

## 審議結果報告書

平成 28 年 6 月 1 日  
医薬・生活衛生局審査管理課

[販 売 名] プラルエント皮下注75 mgシリンジ、同皮下注150 mgシリンジ、同皮下注75 mgペン、同皮下注150 mgペン  
[一 般 名] アリロクマブ（遺伝子組換え）  
[申 請 者 名] サノフィ株式会社  
[申請年月日] 平成 27 年 8 月 6 日

### [審 議 結 果]

平成 28 年 5 月 27 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品に該当するとされた。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

平成 28 年 4 月 26 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販 売 名] ①プラルエント皮下注 75 mg シリンジ及び同皮下注 150 mg シリンジ  
②プラルエント皮下注 75 mg ペン及び同皮下注 150 mg ペン
- [一 般 名] アリロクマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] サノフィ株式会社
- [申請年月日] 平成 27 年 8 月 6 日
- [剤形・含量] ①1 シリンジ（1 mL）中にアリロクマブ（遺伝子組換え）75 mg 及び 150 mg を含有する注射剤  
②1 キット（1 mL）中にアリロクマブ（遺伝子組換え）75 mg 及び 150 mg を含有する注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [本 質]
- (日 本 名) アリロクマブは、ヒトプロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシシ 9 型（PCSK9）に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。アリロクマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。アリロクマブは、448 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ $\gamma$ 1 鎖）2 本及び 220 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ $\kappa$  鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である。
- (英 名) Alirocumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). Alirocumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Alirocumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains ( $\gamma$ 1-chains) consisting of 448 amino acid residues each and 2 L-chains ( $\kappa$ -chains) consisting of 220 amino acid residues each.



[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の家族性高コレステロール血症（以下、「FH」）及び高コレステロール血症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、免疫原性、全身性過敏症反応、白内障及び神経認知的事象に関連する有害事象、ホモ接合体 FH 患者（小児を含む）、高齢者（75 歳以上）、肝機能障害患者及び C 型肝炎ウイルス感染患者における安全性等について、さらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

家族性高コレステロール血症、高コレステロール血症

ただし、心血管イベントの発現リスクが高く、HMG-CoA 還元酵素阻害剤で効果不十分な場合に限る。

[用法及び用量]

通常、成人にはアリロクマブ（遺伝子組換え）として 75 mg を 2 週に 1 回皮下投与する。効果不十分な場合には 1 回 150 mg に増量できる。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

平成 28 年 3 月 15 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販 売 名] ①プラルエント皮下注 75 mg シリンジ及び同皮下注 150 mg シリンジ  
②プラルエント皮下注 75 mg ペン及び同皮下注 150 mg ペン
- [一 般 名] アリロクマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] サノフィ株式会社
- [申請年月日] 平成 27 年 8 月 6 日
- [剤形・含量] ①1 シリンジ（1 mL）中にアリロクマブ（遺伝子組換え）75 mg 及び 150 mg を含有する注射剤  
②1 キット（1 mL）中にアリロクマブ（遺伝子組換え）75 mg 及び 150 mg を含有する注射剤
- [申請時の効能又は効果] 高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症  
ただし、以下の場合に限る。  
・HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療で十分な効果が得られない場合
- [申請時の用法及び用量] 通常、成人には、アリロクマブ（遺伝子組換え）として 75 mg を 2 週に 1 回皮下投与する。十分な効果が得られない場合には 150 mg を 2 週に 1 回投与に増量できる。

## [目 次]

申請品目	1
1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	6
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	6
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	12
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	20
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	24
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	33
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	44
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	82
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	82

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACS	Acute coronary syndrome	急性冠症候群
ACTH	Adrenocorticotrophic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADCC	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
AEX	Anion exchange chromatography	陰イオン交換クロマトグラフィー
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
Apo A-1	Apolipoprotein A-1	アポリポタンパク A-1
ApoB	Apolipoprotein B	アポリポタンパク B
ApoE	Apolipoprotein E	アポリポタンパク E
ApoE <sup>-/-</sup>	Apolipoprotein E-deficient	アポリポタンパク E 欠損
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	血清中（血漿中）濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>inf</sub>	Area under the concentration-time curve computed from time zero to infinity	投与 0 時間後から無限大までの AUC
AUC <sub>last</sub>	Area under the concentration-time curve computed from time zero to the time of the last positive concentration	投与 0 時間後から最終濃度測定可能時点までの AUC
AUC <sub>0-t</sub>	Area under the concentration-time curve of the analyte in plasma	投与 0 時間後から時間 t までの AUC
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BMI	Body mass index	体格指数
C1q	Complement component 1, q subcomponent	補体第 1 成分、q 亜成分
CAL	Cells at the limit of in vitro cell age used for production	<i>in vitro</i> 細胞齢の上限まで培養された細胞
2'CMA	2'C-methyl-adenosine	—
CDC	Complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
cDNA	Complementary DNA	相補的 DNA
CL/F	—	見かけの全身クリアランス
cDNA	Complementary DNA	相補 DNA
CE-SDS	Capillary electrophoresis sodium dodecyl sulfate	SDS キャピラリーゲル電気泳動
CETP	Cholesteryl ester transfer protein	コレステロールエステル転送タンパク質
CHD	Coronary heart disease	冠動脈疾患
CI	Confidence interval	信頼区間
CIEF	Capillary isoelectric focusing	キャピラリー等電点電気泳動
CK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CL	Total body clearance	全身クリアランス
C <sub>max, p</sub>	Maximum concentration of analyte in plasma	最高血漿中濃度
C <sub>max, s</sub>	Maximum concentration of analyte in serum	最高血清中濃度
C <sub>max, ss</sub>	C <sub>max</sub> at steady-state	定常状態における最高血漿中濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CV	Coefficient of variation	変動係数
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EC <sub>50</sub>	Half maximal effective concentration	50%有効濃度
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光測定法

EGF	Epidermal growth factor	上皮成長因子
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
$E_{max}$	Maximum effect	最大効果
EMCV	Encephalomyocarditis virus	脳心筋炎ウイルス
EPC	End of production cells	生産培養終了時の細胞
ePPND	Enhanced pre- and postnatal development	拡充型出生前及び出生後の発生毒性
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FH	Familial hypercholesterolemia	家族性高コレステロール血症
GLP	Good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GLuc	—	Gaussia princeps 由来ルシフェラーゼタンパク質
GOF	Gain-of-function	機能獲得型
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HC	Hypercholesterolemia	高コレステロール血症
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HCV	Hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
HCVcc	HCV infectious virus produced in cell culture	細胞培養で生産した HCV 感染性ウイルス
HDF	Human dermal fibroblasts	ヒト皮膚線維芽細胞
HDL-C	High-density lipoprotein-cholesterol	高比重リポタンパクコレステロール
HeFH	Heterozygous familial hypercholesterolemia	家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体
HLGT	High level group term	高位グループ語
HLT	High level term	高位語
HoFH	Homozygous familial hypercholesterolemia	家族性高コレステロール血症ホモ接合体
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC <sub>50</sub>	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
iCIEF	Imaged capillary isoelectric focusing	イメージキャピラリー等電点電気泳動
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	Immunoglobulin M	免疫グロブリン M
ITT	Intent-To-Treat	—
IV	Intravenous	静脈内
JAS ガイドライン	—	動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版
K <sub>a</sub>	—	一次吸収速度定数
KLH	Keyhole limpet hemocyanin	キーホールリンペットヘモシアニン
K <sub>D</sub>	—	平衡解離定数
K <sub>m</sub>	—	最大速度の 1/2 の速度を与える基質濃度
K <sub>out</sub>	—	反応消失に関する一次速度定数
LDL	Low-density lipoprotein	低比重リポタンパク
LDL-C	Low-density lipoprotein-cholesterol	低比重リポタンパクコレステロール
LDLR	Low-density lipoprotein receptor	低比重リポタンパク受容体
LLN	Lower limit normal	基準値下限
LOCF	Last Observation Carried Forward	—
Lp(a)	Lipoprotein (a)	リポタンパク (a)
mAb	Monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MACE	Major adverse cardiac events	主要有害心血管イベント (冠動脈疾患死、非致死性心筋梗塞、致死性又は非致死性虚

		血性脳卒中、入院を要する不安定狭心症)
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MDRD 式	Modification of diet in renal disease	—
MFI	Median fluorescence intensity	蛍光強度の中央値
MMRM	Mixed-effect model with repeated measures	—
MMV	Mouse minute virus	マウス微小ウイルス
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
mITT	Modified Intent-To-Treat	—
NK 細胞	Natural killer cell	ナチュラルキラー細胞
non-FH	—	家族性高コレステロール血症以外の高コレステロール血症
non-HDL-C	—	HDL-C 以外のコレステロール
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核細胞
PBS	Phosphate-buffered saline	リン酸緩衝生理食塩液
PCSA	Potentially clinically significant abnormality	—
PCSK9	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9	プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン9型
PD	Pharmacodynamic	薬力学
PFS	Prefilled syringe	プレフィルドシリンジ
PFP	Prefilled pen	プレフィルドペン
PNGaseF	Peptide-N-glycosidase F	ペプチド-N-グリコシダーゼ F
PPK	Population pharmacokinetic	母集団薬物動態
PRV	Pseudorabies virus	仮性狂犬病ウイルス
Q2W	Every 2 weeks	2週に1回
Q4W	Every 4 weeks	4週に1回
Regeneron 社	Regeneron Pharmaceuticals, Inc	—
Reo 3	Reovirus type3	レオウイルス3型
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
SC	Subcutaneous	皮下
SDS-PAGE	Sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gelElectrophoresis	ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動
SEC- <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	Size exclusion chromatography, <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	サイズ排除クロマトグラフィー <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>
SE-HPLC	Size exclusion chromatography	サイズ排除高速液体クロマトグラフィー
SMQ	Standardised MedDRA (Medical dictionary for regulatory activities) queries	MedDRA 標準検索式
SPR	Surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
TC	Total cholesterol	総コレステロール
TG	Triglycerides	トリグリセリド
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
t <sub>max</sub>	Time to reach the maximum serum concentration	最高血清中(血漿中)濃度到達時間
t <sub>1/2</sub>	Terminal half-life	消失半減期
ULN	Upper limit normal	基準値上限
UV 法	Ultraviolet absorption spectroscopy	紫外吸光度測定法
VLDL-C	Very low-density lipoprotein-cholesterol	超低比重リポタンパクコレステロール
V <sub>ss</sub>	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
V2	—	中央コンパートメントの分布容積

V3	—	末梢コンパートメントの分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
X-MuLV	Xenotropic murine leukemia virus	異種指向性マウス白血病ウイルス
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
スタチン	—	HMG-CoA 還元酵素阻害薬
バイアル製剤	—	ガラスバイアルに充填した液体製剤
本剤	—	プラルエント皮下注 75 mg ペン、同皮下注 150 mg ペン、同皮下注 75 mg シリンジ及び同皮下注 150 mg シリンジ
本薬	—	アリロクマブ（遺伝子組換え）
75 mg 製剤	—	アリロクマブ（遺伝子組換え）を 75 mg 含有する製剤（シリンジ製剤及びペン型製剤）
150 mg 製剤	—	アリロクマブ（遺伝子組換え）を 150 mg 含有する製剤（シリンジ製剤及びペン型製剤）

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本薬は、米国 Regeneron 社により創製された、PCSK9 に対する遺伝子組換えヒト型 IgG1 mAb である。血漿 LDL-C の肝細胞内への取込みには、肝細胞表面の LDLR が必要であり、PCSK9 は LDLR に直接結合し、LDL 及び LDLR と共に肝細胞内に取り込まれた後、LDLR の分解を引き起こし、循環血中の LDL-C を上昇させる (Trends Biochem Sci 2007; 32: 71-77)。本薬は、PCSK9 に結合することにより LDLR との結合を阻害し、LDLR の肝細胞内における分解を阻害することによって、循環血中の LDL-C を減少させる。

本剤の臨床開発は、Sanofi 社及び Regeneron 社により 20 年から開始され、2016 年 1 月現在、「高コレステロール血症」に係る効能・効果で米国及び欧州を含む 33 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、20 年からサノフィ・アベンティス株式会社 (現サノフィ株式会社) により本薬の臨床開発が開始され、今般、国内外の臨床試験成績等に基づき、「高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症」を申請効能・効果として、医薬品製造販売承認申請がなされた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

#### 2.1.1 細胞基材の調製及び管理

免疫グロブリン遺伝子の重鎖及び  $\kappa$  型軽鎖の可変領域がヒトの配列に改変されたトランスジェニックマウスをヒト PCSK9 で免疫し、抗ヒト PCSK9 抗体を発現する B 細胞が単離された。当該 B 細胞より得られた重鎖及び軽鎖の可変領域をコードする遺伝子断片、並びにヒト IgG1 の重鎖及び軽鎖の定常領域を含むプラスミドを用いて、重鎖及び軽鎖の遺伝子発現構成体が構築された。これら 2 つの遺伝子発現構成体を CHO 細胞株に導入し、得られた細胞株 (C1 細胞株) からセルバンクが選択され、開発に用いられた。その後、高発現株 (C2 細胞株) を新たに樹立し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された (「2.1.4 製造工程の開発の経緯 (同等性/同質性)」の項参照)。

MCB、WCB、EPC 及び CAL に対する特性解析 (アイソザイム電気泳動、DNA 塩基配列解析、cDNA 塩基配列解析、遺伝子コピー数測定、サザンブロット解析又はノーザンブロット解析) の結果、原薬製造中の遺伝的安定性が確認された。

また、MCB、WCB、EPC 及び CAL について、純度試験 (無菌試験、静菌試験、マイコプラズマ試験、バイオバーデン試験、*in vivo* 外来性ウイルス試験、*in vitro* 外来性ウイルス試験、ハムスター抗体産生試験、マウス抗体産生試験、ブタウイルス試験、ウシウイルス試験、ウシポリオーマウイルス試験、S<sup>+</sup>L<sup>-</sup>フォーカスアッセイ、逆転写酵素活性試験又は透過型電子顕微鏡観察) が実施され、実施された試験項目の範囲で外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は 2-8℃以下に管理された容器中で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

#### 2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、拡大培養、生産培養、ハーベスト/ろ過、クロマトグラフィー/低 pH でのウイルス不活化、クロマトグラフィー、ウイルス除去、処方化及び分注・試験・保管工程からなる。得られた原薬はポリカーボネート製容器に分注され、2-8℃で保存される。

製造工程の開発には品質リスクマネジメントの手法が利用され、以下に示す CQA を特定した上で工

程特性解析、重要工程パラメータの特定等が行われ、品質の管理戦略が構築された。

- ・ 特定された CQA： [redacted] バイオバーデン、マイコプラズマ、外来性ウイルス及び MMV、 [redacted]、 [redacted] バイオバーデン及びエンドトキシン、 [redacted] として確認される品質特性

重要工程は、 [redacted]、 [redacted]、 [redacted]、 [redacted] 及び [redacted] 工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

### 2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞株以外に生物由来原料等は使用されていないが、MCB 及び WCB 調製時の培地に含まれるピューロマイシンの製造にウシ乳由来の N-Z アミンが用いられており、N-Z アミンの製造にはブタ由来のトリプシンが用いられている。これらの原材料は生物由来原料基準に適合することが確認されている。

MCB、WCB、EPC 及び CAL について、純度試験が実施されている（「2.1.1 細胞基材の調製及び管理」の項参照）。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未精製バルクについて、マイコプラズマ否定試験、バイオバーデン試験、*invitro* 外来性ウイルス試験及び MMV 試験が実施され、実施された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、未精製バルクに対するマイコプラズマ否定試験、バイオバーデン試験、*invitro* 外来性ウイルス試験及び MMV 試験は工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表 1）。

表 1：ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log <sub>10</sub> )				
	X-MuLV	MMV	PRV	EMCV	Reo 3
[redacted] クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
低 pH	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルスろ過	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
総ウイルスクリアランス指数	>16.9	>13.1	>17.2	>10.3	>13.1

### 2.1.4 製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は以下のとおりである（それぞれの製法を非臨床試験用製法、C1P1 製法、C1P2 製法及び C2P1 製法（申請製法）とする）。第 I 相試験及び第 II 相試験では C1P1 製法、C1P2 製法又は C2P1 製法の原薬を用いて製造された製剤が使用され、第 III 相試験では C2P1 製法の原薬を用いて製造された製剤が使用されている。

- ・ 非臨床試験用製法から C1P1 製法： [redacted] の変更、 [redacted] 等の変更。
- ・ C1P1 製法から C1P2 製法： [redacted]、 [redacted]、 [redacted] 等の変更。
- ・ C1P2 製法から C2P1 製法：セルバンク [redacted]、 [redacted]、 [redacted] 等の変更。

これらの製法変更時には品質特性に関する同等性／同質性評価が実施された。また、セルバンクの高発現 C2 細胞株由来への変更を含む C1P2 製法から C2P1 製法への変更時には、非臨床試験（「3.1.2.6 カニクイザルを用いた単回静脈内及び皮下投与薬物動態試験」及び「4.1.1 単回投与」の項参照）及び臨床試験（「6.1.2 原薬の製造方法の差異が本薬の薬物動態に及ぼす影響」の項参照）も実施され、これらの評価結果から、製法変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

## 2.1.5 特性

### 2.1.5.1 構造

- ・ [REDACTED] 及び [REDACTED] 液体クロマトグラフィー質量分析及びタンデム質量分析により、一次構造が解析された。
- ・ [REDACTED] ペプチドマップ、[REDACTED] ペプチドマップ質量分析、[REDACTED] [REDACTED] N 末端アミノ酸分析及び [REDACTED] により、高次構造が解析された。
- ・ 単糖組成分析、[REDACTED] ペプチドマップ、[REDACTED] ペプチドマップ分析、PNGaseF 処理液体クロマトグラフィー質量分析及びタンデム質量分析、並びに PNGaseF 処理キャピラリー電気泳動により、糖鎖構造及び糖鎖結合部位が解析された。

### 2.1.5.2 物理的・化学的性質

- ・ エレクトロスプレーイオン化飛行時間型質量分析（非還元、非還元脱グリコシル化、還元脱グリコシル化）により、分子量が確認された。
- ・ [REDACTED]、[REDACTED]、非還元及び還元ウエスタンブロット、非還元及び還元 SDS-PAGE/N 末端アミノ酸分析、並びに非還元及び還元 CE-SDS により、サイズバリエーション（凝集体及び切断体）が確認された。
- ・ CIEF、還元二次元電気泳動及び陽イオン交換クロマトグラフィーにより、電荷アイソフォームが確認された。

### 2.1.5.3 生物学的性質

- ・ SPR により、本薬はヒト及びサル PCSK9 に対して親和性を示すことが確認され、ラット、マウス及びハムスター PCSK9 との親和性は低かった。また、[REDACTED] 条件下では、[REDACTED] 条件下に比べ、親和性が増加することが確認された（「3.1.1.1 各種動物由来 PCSK9 との相互作用に関する平衡結合定数」の項参照）。
- ・ [REDACTED] 細胞を用いて、PCSK9 の LDL 取込み抑制作用に対する本薬の中和活性が確認された。（「3.1.1.3 セルベースバイオアッセイにおける PCSK9 の LDL 取込み抑制の阻害」の項参照）
- ・ 本薬の CDC 活性及び ADCC 活性は検出されなかった（「3.2.2 セルベースバイオアッセイにおける Fc エフェクター機能活性測定」の項参照）。
- ・ 処方化前の原薬中間体及びヒト PCSK9 をそれぞれモル比を変えて混和し、[REDACTED] で複合体を測定したところいずれも複合体の形成が確認された。複合体は、本薬とヒト PCSK9 の割合として [REDACTED] 又は [REDACTED] で形成することが確認された。

### 2.1.5.4 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

「2.1.5.1 構造」、「2.1.5.2 物理的・化学的性質」及び「2.1.5.3 生物学的性質」の項における解析結

果等に基づき、電荷アイソフォーム及び酸化体が目的物質関連物質とされた。また、サイズバリエーション（凝集体及び切断体）が目的物質由来不純物とされた。電荷アイソフォームは原薬及び製剤の規格及び試験方法（██████）、酸化体は原薬の規格及び試験方法（██████）、凝集体は原薬及び製剤の規格及び試験方法（██████）、切断体は原薬及び製剤の規格及び試験方法（██████）により、それぞれ管理される。

### 2.1.5.5 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、██████、██████、██████、██████、██████、██████、██████、██████、██████、バイオバーデン、エンドトキシン及び██████（██████）が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

### 2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ、iCIEF）、浸透圧、pH、導電率、純度試験（SE-HPLC、非還元及び還元 CE-SDS）、電荷不均一性（iCIEF）、エンドトキシン、バイオバーデン、ポリソルベート 20、力価（細胞バイオアッセイ法）及び定量法（UV 法）が設定されている。なお、審査の過程で、糖鎖分析 ████████ 及び純度試験（HCP 及び宿主細胞由来 DNA）が設定された。

### 2.1.7 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は、表 2 のとおりである。

表 2：原薬の主な安定性試験の概略

	原薬の製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	C2P1 製法	6 <sup>a</sup>	-30±10℃	24 カ月 <sup>b</sup>	██████ ポリカーボネート製容器
加速試験		6 <sup>a</sup>	25±2℃	6 カ月	
苛酷試験		6 <sup>a</sup>	45±3℃	6 カ月	
光安定性試験		1	総照度 120 万 lux・h 以上 及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m <sup>2</sup> 以上、25±2℃		

a：実生産を行う 2 つの製造エリアについて、各 3 ロット

b：██████カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、タンパク質濃度の増加、██████における切断体及び凝集体の増加、██████における切断体の増加、██████における切断体の増加、糖鎖非修飾体及び凝集体の増加傾向、並びに██████における██████ピークの増加が認められた。

苛酷試験では、加速試験で認められた変化に加えて、██████、██████が認められた。

光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、██████ポリカーボネート製容器を用いて、遮光下、██████±██████℃で保存するとき、██████カ月とされた。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、ガラス製シリンジ（1 mL）中に、本薬 75 mg 又は 150 mg を含有する薬液を充填した注射剤であり、シリンジ製剤（プラルエント皮下注 75 mg シリンジ及び同皮下注 150 mg シリンジ）とペン型注入器にシリンジ製剤を装填した製剤（プラルエント皮下注 75 mg ペン及び同皮下注 150 mg ペン）がある。製剤には、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、精製白糖、ポリソルベート 20 及び注射用水が添加剤として含まれる。

シリンジ製剤は、XXXXXXXXXXプランジャーで施栓された針付きガラス製シリンジを一次容器とするコンビネーション製品であり、プリスター包装したものが紙箱で包装される。ペン型製剤は、ペン型注入器にシリンジ製剤を装填したコンビネーション製品であり、ピロー包装したものが紙箱で包装される。

### 2.2.2 製造方法

150 mg 製剤の製造工程は、原薬の融解、混合、プレろ過、無菌ろ過、充填・施栓、シリンジの組立て、表示・包装・保管・試験工程からなる。重要工程はXXXXXXXXXX、XXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXXX工程とされている。

75 mg 製剤の製造工程は、150 mg 製剤の混合工程の後に、希釈液の調製、希釈液のろ過、原薬の希釈工程が追加され、その他の工程は、150 mg 製剤の製造工程と同じである。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

### 2.2.3 製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）

製剤の開発段階において、製剤処方、剤形（凍結乾燥製剤から液剤、バイアル製剤からシリンジ製剤及びペン型製剤）、製造所及び製造スケールの変更が行われた。製剤の製法変更時には、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

### 2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（iCIEF、ELISA）、pH、純度試験（SE-HPLC、還元及び非還元 CE-SDS）、電荷不均一性（iCIEF）、エンドトキシン、採取容量（シリンジ製剤のみ）、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、力価（細胞バイオアッセイ法）及び定量法（UV 法）が設定されている。

### 2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。なお、安定性試験には、C2P1 製法で製造された原薬を使用して製造した製剤が使用された。

表 3：製剤の主要な安定性試験の概略

	ロット数 <sup>a</sup>	保存条件	実施期間	保存形態 <sup>b</sup>
長期保存試験	4	5±3℃	24 カ月 <sup>c</sup>	ガラス製シリンジ
加速試験	4	25±2℃	6 カ月	
苛酷試験	2	45±3℃	6 カ月	
光安定性試験	1	総照度 120 万 lux・h 以上 及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m <sup>2</sup> 以上、25±2℃		

a：75 mg 製剤及び 150 mg 製剤の各ロット数を記載した。

b：一次容器がシリンジ製剤の容器と同一のペン型製剤についても、一部、長期保存試験、加速試験、苛酷試験及び光安定性試験が実施されている。

c：■カ月まで安定性試験継続中。

長期保存試験では、明確な品質の変化は認められなかった。

加速試験では、■及び■における凝集体及び切断体の増加、■における切断体の増加、■における酸性ピーク及び塩基性ピークの増加、■及び■の増加傾向が認められた。

苛酷試験では、加速試験で認められた変化に加えて、色調の変化、力価の低下が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、75 mg 製剤及び 150 mg 製剤の有効期間は、遮光下、2～8℃で保存するとき、24 カ月とされた。

## 2.3 標準物質

一次標準物質及び常用標準物質は原薬又は処方化工程前の原薬から調製され、■±■℃で保存される。規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ、ELISA）、浸透圧、pH、導電率、純度試験（■、■）、電荷不均一性（■）、平均分子量（■）、糖鎖分析（■）、ペプチドマップ分析（非還元、還元アルキル化）、二次構造（■）、構造解析（■）、力価（■）及び定量法（UV 法）が設定されている。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬、製剤、シリンジ及びペン型注入器の品質は適切に管理されているものと判断した。

### 2.R.1 生物活性の管理について

本剤の生物活性を管理するために、原薬及び製剤の規格及び試験方法に、力価試験として■細胞を用いた PCSK9 の LDL 取込み抑制に対する阻害活性が設定されている。力価試験の試験方法については、開発の過程で試験法の精度の向上等を目的として力価の算出に用いる用量反応曲線、成立条件等の改良が行われていたが、規格値の設定の根拠とされた原薬及び製剤 ■ ロットの試験結果には変更前及び変更後の試験方法による試験結果が含まれていた。以上の点について、機構は、変更後の試験方法による■ロットの試験結果と比較して、変更前の試験方法による■ロットの試験結果に大きなばらつきが認められていたことから、規格を適正な幅で管理するために、変更後の試験方法による結果のみに基づいて規格値を再設定するよう求めた。

申請者は、申請時に提出した変更後の試験方法によるロットの成績が限られていたため、その後に得られた新しい原薬及び製剤のロット成績及び安定性試験の成績も含め、変更後の試験方法による ■ ロットの試験成績に基づいて規格値を改めて検討し、規格値を再設定すると説明した。

機構は、以上の申請者の対応について了承した。

### 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

#### 3.1 効力を裏付ける試験

##### 3.1.1 *In vitro* 試験

##### 3.1.1.1 各種動物由来 PCSK9 との相互作用に関する平衡結合定数 (CTD 4.2.1.1-1)

抗ヒト Fc で捕捉した本薬の表面に PCSK9 を 25°C、pH 7.4 で送液し、SPR 法により結合試験を実施した。その結果、ヒト野生型 PCSK9 及びヒト GOF 変異 (D374Y) PCSK9、並びにカニクイザル、ラット、マウス及びハムスター由来 PCSK9 に対する本薬の結合の  $K_D$  は、それぞれ約 0.58 及び 1.69、並びに 0.52、14.50、2.61 及び 6.81 nmol/L であった。

アミンカップリングした本薬の表面に PCSK9 を 25°C、中性 (pH 7.4) 又は酸性 (pH 5.5) で送液し、SPR 法により結合試験を実施した。その結果、ヒト野生型 PCSK9 及びヒト GOF 変異 (D374Y) PCSK9、並びにカニクイザル、ラット、マウス及びハムスター由来 PCSK9 に対する本薬の結合の  $K_D$  は、pH 7.4 ではそれぞれ、1.26 及び 2.49、並びに 1.42、24.1、4.46 及び 8.35 nmol/L であり、pH 5.5 では 0.022 及び 0.166、並びに 0.058、0.349、0.063 及び 0.087 nmol/L であった。

##### 3.1.1.2 ブロッキング ELISA におけるヒト LDLR 細胞外ドメインへの PCSK9 の結合阻害 (CTD 4.2.1.1-2)

各種動物由来 PCSK9 と 3 種類のヒト LDLR (LDLR の完全な細胞外ドメイン、EGF-A 及び EGF-B の両方のドメインを含有する受容体型、並びに EGF-A ドメインのみを含有する受容体型) との結合に対する本薬の阻害作用をブロッキング ELISA により検討した。

本薬は、ヒト野生型 PCSK9 (0.5 nmol/L) と各ヒト LDLR との結合を阻害し、その  $IC_{50}$  は pH 7.2 ではいずれの LDLR に対しても定量限界 (0.125 nmol/L) 未満であり、pH 5.5 では定量限界未満~0.17 nmol/L であった。また、本薬は、ヒト GOF 変異 (D374Y) PCSK9 (0.05 nmol/L) と各ヒト LDLR との結合を阻害し、その  $IC_{50}$  は pH 7.2 では 0.17~0.23 nmol/L、pH 5.5 では 1.1~1.7 nmol/L であった。さらに、本薬はカニクイザル、ラット、マウス及びハムスター由来 PCSK9 と各ヒト LDLR との結合を pH 7.2 及び pH 5.5 のいずれの条件下でも阻害し、その  $IC_{50}$  は定量限界 (ラット、マウス及びハムスター由来 PCSK9 を用いた試験では 0.250、カニクイザル由来 PCSK9 を用いた試験では 0.075 nmol/L) 未満~15.6 nmol/L であった。

##### 3.1.1.3 セルベースバイオアッセイにおける PCSK9 の LDL 取込み抑制の阻害 (CTD 4.2.1.1-2)

LDLR を高発現させた HepG2 細胞を用いたセルベースバイオアッセイにより、各種動物由来 PCSK9 による LDL 取込み抑制に対する本薬の阻害作用を検討した。

ヒト野生型 PCSK9 及びヒト GOF 変異 (D374Y) PCSK9 はいずれも BODIPY 標識 LDL の HepG2 細胞内への取込みを濃度依存的に阻害し、 $EC_{50}$  はそれぞれ 18 及び 0.7 nmol/L であった。カニクイザル、ラット、マウス及びハムスター由来 PCSK9 はいずれも BODIPY 標識 LDL の HepG2 細胞内への取込みを濃

度依存的に阻害し、EC<sub>50</sub>は20～34 nmol/Lであった。

また、一定量の PCSK9 の存在下で様々な濃度の本薬を添加したところ、本薬はヒト野生型 PCSK9 (50 nmol/L) 及びヒト GOF 変異 (D374Y) PCSK9 (1 nmol/L) の HepG2 細胞への BODIPY 標識 LDL 取込み抑制作用を濃度依存的に阻害し、IC<sub>50</sub>はそれぞれ 22 及び 2.1 nmol/L であった。本薬は、カニクイザル、ラット、マウス及びハムスター由来 PCSK9 (50 nmol/L) の HepG2 細胞への BODIPY 標識 LDL 取込み抑制作用を濃度依存的に阻害し、IC<sub>50</sub>は19～27 nmol/L であった。

#### 3.1.1.4 LDLR 活性欠損変異を有する HoFH 患者由来の HDF における LDLR の PCSK9 媒介性ダウンレギュレーションの抑制 (CTD 4.2.1.1-3)

欠損型 (正常な LDLR 活性の 2%超) 及び null 型 (正常な LDLR 活性の 2%未満) HoFH 患者由来の HDF、正常被験者由来の HDF 並びに HeFH 患者由来の HDF を用いて、細胞表面 LDLR の PCSK9 媒介性ダウンレギュレーションに対する本薬の抑制作用を検討した。Mevastatin 40 µg/mL を添加した 0.5%血清含有培地中で HDF を増殖させ、本薬 (600～19200 ng/mL) の存在下又は非存在下において、各 HDF をヒト野生型 PCSK9 (0～6000 ng/mL) 又はヒト GOF 変異 (D374Y) PCSK9 (0～600 ng/mL) とともに 4 時間インキュベートした後、細胞表面の LDLR 発現量をフローサイトメトリーで測定した。

ベースライン (本薬及び PCSK9 非存在下) の LDLR 発現量 (MFI) (平均値±標準誤差) は、正常被験者由来 HDF で 5636±605、HeFH 患者由来 HDF で 2297±198、欠損型 HoFH 患者由来 HDF で 799±89、null 型 HoFH 患者由来 HDF で 216±20 であったが、最高濃度 (6000 ng/mL) のヒト野生型 PCSK9 の添加により、正常被験者由来 HDF、HeFH 患者由来 HDF 及び欠損型 HoFH 患者由来 HDF の LDLR 発現はそれぞれ 85、66 及び 57%抑制され、最高濃度 (600 ng/mL) のヒト GOF 変異 (D374Y) PCSK9 の添加により、それぞれ 89、71 及び 71%抑制された。正常被験者由来 HDF、HeFH 患者由来 HDF 及び欠損型 HoFH 患者由来 HDF において、本薬は両 PCSK9 による LDLR 発現量の抑制を濃度依存的に阻害し、最高濃度 (19200 ng/mL) の本薬の添加により、いずれの HDF においても本薬非存在下に比べて有意に LDLR 発現量が増加した。一方、null 型 HoFH 患者由来 HDF では、いずれの PCSK9 添加においても LDLR 発現にほとんど影響を及ぼさず、両 PCSK9 及び本薬を添加しても細胞表面 LDLR 発現量の抑制に対し本薬非存在下と比較して有意な変化は認められなかった。

### 3.1.2 *In vivo* 試験

#### 3.1.2.1 C57BL/6 マウス (CTD 4.2.1.1-5、4.2.1.1-7)

雄成熟 C57BL/6 マウスに、ヒト PCSK9 (30 µg/個体、約 1.2 mg/kg) 又は媒体 (PBS) を単回静脈内投与したところ、PCSK9 群では投与 4 時間後には媒体群に比べて肝臓内 LDLR タンパク量が有意に低下し、投与 8 時間後には血清中 LDL-C 濃度が媒体群に比べて有意に上昇した (各採取時点につき、各群 4～5 例)。

雄成熟 C57BL/6 マウスに、本薬 5、10 及び 30 mg/kg 又はアイソタイプ対照抗体を単回腹腔内投与し、18 時間後にヒト PCSK9 (30 µg/個体) 又は媒体 (PBS) を投与し、さらにその 6 時間後に血清中 LDL-C 濃度を測定した (4 例)。その結果、PCSK9 投与による血清中 LDL-C 濃度の上昇作用は、本薬群においてアイソタイプ対照抗体群に比べて用量依存的に抑制された。PBS 投与下でも本薬群においてアイソタイプ対照抗体群に比べて血清中 LDL-C 濃度が低下傾向を示した。

### 3.1.2.2 *Pcsk9*<sup>hum/hum</sup> マウス (CTD 4.2.1.1-6, 4.2.1.1-7)

マウス *Pcsk9* の両対立遺伝子をヒト *PCSK9* 遺伝子で置換した雄 *Pcsk9*<sup>hum/hum</sup> マウス (8~12 週齢) に本薬 5 mg/kg 又はアイソタイプ対照抗体を単回腹腔内投与した後、20 時間後にヒト *PCSK9* を静脈内投与し、さらにその 4 時間後に肝臓、脳、肺、腎臓、心臓、回腸、副腎及び膵臓中の *LDLR* タンパク量を測定するとともにマイクロアレイ解析を実施した (各群 3 例)。その結果、本薬はアイソタイプ対照抗体に比べて投与 24 時間後の肝臓中の *LDLR* 量を上昇させたが、肝臓以外の組織の *LDLR* 量には影響を及ぼさなかった。また、マイクロアレイ解析において、ヒト *PCSK9* による脂質代謝、ステロール合成及び代謝過程に関与する遺伝子の発現の増加が、本薬により阻害されることが示された。

*Pcsk9*<sup>hum/hum</sup> マウス (8~12 週齢) に本薬 5 mg/kg 又はアイソタイプ対照抗体を単回腹腔内投与した後、18 時間後にヒト *PCSK9* を静脈内投与し、さらにその 6 時間後に血清中 *LDL-C* 濃度を測定した (各群 4 例)。その結果、本薬はアイソタイプ対照抗体に比べて *PCSK9* による血清中 *LDL-C* 濃度の上昇作用を阻害した。

高炭水化物食 (炭水化物 66.4%) の 6 週間摂取により、血清中ヒト *PCSK9* 及び *LDL-C* 濃度を上昇させた *Pcsk9*<sup>hum/hum</sup> マウス (8~12 週齢) に対して、本薬 1、5 及び 10 mg/kg 又は媒体 (PBS) を単回皮下投与した結果、投与 24 時間後の血清中 *LDL-C* 濃度は本薬群において媒体群と比較して低下し、その低下は用量依存的で、10 mg/kg 群ではベースライン値まで回復した (各群 4 例)。

### 3.1.2.3 *Pcsk9*<sup>hum/hum</sup>*Ldlr*<sup>+/-</sup> マウス (CTD 4.2.1.1-8)

マウス *Ldlr* 遺伝子の対立遺伝子の片方を欠損している成熟雄ヒト化 *PCSK9* マウス (*Pcsk9*<sup>hum/hum</sup>*Ldlr*<sup>+/-</sup> マウス) (11~12 週齢) に本薬 10 mg/kg 又は対照抗体 (抗ヒトインターロイキン-4 受容体 IgG4<sup>p</sup> 抗体) を単回皮下投与し、投与 14 日後まで血清中 *LDL-C* 濃度を経時的に測定した (各群 5 例)。対照抗体群と比較した本薬群の血清中 *LDL-C* の低下率は投与 4 日目に最大となり、その血清中 *LDL-C* 低下率は約 35%であった。投与 11 日目には血清中 *LDL-C* はベースライン値まで回復した。なお、本薬群において血清中の本薬は投与 11 日後まで検出された。

