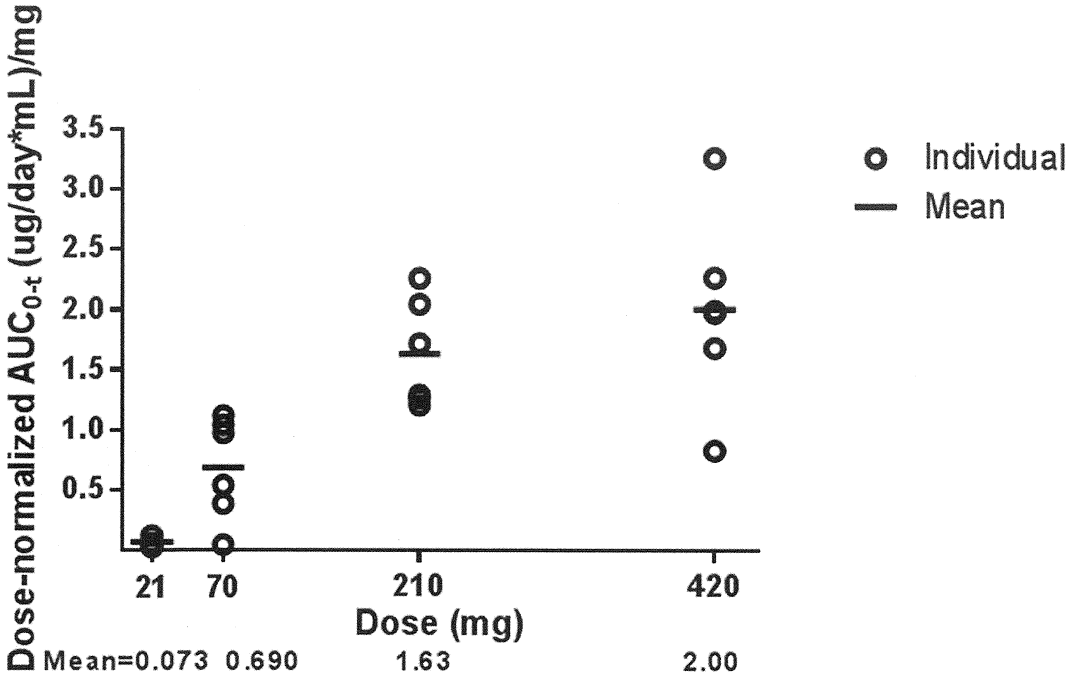
2.7.2.3.2 用量選択に関する薬物動態学的及び薬力学的考察：PHMD（日本においてはHC［HeFHを含む］）

2.7.2.3.2.1 背景

本申請では、第III相試験で評価した、140 mg SC Q2W投与及び420 mg SC Q4W投与をevolocumabの用法・用量として選択した。健康被験者並びにPHMD被験者を対象としたevolocumabの第I相試験では、頻回に採取した薬物動態用検体採取を用いて、広範囲の用量（7～420 mg）及び用法（QW投与、Q2W投与又はQ4W投与）を探索し（20080397試験、20080398試験及び20110121試験）、また140 mg又は420 mgのSC投与を検討した（20120136試験、20110168試験及び20120133試験）。PHMD（日本においてはHC［HeFHを含む］）被験者を対象に、6種類の用量（70～420 mg）及び2種類の投与間隔（Q2W及びQ4W）を探索した第II相試験（20101154試験、20101155試験、20090158試験、20090159試験及び20110231試験）から得られた限定又は少数回による検体採取データを、第I相試験から得られたデータと併合した。これらのデータによって、evolocumabの重要な薬物動態及び薬力学を明確にすることができた（2.7.2.3.5.8項）。

2.7.2.3.2.2 薬物動態の用量依存性

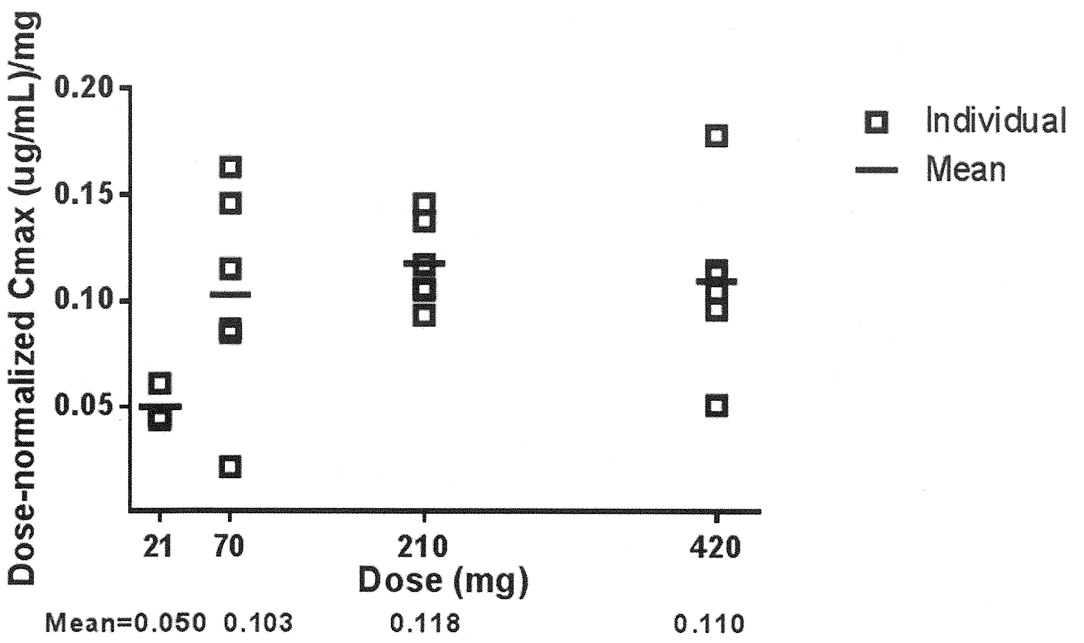
試験を通して薬物動態データを確認すると、非結合型evolocumabは広範囲の用量（7～420 mg SC）間で非線形な薬物動態を一貫して示した。申請用量140 mg以上では、非結合型evolocumabのAUC及びC_{max}が用量に比例して増加することから、反復投与では140 mg以上でおよそ線形な薬物動態を示す。単回投与試験では、用量を70 mgから210 mgまで増量するとAUCは用量比以上に増加したが、用量を210 mgから420 mgまで増量するとAUCは用量に比例して増加した。21 mgと210 mgの用量間の用量標準平均AUCは2000%を超えて増加したが、210 mgと420 mgの用量間は同程度（25%未満の差）であった（図2.7.2-30）。



AUC_{0-t} = 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；SC = 皮下
70、210、及び 420 mg は n = 6、21 mg は n = 3
出典：[redacted]

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）

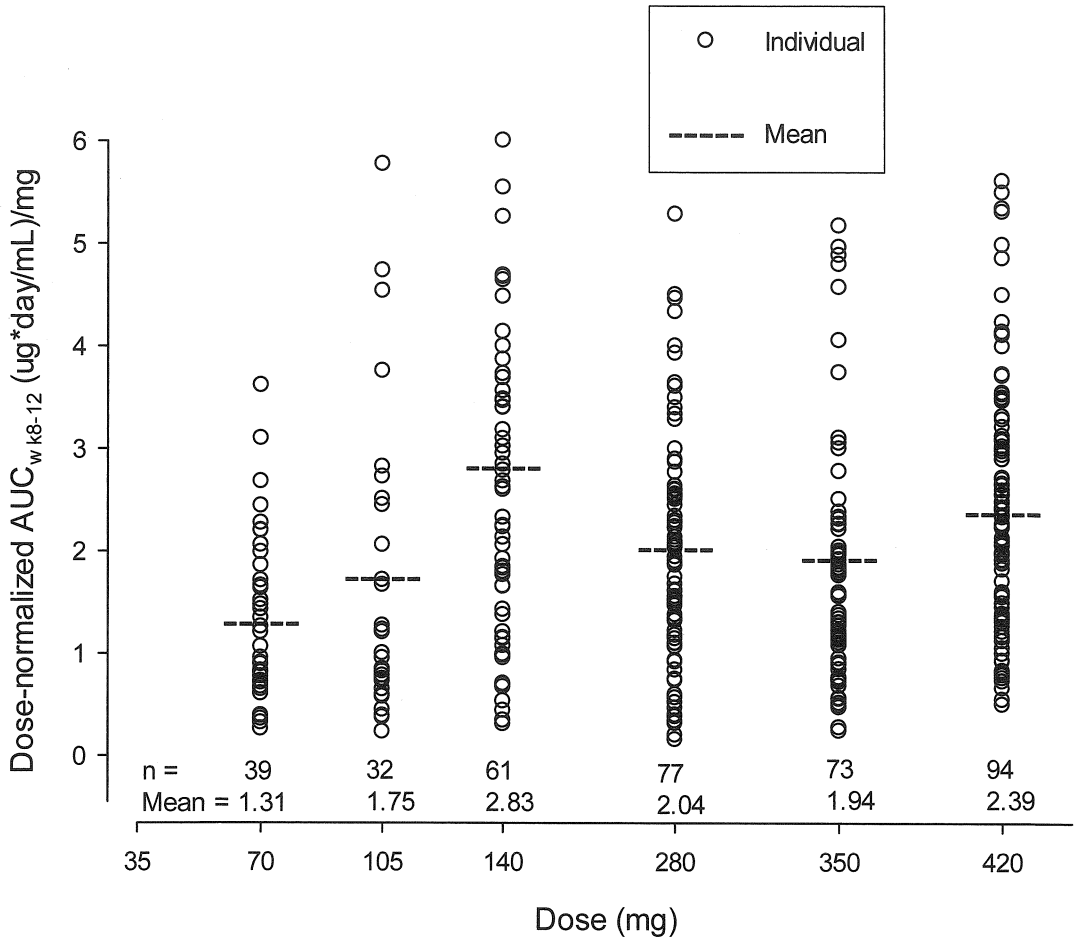
血清中非結合型 evolocumab 濃度は、7 mg SC 投与を受けた全被験者（6 例中 6 例）及び 21 mg SC 投与を受けた 6 例中 3 例で LLOQ 未満であった。C_{max} は 70 ～420 mg SC の用量範囲でおよそ用量に比例して増加した。用量標準 C_{max} は 21 mg と 70 mg の用量間では 100%を超えて増加したが、70 mg と 420 mg の用量間では同程度（10%未満の差）であった（図 2.7.2-31）。



C_{max} = 最高血中濃度；SC = 皮下
70、210、及び 420 mg は n = 6；21 mg は n = 3
出典：[redacted]

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）

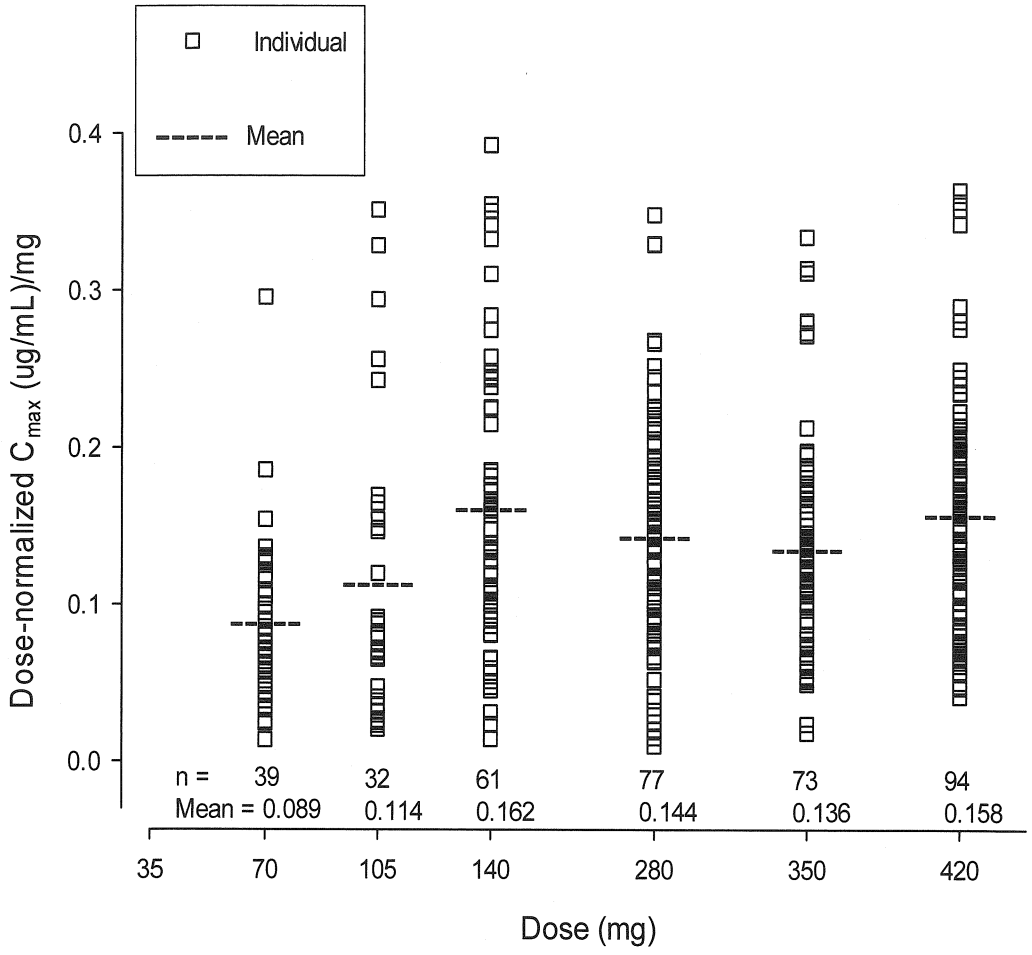
単回投与時の非線形な薬物動態と一致するように、evolocumab の反復 SC 投与後の平均曝露量は検討した用量範囲（70、105 及び 140 mg SC Q2W 並びに 280、350 及び 420 mg SC Q4W）で用量比以上に増加した。8～12 週時点の AUC（AUC_{wk8-12}）は 70～140 mg SC Q2W の用量（用量で 2 倍の増加）で約 4.3 倍増加したが、140 mg SC Q2W 以上の用量ではおよそ用量に比例し、被験者間のばらつきはおおむね重なっていた（図 2.7.2-32）。



AUC_{wk8-12} = 8～12 週時点の投与間隔中の血清中濃度-時間曲線下面積；SC = 皮下
70、105、140 mg の皮下投与は 2 週に 1 回、280、350、420 mg の皮下投与は 4 週に 1 回行われた
出典：[redacted]

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）

C_{max} は用量範囲全体で用量比以上に増加した（図 2.7.2-33）。70 mg SC Q2W から 140 mg SC Q2W への 2 倍の用量増加で C_{max} の平均値は 3.6 倍増加したが、140 mg SC Q2W から 420 mg SC Q4W まではおよそ用量に比例して増加した。また、C_{max} の個々の値は用量範囲全体でかなりの部分で重なり合っていた。したがって、非結合型 evolocumab の曝露量は、C_{max} 及び AUC の両方に基づくと、140 mg SC 以上の固定用量ではおよそ用量に比例して増加すると考えられた。



C_{max} = 8～12 週時点の最高血清中濃度；SC = 皮下
70、105、140 mg の皮下投与は 2 週に 1 回、280、350、420 mg の皮下投与は 4 週に 1 回行われた
出典：[redacted]

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）

この非線形性及び線形性は非結合型 evolocumab の 2 つの消失機序と一致する。1 つは低用量又は低血清中濃度で主となり、血清中濃度が増加するにつれて飽和する機序である。もう 1 つは飽和することがなく、高用量又は高血清中濃度で evolocumab の消失速度を決定する機序である。飽和性の消失機序は、evolocumab の PCSK9 への結合及び抗体 PCSK9 複合体の消失に関連する可能性が高い。PCSK9 が完全に抑制されたときに非結合型 evolocumab の薬物動態は線形となることから、この仮説は、同一の血液検体中の非結合型 PCSK9 濃度から裏付けられる。同様に、「標的介在性の薬物動態」が複数のモノクローナル抗体で報告されている（Gibiansky et al, 2012、Sutjandra et al, 2011、Hayashi et al, 2006、Ng et al, 2006、Ng et al, 2005）。非飽和性の evolocumab 消失機序は、細網内皮系細胞の非特異的な異化作用である可能性が高い（Waldman and Strober, 1969）。evolocumab 420 mg IV 時の平均クリアランス（20080397 試験）は体内の免疫グロブリンで報告されている値より約 1.5 倍高い（6.0～8.4 mL/hr のクリアランス）（Thürmann et al, 2001）。このことから、非結合型 evolocumab の

総クリアランスに対して、線形（天然型免疫グロブリンのクリアランスのプロセス及び速度に関連する）及び非線形（PCSK9 標的に関連する）の両方が関与していることが考えられる。

標的介在性の薬物動態のために、PCSK9 の発現は濃度に依存する形で evolocumab の消失に影響を与えると考えられる。evolocumab の血清中濃度が高いと、PCSK9 が介在する消失は飽和するため、PCSK9 発現の個人間差が evolocumab の薬物動態に著明な影響を及ぼすことはない。evolocumab 濃度が低いと、PCSK9 が介在する消失は優位となるため、PCSK9 発現の変動が evolocumab の薬物動態に影響を及ぼす可能性がある。血清中 PCSK9 濃度は、PHMD 被験者（HeFH 及び HoFH など）及びスタチン療法被験者で上昇する（Raal et al, 2013、Lambert et al, 2012、Horton et al, 2009）。詳細を 2.7.2.3.5.2.3 項に示す。

