目次

2.7.2 臨床薬理試験 9
2.7.2.1 背景及び外観 10
2.7.2.1.1 緒言 10
2.7.2.1.2 PCSK9 12
2.7.2.1.3 evolocumab 12
2.7.2.1.4 ヒト生体試料を用いた試験の概要 14
2.7.2.1.5 薬物動態及び薬力学を特徴付ける臨床試験の概要 14
2.7.2.1.6 主な評価 16
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 17
2.7.2.2.1 臨床薬理試験の概要 17
2.7.2.2.2 健康被験者における薬物動態及び初期忍容性 22
2.7.2.2.3 原発性高コレステロール血症及び混合型脂質異常症被験者における薬物動態及び初期忍容性 43
2.7.2.2.4 内因性要因による薬物動態 52
2.7.2.2.5 外因性要因による薬物動態 60
2.7.2.2.6 薬物動態又は薬力学情報が得られたその他の試験 60
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 61
2.7.2.3.1 日本人被験者と日本人以外の被験者との用量-反応の類似性 61
2.7.2.3.2 用量選択に関する薬物動態学的及び薬力学的考察：PHMD（日本においてはHC［HeFHを含む］） 88
2.7.2.3.3 用量選択に関する薬物動態学的及び薬力学的考察：HoFH 103
2.7.2.3.4 第0相試験におけるSC投与の忍容性及び薬物送達性 104
2.7.2.3.5 原発性高脂血症及び混合型脂質異常症（日本においてはHC［HeFHを含む］）被験者における薬物動態及び薬力学に及ぼす影響の検討 105
2.7.2.3.6 薬物動態及び薬力学に及ぼす影響の検討：HoFH 170
2.7.2.4 特殊な試験 173
2.7.2.4.1 evolocumabの薬物動態に及ぼす免疫原性の影響 173
2.7.2.5 付録 176

表一覧

表 2.7.2-1 evolocumab臨床試験の分類 15
表 2.7.2-2 evolocumab臨床薬理試験のデザイン及び主な結果 18
表 2.7.2-3 VASスコアの要約 39
表 2.7.2-4 VASスコアの要約 41
表 2.7.2-5 各コホート詳細 44
表 2.7.2-6 第I相試験において健康被験者（日本人及び日本人以外）にevolocumabを単回SC投与したときの非結合型evolocumab薬物動態パラメータ 63
表 2.7.2-7 第II相試験においてPHMD（日本においてはHC［HeFHを含む］）の日本人被験者及び日本人以外の被験者にevolocumabをSC Q2W投与したときの非結合型evolocumabの薬物動態パラメータ 66
表 2.7.2-8 第II相試験においてPHMD（日本においてはHC［HeFHを含む］）の日本人被験者及び日本人以外の被験者にevolocumabをSC Q4W投与したときの非結合型evolocumabの薬物動態パラメータ 66
表 2.7.2-9 第II相試験においてPHMD（日本においてはHC［HeFHを含む］）の日本人被験者及び日本人以外の被験者にevolocumabをQ2W投与したときの12週時点の血清中非結合型evolocumab濃度 69

表 2.7.2-10　第 II 相試験において PHMD（日本においては HC［HeFH を含む］）の日本人被験者及び日本人以外の被験者に evolocumab を Q4W 投与したときの 12 週時点の血清中非結合型 evolocumab 濃度 69
表 2.7.2-11　第 III 相試験において PHMD（日本においては HC［HeFH を含む］）の日本人被験者及び日本人以外の被験者に evolocumab 140 mg を SC Q2W 投与したときの 12 週時点の血清中非結合型 evolocumab 濃度 70
表 2.7.2-12　第 III 相試験において PHMD（日本においては HC［HeFH を含む］）の日本人被験者及び日本人以外の被験者に evolocumab 420 mg を SC Q4W 投与したときの 12 週時点の血清中非結合型 evolocumab 濃度 70
表 2.7.2-13　第 I 相試験において健康被験者（日本人及び日本人以外）に evolocumab を単回 SC 投与したときの LDL-C $AUC_{day1\text{-}85}$ の幾何平均 73
表 2.7.2-14　第 II 相試験において日本人被験者及び日本人以外の被験者に evolocumab を Q2W 投与したときの 12 週時点の LDL-C のベースラインからの変化率 75
表 2.7.2-15　第 II 相試験において日本人被験者及び日本人以外の被験者に evolocumab を Q4W 投与したときの 12 週時点の LDL-C のベースラインからの変化率 75
表 2.7.2-16　第 II 相試験の薬物動態サブスタディにおいて日本人被験者及び日本人以外の被験者に evolocumab を Q2W 投与したときの LDL-C の薬力学パラメータの平均値（SD） 78
表 2.7.2-17　第 II 相試験の薬物動態サブスタディにおいて日本人被験者及び日本人以外の被験者に evolocumab を Q4W 投与したときの LDL-C の薬力学パラメータの平均値（SD） 78
表 2.7.2-18　第 III 相試験において日本人被験者及び日本人以外の被験者に evolocumab を Q2W 投与したときの LDL-C のベースラインからの変化率 79
表 2.7.2-19　第 III 相試験において日本人被験者及び日本人以外の被験者に evolocumab を Q4W 投与したときの LDL-C のベースラインからの変化率 79
表 2.7.2-20　第 II 相試験において日本人被験者及び日本人以外の被験者に evolocumab を Q2W 投与したときのベースライン時及び 12 週時点の非結合型 PCSK9 84
表 2.7.2-21　第 II 相試験において日本人被験者及び日本人以外の被験者に evolocumab を Q4W 投与したときのベースライン時及び 12 週時点の非結合型 PCSK9 84
表 2.7.2-22　第 II 相試験の薬物動態サブスタディにおいて日本人被験者及び日本人以外の被験者に evolocumab を Q2W 投与したときの PCSK9 の薬力学パラメータの平均値（SD） 86
表 2.7.2-23　第 II 相試験の薬物動態サブスタディにおいて日本人被験者及び日本人以外の被験者に evolocumab を Q4W 投与したときの PCSK9 の薬力学パラメータの平均値（SD） 86
表 2.7.2-24　第 III 相試験において日本人被験者及び日本人以外の被験者に evolocumab を Q2W 投与したときのベースライン時の非結合型 PCSK9 及び 12 週時点の非結合型 PCSK9 のベースラインからの変化率 87
表 2.7.2-25　第 III 相試験において日本人被験者及び日本人以外の被験者に evolocumab を Q4W 投与したときのベースライン時の非結合型 PCSK9 及び 12 週時点の非結合型 PCSK9 のベースラインからの変化率 87
表 2.7.2-26　健康被験者及び PHMD 被験者における非結合型 evolocumab の薬物動態パラメータ（evolocumab 140 mg SC） 106
表 2.7.2-27　健康被験者及び PHMD 被験者における非結合型 evolocumab の薬物動態パラメータ（evolocumab 420 mg SC） 107
表 2.7.2-28　2 週時点の血清中非結合型 evolocumab 濃度（evolocumab 140 mg SC 投与時） 107
表 2.7.2-29　2 週時点及び 4 週時点の血清中非結合型 evolocumab 濃度（evolocumab 420 mg SC 投与時） 108
表 2.7.2-30　2 週時点の LDL-C 濃度（evolocumab 140 mg SC 投与時） 108
表 2.7.2-31　2 週時点及び 4 週時点の LDL-C 濃度（evolocumab 420 mg SC 投与時） 110
表 2.7.2-32　2 週時点の非結合型 PCSK9（evolocumab 140 mg SC 投与時） 111
表 2.7.2-33　2 週時点及び 4 週時点の非結合型 PCSK9（evolocumab 420 mg SC 投与時） 112
表 2.7.2-34　薬物動態サブスタディにおける非結合型 evolocumab の薬物動態パラメータ 115
表 2.7.2-35　12 週時点の血清中非結合型 evolocumab 濃度（evolocumab 単独療法、スタチン忍容性不良被験者又はスタチンとの併用被験者における evolocumab 140 mg SC Q2W） 116

表 2.7.2-36　12 週時点の血清中非結合型 evolocumab 濃度（evolocumab 単独療法、スタチン忍容性不良被験者又はスタチン併用被験者における evolocumab 420 mg SC Q4W）.....116
表 2.7.2-37　12 週時点の血清中非結合型 evolocumab 濃度（evolocumab とアトルバスタチンの併用）.....117
表 2.7.2-38　12 週時点の血清中非結合型 evolocumab 濃度（evolocumab とロスバスタチンの併用）.....117
表 2.7.2-39　LDL-C 濃度（ベースラインからの変化率）（evolocumab 単独療法被験者、スタチン忍容性不良被験者、スタチン併用被験者における evolocumab 140 mg SC Q2W）.....119
表 2.7.2-40　LDL-C 濃度（ベースラインからの変化率）（evolocumab 単独療法被験者、スタチン忍容性不良被験者、スタチン併用被験者における evolocumab 420 mg SC Q4W）.....120
表 2.7.2-41　12 週時点の非結合型 PCSK9 濃度（ベースラインからの変化率）（evolocumab 単独療法被験者、スタチン忍容性不良被験者又はスタチン併用被験者における evolocumab 140 mg SC Q2W）.....121
表 2.7.2-42　12 週時点の非結合型 PCSK9 濃度（ベースラインからの変化率）（evolocumab 単独療法被験者、スタチン忍容性不良被験者又はスタチン併用被験者における evolocumab 420 mg SC Q4W）.....121
表 2.7.2-43　ベースライン時及び 12 週時点の血清中非結合型 PCSK9 濃度（evolocumab とアトルバスタチンの併用）.....122
表 2.7.2-44　ベースライン時及び 12 週時点の血清中非結合型 PCSK9 濃度（evolocumab とロスバスタチンの併用）.....122
表 2.7.2-45　スタチン別の 12 週時点における血清中非結合型 evolocumab 濃度（evolocumab 140 mg SC Q2W）.....123
表 2.7.2-46　スタチン別の 12 週時点における血清中非結合型 evolocumab 濃度（evolocumab 420 mg SC Q4W）.....124
表 2.7.2-47　スタチン別の 12 週時点における血清中非結合型 evolocumab 濃度（日本人及び日本人以外の被験者：evolocumab 140 mg SC Q2W）.....124
表 2.7.2-48　スタチン別の 12 週時点における血清中非結合型 evolocumab 濃度（日本人及び日本人以外の被験者：evolocumab 420 mg SC Q4W）.....125
表 2.7.2-49　スタチン別の 12 週時点における LDL-C のベースラインからの変化率（日本人被験者：evolocumab 140 mg SC Q2W）.....125
表 2.7.2-50　スタチン別の 12 週時点における LDL-C のベースラインからの変化率（日本人被験者：evolocumab 420 mg SC Q4W）.....125
表 2.7.2-51　スタチン別の 12 週時点における LDL-C のベースラインからの変化率及び 10 週時点と 12 週時点の平均値（日本人及び日本人以外の被験者：evolocumab 140 mg SC Q2W）.....126
表 2.7.2-52　スタチン別の 12 週時点における LDL-C のベースラインからの変化率及び 10 週時点と 12 週時点の平均値（日本人及び日本人以外の被験者：evolocumab 420 mg SC Q4W）.....127
表 2.7.2-53　スタチン別の 12 週時点おける非結合型 PCSK9 のベースラインからの変化率（日本人被験者：evolocumab 140 mg SC Q2W）.....127
表 2.7.2-54　スタチン別の 12 週時点における非結合型 PCSK9 のベースラインからの変化率（日本人被験者：evolocumab 420 mg SC Q4W）.....128
表 2.7.2-55　スタチン別の 12 週時点における非結合型 PCSK9 のベースラインからの変化率（日本人及び日本人以外の被験者：evolocumab 140 mg SC Q2W）.....128
表 2.7.2-56　スタチン別の 12 週時点における非結合型 PCSK9 のベースラインからの変化率日本人及び日本人以外の被験者（evolocumab 420 mg SC Q4W）.....129
表 2.7.2-57　12 週時点の血清中非結合型 evolocumab 濃度（PHMD 被験者、HeFH 被験者における evolocumab 140 mg SC Q2W とスタチンの併用）.....131
表 2.7.2-58　12 週時点の血清中非結合型 evolocumab 濃度（PHMD 被験者、HeFH 被験者における evolocumab 420 mg SC Q4W とスタチンの併用）.....131

表 2.7.2-59　LDL-C 濃度（ベースラインからの変化率）（PHMD 被験者、HeFH 被験者における evolocumab 140 mg SC Q2W とスタチンの併用）.....132
表 2.7.2-60　LDL-C 濃度（ベースラインからの変化率）（PHMD 被験者、HeFH 被験者における evolocumab 420 mg SC Q4W とスタチンの併用）.....133
表 2.7.2-61　12 週時点の血清中非結合型 PCSK9 濃度（ベースラインからの変化率）（HeFH 被験者と PHMD 被験者の evolocumab 140 mg SC Q2W）.....134
表 2.7.2-62　12 週時点の血清中非結合型 PCSK9 濃度（ベースラインからの変化率）（HeFH 被験者と PHMD 被験者の evolocumab 420 mg SC Q4W）.....134
表 2.7.2-63　母集団薬物動態解析に用いた試験及びデータの要約.....154
表 2.7.2-64　最終的な薬物動態モデルの共変量のパラメータ推定値.....157
表 2.7.2-65　最終的な曝露-反応共変量モデルのパラメータ推定値.....166
表 2.7.2-66　12 週時点の血清中非結合型 evolocumab 濃度（evolocumab 420 mg SC Q4W とスタチンの併用）.....171
表 2.7.2-67　12 週時点の UC LDL-C 濃度（ベースラインからの変化率）（evolocumab 420 mg SC Q4W とスタチンの併用）.....172
表 2.7.2-68　12 週時点の血清中非結合型 PCSK9 濃度（ベースラインからの変化率）（evolocumab 420 mg SC Q4W とスタチンの併用）.....172
表 2.7.2-69　抗 evolocumab 抗体陽性時点の非結合型 evolocumab 及び非結合型 PCSK9 の血清中濃度.....174
表 2.7.2-70　血清中非結合型 evolocumab 濃度及び非結合型 PCSK9 濃度測定を裏付ける生物学的分析試験の真度及び精度.....178
表 2.7.2-71　血清中非結合型 evolocumab 及び非結合型 PCSK9 測定の長期安定性データ.....181
表 2.7.2-72　血清中非結合型 evolocumab 及び非結合型 PCSK9 の生物学的分析法の要約.....182
表 2.7.2-73　血清中非結合型 evolocumab 及び非結合型 PCSK9 の定量のための生物学的分析法及びバリデーション.....187
表 2.7.2-74　臨床薬理試験の結果の要約.....190
表 2.7.2-75　evolocumab の生物薬剤学試験から得られた臨床薬理に関する主な結果.....194
表 2.7.2-76　evolocumab の安全性及び有効性試験から得られた臨床薬理に関する主要な結果.....195