### 3.1.2.4 *ApoE*<sup>-/-</sup> マウス (CTD 4.2.1.1-7)

*ApoE* 遺伝子を欠損している雄 *ApoE*<sup>-/-</sup> マウス (8 週齢) に本薬 5 mg/kg 又はアイソタイプ対照抗体を単回皮下投与し、投与 24 時間後に血清中 *LDL-C* 濃度を測定した (各群 5 例)。投与 24 時間後における血清中 *LDL-C* 濃度は、本薬群ではベースライン値と比較して 27%低下したが、対照抗体群ではベースライン値と同程度であった。

### 3.1.2.5 ゴールデンシリアンハムスター (CTD 4.2.1.1-10)

雄ゴールデンシリアンハムスター (6~8 週齢) に、本薬 1、3 及び 10 mg/kg 又は溶媒 (PBS) を単回皮下投与し、投与 1、7、14、21 及び 28 日後に血清中脂質濃度を測定した (各群 6 例)。本薬群では、媒体群と比較して、血清中 *LDL-C* 及び *TC* 濃度が用量依存的に低下した。また、血清中 *HDL-C* 濃度は媒体群と比較して軽微な低下が認められたが、血清中 *TG* 濃度の変化は認められなかった。本薬 10 mg/kg 群では、投与 7 日後に血清中 *LDL-C* 及び *TC* 濃度が最も低下し、それぞれの平均低下率は 60%及び 28%であったが、いずれについても投与後 28 日目までにベースライン値まで回復した。なお、本薬 10 mg/kg 群では投与 21 日後まで血清中の本薬が検出可能であったが、28 日目には検出されなかった。

### 3.1.2.6 カニクイザルを用いた単回静脈内及び皮下投与薬物動態試験 (CTD 4.2.2.7-1)

雄カニクイザル (3~5 年齢) に C1 細胞株 (非臨床試験、第 I 相及び第 II 相試験に使用した細胞株) 又は C2 細胞株 (第 III 相試験に使用した細胞株) を用いて製造した本薬 5 mg/kg を単回静脈内又は皮下投与し、投与 52 日後まで経時的に採血を行った (各群 6 例)。全群において、本薬投与後に血清中 TC 濃度の低下が認められた。血清中 LDL-C 濃度は、全群において投与 48 時間後からベースライン値と比較して大幅な低下が認められ、その作用は投与 16 日後まで持続した。血清中 LDL-C 濃度は、投与 16~22 日後に上昇し始め、投与 26 日後にはベースライン値まで回復した。血清中 HDL-C 濃度は、全群において投与 48 時間後にベースライン値と比較して軽微な低下傾向が認められ、投与 13 日後まで持続した。以上より、血清中脂質に対する作用について、C1 細胞株と C2 細胞株で製造した本薬との間で差異は認められなかった。

### 3.1.2.7 カニクイザルを用いた単回静脈内投与薬物動態試験 (CTD 4.2.1.1-11)

雄カニクイザル (4.3~5.8 年齢) に本薬 5 及び 15 mg/kg 又は媒体 (リン酸ナトリウム緩衝液) を単回静脈内投与し、102 日後まで経時的に採血を行った (各群 3 例)。血清中 LDL-C 濃度は、本薬群で投与 12 時間後に媒体群と比較して低下し始め、その低下は用量依存的であった。大部分の個体では投与 7 日後までには最低値に達したが、投与約 57 日後までに大部分の個体で血清中 LDL-C 濃度が投与前値まで回復した。血清中 TC 濃度についても、本薬群で媒体群と比較して低下し、その低下は用量依存的であった。投与約 7 日後に最低値となり、投与約 57 日後にベースライン値まで回復した。

### 3.1.2.8 カニクイザルを用いた単回静脈内及び皮下投与薬物動態試験 (CTD 4.2.2.2-3)

雌雄カニクイザル (2.5~5.5 年齢) に本薬 1、3 及び 15 mg/kg を単回静脈内投与又は本薬 1 及び 15 mg/kg を単回皮下投与し、投与後 52 日後まで経時的に採血を行った (雌雄各群 3 例)。投与 48 時間後から概ね用量依存的に血清中 LDL-C 及び TC 濃度が低下した。本薬 15 mg/kg 群の雌で皮下投与時の方が静脈内投与時よりも血清中 LDL-C 濃度の低下がわずかに大きかったことを除き、LDL-C 及び TC の低下の程度は静脈内投与と皮下投与で同程度であった。LDL-C 及び TC 低下の持続時間は、本薬 1、3 及び 15 mg/kg 投与時でそれぞれ 10、16 及び 30 日間であった。血清中 HDL-C 濃度には、本薬投与による変化は認められなかった。本薬 1 mg/kg 皮下投与群の雄を除く投与群で、投与 48 及び 96 時間後に血清中 TG 濃度の軽微かつ用量非依存的な低下傾向がみられた。雌では TG 濃度低下の持続時間が投与経路によって異なり、本薬 3 及び 15 mg/kg 静脈内投与群では最長 10 日間持続し、15 mg/kg 皮下投与群では最長 16 日間持続した。

## 3.2 副次的薬理試験

### 3.2.1 PCSK9 以外のサブチリシンプロテアーゼに対する結合親和性

サブチリシンプロテアーゼファミリーに属する PCSK9 以外のタンパク (PCSK1 及び PCSK7) を用いて、本薬の結合親和性を検討したところ、本薬は、PCSK9 以外のいずれのサブチリシンプロテアーゼにも結合しなかった (US Patent 20100166768. 2010-07-01)。

### 3.2.2 セルベースバイオアッセイにおける Fc エフェクター機能活性測定 (CTD 4.2.1.2-1)

SW13 細胞、HUVEC 細胞、HepG2 細胞及びヒト LDLR を過剰発現させた HEK293 細胞を用いたセルベースバイオアッセイにより、ADCC 及び CDC に対する本薬の影響を検討した。ヒト PCSK9 (10 nmol/L)

の存在下及び非存在下で本薬（1.7 pmol/L～100 nmol/L）を PBMC 又は補体成分を含むヒト正常血清とともに細胞に添加したとき、いずれの細胞株においても、ADCC 及び CDC は認められなかった。

### 3.2.3 補体活性化免疫複合体形成作用の測定 (CTD 4.2.1.2-1)

本薬と PCSK9 の複合体による、C1q 結合能を有する補体活性化免疫複合体の形成可能性を検討するため、本薬 10 及び 50 nmol/L を等モル比のヒト PCSK9 とインキュベートした後、プレートにコートした C1q タンパクに添加し、抗ヒト IgG を用いた ELISA 法により、C1q と結合した免疫複合体の濃度を測定した。本薬はいずれの濃度においても、PCSK9 の存在下で免疫複合体を形成しなかった。

## 3.3 安全性薬理試験

### 3.3.1 中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響 (CTD 4.2.3.2-1～4.2.3.2-5、4.2.3.2-7～4.2.3.2-12、4.2.3.5.3-1)

本薬の中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響は表 4 のとおりであった。

表 4：安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	SD ラット (雌雄 1 群 15 例)	一般状態観察	0, 0.5, 5, 15, 75 mg/kg 週 1 回 16 日間	IV	中枢神経系への影響なし	4.2.3.2-1
	SD ラット (雌雄 1 群 15 例)	一般状態観察	0, 0.5, 5, 15, 75 mg/kg 週 1 回 5 週間	SC	中枢神経系への影響なし	4.2.3.2-2
	SD ラット (雌雄 1 群 15 例)	一般状態観察	0, 5, 15, 75 mg/kg 週 1 回 13 週間	IV	中枢神経系への影響なし	4.2.3.2-3
			50 mg/kg、週 1 回 13 週間	SC		
	SD ラット (雌雄 1 群 15 例)	一般状態観察	0, 5, 15, 50 mg/kg 週 1 回 26 週間	SC	中枢神経系への影響なし	4.2.3.2-4
			30 mg/kg、週 1 回 26 週間	IV		
	カニクイザル (雌雄 1 群 5 例)	一般状態観察	0, 0.5, 5, 15, 75 mg/kg 週 1 回 16 日間	IV	中枢神経系への影響なし	4.2.3.2-5
	カニクイザル (雌雄 1 群 5 例)	一般状態観察	0, 0.5, 5, 15, 75 mg/kg 週 1 回 5 週間	SC	中枢神経系への影響なし	4.2.3.2-7
	カニクイザル (雌雄 1 群 6 例)	一般状態観察	0, 5, 15, 75 mg/kg 週 1 回 13 週間	IV	中枢神経系への影響なし	4.2.3.2-8
	カニクイザル (雌雄 1 群 6 例)	一般状態観察	0, 5, 15, 75 mg/kg 週 1 回 26 週間	SC	中枢神経系への影響なし	4.2.3.2-9
			50 mg/kg、週 1 回 26 週間	IV		
	カニクイザル (雌雄 1 群 5 例)	一般状態観察	0, 15 mg/kg、週 1 回 5 週間 単独又はアトルバスタチン (0, 10, 50 mg/kg、1 日 1 回 経鼻投与) と併用	IV	中枢神経系への影響なし	4.2.3.2-10
カニクイザル (雌雄 1 群 6 例)	一般状態観察	0, 75 mg/kg、週 1 回 13 週間 単独又はアトルバスタチン (0, 25, 40 mg/kg、1 日 1 回 経鼻投与) と併用	IV	中枢神経系への影響なし	4.2.3.2-12	
妊娠カニクイザル (雌 1 群 20 例)	一般状態観察	0, 15, 75 mg/kg 妊娠 20 日から分娩まで週 1 回	SC	中枢神経系への影響なし	4.2.3.5.3-1	
心血管系	カニクイザル (雌雄 1 群 5 例)	血圧、心電図 (麻酔下)	0, 0.5, 5, 15, 75 mg/kg 週 1 回 16 日間	IV	意義のある影響なし	4.2.3.2-5
	カニクイザル (雌雄 1 群 5 例)	血圧、心電図 (麻酔下)	0, 0.5, 5, 15, 75 mg/kg 週 1 回 5 週間	SC	意義のある影響なし	4.2.3.2-7
	カニクイザル (雌雄 1 群 6 例)	血圧、心電図 (麻酔下)	0, 5, 15, 75 mg/kg 週 1 回 13 週間	IV	意義のある影響なし	4.2.3.2-8

	カニクイザル (雌雄1群6例)	血圧、心電図 (麻酔下)	0, 5, 15, 75 mg/kg、 週1回26週間	SC	意義のある 影響なし	4.2.3.2-9
			50 mg/kg、週1回26週間	IV		
	カニクイザル (雌雄1群5例)	血圧、心電図 (麻酔下)	0,15 mg/kg、週1回5週間 単独又はアトルバスタチン (0, 10, 50 mg/kg、1日1回 経鼻投与) と併用	IV	意義のある 影響なし	4.2.3.2-10
	カニクイザル (雌雄1群6例)	血圧、心電図 (麻酔下)	0, 15 mg/kg、週1回13週間 単独又はアトルバスタチン (0, 10, 25 mg/kg、1日1回 経鼻投与) と併用	IV	意義のある 影響なし	4.2.3.2-11
呼吸 系	SD ラット (雌雄1群15例)	一般状態観察	0, 5, 15, 50 mg/kg 週1回26週間	SC	呼吸器系への 影響なし	4.2.3.2-4
			30 mg/kg、週1回26週間	IV		

### 3.3.2 CD81 発現及び肝細胞への HCV の侵入 (CTD 4.2.1.3-1、非 GLP)

Huh-7 細胞を、本薬 (200 又は 300  $\mu\text{mol/L}$ ) 又はそのアイソタイプ対照抗体、及びヒト野生型 PCSK9 (5~500 nmol/L) 又はヒト GOF 変異 (D374Y) PCSK9 (0.2~20 nmol/L) とともにインキュベートした後、細胞表面及び細胞中の LDLR 及び CD81 発現量をフローサイトメトリー及びウエスタンブロッティングにより測定した。いずれの測定法においても PCSK9 の用量依存的に LDLR 発現量の低下が認められたが、PCSK9 濃度と CD81 発現量の間に関連はなかった。また、いずれの測定法においても本薬の添加により LDLR 発現量はアイソタイプ対照抗体添加時に比べて上昇したが、CD81 発現量に変化は認められなかった。

雄 *Pcsk9*<sup>-/-</sup> マウス及び同腹の雄野生型マウス (いずれも 9 週齢) から採取した血清及び肝臓を用いて、血清中 LDL-C 濃度及び肝臓 LDLR 及び CD81 発現量を測定した (各 4~5 例)。*Pcsk9*<sup>-/-</sup> マウスでは野生型対照マウスと比較して肝臓 LDLR 発現量の上昇及び血清中 LDL-C 濃度の低下がみられたが、CD81 発現量の変化は認められなかった。また、*Pcsk9*<sup>hum/hum</sup>*Ldlr*<sup>+/-</sup> マウスに本薬 10 mg/kg 又はアイソタイプ対照抗体を皮下投与したところ (各群 5 例)、本薬群では投与 4 日後に対照群と比較して肝臓 LDLR 発現量の上昇及び血清中 LDL-C 濃度の低下がみられたが、肝臓 CD81 発現量に変化は認められなかった。

Huh-7 細胞を本薬 300 nmol/L 又はそのアイソタイプ対照抗体、及びヒト野生型 PCSK9 (5~500 nmol/L) 又はヒト GOF 変異 (D374Y) PCSK9 (0.2~20 nmol/L) とともにインキュベートした後、ホタルルシフェラーゼを発現させた HCV 疑似粒子を感染させ、感染 48 時間後に細胞内ルシフェラーゼ量を測定した。本薬の添加時の細胞内ルシフェラーゼ量は、いずれの PCSK9 においてもアイソタイプ対照抗体と同程度であり、本薬は HCV 疑似粒子の細胞への侵入効率に影響を及ぼさなかった。

JFH-1 株により作製した GLuc を発現させた HCV サブゲノムレプリコンを Huh-7 細胞にトランスフェクトした後、細胞を本薬 300 nmol/L 又はアイソタイプ対照抗体、及びヒト野生型 PCSK9 (5~500 nmol/L) 又はヒト GOF 変異 (D374Y) PCSK9 (0.2~20 nmol/L) とともにインキュベートし、トランスフェクションの 6、24 及び 48 時間後に GLuc 分泌量を測定した。いずれの PCSK9 においても本薬及びアイソタイプ対照抗体添加時の GLuc 分泌量は経時的に増加し、非添加時と同程度の値を示し、本薬は HCV の複製に影響を与えなかった。

Huh-7 細胞を本薬 300 nmol/L 又はアイソタイプ対照抗体、及びヒト野生型 PCSK9 (5~500 nmol/L) 又はヒト GOF 変異 (D374Y) PCSK9 (0.2~20 nmol/L) とともにインキュベートした。その後、細胞に HCVcc を感染させ、48 時間インキュベートした後 GLuc 分泌量を測定することにより、HCV のライフサイクル (侵入、ゲノム複製、構築及び放出) に対する本薬の影響を検討した。いずれの PCSK9 においても本薬

及びアイソタイプ対照抗体添加時の GLuc 分泌量は非添加時と同程度であり、本薬は HCVcc 感染過程に影響を及ぼさなかった。

### 3.4 薬力学的薬物相互作用

#### 3.4.1 APOE\*3Leiden.CETP マウス (CTD 4.2.1.4-1)

ヒト変異型 APOE 遺伝子及びヒト CETP を発現させた雌 APOE\*3Leiden.CETP マウス (9~13 週齢) に被験薬の投与 3 週間前から高脂肪及び高コレステロール食 (15%ココアバター及び 0.15%コレステロール添加) を摂取させ、本薬 3 及び 10 mg/kg/週 (皮下投与) 並びにアトルバスタチン 3.6 mg/kg/日 (経口投与) を単独又は併用で 18 週間投与した。対照群には、生理食塩液を皮下投与した (各群 15~20 例)。

試験期間中の血漿中脂質を測定した結果、血漿中 TC 濃度は本薬単独投与群及びアトルバスタチン単独投与群では対照群よりも低く、本薬及びアトルバスタチン併用投与群では本薬単独投与群及びアトルバスタチン単独投与群に比べてさらに低値を示し、本薬の用量依存的に低値を示した。血漿中 TG 濃度については、本薬単独投与群では対照群よりも低値を示したが、アトルバスタチン単独投与群では対照群に比べて高値を示した。本薬及びアトルバスタチン併用投与群の血漿中 TG 濃度は、アトルバスタチン単独投与群よりも低値となり、対照群と同程度の値を示した。血漿中 HDL-C 濃度は、本薬及びアトルバスタチンの単独投与群並びに併用投与群のいずれにおいても対照群と比較して異なる傾向はみられなかった。

投与 18 週後に肝臓を採取し、肝臓中 LDLR 及び遊離コレステロール量を測定した。本薬単独投与群並びに本薬及びアトルバスタチン併用投与群のいずれにおいても、肝臓 LDLR 量は対照群と比べて増加し、その増加は本薬の用量依存的であったが、アトルバスタチン単独投与群では、対照群と比較して肝臓 LDLR 量に有意な変化は認められなかった。肝臓中の遊離コレステロール量は本薬及びアトルバスタチンの単独投与群並びに併用投与群のいずれにおいても対照群と比較して異なる傾向はみられなかった。

投与 18 週後に大動脈根領域のアテローム性動脈硬化病変について検討した結果、本薬単独投与群及びアトルバスタチン単独投与群では、アテローム性動脈硬化病変面積は対照群と比較して小さかった。本薬及びアトルバスタチン併用投与群において、アテローム性動脈硬化病変面積は本薬の用量依存的に低値を示し、本薬単独投与群及びアトルバスタチン単独投与群と比較して小さかった。本薬単独投与群及びアトルバスタチン単独投与群では、対照群と比較して病変を有しない切片数が多く、重度の病変が少なかった。また、本薬及びアトルバスタチン併用投与群においても、本薬単独投与群及びアトルバスタチン単独投与群と比較して、非病変切片数が多く重度の病変が少なかった。大動脈弓の総プラーク面積については、本薬単独投与群では、対照群と比較して小さかったが、アトルバスタチン単独投与群では対照群と比較して有意な変化は認められなかった。本薬及びアトルバスタチン併用投与群では、本薬単独投与群及びアトルバスタチン単独投与群と比較して大動脈弓の総プラーク面積は小さかった。

さらに、重度のアテローム性動脈硬化病変のプラーク組成の分析を実施し、プラークの不安定性の指標として用いられる病変の安定性指数を、線維性被膜における平滑筋細胞 (SMC) 領域とコラーゲン領域の和 (プラーク安定化因子) をマクロファージ成分とコレステロール裂隙等の壊死性成分の和 (プラーク不安定化因子) で除することにより算出した。その結果、本薬単独投与群では、対照群と比較してプラーク安定化因子が高く、プラーク不安定化因子が低く、病変の安定性指数が高かったが、アトルバスタチン単独投与群では、プラーク安定化因子及び不安定化因子並びに病変の安定性指数のいずれについても対照群と同程度であった。本薬及びアトルバスタチン併用投与群では病変安定性指数が本薬の用量依存的に高値を示し、本薬単独投与群及びアトルバスタチン単独投与群に比べて高かった。

### 3.R 機構における審査の概略

#### 3.R.1 本薬の血清中 LDL-C 低下作用について

申請者は、以下のように説明した。*In vitro* 試験において、本薬はヒト PCSK9 に高い親和性で結合し、PCSK9 による肝細胞への LDL 取込み抑制を阻害した。また、種々の動物モデルを用いた *in vivo* 試験において、本薬が PCSK9 を阻害することにより、循環血の血清中 LDL-C 濃度を低下させることが示された。以上の結果から、本薬はヒト PCSK9 に結合し、PCSK9 の LDLR への結合及びその後の LDLR 分解を抑制することにより、細胞表面の LDLR の増加、肝臓における LDL-C クリアランスの上昇を引き起こし、循環血中 LDL-C 濃度を低下させるものと考ええる。

機構は、以下のように考える。*In vitro* 試験及び *in vivo* 試験の結果から、本薬が PCSK9 に特異的に結合し、LDLR と PCSK9 との結合を阻害することが確認され、各種動物モデルにおいて、本薬の投与による血清中 LDL-C 低下作用が認められていることから、ヒトにおいても HC に対する本薬の有効性が期待できる。

#### 3.R.2 本薬の HCV 感染に及ぼす影響について

申請者は、以下のように説明した。HCV の複製及び成熟過程には脂質代謝経路が関与しており (Trends Endocrinol Metab 2010; 21: 33-40)、HCV が LDLR の発現を誘導することにより脂質の取込みが増加して HCV ゲノムの複製が促進される。また、HCV 感染 Huh-7 細胞に PCSK9 を異所的発現させて LDLR の量を低下させると HCV の RNA 複製が抑制されること (J Virol 2014; 88: 2519-2529)、遺伝子操作した非分泌型細胞膜結合型 PCSK9 を過剰発現させると肝細胞表面における CD81 (HCV 侵入複合体の主成分) の発現が低下すること (Hepatology 2009; 50: 17-24) が報告されている。さらに、薬物により PCSK9 を低下させると CD81 発現量が上昇し、それに伴って HCV の肝細胞への侵入が増加する可能性が推測されること (N Engl J Med 2012; 366: 2425-2426) が報告されている。これらの報告を踏まえ、安全性薬理試験において、本薬により PCSK9 を阻害したときの肝細胞における CD81 発現量及び HCV 増殖に対する影響を検討した結果、*in vitro* 試験及び *in vivo* 試験のいずれにおいても、PCSK9 と CD81 との間に機能的関連性は認められず、本薬は *in vitro* における肝細胞への HCV 疑似粒子の侵入効率に対して影響を及ぼさなかった。また、本薬と LDLR との相互作用は、HCV 複製サイクルに対して影響を及ぼさなかった。したがって、循環血中ヒト PCSK9 を本薬で阻害しても、HCV 感染への感受性は増強されないと考える。

機構は、以下のように考える。理論的には本薬投与により C 型肝炎発症及び悪化のリスクが高まる可能性は否定できない。本薬の薬理試験においては、HCV 感染及び HCV 増殖過程に対する本薬の影響は認められておらず、現時点では本薬による HCV 感染リスクが高まるとはいえないが、本薬の HCV 感染リスクについては今後得られる知見等も踏まえて判断する必要がある。

#### 3.R.3 PCSK9 阻害が肝臓以外の組織に影響を及ぼす可能性について

PCSK9 は主に肝臓に発現しているが、小腸、腎臓、膵臓、脳等の組織でも発現していることが報告されている (Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100: 928-933、J Neurochem 2006; 98: 838-850、Biochem Biophys Res Commun 2009; 390: 1288-1293) ことから、機構は、肝臓以外の組織で本薬が PCSK9 を阻害した場合に想定される影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。PCSK9 の欠損が各臓器に及ぼす影響について、以下に考察する。小腸に対する影響については、本薬による PCSK9 の阻害が、食後の脂質の低下、小腸を經由しての血液からの脂質排泄の増加といった有益な作用をもたらす可能性が考えられるが、現時点では抗体による PCSK9 の阻害が経腸コレステロール排泄に影響を与えることを示すデータはない。

腎臓に対する影響については、本薬による PCSK9 阻害によりアミロライド感受性上皮型ナトリウムチャンネルが増加し、腎臓でのナトリウム再吸収が増加して血圧が上昇する可能性が考えられる。しかしながら、遺伝学的調査の結果、PCSK9 ナンセンス変異 (Y142X あるいは C679X) を持つヒトでは、これらの遺伝子のノンキャリアと比べて高血圧が生じにくいことが報告されている (N Engl J Med 2006; 354: 1264-1272)。さらに、これまでに得られている本薬の臨床試験成績において、PCSK9 阻害による臨床的に問題となる血圧への影響、電解質濃度の変化は認められていない。

膵臓に対する影響については、PCSK9 がグルコース恒常性に関与する可能性があることを示唆する議論がなされている (J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 2537-2543、Clin Chem 2009; 55: 1637-1645) が、毒性試験において血糖コントロール及び体重に対する本薬の影響は認められておらず、臨床試験においても本薬の糖代謝や糖尿病の新規発症に対するリスクを示唆する傾向は認められていない。

脳に対する影響については、PCSK9 ノックアウトマウスを用いてアルツハイマー病における PCSK9 の役割について検討されているが、一貫した結果は得られていない (EMBO Rep 2008; 9: 916-922、J Lipid Res 2010, 51: 2611-2618)。また、これまでの臨床試験において、本薬投与によるアルツハイマー病発症の兆候は認められていない。さらに、脳内での PCSK9 mRNA 発現量は小脳が一番多いが、これまでの臨床試験において、本薬投与による小脳症候群の兆候は認められていない。以上より、臨床試験成績からは、脳に発現する PCSK9 を阻害していると考えられるような影響は認められていない。

*Pcsk9<sup>hum/hum</sup>* マウスに本薬を単回投与して、20 時間後にヒト PCSK9 を静脈内投与し、24 時間後に 8 種類の組織 (肝臓、脳、肺、腎臓、心臓、回腸、副腎、膵臓) の採取を行い、これらの臓器の LDLR 量を測定した結果、肝臓を除く組織の LDLR 量に対する本薬投与の影響は認められなかった (CTD 4.2.1.1-6)。

本薬は遊離 PCSK9 を阻害することが示されているが、PCSK9 を発現する組織中の細胞内 PCSK9 を阻害するというデータはなく、本薬は細胞外に存在する PCSK9 のみを阻害するものと考えられる。また、毒性試験や臨床試験成績から、本薬が細胞外の PCSK9 を阻害することによって、肝臓以外の組織に影響を及ぼすことはないものとする。

機構は、以下のように考える。PCSK9 は肝臓以外の種々の器官においても発現しており、PCSK9 が血中 LDL-C の調節以外に機能を有する可能性がある。これまでに実施された本薬の非臨床試験においては PCSK9 が発現している組織において有害な作用等は認められていないが、肝臓以外で発現している PCSK9 が阻害される可能性は否定できず、臨床試験においても、本薬が肝臓以外の PCSK9 を阻害することにより有害事象が認められていないか確認する必要がある。また、臨床使用時の本薬の安全性については、製造販売後調査等においても引き続き評価する必要がある。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の血清中濃度は、ELISA により測定され、定量限界はラット及びサルともに 39 ng/mL であった。また、血清中の ADA の測定は ECL により行われ、検出限界はラットで 8.63 ng/mL、サルで 11.40 ng/mL であった。

特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

#### 4.1 吸収

##### 4.1.1 単回投与 (CTD 4.2.2.2-1~2、4.2.2.2-3、4.2.2.7-1)

雌雄ラット及び雌雄サルに本薬を単回皮下又は静脈内投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表5のとおりであった。

表5：本薬を単回皮下又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	性別	例数	C <sub>max, s</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (day)	AUC <sub>inf</sub> (µg·day/mL)	t <sub>1/2</sub> (day)	V <sub>ss</sub> (mL/kg)	CL <sup>b</sup> (mL/day/kg)	BA (%)		
ラット	皮下	1	雌	7	8.15±1.66	3.04	59±8	5.00±0.717	—	17.3±2.62	97.4		
		5	雄	7	29.0±14.0	3.04	239±85	5.08±1.00	—	22.6±5.76	49.9		
			雌	7	32.2±5.57	2.04	290±36	5.00±0.525	—	17.5±2.74	68.2		
		15	雌	7	68.7±12.3	3.04	642±181	4.21±1.25	—	25.4±8.95	43.7		
	静脈内	1	雌	7	—	—	60±13	4.09±0.958	85.3±12.5	17.3±4.13	—		
		5	雄	7	—	—	495±173	4.75±0.979	73.9±11.2	11.0±3.14	—		
			雌	7	—	—	424±77	4.79±0.596	80.3±7.38	12.1±2.23	—		
		15	雌	7	—	—	1469±277	4.63±1.34	70.5±11.1	10.6±2.66	—		
		サル	皮下	1	雄	3	10.8±1.57	2.00	65±11	2.11±0.343	—	15.6±2.83	76.1
					雌	3	11.6±3.36	4.00	66±12	2.16±0.165	—	15.5±2.78	77.0
15	雄			3	166±82.0	5.00	1931±768	5.83±0.729	—	8.52±2.86	74.7		
	雌			3	191±27.3	3.00	2086±372	6.38±0.571	—	7.34±1.31	71.7		
静脈内	1		雄	3	—	—	86±14	2.20±0.216	39.0±2.95	11.9±1.90	—		
			雌	3	—	—	86±18	2.14±0.411	37.4±1.78	12.0±2.28	—		
	3		雄	3	—	—	842±436	2.68±0.821	18.6±4.72	4.13±1.65	—		
			雌	3	—	—	212±11	2.41±0.127	72.6±26.3	14.2±0.708	—		
	15		雄	3	—	—	2582±809	6.21±1.06	—	6.17±1.69	—		
			雌	3	—	—	2910±133	7.08±1.25	—	5.16±0.237	—		

—：算出せず

a：中央値、b：皮下投与ではCL/F

原薬の製造工程及び投与液濃度の差異が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、雄サルにC1細胞株（非臨床試験、第I相及び第II相試験で使用）又はC2細胞株（第III相試験で使用）を用いて製造された原薬5mg/kg（投与液濃度：15、150又は175mg/mL）を単回皮下又は静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された。本薬の薬物動態パラメータは、表6のとおりであった。

表6：本薬をサルに単回皮下又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与経路	細胞株の種類	投与量 (mg/kg)	投与液濃度 (mg/mL)	例数	C <sub>max, s</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (day)	AUC <sub>inf</sub> (µg·day/mL)	t <sub>1/2</sub> (day)	BA (%)
皮下	C1	5	150	6	40.7±8.50	2.50	332±50	2.59±0.274	52.8
		5	15	6	47.6±9.11	2.00	407±88	2.70±0.325	—
	C2	5	150	6	41.2±11.0	3.00	346±130	2.78±0.588	54.6
		5	175	6	51.8±6.38	2.00	450±60	2.86±0.320	—
静脈内	C1	5	150	6	—	—	629±157	2.45±0.398	—
	C2	5	150	6	—	—	634±33	2.62±0.303	—

—：算出せず

a：中央値

##### 4.1.2 反復投与 (CTD 4.2.3.2-1~5、4.2.3.2-7~9、4.2.3.5.2-1)

本薬を反復皮下投与したときの薬物動態のデータとして、反復投与毒性試験におけるトキシコキネテ

イクスデータが提出された。

雌雄ラットに本薬を週 1 回、26 週間反復皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。

表 7：本薬をラットに反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	性別	例数	測定時点 (週目)	C <sub>max,s</sub> (µg/mL)	AUC <sub>last</sub> (µg·day/mL)
5	雄	4	1	23.1±1.69	125±11
		4	25	18.8±10.0	104±58
	雌	4	1	24.9±4.09	136±20
		4	25	20.2±9.35	111±54
15	雄	4	1	51.8±6.01	301±38
		4	25	28.4±22.3	166±134
	雌	4	1	66.1±9.88	372±63
		4	25	97.4±79.4	542±493
50	雄	4	1	197±65.2	1109±409
		4	25	151±55.0	877±310
	雌	4	1	149±18.6	865±138
		4	25	219±162	1451±432

雌雄サルに本薬を週 1 回、26 週間反復皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。

表 8：本薬をサルに反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	性別	例数	測定時点 (週目)	C <sub>max,s</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-168h</sub> (µg·day/mL)
5	雄	6	1	40.3±6.87	236±42
		6	25	151±47.7	868±236
	雌	6	1	34.2±5.06	189±28
		6	25	88.7±24.4	512±133
15	雄	6	1	130±28.1	745±179
		6	25	430±87.1	2780±629
	雌	6	1	111±6.65	654±41
		6	25	298±34.4	1865±227
75	雄	6	1	640±201	3683±1208
		6	25	2005±481	11958±3275
	雌	6	1	535±103	3153±612
		6	25	1633±361	9694±1982

妊娠ラットに本薬 5、15 又は 75 mg/kg を妊娠 6 及び 12 日目に皮下投与したとき（各群 9 例）、妊娠 21 日目における胎児の血清中本薬濃度は、5 及び 15 mg/kg 群では母動物の血清中本薬濃度と同程度であったが、75 mg/kg 群では母動物における血清中本薬濃度の約 3 倍であった。

妊娠サルに本薬 15 又は 75 mg/kg を妊娠 20 日目から分娩時（妊娠約 160 日）まで週 1 回反復皮下投与したとき（各群 20 例）、生後 7 日目においては新生児全例（15 及び 75 mg/kg 群でそれぞれ 14 及び 11 例）で血清中に本薬が検出された。生後 90 日目においては 15 mg/kg 群の新生児については 3/14 例のみ血清中に本薬が検出されたが、75 mg/kg 群では 11/12 例で検出された。いずれの用量群の新生児においても、生後 178 日目までに血清中本薬濃度は検出限界未満まで低下した。

## 4.2 分布

本申請にあたり、試験は実施されていない。

## 4.3 代謝

本申請にあたり、試験は実施されていない。

## 4.4 排泄

本申請にあたり、試験は実施されていない。

## 4.5 薬物動態学的相互作用 (CTD 4.2.3.2-10~12)

雌雄サルに、本薬 (75 mg/kg を週 1 回、13 週間静脈内投与) 及びアトルバスタチン (25 又は 40 mg/kg を 1 日 1 回 13 週間経鼻胃管投与) を単独又は併用投与したときの本薬並びにアトルバスタチン及びその代謝物 (*o*-及び *p*-ヒドロキシアトルバスタチン) の薬物動態パラメータは表 9 のとおりであった。本薬の  $C_{max, s}$  及び  $AUC_{last}$  はアトルバスタチンとの併用によりわずかに低下する傾向が認められた。また、本薬との併用によるアトルバスタチン及びその代謝物の薬物動態への明らかな影響は認められなかった。

表 9：本薬並びにアトルバスタチン及びその代謝物の薬物動態パラメータ

	例数	測定時点 (週目)	$C_{max}^a$	$AUC_{last}^b$
本薬				
本薬単独	12	1	2250±479	7500±1250
	12	13	3270±632	13100±1760
アトルバスタチン 25 mg/kg 及び本薬併用	12	1	1920±253	5630±658
	12	13	3010±385	11300±1650
アトルバスタチン 40 mg/kg 及び本薬併用	12	1	1860±411	5460±758
	12	13	2740±376	10500±1570
アトルバスタチン				
アトルバスタチン 25 mg/kg 単独	12	1	59.0±37.6	278±94.8
	12	13	92.1±47.3	524±198
アトルバスタチン 25 mg/kg 及び本薬併用	12	1	50.3±24.7	249±172
	12	13	189±299	636±601
アトルバスタチン 40 mg/kg 単独投与	12	1	129±120	571±251
	12	13	92.7±62.3	845±346
アトルバスタチン 40 mg/kg 及び本薬併用	12	1	69.5±38.1	405±182
	12	13	126±75.1	950±516
<i>o</i> -ヒドロキシアトルバスタチン				
アトルバスタチン 25 mg/kg 単独	12	1	136±53.2	824±163
	12	13	170±73.1	700±280
アトルバスタチン 25 mg/kg 及び本薬併用	12	1	170±64.4	980±502
	12	13	253±139	1110±230
アトルバスタチン 40 mg/kg 単独	12	1	184±114	1190±824
	12	13	175±136	930±412
アトルバスタチン 40 mg/kg 及び本薬併用	12	1	213±83.5	1270±455
	12	13	165±91.1	1230±671

	例数	測定時点 (週目)	C <sub>max</sub> <sup>a</sup>	AUC <sub>last</sub> <sup>b</sup>
<i>p</i> -ヒドロキシアトルバスタチン				
アトルバスタチン 25 mg/kg 単独	12	1	6.10±8.17	16.4±17.5
	12	13	6.82±4.13	23.1±19.4
アトルバスタチン 25 mg/kg 及び本薬併用	12	1	5.16±2.48	17.8±10.9
	12	13	15.0±20.8	51.4±40.0
アトルバスタチン 40 mg/kg 単独	12	1	11.9±14.5	40.3±38.6
	12	13	11.4±15.5	76.7±41.2
アトルバスタチン 40 mg/kg 及び本薬併用	12	1	8.07±3.91	46.0±38.7
	12	13	7.65±4.21	48.9±37.8

a : 本薬は µg/mL、アトルバスタチン及びその代謝物では ng/mL

b : 本薬は µg·day/mL、アトルバスタチン及びその代謝物では ng·h/mL

#### 4.R 機構における審査の概略

本申請にあたり、本薬の分布、代謝及び排泄に関する試験は実施されていないが、申請者は、以下のように説明した。

本薬の分布は内因性の IgG と同様であると考えられ、また、一般に、mAb は分子量が大きく水溶性が高いことから、mAb の分布は、血管内及び血管透過性が高く血流量の多い臓器（肝臓、腎臓等）における細胞外液内に限定されると考えられている（Clin Pharmacol Ther 2008; 84: 548-558、AAPS J 2009; 12: 33-43、Clin Pharmacokinet 2013; 52: 855-868、Clin Pharmacokinet 2015; 54: 35-80）。ラット及びサルを用いた単回静脈内投与試験で得られた本薬の V<sub>ss</sub>（それぞれ約 71~91 及び約 19~73 mL/kg）は、ラット及びサルの血漿容量（それぞれ約 30~40 及び 45 mL/kg）（Pharm Res 1993; 10: 1093-1095、J Appl Physiol 1994; 76: 485-489）と比較して同程度又はやや高い値であったことを踏まえると、本薬についても、主に血管内に存在し、血中から組織への分布は一部の臓器における細胞外液内に限定されると考える。代謝及び排泄については、本薬は IgG 抗体であり、異化作用によりペプチド及びアミノ酸に分解されると考える。本薬の乳汁移行については、ヒトにおいて、内因性 IgG が乳汁中へ移行することが報告されていること（Am J Gastroenterol 2009; 104: 228-233）から、IgG 抗体である本薬についても、同様に乳汁中へ移行する可能性は否定できないと考える。

