# 目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 ..... 3
2.7.1.1 背景及び概観 ..... 4
2.7.1.1.1 evolocumab 原薬 ..... 4
2.7.1.1.2 evolocumab 臨床生物薬剤学試験 ..... 6
2.7.1.1.3 解析方法の概観 ..... 6
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 ..... 10
2.7.1.2.1 20110168 試験 ..... 10
2.7.1.2.2 20120133 試験 ..... 16
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 22
2.7.1.4 付録 ..... 23
2.7.1.4.1 参考文献 ..... 23
2.7.1.4.2 各試験の表 ..... 23

# 表一覧

表 2.7.1-1 第 II 相及び第 III 相試験における製法 1 及び製法 2 での非結合型 evolocumab、LDL-C 及び非結合型 PCSK9 の投与 12 週時点の血清中濃度 ..... 5
表 2.7.1-2 製造販売承認申請のための臨床試験で使用した製剤 ..... 24
表 2.7.1-3 臨床薬物動態学的同等性試験の要約 ..... 26

# 図一覧

図 2.7.1-1 健康被験者に evolocumab 420 mg を AMD 製剤（被験）又は 3 本の AI/pen 製剤（対照）で SC 投与したときの平均血清中非結合型 evolocumab 濃度-時間推移曲線（全量投与を受けた被験者） ..... 11
図 2.7.1-2 健康被験者に evolocumab 420 mg を AMD 製剤（被験）又は 3 本の AI/pen 製剤（対照）で SC 投与したときの UC LDL-C のベースラインからの経時的な幾何平均変化率（+/-標準誤差）（安全性解析対象集団のうち全量投与を受けた被験者） ..... 13
図 2.7.1-3 健康被験者に evolocumab 420 mg を AMD 製剤（被験）又は 3 本の AI/pen 製剤（対照）で SC 投与したときの PCSK9 のベースラインからの経時的な幾何平均変化率（+/-標準誤差）（安全性解析対象集団のうち全量投与を受けた被験者） ..... 14
図 2.7.1-4 健康被験者に evolocumab 140 mg を PFS 製剤（被験）又は AI/pen 製剤（対照）で SC 投与したときの平均血清中非結合型 evolocumab 濃度-時間推移曲線（全量投与を受けた被験者） ..... 17
図 2.7.1-5 健康被験者に evolocumab 140 mg を PFS 製剤（被験）又は AI/pen 製剤（対照）で SC 投与したときの UC LDL-C のベースラインからの経時的な幾何平均変化率（+/-標準誤差）（安全性解析対象集団） ..... 19
図 2.7.1-6 健康被験者に evolocumab 140 mg を PFS 製剤（被験）又は AI/pen 製剤（対照）で SC 投与したときの PCSK9 のベースラインからの経時的な幾何平均変化率（+/-標準誤差）（安全性解析対象集団） ..... 20

## 略語・用語一覧

| 略語又は用語 | 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） |
| AMD | automated mini-doser（パーソナルインジェクター） |
| AMG 145 | Evolocumab |
| AUC | area under the serum concentration curve（血清中濃度-時間曲線下面積） |
| $AUC_{last}$ | area under the serum concentration curve from time zero 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） |
| AUEC | area under the effect curve（効果曲線下面積） |
| BA | bioavailability（生物学的利用能） |
| BE | bioequivalence（生物学的同等性） |
| CI | confidence interval（信頼区間） |
| $C_{max}$ | maximum observed concentration（最高濃度） |
| ELISA | enzyme-linked immunosorbent assay（酵素免疫測定法） |
| 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） |
| LDL-C | low-density lipoprotein cholesterol（低比重リポ蛋白コレステロール） |
| LLOQ | lower limit of quantification（定量下限） |
| LS | least squares（最小二乗） |
| OLE | open-label extension（非盲検継続投与） |
| 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） |
| PFS | prefilled syringe（プレフィルドシリンジ） |
| PK/PD | pharmacokinetics/pharmacodynamics（薬物動態／薬力学） |
| Q2W | once every 2 weeks（2 週に 1 回） |
| QC | quality control（品質管理） |
| 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） |
| SE | standard error（標準誤差） |
| TC | total cholesterol（総コレステロール） |
| TG | triglyceride（トリグリセリド） |
| UC | ultracentrifugation（超遠心法） |
| UC LDL-C | UC 後に直接法により測定された LDL-C |
| USA | United States of America（米国） |
| VLDL-C | very low density lipoprotein cholesterol（超低比重リポ蛋白コレステロール） |
| 抗 evolocumab 抗体 | evolocumab に対する結合活性を有する抗体 |
| 抗 evolocumab 中和抗体 | 中和活性を有する抗 evolocumab 抗体 |
| 算出 LDL-C | Friedewald 式により算出された LDL-C |

## 2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

### 要約

本概要では、製造工程が異なる2種類のevolocumab原薬の臨床プロファイルを検討することと、3種類のevolocumab製剤（140 mg/mLガラス製プレフィルドシリンジ［PFS］、同一のガラス製PFSを装着したペン型プレフィルドオートインジェクター［AI/pen］、120 mg/mLパーソナルインジェクター［AMD］）の類似性を示すことを目的として実施された臨床生物薬剤学試験の概要について述べる。

臨床試験では、酵素免疫測定法（ELISA法）により非結合型evolocumab（薬物動態解析用）と標的であるプロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン9型（PCSK9）（薬力学解析用）の血清中濃度を測定した。超遠心法（UC）及び算出法により、低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）の血清中濃度（第I相試験の薬力学解析用並びに第II相及び第III相試験の有効性解析用）を測定した。ほかの脂質パラメータは標準的な臨床検査により測定した。

第I相及び第II相臨床試験の原薬製造工程（製法1）は、第III相試験の大部分で用いられた原薬製造工程（製法2）と異なっていた。第II相及び第III相試験では、製法1及び製法2で製造したevolucumabを使用したが、evolocumabの薬物動態及び薬力学プロファイルは同様であり、製造工程に拘わらずevolocumab投与の忍容性は良好で、抗evolocumab抗体もほとんど認められなかった。

第III相試験では、市販製剤の原薬（製法2）を用いたAI/pen製剤を使用した。2つの生物学的同等性試験（20110168及び20120133）は、市販製剤の原薬を用いたAMD製剤及びPFS製剤とAI/pen製剤を使用した第III相試験のデータをつなぐために実施した。両試験において、evolocumab製剤間に薬物動態学的同等性が確認され、UC LDL-Cと非結合型PCSK9の血清中濃度の経時推移は製剤間でほぼ同様であり、evolocumabの忍容性は良好であった。

以上のevolocumabの臨床生物薬剤学試験の結果より、各evolocumab原薬（製法1及び製法2）の同等性／同質性が裏付けられ、PFS製剤及びAMD製剤は第III相試験で使用されたAI/pen製剤と薬物動態学的に同等であることが認められた。これらのデータにより、第III相試験で有効性・安全性を確認したAI/pen製剤と同様の有効性・安全性が、AMD製剤でもPFS製剤でも期待できる。

## 2.7.1.1 背景及び概観

### 2.7.1.1.1 evolocumab 原薬

evolocumab は、PCSK9 に対するヒト型モノクローナル抗体である。ここでは製造工程が異なる 2 種類の evolocumab 原薬の臨床プロファイルを検討することと、3 種類の evolocumab 製剤（140 mg/mL ガラス製 PFS、同一のガラス製 PFS を装着した AI/pen、120 mg/mL AMD）の類似性を示すことを目的として実施された臨床生物薬剤学試験の概要について述べる。

以下に、製造工程が異なる 2 種類の evolocumab 原薬の薬物動態及び薬力学プロファイルの検討、evolocumab の薬物動態学的解析手法の概説、臨床試験における LDL-C 及び PCSK9 の薬力学的解析手法の概説、抗 evolocumab 抗体の測定手法の概説、PFS 製剤及び AMD 製剤の AI/pen 製剤に対する薬物動態学的同等性を示すことを目的として実施された 2 つの臨床試験の概略をそれぞれ示す。

第 I 相及び第 II 相臨床試験の原薬は、製法 1 と称する製造工程により 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、製法 2 と称する製造工程により Amgen Rhode Island（West Greenwich, Rhode Island, USA）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。

evolocumab 原薬の製造工程の開発については、3.2.S.2.6 項で詳述する。3.2.S.2.6 項及び 3.2.P.2.3 項に詳述したとおり、製法 1 と製法 2 による原薬について品質試験による同等性／同質性が認められた。evolocumab の非臨床及び臨床試験で使用した全ロットの一覧を 3.2.P.2.3 項に示す。

第 II 相及び第 III 相試験では、製法 1 又は製法 2 により製造された evolocumab の薬物動態及び薬力学プロファイル（表 2.7.1-1）は同様であり、製造工程を問わず evolocumab の忍容性は良好で、抗 evolocumab 抗体はほとんど認められないことが示された。

