

審議結果報告書

令和 5 年 12 月 11 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] エブキーザ点滴静注液345mg
[一 般 名] エビナクマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] Ultragenyx Japan株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 5 月 31 日

[審 議 結 果]

令和 5 年 12 月 8 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。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 10 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

令和 5 年 11 月 24 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] エブキーザ点滴静注液 345 mg

[一 般 名] エビナクマブ（遺伝子組換え）

[申 請 者] Ultragenyx Japan 株式会社

[申請年月日] 令和 5 年 5 月 31 日

[剤形・含量] 1 バイアル中にエビナクマブ（遺伝子組換え）345 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] エビナクマブは、ヒトアンジオポエチン様タンパク質 3（ANGPTL3）に対する遺伝子組換えヒト IgG4 モノクローナル抗体であり、H 鎖 234 番目のアミノ酸残基が Pro に置換されている。エビナクマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。エビナクマブは、453 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 4 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である。
Evinacumab is a recombinant human IgG4 monoclonal antibody against human angiotensin-like 3 (ANGPTL3), whose amino acid residue at position 234 is substituted by Pro in the H-chain. Evinacumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Evinacumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ 4-chains) consisting of 453 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

[構造]

L鎖

DIQMTQSPST LSASVGDRVIT ITCRASQSIR SWLAWYQQKP GKAPKLLIYK
ASSLESGVPS RFSGSGSGTE FTLLTISSLQP DDFATYYCQQ YNSYSYTFGQ
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEN

H鎖

EVQLVESGGG VIQPGGSLRL SCAASGFTFD DYAMNWRQG PGKGLEWVSA
ISGDDGGSTYY ADSVKGRTI SRDNSKNSLY LQMNSLRAED TAFFYCAKDL
RNTIFGVVIP DAFDIWGQGT MVTVSSASTK GPSVFPLAPC SRSTSESTAA
LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVTVTPSS
SLGTKTYTCN VDHKPSNTKV DKRVEISKYGP PCPPCPAPEF LGGPSVFLFP
PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSQEDPEVQ FNWYVDGVEV HNAKTKPREE
QFNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKGLPSSIEK TISKAKGQPR
EPQVYTLPPS QEEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT
PPVLDSDGSF FLYSRLTVDK SRWQEGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSL

LGK

鎖内ジスルフィド結合：実線

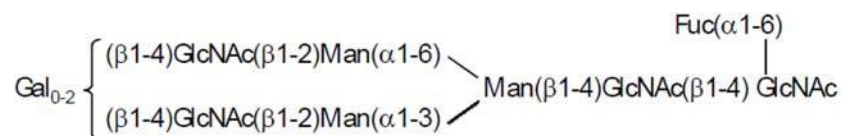
鎖間ジスルフィド結合：L鎖 C214-H鎖 C140、H鎖 C232-H鎖 C232、H鎖 C235-H鎖 C235

部分的ピログルタミン酸：H鎖 E1

糖鎖結合：H鎖 N303

部分的プロセシング：H鎖 K453

主な糖鎖構造の推定構造



Gal : ガラクトース、GlcNAc : *N*-アセチルグルコサミン、Man : マンノース、Fuc : フコース

分子式 : $\text{C}_{6480}\text{H}_{9992}\text{N}_{1716}\text{O}_{2042}\text{S}_{46}$ (タンパク質部分、4本鎖)

分子量 : 146,081.93

[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号 : (31薬) 第 432 号、平成 31 年 3 月 25 日付け薬生薬審
発 0325 第 1 号)

[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、本品目のホモ接合体家族性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、infusion reaction の発現状況、長期投与時の安全性、15 歳未満の HoFH 患者における安全性及び有効性等について、さらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

ホモ接合体家族性高コレステロール血症

[用法及び用量]

通常、エビナクマブ (遺伝子組換え) として 15 mg/kg を 4 週に 1 回、60 分以上かけて点滴静注する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

令和 5 年 10 月 12 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] エブキーザ点滴静注液 345 mg (エブキーザ点滴静注液 345 mg (申請時) から変更)

[一 般 名] エビナクマブ (遺伝子組換え)

[申 請 者] Ultragenyx Japan 株式会社

[申請年月日] 令和 5 年 5 月 31 日

[剤形・含量] 1 バイアル中にエビナクマブ (遺伝子組換え) 345 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

ホモ接合体家族性高コレステロール血症

[申請時の用法・用量]

通常、エビナクマブ (遺伝子組換え) として 15 mg/kg を月 1 回 (4 週に 1 回) 点滴静注する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
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.....	8
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.....	12
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	15
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	21
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.....	32
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.....	65
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価.....	66

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

FH は、遺伝性の高 LDL-C 血症であり、LDLR の機能欠損変異の他、LDLR の分解、エンドサイトーシス等に関与する因子の遺伝子変異による発症する。HoFH では、上記の FH 関連遺伝子の両アレルにおける変異により LDLR の機能が著しく低下することで、LDL-C の顕著な増加が認められ、若年での CVD の発現及び死亡リスクが高いと考えられている。

ANGPTL3 はアンジオポエチン様タンパク質ファミリーに属するタンパク質で、主に肝臓に発現し、LPL 及び EL を阻害することにより脂質代謝の調節に関与している。本薬は、米国 Regeneron 社により創製された、ヒト ANGPTL3 に対する IgG4 サブクラスのヒトモノクローナル抗体であり、ANGPTL3 に選択的に結合し阻害することで、LDLR の機能欠損の有無によらず、LDL-C を低下させる薬剤として開発された。

本薬の臨床開発は、20 年より Regeneron 社により開始された。米国では、2021 年 2 月に「ホモ接合体家族性高コレステロール血症 (HoFH) の成人及び 12 歳以上の小児患者に対するその他の低比重リポタンパクコレステロール (LDL-C) 低下療法の補助療法」の効能・効果で承認され、その後、2023 年 3 月に適応対象の年齢が 5 歳以上に拡大された。欧州では、2021 年 6 月に「HoFH の成人および 12 歳以上の青少年患者に対する食事療法およびその他の LDL-C 低下療法の補助療法」の効能・効果で承認され、2023 年 5 月に適応対象の年齢を 5 歳以上に拡大するために一部変更承認申請され、2023 年 9 月現在、審査中である。2023 年 9 月時点で欧米を含む 4 の国・地域で承認され、3 の国・地域では承認審査中である。

本邦では、20 年から Regeneron 社により本薬の臨床開発が開始され、今般、HoFH 患者を対象とした国際共同試験成績等に基づき、「ホモ接合体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。

なお、本薬は「家族性高コレステロール血症 (ホモ接合体)」を予定される効能・効果として、2019 年 3 月に希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号 (31 薬) 第 432 号、平成 31 年 3 月 25 日付け薬生薬審発 0325 第 1 号)。また、「エブキーザ点滴静注液 345 mg」を販売名として申請されたが、医療安全性上の観点から「エブキーザ点滴静注液 345 mg」に変更することとされた。

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

MCB 及び WCB の起源となるセルバンクは MF (MF 登録番号 305MF40006) に登録されている。セルバンクの作製方法は別添のとおりである。

MCB、WCB 及び LIVCA について、特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス及び内在性レトロウイルス様粒子以外にウイルス及び非ウイルス性の感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は 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、WCB の融解・拡大培養、生産培養、ハーベスト、

クロマトグラフィー／**■** **■** ウイルス不活化、**■** クロマトグラフィー、**■** クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、**■**・**■**濃縮、**■**濃縮、**■**・試験及び分注・試験・保管工程からなる。

重要工程は、**■**、**■**、**■**、**■**、**■**、**■**及び**■**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の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び LIVCA 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加工／未精製バルクについて、バイオバーデン、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* 外来性ウイルス試験及びマウス微小ウイルス試験が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、バイオバーデンを除くハーベスト前の未加工／未精製バルクに対するこれらの試験は、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 ₁₀)			
	異種指向性 マウス 白血病ウイルス	マウス微小 ウイルス	レオウイルス 3 型	仮性狂犬病 ウイルス
■ ■ ウイルス不活化	■	■	■	> ■
■ クロマトグラフィー	> ■	■	> ■	■
■ クロマトグラフィー	■	■	■	■
ウイルス除去ろ過	> ■	> ■	> ■	> ■
総ウイルスクリアランス指数	>16.3	>12.6	>16.2	>20.9

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は、以下のとおりである（それぞれの製法を、製法 1、製法 2 及び申請製法とする）。なお、臨床試験には製法 2 及び申請製法の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

- 製法 1 から製法 2：**■**、**■**、**■**、**■**及び**■**の変更
- 製法 2 から申請製法：**■**、**■**、**■**及び処方の変更

製法変更に伴い、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 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2：特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、翻訳後修飾（ 、 、 、 、 、 ）、ジスルフィド結合、遊離チオール基、二次構造、三次構造、熱安定性
物理的・化学的性質	分子量、沈降速度、サイズバリエーション、電荷バリエーション
糖鎖構造	N 結合型糖鎖プロファイル
生物学的性質	ANGPTL3 結合親和性
	FcRn 結合親和性、C1q 結合活性
	抗 LPL 阻害活性、抗 EL 阻害活性
	ADCC 活性、CDC 活性

生物学的性質に関する主な検討結果は以下のとおりであった。

- であるヒト 及びヒト、サル、ウサギ、ラット若しくはマウス ANGPTL3 又は 末端ドメインを用いた アッセイにより、抗 LPL 阻害活性が確認された。
- 精製 及びヒト、サル、ラット若しくはマウス ANGPTL3 又は 末端ドメインを用いた アッセイにより、抗 EL 阻害活性が確認された。
- HepG2 細胞又は Hep3B 細胞をターゲット細胞、 をエフェクター細胞とする細胞傷害アッセイにより ADCC 活性が検討された結果、ADCC 活性は認められないことが確認された。
- を補体源として HepG2 細胞又は Hep3B 細胞を用いて CDC 活性が検討された結果、CDC 活性は認められないことが確認された。

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

「2.1.5.1 構造及び特性」の項における特性解析結果等に基づき目的物質関連物質A*及び目的物質関連物質B*が目的物質関連物質とされた。不純物A* 及び 不純物B* が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物である不純物A*及び不純物B*は原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

不純物 C* 、不純物 D* 、不純物 E* 、不純物 F* 、不純物G* 、不純物H* 、不純物I* 、不純物J* 、不純物K* 、HCP、宿主細胞由来 DNA、不純物L* 、浸出物、元素不純物、残留溶媒（不純物M*及び不純物N*）、エンドトキシン、バイオバーデン及び外来性感感染性物質が製造工程由来不純物とされた。不純物 C* 、不純物 D* 、不純物 E* 、不純物 F* 、不純物G* 、不純物H* 、不純物I* 、不純物J* 、不純物K* 、HCP、宿主細胞由来DNA、不純物L*、浸出物及び残留溶媒は、製造工程で十分に除去されていることが確認されている。なお、元素不純物は原料の段階で管理される。また、外来性感感染性物質は工程内管理試験、HCP は原薬の規格及び試験方法により、バイオバーデンは工程内管理試験並びに原薬の規格及び試験方法により、エンドトキシンは工程内管理試験、原薬並びに製剤の規格及び試験方法により管理される。

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）、浸透圧、pH、純度試験（SE-HPLC、 MCE）、HCP、電荷バリエーション（iCIEF）、エンドトキシン、微生物限度、 、力価（抗 LPL 阻害活性）及び定量法（UV 法）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3：原薬の主な安定性試験の概略

	ロット数 ^a	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	■ ± ■ °C	■ カ月 ^b	■ 製容器 + ■ 製スクリュ ーキャップ
加速試験	3	25 ± 2 °C	6 カ月	
苛酷試験	2	40 ± 3 °C / 75% RH	6 カ月	
光安定性試験	1	総照度 120 万 lux・h 及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 、 25 ± 2 °C		

a：申請製法で製造された原薬

b：■ カ月まで安定性試験継続中、1 ロットは ■ カ月まで実施

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、■ の増加、■ における ■ の減少及び ■ の増加傾向、■ ■ における ■ の減少傾向及び ■ における ■ の増加傾向、■ における ■ の増加及び ■ の減少並びに ■ の増加傾向が認められた。

苛酷試験では、■ の増加、■ における ■ の減少及び ■ の増加、■ の増加、■ における ■ の減少及び ■ の増加、並びに ■ における ■ の増加、■ の減少及び ■ の減少傾向が認められた。

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、■ 製容器及び ■ 製スクリュキャップを用いて、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、1 ガラスバイアル (3 mL) に、内容量 2.3 mL あたり本薬 345 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、L-アルギニン塩酸塩、L-プロリン、ポリソルベート 80 及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬の融解、プールのリング・攪拌、バイオバーデン低減ろ過、無菌ろ過、無菌充填・打栓、キャッピング、外観検査、保管・試験、及び包装・表示・保管・試験工程からなる。

重要工程は、■、■、■ 及び ■ 工程とされている。

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

製剤の開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである（それぞれの製法を、製法 A、製法 B、製法 C 及び申請製法とする）。なお、臨床試験には製法 B、製法 C 及び申請製法の製剤が使用された。

- 製法 A から製法 B : [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] ([REDACTED]) 及び [REDACTED] の変更
- 製法 B から製法 C : [REDACTED] 及び [REDACTED] の変更
- 製法 C から申請製法 : [REDACTED]、[REDACTED]、処方及び [REDACTED] ([REDACTED]) の変更
製法変更に伴い、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 ([REDACTED])、pH、純度試験 (SE-HPLC、[REDACTED] MCE)、電荷バリエーション (iCIEF)、エンドトキシン、採取容量、不溶性微粒子、不溶性異物、無菌、力価 (抗 LPL 阻害活性) 及び定量法 (UV 法) が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は、表 4 のとおりである。

表 4：製剤の主な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	4 ^a	5±3℃	36 カ月 ^c	ガラスバイアル+クロロブチルゴム栓
加速試験	4 ^a	25±2℃	6 カ月	
苛酷試験	2 ^a	45±3℃	28 日	
光安定性試験	1 ^b	総照度 120 万 lux・h 及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 、25℃		

a：原薬及び製剤の製法は申請製法である

b：薬液と一次包装は本剤と同一で、バイアルサイズ及び充填量のみが異なる 1200 mg 製剤にて実施

c：3 ロットは [REDACTED] カ月まで安定性試験継続中、1 ロットは [REDACTED] カ月まで実施

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、[REDACTED] における [REDACTED] の減少傾向及び [REDACTED] における [REDACTED] の増加傾向、[REDACTED] [REDACTED] における [REDACTED] の減少及び [REDACTED] の増加傾向並びに [REDACTED] における [REDACTED] の増加及び [REDACTED] の減少が認められた。

苛酷試験では、[REDACTED] における [REDACTED] の減少及び [REDACTED] の増加、[REDACTED] [REDACTED] における [REDACTED] の減少及び [REDACTED] の増加、[REDACTED] における [REDACTED] の増加、[REDACTED] の減少及び [REDACTED] の減少傾向並びに [REDACTED] の減少傾向が認められた。

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、製剤の有効期間は、一次容器としてガラスバイアル及びクロロブチルゴム栓を用い、紙箱で遮光下、2~8℃で保存するとき、36 カ月とされた。

2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、工程パラメータの管理、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる品質の管理戦略が構築された (目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、「2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物」及び「2.1.5.3 製造工程由来不純物」の項参照)。

- CQA の特定

2.R.2.2 安全性について

機構は、L-プロリンの今回の使用量及び使用方法における安全性について、提出された資料から特段の問題はないものと判断した。

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 ANGPTL に対する結合親和性及び選択性 (CTD 4.2.1.1-6)