以上のように、本薬の分布、代謝及び排泄については既存の情報により推測可能であると判断し、本申請にあたり、分布、代謝及び排泄に関する非臨床試験は実施しなかった。

機構は、本薬の分布、代謝及び排泄に関する非臨床試験は実施されていないものの、本薬の分布、代謝及び排泄については既存の情報により推測可能である旨の申請者の説明は妥当であり、提出された資料及び申請者の説明を踏まえると、本薬の非臨床薬物動態は適切に評価されていると判断した。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（免疫表現型試験及び組織交差反応性試験）が実施された。本薬はヒト、カニクイザル、ラット、マウス及びハムスターの PCSK9 に対し高い親和性を有したことから、本薬の毒性試験はラット及びカニクイザルを用いて実施された。

##### 5.1 単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されていないが、ラット及びカニクイザルを用いた反復静脈内投与毒

性試験及び反復皮下投与毒性試験の初回投与後において、死亡及び急性毒性の兆候は観察されず、概略の致死量は、いずれの動物種及び投与経路においても 75 mg/kg 超と申請者は判断した。

## 5.2 反復投与毒性試験

本薬の反復投与毒性試験として、ラット及びカニクイザルを用いた最長 6 カ月間の反復投与試験が静脈内投与又は皮下投与により実施された。また、アトルバスタチンの併用による本薬の毒性評価のために、カニクイザルを用いた最長 3 カ月間の反復静脈内投与毒性試験が実施された。いずれの試験においても、本薬の薬理作用によるコレステロールの変化以外に、一般状態、毒性所見、免疫応答性及び胆汁酸産生に特段の変化は認められなかった。ラットを用いた 6 カ月間皮下投与毒性試験の無毒性量は 50 mg/kg (AUC<sub>0-2 weeks</sub> は 2247 µg·day/mL)、カニクイザルを用いた 6 カ月間皮下投与試験の無毒性量は 75 mg/kg (AUC<sub>0-2 weeks</sub> は 21653 µg·day/mL) と申請者は判断し、HeFH 又は HC 日本人患者に本薬 150 mg を 2 週間に 1 回皮下投与したとき (国内第 II 相試験 (DFI12361 試験)) の AUC<sub>0-2 weeks</sub> (296 µg·day/mL) と比較してそれぞれ 7.6 倍及び 73 倍の曝露量比であった。なお、静脈内投与及び皮下投与における投与部位の検査により局所刺激性が評価され、毒性所見は認められなかったことから、局所刺激性はないと申請者は判断した。

### 5.2.1 ラットにおける 2 週間反復静脈内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-1)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (媒体)、0.5、5、15 又は 75 mg/kg を週 1 回、16 日間 (計 3 回) 反復静脈内投与したとき (雌雄各 15 例)、すべての本薬群で、血清中の LDL-C、TC 及び HDL-C の低値が認められ、15 mg/kg 以上の群では、4 週間の休薬後にも認められた。15 mg/kg 以上の群の雄及び 75 mg/kg 群の雌において、ALT の高値を示す個体が認められたが、4 週間の休薬後には認められなかった。すべての本薬群で、肝臓の類洞細胞過形成及び炎症が認められたが、0.5 mg/kg 群での所見は軽度で回復性があり、関連する臨床病理学的変化がないことから、毒性学的に意義のある変化とは判断されていない。5 mg/kg 以上の群での肝臓の所見も回復傾向が認められたが、中等度の肝臓所見は上記 ALT の高値と関連していた。対照群を含む全投与群において、脾臓の髄外造血が認められたが、赤血球系パラメータに変化は認められず、回復性が認められたことから、毒性変化とは判断されていない。ADA は 0.5、15 及び 75 mg/kg 群でそれぞれ 2/20、3/20 及び 1/20 例 (雌雄合算) に認められた。また、血中薬物濃度を測定した TK サテライト群では ADA が 15 及び 75 mg/kg 群で各 1/8 例 (雌雄合算) に認められたが、これらの個体においても本薬の十分な曝露が認められたことから、全体の毒性評価に対する ADA 産生の影響はなかったと判断されている。以上より、無毒性量は 0.5 mg/kg/週と申請者は判断した。

### 5.2.2 ラットにおける 5 週間反復皮下投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-2)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (媒体)、0.5、5、15 又は 75 mg/kg を週 1 回、5 週間反復皮下投与したとき (雌雄各 15 例)、0.5 mg/kg 以上の群の雌及び 5 mg/kg 以上の群の雄で、血清中の LDL-C、TC 及び HDL-C の低値が用量依存的に認められたが、いずれも 76 日間の休薬後には回復した。5 mg/kg 以上の群の 2/20、5/20 及び 11/20 例 (雌雄合算) で、肝臓の類洞細胞過形成及び炎症が認められたが、軽微から軽度の所見で回復性があり、ALT 等の臨床病理検査値の変化との関連性も認められなかったことから、毒性とは判断されていない。ADA 産生の検討が ADA サテライト群を用いて実施され、0.5、5、15 及び 75 mg/kg 群でそれぞれ 2/8、2/8、2/8 及び 5/7 例 (雌雄合算) に ADA の産生が認められたが、15 mg/kg/週以上では PCSK9 との結合が飽和するのに十分な量の本薬曝露があり、毒性評価には影響を及ぼさなかつ

たと考えられている。以上より、無毒性量は75 mg/kg/週と申請者は判断した。

### 5.2.3 ラットにおける13週間反復静脈内投与及び皮下投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-3)

雌雄SDラットに本薬0(媒体)、5、15又は75 mg/kgを週1回、13週間反復静脈内投与又は50 mg/kgを週1回、13週間反復皮下投与したとき(雌雄各15例)、投与経路にかかわらず5 mg/kg以上の群で血清中のLDL-C、TC及びHDL-Cの低値が認められたが、16週間の休薬後には回復した。50 mg/kg群の雌及び75 mg/kg群で、副腎重量の高値が認められたが、休薬による回復傾向が認められ、副腎の病理組織学的所見及び全身状態への影響が認められなかったことから、毒性学的に意義のある変化とは考えられていない。また、50 mg/kg群において、腎臓及び肝臓重量の高値が認められたが、施設背景値の範囲内であり、臨床検査値及び病理組織学的検査において異常は認められていないことから、毒性学的に意義のない変化と判断されている。ADA産生の検討がADAサテライト群を用いて実施され、5 mg/kg群の1/7例及び50 mg/kg群の6/8例(雌雄合算)にADAの産生が認められたが、PCSK9との結合が飽和するのに十分な量の本薬曝露があり、毒性評価に影響を及ぼさなかったと考えられている。以上より、無毒性量は静脈内投与で75 mg/kg/週、皮下投与で50 mg/kg/週と申請者は判断した。

### 5.2.4 ラットにおける26週間反復皮下投与及び静脈内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-4)

雌雄SDラットに本薬0(媒体)、5、15又は50 mg/kgを週1回、26週間反復皮下投与又は30 mg/kgを週1回、26週間反復静脈内投与したとき(雌雄各15例)、投与経路にかかわらず5 mg/kg以上の群で体重増加量の高値、50 mg/kg群で累積摂餌量の高値が認められたが、軽微な変化であり、一般状態に影響が認められなかったことから、毒性所見とは考えられていない。投与経路にかかわらずすべての本薬群で、血清中LDL-C、TC及びHDL-Cの低値が認められたが、16週間の休薬後には回復し、リバウンド効果も認められなかった。30 mg/kg以上の群の雌で、副腎重量の高値が認められたが、休薬による回復性が認められ、肉眼所見、病理組織学的所見及び血中コルチコステロン濃度に影響が認められなかったことから、毒性学的に意義のある変化とは考えられていない。ADA産生の検討がADAサテライト群を用いて実施され、皮下投与の5、15又は50 mg/kg群でそれぞれ4/8、1/7及び3/7例、静脈内投与群で1/8例(雌雄合算)にADAの産生が認められたが、15 mg/kg/週以上ではPCSK9との結合が飽和するのに十分な量の本薬曝露があり、毒性評価には影響を及ぼさなかったと考えられている。以上より、無毒性量は皮下投与で50 mg/kg/週、静脈内投与で30 mg/kg/週と申請者は判断した。

### 5.2.5 サルにおける2週間反復静脈内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-5)

雌雄カニクイザルに本薬0(媒体)、0.5、5、15又は75 mg/kgを週1回、16日間(計3回)反復静脈内投与したとき(雌雄各5例)、0.5 mg/kg以上の群で血清中LDL-C及びTCの低値が認められ、5 mg/kg以上の群でLDL-Cの低値は定常状態に達しており、15 mg/kg以上の群では血清中LDL-C及びTCの低値が4週間の休薬後においても認められた。75 mg/kg群の雌1/3例で、神経膠症の所見が脳血管周囲に認められたが、単発的で軽微な所見であり、2週間の投与期間中に発現する可能性は低いと考えられることから、既存又は偶発的な変化と考えられている。全ての本薬群で、脾臓胚中心に好酸性物質の発現頻度増加が認められたが、軽微から軽度な変化で用量依存性は認められず、対照群(2/10例)においても軽微な変化が認められていることから、毒性学的意義の低い所見と考えられている。ADAの産生は認められなかった。以上より、無毒性量は75 mg/kg/週と申請者は判断した。

### 5.2.6 サルにおける5週間反復皮下投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-7)

雌雄カニクイザルに本薬0 (媒体)、0.5、5、15又は75 mg/kgを週1回、5週間反復皮下投与したとき (雌雄各5例)、0.5 mg/kg以上の群の雄及び5 mg/kg以上の群の雌で血清中LDL-Cの低値、5 mg/kg以上の群で血清中TCの低値が認められ、5 mg/kg以上の群では、LDL-Cの低値はほぼ定常状態に達していた。75 mg/kg群では、血清中LDL-C及びTCの低値が8週間の休薬後においても全例 (4/4例、雌雄合算)で認められた。0.5、5、15又は75 mg/kg群でそれぞれ3/10、2/10、1/10及び1/10例 (雌雄合算)にADAが認められたが、PCSK9との結合が飽和するのに十分な量の本薬曝露があり、毒性評価に影響を及ぼさなかったと考えられている。以上より、無毒性量は75 mg/kg/週と申請者は判断した。

### 5.2.7 サルにおける13週間反復静脈内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-8)

雌雄カニクイザルに本薬0 (媒体)、0.5、5、15又は75 mg/kgを週1回、13週間 (計14回)反復静脈内投与したとき (雌雄各6例)、全ての本薬群で血清中LDL-C及びTCの低値が認められたが、13週間の休薬後にはほぼ回復していた。0.5、5、15又は75 mg/kg群でそれぞれ1/12、1/12、1/12及び2/12例 (雌雄合算)にADAが認められたが、ADA陽性例と陰性例で血清中本薬濃度に差はなく、毒性評価に対するADAの影響はなかったと判断されている。以上より、無毒性量は75 mg/kg/週と申請者は判断した。

### 5.2.8 サルにおける26週間反復皮下投与及び静脈内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-9)

雌雄カニクイザルに本薬0 (媒体)、5、15又は75 mg/kgを週1回、26週間反復皮下投与又は50 mg/kgを週1回、26週間反復静脈内投与したとき (雌雄各6例)、全ての本薬群で、血清中LDL-C及びTCの低値が用量非依存的に認められ、血清中VLDL-C及びTGの低値も認められた。これら血清生化学的変化は、5 mg/kg群では13週間の休薬後に回復したが、15 mg/kg以上の群ではLDL-Cの低値、50 mg/kg以上の群ではTC及びVLDL-Cの低値、並びに75 mg/kg群ではTGの低値がほとんど回復性を示さずに認められた。眼科学的検査において、対照群及び15 mg/kg群 (いずれも1/12例)で約6カ月間の投与後に脈絡網膜の片側に小さな脱色素病変が認められたが、対照群においても認められており、用量依存的な発現頻度及び重症度の増加が認められなかったことから、自然発生的な塞栓性事象に起因した所見と考えられている。免疫細胞表現型検査 (T細胞及びサブセット (ヘルパーT細胞及び細胞障害性T細胞)、B細胞及びNK細胞)に影響は認められなかった。皮下投与の5 mg/kg群及び静脈内投与群の各1/12例 (雌雄合算)にADAの産生が認められたが、対照群 (2/12例、雌雄合算)にもADAが認められ、ADAの産生は血清中本薬濃度に影響を及ぼさなかったことから、本試験における毒性評価に影響はなかったと判断されている。以上より、無毒性量は皮下投与では75 mg/kg/週、静脈内投与では50 mg/kg/週と申請者は判断した。

### 5.2.9 サルにおけるアトルバスタチンとの5週間反復併用投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-10)

雌雄カニクイザルに本薬0 (媒体)又は15 mg/kg (週1回、5週間静脈内投与)及びアトルバスタチン0 (溶媒:0.4%メチルセルロース)、10又は50 mg/kg/日 (連日反復経鼻胃管投与)を単独又は併用投与した (雌雄各5例)。アトルバスタチン50 mg/kg/日の投与により、下痢、軟便及び粘液便の一般状態の悪化が認められたことから、雄は8日目に、雌は7日目に、それぞれ投与を中止し、雄は13日目、雌は12日目に、25 mg/kg/日で投与を再開した。本薬及びアトルバスタチン併用群では、血清中LDL-C及びTCの低値が各単独投与群と比較して顕著に認められた。血清中LDL-C及びTCの影響には雌雄差が認

められ、アトルバスタチンが単独で投与された雌では血清中 LDL-C 及び TC の低値は明瞭ではなく、本薬が投与された雄では 8 週間の休薬後における血清中 LDL-C 及び TC の低値からの回復は部分的であった。アトルバスタチン投与群では、血清中 HDL-C の低値が認められたが、本薬との併用投与による増強作用は認められず、8 週間の休薬により回復又は回復傾向を示した。本薬及びアトルバスタチンの併用群において血清中 VLDL-C の低値が認められたが、8 週間の休薬により回復した。本薬の投与により血清中 TG の低値が認められ、雌においては 8 週間の休薬後にも依然として認められた。アトルバスタチンに起因すると考えられるアルブミン、総タンパク及びカルシウムの低値が散見されたが、本薬との併用による増強作用は認められなかった。アトルバスタチンが投与された群（溶媒群を含む）では、大腸を含む消化管粘膜における軽度の出血が休薬後にも認められたが、本薬との併用による増強作用は認められなかった。アトルバスタチン又は溶媒に起因すると考えられる血尿の発現に関しても、本薬との併用による増強作用は認められなかった。本薬 15 mg/kg 群及び本薬 15 mg/kg 及びアトルバスタチン 50 mg/kg 併用群の各 1/10 例（雌雄合算）に ADA の産生が認められたが、その発現頻度を踏まえると ADA 産生に対するアトルバスタチン併用の明らかな影響はなかったと判断されている。以上より、本薬の毒性はアトルバスタチンとの併用によっても相加的又は相乗的に増強されず、本薬の無毒性量はアトルバスタチンの併用の有無に係わらず、15 mg/kg/週と申請者は判断した。

#### 5.2.10 サルにおけるアトルバスタチンとの 13 週間反復併用投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-11)

雌雄カニクイザルに本薬 0（媒体）又は 15 mg/kg（週 1 回、13 週間静脈内投与）及びアトルバスタチン 0（溶媒：0.4%メチルセルロース）、10 又は 25 mg/kg/日（連日反復経鼻胃管投与）を単独又は併用投与した（雌雄各 6 例）。本薬及びアトルバスタチン併用群では血清中 LDL-C、VLDL-C、TC 及び TG の低値が各単独投与群と比較して顕著に認められた。アトルバスタチン投与群では血清中 HDL-C の低値が認められたが、本薬との併用投与による増強作用は認められなかった。アトルバスタチン単独投与群では血清中 VLDL-C 及び TG に影響は認められなかった。アトルバスタチン投与群では、グロブリン及び総タンパクの低値が認められた。これらの血清生化学パラメータの変動は、8 週間の休薬により回復した。病理組織学的検査では、対照群以外の雌において脾臓のチモール顆粒減少が認められたが、用量反応性がなく、片性のみ認められた回復性のある所見であったこと、一般状態の変化及び消化管機能の変化は認められなかったことから、毒性学的に意義のある変化とは考えられていない。対照群の 1/12 例（雌雄合算）及び本薬 15 mg/kg 及びアトルバスタチン 25 mg/kg/日併用群の 2/12 例（雌雄合算）に ADA が認められたが、本薬の投与前、又は媒体が投与されている状況で検出されていることから血清干渉の可能性が示唆され、また、本薬血清中濃度に影響は認められなかったことから、毒性評価に影響はなかったと判断されている。以上より、本薬の無毒性量はアトルバスタチンの併用の有無に係わらず、15 mg/kg/週と申請者は判断した。

#### 5.2.11 サルにおけるアトルバスタチンとの 13 週間反復併用投与追加毒性試験 (CTD 4.2.3.2-12)

雌雄カニクイザルに本薬 0（媒体）又は 75 mg/kg（週 1 回、13 週間静脈内投与）及びアトルバスタチン 0（溶媒：0.4%メチルセルロース）、25 又は 40 mg/kg/日（連日反復経口胃管投与）を単独又は併用投与した（雌雄各 6 例）。アトルバスタチン投与群において、赤色便及び液状便の発現頻度がアトルバスタチンの用量依存的に上昇したが、本薬との併用による発現頻度の増加は認められなかった。本薬及びアトルバスタチン併用群では血清中 LDL-C、VLDL-C、HDL-C、TC 及び TG が本薬又はアトルバスタチンの各単独投与群と比較して低かったが、16 週間の休薬により回復が認められた。本薬 75 mg/kg 単独

投与群において、HDL-C は投与前のベースライン値と比較して 26～28%の低値を示した。血清中胆汁酸合成バイオマーカー（7 $\alpha$ -ヒドロキシ-4-コレステレン-3-オン）、糞中胆汁酸含量（一次、二次及び総胆汁酸）及び肝組織中の胆汁酸合成バイオマーカー（7 $\alpha$  ヒドロキシラーゼ mRNA）に投与による変化は認められず、胆汁酸産生への影響はないと判断されている。T 細胞（CD3+/CD4+、CD3+/CD8+）及び B 細胞の免疫表現型検査では本薬投与による影響は認められず、細胞傷害性 T 細胞活性にも影響は認められなかった。本薬投与群では、NK 細胞（CD3-/CD16+）数の低値が認められたが、これは本薬が NK 細胞抗原 CD16 の検出を阻害することに起因しており（CTD 4.2.3.7.2-1 参照）、CD159a 抗原を NK 細胞マーカーとして使用した場合には NK 細胞数に影響は認められなかった。また、NK 細胞活性の低下も認められなかった。KLH を本薬投与開始後の約 5 及び 9 週間後に皮下投与し、KLH に対する特異的 IgG 及び IgM 産生能を検討した T 細胞依存性抗体応答にも本薬の影響は認められなかった。病理組織学的検査では、血清脂質減少による二次的な変化である副腎皮質束状帯の微小空胞の減少が認められ、本薬及びアトルバスタチンの併用投与により重症度及び発現頻度が高くなった。肝臓の門脈空隙及び肝内胆管へのびまん性炎症性細胞浸潤、肝内胆管の増生、及び消化管粘膜における単核細胞浸潤が、アトルバスタチンが投与されている群で多く認められたが、本薬との併用により増強されることはなかった。また、併用投与群の各 1/8 例（雌雄合算）で投与終了時に肝被膜下に合胞体の形成が認められた。以上の病理組織学的所見は、コレステロール減少による二次的な適応性変化、又は重症度が低く可逆的な変化であったことから、本薬の毒性とは考えられていない。本薬 75 mg/kg とアトルバスタチン 40 mg/kg/日併用投与の 1/12 例（雌雄合算）で、休薬期間中に ADA の産生が認められたが、血清中本薬濃度に影響は認められず、毒性評価に影響はなかったと判断されている。以上より、本薬の無毒性量はアトルバスタチンの併用の有無に係わらず、75 mg/kg/週と申請者は判断した。

### 5.3 がん原性試験

PCSK9 の阻害による腫瘍の発現リスクに関する文献は限られているが、現時点までに、PCSK9 阻害と腫瘍の発現リスク増加の間に機序又は標的に関連する因果関係があるとの報告はない。コレステロール減少が免疫細胞の活性化及び増殖を抑制する可能性が示唆されているが（J Biol Chem 1986; 261: 3620-3627、Atherosclerosis 2012; 220: 11-21、J Lipid Res 2013; 54: 3106-3115、Clin Immunol Immunopathol 1997; 84: 145-149）、本薬による免疫パラメータへの影響はほとんど認められていない。また、肝臓におけるコレステロール代謝が亢進すると腸内胆汁酸負荷が増加し、がんが誘発されるとの報告がなされているが（Mutat Res 2005; 589: 47-65、Int J Food Sci Nutr 2009; 60 Suppl 6: 116-125）、本薬による胆汁酸合成への影響は認められていない。さらに、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において、腫瘍性病変及び前腫瘍性増殖性病変の発現頻度に増加は認められなかった。以上より、本薬の長期投与により発がんリスクは増加しないと申請者は考えたことから、動物を用いたがん原性試験は実施されていない。

### 5.4 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験について、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験、及びカニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する（ePPND）試験が実施された。ePPND 試験における無毒性量について、75 mg/kg/週（AUC<sub>0-2 weeks</sub> は 16992  $\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$ ）と申請者は判断し、HeFH 又は HC 日本人患者に本薬 150 mg を 2 週間に 1 回皮下投与したとき（国内第 II 相試験（DFII2361 試験））の AUC<sub>0-2 weeks</sub>（296  $\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$ ）と比較して 57 倍の曝露量比であった。なお、サルにおける 26 週間反復投与毒性試験では、受胎能に関連する評価が行われ、雌の性周期、雄の精巣容積、射精量、精子運動能及

び1回の射精当たりの総精子数並びに雌雄の主要な生殖組織の病理組織学的検査について、本薬投与による影響は認められていない。

#### 5.4.1 ラットにおける胚・胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.2-1)

妊娠SDラットに本薬0(媒体)、5、15又は75 mg/kgを妊娠6及び12日に皮下投与したとき(各25例)、75 mg/kg群の4/34例(TK群を含む)に死亡又は安楽死例が認められた。これらの動物の一般状態として、膣からの赤色分泌物、運動失調、後肢伸展等が認められる個体があり、剖検所見として小葉構造の明瞭化を伴う肝褪色が認められた。75 mg/kg群の生存例(1/34例)においても小葉構造の明瞭化を除いて同様の所見が認められた。75 mg/kg群では胎児の死亡が認められたが、死亡した母動物からの胎児であり、母動物での毒性に起因すると考えられている。その他には、胎児の体重、外表、内臓、骨格等に異常は認められなかった。胎児からの血清サンプルにおいて本薬が検出されたことから、本薬の胎盤移行が確認された。以上より、母動物の無影響量は15 mg/kg/週、胚・胎児発生に関する無影響量は75 mg/kg/週と申請者は判断した。

#### 5.4.2 サルにおける拡充型出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (CTD 4.2.3.5.3-1)

妊娠カニクイザルに本薬0(媒体)、15及び75 mg/kgを妊娠20日から分娩まで週1回、反復皮下投与したとき(各20例)、対照群を含む全ての群で、血清中LDL-C、VLDL-C、TC及びTGの低値が用量依存的に認められたが、分娩後180日で回復が認められた。胚・胎児吸収率、死産率、出生児の外形検査、一般状態観察、体重、機能的及び形態学的発達、心拍数、眼科学的検査、血液学的検査、血清脂質を含む血清生化学検査及び免疫表現型検査に投与の影響は認められず、死産児及び出生児における剖検所見並びに病理組織学的所見に異常は認められなかった。出生児では本薬の十分な曝露が示唆されたが、血清脂質値の明らかな変化は認められず、生後間もない出生児のコレステロール濃度は低値であり、成長とともに速やかに増加することから、出生児の本薬に対する反応性が低い可能性も考えられている。15 mg/kg群の母動物から得られた出生児におけるKLH抗原へのT細胞依存性抗体応答には影響が認められなかった。75 mg/kg群の母動物から得られた出生児では、KLH特異的IgGの二次応答が対照群の母動物から得られた出生児と比較して低かったが、試験施設背景値の範囲内であり、また、一般状態観察、臨床病理検査、リンパ系組織の病理組織学的検査及び末梢リンパ球の免疫表現型検査から、免疫機能障害は示唆されていないことから、このIgG応答の低下は毒性学的意義の低い変化と考えられている。ADAの産生が、対照群1/20例及び15及び75 mg/kg群のそれぞれ2/20例の母動物、並びに75 mg/kg群の母動物から得られた出生児の1/12例に認められたが、血清中本薬濃度に明らかな影響は認められず、毒性評価に影響はなかったと判断されている。以上より、母動物及びその出生児における無毒性量は75 mg/kg/週と申請者は判断した。

### 5.5 その他の試験

#### 5.5.1 ヒト及びカニクイザルの血液をアリロクマブで *in vitro* 処理したときのNK細胞の同定 (CTD 4.2.3.7.2-1)

カニクイザル(3例)又はヒト(2例)から採取した血球と本薬0(媒体)、100、500、1000、2500及び5000 µg/mLとをインキュベートし、抗CD16 mAb及び抗CD159a mAbを用いて、フローサイトメトリーによりNK細胞数を測定した。ヒト血液における総リンパ球数に対するNK細胞数の比率は、抗CD16 mAb単独、抗CD159a mAb単独又は両mAbの併用のいずれの検出法においても本薬濃度に影響

を受けず、陰性対照と同程度であった。サル血液におけるNK細胞の比率は、抗CD16 mAb単独又は抗CD159a mAbとの併用による検出法を用いた場合には、本薬1000 µg/mL以上で濃度依存的に低下が認められたが、抗CD159a mAb単独による検出法を用いた場合には、本薬濃度にかかわらず陰性対照と同程度であった。以上より、サルにおいては、抗CD16 mAbによる検出法は本薬により妨害を受けるため、NK細胞の検出には抗CD159a mAbを使用することが適切と申請者は判断した。

### 5.5.2 ヒト、サル及びラットの正常組織を用いた交差反応性試験 (CTD 4.2.3.7.7-1)

ビオチン標識した本薬 (0.4、15.4 及び 30.8 µg/mL) の、ヒト、カニクイザル及びSDラット正常組織に対する交差反応性を検討したとき、皮膚等の上皮、大脳、小脳、脊髄及び眼等の神経細糸/神経様線維、並びに大脳及び小脳の神経膠細胞等に交差反応性が認められた。ヒト組織のみで染色が認められた部位は、内皮、平滑筋線維、好中球、単核白血球等であった。肝臓のクッパー細胞はカニクイザルのみ、眼の神経上皮、卵母細胞、水晶体線維はSDラットにおいてのみ染色が認められたが、動物種間で交差反応性に差異が認められた原因は不明であった。神経膠細胞の細胞膜、神経線維及び神経細糸/神経様線維における染色を除き、その他の組織における染色は、細胞質又は細胞質構造に限局していた。mAbは*in vivo*で細胞膜を通過することは困難と予想され、また神経線維や神経膠細胞細胞膜への結合も、血液脳関門等の*in vivo*での曝露条件を考慮しない結果であること、さらに反復投与毒性試験において、いずれの神経組織でも神経学的に異常な所見や肉眼的及び病理組織学的所見は認められていないことから、本試験で認められた組織交差反応性に毒性学的な意義は低いと申請者は判断した。

## 5.R 機構における審査の概略

### 5.R.1 交差反応性試験について

機構は、本薬の交差反応性試験について、どの程度の特異性を有すると考えられるのか、また認められた結果の毒性学的な意義について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。ビオチン標識した本薬は、陽性対照物質 (ヒトPCSK9セファロース結合ビーズの凍結切片) 及び補助的対照物質 (遺伝子組換え可溶性ヒトPCSK9 UV-レジンスポットのスライド) に対して中程度から濃密な染色を示した。一方、PCSK9が多く発現していると考えられている (Curr Opin Lipidol 2015; 26: 155-161) 肝臓、腎臓及び小腸で結合が認められなかったが、その原因としては、標的であるPCSK9が細胞表面に密接に結合しない可溶性成分であり、免疫組織化学標本作製の過程でPCSK9が除去された可能性や、サンプル中のPCSK9濃度が検出限界未満であった可能性等が考えられる。ヒト、カニクイザル及びSDラットのサンプルにおける染色は強度も低く、全体に低頻度であり、しばしば高濃度 (30.8 µg/mL) の本薬存在下のみにおいて染色が認められた。これらの染色強度及び頻度の差異は、陽性対照物質におけるPCSK9量が過剰であるのに対し、ヒト、サル及びラットのサンプルで発現しているPCSK9量が相対的に低かったためと考えられる。ヒト組織パネルで染色が認められ、サル及びラットで染色が認められなかった組織は、内皮、平滑筋線維、好中球、単核白血球及び数種類の上皮細胞であったが、ヒト組織でも低濃度 (0.4 µg/mL) の本薬存在下では染色が認められず、高濃度でも、染色強度は概して弱～中程度で散発的であった。ヒト、サル及びラットの組織パネルにおいて、本薬の染色パターンは神経細糸及び神経様線維並びに神経膠細胞の間で類似していたが、*in vivo*における曝露条件下では、mAbが血液脳関門を容易に通過するとは考えにくく、出生後においてはタイトジャンクションが完成しておらず血液脳関門が完全でない状態であるものの、ePPND試験における生後180日までの新生児サルを用いて、包括的な神経行動学、精神神経発達、学習能力等を評価したところ、

本薬投与による機能又は発達の評価項目への影響は示唆されなかった。さらに、病理組織学的検査においても本薬による脳の毒性変化は認められなかった。以上より、当該試験で認められた組織交差反応性に毒性学的な意義は低いと考える。

機構は、以下のように考える。交差反応性試験において認められた結合に毒性学的な意義は低いとした申請者の説明は理解できるが、その結合がヒト生体内において起きていないかモニターするのは困難であり、また結合により有害事象まで至る可能性があるかどうかは不明である。特に、神経系への結合は全ての動物種で認められており、特異的なターゲット抗原が存在している可能性もあること、また、mAb が血液脳関門を通過する場合もあることから、臨床試験において神経系に関する有害事象が認められていないか注意する必要がある。

### 5.R.2 免疫応答への影響について

機構は、カニクイザルを用いた ePPND 試験において、本薬群の母動物から得られた出生児では KLH 特異的 IgG の二次応答が低くなる結果が得られていることから、本薬投与による免疫応答への影響について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。カニクイザルを用いて実施した ePPND 試験では、本薬投与により、母動物では薬理作用に関連する血清脂質減少、出生児では KLH 抗原投与に対する二次 IgG 応答の低下が認められた。KLH に対する二次免疫応答は、成熟サルを用いた本薬及びアトルバスタチンの併用による 13 週間反復投与毒性試験では認められなかったことから、発生免疫に対して特異的な毒性物質が存在する懸念が理論上は考えられるものの、これまでにヒトを含む動物の発生途中の免疫系に特異的に毒性を示し、かつ成熟動物の免疫には影響を及ぼさない薬物に関する報告はない (J Immunotoxicol 2012; 9: 210-230)。

抗 KLH 免疫グロブリン値について対照との対比較を含む反復測定分散分析を実施したところ、ほとんどの出生児において初回 KLH 免疫後 7 日以内に中程度～強い抗 KLH IgM 応答が認められ、本薬群と対照群の間で、IgM 値に統計学的有意差は認められず、初回 KLH 免疫後の IgG 値に大きな差は認められなかった。2 回目の KLH 免疫後には、ほとんどの出生児で KLH に対する中程度～強い IgG 応答が認められたが、75 mg/kg 群では、免疫グロブリン値の AUC 及びピーク値の中央値において、対照群と比較して統計学的に有意な減少が認められた。しかしながら、いずれの投与群の値も試験施設の背景データの範囲内であったことから、これらの所見は毒性変化ではないと判断した。さらに、ePPND 試験では動物の健康状態が維持され、一般状態観察、臨床病理検査、リンパ系組織の病理組織学的検査及び末梢血リンパ球の免疫表現型検査において、免疫機能障害は認められなかった。ePPND 試験において抗 KLH IgG 応答の低下が認められた用量でのサルにおける本薬の曝露量は、ヒトにおける最高臨床用量投与時の曝露量を大きく上回っていること、また本薬の臨床試験において、プラセボと比較して本薬投与により感染症の兆候は認められていないことから、KLH に対する免疫応答の低下の臨床的意義は大きくないものと考えられる。

機構は、以下のように考える。免疫応答における動物種差、感染源から隔離された清潔な試験環境等、毒性試験において得られる情報は限定的であることを踏まえると、本薬投与による成熟動物における免疫応答への影響に関する申請者の説明は理解するが、本薬が投与された母動物より出生した児動物における免疫応答への影響（免疫グロブリンのクラススイッチへの影響）は用量依存的に認められており、

その機序は不明である。小児における予防ワクチン接種の有効性に対する影響や感染症への罹患リスクについても、投与経験から得られた情報もなく、そのリスクは不明であることから、妊娠期間中に本薬が投与された母体から産まれた新生児及び乳児に免疫二次応答の低下、又は免疫抑制作用が認められる可能性、並びに免疫系の発達への影響は否定できない。したがって、次世代への影響を考慮すれば、妊婦への本薬の投与は治療上の有益性が危険性を上回る場合のみ考慮すべきであり、出生児の免疫系への影響の可能性について、添付文書等において情報提供すべきである。また、成人においても本薬投与による感染症等の罹患リスク増悪の有無については、臨床試験における有害事象の発現状況も確認する必要がある。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

開発過程において、原薬の製造工程の変更が行われ（「2.1.4 製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）」の項参照）、本申請において提出された臨床試験のうち、開発早期の第Ⅰ相試験では C1P1 製法により製造された原薬が使用された。その後の臨床試験では、製造スケールを拡大した C1P2 製法により製造された原薬が使用され、すべての第Ⅲ相試験においてはセルバンクを変更し製造方法を変更した C2P1 製法により製造された原薬が使用された。また、臨床試験で使用された製剤として、バイアル製剤、PFS 製剤及び PFP 製剤があり、開発早期の第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験ではバイアル製剤が、海外長期投与試験（LTS11717 試験）では PFS 製剤が、その他のすべての第Ⅲ相試験では PFP 製剤が使用された。なお、申請製剤は、PFS 製剤（75 及び 150 mg/mL）及び PFP 製剤（75 及び 150 mg/mL）であり、国内外の第Ⅲ相試験及び海外長期投与試験（LTS11717 試験）で使用した製剤と同一である。

ヒト血清中本薬濃度は、ELISA により測定され、定量限界は 0.078 µg/mL であった。ヒト血清中の ADA は、ECL により測定され、検出感度はマウス抗アリロクマブ mAb を陽性対照とした場合では約 1.7 ng/mL、ウサギ抗アリロクマブポリクローナル抗体を陽性対照とした場合では約 8.9 ng/mL であった。LDL-C 値が高い患者では偽陽性が認められたことから、EFC11569 試験の被験者から採取した試料を用いて再検討したアッセイカットポイントを用いて検出感度を算出したところ、それぞれ約 5.6 ng/mL 及び約 22.4 ng/mL であった。また、ヒト血清中の抗アリロクマブ中和抗体は、ECL により測定され、検出感度はマウス抗アリロクマブ mAb 又はウサギ抗アリロクマブポリクローナル抗体を陽性対照とした場合でそれぞれ約 470 又は 626 ng/mL であった。

#### 6.1.1 投与液濃度の差異が本薬の薬物動態に及ぼす影響（PKD12010 試験、CTD 5.3.1.2-2）

外国人健康成人 24 例を対象に、本薬濃度が異なる 2 種類のバイアル製剤（175 mg/mL 製剤及び 150 mg/mL 製剤）を用いて、本薬 200 mg を単回皮下投与したときの本薬の薬物動態及び PD に及ぼす投与液濃度の影響を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。なお、両製剤はいずれも C1 細胞株由来の原薬を用いて製造された。

150 mg/mL 製剤投与時に対する 175 mg/mL 製剤投与時の本薬の  $C_{max, s}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.95 [0.79, 1.15] 及び 0.92 [0.78, 1.09] であった。

血清中 LDL-C 値は 175 mg/mL 製剤及び 150 mg/mL 製剤投与群ともに投与 15 日目に最も低値を示し、血清中 LDL-C 値のベースラインからの最大低下率（平均値±標準偏差）はそれぞれ 57.0±14.4 及び 53.6±12.4%であった。いずれの投与群においても、血清中 LDL-C 値は投与 29 日目までベースラインから 40%以上低い値で推移し、試験終了時（投与 85 日目）にはほぼベースラインまで上昇した。

### 6.1.2 原薬の製造方法の差異が本薬の薬物動態に及ぼす影響 (PKD12011 試験、CTD 5.3.1.2-3)

外国人健康成人 24 例を対象に、C1P2 製法又は C2P1 製法の原薬を用いて製造された 2 種類のバイアル製剤 (C1 製剤及び C2 製剤、いずれも本薬濃度は 175 mg/mL) を用いて、本薬 200 mg を単回皮下投与したときの本薬の薬物動態及び PD を比較する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

C1 製剤使用時に対する C2 製剤使用時の本薬の  $C_{max,s}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 [90% CI] は、それぞれ 1.02 [0.85, 1.22] 及び 1.00 [0.81, 1.23] であった。

血清中 LDL-C 値は C1 製剤及び C2 製剤使用時でそれぞれ投与 11 及び 22 日目に最も低値を示し、血清中 LDL-C 値のベースラインからの最大低下率 (平均値±標準偏差) はそれぞれ  $52.1 \pm 14.5$  及び  $56.1 \pm 12.3\%$  であった。いずれの投与群においても、血清中 LDL-C 値は投与 29 日目までベースラインから 40% 以上低い値で推移し、試験終了時 (投与 85 日目) にはほぼベースラインまで上昇した。

