2%を超える被験者で報告され、すべての対照群よりも多く認められた有害事象（鼻咽頭炎、上気道感染、背部痛、関節痛、インフルエンザ及び悪心）及び医学的評価に基づいた発疹、蕁麻疹及び注射部位反応（紅斑、疼痛、内出血）である。

有害事象の発現率とevolocumabの用法・用量との間に関連は認められなかった。

抗evolocumab抗体の産生頻度は少なく（0.3%）、かつ中和抗体は検出されず、臨床的に意義のある有害事象との関連はなかった。

医療機器に関連した有害事象は少なく、ほとんどがグレード1であり、おおむね注射部位反応に限定されていたことから、各医療機器は院内又は自宅（自己投与）で使用目的に応じて安全に投与できることが示された。

HoFH 被験者を対象とした試験で観察された有害事象について、HC（HeFH を含む）被験者を対象とした試験と比較した結果、新たな安全性情報は認められなかった。

日本人集団を含むすべての臨床データより、本申請における国内での適応症である HC（HeFH を含む）及び HoFH に対し、evolocumab の有効性及び安全性を支持する結果が得られている。

様々な治療の局面における複数の脂質パラメータに対し evolocumab は頑健かつ長期的効果を示すとともに、その安全性プロファイルが良好であることから、evolocumab は重要かつ新たな脂質低下療法の選択肢となる。

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

evolocumab（AMG 145）は、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初の新薬である。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。LDLR の増加に伴い、血清中の LDL-C が低下する。

evolocumab は、スタチンと同様に肝細胞表面上の LDLR を増加させることによって 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 の破壊を阻害することによって肝細胞上の LDLR 数を増やす。evolocumab による PCSK9 の阻害により、更に総コレステロール、ApoB、non-HDL-C、VLDL-C、トリグリセリド及び Lp（a）、総コレステロール／HDL-C 比、ApoB/ApoA1 比が低下し、HDL-C 及び ApoA1 が増加する。2.4 項及び 2.6.2 項にこれらの主な薬理作用について詳細を示す。

新規の作用機序、有効性及び安全性プロファイルが確認されている evolocumab は、SoC 及び既存の治療法に新たに加わる重要な選択肢であり、脂質低下薬として LDL-C を低下させ、ほかの脂質パラメータを改善する。

2.5.1.2 対象となる適応症

2.5.1.2.1 国内（日本）

本申請にて評価したデータは、国内において、既存療法が患者に十分な効果を示さない場合、以下の 2 つの疾患における evolocumab の使用を支持している。

- 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）

2.5.1.2.2 海外

<u>原発性高脂血症及び混合型脂質異常症（PHMD）</u>

evolocumab は PHMD（家族性ヘテロ接合体及び非家族性を含む）の成人患者において、LDL-C、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、VLDL-C、トリグリセリド及び Lp（a）を低下させ、HDL-C 及び ApoA1 を増加させるために食事療法への追加として以下のいずれか方法で投与する。

- スタチン又はスタチン＋ほかの脂質低下療法（エゼチミブなど）との併用投与
- スタチン忍容性不良患者において単独投与又はほかの脂質低下療法との併用投与
- スタチンが臨床的に適切でないと思われる患者において単独投与又はほかの脂質低下療法との併用投与

家族性コレステロール血症ホモ接合体（HoFH）

evolocumabはHoFH成人患者及び12歳以上の青年において、LDL-C、総コレステロール、ApoB及びnon-HDL-Cの低下を目的としてほかの脂質低下療法（スタチン、LDLアフェレーシス）と併用投与する。

2.5.1.3 科学的背景

2.5.1.3.1 疾患背景

2.5.1.3.1.1 心血管系疾患及び脂質異常症

CVDは、先進国及び発展途上国のいずれにおいても死亡及び障害の主な原因であり、全世界の総疾病負荷の10%以上を占める。世界保健機関（WHO）の推定によれば、CVDは、2008年に全世界で生じた推定5700万の死亡うち1700万以上、すなわち約30%を占めた（WHO, 2011a）。CVDに起因した死亡のうち、約80%が心臓発作及び脳卒中による死亡であった（それぞれ730万例及び620万例の死亡）（WHO, 2011b）。CVDの原因は様々であるが、アテローム性動脈硬化症及び高血圧が一般的である。

予防対策への投資がCVDの蔓延に対する最も継続可能な解決策と考えられているが、大きなアンメット・メディカル・ニーズが存在する（WHO, 2011a）。日本では心疾患及び脳卒中が死因の2位及び3位を占める（Iso, 2011）。米国では国民の3人に1人が何らかのCVDを有し、1540万人及び700万人がそれぞれCAD及び脳卒中に罹患している（Go et al, 2013）。1900年以降1918年を除き、CVDは毎年米国における死因の第1位である（Go et al, 2013）。こうした状況は、EUやほかの地域でも同様である。EUではCVDが死因の第1位である（Allender et al, 2008）。欧州におけるCVDによる死亡は毎年430万例を超え（全死亡数の48%）、EUにおいても200万例を超える（全死亡数の42%）。CVDは、カナダでも主要な死因であり、全死亡数の約27%を占めている（Statistics Canada, 2012）。

よく知られた改善可能なリスク因子が数多く存在することから、ほとんどのCVDは予防可能であると考えられている。その効果の大きさ及び集団レベルでのコレステロール上昇の世界的な有病率を考慮すると、脂質異常症はCADリスクに対する単一では最大の改善可能な要因であり、全世界におけるCAD発症例の50%超及び年間死亡400万例超に関連づけられる（WHO, 2012）。日本人集団におけるCAD有病率は多くの西洋人集団に比べると依然として低いが、日本人の生活様式の変化に伴い、過去20年間で高コレステロール血症（HC）や糖尿病といったリスク因子を持つ人の割合は劇的に増加しており、これはCAD及びほかの心血管系疾患の日本における発現率の更なる増加を予測するものである。西洋人集団と同様に、HCは日本人被験者において高いCADリスクに関連づけられる（Imano et al, 2011）。そのため、HCに対する治療は日本における心血管系の罹病率及び死亡率を有意に下げる好機をもたらす可能性がある。

全世界の成人の推定39%でコレステロール値が上昇しており、高所得の国々ではそうした人の割合がいっそう高くなっている。米国では、約1億人の総コレステロール値が200 mg/dL（約5.2 mmol/L）以上であり、そのうち約3200万人の総コレステロール値が240 mg/dL（約6.2 mmol/L）以上である。これは、CVDリスクの有意な上昇をもたらす水準である。カナダでは成人約1100万人が脂質異常症であり、そのうち580万人が10-year Framingham Risk Scoreの高リスク基準を満たす（Joffres et al, 2013、Goodman et al, 2010）。欧州では、35歳から64歳の人口の最大50%で総コレステロール濃度が250 mg/dL（6.5 mmol/L）を上回っている（Tolonen et al, 2005）。豪州では成人の57%（男性の56%、女性の59%）に総コレステロール上昇（5.0 mmol/L［193 mg/dL］以上）がみられる（WHO, 2010）。また、総コレステロール上昇（5.5 mmol/L［212 mg/dL］以上）がみられる成人の約85%に、LDL-C上昇（3.5 mmol/L［135 mg/dL］以上）が認められる。（Australian Bureau of Statistics, 2013）。HCの有病率は年齢とともに高まり、45歳以上のオーストラリア人成人約4人に3人が脂質異常症（高LDL-C、高総コレステロール、高トリグリセリド及び／又は低HDL-C）であるか、既にコレステロール低下薬を服用している（Australian Bureau of Statistics, 2013）。

LDL-Cの低下は心血管系リスクの低下をもたらすため、CADに対する薬物療法の主要な目的である。現在日本では、スタチンがHCの治療法として選択されている。最近のデータでは、より積極的なHCの治療が心血管系事象リスクを更に低下させることを示している。（Baigent et al, 2010、LaRosa et al, 2005、Cannon et al, 2004）。日本人被験者を対象にした一次及び二次予防試験から得られたデータは、こうした知見に一致する（Teramoto, 2011、Hiro et al, 2009、Sato et al, 2008、Nakamura et al, 2006、Koizumi et al, 2002）。更に最近の解析では、積極的なLDL-C低下が心イベントのリスクが高い日本人被験者に、更なるベネフィットをもたらすことも示唆している（Nohara et al, 2011、Miyauchi and Daida, 2010）。

2.5.1.3.1.2　非家族性HC

高脂血症は、CADを含むアテローム性動脈硬化症及びCVDの主要な改善可能リスク因子である。高脂血症は、血流中の過剰な脂質（コレステロール、リン脂質、トリグリセリド等）を特徴とする不均質な疾患である。原発性高脂血症は通常、遺伝的な要因（単一遺伝子又は複数の遺伝子）と食事や生活習慣といった環境因子とによって起こる。高脂血症の一種であるHCは、血中コレステロール値が高い値であることが特徴である。非家族性HCは、複数の遺伝子の影響はあるが、単一の特異的な遺伝的障害が原因でないHCである。

2.5.1.3.1.3　家族性高コレステロール血症（FH）

家族性高脂血症は、血清中脂質濃度の上昇を特徴とする遺伝的障害である。家族性高脂血症に含まれる疾患の中でも、FHは血清中LDL-C濃度上昇及び早期CVD発現を特徴とする比較的一般的な遺伝性HCである。

FHに関する研究は、CVD発現においてLDL-Cが主要な役割を果たすことを裏付ける強力な根拠をもたらした（Rader et al, 2003）。FH診断を証明する突然変異のほとんどはLDLR内に存在する（Abifadel et al, 2003、Rader et al, 2003、Goldstein et al, 2001）が、ApoB及びPCSK9の遺伝子の寄与も報告されている。近年、FHは過少診断により、真の有病率は従来考えられてきたよりも高いと推定されている。FHと診断される人はほとんどの国々で1%にも満たない（Nordestgaard et al, 2013、Marks et al, 2003）。

本疾患のヘテロ接合体（HeFH）は、全世界で200～500人に1人の割合で発症すると推定されている（Nordestgaard et al, 2013、Neil et al, 2008）。HeFH患者におけるLDL-C値は大きく上昇しており、スタチンの積極的な投与にかかわらず、CAD関連死は年齢でマッチングした対象集団の2倍である（Neil et al, 2008）。

これに対し家族性コレステロール血症ホモ接合体（HoFH）の世界的な有病率は約100万人に1人であるが、日本の北陸地方では比較的高いHoFH有病率（約171000人に1人）が報告されている（Mabuchi et al, 2011）。HoFH患者における主要なCVDの発現率はHeFH患者よりも更に高く、40歳までに心筋梗塞などの心血管系事象が発現することが報告されている（Goldstein et al, 2001）。HoFHにおけるアテローム性動脈硬化症は急速かつ悪性であるため、一般に小児期に発症する疾患として治療され、成人期初期に望まれない罹病及び死亡をもたらす。

