2.7.2.2.2.6　20120135 試験

治験課題名：健康成人を対象にプラセボ緩衝液を用いて 3.5 mL パーソナルインジェクターの薬剤送達性を評価する非盲検非無作為化試験

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、非盲検、非無作為化試験であった。主要目的は、パーソナルインジェクター（AMD）の SC 投与での薬剤送達性を評価することであった。副次目的は、AMD を用いたときの安全性及び忍容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年齢 18 歳以上 55 歳以下の健康成人とした。治験薬は、[redacted]% CMC を含有する 3.5 mL のプラセボ緩衝液が充填された AMD であった。プラセボ緩衝液の粘性は evolocumab 120 mg/mL 製剤と同等であった。臍を中心として、各被験者の腹部を 4 つの四半部に分けた。1 回目の投与は腹部の左上四半部に、2 回目は右上四半部に、3 回目は右下四半部に行った。各投与では 3.5 mL のプラセボ緩衝液を約 9 分以上かけて投与し、各投与は 15 分以上の間隔をおいて行った。プラセボ緩衝液 3.5 mL の SC 投与完了とは、ライトが薄緑色から濃緑色に変わり、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定義した。

被験者の内訳及びベースライン特性

全 100 例が AMD を用いてプラセボ緩衝液の投与を 3 回受けた。試験を中止した被験者はいなかった。男性（54%）の方が女性（46%）より多く、被験者の 52%が白人、31%が黒人、10%がアジア人であった。ベースライン時の平均年齢（SD）は 34.6（11.0）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。

有効性

プラセボ緩衝液 3.5 mL の SC 投与完了は、AMD 投与の 94.7%（300 回中 284 回）で達成された（95% CI；91.5%、96.7%）。AMD を用いた投与でプラセボ緩衝液の投与完了となった割合は、最初の時期 1 の 86.0%（95% CI ；77.9%、91.5%）から、時期 2 及び 3 の 99.0%（95% CI ；94.6%、99.8%）まで上昇した。

安全性

治験中に発現した有害事象は 72 例（72.0%）で報告された。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。バイタルサイン又はその他の安全性に関連する観察項目になんらかの傾向は認められなかった。5%以上の被験者に認められた治験中に発現した有害事象は、紅斑（56.0%）、皮膚硬結（43.0%）、硬結（23.0%）、そう痒症（20.0%）、腹部膨満（17.0%）、上腹部痛（16.0%）、下腹部痛（7.0%）及び限局性浮腫（5.0%）であった。

結論

本試験では、AMD を用いて投与したときの送達成功率は高いことが明らかにされた。プラセボ緩衝液の投与完了は、1 回目の投与で 86%、2 回目及び 3 回目の投与で 99%と、投与全体では約 95%で達成された。安全性の解析では、腹部へのプラセボ緩衝液 3.5 mL の SC 投与と関連のある新たな

安全性の傾向は特定されなかった。臨床現場でのAMD使用に関する安全性リスクは特定されなかった。

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

第I相用量漸増反復投与試験を1試験実施して、PHMD被験者におけるevolocumabの薬物動態及び初期忍容性を評価した（2.7.2.2.3.1項）。

2.7.2.2.3.1 20080398試験

治験課題名：安定した用量のスタチンを投与中の高脂血症患者を対象に、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反復投与試験

試験の目的とデザイン

本試験は、安定した用量でスタチンを服用しているHC被験者を対象とした、第I相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、反復投与試験であった。主要目的は、evolocumabを反復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の薬物動態及び薬力学並びにevolocumabを安定したスタチン療法に上乗せ投与したときのevolocumab、PCSK9及びLDL-Cの間の曝露-反応関係を明らかにすること、低～中用量スタチンを使用している被験者と高用量スタチンを使用している被験者との間でevolocumabの薬物動態及び薬力学を比較すること、及びHeFHでない被験者とHeFH被験者との間でevolocumabの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年齢18歳以上70歳以下の成人とした。各コホートにおけるevolocumab用量を表2.7.2-5に示す。最大Day 85まで、頻回の薬物動態用検体採取を実施した。

表 2.7.2-5　各コホート詳細

コホート	選択基準	evolocumab 投与量 (mg)	頻度	総投与量 (mg)	予定被験者数	evolocumab：プラセボ
1	高コレステロール血症低用量又は中用量のスタチンを投与中である	14	QWx6	84	8	3:1
2		35	QWx6	210	8	3:1
3		140	Q2Wx3	420	8	3:1
4		280	Q2Wx3	840	8	3:1
5		420	Q4Wx2	840	8	3:1
6	高コレステロール血症高用量のスタチンを投与中である	140	Q2Wx3	420	12	3:1
7	HeFH	140	Q2Wx3	420	6	2:1

注：evolocumab（1 mL 中に 70 mg/mL バイアル製剤）及びプラセボを皮下注射によって投与した。各コホート内でのプラセボの投与量は被験薬（治験薬）と一致させた（範囲：0.2 mL　［コホート 1］～ 6.0 mL［コホート 5］）。
HeFH = 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体；QW =週に 1 回；Q2W = 2 週に 1 回；Q4W=4 週に 1 回。
出典：20080398 試験の表 7-1

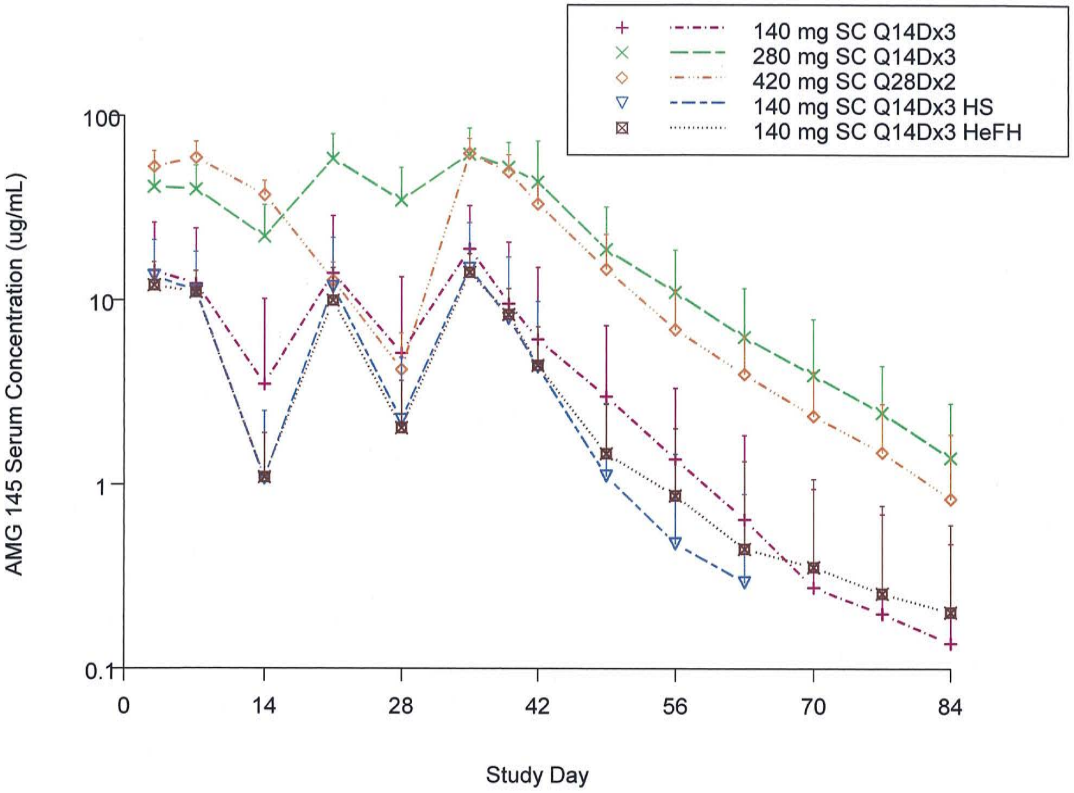
被験者の内訳及びベースライン特性

合計 60 例の被験者が無作為に割り付けられた（evolocumab 群 46 例；プラセボ群 14 例）。3 例が治験薬投与を受ける前に本試験を中止した（3 例とも evolocumab 群）。残った evolocumab 群の 43 例（93.5%）及びプラセボ群の全 14 例（100.0%）が本試験を完了した。治験薬の投与を受けた 57 例のうち、31 例（54.4%）が男性、26 例（45.6%）が女性であった。47 例（82.5%）が白人、7 例（12.3%）がヒスパニック系又はラテン系、2 例（3.5%）が黒人、1 例（1.8%）がアジア人であった。ベースライン時の平均年齢（SD）は evolocumab 群とプラセボ群とで同程度であった（それぞれ 57.0［8.8］歳及び 56.5［7.3］歳）。

薬物動態

非結合型 evolocumab は反復投与後に非線形な薬物動態を示した。140 mg 以上の evolocumab の SC 投与により、リガンドである PCSK9 がほぼ完全に抑制される濃度となったとき、非結合型 evolocumab はおおむね線形な薬物動態を示し、ほかの IgG2 抗体と一致する薬物動態特性となった。C_{max} は初回及び最終投与後約 1 週間に到達した。血清中非結合型 evolocumab 濃度は Q2W 投与では蓄積を示したが、420 mg SC Q4W 投与では蓄積は少なく、投与間隔の違いを反映した（図 2.7.2-11）。

高用量スタチンの被験者における非結合型 evolocumab の C_{max} 及び AUC_{last} は、低～中用量スタチンの被験者よりわずかに低かった。このような薬物動態の変化によって、非結合型 PCSK9 及び LDL-C への効果に低～中用量スタチンの被験者と高用量スタチンの被験者との間で差は認められなかった。HeFH 被験者における非結合型 evolocumab の C_{max} は、同用法・用量（140 mg SC Q2W × 3）の evolocumab 群の低～中用量スタチンの HeFH でない被験者と比較してわずかに低かったが、AUC_{last} 値は同程度であった。このような薬物動態の変化によって、非結合型 PCSK9 及び LDL-C への効果に HeFH 被験者と HeFH でない被験者との間で差は認められなかった。



HeFH =家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体；HS =健康被験者； Q14D = 14 日に 1 回（2 週に 1 回）；
Q28D = 28 日に 1 回（4 週に 1 回）；SC =皮下

コホート 3：140 mg SC 2 週に 1 回（Q2W）×3 回（6 例）；コホート 4：280 mg SC 2 週に 1 回（Q2W）×3 回（6 例）；コホート 5：420 mg SC 4 週に 1 回（Q4W）×2 回（6 例）； コホート 6：140 mg SC 2 週に 1 回（Q2W）×3 回高用量スタチン（9 例）；コホート 7：140 mg SC 2 週に 1 回（Q2W）×3 回 HeFH（4 例）

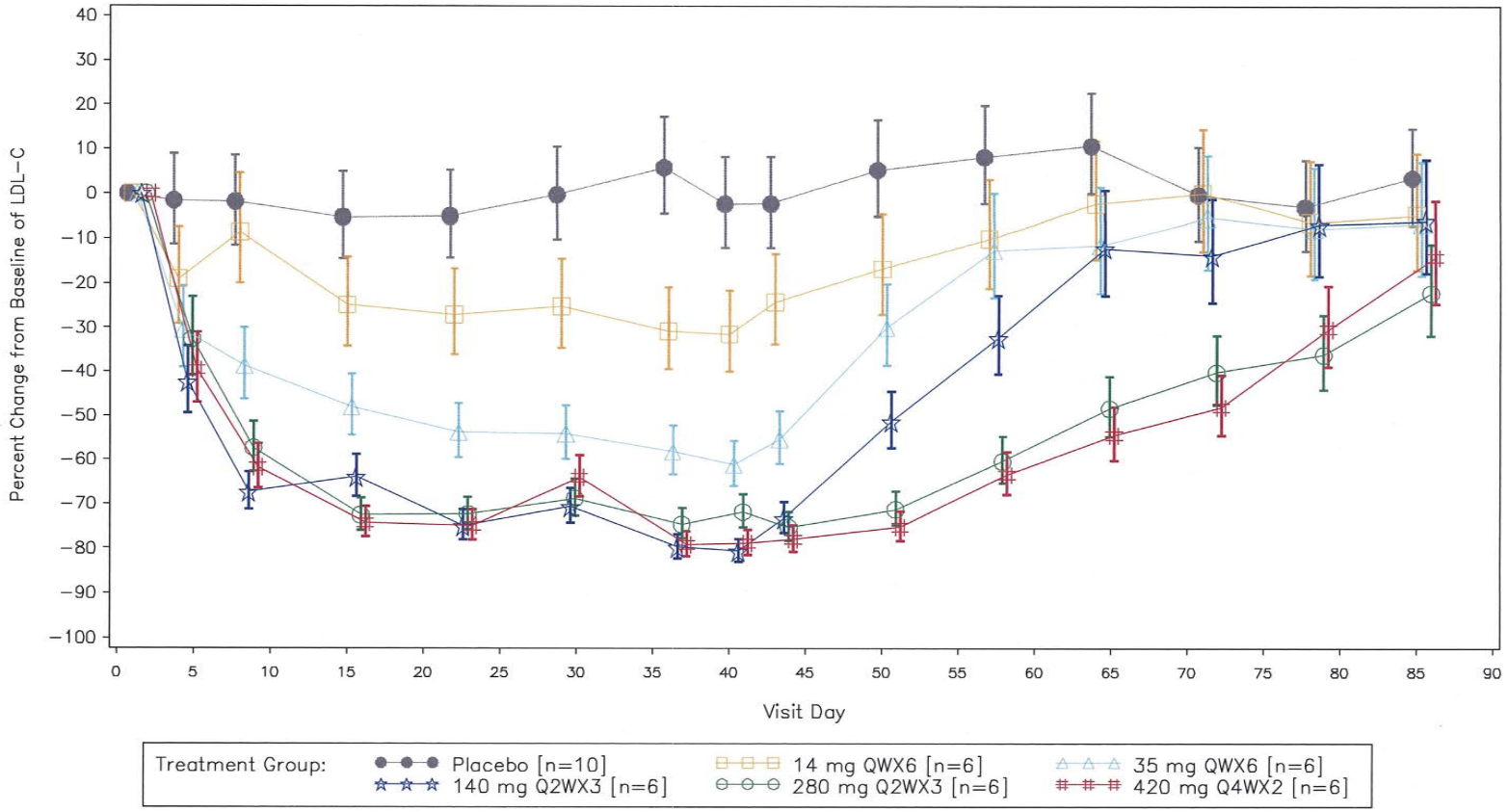
出典：[redacted]