図一覧

図 2.7.2-1　国内申請データパッケージ.....11
図 2.7.2-2　evolocumab の作用機序.....13
図 2.7.2-3　血清中非結合型 evolocumab 濃度-時間推移（片対数）（健康被験者に evolocumab の単回 IV 又は SC 投与）（平均値+SD）.....24
図 2.7.2-4　UC LDL-C の経時的な推移（幾何平均値±SE）.....26
図 2.7.2-5　非結合型 PCSK9（ng/mL）の経時的な推移（幾何平均値±SE）.....27
図 2.7.2-6　投与群別の血清中非結合型 evolocumab 濃度-時間推移（平均値±SD）.....30
図 2.7.2-7　evolocumab 210 mg を日本人及び白人被験者に単回 SC 投与したときの血清中非結合型 evolocumab 濃度-時間推移（平均値±SD）.....31
図 2.7.2-8　UC LDL-C のベースラインからの投与群別の変化率の経時推移（平均値±SE）.....33
図 2.7.2-9　evolocumab 210 mg を日本人及び白人被験者に単回皮下投与したときの UC LDL-C のベースラインからの変化率（平均値±SE）.....34
図 2.7.2-10　投与期別の血清中非結合型 evolocumab 濃度（平均値+SD）.....37
図 2.7.2-11　投与群別の血清中非結合型 evolocumab 濃度（平均値+SD）.....45
図 2.7.2-12　用量漸増コホート（低～中用量スタチンのコホート 1～5）の UC LDL-C のベースラインからの変化率の経時推移（平均値±SE）.....47
図 2.7.2-13　高用量スタチンコホート（コホート 6）及び低～中用量スタチンコホート（コホート 3）の UC LDL-C のベースラインからの低下の経時推移（幾何平均値±SE）.....49

図 2.7.2-14　家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体コホート（コホート 7）及び低～中用量スタチンコホート（コホート 3）の UC LDL-C のベースラインからの低下の経時推移（幾何平均値±SE）.....51
図 2.7.2-15　血清中非結合型 evolocumab 濃度-時間推移：肝機能障害患者又は健康被験者に evolocumab 140 mg 単回 SC 投与（平均値+SD）.....54
図 2.7.2-16　UC LDL-C のベースラインからの低下率の経時推移（幾何平均値±SE）.....55
図 2.7.2-17　非結合型 PCSK9 のベースラインからの変化率の経時推移（幾何平均値±SE）.....56
図 2.7.2-18　血清中非結合型 evolocumab 濃度-時間推移：重度腎機能障害患者、透析中末期腎不全患者又は腎機能正常者に evolocumab 140 mg 単回 SC 投与（平均値+SD）.....58
図 2.7.2-19　UC LDL-C のベースラインからの低下率の経時推移（幾何平均値±SE）.....59
図 2.7.2-20　非結合型 PCSK9 のベースラインからの変化率の経時推移（幾何平均値±SE）.....59
図 2.7.2-21　第 I 相試験において健康被験者（日本人及び白人）に evolocumab を単回 SC 投与したときの平均血清中非結合型 evolocumab 濃度（SD）-時間プロファイル.....64
図 2.7.2-22　第 II 相試験において日本人被験者及び日本人以外の被験者に evolocumab を Q2W 投与したときの AUC_{wk8-12} のボックスプロット.....67
図 2.7.2-23　第 II 相試験において日本人被験者及び日本人以外の被験者に evolocumab を Q4W 投与したときの AUC_{wk8-12} のボックスプロット.....68
図 2.7.2-24　第 I 相試験において健康な日本人及び日本人以外の被験者に evolocumab を単回 SC 投与したときの LDL–C.....72
図 2.7.2-25　第 II 相試験において日本人被験者及び日本人以外の被験者に evolocumab を Q2W 投与したときの 12 週時点の UC LDL-C のベースラインからの変化率.....76
図 2.7.2-26　第 II 相試験において日本人被験者及び日本人以外の被験者に evolocumab を Q4W 投与したときの 12 週時点の UC LDL-C のベースラインからの変化率.....77
図 2.7.2-27　第 I 相試験において健康な日本人及び日本人以外の被験者に evolocumab を単回 SC 投与したときの非結合型 PCSK9.....80
図 2.7.2-28　第 II 相試験において日本人被験者及び日本人以外の被験者に evolocumab を SC Q2W 投与したときの来院別の平均非結合型 PCSK9.....81
図 2.7.2-29　第 II 相試験において日本人被験者及び日本人以外の被験者に evolocumab を SC Q4W 投与したときの来院別の平均非結合型 PCSK9.....82
図 2.7.2-30　健康被験者における非結合型 evolocumab の用量標準 AUC_{0-t}（evolocumab の 21～420 mg SC 単回投与）.....89
図 2.7.2-31　健康被験者における非結合型 evolocumab の用量標準 C_{max}（evolocumab の 21～420 mg SC 単回投与）.....90
図 2.7.2-32　8～12 週時点の非結合型 evolocumab の AUC の平均値及び個々の値（evolocumab 70～420 mg SC）.....91
図 2.7.2-33　8～12 週時点の非結合型 evolocumab の C_{max} の平均値及び個々の値（evolocumab 70～420 mg SC）.....92
図 2.7.2-34　被験者に evolocumab を投与したときの 8 週時点から 12 週時点までの算出 LDL-C のベースラインからの変化率.....95
図 2.7.2-35　被験者に evolocumab を 140 mg SC Q2W 又は 420 mg SC Q4W 投与したときの 8 週時点から 12 週時点までの算出 LDL-C のベースラインからの変化率（中央値±四分位範囲）.....96
図 2.7.2-36　健康被験者における血清中非結合型 evolocumab 濃度推移及び UC LDL-C 並びに非結合型 PCSK9 のベースラインからの変化率の推移.....98
図 2.7.2-37　健康日本人被験者における血清中非結合型 evolocumab 濃度推移及び UC LDL-C 並びに非結合型 PCSK9 のベースラインからの変化率の推移.....99
図 2.7.2-38　脂質パラメータのベースラインからの変化率（平均値及び 95% CI）（時間平均効果［8 週時点から 12 週時点］、10 週時点と 12 週時点の平均値及び 12 週時点の値）.....101
図 2.7.2-39　12～14 週間の血清中非結合型 evolocumab 濃度.....114
図 2.7.2-40　ベースラインから 14 週間の算出 LDL-C の変化率.....118

図 2.7.2-41　腎機能マーカー別の個々の AUC_{wk8-12} のモデル予測値 - 腎機能グループ（evolocumab 140 mg SC Q2W）.....136
図 2.7.2-42　腎機能マーカー別の個々の AUC_{wk8-12} のモデル予測値 - 腎機能グループ（evolocumab 420 mg SC Q4W）.....137
図 2.7.2-43　12 週時点の血清中非結合型 evolocumab 濃度と腎機能マーカーの比較 - 腎機能グループ（evolocumab 140 mg SC Q2W）.....139
図 2.7.2-44　12 週時点の血清中非結合型 evolocumab 濃度と腎機能マーカーの比較 - 腎機能グループ（evolocumab 420 mg SC Q4W）.....140
図 2.7.2-45　140 mg SC Q2W 又は 420 mg SC Q4W における体重に対する 12 週時点の血清中非結合型 evolocumab 濃度.....142
図 2.7.2-46　140 mg SC Q2W 又は 420 mg SC Q4W における体重に対する 10 週時点と 12 週時点の平均の算出 LDL-C ベースラインからの変化率.....144
図 2.7.2-47　140 mg SC Q2W 又は 420 mg SC Q4W における体重に対する 12 週時点の算出 LDL-C ベースラインからの変化率.....145
図 2.7.2-48　140 mg SC Q2W 又は 420 mg SC Q4W における年齢に対する 12 週時点の血清中非結合型 evolocumab 濃度.....147
図 2.7.2-49　性別ごとの 12 週時点の血清中非結合型 evolocumab 濃度.....149
図 2.7.2-50　人種ごとの 12 週時点の血清中非結合型 evolocumab 濃度.....151
図 2.7.2-51　薬物動態モデル.....155
図 2.7.2-52　140 mg SC Q2W（6 回）及び 420 mg SC Q4W（3 回）を投与したときの血清中 evolocumab 濃度のモデル予測値及び測定値の時間的経過.....158
図 2.7.2-53　140 mg SC Q2W 及び 420 mg SC Q4W の 8～12 週時点における evolocumab の AUC に対する共変量の影響のフォレストプロットと 95%信頼区間.....160
図 2.7.2-54　非結合型 evolocumab の AUC_{wk8-12} に対する共変量の影響のフォレストプロットと 95%信頼区間（日本人被験者を対象とした試験を含む）.....162
図 2.7.2-55　第 II 相試験の投与 8 週時点～12 週時点における evolocumab の AUC に対する投与 10 週時点及び 12 週時点の算出 LDL-C 及び 90%予測区間.....165
図 2.7.2-56　投与 10 週時点及び 12 週時点における算出 LDL-C の平均値の低下に対する共変量の影響と 95%信頼区間（evolocumab 140 mg SC Q2W 及び 420 mg SC Q4W）.....167
図 2.7.2-57　投与 10 週時点及び 12 週時点における算出 LDL-C の平均値の低下に対する共変量の影響と 95%信頼区間（日本人被験者を加えた更新後の解析：evolocumab 140 mg SC Q2W 及び 420 mg SC Q4W）.....169
図 2.7.2-58　海外申請のための PHMD の適応症及び HoFH の適応症に対する evolocumab の製造販売承認を裏付ける臨床試験.....207
図 2.7.2-59　国内承認申請のための HC（HoFH 含む）及び HoFH の適応症に対する evolocumab の製造販売承認を裏付ける臨床試験.....208

補遺一覧

補遺 1.　References.....176
補遺 2.　血清中非結合型 evolocumab 濃度及び非結合型 PCSK9 濃度測定法.....178
補遺 3.　全試験の一覧表.....189
補遺 4.　第 II 相長期継続試験（20110110 試験）の日本人被験者における evolocumab 薬物動態及び薬力学.....209

略語・用語一覧

Abbreviation or Term	Definition/Explanation
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
ApoA1	apolipoprotein A1（アポリポ蛋白 A-1）
ApoB	apolipoprotein B（アポリポ蛋白 B）
AUC	area under the concentration-time curve（血清中濃度-時間曲線下面積）
AUC_{inf}	area under the concentration-time curve from time 0 to infinity（投与後 0 時間から無限大までの血清中濃度-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）
AUC_{x-y}	area under the concentration-time curve from time x to time y（投与後 x 時間から投与後 y 時間までの血清中濃度-時間曲線下面積）
$AUEC_{x-y}$	area under the effect curve from time x to time y（投与後 x 時間から投与後 y 時間までの効果曲線下面積）
CAD	coronary artery disease（冠動脈疾患）
CI	confidence interval（信頼区間）
CK	creatine kinase（クレアチンキナーゼ）
CL	Clearance（クリアランス）
CL/F	estimated mean apparent clearance（見かけのクリアランスの推定平均値）
C_{max}	maximum observed concentration（最高血中濃度）
CMC	sodium carboxymethylcellulose（カルボキシメチルセルロースナトリウム）
C_{min}	minimum observed concentration（最低血中濃度）
cp	Centipoise（センチポアズ）※本文中は英語表記とする
CrCL	creatinine clearance（クレアチニン･クリアランス）
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events（有害事象共通用語規準）
CV	coefficient of variation（変動係数）
EC_{50}	area under the concentration-time curve from week 8 to week 12 required to achieve half-maximal response（最大半量効果を達成するために必要な 8 週から 12 週までの血中濃度-時間曲線下面積）
ECG	Electrocardiogram（心電図）
Eff	effect magnitude（効果の程度）
eGFR	estimated glomerular filtration rate（推算糸球体濾過量）
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay（酵素免疫測定法）
ESRD	end-stage renal disease（末期腎不全）
F	Bioavailability（バイオアベイラビリティ）
HC	hypercholesterolemia（高コレステロール血症）

Abbreviation or Term	Definition/Explanation
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）
IgG	immunoglobulin G（免疫グロブリン G）
IV	intravenous(ly)（静脈内投与）
k_a	absorption rate constant（吸収速度定数）
k_m	concentration of half maximal nonlinear clearance（非線形クリアランス最大半量濃度）
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）
LLOQ	lower limit of quantification（定量下限）
LOF	loss of function（機能損失）
LS	least squares（最小二乗）
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
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［PCSK9］）
PFS	prefilled syringe（プレフィルドシリンジ）
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）
QC	quality control（品質管理）
Q4W	every 4 weeks（4 週に 1 回）
QW	once weekly（週に 1 回）
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）
t_{max}	time to maximum concentration（最高血中濃度到達時間）
UC	ultracentrifugation（超遠心法）
ULN	upper limit of normal（基準値上限）
VAS	visual analog pain scale（疼痛の Visual Analog Scale）
V	volume of distribution（分布容積）
V_{max}	nonlinear clearance capacity（非線形クリアランス能）
V_{ss}	mean volume of distribution at steady state（平均定常状態分布容積）

2.7.2　臨床薬理試験

要約

本文書には、海外申請時に使用したevolocumabの臨床薬理プログラムの結果を要約する。また、日本人被験者と日本人以外の被験者のデータの類似性を示すことにより、国内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。

evolocumabの初期安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び曝露-反応特性の評価、及び予定している効能又は効果の妥当性を示す一環として、包括的evolocumab臨床開発プログラムから得られたデータを以下に示す。

1) 臨床薬理データは、以下に示すとおり、原発性高脂血症及び混合型脂質異常症（PHMD）の適応症（国内での適応症は、高コレステロール血症［HC］〈家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体［HeFH］を含む〉）に対するevolocumab 140 mg 2週に1回（Q2W）及び420 mg 4週に1回（Q4W）の皮下（SC）投与の用法・用量を裏付けている。
   - 単回静脈内（IV）又は単回SC投与後及び反復SC投与後のevolocumabの忍容性は良好であった（2.7.2.2項）。
   - evolocumabの薬物動態は単回及び反復投与において広範な用量範囲では非線形を示したが、140 mgから420 mgでの反復投与では血清中濃度-時間曲線下面積（AUC）はほぼ線形に増加した（2.7.2.3.2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。一方は、evolocumabの血清中濃度が低い場合に優位となる、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）を介在した消失機序であり、PCSK9が完全に抑制されると飽和する。もう一方は、evolocumabの血清中濃度が高い場合に優位となる、内因性免疫グロブリンG（IgG）の消失機序であり、飽和することはないと考えられる（2.7.2.3.2.2項）。
   - evolocumabの薬物動態及び薬力学パラメータ（low-density lipoprotein cholesterol［LDL-C］及びPCSK9）は日本人と日本人以外の被験者で類似していた（2.7.2.3.1項）。
   - 第I相及び第II相試験では、evolocumab 140 mg SC Q2W及び420 mg SC Q4W投与によってPCSK9及びLDL-Cに及ぼす薬力学的作用が各投与頻度の中で最大となり、安全性、忍容性及び有効性の比較で両者は臨床的に同等であったことから、主要な第III相試験にはこれらの用法・用量を選択した。（2.7.2.3.2項）。
   - PHMD（2.7.2.3.5.1項）、HeFH（2.7.2.3.5.4項）並びに年齢、性別又は人種などの人口統計学的共変量（2.7.2.3.5.7項）を含む被験者特異的要因は、evolocumabの薬物動態及び薬力学に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。
   - 様々なスタチンの併用により非結合型evolocumab濃度は低下したが、ベースラインからのLDL-C低下はevolocumab単独時とevolocumabとスタチン併用時との間で同程度であった（2.7.2.3.5.2項）。
   - 併用されるスタチンの間で、evolocumabの薬物動態及び薬力学（LDL-C及びPCSK9）に臨床的に意義のある差は認められなかった（2.7.2.3.5.3項）。