2.7.2.3.2.3　反復投与後の薬物動態

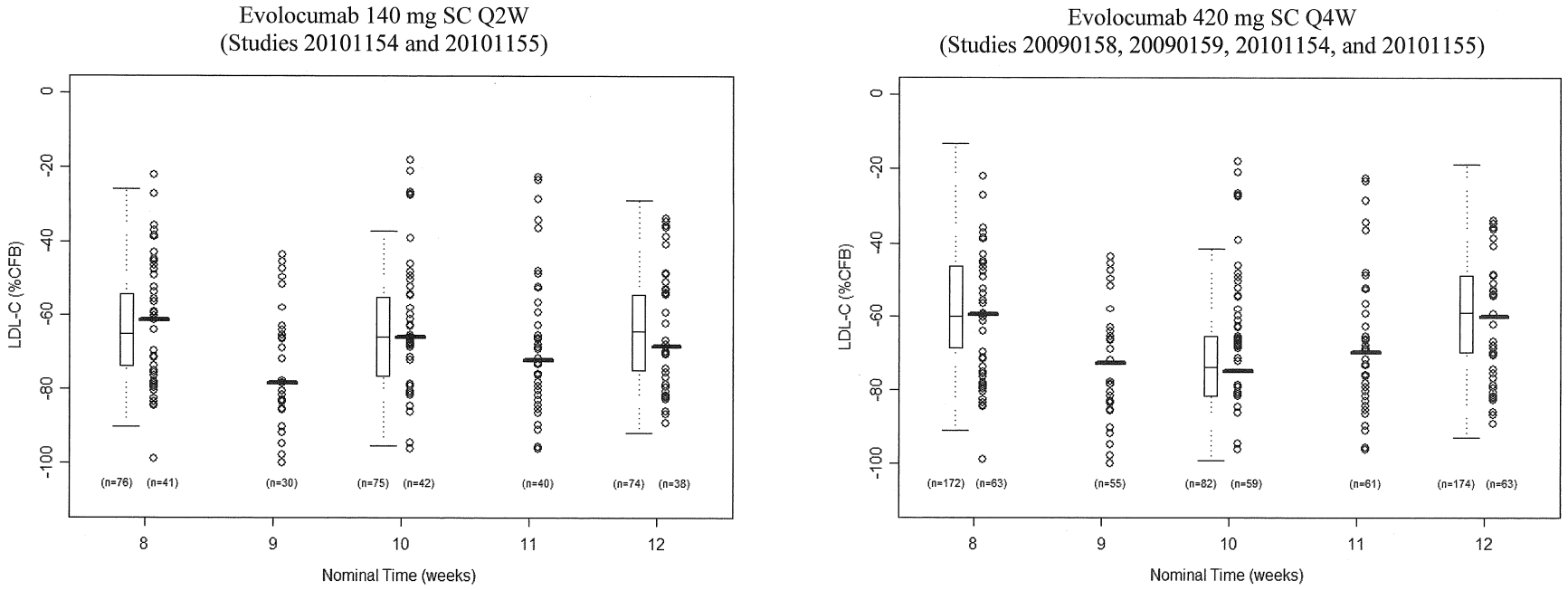
20101154 試験及び 20101155 試験で、10 週時のトラフ濃度の値を 2 週時と比較すると、140 mg SC Q2W では 6 回目の投与後の血清中非結合型 evolocumab 濃度は約 3 倍の蓄積を示し、420 mg SC Q4W では 3 回目の投与後の蓄積は小さかった（2 倍未満）。20110114 試験及び 20110115 試験でも、140 mg SC Q2W 投与後 2、10 及び 12 週時のトラフの検体と、420 mg SC Q4W 投与後 2 及び 10 週時の検体に同様の蓄積が認められた。

20110109 試験は、PHMD（日本においては HC［HeFH を含む］）被験者を対象に evolocumab の長期安全性、忍容性及び有効性を評価する二重盲検、無作為化、プラセボ対照、多施設共同試験であった。52 週間の evolocumab 420 mg SC Q4W 投与でも、12、24、36 及び 52 週時点の平均トラフ血清中非結合型 evolocumab 濃度（SD）は安定し、8.23（9.05）～10.3（11.2）μg/mL であった。13 週時点及び 37 週時点における血清中非結合型 evolocumab 濃度の平均（SD）C_{max} はそれぞれ 47.4（24.4）μg/mL 及び 49.4（23.2）μg/mL であった。52 週時の投与期間終了時、血清中非結合型 evolocumab 濃度は低下したものの、消失は濃度に依存するため、半減期を求めなかった。これらの結果から、非結合型 evolocumab の薬物動態は時間とともに大きく変化せず、12 週間の evolocumab 投与で定常状態に達したと考えられる。

2.7.2.3.2.4　薬力学特性

第 I 相試験では、健康被験者（2.7.2.2.2.1 項、2.7.2.2.2.2 項及び 2.7.2.2.2.3 項）及び安定した用量でスタチンの投与を受けていた PHMD 被験者（2.7.2.2.3.1 項）に広範囲の用量で SC 投与したときの LDL-C 及び非結合型 PCSK9 の薬力学的反応を探索した。evolocumab 投与により、LDL-C 及び非結合型 PCSK9 は用量依存的に低下した。evolocumab を単回投与すると平均 LDL-C が低下し、その後ベースライン値まで戻った。evolocumab 420 mg SC Q4W 群では、投与からおよそ 21 日後に LDL-C の平均最低値に到達し、投与からおよそ 84 日後までにベースライン値付近まで戻った。平均 LDL-C 低下は、低下の程度、最低値到達時間及び低下持続期間の点で用量に相関していた。140 mg SC 以上の用量では LDL-C の低下が最大となり、これより高い用量では LDL-C の低下はより長く続いた。

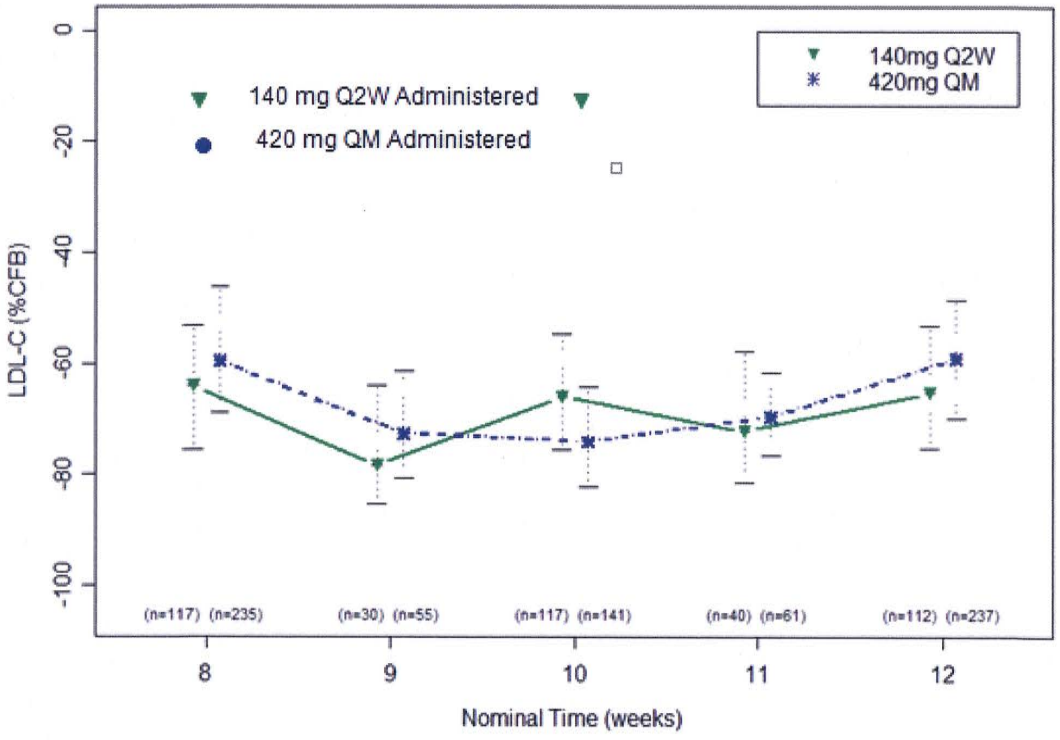
第 II 相試験の薬物動態サブスタディ（20101154 試験、20101155 試験、20090158 及び 20090159 試験）では、Q2W 投与及び Q4W 投与いずれでも LDL-C が一時的に変化し、投与の最後にベースライン値に向けて戻った。8、10 及び 12 週時におけるサブスタディの被験者とサブスタディに入らなかった被験者との比較から、Q2W 投与と Q4W 投与の中央値が共によく一致していたため、サブスタディに組み入れた被験者の数は、投与間隔を通した LDL-C 変化の時間経過を明らかにするには十分であったと考えられる（図 2.7.2-34）。



箱：サブスタディに入らなかった被験者、LDL-C のベースラインからの変化率の中央値を、25 パーセンタイル、75 パーセンタイル、最大値及び最小値とともに、外れ値は除いて示した
点：サブスタディの被験者、LDL-C のベースラインからの変化率の中央値及びすべての測定値
%CFB = ベースラインからの変化率；LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール；SC = 皮下；Q2W = 2 週に 1 回；Q4W = 4 週に 1 回
出典：[redacted]

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

これらのデータに基づくと、evolocumab 140 mg SC Q2W 及び 420 mg SC Q4W 投与により、LDL-C の臨床的に同等の低下（図 2.7.2-35）及びその他の改善が認められた。Q2W 投与によるベースライン値への戻りは、Q4W より小さかった。これらの変化は、血清中非結合型 evolocumab 濃度の低下及び非結合型 PCSK9 の上昇と一致した。このような用法・用量の違いにもかかわらず、脂質パラメータに及ぼす時間平均効果は、4 週間の投与間隔でみた時に同程度であった（2.7.2.3.2.5 項）。



140 mg SC Q2W 投与（左）及び 420 mg SC Q4W 投与（右）について、LDL-C のベースラインからの変化率の中央値を、25 パーセンタイル及び 75 パーセンタイルとともに示す。%CFB = ベースラインからの変化率；LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール；SC = 皮下；Q2W = 2 週に 1 回；QM = Q4W = 4 週に 1 回
出典：[redacted]

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）

単回投与試験では、evolocumab による非結合型 PCSK9 低下の程度及び持続期間は用量に依存した。evolocumab の 210 mg 群及び 420 mg 群（SC 又は IV）では、数時間以内に非結合型 PCSK9 が LLOQ（15 ng/mL）未満に低下し、Day 11 まで LLOQ 未満が持続し、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。evolocumab による非結合型 PCSK9 低下の程度及び持続期間は、LDL-C の変化と良好な相関を示した。

反復投与試験では、血清中非結合型 PCSK9 濃度の変化が Q2W 投与及び Q4W 投与いずれにも認められ、投与の最後にベースライン値に向けて戻る特徴があった。Q2W 投与による低下は Q4W より小さく、ベースライン値への戻りも同様に小さかった。例えば、20101154 試験では、140 mg SC Q2W 投与後 1 週間に 50 ng/mL 未満までの平均非結合型 PCSK9 の最大低下が認められ、平均非結合型 PCSK9 は投与間隔の最後に約 100 ng/mL で維持された。この結果とは対照的に、Q4W 投与では、

投与から1週間後に最大の効果としてほぼ完全なPCSK9抑制が認められたが、非結合型PCSK9濃度は投与間隔の最後に約150 ng/mLに戻った。血清中非結合型PCSK9濃度のベースライン値までの戻りは、血清中非結合型evolocumab濃度の低下と一致した。

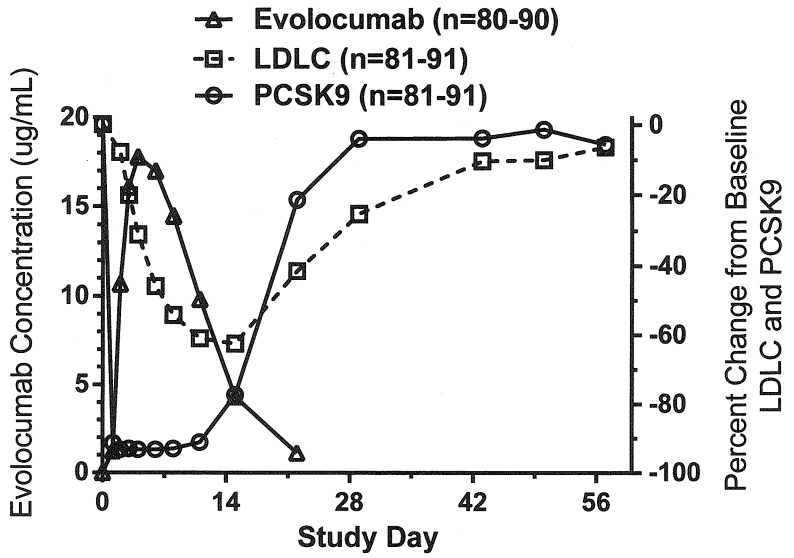
2.7.2.3.2.5　用量選択

evolocumabの薬物動態及び薬力学は内因性要因、外因性要因及び重要な人口統計学的共変量によって大きく影響を受けなかったため（2.7.2.3.5項）、用量選択の根拠はPHMD（日本においてはHC［HeFHを含む］）の被験者集団すべてに適用される。

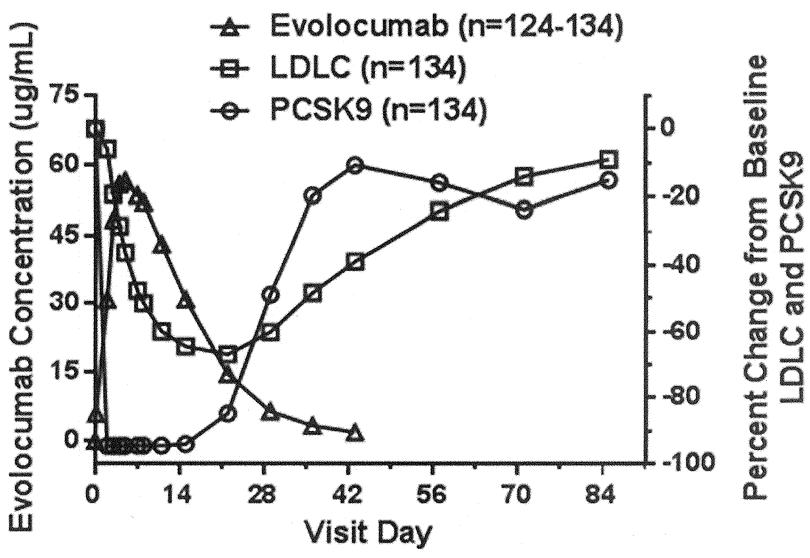
第I相試験に基づいた薬物動態及び薬力学特性

重要な薬物動態及び薬力学特性は、PHMD（日本においてはHC［HeFHを含む］）に対するevolocumab 140 mg SC Q2W及びevolocumab 420 mg SC Q4Wの効果を裏付けている。このことは、健康被験者にevolocumab 140 mg又は420 mgを単回SC投与したときの血清中非結合型evolocumab濃度の平均値並びに血清中LDL-C及び非結合型PCSK9濃度のベースラインからの変化率（20120133試験及び20110168試験）が示された図2.7.2-36に表されている。非結合型evolocumabのC_{max}は投与から1週間後に達するのが典型的であり、その後LDL-Cの最大低下及び低下維持がみられた。evolocumab 140 mg SC投与の場合、中央値で投与3日後にC_{max}に達した後、平均血清中非結合型evolocumab濃度は投与21日後にLLOQ（800 ng/mL［0.800 µg/mL］）まで低下し、これに伴って非結合型PCSK9及びLDL-Cがそれぞれ投与28日及び56日後にベースライン値まで戻った（20120133試験）。evolocumab 420 mg SC投与の場合、中央値で投与4日後にC_{max}に達した後、平均血清中非結合型evolocumab濃度は投与42日後にLLOQまで低下し、これに伴って非結合型PCSK9及びLDL-Cがそれぞれ投与42日及び84日後にベースライン値まで戻った（20110168試験）。

Single-dose Evolocumab 140 mg SC (Study 20120133)



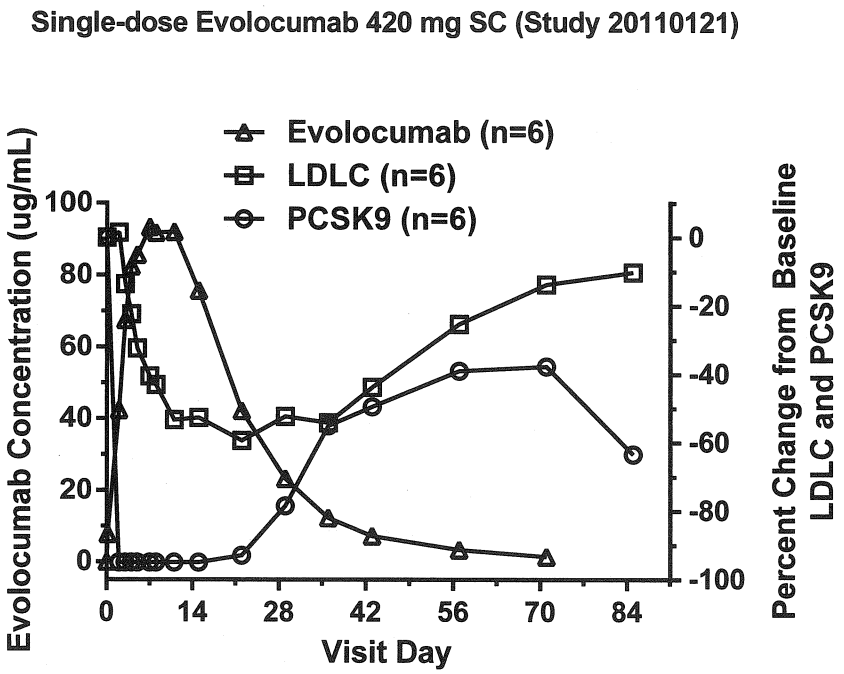
Single-dose Evolocumab 420 mg SC (Study 20110168)



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；SC = 皮下
evolocumab は、20120133 試験ではペン型プレフィルドオートインジェクターを、20110168 試験ではパーソナルインジェクターを用いて投与した
出典：[redacted]；20120133 試験の Appendix の表 3-3、20120133 試験の表 14-11.2、20120133 試験の表 14-11.6、20110168 試験の Appendix の表 3-3、20110168 試験の表 14-11.6、20110168 試験の表 14-11.13

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

日本人健康被験者へ evolocumab 420 mg SC 投与したとき（20110121 試験）、平均血清中非結合型 evolocumab 濃度は投与から 6.5 日後に Cmax に到達した後、投与から 72 日後に LLOQ まで低下した。非結合型 evolocumab の消失に伴い、非結合型 PCSK9 及び LDL-C はベースライン値に戻る傾向を示した（図 2.7.2-37）。



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、SC = 皮下

出典：[redacted]；20110121 試験の Appendix の表 12.1-4、20110121 試験の表 14-11.3.1、20110121 試験の表 14-11.3.2