図 2.7.2-11　投与群別の血清中非結合型 evolocumab 濃度（平均値+SD）

薬力学

evolocumab の投与により、LDL-C が用量依存的に低下した。投与終了時点（QW 又は Q2W で 43 日目、Q4W で 57 日目）で、用量漸増コホート（コホート 1～5）の 3 つの高用量コホート（140 mg SC Q2W、280 mg SC Q2W 及び 420 mg SC Q4W）における平均 LDL-C のベースラインからの低下はそれぞれ 73%、75%及び 63%であった（図 2.7.2-12）。本試験において用量漸増コホート（コホート 1～5）の 3 つの高用量コホートのいずれかの時点で測定された LDL-C のベースラインからの最大平均低下は、それぞれ 81%、75%及び 79%であった。LDL-C データを解析したところ、用量漸増コホート（コホート 1～5）のうち 14 mg QW 以外でプラセボと比較して LDL-C の AUC に統計学的に有意な低下（$P < 0.001$）が認められた。HeFH でない被験者（コホート 2～6）では、ベースライン後最初の時点（4 日目）と早期に、プラセボと比較して LDL-C に統計学的に有意な低下（$P \leq 0.05$）が認められ（35 mg SC QW、140 mg SC Q2W、280 mg SC Q2W 及び 420 mg SC Q4W）、280 mg SC Q2W 及び 420 mg SC Q4W の evolocumab 群ではそれぞれ 78 日目及び 71 日目まで持続し

た。HeFH 被験者（コホート 7）では、ベースライン後 2 番目の時点（8 日目）にプラセボと比較して LDL-C に統計学的に有意な低下（$P \leq 0.05$）が認められ、50 日目まで持続した。



注： X 軸の数値は読みやすいよう、わずかにシフトさせた

変化率は（ベースラインに対するモデル化ベースの比 – 1）• 100 によって求められる

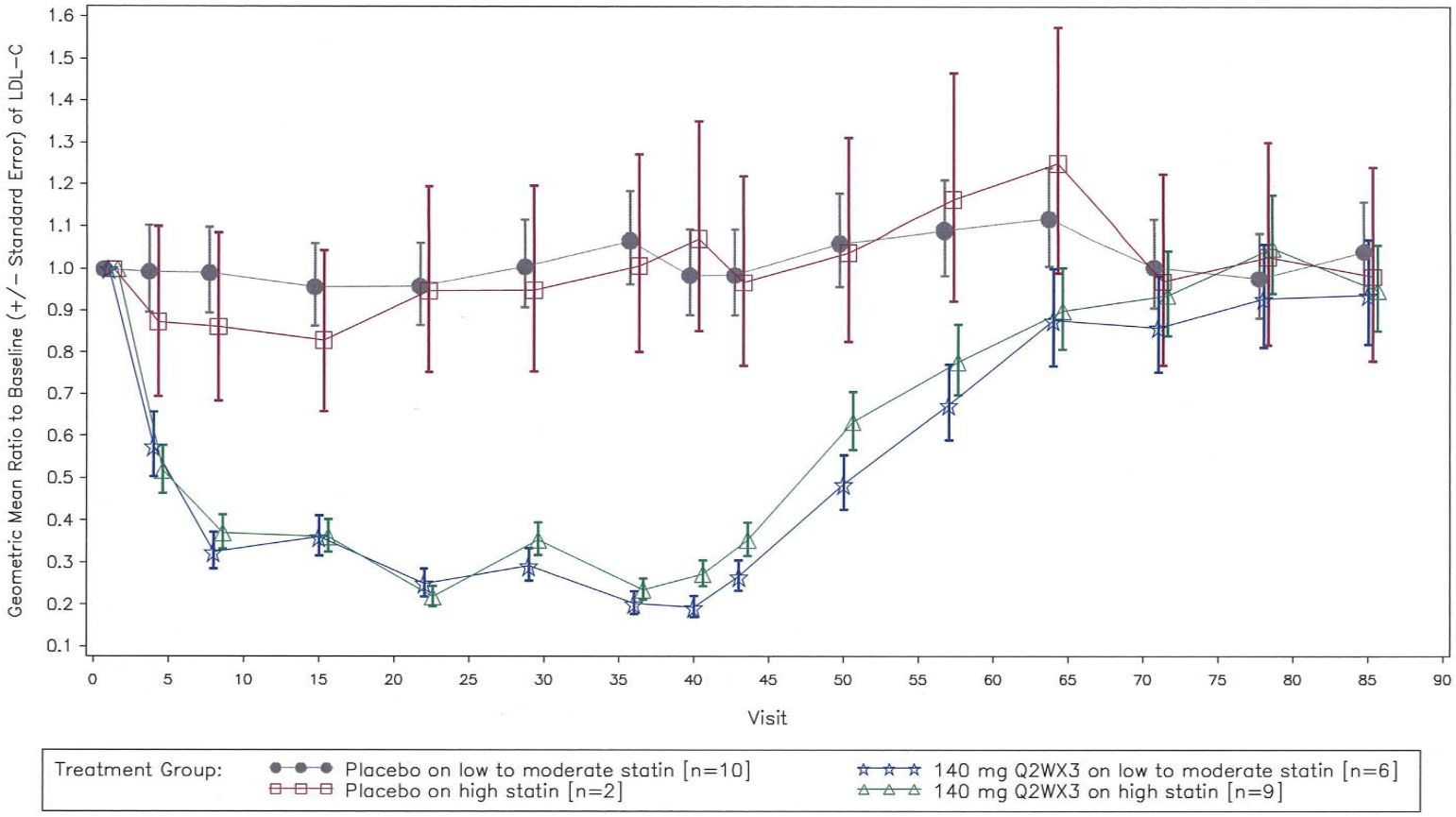
LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール ; QW = 週に 1 回 ; Q2W = 2 週に 1 回 ; Q4W =4 週に 1 回

出典：20080398 試験の図 14-37

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）

evolocumabの投与により、非結合型PCSK9にも用量依存的な低下が認められた。投与終了時点（43日目）で、非結合型PCSK9のベースラインからの平均低下は、evolocumab 140 mg SC Q2W及び280 mg SC Q2Wの用量漸増コホート（コホート1～5）で最も大きかった（それぞれ77%及び94%）。本試験においていずれかの時点で観測された非結合型PCSK9のベースラインからの最大平均低下は両コホートとも96%以上であり、LLOQである15 ng/mL未満となってPCSK9が完全に抑制された。420 mg SC Q4Wコホートでは、投与終了時点（57日目）における非結合型PCSK9の平均低下は、140 mg SC Q2W及び280 mg SC Q2Wのコホートより小さかった（36%）。しかし、本試験のいずれかの時点での非結合型PCSK9のベースラインからの最大平均低下は同程度の96%以上で、完全抑制であった。すべてのevolocumab用量漸増コホート（コホート1～5）でプラセボと比較してPCSK9のAUCに統計学的に有意な低下（すべて$P < 0.001$）が示された。ベースライン後最初の時点（4日目）で、各evolocumab用量漸増コホート（コホート1～5）でプラセボと比較して非結合型PCSK9に統計学的に有意な低下（$P \leq 0.05$）が認められ、14 mg QWを除き、各evolocumabコホートで少なくとも投与終了時点（それぞれ43日目又は57日目）まで持続した。

コホート6（高用量スタチン）では、LDL-C及び非結合型PCSK9のベースラインから43日時点の平均低下率はそれぞれ65%及び70%であり、LDL-C及び非結合型PCSK9のベースラインからいずれかの時点での最大平均低下率はそれぞれ78%及び97%以上（完全抑制）であった。高用量スタチンの被験者で140 mg SC Q2WのevolocumabとプラセボとLDL-CのAUC及び非結合型PCSK9のAUCに統計学的に有意な低下（$P < 0.001$）が認められた。しかし、同用法・用量のevolocumab群の高用量スタチンの被験者と低～中用量スタチンの被験者を比較したところ、LDL-Cの平均変化に差は認められなかった（図2.7.2-13）。



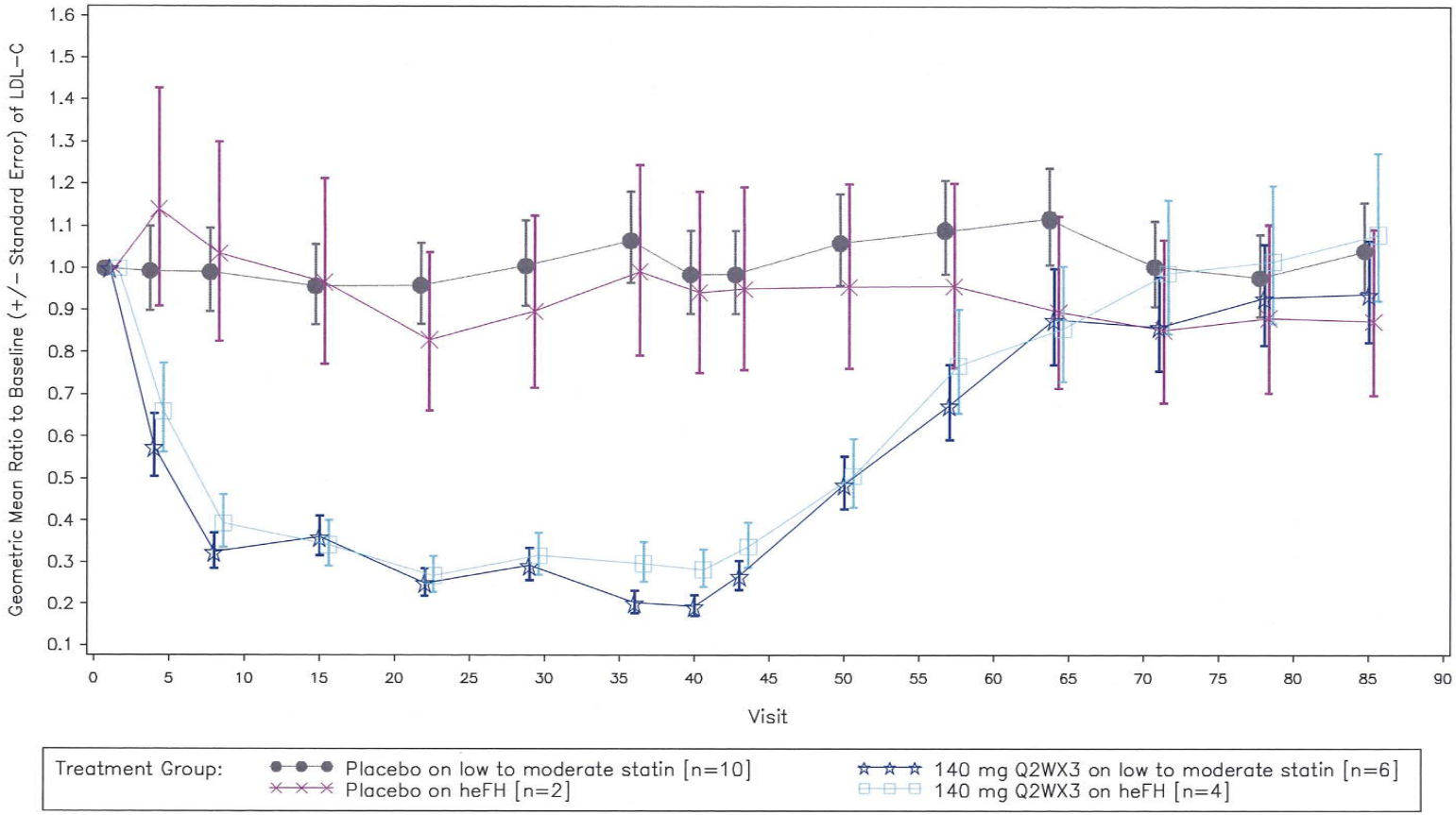
注： X 軸の数値は読みやすいよう、わずかにシフトさせた

LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール ; QW = 週に 1 回 ; Q2W =2 週に 1 回 ; Q4W =4 週に 1 回

出典：20080398 試験の図 14-13

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）

コホート 7（HeFH）において evolocumab 140 mg SC Q2W で投与された被験者では、LDL-C 及び非結合型 PCSK9 のベースラインから投与終了までの平均低下率はそれぞれ 66%及び 70%であり、LDL-C 及び非結合型 PCSK9 のベースラインから試験中のいずれかの時点での最大平均低下率は、それぞれ 73%及び 96%以上（完全抑制）であった。HeFH 被験者で evolocumab 140 mg SC Q2W 群とプラセボ群を比較すると、LDL-C の AUC 及び非結合型 PCSK9 の AUC に統計学的に有意な低下が認められた（$P < 0.001$）。同用法・用量の evolocumab 群の中で低～中用量スタチンの HeFH でない被験者と HeFH 被験者を比較すると、LDL-C の平均変化量に差は認められなかった（図 2.7.2-14）。



注： x-軸の数値は読みやすいよう、わずかにシフトさせた

HeFH = 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体；LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール；QW = 週に 1 回；Q2W = 2 週に 1 回

出典：20080398 試験の図 14-14

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）

安全性

治験中に発現した有害事象は、evolocumab 群の 28/43 例（65.1%）、プラセボ群の 9/14 例（64.3%）で報告された。有害事象のほとんど（78%）は軽度と報告された。重篤、死に至る、又は投与中止に至った有害事象はなかった。臨床検査値、心電図又はバイタルサインに対する evolocumab の臨床的に重要な影響を示す傾向は認められなかった。

結論

evolocumab 反復投与時の安全性及び忍容性は、検討した最高用量（420 mg SC Q4W）まで良好であった。非結合型 evolocumab は反復投与後に非線形な薬物動態を示した。evolocumab を 140 mg 以上 SC 投与したときには、リガンドである PCSK9 がほぼ完全に抑制され、非結合型 evolocumab はおおむね線形な薬物動態を示した。最高血清中非結合型 evolocumab 濃度は、初回及び最終の SC 投与後約 1 週間に認められた。血清中非結合型 evolocumab 濃度は Q2W 投与では蓄積を示したが、420 mg SC Q4W 投与では蓄積は少なく、投与間隔の違いを反映した。

evolocumab の投与により、LDL-C に用量依存的な低下が認められ、3 つの高用量漸増コホートにおいて、投与終了時点に最大の低下が認められた。LDL-C 低下の持続期間も用量依存的であり、280 mg SC Q2W 及び 420 mg SC Q4W の evolocumab 群で最も長かった。また、evolocumab の投与により、非結合型 PCSK9 に用量依存的な低下が認められ、140 mg SC Q2W 及び 280 mg SC Q2W のコホートで投与終了時点に最大の低下が認められた。スタチンの用量（低～中用量又は高用量）又は HeFH の疾患のいずれも、evolocumab の薬力学に影響を及ぼさないと考えられた。