**表 2.7.1-1　第 II 相及び第 III 相試験における製法 1 及び製法 2 での非結合型 evolocumab、LDL-C 及び非結合型 PCSK9 の投与 12 週時点の血清中濃度**

| | 試験番号 | 相 | 被験者数[a] | 非結合型 evolocumab 濃度の平均値（SD）（μg/mL） | LDL-C のベースラインからの変化率の平均値（SE）（%） | 非結合型 PCSK9 濃度の平均値（SE）（ng/mL） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **evolocumab 単剤試験** | | | | | | |
| evolocumab 140 mg Q2W | | | | | | |
| 製法 1 | 20101154 | 2 | 40/40/41 | 10.6 (9.06) | -54.74 (2.44) | 94.7 (11.4) |
| 製法 2 | 20110114 | 3 | 112/133/128 | 12.0 (10.1) | -58.17 (1.16) | 80.1 (5.8) |
| evolocumab 420 mg Q4W | | | | | | |
| 製法 1 | 20101154 | 2 | 44/43/45 | 15.1 (14.0) | -55.14 (2.24) | 165.2 (11.5) |
| 製法 2 | 20110114 | 3 | 133/136/134 | 16.4 (12.6) | -56.44 (0.92) | 165.7 (8.4) |
| **evolocumab + スタチン試験** | | | | | | |
| evolocumab 140 mg Q2W | | | | | | |
| 製法 1 | 20101155 | 2 | 73/73/73 | 7.21 (6.55) | -67.86 (1.80) | 152.9 (10.5) |
| 製法 1 | 20110231 | 2 | 22/52/50 | 12.2 (9.61) | -71.00 (1.85) | 86.4 (10.7) |
| 製法 2 | 20110115 | 3 | 513/517/518 | 5.37 (5.66) | -61.80 (0.83) | 166.3 (4.6) |
| 製法 2 | 20120122 | 3 | 85/99/100 | 8.91 (7.19) | -73.81 (1.30) | 93.9 (6.8) |
| evolocumab 420 mg Q4W | | | | | | |
| 製法 1 | 20101155 | 2 | 76/77/76 | 11.2 (10.8) | -56.75 (2.12) | 246.5 (10.6) |
| 製法 1 | 20110231 | 2 | 24/53/52 | 17.9 (11.3) | -63.54 (2.56) | 209.3 (20.6) |
| 製法 2 | 20110115 | 3 | 482/514/510 | 9.68 (9.20) | -57.74 (0.99) | 249.0 (5.6) |
| 製法 2 | 20120122 | 3 | 98/101/101 | 11.5 (9.33) | -68.16 (1.23) | 165.7 (7.2) |

LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール、PCSK9 = プロ蛋白転換酵素サブチリシン/ケキシン 9 型、SD = 標準偏差、SE = 標準誤差、QW2 = 2 週に 1 回、Q4W = 4 週に 1 回（又は 1 月に 1 回）。

第 I 相及び第 II 相臨床試験の原薬は、まず製法 1 と称する製造工程により Amgen Thousand Oaks［United States of America（USA）］にて製造された。第 III 相試験の原薬は、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。20120122、20110114、20110115 試験において、reflexive 法による reflexive LDL-C を用いた：算出 LDL-C が 40 mg/dL 未満、あるいはトリグリセリドが 400 mg/dL を超えている場合、可能な限り算出 LDL-C に代えて、同じ血液検体から得た超遠心法 LDL-C を用いる。

[a] 12 週時点での evolocumab/LDL-C/PCSK9 血清中濃度がある evolocumab 群の被験者数

出典：20101154 試験の Appendix の表 12.1-3、Appendix の表 12.1-6、表 14-4.23.1、表 14-4.38.1；20101155 試験の Appendix の表 12.1-3、Appendix の表 12.1-6、表 14-4.23.1、表 14-4.38.1；20110114 試験の表 11-1、表 14-4.21.1、表 14-4.34.1；20110115 試験の表 11.1、表 14-4.41.1、表 14-4.52.1；20110231 試験の表 14-4.1.1、表 14-4.35.1、16.1.13.1 項、Appendix の表 3-2、Appendix の表 3-4；20120122 試験の 16.1.13.2 項、Appendix の表 3-49、Appendix の表 3-50、表 14-4.38.1、表 14-4.50.1

### 2.7.1.1.2 evolocumab 臨床生物薬剤学試験

本申請の各臨床試験で使用した製剤を 2.7.1.4.2 項の表 2.7.1-2 に示す。すべての第 III 相試験において、Amgen Rhode Island にて製造した市販製剤の原薬（製法 2）を用いた AI/pen 製剤にて試験を実施したが、例外として、家族性高コレステロール血症ホモ接合体（HoFH）の被験者を対象とした 2 試験（20110233 及び 20110271）と長期投与の安全性及び有効性を裏付ける 1 試験（20110109）では、製法 1 により Amgen Thousand Oaks にて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。両 HoFH 試験は、AI/pen 製剤に移行した。20110109 試験の被験者は、AI/pen 製剤を使用した非盲検長期試験（20120138）に参加することが可能であった。

市販製剤の原薬（製法 2）を用いた AMD 製剤及び PFS 製剤に対し、市販製剤の原薬（製法 2）を用いた AI/pen 製剤を使用した第 III 相試験データへのつなぎを目的とし、以下の薬物動態学的同等性試験を実施した。

- 20110168 試験は非盲検、無作為化、並行群間試験であり、健康被験者 292 例において AMD 製剤（被験製剤）と 3 本の AI/pen 製剤（対照製剤）の薬物動態学的同等性を評価することを目的とし実施した。
- 20120133 試験は非盲検、無作為化、クロスオーバー試験であり、健康被験者 96 例において PFS 製剤（被験製剤）と AI/pen 製剤（対照製剤）の薬物動態学的同等性を評価することを目的とし実施した。

このほか、医療環境下以外（自宅）において被験者が evolocumab を全量投与可能か評価を行うため、PFS 製剤又は AI/pen 製剤（20120348 試験）あるいは AMD 製剤又は AI/pen 製剤（20120356 試験）を用いて 2 試験を実施した。これらの第 III 相試験の結果については、2.7.3 項及び 2.7.4 項で述べる。

### 2.7.1.1.3 解析方法の概観

#### 2.7.1.1.3.1 薬物動態解析の方法

***血清中非結合型 evolocumab 濃度の測定***

ヒト血清中の非結合型 evolocumab の測定方法は、Amgen 社（Seattle, Washington, USA）で開発され、[redacted]社（[redacted], [redacted], USA）でバリデートされた。ELISA 法は、特異性の高い抗イディオタイプ抗体を evolocumab の捕捉及び検出に用いることにより、検体中の非結合型 evolocumab を測定することができる。これは、抗イディオタイプ抗体が、evolocumab の抗原結合部位に結合することで、PCSK9 と結合していない evolocumab と結合するためである。[redacted]社でバリデーション済の測定方法 ICD 376 v1.02 に従って、薬物動態学的同等性試験（20110168 及び 20120133）で得られた検体中の血清中非結合型 evolocumab 濃度を ELISA 法により測定した。

各測定で使用した検量線用標準試料濃度は、ヒト血清中の非結合型 evolocumab として 800、1250、1800、2500、3600、5000、7200 及び 10000 ng/mL であった。この範囲（必要に応じて検体を希釈）は、2 試験で使用した投与量における曝露量に対して適切であった。各測定における品質管理（QC）試料濃度は、ヒト血清中の非結合型 evolocumab として 1600、3200 及び 7000 ng/mL であった。真度（理論値との差異率）及び精度（変動係数率）の許容基準は、標準試料でそれぞれ± 15%及び≤ 15%、QC 試料でそれぞれ± 20%及び≤ 15%とした。QC 試料の真度及び精度は、20110168 試験でそれぞれ-

3%～1%及び6%～16%の範囲内であり、20120133試験でそれぞれ1%～6%及び4%～11%の範囲内であった。両試験の分析報告書は、5.3.1.2項にある各試験の治験総括報告書のAppendixとして提示している。

***血清中非結合型evolocumab濃度の統計解析***

20110168試験及び20120133試験の血清中非結合型evolocumab濃度-時間の個別データは、ノンコンパートメント解析法により解析した。最高血清中濃度（$C_{max}$）及び投与後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（$AUC_{last}$）を主要評価項目とした。単回投与時では、半減期及び0から無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積（AUC）を評価するために終末消失相の傾きを十分な真度で評価することはできない。これは、血清中非結合型evolocumab濃度が、濃度が低くなると消失速度が増すように濃度依存的に低下するためである。

得られた薬物動態パラメータ（$C_{max}$及び$AUC_{last}$）は、対数変換後、分散分析モデルを用いて統計学的解析を行った。20110168試験の独立変数は製剤であり、AMD製剤を被験製剤、AI/pen製剤を対照製剤とした。20120133試験の独立変数は製剤、時期及び群であった。製剤、時期及び群は固定効果として評価し、被験者（投与順でネスト）を変量効果とした。PFS製剤を被験製剤、AI/pen製剤を対照製剤として使用した。各製剤の平均値は逆変換し、各製剤の幾何平均を算出した。更に各製剤の平均値の差を逆変換し、対照製剤に対する比として評価した。最後に、各平均値の差の90%信頼区間（CI）の下限値及び上限値を逆変換し、被験製剤の対照製剤に対する比の90% CIを算出した。ガイダンス「Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence」（FDA, 2001）に従い、$C_{max}$及び$AUC_{last}$のいずれにおいても対照製剤に対する被験製剤の比の90% CIが完全に0.80～1.25の範囲内にある場合、2つの製剤が薬物動態学的に同等と判断した。