- 140 mg 単回 SC 投与後の非結合型 evolocumab の曝露量は肝機能障害の悪化に伴い低下したが、薬力学及び安全性に影響は認められなかった（2.7.2.3.5.5 項）ため、軽度～中等度肝機能障害患者における用量調節は不要と考えられた。
- 140 mg 単回 SC 投与後の非結合型 evolocumab の曝露量は腎機能正常者と比べ、重度腎機能障害患者又は透析中末期腎不全患者において低下したが、薬力学及び安全性に影響は認められなかった（2.7.2.3.5.6 項）ため、重度腎機能障害患者又は透析中末期腎不全患者における用量調節は不要と考えられた。
- 母集団薬物動態及び薬力学解析から、非結合型 evolocumab の薬物動態は性別、年齢、人種又は軽度～中等度腎機能障害による影響を受けないと考えられた（2.7.2.3.5.8 項）。体重の増加に伴い曝露量は減少したが、LDL-C 低下に影響は認められなかった。日本人被験者における母集団薬物動態解析及び薬力学解析の結果は、日本人以外の被験者と類似していた。
- 抗 evolocumab 抗体の発現率は低く、evolocumab の薬物動態及び薬力学への影響は認められなかった（2.7.2.4.1 項）。また、中和抗体はこれまでいずれの被験者にも検出されていない。

2) 以下のように、家族性高コレステロール血症ホモ接合体（HoFH）の適応症に対しても 420 mg SC Q4W 又は 420 mg SC Q2W の用法・用量を裏付けている。
- HoFH であるかどうかは evolocumab の薬物動態及び薬力学に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.6.1 項）。
- evolocumab を基礎脂質低下療法に追加すると、HoFH 成人被験者及び青年（12 歳以上 18 歳未満）被験者では LDL-C 低下が達成され、維持された（2.7.2.3.6.1 項）。

2.7.2.1 背景及び外観

2.7.2.1.1 緒言

本臨床薬理プログラムの目的は、健康被験者、PHMD 被験者（日本においては、HC［HeFH を含む］被験者）及び HoFH 被験者における evolocumab の初期安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び曝露-反応特性を評価することであった。

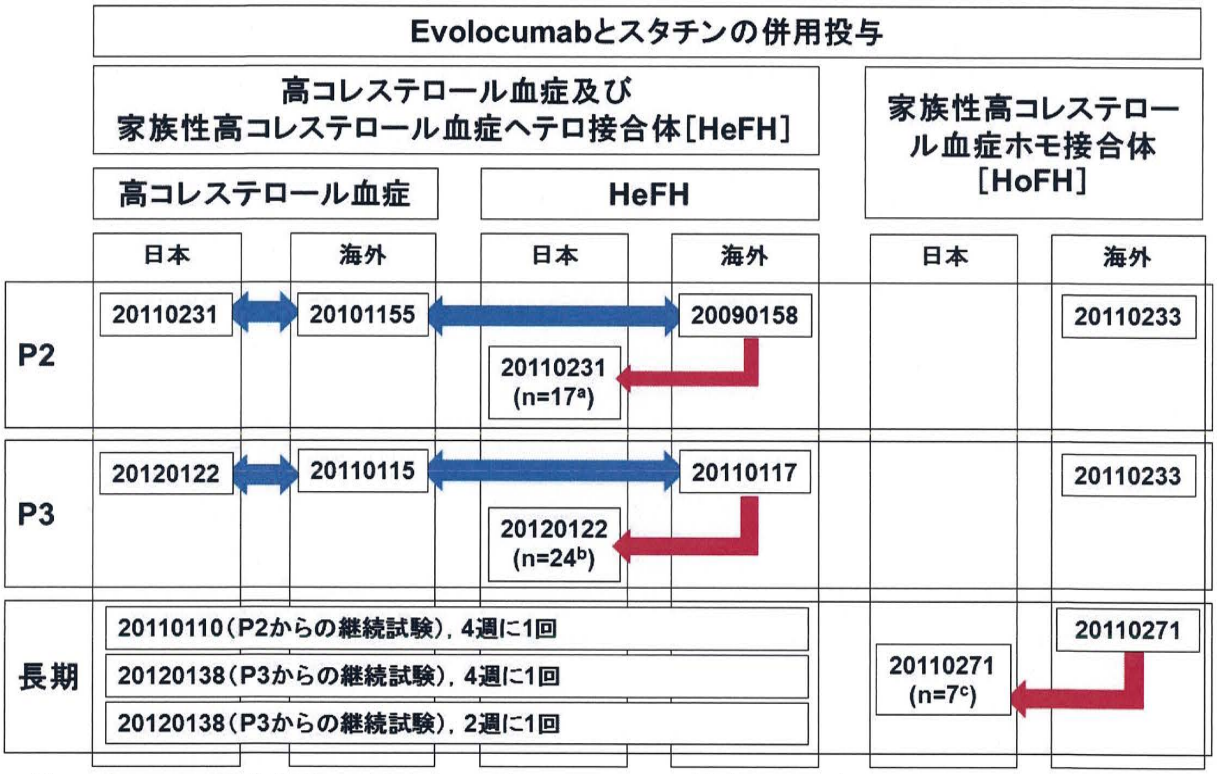
本申請の薬物動態及び薬力学データは、以下の評価に用いた。

- 予定効能又は効果のための第 III 相試験の用法・用量選択の裏付け
- 用量と曝露量の関係及び曝露量と薬力学の関係
- 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（重度肝機能障害被験者の評価は行わなかった）
- 重度腎機能障害又は末期腎不全が evolocumab の薬物動態及び薬力学に及ぼす影響
- そのほかの被験者特異的要因（家族性高コレステロール血症、腎機能障害、スタチン治療又は人口統計学的共変量［年齢、性別又は体重など］）が evolocumab の薬物動態及び薬力学に及ぼす影響
- evolocumab の薬物動態及び薬力学に及ぼす抗 evolocumab 抗体の影響の検討
- 日本人被験者と日本人以外の被験者との薬物動態及び薬力学における用量反応の類似性

健康被験者、HC 被験者、肝機能障害被験者、及び重度腎機能障害又は透析中末期腎不全被験者を対象とした第 I 相試験（頻回の検体採取［1 回以上の投与後に 9 回以上検体を採取］）、あるいは

PHMD（日本においてはHC［HeFHを含む］）被験者又はHoFH被験者を対象とした第II相及び第III相試験（限定［1回以上の投与後に3～8回検体を採取］又は少数回［1回以上の投与後に最低濃度時及び1回又は2回検体を採取］の検体採取）など種々の試験において、evolocumabの重要な薬物動態及び薬力学特性を評価した。

国内申請に用いるデータパッケージには、日本人被験者及び日本人以外の被験者の両方を対象とした試験が含まれている（図2.7.2-1）。本申請に際して、日本人被験者と日本人以外の被験者のデータの類似性を示すことにより、国内臨床開発プログラムの結果を海外臨床試験成績により補強した。



[a] 17例の日本人HeFH被験者が組み入れられ、11例にevolocumabが投与された（Table 14-2.6.2 of Study 20110231）。
[b] 24例の日本人HeFH被験者が組み入れられ、13例にevolocumabが投与された（Table 14-2.5.2 of Study 20120122）。
[c] 7例の日本人HoFH被験者全員にevolocumabが投与された（Table 14-2.2.2 of Study 20110271）。

図2.7.2-1　国内申請データパッケージ

Amgen社はevolocumabの開発期間全体にわたって以下の4種の皮下投与製剤を評価した。

- バイアル及びシリンジ（製法1）
- プレフィルドシリンジ（PFS）（製法2）
- ペン型プレフィルドオートインジェクター（AI/pen）（製法2）
- パーソナルインジェクター（AMD）（製法2）

第I相及び第II相臨床試験の原薬を製造した工程（製法1）は、ほとんどの第III相試験で用いた工程（製法2）と異なっていた。製法2の原薬とは、市販製剤の原薬を指す。製法1と製法2の品

質試験による同等性／同質性の要約を 3.2.S.2 項に示した。臨床的有効性データ（2.7.3 項）及び臨床的安全性データ（2.7.4 項）は第 II 相試験と第 III 相試験との間で同様であった。

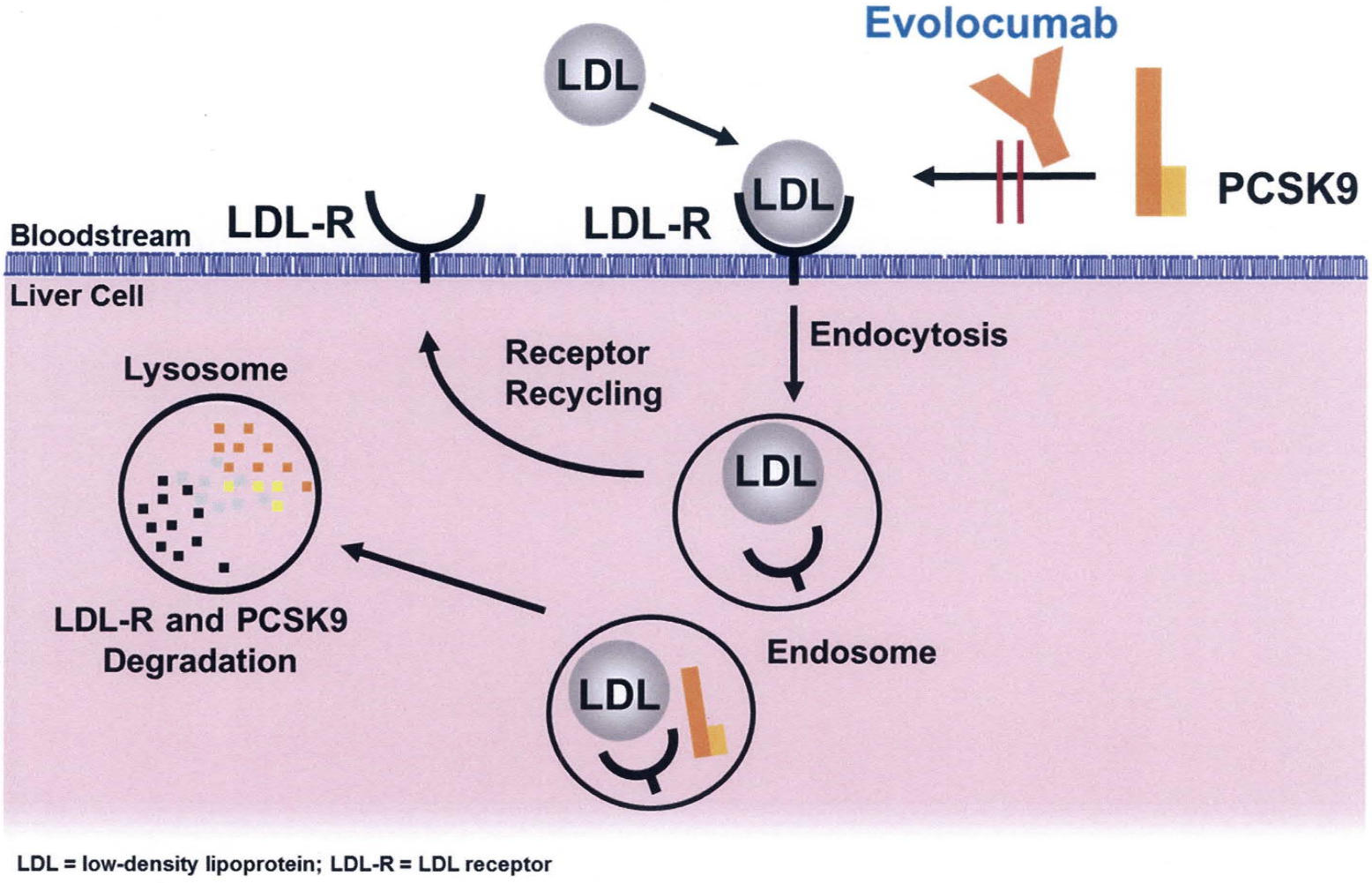
2.7.2.1.2 PCSK9

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。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 の翻訳後のダウンレギュレーションを引き起こす。その結果、循環血から LDL-C を除去できる LDLR のレベルが低下する。肝細胞表面 LDLR レベルの低下は次に循環血中の LDL-C 濃度の増加をもたらすため、PCSK9 は脂質異常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、また遺伝子学的データから LDL-C 濃度調節及び冠動脈疾患（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試験では、血清中 LDL-C 濃度上昇（> 300 mg/dL［約 7.8 mmol/L］）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］）と関連する機能喪失型（LOF）突然変異（Cohen et al, 2005）が特定されている。ヘテロ接合体性 LOF 突然変異を有する被験者では、血清中 PCSK9 濃度は低値を示し、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 LOF 突然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 20 mg/dL（約 0.5 mmol/L）未満であるにもかかわらず、健康を保っていた（Hooper et al, 2007、Zhao et al, 2006）。脂質異常症、LDL-C 及び evolocumab 臨床開発において検討した様々な集団に関する更なる背景情報については、2.5 項に記載する。

2.7.2.1.3 evolocumab

evolocumab は、遺伝子組換えヒト IgG2 モノクローナル抗体であり、PCSK9 に特異的に結合して PCSK9 と LDLR との相互作用を阻害し（図 2.7.2-2）、その結果、LDLR 発現が増加して循環中の LDL-C 濃度が低下する。



LDL = low-density lipoprotein; LDL-R = LDL receptor

図 2.7.2-2　evolocumab の作用機序

非臨床試験でevolocumabはヒト、ハムスター及びサルのPCSK9に高親和性に結合した（解離定数＜100 pmol/L）。evolocumabは、HepG2（ヒト肝細胞癌細胞系）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-C取込み低下も濃度依存的に阻害した。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。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（2.4項）に基づいて、高コレステロール血症の治療薬としてevolocumabを開発する包括的臨床開発プログラムを実施した。

本臨床薬理プログラムの目的は、evolocumabの初期安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び曝露-反応特性を評価することであった。

2.7.2.1.4　ヒト生体試料を用いた試験の概要

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。

2.7.2.1.5　薬物動態及び薬力学を特徴付ける臨床試験の概要

本臨床開発プログラムの28の臨床試験より、evolocumabの安全性、忍容性、薬物動態、薬力学的特性、あるいは、製剤の忍容性と薬物送達性をそれぞれ示した（表2.7.2-1）。