本試験の結果から、HC 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。

2.7.2.2.4　内因性要因による薬物動態

第 I 相試験 2 試験において内因性要因による evolocumab の薬物動態を評価した。この試験の結果の要約を 2.7.2.2.4.1 及び 2.7.2.2.4.2.項に示す。腎機能障害及び人口統計学的共変量を取り入れた試験の薬物動態及び薬力学解析をそれぞれ 2.7.2.3.5.6 項及び 2.7.2.3.5.7 項に記載する。

2.7.2.2.4.1　20120341 試験

治験課題名：肝機能障害患者及び健康被験者を対象に evolocumab の薬物動態を評価する非盲検並行群間試験

試験の目的とデザイン

本試験は、肝機能障害患者及び健康被験者を対象とした非盲検並行群間試験であった。本試験の主要目的は、evolocumab の薬物動態を軽度及び中等度の肝機能障害患者と健康被験者で比較することであった。副次目的は、軽度及び中等度の肝機能障害患者及び健康被験者に evolocumab を単回投与したときの安全性及び忍容性、LDL-C 反応並びに PCSK9 反応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 歳以下の成人とした。被験者を、肝機能障害の程度に応じて 3 群のいずれか（1 群あたり被験者 8 例）に割り付けた。

- 第 1 群：Child-Pugh 分類 A（軽度の肝機能障害）
- 第 2 群：Child-Pugh 分類 B（中等度の肝機能障害）
- 第 3 群：健康（肝機能障害なし）

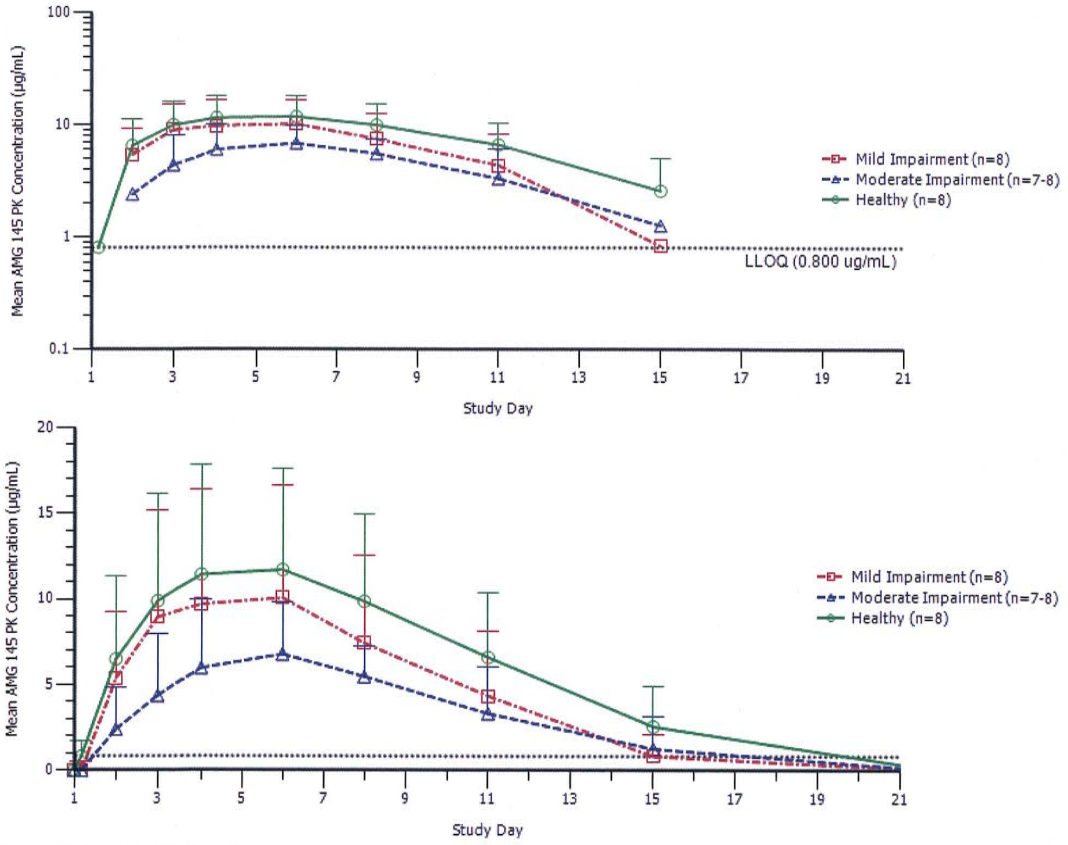
各被験者が evolocumab 140 mg の単回 SC 投与を受けた。Day 57 まで、薬物動態、安全性、忍容性及び薬力学の評価を行った。頻回の薬物動態用検体採取を実施した。

被験者の内訳及びベースライン特性

合計 24 例（健康群、軽度肝機能障害群及び中等度肝機能障害群の各群 8 例）の被験者が evolocumab 140 mg の単回 SC 投与を受けた。24 例の全被験者が試験を完了した。男性の方が女性より多く（それぞれ 83.3%及び 16.7%）、被験者の 75.0%が白人、25.0%が黒人であった。ベースライン時の平均年齢（SD）は 48.7（5.0）歳であった。

薬物動態

evolocumab 140 mg 単回 SC 投与後の曝露量は肝機能障害の程度の悪化とともに低下した（図 2.7.2-15）。t_{max} の中央値は各群で 4.5 日又は 5.0 日であった。肝機能障害のない健康群と比較して、AUC_{last} の最小二乗平均は軽度肝機能障害群では 39%、中等度肝機能障害群では 47%低く（P = 0.090）、C_{max} の最小二乗平均は軽度肝機能障害群では 21%、中等度肝機能障害群では 34%低かった（P = 0.18）。

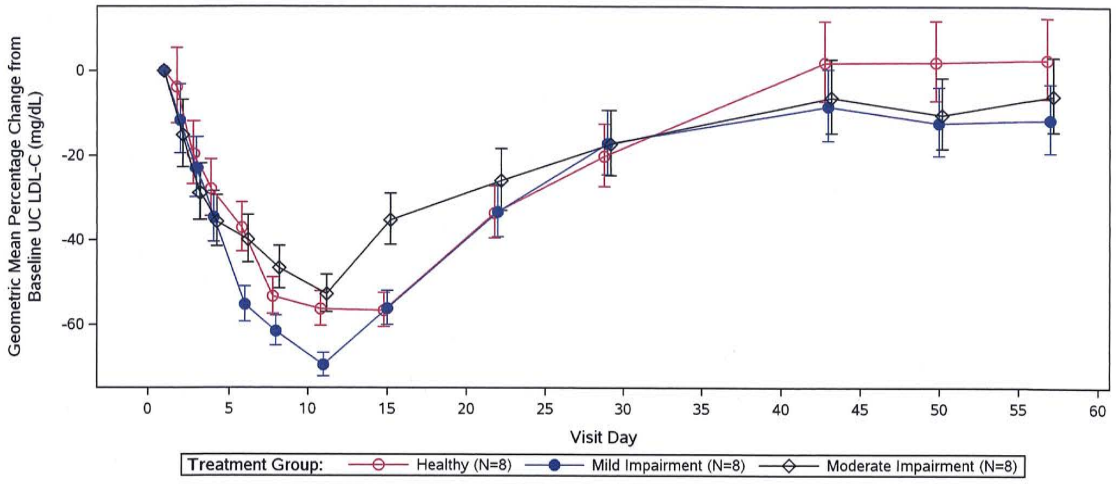


上: 対数－線形；下: 線形－線形
PK = 薬物動態；SC = 皮下；SD = 標準偏差。
点線は定量下限（LLOQ; 0.800 µg/mL）を示す。 LLOQ 未満の平均値は 0 に変換した。
出典：[redacted]（第[redacted]版）

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）

薬力学

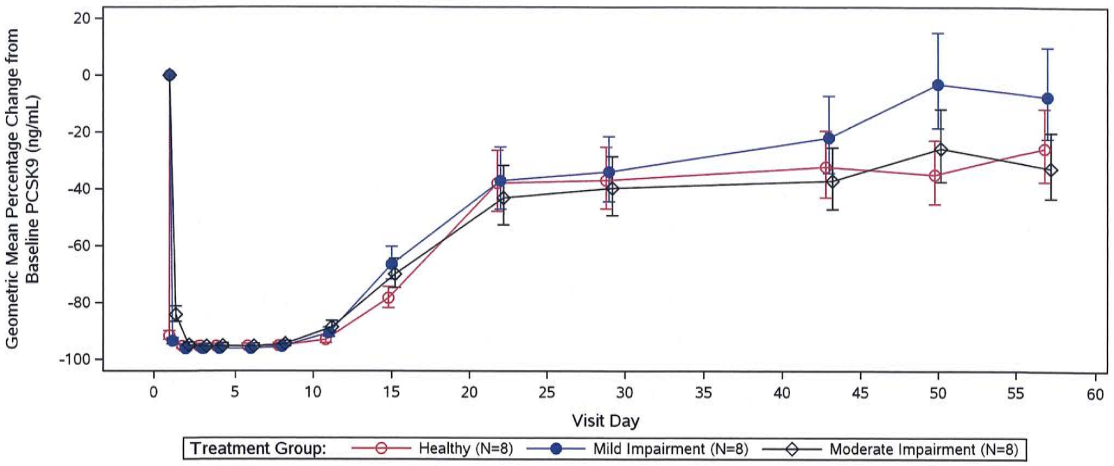
ベースライン時の LDL-C 濃度は、健康群（104 mg/dL）、軽度肝機能障害群（105 mg/dL）及び中等度肝機能障害群（106 mg/dL）で同程度であった。LDL-C の Day 1 から Day 57 までの効果曲線下面積（$AUEC_{day1-57}$）を肝機能障害群と健康群で比較したところ、統計学的に有意な差は認められなかった。各群において、Day 11 に LDL-C 濃度の最低値が認められ、ベースラインからの最大平均変化率は 50%以上であった（図 2.7.2-16）。



X 軸の数値は読みやすいよう、わずかにシフトさせた
幾何平均変化率は（ベースラインに対するモデル化ベースの比– 1）• 100 によって求められる
UC = 超遠心法；LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール
出典：20120341 試験の図 14-11.1

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）

ベースライン時の PCSK9 濃度は、健康群（343 ng/dL）、軽度肝機能障害群（339 ng/dL）及び中等度肝機能障害群（343 ng/dL）で同程度であった（P = 0.43）。evolocumab 140 mg の単回 SC 投与後、平均 PCSK9 濃度は急速に低下し、PCSK9 の濃度-時間推移は、健康群、軽度肝機能障害群及び中等度肝機能障害群で同様であった（図 2.7.2-17）。



X 軸の数値は読みやすいよう、わずかにシフトさせた
幾何平均変化率は（ベースラインに対するモデル化ベースの比– 1）• 100 によって求められる
PCSK9 の定量下限は 15 ng/mL に設定
PCSK9 = プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型
出典: 20120341 試験の図 14-11.3

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）

安全性

有害事象が、健康群の 1 例（12.5%）、軽度肝機能障害群の 4 例（50.0%）、中等度肝機能障害群の 2 例（25.0%）の被験者で報告された。治験中に発現した有害事象はすべて軽度（CTCAE グレード 1）又は中等度（CTCAE グレード 2）であった。重篤な有害事象（うつ病）が 1 例（4.2%）で報告され、この有害事象は治験担当医師によって evolocumab 投与と関連なしと判断された。死に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。バイタルサイン、ECG 及び臨床検査値に重要な異常を示す変動は認められなかった。抗 evolocumab 抗体が陽性となった被験者はいなかった。

結論

evolocumab 140 mg 単回 SC 投与後の非結合型 evolocumab 曝露量は肝機能障害の程度の悪化とともに低下した。肝機能障害患者（軽度及び中等度肝機能障害）と健康被験者（肝機能障害なし）との間で t_{max} の中央値に差は認められなかった。軽度又は中等度肝機能障害患者の evolocumab の安全性及び薬力学は、健康被験者と同様であった。したがって、軽度～中等度肝機能障害患者では用量調節は不要と考えられた。

2.7.2.2.4.2　20140213 試験

治験課題名：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を対象に evolocumab の薬物動態を評価する非盲検並行群間試験

試験の目的とデザイン

本試験は、重度腎機能障害患者、透析中末期腎不全患者及び腎機能正常者を対象とした非盲検並行群間試験であった。本試験の主要目的は、evolocumabの薬物動態を重度腎機能障害及び透析中末期腎不全患者と腎機能正常者において評価することであった。副次目的は、重度腎機能障害、透析中末期腎不全患者及び腎機能正常者にevolocumabを単回投与したときの安全性及び忍容性、免疫原性、LDL-C反応並びにPCSK9反応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70歳以下の成人とした。被験者を腎機能障害の程度に応じて3群のいずれか（1群あたり被験者6例）に割り付けた。

- 第1群：腎機能正常者（推算糸球体濾過量［eGFR］が90 mL/min/1.73 m^2以上）
- 第2群：重度腎機能障害患者（eGFRが15～29 mL/min/1.73 m^2、試験登録から6カ月以内に透析又は腎移植が必要とは想定されず、試験期間中、重度の腎機能障害を有する被験者）
- 第3群：透析中末期腎不全患者（試験登録から6カ月以内に腎移植の予定がない）