### 2.7.1.1.3.2　薬力学解析の方法

循環血中LDL-C濃度はヒトにおける心血管系リスクの主要な要因として確立されており（CTTC, 2010）、算出法及び超遠心法（UC）により血清中LDL-C濃度を測定した。

**算出LDL-C**：Friedewald式（Schectman et al., 1996）によりLDL-Cを算出した。

LDL-C＝総コレステロール（TC）－（超低比重リポ蛋白コレステロール［VLDL-C］＋高比重リポ蛋白コレステロール［HDL-C］）

VLDL-C推定値＝トリグリセリド（TG）濃度／補正係数（従来の質量に基づく単位を使う場合は5）（Friedewald et al., 1972）

算出法では、VLDL-Cの組成が変化するとLDL-C推定値に誤差が生じる。また、LDL-Cが40 mg/dL未満又はTGが高値の場合、算出LDL-Cが低値になる（Friedewald et al., 1972）ため、LDL-C低下率の推定群間差は大きくなる。

**UC LDL-C**：LDL-Cの測定前にUCにより上層VLDL-C分画を取り除き、直接法による測定を行うことで最も正確なLDL-C濃度を得ることができる。下層分画のコレステロールを測定し、この測定値からHDL-Cを引くことでLDL-Cを求める。UC法はFriedewald式で生じる誤差をなくすことができる。

evolocumab臨床開発プログラムを通して、血清中LDL-C濃度はUC法とFriedewald式の両方を用いて評価した。第I相試験（20110168試験及び20120133試験を含む）では、主要薬力学解析にUC

LDL-C を用いた。PHMD（国内の適応症は、HC［HeFH］を含む）を有する被験者を対象とした第 II 相試験（20110231 試験、20090158 試験、20090159 試験、20101154 試験及び 20101155 試験を含む）においても、UC LDL-C に基づいて有効性の主要評価項目を検討した。PHMD（国内の適応症は、HC［HeFH］を含む）を有する被験者を対象とした第 III 相試験（20120122 試験、20110114 試験、20110115 試験、20110116 試験及び 20110117 試験を含む）では、有効性の主要解析に reflexive 法による reflexive LDL-C を用いた。この方法では、算出 LDL-C が 40 mg/dL（1.0 mmol/L）未満であるか、TG が 400 mg/dL（4.5 mmol/L）を超えていれば、UC LDL-C 値を測定し、LDL-C として報告した。

***血清中 LDL-C 濃度の統計解析***

20110168 試験及び 20120133 試験における TC、TG、HDL-C、算出 LDL-C 及び UC LDL-C の測定結果は Amgen 社が解析した。UC LDL-C の効果曲線下面積（AUEC）を、20110168 試験（$AUEC_{day1-85}$）及び 20120133 試験（$AUEC_{day1-56}$）の各被験者について算出した。本解析の独立変数は、20110168 試験が製剤、20120133 試験が製剤、時期及び群であった。20110168 試験及び 20120133 試験では、対数変換したベースライン UC LDL-C を共変量に含め、20120133 試験では、投与順でネストした被験者を変量効果に含めた。

***血清中非結合型 PCSK9 濃度の測定***

ヒト血清中の PCSK9 を測定する方法は Amgen 社（Seattle, Washington, USA）で開発され、[redacted]社でバリデートされた（113215 試験）。PCSK9 の測定では、捕捉に evolocumab、検出に抗 PCSK9 抗体を用いることにより、血清中非結合型 PCSK9 濃度を定量し、evolocumab と結合した PCSK9 は測定しなかった。[redacted]社でバリデーション済の測定方法 ICD 377 v1.02（113215 試験、[redacted]プロジェクトコード：[redacted]）に従って、20110168 試験及び 20120133 試験から得られた検体中の血清中非結合型 PCSK9 濃度を ELISA 法により測定した。ヒト血清中では内因性 PCSK9 のレベルが高く、ばらつきがあるため、100%ウシ胎児血清を用いて標準試料及び QC 試料を調製した。各測定で使用した検量線用標準試料濃度は、ウシ胎児血清中の PCSK9 として 15.0、30.0、75.0、150、300、600 及び 1200 ng/mL であった。この範囲（必要に応じて検体を希釈）は、2 試験で使用した投与量における曝露量に対して適切であった。各分析の QC 試料濃度は、ウシ胎児血清中の PCSK9 として 45.0、140 及び 500 ng/mL であった。真度（理論値との差異率）及び精度（変動係数率）の許容基準は、標準試料でそれぞれ± 15%及び≤ 20%、QC 試料でそれぞれ± 25%及び≤ 20%とした。QC 試料の真度及び精度は、20110168 試験でそれぞれ 4%～7%及び 5%～9%の範囲内であり、20120133 試験でそれぞれ 3%～3%及び 5%～7%の範囲内であった。両試験の分析報告書は、5.3.1.2 項にある各試験の治験総括報告書で Appendix として提示している。

***血清中 UC LDL-C 及び非結合型 PCSK9 濃度の統計解析***

薬力学パラメータのそれぞれの経時的な解析に関しては、血清中 UC LDL-C 及び非結合型 PCSK9 濃度を対数変換後、反復測定共分散分析モデルを用いて解析した。20110168 試験の独立変数は製剤、時間及び製剤-時間交互作用とした。20120133 試験では、製剤、時期、群、日数及び製剤-日数交互作用を含めた。両試験において、対数変換したベースライン UC LDL-C 及び PCSK9 を共変量とし、20110168 試験では被験者を変量効果として用い、20120133 試験では、投与順でネストした被験者-時間交互作用を変量効果として用いた。

#### 2.7.1.1.3.3　抗 evolocumab 抗体の測定方法

非臨床及び臨床試験では、抗 evolocumab 抗体を検出するため、バリデーション済の測定法を使用した。各検体について、electrochemiluminescent bridging immunoassay により抗 evolocumab 抗体を測定した。陽性を示した検体については、受容体結合アッセイにより中和抗体を測定した。それぞれの試験の免疫原性測定法の全詳細を 5.3.5.3 項に示す。

## 2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.4.2 項の表 2.7.1-3 に各製剤（140 mg PFS 製剤、140 mg AI/pen 製剤及び 420 mg AMD 製剤）の薬物動態、薬力学及び安全性プロファイルを比較した薬物動態学的同等性試験の要約を示す。2.7.1.2.1 項及び 2.7.1.2.2 項に各試験のデザインと個々の薬物動態学的同等性試験の結果の要約を示す。2.7.6 項に各試験の完全な要約を示す。5.3.1.2 項に各試験の治験総括報告書を示す。

### 2.7.1.2.1　20110168 試験

**治験課題名：健康被験者を対象に evolocumab を 3.5 mL パーソナルインジェクター又は 3 本のペン型プレフィルドオートインジェクターで皮下投与したときの薬物動態を比較する非盲検無作為化並行群間試験**

***試験の目的とデザイン***

本試験の主要目的は、AMD 製剤（被験製剤）と 3 本の AI/pen 製剤（対照製剤）の薬物動態学的同等性を評価することであった。副次目的は、AMD 製剤及び 3 本の AI/pen 製剤を使用して evolocumab を単回投与した場合の、安全性、忍容性、薬物動態パラメータ、LDL-C の反応、及び投与完了度を評価することであった。

本試験は、健康被験者を対象とした第 I 相、非盲検、無作為化、並行群間試験であった。被験者は、総用量 420 mg の evolocumab を、AMD 製剤を用いて SC 投与する群と、3 本の AI/pen 製剤を用いて SC 投与する群のいずれかに均等に無作為に割り付けられた。被験者に対し、安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討するため、85 日間の評価を実施した。evolocumab 420 mg 投与後の $AUC_{last}$ を十分に評価するために、治験期間として 12 週間を選択した。$C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ に基づき曝露量の比較を行った（2.7.1.1.3.1 項に述べたとおり、0 から無限大時間までの AUC を正確に評価することはできなかった）。

18 歳以上、55 歳以下で、妊娠の可能性のない健康女性及び健康男性を本試験に組み入れた。主な選択基準は、スクリーニング時の UC LDL-C が 70 mg/dL 以上、190 mg/dL 以下、BMI が 18 kg/m$^2$ 以上 32 kg/m$^2$ 以下である者とした。

***被験者の内訳及びベースライン特性***

合計 292 例が 2 つの投与群のいずれかに無作為化され、289 例（99.0%）が治験薬の投与を受け（AMD 製剤群 144 例、AI/pen 製剤群 145 例）、267 例（91.4%）が試験を完了した（AMD 製剤群 134 例、AI/pen 製剤群 133 例）。evolocumab の全量投与を受けた被験者 275 例を安全性解析対象集団とし、薬力学評価項目の主要解析の対象とした。治験薬の全量投与を受け、薬物動態パラメータを算出した合計 265 例（AMD 製剤群 130 例、AI/pen 製剤群 135 例）を主要薬物動態解析対象集団とした。