### 6.1.3 投与液量及び投与回数の差異が本薬の薬物動態に及ぼす影響 (PKD12275 試験、CTD 5.3.1.2-4)

外国人健康成人 36 例を対象に、C2P1 製法の原薬を用いて製造された 2 種類のバイアル製剤 (150 製剤及び 175 mg/mL 製剤) を用いて、異なる投与液量及び投与回数により本薬 300 mg を皮下投与したときの本薬の薬物動態及び PD を比較する目的で、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。投与方法は、①150 mg/mL 製剤 2 mL を 1 カ所、②175 mg/mL 製剤 1.71 mL を 1 カ所、又は③150 mg/mL 製剤 1 mL (1 カ所当たり) を 2 カ所に、いずれも単回投与することとされた。

投与方法③に対する投与方法①の本薬の  $C_{max,s}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 [90% CI] は、それぞれ 0.98 [0.79, 1.21] 及び 0.80 [0.63, 1.02] であった。また、投与方法③に対する投与方法②の本薬の  $C_{max,s}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 [90% CI] は、それぞれ 1.07 [0.86, 1.33] 及び 0.96 [0.76, 1.22] であった。

血清中 LDL-C 値は、投与方法①、②及び③でそれぞれ投与 15、22 及び 15 日目に最も低値を示し、ベースラインからの最大低下率 (平均値±標準偏差) は、それぞれ  $59.5 \pm 11.6$ 、 $54.3 \pm 10.8$  及び  $52.6 \pm 13.8\%$  であった。また、いずれの投与方法においても、血清中 LDL-C 値は投与 29 又は 43 日目までベースラインから 40% 以上低い値で推移し、試験終了時 (投与 85 日目) にはほぼベースラインまで上昇した。

### 6.1.4 注射部位の差異が本薬の薬物動態に及ぼす影響 (BDR13362 試験、CTD 5.3.1.2-1)

外国人健康成人 60 例を対象に、本薬 75 mg を異なる部位 (腹部、上腕部及び大腿部) に単回皮下投与したときの本薬の薬物動態及び PD を比較する目的で、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

腹部投与時に対する上腕部投与時の本薬の  $C_{max,s}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 [90% CI] はそれぞれ 0.79 [0.66, 0.93] 及び 0.92 [0.78, 1.09]、大腿部投与時に対する上腕部投与時の本薬の  $C_{max,s}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 [90% CI] はそれぞれ 0.90 [0.76, 1.06] 及び 1.09 [0.93, 1.28]、腹部投与時に対する大腿部投与時の本薬の  $C_{max,s}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 [90% CI] はそれぞれ 0.88 [0.74, 1.04] 及び 0.84 [0.72, 0.99] であった。

投与 15 日目における血清中 LDL-C 値のベースラインからの低下率 (平均値±標準偏差) は、腹部、上腕部及び大腿部投与でそれぞれ  $48.4 \pm 15.7$ 、 $39.5 \pm 9.2$  及び  $45.6 \pm 13.3\%$  であり、腹部及び大腿部投与と比較して上腕部投与で小さい傾向が認められたが、有意差は認められなかった。

## 6.2 臨床薬理試験

特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

### 6.2.1 健康成人における検討

#### 6.2.1.1 日本人を対象とした単回皮下投与試験 (TDU12190 試験、CTD 5.3.3.1-1)

日本人健康成人 24 例を対象に、本薬 100、150、250 及び 300 mg を単回皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 10 のとおりであった。

表 10：本薬を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (day)	C <sub>max, s</sub> (µg/mL)	AUC <sub>last</sub> (µg·day/mL)	t <sub>1/2</sub> (day)
100	6	5.02	7.44±1.68	121±27.9	5.93±0.437
150	6	7	6.71±2.37	137±61.1	7.15±1.11
250	6	7	17.8±5.15	368±123	7.10±1.05
300	6	7	29.3±8.19	673±142	7.55±1.04

a：中央値

血清中 LDL-C 値のベースラインからの最大低下率は、100、150、250 及び 300 mg 群でそれぞれ 55.4 ±7.4、46.0±13.0、60.3±11.2 及び 59.8±8.2%であった。

本薬群 24 例において ADA を測定した結果、100、150 及び 300 mg 群のそれぞれ 2/6、1/6 及び 1/6 例で ADA が検出された。なお、中和抗体の発現については検討されなかった。

#### 6.2.1.2 外国人を対象とした単回静脈内投与試験 (CL-0902 試験、CTD 5.3.3.1-2)

外国人健康成人 30 例を対象に、本薬 0.3、1、3、6 及び 12 mg/kg を 1 時間かけて単回静脈内投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 11 のとおりであった。

表 11：本薬を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (day)	C <sub>max, s</sub> (µg/mL)	AUC <sub>last</sub> (µg·day/mL)	t <sub>1/2</sub> (day)	CL (mL/day/kg)	V <sub>ss</sub> (mL/kg)
0.3	5	0.0417	8.66±0.989	47.9±6.84	4.75±0.736	6.2±0.829	38.8±4.94
1	5	0.0833	27.0±2.24	194±23.0	5.10±1.23	5.16±0.612	41.5±5.19
3	6	0.0833	100±20.4	939±179	7.97±3.11	3.29±0.692	39.9±6.66
6	6	0.0417	172±19.5	1932±239	6.71±0.984	3.14±0.382	54.5±6.78
12	6	0.0417	331±48.4	4368±941	6.66±1.17 <sup>b</sup>	3.17±0.453 <sup>b</sup>	54.5±9.38 <sup>b</sup>

a：中央値

b：4 例

本薬群 30 例において ADA を測定した結果、1 mg/kg 群の 2/5 例で ADA が検出された。なお、中和抗体の発現については検討されなかった。

#### 6.2.1.3 外国人を対象とした単回皮下投与試験 (CL-0904 試験、CTD 5.3.3.1-3)

外国人健康成人 24 例を対象に、本薬 50、100、150 及び 250 mg を単回皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 12 のとおりであった。

表 12：本薬を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (day)	C <sub>max, s</sub> (µg/mL)	AUC <sub>last</sub> (µg·day/mL)	t <sub>1/2</sub> (day)
50	6	5	5.27±1.80	75.7±22.0	6.33±1.18
100	6	6.99	8.28±3.69	131±53.6	5.58±0.623
150	5	7	14.6±7.95	288±169	7.61±1.98
250	6	4.99	25.2±10.4	515±256	5.94±1.11

a：中央値

血清中総 PCSK9 濃度の最大値は本薬の用量依存的に増加したが、150 mg 投与時と 250 mg 投与時の差は小さく、250 mg 付近の用量では本薬と PCSK9 の結合が飽和することが示唆された。また、血清中 LDL-C 値のベースラインからの最大低下率は、50、100、150 及び 250 mg 群でそれぞれ 39.8±11.7、51.5±18.2、57.7±8.2 及び 57.8±10.1%であった。

本薬群 24 例において ADA を測定した結果、50、150 及び 250 mg 群のそれぞれ 2/6、1/5 及び 4/6 例で ADA が検出された。なお、中和抗体の発現については検討されなかった。

## 6.2.2 患者における検討

### 6.2.2.1 日本人原発性 HC 患者を対象とした第Ⅱ相試験 (DFI12361 試験、CTD 5.3.5.1-1)

安定した用量のアトルバスタチン (5~20 mg) の投与を受けている日本人原発性 HC 患者 75 例を対象に、アトルバスタチンとの併用下で、本薬 50、75 及び 150 mg を Q2W で 12 週間反復皮下投与したときの本薬の血清中トラフ濃度は、表 13 のとおりであり、本薬の血清中トラフ濃度は用量比をわずかに上回る増加を示した。また、本薬の血清中トラフ濃度は 2 又は 3 回投与後に定常状態に達することが示唆された。

表 13：本薬を反復皮下投与したときの血清中トラフ濃度 (µg/mL)

投与量 (mg)	投与 2 週	投与 4 週	投与 6 週	投与 12 週
50	2.10±1.21 (25 例)	2.54±1.61 (25 例)	2.63±1.59 (25 例)	2.82±1.99 (25 例)
75	3.08±1.57 (25 例)	3.41±1.91 (25 例)	3.67±1.71 (25 例)	4.07±2.45 (25 例)
150	8.39±4.62 (25 例)	11.69±5.31 (24 例)	13.53±8.66 (23 例)	15.97±10.96 (23 例)

血清中総 PCSK9 濃度は本薬の用量依存的に増加し、本薬の 2 回目投与以降では概ね一定の値を示した。また、血清中遊離 PCSK9 濃度は本薬の用量依存的に低下した。

本薬群 75 例において ADA を測定した結果、50、75 及び 150 mg 群のそれぞれ 1/25、4/25 及び 3/25 例で ADA が検出され、うち 150 mg 群の 1 例で中和抗体が検出された。

### 6.2.2.2 日本人 HeFH 患者及び心血管イベントリスクの高い HC 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (EFC13672 試験、CTD 5.3.5.1-5)

HeFH 患者及び心血管イベントリスクの高い HC 患者 143 例に、スタチンとの併用下で、本薬 75 mg を Q2W で 24 週間反復皮下投与し、血清中本薬濃度が検討された。なお、本薬投与開始 8 週時において、血清中 LDL-C 値が事前に規定した値以上である患者に対しては本薬投与開始 12 週目から本薬の投与量を 150 mg に増量することとされた。

非増量例 138 例における投与 4、8、12 及び 24 週時の本薬の血清中トラフ濃度は、それぞれ 5.31±2.43、6.32±3.45、6.77±3.99 及び 7.56±4.58 µg/mL であり、ほとんどの患者において本薬の血清中トラフ濃度は 2 回目投与後までに定常状態に達した。増量例 2 例において、投与 12 及び 24 週時の本薬の血

清中トラフ濃度はそれぞれ 17.00 及び 45.65  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。

非増量例における血清中遊離 PCSK9 濃度（ベースライン時：275.5 $\pm$ 104.9 ng/mL）は、投与 4 週時点に 71.8 $\pm$ 110.6 ng/mL まで低下し、投与 24 週時点では 46.7 $\pm$ 83.4 ng/mL であった。また、血清中総 PCSK9 濃度（ベースライン時：692.1 $\pm$ 267.2 ng/mL）は、投与 4 週時点に 3734.5 $\pm$ 1028.2 ng/mL まで増加し、その後、投与 8~24 週時点まで概ね一定の値（3749.3~3867.3ng/mL）で維持された。増量例における血清中遊離 PCSK9 濃度は投与 4~24 週時点まで定量限界未満であり、血清中総 PCSK9 濃度は本薬の増量後に増加する傾向が認められた。

ADA を測定した結果、本薬群及びプラセボ群のそれぞれ 4/143 及び 1/72 例で ADA が検出されたが、いずれの患者においても中和抗体は検出されなかった。

### 6.2.2.3 外国人 HC 患者を対象とした第 I 相試験（CL-1001 試験、CTD 5.3.3.2-1）

安定した用量のアトルバスタチン（10~40 mg）の投与を受けている外国人 FH 患者若しくは non-FH 患者、又は脂質低下療法を受けていない non-FH 患者を対象に、本薬を皮下投与したときの血清中本薬濃度が検討された。アトルバスタチンの投与を受けている FH 患者又は non-FH 患者に対しては、本薬 50、100 及び 150 mg を 1、29 及び 43 日目に、本薬 200 mg を 1 及び 29 日目に反復皮下投与し、脂質低下療法を受けていない non-FH 患者に対しては本薬 150 mg を 1、29 及び 43 日目に反復皮下投与することとされた。

初回投与後における本薬の薬物動態パラメータは、表 14 のとおりであった。FH 患者と non-FH 患者で本薬の薬物動態パラメータに明らかな差異は認められなかった。また、non-FH 患者に本薬 150 mg とアトルバスタチンを併用投与したとき、本薬の曝露量（ $C_{\text{max},s}$  及び  $\text{AUC}_{\text{last}}$ ）は本薬を単独投与したときと比較して低下する傾向が認められた。アトルバスタチン及びその代謝物（2-又は 4-ヒドロキシアトルバスタチン）の曝露量（ $C_{\text{max},p}$  及び AUC）はいずれも、プラセボ及び本薬投与後においてわずかに上昇したが、その上昇の程度はプラセボ群と本薬群で同程度であり、本薬の用量に依存するアトルバスタチン及びその代謝物の曝露量の増加は認められなかった。

表 14：初回投与後における本薬の薬物動態パラメータ

対象患者	アトルバスタチン併用の有無	本薬の投与量 (mg)	例数	$t_{\text{max}}^a$ (day)	$C_{\text{max},s}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$\text{AUC}_{\text{last}}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$ )	$t_{1/2}$ (day)
FH	有	50	5	5.07	3.71 $\pm$ 1.33	47.9 $\pm$ 13.2	6.69 $\pm$ 3.03
		100	5	5.03	8.78 $\pm$ 4.96	126 $\pm$ 75.6	5.96 $\pm$ 0.687 <sup>b</sup>
		150	5	5.09	14.4 $\pm$ 5.10	224 $\pm$ 98.4	7.82 $\pm$ 2.74
		200	3	5.14	19.6 $\pm$ 6.32	345 $\pm$ 121	8.16 <sup>c</sup>
non-FH	有	50	7	4.04	4.45 $\pm$ 2.11	51.8 $\pm$ 19.5	6.14 $\pm$ 1.55
		100	8	4.98	7.64 $\pm$ 1.50	114 $\pm$ 30.4	6.12 $\pm$ 0.799 <sup>d</sup>
		150	8	4.05	10.5 $\pm$ 4.78	153 $\pm$ 71.1	6.58 $\pm$ 2.41 <sup>d</sup>
		200	4	6.96	16.7 $\pm$ 5.36	270 $\pm$ 94.9	6.68 $\pm$ 1.30 <sup>e</sup>
	無	150	8	5.04	14.0 $\pm$ 5.69	252 $\pm$ 129	7.38 $\pm$ 1.46 <sup>f</sup>

a：中央値、b：4 例、c：1 例、d：7 例、e：3 例、f：6 例

本薬初回投与後において、血清中 LDL-C 値は投与 8 又は 15 日目に最も低値を示し、血清中 LDL-C 値のベースラインからの最大低下率は、FH 患者の 50、100、150 及び 200 mg 群でそれぞれ 31.4 $\pm$ 18.2、53.7 $\pm$ 12.1、53.0 $\pm$ 17.1 及び 54.6 $\pm$ 15.4%、non-FH 患者の 50、100、150 及び 200 mg 群でそれぞれ 43.1 $\pm$ 6.4、57.0 $\pm$ 19.0、62.0 $\pm$ 16.5 及び 55.3 $\pm$ 17.4%であり、本薬投与による血清中 LDL-C 値の低下作用は FH 患者と non-FH 患者で同様であった。また、血清中総 PCSK9 濃度の最大値は本薬の用量の上昇に伴って

増加する傾向が認められたが、150 mg 群と 200 mg 群の差は小さかった。

non-FH 患者に本薬 150 mg を単独投与又はアトルバスタチンと併用投与したときの血清中 LDL-C 値について、ベースラインからの最大低下率（ともに投与 15 日目）は本薬単独投与群（44.7±15.5%）と比較してアトルバスタチン併用投与群（62.0±16.5%）で大きかったが、投与 29 日目におけるベースラインからの低下率は本薬単独投与群及びアトルバスタチン併用投与群でそれぞれ 38.6±14.3 及び 17.6±14.1%であり、本薬投与による血清中 LDL-C 値の低下作用の持続時間はアトルバスタチンとの併用により短くなる傾向が認められた。

ADA を測定した結果、FH 患者の 100 及び 200 mg 群のそれぞれ 5/5 及び 1/3 例、non-FH 患者の 50、100 及び 150 mg 群のそれぞれ 3/7、1/8 及び 5/16 例で ADA が検出された。

#### 6.2.2.4 外国人原発性 HC 患者を対象とした第Ⅱ相試験（DFI11565 試験、CTD 5.3.5.1-3）

安定した用量のアトルバスタチン（10～40 mg）の投与を受けている外国人原発性 HC 患者 152 例を対象に、本薬 50、100 及び 150 mg を Q2W、並びに 200 及び 300 mg を Q4W で 12 週間反復皮下投与したときの本薬の血清中トラフ濃度は、表 15 のとおりであった。Q2W で投与した場合、本薬の血清中トラフ濃度は投与 3 又は 4 回後に定常状態に達することが示された。

表 15：本薬を反復皮下投与したときの血清中トラフ濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）

投与 間隔	投与量 (mg)	投与 2 週	投与 4 週	投与 6 週	投与 8 週	投与 12 週
Q2W	50	1.36±0.73 (30 例)	1.54±0.94 (29 例)	1.49±0.80 (28 例)	1.64±1.06 (29 例)	1.71±1.04 (29 例)
	100	2.84±1.86 (31 例)	3.41±2.52 (31 例)	4.07±3.14 (31 例)	4.29±3.21 (30 例)	4.49±3.73 (30 例)
	150	5.65±3.04 (29 例)	7.07±4.51 (29 例)	8.62±5.67 (29 例)	9.59±6.13 (28 例)	10.64±7.85 (27 例)
Q4W	200	—	2.50±4.08 (26 例)	—	2.41±4.63 (25 例)	1.77±1.34 (24 例)
	300	—	2.26±1.73 (27 例)	—	3.25±3.28 (24 例)	3.84±3.95 (25 例)

—：該当なし

血清中遊離 PCSK9 濃度について、150 mg Q2W 群、200 mg Q4W 群及び 300 mg Q4W 群において本薬投与後にベースラインからの顕著な低下が認められたが、Q4W 群では血清中遊離 PCSK9 濃度の低下作用は 4 週間維持されなかった。

本薬群 148 例及びプラセボ群 30 例において ADA を測定した結果、本薬 50、100 及び 150 mg Q2W 群のそれぞれ 17/30、11/31 及び 7/30 例、本薬 200 及び 300 mg Q4W 群のそれぞれ 5/29 及び 4/28 例、プラセボ群の 1/30 例で ADA が検出された。

#### 6.2.2.5 外国人 HeFH 患者を対象とした第Ⅱ相試験（CL-1003 試験、CTD 5.3.5.1-4）

安定した用量のスタチンの投与を受けている外国人 HeFH 患者 77 例を対象に、スタチンとの併用下で、本薬 150 mg を Q2W、並びに本薬 150、200 及び 300 mg を Q4W で 12 週間反復皮下投与したときの本薬の血清中トラフ濃度は、表 16 のとおりであった。

表 16：本薬を反復皮下投与したときの血清中トラフ濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）

投与 間隔	投与量 (mg)	投与 2 週	投与 4 週	投与 6 週	投与 8 週	投与 12 週
Q2W	150	5.50±4.40 (16 例)	7.21±6.23 (16 例)	8.27±7.91 (16 例)	8.84±9.41 (16 例)	8.94±10.4 (16 例)
Q4W	150	—	1.07±0.98 (15 例)	—	1.47±2.12 (15 例)	1.58±2.40 (15 例)
	200	—	1.61±0.96 (16 例)	—	1.79±1.54 (16 例)	1.92±1.59 (16 例)
	300	—	5.93±6.74 (14 例)	—	6.68±5.66 (14 例)	8.15±9.70 (14 例)

—：該当なし

また、ロスバスタチンの投与を受けていた患者 30 例を対象として、本薬投与開始前及び本薬とロスバスタチン併用投与時（反復投与 4、12 及び 20 週後）における血漿中ロスバスタチン濃度を比較した結果、ロスバスタチンの薬物動態に対して本薬併用による明らかな影響は認められなかった。

本薬投与による血清中遊離 PCSK9 濃度及び血清中 LDL-C 値の低下作用は 150 mg Q2W 群で最も大きかった。Q4W 群においても、150 mg Q2W 群と同程度の血清 LDL-C 値の低下作用が認められたが、その低下作用は 4 週間維持されなかった。

本薬群 62 例及びプラセボ群 15 例において ADA を測定した結果、本薬 150 mg Q2W 群の 4/16 例、本薬 150、200 及び 300 mg Q4W 群のそれぞれ 5/15、7/16 及び 6/15 例で ADA が検出された。

#### 6.2.2.6 外国人原発性 HC 患者を対象とした第Ⅱ相試験（DFI11566 試験、CTD 5.3.5.1-2）

アトルバスタチン（10 mg）の投与を受けている外国人原発性 HC 患者 61 例を対象に、アトルバスタチン（10 又は 80 mg）との併用下で、本薬 150 mg を Q2W で 8 週間反復皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 17 のとおりであり、併用されたアトルバスタチンの用量によらず本薬の血清中トラフ濃度は同程度であった。

表 17：本薬とアトルバスタチンを併用投与したときの本薬の血清中トラフ濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）

併用薬	投与 2 週	投与 4 週	投与 6 週	投与 8 週
アトルバスタチン 10 mg	5.30 $\pm$ 3.15 (30 例)	7.76 $\pm$ 4.86 (27 例)	8.23 $\pm$ 5.03 (27 例)	8.72 $\pm$ 5.74 (28 例)
アトルバスタチン 80 mg	4.96 $\pm$ 2.97 (29 例)	7.99 $\pm$ 4.96 (28 例)	8.39 $\pm$ 5.31 (28 例)	9.27 $\pm$ 6.62 (28 例)

投与 8 週目における血清中 LDL-C 値のベースラインからの低下率は、アトルバスタチン 10 及び 80 mg 併用群でそれぞれ 66.7 $\pm$ 12.5 及び 72.3 $\pm$ 14.4%であり、併用されたアトルバスタチンの用量によらず同程度であった。また、血清中遊離及び総 PCSK9 濃度についても投与群間で明らかな差異は認められなかった。

ADA を測定した結果、本薬群及びプラセボ群のそれぞれ 23/61 及び 2/30 例で ADA が検出された。

#### 6.2.2.7 外国人 HeFH 患者を対象とした第Ⅲ相試験（EFC12492 試験、CTD 5.3.5.1-8）

外国人 HeFH 患者 323 例を対象に、スタチンとの併用下で、本薬 75 mg を Q2W で反復皮下投与し、血清中本薬濃度が検討された。なお、本薬投与開始 8 週目において、血清中 LDL-C 値が 70 mg/dL 以上である患者に対しては本薬投与開始 12 週目から本薬の投与量を 150 mg に増量することとされた。非増量例及び増量例における本薬の血清中トラフ濃度は、表 18 のとおりであった。

表 18：非増量例及び増量例における本薬の血清中トラフ濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）

	投与 12 週	投与 16 週	投与 24 週
非増量例	4.40 $\pm$ 2.69 (154 例)	5.16 $\pm$ 3.19 (113 例)	4.47 $\pm$ 2.47 (146 例)
増量例	4.20 $\pm$ 3.27 (121 例)	10.64 $\pm$ 7.64 (80 例)	12.15 $\pm$ 8.91 (113 例)

血清中遊離 PCSK9 濃度は非増量例及び増量例ともに本薬投与により低下し、投与 12 週間後までは同様の値で推移したが、増量例では本薬の増量により血清中 PCSK9 濃度が更に低下した。

本薬群 307 例及びプラセボ群 157 例において ADA を測定した結果、本薬群の 16 例で ADA が検出され、うち 1 例で中和抗体が検出された。

### 6.2.2.8 外国人 HC 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (EFC11569 試験、CTD 5.3.5.1-7)

心血管イベントリスクの高い外国人 HC 患者 479 例を対象に、スタチンとの併用下で、本薬 75 mg を Q2W で皮下投与し、血清中本薬濃度が検討された。なお、本薬投与開始 8 週目において、血清中 LDL-C 値が事前に規定した値以上である患者に対しては、本薬投与開始 12 週目から本薬の投与量を 150 mg に増量することとされた。非増量例及び増量例における本薬の血清中トラフ濃度は、表 19 のとおりであった。

表 19：非増量例及び増量例における本薬の血清中トラフ濃度 (µg/mL)

	投与 12 週	投与 16 週	投与 24 週
非増量例	3.69±2.57 (324 例)	4.12±2.34 (225 例)	3.95±2.73 (313 例)
増量例	2.79±3.03 (68 例)	7.47±7.49 (40 例)	8.38±10.9 (62 例)

非増量例において、本薬投与 4 週目から血清中遊離 PCSK9 濃度の低下が認められ、その後も血清中遊離 PCSK9 は低値で維持された。本薬 75 mg を Q2W で投与したときの血清中 PCSK9 濃度の低下作用は、非増量例と比較して増量例で低い傾向が認められたが、本薬の投与量を 150 mg に増量することにより、増量例では血清中遊離 PCSK9 濃度が増量前と比較して低下し、血清中 LDL-C 値についても低下が認められた。非増量例と増量例で投与 24 週目以降の血清中遊離 PCSK9 濃度の推移は同様であった。

本薬群 454 例において ADA を測定した結果、22 例で ADA が検出され、うち 7 例で中和抗体が検出された。

### 6.2.3 母集団解析

#### 6.2.3.1 PPK 解析 (CTD 5.3.3.5-1)

健康成人を対象として実施された海外第 I 相試験 (CL0902 試験及び CL0904 試験) 及び国内第 I 相試験 (TDU12190 試験)、並びに HC 患者を対象として実施された国内第 II 相試験 (DFI12361 試験) 及び国内第 III 相試験 (EFC13672 試験) における被験者 296 例から得られた 2340 時点の血清中本薬濃度のデータを用いて、PPK 解析が実施された。本薬の薬物動態は、中心コンパートメントからの線形及び非線形の消失を仮定した、1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルで記述された。

薬物動態パラメータ (CL、V<sub>2</sub>、V<sub>3</sub>、K<sub>m</sub> 及び BA) の共変量の候補は、性別、年齢、人種、体重、BMI、Cockcroft-Gault 式に基づくクレアチニンクリアランス、MDRD 式に基づく推定糸球体ろ過速度、アルブミン濃度、脂質低下療法の併用の有無、疾患状態 (FH 又は non-FH)、ベースライン時及び試験期間中の総 PCSK9 濃度、ベースライン時及び試験期間中の遊離 PCSK9 濃度、ADA 発現の有無、フィブラート系薬剤併用の有無、エゼチミブ併用の有無、スタチン併用の有無及び製剤形態 (PFS 製剤又は PFP 製剤) とされた。有意な影響を及ぼす共変量として、CL に対して体重及び試験期間中の遊離 PCSK9 濃度が選択されたが、その他の薬物動態パラメータに対してはいずれの因子も共変量として選択されなかった。

最終 PPK モデルの母集団平均パラメータは、CL が 0.00685 L/h、V<sub>2</sub> が 3.08 L、V<sub>3</sub> が 1.16 L、K<sub>a</sub> が 0.0118 h<sup>-1</sup>、BA が 0.53 であり、CL、V<sub>2</sub>、V<sub>3</sub>、K<sub>a</sub> 及び BA の個体間変動はそれぞれ 29.5、19.7、35.9、46.0 及び 63.2%であった。

#### 6.2.3.2 PPK/PD 解析 (CTD 5.3.3.5-2、5.3.3.5-3)

健康成人を対象として実施された海外第 I 相試験 (CL0902 試験、CL0904 試験及び PKD12910 試験) 及び国内第 I 相試験 (TDU12190 試験) 並びに HC 患者を対象として実施された海外第 II 相試験 (CL-

1003 試験、DFI11565 試験及び DFI11566 試験)、国内第 II 相試験 (DFI12361 試験) 及び海外第 III 相試験 (EFC11716 試験、EFC11569 試験、EFC12492 試験及び LTS11717 試験) の対象被験者 2799 例から得られた 13717 点の血清中本薬濃度及び 14346 点の血清中 LDL-C 値のデータを用いて、PPK/PD 解析が実施された。本薬の薬物動態は中心コンパートメントからの線形及び非線形の消失を仮定した、1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルで記述された。また、本薬の PK/PD モデルは間接反応モデルにより記述され、 $K_{out}$ 、 $E_{max}$ 、 $EC_{50}$  及び Hill 係数がモデルパラメータとされた。

薬物動態パラメータ (CL、 $V_2$ 、 $V_3$ 、 $K_m$  及び BA) の共変量の候補は、性別、年齢、人種、体重、BMI、Cockcroft-Gault 式に基づくクレアチニンクリアランス、MDRD 式に基づく推定糸球体ろ過速度、アルブミン濃度、脂質低下療法の併用の有無、疾患状態 (FH 又は non-FH)、ベースライン時の総 PCSK9 濃度、ベースライン時の遊離 PCSK9 濃度、試験期間中の総 PCSK9 濃度、試験期間中の遊離 PCSK9 濃度、ADA 発現の有無、フィブラート系薬剤併用の有無、エゼチミブ併用の有無、スタチン併用の有無、低用量スタチン併用の有無、高用量スタチン併用の有無、製剤形態 (PFS 製剤又は PFP 製剤) 及び注射部位 (上腕部、腹部又は大腿部) とされた。有意な影響を及ぼす共変量として、CL に対して体重及びスタチン併用の有無が、 $K_m$  に対して試験期間中の遊離 PCSK9 濃度が、 $V_3$  に対して年齢が選択されたが、 $V_2$  及び F に対してはいずれの因子も共変量として選択されなかった。最終 PPK モデルの母集団平均パラメータは、CL が 0.0124 L/h、 $V_2$  が 3.19 L、 $V_3$  が 2.79 L、 $K_m$  が 7.73 mg/L、BA が 0.862 であり、CL、 $V_2$ 、 $V_3$ 、 $K_m$  及び BA の個体間変動はそれぞれ 48、77、27、55 及び 103%であった。

また、PD パラメータ ( $K_{out}$ 、 $E_{max}$ 、 $EC_{50}$  及び Hill 係数) の共変量の候補は、疾患状態 (健康被験者又は患者)、性別、年齢、体重、BMI、ベースライン時の血清 LDL-C 値、ベースライン時の総 PCSK9 濃度、ベースライン時の遊離 PCSK9 濃度、試験期間中の総 PCSK9 濃度、試験期間中の遊離 PCSK9 濃度、アルブミン濃度、脂質低下療法の併用の有無、フィブラート系薬剤併用の有無、エゼチミブ併用の有無、スタチン併用の有無、低用量スタチン併用の有無及び高用量スタチン併用の有無とされた。有意な影響を及ぼす共変量として、 $K_{out}$  に対して疾患状態が、 $E_{max}$  に対して試験期間中の総 PCSK9 濃度、性別、年齢、体重、ベースライン時の遊離 PCSK9 濃度及びスタチン併用の有無が、 $EC_{50}$  に対してベースライン時の総 PCSK9 濃度及び高用量スタチン併用の有無が、Hill 係数に対してベースライン時の遊離 PCSK9 濃度が選択された。

## 6.2.4 内因性要因の検討

### 6.2.4.1 肝機能障害患者を対象とした試験 (POP12671 試験、CTD 5.3.3.3-1)

外国人の正常肝機能被験者、並びに軽度肝機能障害 (Child Pugh 分類 A) 及び中等度肝機能障害 (Child Pugh 分類 B) を有する被験者各 8 例を対象に、本薬 75 mg を単回皮下投与したとき、正常肝機能被験者に対する軽度肝機能障害被験者及び中等度肝機能障害被験者の本薬の  $C_{max, s}$  の最小二乗平均の比 [90% CI] は、それぞれ 1.04 [0.74, 1.48] 及び 0.90 [0.64, 1.26] であり、 $AUC_{last}$  の最小二乗平均の比 [90% CI] は、0.91 [0.66, 1.25] 及び 0.82 [0.60, 1.12] であった。本薬の CL/F は正常肝機能被験者、軽度肝機能障害被験者及び中等度肝機能障害被験者でそれぞれ  $0.710 \pm 0.298$ 、 $0.831 \pm 0.270$  及び  $0.853 \pm 0.292$  L/day であり、正常肝機能被験者と比較して軽度及び中等度肝機能障害被験者で本薬の CL/F が大きい傾向が認められた。

本薬投与による血清中遊離型 PCSK9 濃度及び血清中 LDL-C 値の低下作用の持続期間は、正常肝機能被験者と比較して軽度及び中等度肝機能障害被験者で短い傾向が認められた。また、血清中 LDL-C 値のベースラインからの最大低下率は、正常肝機能被験者 ( $45.42 \pm 7.44\%$ ) と比較して軽度肝機能障害被験

者 (33.20±9.62%) 及び中等度肝機能障害被験者 (35.83±14.27%) で小さい傾向が認められた。

## 6.2.5 薬物相互作用の検討

### 6.2.5.1 エゼチミブ又はフェノフィブラート (PKD12910 試験、CTD 5.3.3.4-1)

外国人健康成人 72 例に、エゼチミブ (10 mg/日)、フェノフィブラート (160 mg/日) 又はプラセボとの併用下で、本薬 150 mg を Q4W で 3 回反復皮下投与し、本薬の薬物動態及び PD に及ぼすエゼチミブ及びフェノフィブラートの影響を検討した。本薬単独投与時に対するエゼチミブ併用投与時の本薬の  $C_{max, s}$  及び  $AUC_{0-28d}$  の幾何平均値の比 [90% CI] は、それぞれ 0.92 [0.78, 1.09] 及び 0.85 [0.70, 1.03] であり、本薬単独投与時に対するフェノフィブラート併用投与時の本薬の  $C_{max, s}$  及び  $AUC_{0-28d}$  の幾何平均値の比 [90% CI] は、それぞれ 0.71 [0.60, 0.84] 及び 0.64 [0.53, 0.77] であった。

いずれの投与群においても、血清中 LDL-C 値は投与 71 日目に最も低下し、血清中 LDL-C 値のベースラインからの最大低下率は、本薬単独投与群、エゼチミブ併用投与群及びフェノフィブラート併用投与群でそれぞれ 47.39±15.59、56.56±12.32 及び 54.34±17.10% であった。本薬最終投与後において、血清中 LDL-C 値がベースライン値に回復するまでの期間は、本薬単独投与群と比較して、エゼチミブ又はフェノフィブラート併用投与群で短かった。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 本薬の薬物動態に及ぼす ADA の影響について

申請者は、本薬の薬物動態に及ぼす ADA の影響について、以下のように説明した。本薬投与後に ADA が陽性を示した患者の割合は、HC 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (EFC13672 試験) では 2.8% (4/143 例)、海外第Ⅲ相試験<sup>1)</sup> では 4.8% (147/3033 例) であり、海外第Ⅲ相試験においては 1.2% (36/3033 例) の患者で中和抗体の発現が認められた。各臨床試験について、ADA 陽性例及び陰性例における本薬の薬物動態パラメータ (PPK 解析により算出した定常状態における  $C_{max, s}$  及び  $AUC_{0-336h}$  の事後推定値) は、表 20 のとおりであり、ADA 陽性例では、定常状態における本薬の曝露量が陰性例と比較して同程度又はわずかに低値を示したのみであったことから、本薬の薬物動態に対して ADA は大きな影響を及ぼさないと考える。

表 20：ADA 陽性例及び陰性例における本薬の薬物動態パラメータ

試験名	用法・用量	ADA の有無	例数	$C_{max, s}$ <sup>a</sup> ( $\mu\text{g/mL}$ )	$AUC_{0-336h}$ <sup>a</sup> ( $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ )
EFC13672 試験	75 mg Q2W	陰性	134	11.2 (39)	134 (45)
		陽性	4	9.17 (22)	105 (27)
EFC11716 試験	75 mg Q2W	陰性	33	11.1 (34)	131 (38)
		陽性	2	7.46, 10.3 <sup>b</sup>	74.6, 116 <sup>b</sup>
EFC12492 試験	75 mg Q2W	陰性	156	8.71 (29)	99.2 (35)
		陽性	11	9.20 (65)	108 (77)
EFC11569 試験	75 mg Q2W	陰性	339	7.62 (38)	85.8 (45)
		陽性	13	6.47 (41)	68.8 (48)
LTS11717 試験	150 mg Q2W	陰性	1379	18.2 (46)	213 (53)
		陽性	58	12.0 (45)	127 (52)

平均値 (CV%)

a : PPK 解析に基づく事後推定値

b : 個別値

<sup>1)</sup> EFC11716 試験、EFC12492 試験、EFC11569 試験、LTS11717 試験、CL-1112 試験、EFC12732 試験、EFC11568 試験、CL-1110 試験、CL-1118 試験及び CL-1119 試験

機構は、以下のように考える。国内外の第Ⅲ相試験の結果からは、本薬の薬物動態に対する ADA の明らかな影響は認められていないと考えるが、海外臨床試験では中和抗体の発現も認められていることから、ADA 発現の臨床的意義については、臨床試験成績を基に、ADA が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響を考慮して判断する必要がある（「7.R.5.5 抗体産生について」の項参照）。

### 6.R.2 肝機能障害患者に対する本薬の投与について

申請者は、肝機能障害患者に対する本薬の投与について、以下のように説明した。軽度（Child Pugh 分類 A）又は中等度（Child Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する被験者を対象とした第 I 相試験（POP12671 試験）において、本薬 75 mg を単回皮下投与したとき、本薬の  $C_{max,s}$  及び  $AUC_{last}$  は肝機能障害の重症度によらず同程度であったが、本薬の CL/F については、正常肝機能被験者と比較して軽度及び中等度肝機能障害被験者で大きい傾向が認められた。また、PD については、正常肝機能被験者と比較して、軽度及び中等度肝機能障害被験者において、血清中遊離型 PCSK9 濃度及び血清中 LDL-C 値の低下作用の持続期間は短く、血清中 LDL-C 値のベースラインからの最大低下率の平均値は小さい傾向が認められた。しかしながら、血清中 LDL-C 値のベースラインからの変化率の個別値については、軽度及び中等度肝機能障害被験者群の各 2 例で他の被験者と比較して小さかったことを除き、正常肝機能被験者と軽度及び中等度肝機能障害被験者で同様の結果であったこと、各群の検討例数は 8 例と少数であったことを踏まえると、正常肝機能被験者と軽度及び中等度肝機能障害被験者で認められた血清中 LDL-C 値のベースラインからの変化率の平均値の差異は、ばらつきによる偶発的なものである可能性が考えられる。なお、本薬に対する反応性が低かった 4 例において、本薬に対する反応性に影響を及ぼすと考えられる特性（性別、年齢、BMI、ベースラインの血清中 LDL-C 値及び PCSK9 濃度、ADA の有無等）に関して他の被験者と明らかな差異は認められなかった。