ヒト ANGPTL3、ヒト ANGPTL3 N 末端ドメイン (S17-K170 及び S17-P220) 及びヒト ANGPTL3 N 末端ドメイン二量体に対する本薬 (0.39~25 nmol/L) の結合親和性が SPR 法により検討された結果、 K_D 値はそれぞれ 0.915、1.28 及び 0.442 並びに 0.486 nmol/L であった。サル、ラット及びマウス ANGPTL3 N 末端ドメイン、ウサギ ANGPTL3 N 末端ドメイン二量体並びにマウス ANGPTL3 について同様に検討された結果、 K_D 値はそれぞれ 0.261、0.385、0.435、0.365 及び 0.344 nmol/L であった。

また、ヒト ANGPTL4 及び ANGPTL5、並びにマウス ANGPTL4 に対する本薬の結合親和性が同様に検討された結果、いずれに対しても本薬 (200 nmol/L) の結合は認められなかった。

3.1.1.2 FcRn に対する結合親和性 (CTD 4.2.1.1-1)

ヒト、ウサギ及びラット FcRn に対する本薬及び IgG4 (各 0.3125~10 μ mol/L) の結合親和性が SPR 法により検討された結果、本薬の K_D 値はそれぞれ 2.6、1.9 及び 0.67 μ mol/L、並びに IgG4 の K_D 値はそれぞれ 4.6、5.0 及び 1.6 μ mol/L であった。

3.1.1.3 ANGPTL の LPL 阻害活性に対する作用 (CTD 4.2.1.1-5)

ヒト ANGPTL3、ヒト ANGPTL3 N 末端ドメイン又はヒト ANGPTL3 N 末端ドメイン二量体の LPL 阻害活性に対する本薬 (0.448~2000 nmol/L) の抑制作用が、LPL のペプチド基質の蛍光強度を指標に検討された結果、 IC_{50} はそれぞれ 6.4、5.4 及び 67.6 nmol/L であった。サル及びラット ANGPTL3 N 末端ドメイン、ウサギ ANGPTL3 N 末端ドメイン二量体並びにマウス ANGPTL3 について同様に検討された結果、 IC_{50} はそれぞれ 20.7、9.8、19.3 及び 105.5 nmol/L であった。

また、ヒト及びマウス ANGPTL4 について同様に検討された結果、いずれに対しても本薬 (0.448~500 nmol/L) による抑制作用は認められなかった。

3.1.1.4 ANGPTL3 の EL 阻害活性に対する作用 (CTD 4.2.1.1-8)

ヒト若しくはマウス ANGPTL3 又はサル若しくはラット ANGPTL3 N 末端ドメインの EL 阻害活性に対する本薬 (4.9~5000 nmol/L) の抑制作用が、EL の基質の蛍光強度を指標に検討された結果、 IC_{50} はそれぞれ 95.76、83.55、30.15 及び 61.06 nmol/L であった。

3.1.2 *In vivo* 試験

3.1.2.1 野生型マウスにおける血清中脂質濃度に対する作用 (CTD 4.2.1.1-4)

雄性マウス (各群 6 例) に本薬 (5 又は 10 mg/kg) 又はアイソタイプ抗体 (10 mg/kg) を単回皮下投与し、投与 1、4、7、12 及び 19 日後に 4 時間絶食した後の血清中脂質濃度が測定された。その結果、本薬群ではアイソタイプ抗体群と比較して TG、TC、non-HDL-C 及び HDL-C 濃度が用量依存的に低値を示

し、その作用は本薬 5 及び 10 mg/kg 群でそれぞれ投与 7 及び 19 日後まで持続した。TG 濃度の最大の低下は、本薬 5 及び 10 mg/kg 群でそれぞれ投与 1~7 及び 7 日後に認められ、アイソタイプ抗体群に対する最大低下率はそれぞれ約 40%及び約 60%であった。LDL-C 濃度は、本薬のいずれの投与群でも変化は認められなかった。

3.1.2.2 各種高脂血症モデルマウスにおける血清中脂質濃度に対する作用 (CTD 4.2.1.1-4)

雄性 *ApoE*^{-/-}マウス (各群 6 例) に本薬又はアイソタイプ抗体 (各 10 mg/kg) を単回皮下投与し、投与 1、4、7 及び 11 日後に 4 時間絶食した後の血清中脂質濃度が測定された。その結果、本薬群ではアイソタイプ抗体群と比較して TG、TC、non-HDL-C 及び HDL-C 濃度が低値を示し、その作用は投与 7 日後まで持続した。アイソタイプ抗体群に対する TG 濃度の最大低下率は、投与 7 日後の 72%であった。LDL-C 濃度は、投与 7 日後において本薬群でアイソタイプ抗体群と比較して最大 44%低値であったが、統計学的な有意差は認められなかった。

雄性 *Ldlr*^{-/-}マウス (各群 6 例) に本薬又はアイソタイプ抗体 (各 10 mg/kg) を単回皮下投与し、投与 1、4、7 及び 11 日後に 4 時間絶食した後の血清中脂質濃度が測定された。その結果、本薬群ではアイソタイプ抗体群と比較して TG、LDL-C、TC、non-HDL-C 及び HDL-C 濃度が低値を示し、その作用は投与 7 又は 11 日後まで持続した。アイソタイプ抗体群に対する TG 及び LDL-C 濃度の最大低下率は、それぞれ投与 1 日後の 44%及び投与 7 日後の 23%であった。

雄性 *db/db* マウス (各群 6 例) に本薬 (5 又は 10 mg/kg) 又はアイソタイプ抗体 (10 mg/kg) を単回皮下投与し、投与 1、4、8 及び 12 日後に 4 時間絶食した後の血清中脂質濃度が測定された。その結果、本薬 5 及び 10 mg/kg 群ではアイソタイプ抗体群と比較して TG 濃度が低値を示し、その作用は本薬 10 mg/kg 群では投与 8 日後まで持続した。アイソタイプ抗体群に対する最大低下率はいずれの投与群でも投与 1 日後の 49%であった。LDL-C 濃度は、投与 8 又は 1 日後に、本薬 5 及び 10 mg/kg 群でアイソタイプ抗体群と比較してそれぞれ最大 42%及び 49%低値を示したが、本薬 10 mg/kg 群では統計学的な有意差は認められなかった。non-HDL-C 濃度は、本薬のいずれの投与群でもアイソタイプ抗体群と比較して低値を示し、その作用は投与 8 日後まで持続した。TC 及び HDL-C 濃度は、本薬のいずれの投与群でも変化は認められなかった。また、本薬 10 mg/kg 群及びアイソタイプ抗体群では、投与 4 日後の血漿中 LPL 及び肝性リパーゼ活性が測定され、血漿中 LPL 活性は、本薬 10 mg/kg 群でアイソタイプ抗体群と比較して統計学的に有意に高かった一方で、血漿中肝性リパーゼ活性に変化は認められなかった。

雄性マウス (各群 10 例) に高脂肪及び高コレステロールの飼料を 3 日間与えた後、本薬又はアイソタイプ抗体 (各 25 mg/kg) を QW で 8 週間反復皮下投与し、各投与の 6 日後に 4 時間絶食した後の血清中脂質濃度が測定された。その結果、TG、TC、LDL-C、HDL-C 濃度は、投与 2 又は 3 週後から本薬群でアイソタイプ抗体群と比較して低値を示し、その作用は試験期間を通して持続した。

3.1.2.3 本薬の血中 LDL-C 低下作用に寄与する因子に関する検討 (CTD 4.2.1.1-3、4.2.1.1-8)

3.1.2.3.1 *Lipg* 欠損マウスにおける血清中脂質濃度に対する作用

雄性 *Lipg*^{-/-}マウス¹⁾ 及び野生型マウス (各群 7~8 例) に本薬又はアイソタイプ抗体 (各 10 mg/kg) を単回皮下投与し、投与 4、7 及び 14 日後に 4 時間絶食した後の血清中脂質濃度が測定された。その結果、TG 濃度は、*Lipg*^{-/-}マウス及び野生型マウスで、それぞれ投与 4 及び 7 日後まで、アイソタイプ抗体群と

¹⁾ EL をコードする *LIPG* 遺伝子を欠損したマウス

比較して本薬群で低値であった。一方、HDL-C 及び TC 濃度は、野生型マウスでは、本薬群でアイソタイプ抗体群と比較して投与 7 日後まで低値であったが、*Lipg*^{-/-}マウスではアイソタイプ抗体群と比較した HDL-C 及び TC 濃度の低下は認められなかった。また、いずれのマウスにおいても LDL-C 濃度の低下は認められなかった。

3.1.2.3.2 *Ldlr* 欠損マウスにおける血清中脂質濃度に対する作用

本薬又はアイソタイプ抗体 (各 25 mg/kg) を雄性 *Ldlr*^{-/-}マウス (各群 5~6 例) に QW で計 3 回反復皮下投与し、最終投与から 6 日後の血清中脂質濃度が、FPLC による脂質分画毎に測定された。その結果、VLDL、LDL 及び HDL 分画における TG、TC 及びリン脂質は、アイソタイプ抗体群と比較して本薬群で低値であった。

雄性 *Ldlr*^{-/-}マウス及び *Lipg*^{-/-}*Ldlr*^{-/-}マウス (各群 14~18 例) に本薬又はアイソタイプ抗体 (各 10 mg/kg) を単回皮下投与し、投与 7 日後に血清中脂質濃度が測定された。その結果、TG 濃度は、いずれのマウスでも本薬群でアイソタイプ抗体群と比較して低値を示した。一方、TC、LDL-C 及びリン脂質は、*Ldlr*^{-/-}マウスの本薬群でアイソタイプ抗体群と比較して低値を示したが、*Lipg*^{-/-}*Ldlr*^{-/-}マウスでは本薬による影響は認められなかった。

3.1.2.4 本薬による VLDL 及び LDL のクリアランスへの影響 (CTD 4.2.1.1-3)

本薬又はアイソタイプ抗体 (各 10 mg/kg) が皮下投与された雄性 *ApoE*^{-/-}ドナーマウス (各群 24~29 例) より精製され、³H]-CE で標識された VLDL 及び LDL を雄性 *ApoE*^{-/-}レシピエントマウス (各群 10 例) に投与した際の血漿中濃度推移に基づき、本薬投与による VLDL 及び LDL のクリアランスへの影響が検討された。その結果、VLDL は、アイソタイプ抗体群と比較して本薬群で血中からの消失速度が速かった一方、LDL の消失速度に群間差は認められなかった。

3.1.2.5 APOE*3Leiden.CETP マウスにおける血漿中脂質濃度及びアテローム性動脈硬化に対する作用 (CTD 4.2.1.1-2、4.2.1.1-10)

雌性 APOE*3Leiden.CETP マウス (各群 20~30 例) に高コレステロールの試料を 4 週間与えた後、本薬又はアイソタイプ抗体 (各 25 mg/kg) を QW で 13 週間反復皮下投与し、投与 2、4、6、8、11 及び 13 週後に 4 時間絶食後の血漿中脂質濃度が測定された。また、投与 13 週後に大動脈起始部におけるアテローム性動脈硬化病変が評価された。その結果、TC 及び TG 濃度は、全ての評価時点において本薬群でアイソタイプ抗体群と比較して低値を示した。アテローム性動脈硬化病変の面積は、本薬群でアイソタイプ抗体群と比較して低値であったが、病変の数及び重症度に変化は認められなかった。

雌性 APOE*3Leiden.CETP マウス (各群 16~48 例) に高コレステロールの試料を 13 週間与えた後、アトルバスタチン (5~13 mg/kg/日) を混餌投与しながら、本薬 (25 mg/kg)、アリロクマブ (10 mg/kg)、本薬とアリロクマブの併用、又は媒体 (0.9% (w/v) 塩化ナトリウム水溶液) を QW で 25 週間反復皮下投与した。また、アトルバスタチンを混餌投与せず媒体のみを投与する対照群を設定した。投与 1、2、3、5、7、11、15、19、23 及び 25 週後に 4 時間絶食後の血漿中脂質濃度が測定された。また、投与 25 週後に大動脈起始部におけるアテローム性動脈硬化病変が評価された。その結果、TC 及び non-HDL-C 濃度は、いずれの投与群でも対照群と比較して低値を示し、本薬とアリロクマブの併用群では、本薬群及びアリロクマブ群のいずれとの比較でもより低値を示した。TG 濃度は、本薬群、アリロクマブ群、及び本薬とアリロクマブの併用群で対照群と比較して低値を示し、本薬とアリロクマブの併用群では、アリ

ロクマブ群と比較してより低値を示した。血漿中 HDL-C 濃度は、媒体群及びアリロクマブ群で対照群と比較して低値を示し、本薬群、及び本薬とアリロクマブの併用群で対照群と比較して高値を示した。アテローム性動脈硬化病変の面積は、いずれの投与群でも対照群と比較して低値を示した。また、本薬とアリロクマブの併用群では対照群と比較して、重症度が低い病変が多く重症度が高い病変が少なかった。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 本薬のエフェクター機能 (CTD 4.2.1.1-7)

PBMC をエフェクター細胞、HepG2 細胞又は Hep3B 細胞をターゲット細胞として用いて、ヒト ANGPTL3 存在下又は非存在下における本薬 (0.008~500 nmol/L) の ADCC 活性が検討された結果、本薬はいずれの条件下でも ADCC 活性を示さないことが確認された。

HepG2 細胞又は Hep3B 細胞、及びヒト血清を用いて、ヒト ANGPTL3 存在下又は非存在下における本薬 (0.008~500 nmol/L) の CDC 活性を検討した結果、本薬はいずれの条件下でも CDC 活性を示さなかった。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は、表 5 のとおりであった。

表 5 : 安全性薬理試験の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量 (mg/kg)	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	SD ラット (1 群雌雄各 10 例)	一般行動 (FOB 法)	0 ^a 、10、30、100 ^b	静脈内	影響なし	4.2.3.2-2
			0 ^a 、100 ^b	皮下		
心血管系	カニクイザル (1 群雌雄各 6 例)	一般行動、一般状態、体温 血圧、心拍数、心電図 (テレメトリー法)	0 ^a 、100 ^c	静脈内		4.2.3.2-5
			0 ^a 、10、30、100 ^c	皮下		
呼吸系		呼吸数、パルスオキシメトリー				

a : 10 mmol/L ヒスチジン、0.1% (w/v) ポリソルベート 80 及び 5.0% (w/v) スクロースを含有する溶液 (pH6.0)

b : QW で 5 週間反復投与

c : QW で 26 週間反復投与

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の LDL-C 低下作用について

申請者は、ANGPTL3 の生理機能及び本薬の LDL-C 低下作用について、以下のように説明した。ANGPTL3 は主に肝臓に発現する分泌タンパクであり、リポタンパクの TG の加水分解に關与する LPL、及び HDL のリン脂質を加水分解し血漿中 HDL-C 値を負に制御する EL に対する阻害作用を有する (Biochim Biophys Acta 2012; 1821: 782-9、Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007; 27: 366-72)。ANGPTL3 遺伝子に機能喪失変異を有する場合、血漿中 TG、LDL-C 及び HDL-C 値が低く、冠動脈疾患リスクが低いことが報告されている (N Engl J Med 2017; 377: 211-21、J Am Coll Cardiol 2017; 69: 2054-63)。

本薬はヒト ANGPTL3 に対する IgG4 サブクラスのヒトモノクローナル抗体であり、*in vitro* 試験においてヒト ANGPTL3 に結合し、ANGPTL3 の LPL 及び EL 阻害活性を抑制することが示された (「3.1.1.1 ANGPTL に対する結合親和性及び選択性」、「3.1.1.3 ANGPTL の LPL 阻害活性に対する作用」及び「3.1.1.4 ANGPTL3 の EL 阻害活性に対する作用」の項参照)。Ldlr^{-/-} マウス等を用いた *in vivo* 試験の結果、本薬投与による血中 TG 及び HDL-C 濃度に対する低下作用、並びに血中 LDL-C 濃度に対する低下