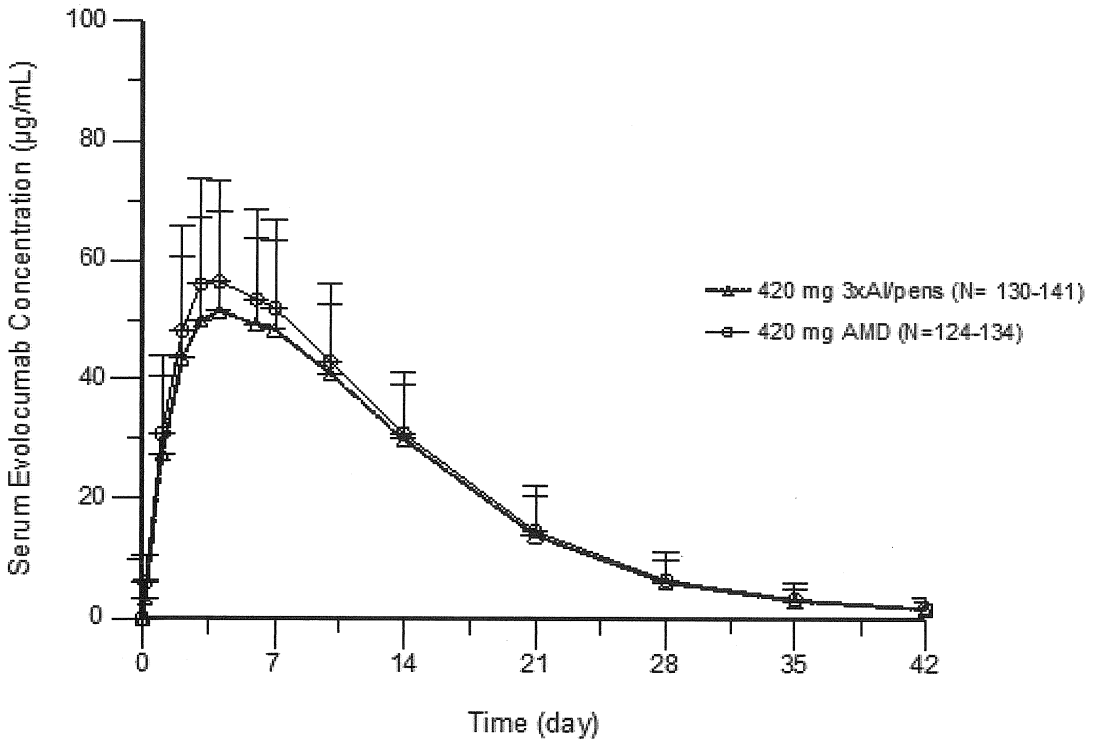
試験対象集団の構成は 81.7%が男性、18.3%が女性であり、平均年齢（SD）は 37.3（10.6）歳であった。大部分の被験者は白人（69.9%）であり、次いで黒人（22.1%）、アジア人（6.6%）であった。ベースライン特性は AMD 製剤群と AI/pen 製剤群で類似していた。

*薬物動態*

図 2.7.1-1 に示したとおり、evolocumab 420 mg を SC 投与した後の平均血清中非結合型 evolocumab 濃度-時間推移曲線は、全量が投与されたとき、AMD 製剤を用いた場合と 3 本の AI/pen 製剤を用いた場合で同様であった。感度分析においても、evolocumab の全量投与又は一部投与に拘わらず、同様の結果が認められた。

evolocumab 420 mg を投与後、84 日間（12 週間）の検体採取により両製剤の曝露量を確認した。平均血清中非結合型 evolocumab 濃度は投与 42 日後に定量下限（LLOQ）を下回っており、投与 84 日後までには 90%を超える被験者で血清中非結合型 evolocumab 濃度が LLOQ を下回っていた。

3 本の AI/pen 製剤に対する AMD 製剤の最小二乗幾何平均（90% CI）は、$C_{max}$ が 1.10（1.03～1.18）、$AUC_{last}$ が 1.06（0.97～1.14）であった。したがって、$C_{max}$ と $AUC_{last}$ のいずれにおいても 3 本の AI/pen 製剤に対する AMD 製剤の比の 90% CI が 0.80～1.25 の範囲内に収まっていたため、事前に定義した判断基準に基づき、2 つの製剤は薬物動態学的に同等であると判断した。$t_{max}$ の中央値は、AMD 製剤（範囲：2.0～9.9 日）と 3 本の AI/pen 製剤（範囲：1.9～10 日）の両方において 4.0 日であった。




注:平均値及び SD は、血清中非結合型 evolocumab 濃度の 50%超が定量下限を上回る時点について示される
SD = 標準偏差、AI/Pen =ペン型プレフィルドオートインジェクター、AMD = パーソナルインジェクター
出典：[redacted]

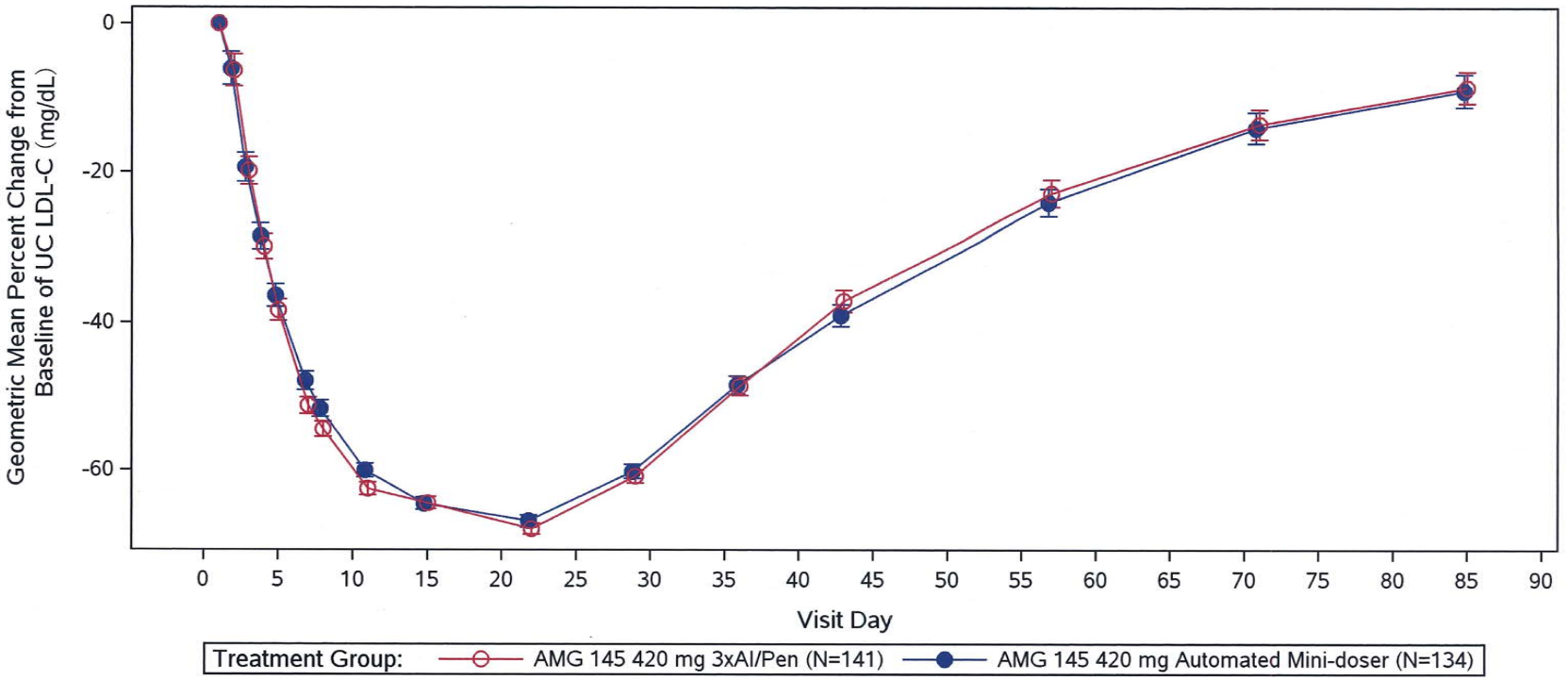
**図 2.7.1-1　健康被験者に evolocumab 420 mg を AMD 製剤（被験）又は 3 本の AI/pen 製剤（対照）で SC 投与したときの平均血清中非結合型 evolocumab 濃度-時間推移曲線（全量投与を受けた被験者）**

*薬力学*

UC LDL-C $AUEC_{day1-85}$について、AI/pen製剤に対するAMD製剤の比の最小二乗幾何平均の推定値（90% CI）（安全性解析対象集団のうち全量投与を受けた被験者）は 1.00（0.96～1.04）であり、薬物動態学的同等性と同様の結果であった。UC LDL-C（図 2.7.1-2）及びPCSK9（図 2.7.1-3）の経時的な低下は両群でほぼ同様であった。

UC LDL-Cのベースラインからの低下は2日目と早期から観察され、両投与群で22日目までに最低値に到達し、AMD製剤群では67.0%、AI/pen製剤群では68.0%の低下となり、最小二乗幾何平均濃度はそれぞれ 37.0 mg/dL（1.0 mmol/L）及び 35.8 mg/dL（0.9 mmol/L）であった。治験終了までに、AMD製剤群及びAI/pen製剤群のUC LDL-C濃度はベースライン値に戻りつつあった（それぞれベースライン値より 9.0%及び8.6%の低下）。

1日目から11日目の間に、両群で血清中非結合型PCSK9濃度がLLOQ（15 ng/mL）に到達した（94%を超えるベースラインからの平均低下）。22日目までに、血清中非結合型PCSK9濃度のベースラインからの平均低下率は両群で約85%であり、治験終了時にはAMD製剤群で約15%、AI/pen製剤群で約18%であった。