9試験は主に臨床薬理試験としてデザインされ、健康被験者あるいは患者（PHMD［日本においてはHC〈HeFHを含む〉］被験者並びにHoFH被験者）における薬物動態及び初期忍容性、並びに内因性要因の薬物動態のカテゴリーに分類した。これらの試験の個々の試験デザインの要約を表2.7.2-2（2.7.2.2.1項）に、各試験の詳細な叙述を2.7.2.2項に示し、これらの試験の薬物動態及び薬力学の結果を表2.7.2-74に要約した。これらの試験のうち1試験（20110121試験）は、健康な日本人被験者を対象に薬物動態及び初期忍容性を評価する第I相試験であった。

「その他」のカテゴリーに分類される臨床試験19試験（「生物薬剤学」試験及び「有効性及び安全性」試験）からは、evolocumabの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学特性に関する裏付けデータを得た。これらの試験の内訳は、生物薬剤学試験2試験（表2.7.2-75に要約し、2.7.1項に詳細を記載）及び有効性及び安全性試験の17試験（表2.7.2-76に要約し、2.7.3項に叙述を記載）であった。これらの試験のうち2試験（第II相試験の20110231試験と第III相試験の20120122試験）では、日本人被験者における有効性及び安全性を評価した。

表 2.7.2-1　evolocumab 臨床試験の分類

試験	日本人被験者	健康被験者	患者[a]	PK／初期忍容性	内因性要因による PK	外因性要因による PK	PD	PK 検体*
健康被験者における薬物動態及び初期忍容性								
20080397[b]		□		●			□	頻回
20110121	有	□		●			□	頻回
20120136		□		●			□	頻回
20110234		□		●				なし[c]
20120101		□		●				なし[c]
20120135		□		●				なし[c]
患者[a]における薬物動態及び初期忍容性								
20080398[b]			□	●			□	頻回
内因性要因による薬物動態								
20120341		□	□		●		□	頻回
20140213		□	□		●		□	頻回
薬物動態又は薬力学特性に関する情報が得られたその他の試験								
生物薬剤学試験								
20110168[d]		□		□				頻回
20120133[d]		□		□				頻回
有効性及び安全性試験 - 原発性高脂血症及び混合型脂質異常症								
20110231[b,e]	有		□	□		□	□	限定
20101154[b,e]			□	□			□	限定
20101155[b,e]			□	□		□	□	限定
20090158[b,e]			□	□		□	□	限定
20090159[b,e]			□	□		□	□	限定
20120122[b,e]	有		□	□		□	□	少数回
20110114[b,e]			□	□			□	少数回
20110115[b,e]			□	□		□	□	少数回
20110116[b,e]			□	□		□	□	少数回
20110117[b,e]			□	□		□	□	少数回
20110109[b,e]			□	□			□	少数回
20110110[e]	有		□	□			□	少数回
20120138[e]	有		□	□				なし
有効性及び安全性試験 -家族性高コレステロール血症ホモ接合体								
20110233[e]			□	□			□	限定
20110271[e]	有		□	□			□	少数回
その他の有効性及び安全性試験 - 自宅での医療機器使用								
20120348[e]			□	□			□	少数回
20120356[e]			□	□			□	少数回

（●）申請資料における主なカテゴリー；□特定の臨床薬理データを提出

HoFH = 家族性高コレステロール血症ホモ接合体；PD = 薬力学；PK = 薬物動態；

*頻回 = 1 回以上の投与後に 9 回以上検体を採取；限定 = 1 回以上の投与後に 3～8 回検体を採取；少数回 = 1 回以上の投与後に最低濃度時及び 3 検体未満を採取

[a] “患者”とは、原発性高脂血症及び混合型脂質異常症の被験者、又は HoFH の被験者である

[b] 母集団薬物動態解析（第 2.7.2.3.5.8 項）のデータ

[c] すべての被験者がプラセボ投与を受けた第 0 相忍容性試験

[d] 本試験の主なカテゴリーについては、“生物薬剤学”の項に記載する

[e] 本試験の主なカテゴリーについては、“有効性及び安全性”の項に記載する

2.7.2.1.6 主な評価

2.7.2.1.6.1 薬物動態評価

各試験の薬物動態用検体採取の方法（頻回採取、限定採取、少数回採取）を表 2.7.2-1 に示す。バリデートされた酵素免疫測定法（ELISA）を用いて 800～10000 ng/mL の定量範囲で血清中非結合型 evolocumab 濃度を測定した。真度及び精度を含む血清中 evolocumab 濃度測定法の詳細並びに QC 検体及び長期安定性情報については、表 2.7.2-70～表 2.7.2-73 に示す。薬物動態評価法の要約を 2.7.1.1.3.1 項に示す。各試験の生物学的分析報告書は、各試験の治験総括報告書に記載する（5.3 項）。

2.7.2.1.6.2 薬力学評価

各試験では、中央検査施設（Amgen 社又は指定医薬品開発受託機関）が薬力学評価を実施した。標準的な臨床検査法を用いて血清中 LDL-C 濃度及びその他の脂質パラメータを定量した。各試験では超遠心法（UC）も用いて LDL-C を直接測定した。血清中非結合型 PCSK9 濃度の定量にはバリデートされた ELISA を用いた。真度及び精度を含む血清中 PCSK9 濃度測定法の詳細並びに QC 検体及び長期安定性情報については、表 2.7.2-70～表 2.7.2-73 に示す。薬力学評価法の詳細を 2.7.1.1.3.2 項に示す。各試験の生物学的分析報告書は、各試験の治験総括報告書に記載する（5.3 項）。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 臨床薬理試験の概要

臨床薬理プログラムでは、以下の 9 つの臨床試験が実施された。

- 20080397 試験、20110121 試験及び 20120136 試験では、健康被験者を対象に evolocumab 単回投与時の薬物動態及び初期忍容性を評価した。20110121 試験では、健康日本人被験者を対象に白人と民族間差を検討した。
- 20110234 試験、20120101 試験及び 20120135 試験では、製剤検討のために健康被験者を対象に evolucumab を含まない製剤の初期忍容性を評価した。
- 20080398 試験では、PHMD 被験者を対象に evolocumab 反復投与時の薬物動態及び初期忍容性を評価した。
- 20120341 試験及び 20140213 試験では、内因性要因（軽度又は中等度の肝機能障害、重度腎機能障害又は末期腎不全）による evolocumab の薬物動態への影響を評価した。

これらの試験のデザイン及び主な結果を表 2.7.2-2 に要約する。個々の試験結果の要約を 2.7.2.2.2 項～2.7.2.2.4 項に示す。

表 2.7.2-2　evolocumab 臨床薬理試験のデザイン及び主な結果

試験番号	試験デザイン	組み入れ基準	試験の目的	被験者数 投与方法 [a]	期間	主な結果
健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験						
20080397	第 I 相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照 （用量漸増単回投与）	健康な男女	SC 5 用量漸増及び IV 2 用量漸増での evolocumab の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び免疫原性を評価すること	evolocumab 群 42 例 （7、21、70、210、420 mg SC 又は 21 mg、420 mg IV） プラセボ群 14 例	85～113 日間	単回投与時の evolocumab の忍容性は 420 mg まで良好であった。単回投与により、平均 LDL-C、平均総コレステロール及び平均 ApoB は用量依存的に低下した。evolocumab は、7～420 mg の用量範囲で、単回 SC 及び IV 投与後に非線形な薬物動態を示した。曝露量は、用量比以上に増加した。
20110121	第 I 相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照 （用量漸増単回投与）	健康な男女；日本人又は白人	日本人被験者で SC 3 用量漸増の evolocumab の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び免疫原性を評価すること；日本人被験者と白人被験者の間で安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を比較すること	日本人被験者： evolocumab 群 18 例 （70、210 又は 420 mg SC） プラセボ群 6 例 白人被験者： evolocumab 群 6 例 （210 mg SC） プラセボ群 2 例	85 日間	日本人被験者に 70～420 mg の用量範囲で単回 SC 投与したときの evolocumab の忍容性は良好で、非線形の薬物動態を示した。evolocumab 210 mg 単回 SC 投与時に、日本人被験者の薬物動態及び薬力学プロファイルは、白人被験者と同様であった。

脚注は表の最後に示す

表 2.7.2-2　evolocumab 臨床薬理試験のデザイン及び主な結果（続き）

試験番号	試験デザイン	組み入れ基準	試験の目的	被験者数 投与方法 [a]	期間	主な結果
健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験（続き）						
20120136	第 I 相、非盲検、クロスオーバー （個体内変動）	健康な男女	健康成人被験者に evolocumab 140 mg を SC 投与したときの薬物動態及び薬力学の個体内変動を評価すること；evolocumab の安全性、忍容性及び免疫原性を評価すること	evolocumab 群 20 例（140 mg SC、各投与期を 56 日間とし 2 回投与）	112 日間	薬物動態パラメータは各投与期全体で類似していた。evolocumab の薬物動態の変動は、個体内より個体間で大きかった。evolocumab の忍容性は良好であった。
20110234	第 0 相、無作為化、クロスオーバー （様々な速度におけるプラセボ SC 投与における忍容性試験）	健康な男女	粘性のあるプラセボ緩衝液 3.5 mL を様々な速度で持続 SC 投与したときの疼痛スコアを比較すること（各持続投与速度と 1.2 mL を急速 SC 投与したときの比較）；プラセボ緩衝液持続投与時の忍容性を評価すること	プラセボ群 48 例（各被験者を、1.2 mL を 5 秒以内で注射、3.5 mL を 1 分以上かけて持続投与、3.5 mL を 4 分以上かけて持続投与、3.5 mL を 10 分以上かけて持続投与のいずれかに無作為に割り付けた）	2 日間	すべての投与法で疼痛スコアの平均値は低く、忍容性は良好であった。

脚注は表の最後に示す

表 2.7.2-2　evolocumab 臨床薬理試験のデザイン及び主な結果（続き）

試験番号	試験デザイン	組み入れ基準	試験の目的	被験者数 投与方法[a]	期間	主な結果
健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験（続き）						
20120101	第 0 相、無作為化、クロスオーバー （異なる粘性のプラセボ急速 SC 投与における忍容性試験）	健康な男女	[redacted]% CMC（evolocumab 140 mg/mL と一致）又は [redacted]% CMC（evolocumab 120 mg/mL と一致）からなるプラセボ緩衝液、あるいは陽性対照（[redacted]）を急速 SC 投与したときの疼痛スコア及び有害事象を比較すること	プラセボ群 36 例 （各被験者を、[redacted]% CMC プラセボ緩衝液 1.2 mL、[redacted]% CMC プラセボ緩衝液 1.0 mL、[redacted] mmoL/L [redacted] 1.0 mL の急速 SC 投与のいずれかに無作為に割り付けた）	2 日間	evolocumab（120 mg/mL 又は 140 mg/mL）に一致するプラセボ緩衝液は疼痛の観点から良好な忍容性を示した。両プラセボ製剤とも、疼痛スコアは陽性対照より低かった。
20120135	第 0 相、単群 （プラセボ緩衝液を用いた AMD の薬剤送達性試験）	健康な男女	3.5 mL の AMD を用いた SC 投与での薬剤送達性、安全性及び忍容性を評価すること	プラセボ群 100 例 （すべての被験者が 1 日に 3 回、腹部にプラセボ緩衝液が充填された AMD による SC 投与を受けた）	2 日間	投与の約 95%で完全に送達された（1 回目で 86%、2 回目及び 3 回目で 99%）。臨床現場での AMD 使用に関する安全性リスクは認められなかった。
患者における薬物動態及び初期忍容性試験						
20080398	第 I 相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験 （用量漸増反復投与）	スタチンを服用している高脂血症成人；又は HeFH 成人	evolocumab を反復 SC 投与したときの安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び免疫原性を評価すること	evolocumab 群 43 例 （14 mg 又は 35 mg SC QW×6 140 mg 又は 280 mg SC Q2W×3； 420 mg SC Q4W×2） プラセボ群 14 例	85 日間	evolocumab を反復 SC 投与時の忍容性は、420 mg まで良好であった。evolocumab は反復投与後に非線形の薬物動態を示した。evolocumab を SC 投与時の薬物動態は 140 mg を超える用量でおおむね線形を示した。Q4W 投与したときの蓄積は Q2W 投与したときより小さかった。

脚注は表の最後に示す

表 2.7.2-2　evolocumab 臨床薬理試験のデザイン及び主な結果（続き）

試験番号	試験デザイン	組み入れ基準	試験の目的	被験者数 投与方法 [a]	期間	主な結果
内因性要因による薬物動態						
20120341	第 I 相、非盲検 （肝機能障害）	軽度肝機能障害、中等度肝機能障害又は肝機能障害のない成人	軽度又は中等度の肝機能障害被験者に evolocumab を単回 SC 投与したときの安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び免疫原性を評価すること	evolocumab 群 24 例（140 mg SC 単回投与）	57 日間	軽度又は中等度の肝機能障害被験者における evolocumab の安全性及び薬力学は健康被験者と同様であった。 evolocumab の曝露量は肝機能障害の程度の悪化とともに低下した。
20140213	第 I 相、非盲検 （腎機能障害）	重度腎機能障害、血液透析を必要とする ESRD 又は腎機能正常の成人	腎機能正常者、重度腎機能障害被験者又は血液透析中 ESRD 被験者に evolocumab 単回 SC 投与したときの安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び免疫原性を評価すること	evolocumab 群 18 例（140 mg SC 単回投与）	57 日間	重度腎機能障害被験者又は透析中 ESRD 被験者における evolocumab の安全性及び薬力学は腎機能正常者と同様であった。evolocumab の曝露量は重度腎機能障害被験者又は透析中 ESRD 被験者において低下した。

AMD = パーソナルインジェクター；ApoB = アポリポ蛋白 B；CMC = カルボキシメチルセルロースナトリウム；HeFH = 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体；IV = 静脈内投与；LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール；PK = 薬物動態；Q2W = 2 週に 1 回；Q4W =4 週に 1 回；QW = 週に 1 回；SC = 皮下；TC = 総コレステロール

[a] 投与期間及び評価期間；スクリーニング期間又は投与前期間を除く

[b] “患者”とは、PHMD の被験者である

ほかの関連する19試験のデザイン及び主な結果を表2.7.2-75及び表2.7.2-76に示す。生物薬剤学試験の個々の試験結果の要約を2.7.1.2項に記載する。「有効性及び安全性」に関する個々の試験結果の要約を2.7.3.2項に記載する。

2.7.2.2.2 健康被験者における薬物動態及び初期忍容性

健康被験者を対象とした6つの臨床試験を実施して、evolocumabの薬物動態及び初期忍容性（2.7.2.2.2.1項、2.7.2.2.2.2項及び2.7.2.2.2.3項）及び製剤候補の初期忍容性（2.7.2.2.2.4項、2.7.2.2.2.5項及び2.7.2.2.2.6項）を評価した。