作用が認められた（「3.1.2.3 本薬の血中 LDL-C 低下作用に寄与する因子に関する検討」の項参照）。本薬により血中 LDL-C が低下する機序について、*Ldlr*^{-/-}マウスで認められた本薬による血清中 LDL-C 低下作用が *Lipg*^{-/-}*Ldlr*^{-/-}マウスでは認められなかったことから、本薬は LDLR 非依存的に、EL の活性化を介した LDL-C 低下作用を示すと考えられる。また、*ApoE*^{-/-}マウスを用いた検討で、本薬は血中からの LDL の消失速度に影響を与えずに VLDL の消失を促進した（「3.1.2.4 本薬による VLDL 及び LDL のクリアランスへの影響」の項参照）ことから、本薬は EL の活性化を介して VLDL 粒子上のリン脂質の加水分解を促進し、LDLR を介さない VLDL レムナントの肝臓への取込みを促進することにより血中 LDL-C 低下作用を示す可能性がある。なお、LPL は VLDL から VLDL レムナントへの代謝を担うことから、本薬の血中 LDL-C 低下作用には LPL の活性化も重要であると考えられる。以上の結果から、本薬は HoFH 患者において LDLR 非依存的に血中 LDL-C を低下させることが期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

In vitro 試験の結果から、本薬が ANGPTL3 の阻害を介して LPL 及び EL を活性化することが示されたと考える。一方、EL 依存性かつ LDLR 非依存的な VLDL の消失促進の機序、及び LDL-C 低下作用における LPL 活性化の寄与の詳細は、申請者の説明から明確とは言えないものの、*in vivo* 試験において本薬による LDLR 非依存的な血中 LDL-C 低下作用が認められたこと（「3.1.2.3 本薬の血中 LDL-C 低下作用に寄与する因子に関する検討」の項参照）を踏まえると、本薬は LDLR の機能が低下している HoFH 患者においても血中 LDL-C を低下させることが期待できるものと判断する。

なお、*in vivo* 試験では LDL-C 以外の脂質に対する影響も認められたことから、本薬が他の脂質パラメータに及ぼす影響については、臨床試験成績も踏まえて判断する必要がある（「7.R.2.3 LDL-C 以外の脂質パラメータへの影響について」の項参照）。

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

ラット、ウサギ及びサルにおける本薬の血清中濃度は ELISA 法により測定され、定量下限はいずれも 0.078 µg/mL であった。

特に記載のない限り、PK 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

ADA 陽性動物は、同じ投与群の ADA 陰性動物と比べて本薬のクリアランスが高かったことから、PK パラメータの評価から除外された。

4.1.1 単回投与 (CTD 4.2.2.2-1、4.2.2.2-2)

雄性ラットに本薬を単回静脈内又は皮下投与したときの本薬の PK パラメータは、表 6 のとおりであった。

表 6：雄性ラットに本薬を単回静脈内又は皮下投与したときの本薬の PK パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^a (day)	AUC _{0-∞} (µg·day/mL)	t _{1/2} (day)	CL _{tot} (mL/day/kg)	V _{ss} (mL/kg)	BA ^b (%)
静脈内	1	4	24.4±1.71	0.00346	33.6±6.13	6.08±1.44	30.5±5.30	98.4±25.3	—
	5	5	161±24.3	0.00346	450±23.1	4.42±1.29	11.1±0.586	54.3±7.76	
	15	7	447±44.6	0.00346	1950±257	3.51±0.596	7.78±0.977	60.2±6.85	
皮下	1	4	3.63±1.17	1.50	12.6±3.88	1.48±0.227	—	—	37.4
	5	1	33.6 ^c	3.00 ^c	380 ^c	4.25 ^c	—	—	84.4
	15	3	103±5.60	2.00	1490±126	5.04±2.59	—	—	76.3

—：算出せず

a：中央値、b：AUC_{0-∞}の比（同じ投与量の皮下投与/静脈内投与）として算出、c：1例の個別値

雌雄サルに本薬を単回静脈内又は皮下投与したときの本薬の PK パラメータは、表 7 のとおりであった。

表 7：雌雄サルに本薬を単回静脈内又は皮下投与したときの本薬の PK パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	性別	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (day)	AUC _{0-∞} (µg·day/mL)	t _{1/2} (day)	CL _{tot} (mL/day/kg)	V _{ss} (mL/kg)	BA ^a (%)
静脈内	1	雄	1	37.7	0.00125	40.9	9.00	24.5	76.3	—
		雌	1	30.2	0.00125	25.7	3.19	38.9	75.0	
	5	雄	1	106	0.00125	917	4.42	5.45	52.4	
		雌	2	136, 147	0.00125, 0.00125	746, 954	6.00, 6.29	5.26, 6.70	52.4, 54.9	
	15	雄	2	429, 507	0.00125, 0.00125	4290, 5080	8.33, 15.3	2.95, 3.50	57.2, 72.0	
		雌	2	376, 467	0.00125, 0.0104	3880, 4120	7.17, 9.54	3.65, 3.86	54.8, 58.2	
皮下	1	雄	1	6.19	0.333	11.7	1.78	—	—	28.6
		雌	2	2.63, 5.14	0.167, 2.00	6.33, 20.6	2.70, 2.89	—	—	52.4
	5	雄	2	46.6, 48.6	1.00, 4.00	563, 583	4.67, 7.58	—	—	62.7
		雌	1	64.2	2.00	1000	4.83	—	—	118
	15	雄	3	179±17.9	4.00 ^b	3690±342	4.96±2.29	—	—	79.1
		雌	2	153, 159	4.00, 5.00	2800, 2860	4.54, 4.75	—	—	70.7

雄サルに本薬 15 mg を単回皮下投与したときの本薬の PK パラメータ以外は、1 又は 2 例の個別値を記載

—：算出せず

a：AUC_{0-∞}の比（同じ投与量の皮下投与/静脈内投与）として算出、b：中央値

4.1.2 反復投与 (CTD 4.2.3.2-4、4.2.3.2-5)

雌雄ラットに本薬を QW で 13 週間反復静脈内又は皮下投与したときの本薬の PK パラメータは、表 8 のとおりであった。

表 8：雌雄ラットに本薬を反復静脈内又は皮下投与したときの本薬の PK パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	性別	測定時点 (週目)	例数	C _{max} ^a (µg/mL)	AUC _{0-7d} ^b (µg·day/mL)
静脈内	100	雄	1	9	3160±95.0	7000
			13	9	4450±432	13600
		雌	1	9	2600±396	6460
			13	9	3670±584	9540
皮下	10	雄	1	9	41.6±10.6	235
			13	8	28.4, 127 ^c	175
		雌	1	9	65.2±7.42	360
			13	7	132±24.3	575
	30	雄	1	9	159±21.1	775
			13	6	300 ^d	1430
		雌	1	9	173±26.9	883
			13	8	330, 483 ^c	2050
	100	雄	1	9	394±97.0	2170
			13	4	141, 635 ^c	2410
		雌	1	9	595±173	3090
			13	7	737, 1510 ^c	3910

a：本薬の血清中濃度は、各群（4～9例）のスパースサンプリングにより 1～3 例/時点で測定され、平均血清中本薬濃度が最大となった時点における測定値を記載した。

b：各時点の平均血清中本薬濃度に基づき算出した。

c：2 例の個別値、d：1 例の個別値

雌雄サルに本薬を QW で 26 週間反復静脈内又は皮下投与したときの本薬の PK パラメータは、表 9 のとおりであった。

表 9：雌雄サルに本薬を反復静脈内又は皮下投与したときの本薬の PK パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	性別	測定時点 (週目)	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-7d} (µg·day/mL)
静脈内	100	雄	1	6	2250±411	8450±1410
			26	6	7900±1560	43400±9670
		雌	1	6	2080±244	7600±588
			26	6	6250±1060	32000±6030
皮下	10	雄	1	6	119±35.1	683±214
			26	5	534±170	3300±1010
		雌	1	6	116±7.63	662±47.7
			26	3	372±93.4	2340±599
	30	雄	1	6	356±86.3	2050±410
			26	6	1920±169	12100±1050
		雌	1	6	344±67.7	2030±442
			26	5	1260±275	7980±1800
	100	雄	1	6	1030±134	6250±822
			26	6	5810±1510	37100±9180
		雌	1	6	1150±155	6580±616
			26	6	4540±602	28600±3620

4.2 分布

本薬の組織分布試験は実施されていないが、申請者は、IgG 抗体は主に血管系に分布することが報告されている（Clin Pharmacokinetics 2010; 49: 493-507、J Pharm Sci 2004; 93: 2645-68 等）ことを踏まえると、本薬も同様に主に血管系に分布すると考えると説明している。

4.2.1 胎盤通過性 (CTD 4.2.3.5.2-4)

妊娠ラットに本薬 5、10、30 又は 100 mg/kg を妊娠 6、9、12、15 及び 18 日目に反復皮下投与したとき、妊娠 21 日目における胎児の血清中本薬濃度は母動物の血清中本薬濃度の 0.419~0.619 倍であった。

4.3 代謝及び排泄

本薬の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、本薬の代謝及び排泄に関して、以下のように説明した。本薬は IgG 抗体であり、他の IgG 抗体と同様にタンパク質の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。また、本薬の乳汁移行については、IgG 抗体は乳汁中に排泄されるとの報告 (Neuro Immunol Neuroinflamm 2020; 7: 1-9、Gastroenterology 2018; 155: 696-704 等) があることを踏まえると、本薬も同様に乳汁中に排泄される可能性は否定できないと考える。したがって、本薬投与時には治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する旨を添付文書で注意喚起する。

4.R 機構における審査の概略

機構は、本薬の胎盤通過性以外の分布、代謝及び排泄について検討した非臨床薬物動態試験は実施されていないものの、既存の情報から推測可能であり、提出された資料及び申請者の説明より、本薬の非臨床薬物動態は適切に評価されていると判断する。

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、幼若動物試験及びその他の毒性試験 (組織交差反応性試験) が実施された。特記しない限り、溶媒として pH6.0 の 10 mM のヒスチジン、0.1% (w/v) ポリソルベート 80 及び 5.0% (w/v) スクロースを含有する溶液が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

独立した単回投与毒性試験は実施されていないが、ラット (5 週間) 及びカニクイザル (5 週間) を用いた反復投与毒性試験における初回投与後の結果等から、本薬の急性毒性が評価された (表 10)。いずれの試験においても初回投与後の死亡及び急性毒性は認められなかった。

表 10 : 反復投与毒性試験 (初回投与時の所見)

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	静脈内	0 ^a 、10、30、100	なし	>100	4.2.3.2-2
	皮下	0 ^a 、100		>100	
雌雄カニクイザル	静脈内	0 ^a 、10、30、100	なし	>100	4.2.3.2-1
	皮下	0 ^a 、100		>100	

a : 0.1% (w/v) ポリソルベート 80 及び 5.0% (w/v) スクロースを含有する溶液 (pH6.0)

5.2 反復投与毒性試験

ラット (最長 13 週間) 及びカニクイザル (最長 26 週間) を用いた反復投与毒性試験が実施された (表 11)。主な毒性所見として、本薬の薬理作用に起因した血清中 TG 等の低値が認められた。ラット (最長 13 週間) 及びカニクイザル (最長 26 週間) を用いた反復投与毒性試験における無毒性量 (ラット、カニクイザル : 100 mg/kg) における曝露量 AUC_{0-1as t} (ラット 159000 µg・day/mL、カニクイザル 920000 µg・

day/mL) は、ヒトに本薬 15 mg/kg を Q4W で投与したときの曝露量の推定値 $AUC_{0-24\text{week}}$ (50800 $\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$) の約 3.1 倍 (ラット) 及び約 18.1 倍 (カニクイザル) であった。

表 11：反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/回)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/回)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	静脈内	5 週間 (QW) + 休薬 10 週間	0、10、30、100	なし	100	4.2.3.2-2
	皮下		0、100		100	
雌雄ラット (SD)	静脈内	13 週間 (QW) + 休薬 13 週間	0、100	100：軽微な血清中TGの低値 回復性：あり	100 ^a	4.2.3.2-4
	皮下		0、10、30、100	≥ 30 ：軽微な血清中TGの低値 回復性：あり	100 ^a	
雌雄カニクイザル	静脈内	5 週間 (QW) + 休薬 10 週間	0、10、30、100	≥ 10 ：血清中TG・HDL-C・LDL-C・TCの低値 回復性：あり	100 ^a	4.2.3.2-1
	皮下		0、100	100：血清中TG・HDL-C・LDL-C・TCの低値 回復性：あり	100 ^a	
雌雄カニクイザル	静脈内	13 週間 (QW) + 休薬 13 週間	0、100	100：血清中TG・HDL-C・LDL-C・TCの低値 回復性：あり	100 ^a	4.2.3.2-3 ^b
	皮下		0、10、30、100	≥ 10 ：血清中TG・HDL-C・LDL-C・TCの低値 回復性：あり	100 ^a	
雌雄カニクイザル	静脈内	26 週間 (QW) + 休薬 13 週間	0、100	100：血清中TG・HDL-C・LDL-C・TCの低値 回復性：あり	100 ^a	4.2.3.2-5 ^c
	皮下		0、10、30、100	≥ 10 ：血清中TG・HDL-C・LDL-C・TCの低値、 注射部位皮下組織の軽度のリンパ球浸潤 回復性：あり	100 ^a	

a：当該試験で認められた所見は本薬の薬理作用に起因したものであり、回復性を有する所見であったこと等から、申請者は、毒性学的意義は低いと判断した。

b：末梢血の免疫表現型検査 (B リンパ球、T リンパ球、ヘルパーT リンパ球、細胞傷害性 T リンパ球、NK 細胞、単球) を含む。

c：生殖器検査 (精巣測定・精液分析、月経周期) を含む。

5.3 遺伝毒性試験

本薬は IgG 抗体であり、DNA 及び他の染色体成分と直接相互作用するとは考えられないことから、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本薬は IgG 抗体であることから、標準的ながん原性試験は実施されなかったものの、申請者は、以下の点から、本薬のがん原性リスクは低いと説明した。

- ANGPTL3 阻害と腫瘍のイニシエーション・プロモーション・プログレッションに関する因果関係を支持する報告はないこと。
- 本薬のラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験を含む非臨床安全性試験において、腫瘍性又は非腫瘍性増殖病変の発現率増加、腫瘍免疫監視機構を変化させる可能性のある免疫毒性等のがん原性を示唆する所見は認められていないこと。また、本薬の遺伝毒性のリスクは想定されない

こと（「5.3 遺伝毒性試験」の項参照）。

- 本薬の臨床試験において、腫瘍形成リスクを示唆する有害事象は認められていないこと。

5.5 生殖発生毒性試験

①雌ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生、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、②雄ウサギを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、③ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された（表 12）。ウサギにおいて母動物の早期死亡、早産、流産、胚胎児の生存率低下、胎児の外表及び軟組織の奇形及び変異（ドーム頭、側脳室の拡張等）が認められた。ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験での胚・胎児発生に関する無毒性量（ラット：100 mg/kg、ウサギ：1 mg/kg）における曝露量 AUC_{0-1ast} （ラット：9800 $\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$ 、ウサギ：1.02 $\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$ ）は、ヒトに本薬 15 mg/kg を Q4W で投与したときの曝露量の推定値 $AUC_{0-24week}$ （50800 $\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$ ）の約 0.2 倍（ラット）及び約 2.0×10^{-5} 倍（ウサギ）であった。