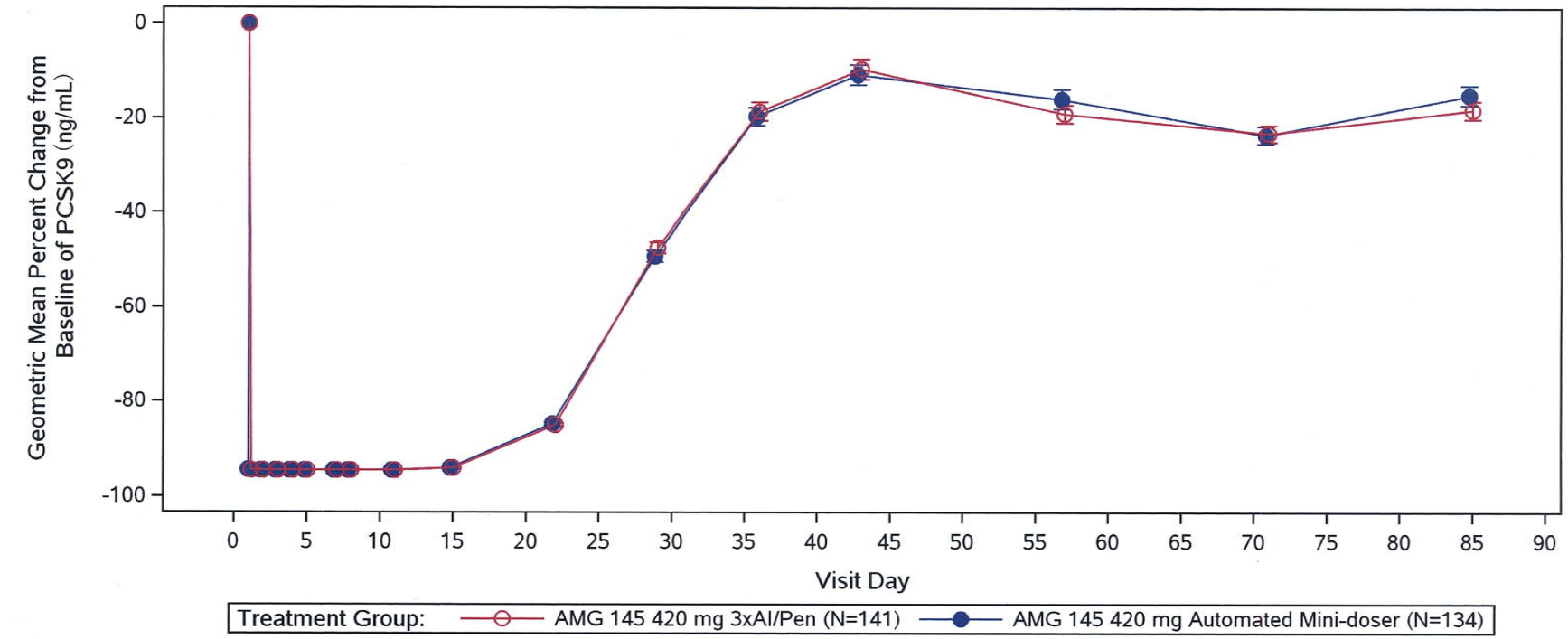



Values on the x-axis have been shifted slightly for ease of reading.
Geometric mean percentage change is generated by (modeled based ratio to baseline - 1)*100

[redacted]

LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール、AI/Pen = ペン型プレフィルドオートインジェクター、automated mini-doser （AMD） = パーソナルインジェクター

**図 2.7.1-2　健康被験者に evolocumab 420 mg を AMD 製剤（被験）又は 3 本の AI/pen 製剤（対照）で SC 投与したときの UC LDL-C のベースラインからの経時的な幾何平均変化率（+/-標準誤差）（安全性解析対象集団のうち全量投与を受けた被験者）**




Values on the x-axis have been shifted slightly for ease of reading.
Geometric mean percentage change is generated by (modeled based ratio to baseline - 1)*100
BQL of PCSK9 is set at low limit level of 15 ng/mL.

[redacted]

PCSK9 = プロ蛋白転換酵素サブチリシン/ケキシン 9 型、AI/Pen = ペン型プレフィルドオートインジェクター、automated mini-doser （AMD） = パーソナルインジェクター

**図 2.7.1-3　健康被験者に evolocumab 420 mg を AMD 製剤（被験）又は 3 本の AI/pen 製剤（対照）で SC 投与したときの PCSK9 のベースラインからの経時的な幾何平均変化率（+/-標準誤差）（安全性解析対象集団のうち全量投与を受けた被験者）**

*投与完了度の評価*

AMD製剤による投与完了の定義は、医療機器のライトが濃緑色になること、投与中に液の漏出が認められず、医療機器の観察窓が投与完了を示すこととした。使用したAMD製剤144本中134本（93.1%）でevolocumabの投与完了が認められた。投与中に液の漏出が認められた被験者はいなかった。また、使用したAMD製剤144本中9本（6.3%）で医療機器のライトが濃緑色に変化せず、144本中1本（0.7%）では医療機器のライトが濃緑色になったものの、薬剤が残存していることが観察窓で確認された。

AI/pen製剤による投与完了は観察窓全体が黄色に変わることと定義し、使用したAI/pen製剤435本中430本（98.9%）で認められた。

*安全性*

有害事象は168例（58.1%）に1件以上認められ、AMD製剤群では102例（70.8%）、AI/pen製剤群では66例（45.5%）に認められた。全被験者の5%超に認められた有害事象は紅斑（19.0%）、硬結（12.1%）、上気道感染（5.9%）であった。

有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード3以上の有害事象、重篤な有害事象及び死亡例並びに有害事象による中止例は認められなかった。evolocumabが特定の臨床検査パラメータ、心電図又はバイタルサインに臨床的に重要な影響を及ぼす傾向は認められなかった。

AMD製剤群では、総用量420 mgのevolocumabを3.5 mLとして9分以上かけて投与され、治験担当医師により医療機器と関連ありと判断された1件以上の有害事象が70例（48.6%）の被験者に認められた。AI/pen製剤群では、総用量420 mgのevolocumabを1分未満の投与間隔で1.0 mLずつ3回注射し、治験担当医師により医療機器と関連ありと判断された1件以上の有害事象が39例（26.9%）の被験者に認められた。各群において医療機器と関連のある有害事象は、主に注射部位反応に関連したものであり、グレード3以上又は重篤な有害事象は認められなかった。投与方法がそれぞれの医療機器で異なっているため、AMD製剤を用いて治験薬投与を受けた被験者とAI/pen製剤を用いて治験薬投与を受けた被験者との間で安全性に関する評価結果を比較することは適切ではない。

1例（AI/pen製剤群）は、1日目（治験薬投与前）、29日目及び85日目に抗evolocumab抗体の陽性反応（中和抗体は陰性）が認められた。この被験者は治験実施計画書に従い、全量の治験薬投与を受けた。本試験中にグレード1の有害事象が3件認められ（筋肉痛及び2件の頭痛）、このうち2件の有害事象（筋肉痛及び頭痛）は治験担当医師によって治験薬及び医療機器と関連ありと判断された。この被験者の各投与後の$C_{max}$値及び$AUC_{last}$値は、本試験でほかの被験者で認められた値の範囲内であった。したがって、抗evolocumab抗体存在下でも、この被験者のevolocumabの薬物動態は大きな影響を受けなかった。

*結論*

$C_{max}$及び$AUC_{last}$のいずれに関しても、AI/pen製剤に対するAMD製剤の比の90% CIが事前に規定した範囲内であったことから、AMD製剤及びAI/pen製剤は薬物動態学的に同等であることが示された。UC LDL-C及びPCSK9の変化は、各製剤で同様の薬力学的な反応を示した。evolocumabの投与完了度は、AMD製剤で93.1%、AI/pen製剤で98.9%であった。安全性解析の結果は先行するevolocumab試験の結果と同様であった。

### 2.7.1.2.2 20120133 試験

**治験課題名：健康被験者を対象にプレフィルドシリンジとペン型プレフィルドオートインジェクターにて皮下投与した場合の evolocumab の薬物動態を比較する非盲検無作為化クロスオーバー試験**

***試験の目的とデザイン***

本試験の主要目的は、PFS 製剤（被験製剤）及び AI/pen 製剤（対照製剤）の薬物動態学的同等性を評価することであった。副次目的は、PFS 製剤及び AI/pen 製剤を使用して evolocumab を単回投与した場合の、安全性、忍容性、薬物動態パラメータ、LDL-C の反応、及び AI/pen 製剤の投与完了度を評価することであった。

この第 I 相、非盲検、無作為化、クロスオーバー試験では、健康被験者を PFS 製剤及び AI/pen 製剤の以下の 2 群に均等に無作為に割り付け、evolocumab 140 mg の SC 投与を以下の投与順のいずれかで行った：