2.5.1.3.2 CVDリスクの代替評価項目としてのLDL-C

治療標的及び心血管系転帰の確立した代替マーカーとしてLDL-Cを裏付けるエビデンスは多面的であり、以下のカテゴリーに分類される。

- 疫学研究によりLDL-Cと心血管系転帰との間で連続的な比例関係が認められており、これは複数の国及び地域で再現されている（2.5.1.3.2.1項）。
- LDL-Cの変動に関連する遺伝的変異はCADリスクに対して予測どおりの影響を示す（2.5.1.3.2.2項）。
- LDL-C低下療法の介入試験（2.5.1.3.2.3項）
  - レジンなどの非全身薬物療法及びアフェレーシスや部分的空腸バイパスなどの非薬物療法を含む非スタチン試験
  - スタチン試験

抗PCSK9療法において、LDL-Cは以下の理由から特に重要な代替マーカーである。

- 機能獲得型突然変異及び機能喪失型突然変異の両方の研究により、PCSK9経路の遺伝的変異がLDL-Cに双方向性の影響を及ぼすこと及びそれに伴う心血管系リスクへの影響が確認されている。

- 抗 PCSK9 療法はスタチンと同様の経路（LDL 受容体の発現増加）により LDL-C を低下させ、スタチン投与による LDL-C 低下と心血管系リスク低下の関連性を示す確かな一連のエビデンスがある。

2.5.1.3.2.1　疫学研究における LDL-C との連続的な比例関係

疫学研究のデータから、LDL-C は多様な患者集団において、CAD リスクの強力な独立予測因子であることがわかっている（The Emerging Risk Factors Collaboration, 2009）。生まれつき血清中コレステロール値が低い集団（総コレステロール 150 mg/dL［3.9 mmol/L］未満又は LDL-C 100 mg/dL［2.6 mmol/L］未満）では、CAD の発現率が極端に低い（Law, 1999、Law et al, 1994a、Law et al, 1994b、Law et al, 1994c、Grundy et al, 1990、People's Republic of China-United States Cardiovascular and Cardiopulmonary Epidemiology Research Group, 1992、Keys et al, 1980、Hooper et al, 2007）。

最近実施された 2 つのメタアナリシスに、これらの研究の多くに由来する患者レベルのデータが組み入れられた（The Emerging Risk Factors Collaboration, 2009、Prospective Studies Collaboration, 2007）。これらの解析は、それぞれ 100 を超える研究に参加した被験者それぞれおよそ 30 万例及び 90 万例の結果を要約した。これら 2 つの解析で得られた結果を総合すると、血漿中 LDL-C 濃度と CAD リスクとの間ではほぼ対数線形の正の相関が明らかであった。更に、複数国の多様な患者集団、並びに糖尿病や既存の CAD 患者及びそうでない患者を対象にした複数の研究の結果に基づき、LDL-C と CAD リスクとの関係は高度に一般化可能である（Pekkanen et al, 1990）。独立予測因子としての LDL-C の役割は、幅広い環境検証された一次及び二次予防集団のための臨床リスクスコアに LDL-C が組み入れられていることによっても明らかである（Cooper and O'Flynn, 2008、Hippisley-Cox et al, 2007、D'Agostino et al, 2008）。

2.5.1.3.2.2　LDL-C 及び CAD リスクにおける遺伝的多様性の関与

ヒトの遺伝的特徴と疾患に関する研究により、突然変異による LDL-C 値の差と CAD リスクとの双方向性の濃度反応関係が明らかになっている（Cohen et al, 2006、Abifadel et al, 2003）。

ゲノムワイド関連解析は、LDL-C 平均値の差に関係し、母集団の LDL-C 変動の大部分を説明する多数の単一ヌクレオチド多型（SNP）を特定した（Teslovich et al, 2010）。最近発表されたメタアナリシスは、1 つの方法として 9 つの SNP を使用し、生涯 LDL-C 曝露と心血管系リスクとの関係を推定した（Ference et al, 2012）。この解析では、SNP が対応する LDL-C に及ぼす影響によって個々の多型と心血管系リスクとの関係が説明可能であり、LDL-C とリスクとの関係は SNP 間で一貫していた。疫学研究で認められたように、LDL-C とリスクとの関係は連続的かつ対数線形的であった。LDL-C 低下単位量あたりのリスク減少は、脂質低下介入試験で認められたよりも有意に大きく、低 LDL-C への曝露期間（低 LDL-C への生涯曝露対後半生における薬理学的 LDL-C 減少）が総合的な心血管系リスクにおいて重要な役割を果たす可能性を示唆した。

PCSK9 に関する遺伝的変異の発見並びに対応する LDL-C 値及び心血管系リスクへの洞察は、CAD リスクにおける LDL-C の役割についての重要かつ新たな洞察をもたらしている。PCSK9 機能獲得型突然変異の最初の同定により、遺伝性の原発性高脂血症及び早期 CAD の新たな原因が明らかになった（Abifadel et al, 2009、Lopez, 2008、Abifadel et al, 2003）。その後、既知の低コレステロール血症を有する複数の家系において機能喪失型突然変異が発見された（Abifadel et al, 2009）。集団ベースでの遺伝疫学研究は、PCSK9 機能喪失型突然変異が LDL-C 平均値を下げ、CAD を起こりにくくすることを確認した（Cohen et al, 2006）。

2.5.1.3.2.3　LDL-C 低下療法の介入試験

LDL-C 低下を目的とした無作為化臨床試験から、LDL-C 低下メカニズムとは無関係に LDL-C の低下と心血管系リスク低下との一貫した対数線形関係が明らかになっている（CTTC, 2010、Robinson et al, 2005、Stamler et al, 1986）。

CVD イベントリスクの高い患者におけるコレステロール値低下には、初期の介入として食事療法、胆汁酸再吸収抑制剤投与、及び空腸バイパス手術が行われた。主に LDL-C に対する効果を 2 年超にわたって評価した 9 試験の盲検（食事療法を除く）介入試験は、メタアナリシスによって要約されている（Robinson et al, 2005）。これらの試験は、デザイン（被験者数等）や LDL-C への治療効果レベル（およそ 13%～40%の LDL-C の低下）の点で異なっていたが、所見は一貫しており、食事療法、手術、ナイアシン及び胆汁酸再吸収抑制剤などの LDL-C 低下療法は CAD イベントのリスクを減らすというコレステロール仮説を支持している。

これら初期の試験に続いてスタチンの試験が実施され、LDL-C 低下のベネフィットに関する明確な臨床でのエビデンスをもたらした。一般にスタチン投与は非スタチン療法に比べて LDL-C を大きく減らし、より説得力のある結果をもたらした。最近発表された患者レベルのメタアナリシス（CTTC, 2010）は、26 試験の被験者 16 万例以上のデータを用いて行われ、LDL-C 低下と心血管系転帰との一貫した関係を明らかにした。それによると、1 mmol/L の LDL-C 低下で主要冠動脈イベント、血行再建及び虚血性脳卒中の 5 年発現率が 22%低下する。試験は LDL-C 平均値の低下が大きいほどリスク低下効果が大きいことを示す一方、LDL-C と転帰との関係は試験間で一貫していた。閾値は認められず、LDL-C 低下とリスク低下との関係は連続的で対数線形であった（Besseling et al, 2013）。

最近の IMPROVE-IT 試験のデータから、スタチン療法に追加してスタチン以外の薬剤を使用することにより、コレステロール値を改善すると同時に、心血管系事象リスクを更に低下させられることが示された（Cannon et al,2015）。本試験の結果から、心血管系転帰リスクの代替評価項目として LDL-C は妥当であることが更に裏付けられた。本試験は 39 カ国の 1158 施設で実施され、LDL-C が 125 mg/dL 以下の急性冠症候群患者 18144 例を組み入れた。エゼチミブ及びシンバスタチンによる 2 剤併用療法を行った結果、LDL-C は平均して 53.2 mg/dL に低下したのに対し、スタチン単独投与群では 69.9-mg/dL であった。更に、2 剤併用療法群ではシンバスタチン単独投与群と比較して、す

べての心血管系事象リスクは6.4%、すべての心筋梗塞リスクは13 %、脳卒中リスクは14%、虚血性脳卒中リスクは21%低下した。

妥当性が確認された代替評価項目としてのLDL-Cに関する詳細な文献レビューを2.7.3項の補遺2に示す。

2.5.1.3.3 代替評価項目及び適応症の構成要因としてのその他の脂質パラメータ

心血管系リスクに関する初期の疫学研究及び脂質低下療法に関する試験は、測定が比較的容易で信頼性が高く、広く利用可能なことを理由に主に総コレステロールを利用して被験者集団を規定し、薬剤の有効性を評価した。

総コレステロールがアテローム生成促進性のApoB含有粒子及びアテローム生成抑制性のApoA1含有粒子の両方によって運ばれるコレステロールを示すという理解が進んだことで、アテローム生成促進成分とアテローム生成抑制成分の相反する作用をまとめずに分けて評価することに焦点が移った。アテローム生成促進性のApoB粒子によって運ばれるコレステロール画分は、LDL-C又はnon-HDL-Cとして測定される。non-HDL-CはApoBに関連するすべてのコレステロールの総称で、LDL-C以外のVLDL-Cや中間比重リポ蛋白コレステロール（IDL-C）も含む。したがってトリグリセリド値が高い場合にはnon-HDL-Cの方が適切な可能性があり、LDL-C値はアテローム生成促進性のApoB含有リポ蛋白によって運ばれるコレステロールを部分的にしか反映しない。アテローム生成抑制性粒子によって運ばれるコレステロール成分は、一般にHDL-Cを測定することによって評価され、アテローム生成促進性画分とアテローム生成抑制性画分の影響は総コレステロール／HDL-C比という1つの指標に統合される。

予測能がより高いリポ蛋白パラメータを得るため、ほかに粒子数又は粒子数の代替評価項目（アテローム生成促進性粒子数の測度としてのApoB、アテローム生成抑制性粒子数の測度としてのApoA1［ApoA1濃度］、及びApoBのApoA1に対する比など）を中心に評価が行われている。アポリポ蛋白濃度及びそれらの比は、コレステロール画分よりも正確に心血管系リスクを反映しうるが、費用及び入手可能性の点で難があり、主に研究又は専門クリニックでの利用に限られている。将来的には、技術の進歩によってアポリポ蛋白測定値の利用がより広がる可能性がある。

2.5.1.3.3.1 総コレステロール

総コレステロールはLDL-C、IDL-C（通常は無視しうる）、VLDL-C（通常はトリグリセリド値に基づいて推定される）及びHDL-Cからなる。LDL-Cが総コレステロールの大半を占めるため、その二者が心血管系リスクにおいて様々な状況で同様の相関を示すのは当然のことである。総コレステロールが心血管系リスクの強力な予測因子であること、及び総コレステロールの薬理学的な低下に伴って心血管系リスクが低下することは多数の文献で確認されている（Reiner et al, 2011）。総コ