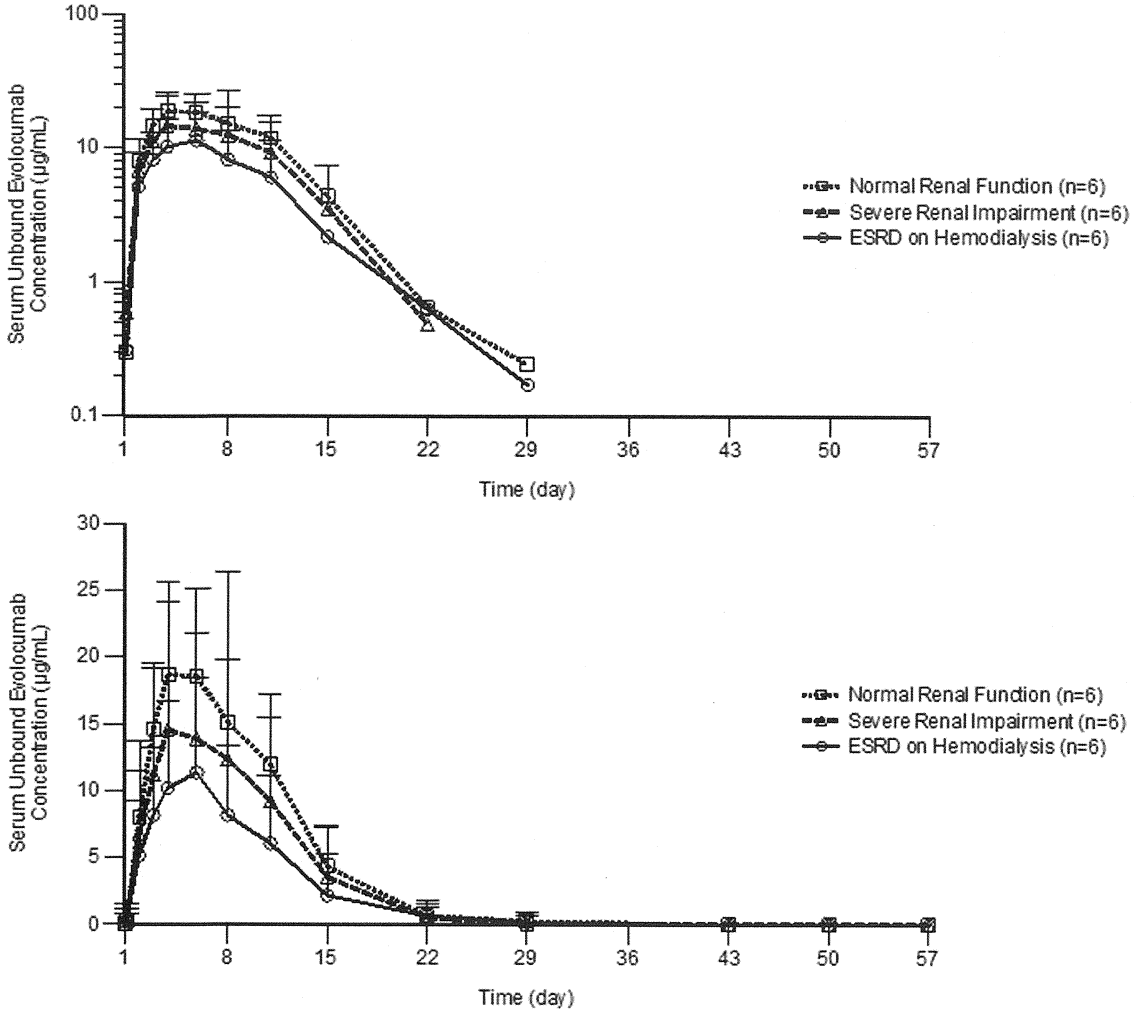
各被験者がevolocumab 140 mgの単回SC投与を受けた。Day 57まで、薬物動態、安全性、忍容性及び薬力学の評価を行った。頻回の薬物動態用検体採取を実施した。

被験者の内訳及びベースライン特性

合計18例（各群6例）の被験者がevolocumab 140 mgの単回SC投与を受けた。18例の全被験者が試験を完了した。男性の方が女性より多く（それぞれ61.1%及び38.9%）、被験者の66.7%が白人、33.3%が黒人であった。ベースライン時の平均年齢（SD）は57.2（9.6）歳であった。

薬物動態

evolocumab 140 mg単回SC投与後の曝露量は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、低下がみられた（図2.7.2-18）。腎機能正常群と比較して、AUC_{last}の最小二乗平均は重度腎機能障害群では24%、また透析中末期腎不全群では45%低く、C_{max}の最小二乗平均は、重度腎機能障害群では30%、また透析中末期腎不全群では45%低かった。t_{max}の中央値は各群3.1～4.9日で、腎機能障害の程度により影響を受けなかった。

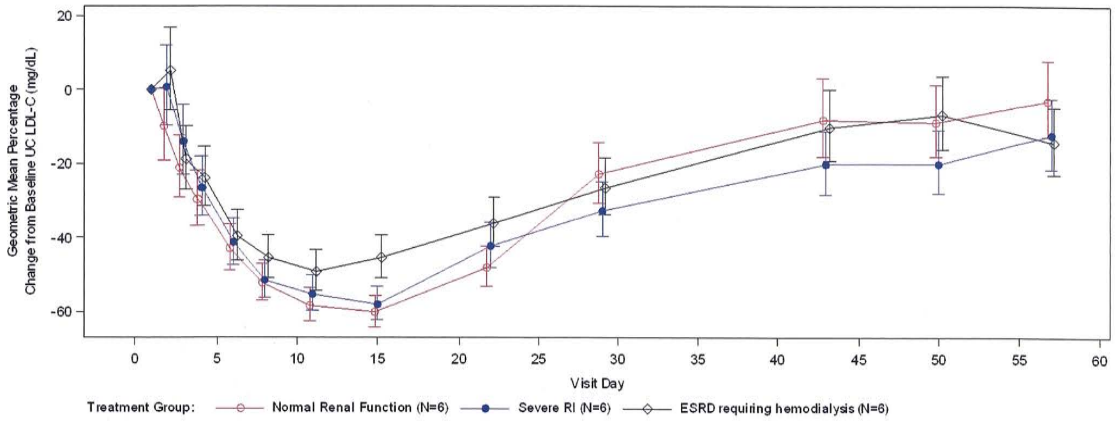


上: 対数－線形；下: 線形－線形
ESRD = 末期腎不全；SD = 標準偏差
出典：20140213 試験の図 11-1

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）

薬力学

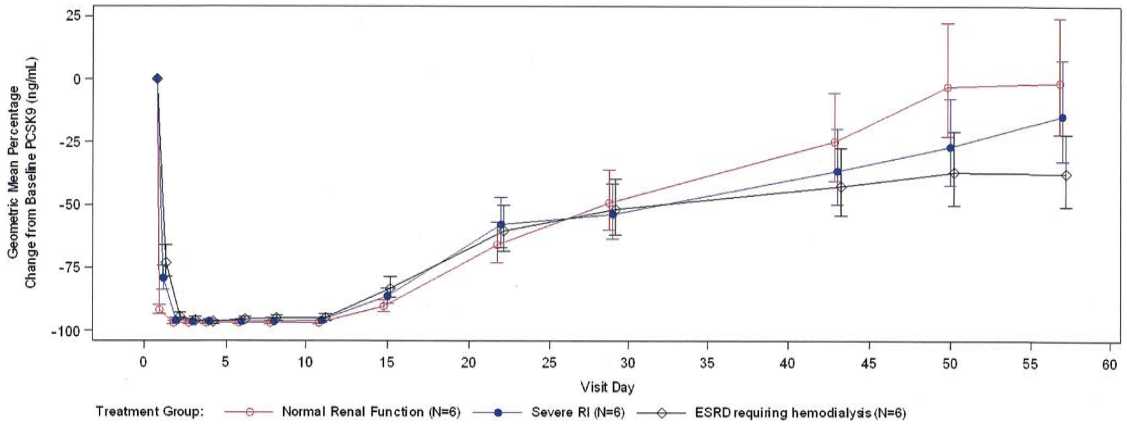
ベースライン時の LDL-C 濃度の最小二乗幾何平均は、腎機能正常群（126.0 mg/dL）、重度腎機能障害群（93.5 mg/dL）及び透析中末期腎不全群（114.7 mg/dL）で同程度であった（P = 0.11）。LDL-C の Day 1 から Day 57 までの効果曲線下面積（$AUEC_{day1-57}$）を腎機能障害群と腎機能正常群で比較したところ、有意な差は認められなかった。各群において、Day 11～Day 15 に LDL-C 濃度の最低値が認められ、ベースラインからの最大平均変化率は-60%～-49%であった（図 2.7.2-19）。



X 軸の数値は読みやすいよう、わずかにシフトさせた
幾何平均変化率は（ベースラインに対するモデル化ベースの比– 1）• 100 によって求められる
UC = 超遠心法；LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール
出典: 20140213 試験の図 11-2

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）

ベースライン時の PCSK9 濃度の最小二乗幾何平均は、腎機能正常群（456.9 ng/mL）、重度腎機能障害群（399.3 ng/mL）及び末期腎不全群（449.4 ng/mL）で同程度であった（P = 0.69）。evolocumab 140 mg の単回 SC 投与後、平均 PCSK9 濃度は急速に低下し、いずれの群も投与から 4 時間後にベースラインから 73%以上の低下を、また Day 2～Day 11 にかけて 94%以上の低下をそれぞれ示した（図 2.7.2-20）。



X 軸の数値は読みやすいよう、わずかにシフトさせた
幾何平均変化率は（ベースラインに対するモデル化ベースの比– 1）• 100 によって求められる
PCSK9 の定量下限は 15 ng/mL に設定
PCSK9 = プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型
出典: 20140213 試験の図 11-3

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）

安全性

有害事象が、腎機能正常群の 1 例（17%）、重度腎機能障害群の 1 例（17%）及び末期腎不全群の 2 例（33%）で報告された。2 例以上で報告された有害事象は認められなかった。1 件の重篤な有

害事象（高カリウム血症、グレード3）が1例（6%）で報告された。重度腎機能障害患者に発現したこの有害事象は、治験担当医師によって慢性腎臓病によるものと判断され、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム投与により回復した。治験責任医師によりこの有害事象はevolocumab投与と関連なしと判断され、被験者は試験を継続した。その他の事象の重症度は、グレード1～2であった。治験責任医師によりevolocumab投与と関連すると判断された有害事象は認められず、死に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。バイタルサイン及び臨床検査値に重要な異常を示す変動は認められなかった。抗evolocumab抗体が陽性となった被験者はいなかった。

結論

evolocumab 140 mg単回SC投与後の非結合型evolocumab曝露量は重度腎機能障害患者及び透析中末期腎不全患者において低下した。すべての群でt_{max}の中央値は同様であった。重度腎機能障害患者又は透析中末期腎不全患者のevolocumabの安全性及び薬力学は、腎機能正常者と同様であった。したがって、重度腎機能障害患者又は透析中末期腎不全患者で用量調節は不要と考えられた。

2.7.2.2.5　外因性要因による薬物動態

外因性要因が非結合型evolocumabの薬物動態に及ぼす影響を主要又は副次評価項目として評価する試験は実施しなかった。共変量としてスタチン又はスタチン+エゼチミブの併用投与を含む全試験を通しての薬物動態及び薬力学解析を2.7.2.3.5.2項に記載する。

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

その他の試験（「生物製剤学」及び「有効性及び安全性」試験）に分類される臨床試験18試験から、臨床薬理データが得られている（表2.7.2-1参照）。

生物薬剤学試験2試験の結果の要約を2.7.1.2項に記載する。これらの試験の薬物動態及び薬力学の重要な結果の要約を表2.7.2-75に示す。

evolocumabの有効性及び安全性に関する17試験の結果の要約を2.7.3.2項に記載する。これらの試験の薬物動態及び薬力学の重要な結果の要約を表2.7.2-76に示す。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項には、以下のように、全試験を通したevolocumabの薬物動態及び薬力学プロファイルを要約する。

- 日本人被験者集団と日本人以外の被験者集団との用量反応の類似性（2.7.2.3.1項）
- PHMD（日本においてはHC［HeFHを含む］）被験者に対する用法・用量の選択（2.7.2.3.2項）
- HoFH被験者に対する用法・用量の選択（2.7.2.3.3項）
- 第0相試験における製剤選択のための忍容性（2.7.2.3.4項）
- PHMD（日本においてはHC［HeFHを含む］）被験者におけるevolocumabの薬物動態及び薬力学プロファイルに及ぼす、以下の内因性及び外因性要因の影響の検討
  - PHMD（日本においてはHC［HeFHを含む］）被験者と健康被験者の比較（2.7.2.3.5.1項）
  - スタチン治療有無の比較（2.7.2.3.5.2項）
  - 個々のスタチン（2.7.2.3.5.3項）
  - HeFH被験者とPHMD（日本においてはHC［HeFHを含む］）被験者の比較（2.7.2.3.5.4項）
  - 肝機能障害（2.7.2.3.5.5項）
  - 腎機能障害（2.7.2.3.5.6項）
  - 人口統計学的共変量（2.7.2.3.5.7項）
- 民族差の影響の評価を含む、PHMD（日本においてはHC［HeFHを含む］）被験者における母集団薬物動態及び薬力学解析（2.7.2.3.5.8項）
- evolocumabの薬物動態及び薬力学プロファイルに及ぼすHoFHであることの影響の検討（2.7.2.3.6項）

QT評価を含む心機能に及ぼすevolocumabの影響を2.7.4.4.2項及びISS Appendix 1（5.3.5.3項）において検討する。

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

2.7.2.3.1.1　要約

日本人被験者集団を対象とした臨床試験（健康被験者あるいはHC［HeFHを含む］被験者）と日本人以外の被験者を対象とした臨床試験（健康被験者あるいはPHMD被験者）における、薬物動態及び薬力学（LDL-C及びPCSK9）の試験間比較により、二つの集団間のevolocumabの用量-反応プロファイルの類似性が示された。したがって、2.7.2.3.2項～2.7.2.3.5項に示すように、海外申請時のPHMD被験者の全試験を通しての結果の比較と解析は、日本人被験者集団にも適用可能であると考えられた。

国内で実施した第II相及び第III相試験では、HeFH被験者の数が少なかったため、日本人のHeFH被験者とHeFHでない日本人被験者との薬物動態及び薬力学データの比較には限界があった（20110231試験でevolocumab群11例及び20120122試験でevolocumab群13例）。しかし、2.7.2.3.5.4項で示したように、海外第III相試験の試験間解析では、HeFH被験者約200例とHeFHでない被験者約1000例の薬物動態及び薬力学に意味のある差は認められなかった。

2.7.2.3.1.2　方法

evolocumab 単回投与の第 I 相試験では、健康被験者を対象とした 20110121 試験（日本人被験者へ 70 ～420 mg 投与、白人被験者へ 210 mg 投与）及び 20080397 試験（日本人以外の被験者へ 7 ～420 mg 投与）において、広範囲の固定用量 SC 投与を探索するために頻回の薬物動態用検体採取を用いた。そして、スタチンとの併用で evolocumab の投与を受けた PHMD 被験者（日本においては HC［HeFH を含む］被験者）を対象に、6 種類の固定用量（70～420 mg）及び 2 種類の SC 投与間隔（Q2W 及び Q4W）を検討した日本人以外の被験者集団（20101155 試験、20090158 試験、20110115 試験及び 20110117 試験）及び日本人被験者集団（20110231 試験及び 20120122 試験）での反復投与第 II 相及び第 III 相試験から得られた限定の検体採取あるいは少数回の検体採取データと、第 I 相試験から得られたデータを併合した。

2.7.2.3.1.3　薬物動態

健康被験者

evolocumab 70 ～420 mg の用量範囲の SC 投与の AUC 及び C_{max} について、20110121 試験の日本人被験者と 20080397 試験の日本人以外の被験者（81%が白人）との間で比較すると、非結合型 evolocumab の曝露量は重なり合っていたが、420 mg 単回投与時の曝露量は日本人被験者で高かった（表 2.7.2-6）。20110121 試験内では、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（図 2.7.2-21）。