表 12：生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生、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	雌ラット (SD)	皮下	交配前 14 日～妊娠 21 日又は分娩後 21 日 (1回/3日)	0、30、100	母動物： ≥30：血清中TG・HDL-C・LDL-C・TCの低値 F1 出生児： ≥30：血清中TG・HDL-C・LDL-C・TCの低値 100：平均精子濃度の低値	母動物（一般毒性）：100 ^a F1 出生児の発生：100 ^{ab}	4.2.3.5.2-1
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	雄ウサギ (NZW)	静脈内	交配前 4 日～交配期間 (1週間)～交配後 26 日 (1回/5日)	0、100、300	親動物： 死亡：100 (3/20 例)、300 (3/20 例) ADA に関連した全身性の炎症反応及び一般状態の悪化 ≥100：血清中TG・A/G 比の低値、総タンパク・グロブリンの高値、心臓重量の低値、肝グリコーゲンの増加・小葉中心性空胞化、腎臓尿管好塩基球増加症・再生・尿管拡張・間質性腎炎・メサンギウム増殖性糸球体腎炎 300：交配した未投与雌の胎仔における第 15 尾椎の未骨化	親動物（一般毒性）：<100 親動物（生殖能）：300	4.2.3.5.1-1
胚・胎児発生に関する試験	雌ラット (SD)	皮下	妊娠 6 日～18 日 (1回/3日)	0、5、10、30、100	母動物： 死亡：100 (2/22 例) ^d ≥10：血清中TGの低値 胎児： 100：胸骨分節二分骨化	親動物（一般毒性）：30 ^a 胚・胎児発生：100	4.2.3.5.2-4
	雌ウサギ (NZW)	静脈内	妊娠 7～17 日 (1回/5日)	0、100	母動物： 100：血清中TG・HDL-C・TCの低値 胎児： 100：着床後胚損失率・平均後期吸収胚数の高値、平均同腹仔数・生存胎仔の低値、ドーム頭、前足の屈曲、側脳室の拡張、四肢の短縮、体幹・肺の小型化、平均胎仔体重の低値		4.2.3.5.2-2

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
		皮下		0, 10, 30, 100	母動物： ≥10：血清中TG・HDL-C・TCの低値 胎児： ≥10：着床後胚損失率・平均後期吸収胚数の高値、平均同腹仔数・生存胎仔の低値、ドーム頭、前足の屈曲、脳側室の拡張、四肢の短縮、体幹・肺の小型化、平均胎仔体重の低値		
	雌ウサギ (NZW)	皮下	妊娠 7～19 日 (1回/3日)	0, 1 ^a , 5, 10, 30	母動物： 死亡：30 (1/20 例) 体重減少、摂餌量の減少 1：流産 ≥1：血清中 HDL-C の低値、体重増加量・摂餌量の低値、糞便量の減少、削瘦、ケージ内赤色物質 ≥5：血清中TCの低値、被毛粗雑 ≥10：流産、血清中TGの低値 胎児： ≥5：平均体重の低値、前足屈曲、骨化中手骨の平均数の低値 ≥10：平均同腹仔数・生存胎仔の低値、着床後胚損失率・平均吸収胚の高値、ドーム頭 ^f 、舌の小型化、口蓋不完全骨化と相関する口蓋裂、脊柱側弯症、頸椎弓不完全骨化、脊柱弓不整合	親動物（一般毒性）：<1 胚・胎児発生：1	4.2.3.5.2-3

- a：血清中TG等の低値は本薬の薬理作用に起因したものであることから、申請者は毒性学的意義は低いと判断した。
- b：100 mg/kg 群の F1 動物で認められた平均精子濃度の低値は生殖指数に影響が認められなかったことから、申請者は、毒性学的意義は低いと判断した。
- c：0.1% (w/v) ポリソルベート 80 及び 5.0% (w/v) スクロースを含有する溶液 (pH6.0)
- d：妊娠 18 日及び 19 日にそれぞれ 1 例が死亡した。いずれも摂餌量の低値以外の毒性所見は認められず、申請者は、死因及び本薬投与との関連性は不明と判断した。
- e：溶媒として 0.9% (w/v) 塩化ナトリウム水溶液が使用された。
- f：側脳室及び第三脳室の中等度又は極端な拡張と相関し、骨の不完全な骨化（頭頂部、頭頂骨間、前頭及び上後頭骨）等、頭蓋で不規則な骨化所見及び、前泉門と後泉門の拡大を伴っていた。

5.6 幼若動物試験

幼若ラット及び幼若ウサギを用いた反復投与毒性試験が実施された（表 13）。幼若動物特異的な毒性所見は認められなかった。

表 13：幼若動物試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
幼若雌雄ラット (SD)	静脈内	10 週間 (出生後 21～84 日、QW) + 休薬 56 日	100 ^a	100：血清中 TG・HDL-C・TC の低値、血清中 LDL-C の一過性の高値、総タンパク質 (雄)・グロブリンの高値、平均 A/G 比の低値 回復性：あり	100 ^b	4.2.3.5.4-2 ^d
	皮下		0 ^a 、30、100	死亡：0 (雌 1/30)、30 (雄 1/30、雌 1/30)、100 (雄 1/30) ^c ≥30：血清中 TG・HDL-C・TC (雌) の低値、血清中 LDL-C の一過性の高値、注射部位の軽微な混合細胞浸潤物・線維症・出血 100：血清中 TC の低値 (雄)、総タンパク質 (雄)・グロブリンの高値、平均 A/G 比の低値 回復性：あり	100 ^b	
幼若雌雄ウサギ (NZW)	静脈内	80 日間 (出生後 21～96 日、1 回/5 日)	300 ^e	死亡：300 (雄 1/6 例、雌 2/6 例) ^f 摂餌量の低値、消瘦、排便量の減少 300：血清中総タンパク質の高値、血清中 HDL-C・TC・LDL-C の低値	/	4.2.3.5.4-3 ^g (参考資料)
	皮下		0 ^e 、30、100、300	死亡：30 (雄 1/6 例)、300 (雄 2/6 例) ^f 体重の低値 ≥30：血清中 HDL-C・TC・LDL-C の低値 300：血清中総タンパク質の高値		
幼若雌雄ウサギ (NZW)	静脈内	125 日間 (出生後 21～141 日、1 回/5 日) + 休薬等 ^h	0 ^a 、30、100、300	死亡：0 (雄 4/20 例、雌 4/40 例)、30 (雌 5/40 例)、100 (雄 3/20 例、雌 5/40 例)、300 (雄 3/20 例、雌 10/40 例) ⁱ ≥30：血清中 TC・TG・HDL-C・LDL-C の低値 ≥100：血中グロブリンの高値、A/G 比の低値 300：血中総タンパク質の高値 回復性：あり	300 ^b	4.2.3.5.4-1 ^{j,k}

a：溶媒等として 0.9% (w/v) 塩化ナトリウム水溶液が使用された。

b：申請者は、当該試験で認められた所見は本薬の薬理作用に起因した変化で、回復性を有すること等からいずれも毒性学的意義は低いと判断した。

c：申請者は、これらの死亡例の死因は一致していないこと、用量反応関係がないこと等から、本薬投与との関連性は低いと判断した。

d：検査項目：病的状態及び生存状態、一般状態、定性的摂餌量、体重及び体重の変化、眼検査などの臨床評価；発生のランドマーク（亀頭包皮分離又は膈開口）、神経行動パラメータ（聴覚性驚愕反応、FOB 評価、運動能及び Biel 型水迷路実験）；臨床検査（血液、凝固、血清化学、尿及び脂質解析）及び解剖学的病理検査（臓器重量、肉眼所見、顕微鏡所見及び神経病理）

e：溶媒等として 70 mmol/L アルギニン、10 mmol/L ヒスチジン、3% (w/v) プロリン及び 0.1% (w/v) ポリソルベート 80 を含有する溶液 (pH6.0) が使用された。

f：申請者は、当該試験において完全な病理組織学的検査を実施しなかったこと等から、死亡と本薬投与との関係性を決定することはできなかったものの、死因及び本薬投与に関連する肉眼所見が認められなかったこと等を踏まえ、これらの死亡と本薬投与との関連性は低いと判断した。

g：検査項目：病的状態及び生存状態、一般状態、定性的摂餌量、体重及び体重の変化等の臨床評価、臨床検査（血液、凝固及び血清中脂質）及び解剖学的病理検査（脳の重量、肉眼所見及び顕微鏡所見）

h：一部の動物は出生後 364 日まで飼育した。生殖段階評価群の雌は未投与雄と交配した時点で約 330 日齢であり、妊娠日齢 29 日に安楽死させた。

i：これらの死亡例で認められた肉眼所見・顕微鏡所見及びその有無等に基づき死因は不明であり、申請者は、本薬投与との関連性は低いと判断した。

j：検査項目：病的状態及び生存状態、一般状態、定性的摂餌量、体重及び体重の変化、眼検査等の臨床評価；発生ランドマーク（亀頭包皮分離又は膈開口）、機能観察バッテリー評価及び条件付き瞬目反射、臨床検査（血液、凝固、血清化学及

び脂質分析)及び解剖学的病理検査(臓器重量、肉眼所見、顕微鏡所見及び神経病理)、脳室の立体解析学的評価
k: 生殖段階評価群検査項目: 体重及び体重の変化、定性的摂餌量、臨床検査(血液、血清化学)、解剖学的病理検査(腹式子宮摘出術及び肉眼検査)、卵巣/子宮と同腹仔の検査、胎仔の評価(胎仔の体重、外表、内臓及び骨格の異常)

5.7 局所刺激性試験

本薬の静脈内投与時の局所刺激性は、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験等で評価され、本薬の静脈内投与時の局所刺激性は低いと判断されている。

5.8 その他の試験

5.8.1 組織交差反応性試験

本薬(1.0及び10.0 µg/mL)のヒト、カニクイザル及びSDラット組織に対する交差反応性が検討された。本薬に特異的な染色は各動物種のいずれの組織にも認められなかった。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 胎児への影響について

申請者は、胚・胎児発生に関する試験で認められた所見(「5.5 生殖発生毒性試験」の項参照)が臨床使用において問題となる可能性について、それぞれ以下のように説明した。

① ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験で認められた所見について

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験で認められた中枢神経系を含む胎児組織の発生への影響は、以下の理由等から、本薬の薬理作用による母体血中脂質量の減少に起因した二次的なものとする。

- *ANGPTL3* 遺伝子の機能喪失変異を有する家族性複合型低脂血症(FHBL2)患者では血漿中*ANGPTL3*タンパク濃度及び血中脂質濃度の著しい低下が認められるものの、妊娠及び発達への影響はないこと(J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: E1266-75、Arterioscler Thromb Vasc Biol 2013; 97: 1706-13)、並びに*ANGPTL3*ノックアウトマウスにおいて生殖発生及び繁殖能力への影響は認められないこと(Exp Anim 2006; 55: 27-34)が報告されていること等を踏まえると、*ANGPTL3*の障害が直接的に胚・胎児発生に影響する可能性は低いと考えられること。
- 妊娠初期において胎児のコレステロールは母体由来が主であること、及びヒトにおいてSmith-Lemli-Opitz症候群等の母体由来コレステロールの欠乏等による神経管形成不全等の先天性欠損が報告されていること(Am J Obstet Gynecol 2012; 207: 202.e19-25)を踏まえ、胎児における神経系を含む妊娠初期の発生において母体由来コレステロールが重要であると考えられること。
- ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、本薬投与により母動物の血清中TG、TC、HDL-C及びLDL-Cの用量依存的な減少に伴う母体毒性が認められており、胚・胎児発生への影響は母体毒性が認められた用量群においてのみ認められていること。

その上で、以下の理由から、ウサギにおいて認められた本薬投与による胎児組織の発生への影響がヒトで認められる可能性は低いとする。

- ヒトと比較してウサギでは血中脂質ベースライン値が低いこと(Cardiovasc Diabetol 2012; 11: 123)、並びに妊娠期における血中脂質パラメータについて、ラット及びヒトでは増加することが報告されている(Vet Clin Pathol 2004; 33: 68-73)一方で、ウサギでは減少することが報告されていること(J

Lipid Res 1972; 13: 750-6) から、ウサギは本薬の脂質低下作用に対して感受性が高いと想定されること。

- ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験で認められた所見は、本薬のラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では認められていないこと。なお、ウサギと比較して、ラットでは本薬投与による母動物の血中脂質濃度に対する影響は軽微であった。

② ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験で認められた所見について

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験で認められた胸骨分節二分骨化について、用量依存性が認められたこと、及び当該所見が認められた用量群においては母動物の血漿中 TG 濃度の軽微な低下が認められたことから、本薬の薬理作用である母動物の血中脂質濃度の低下による二次的影響に起因したものである可能性は否定できない。しかしながら、当該毒性試験における胸骨分節二分骨化の発生頻度は試験実施施設及び SD ラット等の背景データの範囲内であることも考慮すると、母動物の血中脂質量の減少に偶発的に関連した所見である可能性が高いと考える。また、胸骨分節二分骨化は骨化の遅れを示唆する所見であるものの、個体の健康状態には影響しないことが知られていること (Reprod Toxicol 2001; 15: 713-21) から、当該所見の毒性学的意義は低いと考える。

以上①及び②の考察、並びに本薬の投与対象となる HoFH 患者の妊婦とヘテロ接合体 (HeFH) となる胎児では、血中脂質濃度が正常値と比較して高値となることが想定されることを踏まえると、本薬の胚・胎児発生に関する試験で認められた所見は、いずれも本薬の臨床使用時の安全性上の懸念を示唆するものではないと考える。しかしながら、本薬のラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の最高用量及び無毒性量における曝露量は本薬臨床用量をヒトに投与した際の曝露量を下回ること、並びに本薬は胎児に移行する可能性があること等から、生殖能を有する者に対して適切な避妊法を用いること及び妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみに本薬を投与することを添付文書で注意喚起する。

機構は、以下のように考える。本薬のラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の最高用量及び無毒性量における曝露量は、臨床曝露量を下回るものの、申請者の説明を踏まえると、上記の試験で認められた所見が、臨床使用において問題となる可能性は低いと判断する。したがって、添付文書で妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本薬を投与するよう注意喚起するとして申請者の対応は妥当と判断する。

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

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本剤の開発過程において、原薬の製造工程及び製造所、並びに製剤の剤形、処方、製造工程及び製造所の変更が行われたが、変更前後の同等性及び同質性が確認されている (「2.1.4 製造工程の開発の経緯 (同等性/同質性)」及び「2.2.3 製造工程の開発の経緯」の項参照)。市販予定製剤は液剤 (345 mg) であり、海外第 I b/III 相試験 (CL-17100 試験) で使用された製剤と同一である。国際共同第 III 相試験 (CL-

1629 試験及び CL-1719 試験) で使用された製剤である液剤 (2295 mg) は市販予定製剤と充填量が異なるものの、製剤組成は同一である。

本薬の血清中濃度及び血清中総 ANGPTL3 濃度は ELISA 法により測定され、定量下限はそれぞれ 78 ng/mL 及び 19.5 ng/mL であった。

血清中の本薬に対する ADA 及び中和抗体は ECL 法により測定され、ADA の検出感度はそれぞれ約 1.8 又は約 4.5 ng/mL であり、中和抗体の検出感度は約 104 ng/mL であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 TG 及び/又は LDL-C 高値の成人における検討

6.2.1.1 TG 及び/又は LDL-C 高値の外国人成人を対象とした単回投与試験 (HV-1214 試験、CTD 5.3.3.1-2 (参考資料)、実施期間 2012 年 12 月～2015 年 12 月)

TG 高値 (150 mg/dL 以上 450 mg/dL 以下) 及び/又は LDL-C 高値 (100 mg/dL 以上) の外国人成人を対象に、本薬 5、10 又は 20 mg/kg を単回静脈内投与 (投与時間は 60 分) したときの本薬の PK パラメータは、表 14 のとおりであった。