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

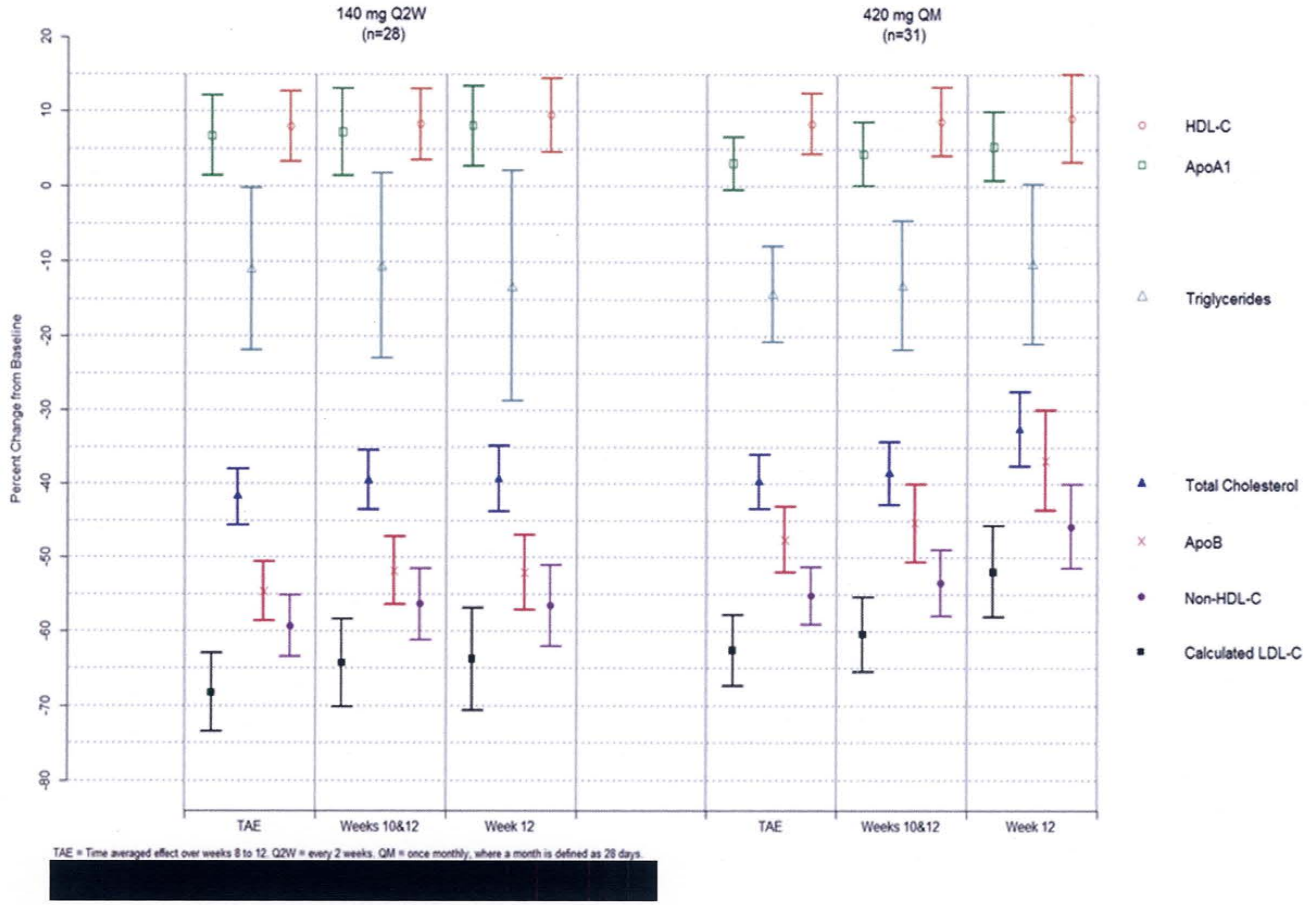
第II相試験に基づいた第III相試験のための用量選択

evolocumab第III相試験において検討する用法・用量の選択は、PHMD（日本においてはHC［HeFHを含む］）被験者を対象とした第II相プラセボ及び／又はエゼチミブ対照国際共同試験4試験から得られた有効性及び安全性データの中間併合解析によって情報が得られ、最終併合解析によって確認された（20090158試験、20090159試験、20101154試験及び20101155試験）。

日本人被験者集団を対象としたevolocumab第III相試験において検討する用量及び用法・用量の選択は、海外試験の中間解析から情報が得られ、本邦で実施した第II相試験（20110231試験）から得られた有効性及び安全性データの最終解析によって確認された。

安全性、忍容性及び有効性の用法・用量群間の比較により、140 mg SC Q2W及び420 mg SC Q4Wは臨床的に同等であることが明らかになった。これら2つの用法･用量は、各evolocumab投与頻度の中でLDL-C及びその他の脂質パラメータに最も大きな効果を及ぼした。更に、140 mg SC Q2W及び420 mg SC Q4Wの安全性及び忍容性は、第II相試験で検討したその他の4つ（70及び105 mg SC Q2W並びに280及び350 mg SC Q4W）の用法･用量と同様であり、これらの試験ではevolocumabの用量又は投与頻度のいずれにも有害事象の発現率の増加は認められなかった。

上述のとおり、中間併合解析の結果は、第II相試験4試験の個々及び最終併合解析によって確認された。中間及び最終解析の結果並びに後述の追加解析の結果からは、140 mg SC Q2W及び420 mg SC Q4Wの用法･用量の有効性は第II相試験での用法を通じて同程度であることが明らかにされた。evolocumab単回投与後のLDL-C低下は数週間持続するため、evolocumabはQ2W又はQ4Wの間隔で投与することができる。evolocumabによるLDL-C反応の経時曲線（LDL-Cの最大低下及び低下持続期間）は用量及び投与間隔いずれにも依存する。非結合型PCSK9を完全に抑制する用量（約140 mg SC以上の用量）ではLDL-C低下が最大となる。この用量を超える場合は、最大LDL-C低下の持続期間が延長する。高用量低頻度投与（420 mg SC Q4W）では低用量高頻度投与（140 mg SC Q2W）と比較してLDL-C最低値がより長く維持され、月ごとの投与間隔を通してベースライン値に向けて戻る大きさ（程度）が大きくなる（図2.7.2-34）。低用量高頻度投与（140 mg SC Q2W）では、最低値はそれほど長く維持されないが、投与間隔がより短いため、ベースライン値に向けて戻る大きさ（程度）は小さい。重要なのは、図2.7.2-38に示したように、この2つの用法･用量の脂質に及ぼす時間平均効果は、4週間の投与間隔を通して同程度であったことである。この解析により、10週時点と12週時点の平均値を使用することで、420 mg SC Q4Wでは時間平均効果がより明確になり、140 mg SC Q2WではLDL-Cと関連する変動が軽減されることも示された。また、臨床試験から得られた用法・用量選択を裏付けるために開発した用量反応及びsemi-mechanistic PK/PDモデルに基づくと、140 mg SC Q2W及び420 mg SC Q4Wは、10週時点と12週時点の平均値での算出LDL-Cを最大80%低下させると推定された。



ApoA1 = アポリポ蛋白 A-1；ApoB = アポリポ蛋白 B；CI = 信頼区間；CL = クリアランス；HDL-C = 高比重リポ蛋白コレステロール；LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール；Q2W = 2 週に 1 回；QM = Q4W = 4 週に 1 回

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）

母集団 PK/PD 解析（2.7.2.3.5.8 項）の結果は、PHMD 被験者に対する evolocumab の用法･用量の頑健性を裏付けていた。まとめると、モデリング及びシミュレーションにより 140 mg SC Q2W 及び 420 mg SC Q4W の用法･用量に関する薬力学的反応の 3 つの重要な特性が明らかにされている。

1) 10 週時点と 12 週時点の算出 LDL-C の平均値として評価される有効性は、投与間隔全体で考慮すると、同程度である。
2) この反応は曝露反応関係のプラトーに近い。
3) この反応は共変量によって大きな影響を受けないと予想される。

結論として、日本人における第 II 相試験も含めて第 II 相プラセボ対照 4 試験の個々の解析及び併合解析から得られた安全性、忍容性及び有効性データを総合的に考慮すると、evolocumab の 140 mg SC Q2W 及び 420 mg SC Q4W により、LDL-C 低下及びその他の脂質パラメータについて最大の効果が得られ、より低用量の evolocumab と比較しても有害事象に注目すべき差は認められなかった。これらのデータは、PK/PD モデリング及び時間平均効果によって裏付けられた。結果として、第 III 相試験において使用する用量として 140 mg SC Q2W 及び 420 mg SC Q4W を選択した。

第 III 相試験に基づいた医薬品承認申請のための用量選択

2.7.3 項及び 2.7.4 項に要約したように、第 III 相試験の有効性及び安全性の結果から、PHMD（日本においては HC［HeFH を含む］）被験者における脂質低下のための有効かつ安全な用法・用量として、140 mg SC Q2W 及び 420 mg SC Q4W の選択が更に裏付けられている。Q2W 投与及び Q4W 投与を両方上市することにより、同様の安全性、忍容性及び有効性を示す用法･用量を患者に同時に提供し、医師は患者のニーズに最も沿った用法・用量を柔軟に処方することが可能となる。

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

HoFH 被験者では、PCSK9 のベースラインが非常に高く、その大部分においてスタチンによる最大限の基礎療法を行っているにもかかわらずコレステロール濃度もかなり上昇し、LDLR 機能の制限又は欠損遺伝子の突然変異を有していることを考慮して、20110233 試験に参加する非アフェレーシス HoFH 被験者に対して evolocumab の第 I 相及び第 II 相試験で検討した最大用量（420 mg SC Q4W）を選択した。検討したすべての Q4W 投与の中で、420 mg はほかの用量に比べて有害事象のリスクを増加させることなく、非結合型 PCSK9 を最も強く抑制し、統計学的に有意な LDL-C の低下及びその他の脂質パラメータの改善をもたらすことが、スタチン療法中の被験者での第 II 相試験（20101155 試験）において明らかになっていた。

HoFH 被験者は更なる PCSK9 抑制を必要とする可能性を考慮して、420 mg SC Q2W 投与も評価した。420 mg SC Q2W の評価は、カニクイザルの 6 カ月毒性試験（110359 試験）から得られた無毒性量（AUC の 150 倍）での曝露量から担保された。また、420 mg SC Q2W の C_{max} 及び AUC は 420 mg IV 投与時（20080397 試験）と同程度であると予測され、血清中非結合型 evolocumab 濃度は 420 mg Q2W の定常状態ではこの予測値を超えないと予想されていた。

これらに基づき、HoFH 又は重度の家族性高コレステロール血症被験者を対象とした長期非盲検試験において、420 mg SC Q4W 投与及び 420 mg SC Q2W 投与の両方を評価した（20110271 試験）。非アフェレーシス被験者は 420 mg SC Q4W で投与を開始し、アフェレーシス被験者はそれぞれのアフェレーシスのスケジュールに合わせて 420 mg SC Q2W で投与を開始した。420 mg SC Q4W と 420 mg SC Q2W との間での投与頻度の変更は 12 週時点又は 24 週時点とし、その他の時点での変更は Amgen 社の承認を必要とした。

第 I 相及び第 II 相試験の併合データを用いた母集団薬物動態解析では、evolocumab 曝露量の共変量として体重及びスタチン併用が特定された（2.7.2.3.5.8.1 項）。モノクローナル抗体の消失機序に年齢依存性の変化は報告されていないため、体重は青年被験者における evolocumab 曝露量に影響を及ぼすと考えられた。そのため、12 歳以上 18 歳未満の青年被験者（約 40～70 kg の体重）の曝露量は、これまでに実施した試験において 420 mg SC Q4W の投与を受けた同じような体重の成人被験者の曝露量と同程度になると予想された。母集団薬物動態モデルに基づいたシミュレーションでは、12 歳以上 18 歳未満の青年における月 1 回の最適な用法・用量は 420 mg SC Q4W であることが明らかになった。

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

医療機関及び自宅での使用を想定して、様々な試験において evolocumab 140 mg/mL ガラス製 PFS、同じガラス製 PFS を用いた AI/pen 及び 120 mg/mL AMD の 3 種類の製剤を評価した。各製剤に対する被験者曝露量の要約を 2.7.4.1.2.2 項に示す。

より多い投与液量及びより高い evolocumab 濃度を用いた SC 投与の忍容性を検討するために、evolocumab 120 mg/mL 及び 140 mg/mL と同じ粘性のプラセボ緩衝液を用いて、第 0 相試験を 3 試験実施した。この 2 種類の緩衝液の粘性はそれぞれ [redacted] centipoise（cp）及び [redacted] cp であった。

20120101 試験（2.7.2.2.2.5 項）では、第 I 相及び第 II 相試験（20080397 試験、20080398 試験、20090158 試験、20090159 試験、20101154 試験、20101155 試験、20110110 試験、20110121 試験、20110231 試験、20110233 試験、20110271 試験及び 20120136 試験）において用いた 70 mg/mL evolocumab 製剤から、粘性のより高い 120 mg/mL 及び 140 mg/mL 製剤への変更を検討した。[redacted]% CMC（120 mg/mL の粘性に一致）及び [redacted]% CMC（140 mg/mL の粘性に一致）からなるプラセボ緩衝液の SC 投与の忍容性、疼痛及び漏出を、陽性対照（pH [redacted] の [redacted] mmol/L [redacted]、[redacted]% [redacted] mL）と比較した。100 mm の VAS を用いた疼痛スコア及び被験者による投与製剤の順位付けの結果によると、プラセボ緩衝液はいずれも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、いずれの緩衝液でも、疼痛知覚は陽性対照より有意に低かった。

20110234 試験（2.7.2.2.2.4 項）では、[redacted]cp の 120 mg/mL evolocumab 製剤（[redacted]% CMC）と一致するプラセボ緩衝液を用いて、1.2 mL を 5 秒間かけて SC 投与したときと 3.5 mL を 1、4 及び 10 分間かけて持続 SC 投与したときの忍容性を比較した。その結果、すべての緩衝液の平均疼痛スコアは 100 mm の VAS を用いて 20 mm 未満であったため、3.5 mL 持続 SC 投与すべて及び 1.2 mL SC 投与の忍容性は良好であることが示唆された。

20120135 試験（2.7.2.2.2.6 項）では、20110234 試験の結果を踏まえた更なる検討として、100 例の健康被験者が 3.5 mL AMD を用いて [redacted] cp のプラセボ緩衝液を 3 回別々に、約 9 分かけて投与された。各 AMD は腹部の異なる四半部に投与され、投与間隔は 15 分以上あけた。その結果、AMD がプラセボ緩衝液の投与を成功できる割合は高いことが明らかとなり（約 95%）、医療機関での AMD 使用に関する特別な安全性リスクはあげられなかった。

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

この項では、PHMD（日本においてはHC［HeFHを含む］）の標的患者集団における薬物動態及び薬力学に及ぼす影響を検討した。この標的患者集団を対象とした臨床試験では、PHMD（健康被験者との比較）、HeFH（PHMDとの比較）、年齢、性別又は人種などの患者特異的要因には、evolocumabの薬物動態及び薬力学プロファイルに及ぼす臨床的に意義のある影響は認められなかった。種々のスタチンの併用時にはPCSK9が高濃度であり、それに伴い非結合型evolocumab濃度は低下したが、LDL-C低下はスタチンの用量や強度に関係なく同程度であった。Evolocumabと併用されるスタチンの間で、evolocumabの薬物動態及び薬力学に臨床的に意義にある差は認められなかった。140 mg SC単回投与後の非結合型evolocumabの曝露量は肝機能障害が悪化するに従って低下したが、薬力学及び安全性に影響は認められなかったため、軽度～中等度肝機能障害患者での用量調節は不要であると考えられた。

第II相及び第III相試験全体の母集団薬物動態及び薬力学解析から判断して、標的患者集団に対して臨床的に意義のある用量での非結合型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。体重が増加するにつれて曝露量が減少したが、LDL-C低下への影響は認められなかった。evolocumab投与10週時及び12週時の平均LDL-C低下は、対照被験者（ほかの脂質低下薬の投与を受けていない、体重84 kgの高コレステロール血症を有する男性被験者）の±26%以内になると推定された。日本人被験者集団における母集団薬物動態解析の結果は、日本人以外の被験者集団と類似していた。

これらのことから、臨床薬物動態/薬力学プログラムから得られたデータは、PHMD（日本においてはHC［HeFHを含む］）被験者に対して推奨する140 mg SC Q2W又は420 mg SC Q4Wの用法・用量の臨床使用及び臨床的同等性を裏付ける根拠として十分であると考えられる。

2.7.2.3.5.1 健康被験者と比較したPHMD被験者の影響の検討

2.7.2.3.5.1.1 要約

本解析から、健康被験者とPHMDとの間に、evolocumabの薬物動態及び薬力学について臨床的に意味のある差はないと考えられた。そのため、健康被験者を対象に実施した製剤間の薬物動態学的同等性試験（20110168試験及び20120133試験）の結果はPHMD（日本においてはHC［HeFHを含む］）被験者にも適用できると考えられる。

2.7.2.3.5.1.2 方法

第II相試験（20101154試験）では、被験者におけるevolocumab単独療法の薬物動態及び薬力学を明らかにするために、限定的な薬物動態用検体採取を2、4、6、8、10及び12週時点に実施した。20101154試験には、6回のevolocumab 140 mg SC Q2W投与後又は3回のevolocumab 420 mg SC Q4W投与後の非結合型evolocumabのAUC及びC_{max}を検討するために、9週時及び11週時点に追加検体を採取する薬物動態サブスタディも含まれていた。第I相試験（20080397試験）及び薬物動態学的同等性試験（20110168試験及び20120133試験）では、健康被験者を対象に頻回の薬物動態

用検体採取を実施した。これらの試験の試験間比較には、非結合型 evolocumab の AUC 及び C_{max} に加え、evolocumab 140 mg SC 投与から 2 週間後及び evolocumab 420 mg SC 投与から 2 週間後及び 4 週間後の非結合型 evolocumab、LDL-C 及び非結合型 PCSK9 の血清中濃度が含まれた。

2.7.2.3.5.1.3 薬物動態

健康被験者及び PHMD 被験者に evolocumab 140 mg SC 投与したときの非結合型 evolocumab の薬物動態パラメータを表 2.7.2-26 に示す。患者の $AUC_{wks8-12}$ は 2 回の evolocumab 投与後のため、単回投与後の健康被験者の AUC_{last} を 2 倍して比較した。140 mg SC 投与の平均非結合型 evolocumab の AUC は健康被験者（188 x 2 = 376 μg • day/mL）と患者（387 μg • day/mL）とで同程度であった。非結合型 evolocumab の C_{max} の平均値（SD）は健康被験者で 18.8（7.45）μg/mL、PHMD 被験者で 23.7（14.7）μg/mL であった。

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）

	健康被験者（20120133）[a]	PHMD（20101154）[b]
AUC[c] (μg • day/mL)		
N	42	21
平均値	188[d]	387[d]
SD	95.6	271
最小値	69.8	42.9
中央値	169	288
最大値	535	1010
%CV	51.0	70.0
C_{max} (μg/mL)		
N	46	21
平均値	18.8	23.7
SD	7.45	14.7
最小値	7.35	1.98
中央値	18.7	18.9
最大値	45.3	55.0
%CV	39.7	61.7

C_{max} = 最高血中濃度；SC = 皮下；SD = 標準偏差；CV = 変動係数

[a] 時期 1 にペン型プレフィルドオートインジェクターを用いて evolocumab を投与した

[b] プレフィルドシリンジを用いて evolocumab を投与した

[c] 210120133 試験の AUC は AUC_{last}（単回投与後 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）、20101154 試験の AUC は AUC_{wk8-12}（薬物動態サブスタディの被験者における 8 週時点から 12 週時点までの投与後［8 週時点及び 10 週時点］の血清中濃度-時間曲線下面積）である