- 群 1：AI/pen 製剤の後に PFS 製剤
- 群 2：PFS 製剤の後に AI/pen 製剤

投与は医療機関職員が実施した。それぞれの単回投与は 56 日間のウォッシュアウト期で分けられ、各時期の長さを 56 日間とした。被験者に対し、安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の評価を 113 日間行った。過去に実施した試験と 20120136 試験から得た情報に基づき、ウォッシュアウト期間として 8 週間を選択した。20120136 試験では、140 mg の evolocumab を投与してから 8 週間後に、全被験者で血清中非結合型 evolocumab 濃度が定量下限未満であり、PCSK9 及び UC LDL-C はおよそベースライン値に戻っていた。$C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ に基づき曝露量の比較を行った（2.7.1.1.3.1 項に述べたとおり、0 から無限大時間までの AUC を正確に評価することはできなかった）。

年齢 18 歳以上、55 歳以下で、妊娠の可能性のない健康女性及び健康男性を本試験に組み入れた。主な選択基準は、スクリーニング時の UC LDL-C が 70 mg/dL 以上 190 mg/dL 以下、BMI が 18 $kg/m^2$ 以上 32 $kg/m^2$ 以下である者とした。

***被験者の内訳及びベースライン特性***

合計 96 例の被験者が 2 つの投与群のいずれかに無作為化され、96 例全例（100%）が治験薬の投与を受け（AI/pen 製剤：PFS 製剤群 48 例、PFS 製剤：AI/pen 製剤群 48 例）、80 例（83%）が試験を完了した（AI/pen 製剤：PFS 製剤群 40 例、PFS 製剤：AI/pen 製剤群 40 例）。96 例全例（PFS 製剤投与 91 例、AI/pen 製剤投与 91 例）を薬力学及び安全性解析対象とした。治験薬の全量投与を受け、薬物動態パラメータを算出された 95 例（PFS 製剤投与 87 例、AI/pen 製剤投与 85 例）を主要薬物動態解析対象集団とした。

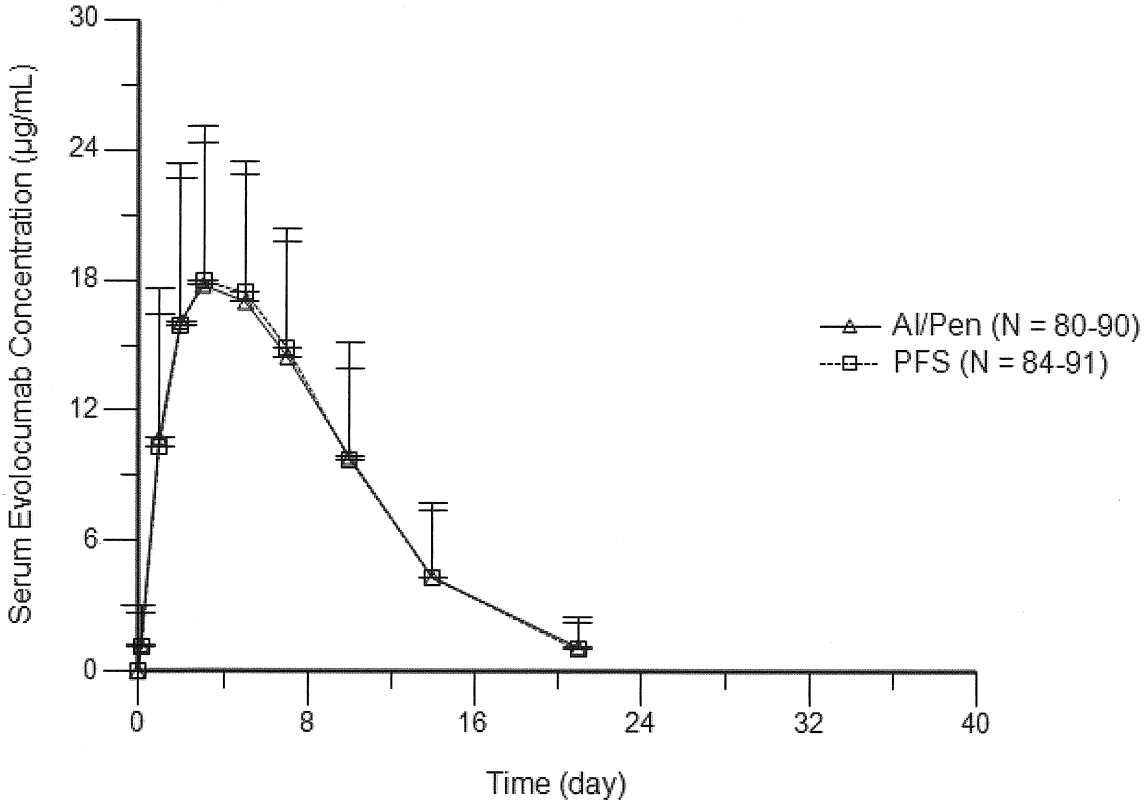
試験対象集団の構成は 81.3%が男性、18.8%が女性であり、平均年齢（SD）は 37.1（10.2）歳であった。大部分の被験者は白人（68.8%）であり、次いで黒人（20.8%）、アジア人（9.4%）であった。ベースライン特性は、AI/pen 製剤：PFS 製剤の群に割り付けられた被験者と PFS 製剤：AI/pen 製剤の群に割り付けられた被験者で類似していた。

*薬物動態*

図 2.7.1-4 に示したとおり、evolocumab 140 mg を SC 投与した後の平均血清中非結合型 evolocumab 濃度-時間推移曲線は、全量が投与されたとき、PFS 製剤を用いた場合と AI/pen 製剤を用いた場合とで同様であった。感度分析においても、evolocumab を全量投与若しくは一部投与にかかわらず、同様の結果が認められた。

evolocumab 140 mg を投与後、56 日間の検体採取により PFS 製剤及び AI/pen 製剤の両製剤の曝露量を適切に評価することができた。平均血清中非結合型 evolocumab 濃度は投与 21 日後までに LLOQ を下回っており、投与 56 日後までには全被験者で血清中非結合型 evolocumab 濃度が LLOQ を下回っていた。

PFS 製剤の AI/pen 製剤に対する最小二乗幾何平均（90% CI）は、$C_{max}$ が 1.02（0.98～1.07）、$AUC_{last}$ が 1.01（0.95～1.08）であった。したがって、$C_{max}$ と $AUC_{last}$ のいずれにおいても AI/pen 製剤に対する PFS 製剤の比の 90% CI が 0.80～1.25 の範囲内に収まっていたため、事前に定義した判断基準に基づき、2 つの製剤は薬物動態学的に同等であると判断した。$t_{max}$ の中央値は、PFS 製剤（範囲：2.0～7.0 日）と AI/pen 製剤（範囲：0.97～7.1 日）の両方において 3.0 日であった。




平均濃度-時間推移曲線は、評価可能な全濃度値に基づいて示した。
AI/pen = ペン型プレフィルドオートインジェクター、SD = 標準偏差、PFS = プレフィルドシリンジ
出典：[redacted]（第[redacted]版）

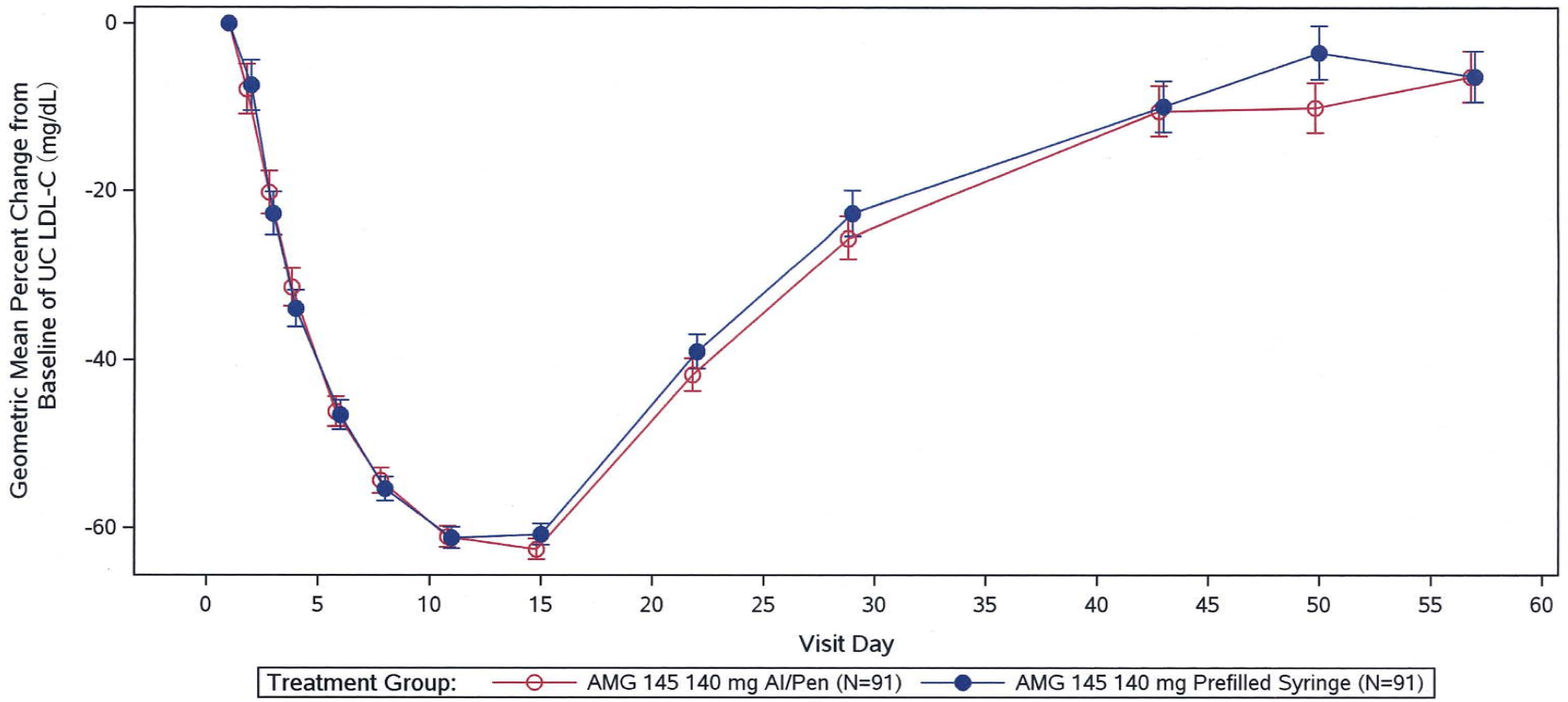
**図 2.7.1-4　健康被験者に evolocumab 140 mg を PFS 製剤（被験）又は AI/pen 製剤（対照）で SC 投与したときの平均血清中非結合型 evolocumab 濃度-時間推移曲線（全量投与を受けた被験者）**