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

	evolocumab 70 mg SC		evolocumab 210 mg SC			evolocumab 420 mg SC	
	日本人[a]	日本人以外[b]	日本人[a]	白人[a]	日本人以外[b]	日本人[a]	日本人以外[b]
試験番号	20110121	20080397	20110121	20110121	20080397	20110121	20080397
N	6	6	6	6	6	6	6
AUC_{last}（day•μg/mL）	76.3 (58.0)	48.1 (29.9)	501 (218)	504 (139)	343 (94.1)	1970 (749)	842 (333)
C_{max}（μg/mL）	9.53 (6.37)	7.19 (3.54)	31.9 (11.1)	33.0 (7.06)	24.7 (4.27)	104 (31.4)	46.0 (17.2)
T_{max}（day）	3.0 (2.0-4.0)	4.0 (3.0-5.0)	6.5 (4.0-9.0)	6.0 (3.0-7.0)	5.5 (4.0-10)	6.5 (3.0-10)	7.0 (4.0 - 7.0)

[a] 20110121 試験では、日本人又は白人被験者のみを組み入れた

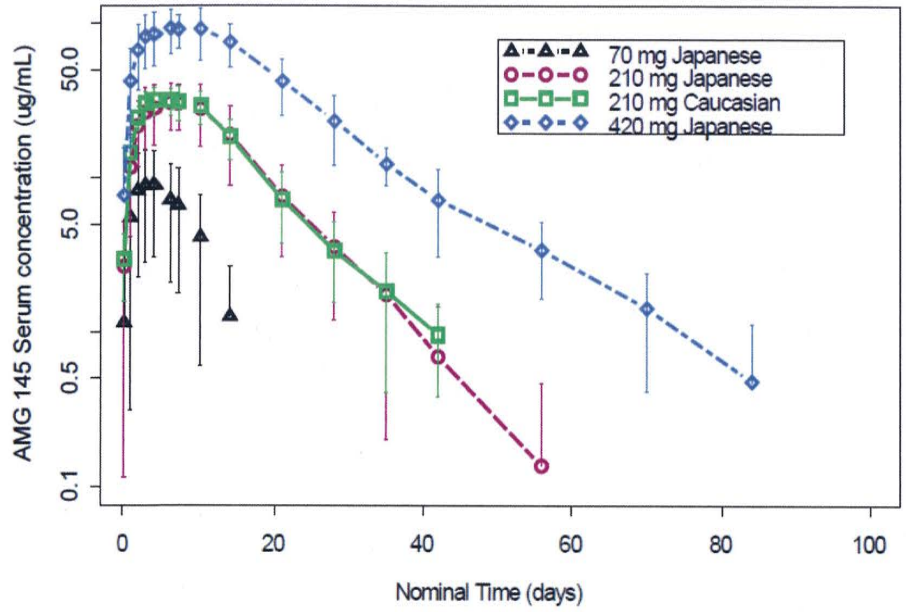
[b] 20080397 試験では、人種にかかわらず被験者を組み入れた；evolocumab 投与を受けた被験者の 81% は白人であり、日本人はいなかった

注：AUC_{last} 及び C_{max} は平均値（SD）として示す；T_{max} は中央値（範囲）として示す

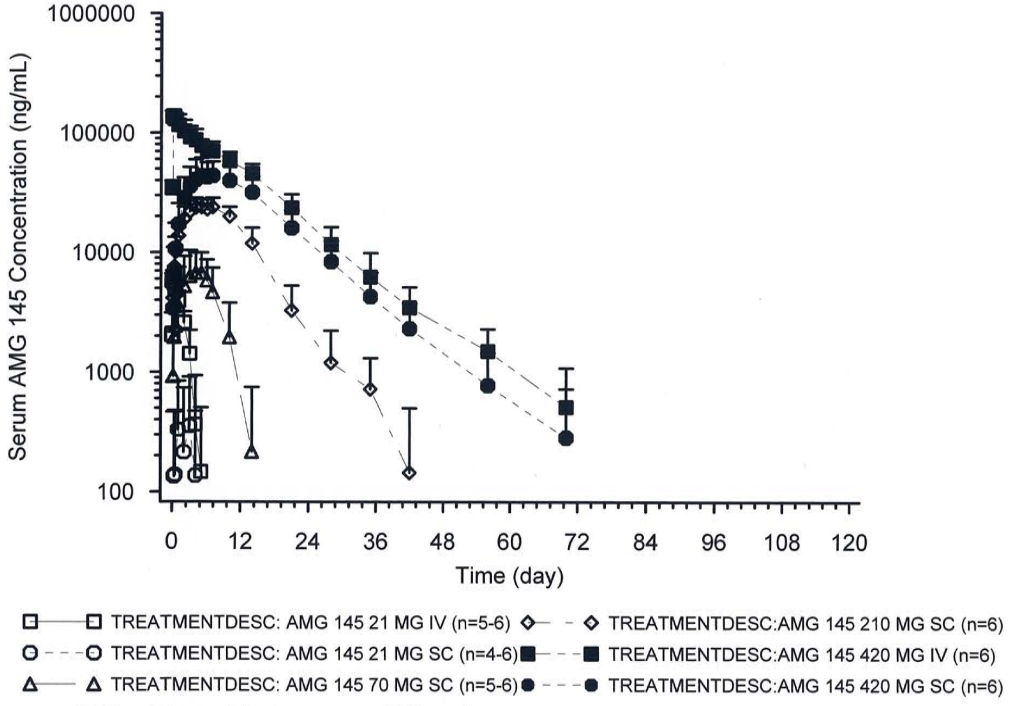
AUC_{last} = 投与後 0 時間から定量可能な最終時点までの血清中濃度-時間曲線下面積；C_{max} =最高血中濃度；SC = 皮下；T_{max} =最高血中濃度到達時間

出典：20110121 試験の表 10-3 、20080397 試験の表 10-5

日本人：20110121 試験



日本人以外：20080397 試験



出典：20110121 試験の図 10-3 及び 20080397 試験の表 10-5

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

PHMD（日本においてはHC［HeFHを含む］）被験者

投与8週時点から12週時点まで週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データに基づき、PHMD被験者（日本においてはHC［HeFH］被験者）のうち、日本人被験者集団（20110231試験）及び日本人以外の被験者集団（20101155試験及び20090158試験）を対象とした第II相試験における薬物動態パラメータを、evolocumab Q2W投与については表2.7.2-7に、evolocumab Q4Wについては表2.7.2-8に示した。第II相試験においてevolocumabの投与を受けた日本人及び日本人以外の被験者のAUC_{wk8-12}のボックスプロットを、Q2W投与については図2.7.2-22に、Q4W投与については図2.7.2-23に示した。evolocumab 70～420 mgの用量範囲では、AUC_{wk8-12}及びC_{max}に基づく非結合型evolocumab曝露量は全試験間で日本人被験者の方が高かったが、プロットは重なっていた。

第II相試験の12週時点の血清中非結合型evolocumab濃度を、Q2W投与については表2.7.2-9に、Q4W投与については表2.7.2-10に示した。これらの第II相試験では、evolocumab投与12週時点の非結合型evolocumab濃度は、HeFH被験者を含む日本人被験者集団及び日本人以外の被験者集団で類似していた。

日本人被験者に第II相継続投与試験（20110110試験）で非盲検下evolocumab 420 mg SC投与されとき、血清中非結合型evolocumab濃度のトラフ値の平均（SD）は、12週から64週にわたって14.9 (11.9)～21.5 (18.1) μg/mLの範囲内であった（補遺4）。

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

	70 mg SC Q2W			105 mg SC Q2W	140 mg SC Q2W		
	合計：日本人	合計：日本人以外	HeFH：日本人	合計：日本人以外	合計：日本人	合計：日本人以外	HeFH：日本人
試験番号	20110231	20101155	20110231	20101155	20110231	20101155	20110231
N	14	10	0	16	21	19	0
AUC_{wk8-12}	112 (55.5)	67.3 (48.8)	-	140 (89.5)	490 (277)	304 (200)	-
C_{max}	7.25 (2.95)	4.52 (2.93)	-	9.29 (5.30)	26.3 (12.6)	17.6 (9.31)	-

- = データなし；AUC_{wk8-12} =投与後 8 週時点から投与後 12 週時点までの血清中濃度-時間曲線下面積；C_{max} = 最高血中濃度；HeFH = 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体；Q2W =2 週に 1 回；SC = 皮下

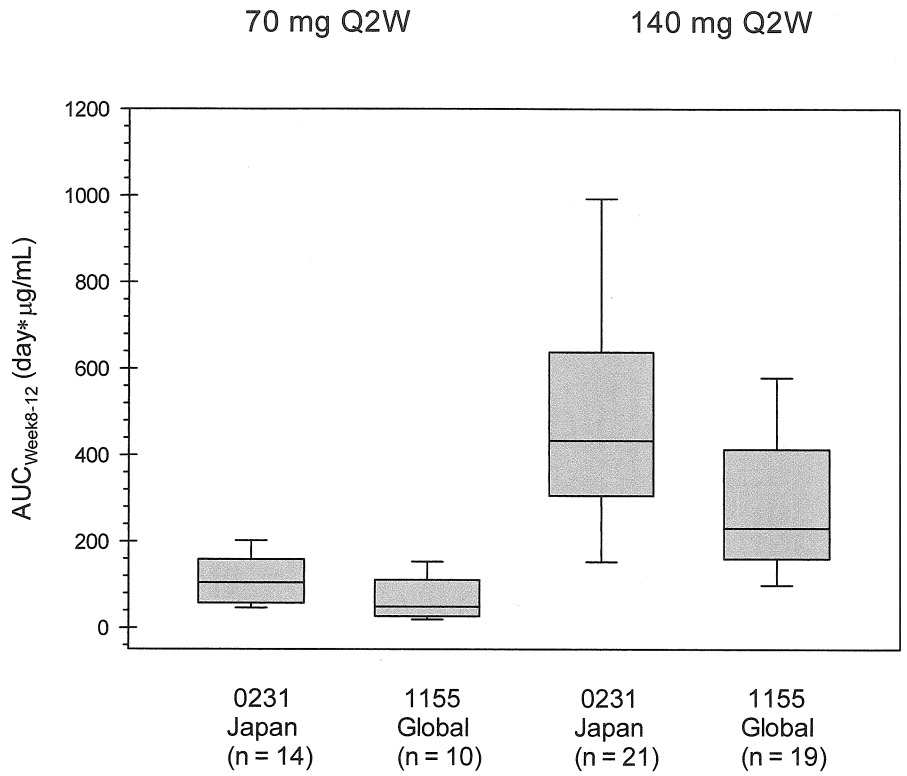
出典：20110231 試験の表 11-1、20110231 試験の Listing 16-2.4.1 及び Appendix の表 5-1（16.1.13.1 項）並びに Appendix の表 5-2 （16.1.13.1 項）、20101115 試験の表 10-1

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

	280 mg SC Q4W			350 mg SC Q4W		420 mg SC Q4W			
	合計：日本人	合計：日本人以外	HeFH：日本人	合計：日本人以外	HeFH：日本人以外	合計：日本人	合計：日本人以外	HeFH：日本人	HeFH：日本人以外
試験番号	20110231	20101155	20110231	20101155	20090158	20110231	20101155	20110231	20090158
N	27	18	2	23	17	20	21	1	16
AUC_{wk8-12}	514 (291)	564 (245)	467.5 (-)	524 (231)	723 (527)	1140 (544)	746 (342)	792 (-)	1010 (653)
C_{max}	35.8 (17.0)	41.5 (16.4)	38.6 (-)	40.3 (15.5)	52.1 (28.3)	68.8 (27.0)	54.6 (23.8)	53.4 (-)	72.4 (40.9)

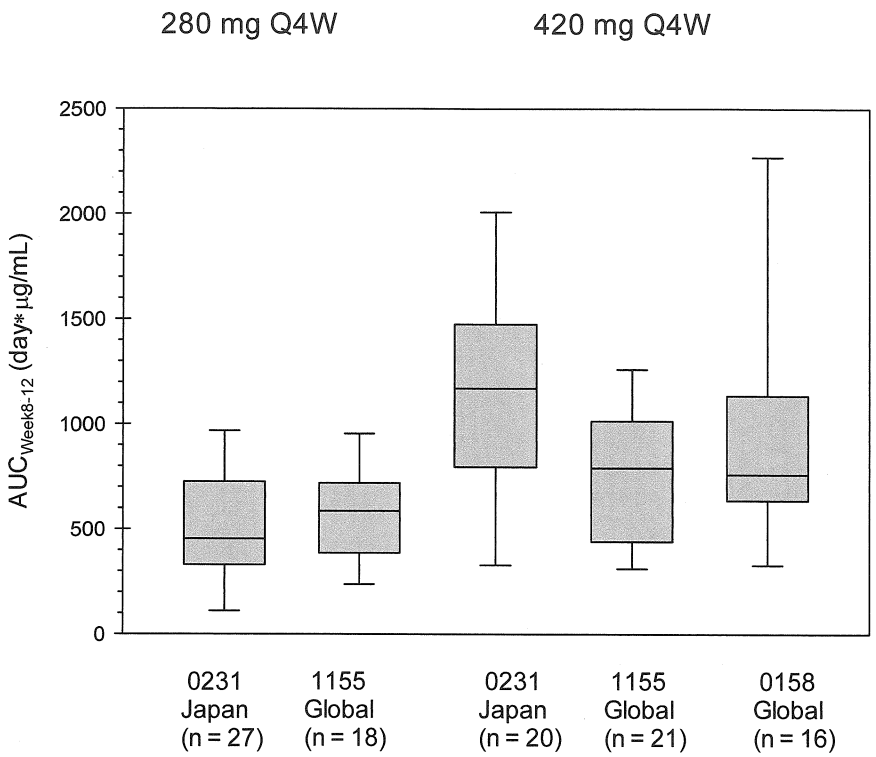
- = データなし；AUC_{wk8-12} =投与後 8 週時点から投与後 12 週時点までの血清中濃度-時間曲線下面積；C_{max} = 最高血中濃度；HeFH = 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体；Q4W =4 週に 1 回；SC = 皮下

出典：20110231 試験の表 11-1、20110231 試験の Listing 16-2.4.1 及び Appendix の表 5-3（16.1.13.1 項）並びに Appendix の表 5-4 （16.1.13.1 項）、20101155 試験の表 10-2、20101158 試験の表 10-1