以上より、正常肝機能被験者と軽度及び中等度肝機能障害被験者で認められた本薬の薬物動態及び PD 作用の差異は小さく、臨床的に意義のある差ではないと考えられることから、軽度又は中等度の肝機能障害患者に本薬を投与する場合に、本薬の用量を調節する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。提出された資料及び申請者の説明の内容を考慮すると、軽度又は中等度の肝機能障害患者に本薬を投与する場合に、特段本薬の用量を調節する必要はないと判断できる。重度の肝機能障害患者については、当該患者に対する本薬の投与経験はないことに加え、本薬の CL が軽度及び中等度肝機能障害患者において肝機能正常者よりも大きかった原因は明らかではなく、重度の肝機能障害が本薬の薬物動態及び薬力学的作用にどの程度影響を及ぼすかは不明であることも考慮すると、添付文書において注意喚起を行うことが適切である。

### 6.R.3 スタチンとの薬物相互作用について

申請者は、本薬とスタチンとの薬物相互作用について、以下のように説明した。HC 患者を対象とした海外第 I 相試験（CL-1001 試験）において、本薬の薬物動態に及ぼすアトルバスタチン併用の影響を検討した結果、本薬単独投与群と比較して、アトルバスタチン併用投与群で本薬の曝露量が低下した。また、PPK 解析の結果、本薬の薬物動態に影響を及ぼす有意な共変量としてスタチン併用が選択され、スタチンとの併用により定常状態における本薬の  $AUC_{0-336h}$  が 28~29%低下することが推定された。スタチンとの併用により本薬の曝露量が低下した原因については、PCSK9 の産生がスタチンの投与により促進されることが報告されていること（Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24: 1454-1159）を踏まえると、

スタチンの投与により本薬の標的分子である PCSK9 の血清中濃度が増加した結果、PCSK9 への本薬の結合を介した消失が亢進した可能性が考えられる。なお、PKD12910 試験で認められたフェノフィブラート又はエゼチミブとの併用投与による本薬の曝露量の低下についても、本薬単独投与群と比較してフェノフィブラート又はエゼチミブ併用投与群でベースライン時の血清中遊離型 PCSK9 濃度が高値を示したこと（幾何平均値の比として、それぞれ 1.92 及び 1.24）から、上記と同様の機序によるものであると考える。

一方、国内第Ⅲ相試験（EFC13672 試験）で得られた血清中本薬濃度データを用いて、日本人 HC 患者にスタチンとの併用下で本薬 75 mg を Q2W で反復皮下投与したときの定常状態における本薬の  $C_{max, s}$  及び  $AUC_{0-336h}$ （ともに平均値（CV%））を PPK 解析により推定した結果、低用量スタチン併用例（64 例）ではそれぞれ 10.7  $\mu\text{g/mL}$ （40.8%）及び 3030  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ （45.9%）、中又は高用量スタチン併用例（74 例）ではそれぞれ 11.6  $\mu\text{g/mL}$ （37.7%）及び 3320  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ （43.3%）であり、併用されたスタチンの用量によらず本薬の曝露量は同様であった。また、日本人 HC 患者における定常状態での本薬の  $C_{max, s}$  及び  $AUC_{0-336h}$  について、併用されたスタチンの種類別に推定した結果は、表 21 のとおりであり、併用されたスタチンの種類によらず本薬の曝露量は同程度であった。

以上のように、本薬とスタチンを併用した際に本薬の曝露量の低下が認められたものの、本薬の薬物動態に対して併用するスタチンの用量又は種類による大きな差異は認められていないことを考慮すると、本薬と種々のスタチンを併用する際に本薬の用量調節を行う必要はないと考える。

表 21：併用されたスタチンの種類別の本薬の薬物動態パラメータ

併用されたスタチンの種類	例数	$C_{max, s}^a$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$AUC_{0-336h}^a$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ )
プラバスタチン	59	11.6 (40)	3330 (44)
ロスバスタチン	29	10.2 (37)	2860 (43)
アトルバスタチン	21	11.7 (33)	3350 (37)
ピタバスタチン	19	11.3 (50)	3220 (58)
シンバスタチン	7	10.3 (31)	2890 (36)
フルバスタチン	3	10.2 (37)	2830 (41)

平均値（CV%）

a：PPK 解析に基づく事後推定値

機構は、本薬の薬物動態に対して併用するスタチンの用量又は種類による大きな差異は認められていないとの申請者の説明は妥当であり、本薬と種々のスタチンを併用する際に本薬の用量調節を行う必要はないと判断する。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として、日本人を対象として実施された第Ⅰ相試験 1 試験、第Ⅱ相試験 1 試験、第Ⅲ相試験 1 試験が提出された。試験成績を以下に示す。

### 7.1 第Ⅰ相試験

#### 7.1.1 国内第Ⅰ相試験（TDU12190 試験、CTD 5.3.3.1.1、実施期間 2011 年 12 月～2012 年 1 月）

本薬単回投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び PD を検討する目的で、日本人健康成人 32 例（本薬群各 6 例、プラセボ群各 2 例）を対象に、本薬 100、150、250、300 mg 又はプラセボを単回皮下投与する無作為化二重盲検試験が国内 1 施設で実施された。

無作為化された 32 例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。中止例は認められなかった。

有害事象は、プラセボ群 1 例(疲労)、250 mg 群 1 例(起立性低血圧)に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

死亡、重篤な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。

## 7.2 第Ⅱ相試験

### 7.2.1 国内第Ⅱ相試験（DFI12361 試験、CTD 5.3.5.1.1、実施期間 2013 年 3 月～2014 年 1 月）

原発性 HC 患者における、スタチン併用下での本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 4 施設で実施された（目標症例数：プラセボ群 25 例、各本薬群 25 例）。

12 週間の投与期間に本薬 50 mg、75 mg、150 mg 又はプラセボが Q2W で皮下投与された。

主な選択基準は、次の基準を満たす 20 歳以上 75 歳以下の HC 患者とされた。

- スクリーニング前 6 週間以上安定した用量のアトルバスタチン（5～20 mg）の投与を受けている（アトルバスタチン導入期間はなし）、又はスクリーニング後 6 週間のアトルバスタチン導入期間に安定した用量（5～20 mg）のアトルバスタチンの投与を受けている
- 血清中 LDL-C が 100 mg/dL 以上
- 血清中 TG が 350 mg/dL 以下

無作為化された 100 例（プラセボ群 25 例、50 mg 群 25 例、75 mg 群 25 例、150 mg 群 25 例、以下同順）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び mITT とされた。mITT が有効性の主要な解析対象集団とされた。治療期間における中止例は 4 例（2 例、0 例、0 例、2 例）であり、中止理由は有害事象 2 例（150 mg 群）、コンプライアンス不良 1 例（プラセボ群）及び患者の希望 1 例（プラセボ群）であった。

有効性の主要評価項目である投与 12 週時点における LDL-C（算出法）のベースラインからの変化率は表 22 のとおりであり、いずれの本薬群についてもプラセボ群との間に有意差が認められた（いずれも  $p < 0.0001$ 、投与群及びスクリーニング時のアトルバスタチンの用量（10 mg 未満、10 mg 以上）を固定効果、ベースラインの LDL-C 値を共変量とした共分散分析）。

表 22 : 投与 12 週時点における LDL-C (算出法) のベースラインからの変化率 (mITT)

	プラセボ群 (25 例)	50 mg 群 (25 例)	75 mg 群 (25 例)	150 mg 群 (25 例)
ベースライン値 (mg/dL) 平均値±標準偏差	121.0±21.1	122.2±16.6	120.9±16.7	120.5±16.2
12 週時点の値 (mg/dL) 平均値±標準偏差	116.0±16.8	54.4±16.3	46.4±18.5	35.0±24.1
12 週時点のベースラインからの 変化量 (mg/dL) 平均値±標準偏差	-5.0±21.0	-67.8±21.7	-74.5±15.4	-85.5±22.0
12 週時点のベースラインからの 変化率 (%) 平均値±標準偏差 最小二乗平均値±標準誤差 <sup>a</sup>	-2.55±16.39 -2.67±3.09	-54.84±13.82 -54.83±3.09	-62.12±12.59 -62.25±3.09	-71.54±17.70 -71.72±3.09
プラセボとの差 <sup>a</sup> 最小二乗平均値 [95%CI] p 値	-	-52.16 [-60.75, -43.58] p<0.0001	-59.57 [-68.16, -50.99] p<0.0001	-69.05 [-77.64, -60.47] p<0.0001

投与後 12 週時の LDL-C 値がない場合は、LOCF 法により補完することとされた。

検定の多重性を調整するため、初めに本薬 150 mg 群とプラセボ群の比較を行い、有意差が認められた場合には、次に本薬 75 mg 群とプラセボ群の比較を行い、有意差が認められた場合には、次に本薬 50 mg 群とプラセボ群の比較を行うこととされた。

a : 投与群及びスクリーニング時のアトルバスタチンの用量 (10 mg 未満、10 mg 以上) を固定効果、ベースラインの LDL-C 値を共変量とした共分散分析

また、有効性の副次評価項目について、TC、HDL-C、non-HDL-C 及び TG の投与 12 週時点におけるベースラインからの変化率は表 23 のとおりであった。

表 23 : 投与 12 週時点における脂質パラメータのベースラインからの変化率 (mITT)

	プラセボ群 (25 例)	50 mg 群 (25 例)	75 mg 群 (25 例)	150 mg 群 (25 例)
<b>TC</b>				
ベースライン値 (mg/dL)	203.6±27.7	205.2±19.9	209.2±24.3	212.5±22.7
12 週時点の値 (mg/dL)	200.5±20.5	139.7±22.2	133.2±23.3	123.7±28.3
12 週時点の変化率 (%)	-0.59±11.32	-31.46±11.81	-36.38±7.90	-41.83±11.39
<b>HDL-C</b>				
ベースライン値 (mg/dL)	55.3±11.2	58.8±12.4	61.1±15.3	68.1±13.5
12 週時点の値 (mg/dL)	56.4±12.4	62.3±13.5	63.9±15.0	68.7±12.5
12 週時点の変化率 (%)	2.12±7.99	6.42±8.61	5.68±12.59	1.95±12.51
<b>TG</b>				
ベースライン値 (mg/dL)	136.0±45.2	121.3±39.2	135.7±64.1	119.5±50.5
12 週時点の値 (mg/dL)	140.4±49.3	115.5±60.6	113.8±50.0	100.2±28.7
12 週時点の変化率 (%)	5.19±26.62	-5.70±35.29	-11.11±28.02	-11.54±20.13
<b>non-HDL-C</b>				
ベースライン値 (mg/dL)	148.2±27.0	146.4±18.1	148.0±23.2	144.4±20.7
12 週時点の値 (mg/dL)	144.2±20.1	77.5±22.0	69.3±21.5	54.9±23.1
12 週時点の変化率 (%)	-1.23±15.29	-46.41±16.46	-53.45±10.52	-62.06±14.39

平均値±標準偏差

投与後 12 週時の値がない場合は、LOCF 法により補完することとされた。

安全性について、有害事象はプラセボ群 32.0% (8/25 例)、50 mg 群 52.0% (13/25 例)、75 mg 群 48.0% (12/25 例)、150 mg 群 64.0% (16/25 例) に認められた。いずれかの群で複数例に認められた有害事象は表 24 のとおりであった。

表 24：いずれかの群で複数例に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (25 例)	50 mg 群 (25 例)	75 mg 群 (25 例)	150 mg 群 (25 例)
鼻咽頭炎	8.0 (2)	24.0 (6)	24.0 (6)	16.0 (4)
注射部位反応	4.0 (1)	12.0 (3)	8.0 (2)	8.0 (2)
膀胱炎	4.0 (1)	0 (0)	0 (0)	8.0 (2)
靭帯捻挫	4.0 (1)	0 (0)	0 (0)	8.0 (2)
背部痛	4.0 (1)	8.0 (2)	0 (0)	4.0 (1)

% (例数)

治験薬との因果関係が否定できない有害事象はプラセボ群 4.0% (1/25 例)、50 mg 群 8.0% (2/25 例)、75 mg 群 8.0% (2/25 例)、150 mg 群 8.0% (2/25 例) に認められた。いずれかの群で複数例に認められた治験薬の因果関係が否定できない有害事象は注射部位反応（プラセボ群 1 例、50 mg 群 1 例、75 mg 群 2 例、150 mg 群 2 例）であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群 1 例（回転性めまい）、150 mg 群 1 例（乳癌）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、150 mg 2 例（乳癌、注射部位反応）に認められた。

### 7.3 第Ⅲ相試験

#### 7.3.1 国内第Ⅲ相試験（EFC13672 試験、CTD 5.3.5.1.5a、実施期間 2014 年 3 月～2015 年 9 月）

HeFH 患者及び心血管イベントリスクの高い HC 患者における、スタチン併用下での本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 31 施設で実施された（目標症例数：プラセボ群 72 例、本薬群 144 例）。

52 週間の二重盲検期のうち投与開始後 12 週間は本薬 75 mg Q2W で皮下投与され、投与後 12 週時点で、事前に規定した投与後 8 週時の LDL-C 値（HeFH 患者又は冠動脈疾患の既往を有する non-FH 患者では 100 mg/dL 以上、JAS ガイドラインの一次予防カテゴリーⅢに分類された疾患の既往又は危険因子を有する non-FH 患者では 120 mg/dL 以上）に基づき、本薬 150 mg Q2W へ増量された。12 週以降に 1 回以上本薬が投与された患者のうち 2 例が 150 mg へ増量された。

主な選択基準は、次の基準を満たす、スクリーニング検査前 4 週間以上にわたって安定した用量のスタチンが投与されている 20 歳以上の患者とされた。

- 以下のいずれかに該当する患者
  - ✓ HeFH 患者（診断は、遺伝子解析又は日本動脈硬化学会の JAS ガイドラインに基づく臨床診断基準を用いた。臨床診断基準に適合しないが治験責任医師により HeFH が強く疑われる場合は、スクリーニング期間に遺伝子解析を行うこととされた。）
  - ✓ 心筋梗塞、不安定狭心症、冠血行再建術（経皮的冠動脈形成術、冠動脈バイパス術等）、侵襲的又は非侵襲的な検査により診断された臨床的に重要な冠動脈疾患の既往を有する non-FH 患者
  - ✓ JAS ガイドラインの一次予防カテゴリーⅢに分類された疾患（虚血性脳卒中（心原性脳梗塞を除く）、末梢動脈疾患、糖尿病、慢性腎臓病）の既往又は危険因子（（1）NIPPON DATA80 による 10 年間の CHD による死亡確率が 2%以上、（2）NIPPON DATA80 による 10 年間の CHD による死亡確率が 0.5%以上 2%未満で、次の基準のうち 1 つ以上を満たす。①低 HDL-C 血症（血清中 HDL-C 40 mg/dL 未満）、②早発性冠動脈疾患家族歴（第 1 度近親者、かつ 55 歳未満

の男性又は 65 歳未満の女性)、③耐糖能異常 (空腹時血糖値 126 mg/dL 未満、75 グラム糖負荷 2 時間値が 140 mg/dL 以上、200 mg/dL 未満) ) を有する non-FH 患者

- 血清中 LDL-C が 100 mg/dL 以上 (HeFH 患者又は冠動脈疾患の既往を有する non-FH 患者) 又は血清中 LDL-C が 120 mg/dL 以上 (カテゴリーⅢの患者)
- 血清中 TG が 400 mg/dL 以下

### ①主要評価時点 (24 週時) までの成績

無作為化された 216 例 (プラセボ群 72 例、本薬群 144 例、以下同順) のうち、誤って 2 度無作為化された 1 例 (0 例、1 例) を除く 215 例 (72 例、143 例) に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び ITT とされた。ITT が有効性の主要な解析対象集団とされた。24 週までの中止例は 10 例 (2 例、8 例) であり、中止理由は有害事象 7 例 (1 例、6 例)、コンプライアンス不良 1 例 (0 例、1 例)、被験者の引越 (0 例、1 例) 及び被験者の希望 1 例 (1 例、0 例) であった。

HeFH 患者は 41 例 (14 例、27 例) 組み入れられた。

有効性の主要評価項目である投与 24 週時点までの LDL-C (算出法) のベースラインからの変化率は、表 25 のとおりであり、本薬群とプラセボ群の間に有意差が認められた ( $p < 0.0001$ 、MMRM)。

表 25 : 投与 24 週時点までの LDL-C (算出法) のベースラインからの変化率 (ITT)

	プラセボ群	本薬群
ベースライン値 (mg/dL)		
例数	72	143
平均値±標準偏差	141.6±26.7	141.1±26.8
24 週時点の値 (mg/dL)		
例数	70	138
平均値±標準偏差	144.0±31.3	52.8±25.0
24 週時点の変化量 (mg/dL)		
例数	70	138
平均値±標準偏差	2.2±18.1	-88.3±25.3
24 週時点の変化率 (%)		
例数	70	138
平均値±標準偏差	1.9±14.1	-62.9±15.4
最小二乗平均値±標準誤差 <sup>a</sup>	1.6±1.8	-62.5±1.3
プラセボとの差 <sup>a</sup>		
最小二乗平均値	-	-64.1
[95%CI]		[-68.5, -59.8]
p 値		$p < 0.0001$

a : 投与群、時点 (投与後 4 週時、8 週時、12 週時、16 週時、24 週時)、投与群と時点の交互作用、HeFH 集団の有無、HeFH 集団の有無と時点の交互作用を固定効果とし、ベースラインの LDL-C 値、ベースラインの LDL-C 値と時点の交互作用を共変量とした MMRM (共分散構造は無構造)

また、有効性の副次評価項目について、TC、HDL-C、non-HDL-C 及び TG の投与 24 週時点におけるベースラインからの変化率は表 26 のとおりであった。

表 26：投与 24 週時点における脂質パラメータのベースラインからの変化率 (ITT)

	プラセボ群	本薬群
TC		
ベースライン値 (mg/dL)	225.9±34.3 (72 例)	223.1±29.9 (143 例)
24 週時点の値 (mg/dL)	229.9±39.7 (71 例)	134.4±28.2 (138 例)
24 週時点の変化率 (%)	2.0±11.4 (71 例)	-39.7±10.3 (138 例)
HDL-C		
ベースライン値 (mg/dL)	54.9±15.7 (72 例)	54.7±11.8 (143 例)
24 週時点の値 (mg/dL)	55.1±14.0 (71 例)	59.0±12.3 (138 例)
24 週時点の変化率 (%)	2.1±12.8 (71 例)	7.9±13.8 (138 例)
TG		
ベースライン値 (mg/dL)	154.9±112.2 (72 例)	136.7±63.5 (143 例)
24 週時点の値 (mg/dL)	156.7±90.8 (71 例)	112.3±53.9 (138 例)
24 週時点の変化率 (%)	13.9±47.4 (71 例)	-12.2±30.5 (138 例)
non-HDL-C		
ベースライン値 (mg/dL)	171.1±30.4 (72 例)	168.4±29.2 (143 例)
24 週時点の値 (mg/dL)	174.9±35.3 (71 例)	75.3±25.5 (138 例)
24 週時点の変化率 (%)	2.7±15.1 (71 例)	-55.3±12.7 (138 例)

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象はプラセボ群 62.5% (45/72 例)、本薬群 72.7% (104/143 例) に認められた。いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象を表 27 に示す。

表 27：いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (72 例)	本薬群 (143 例)
鼻咽頭炎	16.7 (12)	26.6 (38)
注射部位反応	2.8 (2)	10.5 (15)
背部痛	2.8 (2)	7.7 (11)
高血圧	1.4 (1)	4.2 (6)
齲歯	1.4 (1)	4.2 (6)
挫傷	0 (0)	4.2 (6)
転倒	0 (0)	4.2 (6)
咽頭炎	4.2 (3)	2.1 (3)
関節痛	8.3 (6)	0.7 (1)
筋骨格硬直	4.2 (3)	0 (0)

% (例数)

治験薬の因果関係が否定できない有害事象はプラセボ群 5.6% (4/72 例)、本薬群 11.9% (17/143 例) に認められた。いずれかの群で 3%以上に認められた治験薬の因果関係が否定できない有害事象は注射部位反応 (プラセボ群 2.8% (2/72 例)、本薬群 10.5% (15/143 例)) であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群 4 例 (急性腎盂腎炎、前立腺炎・膀胱癌、脊椎すべり症、医療機器不快感)、本薬群 6 例 (狭心症、硝子体出血、突発難聴、急性腎盂腎炎、寛骨臼骨折・鎖骨骨折・肋骨骨折・交通事故・肩甲骨骨折、聴神経腫) に認められ、プラセボ群の前立腺炎は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群 2.8% (2/72 例)、本薬群 4.2% (6/143 例) に認められ、いずれかの群で複数例に認められた有害事象は注射部位反応 (プラセボ群 0% (0/72 例)、本薬群 1.4% (2/143 例)) であった。

## ②52 週時までの成績

24 週間の投与が完了した 205 例（プラセボ群 70 例、本薬群 135 例）全例に、引き続き主要評価時点までと同じ治験薬が投与された。52 週の投与が完了した患者は 198 例（プラセボ群 66 例、本薬群 132 例）であった。

有効性について、投与 52 週時点における LDL-C（算出法）のベースラインからの変化率は、表 28 のとおりであった。

表 28：投与 52 週時点における LDL-C（算出法）のベースラインからの変化率（ITT）

	プラセボ群	本薬群
ベースライン値 (mg/dL)		
例数	72	143
平均値±標準偏差	141.6±26.7	141.1±26.8
52 週時点の値 (mg/dL)		
例数	66	133
平均値±標準偏差	136.1±30.7	53.0±25.3
52 週時点の変化量 (mg/dL)		
例数	66	133
平均値±標準偏差	-5.3±22.6	-88.0±26.1
52 週時点の変化率 (%)		
例数	66	133
平均値±標準偏差	-3.2±14.9	-62.7±15.9
最小二乗平均値±標準誤差 <sup>a</sup>	-3.6±1.9	-62.5±1.4
プラセボとの差 <sup>a</sup>		
最小二乗平均値 [95% CI]	-	-58.9 [-63.5, -54.3]

a：投与群、時点、投与群と時点の交互作用、HeFH 集団の有無、HeFH 集団の有無と時点の交互作用を固定効果とし、ベースラインの LDL-C 値、ベースラインの LDL-C 値と時点の交互作用を共変量とした MMRM（共分散構造は無構造）

また、TC、HDL-C、non-HDL-C 及び TG の投与 52 週時点におけるベースラインからの変化率は表 29 のとおりであった。

表 29：投与 52 週時点における脂質パラメータのベースラインからの変化率（ITT）

	プラセボ群	本薬群
TC		
ベースライン値 (mg/dL)	225.9±34.3 (72 例)	223.1±29.9 (143 例)
52 週時点の値 (mg/dL)	217.2±37.6 (67 例)	134.1±30.3 (134 例)
52 週時点の変化率 (%)	-3.6±10.7 (67 例)	-39.8±11.0 (134 例)
HDL-C		
ベースライン値 (mg/dL)	54.9±15.7 (72 例)	54.7±11.8 (143 例)
52 週時点の値 (mg/dL)	53.7±13.8 (67 例)	57.9±12.3 (134 例)
52 週時点の変化率 (%)	-1.1±12.7 (67 例)	5.7±11.3 (134 例)
TG		
ベースライン値 (mg/dL)	154.9±112.2 (72 例)	136.7±63.5 (143 例)
52 週時点の値 (mg/dL)	141.4±77.5 (67 例)	118.2±64.0 (134 例)
52 週時点の変化率 (%)	2.7±31.1 (67 例)	-8.9±32.6 (134 例)
non-HDL-C		
ベースライン値 (mg/dL)	171.1±30.4 (72 例)	168.4±29.2 (143 例)
52 週時点の値 (mg/dL)	163.5±32.3 (67 例)	76.3±28.5 (134 例)
52 週時点の変化率 (%)	-3.7±14.0 (67 例)	-54.9±13.7 (134 例)

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象はプラセボ群 83.3% (60/72 例)、本薬群 90.9% (130/143 例) に認められた。いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象を表 30 に示す。

表 30：いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (72 例)	本薬群 (143 例)
鼻咽頭炎	36.1 (26)	45.5 (65)
背部痛	5.6 (4)	12.6 (18)
注射部位反応	4.2 (3)	12.6 (18)
糖尿病	5.6 (4)	8.4 (12)
転倒	6.9 (5)	7.7 (11)
高血圧	6.9 (5)	6.3 (9)
咽頭炎	5.6 (4)	6.3 (9)
齲齒	1.4 (1)	6.3 (9)
挫傷	4.2 (3)	5.6 (8)
歯周炎	1.4 (1)	4.9 (7)
2 型糖尿病	1.4 (1)	4.9 (7)
靭帯捻挫	0 (0)	4.2 (6)
胃腸炎	4.2 (3)	3.5 (5)
頭痛	2.8 (2)	3.5 (5)
頸部痛	2.8 (2)	3.5 (5)
下痢	1.4 (1)	3.5 (5)
浮動性めまい	0 (0)	3.5 (5)
変形性脊椎症	0 (0)	3.5 (5)
血中 CK 増加	0 (0)	3.5 (5)
関節痛	8.3 (6)	2.8 (4)
上腹部痛	5.6 (4)	2.8 (4)
筋肉痛	4.2 (3)	1.4 (2)
インフルエンザ	8.3 (6)	0.7 (1)
季節性アレルギー	6.9 (5)	0.7 (1)
筋骨格硬直	5.6 (4)	0.7 (1)
腹部不快感	4.2 (3)	0.7 (1)

% (例数)

治験薬の因果関係が否定できない有害事象はプラセボ群 11.1% (8/72 例)、本薬群 20.3% (29/143 例) に認められた。いずれかの群で 3%以上に認められた治験薬の因果関係が否定できない有害事象は注射部位反応（プラセボ群 4.2% (3/72 例)、本薬群 12.6% (18/143 例)）であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群 9 例（外傷性骨折 2 例、急性腎盂腎炎、前立腺炎・膀胱癌、脊椎すべり症、冠動脈狭窄・心筋梗塞、医療機器不快感、腸閉塞及びネフローゼ症候群各 1 例）、本薬群 10 例（蜂巣炎、狭心症、外傷性骨折・白内障、硝子体出血、突発難聴、うっ血性心筋症、心筋梗塞、急性腎盂腎炎・筋膿瘍、交通事故・寛骨臼骨折・肩甲骨骨折・鎖骨骨折・肋骨骨折、聴神経腫）に認められ、プラセボ群の前立腺炎及びネフローゼ症候群、並びに本薬群のうっ血性心筋症は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群 5.6% (4/72 例)、本薬群 4.9% (7/143 例) に認められ、いずれかの群で複数例に認められた有害事象は注射部位反応（プラセボ群 0% (0/72 例)、本薬群 2.1% (3/143 例)）であった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 臨床的位置付けについて

本剤の臨床的位置付けについて、申請者は以下のように説明した。HC（特に LDL-C 値の増加）は、アテローム性動脈硬化症及び冠動脈疾患の主な危険因子であり、HC を含む脂質異常症の管理として、JAS ガイドラインでは、患者のリスクに応じて治療法及び LDL-C の管理目標値が決められている。しかしながら、ガイドラインで推奨されているスタチンを使用しても、ガイドラインで設定されている LDL-C の管理目標値に達していない患者が存在するとの報告があり（日本臨床 2008; 66: 606-610、東京都医師会雑誌 2009; 62: 421-430）、より確実に LDL-C 値を低下させる必要のある HoFH 患者等では、更なる脂質低下療法の追加を必要としている。国内臨床試験においては、JAS ガイドラインの定義と一致する HeFH 患者、冠動脈疾患の既往を有する non-FH 患者及びカテゴリⅢの患者で、既存の標準的薬物治療を受けているにもかかわらず LDL-C 値が管理目標値に到達しない HC 患者を対象として、有効性が示された。HoFH 患者を対象とした臨床試験は実施していないが、国内外の第Ⅲ相試験では重症 HeFH 患者が含まれ、海外臨床試験では遺伝子型 HoFH 患者や複合ヘテロ接合体及びダブルヘテロ接合体患者も含まれており、これらの患者層でも強力な LDL-C 低下効果を示したことから、HoFH 患者に対する有効性が期待できる（「7.R.2 効能・効果及び本剤の投与対象について」の項参照）。これら国内外臨床試験成績を踏まえると、本剤は、他の脂質低下療法の有無を問わず、FH 患者及び心血管イベントリスクが高い non-FH 患者に対して、スタチンに追加投与される薬剤となるものと考ええる。

機構は、以下のように考える。高 LDL-C 血症は、動脈硬化性疾患の主要な危険因子の一つであり、日本動脈硬化学会の脂質異常症治療ガイド（2013 年版）において、患者背景に応じた LDL-C の管理目標値が定められている。また、FH 患者では、冠動脈疾患のリスクが高く、厳格な脂質管理が推奨されている。現在、HC 患者では、国内外のガイドラインにおいて、スタチンが高 LDL-C 血症に対する薬物療法の第一選択薬に位置付けられていること、国内第Ⅲ相試験（EFC13672 試験）ではスタチンへの上乗せで使用した場合の本薬による LDL-C 低下の上乗せ効果及び安全性が示されていることから、本剤の臨床的位置付けについても、スタチン療法の効果不十分例に対して、スタチンを含む既存治療に併用して投与する薬剤とすることが適切と考えるが、詳細については、「7.R.2 効能・効果及び本剤の投与対象について」の項で引き続き議論する。

### 7.R.2 効能・効果及び本剤の投与対象について

申請者は、申請効能・効果及び本剤の投与対象の妥当性について以下のように説明した。JAS ガイドラインにおいて、HC の治療介入については以下のように記載されている。non-FH 患者では、冠動脈疾患の既往の有無から一次予防若しくは二次予防のいずれかを確認し、一次予防の場合は冠動脈疾患以外の動脈硬化性疾患の危険因子である糖尿病、慢性腎臓病、非心原性脳梗塞、末梢動脈疾患の合併や既往の有無、及び冠動脈疾患による死亡確率（絶対リスク）に応じてリスク分類がなされ、これらのリスク分類に応じて脂質管理目標値が決定される。non-FH の治療において、生活習慣の改善を十分行ったにもかかわらず LDL-C の管理目標値に到達しない場合には、リスクに応じて薬物療法が考慮される。二次予防の場合は、生活習慣の改善と同時に薬物療法が考慮される。高 LDL-C 血症に対する薬物療法としてはスタチンが第一選択薬となる。HeFH は動脈硬化性疾患のリスクが高いため、虚血性心疾患の存在が疑われるときは運動療法の前に虚血性心疾患の治療を優先する。薬物療法はスタチンが第一選択薬となり、スタチン単独では十分な効果が得られない場合は他の脂質低下薬と併用するなど、厳格な脂質管理が推

奨されている。HoFH では冠動脈疾患の発症と進展リスクが著しく高いため、若年期から強力な LDL-C 低下治療を必要とする。

国内第Ⅲ相試験（EFC13672 試験）では、主要有効性評価項目であるベースラインから投与後 24 週時までの LDL-C 変化率について、スタチン併用下での、本薬のプラセボに対する優越性が検証された。さらに、部分集団解析により、HeFH 患者及び non-FH 患者のいずれの集団も、本薬投与により臨床的に意味のある LDL-C の低下が認められた。安全性に関しては、国内第Ⅱ相試験（DFH12361 試験）及び第Ⅲ相試験（EFC13672 試験）の結果から、日本人 HC 患者（HeFH 患者及び non-FH 患者）における本薬の良好な忍容性が示された。

HoFH 患者を対象とした本剤の臨床試験は実施していないが、以下の理由から、HoFH 患者についても、本剤は治療の選択肢になり得ると考えている。FH の診断については、LDL-C 180 mg/dL 以上、アキレス腱肥厚又は皮膚黄色腫の存在、2 親等内の血族に FH 又は早発性冠動脈疾患の存在のうち、2 つ以上の臨床所見を認める場合には HeFH と診断される。また、TC が 600 mg/dL 以上で、黄色腫と動脈硬化性疾患が小児期から認められ、両親が HeFH である場合には HoFH と臨床診断される（JAS ガイドライン）。FH は、LDLR、Apo B 又は PCSK9 をエンコードする遺伝子変異の優性遺伝、若しくは LDLR アダプター蛋白（LDLRAP1）をエンコードする遺伝子変異の劣性遺伝によって生じ、FH 患者の遺伝子型は通常ヘテロ接合体となるが、実臨床では主に表現型で HoFH 及び HeFH の診断がなされており、遺伝子型と表現型は必ずしも一致しない。HeFH 患者を対象とした本剤の海外第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験（EFC12492 試験、EFC12732 試験、CL-1003 試験、CL-1112 試験、CL-1119 試験、LTS11717 試験）には、表現型が HoFH である LDLR/ApoB 遺伝子のダブルヘテロ接合体、LDLR/PCSK9 遺伝子のダブルヘテロ接合体、LDLR 遺伝子の複合ヘテロ接合体のみならず、遺伝子型が HoFH である LDLR 遺伝子ホモ接合体や LDLRAP1 遺伝子ホモ接合体患者も組み入れられ、それらの患者においても、本薬により LDL-C の低下が認められ、安全性にも問題はなかった。本薬の作用機序を考慮すると、肝細胞表面に LDLR を発現しない null 型ホモ接合体の HoFH 患者では本剤の有効性は期待できないが、LDLR 活性が一部残存する場合には、遺伝子型が HoFH であっても本剤により LDL-C を低下させることができ、治療の選択肢になり得ると考える。

以上より、本剤の適用対象をより明確にするため、効能・効果を以下のように設定し、国内第Ⅲ相試験（EFC13672 試験）の対象となった患者の選択基準を、添付文書の【臨床成績】の項に記載する。また、スタチンとの併用について、「用法及び用量に関連する使用上の注意」において注意喚起を行う。さらに、HoFH 患者への使用経験がないことについて、「効能又は効果に関連する使用上の注意」において注意喚起を行う。

[申請者修正案]（下線部は申請時からの追加箇所）

<効能・効果>

心血管イベントの発現リスクが高い高コレステロール血症

家族性高コレステロール血症

ただし、以下の場合に限る。

- ・HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療で十分な効果が得られない場合

<効能・効果に関連する使用上の注意>

家族性高コレステロール血症のうちホモ接合体については使用経験がないので、本剤による治療の適

否を慎重に判断し、投与する場合には安全性や効果を確認しながら投与すること。〔「1. 重要な基本的注意」の項参照〕

#### ＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

本剤は、HMG-CoA 還元酵素阻害剤と併用して使用すること。

機構は、以下のように考える。現在の HC における薬物治療の基本はスタチン単独又はスタチンと他の作用機序の薬剤との併用による内服治療であること、本申請にあたって実施された国内第Ⅱ相試験（DFI12361 試験）及び国内第Ⅲ相試験（EFC13672 試験）は、スタチンとの併用で試験が実施され、当該試験成績をもとに日本人患者における本薬の有効性及び安全性が検討されていることを考慮すると、本剤は、少なくともスタチンを含む既存治療で効果不十分な患者に対して使用することが適切である。また、現在の脂質異常症治療においては、各脂質パラメータの変化のみではなく、本来の治療目標である、実際の心血管イベント低減についての評価も重要とされている中で、現時点では本薬による心血管イベントの低減を示すデータは得られていないこと、長期投与時の安全性についてはスタチンで得られているような極めて多数の患者での検討結果が得られていないこと等を考慮すると、本剤は、LDL-C 低下の必要性が高い、心血管イベントの高リスク患者に限定して選択されるべき薬剤である。本申請にあたって実施された国内第Ⅲ相試験（EFC13672 試験）では、スタチン併用下で心血管イベントのリスクが高いと判断される HC 患者、及び HeFH 患者において意義のある有効性及び許容可能な安全性が示されていることから、これらの患者を対象とすることが妥当である。また、前述した心血管イベントのリスクが高い患者に関しては、患者毎のリスクの評価が重要であり、リスクの評価において考慮すべき事項（高 LDL-C 血症以外のリスク因子の有無等）及び国内第Ⅲ相試験（EFC13672 試験）では、虚血性心疾患の既往等、HC に加えて他の心血管イベントのリスクも有する患者が対象とされていたこと等を適切に情報提供する必要があると考える。

HoFH については、HoFH 患者集団を対象とした本剤の臨床試験は実施されておらず、海外第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験に組み入れられた HoFH 患者数も非常に少ないことから、HoFH 患者における本剤の有効性及び安全性の検討は十分とは言えない。しかしながら、実臨床においては、TC 値や臨床所見から HoFH の診断を行うことがほとんどであり、遺伝子診断が一般的に行われていない状況であること、本薬の作用機序から LDLR が存在する患者では表現型が HoFH であっても本剤の有効性が期待できると考えられることから、本剤を HeFH だけでなく、HoFH にも投与可能な薬剤として医療現場に提供することは可能と判断する。ただし、例えば、null 型ホモ接合体の HoFH 患者では本剤の有効性は期待できないことから、本剤の投与後に LDL-C の低下作用が得られない症例では、漫然と投与せずに中止すべきであり、安全性に加えて、本剤の有効性も評価した上で、投与継続の可否を判断するよう注意喚起が必要と考える。以上の内容を添付文書上において適切に反映する必要があるが、効能・効果及び使用上の注意の具体的な記載については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

### 7.R.3 本剤の有効性について

#### 7.R.3.1 主要評価項目の妥当性について

HC の治療目的は心血管イベントの抑制であるが、本申請では本剤の心血管イベントの抑制効果を検証した臨床試験成績は提出されておらず、日本人を対象とした検証的試験である第Ⅲ相試験（EFC13672 試験）では、LDL-C のベースラインからの変化率が有効性の主要評価項目とされていた。そのため機構