*薬力学*

UC LDL-C $AUEC_{day1-56}$について、AI/pen製剤に対するPFS製剤の最小二乗幾何平均の推定値（90% CI）（安全性解析対象集団）は、1.00（0.97～1.03）であり、薬物動態学的同等性と一致した。UC LDL-C（図2.7.1-5）及びPCSK9（図2.7.1-6）の経時的な低下はいずれの投与群においてもほぼ同様であった。

UC LDL-Cのベースラインからの低下は2日目と早期から観察され、PFS製剤では11日目、AI/pen製剤では15日目までに最低値に到達し、それぞれ61.2%及び62.6%の低下となり、最小二乗幾何平均濃度はそれぞれ42.1 mg/dL（1.1 mmol/L）及び40.5 mg/dL（1.0 mmol/L）であった。57日間までに、両投与群のUC LDL-C濃度はベースライン値に戻っていた。

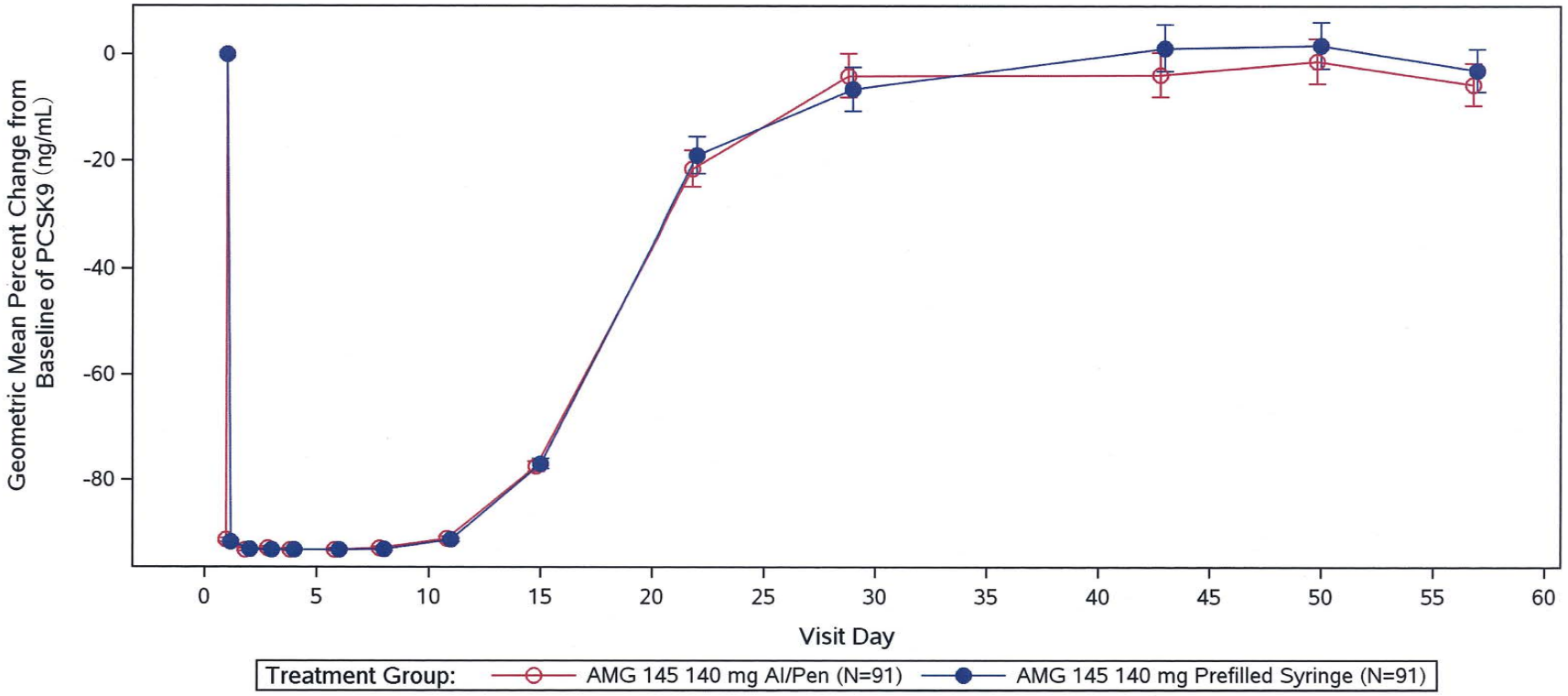
PFS製剤又はAI/pen製剤を用いてevolocumab 140 mgを投与後、2日目から6日目の間に、血清中非結合型PCSK9濃度がLLOQ（15 ng/mL）に到達した（93%を超えるベースラインからの平均低下）。各時期の15日目までに、血清中非結合型PCSK9濃度のベースラインからの平均低下率は約77%になり、各時期の43日目までにベースライン値に戻った。




[redacted]

AI/pen = ペン型プレフィルドオートインジェクター、AMG 145 = evolocumab、LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール、UC = 超遠心法

**図 2.7.1-5　健康被験者に evolocumab 140 mg を PFS 製剤（被験）又は AI/pen 製剤（対照）で SC 投与したときの UC LDL-C のベースラインからの経時的な幾何平均変化率（+/-標準誤差）（安全性解析対象集団）**




Geometric mean percentage change is generated by (modeled based ratio to baseline - 1)*100

[redacted]

AI/pen =ペン型プレフィルドオートインジェクター、AMG 145 = evolocumab、PCSK9 = プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型

**図 2.7.1-6　健康被験者に evolocumab 140 mg を PFS 製剤（被験）又は AI/pen 製剤（対照）で SC 投与したときの PCSK9 のベースラインからの経時的な幾何平均変化率（+/-標準誤差）（安全性解析対象集団）**

***投与完了度の評価***

evolocumabの投与完了（定義：AI/pen製剤の観察窓全体が黄色に変わること）については、入手できたデータの全85本（100%）で認められた。AI/pen製剤の安全性を解析した91例中6例は、治験実施計画書にevolocumabの投与完了評価を追加する前にAI/pen製剤を使用したため、evolocumabの投与完了例として評価しなかった。

***安全性***

有害事象は43例（44.8%）に1件以上認められたが、有害事象の発現率と製剤との間に因果関係は明確ではなく、有害事象はPFS製剤で26例（28.6%）、AI/pen製剤で25例（27.5%）に認められた。全被験者の5%超に認められた有害事象は、上気道感染（6.3%）、頭痛（5.2%）及び筋肉痛（5.2%）であった。

有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード3の有害事象は認められなかったが、グレード4の有害事象は、銃創、自殺企図及び横紋筋融解症（すべて治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された）、並びに高トリグリセリド血症（同一被験者に2件認められ、いずれも治験担当医師により治験薬と関連があると判断された）であった。横紋筋融解症は試験来院終了時（evolocumabの最終投与から56日後）に認められ、そのときのクレアチンキナーゼは3058 IU/Lであり、その3日後にクレアチンキナーゼ濃度は12440 IU/Lとピークに達した。

死亡例は認められなかった。2件の重篤な有害事象（銃創及び自殺企図）が1例に認められたが、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。evolocumabが特定の臨床検査パラメータ、心電図又はバイタルサインに臨床的に重要な影響を及ぼす傾向は認められなかった。

医療機器と関連のある有害事象が3例に合計3件認められ、そのうち2件は注射部位出血、1件は注射部位疼痛であった。3件はすべてAI/pen製剤の投与時に発現し、軽度（グレード1）と記録され、治療せずに回復した。医療機器と関連のある有害事象のうち、重篤な有害事象はなかった。

1例は、1日目（治験薬投与前）、57日目及び113日目に抗evolocumab抗体の陽性反応（中和抗体は陰性）が認められ、29日目及び85日目に抗evolocumab抗体が陰性となった。この被験者は、治験実施計画書に従い、両治験薬の投与を受け、治験中に有害事象は認められなかった。この被験者の各投与後の $C_{max}$ 値及び $AUC_{last}$ 値は、本試験でほかの被験者で認められた値の範囲内であった。したがって、抗evolocumab抗体存在下でも、この被験者のevolocumabの薬物動態は影響を受けなかった。