0231＝20110231 試験＝HC［HeFH を含む］の日本人被験者
1155＝20101155 試験＝PHMD の日本人以外の被験者
箱は中央値、25 パーセンタイル（下方）及び 75 パーセンタイル（上方）を示す
ひげは 5 パーセンタイル（下方）及び 95 パーセンタイル（上方）を示す
出典：[redacted]

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



0231＝20110231 試験＝HC［HeFH を含む］の日本人被験者
1155＝20101155 試験＝PHMD の日本人以外の被験者
0158＝20090158 試験＝HeFH の日本人以外の被験者
箱は中央値、25 パーセンタイル（下方）及び 75 パーセンタイル（上方）を示す
ひげは 5 パーセンタイル（下方）及び 95 パーセンタイル（上方）パーセントを示す
出典：[redacted]

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

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

	70 mg SC Q2W			105 mg SC Q2W	140 mg SC Q2W		
	合計：日本人	合計：日本人以外	HeFH：日本人	合計：日本人以外	合計：日本人	合計：日本人以外	HeFH：日本人
試験番号	20110231	20101155	20110231	20101155	20110231	20101155	20110231
N	24	75	2	76	22	73	0
平均値	1.54	1.12	0.00	3.16	12.2	7.21	-
SD	1.54	2.23	NC	4.27	9.61	6.55	-
最小値	0.00	0.00	0.00	0.00	1.29	0.00	-
中央値	1.42	0.00	NC	1.73	9.79	4.90	-
最大値	4.74	17.0	0.00	30.0	39.7	27.2	-
%CV	100.4	199.2	NC	135.1	78.7	90.8	-

- = データなし；AUEC = 効果曲線下面積；C_{min} = 最低血中濃度；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；Q2W = 2 週に 1 回；SC = 皮下；NC = 未算出

出典: 20110231 試験の Appendix の表 3-1 （16.1.13.1 項）、20110231 試験の Appendix の表 3-2 （16.1.13.1 項）、20110231 試験の Listing 16-2.4.1、20101155 試験の Appendix の表 12.1-1、20101155 試験の Appendix の表 12.1-2、20101155 試験の Appendix の表 12.1-3

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

	280 mg SC Q4W			350 mg SC Q4W		420 mg SC Q4W			
	合計：日本人	合計：日本人以外	HeFH：日本人	合計：日本人以外	HeFH：日本人以外	合計：日本人	合計：日本人以外	HeFH：日本人	HeFH：日本人以外
試験番号	20110231	20101155	20110231	20101155	20090158	20110231	20101155	20110231	20090158
N	28	77	2	78	53	24	76	1	54
平均値	7.06	4.17	4.87	5.70	7.19	17.9	11.2	10.2	9.08
SD	7.44	3.92	NC	5.25	7.75	11.3	10.8	NC	7.87
最小値	0.00	0.00	1.64	0.00	0.00	0.00	0.00	10.2	0.00
中央値	4.21	2.88	4.87	4.41	4.86	15.8	7.98	NC	6.15
最大値	32.8	15.7	8.11	26.1	45.8	37.0	42.0	10.2	32.9
%CV	105.3	94.1	NC	92.1	107.7	63.5	97.1	NC	86.6

AUEC = 効果曲線下面積；C_{min} = 最低血中濃度；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；Q4W = 4 週に 1 回；SC = 皮下；NC = 未算出

出典: 20110231 試験の Appendix の表 3-3 （16.1.13.1 項）、20110231 試験の Appendix の表 3-4 （16.1.13.1 項）、20110231 試験の Listing 16-2.4.1、20101155 試験の Appendix の表 12.1-4、20101155 試験の Appendix の表 12.1-5、20101155 試験の Appendix の表 12.1-6、20090158 試験の Appendix の表 12.1-1、20090158 試験の Appendix の表 12.1-2

第 III 相試験の PHMD（日本においては HC［HeFH を含む］）の日本人被験者（20120122 試験）及び日本人以外の被験者（20110115 試験及び 20110117 試験）における 12 週時点の非結合型 evolocumab のトラフ濃度を、evolocumab Q2W 投与については表 2.7.2-11 に、evolocumab Q4W については表 2.7.2-12 に示した。これら大規模な第 III 相試験では、evolocumab 投与 12 週時点の非結合型 evolocumab 濃度は、HeFH 被験者を含む日本人被験者集団及び日本人以外の被験者集団で類似していることが示された。

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

	140 mg SC Q2W			
	合計：日本人	合計：日本人以外	HeFH：日本人	HeFH：日本人以外
試験番号	20120122	20110115	20120122	20110117
N	85	513	5	101
平均値	8.91	5.37	12.8	5.57
SD	7.19	5.66	8.41	7.46
最小値	0.00	0.00	1.76	0.00
中央値	7.12	3.52	12.1	3.50
最大値	44.7	46.5	21.6	56.8
%CV	80.7	105.3	65.6	133.8

CV = 変動係数；HeFH = 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体；Q2W = 2 週に 1 回；SC = 皮下；SD = 標準偏差

出典：20110115 試験の表 11-1 、20110117 試験の表 11-1、20120122 試験の Appendix の表 3-38、20120122 試験の Appendix の表 3-49

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

	420 mg SC Q4W			
	合計：日本人	合計：日本人以外	HeFH：日本人	HeFH：日本人以外
試験番号	20120122	20110115	20120122	20110117
N	98	482	5	105
平均値	11.5	9.68	12.0	8.50
SD	9.33	9.20	17.4	7.17
最小値	0.00	0.00	3.14	0.00
中央値	8.35	6.84	3.88	6.65
最大値	44.6	70.2	43.0	37.3
%CV	80.8	95.0	145.0	84.3

CV = 変動係数；Q4W = 4 週に 1 回；SC = 皮下；SD = 標準偏差

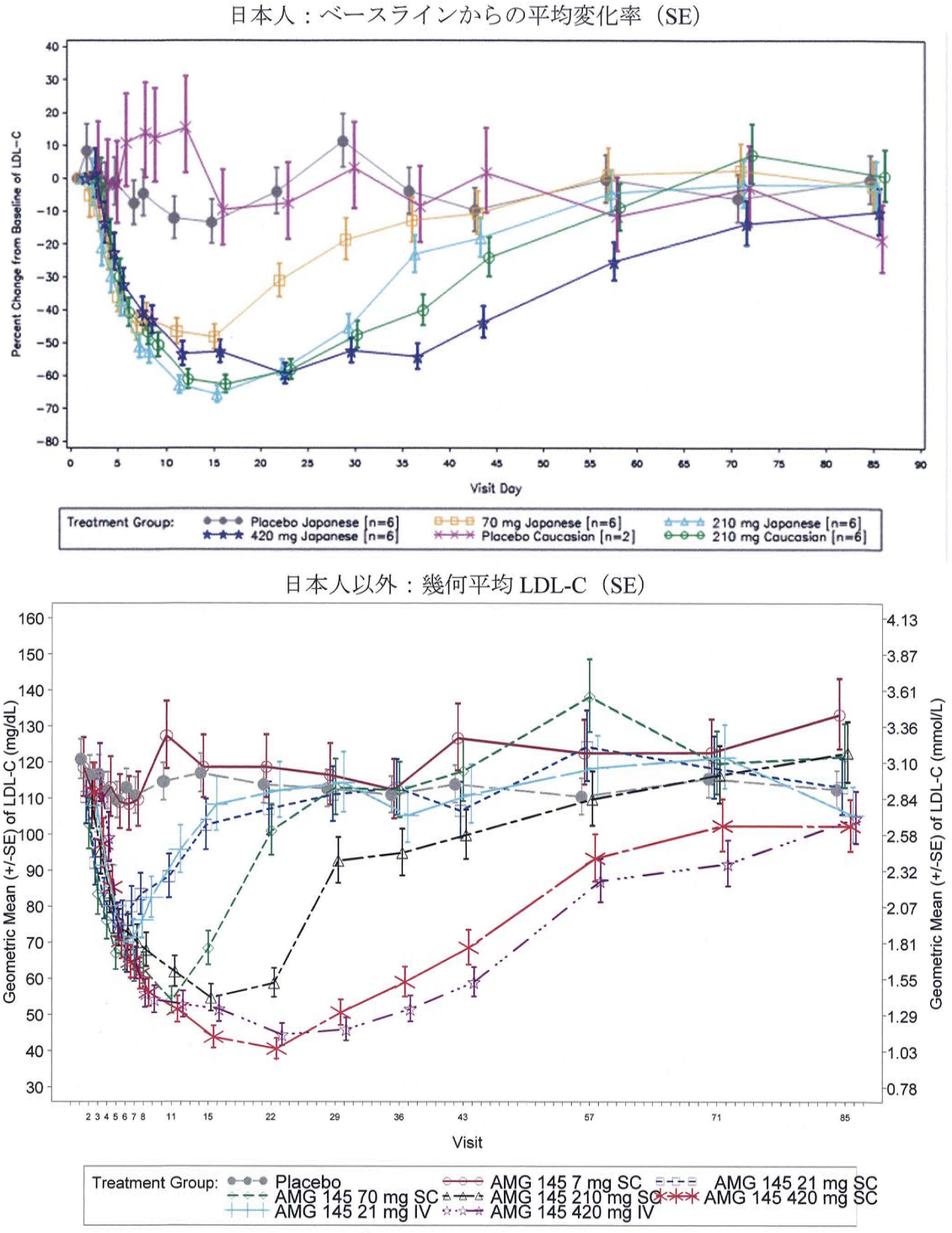
出典：20110115 試験の表 11-1 、20110117 試験の表 11-1、20120122 試験の Appendix の表 3-40、20120122 試験の Appendix の表 3-50

第 I 相、第 II 相及び第 III 相試験から得られた結果を組み入れた母集団薬物動態解析では、日本人被験者と日本人以外の被験者の母集団薬物動態は類似していた（2.7.2.3.5.8 項）。

2.7.2.3.1.4　薬力学：LDL-C

健康被験者

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 の推移を図 2.7.2-24 に示した。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 の $AUC_{day1\text{-}85}$ を表 2.7.2-13 に示した。LDL-C 低下の経時推移及び最低到達点並びに $AUC_{day1\text{-}85}$ は、日本人被験者と日本人以外の被験者で類似していた。



出典：20110121 試験の図 10-1 及び 20080397 試験の図 10-1

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

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 $AUC_{day1-85}$ の幾何平均

	evolocumab 70 mgSC		evolocumab 210 mg SC			evolocumab 420 mg SC	
	日本人	日本人以外	日本人	白人	日本人以外	日本人	日本人以外
試験番号	20110121	20080397	20110121	20110121	20080397	20110121	20080397
N	5	6	6	5	6	5	6
$AUC_{day1-85}$ （day • mg/dL）	8795.8	9058.9	7900.5	8034.7	8069.2	6748.6	6401.4

$AUC_{day1-85}$ = 投与後 1 日目から投与後 85 日目 までの血清中濃度-時間曲線下面積；SC = 皮下

出典：20110121 試験の表 10-1、 20110121 試験の表 10-2、20080397 試験の表 10-1

PHMD（日本においてはHC［HeFHを含む］）被験者

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を投与したときの投与12週時点のLDL-Cのベースラインからの平均変化率を、evolocumab Q2W投与については表2.7.2-14に、evolocumab Q4W投与については表2.7.2-15に示した。

第II相試験の投与12週時点のLDL-Cのベースラインからの平均変化率のボックスプロットを、evolocumab Q2W投与については図2.7.2-25に、evolocumab Q4W投与については図2.7.2-26に示した。LDL-Cのベースラインからの変化率は、用量範囲で日本人被験者と日本人以外の被験者で重なっていた。

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

	70 mg SC Q2W			105 mg SC Q2W	140 mg SC Q2W		
	合計：日本人	合計：日本人以外	HeFH：日本人	合計：日本人以外	合計：日本人	合計：日本人以外	HeFH：日本人
試験番号	20110231	20101155	20110231	20101155	20110231	20101155	20110231
N	49	78	2	78	52	77	2
平均値（SE）	-55.20 (2.76)	-39.40 (2.10)	-51.12 (16.04)	-57.82 (1.71)	-71.00 (1.85)	-63.69 (1.80)	-62.97 (14.15)

HeFH = 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体；Q2W = 2 週に 1 回；SC =皮下；SE =標準誤差

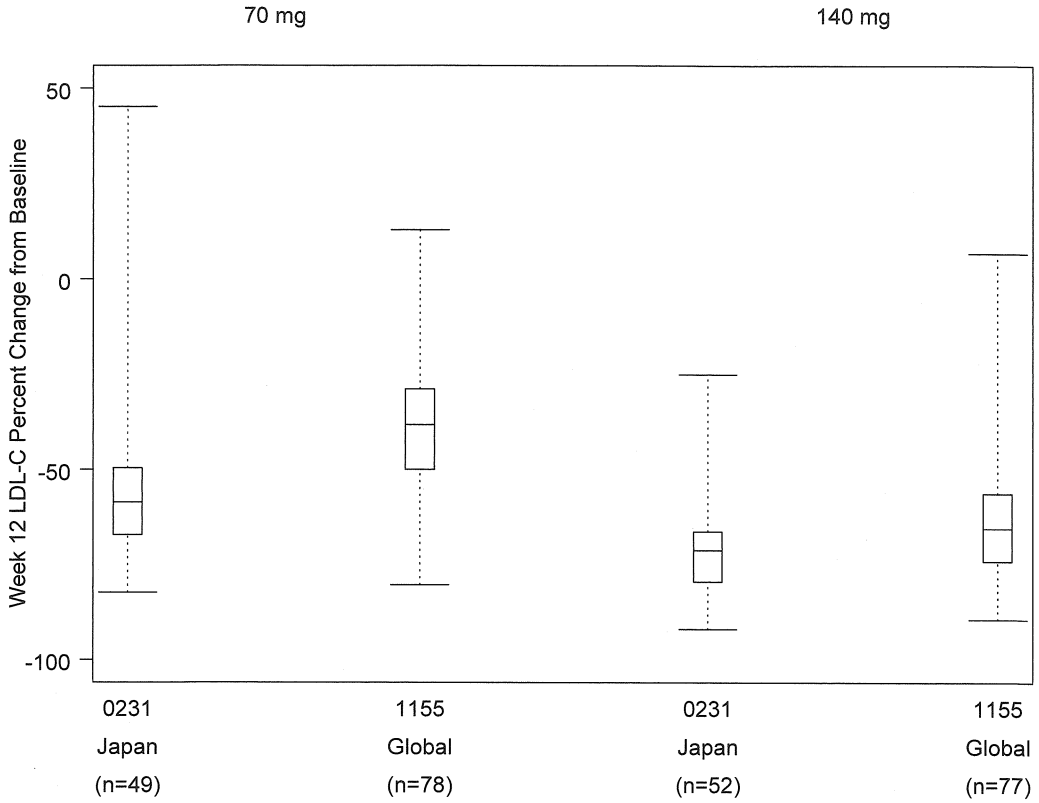
出典：20110231 試験の表 14-4.1.1、20101115 試験の表 14-4.1.1、20110231 試験の表 14-4.6.38