レステロールは、Framingham Risk Score における非常に重要なベースライン変数の 1 つである（Castelli et al, 1992）。

2.5.1.3.3.2　総コレステロールの HDL-C に対する比

総コレステロールの HDL-C に対する比は心血管系リスクの強力な予測因子（Hong et al, 1991、Castelli et al, 1992、Kinosian et al, 1995、Criqui and Golomb, 1998）で、その予測能は ApoB と同等である（Mora et al, 2009）ことが確認されている。総コレステロールの HDL-C に対する比は、総コレステロールと同様に Framingham Risk Score の評価に実質的に組み込まれており、臨床脂質プロファイルにおいて頻繁に報告されていている。この比については National Cholesterol Education Program（NCEP）Adult Treatment Panel （ATP）III 及び欧州心臓病学会（European Society of Cardiology：ESC）／欧州動脈硬化学会（European Atherosclerosis Society：EAS）共同ガイドラインステートメントにおいて心血管系リスクベースライン評価の一環として算出が推奨された（Expert Panel 1993、Reiner et al, 2011）。

2.5.1.3.3.3　non-HDL-C

non-HDL-C は VLDL-C、IDL-C 及び LDL-C の合計であり、すべてのアテローム生成促進性の ApoB 含有リポ蛋白の 1 つの評価項目である。non-HDL-C は特に、LDL-C と non-HDL-C との関係が変化する VLDL-C 上昇（200 mg/dL 以上、一般にメタボリックシンドローム、糖尿病及び高トリグリセリド血症に付随するほかの疾患にみられる）患者における心血管系リスクの指標として LDL-C よりも優れている可能性がある。少なくとも 1 試験が、non-HDL-C は糖尿病患者における心血管系リスクの予測において LDL-C より優れる可能性があると示唆しており（Liu et al, 2005）、米国糖尿病協会（American Diabetes Association）及び米国心臓病学会（American College of Cardiology）は代謝リスク因子を有する CVD の患者における副次標的として non-HDL-C を推奨した（Brunzell et al, 2008）。

より一般的には、最近のあるメタアナリシスはスタチン投与被験者において non-HDL-C は LDL-C 又は ApoB よりも将来の心血管系リスクにより強く関連する可能性があることを示唆し（Boekholdt et al, 2012）、スタチン療法中の安定した冠動脈疾患患者を対象にした別の試験は non-HDL-C が ApoB と同程度に心血管系残存リスクを予測することを示した（Kastelein et al, 2008）。

2.5.1.3.3.4　ApoB

ApoB はアテローム生成促進性リポ蛋白コレステロール（VLDL-C、IDL-C、及び LDL-C）の主要なアポリポ蛋白である。ApoB は LDL-C 以外のアテローム生成促進性リポ蛋白コレステロールの存在を反映するため、LDL-C 及び non-HDL-C に代わる心血管系リスクのマーカーとして提案されている。1 つの LDL-C 粒子に 1 つの ApoB 分子が存在する。トリグリセリド値上昇（200 mg/dL 以上）がない場合、循環血中の ApoB の約 90%が LDL-C に関連し、LDL-C と ApoB は強く相関する。トリグ

リセリド値上昇がある場合、VLDL-C の増加によって ApoB 値が上昇するため、ApoB は LDL-C よりも non-HDL-C と密接に相関する。

臨床現場における ApoB の利用は、検査に費用がかかり入手の可能性も限られるために利用が限定されている状況であるが、複数のプロスペクティブ試験は ApoB が LDL-C よりも正確な心血管系リスク測度として徐々に普及する可能性を示唆している（Ingelsson et al, 2007、Shai et al, 2004、Mora et al, 2009、Benn et al, 2007、Ridker et al, 2005、Jiang et al, 2004、Pischon et al, 2005、Bruno et al, 2006、Chien et al, 2007、Holme et al, 2008、McQueen et al, 2008、Parish et al, 2009、Talmud et al, 2002）。したがって ApoB は、新規脂質低下療法の試験におけるベースラインリスク及び治療効果の重要な指標である。

2.5.1.3.3.5　VLDL-C 及びトリグリセリド

VLDL-C は高度にアテローム生成促進性のレムナントリポ蛋白の存在と強く相関する（Grundy, 1998、Krauss and Siri, 2004）。小さな VLDL 粒子はそれら自体がコレステロールに富む粒子で、LDL と同等のアテローム生成促進能を有する（Grundy, 1998、Havel, 1990、Krauss, 1998）。したがって VLDL-C を測定することで LDL-C では捕捉できない心血管系リスクの成分の特徴が明らかになる。

VLDL-C と良好な相関を示し、臨床現場でより一般的に測定される血清中トリグリセリド値も心血管系リスク因子であり、アテローム生成促進性のレムナントリポ蛋白に相関する（Grundy, 1998）。PROVE IT-TIMI 22 試験において、150 mg/dL 超のトリグリセリド値は、LDL-C 又は HDL-C とは独立して有意な追加リスクをもたらした（Miller et al, 2008）。更に最近の遺伝学的エビデンスにより、トリグリセリド値と CVD との関係が確認されている。低トリグリセリド値に関係する突然変異を検討した研究は、アポリポ蛋白 C3 遺伝子に機能喪失型突然変異がある場合、こうした変異がない場合に比べてトリグリセリド値が 39%低下し、冠動脈疾患リスクが 40%低下することを明らかにした（Triglyceride and HDL Working Group, 2014）。

また、トリグリセリド値は Friedewald 式での LDL-C 算出に必要なため、LDL-C 低下に関するあらゆる試験においてトリグリセリドを測定する必要がある（Friedewald et al, 1972）。

2.5.1.3.3.6　Lp（a）

Lp（a）は亜型の LDL である。アポリポ蛋白（a）［Apo（a）］に共有結合した LDL 粒子をいう。血清中 Lp（a）濃度は、主に遺伝的に調節される Apo（a）産生に大きく依存する。Lp（a）は動脈壁に集まり、その後マクロファージに取り込まれる（Koschinsky and Marcovina, 2004）。また Lp（a）はプラスミノーゲンと同族で、フィブリンのプラスミノーゲンへの結合を競合的に阻害する。したがって Lp（a）は、プラスミノーゲンのプラスミンへの変換を阻害することで内皮損傷による血栓症を促進するおそれがある（Rouy et al, 1991）。

血清中 Lp（a）濃度は、LDL-C、non-HDL-C 及びその他の心血管系リスク因子とは独立して CHD リスクと連続的な正の相関を示す（Nordestgaard et al, 2010、Kamstrup et al, 2009）。治療標的としての Lp（a）低下を支持する強力な病態生理学的根拠はあるが、Lp（a）を確実に低下させる薬理学的手段はまだ存在せず（Tziomalos et al, 2009）、Lp（a）低下のための薬理学的介入が心血管系リスクに及ぼす効果は不明である。

Lp（a）の薬理学的低下は、LDL-C 低下で予想されるよりも心血管系リスクを低下させる可能性があり、Lp（a）値が特に高いために心血管系リスクが高い人々を対象とした新たな治療法となりうる。

2.5.1.3.3.7　HDL-C 及び ApoA1

強力な疫学的エビデンスにより、HDL-C が CAD の独立したリスク因子で、CAD の罹病率及び死亡率に連続的に逆相関し、特定された閾値がないことが明らかになっている（Wilson et al 1998、Gordon et al, 1989、Abbott et al, 1988、Wilson et al, 1980、Assmann et al, 1996）。HDL 粒子は *in vitro* でコレステロール逆転送に関与し、アテローム生成を抑制すると考えられる抗酸化特性及び抗炎症特性を有する（Reilly and Tall, 2007、Rosenson et al, 2011）。病態生理学的に、薬剤による HDL-C の変化によって心血管系リスクを低下させる見込みがあるため、HDL-C を測定して新規脂質低下薬の効果が HDL-C の変化を介する可能性の有無を調べることは妥当である。ほかのリポ蛋白にほとんど影響を与えずに主に HDL-C 値を上昇させる薬剤がないため、薬剤による HDL-C 上昇だけで心血管系リスクが低下することを確認するのは困難であった。ナイアシンやフィブラートなど、HDL-C を上昇させ良好な結果を示した薬剤は、LDL-C やトリグリセリドにも大きな影響を及ぼす。コレステロールエステル転送蛋白（CETP）阻害薬 torcetrapib など、結果が思わしくなかった薬剤には血圧への重大な副作用があった。

HDL は主に ApoA1 に結合したリポ蛋白であることから、ApoA1 の測定は HDL-C の測定と同様である場合が多い。ApoB と LDL との関係と同様に、ApoA1 濃度は HDL-C 濃度に相関するが、ApoA1 は HDL-C よりも信頼性の高い HDL 粒子数の指標であり、場合によっては心血管系リスクの指標としてより重要な可能性がある（Rubenfire et al, 1998）。

2.5.1.3.3.8　ApoB の ApoA1 に対する比

総コレステロールの HDL-C に対する比と同様に、ApoB の ApoA1 に対する比（ApoB/ApoA1）はアテローム生成促進性リポ蛋白とアテローム生成抑制性リポ蛋白の両方の測度を 1 つのパラメータにまとめたものである。総コレステロールの HDL-C に対する比とは違い、ApoB/ApoA1 の成分は粒子数をより正確に反映し、分子 ApoB はアテローム生成促進性粒子しか反映しない（総コレステロールは HDL を含む）。これらの特性のために、ApoB/ApoA1 比はコレステロール画分の比に比べて予測的価値に優れると考えられる。

実際、INTERHEART 試験では ApoB/ApoA1 が心筋梗塞のリスク因子の中でオッズ比 4.73（99%信頼区間 3.93～5.69）の最も有意な因子となり（Yusuf et al, 2004）、ほかの複数の試験でも ApoB/ApoA1 比がコレステロール画分の比と同等（The Emerging Risk Factors Collaboration, 2009、Taskinen et al, 2010）か、それ以上に強力な（Kastelein et al, 2008）リスク予測因子であることが明らかになった。米国臨床内分泌学会（American Association of Clinical Endocrinologists）は、LDL-C がコントロールされていてもトリグリセリド値が 150 mg/dL 超又は HDL-C 値が 40 mg/dL 未満の CAD リスクが高い患者（糖尿病又はメタボリックシンドロームの患者に多い）において ApoB/ApoA1 を利用して残存リスクを評価するよう勧告している。アポリポ蛋白は臨床現場ではコレステロール画分ほど広く利用されていないが、技術の進歩によりその入手可能性が向上し費用が手ごろになれば、臨床利用及び試験が増加する可能性がある。当面は、ApoB/ApoA1 が研究及び専門クリニックにおける心血管系リスクの強力な指標である。

2.5.1.3.3.9　要約

LDL-C に加え、総コレステロール、ApoB、non-HDL-C、VLDL-C、トリグリセリド、Lp（a）、総コレステロール／HDL-C 比、ApoB/ApoA1 比、HDL-C 及び ApoA1 などのほかの脂質パラメータは脂質代謝の重要な側面を反映し、いずれも心血管系リスクに相関することが明らかになっている。これらの指標のいくつかは LDL-C では完全に捕捉できない心血管系リスクの側面の特性を示し、non-HDL-C や ApoB などは、総合的な心血管系リスクの指標として LDL-C に匹敵する性能を持つ（Sniderman et al, 2011、Robinson et al, 2009）。