は、本剤投与によって認められた LDL-C 低下の臨床的意義について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。多くの疫学的かつ薬剤学的介入試験において、LDL-C レベルと心血管イベントの相関が示されており、近年実施されたスタチンの臨床研究である TNT 試験、PROVE-IT 試験及び JUPITER 試験では、LDL-C 値について、それぞれ 77 mg/dL、62 mg/dL 又は 55 mg/dL まで低下が認められ、対照群（それぞれ 101 mg/dL、95 mg/dL まで低下した群又はプラセボ群）と比較して心血管イベントの有意な減少が示されている（N Engl J Med 2005; 352(14): 1425-1435、N Engl J Med 2004; 350: 1495-1504、N Engl J Med 2008; 359 (21): 2195-2207）。これらの 3 試験の事後解析の結果、それぞれ、LDL-C 値が 64 mg/dL 未満、40 mg/dL 未満又は 40~60 mg/dL、50 mg/dL 未満に到達した患者では、LDL-C 値がそれよりも高値の患者と比較して心血管イベントの発現率が低いことが示された（Am J Cardiol 2007; 100: 747-752、J Am Coll Cardiol 2005; 46: 1411-1416、J Am Coll Cardiol 2011; 57: 1666-1675）。また、Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration により実施された、約 170,000 名の患者を対象としたスタチンの心血管イベントに関する 26 の大規模試験のメタ解析では、試験開始時の LDL-C 値が 77 mg/dL 未満の患者においても、LDL-C 値が 38.6 mg/dL 低下する毎に主要心血管イベントが 20%減少することが示された（Lancet 2010; 376: 1670-1681）。しかしながら、LDL-C 値を顕著に低下させた場合（25 mg/dL 未満）のリスクベネフィットについては明らかになっていない。さらに、スタチン以外の薬剤でも、エゼチミブを用いた臨床試験（IMPROVE-IT 試験）において、シンバスタチンとエゼチミブの併用が、シンバスタチン単剤と比べて LDL-C 値を更に低下させ、7 年間のフォローアップ期間中の心血管イベントの発現率も有意に低下させることが示された（エゼチミブ併用群：32.7%、シンバスタチン単独群：34.7%）（N Engl J Med 2015; 372: 2387-2397）。以上のように、LDL-C は心血管イベントリスクに対する有効なサロゲートエンドポイントとして確立しており、LDL-C のベースラインからの変化率を主要評価項目としたことは妥当と考える。

本剤投与による LDL-C 値の低下と MACE 発現との関係について検討するため、海外第Ⅲ相試験 10 試験<sup>2)</sup> 併合データにおける、全体集団及び心血管イベントリスクが極めて高い患者の部分集団のそれぞれを対象に解析した結果、全体集団では、到達した LDL-C 値と心血管アウトカムとの関係が線形となる傾向が見られ、心血管イベントリスクが極めて高い患者集団では、到達した LDL-C 値と心血管イベントとの関係について、より低い LDL-C 値の範囲においても線形性が維持されていた。以上より、本剤投与による LDL-C 値の低下と心血管アウトカムとの間に頑健な線形性が示され、LDL-C 低下治療の臨床的意義が認められた。なお、心血管イベントに与える本剤の LDL-C 低下効果の影響を検証するための臨床試験（ODYSSEY OUTCOMES 試験）を現在実施中である。

機構は、以下のように考える。LDL-C と心血管イベントの関係については、これまでに複数の検討がなされており、相関が示されている。LDL-C 低下による心血管系へのベネフィットに関するこれまでのエビデンスの多くはスタチンを用いた臨床試験によるものであるが、スタチン以外の薬剤では、エゼチミブによる心血管イベント抑制作用が IMPROVE-IT 試験において示されている。本剤の海外長期投与試験（LTS11717 試験）では、標準治療に本薬を上乗せ投与した群（1553 例）と、標準治療群（788 例）とを比較した結果、LDL-C のベースラインからの変化量について、24 週時点及び 78 週時点で本薬群では標準治療群よりも低下しており、78 週時点までに認められた心血管イベント発現割合は、本薬群で 1.4%

<sup>2)</sup> プラセボ対照試験 5 試験（EFC12492 試験、CL-1112 試験、EFC12732 試験、EFC11568 試験、LTS11717 試験）及びエゼチミブ対照試験 5 試験（EFC11569 試験、EFC11716 試験、CL-1110 試験、CL-1118 試験、CL-1119 試験）

(22/1550 例)、標準治療群で 3.0% (24/788 例) であった。事後的な検討ではあるが、上記の申請者の説明にあるように海外第Ⅲ相試験の解析結果からも、本薬投与時の LDL-C レベルの低下が心血管イベントの低下と関係する可能性が示唆されている。以上より、本薬が心血管イベントを対照薬と比べて低減させることを検証した直接的な成績は現時点では得られていないが、スタチンに限らず LDL-C 値を低下させることは心血管イベント抑制に寄与することが示唆されている。また、現在得られている長期試験成績からは、本薬群で対照群と比較して有害事象の増加が示唆されるような傾向は認められていない。したがって現時点では、LDL-C 値の低下作用に関する本薬の有効性は示されており、医療現場に本剤を提供することの妥当性は示されていると考えるが、長期投与時の LDL-C 低下作用の持続や心血管イベント抑制作用も含めた本剤の長期的な影響については今後の検討課題であり、本邦における実臨床下での本剤の心血管イベント発現率への影響に関しては、製造販売後調査等において情報収集する必要がある。また、ACS の既往があり、脂質異常症の標準治療を行っている患者を対象に、本薬投与による心血管イベントの再発予防効果を検討する ODYSSEY OUTCOMES 試験が現在実施中であり、その結果については注視する必要がある。

### 7.R.3.2 HC 及び HeFH 患者における有効性について

申請者は、国内第Ⅲ相試験 (EFC13672 試験) で認められた本薬による LDL-C 低下の臨床的意義について、以下のように説明した。

国内外の全ての第Ⅲ相試験において、主要評価項目は、ITT 集団におけるベースラインから投与後 24 週時までの LDL-C 変化率としていた。国内第Ⅲ相試験 (EFC13672 試験) の ITT 解析において、ベースラインの LDL-C 値 (平均値±標準偏差) は、本薬群で  $141.1 \pm 26.8$  mg/dL 及びプラセボ群で  $141.6 \pm 26.7$  mg/dL であり、投与後 24 週時の LDL-C 値はそれぞれ  $52.8 \pm 25.0$  mg/dL 及び  $144.0 \pm 31.3$  mg/dL であった。本薬群のベースラインから投与後 12 週時及び 24 週時までの LDL-C 変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) について、プラセボ群との群間差は、それぞれ  $-85.2 \pm 2.7$  mg/dL 及び  $-89.9 \pm 3.1$  mg/dL であり、LDL-C 変化率で得られた結果と同様に、本薬群で大きく LDL-C 値が低下した。24 週間の二重盲検投与期間中すべての時点において、本薬群の多くの患者はあらかじめ規定した LDL-C の管理目標値 (「7.3.1 国内第Ⅲ相試験」の項参照) に到達し、投与後 24 週時に LDL-C の目標値に到達した患者の割合は、プラセボ群 (10.2%) に比べて本薬群 (96.7%) で高かった。

既存の標準的薬物療法によって LDL-C の管理目標値を達成できない FH 患者及び心血管イベントリスクの高い non-FH 患者における投与 24 週時点までの LDL-C のベースラインからの変化率について、プラセボ群に比べて本薬群では統計学的に有意な LDL-C 値の低下 (最小二乗平均値:  $-64.1\%$ ) 及び優れた管理目標達成率 (96.7%) を示した。その LDL-C 低下の程度 (24 週時の LDL-C 値 (平均値)  $52.8$  mg/dL 及びベースラインからの LDL-C 変化量 (最小二乗平均値±標準誤差)  $-87.8 \pm 1.8$  mg/dL) は、JAS ガイドラインの LDL-C 管理目標値を十分に達成するものであることから、臨床的にも意義のある LDL-C 低下であると考えられる。

また、国内第Ⅲ相試験 (EFC13672 試験) における、ベースラインから投与後 24 週時までの LDL-C 変化率の JAS ガイドラインにおけるカテゴリー別の解析は表 31 のとおりであり、各カテゴリー間の一貫性が認められた。

表 31 : JAS ガイドラインのカテゴリー別のベースラインから  
投与後 24 週時までの LDL-C 変化率 (EFC13672 試験 : ITT)

	HeFH 患者 (27 例)	冠動脈疾患の既往のある non-FH 患者 (14 例)	一次予防カテゴリーⅢの non-FH 患者 (102 例)
投与後 24 週時の LDL-C 値 (mg/dL) <sup>a</sup>	150.9±40.0	120.7±20.4	141.3±21.4
投与後 24 週時のベースラインからの LDL-C 変化率 (%) <sup>b,c</sup>	-54.8±5.0	-63.4±6.2	-67.1±2.7
投与後 24 週時のベースラインからの LDL-C 変化量 (mg/dL) <sup>b,c</sup>	-82.7±7.1	-80.9±8.9	-93.8±3.8

a : 平均値±標準偏差

b : 最小二乗平均値±標準誤差

c : 投与群、時点、投与群と時点の交互作用、JAS ガイドラインのカテゴリー、JAS ガイドラインのカテゴリーと時点の交互作用、投与群と時点の交互作用、投与群と JAS ガイドラインのカテゴリーと時点の交互作用を固定効果とし、ベースラインの LDL-C 値、ベースラインの LDL-C 値と時点の交互作用を共変量とした MMRM

機構は、本剤の日本人における有効性について、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験 (EFC13672 試験) において主要評価項目である投与 24 週時点までのベースラインからの LDL-C の変化率について本薬群のプラセボ群に対する優越性が示され、投与 24 週時点での本薬群の LDL-C 値は、ほとんどの患者で JAS ガイドラインで提示されている LDL-C の管理目標値に到達していた。本薬群における HeFH 患者は 27 例とごく少数例であり、限られた検討の結果ではあるものの、HeFH 集団においても明らかな LDL-C 低下作用が示された。以上より、日本人 HC 患者及び HeFH 患者における本薬の LDL-C 低下作用は示されていると判断する。

### 7.R.3.3 LDL-C 以外の脂質パラメータへの影響について

申請者は、本剤投与時の LDL-C 以外の脂質パラメータへの影響について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験 (EFC13672 試験) において、ベースラインから投与後 24 週時までの ApoB、non-HDL-C、TC、Lp(a)、TG、HDL-C 及び ApoA-1 の推移を検討した。プラセボ群と比較して、本薬群で ApoB、non-HDL-C、TC、Lp(a)、及び空腹時 TG の低下、HDL-C 及び ApoA-1 の上昇が認められた。また、ApoB は、ADA/ACC Consensus Conference Report (J Am Coll Cardiol 2008; 51(15): 1512-1524) における管理目標値に達し、non-HDL-C も JAS ガイドラインにおける管理目標値に達した。これらの脂質パラメータの変動は本薬の作用機序及び有効性と整合しており、本剤の投与により悪影響を及ぼすことはないと考えられる。

機構は、以下のように考える。HC 患者における本剤の有効性を評価するにあたっては、LDL-C の低下を重視すべきであるが、HDL-C 及び TG 等、他の脂質パラメータに関しても、本剤投与により悪影響がないか評価する必要がある。国内第Ⅲ相試験 (EFC13672 試験) において、本薬群では、ApoB、non-HDL-C、TC、Lp(a)、及び空腹時 TG は低下し、HDL-C 及び ApoA-1 は上昇したことから、少なくともこれらのパラメータに関して、安全性上懸念される影響は認められていないものと判断する。

### 7.R.3.4 長期投与時の有効性について

申請者は、本剤の長期投与時の有効性について、以下のように説明した。日本人 HeFH 患者及び心血管イベントリスクの高い non-FH 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (EFC13672 試験) において、本薬群 91.7% (132/144 例)、プラセボ群 91.7% (66/72 例) が、52 週間の投与を完了した。本薬の LDL-C 低下効果は投与後 4 週時から認められ、その効果は二重盲検投与期間が終了する投与後 52 週まで持続した (表 32)。

表 32：投与後 24 及び 52 週時点における LDL-C のベースラインからの変化率 (ITT)

	24 週時点		52 週時点	
	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
	70 例	138 例	66 例	133 例
各時点の値 (mg/dL) 平均値±標準偏差	144.0±31.3	52.8±25.0	136.1±30.7	53.0±25.3
各時点の変化率 (%) <sup>a</sup> 最小二乗平均値±標準誤差	1.6±1.8	-62.5±1.3	-3.6±1.9	-62.5±1.4

a：投与群、時点、投与群と時点の交互作用、heFH 集団の有無、heFH 集団の有無と時点の交互作用を固定効果とし、ベースラインの LDL-C 値、ベースラインの LDL-C 値と時点の交互作用を共変量とした MMRM

副次評価項目について、本薬投与後 52 週時では投与後 24 週時と同様に、LDL-C、ApoB、Non-HDL-C、TC、Lp(a)及び空腹時 TG についてプラセボ群と比べて本薬群で低下が認められ、HDL-C 及び ApoA-1 では増加が認められた。

機構は、以下のように考える。本剤の長期投与試験において、LDL-C の低下は維持されており、本剤の長期投与時の有効性は期待できる。一方で、これまでの臨床試験で得られた 150 mg Q2W の長期投与時の成績はごく限られていること、実臨床では臨床試験で評価された期間よりも長期間の投与が想定されること、さらに HoFH 患者での情報はこれまでに得られていないことから、製造販売後調査等において引き続き検討する必要がある。

#### 7.R.3.5 LDL アフェレーシス施行中の患者への本剤の投与について

機構は、LDL アフェレーシス施行中の患者における本剤の投与の可否等について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。LDL アフェレーシスにより、循環血中の LDL 粒子が取り除かれるとともに、血漿中 PCSK9 濃度も減少するが、LDL アフェレーシス施行後には、血漿中 LDL-C 濃度及び PCSK9 濃度は次第に上昇し、LDL アフェレーシスの施行周期中に施行前の濃度に戻る。LDL アフェレーシス後の減少した LDL-C 濃度の維持は PCSK9 濃度の低下効果によって説明でき、PCSK9 の減少が伴わなければ LDL-C 濃度は急速に施行前値に戻ると報告されている (Circ Res 2013; 113: 1290-1295)。以上を踏まえると、国内外臨床試験では、スクリーニング前 2 カ月以内に LDL アフェレーシス療法を受けたか、又は試験期間中に LDL アフェレーシスを受ける予定がある患者は除外されたため、LDL アフェレーシス施行患者における本剤の臨床試験成績はないが、本剤投与によって PCSK9 を阻害することで LDL アフェレーシス施行後の LDL-C 濃度を維持することができ、LDL アフェレーシス実施頻度の減少や離脱に寄与する可能性もある。しかしながら、LDL アフェレーシスの施行が本薬の有効性に及ぼす影響は否定できないことから、本薬の薬物濃度を維持するため、本薬の投与は LDL アフェレーシス施行後に実施することが適切と考える。なお、現在海外では、毎週又は隔週の LDL アフェレーシス療法が必要な HeFH 患者を対象として、本薬 150 mg Q2W またはプラセボをアフェレーシス完了直後に投与し、本薬が LDL アフェレーシスの実施頻度に与える影響について評価する国際共同試験 (ODYSSEY ESCAPE 試験) を実施している。

機構は、以下のように考える。本剤の投与対象には、FH で LDL アフェレーシス療法の適応となるような HC の患者も含まれると考えられ、また、申請者の説明を踏まえると、LDL アフェレーシス施行中の患者に対しても本剤の有効性が期待できる可能性があることから、現時点では LDL アフェレーシス

施行中の患者を本剤の投与対象に含めることは可能と考える。しかしながら、LDL アフェレーシス施行中の患者における本剤の適切な投与タイミング、有効性及び安全性は現時点で明らかとは言えないため、実施中の ODYSSEY ESCAPE 試験の成績が得られた際には、結果について速やかに医療現場に情報提供するとともに、適切な対応を取る必要がある。

#### 7.R.4 用法・用量について

##### 7.R.4.1 用法・用量について

申請者は、申請用法・用量の妥当性について、以下のように説明した。国内第Ⅱ相試験（DFI12361 試験）では、安定した用量のアトルバスタチンを併用している日本人 HC 患者を対象とし、本薬 50 mg Q2W、75 mg Q2W 及び 150 mg Q2W を 12 週間投与したときの LDL-C 変化率を指標として、本薬の至適用量を検討した。ベースラインから投与後 12 週時までの LDL-C の変化率のプラセボ群に対する群間差（最小二乗平均値 [95% CI]）は、本薬 50 mg Q2W 群で -52.16 [-60.75, -43.58] %、75 mg Q2W 群で -59.57 [-68.16, -50.99] %、150 mg Q2W 群で -69.05 [-77.64, -60.47] % であり、LDL-C は本薬の用量に依存して低下し、本薬のいずれの用量群においてもプラセボ群に比べ統計学的に有意に低下した（「7.2.1 国内第Ⅱ相試験」の項参照）。さらに、LDL-C の低下は投与後 2 週時から認められ、試験期間中すべての時点で維持されていた。また、これらの用量範囲において本薬の忍容性は良好であった。

JAS ガイドラインでは、FH 患者で LDL-C が管理目標値である 100 mg/dL 未満に達していない場合、治療前値からの 50%以上の低下を目指すことを推奨していることから、開始用量は LDL-C 値を少なくとも 50%低下させることが必要であると考えられた。国内第Ⅱ相試験（DFI12361 試験）において、ベースラインから投与後 12 週時までに LDL-C が 50%以上低下した患者の割合は、本薬 50 mg Q2W 群 60.0%（15/25 例）、75 mg Q2W 群 80.0%（20/25 例）であった。また、LDL-C の変化率について、本薬群の 95%CI の上限値は、50 mg Q2W 群では -48.69%、75 mg Q2W 群では -56.11% であり、75 mg Q2W 群は LDL-C の管理目標値である「治療前値から 50%以上の低下」を満たす結果となった。これらの結果から、多くの患者がそれぞれの LDL-C の管理目標値に到達するための本剤の用量は 75 mg Q2W で十分であると考えた。したがって国内第Ⅲ相試験（EFC13672 試験）では、75 mg Q2W を開始用量として選択した。

国内第Ⅱ相試験（DFI12361 試験）の結果から、本薬の用量に依存した LDL-C の低下が示され、ベースラインから投与後 12 週時までの LDL-C 変化率のプラセボ群との群間差は、本薬 150 mg Q2W 群で 75 mg Q2W 群に比べて大きかった。また、本薬の効果は、150 mg Q2W 投与で最大に達していた。さらに、第Ⅲ相試験（EFC13672 試験）の対象患者及び医療現場で実際に本剤の投与対象となる患者（HeFH 患者及び心血管イベントリスクの高い non-FH 患者）は、国内第Ⅱ相試験（DFI12361 試験）で評価された患者よりも心血管イベントリスクの高い患者であると考えられた。国内第Ⅱ相試験（DFI12361 試験）で本薬 150 mg Q2W の忍容性は良好であり、75 mg Q2W に比べて LDL-C の低下が大きかったことから、心血管イベントリスクの高い患者において本薬 75 mg Q2W で LDL-C の管理目標値に到達しなかった場合に、150 mg Q2W に増量することで更なる LDL-C の低下をもたらすことができると予想された。したがって、日本人患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（EFC13672 試験）では、本薬 75 mg Q2W を開始用量とし、十分な効果が得られず LDL-C が管理目標値に到達しない場合に、本薬 150 mg Q2W へ増量する用法・用量を設定した。

投与間隔は、外国人を対象とした用量設定試験 2 試験（DFI11565 試験及び CL-1003 試験）の以下の結果に基づき設定した。これらの試験において、本薬 Q2W 投与により、基礎治療や用量を問わず、検討した最低用量（50 mg Q2W）においても投与間隔とした 2 週間にわたり一定の LDL-C の低下作用が維持さ

れた。一方、安定した用量のスタチンを投与されている患者に本薬を Q4W で投与した場合でも、ベースラインから投与後 12 週時までに LDL-C の大きな低下が認められたが、その効果は投与間隔とした 4 週間にわたり十分に維持されていなかった。したがって、国内用量設定試験である第Ⅱ相試験 (DFI12361 試験) での評価に最適な投与間隔として Q2W を選択した。

国内第Ⅲ相試験 (EFC13672 試験) では、HeFH 患者及び心血管イベントリスクの高い non-FH 患者を対象に、本薬の有効性を安定した用量のスタチンとの併用投与で検討した。本薬群では 75 mg Q2W で投与を開始し、投与後 8 週時の LDL-C 値があらかじめ規定した目標値に到達しなかった場合に投与後 12 週以降 150 mg Q2W へ増量することとした。投与 24 週後までの LDL-C のベースラインからの変化率について、本薬 75 mg Q2W 又は 150 mg Q2W 投与によりプラセボ群に比べて有意に低下した (ベースラインからの LDL-C 変化率のプラセボ群との群間差 (最小二乗平均値) : -64.1%)。本薬の有効性は投与後 4 週時から認められ、主要評価時点である投与 24 週後まで維持された。ほとんどの患者 (138/140 例) では、本薬 75 mg Q2W 投与によりあらかじめ規定した LDL-C の目標値に到達し、投与後 12 週以降も 75 mg Q2W で維持された。一方、本薬 75 mg Q2W 投与で LDL-C の目標値に到達せず、投与後 12 週時に盲検下で 150 mg Q2W へ増量した患者は 2 例であったが、いずれにおいても増量効果が確認された。この増量による LDL-C の低下は、国内第Ⅱ相試験 (DFI12361 試験) で認められた 75 mg Q2W 群と 150 mg Q2W 群で得られた LDL-C 変化率の差 (約 9%) と同程度であった。また、国内第Ⅲ相試験 (EFC13672 試験) の結果から、本薬 75 mg 及び 150 mg Q2W は日本人患者において良好な忍容性を示し、増量の有無にかかわらず、安全性プロファイルは同様であった。さらに、国内第Ⅱ相試験 (DFI12361 試験) においても本薬は 75 mg Q2W 及び 150 mg Q2W のいずれの用量も忍容性は良好であり、用量による差異は認められなかった。以上のことから、本剤の用法・用量は、投与対象となった患者の多くが治療目標値に達し、かつ投与期間中安定した LDL-C の推移を示した 75 mg Q2W で投与を開始し、治療目標値に到達しない患者に対して 150 mg Q2W へ増量することが妥当であると考ええる。

機構は、国内第Ⅲ相試験 (EFC13672 試験) において、投与後 8 週時の LDL-C 値があらかじめ規定した目標値に到達せずに 150 mg Q2W へ増量された症例が、2/140 例のみと少なかったことから、150 mg Q2W を本邦における用法・用量に含めることの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相試験 (EFC13672 試験) では、JAS ガイドラインを参考に、LDL-C に関する増量基準 (HeFH 患者又は冠動脈疾患の既往がある non-FH 患者では 100 mg/dL 以上、一次予防カテゴリーⅢに該当する non-FH 患者では 120 mg/dL 以上) を設定し、投与後 8 週時点の LDL-C 値を基に、基準に合致した場合には盲検下で強制的に増量することとした。増量された 2 例の LDL-C 値の結果は表 33 のとおりであり、増量により LDL-C 値は増量例①及び②でそれぞれさらに 6.2% 及び 9.2%低下した。

表 33 : 非増量例及び増量例の LDL-C 値 (mg/dL)

	非増量例 <sup>a</sup> (138 例)	増量例①	増量例②
ベースライン時	140.0±24.4	227	240
投与 8 週時	49.1±21.4	104	168
投与 12 週時	49.3±20.7	104	169
投与 24 週時	51.9±23.6	90	147

a : 平均値±標準偏差

基礎治療としてスタチンを使用した海外第Ⅲ相試験 6 試験<sup>3)</sup>では、本薬 75 mg Q2W から投与を開始し、投与後 8 週時点の LDL-C 値が、患者のベースライン時の心血管イベントリスクに応じて事前に規定した基準に達していない場合、投与後 12 週時に 150 mg Q2W へ増量することとした。増量基準の LDL-C 値は、原則として、欧米のガイドライン（NCEP-ATPⅢ 2004 update、ESC/EAS 2011; 2012）に従い、心血管イベントリスクが極めて高い患者では、LDL-C 70 mg/dL 以上、心血管イベントリスクが高い患者では、LDL-C 100 mg/dL 以上の基準を規定した。上記 6 試験では、FH 患者のみを対象とした 2 試験（EFC12492 試験及び CL-1112 試験）で増量した患者の割合が高く（投与後 12 週以降に 1 回以上投与された患者のうち 38.6～43.4%）、ベースラインの平均 LDL-C 値も高かった。その他の試験では、投与後 12 週以降に 1 回以上投与された患者のうち、増量した患者の割合は 14.0～18.5%の範囲であった。6 試験の併合解析の結果、増量した患者における投与後 12 週時から 24 週時までの LDL-C 変化率（平均値±標準偏差）は $-14.2 \pm 30.5\%$ で、増量によりさらなる低下が認められ、投与後 12 週時から 24 週時までに 10%以上の LDL-C 低下が認められた患者の割合は 58.4%（178/1291 例）であった。

増量後の安全性について、海外第Ⅲ相試験 8 試験<sup>4)</sup>の併合解析結果を基に、投与後 12 週時の増量の有無別に有害事象の発現状況の検討を行った結果は表 34 及び表 35 のとおりであり、増量により有害事象のプロファイルに明らかな違いは認められなかった。

表 34：プラセボ対照試験併合での増量の有無別の有害事象発現率

	増量例 (228 例)	非増量例 (432 例)
背部痛	3.9 (9)	1.9 (8)
副鼻腔炎	3.5 (8)	2.8 (12)
胃腸炎	3.1 (7)	1.9 (8)
下痢	3.1 (7)	1.2 (5)
腹痛	3.1 (7)	0.5 (2)
筋痙縮	2.2 (5)	1.6 (7)
末梢性浮腫	2.6 (6)	0.7 (3)
インフルエンザ様疾患	2.2 (5)	1.4 (6)
血中 CK 増加	2.2 (5)	0.9 (4)

% (例数)

発現率が 2.0%以上、かつ増量群で非増量群よりも 0.5%以上発現率が高い有害事象

表 35：エゼチミブ対照試験併合での増量の有無別の有害事象発現率

	増量例 (180 例)	非増量例 (606 例)
高血圧	5.0 (9)	2.0 (12)
偶発的過量投与	3.9 (7)	3.3 (20)
筋肉痛	3.9 (7)	3.0 (18)
頭痛	3.9 (7)	1.3 (8)
副鼻腔炎	2.2 (4)	1.3 (8)
気管支炎	2.2 (4)	0.8 (5)

% (例数)

発現率が 2.0%以上、かつ増量群で非増量群よりも 0.5%以上発現率が高い有害事象

基礎治療としてスタチンを使用した海外第Ⅲ相試験 6 試験<sup>3)</sup>の併合データにおいて、増量の予測因子について検討した結果、ベースライン時の LDL-C 値と管理目標値との差が最も重要な増量の予測因子

<sup>3)</sup> EFC12492 試験、CL-1112 試験、EFC11568 試験、EFC11569 試験、CL-1110 試験及び CL-1118 試験

<sup>4)</sup> プラセボ対照試験 3 試験（EFC12492 試験、CL-1112 試験、EFC11568 試験）及びエゼチミブ対照試験 5 試験（EFC11569 試験、EFC11716 試験、CL-1110 試験、CL-1118 試験、CL-1119 試験）

と考えられ、ベースライン時の LDL-C 値と管理目標値との差が 30 mg/dL 未満の患者における増量割合は 9.0% (43/478 例)、差が 30 mg/dL 以上 60 mg/dL 未満では 19.6% (78/398 例)、差が 60 mg/dL 以上 90 mg/dL 未満では 42.8% (98/229 例)、差が 90 mg/dL 以上では 65.1% (121/186 例) であった。この予測因子は日本人にも該当すると考えられ、増量した 2 例の日本人患者は、いずれも HeFH 患者で、ベースライン時の LDL-C 値はそれぞれ 227 mg/dL 及び 240 mg/dL であり、管理目標値との差は 90 mg/dL 以上であった。以上より、本剤 150 mg Q2W を本邦における用法・用量に含めることは妥当であり、スタチン治療によっても LDL-C 値が高い日本人 HC 患者における医療ニーズを満たすことができると考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験 (EFC13672 試験) では、24 週時点までの LDL-C 値のベースラインからの変化率について、本薬群とプラセボ群との比較において統計学的な有意差が認められている。また、管理目標値への到達率等からも、臨床的に意義のある本薬の有効性が示され、許容可能な安全性が示されたと考えられるが、投与後 8 週時点で増量規定に合致し 150 mg Q2W に増量された 2 例を除き、大部分の症例 (138 例) では開始用量である本薬 75 mg Q2W で用法・用量が維持されていた。したがって、本剤の HC 及び HeFH に対する通常用法・用量は、75 mg Q2W とすることが適切である。

本剤の用法・用量として、150 mg Q2W への増量を含めることについては、以下のように考える。国内臨床試験では、150 mg Q2W が投与された症例は、国内第Ⅱ相試験 (DFI12361 試験) の 25 例と、国内第Ⅲ相試験 (EFC13672 試験) の 2 例のみであり、日本人における本薬 150 mg Q2W の有効性、安全性及び 75 mg Q2W から 150 mg Q2W への増量効果については、限られた検討しかなく行われていない。海外臨床試験に基づく検討については、増量基準とした LDL-C 値が国内臨床試験と異なり、特に心血管イベントリスクが極めて高い患者では、本薬投与後に、国内臨床試験では増量基準に該当しない程度にまで LDL-C が低下しても、LDL-C が 70 mg/dL 以上であれば増量される試験デザインであったために、国内臨床試験よりも LDL-C が低値であっても増量の対象となる患者がいたことに留意する必要がある。本邦の実臨床においては、海外臨床試験で増量の対象となった割合 (FH 患者のみを対象とした試験で 40%程度、その他の試験で 15%程度) よりも、増量が必要となる患者の割合は少ないことが想定される。実際、国内臨床試験において 2/140 例しか増量されなかったことは、本邦で増量の対象となる患者の割合が低いことを示唆している。一方、日本人における増量経験は、国内第Ⅲ相試験 (EFC13672 試験) の 2 例のみの限られたデータしかなく、十分な検討がなされてはいない状況ではあるものの、国内第Ⅱ相試験 (DFI12361 試験) では 75 mg Q2W 投与群と比較して 150 mg Q2W 投与群でより大きな LDL-C 低下作用が認められ、150 mg Q2W 投与群の患者で特段の安全性の懸念は示されていない。また、海外臨床試験において、本薬 75 mg Q2W から 150 mg Q2W への増量により、さらなる LDL-C 低下作用が認められており、増量の有無別の有害事象プロファイルの比較からは、増量時に特有の有害事象の発現や、顕著に増加する傾向のある有害事象は認められなかった。海外臨床試験成績より、FH 患者を含めて、ベースラインの LDL-C 値と管理目標値との差が大きい患者で、高用量への増量を要する患者が多い傾向が示唆されたことから、本邦の医療現場においても、国内臨床試験では少数しか含まれていなかったような LDL-C 値がより高い傾向にある HeFH の患者等に投与される場合に、高用量への増量が LDL-C 値の管理目標値への到達のために必要となる場合があるとも推察される。以上を考慮すると、本邦の医療現場においても、本剤 75 mg Q2W から 150 mg Q2W への増量を治療の選択肢として提供することが有益と考える。しかしながら、日本人患者における 150 mg Q2W の投与経験はごく限られており、特に長期投与時の有効性及び安全性は不明であることから、製造販売後の情報収集が必須である。

#### 7.R.4.2 併用するスタチンの種類及び用量について

機構は、併用するスタチンの種類や用量にかかわらず本剤の有効性及び安全性が期待できるのか、説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。スタチンは PCSK9 の産生を促して本薬の標的分子である PCSK9 を介するクリアランスに部分的に関与するため、スタチンの用量による LDL-C 変化率への影響を評価した。国内第Ⅲ相試験（EFC13672 試験）では、安定した用量のスタチンを 4 週間以上投与されても LDL-C が管理目標値に到達しない患者を対象にした。本試験での併用が許容されたスタチンは 6 種類（プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン）であったが、スタチンの用量は定義されておらず、本試験に組み入れられた患者で実際に併用されたスタチンの用量は、最低規格用量からスタチン強化療法の該当用量まで幅広かった。各スタチンの患者分布状況に応じて通常開始用量付近で高用量と低用量スタチンに分類して検討を行った結果は表 36 のとおりであり、国内第Ⅲ相試験（EFC13672 試験）の ITT 集団における 24 週時点における LDL-C のベースラインからの変化率について、各カテゴリーの症例数が少ないために結論的な考察は困難ではあるものの、特定のスタチン及び用量が本剤の有効性に影響を及ぼす傾向はないと考えた。

表 36：24 週時点におけるスタチンの種類毎のベースラインからの LDL-C 変化率（ITT）（EFC13672 試験）

スタチンの種類別	用量別	例数	LDL-C 変化率 平均値 [95% CI]
スタチン併用全体	—	208	-64.8 [-69.1, -60.5]
プラバスタチン	低用量	52	-65.2 [-73.2, -57.2]
	高用量	43	-68.5 [-76.8, -60.2]
シンバスタチン	低用量	7	-44.6 [-79.2, -10.0]
	高用量	1	—
フルバスタチン	低用量	1	—
	高用量	3	-63.4 [-107.0, -19.8]
アトルバスタチン	低用量	24	-67.4 [-87.3, -47.5]
	高用量	9	-67.5 [-78.8, -56.2]
ピタバスタチン	低用量	15	-58.0 [-75.2, -40.8]
	高用量	14	-63.4 [-77.0, -49.8]
ロスバスタチン	低用量	14	-72.5 [-92.5, -52.4]
	高用量	25	-49.8 [-64.8, -34.8]

海外第Ⅲ相試験<sup>5)</sup>については、強化スタチン療法（アトルバスタチン 40 mg 又は 80 mg、ロスバスタチン 20 mg 又は 40 mg）と非強化スタチン療法（シンバスタチン（用量不問）、アトルバスタチン 40 mg 未満、ロスバスタチン 20 mg 未満）の部分集団解析、並びにランダム化時のスタチン用量毎の部分集団解析を行ったが、いずれの試験においても、本薬群とスタチン用量との間の交互作用は認められなかった。

安全性に関して、国内第Ⅲ相試験（EFC13672 試験）の安全性解析対象集団について、スタチンの種類別に高用量又は低用量での有害事象の発現率を検討したところ、少数例の比較のため解釈には限界があるが、全体として有害事象の発現プロファイルは各部分集団で類似していた。

<sup>5)</sup> EFC12492 試験、CL-1112 試験、EFC11568 試験、EFC11569 試験、EFC12732 試験、CL-1110 試験、CL-1118 試験、LTS11717 試験

スタチンの併用が規定された国内外第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験 12 試験<sup>6)</sup>における有害事象を検討した結果は表 37 のとおりであった。プラセボ対照試験の併合解析において、本薬群のアトルバスタチンの高用量の集団は、低用量の集団より糖尿病の発現率がやや高かったが、この傾向は、プラセボ群でも同様に認められた。その他の解析においては、国内第Ⅲ相試験（EFC13672 試験）と同様に、スタチンの種類別かつ用量別の有害事象の発現プロファイルは類似していた。以上、本薬 75 mg Q2W 及び 150 mg Q2W 共にスタチンの種類や用量によって安全性上問題となるような傾向は認められなかった。

以上より、併用するスタチンの種類や用量にかかわらず、本剤の有効性及び安全性が期待できるものとする。

表 37：スタチンの種類及び用量別の有害事象発現率（国内外第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験併合）

		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	高用量	低用量	高用量	低用量	高用量
プラセボ 対照試験 併合	プラセボ群	67.5 (104/154)	77.7 (254/327)	79.7 (47/59)	75.0 (246/328)	81.5 (22/27)	80.6 (283/351)
	本薬群	70.0 (215/307)	76.0 (508/668)	77.6 (90/116)	74.8 (464/620)	84.3 (43/51)	79.8 (521/653)
エゼチミブ 対照試験 併合	エゼチミブ 群	69.2 (18/26)	63.5 (66/104)	50.0 (8/16)	67.2 (41/61)	75.0 (3/4)	84.4 (38/45)
	本薬群	59.4 (19/32)	70.0 (145/207)	64.0 (16/25)	70.9 (83/117)	80.0 (4/5)	79.0 (79/100)

% (例)

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験（EFC13672 試験）等においても、スタチン併用による本剤の有効性及び安全性が示されており、前述のとおり、本剤の臨床的位置付けとしては、スタチンによる治療を受けているにもかかわらず効果不十分な患者に対して上乗せで使用されるものと考えられる（「7.R.1 臨床的位置付けについて」及び「7.R.2 効能・効果及び本剤の投与対象について」の項参照）。国内外臨床試験でのスタチンの種類及び量で分類した本剤の有効性及び安全性の検討については、部分集団の大きさが異なること等から、その結果の解釈には限界があるが、併用されたスタチンの種類及び用量によらず、一定の本剤の有効性及び安全性が示されているものと判断できる。したがって、医療現場においても本剤に併用されるスタチンの種類及び用量にかかわらず、本剤の臨床的に意義のある LDL-C 低下作用と許容可能な安全性が期待されるものと考えられる。

以上、7.R.4.1 及び 7.R.4.2 の内容を含め、用法・用量は下記のとおりとすることが適切と考えるが、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

#### 〔用法・用量（機構案）〕

通常、成人にはアリロクマブ（遺伝子組換え）として 75 mg を 2 週に 1 回皮下投与する。効果不十分な場合には 150 mg を 2 週に 1 回投与に増量できる。