表 14：本薬を単回静脈内投与したときの本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-last} (mg·day/L)	CL _{tot} (L/day/kg)
5	10	177±23.0	1093±170	0.00466±0.000620
10	9	313±43.0	3261±775	0.00320±0.000774
20	11	591±71.9	7706±1512	0.00259±0.000448 ^a

a : 10 例

試験期間中のいずれの評価時点においても ADA 陽性例は認められなかった。

6.2.1.2 LDL-C 高値の日本人及び外国人成人を対象とした反復投与試験 (CL-1642 試験、CTD 5.3.3.1-1、実施期間 2017 年 4 月～2018 年 6 月)

年齢及び体重が同様となるよう割り付けた LDL-C 高値 (100 mg/dL 以上 160 mg/dL 未満) の日本人及び白人成人を対象に、本薬 5 又は 15 mg/kg を Q4W で 2 回反復静脈内投与 (投与時間は 60 分) したときの本薬の PK パラメータ及び血清中総 ANGPTL3 濃度推移は、表 15 及び 16 のとおりであった。

表 15：本薬を静脈内投与したときの本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	対象	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _τ (µg·day/mL)
5	日本人	9	143.9±23.89	1020.6±179.52
	白人	9	167.0±27.40	1277.5±184.50 ^a
15	日本人	9	449.3±60.94	4995.0±663.60
	白人	9	553.9±39.35	5923.7±491.79 ^b

a : 8 例、b : 7 例

表 16：本薬を静脈内投与したときの血清中総 ANGPTL3 濃度 (mg/L)

測定時点	投与量 (mg/kg)			
	5		15	
	日本人	白人	日本人	白人
投与前	0.104±0.0231 [9]	0.0790±0.0192 [9]	0.0946±0.0197 [9]	0.0838±0.0240 [9]
投与 1 日後	0.338±0.0877 [9]	0.255±0.0535 [9]	0.488±0.0694 [9]	0.407±0.0590 [9]
投与 2 日後	0.346±0.112 [9]	0.275±0.0670 [9]	0.537±0.0580 [9]	0.444±0.0784 [9]
投与 7 日後	0.210±0.0699 [8]	0.226±0.0819 [9]	0.528±0.0849 [8]	0.424±0.0664 [9]
投与 14 日後	0.203±0.0911 [9]	0.193±0.0343 [9]	0.493±0.0813 [9]	0.414±0.108 [8]
投与 28 日後 (2 回目投与前)	0.123±0.0558 [9]	0.104±0.0307 [8]	0.317±0.0634 [9]	0.287±0.0737 [7]
投与 56 日後	0.144±0.0697 [9]	0.154±0.0595 [8]	0.545±0.0922 [9]	0.470±0.0981 [7]
投与 112 日後	0.177±0.0780 [9]	0.121±0.0335 [7]	0.320±0.0813 [9]	0.314±0.0545 [7]
投与 168 日後	0.114±0.0470 [9]	0.0903±0.0312 [7]	0.137±0.0387 [9]	0.146±0.0821 [6]

平均値±標準偏差 [例数]

試験期間中のいずれの評価時点においても ADA 陽性例は認められなかった。

6.2.2 患者における検討

6.2.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CL-1629 試験、CTD 5.3.5.1-1、実施期間 2018 年 1 月～2019 年 6 月)

国内外の 12 歳以上の HoFH 患者を対象に、本薬 15 mg/kg を Q4W で 24 週間反復静脈内投与 (投与時間は 60 分) したときの本薬の血清中トラフ濃度の推移は、表 17 のとおりであった。

表 17：本薬の血清中トラフ濃度の推移

測定時点	例数	血清中本薬濃度 ^a (µg/mL)
投与 4 週後	44	94.0±39.7
投与 8 週後	43	148±53.2
投与 12 週後	44	193±86.3
投与 16 週後	43	206±98.8
投与 20 週後	44	224±106
投与 24 週後	44	238±111

a：LDL アフェレシス施行中の患者については、LDL アフェレシス実施前の血清中本薬濃度を平均値の算出に用いた。

試験期間中のいずれの評価時点においても ADA 陽性例は認められなかった。

6.2.2.2 国際共同第Ⅲ相長期投与試験 (CL-1719 試験、CTD 5.3.5.2-1、実施期間 2018 年 3 月～継続中 (20██年██月データカットオフ))

海外第Ⅱ相試験 (CL-1331 試験) 若しくは CL-1629 試験から移行した、又は本薬の投与経験がない、国内外の 12 歳以上の HoFH 患者を対象に、本薬 15 mg/kg を Q4W で最長 4 年間反復静脈内投与 (投与時間は 60 分) したときの本薬の血清中トラフ濃度の推移は、表 18 のとおりであった。

表 18：本薬の血清中トラフ濃度 (µg/mL) の推移

測定時点	継続投与群 ^a		新規投与群 ^b	
	LDL アフェレシスあり	LDL アフェレシスなし	LDL アフェレシスあり	LDL アフェレシスなし
投与前	64.5±74.8 [4]	172±103 [19]	0±0 [5]	0±0 [8]
投与 4 週後	147±92.2 [5]	292±158 [22]	156±62.8 [5]	141±43.8 [9]
投与 24 週後	167±90.1 [4]	252±106 [8]	—	343±106 [7]
投与 48 週後	232±101 [3]	417±113 [4]	—	—
投与 72 週後	—	322±147 [3]	—	—

平均値±標準偏差 [例数]、—：算出せず

a：CL-1331試験又はCL-1629試験を終了後にCL-1719試験に移行し、本薬投与を継続した被験者

b：本薬の投与経験がないCL-1719試験に直接参加した被験者

継続投与群 70 例のうち 5 例で ADA 陽性であったが、このうち 4 例はベースライン時にも ADA 陽性であり、残りの 1 例は TE-ADA 陽性²⁾であった。また、新規投与群 46 例のうち 2 例で ADA 陽性であったが、このうち 1 例はベースライン時にも ADA 陽性であり、残りの 1 例は TE-ADA 陽性²⁾であった (20██年██月データカットオフ)。

6.2.2.3 海外第 I b/III 相試験 (CL-17100 試験、CTD 5.3.5.2-2、実施期間 2020 年 6 月～継続中)

海外の 5 歳以上 11 歳以下の HoFH 患者 6 例を対象に、本薬 15 mg/kg を単回静脈内投与 (投与時間は 60 分) (パート A) したときの C_{max} 及び AUC_{0t} は、それぞれ 238±90.8 µg/mL 及び 4576±1568 µg·day/mL であった。

5 歳以上 11 歳以下の HoFH 患者 14 例を対象に、本薬 15 mg/kg を Q4W で 24 週間反復静脈内投与 (投与時間は 60 分) (パート B) したときの本薬の血清中トラフ濃度の推移は、表 19 のとおりであった。

表 19：本薬の血清中トラフ濃度の推移

測定時点	例数	血清中本薬濃度 (µg/mL)
投与 4 週後	14	62.6±22.6
投与 8 週後	14	98.8±37.7
投与 12 週後	14	120±46.5
投与 24 週後	3	140±92.5

本薬を単回静脈内投与された 6 例のうち 1 例で ADA 陽性であったが、当該症例はベースライン時にも ADA 陽性であった。また、本薬を反復静脈内投与された 14 例のうち 2 例で ADA 陽性であったが、このうち 1 例はベースライン時にも ADA 陽性であり、残りの 1 例は TE-ADA 陽性²⁾であった。

6.2.3 内因性要因の検討

6.2.3.1 肝機能障害及び腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響

申請者は、肝機能障害及び腎機能障害を有する患者を対象とした本薬の臨床薬理試験は実施していないが、以下の点等を考慮すると、肝機能及び腎機能の低下が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

- 本薬は IgG 抗体であることから、肝代謝酵素により代謝されることはなく、また未変化体として腎臓から排泄されることはないと考えこと。

²⁾ 本薬投与前に ADA なし又は欠測値、且つ投与後のいずれかの時点で ADA ありとなった被験者、及び本薬投与前に ADA あり、且つ投与後のいずれかの時点で抗体価が投与前から 9 倍超上昇した被験者

- CL-1629 試験及び CL-1719 試験において、腎機能正常被験者（eGFR (mL/min/1.73 m²) : 90 以上）、軽度腎機能障害被験者（eGFR (mL/min/1.73 m²) : 60 以上 90 未満）及び中等度腎機能障害被験者（eGFR (mL/min/1.73 m²) : 30 以上 60 未満）に本薬 15 mg/kg を Q4W で 24 週間反復静脈内投与したときの本薬の血清中トラフ濃度は、腎機能障害の重症度によらず同程度であったこと（表 20）。

表 20 : 本薬 15 mg/kg を Q4W で 24 週間反復静脈内投与したときの本薬の血清中トラフ濃度

腎機能障害の重症度	例数	C _{trough,ss} (µg/mL)
腎機能正常	45	242±105
軽度腎機能障害	13	254±151
中等度腎機能障害	2	175, 244 ^a

a : 2例の個別値

6.2.4 PPK 解析

6.2.4.1 12 歳以上の被験者の血清中本薬濃度データを用いた PPK 解析 (PK-19139-SR-01V1、CTD 5.3.3.5-2)

TG 及び/又は LDL-C 高値の成人を対象とした海外第 I 相試験 (HV-1214 試験、CL-1321 試験及び CL-1642 試験)、並びに成人の HoFH 患者を対象とした海外第 II 相試験 (CL-1331 試験) 及び 12 歳以上の HoFH 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (CL-1629 試験及び CL-1719 試験) における被験者 278 例から得られた 4026 時点の血清中本薬濃度データを用いて、PPK 解析が実施された (NONMEM version 7.3)。

解析対象被験者の主な背景因子の分布は、年齢は 43 [12, 75] 歳 (中央値 [最小値, 最大値]、以下同様)、体重は 74.1 [42.4, 151.6] kg、ベースラインのアルブミン値は 44 [35, 50] g/L、ベースラインの LDL-C 値は 144.5 [10.0, 907.0] mg/dL、ベースラインの血清中総 ANGPTL3 濃度は 0.094 [0.02, 0.287] mg/L、性別は男性 152 例、女性 126 例、人種は白人 204 例、その他 83 例、疾患の有無 [健康被験者 183 例、HoFH 患者 95 例]、LDL アフェレシスの併用の有無 [あり 30 例、なし 248 例]、スタチンの併用の有無 [あり 91 例、なし 187 例]、PCSK9 阻害薬の併用の有無 [あり 62 例、なし 216 例] であった。以上の因子のうち、LDL アフェレシスの併用の有無及びスタチンの併用の有無を除いた因子が、モデルパラメータの共変量の候補とされた。

本薬の PK は線形性の消失過程及び非線形性の消失過程 (ミカエリス・メンテン型) が並行する、2-コンパートメントモデルで記述され、モデルパラメータには、線形クリアランス (CL)、中心コンパートメントの分布容積 (V₂)、中心コンパートメントから末梢コンパートメントへの本薬の移行に関する 1 次速度定数 (k₂₃)、末梢コンパートメントから中心コンパートメントへの本薬の移行に関する 1 次速度定数 (k₃₂)、非線形性の消失過程における最大反応速度 (V_{max}) 及びミカエリス定数 (K_m) が含まれた (図 1)。

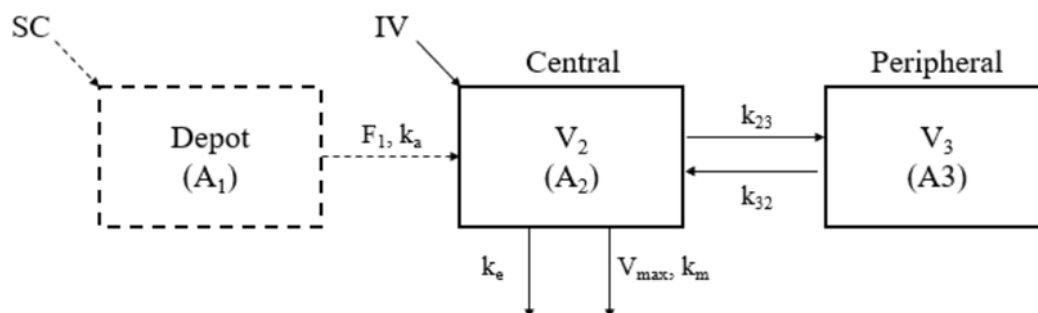


図 1：PPK モデルの概要

IV：静脈内投与、SC：皮下投与、Depot：皮下投与時の格納コンパートメント、 A_1 ：皮下投与時の格納コンパートメントの薬物量、 V_2 ：中心コンパートメントの分布容積、 A_2 ：中心コンパートメントの薬物量、 V_3 ：末梢コンパートメントの分布容積、 A_3 ：末梢コンパートメントの薬物量、 F_1 ：皮下投与時のバイオアベイラビリティ、 k_a ：皮下投与時の吸収速度定数、 k_e (CL/V_2)：線形性の消失過程における 1 次消失速度定数、 V_{max} ：非線形性の消失過程における最大反応速度、 k_m ：非線形性の消失過程におけるミカエリス定数、 k_{23} ：中心コンパートメントから末梢コンパートメントへの本薬の移行に関する 1 次速度定数、 k_{32} ：末梢コンパートメントから中心コンパートメントへの本薬の移行に関する 1 次速度定数

最終 PPK モデルにおいて、有意な影響を及ぼす共変量として、 CL 及び V_2 に対して体重、 V_{max} に対して疾患の有無及びベースラインの血清中総 ANGPTL3 濃度が選択された。最終 PPK モデルのモデルパラメータの母集団平均は、体重 74.1 kg、ベースラインの血清中総 ANGPTL3 濃度が 0.0941 mg/L の HoFH 患者を基準集団とした場合、線形クリアランスが 0.095 L/day、 V_2 が 2.56 L、 k_{23} が 0.109 day^{-1} 、 k_{32} が 0.124 day^{-1} 、 V_{max} が 3.16 mg/day、 K_m が 1.02 mg/L であり、個体間変動（変動係数%）は CL が 35.5%、 V_2 が 21.3% であった。モデルパラメータに対する共変量の影響について、 CL 及び V_2 はそれぞれ体重比（74.1 kg 基準）の 0.75 及び 0.875 乗に比例すると推定された。また、 V_{max} は HoFH 患者では健康被験者の 0.75 倍であり、ベースラインの血清中総 ANGPTL3 濃度比（0.0941 mg/L 基準）の 0.405 乗に比例すると推定された。

6.2.4.2 5 歳以上 11 歳以下の被験者の血清中本薬濃度データを含めた PPK 解析（PK-22070-SR-01V1、CTD 5.3.3.5-3）

「6.2.4.1 12 歳以上の被験者の血清中本薬濃度データを用いた PPK 解析」の項で用いた血清中本薬濃度データに、5 歳以上 11 歳以下の HoFH 患者を対象とした海外第 I b/III 相試験（CL-17100 試験）において本薬が投与された 20 例から得られた計 154 点の血清中本薬濃度データを追加し（合計 290 例、4180 点）、6.2.4.1 項において、誤って定量下限未満のデータとして取り扱われていたことが判明した 488 点の血清中本薬濃度データを定量可能なデータとして本解析に含める変更³⁾を行った上で、当該データセットを用いて、6.2.4.1 項で構築した最終 PPK モデルについて、モデルパラメータが再度推定された（NONMEM version 7.4.1）。

最終 PPK モデルのモデルパラメータの母集団平均は、体重 74.1 kg、ベースラインの血清中総 ANGPTL3 濃度が 0.0941 mg/L の HoFH 患者を基準集団とした場合、 CL が 0.0967 L/day、 V_2 が 2.76 L、 k_{23} が 0.0883 day^{-1} 、 k_{32} が 0.102 day^{-1} 、 V_{max} が 3.09 mg/day、 K_m が 1.56 mg/L であり、個体間変動（変動係数%）は CL が 39.6%、 V_2 が 25.6% であった。モデルパラメータに対する共変量の影響について、 CL 及び V_2 はそれぞれ体重比（74.1 kg 基準）の 0.787 及び 0.685 乗に比例すると推定された。また、 V_{max} は HoFH 患者では健康被験者の

³⁾ 「6.2.4.1 12 歳以上の被験者の血清中本薬濃度データを用いた PPK 解析」の項で構築した最終 PPK モデルのモデルパラメータの推定値は当該変更の有無でほぼ一致していたことから、データの取扱いの誤りが最終 PPK モデルの妥当性に及ぼす影響はほとんどないことが確認されている。