上述した脂質パラメータのそれぞれに心血管系リスク評価における固有の利点があり、これらのパラメータの科学的な理解及び治療ガイドラインへの組み入れが絶えず進んでいる。evolocumab 臨床開発プログラムでは広範囲の集団を対象に試験を実施し、大規模コホートでは大きな個体間変動が確認されたことから、被験者集団及び被験者ごとにベースラインリスク及び治療効果を完全に把握するには、これらの各パラメータの測定が重要と考えられる。

2.5.1.3.4　PHMD の現行療法及びアンメット・メディカル・ニーズ

2.5.1.3.4.1　併用療法におけるアンメット・メディカル・ニーズ

スタチンは現在、高脂血症（家族性ヘテロ接合体及び非家族性）治療法の選択肢であり、LDL-C を低下させ（海外では標準用量で 30～40%［Grundy et al, 2004］）、心血管系リスクを低下させる。個々のスタチンは環構造、置換基及び脂溶性が異なるが、真菌由来スタチン（lovastatin、シンバスタチン、プラバスタチン）と完全合成スタチン（フルバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチン）とに大別できる。スタチンの種類の差は薬物動態パラメータ及び強度に影響しうるが、最終的に HMG CoA 還元酵素を競合阻害する薬力学的経路はすべてのスタチンに共通する。つまり、これらの薬剤は肝臓におけるコレステロール合成を抑制し、LDLR の発現をアップレギュレートして LDL-C を低下させる。スタチンは PCSK9 の発現もアップレギュレートするため、高用量で LDL-C の低下が鈍化する。したがって PCSK9 阻害との相乗効果が考えられる。

エゼチミブ、胆汁酸吸着剤（レジン）、ナイアシン、及び植物スタノールなどの非スタチン療法もLDL-Cを低下させるが、効果は弱く、低下率は10%～20%台である（Rosenson and Underberg, 2013、Zetia® Package Insert, 2013、Laitinen and Gylling, 2012）。多くの場合、これらの副次的な薬剤はLDL-Cコントロールの改善（Agency for Healthcare Research and Quality, 2009）及び心血管系リスクの軽減を意図してスタチンと併用して処方される。

高脂血症治療にはこれらの薬剤が利用可能であるにもかかわらず、患者全体の約25%及び高リスク患者の33%で脂質濃度が十分にコントロールすることができない（Waters et al, 2009）。このことは臨床試験現場でも認められており、ほかの脂質低下療法の併用の有無を問わず、高用量スタチンが必ずしもLDL-Cコントロールを促すとは限らない（Ballantyne et al, 2005、Grundy et al, 2004）。一部の患者（特にLDL-C値の高い患者）は、LDL-Cの推奨値を達成できていない。最高用量のスタチンとエゼチミブの併用によっても多くのFH患者が推奨目標値を達成できず、このことも新たな治療法の必要性を改めて示している（Pijlman et al, 2010）。LDL-Cが70 mg/dL未満である場合、LDL-Cが70 mg/dL以上に比べて心血管系事象リスクが低いという見解がある（Cannon et al, 2006、LaRosa et al, 2013）。

CVDは、欧州及び世界で研究や開発を優先すべき医薬品に関するWHOの報告書（Priority Medicines for Europe and the World）2013年版において、既存薬剤の有効な活用又は脂質濃度を十分にコントロールできない患者に対して、大きなベネフィットが見込める画期的新薬が必要な疾患とされている（WHO, 2013、Waters et al, 2009）。したがって、現在広く入手可能な脂質低下薬は複数あるものの、患者転帰の改善のための更に有効な新薬（スタチンとの併用又はスタチン＋ほかの脂質低下療法との併用が可能）に対し、大きなアンメット・メディカル・ニーズが存在する。

2.5.1.3.5 HoFHにおける現行療法及びアンメット・メディカル・ニーズ

希少疾患であるHoFH患者では、LDL-C値の著明な上昇と早期心血管系疾患が認められる。現在利用可能な薬理学的脂質低下療法でHoFH患者のLDL-C値を目標値まで十分に低下させることはできない。HoFHの臨床診断は、未治療時のLDL-C値が500 mg/dL（13 mmol/L）の病歴で裏付けられる（Kolansky et al, 2008）（日本では、血清コレステロール600 mg/dL以上）。これらの症例では、薬物の併用療法によるベースラインからのLDL-C値の50%低下によっても、LDL-C、及び付随する心血管系リスクの十分な低下には至らないと考えられる。HoFH患者及びHeFH患者には、LDL-C値低下（10%～25%の範囲）及び心血管系事象発現率の低下のために高用量スタチン療法（スタチンの推奨される最高用量の2倍を使用することもある）が用いられている（Neil et al, 2008、Raal et al, 1997）。しかしながら、治療効果はこの疾患の基礎的な生物学的要因のために限定的であり、またスタチン投与によって同時に起こるPCSK9値の上昇も効果が限定的である理由として考えられる（Lakoski et al, 2009）。

これらの治療効果は不均質であるが（Raal et al, 2010、Marais et al, 2008、Cuchel et al, 2007、Raal et al, 1997）、利用可能な一部の治療法によるLDL-C低下率は最大40%になると報告されている。

欧米では HoFH について承認されている薬理療法はスタチンとエゼチミブだけであったこともあり、LDL-C 濃度として約 350 mg/dL（9.05 mmol/L）が HoFH における達成可能な目標とみなされた（Thompson, 2008）。近年追加されたスタチンへの補助療法（lomitapide、mipomersen）により、HoFH 患者の一部において LDL-C 濃度の更なる低下を可能にしたが、付随する肝毒性のリスク及び忍容性の問題がこれらの使用を妨げている。HoFH 患者における極度に高い LDL-C 濃度を考慮すると、これらの補助療法を使用しても LDL-C 値を十分にコントロールすることは依然として難しい。最大限の内科療法に加え、一部の患者では隔週又は週に 1 回の脂質アフェレーシスが行われている。これは血液透析に似た方法で、LDL-C を循環血中から物理的に取り除くものである。この処置は HoFH の治療に役立つ一方、手順が複雑で一般的に利用しにくい。更に LDL-C は各処置後に再び蓄積し始めるため、アフェレーシスによる LDL-C 値低下は一時的である。

HoFH 患者における突然変異の多くでは LDLR 機能が 2%～25%残存するため（LDLR 機能障害）（Rader et al, 2003）、LDLR 介在性のエンドサイトーシスを介した LDL-C 除去を更に補助する治療法は、既存の薬物療法で認められる以上に LDL-C 値を低下させることが期待される。更に欧州動脈硬化学会の HC に関するコンセンサスパネルの最近の論文では、evolocumab が将来的に HoFH 治療の選択肢となる可能性があるとの見解を示し、HoFH 患者ではスタチン等の有無にかかわらず PCSK9 値が顕著に高まることから、LDLR 機能障害性突然変異又は PCSK9 機能獲得型突然変異を有する被験者で PCSK9 阻害薬を補助療法として使用することは、最適な LDL-C 値低下を得るための新たな治療アプローチになると述べた（Cuchel et al, 2014）。

2.5.1.3.6 evolocumab の科学的背景

肝細胞表面 LDLR の再利用は、血漿中 LDL-C 濃度を調節することで、細胞及び全身のコレステロールバランスの維持に重要な役割を果たしている。更に、PCSK9 は 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ている（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のメンバーであり、主に肝臓、腎臓及び腸に発現する（Zaid et al, 2008）。分泌された PCSK9 は、LDLR に結合してこれをリソソームで分解させることにより、肝細胞表面 LDLR の翻訳後の減少を引き起こす。肝細胞表面 LDLR の減少は次に循環血中の LDL-C 濃度の増加をもたらす。そのため、PCSK9 は（1）PHMD 及び（2）HoFH の適応症において新規治療薬による阻害の標的になると考えられる。

このようなアプローチの根拠は、非臨床モデルを用いた試験によって裏付けられており、また遺伝学的データから、LDL-C 濃度調節及び CAD の発現率に対する PCSK9 の役割が、ヒトにおいても検証されている。

これらのヒトの遺伝学的研究では、血清中 LDL-C 濃度上昇（300 mg/dL［約 7.8 mmol/L］超）及び CAD と関連する PCSK9 遺伝子の機能獲得型突然変異（Abifadel et al, 2003）に加え、血清中 LDL-C 濃度低値（100 mg/dL［約 2.6 mmol/L］以下）と関連する機能喪失型突然変異（Cohen et al, 2005）が特定されている。ヘテロ接合体性機能喪失型突然変異を有する被験者は、血清中 PCSK9 濃度低値を示し、15 年間にわたる CAD 発現率は突然変異非保有者に比べ 88%低下する（Cohen et al,

2006）。また、複合ヘテロ接合体性機能喪失型変異が特定された被験者2例では、PCSK9が完全喪失しており血清中LDL-C濃度が極めて低かったにもかかわらず（20 mg/dL［約0.5 mmol/L］未満）健康を保っていた（Hooper et al, 2007、Zhao et al, 2006）。

evolocumabは遺伝子組換えヒトIgG2モノクローナル抗体であり、ヒトPCSK9に特異的に結合してPCSK9のLDLRとの相互作用を阻害する。evolocumabは、スタチンと同様に肝細胞表面上のLDLR数を調節する。しかしスタチンがLDLR発現を増加させることによって肝細胞表面上のLDLRを増加させるのに対し、evolocumabはPCSK9によるLDLRの破壊を阻害することによって肝細胞上のLDLR数を増加させる。

薬物動態試験、薬力学試験及び毒性試験の非臨床試験パッケージに基づいて、evolocumabはヒト、サル及びハムスターのPCSK9に高親和性に結合した（解離平衡定数［K_D］それぞれ14、8及び16 pmol/L）。evolocumabは*in vitro*試験で、ヒト肝細胞癌細胞株（HepG2細胞）において、PCSK9とLDLRとの結合を濃度依存的に阻害し、またPCSK9によるLDLの取り込み低下も濃度依存的に阻害した。2.4項及び2.6項に要約したように、カニクイザル及びハムスターにevolocumabを投与すると、血清中リポ蛋白コレステロール濃度が用量依存的に低下した。