#### <用法及び用量に関連する使用上の注意>

本剤は、HMG-CoA 還元酵素阻害剤と併用して使用すること。〔日本人における本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。〕

<sup>6)</sup> プラセボ対照試験 9 試験（EFC12492 試験、CL-1112 試験、EFC12732 試験、EFC11568 試験、LTS11717 試験、DFI11565 試験、DFI11566 試験、CL-1003 試験、DFI12361 試験）及びエゼチミブ対照試験 3 試験（EFC11569 試験、CL-1110 試験、CL-1118 試験）

## 7.R.5 安全性について

### 7.R.5.1 LDL-C の過度の低下について

機構は、本剤投与時に限らず、LDL-C 値又はコレステロール値の低値に伴うリスクに関する現在までの知見について整理し、本剤投与時に問題とならないことが推定できるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の作用機序は、加速的な LDL-C 除去能の亢進と細胞輸送の増強である。コレステロールは細胞膜に不可欠な成分であり、ステロイドホルモン、ビタミン D 及び胆汁酸合成の前駆体である。特発性低コレステロールや LDL-C 低下に関する有害な影響についての議論は長年なされており、潜在的に害を及ぼす事象は、がん、神経学的事象（神経障害、神経認知事象及び出血性脳卒中）及び糖尿病等の領域に集中している。IMPROVE-IT 試験では、試験期間中の LDL-C 値（中央値）がシンバスタチン単独群で 69.5 mg/dL、シンバスタチンとエゼチミブ併用群で 53.7 mg/dL と、併用群で低値であったが、7 年間の追跡調査の結果、がん及びがんによる死亡等の安全性エンドポイント発現率に両群間で差は認められなかった（N Engl J Med 2015; 372: 2387-2397）。以上より、がん、神経学的事象、糖尿病、ステロイドホルモンなどの領域に潜在的な安全性の懸念はあるが、極めて低い LDL-C 値に安全性の懸念があることを示す報告は現時点ではほとんどなかった。

また申請者は、国内臨床試験における、LDL-C 値が著明に低値となった患者の安全性について、以下のように説明した。国内臨床試験で LDL-C 値が 2 回連続で 25 mg/dL 未満となった患者における有害事象の発現率は表 38 のとおりであり、国内第 II 相試験（DFI12361 試験）において、これらの患者における有害事象の発現率は、LDL-C 値にかかわらず各用量群での発現率と同程度であった。重篤又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められず、LDL-C 値が 2 回連続で 25 mg/dL 未満となった患者で特定の安全性上の懸念は認められなかった。また、国内第 III 相試験（EFC13672 試験）においても、LDL-C 値が 2 回連続で 25 mg/dL 未満まで低下した患者と、それ以外の集団における有害事象の発現率と比較して意味のある違いは認められなかった。なお、いずれの国内臨床試験においても、プラセボ群で該当する症例は認められなかった。

表 38 : LDL-C 値が 2 回連続で 25 mg/dL 未満となった患者における有害事象の発現率（国内臨床試験）

	DFI12361 試験			EFC13672 試験
	本薬 50 mg 群	本薬 75 mg 群	本薬 150 mg 群	本薬群
該当する症例の割合 (%) <sup>a</sup>	8.0 (2/25 例)	16.0 (4/25 例)	37.5 (9/25 例)	12.1% (17/140 例)
有害事象発現率 (%) <sup>b</sup>	50.0 (1/2 例)	50.0 (2/4 例)	55.6 (5/9 例)	82.4% (14/17 例)

a : 2 回連続で 25 mg/dL 未満となった患者数/全症例数

b : 有害事象が認められた 2 回連続で 25 mg/dL 未満となった患者数/2 回連続で 25 mg/dL 未満となった患者数

糖尿病については、国内第 III 相試験（EFC13672 試験）において、LDL-C 値が 2 回連続で 25 mg/dL 未満まで低下した患者（17.6%（3/17 例））でそれ以外の患者（5.6%（7/126 例））と比較して発現率が高かったが、LCL-C 低値を示した患者数が少なく本解析は探索的なものであることから、この結果は限定的なものであり、特定の安全性の懸念は確認されなかった。なお、上記 17 例中、本薬群 3 例（2.1%）で LDL-C 値が 2 回連続で 15 mg/dL 未満に到達したが、本薬と因果関係がある有害事象は認められなかった。

さらに申請者は、LDL-C が持続的に著しく低下した場合の安全性について、海外臨床試験成績に基づき以下のように説明した。低 LDL-C 値に関連する潜在的な安全性上の懸念（がん、神経学的事象、内分泌効果（性腺ホルモン及び副腎皮質ホルモン合成）、ビタミン E 欠乏症及び溶血性貧血）について評価した結果、神経学的事象及び神経認知的事象に関する兆候は認められなかった。神経学的事象のうち、

出血性脳卒中の既往を有する患者は海外第Ⅲ相試験から除外されており、海外第Ⅲ相試験において、LDL-C 値が 25 mg/dL 未満の患者で新たに出血性脳卒中と確定された事象はなかった。全般的に、新生物の発現率は低く、本薬群と対照群で同程度であり、本薬曝露と新生物発生との関係を示唆する結果は認められなかった。少なくとも 52 週間の投与を受けた患者のうち、悪性腫瘍の有害事象が報告された LDL-C 値が 25 mg/dL 未満の患者 (6/216 例) には、主として基底細胞癌 2 件、扁平上皮癌 2 件が発現したほか、ボーエン病、喉頭癌、皮膚有棘細胞癌及び口腔内扁平上皮癌が各 1 件発現した。ビタミン E については、LDL-C 値が 25 mg/dL 未満に維持された場合はビタミン E 値が正常下限未満となる率が上昇することが示された (ハザード比 : 5.23 [95%CI : 1.77, 15.47]) が、ビタミン E 値が正常下限未満となった患者 (本薬群 31 例、プラセボ群 1 例) で、神経認知及び神経障害に関連する有害事象は報告されていない (眼科的事象及びステロイドホルモンについては、「7.R.5.7 眼への影響について」の項及び「7.R.5.8 ホルモンへの影響について」の項参照)。

以上より、有害事象データ全体及び神経学的事象、神経認知学的事象、ビタミン E 値又はステロイドホルモン等、特に注意を要する安全性データに関する解析では、LDL-C 値が 25 mg/dL 未満又は 15 mg/dL 未満に 2 回連続して到達した患者とそれ以外の患者における安全性について比較した結果、いずれについても LDL-C 低値による安全性上の懸念は認められなかった。

本剤の申請用法・用量で開始用量とされている 75 mg Q2W では、低 LDL-C 値を示した患者はごく限られていること、管理目標値に到達せずさらなる LDL-C 低下が必要な場合に 150 mg Q2W へ増量することとしていることから、医療現場で極めて低い LDL-C 値に至る患者数は抑制できると考えられる。

機構は、本剤投与中に LDL-C 値が一定値以下まで下がった場合に、本剤の投与中止を検討する必要があるか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。LDL-C 値が 25 mg/dL 未満になった場合の安全性上の問題を示唆するデータはなく、PROVE-IT 試験等において、LDL-C 低下の潜在的なベネフィットを裏付けるエビデンスが認められたことから (N Engl J Med 2004; 350: 1495-1504)、現時点の臨床エビデンスに基づく本剤の投与中止を推奨することは支持されない。持続的に LDL-C 値が 25 mg/dL 未満となる患者のベネフィットとリスクのバランスは明確になっていないが、本剤投与を単純に中止すれば LDL-C 値は本剤投与前の状態に戻るため、患者の心血管イベントリスクを悪化させると考えられるので適切ではない。その代わりとして、医師は患者の脂質低下療法全体を評価し、脂質低下療法の調整の可否を決定すべきである。

機構は、以下のように考える。臨床試験において本剤を投与された患者では、既存の HC 治療薬による治療では通常到達しなかった、血清中 LDL-C 値が 25 mg/dL 未満といった顕著な低値を示す患者も認められており、その影響が十分に明確になっているとまではいえない。特に、本剤の長期投与時の安全性については、情報が十分に得られているとはいえない状況である。一方で、臨床試験における検討で、顕著な LDL-C の低下を認めた症例においても、有害事象の発現状況等への影響を示唆する結果は現時点では認められないこと、本剤投与によるものに限らず LDL-C 低値に伴うリスクについては、発がんリスクや脳出血リスクも含めて多くの議論がなされてきた中でも確定的な事象は見られていないこと等から、現時点で LDL-C 低値による何らかのリスクの上昇を強く懸念する根拠は示されていない。以上を考慮すると、本剤投与時には、75 mg Q2W を開始用量として、LDL-C 値が管理目標値に到達しない症例のみで 150 mg に増量することは可能だが、必要以上の LDL-C 低下をできるだけ避けるようにすべきである。また患者の状況に応じて、医療現場での個別の判断により、本剤の中断や併用薬の選択を含めて、

脂質管理のあり方を総合的に見直すことが適切と判断される場合はあり得るとは考えられるものの、本剤投与時の LDL-C 低値について、現時点では、一定の閾値以下への低下を避けるために一律に中止基準を設ける等の対策を講じる必要はないと考える。しかしながら、コレステロールは生体において重要な役割を果たす側面もあることから、顕著な LDL-C 低値の影響については今後も情報収集を続ける必要があり、製造販売後調査等においても LDL-C 値と安全性の関係等は引き続き評価を行い、新たな知見が得られた場合には、適宜対策を講じる必要があると考える。

#### 7.R.5.2 注射部位反応について

機構は、本剤が皮下注射製剤であることから、注射部位に関連した有害事象について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験（EFC13672 試験）において、認められた局所注射部位反応（局所注射部位反応の関連症状（疼痛、発赤、そう痒等）として治験責任医師により報告された事象）は本薬群 12.6%（18/143 例）、プラセボ群 4.2%（3/72 例）に認められたが、これらの局所注射部位反応はすべて軽度であった。150 mg Q2W へ増量した 2 例には、注射部位反応は認められなかった。本薬群における局所注射部位反応は、アレルギーの既往歴のある患者で 20.9%（14/67 例）であり、既往歴のない患者における 5.3%（4/76 例）と比較して多かった。また、女性での発現率（16.7%（10/60 例））は男性（9.6%（8/83 例））より高く、65 歳以上の患者での発現率（20.0%（10/50 例））は、65 歳未満（8.6%（8/93 例））より高かった。

グローバル併合安全性データ<sup>7)</sup>における局所注射部位反応（局所注射部位反応の関連症状（疼痛、発赤、そう痒等）として治験責任医師により報告された事象又は HLT「注射部位反応」）の発現率は、本薬群 6.1%（205/3340 例）、対照薬併合群 4.1%（78/1894 例）であり、本薬群で対照薬併合群より高かったが、局所注射部位反応の多くは軽度で一過性であった。本薬群の 1 例で重度の有害事象（注射部位反応）が認められたが、当該事象は投与後 393 日目に単発的に発現した事象で、特に処置なく消失した。注射部位反応は投与期間を通じて報告され、75mg Q2W と 150 mg Q2W の間に用量依存性は認められず、注射経路別（腹部、上腕部、大腿部）の発現率にも特定の兆候は認められなかった。以上を考慮し、これまでに得られている試験成績より、副作用として局所注射部位反応が認められる可能性があるため、添付文書（案）の「その他の副作用」の項に注射部位反応を記載することとした。

本薬投与時の注射部位反応は概して軽度で一過性事象であり、多くが投与継続中に特に処置なく回復していた。発現した注射部位反応に対して国内外の臨床試験で行われた処置は、抗ヒスタミン薬の内服又は外用、副腎皮質ステロイドホルモン剤の外用であり、一般的に注射剤又はワクチン接種により引き起こされる注射部位反応の対処方法と同様であった。したがって、本剤の投与により局所注射部位反応が発現した場合は、予防接種後の副反応発現時等に一般的にとられる処置と同様に、冷湿布、ステロイドホルモン剤や抗ヒスタミン剤の塗布等の局所保存的な処置を行うことで対応可能と考える。また、注射部位反応の発現や悪化を防ぐために、同一部位への反復投与を避けて投与することも推奨される。

機構は、以下のように考える。臨床試験で認められた注射部位反応に関する有害事象の発現率は、本薬群でプラセボ群よりも高く、また用量や投与期間にかかわらず認められていることから、本剤の投与

<sup>7)</sup> プラセボ対照試験9試験（DFI12361試験、DFI11565試験、DFI11566 試験、CL-1003試験、EFC11568試験、EFC12492試験、CL-1112試験、EFC12732試験、LTS11717試験）及びエゼチミブ対照試験5試験（EFC11569試験、CL-1110試験、CL-1118試験、EFC11716試験、CL-1119試験）の併合

中は、注射部位反応の発現に注意する必要がある。認められた有害事象の重症度や投与中止に至った患者が少なかったこと等を考慮すると、臨床使用上大きな問題となるような注射部位反応に関する懸念は示唆されていないと判断するが、注射部位反応に関連する有害事象を低減させるために、投与毎に注射部位を変更する等の注意喚起を行うことが適切である。

### 7.R.5.3 アレルギー性事象について

申請者は、本剤投与時のアレルギー性事象について、以下のように説明した。全身性アレルギーに関連した有害事象として、MedDRA SMQ「過敏症」に該当する PT から局所注射部位反応に関連する PT を除外した有害事象に基づき集計した。国内第Ⅱ相試験（DFI12361 試験）では、本薬群 6 例に全身性アレルギーに関連した有害事象（結膜炎、アレルギー性気管支炎、口内炎、皮膚炎、発疹）が認められ、プラセボ群では認められなかった。いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定され、重篤又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。アレルギー性気管支炎を発現した 1 例では、アレルギー性気管支炎の既往があり、ADA 陽性で中和抗体が認められたが、アレルギー性気管支炎と治験薬との因果関係は否定された。国内第Ⅲ相試験（EFC13672 試験）では、全身性アレルギーに関連した有害事象の発現率はプラセボ群（18.1%（13/72 例））と比較して本薬群（7.7%（11/143 例））で少なく、いずれの投与群においても重篤又は治験薬の投与中止に至った全身性アレルギーに関連した有害事象は認められなかった。なお、本薬群の ADA 陽性患者 1 例に接触性皮膚炎（非アレルギー性の右手首の接触性皮膚炎）が認められたが、治験薬最終投与から約 2 カ月後の発現であり、治験薬との因果関係は否定された。

グローバル併合安全性データ<sup>7)</sup>では、プラセボ対照試験併合における、全身性アレルギーに関連した有害事象の発現率（全有害事象及びプラセボ群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象（本薬群で 0.3%以上の有害事象））は表 39 のとおりであった。重篤な全身性アレルギーに関連した有害事象はいずれの投与群ともに 0.4%（本薬群 9/2476 例、プラセボ群 5/1276 例）に認められ、本薬群に認められた事象のうち貨幣状湿疹及び過敏症（各 1 例）は治験薬との因果関係が否定できないと判断され、投与中止に至った。なお、死亡例は認められなかった。本薬群 0.6%（14/2476 例）、プラセボ群 0.2%（2/1276 例）が、全身性アレルギーに関連した有害事象のために投与を中止した。併合データに含まれなかった海外第Ⅱ相試験（DFI11565 試験）においては、本薬 300 mg Q4W 投与群の 1 例に過敏性血管炎（報告事象名：白血球破砕性血管炎）が認められ、投与を中止した。

表 39：全身性アレルギーに関連した有害事象の発現率（プラセボ対照試験併合）

	プラセボ群（1276 例）	本薬群（2476 例）
全身性アレルギーに関連した有害事象	7.8 (99)	8.6 (213)
そう痒症	0.4 (5)	1.1 (28)
季節性アレルギー	0.5 (6)	0.8 (21)
接触性皮膚炎	0.2 (3)	0.4 (9)
薬物過敏症	0.1 未満 (1)	0.3 (8)
蕁麻疹	0.1 未満 (1)	0.3 (7)

%（例数）

エゼチミブ対照試験併合における、全身性アレルギーに関連した有害事象の発現率（全有害事象及びエゼチミブ群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象（本薬群で 0.3%以上の有害事象））は表 40 のとおりであった。重篤な全身性アレルギーに関連した有害事象は稀であり、本薬群の 1 例（過敏症）、

エゼチミブ群の2例（過敏症、蕁麻疹）に認められたが、いずれも致命的なものではなかった。治験薬の投与中止に至った全身性アレルギーに関連した有害事象は、エゼチミブ群（0.3%（2/618例））と比較して本薬群（0.8%（7/864例））で高かった。全身性アレルギーに関連した有害事象の発現とADA陽性の関連性は認められなかった。

表 40：全身性アレルギーに関連した有害事象の発現率（エゼチミブ対照試験併合）

	エゼチミブ群（618例）	本薬群（864例）
全身性アレルギーに関連した有害事象	5.3（33）	6.8（59）
発疹	1.0（6）	1.4（12）
そう痒症	0.5（3）	0.8（7）
湿疹	0.5（3）	0.6（5）
接触性皮膚炎	0.2（1）	0.5（4）
喘息	0.2（1）	0.3（3）
過敏症	0.2（1）	0.3（3）
皮膚炎	0（0）	0.3（3）

%（例数）

機構は、以下のように考える。海外臨床試験では、本薬群で対照群よりも全身性アレルギーに関連した有害事象が多く認められており、白血球破碎性血管炎などの重篤な事象も認められていることから、本剤投与中の全身性アレルギーに関連した事象の発現リスクには注意が必要であり、添付文書上で注意喚起を行うことが必要と考えるが、具体的な注意喚起は、専門協議の議論も踏まえて判断したい。国内臨床試験では、本薬群でプラセボ群よりも全身性アレルギーに関連した有害事象の発現が多い傾向は示されず、重篤又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかったが、限られた症例数での検討であることから、製造販売後調査においても継続して、日本人における全身性アレルギーに関連した事象の発現リスクについて情報収集を行う必要がある。

#### 7.R.5.4 CK 上昇及び骨格筋系有害事象について

申請者は、本剤投与時の骨格筋系有害事象について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験（EFC13672試験）では、骨格筋系有害事象（PT：筋肉痛、筋痙縮、筋攣縮、筋緊張、筋膜攣縮、四肢不快感、筋骨格不快感、筋骨格痛、四肢痛、背部痛、筋力低下、筋骨格硬直、筋拘縮、筋肉疲労、不随意性筋収縮）は本薬群 18.2%（26/143例）、プラセボ群 18.1%（13/72例）に認められ、発現率が10%以上かつプラセボとの差が2%以上の有害事象は、背部痛であった（本薬群 12.6%（18/143例）、プラセボ群 5.6%（4/72例））。CK 増加について、本薬群の 3.5%（5/143例）に軽度の有害事象及び PCSA が認められ、そのうち1例のみが治験薬との因果関係ありと判定された。すべてのCK 上昇は約1か月以内に回復し、CKの最大値はいずれの患者でもULN（男性：18-198 IU/L、女性：18-169 IU/L）の3倍から10倍以下の範囲であった。

グローバル併合安全性データ<sup>7)</sup>における骨格筋系有害事象について、プラセボ対照試験併合では、本薬群 15.1%（373/2476例）、プラセボ群 15.4%（197/1276例）に認められ、エゼチミブ対照試験併合では、本薬群 13.8%（119/864例）、エゼチミブ群 16.5%（102/618例）に認められた。個々の有害事象の発現率は本薬群と対照群で類似しており、骨格筋系有害事象全体、重篤又は治験薬の投与中止に至った骨格筋系有害事象について本薬群における特定の安全性の懸念は認められなかった。また、CK 増加の有害事象について、プラセボ対照試験併合では、プラセボ群 1.2%（15/1276例）、本薬群 0.9%（22/2476例）に認められ、エゼチミブ対照試験併合では、エゼチミブ群 0.8%（5/618例）、本薬群 0.8%（7/864例）に

認められた。本薬群の大部分の患者のCKの最大値は、ULNの3倍から10倍以下の範囲であったが、3例にULNの10倍を超えるCK増加が認められた。これらの3例で認められたCK増加は、いずれも治験薬との因果関係は否定され、骨格筋関連事象の症状は併発していなかった。なお、ULNの10倍を超えるCK増加の発現頻度は、プラセボ群及びエゼチミブ群と比較して本薬群で低く、大部分のCK上昇は、約1カ月で回復した。

以上の結果から、本剤にCK増加を含め、骨格筋系有害事象を引き起こす又は増加させるような潜在的な安全性リスクはないと考えた。しかしながら、本剤は、CK増加を含む骨格筋系有害事象を引き起こすことがよく知られているスタチンと併用されることから、本剤を投与する患者では、日常診療の中で骨格筋系有害事象の発現を注意深く観察すべきであり、重要な基本的注意において、「本剤と併用されるHMG-CoA還元酵素阻害剤の添付文書における「使用上の注意」の禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の記載を確認すること。」と記載している。

機構は、以下のように考える。国内外臨床試験において、本薬投与時のCK上昇及び骨格筋系有害事象の発現頻度は、プラセボ群あるいはエゼチミブ群と比較して高い傾向は認められておらず、またこれらの試験ではほとんどの症例でスタチンを併用していることも考慮すると、本薬群で認められたCK値上昇及び骨格筋系有害事象が必ずしも本薬によるものとは判断できない。一方で、国内臨床試験では、本薬投与時のCKの最大値はULNの10倍以下の範囲であったが、少数例での検討であること、海外臨床試験ではULNの10倍を超えるCK値上昇等も認められていることから注意が必要と考えられ、製造販売後も引き続き骨格筋系有害事象及びCK値の変動について情報収集する必要がある。

#### 7.R.5.5 抗体産生について

申請者は、本剤投与時の抗体産生について、以下のように説明した。国内第Ⅱ相試験(DFI12361試験)では、本薬群の8例(50 mg群1例、75 mg群4例、150 mg群3例)にADAが認められ、150 mg群の1例に中和抗体が認められた。国内第Ⅲ相試験(EFC13672試験)では、本薬群2.8%(4/143例)、プラセボ群1.4%(1/72例)にADAが認められたが、中和抗体は認められず、ADA陽性例で特定の安全性上の問題は確認されなかった。

海外第Ⅲ相試験10試験併合<sup>2)</sup>において、ADAは本薬群4.8%(147/3033例)、対照群0.6%(10/1708例)に認められ、そのうち、ADAが持続性(12週間以上の間隔で連続して2検体で陽性検出)と判断された患者は、本薬群で26.5%(39/147例)であり、本薬群での抗体発現までの時間(中央値)は12週間であった。有害事象の発現率はADA陽性患者で76.2%(112/147例)、陰性患者で75.9%(2191/2886例)であり、本薬群において、ADA陰性患者と比較してADA陽性患者で発現率が高かった有害事象(4%以上に認められ群間差が2%以上)は、鼻咽頭炎(陽性患者12.2%(18/147例)、陰性患者10.1%(291/2886例)、以下同順)、注射部位反応(10.2%(15/147例)、5.8%(167/2886例))、背部痛(7.5%(11/147例)、4.0%(116/2886例))、頭痛(6.8%(10/147例)、4.5%(129/2886例))であった。また、本薬群における全身性アレルギーに関連した有害事象の発現率はADA陽性患者8.8%(13/147例)、陰性患者8.2%(238/2886例)で、全身性アレルギーに関連した重篤な有害事象として、ADA陽性患者2例に過敏症が認められた。ADA陽性患者では注射部位反応の発現頻度が10.2%(15/147例)であり、ADA陰性患者(5.8%(167/2886例))と比較して高かったが、注射部位反応のほとんどが軽度で一過性であった。本薬群の1.2%(36/3033例)に中和抗体が認められたが、全身性アレルギーに関連した事象や免疫系障害を含め、特記すべき安全性上の懸念は認められなかった。

概して、ADA 陰性例と比較して ADA 陽性例で臨床的に意味のある安全性の差は認められなかった。一方、中和抗体陽性例での注射部位反応の発現率は 11.1% (4/36 例) であり、ADA 陰性例 (5.9% (169/2866 例)) と比較して高かったが、中和抗体陰性の ADA 陽性例での発現率 (9.0% (15/167 例)) とほぼ同程度であった。また、国内外の臨床試験において、ADA の発現は本薬の LDL-C 低下作用に影響を及ぼさず、中和抗体が認められた患者においても同様であった。以上より、抗体を一般的な医療現場で測定する必要性はないと考える。なお、添付文書の「その他の注意」の項において、臨床試験で得られた抗体に関する情報を記載している。

機構は、以下のように考える。申請者の考察にあるように、本剤投与時には、本薬に対する抗体が産生される可能性があるが、国内外臨床試験において ADA の発現率は低く、ADA 陽性例においても有効性の減弱を示唆する結果は認められていない。安全性については、抗体産生に関連したアレルギー反応に関する有害事象の発現頻度について、注射部位反応以外には、臨床的に特段問題となるような有害事象が増加する傾向は認められていない。ADA 陽性例では、ADA 陰性例に比べて注射部位反応の発現頻度が高い傾向が示されたが、注射部位反応の多くは一過性で回復していること、また本薬の投与中止に至った症例の割合についても、ADA 陰性例に比べて特に多い傾向は示されていなかったことを考慮すると、現段階では抗体産生に関する特段の対応は不要と判断する。また、ADA 陽性例の 2~3 割に中和抗体の発現が認められたが、本薬の有効性が減弱するような傾向はこれまで示されていないことから、中和抗体に関しても、現時点でその発現に対する特段の対応は不要と判断する。医療現場での抗体測定については、その臨床的な意義を考慮すると、現時点での定期的な測定の必要性は高くなく、本剤投与中に重篤なアレルギー性の反応が生じた場合又は長期投与中に、本薬の有効性の減弱が認められた場合等に、必要性に応じて検討されることが適切である。ただし、ADA の発現と本薬の有効性及び安全性との関係について、特に日本人での検討は限られた症例数でしか行われていないため、製造販売後も関連する情報収集を行い、必要に応じて医療現場に情報提供を行うことが重要である。

#### 7.R.5.6 認知機能への影響について

申請者は、本剤の神経認知機能への影響について、以下のように説明した。神経認知的事象として、MedDRA HLGТ の「譫妄 (錯乱を含む)」、「認知および注意障害」、「認知症および健忘」、「思考障害および認知障害」、「精神的機能障害」に分類される事象を集計した。国内第Ⅱ相試験 (DFI12361 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (EFC13672 試験) では、神経認知的事象に該当する有害事象を発現した患者はいなかった。

グローバル併合安全性データ<sup>7)</sup> では、プラセボ対照試験併合において、神経認知的事象に該当する有害事象は表 41 のとおりであった。

表 41：神経認知学的事象に該当する有害事象（プラセボ対照試験併合）

	プラセボ群 (1276 例)	本薬群 (2476 例)
神経認知学的事象	0.7 (9)	0.8 (21)
錯乱状態	0.1 未満 (1)	0.2 (6)
記憶障害	0.1 未満 (1)	0.2 (5)
健忘	0.2 (2)	0.2 (5)
認知症	0.2 (2)	0.1 未満 (1)
一過性全健忘	0.1 未満 (1)	0.1 未満 (1)
注意力障害	0.1 未満 (1)	0.1 未満 (2)
術後錯乱	0 (0)	0.1 未満 (1)
失見当識	0 (0)	0.1 未満 (1)
前頭側頭型認知症	0 (0)	0.1 未満 (1)
譫妄	0.1 未満 (1)	0 (0)
アルツハイマー型認知症	0.1 未満 (1)	0 (0)

% (例数)

これらの有害事象の転帰について、本薬群 21 例中「回復」10 例及び「未回復」11 例、プラセボ群 9 例中「回復」3 例、「回復したが後遺症あり」1 例、「未回復」4 例及び「死亡」1 例であり、有害事象の転帰について本薬群とプラセボ群との間に顕著な違いは認められなかった。

エゼチミブ対照試験併合における神経認知学的事象に該当する有害事象は表 42 のとおりであった。

表 42：神経認知学的事象に該当する有害事象（エゼチミブ対照試験併合）

	エゼチミブ群 (618 例)	本薬群 (864 例)
神経認知学的事象	1.0 (6)	0.9 (8)
記憶障害	0 (0)	0.3 (3)
錯乱状態	0.3 (2)	0.2 (2)
健忘	0.3 (2)	0.1 (1)
失語症	0 (0)	0.1 (1)
アルツハイマー型認知症	0 (0)	0.1 (1)
幻覚	0 (0)	0.1 (1)
注意力障害	0.3 (2)	0 (0)
一過性全健忘	0.2 (1)	0 (0)

% (例数)

これらの有害事象の転帰について、本薬群 8 例中「回復」5 例及び「未回復」3 例、エゼチミブ群 6 例中「回復」3 例及び「未回復」3 例であった。

以上より、本薬投与により、神経認知学的事象に関する安全性上の懸念は認められなかった。しかしながら、神経認知学的事象について他の脂質低下薬の安全性情報に基づき FDA より評価要請を受けたことを考慮し、これらの事象について製造販売後も情報収集を行うこととしている。

機構は、本剤投与時の認知機能に関連する有害事象について、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験（EFC13672 試験）では、明らかな神経認知学的事象の発現は認められず、またグローバル併合安全性データでは、プラセボ群又はエゼチミブ群との比較において、本薬群で明らかに神経認知学的事象の発現頻度が高まる可能性は示唆されていないが、海外長期投与試験（LTS11717 試験）では、本薬群でプラセボ群よりも神経認知学的事象が多く認められている（それぞれ 1.2% (18/1550 例) 及び 0.5% (4/788 例)）。コレステロールは脳の神経活動に不可欠であること、症例数及び期間ともに限られた中でのこれらの検討には限界があり、認知機能に対するより長期的な本剤の影響には不明な点も多いことを考慮すると、本剤によるコレステロール低下作用が長期的には神経機能に影響を与える可能性が必ずしも否定できな

いことから、製造販売後にも本剤を長期投与した際の認知機能に与える影響について、情報を継続して収集することが適切と考える。

#### 7.R.5.7 眼への影響について

申請者は、本剤の眼科学的事象への影響について、以下のように説明した。眼科学的事象については、SMQ「視神経障害」（広域及び狭域）、「網膜障害」（狭域）及び「角膜障害」（狭域）に分類される有害事象に基づき集計した。国内第Ⅲ相試験（EFC13672 試験）では、眼科学的事象に関連する有害事象が本薬群 2.8%（4 例、糖尿病網膜症、網膜静脈閉塞、硝子体出血及び同名性半盲各 1 例）、プラセボ群 2.8%（2 例、糖尿病網膜症 2 例）に認められた。本薬群の 1 例（硝子体出血）は重篤と判断されたが、本薬との因果関係は否定された。

グローバル併合安全性データ<sup>7)</sup>について、プラセボ対照試験併合において、眼科学的事象は本薬群 1.8%（44/2476 例）、プラセボ群 1.4%（18/1276 例）に認められ、発現頻度の高かった有害事象は、非特異的な事象（視力低下、視力障害、色覚検査異常）や、対象集団の年齢層でよく見られる網膜障害（硝子体浮遊物、硝子体剥離、網膜剥離等）であった。重篤な眼科学的事象は、本薬群 0.3%（7 例、脱髄、視神経炎、網膜動脈塞栓症、網膜剥離、網膜出血、網膜静脈血栓症・硝子体剥離及び視力障害各 1 例）、プラセボ群 0.2%（3 例、網膜静脈閉塞 2 例、網膜静脈閉塞・糖尿病網膜症 1 例）に認められた。治験薬の投与中止に至った眼科学的事象は、本薬群 2 例（視神経炎及び硝子体浮遊物各 1 例）に認められ、プラセボ群では認められなかった。エゼチミブ対照試験併合において、眼科学的事象は本薬群 0.8%（7 例）、エゼチミブ群 0.5%（3 例）に認められた。重篤な眼科学的事象は本薬群 1 例（網膜剥離）に認められたが、エゼチミブ群では認められなかった。治験薬の投与中止に至った眼科学的事象はいずれの投与群においても認められなかった。以上より、眼科学的事象について、安全性上の懸念は認められなかった。

機構は、本剤の眼への影響について、以下のように考える。国内臨床試験では、本薬群でプラセボ群よりも眼科学的事象が多い傾向は認められていないが、海外グローバル併合安全性データでは、対照群よりも本薬群で眼科学的事象が多く発現する傾向が認められており、海外長期投与試験（LTS11717 試験）においても、本薬群 2.5%（38/1550 例）でプラセボ群 1.9%（15/788 例）よりも眼科学的事象が多い結果であった。しかしながら、本薬と眼科学的事象との因果関係は明らかではなく、現時点では眼科的検査でのモニタリング等を必要とするような結果は得られていないと判断する。ただし、これらは限られた症例数及び期間での評価であり、眼科学的事象に対するより長期的な本剤の影響は不明であることから、眼科学的事象については、製造販売後調査等における長期的な評価が必要である。

#### 7.R.5.8 ホルモンへの影響について

機構は、本剤がコレステロール低値をもたらすことから、ステロイドホルモンへの影響について説明するよう申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験（EFC13672 試験）では副腎又は性腺ホルモンの測定は実施しなかった。副腎又は性腺ホルモンに関連した内分泌障害(SOC)、生殖系および乳房障害(SOC)及び臨床検査(SOC)に分類される有害事象の発現は本薬群、プラセボ群ともに少なく、本薬群において重篤又は治験薬の投与中止に至った副腎又は性腺ホルモンに関連する有害事象は認められなかった。また、LDL-C 値が 2 回連続で 25 mg/dL 未満を示した患者のうち 1 例に前立腺腫大が認められたが、本薬との因果関係は否定された。

海外長期投与試験（LTS11717 試験）において、コルチゾール値、ACTH、黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン、総テストステロン（男性）及びエストラジオール（ホルモン避妊薬を使用していない閉経前女性）を測定し、関連する有害事象も含め、本薬による副腎又は性腺ホルモンへの影響を評価した。副腎又は性腺ホルモンの異常が認められた患者の割合は、本薬群とプラセボ群で同程度であり、本薬群において LDL-C 値が 2 回連続で 25 mg/dL 未満を示した患者で、血中コルチゾール減少及び勃起不全各 1 例が認められた。

以上の結果から、副腎又は性腺ホルモンに関連する検査値の変動について、本薬群及びプラセボ群の間に意味のある違いは認められず、コルチゾール欠乏又は性腺機能不全の可能性を示唆する傾向は認められなかった。しかしながら、国内臨床試験における性腺ホルモンに関する安全性情報は限られているため、製造販売後も情報収集することとした。

機構は、以下のように考える。海外長期投与試験（LTS11717 試験）でのホルモン値については、極めて限られた例数での検討ではあるが、本薬によるステロイドホルモンへの明らかな影響を示唆する傾向は見出されず、また、国内外臨床試験において、性ホルモン等に関連する有害事象が本薬群で特に高率に発現する等の傾向は認められないこと（「7.R.5.1 LDL-C の過度の低下について」の項参照）から、現時点で、特段の検査等の実施を規定する必要はないと判断する。しかしながら、現時点までに得られているのは、限られた症例数における、短期間の本薬投与に伴う LDL-C 低値がステロイドホルモンに与える影響に関する情報であり、長期間にわたる LDL-C 低値の影響は不明であることから、製造販売後調査等における長期的な評価が必要である。

#### 7.R.5.9 肝機能障害の発現リスクについて

本薬の作用機序より、肝臓への悪影響が懸念されることから、機構は、国内外の臨床試験における肝機能障害に関する有害事象、AST 及び ALT 等の検査値の上昇の発現状況、並びに画像検査の結果等を説明した上で、本剤の肝臓関連の副作用のリスクについて、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内臨床試験及び海外第Ⅲ相試験（10 試験中 8 試験）は、スタチン治療への上乗せ投与にて実施し、海外第Ⅲ相試験 10 試験併合<sup>2)</sup>のうち、プラセボ対照試験併合では、ほとんどすべての患者がスタチンを併用し、エゼチミブ対照試験併合では、約 75～80%の患者がスタチンを併用していた。さらに、海外臨床試験では、いずれの群でも約 40%の患者はベースライン時に BMI が 30 kg/m<sup>2</sup> 以上であり、脂肪肝であった可能性がある。国内第Ⅱ相試験（DFI12361 試験）では、有害事象として肝障害が本薬 50 mg Q2W 群の 1 例（アトルバスタチン 5 mg 併用）に認められ、投与 85 及び 125 日目（フォローアップ期間中）に ALT が ULN の 3.8 倍（ベースライン値の 4.4 倍）まで増加し、AST も ULN の 3.96 倍まで増加した。これらは治験薬及びアトルバスタチンと因果関係ありと判断されたが、処置を要さず回復した。国内第Ⅲ相試験（EFC13672 試験）では、本薬群 5.6%（8/143 例）、プラセボ群 2.8%（2/72 例）で有害事象として肝機能障害が認められたが、いずれも重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至る有害事象ではなかった。治験薬との因果関係が否定されなかった肝機能障害に関する有害事象は、本薬群 0.7%（1 例）、プラセボ群 1.4%（1 例）であった。国内第Ⅲ相試験（EFC13672 試験）において、肝機能検査の PCSA が認められた症例の割合は表 43 のとおりであり、これらはベースラインで肝機能障害を有していた患者で多く認められた。Hy's law に該当する症例（ALT が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超）は認められなかった。

表 43：52 週投与時の肝機能検査の PCSA (EFC13672 試験)

	プラセボ群 (72 例)	本薬群 (143 例)
ULN の 3 倍を超える ALT 増加	1.4 (1)	3.5 (5)
ULN の 5 倍を超える ALT 増加	0 (0)	1.4 (2)
ULN の 3 倍を超える AST 増加	1.4 (1)	1.4 (2)
ULN の 5 倍を超える AST 増加	0 (0)	1.4 (2)
ULN の 10 倍を超える AST 増加	0 (0)	0.7 (1)

% (例数)