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

	280 mg SC Q4W			350 mg SC Q4W		420 mg SC Q4W			
	合計：日本人	合計：日本人以外	HeFH：日本人	合計：日本人以外	HeFH：日本人以外	合計：日本人	合計：日本人以外	HeFH：日本人	HeFH：日本人以外
試験番号	20110231	20101155	20110231	20101155	20090158	20110231	20101155	20110231	20090158
N	51	78	4	79	55	53	78	3	56
平均値（SE）	-57.70 (1.70)	-43.50 (2.26)	-49.89 (13.06)	-51.61 (1.64)	-43.08 (2.71)	-63.54 (2.56)	-51.91 (2.19)	-61.28 (4.54)	-55.60 (2.65)

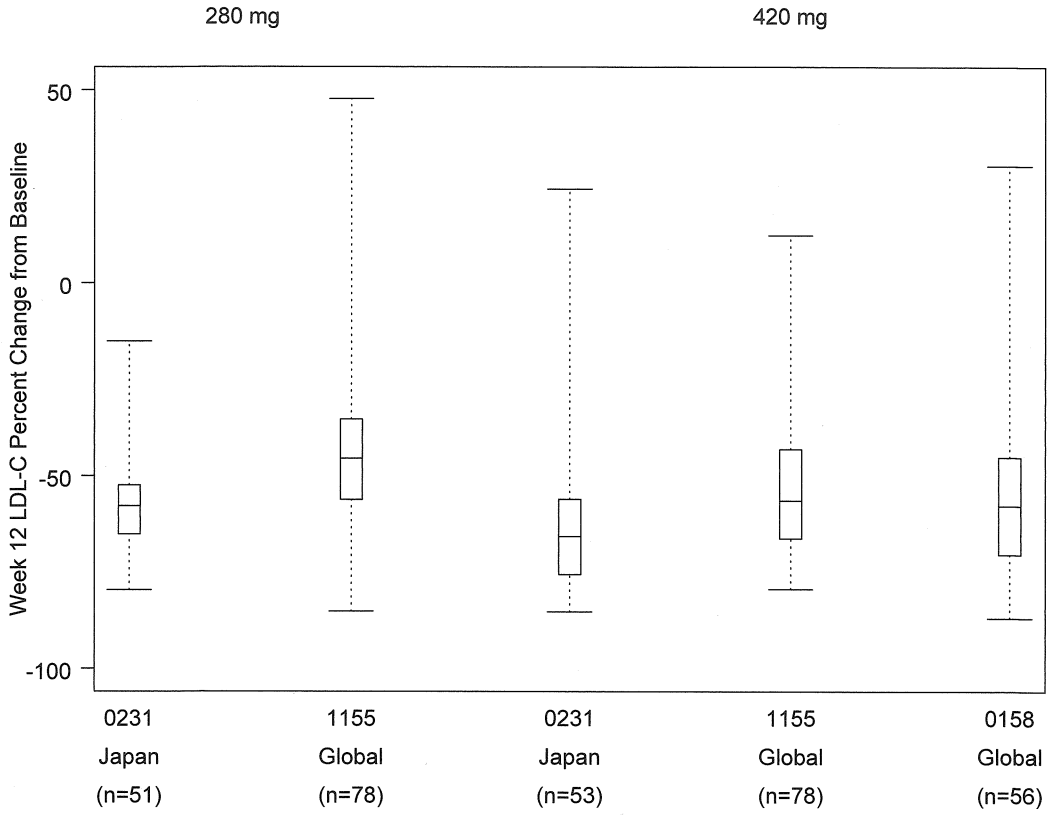
HeFH = 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体；Q4W = 4 週に 1 回；SC =皮下；SE =標準誤差

出典：20110231 試験の表 14-4.1.1、20101115 試験の表 14-4.1.1、20090158 試験の表 14-4.1.1、20110231 試験の表 14-4.6.38



0231＝20110231 試験＝HC［HeFH を含む］の日本人被験者
1155＝20101155 試験＝PHMD の日本人以外の被験者
箱は中央値、25 パーセンタイル（下方）及び 75 パーセンタイル（上方）を示す
ひげは最小値（下方）及び最大値（上方）を示す
出典：[redacted]

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



0231＝20110231 試験＝HC［HeFH を含む］の日本人被験者
1155＝20101155 試験＝PHMD の日本人以外の被験者
0158＝20090158 試験＝HeFH の日本人以外の被験者
箱は中央値、25 パーセンタイル（下方）及び 75 パーセンタイル（上方）を示す
ひげは最小値（下方）及び最大値（上方）を示す
出典：[redacted]

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

第 II 相試験の日本人被験者（20110231 試験）及び日本人以外の被験者（20101155 試験）における薬物動態及び薬力学サブスタディの薬力学パラメータを、evolocumab Q2W 投与については表 2.7.2-16 に、evolocumab Q4W 投与については表 2.7.2-17 に示した。AUEC 及び C_{min} に基づいた LDL-C 低下は、用量範囲でサブスタディの日本人被験者と日本人以外の被験者は重なっていた。

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）

	70 mg SC Q2W			105 mg SC Q2W	140 mg SC Q2W		
	合計：日本人	合計：日本人以外	HeFH：日本人	合計：日本人以外	合計：日本人	合計：日本人以外	HeFH：日本人
試験番号	20110231	20101155	20110231	20101155	20110231	20101155	20110231
N	20	6	1	8	20	13	0
AUEC	2600 (532)	1650 (836)	2040	1970 (733)	3040 (513)	2330 (534)	-
C_{min}	35.9 (20.7)	30.5 (24.3)	48.0	41.3 (21.3)	24.1 (10.8)	19.1 (12.3)	-

- = データなし；AUEC = 効果曲線下面積；C_{min} = 最低血中濃度；HeFH = 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体；LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール；Q2W = 2 週に 1 回；SC = 皮下；SD = 標準偏差

出典：20110231 試験の表 11-4、20101155 試験の表 10-5、20110231 試験の Appendix の表 5-13

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）

	280 mg SC Q4W			350 mg SC Q4W		420 mg SC Q4W			
	合計：日本人	合計：日本人以外	HeFH：日本人	合計：日本人以外	HeFH：日本人以外	合計：日本人	合計：日本人以外	HeFH：日本人	HeFH：日本人以外
試験番号	20110231	20101155	20110231	20101155	20090158	20110231	20101155	20110231	20090158
N	26	6	2	9	9	19	15	1	7
AUEC	2730 (609)	1930 (251)	3280 (-)	2320 (473)	2630 (1210)	3030 (449)	1980 (822)	2710 (-)	3040 (679)
C_{min}	28.3 (13.2)	28.7 (13.4)	22.5 (-)	24.8 (20.2)	41.6 (29.0)	25.0 (12.6)	26.1 (14.3)	27.0 (-)	17.0 (11.2)

- = 未算出；AUEC = 効果曲線下面積；C_{min} = 最低血中濃度；HeFH = 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体；LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール；Q4W = 4 週に 1 回；SC = 皮下；SD = 標準偏差

出典：20110231 試験の表 11-5、20101155 試験の表 10-6、20090158 試験の表 10-3、20110231 試験の Listing 16-2.4.1、20110231 試験の Appendix の表 5-15、20110231 試験の Appendix の表 5-16

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 を投与したときの LDL-C のベースラインからの平均変化率を、evolocumab Q2W 投与については表 2.7.2-18 に、evolocumab Q4W 投与については表 2.7.2-19 に示した。これらの試験では、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重なっていた。

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

	140 mg SC Q2W			
	合計：日本人	合計：日本人以外	HeFH：日本人	HeFH：日本人以外
試験番号	20120122	20110115	20120122	20110117
12 週時点				
N	99	517	4	104
平均値（SE）	-73.81 (1.30)	-61.80 (0.83)	-74.59 (4.41)	-60.77 (1.51)
10 週時点と 12 週時点の平均値				
N	100	539	4	109
平均値（SE）	-73.92 (1.21)	-61.57 (0.74)	-75.89 (4.39)	-60.74 (1.35)

HeFH = 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体；LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール；Q2W = 2 週に 1 回；SC = 皮下；SE = 標準誤差

出典：20110115 試験の表 14-4.2.1、20110117 試験の表 10-1、20120122 試験の表 10-5、20120122 試験の表 14-4.21.2

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

	420 mg SC Q4W			
	合計：日本人	合計：日本人以外	HeFH：日本人	HeFH：日本人以外
試験番号	20120122	20110115	20120122	20110117
12 週時点				
N	101	514	3	103
平均値（SE）	-68.16 (1.23)	-57.74 (0.99)	-74.09 (5.49)	-56.29 (2.14)
10 週時点と 12 週時点の平均値				
N	101	545	3	107
平均値（SE）	-73.64 (1.02)	-63.06 (0.94)	-82.16 (2.81)	-63.62 (1.85)

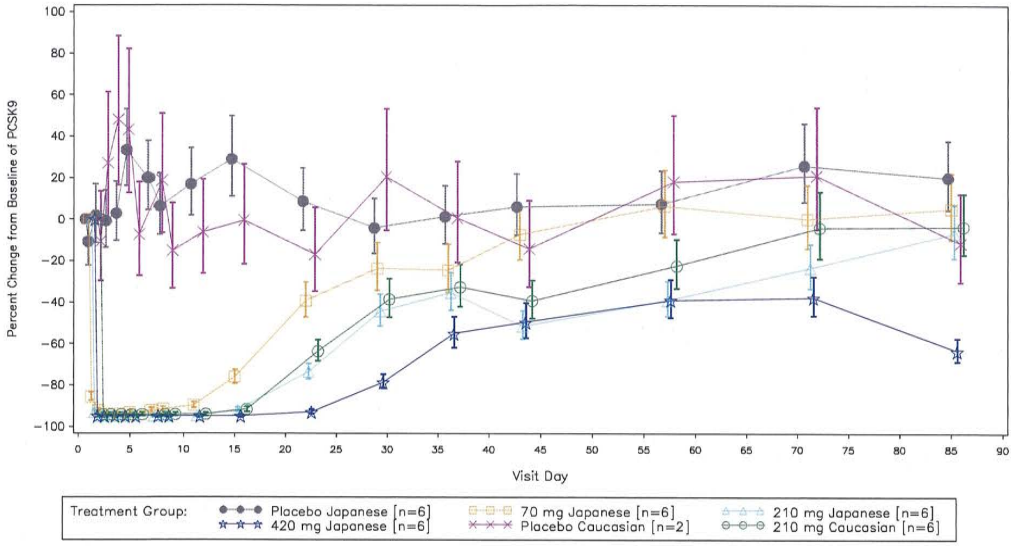
HeFH = 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体；LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール；Q4W = 4 週に 1 回；SC = 皮下；SE = 標準誤差

出典：20110115 試験の表 14-4.2.1、20110117 試験の表 10-1、20120122 試験の表 14-4.21.2

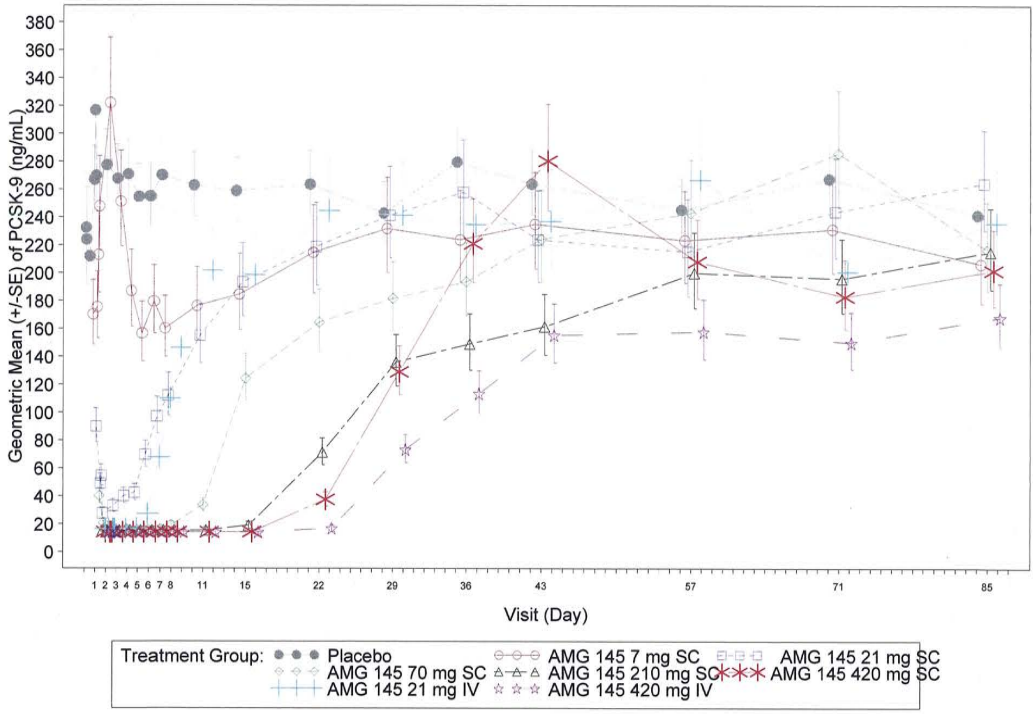
2.7.2.3.1.5　薬力学：非結合型 PCSK9

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 の推移を図 2.7.2-27 に示した。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。