2.5.1.4　臨床開発計画

2.5.1.4.1　有効性及び安全性に関する第II相及び第III相臨床開発計画

evolocumabの脂質低下療法としての適応症を裏付けるエビデンスには、グローバル集団及び日本人集団を対象とした第II相及び第III相試験17試験から得られた主要データが含まれる（進行中の試験は[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。そのうち16試験にはHC（HeFHを含む）被験者を組み入れ、2試験にはHoFH被験者を組み入れた。このうち1試験には重症FH被験者（HoFH及び非HoFHの両方）を組み入れ、本試験の結果から両適応が裏付けられる。17試験中16試験では1つ以上の対照薬（プラセボ、エゼチミブ又は実薬対照）が使用された。17試験中3試験は非盲検継続投与試験（OLE）であり、うち2試験では1年目にSoCを対照薬（実薬対照）とした。無作為化、医療機器対照、自宅投与試験を更に2試験実施した。これらの17試験では様々な基礎療法も使用されており、そうした療法には食事療法のみ、様々な用量及び強度のスタチン類、エゼチミブ並びにほかの脂質低下療法（胆汁酸再吸収抑制剤、魚油など）が含まれた。

evolocumabの脂質低下療法としての適応症を裏付けるデータは、欧州、北米及びアジア太平洋を含む世界の多数の地域において、医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）指針及び世界的な倫理規範に従って実施された国際共同臨床試験から得られた。これらの臨床試験は5.2項にも示しており、この一覧表には試験目的の要約、試験デザイン、治験薬、主要な組み入れ基準、試験期間及び登録被験者数を記載した。

evolocumabの国際共同臨床開発では、下記の4種類のSC投与製剤についても評価した。

- バイアル及びシリンジ

- プレフィルドシリンジ（PFS）
- ペン型プレフィルドオートインジェクター（AI/pen）
- パーソナルインジェクター（AMD）

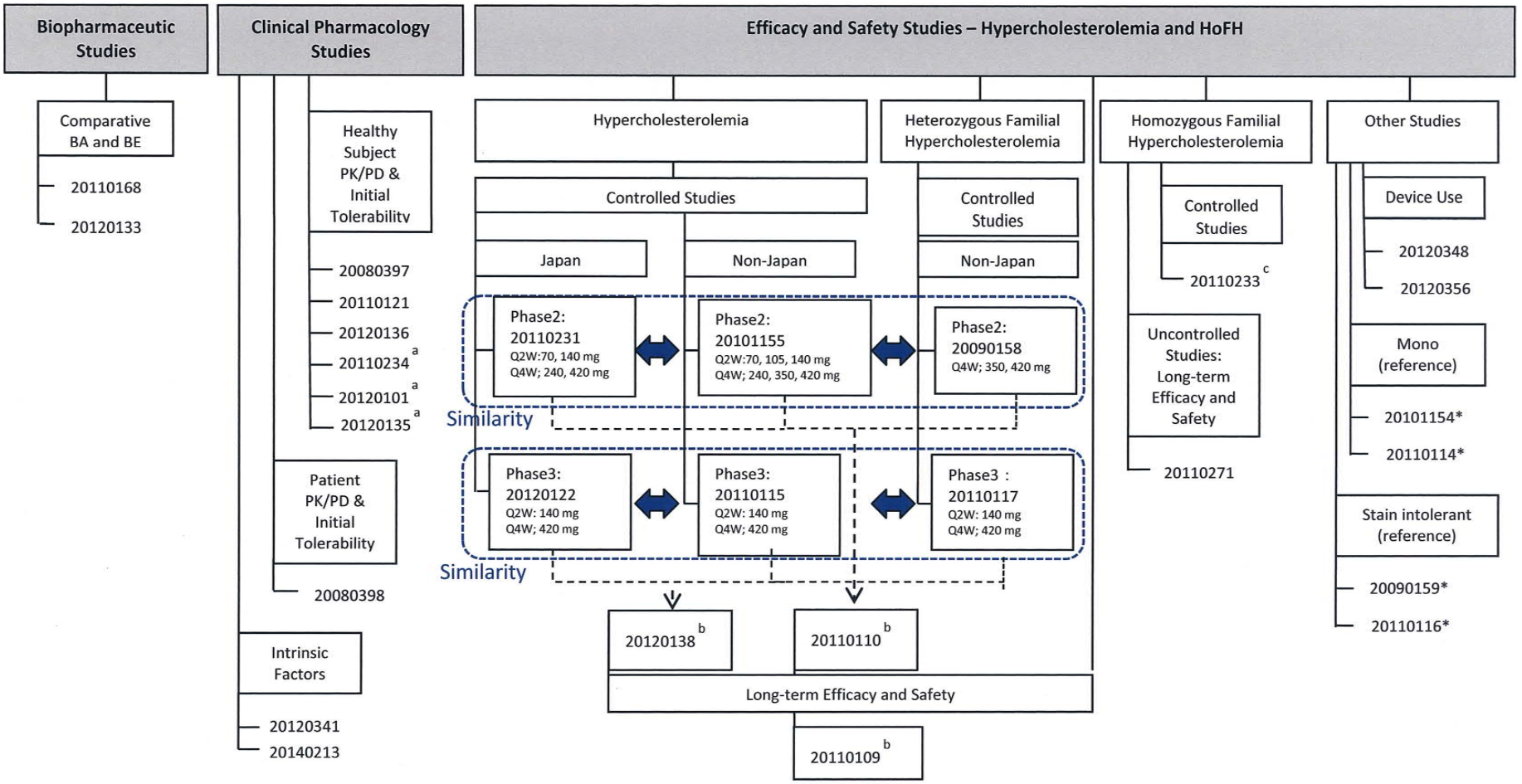
PFS 及び AI/pen では、140 mg の evolocumab を単回 SC 投与することが可能である。AI/pen はほとんどの第 III 相試験（20110115、20110117、20110116、20110114、20120138、20110271 及び 20120122 試験）で使用された。140 mg Q2W 投与の場合は 1 本の AI/pen を使用し、420 mg Q4W 投与の場合は 3 本の AI/pen を 30 分以内に連続投与するものとした。

AI/pen、PFS 及び AMD の医療機器を使用して、薬物動態同等性試験及び自宅投与試験を実施した。これらの試験全体のデータから、申請する適応症に対して evolocumab の自己投与は安全で有効であることが裏付けられた。

医療機器のデザイン及び開発に関する技術的な情報については、3.2.P.7 項、3.2.P.2.4 項及び 3.2.P.8 項に示す。

医療機器の有効性及び安全性については、本臨床に関する概括評価、2.7.3 項及び 2.7.4 項に示す。

本申請資料中の臨床試験の構成については ICH M4（2004）ガイドラインに従った（図 2.5-1）。図 2.5-1 に示した試験に関して、有効性は評価試験の結果に基づいて評価し、安全性は評価試験と参考試験の両者の結果に基づいて評価した。各第 II 相試験の特色を表 2.7.3-2 に、各第 III 相試験の特色を表 2.7.3-3 に要約した。



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 2.5-1　HC（HeFH を含む）及び HoFH の適応症に対する evolocumab の国内製造販売承認申請を裏付ける臨床試験

本申請の時点では申請資料に含めなかった継続中の試験が数試験あり、これらの試験は[redacted]を目的として続行されている。

- 心血管系疾患の罹患率及び死亡率に対する evolocumab の効果：第 III 相試験（20110118 試験）「治験課題名：臨床的に明らかな心血管疾患（CVD）を有する患者を対象とした evolocumab をスタチン療法と併用したときの更なる LDL-C 低下が主要な心血管系事象に与える影響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（FOURIER）」。FOURIER は日本を含む 49 カ国で現在実施中であり、[redacted]年の[redacted]までに[redacted]例を登録する予定である。
- 血管内超音波検査で評価した冠動脈アテローム性動脈硬化症に対する evolocumab の効果：第 III 相試験（20120153 試験）「治験課題名：冠動脈カテーテル治療を受けた患者を対象に血管内超音波検査から測定したアテローム性動脈硬化性疾患 burden に対する evolocumab 投与の有効性を検討する二重盲検無作為化多施設共同プラセボ対照並行群間比較試験（GLAGOV）」。GLAGOV は、被験者数は少なくとも[redacted]例、曝露量は[redacted]患者年を予定している。今回本申請の時点では GLAGOV は 33 カ国で実施中であり、登録を完了している。
- 二重盲検、プラセボ対照下でのスタチン再投与により特定されたスタチン忍容性不良患者における evolocumab の安全性、忍容性及び有効性をエゼチミブと比較：第 III 相試験（20120332 試験）「治験課題名：筋肉関連副作用により HMG-CoA 還元酵素阻害薬の有効用量を忍容できない HC 被験者を対象に evolocumab の安全性及び有効性をエゼチミブと比較する二重盲検無作為化多施設共同試験（GAUSS-3）」。GAUSS-3 は、被験者数は[redacted]例、曝露量は[redacted]患者年を予定している。現在 12 カ国が本試験に参加しており、登録を完了している。

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]

2.5.1.4.2 規制背景

試験デザイン、報告書作成、安全性及び有効性の評価、評価項目の選択、並びに統計原則に関する適用ガイドラインを考慮して、evolocumab の包括的な臨床、非臨床及び品質プログラムをデザインした。第 5 部に示したように、ICH E6（1996）に記載されている GCP、ヘルシンキ宣言の原則、並びに各国及び地域の規制に従ってすべての臨床試験を実施した。第 4 部に示したように、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施に関する基準（GLP）に従い、すべての主要な最終的毒性試験

を実施した。第 3 部に示したように、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準（GMP）に従い、evolocumab の製剤開発及び製造工程開発並びに医療機器開発を実施した。

evolocumab 臨床開発に関する規制当局との主要な面談内容を表 2.5-1 に要約した。第 1 部に地域の規制ガイダンス及びガイダンス／助言の実行方法を示した。正式な助言文書は、1.13 項に含めた。

表 2.5-1　規制当局との主要な面談一覧

規制当局（地域）	面談の日付／種類
保健省薬品・医薬品行政局（オーストラリア）	・ [redacted]年[redacted]月[redacted]日　当局との[redacted]会議－[redacted] ・ [redacted]年[redacted]月[redacted]日　[redacted]会議－[redacted]
カナダ保健省、生物学的・遺伝学的治療部門（カナダ）	・ [redacted]年[redacted]月[redacted]日　[redacted]会議 ・ [redacted]年[redacted]月[redacted]日　[redacted]の[redacted]に関する会議 ・ [redacted]年[redacted]月[redacted]日　[redacted]の[redacted]に関する会議
欧州医薬品庁（欧州連合）	・ [redacted]年[redacted]月[redacted]日　CHMP 科学的助言－[redacted] ・ 注意：臨床プログラムは、欧州医薬品委員会（CHMP）の脂質疾患治療に用いる医薬品の臨床試験に関するガイダンスの注意点（CHMP/EWP/3020/03、2004 年 7 月 29 日）に従って設計され、その最新版（EMA/CHMP/748108/2013）におおむね合致している。 ・ [redacted]年[redacted]月[redacted]日　EMA [redacted]会議
医薬品庁（スウェーデン）	・ [redacted]年[redacted]月[redacted]日　国内の科学的助言－[redacted]
医薬品・医療製品規制庁（英国）	・ [redacted]年[redacted]月[redacted]日　国内の科学的助言－[redacted] （[redacted]年[redacted]月[redacted]日の会議の続き）
薬事審議会（オランダ）	・ [redacted]年[redacted]月[redacted]日　[redacted]会議
米国食品医薬品局（米国）	・ [redacted]年[redacted]月[redacted]日　[redacted]－[redacted]に関する会議 ・ [redacted]年[redacted]月[redacted]日　[redacted]－[redacted]に関する会議 ・ [redacted]年[redacted]月[redacted]日　[redacted]に関する電話会議 ・ [redacted]年[redacted]月[redacted]日　[redacted]に関する電話会議 ・ [redacted]年[redacted]月[redacted]日　[redacted]の[redacted]に関する会議 ・ [redacted]年[redacted]月[redacted]日　[redacted]の[redacted]に関する会議
独立行政法人医薬品医療機器総合機構	・ [redacted]年[redacted]月[redacted]日　[redacted]相談（オーファン以外） ・ [redacted]年[redacted]月[redacted]日　[redacted]相談（オーファン以外）