[d] 健康被験者の AUC_{last}（単回投与後）を 2 倍して、AUC_{wk8-12}（2 回の投与後）と比較した

出典：20120133 試験の Appendix の表 5-1、20101154 試験の Appendix の表 12.3-3

健康被験者及び PHMD 被験者に evolocumab 420 mg SC 投与したときの非結合型 evolocumab の薬物動態パラメータを表 2.7.2-27 に示す。この比較では、各試験とも一回投与時の AUC を用いているため、健康被験者の AUC を倍加しなかった。420 mg SC 投与後の非結合型 evolocumab の AUC 及び C_{max} の平均値は、20080397 試験の健康被験者と 20110168 試験の健康被験者との間でも、これらの健康被験者と PHMD 被験者（20101154 試験）との間でも同程度であった。

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）

	健康被験者（20080397）[a]	健康被験者（20110168）[b]	PHMD（20101154）[c]
AUC[d] (μg • day/mL)			
N	6	118	21
平均値	842	924	962
SD	333	346	459
最小値	350	162	306
中央値	-	841	954
最大値	1370	2150	1890
%CV	39.6	37.5	47.7
C_{max} (μg/mL)			
N	6	130	21
平均値	46.0	59.0	62.9
SD	17.2	17.2	24.3
最小値	21.4	8.63	27.8
中央値	-	56.6	63.3
最大値	74.8	103	116
%CV	37.4	29.2	38.6

C_{max} = 最高血中濃度；SC = 皮下；SD = 標準偏差；CV = 変動係数

[a] シリンジを用いて evolocumab を投与した

[b] パーソナルインジェクター（AMD）を用いて evolocumab を投与した

[c] プレフィルドシリンジを用いて evolocumab を投与した

[d] 20080397 試験の AUC は AUC_{0-t}（単回投与後 0 時間から測定可能な最終時点までの血清中濃度-時間曲線下面積）、20110168 試験の AUC は AUC_{last}（単回投与後 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）、20101154 試験の AUC は AUC_{wk8-12}（薬物動態サブスタディの被験者における 8 週時点から投与後 12 週時点までの投与後［8 週時点］の血清中濃度-時間曲線下面積）である。

出典：20080397 試験の Appendix の表 12.2.3-7、20110168 試験の Appendix の表 5-3、20101154 試験の Appendix の表 12.3-6

140 mg SC 投与から 2 週間後の平均血清中非結合型 evolocumab 濃度は健康被験者と PHMD 被験者とで同程度であった（表 2.7.2-28）。

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）

	健康被験者（20120133）[a]	PHMD（20101154）[b]
N	46	44
平均値	4.18	3.72
SD	3.18	5.40
Min	0	0
中央値	3.28	2.55
Max	15.2	28.8
%CV	76.1	145.4

SC = 皮下；SD = 標準偏差；min = 最小値；max = 最大値；CV = 変動係数

[a] ペン型プレフィルドオートインジェクターを用いて evolocumab を投与した

[b] プレフィルドシリンジを用いて evolocumab を投与した

出典：20120133 試験の Appendix の表 3-1、20101154 試験の Appendix の表 12.1-3

420 mg SC 投与から 2 週間後及び 4 週間後の平均血清中非結合型 evolocumab 濃度は健康被験者と PHMD 被験者とで同程度であった（表 2.7.2-29）。

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）

	2 週時点		4 週時点	
	健康被験者（20110168）[a]	PHMD（20101154）[b]	健康被験者（20110168）[a]	PHMD（20101154）[b]
N	129	35	124	44
平均値	31.0	29.6	6.55	5.44
SD	10.2	19.0	4.64	5.60
Min	8.27	0	1.01	0
中央値	29.6	27.5	5.26	3.94
Max	70.9	88.3	23.2	29.6
%CV	32.9	64.1	70.9	103.1

SC = 皮下；SD = 標準偏差；min = 最小値；max = 最大値；CV = 変動係数

[a] パーソナルインジェクター（AMD）を用いて evolocumab を投与した

[b] プレフィルドシリンジを用いて evolocumab を投与した

出典：20110168 試験の Appendix の表 3-3、20101154 試験の Appendix の表 12.1-6

これらの結果から、健康被験者と PHMD 被験者との間に evolocumab の薬物動態について臨床的に意味のある差はないと考えられた。

2.7.2.3.5.1.4　薬力学：LDL-C

健康被験者（20120133 試験）及び PHMD 被験者（20101154 試験）に evolocumab 140 mg SC 投与したときのベースライン時及び 2 週時点の LDL-C 濃度を表 2.7.2-30 に示す。ベースライン時の平均 LDL-C は、健康被験者で 113.6 mg/dL、PHMD 被験者で 138.9 mg/dL であった。2 週時点の平均 LDL-C は、健康被験者でも PHMD 被験者でも 70 mg/dL 未満であった。

表 2.7.2-30　2 週時点の LDL-C 濃度（evolocumab 140 mg SC 投与時）

	ベースライン		2 週時点	
	健康被験者（20120133）[a]	PHMD（20101154）[b]	健康被験者（20120133）[a]	PHMD（20101154）[b]
N	91	45	86	44
平均値	113.6	138.9	46.7	67.9
SD	30.9	3.2 (SE)	19.9	3.7 (SE)
Min	59	96	1	25
中央値	110	138.5	43.5	64.0
Max	192	190	104	119

LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール；SC = 皮下；SD = 標準偏差；SE = 標準誤差；min = 最小値；max = 最大値

[a] ペン型プレフィルドオートインジェクターを用いて evolocumab を投与したときの直接（超遠心法）LDL-C

[b] プレフィルドシリンジを用いて evolocumab を投与したときの算出 LDL-C

出典：20120133 試験の表 14-11.4、20101154 試験の表 14-4.23.1

健康被験者（20110168 試験）及び PHMD 被験者（20101154 試験）に evolocumab 420 mg SC 投与したときのベースライン時、2 週時点及び 4 週時点の LDL-C 濃度を表 2.7.2-31 に示す。ベースライン時の平均 LDL-C は、健康被験者で 120.3 mg/dL、患者で 137.7 mg/dL であった。2 週時点及び 4 週時点の平均 LDL-C は、健康被験者でも PHMD 被験者でも 70 mg/dL 未満であった。

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）

	ベースライン		2 週時点		4 週時点	
	健康被験者 (20110168)[a]	PHMD (20101154)[b]	健康被験者 (20110168)[a]	PHMD (20101154)[b]	健康被験者 (20110168)[a]	PHMD (20101154)[b]
N	133	45	130	33	124	41
平均値	120.3	137.7	46.1	52.6	50.4	67.9
SD	32.5	3.2 (SE)	21.8	3.5 (SE)	20.6	3.9 (SE)
Min	56	98	8	16	9	31
中央値	117.0	139.5	41.0	49.0	48.0	62.0
Max	202	186	117	108	105	133

LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール；SC = 皮下；SD = 標準偏差；SE = 標準誤差；min = 最小値；max = 最大値

[a] パーソナルインジェクター（AMD）を用いて evolocumab を投与したときの直接（超遠心法）LDL-C

[b] プレフィルドシリンジを用いて evolocumab を投与したときの算出 LDL-C

出典：20110168 試験の表 14-11.1、20101154 試験の表 14-4.23.1

2.7.2.3.5.1.5 薬力学：非結合型 PCSK9

健康被験者（20120133 試験）及び PHMD 被験者（20101154 試験）に evolocumab 140 mg SC 投与したときのベースライン時及び 2 週時点の血清中非結合型 PCSK9 濃度を表 2.7.2-32 に示す。予測されたとおり、ベースライン時の非結合型 PCSK9 は、健康被験者に比べ PHMD 被験者で 37%高かった。2 週時点における健康被験者と PHMD 被験者との間の非結合型 PCSK9 の差は 19%であった。

表 2.7.2-32 2 週時点の非結合型 PCSK9
（evolocumab 140 mg SC 投与時）

	ベースライン		2 週時点	
	健康被験者（20120133）[a]	PHMD（20101154）[b]	健康被験者（20120133）[a]	PHMD（20101154）[b]
N	91	45	86	44
平均値	266	365.4	66.0	78.5
SD	114	14.2 (SE)	51.6	9.0 (SE)
Min	15.0	208	<15.0	<15.0
中央値	266	366	49.7	66.7
Max	616	796	246	250

PCSK9 = プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型；SC = 皮下；SD = 標準偏差；SE = 標準誤差；min = 最小値；max = 最大値

[a] ペン型プレフィルドオートインジェクターを用いて evolocumab を投与した

[b] プレフィルドシリンジを用いて evolocumab を投与した

出典：20120133 試験の表 14-11.7、20101154 試験の表 14-4.38.1

健康被験者（20110168 試験）及び PHMD 被験者（20101154 試験）に evolocumab 420 mg SC 投与したときのベースライン時、2 週時点及び 4 週時点の血清中非結合型 PCSK9 濃度を表 2.7.2-33 に示す。ベースライン時の平均 PCSK9 は、健康被験者で 291 ng/mL、PHMD 被験者で 377 ng/mL であった。2 週時点の平均非結合型 PCSK9 はいずれも 30 ng/mL 未満で、4 週時点の平均非結合型 PCSK9 はいずれも約 160 ng/mL であった。

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）

	ベースライン		2 週時点		4 週時点	
	健康被験者（20110168）[a]	PHMD（20101154）[b]	健康被験者（20110168）[a]	PHMD（20101154）[b]	健康被験者（20110168）[a]	PHMD（20101154）[b]
N	134	45	130	36	124	41
平均値	290.93	376.9	16.68	29.6	159.34	165.7
SE	7.33	12.8	0.30	11.8	7.01	10.2
Min	39.2	219	<15.0	<15.0	28.1	50
中央値	289	367.5	<15.0	<15.0	148	155
Max	635	587	40.0	362	428	312

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；min = 最小値；max = 最大値

[a] パーソナルインジェクター（AMD）を用いて evolocumab を投与した

[b] プレフィルドシリンジを用いて evolocumab を投与した

出典：20110168 試験の表 14-11.11、20101154 試験の表 14-4.38.1

2.7.2.3.5.2　スタチンの影響

2.7.2.3.5.2.1　要約

用量及び強度の異なるスタチンとの併用により非結合型 evolocumab の曝露量は低下し、AUC は約 20%低下した。しかし、薬理効果（LDL-C 及び非結合型 PCSK9 のベースラインからの低下率）は evolocumab 単独時と evolocumab とスタチンの併用時との間で同程度だった。スタチン忍容性不良被験者における evolocumab の薬物動態及び薬力学は、単独投与時の被験者と同程度であった。そのため、スタチンと併用投与する場合でも、evolocumab の用量を調節する必要はないと考えられた。

2.7.2.3.5.2.2　方法

第 II 相及び第 III 相試験では、単独療法として evolocumab の単独投与の被験者（第 II 相試験 ；20101154 試験、第 III 相試験；20110114 試験）、低用量／非定型用量のスタチンを併用あるいは非併用スタチン忍容性不良被験者（第 II 相試験 ； 20090159 試験、第 III 相試験；20110116 試験）、スタチン以外の脂質低下療法の有無に関係なくスタチンと併用被験者（第 II 相試験 ； 20101155 試験、第 III 相試験；20110115 試験）における evolocumab の薬物動態及び薬力学を明らかにした。20101154 試験及び 20101155 試験には、Q2W 投与又は Q4W 投与後の非結合型 evolocumab の AUC 及び C_{max} を検討するために、8、9、10、11 及び 12 週時点に検体を採取する薬物動態サブスタディが含まれていた。

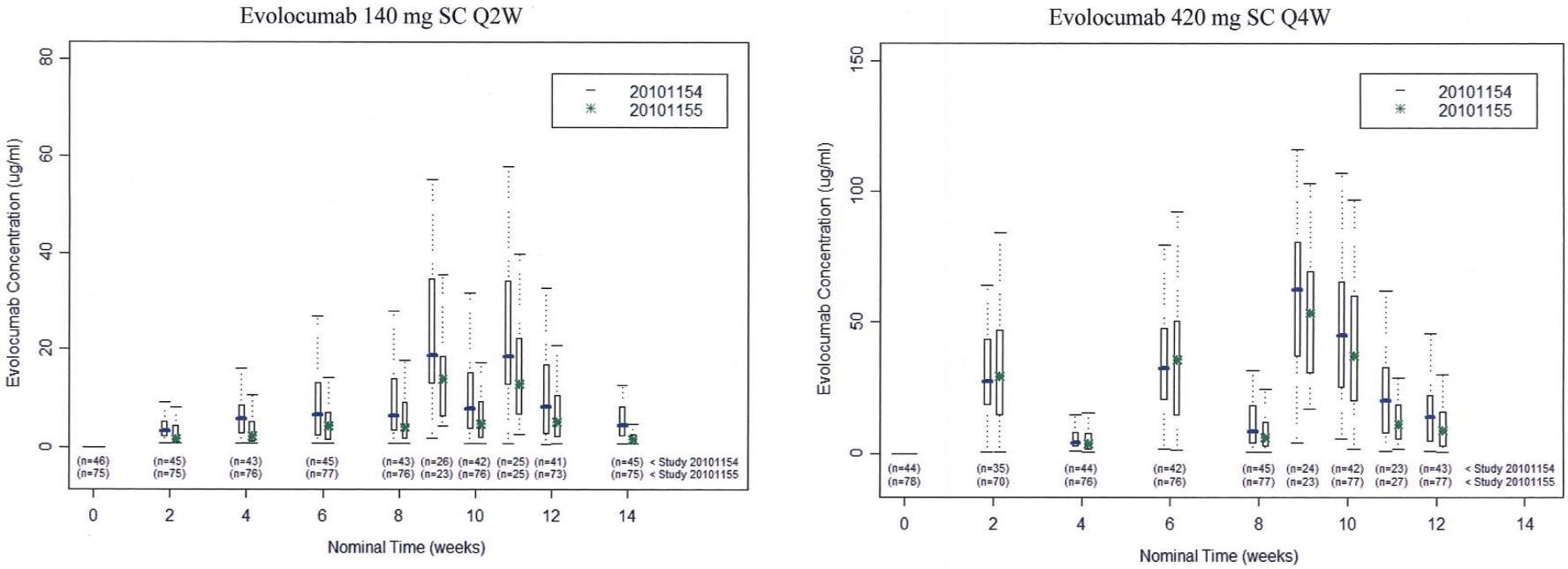
薬物動態サブスタディが行われた第 II 相試験（20101154 試験及び 20101155 試験）の試験間比較には、非結合型 evolocumab 及び LDL-C の血清中濃度の評価に加え、非結合型 evolocumab の AUC 及び C_{max} を含めた。

第 III 相試験（20110114 試験、20110115 試験及び 20110116 試験）の試験間比較には、12 週時点の非結合型 evolocumab、LDL-C 及び非結合型 PCSK9 の血清中濃度を含めた。第 III 相試験（20110109 試験）から 12 週時点のトラフ濃度は非結合型 evolocumab、LDL-C 及び非結合型 PCSK9 の定常状態での濃度を表していると考えられた。第 III 相試験の試験間比較には、10 週時点と 12 週時点の平均値での LDL-C（複数の主要評価項目）を含めた。

20110115 試験では、evolocumab をアトルバスタチン 10 mg 又は 80 mg、ロスバスタチン 5 mg 又は 40 mg 又はシンバスタチン 40 mg と併用して、evolocumab 140 mg SC Q2W 及び 420 mg SC Q4W 投与時の薬物動態及び薬力学に及ぼすスタチン用量の影響を検討した。

2.7.2.3.5.2.3　薬物動態

第 II 相試験では、血清中非結合型 evolocumab 濃度は evolocumab 単独療法時と evolocumab とスタチンの併用投与時とで重なる部分があったものの、総じてスタチン併用被験者で低かった（図 2.7.2-39）。単独療法被験者と比較すると、evolocumab とスタチンの併用療法被験者では、12 週時点の平均血清中非結合型 evolocumab 濃度は、140 mg SC Q2W 投与で 32%低く、420 mg SC Q4W 投与で 26%低かった。



箱：血清中濃度の中央値、25 パーセンタイル、75 パーセンタイル　　ひげ：最大値、最小値（外れ値は除く）

Q2W = 2 週に 1 回；Q4W = 4 週に 1 回；SC = 皮下

出典：[redacted]

図 2.7.2-39　12～14 週間の血清中非結合型 evolocumab 濃度

薬物動態サブスタディでは、8～12 週時の血清中非結合型 evolocumab 濃度の AUC は重なる部分があったものの、evolocumab 単独療法の被験者に比べ evolocumab とスタチンの併用療法の被験者で低い（140 mg SC 投与後及び 420 mg SC 投与後でそれぞれ 21%及び 22%の差）傾向を示した（表 2.7.2-34）。また、8～12 週時の C_{max} 値も重なる部分があったものの、スタチン併用被験者で低い（140 mg SC 投与後及び 420 mg SC 投与後でそれぞれ 26%及び 13%の差）傾向を示した（表 2.7.2-34）

PHMD 被験者にスタチンを投与すると、血清中非結合型 PCSK9 濃度が増加することが知られている（Awan et al, 2012、Chen et al, 2011、Mayne et al, 2008）。血清中非結合型 PCSK9 濃度がより高いと、より多く evolocumab に結合して、非結合型 evolocumab の血清中濃度が低下すると推測される。そのため、evolocumab 単独療法の被験者とスタチン併用被験者との比較で観察された血清中非結合型 evolocumab 濃度の低下は、非結合型 PCSK9 に及ぼすスタチンの既知の影響と一致している。

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

	140 mg SC Q2W		420 mg SC Q4W	
	単独療法（20101154）[a]	スタチン併用（20101155）[a]	単独療法（20101154）[a]	スタチン併用（20101155）[a]
AUC[a] (μg•day/mL)				
N	21	19	21	21
平均値	387	304	962	746
SD	271	200	459	342
最小値	42.9	61.5	306	211
中央値	288	231	954	791
最大値	1010	845	1890	1310
%CV	70.0	65.8	47.7	45.9
C_{max} (μg/mL)				
N	21	19	21	21
平均値	23.7	17.6	62.9	54.6
SD	14.7	9.06	24.3	23.8
最小値	1.98	4.36	27.8	17.3
中央値	18.9	15.3	63.3	54.6
最大値	55.0	39.8	116	103
%CV	61.7	51.3	38.6	43.5

CV = 変動係数；AUC = 血清中濃度-時間曲線下面積；C_{max} = 最高血中濃度；Q4W = 4 週に 1 回；QW = 週に 1 回；SC = 皮下；SD = 標準偏差

[a] 薬物動態サブスタディの被験者における 8 週時点から 12 週時点までの投与後［Q2W では 8 週時点及び 10 週時点、Q4W では 8 週時点］の AUC

出典：20101154 試験の Appendix の表 12.3-3、20101154 試験の Appendix の表 12.3-6、20101155 試験の Appendix の表 12.3-3、20101155 試験の Appendix の表 12.3-6

evolocumab の薬物動態はその濃度が低いときに標的介在性消失の寄与が大きくなることから、血清中 PCSK9 発現上昇によるスタチンの影響は AUC よりトラフ濃度で顕著になると考えられる。第 III 相試験では、140 mg SC Q2W 投与の 12 週時点の血清中非結合型 evolocumab のトラフ濃度は evolocumab 単独療法被験者とスタチン忍容性不良被験者とで同程度であった（表 2.7.2-35）。一方 evolocumab 単独療法被験者と evolocumab とスタチンの併用被験者とでは、トラフ濃度は重なり合う部分があったものの、スタチン併用被験者で 55%低かった（表 2.7.2-35）。