2.7.2.2.2.1 20080397試験

治験課題名：健康被験者を対象にevolocumabの安全性忍容性薬物動態及び薬力学を評価する第I相無作為化二重盲検プラセボ対照用量漸増単回投与試験

試験の目的とデザイン

本試験は、健康被験者を対象としたヒト初回投与、第I相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与試験であった。この試験は米国の1施設で実施し、人種を問わず被験者を登録した。主要目的は、evolocumabを単回SC投与又はIV投与したときの安全性及び忍容性を評価することであった。副次目的は、evolocumabを単回SC又はIV投与したときの薬物動態、薬力学及び免疫原性を検討することであった。

本試験に組み入れ可能な被験者は、スクリーニング時にLDL-Cが100 mg/dL以上190 mg/dL以下で年齢18歳以上45歳以下の健康成人とした。プラセボ又はevolocumab（7、21、70、210又は420 mgのSC投与；21 mg又は420 mgのIV投与）の単回投与を受ける群（1群あたり8例で7群）に1：3の比で無作為に割り付けた。試験期間全体にわたって、被験者は処方薬だけでなく、市販の薬剤又はハーブサプリメントも使用しないこととした。

7 mgから70 mgでは最大Day 85まで、210 mg又は420 mgでは最大Day 113まで、頻回の薬物動態用検体採取を行った。

被験者の内訳及びベースライン特性

合計56例の被験者が無作為に割り付けられ、治験薬の投与を受けた（evolocumab群42例、プラセボ群14例）。40例（evolocumab群30例、プラセボ群10例）がSCにより治験薬の投与を受け、16例（evolocumab群12例、プラセボ群4例）がIVにより治験薬の投与を受けた。53例（95%）が試験を完了した。

多くの被験者が男性であった（96.4%；56例中54例）。evolocumab群の被験者は、白人の割合が低いという点でプラセボ群と異なっていた（81%対100%）。日本人被験者は登録されなかった。平均年齢（SD）は、evolocumab群が31.2（7.8）歳、プラセボ群が31.0（8.6）歳であった。

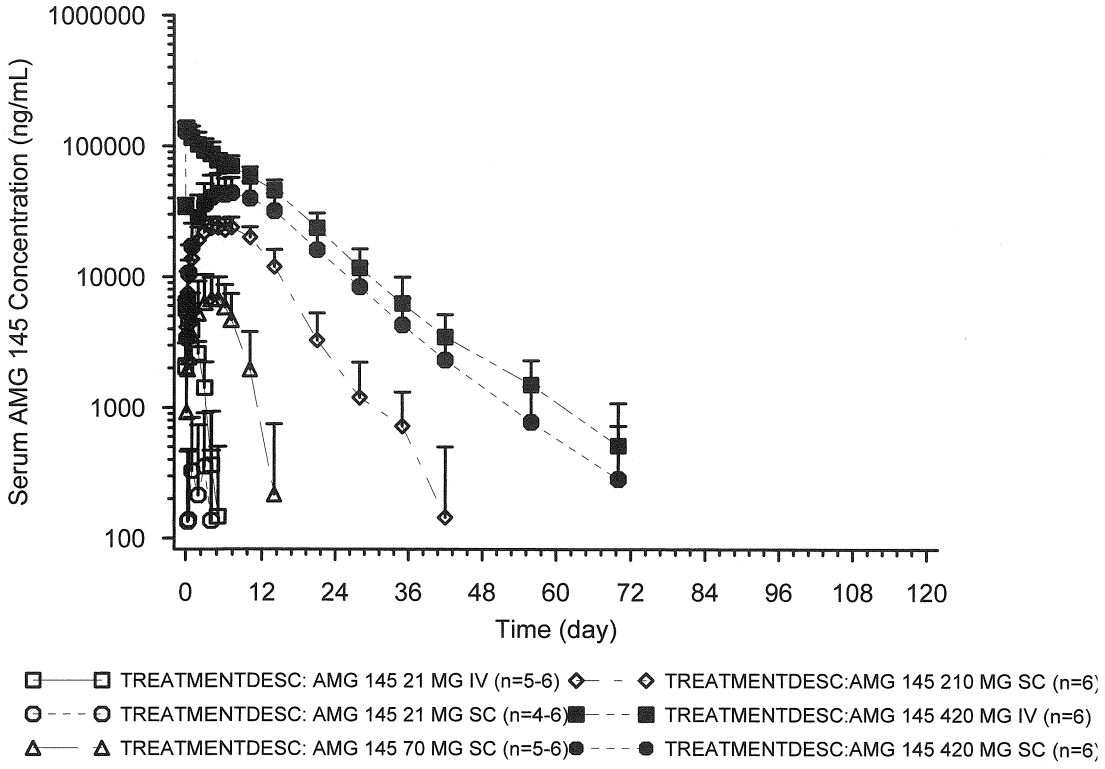
薬物動態

SC投与又はIV投与したときの平均血清中非結合型evolocumab濃度-時間推移を投与群別に図2.7.2-3に示す。evolocumabを21 mg以上の用量でSC投与すると、測定可能な濃度範囲で非線形

な薬物動態を示し、線形及び非線形のクリアランス（CL）の組み合わせによると考えられた。21 mg 及び 420 mg 投与後の平均全身 CL 推定値（SD）は、それぞれ 68.3（16.0）mL/hr 及び 11.6（2.26）mL/hr であった。

単回 SC 投与後の見かけのクリアランス（CL/F）の平均推定値は、70 mg SC 群の 101 mL/hr から 210 mg SC 群の 26.5 mL/hr 及び 420 mg SC 群の 24.2 mL/hr まで徐々に低下した。最高血清中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は 2～7 日間であり、用量の増加に伴い遅延した。予測されたとおり、420 mg IV 群の最高血清中濃度（C_{max}）の平均値（139 μg/mL）及び時間 0 から時間 t までの血清中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}）の平均値（1550 day•μg/mL）が最も高かった。evolocumab 420 mg SC 群の絶対バイオアベイラビリティは、evolocumab 420 mg IV 群の約 55%であった。

420 mg IV 群では、平均 CL は 11.6 mL/hr と、平均定常状態分布容積（V_{ss}）は 3340 mL と推定された。V_{ss} 推定値はおよそ血漿容量であったが、この計算は抗体消失部位が血漿（中央コンパートメント）と速い平衡状態にあるという仮説に基づいたものであったため、V_{ss} 推定値は真の V_{ss} より過小評価されていると考えられる。この仮説は、クリアランスが内部移行後に末梢コンパートメントで起こる抗体の場合や、このプロセスが血管腔への再分布より速い場合には、当てはまらないことが多い（Lobo et al, 2004）。



AMG 145 = evolocumab ; IV = 静脈内投与 ; LLOQ = 定量下限 ; SC = 皮下 ; SD = 標準偏差

出典：20080397 - AMG145-20080397 -健康被験者を対象に evolocumab の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する第 I 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増単回投与試験

[redacted]

LLOQ = 800 ng/mL

図 2.7.2-3　血清中非結合型 evolocumab 濃度-時間推移（片対数）
（健康被験者に evolocumab の単回 IV 又は SC 投与）
（平均値+SD）

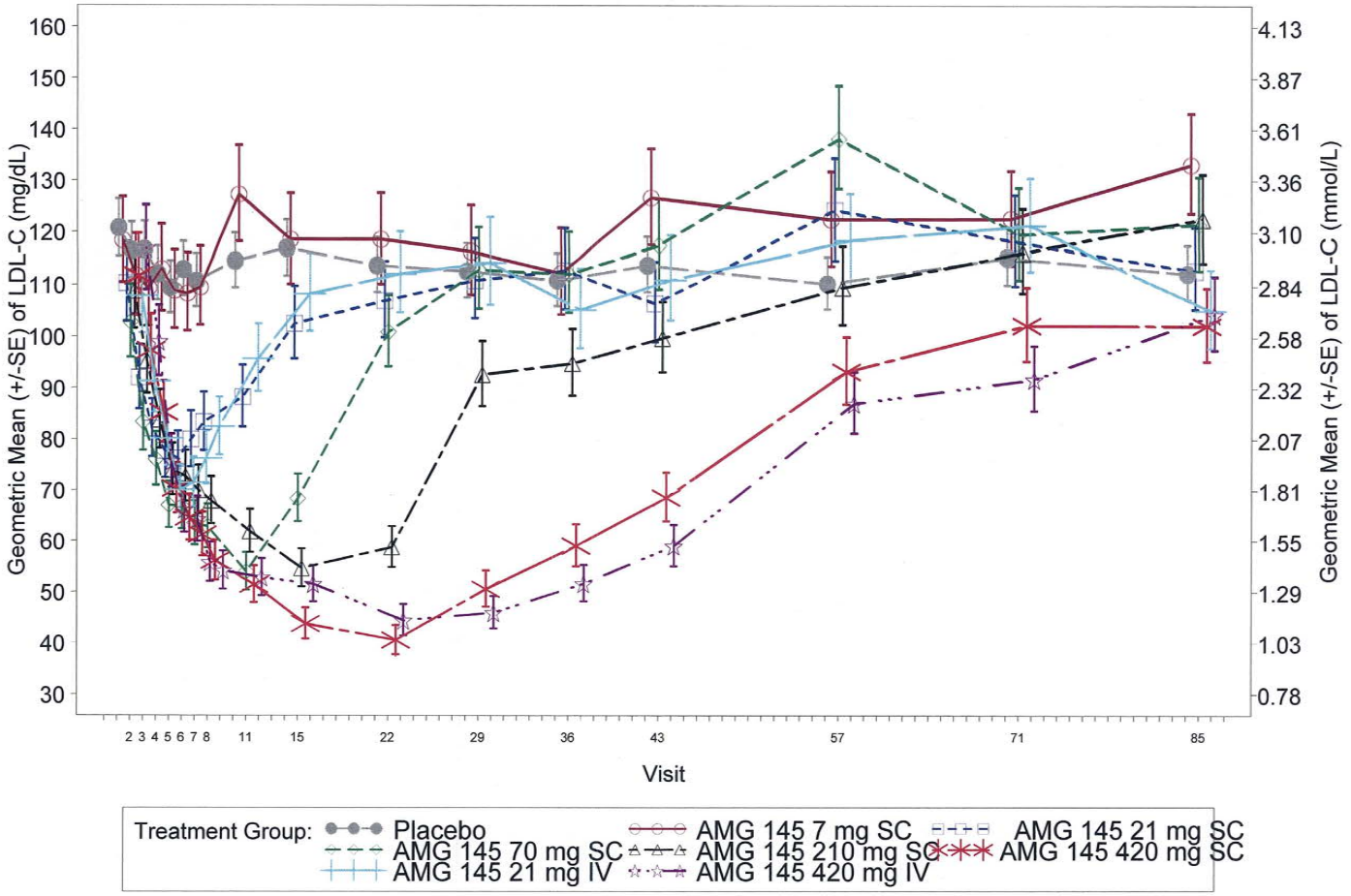
薬力学

evolocumab 単回投与により平均 LDL-C は低下し、その後ベースライン値に戻った（図 2.7.2-4）。ベースラインでの平均値は 113～143 mg/dL であった。420 mg SC 群及び 420 mg IV 群では、Day 22 付近で 40～44 mg/dL の最低値に到達し、その後 Day 71 付近までにほぼベースライン値に戻った。投与群を通じて、低下のレベル、最低値到達時間及び全体的な低下持続時間に関して用量との相関性が認められ、投与経路（SC 又は IV）との相関性はなかった。定性的には、平均総コレステロール及び平均アポリポ蛋白 B（ApoB）の結果は LDL-C の結果と同様であった。すなわち、evolocumab の単回投与により、低下の程度、最低値到達時間及び全体的な低下持続時間に関して、同様な用量相関性が認められた。

非結合型 PCSK9 平均値についても、evolocumab の単回投与により、低下のレベル及び全体的な低下持続時間に関して、用量相関性が認められた（図 2.7.2-5）。非結合型 PCSK9 のベースライン平均

値は 219～320 ng/mL であった。210 mg 群及び 420 mg 群（SC 又は IV）では、投与後数時間以内に非結合型 PCSK9 平均値が定量下限（LLOQ）未満（15 ng/mL）に低下し、Day 11 まで LLOQ 未満が持続したが、その後ベースライン値又はベースライン値付近に戻った。投与後の非結合型 PCSK9 の経時的な低下の用量反応性は、LDL-C、総コレステロール及び ApoB の低下の用量反応性と良好な相関を示した。また、低下及びベースライン値への戻りの時間的経過にも同様に密接な相関が認められた。

平均高比重リポ蛋白コレステロール（HDL-C）及び平均アポリポ蛋白 A-1（ApoA1）についてはいずれの投与群においても経時的な変化はほとんどみられなかった。平均トリグリセリドは経時的に大きく変化したが、68～189 mg/dL の範囲内に留まり、投与の影響は明らかでなかった。

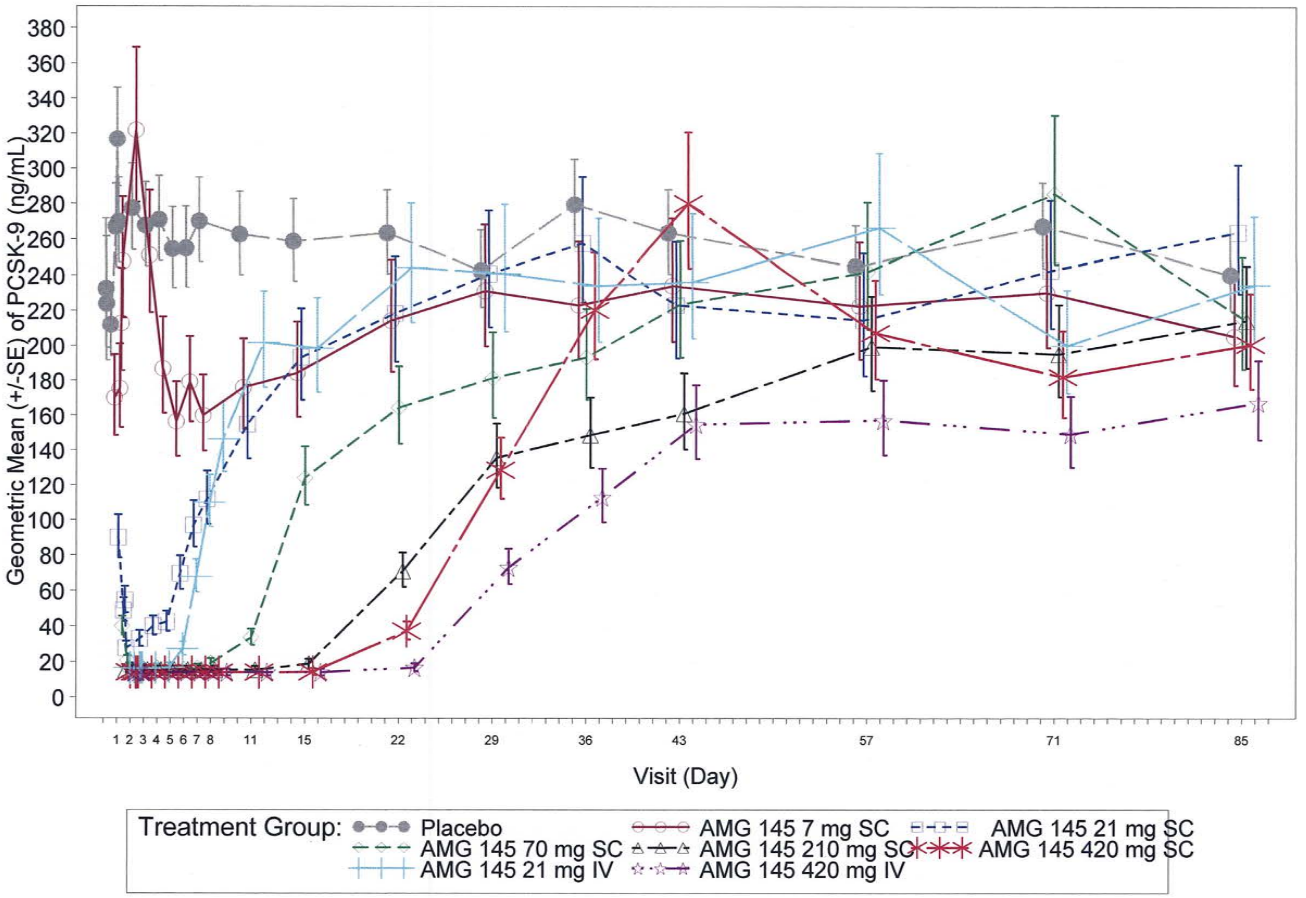


Note: Values on the x-axis have been shifted slightly for ease of reading and D indicates Day.