[redacted]、CHMP = 欧州医薬品委員会、[redacted]、EMA = 欧州医薬品庁、[redacted]、EWP = 欧州専門調査委員会（活動終了）、FDA = 米国食品医薬品局、HoFH = 家族性高コレステロール血症ホモ接合体、[redacted]

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

本申請を裏付ける臨床生物薬剤学プログラムにより、製造工程が異なる2種類のevolocumab原薬の臨床プロファイルの同等性／同質性が示された。更に、3種類の医療機器（evolocumab 140 mg［140 mg/mL、1 mL］を含有するガラス製PFS、evolocumab 140 mg［140 mg/mL、1 mL］を含有する同じガラス製PFSを装着したAI/pen、evolocumab 420 mg［120 mg/mL、3.5 mL］を含有する充填済みカートリッジ装着式AMD）を用いて投与したときのevolocumabの薬物動態学的同等性が示された。

第I相、第II相試験及び一部の第III相試験の原薬は、製法1の製造工程によりAmgen Thousand Oaks（Thousand Oaks, California, United States of America［USA］）にて製造された。第III相試験に用いた原薬の大部分は、市販製剤の原薬の製造所であるAmgen Rhode Island（West Greenwich, Rhode Island, USA）にて、市販製剤の原薬の製法（製法2）にて製造された。市販製剤の原薬は製法2によりAmgen Rhode Islandにて製造される予定であり、第III相試験で用いた原薬と品質上類似している。

HoFH被験者を対象とした2試験（20110233試験及び20110271試験）及び長期投与の安全性及び有効性を検討した1試験（20110109試験）を除き、国内第III相試験を含むすべての第III相試験は、製法2を用いたAI/pen製剤にて試験を実施した。上記の第III相試験3試験は、製法1により製造した原薬を用いた70 mg/mLバイアル製剤にて試験を開始した。製法1と製法2のつなぎについては、次の段落で述べる。20110233試験及び20110271試験のHoFH被験者は、AI/pen製剤へ移行した（製法2）。20110109試験ではAI/pen製剤は使用できなかったが、本試験の被験者は、AI/pen製剤（製法2）を使用した非盲検長期試験（20120138試験）に移行可能であった。第III相自宅投与試験2試験（20120348試験及び20120356試験）では、PFS製剤、AMD製剤及びAI/pen製剤（製法2）を使用した。

製法1又は製法2で製造したevolocumabは分析的及び臨床的に同等／同質であった（3.2.S.2.6項及び表2.7.1-1）。第III相試験3試験（20110233試験、20110271試験及び20110109試験）で使用した製法1の原薬は、残りの第III相試験で用いた製法2の原薬と薬物動態学的及び薬力学的プロファイルが一致していた。更に、20110233試験及び20110109試験で製法1の原薬を用いた製剤の投与を受けた被験者における有効性及び安全性は、被験者が移行して製法2の原薬を用いた製剤の投与を受けた非盲検長期試験（20110271試験及び20120138試験）の結果と類似していた。

市販製剤の原薬（製法2）を用いたAMD製剤（120 mg/mL、3.5 mL）及びPFS製剤（140 mg/mL、1 mL）に対し、AI/pen製剤（140 mg/mL、1 mL）を用いた第III相試験のデータをつなぐために、第I相薬物動態学的同等性試験2試験（20110168試験及び20120133試験）を実施した。20110168試験では、AMD製剤による420 mgのevolocumab SC投与は、対照である3本のAI/pen製剤による420 mgのevolocumab SC投与と薬物動態学的に同等であることが示された。20120133試験では、PFS製剤による140 mgのevolocumab SC投与は、対照である1本のAI/pen製剤による140 mgのevolocumab SC投与と薬物動態学的に同等であることが示された。投与後0時間から測定可能な最終時点までの血清中濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{last}）についてAI/pen製剤に対するPFS製剤あるいはAMD製剤の最小二乗（LS）幾何平均比（90% CI）は、20120133試験では1.01（0.95～1.08）、20110168試験では1.06（0.97～1.14）であった。最高血中濃度（C_{max}）について最小二乗（LS）幾

何平均比（90% CI）は、20120133 試験では 1.02（0.98～1.07）、20110168 試験では 1.10（1.03～1.18）であり、薬物動態学的同等性を示すために事前に規定された基準を満たしていた。両試験において、超遠心法（UC）による LDL-C 及び PCSK9 の血清中濃度の経時推移は、製剤間で臨床的に同等であった。

以上のデータから、原薬が同質であること、製法 1 で製造した原薬と製法 2 で製造した原薬の薬物動態（PK）／薬力学（PD）プロファイルは一致していることが明らかにされている。また、有効性及び安全性プロファイルは、個々の試験及び併合解析を通じて類似している。更に、抗 evolocumab 抗体はまれで、中和抗体は産生されなかったことが明らかとなっている（2.7.1 項）。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

臨床薬理プログラムによって、用量と曝露量の関係や曝露量と薬力学の関係、患者特異的因子の影響、並びに抗 evolocumab 抗体が薬物動態及び薬力学に及ぼす影響をそれぞれ評価した。

evolocumab の臨床開発プログラム 28 試験中 9 試験が臨床薬理試験であり、健康被験者における薬物動態及び初期忍容性、患者における薬物動態及び初期忍容性、軽度～中等度肝機能障害被験者における内因性要因、並びに重度腎機能障害被験者及び透析中の末期腎不全患者における内因性要因が薬物動態に及ぼす影響をそれぞれ評価した。20110121 試験には日本人の健康被験者が含まれ、日本人被験者と白人被験者とで安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学プロファイルを比較した。ほかに 19 試験の有効性、安全性及び生物薬剤学的な臨床試験から evolocumab の薬物動態及び薬力学プロファイルに関するデータを得た。

第 I 相、第 II 相及び第 III 相試験の 6700 例を超える被験者から得られた併合データセットを用いた母集団薬物動態解析及び薬力学解析により、年齢、性別、人種及び体重などの内因性要因が evolocumab の薬物動態に及ぼす影響を明らかにした。試験横断的比較並びに母集団薬物動態／薬力学解析を利用して、スタチンの併用投与が evolocumab の薬物動態及び薬力学に及ぼす影響などの外因性要因の影響を評価した。抗 evolocumab 抗体の発現率は低く、evolocumab の薬物動態プロファイル、有効性、あるいは安全性に影響を及ぼさなかった。

evolocumab はモノクローナル抗体であり、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 膜透過性試験、*in vitro* 代謝試験、*in vitro* 薬物間相互作用試験は実施しなかった。

この包括的な臨床薬理プログラムで得られたデータは、PHMD（日本では HC［HeFH を含む］）に対する evolocumab 140 mg Q2W 又は 420 mg Q4W、及び HoFH に対する evolocumab 420 mg Q4W 又は 420 mg Q2W の SC 投与における妥当性を裏付けている。

2.5.3.1 健康被験者、患者及び特別な集団における日本人と日本人以外との間の薬物動態及び薬力学の比較

薬物動態及び薬力学（LDL-C 及び PCSK9）データを、日本人集団（健康被験者あるいは HC 被験者）を対象とした臨床試験と、日本人以外の集団（健康被験者あるいは PHMD 被験者）を対象とした国際共同試験で比較したところ、日本人集団と日本人以外の集団とで evolocumab の用量-反応プロファイルの類似性が示された（2.7.2.3.1 項）。本臨床薬理プログラムにおける日本人集団と日本人以外の集団の類似性は、国内で実施した臨床開発プログラムの結果を海外臨床成績により補強した。更に、試験横断的比較を実施して、健康被験者と PHMD、HeFH 及び HoFH 被験者とで evolocumab の薬物動態及び薬力学を比較した（2.7.2.3.5.1 項、2.7.2.3.5.4 項及び 2.7.2.3.6.1 項）。

2.5.3.1.1 健康被験者

日本人及び日本人以外の健康被験者における evolocumab の薬物動態の比較は、第 I 相試験で得られたデータで実施した（2.7.2.3.1 項）。evolocumab 70 mg、210 mg 又は 420 mg を単回 SC 投与したときの AUC 及び C_{max} を、20110121 試験の日本人被験者と 20080397 試験（各群 6 例）の被験者（81%が白人）との間で比較すると、非結合型 evolocumab の曝露量はおおむね一致していたが、日

本人被験者で高かった。試験内比較を行った20110121試験では、evolocumab 210 mg SC単回投与の薬物動態プロファイルは日本人被験者と白人被験者とで類似していた。また，evolocumabを単回SC投与したときのLDL-Cを20110121試験及び20080397試験で比較したところ、LDL-C低下の経時推移及び最低到達点並びに$AUC_{day1-85}$は日本人被験者と日本人以外の被験者で類似していた（2.7.2.3.1項）。更に、evolocumabを単回SC投与したときの非結合型PCSK9を20110121試験及び20080397試験で比較したところ、非結合型PCSK9低下の経時推移及び最低到達点は日本人被験者と日本人以外の被験者で類似していた（2.7.2.3.1項）。

2.5.3.1.2 PHMD被験者

AUC及びC_{max}で示されるevolocumabの曝露量に、健康被験者（20080397、20120133及び20110168試験）とPHMD被験者（20101154試験）とで差は認められなかった（2.7.2.3.5.1項）。そのため、健康被験者で実施した製剤の第I相薬物動態学的同等性試験（20110168及び20120133試験）の結果はPHMD患者にも適用できると考えられる。

8週から12週まで週に1回の評価を行う薬物動態及び薬力学サブスタディに参加した被験者を対象に、国内第II相試験（20110231試験）及びPHMDの国際共同試験（20101155試験及び20090158試験）における薬物動態パラメータを比較した（2.7.2.3.1.3項）。evolocumab 70 mg～420 mgの用量範囲では、$AUC_{week8-12}$及びC_{max}で検討した非結合型evolocumab曝露量は全試験間でおおむね一致し、日本人被験者で高かった。また、12週時点における非結合型evolocumab濃度は全被験者で類似していた。更に，国内第III相試験（20120122試験）及び国際共同第III相試験（20110115試験及び20110117試験）では、evolocumab投与12週時点の非結合型evolocumab濃度は、日本人集団と日本人以外の集団で類似していた。