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）

	単独療法 (20110114)	スタチン忍容性不良 (20110116)	スタチン併用 (20110115)
N	112	88	513
平均値	12.0	10.8	5.37
SD	10.1	8.88	5.66
Min	0.00	0.00	0.00
中央値	9.97	8.58	3.52
Max	59.8	43.8	46.5
%CV	84.4	81.9	105.3

CV = 変動係数；max = 最大値；min = 最小値；Q2W = 2 週に 1 回；SC = 皮下；SD = 標準偏差
出典：20110114 試験の表 11-1、20110116 試験の表 11-1、20110115 試験の表 11-1

420 mg SC Q4W 投与では、12 週時点の血清中非結合型 evolocumab のトラフ濃度は、evolocumab 単独療法被験者とスタチン忍容性不良被験者とで同程度であった（表 2.7.2-36）。一方 evolocumab 単独療法被験者と evolocumab とスタチンの併用被験者とでは、トラフ濃度は重なり合う部分があったものの、スタチン併用被験者で 41%低かった（表 2.7.2-36）。

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）

	単独療法 (20110114)	スタチン忍容性不良 (20110116)	スタチン併用 (20110115)
N	133	95	482
平均値	16.4	15.9	9.68
SD	12.6	11.5	9.20
Min	0.866	2.17	0.00
中央値	13.1	12.8	6.84
Max	60.8	63.3	70.2
%CV	76.8	72.2	95.0

CV = 変動係数；max = 最大値；min = 最小値；Q4W = 4 週に 1 回；SC = 皮下；SD = 標準偏差
出典：20110114 試験の表 11-1、20110116 試験の表 11-1、20110115 試験の表 11-1

evolocumab を低用量アトルバスタチン 10 mg 又は高用量アトルバスタチン 80 mg と併用投与すると、12 週時点の非結合型 evolocumab 濃度（トラフ濃度）は重なり合う部分があったものの、低用量アトルバスタチンに比べ高用量アトルバスタチンで低かった（evolocumab 140 mg SC Q2W で約 24%低下、evolocumab 420 mg SC Q4W で約 35%低下）（表 2.7.2-37）。

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）

	evolocumab 140 mg SC Q2W		evolocumab 420 mg SC Q4W	
	アトルバスタチン 10 mg QD	アトルバスタチン 80 mg QD	アトルバスタチン 10 mg QD	アトルバスタチン 80 mg QD
N	102	99	90	93
平均値	6.63	5.03	12.4	8.09
SD	7.19	4.48	10.3	8.54
Min	0.00	0.00	0.940	0.00
中央値	4.28	3.49	8.40	5.77
Max	46.5	20.4	43.1	48.4
%CV	108.4	89.0	82.9	105.5

CV = 変動係数；max = 最大値；min = 最小値；Q2W = 2 週に 1 回；Q4W = 4 週に 1 回； SC = 皮下；SD = 標準偏差
出典：20110115 試験の表 11-2

evolocumab を低用量ロスバスタチン 5 mg 又は高用量ロスバスタチン 40 mg と併用投与すると、12 週時点の血清中非結合型 evolocumab 濃度（トラフ濃度）は重なり合う部分があったものの、低用量ロスバスタチンに比べ高用量ロスバスタチンで低かった（evolocumab 140 mg SC Q2W で約 53%低下、evolocumab 420 mg SC Q4W で約 34%低下）（表 2.7.2-38）。

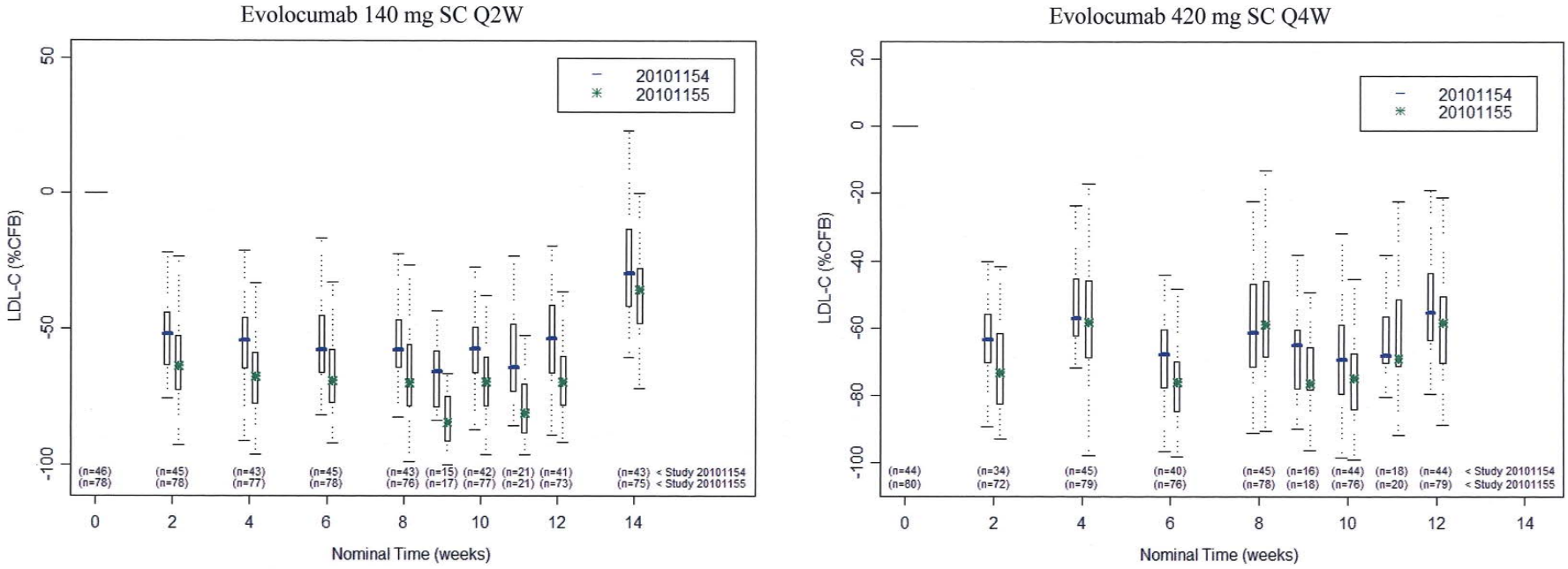
表 2.7.2-38　12 週時点の血清中非結合型 evolocumab 濃度
（evolocumab とロスバスタチンの併用）

	evolocumab 140 mg SC Q2W		evolocumab 420 mg SC Q4W	
	ロスバスタチン 5 mg	ロスバスタチン 40 mg	ロスバスタチン 5 mg	ロスバスタチン 40 mg
N	100	96	100	90
平均値	6.04	2.86	10.2	6.74
SD	6.56	3.21	7.60	8.15
Min	0.00	0.00	0.945	0.00
中央値	3.51	2.02	8.03	3.74
Max	40.7	15.9	33.8	38.5
%CV	108.7	112.2	74.6	121

CV = 変動係数；max = 最大値；min = 最小値；Q2W = 2 週に 1 回；Q4W = 4 週に 1 回；SC = 皮下；SD = 標準偏差
出典：20110115 試験の表 11-2

2.7.2.3.5.2.4　薬力学：LDL-C

第 II 相試験（20101154 試験及び 20101155 試験）では、ベースラインから 2～14 週時（evolocumab 140 mg SC Q2W 投与）又は 2～12 週時（evolocumab 420 mg SC Q4W 投与）までの変化率として評価した LDL-C 反応（図 2.7.2-40）は、evolocumab 単独療法被験者と evolocumab とスタチン併用被験者とで重なり合っていた。ベースラインからの低下率の中央値に示されているように、LDL-C 低下は evolocumab 単独に比べスタチン併用でわずかに大きかった。



箱：LDL-C のベースラインからの変化率の中央値、25%パーセンタイル、75%パーセンタイル　ひげ：最大値、最小値（外れ値は除く）
CFB = ベースラインからの変化率；Q2W = 2 週に 1 回；Q4W = 4 週に 1 回；SC = 皮下

出典：[redacted]

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

第 III 相試験では、evolocumab 140 mg SC Q2W 投与時に LDL-C のベースラインからの低下率の 12 週時点と 10 週時点の平均あるいは 12 週時点の値は、evolocumab 単独療法被験者、スタチン忍容性不良被験者及びスタチン併用被験者との間で同程度であった（表 2.7.2-39）。

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）

	単独療法 (20110114)	スタチン忍容性不良 (20110116)	スタチン併用 (20110115)
12 週時点			
N	133	98	517
平均値	-58.17	-56.25	-61.80
SD	13.34	-	18.84
SE	1.16	1.82	0.83
Min	-84.5	-82.9	-94.0
中央値	-59.86	-59.50	-64.20
Max	-11.8	10.4	44.1
10 週時点及び 12 週時点の平均値			
N	140	101	539
平均値	-57.65	-56.39	-61.57
SD	-	-	-
SE	1.09	1.69	0.74
Min	-79.2	-83.5	-93.0
中央値	-60.04	-60.50	-63.89
Max	-16.4	8.9	38.7

LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール；min = 最小値；max = 最大値；Q2W = 2 週に 1 回；SC = 皮下；SD = 標準偏差；SE = 標準誤差

算出 LDL-C 値が 40 mg/dL 未満であるか、あるいはトリグリセリドが 400 mg/dL を超えていた場合、可能な限り、算出 LDL-C 値に代えて同じ血液検体から得た超遠心法による LDL-C 値を用いた。

出典：20110114 試験の表 14-4.1.1、20110114 試験の表 14-4.21.1、20110115 試験の表 14-4.2.1、20110115 試験の表 14-4.41.1、20110116 試験の表 14-4.1.1

第 III 相試験では、evolocumab 420 mg SC Q4W 投与後の 12 週時点の LDL-C のベースラインからの平均低下率は、evolocumab 単独療法被験者、スタチン忍容性不良被験者及びスタチン併用被験者との間で同程度であった（表 2.7.2-40）。

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）

	単独療法 (20110114)	スタチン忍容性不良 (20110116)	スタチン併用 (20110115)
12 週時点			
N	136	96	514
平均値	-56.44	-54.26	-57.74
SD	10.74	-	22.39
SE	0.92	1.37	0.99
Min	-84.3	-76.2	-96.9
中央値	-57.29	-56.91	-61.14
Max	-22.0	-12.9	146.0
10 週時点及び 12 週時点の平均値			
N	150	100	545
平均値	-59.00	-56.70	-63.06
SD	-	-	-
SE	0.89	1.32	0.94
Min	-84.5	-78.4	-94.3
中央値	-60.59	-59.60	-66.07
Max	-22.0	-12.4	146.0

LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール；min = 最小値；max = 最大値；Q4W = 4 週に 1 回；SC = 皮下；SD = 標準偏差；SE = 標準誤差

算出 LDL-C 値が 40 mg/dL 未満であるか、あるいはトリグリセリドが 400 mg/dL を超えていた場合、可能な限り、算出 LDL-C 値に代えて同じ血液検体から得た超遠心法による LDL-C 値を用いた。

出典：20110114 試験の表 14-4.1.1、20110114 試験の表 14-4.21.1、20110115 試験の表 14-4.2.1、20110115 試験の表 14-4.41.1、20110116 試験の表 14-4.1.1

有効性の結果に示されているように（2.7.3.3.2.2.3 項）、単独療法、スタチン忍容性不良あるいはスタチン併用投与にかかわらず、evolocumab は LDL-C を低下させる点で一貫してプラセボ及びエゼチミブより優れていた。サブグループ解析から、アトルバスタチン 10 mg 及び 80 mg、ロスバスタチン 5 mg 及び 40 mg 及びシンバスタチン 40 mg を含む、evolocumab と併用投与されたスタチンの用量又は強度にかかわらず、LDL-C 低下は一貫していることが明らかにされた（20110115 試験）。

2.7.2.3.5.2.5　薬力学：非結合型 PCSK9

第 III 相試験では、evolocumab 140 mg SC Q2W 投与後の 12 週時点の非結合型 PCSK9 の平均低下率は、evolocumab 単独療法被験者、スタチン忍容性不良被験者及びスタチン併用被験者との間で同程度であった（表 2.7.2-41）。

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）

	単独療法 (20110114)	スタチン忍容性不良 (20110116)	スタチン併用 (20110115)
N	123	93	99
平均値	-69.00	-61.09	-56.64
SE	2.26	3.50	2.74
Min	-100	-100.0	-95.2
中央値	-77.21	-69.17	-61.08
Max	31.7	80.7	48.6

max = 最大値、min = 最小値、Q2W = 2 週に 1 回、SC = 皮下、SE = 標準誤差

出典：20110114 試験の表 14-4.34.1、20110115 試験の表 14-4.52.9、20110116 試験の表 14-4.33.1

第 III 相試験では、evolocumab 420 mg SC Q4W 投与後の 12 週時点の非結合型 PCSK9 の平均低下率は、evolocumab 単独療法被験者、スタチン忍容性不良被験者及びスタチン併用被験者との間で同程度であった（表 2.7.2-42）。これらの結果から、スタチンとの併用が evolocumab の PCSK9 に対する効果に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられる。

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）

	単独療法 (20110114)	スタチン忍容性不良 (20110116)	スタチン併用 (20110115)
N	130	85	94
平均値	-39.17	-27.16	-33.35
SE	3.07	17.78	3.64
Min	-100	-100.0	-91.8
中央値	-45.31	-45.03	-38.14
Max	66.7	1436.7	59.9

max = 最大値、min = 最小値、Q4W = 4 週に 1 回、SC = 皮下、SE = 標準誤差

出典：20110114 試験の表 14-4.34.1、20110115 試験の表 14-4.52.9、20110116 試験の表 14-4.33.1

evolocumab とスタチンを併用投与する第 III 相試験（20110115 試験）では、ベースライン時の平均 PCSK9 は低用量スタチンの被験者に比べ、高用量スタチンの被験者で上昇した。evolocumab とアトルバスタチン又はロスバスタチンの併用投与の被験者では、12 週時点の平均血清中非結合型 PCSK9 濃度が低用量スタチン併用に比べ高用量スタチン併用で 12%～35%高かった（表 2.7.2-43 及び表 2.7.2-44）。

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）

	evolocumab 140 mg SC Q2W				evolocumab 420 mg SC Q4W			
	ベースライン		12 週時点		ベースライン		12 週時点	
	アトルバスタチン 10 mg QD	アトルバスタチン 80 mg QD	アトルバスタチン 10 mg QD	アトルバスタチン 80 mg QD	アトルバスタチン 10 mg QD	アトルバスタチン 80 mg QD	アトルバスタチン 10 mg QD	アトルバスタチン 80 mg QD
N	104	96	102	99	92	93	90	93
平均値	348	363	150	168	313	357	209	270
SD	115	96.5	95.1	100	96.0	121	122	116
Min	106	132	16.1	17.4	121	0.00	0.00	16.6
中央値	329	357	136	161	291	361	193	273
Max	772	707	451	542	608	816	607	620
%CV	33.2	26.6	63.6	59.6	30.7	33.8	58.4	42.9

CV = 変動係数、max = 最大値、 min = 最小値、QD = 1 日に 1 回、Q2W = 2 週に 1 回、Q4W= 4 週に 1 回、 SC = 皮下、 SD = 標準偏差

出典: 20110115 試験の Appendix の表 3-18 、20110115 試験の Appendix の表 3-19,、20110115 試験の Appendix の表 3-24、20110115 試験の Appendix の表 3-25

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）

	evolocumab 140 mg SC Q2W				evolocumab 420 mg SC Q4W			
	ベースライン		12 週時点		ベースライン		12 週時点	
	ロスバスタチン 5 mg QD	ロスバスタチン 40 mg QD	ロスバスタチン 5 mg QD	ロスバスタチン 40 mg QD	ロスバスタチン 5 mg QD	ロスバスタチン 40 mg QD	ロスバスタチン 5 mg QD	ロスバスタチン 40 mg QD
N	99	94	100	96	99	92	100	90
平均値	344	392	163	220	339	405	249	301
SD	101	115	130	102	98.1	120	139	114
Min	19.2	197	0.00	31.6	137	34.7	0.00	62.2
中央値	344	384	140	213	330	387	231	300
Max	621	802	946	566	643	867	1040	635
%CV	29.4	29.3	80.0	46.5	28.9	29.7	55.9	37.9

CV = 変動係数、max = 最大値、 min = 最小値、QD = 1 日に 1 回、Q2W = 2 週に 1 回、Q4W= 4 週に 1 回、 SC = 皮下、 SD = 標準偏差

出典: 20110115 試験の Appendix の表 3-30 、20110115 試験の Appendix の表 3-31、20110115 試験の Appendix の表 3-38、20110115 試験の Appendix の表 3-39

2.7.2.3.5.3　個々のスタチンの影響

2.7.2.3.5.3.1　要約

2.7.2.3.5.2 項に述べたとおり、用量及び強度が異なるスタチンの投与により、非結合型 evolocumab への曝露量は約 20%減少したが、薬理効果（LDL-C 及び非結合型 PCSK9 のベースラインからの低下率）は evolocumab 単独時と evolocumab とスタチンと併用時との間で同程度であった。本項では、特に、日本で一般的に処方されているスタチンを併用したときの evolocumab の薬物動態及び薬力学の検討を目的として実施した解析について記載する。これらの解析により、薬物動態及び薬力学パラメータは、第 II 相試験及び第 III 相試験で evolocumab と併用投与された異なるスタチン間で重なり合い、大きく異ならないことが示された。

2.7.2.3.5.3.2　方法

異なるスタチンの日本人被験者における evolocumab の薬物動態及び薬力学への影響を解析するため、日本人の第 II 相試験の薬物動態サブスタディに参加した被験者を対象に、12 週時点の血清中非結合型 evolocumab 濃度並びに LDL-C 及び非結合型 PCSK9 のベースラインからの変化率をスタチン間で比較した（20110231 試験）。

また、12 週時点における非結合型 evolocumab、LDL-C 及び非結合型 PCSK9 の血清中濃度について、日本人を対象とした第 III 相試験（20120122 試験）と、evolocumab とスタチンを併用投与した第 III 相国際共同試験（20110115 試験）のデータを用いて試験間比較を行った。更に、10 週時点と 12 週時点の LDL-C の平均値（複数の主要評価項目）の試験間比較も行った。

2.7.2.3.5.3.3　薬物動態

日本人を対象とした第 II 相試験（20110231 試験）において、evolocumab 140 mg SC Q2W（表 2.7.2-45）又は evolocumab 420 mg SC Q4W（表 2.7.2-46）と併用したスタチン間で、12 週時点の平均血清中非結合型 evolocumab 濃度は同程度であった。

