目次

2.6.1 緒言 3
2.6.1.1 構造的特徴及び薬理学的作用機序 3
2.6.1.2 心血管系疾患の背景 3
2.6.1.3 臨床適応症及び投与法の提案 4
2.6.1.4 参考文献 5

図一覧

図 2.6.1-1 evolocumab は PCSK9 に結合する遺伝子組換えヒト IgG2 モノクローナル抗体であり、PCSK9 と LDLR の相互作用を阻害することで LDLR の分解を抑制し、LDLR 発現量を増加させ、血清中 LDL-C を低下させる。 3

略語・用語一覧

Abbreviation or Term	Definition/Explanation
AMG 145	evolocumab
CHD	coronary heart disease（冠動脈疾患）
CVD	cardiovascular disease（心血管系疾患）
HC	hypercholesterolemia（高コレステロール血症）
HeFH	heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH)（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）
IgG2	Immunoglobulin G2（免疫グロブリン G2）
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）
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）
PHMD	primary hyperlipidemia and mixed dyslipidemia（原発性高脂血症及び混合型脂質異常症）
Q2W	once every 2 weeks（2 週に 1 回）
Q4W	once every 4 weeks（4 週に 1 回）
SC	subcutaneous（皮下）

2.6.1　緒言

2.6.1.1　構造的特徴及び薬理学的作用機序

evolocumab は、2 本の重鎖及びラムダサブクラスの 2 本の軽鎖からなる遺伝子組換えヒト IgG2 モノクローナル抗体である（3.2.S.1.2 項）。evolocumab は、鎖内または鎖間のジスルフィド結合に関与する 36 個のシステイン残基を含む。各重鎖は 441 個のアミノ酸から成り、4 つの鎖内ジスルフィドを有する。また各軽鎖は 215 個のアミノ酸から成り、2 つの鎖内ジスルフィドを有する。さらに各重鎖は 291 番アスパラギン上に N 結合型グリカンを含む。実験的に決定した evolocumab の質量は、141,825.30 Da である。

evolocumab は、プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型（PCSK9）と特異的に結合し、PCSK9 の低比重リポ蛋白受容体（LDLR、図 2.6.1-1）との相互作用を阻害する。PCSK9 が LDLR と結合すると、LDLR は細胞内で分解され、細胞表面に戻って再利用されないため、血流からの低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）のクリアランスを担う LDLR の量が減少する。evolocumab は PCSK9 を阻害することにより 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。LDL-C の循環血中濃度の低下は、心血管系疾患（CVD ：虚血性心疾患、脳卒中、その他の心血管系疾患）のリスク低下において確立された代替評価項目である（Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration ［CTTC］, 2010）。

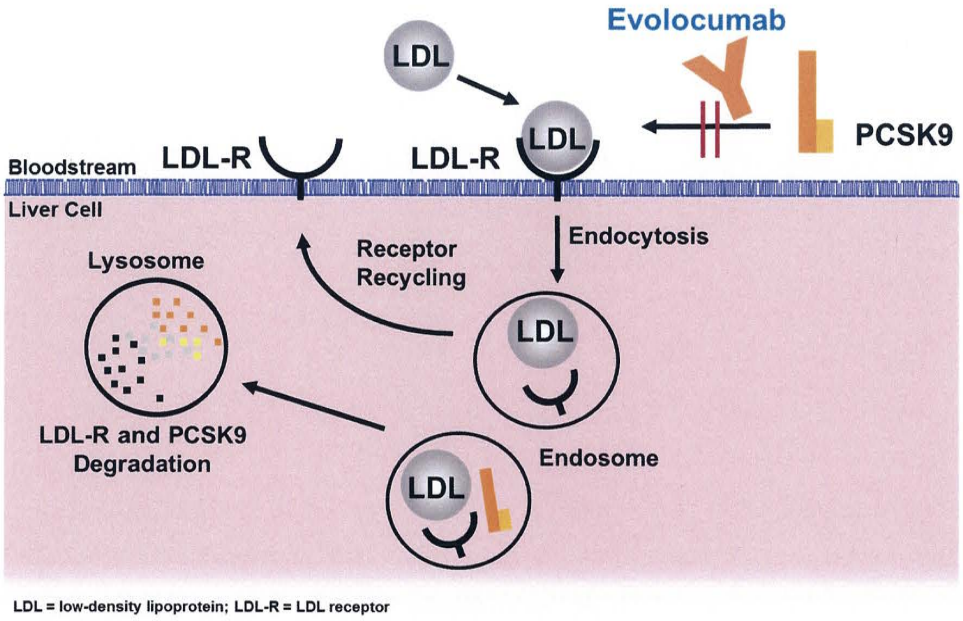


図 2.6.1-1　evolocumab は PCSK9 に結合する遺伝子組換えヒト IgG2 モノクローナル抗体であり、PCSK9 と LDLR の相互作用を阻害することで LDLR の分解を抑制し、LDLR 発現量を増加させ、血清中 LDL-C を低下させる。

2.6.1.2　心血管系疾患の背景

CVD は、先進国及び途上国の両方で死亡及び障害の主な原因である。WHO によれば、CVD は、2008 年に全世界で生じた推定 5700 万件の死亡のうち 1700 万件以上、すなわち死亡原因の約 30%を