薬力学パラメータを日本人被験者（国内第II相試験［20110231試験］）と日本人以外の被験者（PHMDの国際共同試験［20101155試験及び20090158試験］）で比較したところ（2.7.2.3.1.4項）、LDL-C低下は全用量範囲（70 mg SC Q2W～420 mg SC Q4W）でおおむね一致することが示された。また、第III相試験（20120122、20110115及び20110117試験）では、evolocumab 140 mg SC Q2W投与時及び420 mg SC Q4W投与時のLDL-C低下は日本人被験者と日本人以外の被験者でおおむね一致していた。更に、evolocumabを単回SC投与したときの非結合型PCSK9を、20110231試験、20101155試験及び20090158試験で比較したところ（2.7.2.3.1.5項）、非結合型PCSK9低下の経時推移並びにベースライン時及び12週時点の非結合型PCSK9は、用量範囲全体（70 mg SC Q2W～420 mg SC Q4W）で日本人被験者と日本人以外の被験者で類似していた。また、第III相試験（20120122、20110115及び20110117試験）において、12週時点の非結合型PCSK9のベースラインからの変化率は、evolocumabを140 mg SC Q2W又は420 mg SC Q4Wで投与を受けた日本人被験者と日本人以外の被験者で同様であった。

2.5.3.1.3 HeFH被験者

国内第II相及び第III相試験ではHeFH被験者数が少なかったため（20110231試験でevolocumab群11例及び20120122試験でevolocumab群13例）、日本人でHeFH被験者とHeFHではない被験者

との薬物動態及び薬力学データの比較から導くことができる結論には限界があった。ただし、国際共同第 III 相試験の試験間解析では、HeFH 被験者約 200 例と HeFH ではない被験者約 1000 例の薬物動態及び薬力学に意義のある差は認められなかった。第 III 相試験における 12 週時点の非結合型 evolocumab 濃度は、スタチン単独又はエゼチミブとの併用投与を受けた HeFH 被験者（20110117 試験）、スタチン単独又はほかの脂質低下療法との併用投与を受けた HoFH 被験者（20110233 及び 20110271 試験）、及びスタチンと evolocumab 140 mg SC Q2W 又は 420 mg SC Q4W の併用投与を 3 カ月間受けた PHMD 被験者（20110115 試験）との間でほぼ同様であった（2.7.2.3.5.4 項及び 2.7.2.3.6 項）。

2.5.3.2 薬物動態

第 I 相、第 II 相及び第 III 相試験を併合した薬物動態データから、evolocumab は広い用量範囲（7 mg～420 mg SC）で線形及び標的介在性（非線形）の薬物動態を示すことが一貫して示された。140 mg SC 以上の反復投与では、曝露量はほぼ用量比例的に増加した（2.7.2.3.2.2 項）。この非線形性及び線形性は、evolocumab の 2 つの消失機序と一致する。

- evolocumab の血清中濃度が低いと優位となり、血清中濃度が増加して PCSK9 が完全に抑制されると飽和する PCSK9 を標的として介した機序
- evolocumab の血清中濃度が高いとき、細網内皮系細胞の非特異的な異化作用による飽和することのない IgG クリアランス機序

反復投与試験の結果から、evolocumab の薬物動態は投与 52 週間あるいは 124 週間（それぞれ、20110109 試験又は 20110110 試験）にわたり大きな違いはないことが示された。また evolocumab の単独投与又はスタチンと併用投与されている日本人被験者及びグローバル集団の被験者では投与開始から 12 週間後までに薬物動態は定常状態に近づくこと（20101154、20110114、20101155、20110115、20120122 及び 20110231 試験）が示された。evolocumab 単独投与（20101154 試験）あるいはスタチンとの併用投与（20101155 試験）を受けた PHMD グローバル集団の被験者を対象に、140 mg SC Q2W 投与時の 2 週時点と 12 週時点の平均血清中非結合型 evolocumab 濃度のトラフ値の比較では約 3 倍の蓄積を示し、420 mg Q4W 投与時の 4 週時点と 12 週時点のトラフ値の比較では約 2～3 倍の蓄積を示した。母集団薬物動態解析に基づき、evolocumab の半減期は 11～17 日と推定された。

2.5.3.2.1 母集団薬物動態解析

第 I 相、第 II 相及び第 III 相試験 14 試験（20110121、20110231、20120122、20080397、20080398、20090158、20090159、20101154、20101155、20110114、20110115、20110116、20110117 及び 20110109 試験）の被験者 6700 例超の併合データを利用して母集団薬物動態解析を実施した。解析において、evolocumab 濃度の経時変化の薬物動態モデルを構築した（2.7.2.3.5.8.1 項）。詳細な結果は、5.3.3.5 項に示す。母集団薬物動態解析の併合データセットに HoFH 被験者を含めなかった。2.5.3.1 項で述べたように非結合型 evolocumab の薬物動態は PHMD 被験者、HeFH 被験者単独及び

HoFH 被験者単独とで差がなかったため、母集団薬物動態解析の結果は HoFH 被験者にあてはまると予想される。日本人被験者における母集団薬物動態解析の結果は、グローバル集団の被験者と類似していた。

2.5.3.2.1.1　内因性要因に基づく特別な患者集団

母集団薬物動態データセット（20110121、20110231、20120122、20080397、20080398、20090158、20090159、20101154、20101155、20110114、20110115、20110116、20110117 及び 20110109 試験）を利用して、体重、年齢、性別、人種及び腎機能障害などの内因性要因が非結合型 evolocumab の薬物動態に及ぼす影響を評価した。内因性要因を検討する臨床試験において、軽度～中等度肝機能障害が evolocumab の薬物動態及び薬力学に及ぼす影響を評価した（20120341 試験）。重度腎機能障害及び透析中の末期腎不全が薬物動態及び薬力学に及ぼす影響を 20140213 試験で評価した。また 12 歳以上 18 歳未満の HoFH 被験者において、420 mg SC Q4W 投与後の非結合型 evolocumab の薬物動態を評価した（20110233 及び 20110271 試験）。前記母集団薬物動態データ及び薬力学データに基づく複数の異なる解析結果から、以下の結論が得られた。

- 非結合型 evolocumab の薬物動態は、性別、年齢及び人種の影響を受けないと考えられた。evolocumab 曝露量は体重増加に伴って減少したが、この減少は LDL-C 低下に影響しなかった（2.7.2.3.5.7 項）。日本人被験者における母集団薬物動態解析の結果は、グローバル集団の被験者と類似していた。
- 非結合型 evolocumab の薬物動態は、高コレステロール血症被験者で臨床的に意味のある用量において、軽度～中等度腎機能障害による影響を受けないと考えられた。したがって、軽度～中等度腎機能障害を有する被験者での用量調節は不要であると考えられた（2.7.2.3.5.6 項）。
- 非結合型 evolocumab の曝露量は重度腎機能障害被験者及び透析中の末期腎不全患者で減少したが、薬力学及び安全性に影響は認められなかった。したがって、腎機能障害患者での用量調節は不要であると考えられた（2.7.2.3.5.6 項）。
- 非結合型 evolocumab の曝露量は肝機能障害の悪化（Child-Pugh 分類 A 及び分類 B）に従って減少したが、薬力学及び安全性に影響は認められなかった。したがって、軽度～中等度肝機能障害患者での用量調節は不要であると考えられた（2.7.2.3.5.5 項）。
- アフェレーシスを受けず、evolocumab 420 mg SC Q4W 投与を受けた 20110271 試験の 12 歳以上 18 歳未満の HoFH 被験者 9 例では、12 週時点で非結合型 evolocumab の血清中トラフ濃度が PHMD 被験者を対象にした 20110115 試験で認められた非結合型 evolocumab の濃度範囲内に低下した（2.7.2.3.6 項）。

2.5.3.2.1.2　外因性要因に基づく特別な集団

用量及び強度が異なる様々なスタチンの投与により evolocumab の曝露量が減少したが、LDL-C のベースラインからの低下は evolocumab 単独療法時と evolocumab とスタチン併用投与時との間で同様であった（スタチンの影響；2.7.2.3.5.2 項）。そのためスタチンと併用投与する場合も、evolocumab の用量を調節する必要はないと考えられた。スタチンは PCSK9 の発現をアップレギュレ

ートするため、スタチンの投与を受けている被験者ではスタチン非投与の被験者に比べてベースライン時のPCSK9が高くなる（Horton, 2009）。140 mg SC Q2W及び420 mg SC Q4Wの用法・用量では、PCSK9標的介在性の経路よりも線形な消失経路（内因性の異化作用）が優位となるため、非結合型evolocumabのPKは大きく変化しないと考えられる。

併用するスタチンの間で、evolocumabの薬物動態及び薬力学（LDL-C及びPCSK9）に臨床的に意義にある差は認められなかった（20110231、20120122及び20110115試験）（個々のスタチンの影響；2.7.2.3.5.3項）。

スタチン忍容性不良被験者におけるevolocumabの薬物動態及び薬力学プロファイルは、単独療法の被験者と同様であった（2.7.2.3.5.2項）。

2.5.3.2.1.3　薬物動態プロファイル

evolocumab 140 mg（20120133試験）又は420 mg（20110168試験）を健康被験者に単回SC投与したとき、血清中濃度の中央値は3～4日で最高値となった。20080397試験の結果及び母集団薬物動態解析に基づき、絶対バイオアベイラビリティは72%と推定された。AI/penにより140 mg投与後のC_{max}の平均値（標準偏差［SD］）は18.6（7.3）μg/mL、AUC_{last}の平均値（SD）は188（98.6）day•μg/mLであった（20120133試験）。AMDにより420 mg投与後のC_{max}の平均値（SD）は59.0（17.2）μg/mL、AUC_{last}の平均値（SD）は924（346）day•μg/mLであった（20110168試験）。140 mgの3回のSC投与は、420 mgの単回SC投与と薬物動態学的に同様であった（2.7.1.3項）。健康被験者に420 mgを単回静脈内（IV）投与したとき（20080397試験）、平均定常状態分布容積（SD）及び全身クリアランスの推定値はそれぞれ、3.3（0.5）L及び12（2）mL/hrであった。

2.5.3.3　薬力学

第I相試験では、健康被験者及び安定した用量でスタチンの投与を受けていたPHMD被験者（2.7.2.3.2.4項）に広い用量範囲でSC投与したときのLDL-C及び非結合型PCSK9の薬力学的反応を検討した。evolocumabを単回投与すると平均LDL-Cが低下し、その後ベースライン値まで戻った。

第II相試験（20101154、20101155、20090158、20090159及び20110231試験）の薬物動態及び薬力学サブスタディの結果に示されたように、140 mg Q2W及び420 mg Q4Wの用法・用量では、LDL-Cの低下がそれぞれ投与1週後及び投与2週後に最大となり、投与間隔の最後にベースライン値に向けて戻った。これら試験の結果に基づくと、140 mg Q2W及び420 mg Q4WはLDL-Cを最も低下させるために最適な用量・用法であり、LDL-C濃度の平均低下量は臨床的に同様であった（10週時点及び12週時点における平均値、2.7.2.3.2.4項）。evolocumabの長期投与によりLDL-C低下効果は維持され、検討された中で最大持続期間は20110110試験の124週であった。