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）

	アトルバスタチン (N = 3)	ピタバスタチン (N = 10)	プラバスタチン (N = 21)	ロスバスタチン (N = 9)	シンバスタチン (N = 2)
平均値	12.3	15.6	13.7	8.91	17.3
SD	10.3	10.9	11.3	4.17	NC
最小値	1.29	4.97	1.37	5.53	10.5
中央値	14.0	13.4	11.0	7.02	17.3
最大値	21.7	41.9	39.7	17.6	24.1
%CV	83.6%	69.3%	82.6%	46.8%	NC

CV = 変動係数、NC = 未算出、 Q2W = 2 週に 1 回、SC = 皮下、SD = 標準偏差

出典：[redacted]

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）

	アトルバスタチン (N = 6)	ピタバスタチン (N = 6)	プラバスタチン (N = 24)	ロスバスタチン (N = 10)	シンバスタチン (N = 0)
平均値	15.8	9.34	21.8	11.6	-
SD	12.9	7.88	11.7	10.5	-
最小値	5.01	3.00	2.79	1.98	-
中央値	10.5	6.96	22.3	8.27	-
最大値	35.8	24.8	45.8	30.6	-
%CV	82.2%	84.3%	53.7%	90.4%	-

- = データなし、CV = 変動係数、Q4W =4 週に 1 回、SC = 皮下、SD = 標準偏差

出典：[redacted]

スタチン併用の第 III 相試験における 12 週時点の血清中非結合型 evolocumab 濃度の要約をスタチン別に表 2.7.2-47（evolocumab 140 mg SC Q2W）及び表 2.7.2-48（evolocumab 420 mg SC Q4W）に示す。日本人を対象とした第 III 相試験（20120122 試験）及び第 III 相国際共同試験（20110115 試験）の両試験において、evolocumab と併用したスタチンの間で、血清中非結合型 evolocumab 濃度は重なっていた。またそれぞれのスタチンにおいて、evolocumab を高用量スタチンと併用した場合の血清中非結合型 evolocumab 濃度は、evolocumab を低用量スタチンと併用した場合より低かった。

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）

	日本人（20120122）		日本人以外（20110115）				
	アトルバスタチン		アトルバスタチン		ロスバスタチン		シンバスタチン
	低用量 (5 mg)	高用量 (20 mg)	低用量 (10 mg)	高用量 (80 mg)	低用量 (5 mg)	高用量 (40 mg)	40 mg
N	43	42	102	99	100	96	92
平均値	12.0	5.80	6.63	5.03	6.04	2.86	6.20
SD	8.33	3.91	7.19	4.48	6.56	3.21	4.98
最小値	0.882	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
中央値	11.9	4.68	4.28	3.49	3.51	2.02	4.93
最大値	44.7	13.9	46.5	20.4	40.7	15.9	22.6
%CV	69.7	67.4	108.4	89.0	108.7	112.2	80.2

CV = 変動係数、Q2W =2 週に 1 回、SC = 皮下、SD = 標準偏差

出典: 20120122 試験の表 11-1、20110115 試験の表 11-2

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）

	日本人（20120122）		日本人以外（20110115）				
	アトルバスタチン		アトルバスタチン		ロスバスタチン		シンバスタチン
	低用量 (5 mg)	高用量 (20 mg)	低用量 (10 mg)	高用量 (80 mg)	低用量 (5 mg)	高用量 (40 mg)	40 mg
N	49	49	90	93	100	90	90
平均値	13.3	9.79	12.4	8.09	10.2	6.74	11.3
SD	10.0	8.31	10.3	8.54	7.60	8.15	10.9
最小値	2.47	0.00	0.940	0.00	0.945	0.00	0.00
中央値	11.0	7.12	8.40	5.77	8.03	3.74	8.89
最大値	43.0	44.6	43.1	48.4	33.8	38.5	70.2
%CV	75.3	84.9	82.9	105.5	74.6	121	95.7

CV = 変動係数、Q4W =4 週に 1 回、SC = 皮下、SD = 標準偏差
出典: 20120122 試験の表 11-1、20110115 試験の表 11-2

2.7.2.3.5.3.4　薬力学: LDL-C

第 II 相試験における日本人の HC（HeFH を含む）被験者の LDL-C の変化率について、スタチン別に 表 2.7.2-49（evolocumab 140 mg SC Q2W）及び表 2.7.2-50（evolocumab 420 mg SC Q4W）に示す。本試験において、各用量の evolocumab と併用したスタチンの間で、LDL-C の低下は重なっていた。

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）

	アトルバスタチン	ピタバスタチン	プラバスタチン	ロスバスタチン	シンバスタチン
N	3	11	22	9	2
平均値	-55.8	-79.2	-66.9	-76.4	-73.3
SD	9.6	9.7	15.4	7.9	-
最小値	-66.67	-92	-84.75	-86.25	-77.63
中央値	-51.8	-75.8	-69.0	-77.1	-73.3
最大値	-48.8	-65.8	-25.1	-60.9	-69.0
%CV	-17.1%	-12.3%	-23.0%	-10.4%	-

- = 未算出、CV = 変動係数、Q2W =2 週に 1 回、SC = 皮下、SD = 標準偏差
出典：[redacted]

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）

	アトルバスタチン	ピタバスタチン	プラバスタチン	ロスバスタチン	シンバスタチン
N	6	6	26	10	0
平均値	-69.8	-66.4	-59.4	-69.3	-
SD	22.0	9.2	21.9	10.0	-
最小値	-85.28	-78.03	-79.92	-83.53	-
中央値	-80.5	-68.3	-63.1	-71.6	-
最大値	-30.7	-55.0	24.3	-53.6	-
%CV	-31.5%	-13.9%	-36.9%	-14.5%	-

- = 未算出、CV = 変動係数、Q4W =4 週に 1 回、SC = 皮下、SD = 標準偏差
出典：[redacted]

第 III 相試験における日本人及び日本人以外の PHMD（日本においては HC［HeFH を含む］）被験者の LDL-C のベースラインからの変化率について、12 週時点及び 10 週時点と 12 週時点の平均値をスタチン別に表 2.7.2-51（evolocumab 140 mg SC Q2W）及び表 2.7.2-52（evolocumab 420 mg SC Q4W）に示す。各用量の evolocumab と併用したスタチンの間で、12 週時点及び 10 週時点と 12 週時点の平均値における LDL-C の低下は重なっていた。それぞれのスタチンについて、evolocumab との併用に用いたスタチンの用量（高用量スタチン又は低用量スタチン）にかかわらず、LDL-C の低下は同程度であった。

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）

	日本人（20120122）		日本人以外（20110115）				
	アトルバスタチン		アトルバスタチン		ロスバスタチン		シンバスタチン
	低用量 (5 mg)	高用量 (20 mg)	低用量 (10 mg)	高用量 (80 mg)	低用量 (5 mg)	高用量 (40 mg)	40 mg
12 週時点							
N	49	50	103	102	100	104	108
平均値	-75.16	-72.48	-61.97	-61.61	-60.74	-58.70	-65.77
SE	1.66	2.01	1.68	2.18	1.81	2.19	1.24
最小値	-92.8	-97.1	-92.1	-93.0	-90.0	-94.0	-87.8
中央値	-76.47	-74.41	-66.07	-63.83	-62.91	-62.30	-68.45
最大値	-38.2	-32.5	-10.3	44.1	17.0	18.2	-26.7
10 週時点と 12 週時点の平均値							
N	50	50	109	108	106	107	109
平均値	-75.28	-72.55	-61.55	-61.93	-59.84	-58.57	-65.88
SE	1.40	1.98	1.53	1.85	1.57	1.98	1.18
最小値	-88.2	-96.4	-88.3	-93.0	-86.9	-91.4	-86.9
中央値	-76.12	-74.49	-63.73	-64.67	-62.27	-62.14	-68.80
最大値	-47.1	-31.6	-8.8	38.7	8.2	7.6	-27.1

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 14-4.1.1、20110115 試験の表 14-4.1.2、20110115 試験の表 14-4.1.3、20110115 試験の表 14-4.1.4、20110115 試験の表 14-4.1.5、20120122 試験の表 10-1、20120122 試験の表 10-2

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）

	日本人（20120122）		日本人以外（20110115）				
	アトルバスタチン		アトルバスタチン		ロスバスタチン		シンバスタチン
	低用量 (5 mg)	高用量 (20 mg)	低用量 (10 mg)	高用量 (80 mg)	低用量 (5 mg)	高用量 (40 mg)	40 mg
12 週時点							
N	50	51	101	100	104	104	105
平均値	-67.26	-69.05	-58.87	-59.92	-60.10	-53.46	-56.46
SE	1.37	2.05	1.75	2.15	1.64	2.90	2.31
最小値	-91.6	-93.0	-88.4	-96.9	-96.3	-90.9	-91.8
中央値	-66.61	-71.01	-61.64	-62.79	-62.26	-59.36	-59.52
最大値	-51.1	-26.0	53.8	39.4	27.9	146.0	50.5
10 週時点と 12 週時点の平均値							
N	50	51	106	107	109	110	113
平均値	-71.62	-75.62	-62.48	-64.51	-64.39	-63.02	-60.98
SE	1.45	1.40	1.73	2.11	1.59	2.70	2.18
最小値	-90.1	-92.6	-90.0	-90.0	-92.7	-92.1	-94.3
中央値	-72.21	-77.46	-66.06	-67.86	-65.66	-66.90	-63.86
最大値	-50.0	-47.9	56.9	55.7	47.3	146.0	47.4

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 14-4.1.1、20110115 試験の表 14-4.1.2、20110115 試験の表 14-4.1.3、20110115 試験の表 14-4.1.4、20110115 試験の表 14-4.1.5、20120122 試験の表 10-1、20120122 試験の表 10-2

2.7.2.3.5.3.5　薬力学: 非結合型 PCSK9

第 II 相試験における日本人の HC（HeFH を含む）被験者の 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について、スタチン別に表 2.7.2-53（evolocumab 140 mg SC Q2W）及び表 2.7.2-54（evolocumab 420 mg SC Q4W）に示す。本試験において、evolocumab と併用したスタチンの間で、非結合型 PCSK9 の低下は重なっていた。

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）

	アトルバスタチン	ピタバスタチン	プラバスタチン	ロスバスタチン	シンバスタチン
N	3	10	22	9	2
平均値	-70.4	-80.6	-76.2	-69.1	-65.8
SD	34.4	14.3	22.2	24.2	-
最小値	-93.14	-91.73	-95.46	-92.48	-94.18
中央値	-87.2	-85.2	-85.8	-73.9	-65.8
最大値	-30.7	-42.9	-8.2	-17.9	-37.5
%CV	-49.0%	-17.8%	-29.2%	-35.0%	-

- = 未算出、CV = 変動係数、Q2W =2 週に 1 回、SC = 皮下、SD = 標準偏差

出典：[redacted]

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）

	アトルバスタチン	ピタバスタチン	プラバスタチン	ロスバスタチン	シンバスタチン
N	7	6	26	10	0
平均値	-48.2	-35.2	-58.6	-48.4	-
SD	29.5	23.6	35.3	19.8	-
最小値	-84.19	-65.34	-93.4	-82.01	-
中央値	-45.2	-37.2	-67.8	-47.1	-
最大値	3.6	-2.9	53.2	-22.1	-
%CV	-61.2%	-67.0%	-60.3%	-41.0%	-

- = 未算出、CV = 変動係数、Q4W =4 週に 1 回、SC = 皮下、SD = 標準偏差

出典：[redacted]

第 III 相試験における日本人及び日本人以外の PHMD（日本においては HC［HeFH を含む］）被験者の 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について、スタチン別に表 2.7.2-55 及び表 2.7.2-56 に示す。第 III 相試験において evolocumab と併用したスタチンの種類及び用量（高用量スタチン又は低用量スタチン）にかかわらず、非結合型 PCSK9 の低下は重なっていた。

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）

	日本人（20120122）		日本人以外（20110115）				
	アトルバスタチン		アトルバスタチン		ロスバスタチン		シンバスタチン
	低用量 (5 mg)	高用量 (20 mg)	低用量 (10 mg)	高用量 (80 mg)	低用量 (5 mg)	高用量 (40 mg)	40 mg
12 週時点							
N	50	50	99	97	95	103	106
平均値	-81.76	-66.63	-56.64	-51.80	-51.96	-44.43	-53.81
SD	13.28	20.70	27.28	28.97	34.31	29.04	44.29
SE	1.88	2.93	2.74	2.94	3.52	2.86	4.30
最小値	-100.0	-93.2	-95.2	-96.4	-100.0	-100.0	-100.0
中央値	-86.73	-72.75	-61.08	-54.74	-53.31	-47.23	-58.88
最大値	-44.4	-15.9	48.6	33.9	119.0	83.7	311.0

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、SE = 標準誤差

出典：20110115 試験の表 14-4.52.2、20110115 試験の表 14-4.52.3、20110115 試験の表 14-4.52.4、20110115 試験の表 14-4.52.5、20110115 試験の表 14-4.52.6、20120122 試験の表 14-4.50.2、20120122 試験の表 14-4.50.3

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）

	日本人（20120122）		日本人以外（20110115）				
	アトルバスタチン		アトルバスタチン		ロスバスタチン		シンバスタチン
	低用量 (5 mg)	高用量 (20 mg)	低用量 (10 mg)	高用量 (80 mg)	低用量 (5 mg)	高用量 (40 mg)	40 mg
12 週時点							
N	50	50	94	97	103	101	102
平均値	-53.43	-48.09	-33.35	-12.65	-22.70	-16.43	-31.99
SD	23.87	24.48	35.29	83.72	47.37	94.16	28.78
SE	3.38	3.46	3.64	8.50	4.67	9.37	2.85
最小値	-93.7	-90.4	-91.8	-94.6	-100.0	-92.9	-90.7
中央値	-56.02	-51.59	-38.14	-27.09	-32.12	-24.64	-32.22
最大値	3.3	21.9	59.9	478.1	169.3	868.3	49.9

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、SE = 標準誤差

出典：20110115 試験の表 14-4.52.2、20110115 試験の表 14-4.52.3、20110115 試験の表 14-4.52.4、20110115 試験の表 14-4.52.5、20110115 試験の表 14-4.52.6、20120122 試験の表 14-4.50.2、20120122 試験の表 14-4.50.3

2.7.2.3.5.4　家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体の影響

2.7.2.3.5.4.1　要約

第 III 相試験で、HeFH 被験者を 3 カ月間スタチンと evolocumab 140 mg SC Q2W 又は 420 mg SC Q4W の併用投与をしたほかの集団全体と比較すると、同様の薬物動態及び薬力学を示した。これらの結果から、140 mg SC Q2W 又は 420 mg SC Q4W は HeFH 被験者に適切であると考えられた。

2.7.2.3.5.4.2　方法

安定した用量でスタチンを服用している高コレステロール血症被験者を対象とした第 I 相漸増反復投与試験（20080398 試験）では、HeFH 被験者と HeFH でない被験者との間で evolocumab の薬物動態及び薬力学を比較した。この試験の方法及び結果を 2.7.2.2.3.1 項に示す。

第 III 相試験では、HeFH 被験者（20110117 試験）及びスタチン併用被験者（20110115 試験）における evolocumab の薬物動態及び薬力学を明らかにするために、限定的な検体採取を実施した。各試験に組み入れた被験者は、ベースライン時にスタチンを含む脂質低下薬による治療を安定して継続した。これらの試験の試験間比較には、12 週時点の非結合型 evolocumab、LDL-C 及び非結合型 PCSK9 の血清中濃度を含めた。第 III 相試験（20110109 試験）により、12 週時点のトラフ濃度は非結合型 evolocumab、LDL-C 及び非結合型 PCSK9 の定常状態での濃度と考えられた。試験間比較には、10 週時点と 12 週時点の平均値での LDL-C（複数の主要評価項目）も含めた。

2.7.2.3.5.4.3　薬物動態

第 I 相試験で HeFH 被験者の非結合型 evolocumab の C_{max} は、同用法・用量（140 mg SC Q2W）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} は同程度であった（2.7.2.2.3.1 項）。

第 III 相試験では、evolocumab 140 mg SC Q2W（表 2.7.2-57）又は evolocumab 420 mg SC Q4W（表 2.7.2-58）をスタチンと併用投与すると、血清中非結合型 evolocumab 濃度は HeFH 被験者と PHMD 被験者との間で同程度であった。これらの結果から、HeFH は evolocumab の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

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）

	PHMD （20110115 試験）	HeFH （20110117 試験）
N	513	101
平均値	5.37	5.57
SD	5.66	7.46
Min	0.00	0.00
中央値	3.52	3.50
Max	46.5	56.8
%CV	105.3	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、max = 最大値、 min = 最小値、Q2W = 2 週に 1 回、SD = 標準偏差

出典: 20110115 試験の表 11-1 及び 20110117 試験の表 11-1

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）

	PHMD （20110115 試験）	HeFH （20110117 試験）
N	482	105
平均値	9.68	8.50
SD	9.20	7.17
Min	0.00	0.00
中央値	6.84	6.65
Max	70.2	37.3
%CV	95.0	84.3

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、max = 最大値、 min = 最小値、Q4W =4 週に 1 回、SD = 標準偏差

出典: 20110115 試験の表 11-1 及び 20110117 試験の表 11-1

2.7.2.3.5.4.4　薬力学：LDL-C

第 I 相試験で同用法・用量の evolocumab 群の中で低～中用量スタチン療法を受けている HeFH 被験者と HeFH でない被験者との間の LDL-C の平均変化率に差は認められなかった（2.7.2.2.3.1 項の図 2.7.2-14）。

第 III 相試験では、evolocumab 140 mg SC Q2W をスタチンと併用投与すると、LDL-C のベースラインから 12 週時点までの低下又はベースラインから 10 週時点と 12 週時点までの低下の平均は、HeFH 被験者と PHMD 被験者とで同程度であった（表 2.7.2-59）。

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）

	PHMD （20110115 試験）	HeFH （20110117 試験）
12 週時点		
N	517	104
平均値	-61.80	-60.77
SE	0.83	1.51
Min	-94.0	-89.5
中央値	-64.20	-62.69
Max	44.1	-4.1
10 週時点と 12 週時点の平均値		
N	539	109
平均値	-61.57	-60.74
SE	0.74	1.35
Min	-93.0	-87.0
中央値	-63.89	-62.46
Max	38.7	-16.9

HeFH = 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体、max = 最大値、 min = 最小値、Q2W = 2 週に 1 回、SE = 標準誤差

算出 LDL-C 値が 40 mg/dL 未満であるか、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 値に代えて同じ血液検体から得た超遠心法による LDL-C 値を用いる。

出典: 20110115 試験の表 14-4.2.1 及び 20110117 試験の表 10-1

第 III 相試験では、evolocumab 420 mg SC Q4W をスタチンと併用投与すると、LDL-C のベースラインから 12 週時点までの低下又はベースラインから 10 週時点と 12 週時点までの低下の平均は、HeFH 被験者と PHMD 被験者とで同程度であった（表 2.7.2-60）。