0.78倍であり、ベースラインの血清中総ANGPTL3濃度比（0.0941 mg/L基準）の0.438乗に比例すると推定された。

構築された最終 PPK モデルを利用して、解析に含まれた HoFH 患者 105 例に本薬 15 mg/kg を Q4W で反復静脈内投与したときの定常状態における本薬の曝露量について、年齢区分別に推定した結果は、表 21 のとおりであった。

表 21：HoFH 患者に本薬 15 mg/kg を Q4W で反復静脈内投与したときの定常状態における本薬の曝露量の推定値（年齢区分別）

年齢区分	例数	AUC _{τ,ss} (mg·day/L)	C _{trough,ss} (mg/L)	C _{max,ss} (mg/L)
5 歳以上 11 歳以下	20	7187±2419 7584 [3140, 10160]	174±74.1 185 [44.7, 276]	444±111 470 [285, 587]
12 歳以上 18 歳未満	3	8611±2431 8515 [6458, 10831]	182±81.5 138 [132, 262]	635±179 668 [464, 782]
18 歳以上	84	11222±3887 10546 [6568, 18749]	266±120 234 [115, 508]	718±183 691 [473, 1031]

上段：平均値±標準偏差、下段：中央値 [最小値, 最大値]

6.2.5 PPK/PD 解析 (PM-23041-SR-01V1、CTD 5.3.3.5-4)

「6.2.4.2 5 歳以上 11 歳以下の被験者の血清中本薬濃度データを含めた PPK 解析」の項で用いた血清中本薬濃度データに、本申請後に得られた CL-1719 試験における 12 歳以上 18 歳未満の HoFH 患者 11 例及び成人の HoFH 患者 13 例の 1518 点の血清中本薬濃度データを追加し（合計 322 例、5698 点）、6.2.4.2 項で構築した最終 PPK モデルについて、モデルパラメータのうち k_{23} 及び k_{32} をコンパートメント間クリアランス (Q) 及び末梢コンパートメントの分布容積 (V_3) に変更し、アロメトリックスケールリングのために Q 及び V_3 に対して体重を共変量として組み込んだ上で、モデルパラメータが再度推定された (NONMEM version 7.5.0)。

解析対象被験者における共変量候補の分布は、年齢は 42 [5, 75] 歳（中央値 [最小値, 最大値]）、以下同様）、体重は 72 [19.7, 152] kg、BMI は 25.6 [14.3, 46.4]、ベースラインのアルブミン値は 44 [35, 50] g/L、ベースラインの LDL-C 値は 152 [10, 907] mg/dL、ベースラインの TG 値は 118 [27, 3620] mg/dL、ベースラインの血清中総 ANGPTL3 濃度は 0.0908 [0.0204, 0.287] mg/L、性別は男性 173 例、女性 149 例、人種は白人 235 例、その他 87 例、疾患の有無 [健康被験者 183 例、HoFH 患者 139 例]、LDL アフェレンシスの併用の有無 [あり 59 例、なし 263 例]、スタチンの併用の有無 [あり 131 例、なし 191 例]、であった。

最終 PPK モデルのモデルパラメータの母集団平均は、体重 72 kg、ベースラインの血清中総 ANGPTL3 濃度が 0.0908 mg/L の HoFH 患者を基準集団とした場合、CL が 0.0993 L/day、Q が 0.2 L/day、 V_2 が 2.78 L、 V_3 が 2.07 L、 V_{max} が 3.03 mg/day/L、 K_m が 2.61 mg/L であり、個体間変動（変動係数%）は CL が 27.4%、 V_2 が 37.5%であった。モデルパラメータに対する共変量の影響について、CL、Q、 V_2 及び V_3 はそれぞれ体重比（72 kg 基準）の 0.776、1.08、0.668 及び 0.986 乗に比例すると推定された。また、 V_{max} は HoFH 患者では健康被験者の 0.75 倍であり、ベースラインの血清中総 ANGPTL3 濃度比（0.0908 mg/L 基準）の 0.395 乗に比例すると推定された。

本薬の曝露量と LDL-C のベースラインからの変化率の関係を検討するため、PPK 解析に用いたデータセットにおけるすべての HoFH 患者 139 例から得られた 3316 時点の LDL-C 値を用いて、PPK/PD 解析が実施された。なお、最終 PPK モデルを用いて経験ベイズ推定により被験者毎に PK パラメータを算

出し、当該 PK パラメータに基づいて推定された中心コンパートメントにおける血清中本薬濃度を本薬の曝露の指標として用いた。

本薬の曝露量と LDL-C 値の経時的推移との関係は、生成阻害型の間接反応モデルで記述され、モデルパラメータには、ベースラインの LDL-C 値 (LDL_{C0})、LDL-C の生成速度 (k_{in})、最大阻害作用 (I_{max})、 IC_{50} 、LDL アフェレシスによる消失に関する速度定数 (k_{aph}) が含まれた (図 2)。

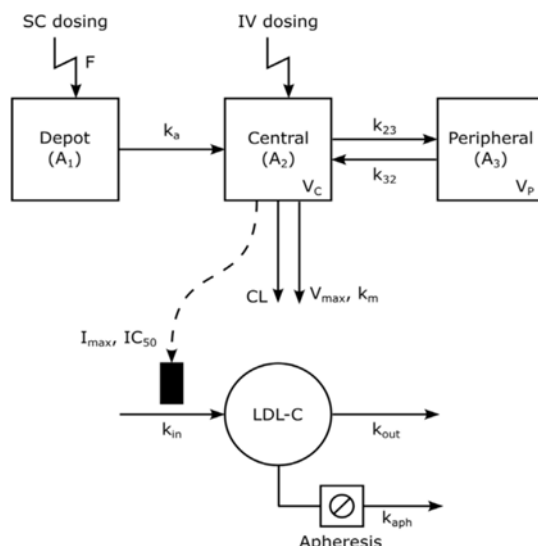


図 2：PPK/PD モデルの概要

IV：静脈内投与、SC：皮下投与、Depot：皮下投与時の格納コンパートメント、 A_1 ：皮下投与時の格納コンパートメントの薬物量、 V_c ：中心コンパートメントの分布容積、 A_2 ：中心コンパートメントの薬物量、 V_p ：末梢コンパートメントの分布容積、 A_3 ：末梢コンパートメントの薬物量、 F ：皮下投与時のバイオアベイラビリティ、 k_a ：皮下投与時の吸収速度定数、 CL ：線形クリアランス、 V_{max} ：非線形性の消失過程における最大反応速度、 k_m ：非線形性の消失過程におけるミカエリス定数、 k_{23} ：中心コンパートメントから末梢コンパートメントへの本薬の移行に関する 1 次速度定数、 k_{32} ：末梢コンパートメントから中心コンパートメントへの本薬の移行に関する 1 次速度定数、 I_{max} ：最大阻害作用、 IC_{50} ：50% 阻害濃度、 k_{in} ：LDL-C の生成速度、 k_{out} ：LDL-C の消失に関する 1 次速度定数、 k_{aph} ：LDL アフェレシスによる消失に関する 1 次速度定数

最終 PPK/PD モデルにおいて、有意な影響を及ぼす共変量として、LDL_{C0} に対して年齢、 I_{max} に対して体重が選択された。最終 PPK/PD モデルのモデルパラメータの母集団平均は、体重 72 kg、年齢 43 歳の HoFH 患者を基準集団とした場合、LDL_{C0} が 214 mg/dL、 k_{in} が 34.7 mg/dL/day、 I_{max} が 0.574、 IC_{50} が 32.7 mg/L、 k_{aph} が 8.36 day⁻¹ であり、個体間変動 (変動係数%) は LDL_{C0} が 53.7%、 I_{max} が 30%、 k_{in} が 54.5% であった。モデルパラメータに対する共変量の影響について、LDL_{C0} は年齢比 (43 歳基準) の 0.32 乗に比例し、ロジット変換した I_{max} は体重に比例する (比例定数：-0.0186) と推定された。

構築された最終 PPK モデル及び最終 PPK/PD モデルを利用して、解析に含まれた HoFH 患者 139 例に本薬 15 mg/kg を Q4W で反復静脈内投与したときの定常状態における本薬の曝露量 ($AUC_{\tau,ss}$ 、 $C_{trough,ss}$ 及び $C_{max,ss}$) 及び投与 24 週後の LDL-C のベースラインからの変化率について、年齢及び体重区分別に推定した結果は、表 22 のとおりであった。

表 22 : HoFH 患者に本薬 15 mg/kg を Q4W で反復静脈内投与したときの定常状態における曝露量及び投与 24 週後の LDL-C のベースラインからの変化率の推定値 (年齢及び体重区分別)

	例数	AUC _{τ,ss} (mg·day/L)	C _{trough,ss} (mg/L)	C _{max,ss} (mg/L)	投与 24 週後の LDL-C の ベースラインからの変化率 (%)
年齢区分					
5 歳以上 11 歳以下	20	7020±1930	160±57.6	419±99.4	-64.2±8.26
12 歳以上 18 歳未満	14	8650±2770	198±75.5	566±206	-61.7±7.25
18 歳以上	105	10100±2720	230±81.3	681±185	-53.7±13.2
体重区分					
35 kg 未満	9	6110±1670	136±51.1	362±75	-65.5±10.6
35 kg 以上 50 kg 未満	20	7510±1890	166±57.6	488±147	-61.2±7.33
50 kg 以上 65 kg 未満	35	8820±2160	197±59.6	590±164	-58±10.6
65 kg 以上 80 kg 未満	40	10200±2490	236±78.1	683±172	-57±11.8
80 kg 以上	35	11300±2890	264±86.7	765±183	-47.6±14.6

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 PK 及び PD の国内外差について

申請者は、本薬の PK 及び PD の国内外差について、以下のように説明した。海外第 I 相試験 (CL-1642 試験) において、体重が同様となるよう割り付けた日本人被験者と外国人被験者で本薬の曝露量 (C_{max} 及び AUC_τ) は同程度であった (「6.2.1.2 LDL-C 高値の日本人及び外国人成人を対象とした反復投与試験」の項参照)。一方で、12 歳以上の HoFH 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (CL-1629 試験) では、投与 24 週後の本薬の血清中トラフ濃度は、外国人患者と比較して日本人患者で低い傾向が認められた (日本人: 149±47.0 µg/mL、外国人: 252±112 µg/mL)。この違いは、12 歳以上の被験者のデータを用いた PPK 解析において、線形クリアランスに対する体重の影響に関するアロメトリー係数 (0.75) は 1 を下回った (「6.2.4.1 12 歳以上の被験者の血清中本薬濃度データを用いた PPK 解析」の項参照) ため、本薬を体重換算用量で投与したときの曝露量は体重が小さいほど低くなると推定されること、及び上記のとおり体重が同様の日本人と外国人では本薬の曝露量が同程度であったことを踏まえると、日本人の体重が外国人よりも小さかったこと (日本人: 59.0±15.30 kg、外国人: 75.1±20.53 kg) に起因するものと考えられる。

PD に関しては、CL-1642 試験において、本薬投与後の血清中総 ANGPTL3 濃度の推移は日本人と外国人で同様であったこと (「6.2.1.2 LDL-C 高値の日本人及び外国人成人を対象とした単回及び反復投与試験」の項参照) や、CL-1629 試験において、本薬投与 24 週後の LDL-C のベースラインからの変化率は日本人患者と外国人患者と同程度であったこと (日本人: -40.8±14.141%、外国人: -47.24±29.892%) を踏まえると、12 歳以上の HoFH 患者において大きな国内外差はないと考える。

機構は、本薬の曝露量では患者の体重差に起因する国内外差が示唆されているものの、本薬投与による血清中総 ANGPTL3 濃度の変化及び LDL-C のベースラインからの変化率には明確な国内外差は認められなかったことから、12 歳以上の HoFH 患者で認められた PK の国内外差は臨床的に問題となるものではないと考える。

6.R.2 5 歳以上 11 歳以下の HoFH 患者における用法・用量の妥当性について

申請者は、5 歳以上 11 歳以下の HoFH 患者における本薬の用法・用量の妥当性について、以下のように説明した。海外第 I b/III 相試験 (CL-17100 試験) のパート A において、5 歳以上 11 歳以下の HoFH 患

者に本薬 15 mg/kg を単回静脈内投与したときの各時点における血清中本薬濃度の 5、50 及び 95 パーセントイル値は、当該患者に 12 歳以上の被験者のデータを用いて構築した PPK モデル（「6.2.4.1 12 歳以上の被験者の血清中本薬濃度データを用いた PPK 解析」の項参照）を適用した場合に予測される 90%CI に概ね含まれていた。このことから、CL-17100 試験のパート B の用法・用量は、12 歳以上の患者を対象とした臨床試験と同じく 15 mg/kg を Q4W で反復静脈内投与とすることが妥当と考えた。本薬 15 mg/kg を Q4W で反復静脈内投与したときの投与 24 週後の本薬の血清中トラフ濃度は、12 歳以上の患者（CL-1629 試験：238±111 mg/L、CL-1719 試験：240±105 mg/L）と比較して 5 歳以上 11 歳以下の患者（CL-17100 試験のパート B：140±92.5 mg/L）で低い傾向であった。CL-17100 試験のデータを含む PPK 解析においても、5 歳以上 11 歳以下の患者に本薬 15 mg/kg を Q4W で反復静脈内投与したときの定常状態における本薬の曝露量（ $C_{trough,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ ）の推定値は、中央値が 12 歳以上の患者の 90%CI に含まれているものの、12 歳以上の患者の中央値と比較して低い傾向が認められ（「6.2.4.2 5 歳以上 11 歳以下の被験者の血清中本薬濃度データを含めた PPK 解析」の項参照）、5 歳以上 11 歳以下の患者では 12 歳以上の患者よりも体重が小さいことが要因と考えた。しかしながら、本薬投与 24 週後における LDL-C のベースラインからの変化率は、5 歳以上 11 歳以下の患者（CL-17100 試験パート B：-48.3%）と 12 歳以上の患者（CL-1629 試験二重盲検投与期間の本薬群：-49.0%）で同程度であったこと（「7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験」及び「7.3.3 海外第 I b/Ⅲ相試験」の項参照）を踏まえると、5 歳以上 11 歳以下の患者と 12 歳以上の患者で認められた本薬の曝露量の差異は有効性に影響するものではなく、5 歳以上 11 歳以下の患者における用法・用量を 12 歳以上の患者における用法・用量と同一とすることは妥当と考える。

機構は、本薬 15 mg/kg を Q4W で投与したときの曝露量は、体重が小さいほど低下する傾向が認められていることから、5 歳以上 11 歳以下の日本人患者では、本薬の曝露量が成人又は 5 歳以上 11 歳以下の外国人患者と比較して低値となり、本薬の臨床試験と同程度の有効性が得られない可能性はないのか、5 歳以上 11 歳以下の日本人の体重の分布を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本申請後に得られた CL-1719 試験における 12 歳以上 18 歳未満の患者 11 例及び成人患者 13 例の血清中本薬濃度データを、「6.2.4.2 5 歳以上 11 歳以下の被験者の血清中本薬濃度データを含めた PPK 解析」の項で用いた血清中本薬濃度データに追加して改良した PPK モデル及び新たに構築した PPK/PD モデルを用いて、PPK 解析及び PPK/PD 解析を行った結果、定常状態における年齢及び体重区分別の本薬の曝露量（ $AUC_{\tau,ss}$ 、 $C_{trough,ss}$ 、 $C_{max,ss}$ ）及び LDL-C のベースラインからの変化率の推定値は表 22 のとおりであり、いずれの年齢又は体重区分でも LDL-C の変化率は同程度であった（「6.2.5 PPK/PD 解析」の項参照）。以下の点を踏まえると、これらの PPK モデル及び PPK/PD モデルによる推定結果を 5 歳以上 11 歳以下の日本人患者における本薬の曝露量及び反応性の説明に利用することは可能と考える。