IV = 静脈内投与；LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール；SC = 皮下；SE = 標準誤差

出典：20080397 試験の図 10-1

図 2.7.2-4　UC LDL-C の経時的な推移（幾何平均値±SE）



Note: Values on the x-axis have been shifted slightly for ease of reading and D indicates Day.

IV = 静脈内投与；SC = 皮下；SE = 標準誤差

出典：20080397 試験の図 10-4

図 2.7.2-5　非結合型 PCSK9（ng/mL）の経時的な推移（幾何平均値±SE）

安全性

治験中に発現した有害事象は、evolocumab群の42例中29例（69%）及びプラセボ群の14例中10例（71%）に認められた。有害事象の発現率とevolocumabの用量、あるいは有害事象の発現率とevolocumabの投与経路（SC又はIV）との間に明らかな関連性は認められなかった。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であったが、1件が重度と報告された（70 mg SC群の1例の歯感染1事象）。重篤と報告された有害事象はなく、有害事象のために試験を中止した被験者もいなかった。死亡例は報告されなかった。

本試験ではevolocumab群に3件の筋炎の有害事象が（別々の被験者に）認められた。中等度の有害事象が420 mg SC群と420 mg IV群にそれぞれ1例認められた。これらの有害事象のうち1件は、有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード3のクレアチンキナーゼ（CK）上昇を併発し、もう1件はCTCAEグレード4のCK上昇を併発し、いずれも激しい運動の後に起きた。これらの有害事象は、血液中にevolocumabが検出されなくなった観察期後期に発現し、いずれの有害事象も治験担当医師によって治験薬投与と関連なしと判断された。3件目の筋炎は21 mg SC群の被験者に認められ、Day 21に発現、Day 23に回復、軽度、治験薬投与と関連があると報告され、CTCAEグレード2のCK上昇を併発した。

evolocumabが臨床検査値、心電図又はバイタルサインへ臨床的に重要な影響を示す傾向は認められなかった。CK値の上昇（基準値上限［ULN］超）がevolocumab群の42例中15例（36%）及びプラセボ群の14例中7例（50%）に認められた。CK上昇が複数件（エピソード）認められた被験者は、プラセボ群（7件7例）よりevolocumab群（31件15例）で多かった。ほとんどのCK上昇は一過性かつ軽度であり、無処置で回復した。

evolocumab群の全被験者42例で抗evolocumab抗体は陰性であった。プラセボ群14例については、1例の1検体（Day 85）で抗evolocumab抗体がわずかに陽性となったが、中和抗体は陰性であった。

結論

本ヒト初回投与試験におけるevolocumabの忍容性はIV投与でもSC投与でも良好であった。evolocumabは、7～420 mgの用量範囲で単回SC及びIV投与後に非線形な薬物動態を示した。evolocumabの単回投与により、平均LDL-C、平均総コレステロール及び平均ApoBが用量依存的に低下し、その後ベースライン値に戻った。evolocumabの単回投与により非結合型PCSK9平均値も用量依存的に低下した。経時的な非結合型PCSK9低下の用量反応は、LDL-Cを含む脂質パラメータの用量反応と良好な相関を示した。evolocumabは血清中非結合型PCSK9を強力に抑制し、70 mg以上を投与したとき完全かつ持続的な抑制を示した。本試験の結果から、evolocumabの臨床試験を継続することの妥当性が示された。

2.7.2.2.2.2　20110121 試験

治験課題名：健康な日本人被験者を対象に evolocumab の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する無作為化二重盲検プラセボ対照単回投与試験

試験の目的とデザイン

本試験は、健康な日本人及び白人被験者を対象とした、第 I 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与試験であった。主要目的は、evolocumab を単回 SC 投与したときの安全性、忍容性及び免疫原性を評価することであった。副次目的は、evolocumab を単回 SC 投与したときの薬物動態及び薬力学を明らかにすることと、日本人被験者と白人被験者に 210 mg を SC 投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を比較することであった。

本試験に組み入れ可能な被験者は、スクリーニング時に LDL-C が 70 mg/dL 以上 190 mg/dL 以下の年齢 18 歳以上 55 歳以下の日本人又は白人の健康成人とした。健康な日本人被験者を 70、210 又は 420 mg の evolocumab 又はプラセボ群に 6 : 2 の比で無作為に割り付け、白人被験者を 210 mg の evolocumab 又はプラセボ群に 6 : 2 の比で無作為に割り付けた。最大 Day 85 まで、頻回の薬物動態用検体採取を実施した。

被験者の内訳及びベースライン特性

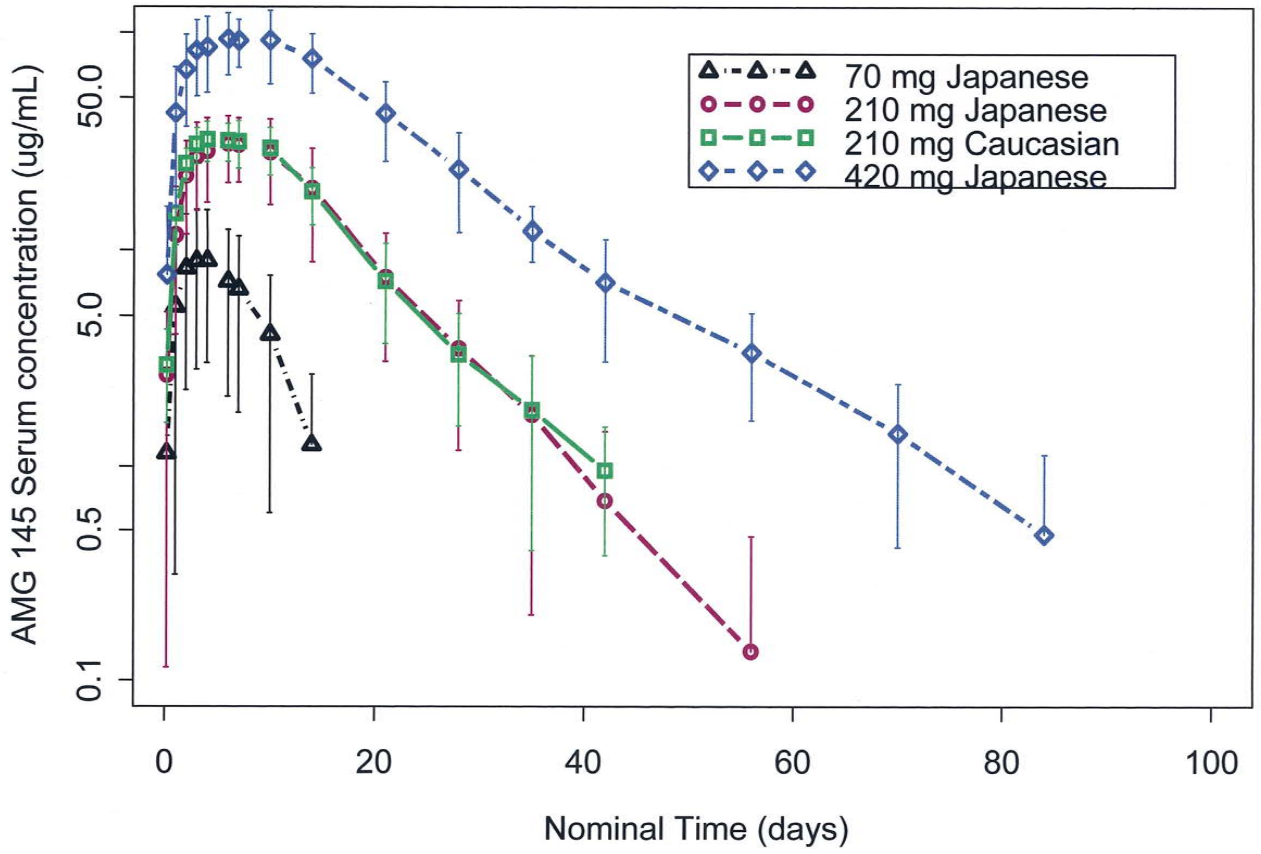
無作為に割り付けられた全 32 例が治験薬の投与を受けた。本試験に登録された日本人被験者 24 例のうち、各 6 例が 3 用量の evolocumab 群（70、210 又は 420 mg SC）のそれぞれに、6 例はプラセボ群に無作為に割り付けられた。登録された白人被験者 8 例のうち、6 例は evolocumab 210 mg SC 群に、2 例はプラセボ群に無作為に割り付けられた。29 例（90.6%）が試験を完了し、3 例（9.4%）が試験を早期に中止した。

日本人被験者 24 例のうち、20 例（83.3%）が男性で、21 例（87.5%）が日系一世、2 例（8.3%）が日系二世、1 例（4.2%）が日系三世であった。日本人被験者の平均年齢（SD）は 36.0（13.3）歳で、平均 BMI（SD）は 22.7（2.33）kg/m^2 であった。ベースライン特性は、日本人被験者の各投与群間で同様であった。白人被験者 8 例はすべて男性で、平均年齢（SD）は 33.3（10.8）歳で、平均 BMI（SD）は 22.9（1.85）kg/m^2 であった。

薬物動態

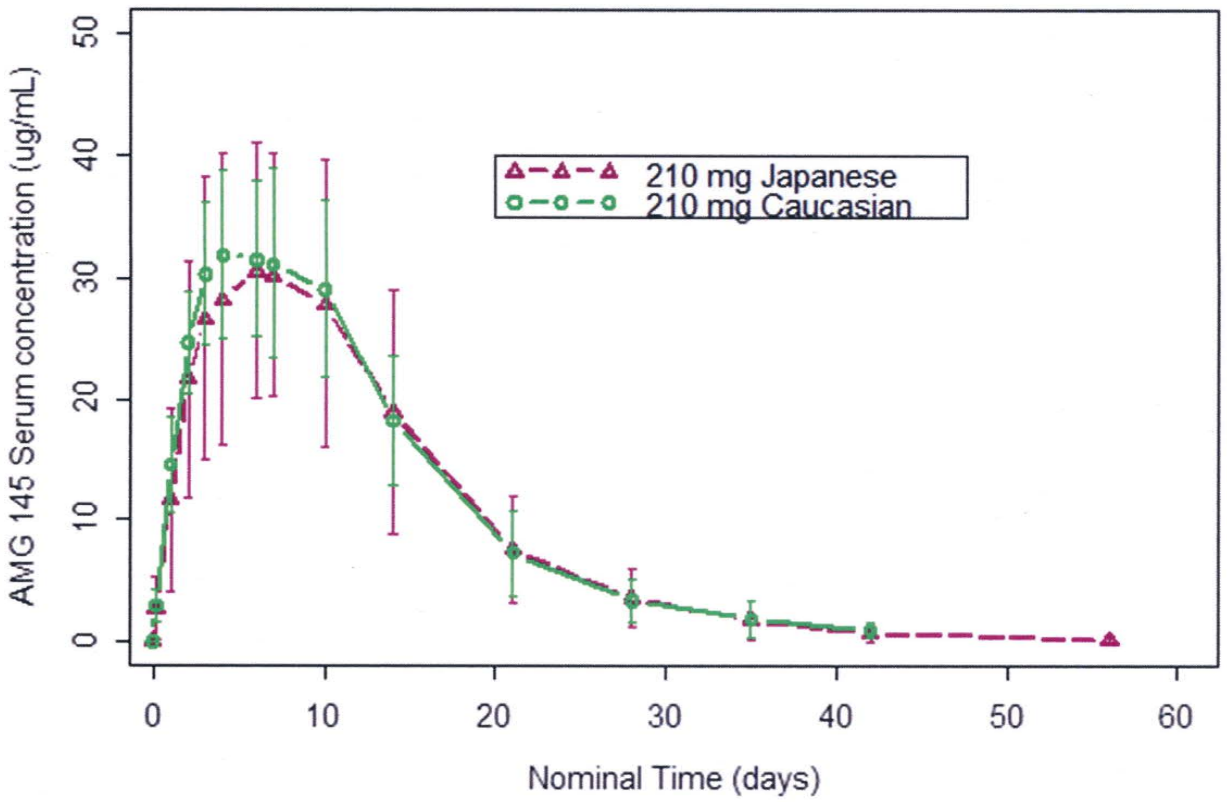
非結合型 evolocumab は、日本人被験者において 70～420 mg の用量範囲で単回 SC 投与後に非線形な薬物動態を示した（図 2.7.2-6）。210 mg 及び 420 mg の SC 投与を受けた被験者では、70 mg SC 投与を受けた被験者と比較した場合、投与後 0 時間から無限大までの AUC（AUC_{inf}）の平均値は用量比を上回った。210 mg と 420 mg の間では C_{max} 及び AUC_{inf} はほぼ用量に比例し、これらの用量で線形な薬物動態を示した。

evolocumab 210 mg を単回 SC 投与された日本人被験者の血清中非結合型 evolocumab 濃度推移は、同じ用量を投与された白人被験者と同様であった（図 2.7.2-7）。日本人被験者を白人被験者と比較した場合、C_{max} 比の点推定値（90%信頼区間［CI］）は 0.955（0.655、1.391）、AUC_{inf} 比の点推定値（90% CI）は 0.947（0.589、1.524）であった。t_{max} の中央値（範囲）は、日本人被験者では 6.5（4.0～9.0）日、白人被験者では 6.0（3.0～7.0）日であった。