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）

	10 週時点と 12 週時点の平均	
	PHMD（20110115 試験）	HeFH（20110117 試験）
12 週時点		
N	514	103
平均値	-57.74	-56.29
SE	0.99	2.14
Min	-96.9	-85.3
中央値	-61.14	-58.79
Max	146.0	75.3
10 週時点と 12 週時点の平均値		
N	545	107
平均値	-63.06	-63.62
SE	0.94	1.85
Min	-94.3	-89.0
中央値	-66.07	-67.09
Max	146.0	75.3

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、max = 最大値、min = 最小値、Q4W = 4 週に 1 回、SE = 標準誤差

算出 LDL-C 値が 40 mg/dL 未満であるか、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 値に代えて同じ血液検体から得た超遠心法による LDL-C 値を用いる。

出典: 20110115 試験の表 14-4.2.1 及び 20110117 試験の表 10-1

これらの結果から、HeFH は evolocumab の LDL-C に対する効果に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

2.7.2.3.5.4.5　薬力学：非結合型 PCSK9

第 I 相試験（20080398 試験）で同用法・用量の evolocumab 群の中で低～中用量スタチン療法を受けている HeFH 被験者と HeFH でない被験者との間で非結合型 PCSK9 の平均変化率は同程度であった（2.7.2.2.3.1 項）。

第 III 相試験では、evolocumab 140 mg SC Q2W をスタチンと併用投与すると、非結合型 PCSK9 のベースラインから 12 週時点までの低下の平均は、HeFH 被験者と PHMD 被験者とで同程度であった（表 2.7.2-61）。

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）

	PHMD （20110115 試験）	HeFH （20110117 試験）
N	99	98
平均値	-56.64	-47.31
SE	2.74	2.98
Min	-95.2	-94.6
中央値	-61.08	-46.92
Max	48.6	57.2

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、max = 最大値、min = 最小値、Q2W = 2 週に 1 回、SE = 標準誤差

出典: 20110115 試験の表 14-4.52.9、20110117 試験の表 14-4.34.1

第 III 相試験では、evolocumab 420 mg SC Q4W をスタチンと併用投与すると、非結合型 PCSK9 のベースラインから 12 週時点までの低下の平均は、HeFH 被験者と PHMD 被験者とで同程度であった（表 2.7.2-62）。

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）

	PHMD （20110115 試験）	HeFH （20110117 試験）
N	94	100
平均値	-33.35	-13.46
SE	3.64	4.22
Min	-91.8	-95.1
中央値	-38.14	-20.63
Max	59.9	121.7

HeFH = 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体、max = 最大値、 min = 最小値、Q4W = 4 週に 1 回、SE = 標準誤差

出典: 20110115 試験の表 14-4.52.9、20110117 試験の表 14-4.34.1

これらの結果から、HeFH は evolocumab の PCSK9 に対する効果に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

2.7.2.3.5.5　肝機能障害の影響

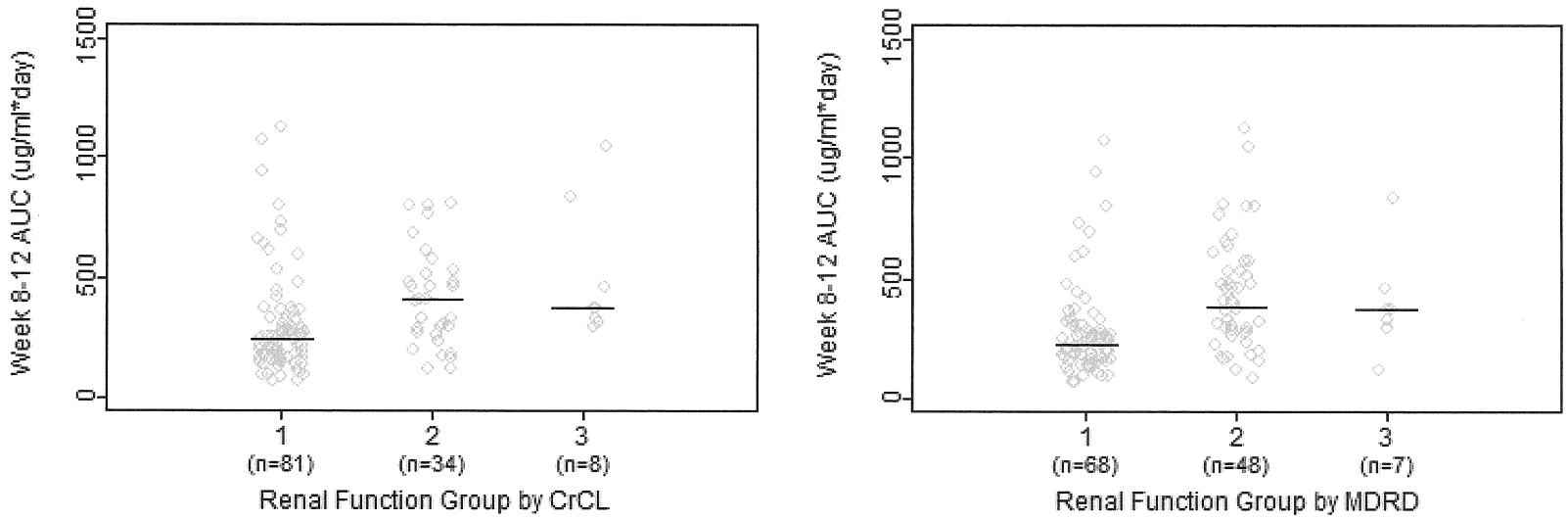
軽度又は中等度肝機能障害患者を対象にevolocumabの薬物動態、薬力学及び安全性を検討する第I相試験（20120341試験）の詳細を2.7.2.2.4.1項に示す。140 mgの単回SC投与後、C_{max}及びAUC_{last}によって評価した曝露量は、肝機能障害の重症度が増すにつれて減少した。軽度又は中等度肝機能障害患者のevolocumab投与時の安全性及び薬力学は、健康被験者と同様であった。そのため、軽度～中等度肝機能障害患者では用量調節は不要と考えられた。肝機能障害患者におけるevolocumabの安全性については、2.7.4.5.1.2.2.2項で考察する。

2.7.2.3.5.6　腎機能障害の影響

腎機能障害の影響を2つの異なる検討で評価した。軽度～中等度の腎機能障害を評価するために母集団薬物動態解析を実施し、またevolocumabの薬物動態及び薬力学への重度腎機能障害及び末期腎不全の影響を検討する試験を実施した。

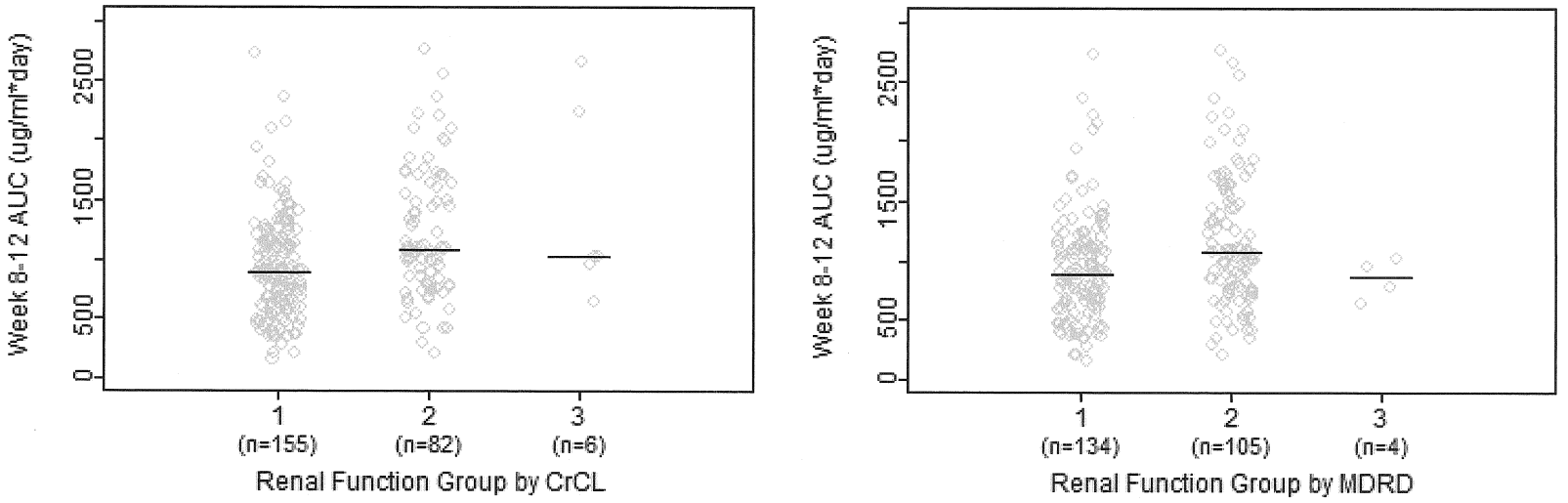
20090158試験、20090159試験、20101154試験及び20101155試験では、母集団薬物動態モデルを用いて、軽度～中等度の腎機能障害被験者の個々の$AUC_{wk8\text{-}12}$を推定した（2.7.2.3.5.8.1項）。これらの試験間で、Cockcroft-Gault式及びMDRD式によるeGFR（Lalonde et al, 2009）を用いて、evolocumabの薬物動態に及ぼす軽度～中等度の腎機能障害の影響を検討した。

evolocumab 140 mg SC Q2W投与（図2.7.2-41）又はevolocumab 420 mg SC Q4W投与（図2.7.2-42）において、腎機能マーカーと$AUC_{wk8\text{-}12}$とのモデル予測値との間に相関は認められなかった。



点：個々の AUC_{wk8-12} 予測値、線：AUC_{wk8-12} 中央値
腎機能群：1: 正常（eGFR > 80 mL/min）、2：軽度の障害 （eGFR ≤ 80 mL/min, ≥ 50 mL/min）、3：中等度の障害（eGFR < 50 mL/min, ≥ 30 mL/min）
AUC_{wk8-12} = 8 週時点から 12 週時点までの血清中濃度-時間曲線下面積、CrCL = クレアチニン・クリアランス、 eGFR = 推算糸球体濾過量、MDRD = Modification of Diet in Renal Disease、Q2W = 2 週に 1 回 、SC = 皮下
出典: 116744 試験の図 9-5

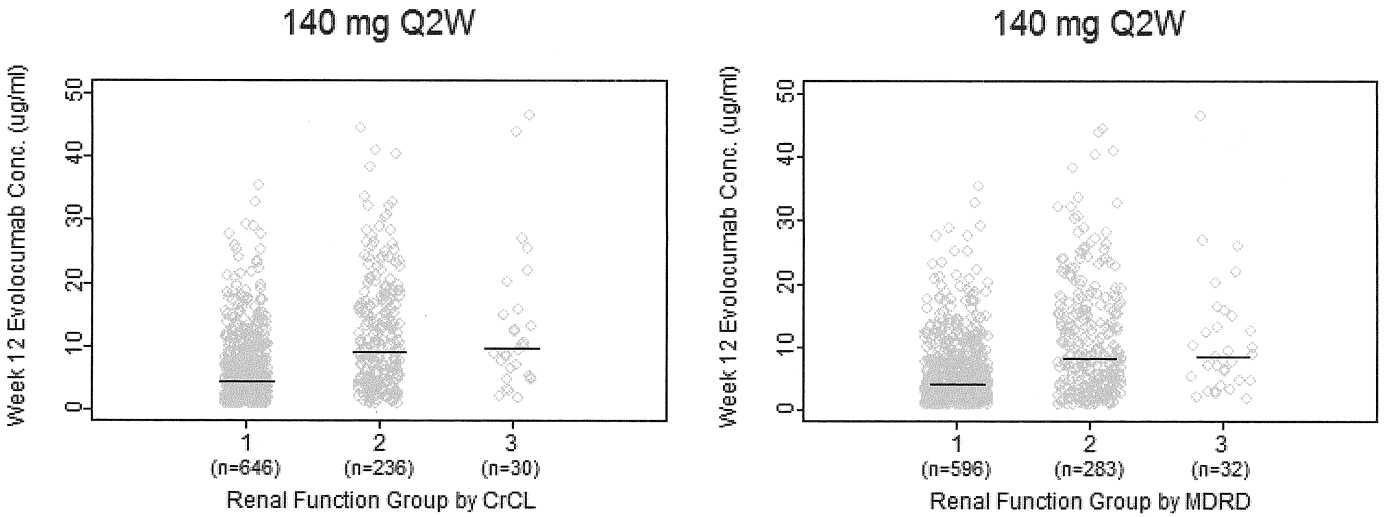
図 2.7.2-41　腎機能マーカー別の個々の AUC_{wk8-12} のモデル予測値 - 腎機能グループ（evolocumab 140 mg SC Q2W）



点：個々の AUC_{wk8-12} 予測値、線：AUC_{wk8-12} 中央値
腎機能群：1: 正常（eGFR > 80 mL/min）、2：軽度の障害 （eGFR ≤ 80 mL/min, ≥ 50 mL/min）、3：中等度の障害（eGFR < 50 mL/min, ≥ 30 mL/min）
AUC_{wk8-12} = 8 週時点から 12 週時点までの血清中濃度-時間曲線下面積、CrCL = クレアチニン・クリアランス、 eGFR = 推算糸球体濾過量、MDRD = Modification of Diet in Renal Disease、Q4W = 4 週に 1 回 、SC = 皮下
出典: 116744 試験の図 9-6

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）

第 II 相及び第 III 相試験（20090158 試験、20090159 試験、20101154 試験、20101155 試験、20110109 試験、20110114 試験、20110115 試験、20110116 試験及び 20110117 試験）では、evolocumab の薬物動態に及ぼす軽度～中等度腎機能障害（eGFR の両指標を用いた）の影響について、12 週時点の血清中非結合型 evolocumab のトラフ濃度で評価した。evolocumab 140 mg SC Q2W 投与（図 2.7.2-43）又は evolocumab 420 mg SC Q4W 投与（図 2.7.2-44）について、腎機能マーカーとで 12 週時点の血清中トラフ濃度との間に相関は認められなかった。また、母集団薬物動態モデル解析において、CrCL 及び MDRD を eGFR の指標として共変量を探索したが（2.7.2.3.5.8.1 項）、統計学的に有意な相関は認められなかった。

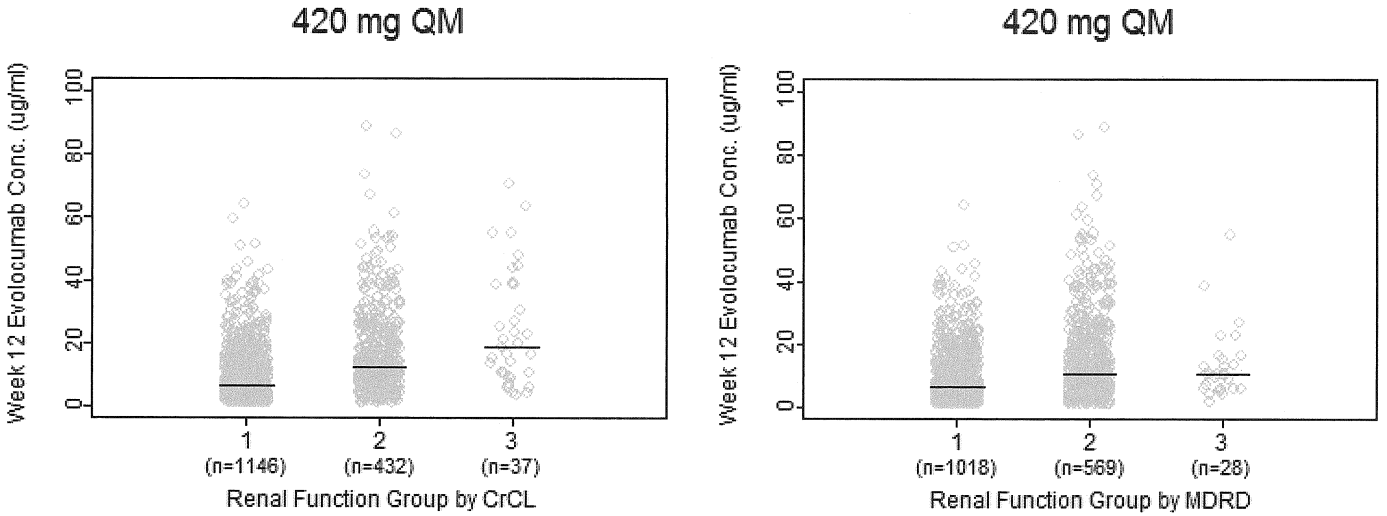


点：個々の 12 週時点トラフ濃度、線：中央値 腎機能群： 1：正常（eGFR > 80 mL/min）、2：軽度の障害（eGFR ≤ 80 mL/min, ≥ 50 mL/min）、3：中等度の障害（eGFR < 50 mL/min, ≥ 30 mL/min）

CrCL = クレアチニン・クリアランス、 eGFR = 推算糸球体濾過量、MDRD = Modification of Diet in Renal Disease、Q2W = 2 週に 1 回

出典: [redacted]

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）



点：個々の 12 週時点トラフ濃度、線：中央値 腎機能群： 1：正常（eGFR > 80 mL/min）、2：軽度の障害（eGFR ≤ 80 mL/min, ≥ 50 mL/min）、3：中等度の障害（eGFR < 50 mL/min, ≥ 30 mL/min）

CrCL = クレアチニン・クリアランス、 eGFR = 推算糸球体濾過量、MDRD = Modification of Diet in Renal Disease、QM = Q4W = 4 週に 1 回

出典: [redacted]

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）

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 evolocumab の薬物動態、薬力学及び安全性を検討した第 I 相試験（20140213 試験）の結果を 2.7.2.2.4.2 項に示す。evolocumab 140 mg 単回 SC 投与後 C_{max} 及び AUC_{last} によって評価した曝露量は、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した。しかし、evolocumab の安全性及び薬力学プロファイルは群間で同様であった。そのため、重度腎機能障害患者又は透析中末期腎不全患者では用量調節は不要と考えられた。腎機能障害患者における evolocumab の安全性は 2.7.4.5.1.1.2.2 項（臨床的安全性の概要）に示す。