2.5.3.3.1　evolocumabの作用機序メカニズム

PHMD被験者対象の第II相試験（20090158、20090159、20101154、20101155及び20110231試験）及び第III相試験（20110114、20110115、20110116、20110117、20110109及び20120122試験）並びにHoFH被験者対象の第II相及び第III相試験（20110233及び20110271試験）における非結合型

PCSK9 濃度により、evolocumab の作用機序が確認され、evolocumab はプラセボに比べて非結合型 PCSK9 を一貫して低下させることが示された。

2.5.3.3.2 薬物作用の発現及び消失

健康被験者に evolocumab 140 mg（20120133 試験）又は 420 mg（20110168 試験）を単回 SC 投与したとき、循環血中非結合型 PCSK9 は投与 4 時間後に最低値に達し、その後 LDL-C がそれぞれ 14 日後及び 21 日後までに最低値に到達した（図 2.7.2-33）。非結合型 PCSK9 及び脂質パラメータの変化（20080398、20110110 及び 20120138 試験）は、投与中止により消失して可逆的であった。evolocumab の投与中止後、非結合型 PCSK9 あるいは LDL-C にベースラインを超える増加は認められなかったことから、投与中に PCSK9 及び LDL-C の産生を増加させる代償機構は発現しないことが示唆された（20080398、20110110 及び 20120138 試験）。

日本人健康被験者に evolocumab 420 mg を単回 SC 投与したとき（20110121 試験）、平均血清中非結合型 evolocumab 濃度は投与から 6.5 日後に C_{max} に到達した後、投与から 72 日後までに定量下限（LLOQ）まで低下した。非結合型 evolocumab の消失に伴い、非結合型 PCSK9 及び LDL-C はベースライン値まで戻った（図 2.7.2-34）。

2.5.3.3.3 曝露-反応関係

曝露-反応関係は、第 II 相試験（20090158、20090159、20101154 及び 20101155 試験）4 試験の 1300 例を超える被験者の併合データを用いて母集団解析を実施した。第 III 相試験において、時間平均効果を示すように主要評価項目の 1 つに設定した 10 週時点及び 12 週時点での LDL-C を予測するために、曝露反応のモデルを構築した（2.7.2.3.5.8 項）。モデルでの予測から、140 mg SC Q2W 及び 420 mg SC Q4W は、10 週時点及び 12 週時点における LDL-C の平均を最大 80%低下させることが示された。薬物動態及び薬力学の共変量をモデルに含めたとき、これらの共変量の条件が極端な場合、evolocumab 群の被験者の 10 週時点及び 12 週時点における LDL-C 低下の平均は、対照群（ほかの脂質低下薬の投与を受けていない、体重 84 kg の PHMD 男性被験者）の±26%以内になると推定された。したがって、内因性要因（体重、年齢、人種及び性別など）及び外因性要因（スタチンあるいはスタチンとエゼチミブの併用）は臨床的に意味のある影響を与えないと考えられた。これらの結果は、サブグループ間で大きな差がなく、すべてのサブグループで evolocumab がプラセボ及びエゼチミブより有効であったことを示す 2.7.3.3.2.2.4 項、図 2.7.3-6 及び図 2.7.3-7 に示された知見と一致していた。詳細な結果は、5.3.3.5 項に示し、2.7.2.3.5.8 項に要約を示す。HoFH 被験者を対象とした曝露反応関係の解析は行わなかった。

2.5.3.3.3.1 PHMD における曝露-反応関係

evolocumab 第 III 相臨床試験にて検討する用法・用量は、PHMD 被験者を対象としたプラセボ及び／又はエゼチミブ対照第 II 相試験 4 試験から得られた有効性及び安全性データの中間併合解析に基づき選択し、最終併合解析によって確認した（20090158、20090159、20101154 及び 20101155 試験）。安全性、忍容性及び有効性のこれらの用法・用量間の比較によって、140 mg SC Q2W 及び

420 mg SC Q4W は臨床的に同等であることが明らかになった。これら 2 つの用法・用量は、各 evolocumab 投与頻度の中で LDL-C 及びその他の脂質パラメータに最も大きな効果をもたらした。LDL-C 及びその他の脂質パラメータに対する効果に関して、140 mg SC Q2W 投与及び 420 mg SC Q4W 投与は同様であり、臨床的に意味のある差は認められなかった。更に、140 mg SC Q2W 及び 420 mg SC Q4W の安全性及び忍容性プロファイルは、第 II 相試験で検討したほかの 4 つの用法・用量（70 mg Q2W、105 mg Q2W、280 mg Q4W 及び 350 mg Q4W）のプロファイルと同様であり、これらの試験では evolocumab の用量又は投与頻度のいずれにも有害事象の発現率の増加は認められなかった。

evolocumab 単回投与後の LDL-C 低下は数週間持続するため、evolocumab は Q2W 又は Q4W の間隔で投与することができる。evolocumab による LDL-C 反応の経時推移（LDL-C の最大低下及び低下持続期間）は用量及び投与間隔いずれにも依存する。非結合型 PCSK9 を完全に抑制する用量（およそ 140 mg SC 以上の用量）では LDL-C 低下が最大となる。この用量を超える場合は、最大 LDL-C 低下の持続期間が延長する。高用量低頻度投与（420 mg SC Q4W）では低用量高頻度投与（140 mg SC Q2W）と比較して LDL-C 最低値がより長く維持されるが、Q4W の投与間隔を通してベースライン値への戻りは大きい。低用量高頻度投与（140 mg SC Q2W）では、最低値はそれほど長く維持されないが、投与間隔がより短いため、ベースライン値への戻りは小さい。重要なのは、この 2 つの用法・用量の脂質プロファイルに及ぼす時間平均効果は 4 週間の投与間隔を通して同程度であったことである。この解析により、10 週時点と 12 週時点の平均値を用いると、420 mg SC Q4W では時間平均効果がより明確となり、140 mg SC Q2W では LDL-C 測定値に関連する変動が軽減されることも示された。また、臨床試験から得られた用量選択を裏付けるために開発した母集団曝露反応モデルに基づくと、140 mg SC Q2W 及び 420 mg SC Q4W は、10 週時点と 12 週時点の平均値での算出 LDL-C を最大 80%低下させると推定された（2.7.2.3.5.8 項）。

2.5.3.3.3.2　HoFH における曝露-反応関係

ベースラインの PCSK9 値が非常に高かったことを考慮して、第 I 相及び第 II 相臨床試験で検討した最も高い用量（420 mg Q4W の SC 投与）を 20110233 試験に参加する非アフェレーシス HoFH 被験者に対する evolocumab の用量として選択した。検討したすべての Q4W 投与の中では、420 mg がほかの用量と比較して、有害事象のリスクを増加させることなく非結合型 PCSK9 を最も強く抑制し、統計学的に有意な LDL-C 低下及びほかの脂質パラメータの改善をもたらすことが、スタチン療法中の被験者での第 II 相試験（20101155 試験）において明らかになっていた。HoFH 被験者はさらなる PCSK9 抑制を必要とする可能性を考慮して、420 mg SC Q2W 投与も非盲検長期投与試験（20110271 試験）で評価した。420 mg SC Q2W 投与の評価は、カニクイザルの 6 カ月毒性試験（110359 試験）から得られた最大無毒性量（NOAEL）（AUC の 150 倍）での十分な曝露量のマージンで担保された。また、420 mg SC Q2W の C_{max} 及び AUC は 420 mg IV 投与時（20080397 試験）と同程度であると予測されていた。

健康被験者及び PHMD 被験者を含む成人を対象とした第 I 相、第 II 相及び第 III 相試験の併合データを用いた母集団薬物動態解析では、非結合型 evolocumab 曝露量の共変量として体重及びスタチン併用が特定された（2.7.2.3.5.8.1 項）。モノクローナル抗体の消失機序に年齢依存性の変化は報告

されておらず、非結合型 evolocumab の薬物動態は PHMD 成人被験者と HoFH 被験者で類似しているため、体重は HoFH 青年被験者における非結合型 evolocumab の曝露量に影響を及ぼすと予想された。420 mg SC Q4W 投与で 12 歳以上 18 歳未満の青年被験者（およそ 40～70 kg の体重）の曝露量は、体重が同じくらいの成人患者の曝露量と同程度になると予想される（2.5.3.2.1.1 項）。

2.5.3.3.4 治療反応における遺伝的相違

HeFH 及び HoFH の遺伝的要因は広く認識されており、部分的から完全な LDLR の機能喪失に主に特徴付けられる。これらの被験者における薬物動態及び薬力学を明らかにし、2.5.3.1 項及び 2.7.2.3.5.4 項並びに 2.7.2.3.6 項に示す。

2.5.3.3.5 免疫原性

すべての治療用タンパク質と同様に、evolocumab にも免疫原性の可能性がある。電気化学発光免疫測定法により抗 evolocumab 抗体の有無を検査し、evolocumab の免疫原性を評価した。免疫測定法での血清検査で陽性と判定された被験者は、*in vitro* 生物学的測定により中和抗体の有無を検査した。中和抗体は日本人集団及びグローバル集団のいずれの被験者にも検出されなかった。抗 evolocumab 抗体の存在は、evolocumab の薬物動態プロファイル、臨床反応あるいは安全性に影響しなかった。これらのデータの詳細は、2.7.2.4.1 項、2.7.4.3.8 項及び 5.3.5.3 項に示す。

2.5.3.3.5.1 日本人集団［HC（HeFH を含む）］における抗 evolocumab 抗体産生

日本人被験者に evolocumab を 1 回以上投与したときの抗 evolocumab 抗体の発現率は、本申請において評価に用いた第 II 相、第 III 相及び長期継続投与試験の併合において、0.4%（555 例中 2 例）であった（20110231 試験、20120122 試験、20110110 試験［[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ］、及び 20120138 試験［[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ］）。evolocumab の投与を 1 回以上受けた重症 FH の日本人被験者において、抗 evolocumab 抗体は検出されなかった。

2.5.3.3.5.2 グローバル集団（PHMD）における抗 evolocumab 抗体産生

evolocumab を 1 回以上投与したときの抗 evolocumab 抗体の発現率は、本承認申請において評価に用いた長期継続投与試験を含む第 II 相及び第 III 相国際共同試験（PHMD 被験者対象の第 II 相試験［親試験 D］、第 III 相試験［親試験 C］及び長期継続投与試験［20110110 及び 20120138 試験；[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ］）の併合において、0.3%（4915 例中 13 例）であった。

2.5.3.3.5.3 HoFH における抗 evolocumab 抗体産生

<u>日本人被験者</u>

20110271 試験の日本人 HoFH 被験者において、抗 evolocumab 抗体は検出されなかった。

<u>全被験者</u>

evolocumabの投与を1回以上受けたHoFH被験者（HoFH被験者対象の長期継続投与試験を含む第II相及び第III相試験［20110233及び20110271試験；[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ］）において、抗evolocumab抗体は検出されなかった。