占めていた（WHO, 2011a）。CVD関連死のうち、心臓発作及び脳卒中による死亡だけでほぼ80%に達していた（それぞれ730万件及び620万件の死亡）（WHO, 2011b）。米国の死亡原因のデータによれば、CVDによる死亡数はがん、慢性下気道感染症、事故を合わせた死亡数より多く、2009年には約80万人がCVDで死亡している（Go et al, 2013）。こうした状況は、ヨーロッパやほかの地域でも同様である。ヨーロッパでは、毎年430万人を超える人々がCVDで死亡している（全死亡数の48%）。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）。

予防的な対策が、CVDに対処する最も効果的な手段と考えられているが、未だ満たされていない医療ニーズが存在する（WHO, 2011a）。脂質異常症は、CVDリスクの単一要因としては最大かつ改善可能な誘因である（Ezzati et al, 2006、WHO, 2011a）。全世界の成人の推定39%でコレステロール値が高く、高所得の国々ではいっそう高くなっている（WHO, 2011a）。米国では、約1億人が総コレステロール値200 mg/dL（約5.2 mmol/L）以上、また約3200万人が240 mg/dL（約6.2 mmol/L）以上の水準にあり、この水準はCVDのリスクを有意に上昇させることが明らかとなっている（Go et al, 2013）。ヨーロッパでは、年齢35歳から64歳の人口の最大50%で総コレステロールが250 mg/dL（6.5 mmol/L）を上回っている（Tolonen et al, 2005）。カナダ人の約39%は総コレステロールが200 mg/dL（約5 mmol/L）以上である（Statistics Canada, 2013）。

日本人における冠動脈疾患（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年に実施された試験では、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）。コレステロール（より具体的にはLDL-C）の循環血中濃度の上昇は、アテローム性動脈硬化症の病因において重要な役割を果たしており、ヒトにおけるCVDリスクの主要な原因である（Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration［CTTC］, 2010、Tomkin and Owens, 2012）。ヒトの遺伝子と疾患に関する研究から、LDL-Cの変化を伴う突然変異とCVDリスクとの直接的な関連性が明らかになっている（Cohen et al, 2006、Abifadel, 2003）。LDL-Cの低下を目的とした無作為化臨床試験から、LDL-C低下メカニズムに関わらず、LDL-Cの低下と心血管リスクの低下が相関することが明らかとなっている（CTTC, 2010、Robinson et al, 2005、Stamler et al, 1986）。

2.6.1.3　臨床適応症及び投与法の提案

evolocumabは、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）の成人の治療を目的として（本申請においては、高コレステロール血症［HC］及び家族性コレステロール血症ヘテロ接合体［HeFH］）、Amgen社により開発されてきた。evolocumabの作用は、これらの患者集団を対象として、2種類の臨床的に同等な投与法、すなわち140 mgを2週に1回SC投与する方法（Q2W）及び420 mgを4週に1回SC投与する方法（Q4W）で評価された。

また、evolocumabは、成人及び12歳以上の家族性高コレステロール血症ホモ接合体（HoFH）においても開発されている。HoFHは希少疾病であるため（約100万人に1人）、Amgen社は、

2013年9月12日にFDAよりHoFHの適応症について、Office of Orphan Drug Productsから希少疾病用医薬品の指定を受けた（指定番号13-4041）。HoFHでは、420 mg SC Q4W及び420 mg SC Q2Wの用量が評価された。

2.6.1.4 参考文献

Abifadel M, Varret M, Rabès J-P, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nat Genet. 2003;34:154-156.

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376:1670-1681.

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.

Ezzati M, Vander Hoorn S, Lopez AD, et al. Chapter 4: Comparative Quantification of Mortality and Burden of Disease Attributable to Selected Risk Factors. In: Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al, eds. Global Burden of Disease and Risk Factors. Washington (DC):World Bank; 2006.

Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics – 2013 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2013;127:e6-e245.

Imano, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and risk of coronary heart disease among Japanese men and women: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). Preventive Medicine.2011;52:381-386.

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

Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. J Am Coll Cardiol. 2005;46:1855-1862.

Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). JAMA. 1986;256:2823-2828.

Statistics Canada. Canadian Health Measures Survey, 2009 to 2011. 13 February 2013 version. Available at: http://www.statcan.gc.ca/pub/82-625-x/2012001/article/11732- eng.htm.

Statistics Canada. Ten leading causes of death by selected age groups, by sex, Canada — All ages – 2009. 25 July 2012 version. Available at: http://www.statcan.gc.ca/pub/84- 215-x/2012001/tbl/t001-eng.htm.

Tolonen H, Keil U, Ferrario M, et al. Prevalence, awareness and treatment of hypercholesterolaemia in 32 populations: results from the WHO MONICA Project. Int J Epidemiol. 2005;34:181-192.

Tomkin GH, Owens D. The chylomicron: relationship to atherosclerosis. Int J Vasc Med. 2012;2012:784536.

WHO. Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2010. Chapter 1. Burden: mortality, morbidity, and risk factors. Geneva, Switzerland: WHO; 2011a.

WHO. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Cardiovascular Diseases (CVD). Fact Sheet Number 317. Geneva, World Health Organization, 2011b.