- 5 歳以上では、IgG 抗体の PK は、組織成熟に関する因子をモデルに組み込むことなく、体重の影響を考慮したアロメトリックスケーリングにより説明できること（Chemotherapy 2012; 56: 4927-36）、及び本薬の PPK 解析において人種は有意な共変量として特定されていないことを踏まえると、5 歳以上 11 歳以下の日本人と外国人では、本薬の PK に係る組織の成熟度に差異はないと考えること。
- HoFH の表現型は残存 LDLR 活性に依存し民族的背景によらないことや、HoFH の臨床診断基準は国内外で同様であることから、5 歳以上 11 歳以下の日本人と外国人の HoFH 患者では病態に大きな差異はないと考えること。

CL-17100 試験における 5 歳以上 11 歳以下の外国人患者の体重は 20~69 kg であった一方、5 歳以上 11 歳以下の日本人の体重の平均値は 19~40 kg であり（文部科学省 学校基本調査 令和 3 年度結果の概要「令和 3 年度学校保健統計（確報値）の公表について」）、PPK 解析の結果、5 歳以上 11 歳以下の日本人の患者（最低体重区分（35 kg 未満）に相当）における本薬の曝露量（ $AUC_{\tau,ss}$ 、 $C_{trough,ss}$ 、 $C_{max,ss}$ ）は、成人又は 5 歳以上 11 歳以下の外国人患者と比較して低値となると推定された。しかしながら、PPK/PD 解析においては、モデルパラメータであるベースラインの LDL-C 値及び LDL-C の生成に対する本薬の最大阻害作用に対してそれぞれ年齢及び体重が有意な共変量として選択され、5 歳以上 11 歳以下の日本人患者では、成人又は 5 歳以上 11 歳以下の外国人患者と比較して、LDL-C の低下効果は大きいと推定された。5 歳以上 11 歳以下の日本人患者で曝露量が低値となるものの LDL-C 低下効果が得られると推定される理由としては、本薬 15 mg/kg の投与では標的（ANGPTL3）への結合が飽和しているため、本薬の曝露量が低値になっても反応性は大きく低下しないこと、並びに HoFH の疾患重篤性を考慮すると、高齢で生存している患者では、若年患者と比較して病型が軽度である可能性や既存治療で LDL-C 値の一定の管理がなされている可能性があり、若年患者では高齢患者よりもベースラインの LDL-C 値が高く、反応性が大きくなることが考えられた。なお、5 歳の日本人の体重（平均値±標準偏差）（男性：18.2±3.1 kg、女性：17.7±2.6 kg）（<https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0003224177>）を考慮すると、5 歳以上 11 歳以下の日本人患者の一部には、臨床試験で検討された体重の下限值（20 kg）を下回る体重の患者も想定されるが、PPK/PD モデルを用いたシミュレーションでは、10 kg 以上 15 kg 未満及び 15 kg 以上 20 kg 未満の体重区分における LDL-C のベースラインからの変化率の推定値は、いずれも 20kg~35 kg 未満の体重区分と同程度であったことから、当該患者に対しても本薬の LDL-C 低下効果が期待できる。また、CL-17100 試験に組み入れられた 2 例のアジア人（台湾の被験者）について、投与 12 週後における本薬の血清中トラフ濃度は全体集団の結果の範囲内に概ね含まれており、LDL-C のベースラインからの変化率についても非アジア人集団と大きく異ならなかった。以上より、5 歳以上 11 歳以下の日本人の HoFH 患者において、本薬 15 mg/kg Q4W 投与により、臨床試験と同程度の有効性が得られない可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。本申請で提出された臨床試験において、5 歳以上 11 歳以下の日本人の HoFH 患者に本薬を投与した際の PK 及び PD に関する実データは得られていない。また、本薬の曝露量に及ぼす体重の影響等を考慮すると、5 歳以上 11 歳以下の日本人患者では、成人又は 5 歳以上 11 歳以下の外国人患者と比較して、本薬の曝露量は低値となる可能性がある。しかしながら、国内外の成人及び 5 歳以上 11 歳以下の外国人の HoFH 患者のデータに基づく PPK/PD 解析による PD パラメータの推定値を踏まえると、5 歳以上 11 歳以下の日本人患者で、成人又は 5 歳以上 11 歳以下の外国人患者と比較して、本薬投与による LDL-C の低下効果が小さくなる可能性は低いと推定することは可能と考えられる。また、CL-17100 試験に組み入れられたアジア人の PK 及び PD が非アジア人と大きく異ならなかったことも踏まえると、5 歳以上 11 歳以下の日本人患者において、12 歳以上の患者と異なる用法・用量を設定することが必要となる程の PK 及び PD の差異は認められていないと判断できる。したがって、PK 及び PD の観点からは、国内外のいずれにおいても 5 歳以上 11 歳以下の HoFH 患者における用法・用量を、12 歳以上の HoFH 患者における用法・用量と同一とすることは妥当と判断する。有効性及び安全性の観点も含めた 5 歳以上 11 歳以下の HoFH 患者における用法・用量の妥当性については、「7.R.5.2 5 歳以上 11 歳以下の HoFH 患者、及び 5 歳未満の HoFH 患者への投与について」の項で引き続き検討する。

6.R.3 ADA について

申請者は、臨床試験における ADA 及び中和抗体の発現状況⁴⁾ について、以下のように説明した。TG 高値 (150 mg/dL 以上 500 mg/dL 以下) 及び/又は LDL-C 高値 (100 mg/dL 以上) の成人を対象とした海外第 I 相試験 (HV-1214 試験、CL-1321 試験及び CL-1642 試験)、並びに HoFH 患者を対象とした海外第 II 相試験 (R1500-CL-1331 試験)、国際共同第 III 相試験 (CL-1629 試験及び CL-1719 試験) 及び海外第 I b/III 相試験 (CL-17100 試験) の本薬群において、TE-ADA 陽性²⁾ 例は 3 例 (CL-1719 試験の継続投与群⁵⁾ 及び新規投与群⁶⁾ 並びに CL-17100 試験のパート B の各 1 例) 認められ、そのうち中和抗体陽性例は 2 例 (いずれも CL-1719 試験) であった。

TE-ADA 陽性を示した 3 例における本薬の血清中濃度の推移は、いずれも試験期間にわたって ADA 及び中和抗体の陰性例における血清中濃度の範囲に含まれていた。また、当該 3 例について、各測定時点における LDL-C のベースラインからの変化率は、ADA 陰性例における LDL-C のベースラインからの変化率の範囲に含まれており、免疫反応に関連する有害事象は認められなかった。

機構は、以下のように考える。臨床試験における ADA 陽性例の例数は限られていることから、ADA 発現による本薬の PK、有効性及び安全性に対する検討は限られるものの、申請者の説明を踏まえると、臨床試験の結果からは、現時点では、本薬の臨床使用にあたって ADA 産生に伴う懸念は示されていないと判断する。したがって、添付文書では臨床試験における ADA の発現状況について情報提供することが適切と判断する。

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

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、表 23 に示す 6 試験が提出された。

⁴⁾ 本薬又はプラセボが投与され、初回投与後に ADA に関するデータが少なくとも 1 回得られたすべての被験者が ADA 解析対象集団とされた。

⁵⁾ CL-1331 試験又は CL-1629 試験を終了後に CL-1719 試験に移行し、本薬投与を継続した被験者。

⁶⁾ 本薬の投与経験がない、CL-1719 試験に直接参加した被験者。

表 23：有効性及び安全性に関する主な評価資料

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	CL-1642	I	健康成人	96 例	コホート 1：プラセボ又は本薬 300 mg を単回皮下投与 コホート 2：プラセボ又は本薬 5 mg/kg を Q4W で 2 回静脈内投与 コホート 3：プラセボ又は本薬 15 mg/kg を Q4W で 2 回静脈内投与 コホート 4：プラセボ又は本薬 300 mg を QW で 8 回皮下投与 コホート 5 ^a ：プラセボ又は本薬 450 mg を単回皮下投与	安全性 PK
	海外	CL-1331	II	HoFH 患者	9 例	非盲検投与期間：投与 1 日目に本薬 250 mg を単回皮下投与、投与 15 日目に本薬 15 mg/kg を単回静脈内投与、投与 85 日目から本薬 450 mg を QW で 4 回皮下投与 ^b 非盲検継続投与期間：投与 183 日目から本薬 300 mg を QW で 4 回皮下投与、投与 267 日目に本薬 20 mg/kg を単回静脈内投与、投与 407 日目から本薬 20 mg/kg を Q12W で 10 回静脈内投与	有効性 PK 安全性
		CL-1643		HC 患者	グループ A： 163 例 グループ B： 106 例	二重盲検投与期間：グループ A は、プラセボ若しくは本薬 300 mg を QW、本薬 300 mg を Q2W、又は本薬 450 mg を QW で 16 週間皮下投与、グループ B は、二重盲検投与期間は、プラセボ又は本薬 5 若しくは 15 mg/kg を Q4W で 24 週間静脈内投与 非盲検投与期間：本薬 15 mg/kg を Q4W で 48 週間静脈内投与	有効性 PK 安全性
	国際共同	CL-1629	III	12 歳以上の HoFH 患者	65 例	プラセボ又は本薬 15 mg/kg を Q4W で静脈内投与	有効性 安全性
		CL-1719		12 歳以上の HoFH 患者 ^c	116 例	本薬 15 mg/kg を Q4W で静脈内投与	有効性 安全性
	海外	CL-17100	I b/III	5 歳以上 11 歳以下の HoFH 患者	パート A： 6 例 パート B： 14 例 パート C： 20 例	パート A：本薬 15 mg/kg を単回静脈内投与 パート B：本薬 15 mg/kg を Q4W で 24 週間静脈内投与 パート C：本薬 15 mg/kg を Q4W で 48 週間静脈内投与	有効性 PK PD 安全性

a：被験者は登録されなかった。

b：試験途中で計画が変更され、治験実施計画書第 4 版（2015 年 11 月 2 日）で、本薬 450 mg の皮下投与群が実施計画書からは削除され、以降は 450 mg 皮下投与群への被験者の組入れは行われなかった。

c：CL-1331 試験又は CL-1629 試験から移行した患者を含む。

7.1 第 I 相試験

7.1.1 海外第 I 相試験（CL-1642 試験、CTD 5.3.3.1-1、実施期間 2017 年 4 月～2018 年 6 月）

TG が 150～450 mg/dL 及び/又は LDL-C が 100 mg/dL 以上の日本人及び白人健康成人を対象に、本薬を静脈内投与又は皮下投与したときの安全性及び PK 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海外 1 施設で実施された（目標症例数：104 例）。

本試験はコホート 1～5 から構成され、被験者は各コホートでプラセボ群又は本薬群に 1：3 の比で無作為に割り付けられた。

用法・用量は、コホート 1 では、プラセボ又は本薬 300 mg を単回皮下投与（本薬 300 mg 単回投与群）、コホート 2 では、プラセボ又は本薬 5 mg/kg を Q4W で 2 回静脈内投与（本薬 5 mg/kg Q4W 群）、コホート 3 ではプラセボ又は本薬 15 mg/kg を Q4W で 2 回静脈内投与（本薬 15 mg/kg Q4W 群）、コホート 4 ではプラセボ又は本薬 300 mg を QW で 8 回皮下投与（本薬 300 mg QW 群）することとされた。コホ

ート 5 は被験者登録が行われなかった。治験薬が投与された 96 例（各コホートについてプラセボ群 6 例、本薬群 18 例）全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、反復静脈内投与時（コホート 2 及び 3）の有害事象の発現状況は、表 24 のとおりであり、死亡、重篤な有害事象及び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。

表 24：反復静脈内投与時の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群		本薬 5 mg/kg Q4W 群		本薬 15 mg/kg Q4W 群	
	日本人 (6 例)	白人 (6 例)	日本人 (9 例)	白人 (9 例)	日本人 (9 例)	白人 (9 例)
全有害事象	50.0 (3)	50.0 (3)	22.2 (2)	66.7 (6)	33.3 (3)	44.4 (4)
主な事象 ^a						
上気道感染	16.7 (1)	0 (0)	22.2 (2)	22.2 (2)	0 (0)	0 (0)
頭痛	16.7 (1)	16.7 (1)	0 (0)	22.2 (2)	0 (0)	11.1 (1)
背部痛	16.7 (1)	0 (0)	0 (0)	22.2 (2)	0 (0)	11.1 (1)

% (例数)

a：いずれかの群で複数例に発現した事象

単回又は反復皮下投与時（コホート 1 及び 4）の有害事象の発現状況は、表 25 のとおりであり、死亡、重篤な有害事象及び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。

表 25：単回又は反復皮下投与時の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群		本薬 300 mg 単回投与群		本薬 300 mg QW 群	
	日本人 (6 例)	白人 (6 例)	日本人 (9 例)	白人 (9 例)	日本人 (9 例)	白人 (9 例)
全有害事象	16.7 (1)	33.3 (2)	22.2 (2)	33.3 (3)	66.7 (6)	88.9 (8)
主な事象 ^a						
注射部位紅斑	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	11.1 (1)	22.2 (2)
注射部位発疹	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	33.3 (3)	22.2 (2)
上気道感染	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	22.2 (2)

% (例数)

a：いずれかの群で複数例に発現した事象

7.2 第Ⅱ相試験

7.2.1 海外第Ⅱ相試験（CL-1331 試験、CTD 5.3.5.2-2、実施期間 2015 年 2 月～2018 年 7 月）

LDL アフェレシスを受けていない HoFH 患者を対象に、本薬の有効性、PK 及び安全性を検討する目的で、非盲検試験が海外 5 施設で実施された（目標症例数：8 例）。

スクリーニング後に 2 週間の非盲検投与期間（主試験）及び 24 週間の観察期間が設定された。試験途中で計画が変更され、治験実施計画書第 5 版（2016 年 5 月 14 日）で、24 週間の観察期間の後に、最長 4 年間の非盲検継続投与期間及び 24 週間の追跡調査期間が追加された。

① 非盲検投与期間

用法・用量は、投与 1 日目に本薬 250 mg を単回皮下投与、投与 15 日目に本薬 15 mg/kg を単回静脈内投与、投与 85 日目から本薬 450 mg を QW で 4 回皮下投与することとされた。なお、試験途中で計画が変更され、治験実施計画書第 4 版（2015 年 11 月 2 日）で、本薬 450 mg の皮下投与群が実施計画書から削除され、以降の 450 mg 皮下投与群への被験者の組入れは行われなかった。

主な選択基準は、以下を満たす 18 歳以上の患者とされた。

- ①両 *LDLR* 対立遺伝子に病原性変異が 1 つ又は 2 つ以上認められる、②*Apo B* 遺伝子又は *PCSK9* 遺伝子にホモ接合体又は複合ヘテロ接合体変異が認められる、又は③皮膚繊維芽細胞における *LDLR* 活性の低下（通常の 20%未満）のいずれかに該当し、*HoFH* と診断されている
- スクリーニング前 4 週間以内に *LDL* アフェレシスを受けていない

フィブラート系薬剤及び *Mipomersen* を除く脂質低下剤はスクリーニングの 4 週間以上前から、フィブラート系薬剤は 6 週間以上前から、*Mipomersen* は 6 カ月間以上前から非盲検継続投与期間終了時まで、用量を変更しないこととされた。

非盲検投与期間に組み入れられた 9 例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。このうち、本薬 450 mg が皮下投与された被験者は 2 例であった。中止例はなかった。

有効性について、主要評価項目とされた投与 4 週後の *LDL-C* (*Friedewald* 式) のベースライン（非盲検投与期間開始時）からの変化率（平均値） [95%CI] は、 -49.17 [$-67.0, -31.4$] %（有効性解析対象集団、9 例）であった。