AMG 145 = evolocumab ; SD = 標準偏差
出典：20110121 試験の図 10-3

図 2.7.2-6　投与群別の血清中非結合型 evolocumab 濃度-時間推移（平均値±SD）



AMG 145 = evolocumab；SD = 標準偏差

出典：20110121 試験の図 10-4

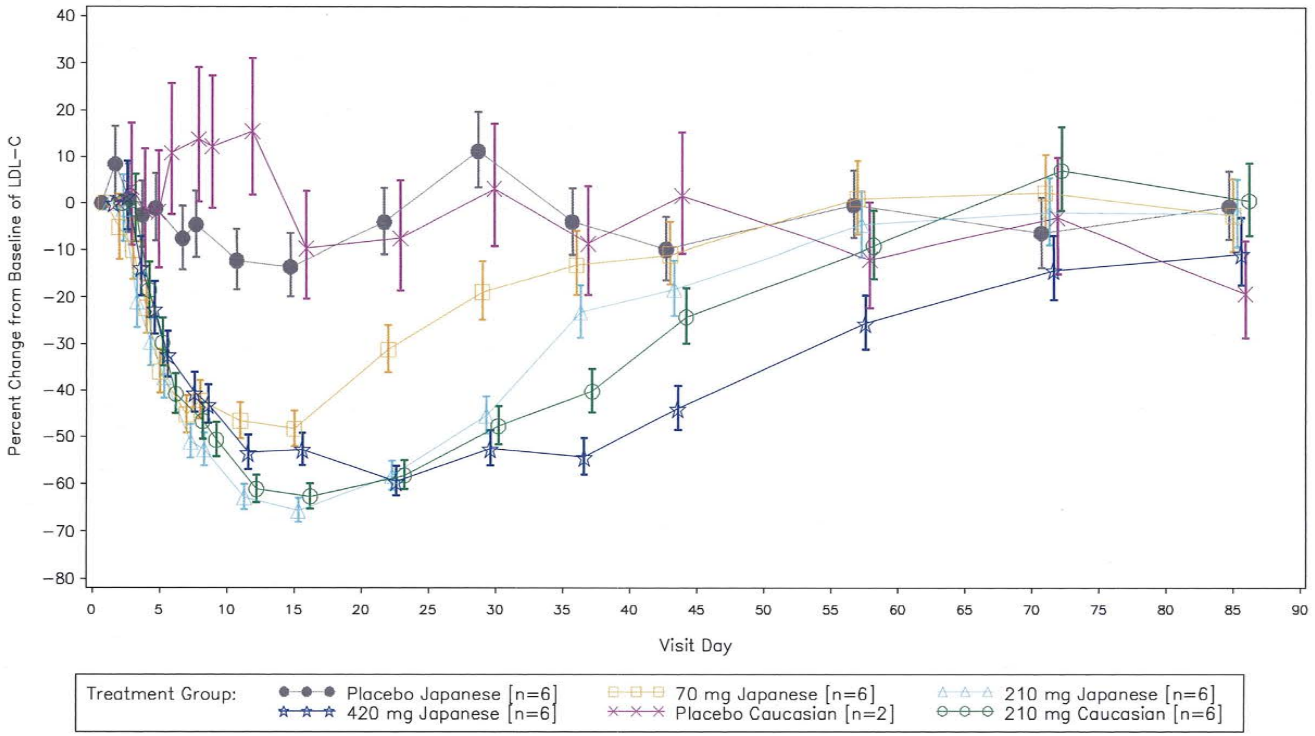
図 2.7.2-7　evolocumab 210 mg を日本人及び白人被験者に単回 SC 投与したときの血清中非結合型 evolocumab 濃度-時間推移（平均値±SD）

薬力学

日本人被験者において、すべての evolocumab 群で LDL-C 濃度がベースライン値と比較して低下した。evolocumab 70、210 及び 420 mg SC 群では、いずれかの時点までのベースラインからの最大平均低下率はそれぞれ 48.2%、65.6%及び 59.3%であり、プラセボと比較した最大平均低下率はそれぞれ 40.7%、60.3%及び 57.6%であった（図 2.7.2-8）。LDL-C データの解析から、evolocumab 210 mg SC 群（P = 0.004）及び 420 mg SC 群（P < 0.001）でプラセボ群と比較して、Day 1 から Day 85 までの LDL-C AUC（$AUC_{day\ 1\text{-}85}$）に統計学的に有意な低下が認められた。

evolocumab 210 mg SC 投与が LDL-C 濃度に及ぼす効果の経時推移は、日本人被験者と白人被験者で同様であった（図 2.7.2-9）。210 mg 単回 SC 投与後では、プラセボと比較したときの LDL-C のベースラインからの最大低下率は、白人被験者 66.3%に対し、日本人被験者 60.3%であった。各群の LDL-C は Day 15 に最低値を達成した後、徐々に上昇して試験終了時までにほぼベースライン値に戻った（図 2.7.2-9）。日本人被験者における LDL-C $AUC_{day\ 1\text{-}85}$ のプラセボ群に対する evolocumab 210 mg SC 群の比（0.803）は、白人被験者（0.817）と同程度であった。

evolocumab 210 mg SC 投与が非結合型 PCSK9 に及ぼす効果の経時推移も日本人被験者と白人被験者で同様であり、プラセボ群に対する最大平均低下率はそれぞれ 96.2%及び 96.0%であった。

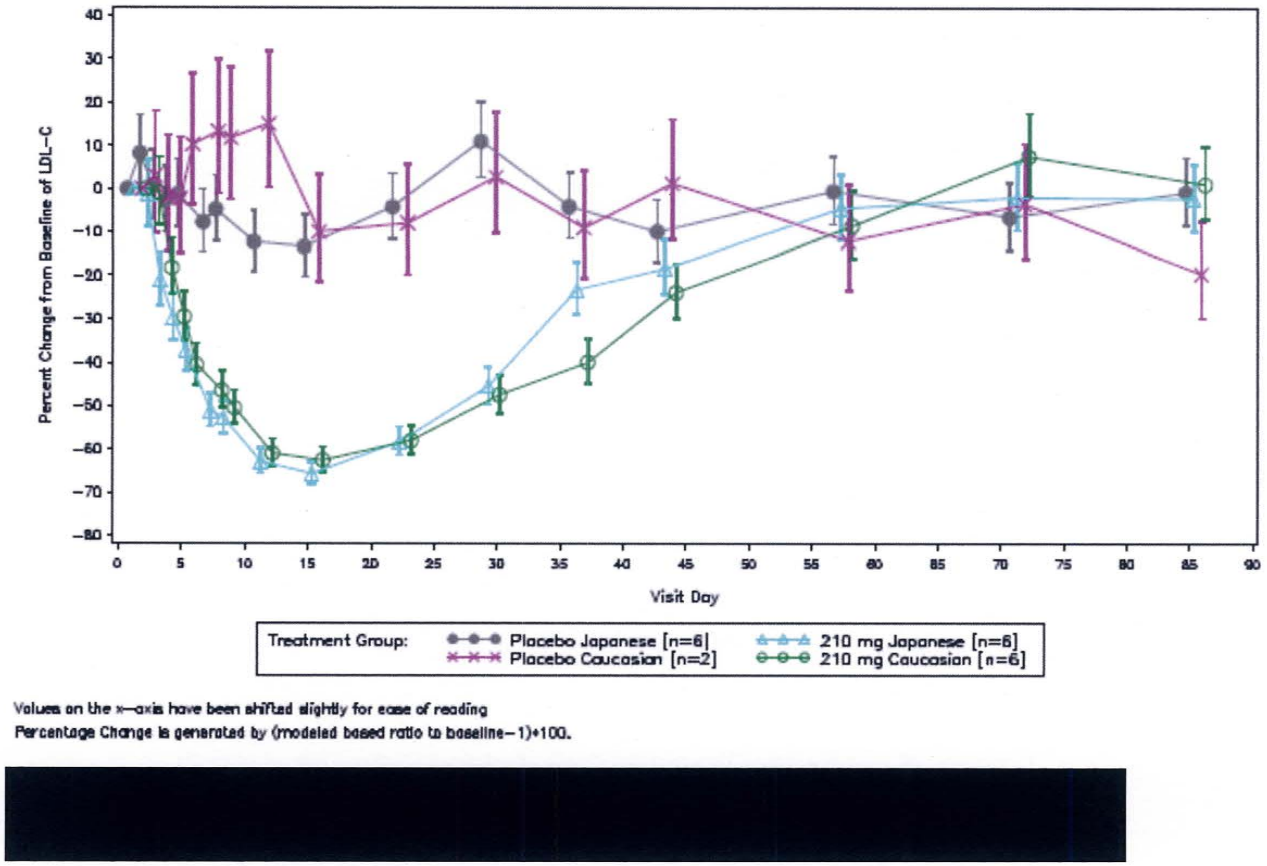


Values on the x-axis have been shifted slightly for ease of reading
Percentage Change is generated by (modeled based ratio to baseline−1)*100.

[redacted]

LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール；SE = 標準誤差；UC = 超遠心法
出典：20110121 試験の図 10-1

図 2.7.2-8　UC LDL-C のベースラインからの投与群別の変化率の経時推移（平均値±SE）



[redacted]

図 2.7.2-9　evolocumab 210 mg を日本人及び白人被験者に単回皮下投与したときの
UC LDL-C のベースラインからの変化率（平均値±SE）

安全性

治験中に発現した有害事象が、evolocumabを投与した日本人被験者の61.1%（11/18例）に認められ、プラセボを投与した日本人被験者では66.7%（4/6例）に認められた。日本人被験者では、治験中に発現した有害事象が、evolocumab 70 mg SC群の33.3%（2/6例）、210 mg SC群の83.3%（5/6例）、420 mg SC群の66.7%（4/6例）に報告された。白人被験者では、治験中に発現した有害事象が、evolocumab 210 mg群の50%（3/6例）、プラセボ群の全被験者（2/2例）で報告された。

重度又は生命を脅かすと判断された有害事象を治験中に発現した被験者はいなかった。本試験では死亡も重篤な有害事象も認められなかった。有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。evolocumabは臨床検査値、心電図又はバイタルサインへ臨床的に重要な影響を示す傾向は認められなかった。

2例にULNの10倍を超える一過性のCK上昇が発現した。この2例はいずれもCK上昇に関連した運動を行っていた。CK上昇の1例は治験薬投与と関連のある有害事象と報告された。ULNの10倍を超えるCKを発現したいずれの被験者の非結合型evolocumabの薬物動態パラメータ及びLDL-C濃度は、それぞれのコホート内のほかの被験者の典型的な値と同様であった。

Day 29にevolocumab 70 mg SC群の日本人被験者1例にのみ、抗evolocumab抗体が一過性に検出された。この被験者には抗evolocumab抗体陽性結果と一致する臨床的に重要な所見は認められず、この被験者に中和抗体は検出されなかった。

結論

日本人被験者にevolocumabを単回SC投与すると、平均LDL-Cはプラセボ群に比べ、ベースラインから最大で40.7%～60.3%の範囲で低下した。効果の持続時間は用量に依存し、LDL-Cがベースライン値まで戻る時間は420 mg SC群で最も長かった。本試験における非結合型evolocumab及びLDL-Cの経時的なプロファイルは、evolocumab 210 mgを投与された日本人被験者及び白人被験者で同様であった。日本人被験者にevolocumabを70～420 mg単回SC投与したときの薬物動態は非線形を示した。210 mg及び420 mg群では、70 mg SC群と比較した場合、AUC_{inf}平均値が用量比以上に増加した。日本人被験者によるevolocumabの忍容性は良好であり、安全性評価では日本人被験者と白人被験者との間に著しい差も臨床的に重要な差も認められなかった。全体では、本試験の結果から、日本人被験者を対象にevolocumabの臨床試験を継続することの妥当性が示された。

2.7.2.2.2.3　20120136試験

治験課題名：健康被験者を対象にevolocumabの個体内変動を評価する非盲検クロスオーバー薬物動態及び薬力学試験

試験の目的とデザイン

本試験は、健康被験者を対象とした第I相非盲検試験であった。本試験の主要目的は、evolocumab 140 mgをSC投与したときの薬物動態及び薬力学の個体内変動を評価することであった。副次目的は、evolocumabの安全性、忍容性及び免疫原性を評価することであった。

本試験に組み入れ可能な被験者は、スクリーニング時にLDL-Cが70 mg/dL以上190 mg/dL以下の年齢18歳以上45歳以下の健康成人とした。被験者は2投与期のそれぞれにおいてevolocumab

140 mg の SC 投与を 1 回ずつ受けた。各投与後、被験者を 56 日間ずつ（合計 112 日間）評価し、頻回の薬物動態用検体採取を行った。

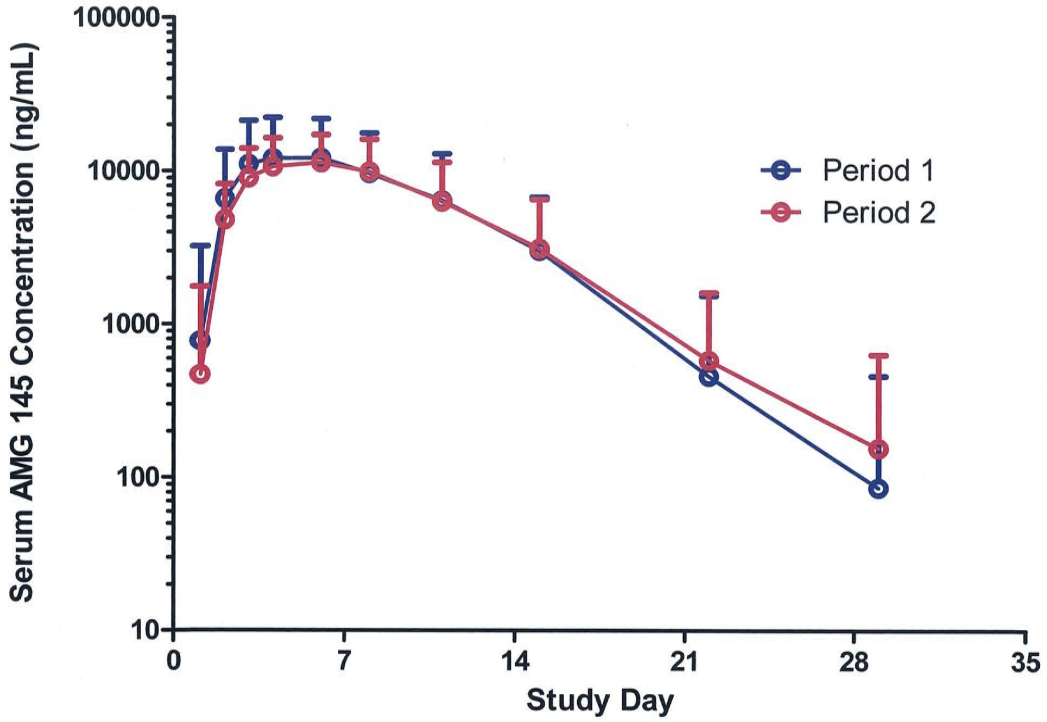
被験者の内訳及びベースライン特性

合計 20 例の被験者が登録された。全 20 例が予定された 2 回のうち、1 回以上 evolocumab 140 mg の SC 投与を受け、18 例が 2 回すべての投与を受けて本試験を完了した。2 例が試験を早期に中止した。被験者の多くは男性（65.0%）及び白人（70.0%）で、平均年齢（SD）は 33.2（5.5）歳であった。