2.7.2.3.5.7　人口統計学的共変量の影響

2.7.2.3.5.7.1　要約

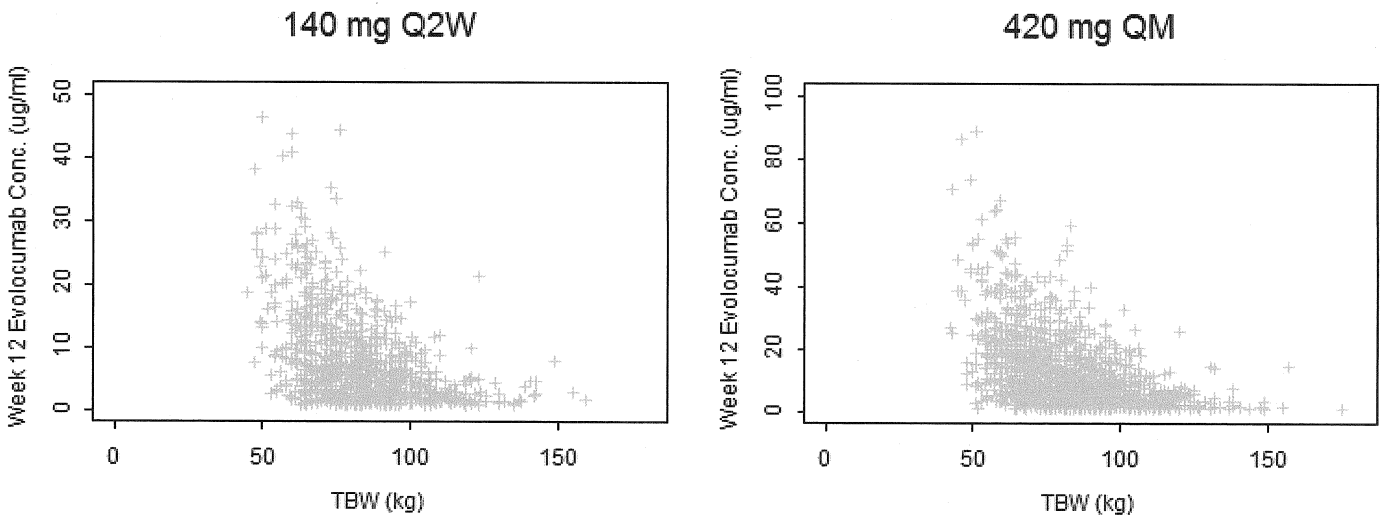
本項の第 I 相、第 II 相及び第 III 相試験間解析では、体重が重くなると evolocumab 曝露量が低くなる傾向が明らかとなったが、LDL-C 低下に臨床的に意味のある影響を与えなかった。モノクローナル抗体製剤の母集団薬物動態モデル解析の総説では、体重が最終母集団薬物動態モデルにおいて共変量としてあげられる場合が多い（Dirks and Meibohm, 2010）。evolocumab 曝露量に年齢、性別又は人種による注目すべき差は認められなかった。

2.7.2.3.5.7.2　方法

第 I 相試験（20080397 試験及び 20080398 試験）、第 II 相試験（20090158 試験、20090159 試験、20101154 試験及び 20101155 試験）及び第 III 相試験（20110109 試験、20110114 試験、20110115 試験、20110116 試験及び 20110117 試験）の evolocumab の薬物動態及び薬力学パラメータ並びに人口統計学的データを用いて、evolocumab 140 mg SC Q2W 又は evolocumab 420 mg SC Q4W の単回又は反復投与の薬物動態及び薬力学に及ぼす体重、年齢、性別及び人種の影響を検討した。evolocumab の薬物動態（12 週時点の血清中非結合型 evolocumab 濃度）に影響を及ぼすと思われた共変量については、LDL-C の変化の 12 週時点の値又は 10 週時点と 12 週時点の平均値に基づいて、evolocumab の薬力学に及ぼす影響を検討して、その臨床的重要性を評価した。これらの比較では、様々な年齢（18～80 歳）及び体重（38～175 kg）の範囲にある女性（n = 1403）及び男性（n = 1410）から頻回又は限定されたいずれかの薬物動態用検体採取を含む、大規模な被験者数（n = 2813）を用いて、140 mg SC Q2W 及び 420 mg SC Q4W の用法・用量を検討した。

2.7.2.3.5.7.3　体重

PHMD 被験者では、evolocumab 140 mg SC Q2W 又は 420 mg SC Q4W 投与のいずれにおいても、12 週時点の血清中非結合型 evolocumab のトラフ濃度に基づいた曝露量は、体重の軽い被験者より重い被験者で低くなる傾向があった（図 2.7.2-45）。非結合型 evolocumab の曝露量は個体間変動が大きいため、検討した体重の範囲で広く重なり合っていた。



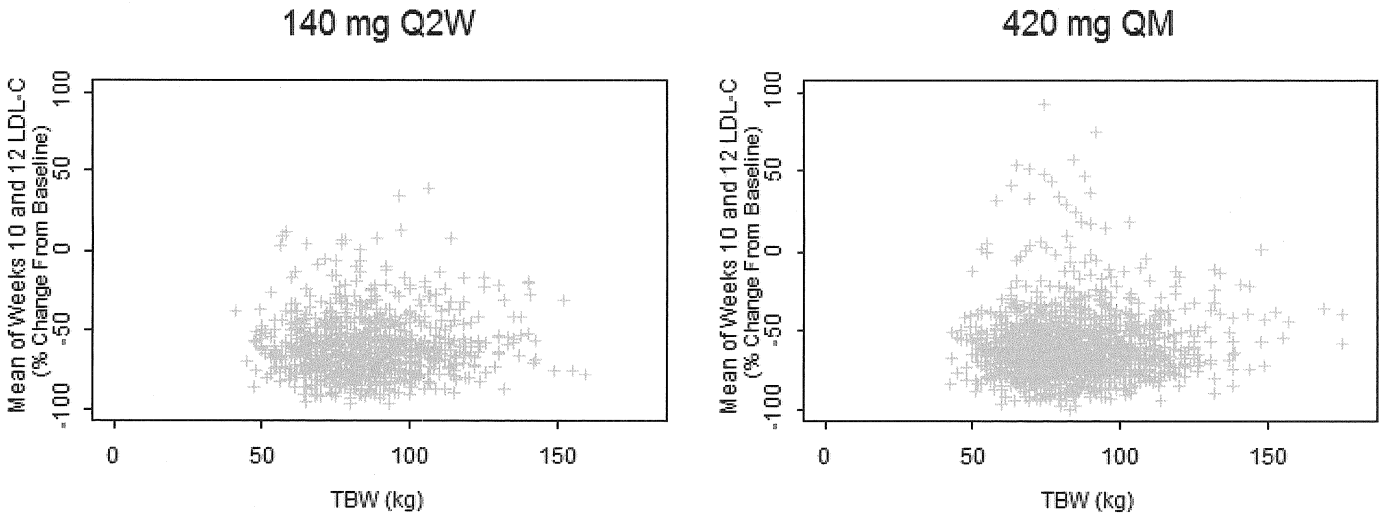
（N = 912）　　（N = 1615）

TBW = 全体重、Q2W = 2 週に 1 回、QM = Q4W = 4 週に 1 回

出典: [redacted]

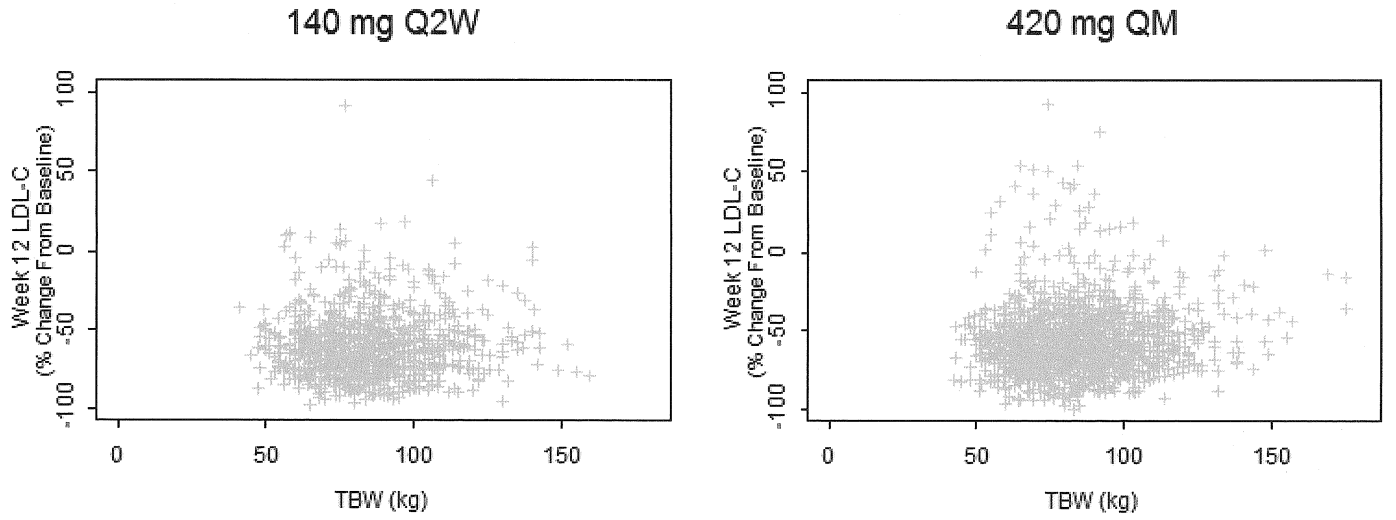
図 2.7.2-45　140 mg SC Q2W 又は 420 mg SC Q4W における体重に対する 12 週時点の血清中非結合型 evolocumab 濃度

140 mg SC Q2W 又は 420 mg SC Q4W の用法・用量では、LDL-C 低下の 12 週時点の値又は 10 週時点と 12 週時点の平均値に体重は影響しないと考えられた（図 2.7.2-46 及び図 2.7.2-47）。これらの所見から、140 mg SC Q2W 及び 420 mg SC Q4W の用法・用量での曝露量は検討した体重の範囲で LDL-C を低下させるのに十分であったと考えられるため、体重増加による曝露量の低下は臨床的にあまり重要でないと考えられた。



20090158 試験, 20090159 試験、20110109 試験の非サブスタディ被験者については、LDL-C は 10 週時点では評価されていないため、12 週時点の LDL-C 値を含めた。
LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール、TBW = 全体重、Q2W = 2 週に 1 回、QM = Q4W = 4 週に 1 回
出典: [redacted]

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



(N = 988)　　(N = 1695)

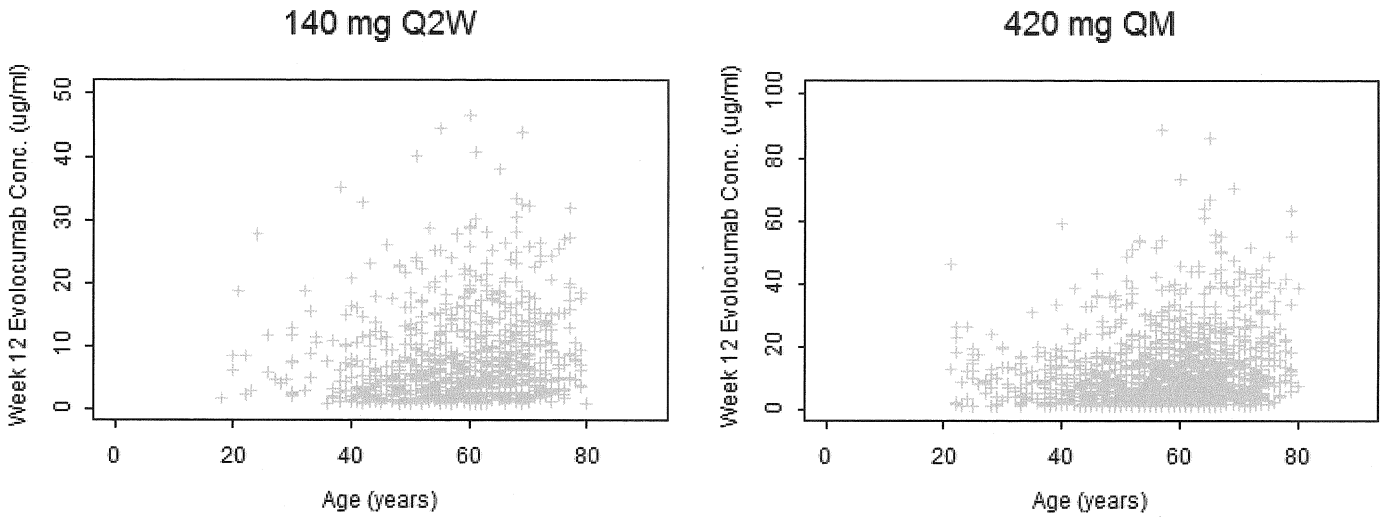
LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール、TBW = 全体重、Q2W = 2 週に 1 回、 Q4W = 4 週に 1 回

出典: [redacted]

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

2.7.2.3.5.7.4　年齢

18 歳以上 80 歳以下の被験者では、年齢と 12 週時点の血清中非結合型 evolocumab のトラフ濃度との間に相関は認められなかった（図 2.7.2-48）。有効性の主要評価項目である LDL-C のベースラインからの変化率のサブグループ解析により、140 mg SC Q2W と 420 mg SC Q4W は年齢グループ間で有効性に差がないことが示された（2.7.3.3.2.2.4 項）。



(N = 912)　　(N = 1615)

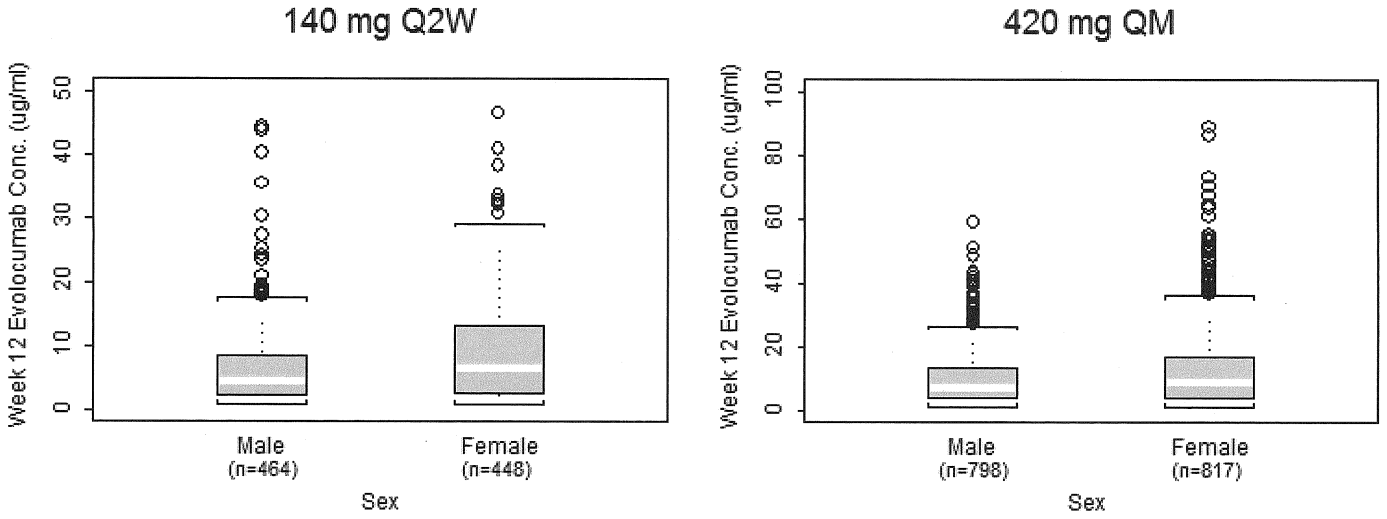
Q2W = 2 週に 1 回、QM = Q4W = 4 週に 1 回

出典: [redacted]

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

2.7.2.3.5.7.5 性別

血清中非結合型 evolocumab のトラフ濃度の中央値について女性被験者と男性被験者との間の差は、140 mg SC Q2W 及び evolocumab 420 mg SC Q4W でそれぞれ約 48%及び 18%であった（図 2.7.2-49）。女性被験者の体重は男性被験者より低く、そのためトラフ濃度は高くなると考えられた。有効性の主要評価項目である LDL-C のベースラインからの変化率のサブグループ解析により、140 mg SC Q2W と 420 mg SC Q4W は男女間で有効性に差がないことが示された（2.7.3.3.2.2.4 項）。



Q2W = 2 週に 1 回、QM = Q4W = 4 週に 1 回

出典: [redacted]

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

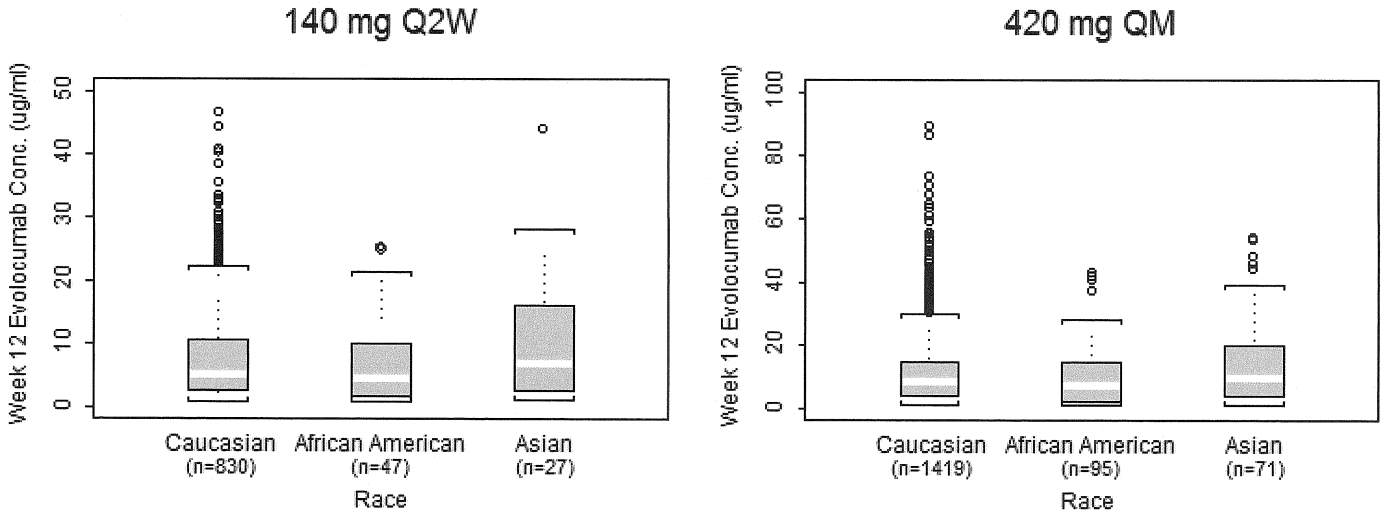
2.7.2.3.5.7.6　人種

12 週時点の血清中非結合型 evolocumab のトラフ濃度の中央値は、白人被験者，黒人被験者及びアジア人被験者との間で同程度であった（図 2.7.2-50）。有効性の主要評価項目である LDL-C のベースラインからの変化率のサブグループ解析により、140 mg SC Q2W と 420 mg SC Q4W は人種グループ間で有効性に差がないことが示された（2.7.3.3.2.2.4 項）。

2.7.2.2.2.2 項に要約したように、evolocumab 210 mg SC 単回投与時の薬物動態及び薬力学は日本人被験者と白人被験者とで同様であった（20110121 試験）。

2.7.2.3.1 項に要約したように、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集団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。

これらの結果から、人種は evolocumab の薬物動態及び薬力学に大きな影響を及ぼさないことが示唆された。



Q2W = 2 週に 1 回、QM = Q4W = 4 週に 1 回

出典: [redacted]

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