グローバル併合安全性データ<sup>7)</sup>において、肝機能障害に関連する有害事象 (MedDRA SMQ「肝障害」に分類される事象) は、プラセボ対照試験併合では、本薬群 2.5% (61/2476 例)、プラセボ群 1.8% (23/1276 例) に認められ、主な有害事象は、ALT 増加 (1.1% (28 例)、0.7% (9 例)、以下同順)、 $\gamma$ -GTP 増加 (0.4% (10 例)、0.2% (3 例))、肝酵素上昇 (0.3% (7 例)、0.1%未満 (1 例))、AST 増加 (0.2% (5 例)、0% (0 例))、脂肪肝 (0.2% (4 例)、0.3% (4 例)) であった。重篤な有害事象は、プラセボ群 0.1%未満 (1 例、脂肪肝)、本薬群 0.3% (8 例、ALT 増加 3 例、A 型肝炎、アルコール性肝炎、肝細胞損傷、肝酵素上昇及び国際標準比増加各 1 例) に認められたが、死亡に至った有害事象はなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群 0.4% (9 例、ALT 増加 4 例、肝酵素上昇 2 例、アルコール性肝炎、 $\gamma$ -GTP 増加及びトランスアミナーゼ上昇各 1 例)、プラセボ群 0.2% (2 例、脂肪肝及び ALT 増加各 1 例) であった。エゼチミブ対照試験併合では、肝機能障害に関連する有害事象は、本薬群及びエゼチミブ群でそれぞれ 1.9% (16/864 例) 及び 2.3% (14/618 例) に認められ、主な有害事象は ALT 増加 (本薬群 0.6% (5 例)、エゼチミブ群 0.8% (5 例)、以下同順)、脂肪肝 (0% (0 例)、0.6% (4 例)) であった。重篤な有害事象は、本薬群 1 例 (E 型肝炎) に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群 0.5% (4 例、ALT 増加、トランスアミナーゼ増加、トランスアミナーゼ増加及び肝病変の併発、ALT 増加及び AST 増加の併発各 1 例)、エゼチミブ群 0.2% (ALT 増加 1 例) に認められた。

肝機能検査値異常に関して、プラセボ対照試験併合では、ALT 増加の PCSA の発現率に両群間に差は認められなかった。ULN の 3 倍を超える ALT 増加の発現率は、本薬群 1.7% (41/2455 例) 及びプラセボ群 1.4% (18/1266 例) であった。ULN の 3 倍を超える ALT 増加及び ULN の 2 倍を超える総ビリルビン増加が認められた患者は、プラセボ対照試験併合では本薬群 1 例、プラセボ群 2 例に認められ、これらの患者は Hy's law には該当したが、他に原因があることが確認された (A 型肝炎、胆管炎又は急性胆嚢炎)。エゼチミブ対照試験併合において、ALT が ULN の 3 倍を超えた症例は、本薬群で 9 例、エゼチミブ群 1 例に認められたが、本薬群の 9 例は、原因が説明可能な症例、交絡因子が特定された症例又は本剤の投与中に ALT が正常に戻った症例であった。AST 増加については、プラセボ対照試験併合において、PCSA の発現率に差は認められなかった (本薬群 1.1% (28/2455 例)、プラセボ群 1.4% (18/1266 例))。エゼチミブ対照試験併合において、ULN の 3 倍を超える AST は本薬群の 1.2% (10/849 例) に認められ、エゼチミブ群では認められなかった。

海外臨床試験では一部の患者に対して、肝機能障害又は肝機能上昇を診断するため、画像検査 (主に超音波検査) を実施した。肝機能に関する有害事象、肝機能検査における PCSA 及び経時的平均変化の包括的レビューでは、肝機能障害や肝機能検査の異常値の発現において、本薬群と対照群 (特にプラセボ群) との間に差は認められず、本剤投与に関連した肝機能障害の潜在的なリスクは示唆されなかった。

機構は、以下のように考える。国内外のこれまでの臨床試験の結果からは、本薬が原因となり Hy's law に該当するような重篤な肝機能障害をきたした症例はこれまでに認められていない。また、国内外臨床

試験の多くはスタチン併用投与下で実施されたことからスタチンが肝機能障害に影響を及ぼした可能性も考えられる。しかしながら、国内臨床試験において、プラセボ群よりも本薬群で肝機能検査異常が多い傾向が示され、また海外臨床試験においても、重篤な肝機能障害や治験薬の投与中止に至った肝機能障害が対照群よりも本薬群で多い結果が示されたことから、本剤による肝機能障害の可能性も示唆されていることから、その発現には注意が必要であり、添付文書上で適切な注意喚起を行う必要があるが、具体的な注意喚起は専門協議の議論も踏まえて判断したい。

#### 7.R.5.10 肝機能障害患者における本薬の投与について

機構は、肝疾患患者（肝硬変、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）等）に対する本剤使用時の安全性、及び重度の肝機能障害のある患者への本剤の使用の可否について、説明するように求めた。

申請者は以下のように回答した。国内外の第Ⅲ相試験では、ALT 又は AST が ULN の 3 倍を超える患者は除外基準に設定されており、肝疾患を有する患者は、肝機能がベースライン時にほとんど変化しなかった場合に組入れ可能であった。また、B 型肝炎抗原や C 型肝炎抗体に対して陽性結果が判明した患者は除外された。

国内第Ⅲ相試験（EFC13672 試験）では、本薬群 24.5%（35/143 例）、プラセボ群 30.8%（16/72 例）でベースライン時点に進行中の肝機能障害を有していた。また、すべての患者は基礎治療としてスタチンが投与されており、約 70%の患者は糖尿病患者であった。肝機能障害の有無別の有害事象の発現状況は表 44 のとおりであり、両集団で同程度であった。

表 44：肝機能障害の有無別の有害事象発現率（EFC13672 試験）

	肝機能障害あり		肝機能障害なし	
	プラセボ群 (16 例)	本薬群 (35 例)	プラセボ群 (56 例)	本薬群 (108 例)
有害事象	75.0 (12)	65.7 (23)	58.9 (33)	75.0 (81)
重篤な有害事象	12.5 (2)	8.6 (3)	3.6 (2)	2.8 (3)
治験薬の投与中止に至った有害事象	6.3 (1)	8.6 (3)	1.8 (1)	2.8 (3)

% (例数)

グローバル併合安全性データ<sup>7)</sup>では、肝機能障害の有無別の有害事象の発現状況は表 45 及び 46 のとおりであり、ベースライン時に肝機能障害を有した患者では肝機能障害を有さない患者と比較して、より高頻度に肝機能障害に関する有害事象が発現する傾向にあったが、有害事象全体については、肝機能障害の有無にかかわらず、本薬群と対照群との間に意味のある差は認められなかった。

表 45：肝機能障害の有無別の有害事象発現率（プラセボ対照試験併合）

	肝機能障害あり		肝機能障害なし	
	プラセボ群 (57 例)	本薬群 (125 例)	プラセボ群 (1219 例)	本薬群 (2351 例)
有害事象	73.7 (42)	75.2 (94)	76.5 (933)	75.8 (1782)
重篤な有害事象	26.3 (15)	12.8 (16)	13.7 (167)	13.8 (324)
治験薬の投与中止に至った有害事象	7.0 (4)	5.6 (7)	5.0 (61)	5.3 (124)

% (例数)

表 46：肝機能障害の有無別の有害事象発現率（エゼチミブ対照試験併合）

	肝機能障害あり		肝機能障害なし	
	エゼチミブ群 (35 例)	本薬群 (58 例)	エゼチミブ群 (583 例)	本薬群 (806 例)
有害事象	74.3 (26)	62.1 (36)	67.8 (395)	70.8 (571)
重篤な有害事象	17.1 (6)	12.1 (7)	10.8 (63)	13.2 (106)
治験薬の投与中止に至った有害事象	11.4 (4)	8.6 (5)	9.1 (53)	8.7 (70)

% (例数)

以上より、肝機能障害患者に本剤を投与した場合に、特別な肝臓の安全性への懸念は認められていない。また、これまでに得られた試験成績より、本剤は肝臓に関連した副作用の懸念がないことから、重度の肝機能障害のある患者について、注意喚起を行う必要はないと考えるが、これらの患者について製造販売後も情報収集することとした。

機構は、以下のように考える。「6.R.2 肝機能障害患者に対する本薬の投与について」の項で述べたとおり、薬物動態学的な観点からは、現時点では、軽度及び中等度の肝機能障害に対して特段の用量調節の必要はないと考えられるものの、国内外の第Ⅲ相試験では ULN の 3 倍を超える ALT や AST の患者は組み入れられておらず、限られた情報しか得られていないことから、重度の肝機能障害患者については慎重投与とし、本剤の投与経験がない旨の注意喚起を行うとともに、製造販売後に肝機能障害患者における本剤の安全性に関する情報収集を継続することが必要である。

#### 7.R.5.11 糖尿病及び血糖上昇について

申請者は、本剤投与時の糖尿病に関連したリスクについて、以下のように説明した。国内第Ⅱ相試験（DFI12361 試験）では、空腹時血糖値の PCSA が認められた患者の割合は各投与群で同様であり、ベースラインからの明らかな上昇は認められなかった。また、HbA1c の測定値及びベースラインからの変化は各投与群で同様であり、ベースラインからの明らかな変動は見られなかった。国内第Ⅲ相試験（EFC13672 試験）では、空腹時血糖値のベースラインからの変化量及び PCSA が認められた患者の割合について、各投与群で臨床的に意味のある違いは認められなかった。ベースラインから投与後 24 週時及び 52 週時の HbA1c 変化量は表 47 のとおりであり、ベースライン時の糖尿病の有無にかかわらず、各投与群間で臨床的に意味のある違いはなかった。

表 47：投与後 24 週時及び 52 週時の HbA1c のベースラインからの変化量  
(EFC13672 試験：安全性解析対象集団)

		投与後 24 週時	投与後 52 週時
全体集団	プラセボ群	-0.02±0.37 (70)	0.15±0.56 (65)
	本薬群	-0.01±0.55 (137)	0.05±0.59 (127)
糖尿病の既往のない患者	プラセボ群	-0.02±0.17 (29)	0.09±0.15 (27)
	本薬群	0.04±0.17 (37)	0.12±0.16 (33)
糖尿病を有する患者	プラセボ群	-0.01±0.46 (41)	0.20±0.72 (38)
	本薬群	-0.03±0.64 (100)	0.03±0.68 (94)

平均値±標準偏差 (例数)

国内第Ⅲ相試験（EFC13672 試験）において、HbA1c について PCSA（HbA1c 8%超）が認められた患者の割合は、本薬群 22.5% (32/142 例) 及びプラセボ群 12.5% (9/72 例) であり、本薬群で高かった。これは、糖尿病を有する患者の割合がプラセボ群 (59.7% (43/72 例)) より本薬群 (72.9% (105/144 例))

で高く、ベースライン時に HbA1c が 6.5%以上の患者の割合がプラセボ群 (44.4% (32/72 例) ) より本薬群 (59.7% (86/144 例) ) で高かったことが影響している可能性が考えられた。

グローバル併合安全性データ<sup>7)</sup>について、プラセボ対照試験併合及びエゼチミブ対照試験併合での空腹時血糖の PCSA の発現割合を糖尿病の有無で本薬の用量別に集計した結果は表 48 のとおりであった。本薬群とプラセボ群との比較では、糖尿病を合併する患者と非糖尿病患者のいずれの集団においても空腹時血糖の PCSA の発現率に差はなかった。本薬群とエゼチミブ群との比較では、糖尿病の合併の有無にかかわらず、本薬群で PCSA の発現率がわずかに高かったが、エゼチミブ対照試験では試験実施期間が短いことや、本薬群での発現割合がプラセボ対照試験併合でのプラセボ群と同程度であったこと等を考慮すると、臨床的に意味のある群間の差はないと考える。

また、投与後 52 週時 (エゼチミブ対照試験併合では投与後 24 週時) までの HbA1c に問題となる経時的変化は認められなかった。

表 48：糖尿病の有無別の空腹時血糖の PCSA 発現率  
(プラセボ対照試験併合及びエゼチミブ対照試験併合)

	糖尿病あり			糖尿病なし		
	対照群	本薬 75 mg Q2W 群	本薬 150 mg Q2W 群	対照群	本薬 75 mg Q2W 群	本薬 150 mg Q2W 群
プラセボ対照 試験併合	71.2 (255/358 例)	60.8 (62/102 例)	76.0 (450/592 例)	9.6 (86/895 例)	5.7 (22/383 例)	10.5 (142/1346 例)
エゼチミブ 対照試験併合	62.2 (115/185 例)	72.1 (158/219 例)	81.1 (43/53 例)	6.9 (29/419 例)	9.7 (43/442 例)	10.2 (13/127 例)

% (発現例数/評価例数)

糖尿病及び糖尿病合併症に関連する有害事象を、MedDRA HLGT の「糖尿病合併症」、HLT の「真性糖尿病 (亜型を含む)」及び「炭水化物耐性検査 (糖尿病を含む)」 (PT「血中ブドウ糖減少」を除く、PT「高血糖」を含む) に分類される有害事象に基づき集計した。糖尿病及び糖尿病合併症に関連する有害事象は、国内第Ⅱ相試験 (DFI12361 試験) では認められなかった。国内第Ⅲ相試験 (EFC13672 試験) では、本薬群 72.9% (105/144 例) 、プラセボ群 59.7% (43/72 例) が糖尿病を有し、糖尿病に関連する有害事象の発現率は本薬群 14.7% (21 例、糖尿病の悪化 19 例、前増殖糖尿病網膜症の増悪 1 例及び HbA1c 上昇 1 例) 、プラセボ群 9.7% (7 例、糖尿病の悪化 4 例 (糖尿病性ニューロパチーの併発 1 例含む) 、糖尿病網膜症 2 例及び 2 型糖尿病 1 例) であった。2 型糖尿病を発現したプラセボ群の 1 例以外は、糖尿病を有していた。また、本薬群 21 例のすべての患者及びプラセボ群 7 例中 5 例のベースライン時の HbA1c は 6.5%以上であった。本薬群の 1 例において、糖尿病の悪化により治験薬の投与を中止したが、本薬との因果関係は否定された。

グローバル併合安全性データ<sup>7)</sup>のプラセボ対照試験併合において、糖尿病に関連する有害事象は本薬群 4.2% (103/2476 例) 、プラセボ群 3.8% (49/1276 例) に認められ、主な有害事象 (いずれかの群で 0.5% 以上の有害事象) は糖尿病 (本薬群 1.3% (32 例) 、プラセボ群 1.1% (14 例) 、以下同順) 、2 型糖尿病 (1.3% (31 例) 、0.9% (12 例) ) 、コントロール不良の糖尿病 (0.5% (12 例) 、0.5% (7 例) ) 、高血糖 (0.4% (9 例) 、0.5% (6 例) ) であった。重篤な糖尿病に関連する有害事象の発現率は本薬群 0.2% (6 例) 、プラセボ群 0.4% (5 例) で、本薬群の 1 例以外はベースラインで糖尿病を有していた。死亡例は報告されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群 0.1%未満 (2 例) に認められ、プラセボ群では認められなかった。エゼチミブ対照試験併合において、糖尿病に関連する有害事象は本薬群 0.8% (7/864 例) 、エゼチミブ群 1.6% (10/618 例) に認められ、主な有害事象 (いずれかの群で 0.5%

以上の有害事象)は糖尿病(本薬群 2.9% (25 例)、エゼチミブ群 3.6% (22 例)、以下同順)、2 型糖尿病(0.6% (5 例)、0.3% (2 例))、高血糖(0.3% (3 例) 0.5% (3 例))、血中ブドウ糖増加(0.1% (1 例)、0.8% (5 例))であった。重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

以上より、本薬投与時に耐糖能異常等に関する明らかなリスクは示唆されておらず、糖尿病に関する注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅱ相試験(DFI12361 試験)及び第Ⅲ相試験(EFC13672 試験)の結果をみる限り、国内第Ⅲ相試験(EFC13672 試験)の本薬群で、プラセボ群よりも糖尿病に関連する有害事象の発現率が高い傾向が示されたものの、それ以外には日本人糖尿病患者において血糖値コントロールの増悪や、非糖尿病患者における血糖値の上昇等が懸念される所見は認められていない。しかしながら、海外プラセボ対照試験併合及びエゼチミブ対照試験併合では、糖尿病患者及び非糖尿病患者のいずれにおいても、対照群よりも本薬 150 mg Q2W 群で血糖値の PCSA が多く発現する傾向が示された。さらに、いずれの部分集団についても、本薬 75 mg Q2W よりも 150 mg Q2W で血糖値の PCSA が多い傾向が認められていることを考慮すると、本薬により血糖値が上昇するリスクが存在する可能性は否定できないが、グローバル併合安全性データにおける糖尿病に関連する有害事象の発現状況も踏まえると、総合的には、本薬投与により血糖値が上昇するリスクがあると判断する明確なデータは、現時点では得られていないと考えられる。しかしながら、本薬の作用機序から、膵臓β細胞の LDLR の増加を介して血糖コントロールを増悪させる可能性は否定できないこと、及びこれまでに収集された日本人患者における本剤の耐糖能への影響に関するデータは限られていることから、日本人における本剤の耐糖能異常等への影響については、製造販売後調査等で引き続き情報収集する必要がある。

#### 7.R.5.12 C 型肝炎ウイルス感染患者での安全性について

機構は、HCV 陽性患者(無症候性キャリア、C 型肝炎患者を含む)に本剤を投与した際の肝機能、及び HCV ウイルス量に関する情報について説明し、HCV 陽性患者に本剤を投与することの可否、及び添付文書上の注意喚起の必要性について、説明するように求めた。

申請者は、以下のように説明した。非分泌型細胞膜結合型 PCSK9 を過剰発現させると肝細胞表面での CD81 の発現が低下するとの *in vitro* データから、PCSK9 の阻害により CD81 発現レベルが上昇し、それに伴って HCV の肝細胞への侵入が増加することが推測されたため(Hepatology 2009; 50(1): 17-24)、無症候性 HCV キャリア又は慢性 C 型肝炎患者は本薬の第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験から除外された。

しかしながら、非臨床試験において、本薬は肝細胞の CD81 発現レベルに影響を及ぼさず、HCV 複製サイクルのいずれの段階も変化させなかったことから、本剤投与による HCV 感染への感受性の増強は起こらないと考えられる。そのため、HCV キャリア及び慢性 C 型肝炎患者に対する注意喚起は特に必要ないと考える。しかしながら、臨床試験からは HCV キャリア及び慢性 C 型肝炎患者を除外したことから、これらの患者における安全性等について製造販売後に情報収集することとしている。

機構は、以下のように考える。国内外臨床試験には、HCV 感染患者が組み入れられなかったため、本剤の C 型肝炎発症及び悪化のリスクは不明であるが、他の抗 PCSK9 抗体製剤において、これまでに、HCV 感染患者における安全性上の大きな問題は示唆されていないこと等を考慮すると、本剤についても、現時点で HCV 感染患者への投与を制限する必要まではないと考える。しかしながら、理論的には本

剤投与により C 型肝炎発症及び悪化のリスクが高まる可能性は否定できないため、HCV 感染患者への投与経験がないことを情報提供するとともに、製造販売後調査等において情報収集を行い、新たな知見や安全性上の問題が見いだされた際には、必要な対策を講じると共に、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

### 7.R.5.13 長期投与時の安全性について

申請者は、本剤の長期投与時の安全性について以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験（EFC13672 試験）における初回発現時期別の主な有害事象の発現率は表 49 のとおりであり、本薬群及びプラセボ群ともに 36 週以降に経時的に減少する傾向が認められた。また、本薬群で投与後 52 週までに多く認められた有害事象（鼻咽頭炎、背部痛）の初回発現時期別の発現率は両群ともに 52 週までに特定の傾向は認められなかった。本薬群における注射部位反応を発現した患者の割合は 0～12 週と比較して 12～24 週で高かったが、24 週以降に経時的に減少する傾向が認められた。これら以外の有害事象において長期投与による明らかな発現の増加や、長期投与時に新たに高頻度で発現する有害事象は認められず、本薬の長期投与により臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

表 49：国内第Ⅲ相試験（EFC13672 試験）における発現時期別の有害事象発現率

		0～12 週	12～24 週	24～36 週	36～52 週
評価例数	プラセボ群	72 例	70 例	70 例	69 例
	本薬群	143 例	140 例	137 例	134 例
有害事象	プラセボ群	16.1 (26)	19.4 (19)	15.2 (9)	9.4 (5)
	本薬群	25.3 (74)	17.6 (27)	24.2 (21)	9.1 (6)
鼻咽頭炎	プラセボ群	2.1 (4)	4.7 (8)	2.6 (4)	4.6 (8)
	本薬群	4.0 (15)	7.3 (23)	7.5 (19)	2.8 (8)
背部痛	プラセボ群	0.5 (1)	0.5 (1)	0.5 (1)	0.4 (1)
	本薬群	1.0 (4)	1.6 (6)	0.9 (3)	0.9 (4)
注射部位反応	プラセボ群	1.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)
	本薬群	1.3 (5)	2.8 (10)	0.9 (3)	0 (0)

%/人月（発現例数）

グローバル併合安全性データ<sup>7)</sup>では、プラセボ対照試験併合における初回発現時期別の有害事象の発現率は、表 50 のとおりであり、いずれの投与群も投与開始から 24 週までの発現率が高く、24 週以降減少する傾向が認められた。

表 50：グローバル併合安全性データにおける発現時期別の有害事象発現率

		0～24 週	24～52 週	52～78 週
評価例数	プラセボ群	1174 例	1086 例	1012 例
	本薬群	2318 例	2140 例	2011 例
有害事象	プラセボ群	16.8 (735)	6.7 (143)	4.7 (39)
	本薬群	16.5 (1429)	6.2 (271)	4.4 (76)

%/人月（発現例数）

個別の有害事象についても、全般的に投与開始から 24 週までの発現率が高く、長期投与による経時的な増加は認められなかった。また、52 週以上の長期投与時の有害事象の発現率は本薬群とプラセボ群で同程度であった。特に注目すべき有害事象（局所注射部位反応、アレルギー性事象、神経学的事象、神経認知学的事象、骨格筋系関連事象、糖尿病、肝機能障害、眼科学的事象等）やその他の重要な有害事象についても同様の推移が見られた。

機構は、以下のように考える。国内外臨床試験の結果からは、52 週までの投与期間において、本剤長期投与時に有害事象発現率の増加や長期投与時に特有の有害事象等は認められていない。一方で、臨床的には本剤が数十年にわたって長期間投与される可能性もあることを考慮すると、現時点において長期投与の経験は限られており、特に 52 週以上の長期間の投与時の本剤の安全性は不明であることから、長期投与時の安全性に関しては、製造販売後も情報収集する必要がある。

#### 7.R.5.14 自己注射について

申請者は、本剤の自己注射について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験（EFC13672 試験）では本薬群 41 例及びプラセボ群 21 例（全患者の約 30%）が自己投与を行い、これらの患者は投与後 24 週以降に全投与回数の約 90%の割合で自己投与を実施した。投与後 24 週以降の治験薬投与の遵守状況は良好であり、本薬群の 1 例が自己投与を中止し医療機関での投与に切り替えたが、安全性を理由として切り替えたものではなかった。自己投与を実施した患者の投与後 24 週以降の有害事象の発現率は、本薬群 68.3%（28/41 例）、プラセボ群 57.1%（12/21 例）であり、自己投与を行わなかった患者での発現率（本薬群 81.9%（77/94 例）、プラセボ群 77.6%（38/49 例））と比較して低く、自己投与を実施した患者で明らかに多く発現した特定の有害事象は認められなかった。在宅での自己投与時に本薬 75 mg を前回の投与日から 6 日後に投与したことによる偶発的過量投与が 1 例に認められたが（投与後 50 週の最終投与日に発現）、過量投与に伴う症状は認められず、医学的処置は必要とされなかった。投与後 24 週以降に認められた注射部位反応は、本薬群で自己投与を実施した患者及び自己投与を行わなかった患者でそれぞれ 7.3%（3/41 例）及び 3.2%（3/94 例）、プラセボ群では自己投与を実施した患者のみに 4.8%（1/21 例）であった。これらの事象は自己投与の有無によらずすべて軽度であり、発現回数、反応の持続時間及び注射部位反応の関連症状等において自己投与の有無による意味のある違いは認められなかった。自己投与実施後に注射部位反応が認められた本薬群 3 例のうち、1 例は注射部位反応により治験薬の投与を中止したが、医学的処置なく 5 日で回復した。その他の 2 例はいずれも 52 週まで自己投与を継続した。以上より、有害事象の発現に本薬の自己投与の有無による違いは認められず、自己投与を行った患者に明確な安全性の懸念は認められなかった。自己投与に関する資料を提供して適切な投与間隔や投与方法を患者に十分説明し、事前に手技を徹底することを予定しており、自己投与を希望した患者において本剤を正確かつ安全に投与することが可能であると考えられる。

機構は、以下のように考える。現在、本邦では、高コレステロール血症に対する自己注射の薬剤は 1 剤のみが承認されている状況であり、臨床の経験が豊富とは言えないが、本剤は皮下注射製剤であり、他疾患に対して自己注射製剤が既に承認されていることも考慮すると、自己皮下注射自体は、特に新規性の高い投与手技とはいえない。自己注射が行われた臨床試験の結果も踏まえると、適切な患者指導を行った上で、本剤を自己注射することは可能と判断する。なお、薬剤管理、注射手技及び機器の廃棄等については、十分な患者教育が必要であり、適切な指導を行えるよう、引き続き検討を行う必要がある。

#### 7.R.6 製造販売後の検討事項等について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。心血管イベントの発現リスクが高い HC 及び FH 患者を対象として、本剤長期投与時の、使用実態下での安全性及び有効性の検討を目的とした使用成績調査を中央登録方式（観察期間：2 年間、登録症例数：3300 例）で実施する。本調査では、免疫原性、全身性過敏症反応、白内障及び神経認知学的障害の発現状況、並びに慢性 C 型

肝炎ウイルスキャリア及び肝炎の患者での安全性等について情報収集する。安全性解析対象症例数 3000 例のうち、肝機能障害患者及び高齢者（75 歳以上）はそれぞれ 300 例以上収集されると予測され、安全性及び有効性の評価が十分可能であると考え。また、本調査で 3000 例収集した場合、全身性過敏症反応を海外臨床試験と同程度に 0.7%で発現すると仮定すると、発現率の両側 95% CI は [0.40, 1.00] %となる。また、LDL コレステロール低値を背景とした白内障及び神経認知学的障害についても国内臨床試験では認められていないが、海外臨床試験と同程度に 1.0%及び 0.8%で発現すると想定すると、それらの両側 95% CI はそれぞれ [0.64, 1.36] %及び [0.48, 1.12] %となる。

機構は、以下のように考える。本剤の臨床試験の対象となった患者の背景は限られており、特に肝機能障害患者及び高齢者（75 歳以上）の成績は限られていたことから、これらの患者集団を含め、本剤長期投与時の安全性及び有効性、過敏症、免疫原性、心血管イベントの発現状況、LDL-C 低値（LDL-C が 40 mg/dL 未満）の影響等を製造販売後調査で情報収集することが必要と考える。また、国内外の臨床試験に HoFH 患者は含まれていなかったことから、HoFH に対する本剤の有効性及び安全性は不明であり、これらの患者に関する情報を収集することが必要と考える。製造販売後調査の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付 薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号）に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、高コレステロール血症（家族性高コレステロール血症を含む）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は高コレステロール血症の治療に新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また、機構は、効能・効果、用法・用量、添付文書における注意喚起の内容、製造販売後の検討事項等については、さらに検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 28 年 4 月 25 日

### 申請品目

[販 売 名]	① プラルエント皮下注 75 mg シリンジ及び同皮下注 150 mg シリンジ ② プラルエント皮下注 75 mg ペン及び同皮下注 150 mg ペン
[一 般 名]	アリロクマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者]	サノフィ株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 8 月 6 日

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」 (平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号) の規定により、指名した。

#### 1.1 本剤の臨床的位置付けについて

高コレステロール血症 (以下、「HC」) 患者では、国内外のガイドラインにおいて、HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (以下、「スタチン」) が薬物療法の第一選択薬に位置付けられていること、国内第Ⅲ相試験では、スタチンへの上乗せで使用した場合のプラルエント皮下注 75 mg シリンジ、同皮下注 150 mg シリンジ、同皮下注 75 mg ペン及び同皮下注 150 mg ペン (以下、「本剤」) による低比重リポタンパクコレステロール (以下、「LDL-C」) 低下の上乗せ効果及び許容可能な安全性が示されていることから、本剤は、心血管イベントのリスクが高く、スタチン療法の効果不十分な患者に対して、スタチンを含む既存治療に併用して投与することが適切であるとした機構の判断は専門委員に支持された。

#### 1.2 効能・効果について

本剤の臨床的位置付けを踏まえると、本剤は、少なくともスタチンを含む既存治療で効果不十分な HC 患者に対して使用することが適切であるとした機構の判断、及び本剤は、心血管イベントのリスクが高く、LDL-C 低下の必要性が高い HC 患者でのみ選択されるべき薬剤であるとした機構の判断は専門委員に支持された。また、国内第Ⅲ相試験の結果を考慮すると、家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体 (以下、「HeFH」) 患者を本剤の効能・効果に含めることは妥当とした機構の判断は専門委員に支持された。さらに、HC 患者における心血管イベントのリスクの評価において考慮すべき事項 (高 LDL-C 血症以外のリスク因子の有無) を添付文書において注意喚起した上で、国内第Ⅲ相試験の対象患者等を適切に情報提供する必要があるとした機構の判断は専門委員に支持された。

家族性高コレステロール血症ホモ接合体 (以下、「HoFH」) 患者については、本剤の有効性及び安全性の検討は十分とは言えないが、実臨床においては、遺伝子診断が一般的に行われていない状況であること、本剤の作用機序を考慮すると、低比重リポタンパク受容体 (以下、「LDLR」) が存在する患者では、表現型が HoFH であっても本剤の有効性が期待できると考えられることから、本剤を HeFH だけでなく、HoFH にも投与可能な薬剤として医療現場に提供することは可能とした機構の判断は専門委員に

支持された。また、本剤の投与後に、LDL-Cの低下作用が得られない症例(LDLRがnull型のHoFH等)であると推定された患者には、漫然と投与せずに中止すべきであり、安全性に加えて、本剤の有効性も評価した上で、投与継続の可否を判断するよう注意喚起が必要とした機構の判断は専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、【効能・効果】、【効能・効果に関連する使用上の注意】及び【用法・用量に関連する使用上の注意】は以下のとおりとすることが適切と判断した。

#### 【効能・効果】

家族性高コレステロール血症、高コレステロール血症

ただし、心血管イベントの発現リスクが高く、HMG-CoA還元酵素阻害剤で効果不十分な場合に限る。

#### 【効能・効果に関連する使用上の注意】

1. 適用の前に十分な診察及び検査を実施し、家族性高コレステロール血症又は高コレステロール血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。
2. 家族性高コレステロール血症以外の患者では、冠動脈疾患、非心原性脳梗塞、末梢動脈疾患、糖尿病、慢性腎臓病等の罹患又は既往歴等から、心血管イベントの発現リスクが高いことを確認し、本剤投与の要否を判断すること（「臨床成績」の項参照）
3. 家族性高コレステロール血症のうちホモ接合体については有効性及び安全性が確立していないので、本剤による治療の適否を特に慎重に判断し、本剤に対する反応が認められない場合には投与を中止すること〔重要な基本的注意の項参照〕

#### 【用法・用量に関連する使用上の注意】

HMG-CoA還元酵素阻害剤と併用すること。

[日本人における本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。]

(以下、省略)

### 1.3 主要評価項目の妥当性について

本剤が心血管イベントの発現を低減させることを検証した臨床試験成績は現時点では得られていないが、スタチンに限らず LDL-C を低下させることは心血管イベント抑制に寄与することが示唆されており、長期投与時の安全性に大きな懸念事項も認められていないことも考慮すると、LDL-C低下作用に関する有効性が示されている本剤を、現時点で医療現場に提供することの妥当性は示されているとした機構の判断は専門委員に支持された。また、本邦における実臨床下での本剤の心血管イベント発現率への影響に関する情報を製造販売後調査等において収集することに加え、現在実施中の心血管イベントの再発予防効果を検討する ODYSSEY OUTCOMES 試験の結果についても注視する必要があるとした機構の判断は専門委員に支持された。

### 1.4 用法・用量について

国内第Ⅲ相試験において、本剤の有効性が示され、大部分の症例では開始用量である本薬 75 mg を 2 週に 1 回投与（以下、「Q2W」）で用法・用量が維持されていたことから、本剤の通常用法・用量は 75 mg Q2W とすることが適切とした機構の判断は専門委員に支持された。

日本人における 150 mg Q2W への増量経験は、国内第Ⅲ相試験（EFC13672 試験）の 2 例のみであるが、LDL-C 値がより高い傾向にある HeFH の患者等に投与される場合に、高用量への増量が LDL-C 値の管理目標値への到達のために必要となる場合があると推察されることを考慮すると、国内第Ⅱ相試験（DFH12361 試験）では 75 mg Q2W 投与群と比較して 150 mg Q2W 投与群でより大きな LDL-C 低下作用が認められたこと、海外臨床試験において、本薬 75 mg Q2W から 150 mg Q2W への増量により、さらなる LDL-C 低下作用が認められていることを踏まえ、本剤 75 mg Q2W から 150 mg Q2W への増量を治療の選択肢として提供することが有益であるとした機構の判断は専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は用法・用量は下記のとおりとすることが適切と判断した。

#### 【用法・用量】

通常、成人にはアリロクマブ（遺伝子組換え）として 75 mg を 2 週に 1 回皮下投与する。効果不十分な場合には 1 回 150 mg に増量できる。

### 1.5 安全性について

海外臨床試験において、本薬群で対照群よりも全身性アレルギーに関連した有害事象が多く認められており、白血球破砕性血管炎などの重篤な全身性アレルギー性事象も認められていることを踏まえ、全身性アレルギー性事象について、添付文書の重大な副作用の項で注意喚起を行うとした申請者の対応は妥当とした機構の判断は専門委員に支持された。

国内臨床試験の成績から、本剤による肝機能障害が懸念されることから、添付文書の副作用の項で適切な注意喚起を行う必要があるとの機構の判断は専門委員に支持された。また、国内外の第Ⅲ相試験ではアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）やアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準値上限の 3 倍を超える患者は組み入れられておらず、肝機能障害患者における本剤の安全性に関しては限られた情報しか得られていないこと等から、重度の肝機能障害患者については慎重投与とし、本剤の投与経験がない旨の注意喚起を行う必要があるとの機構の判断は専門委員に支持された。

以上の事象に加えて、本剤投与により懸念される LDL-C の過度の低下、注射部位反応、クレアチンホスホキナーゼ（CK）上昇及び骨格筋系有害事象、抗体産生、認知機能への影響、眼への影響、ホルモンへの影響並びに糖尿病及び血糖上昇への影響等の事象に関しては、臨床的には本剤が数十年にわたって長期間投与される可能性があるにもかかわらず、現時点において長期投与の経験は限られていることを考慮すると、これらの事象を含む長期投与時の安全性に関しては、製造販売後も情報収集し、新たな知見が得られた場合には、適宜対策を講じる必要があるとした機構の判断は専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、重大な副作用の項に「重篤な全身性アレルギー」を記載すること、副作用の項に本剤による肝機能障害の発現を記載すること、重度の肝機能障害患者を慎重投与とすること、及び製造販売後調査において、本剤投与により懸念される事象及び肝機能障害患者における本剤の安全性等に関する情報を収集することを申請者に求め、申請者は適切に対応した。

### 1.6 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における議論を踏まえ、機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 51 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 52 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること、並びに表 53 に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断

した。

表 51：医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>免疫原性</li> <li>全身性過敏症反応</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>白内障</li> <li>神経認知的事象</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HoFH（小児を含む）</li> <li>肝機能障害患者</li> <li>長期使用（LDL-C 低値（25 mg/dL 未満）の影響を含む）</li> <li>慢性 C 型肝炎ウイルスキャリア/肝炎の患者</li> <li>高齢者（75 歳以上）</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下での長期投与時の有効性</li> </ul>		

表 52：医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> <li>特定使用成績調査（長期使用）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> <li>医療従事者向け資材の作成</li> </ul>

表 53：特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下での安全性及び有効性の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	心血管イベントの発現リスクが高く、HMG-CoA 還元酵素阻害剤で効果不十分な家族性高コレステロール血症及び高コレステロール血症患者
観察期間	2 年間
予定症例数	安全性解析対象症例数として 3000 例
主な調査項目	全身性過敏症反応、免疫原性に関する有害事象等

## 2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
11	16		
11	17		
34	14	150 製剤及び	150 mg/mL 製剤及び
71	2	5.9% (169/2866 例)	5.8% (167/2866 例)
71	3	9.0% (15/167 例)	8.4% (11/131 例)
76	15	30.8%	22.2%
78	35	本薬群 0.8% (7/864 例)、エゼチミブ群 1.6% (10/618 例)	本薬群 2.9% (25/864 例)、エゼチミブ群 3.6% (22/618 例)
79	1	本薬群 2.9% (25 例)、エゼチミブ群 3.6% (22 例)	本薬群 0.8% (7 例)、エゼチミブ群 1.6% (10 例)
82	12	40 mg/dL	25 mg/dL

## 3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査

を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1、5.3.5.1-5）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

#### 実施医療機関

- ・一部の被験者が除外基準（スクリーニング期間中にアトルバスタチン 5～20 mg 以外の脂質低下薬を使用している患者）に抵触していたにもかかわらず、治験に組み入れられ、治験薬が投与されていた

## 4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品に該当すると判断する。

[効能又は効果]

家族性高コレステロール血症、高コレステロール血症

ただし、心血管イベントの発現リスクが高く、HMG-CoA 還元酵素阻害剤で効果不十分な場合に限る。

[用法及び用量]

通常、成人にはアリロクマブ（遺伝子組換え）として 75 mg を 2 週に 1 回皮下投与する。効果不十分な場合には 1 回 150 mg に増量できる。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上