薬物動態

140 mg では、evolocumab の初回投与から再投与までの休薬期間は 56 日間で十分であった。更に、薬物動態パラメータは各投与期で類似していたことから（図 2.7.2-10）、時期効果はないことが示唆された。各投与から 4 日後に t_{max} の中央値に達した。平均 C_{max}（SD）は、時期 1 では 13.0（10.4）μg/mL、時期 2 では 11.7（5.9）μg/mL であった。AUC_{last} の平均値（SD）は、時期 1 では 96.5（78.7）day•μg/mL、時期 2 では 97.7（58.5）day•μg/mL であった。

非結合型 evolocumab の薬物動態の変動は、個体間の方が個体内より大きかった。C_{max} の個体間及び個体内の変動（%変動係数［%CV］）は、それぞれ 78.8%（95% CI；54.8%～148.4%）及び 32.6%（95% CI；24.1%～50.7%）であった。AUC_{last} の個体間及び個体内の%CV は、それぞれ 129.3%（95% CI；84.3%～308.5%）及び 45.2%（95% CI；33.1%～72.5%）であった。



注：平均値（SD）として報告された血清中非結合型 evolocumab 濃度は、定量下限未満（BQL）（< 800 ng/mL）の値を 0 に設定して求められた

SD = 標準偏差

出典：20120136 試験の図 11-1

図 2.7.2-10　投与期別の血清中非結合型 evolocumab 濃度（平均値+SD）

薬力学

LDL-C の薬力学データの変動も個体間の方が個体内より大きいことが明らかになった。LDL-C の $AUC_{day1-56}$ の個体間及び個体内の%CV は、それぞれ 18.7%（95% CI ； 12.3%～38.9%）及び 7.5%（95% CI ； 5.1%～14.0%）であった。

各時期において、平均血清中非結合型 PCSK9 濃度は Day 2 から Day 6 の間に LLOQ に到達し（ベースラインから 93%以上の平均低下）、各投与期の Day 43 までにベースライン値まで戻った。

安全性

治験中に発現した有害事象は、時期 1（45.0%、20 例中 9 例）で時期 2（27.8%、18 例中 5 例）より多く認められた。本試験では、死亡、重篤な有害事象又は試験の中止に至った有害事象は認められなかった。有害事象はすべて、軽度と報告された。臨床検査値、心電図又はバイタルサインに対して evolocumab が臨床的に重要な影響を示す傾向は認められなかった。

10 例に CK 上昇が認められたが、おおむね軽度で一過性であり、いずれの被験者も治験薬の投与中止には至らなかった。1 例に CTCAE グレード 3（ULN の 3 倍超）の、別の 1 例に CTCAE グレード 4（ULN の 10 倍超）の CK 上昇がそれぞれ認められた。いずれの上昇も時間的に激しい運動と関連しており、有害事象として報告されなかった。

抗 evolocumab 抗体が陽性となった被験者はいなかった。

結論

本非盲検、クロスオーバー試験において健康被験者を対象とした薬物動態解析により、evolocumab を 140 mgSC 投与したときの個体内変動について適切に推定することができた。evolocumab の薬物動態及び薬力学の変動は、個体間の方が個体内より大きかった。本試験では evolocumab の忍容性は良好であった。

2.7.2.2.2.4　20110234 試験

治験課題名：健康成人を対象に、粘性のあるプラセボ緩衝液 3.5 mL を 3 種類の投与速度で持続皮下投与したときの忍容性を評価する無作為化クロスオーバー試験

試験の目的とデザイン

本試験は、健康被験者を対象とした、第 0 相、無作為化、クロスオーバー試験であった。主要目的は、粘性のあるプラセボ緩衝液 3.5 mL を 3 種類の持続投与速度で SC 投与したときの投与直後の疼痛の Visual Analog Scale（VAS）スコアを比較することであった。副次目的は、プラセボ緩衝液の SC 投与に関連した有害事象を評価すること、3.5 mL を 3 種類の持続投与速度で SC 投与したときの VAS スコアを 1.2 mL を SC 注射投与したときの投与直後の VAS スコアと比較すること、投与開始から 1 時間後に評価した VAS スコアを 4 投与法間で比較すること、投与開始から 1 時間後に評価した VAS スコアを各投与法の投与直後に評価した VAS スコアと比較すること、被験者による疼痛の順位付けに基づいて各投与法に伴う疼痛知覚を比較すること及び各投与法に伴う腫脹を評価することであった。

本試験に組み入れ可能な被験者は年齢 18 歳以上 55 歳以下の健康成人とした。被験者は合計 4 回の SC 投与を受けた。

- A：1.2 mL – 5 秒以内で注射
- B：3.5 mL – 投与速度を 3500 µL/min とし、1 分以上かけて持続投与
- C：3.5 mL – 投与速度を 875 µL/min とし、4 分以上かけて持続投与
- D：3.5 mL – 投与速度を 350 µL/min とし、10 分以上かけて持続投与

投与部位は、腹部を 4 つの四半部とし、各四半部に 1 回ずつ投与した。各投与は約 2 時間の間隔で行った。各投与の直後及び各投与 1 時間後に、被験者は 100 mm の VAS（0=疼痛なし、100=疼痛が最も強い）を用いて注射部位疼痛の程度を評価した。4 回目の投与後、被験者は 4 回の SC 投与における疼痛が最も弱いものから最も強いものまで順位を付けた。

被験者の内訳及びベースライン特性

本試験に登録された全 48 例が全 4 回の投与を完了し、試験を中止した被験者はいなかった。本試験に登録された被験者は男性が女性より多く（それぞれ 58.3%及び 41.7%）、多くの被験者が白人（58.3%）又は黒人（31.3%）で、ベースライン時の平均年齢（SD）は 38.4（11.6）歳であった。

薬物動態及び薬力学

本試験では、全被験者がプラセボの投与を受けたため、evolocumab の薬物動態及び薬力学を評価しなかった。

忍容性

VASスコアの要約を表2.7.2-3に示す。投与直後に疼痛が最も弱かったのは投与法D（3.5 mLを10分間持続投与）であり、次いで投与法C（3.5 mLを4分間持続投与）、投与法A（1.2 mLを5秒以内に注射）及び投与法B（3.5 mLを1分間持続投与）と続いた。投与直後に評価したVASスコアの統計解析の結果から、投与法B及びDで投与法Aと比較して統計学的有意差が認められたが（それぞれ$P \leq 0.001$及び$P = 0.004$）、VASスコアの平均値の投与法間差が小さいため、この結果は臨床的に意義がないと判断された。投与法B及びCと投与法Dの比較、並びに投与法Bと投与法Cの比較についても同様の結果が認められた。すべての投与法で、投与直後に評価したスコアと比較して投与1時間後では、VASスコアが有意に低かった。

表2.7.2-3　VASスコアの要約

	投与法A (N = 48)	投与法B (N = 48)	投与法C (N = 48)	投与法D (N = 48)
投与直後、ニードル抜去前[a]				
N	48	48	48	46
平均値	12.38	19.13	11.85	6.83
SD	16.06	19.67	15.76	9.21
中央値	5.00	12.50	4.00	3.00
Q1, Q3	2.00, 18.50	3.50, 25.00	2.00, 18.00	1.00, 10.00
最小値、最大値	0.0, 89.0	0.0, 66.0	0.0, 81.0	0.0, 49.0
投与1時間後				
n	48	48	48	48
平均値	1.60	2.65	3.13	2.17
SD	3.95	3.66	4.45	3.44
中央値	1.00	1.00	1.00	1.00
Q1, Q3	0.00, 1.00	0.00, 3.00	0.00, 4.00	0.00, 3.00
最小値、最大値	0.0, 26.0	0.0, 15.0	0.0, 16.0	0.0, 19.0

投与法A = 1.2 mLを5秒以内に注射
投与法B = 3.5 mLを1分以上かけて持続投与
投与法C = 3.5 mLを4分以上かけて持続投与
投与法D = 3.5 mLを10分以上かけて持続投与
[a] 注入中に漏出が生じた場合のスコアは除外した
出典：20110234試験の表14-9.5

各投与法を1（疼痛が最も弱い）から4（疼痛が最も強い）に順位付けする検討では、順位（平均順位）は投与法D（1.9）、投与法A（2.3）、投与法C（2.6）及び投与法B（3.1）の順であった。VASスコア及び疼痛順位付けの両方を基にすると、被験者は投与法Bを疼痛が最も強いと評価したが、100 mmのVASでの投与法Bの平均スコアは20 mm未満であり（表2.7.2-3）、許容範囲内であった。

安全性

本試験に無作為に割り付けられ、プラセボの投与を受けた48例のうち、15例（31.3%）に治験中に発現した有害事象が認められた。治験中に発現した有害事象はすべて軽度であった。重篤、死に至る、又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。

結論

すべての投与法でVASスコアの平均値は低く、忍容性は良好であった。3種類の持続投与法と1種類の注射法のうち、疼痛が最も弱かったのは3.5 mLを10分以上かけてSC持続投与した場合（投与法D）であった。

2.7.2.2.2.5　20120101試験

治験課題名：健康成人を対象に、粘性が異なる様々なプラセボ製剤を急速皮下投与したときの忍容性を評価する無作為化クロスオーバー試験

試験の目的とデザイン

本試験は、健康被験者を対象とした、第0相、無作為化、クロスオーバー試験であった。主要目的は、それぞれ140 mg/mLあるいは120 mg/mLのevolocumab製剤と一致する、[redacted]%カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC）あるいは[redacted]% CMCからなるプラセボ緩衝液を急速SC投与したときのVASスコアを比較することであった。副次目的は、プラセボ緩衝液の急速SC投与に関連した有害事象を評価すること、被験者による疼痛の順位付けに基づいて各投与製剤と関連する疼痛知覚を比較すること及びプラセボ緩衝液と陽性対照（[redacted]）製剤を急速SC投与したときのVASスコアを比較することであった。

本試験に組み入れ可能な被験者は年齢19歳以上55歳以下の健康成人とした。被験者は合計3回のSC投与を、それぞれ5秒以上かけて受けた。

- 投与製剤A = 120 mg/mLと一致する[redacted]% CMCからなるプラセボ緩衝液1.2 mL
- 投与製剤B = 140 mg/mLと一致する[redacted]% CMCからなるプラセボ緩衝液1.0 mL
- 投与製剤C（陽性対照）＝pH[redacted]の[redacted]mmol/Lクエン酸ナトリウム、[redacted]%[redacted]mL

腹部を4つの四半部に分け、そのうち3箇所に注射した。各投与は約1時間の間隔をおいて行った。各投与直後に、被験者は100 mmのVASを用いて注射部位疼痛の程度を評価した。3回目の投与後、被験者は疼痛が最も弱いものから最も強いものの順序でそれぞれの投与に順位を付けた。

被験者の内訳及びベースライン特性

本試験に登録された全36例が全3回の投与を完了し、試験を中止した被験者はいなかった。本試験の被験者は女性が男性より多く（それぞれ61.1%及び38.9%）、多くの被験者が白人（83.3%）であった。ベースライン時の平均年齢（SD）は28.8（9.6）歳であった。

薬物動態及び薬力学

本試験では、全被験者がプラセボの投与を受けたため、evolocumabの薬物動態及び薬力学を評価しなかった。

忍容性

投与直後かつ注射針を抜く前の100 mmのVASスコアは、投与製剤すべてで0～79 mmであった。投与直後のVASスコアの統計解析では、投与製剤A（120 mg/mLと一致する[redacted]% CMCからなるプラセボ緩衝液1.2 mL）及び投与製剤B（140 mg/mLと一致する[redacted]% CMCからなるプラセボ緩衝液1.0 mL）の平均VASスコアは陽性対照である投与製剤C（[redacted]）より低かった（表2.7.2-4）。投与製剤Bと投与製剤Aとの平均差（-1.50 mm、95% CI ；-8.61、5.61）は統計学的

に有意ではなかった。投与製剤 A 及び投与製剤 B ではいずれも、投与製剤 C と比較して、VAS スコアの最小二乗（LS）平均が統計学的に有意に（P < 0.001）低かった。

表 2.7.2-4　VAS スコアの要約

	投与製剤 A (N = 36)	投与製剤 B (N = 36)	投与製剤 C (N = 36)
投与直後 [a]			
N	30	31	30
平均値	21.2	20.2	35.6
SD	20.2	18.5	22.7
中央値	12.5	17.0	39.0
Q1, Q3	5.0, 36.0	4.0, 32.0	18.0, 53.0
最小値、最大値	0, 66	0, 66	0, 79

CMC = カルボキシメチルセルロースナトリウム；SD = 標準偏差
投与製剤 A = [redacted]% CMC からなるプラセボ緩衝液 1.2 mL（120 mg/mL と一致）
投与製剤 B = [redacted]% CMC からなるプラセボ緩衝液 1.0 mL（140 mg/mL と一致）
投与製剤 C = pH [redacted] の [redacted] mmol/L [redacted]、[redacted]% [redacted] mL（陽性対照）
[a] 注入中に漏出が生じた場合のスコアは除外した
出典：20120101 試験の表 11-11.5.3

陽性対照（投与製剤 C）を疼痛が最も強いと順位付けた被験者の割合（63.9%、23/36 例）は、投与製剤 B（19.4%、7/36 例）又は投与製剤 A（16.7%、6/36 例）と比較して高かった。疼痛が最も弱いものから最も強いものまで順位を付けると、疼痛スコアの平均値は投与製剤 B（1.7）、投与製剤 A（1.8）及び投与製剤 C（2.6）の順であった。

注射針を抜いた後に全投与製剤にある程度の漏出（おおむね 1 滴未満）が認められた。対照製剤と被験投与製剤を比較しても、漏出の発現率は同程度であり、投与製剤間の漏出に差は認められなかった。

安全性

本試験に無作為に割り付けられた全 36 例が 3 回の投与を受けた。3 例（8.3%）に治験中に発現した有害事象が認められた。有害事象はすべて、軽度であった。重篤、死に至る、又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。2 例（5.6%）に各 2 件の注射部位に発現した有害事象（左上四半部の腫脹及び変色、右上四半部の腫脹及び紅斑）が認められた。これらの有害事象はプラセボ（投与製剤 A）の注射後 48 時間未満に発現し、軽度と報告され、処置を必要としなかった。

結論

VAS 及び疼痛のスコアの結果に基づいて、evolocumab に一致するプラセボ緩衝液（evolocumab 120 mg/mL に一致する投与製剤 A 及び evolocumab 140 mg/mL に一致する投与製剤 B）は疼痛の観点から忍容性が良好であり、いずれも良好な安全性を示した。全体として、両製剤とも、疼痛知覚は陽性対照の[redacted]より有意に低かった。