***結論***

$AUC_{last}$ 及び $C_{max}$ のいずれに関しても、AI/pen製剤に対するPFS製剤の比の90% CIが事前に規定した範囲内であったことから、薬物動態学的に同等であることが示された。UC LDL-C及びPCSK9の変化は、各製剤で同様の薬力学的な反応を示した。evolocumabの投与完了度は、AI/pen製剤のうち100%で認められた。安全性解析の結果は先行するevolocumab試験の結果と同様であった。

### 2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

evolocumab の第 III 相試験に選択した用量は 140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W であり、140 mg/mL の市販製剤を 1 mL 投与可能な液量を充填された AI/pen 製剤を用いて投与した。

第 II 相及び第 III 相試験では、製法 1 又は製法 2 により製造した evolocumab の薬物動態及び薬力学プロファイルが類似しており、製造工程に拘わらず evolocumab の投与の忍容性は良好で、抗 evolocumab 抗体はほとんど認められなかった。

20110168 試験では、120 mg/mL を 3.5 mL 投与可能な液量を充填された AMD 製剤を用いて evolocumab 420 mg を投与した場合、対照製剤である 3 本の AI/pen 製剤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、140 mg/mL を 1 mL 投与可能な液量を充填された PFS 製剤を用いて evolocumab 140 mg を投与した場合、対照製剤である 1 本の AI/pen 製剤と薬物動態学的に同等であることが示された。直接比較を行っていないが、3 本の PFS 製剤又は 1 本の AMD 製剤を用いて evolocumab 420 mg を投与したときの薬物動態学的同等性は、20120133 試験において PFS 製剤又は AI/pen 製剤を用いて evolocumab 140 mg を投与したときの薬物動態学的同等性並びに 20110168 試験において 3 本の AI/pen 製剤又は 1 本の AMD 製剤を用いて evolocumab 420 mg を投与したときの薬物動態学的同等性から推測することが可能である。

以上、evolocumab の臨床生物薬剤学試験の結果により、各 evolocumab 原薬（製法 1 及び 2）の同等性／同質性が裏付けられ、PFS 製剤及び AMD 製剤は第 III 相試験で使用された AI/pen 製剤と薬物動態学的に同等であることが認められている。これらのデータにより、第 III 相試験で有効性及び安全性を確認した AI/Pen 製剤と同様の有効性及び安全性が、AMD 製剤でも PFS 製剤でも期待できる。

## 2.7.1.4 付録

### 2.7.1.4.1 参考文献

Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTTC). 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.

Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem. 1972; 18: 499-502.

Schectman G, Patsches M, Sasse EA. Variability in cholesterol measurements: comparison of calculated and direct LDL cholesterol determinations. Clin Chem. 1996; 42: 732-737.

United States Food and Drug Administration (FDA, 2001). Guidance for Industry: Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070244.pdf. Accessed 20 February 2014.

### 2.7.1.4.2 各試験の表

本申請資料の各臨床試験で使用した製剤の種類を表 2.7.1-2 に示す。臨床薬物動態学的同等性試験のデザイン及び結果の要約を表 2.7.1-3 に示す。本申請資料に含まれる全臨床試験の構成図を 2.5 項の図 2.5-1 に示す。5.2 項には、CTD 内の各臨床試験のデザイン及び報告書の場所を示す。

表 2.7.1-2　製造販売承認申請のための臨床試験で使用した製剤

| | | | | 製剤 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 試験相 | 試験番号 | 試験のタイプ | 試験の概要 | 70 mg/mL バイアル[a] | 140 mg/mL PFS[b] | 140 mg/mL AI/Pen[b] | 120 mg/mL AMD[b] |
| 1 | 20080397 | 臨床薬理 | 健康被験者における PK/PD 及び初期忍容性 | X | | | |
| 1 | 20080398 | 臨床薬理 | 患者における PK/PD 及び初期忍容性 | X | | | |
| 1 | 20110121 | 臨床薬理 | 日本人健康被験者における PK/PD 及び初期忍容性 | X | | | |
| 1 | 20110168 | 臨床薬理 | 健康被験者における PK：AMD 対 AI/pen | | | X | X |
| 1 | 20120133 | 臨床薬理 | 健康被験者における PK：PFS 対 AI/pen | | X | X | |
| 1 | 20120136 | 臨床薬理 | 健康被験者における PK/PD 及び初期忍容性 | X | | | |
| 1 | 20120341 | 臨床薬理 | 内因性要因；肝機能障害 | | | X | |
| 1 | 20140213 | 臨床薬理 | 内因性要因、腎機能障害 | | | X | |
| 2 | 20090158 | 有効性及び安全性 | HeFH | X | | | |
| 2 | 20090159 | 有効性及び安全性 | スタチン忍容性不良 | X | | | |
| 2 | 20101154 | 有効性及び安全性 | 単剤療法 | X | | | |
| 2 | 20101155 | 有効性及び安全性 | 併用療法 | X | | | |
| 2 | 20110110 | 有効性及び安全性 | 日本人集団を含めた非盲検継続長期投与の有効性及び安全性 | X | | X | X[c] |
| 2 | 20110231 | 有効性及び安全性 | 日本人集団 | X | | | |

ページ 1/2

脚注は表の最後に示す

表 2.7.1-2　製造販売承認申請のための臨床試験で使用した製剤（続き）

| | | | | 製剤 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 試験相 | 試験番号 | 試験のタイプ | 試験の概要 | 70 mg/mL バイアル[a] | 140 mg/mL PFS[b] | 140 mg/mL AI/Pen[b] | 120 mg/mL AMD[b] |
| 3 | 20120122 | 有効性及び安全性 | 日本人集団 | | | X | |
| 3 | 20110109 | 有効性及び安全性 | 長期投与の有効性及び安全性 | X | | | |
| 3 | 20110114 | 有効性及び安全性 | 単剤療法 | | | X | |
| 3 | 20110115 | 有効性及び安全性 | 併用療法 | | | X | |
| 3 | 20110116 | 有効性及び安全性 | スタチン忍容性不良 | | | X | |
| 3 | 20110117 | 有効性及び安全性 | HeFH | | | X | |
| 3 | 20120138 | 有効性及び安全性 | 日本人集団を含めた非盲検継続長期投与の有効性及び安全性 | | | X | X |
| 2/3 | 20110233 | 有効性及び安全性 | HoFH | X | | X | |
| 3 | 20110271 | 有効性及び安全性 | HoFH：日本人集団を含む非盲検継続長期投与の有効性及び安全性 | X | | X | X[c] |
| 3 | 20120348 | 有効性及び安全性 | PFS 及び AI/pen の自宅投与 | | X | X | |
| 3 | 20120356 | 有効性及び安全性 | AMD 及び AI/pen の自宅投与 | | | X | X |

ページ 2/2

PFS = プレフィルドシリンジ、AI/pen = ペン型プレフィルドオートインジェクター、AMD = パーソナルインジェクター、PK/PD = 薬物動態／薬力学、HeFH =家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体、OLE = 非盲検継続投与、HoFH =家族性高コレステロール血症ホモ接合体

[a] 製法 1 により製造。

[b] 製法 2 により製造。 AMD の総投与量は 420 mg/mL。

[c] データカットオフ日の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日には AMD の曝露が無かった。

表 2.7.1-3　臨床薬物動態学的同等性試験の要約

| 試験番号 | 試験の目的 | 被験者数<br>性別<br>年齢：平均値（範囲） | evolocumab<br>投与量 | $C_{max}$ の比の<br>LS 平均値<br>(90%CI) | $AUC_{last}$ の比の<br>LS 平均値<br>(90%CI) | UC LDL-C の AUEC<br>の比の LS 平均値<br>(95%CI) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 20110168 | AMD 及び 3 本の AI/pen を用いて SC 投与した際の evolocumab の PK を比較することを目的とした第 I 相、無作為化、非盲検、並行群間、単回投与試験 | 組み入れ数：292 例<br>投与数：289 例<br>（AMD 144 例、AI/pen 145 例）<br>女性 53 例／男性 236 例<br>37.3 歳（19～55 歳） | 420 mg | 1.10<br>(1.03, 1.18) | 1.06<br>(0.97, 1.14) | 1.00<br>(0.96, 1.04) |
| 20120133 | PFS 及び AI/pen で SC 投与した際の evolocumab の PK を比較することを目的とした第 I 相、無作為化、非盲検、クロスオーバー試験 | 組み入れ数：96 例<br>投与数：96 例<br>（1 群につき 48 例）<br>女性 18 例／男性 78 例<br>37.1 歳（18～55 歳） | 140 mg | 1.02<br>(0.98, 1.07) | 1.01<br>(0.95, 1.08) | 1.00<br>(0.97, 1.03) |

AI/pen = ペン型プレフィルドオートインジェクター；AMD = パーソナルインジェクター；$AUC_{last}$ =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；AUEC = ベースラインから 85 日目（20110168）又は 56 日目（20120133）までの効果曲線下面積；CI = 信頼区間；$C_{max}$ = 最高濃度；LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール；LS = 最小二乗；PFS = プレフィルドシリンジ；PK = 薬物動態；SC = 皮下；UC = 超遠心法

出典：20110168 試験の表 14-2.1、表 14-9.1.1、表 14-11.9、20120133 試験の表 14-2.1、表 14-9.4.1、表 14-11.1