日本人：ベースラインからの平均変化率（SE）



日本人以外：幾何平均 PCSK9（SE）



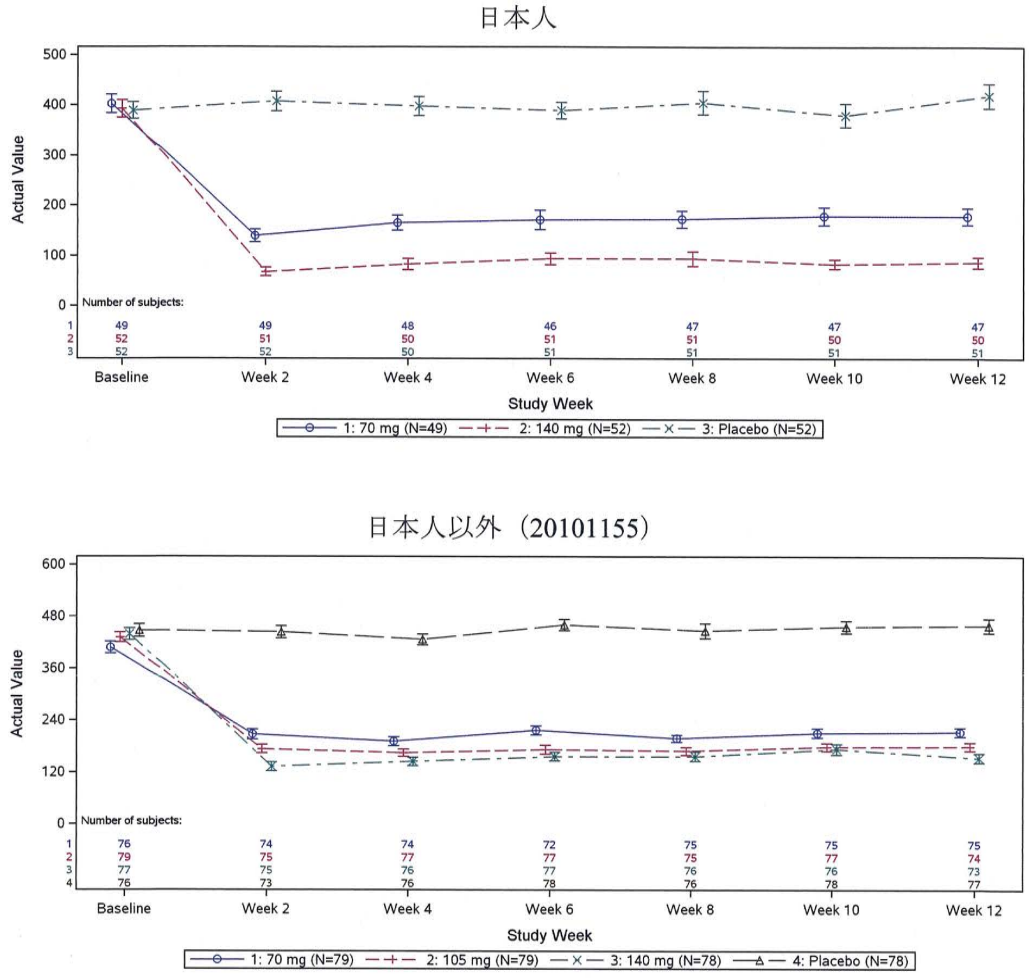
IV = 静脈内投与；PCSK9 = プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型；SC = 皮下；SE = 標準誤差

出典：20110121 試験の図 14-7 及び 20080397 試験の図 10-4

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

PHMD（日本においてはHC［HeFHを含む］）被験者

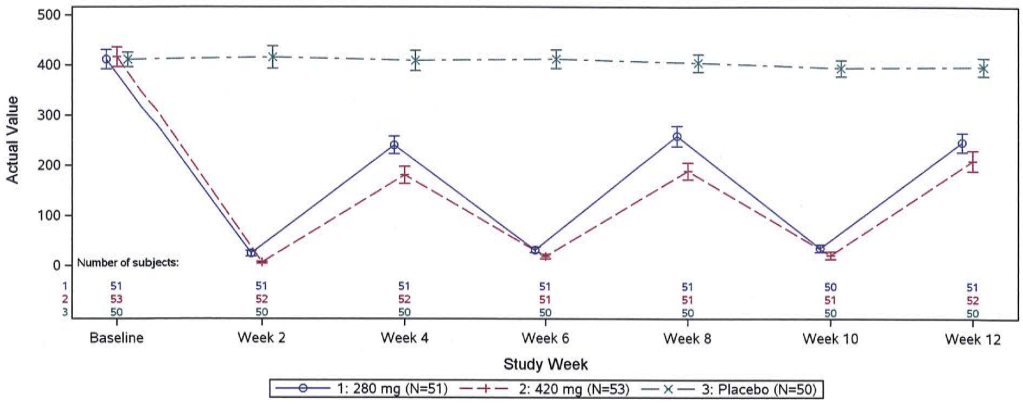
PHMD（日本においてはHC［HeFHを含む］）の日本人被験者及び日本人以外の被験者における非結合型PCSK9の経時推移を、evolocumab Q2W投与については図2.7.2-28に、evolocumab Q4W投与については図2.7.2-29に示した。非結合型PCSK9低下の経時推移は日本人被験者と日本人以外の被験者で類似していた。



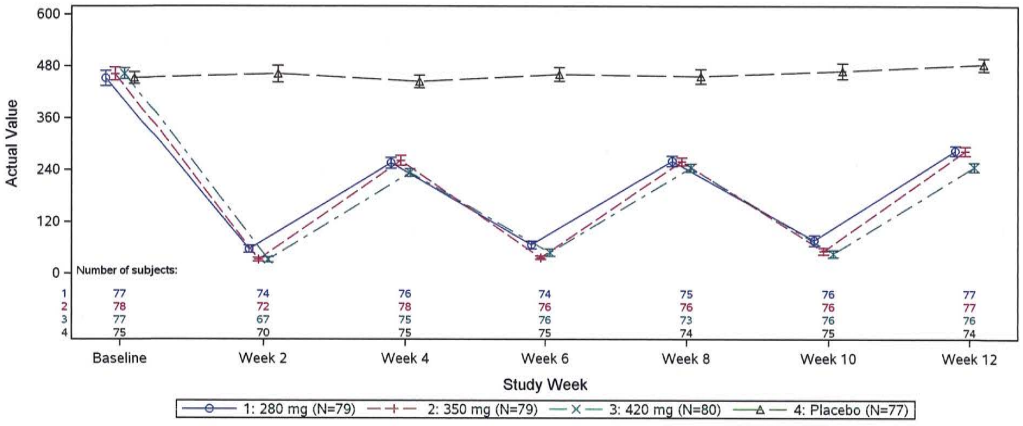
PCSK9＝プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン9型；Q2W＝2週に1回；SC＝皮下
出典：20110231試験の図14-4.35.1及び20101155試験の図14-4.38.1

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

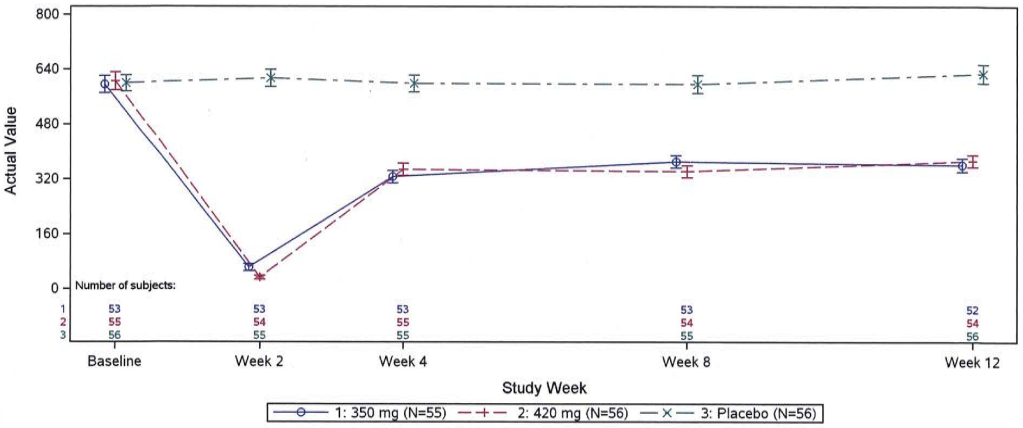
日本人



日本人以外（20101155）



日本人以外（20090158）



PCSK9 = プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型；Q4W = 4 週に 1 回；SC = 皮下

出典：20110231 試験の図 14-4.35.2、20101155 試験の図 14-4.38.2、20090158 試験の図 14-4.38.1

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

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 の平均値を、evolocumab Q2W 投与については表 2.7.2-20 に、evolocumab Q4W 投与については表 2.7.2-21 に示した。ベースライン時及び投与 12 週時点の非結合型 PCSK9 は、用量範囲で日本人被験者と日本人以外の被験者で類似していた。

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

	70 mg SC Q2W			105 mg SC Q2W	140 mg SC Q2W		
	合計：日本人	合計：日本人以外	HeFH：日本人	合計：日本人以外	合計：日本人	合計：日本人以外	HeFH：日本人
試験番号	20110231	20101155	20110231	20101155	20110231	20101155	20110231
N	49	76	2	79	52	77	2
ベースライン、平均値	402.6	408.2	494.6	431.7	392.6	438.8	788.8
12 週時点、平均値（SE）	176.8 (15.9)	210.8 (10.4)	319.0 (-)	180.3 (9.1)	88.0 (10.6)	153.8 (10.2)	64.9 (-)

- = 未算出； HeFH = 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体；PCSK9 = プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型；Q2W = 2 週に 1 回；SC = 皮下；SE = 標準誤差

出典：20110231 試験の表 14-4.21.1、20110231 試験の表 14-2.4.1、20101155 試験の表 14-4.21.1、20101155 試験の表 14-2.5.1

[redacted]

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

	280 mg SC Q4W			350 mg SC Q4W		420 mg SC Q4W			
	合計：日本人	合計：日本人以外	HeFH：日本人	合計：日本人以外	HeFH：日本人以外	合計：日本人	合計：日本人以外	HeFH：日本人	HeFH：日本人以外
試験番号	20110231	20101155	20110231	20101155	20090158	20110231	20101155	20110231	20090158
N	51	77	4	78	53	53	77	3	55
ベースライン、平均値	411.5	451.9	558.0	461.7	595.6	416.6	462.7	588.5	605.4
12 週時点、平均値（SE）	246.3 (18.9)	284.3 (11.0)	387.3 (233.8)	282.5 (10.0)	360.7 (18.9)	207.4 (20.3)	243.7 (10.8)	385.0 (202.5)	372.4 (17.2)

HeFH = 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体；Q4W = 4 週に 1 回； PCSK9 = プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型；SC = 皮下；SE = 標準誤差

出典：20110231 試験の表 14-4.21.1、20110231 試験の表 14-2.4.1、20101155 試験の表 14-4.21.1、20101115 試験の表 14-2.5.1、20090158 試験の表 14-4.21.1、20090158 試験の表 14-2.5.1

[redacted]

第 II 相試験の日本人被験者（20110231 試験）及び日本人以外の被験者（20101155 試験及び 20090158 試験）における薬物動態及び薬力学サブスタディの薬力学パラメータを、evolocumab Q2W 投与については表 2.7.2-22 に、evolocumab Q4W 投与については表 2.7.2-23 に示した。AUEC 及び C_{min} に基づいた非結合型 PCSK9 の平均値は、用量範囲でサブスタディの日本人被験者と日本人以外の被験者で重なっていた。

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）

	70 mg SC Q2W			105 mg SC Q2W	140 mg SC Q2W		
	合計：日本人	合計：日本人以外	HeFH：日本人	合計：日本人以外	合計：日本人	合計：日本人以外	HeFH：日本人
試験番号	20110231	20101155	20110231	20101155	20110231	20101155	20110231
N	21	17	1	20	21	20	0
AUEC	7670 (2710)	7010 (2770)	7670	8390 (2800)	8840 (2630)	8610 (3200)	-
C_{min}	49.9 (50.9)	79.1 (87.4)	148	37.2 (45.1)	11.0 (16.3)	17.5 (22.0)	-

- = データなし；AUEC = 効果曲線下面積；C_{min} = 最低血中濃度；HeFH = 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体；PCSK9 = プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型；Q2W = 2 週に 1 回；SC = 皮下；SD = 標準偏差

出典：20110231 試験の表 11-2、20101155 試験の表 10-3、20110231 試験の Appendix の表 5-7

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）

	280 mg SC Q4W			350 mg SC Q4W		420 mg SC Q4W			
	合計：日本人	合計：日本人以外	HeFH：日本人	合計：日本人以外	HeFH：日本人以外	合計：日本人	合計：日本人以外	HeFH：日本人	HeFH：日本人以外
試験番号	20110231	20101155	20110231	20101155	20090158	20110231	20101155	20110231	20090158
N	27	20	2	23	18	20	22	1	16
AUEC	8050 (2620)	8910 (4430)	10565 (-)	8910 (3340)	12500 (5100)	9060 (2960)	9660 (2380)	12600	11700 (4020)
C_{min}	3.91 (8.61)	16.4 (33.2)	11.2 (-)	4.78 (15.5)	5.06 (12.3)	2.0 (6.18)	2.73 (7.12)	0	2.36 (6.46)

- = 未算出；AUEC = 効果曲線下面積；C_{min} = 最低血中濃度；HeFH = 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体；PCSK9 = プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型；Q4W = 4 週に 1 回；SC = 皮下；SD = 標準偏差

出典：20110231 試験の表 11-3、20101155 試験の表 10-4、20090158 試験の表 10-2、20110231 試験の Listing 16-2.4.1、20110231 試験の Appendix の表 5-9、20110231 試験の Appendix の表 5-10

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 を投与したときの非結合型 PCSK9 のベースラインからの平均変化率を、evolocumab Q2W 投与については表 2.7.2-24 に、evolocumab Q4W 投与については表 2.7.2-25 に示した。投与 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類似していた。

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

	140 mg SC Q2W			
	合計：日本人	合計：日本人以外	HeFH：日本人	HeFH：日本人以外
試験番号	20120122	20110115	20120122	20110117
ベースライン				
N	101	534	5	105
平均値	371.2	356.8	387.8	458.0
12 週時点				
N	100	500	5	98
平均値（SE）	-74.19 (1.89)	-51.70 (1.50)	-73.25 (31.0)	-47.31 (2.98)

HeFH = 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体；PCSK9 = プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型；Q2W = 2 週に 1 回；SC = 皮下；SE = 標準誤差

出典：20110115 試験の表 14-4.52.1、20110115 試験の表 14-2.4.1、20110117 試験の表 14-4.34.1、20110117 試験の表 14-2.4.1、20120122 試験の表 14-4.50.1

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

	420 mg SC Q4W			
	合計：日本人	合計：日本人以外	HeFH：日本人	HeFH：日本人以外
試験番号	20120122	20110115	20120122	20110117
ベースライン				
N	100	547	6	105
平均値	352.8	353.4	312.8	436.4
12 週時点				
N	100	497	6	100
平均値（SE）	-50.76 (2.42)	-23.38 (2.86)	-23.62 (36.5)	-13.46 (4.22)

HeFH = 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体；PCSK9 = プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型；Q4W = 4 週に 1 回；SC = 皮下；SE = 標準誤差

出典：20110115 試験の表 14-4.52.1、20110115 試験の表 14-2.4.1、20110117 試験の表 14-4.34.1、20110117 試験の表 14-2.4.1、20120122 試験の表 14-4.50.1