安全性について、有害事象は、本薬 450 mg *QW* 皮下投与ありの集団で 100% (2/2 例)、本薬 450 mg *QW* 皮下投与なしの集団で 100% (7/7 例)（以下同順）に認められ、いずれかの集団で複数例に発現した有害事象は、悪心 (0% (0/2 例)、57.1% (4/7 例))、背部痛 (50.0% (1/2 例)、42.9% (3/7 例))、筋肉痛 (0% (0/2 例)、28.6% (2/7 例)) 及びインフルエンザ様疾患 (0% (0/2 例)、28.6% (2/7 例)) であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬 450 mg *QW* 皮下投与なしの集団で 1 例（冠動脈疾患）に認められたが、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認められなかった。

② 非盲検継続投与期間

非盲検投与期間開始後 183 日目時点で、脂質低下療法は 4 週間以上前から、フィブラート系薬剤は 6 週間以上前から安定して投与されていた患者は、非盲検継続投与期間に移行可能とされた。

用法・用量は、投与 183 日目から本薬 300 mg を *QW* で 4 回皮下投与、投与 267 日目に本薬 20 mg/kg を単回静脈内投与、投与 407 日目から本薬 20 mg/kg を *Q12W* で 24 週間（最長 4 年間）静脈内投与することとされた。

投与 58 週以降は、治験担当医師の判断に基づき、*LDL* アフェレシス及び脂質低下療法の変更が可能とされた。

非盲検継続投与期間に移行した 8 例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。中止例は 8 例であり、治験担当医師判断で試験を中止後、*CL-1719* 試験に移行した被験者が 7 例、同意撤回 1 例であった。

有効性について、*LDL-C* のベースライン（非盲検継続投与期間開始時）からの変化率 (%) の推移は、図 3 のとおりであった。

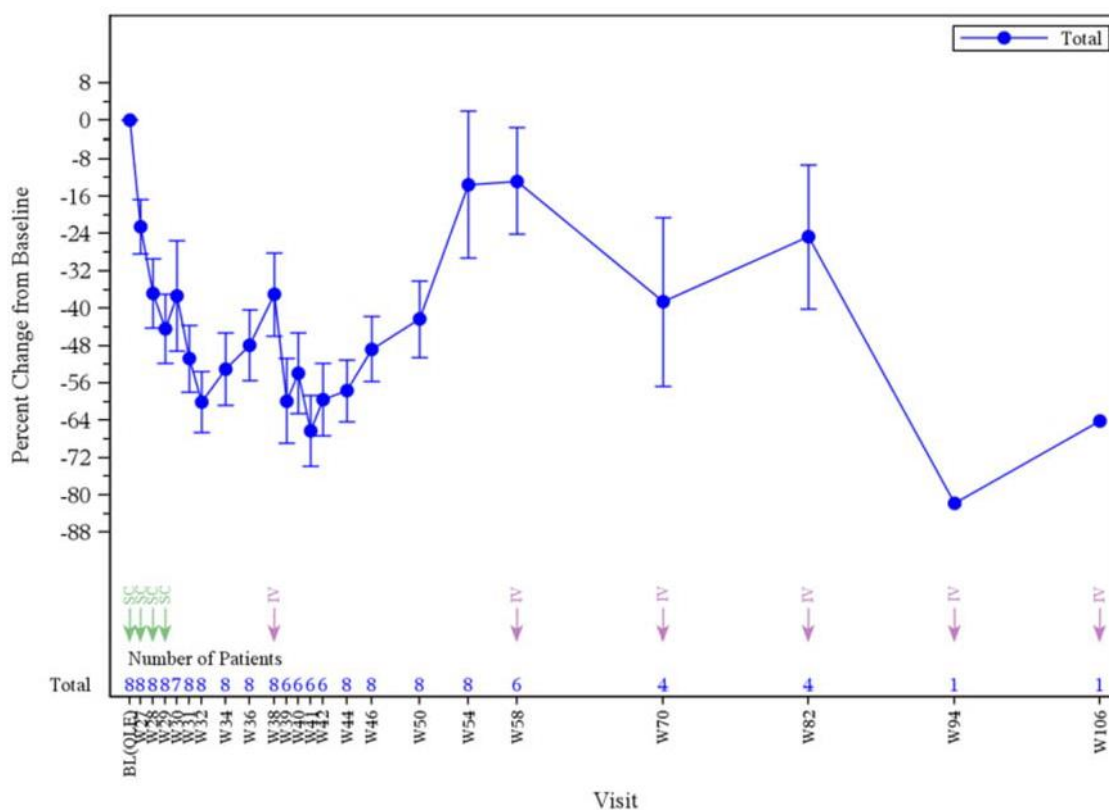


図 3 : LDL-C のベースラインからの変化率の推移 (有効性解析対象集団、平均値±標準誤差)

安全性について、有害事象は 100% (8/8 例) に認められ、複数例に発現した有害事象は、背部痛及び下痢各 50.0% (4/8 例)、上咽頭炎及び悪心各 37.5% (3/8 例)、副鼻腔炎、上気道感染、インフルエンザ様疾患及び筋骨格痛各 25.0% (2/8 例) であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 2 例 (冠動脈狭窄、気管支痙攣) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.2 海外第Ⅱ相試験 (CL-1643 試験、CTD 5.3.4.2-1、実施期間 2017 年 11 月～2020 年 12 月)

最大耐用量⁷⁾ の脂質低下療法を受けている HC 患者 (HeFH 患者⁸⁾ 又は ASCVD⁹⁾ の既往を有する non- HeFH 患者) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 40 施設で実施された [目標症例数 : 252 例¹⁰⁾ (グループ A (皮下投与) : 144 例、グループ B (静脈内投与) : 108 例)]。

⁷⁾ 忍容性が認められ、継続投与可能な最大用量。

⁸⁾ 遺伝子診断された、又は The Simon Broome criteria 若しくは WHO criteria (Dutch Lipid Network criteria) に基づき臨床診断された患者。

⁹⁾ 急性冠症候群若しくは心筋梗塞の既往、安定/不安定狭心症、冠動脈血行再建術、脳梗塞、TIA 若しくは虚血性心疾患等のアテローム性動脈硬化が起源と考えられる末梢性動脈疾患と定義された。

¹⁰⁾ 各グループの投与 16 週後の LDL-C 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の差を 20%、標準偏差を 25% と仮定した。試験全体の有意水準 0.05 (両側)、脱落率 5% とすると、症例数を 216 例 (各群 36 例) 確保した場合、固定順序法により 4 つの対比較における検定の多重性を調整した上で、本薬の少なくとも 1 つの用量群のプラセボに対する優越性を示す検出力は 90% となる。さらに、グループ B における本薬の用量反応関係を評価するために、本薬 5 mg/kg Q4W 投与群 (36 例) を追加し、目標症例数は計 252 例とされた。

スクリーニング後の 24 週間が二重盲検投与期間とされ、その後、48 週間の非盲検投与期間が開始された。

以降は、申請用法・用量の投与経路である静脈内投与が行われたグループ B の試験成績を示す。

① 二重盲検投与期間

被験者は、プラセボ群、本薬 5 又は本薬 15 mg/kg に無作為に割り付けられた¹¹⁾。

用法・用量は、プラセボ、本薬 5 又は 15 mg/kg を Q4W で 24 週間静脈内投与することとされた。

主な選択基準は、以下を満たす 18 歳以上 80 歳以下の HC 患者とされた。

- スクリーニング時の LDL-C が、ASCVD の既往を有する場合は 70 mg/dL 以上、ASCVD の既往を有さない場合は 100 mg/dL 以上
- スクリーニングの 4 週間以上前から最大耐用量⁷⁾のスタチン¹²⁾が投与されている、又はスクリーニング時にスタチンが投与されていない HeFH 患者の場合、2 種類以上のスタチンに不耐¹³⁾であることが記録されている
- 抗 PCSK9 抗体が併用されている場合は、スクリーニングの 8 週間以上前から抗 PCSK9 抗体¹⁴⁾が投与されている
- HoFH に該当しない
- スクリーニング前 2 カ月以内に LDL アフェレシスを受けていない

脂質低下剤は、スクリーニング時から二重盲検投与期間終了時まで、用量を変更しないこととされた。無作為化された 109 例のうち、治験薬が投与された 106 例（プラセボ群：33 例、本薬 5 mg/kg 群：35 例、本薬 15 mg/kg 群：38 例）が ITT 集団とされ、有効性解析対象とされた。また、治験薬が投与された 106 例について、本薬 15 mg/kg 群に割り付けられた 1 例は誤ってすべての来院時に本薬 5 mg/kg が投与されたため、安全性評価においては本薬 5 mg/kg 群として計上し、安全性解析対象集団は 106 例（プラセボ群：33 例、本薬 5 mg/kg 群：36 例、本薬 15 mg/kg 群：37 例、以下同順）とされた。中止例は 9 例（2 例、3 例、4 例）であり、中止理由は、有害事象 5 例（1 例、2 例、2 例）、プロトコル不遵守 2 例（0 例、0 例、2 例）、同意撤回 1 例（0 例、1 例、0 例）、追跡不能 1 例（1 例、0 例、0 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与16週後のLDL-C(Friedewald 式又はβ-Quantification 法)¹⁵⁾のベースライン（二重盲検投与期間開始時）からの変化率は、表 26 のとおりであった。

¹¹⁾ 最大耐用量のスタチン投与の有無及び HeFH の診断の有無が層別因子とされた。

¹²⁾ ①ロスバスタチン 20 又は 40 mg/日、②アトルバスタチン 40 又は 80 mg/日、③シンバスタチン 80 mg/日（1 年超の投与経験がある場合）。

¹³⁾ スタチンの投与開始時又は投与中に骨格筋関連の症状（痛み、痙攣等）が認められ、スタチンの投与中止時にそれらの徴候が消失することと定義された。

¹⁴⁾ アリロクマブ150 mgをQ2W若しくは300 mgをQ4Wで皮下投与、又はエボロクマブ（遺伝子組換え）140 mgをQ2W若しくは420 mgをQ4Wで皮下投与。

¹⁵⁾ TG が 400 mg/dL 超、又は/及び LDL-C 値が 25 mg/dL 未満の場合、Friedewald 式ではなく、β-Quantification 法が用いられた。

表 26 : 投与 16 週後の LDL-C (Friedewald 式又は β -Quantification 法) のベースラインからの変化率 (ITT 集団)

	プラセボ群	本薬 5 mg/kg 群	本薬 15 mg/kg 群
ベースライン 測定値 (mg/dL) ^a	33 例 144.5±46.63	35 例 146.0±61.03	38 例 143.1±54.42
投与 16 週後 測定値 (mg/dL) ^a 変化率 (%) ^b	31 例 141.1±66.04 0.6±6.6	31 例 105.0±55.69 -23.5±6.6	38 例 68.3±54.59 -49.9±6.1
変化率 (%) のプラセボ群との差 ^b [95%CI]	—	-24.2 [-42.6, -5.7]	-50.5 [-68.4, -32.6]
p 値 ^c	—	—	p<0.0001

a : 平均値 ± 標準偏差

b : 最小二乗平均値 ± 標準誤差 (投与群、評価時点、ベースライン時の最大耐用量のスタチンの使用の有無、HeFH の有無、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン時の最大耐用量のスタチンの使用の有無と評価時点の交互作用、HeFH の有無と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインの LDL-C を共変量とした MMRM。被験者内効果の分散共分散行列には Unstructured を用いた。)

c : 固定順序法により検定の多重性を調整 (グループ B の本薬 15 mg/kg 群、グループ A の本薬 450 mg QW 群、グループ A の本薬 300 mg QW 群、グループ A の本薬 450 mg Q2W 群の順で、対応するグループのプラセボ群と比較)。なお、本薬 5 mg/kg 群とプラセボ群の群間比較に関する検定は主要解析として計画されなかった。

安全性について、有害事象の発現状況は、表 27 のとおりであった。

表 27 : 有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (33 例)	本薬 5 mg/kg 群 (36 例)	本薬 15 mg/kg 群 (37 例)
全有害事象	69.7 (23)	75.0 (27)	83.8 (31)
主な事象 ^a			
上咽頭炎	6.1 (2)	8.3 (3)	16.2 (6)
悪心	0 (0)	5.6 (2)	8.1 (3)
浮動性めまい	0 (0)	5.6 (2)	8.1 (3)
無力症	0 (0)	0 (0)	8.1 (3)
筋肉痛	12.1 (4)	11.1 (4)	5.4 (2)
背部痛	6.1 (2)	8.3 (3)	5.4 (2)
四肢痛	0 (0)	8.3 (3)	5.4 (2)
疲労	6.1 (2)	11.1 (4)	2.7 (1)
インフルエンザ様疾患	9.1 (3)	8.3 (3)	2.7 (1)
関節痛	9.1 (3)	5.6 (2)	2.7 (1)
頭痛	18.2 (6)	5.6 (2)	2.7 (1)
高血圧	6.1 (2)	8.3 (3)	0 (0)
脱水	0 (0)	8.3 (3)	0 (0)

% (例数)

a : いずれかの群で 3 例以上に発現した事象

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群で 1 例 (労作性呼吸困難)、本薬 5 mg/kg 群で 2 例 (冠動脈疾患、失神・腱断裂・高血圧性脳症)、本薬 15 mg/kg 群で 6 例 (末梢動脈閉塞性疾患、脛骨骨折、冠動脈疾患、ALT 増加・心房細動、神経膠芽細胞腫、アナフィラキシー反応、不安定狭心症) に認められたが、アナフィラキシー反応 1 例を除き、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 1 例 (結合組織障害・頭痛・そう痒症・カルシウム欠乏)、本薬 5 mg/kg 群で 2 例 (頭痛、発疹)、本薬 15 mg/kg 群で 2 例 (神経膠芽細胞腫、アナフィラキシー反応) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

② 非盲検投与期間

二重盲検投与期間を完了したすべての被験者は非盲検投与期間に移行し、本薬 15 mg/kg を Q4W で 48 週間静脈内投与することとされた。

非盲検投与期間に移行した 96 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 8 例（プラセボ群からの移行例：1 例、本薬 5 mg/kg 群からの移行例：4 例、本薬 15 mg/kg 群からの移行例：3 例、以下同順）であり、中止理由は、同意撤回 4 例（0 例、2 例、2 例）、治験担当医師又は治験依頼者の判断 3 例（0 例、2 例、1 例）、プロトコル不遵守 1 例（1 例、0 例、0 例）であった。

安全性について、安全性解析対象集団における有害事象は 81.3%（78/96 例）に認められ、5%以上に発現した有害事象は、上咽頭炎 12.5%（12/96 例）、尿路感染 11.5%（11/96 例）、頭痛 10.4%（10/96 例）、上気道感染 8.3%（8/96 例）、胸痛、疲労、関節痛及び背部痛各 5.2%（2/96 例）であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、9 例（プラセボ群からの移行例 4 例：移行上皮癌・心房細動、頸動脈狭窄、消化管運動障害、コロナウイルス感染、本薬 5 mg/kg 群からの移行例 3 例：胆嚢ポリープ、結合組織障害、肺塞栓症）、本薬 15 mg/kg 群からの移行例 2 例：動悸・呼吸困難・心房細動、胸痛）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験（CL-1629 試験、CTD 5.3.5.1-1 実施期間 2018 年 1 月～2019 年 11 月）

最大耐用量⁷⁾の脂質低下療法を受けている HoFH 患者を対象に、プラセボに対する本薬の優越性を検証する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内外 30 施設で実施された（目標症例数：57 例¹⁶⁾）。

スクリーニング後の 24 週間が二重盲検投与期間とされ、その後、24 週間の非盲検投与期間が開始された。このうち、有効性及び安全性評価に重要な二重盲検投与期間については、全体集団の結果に加え、日本人集団の結果も記載する。

① 二重盲検投与期間

被験者は、LDL アフェレシスの実施の有無及び地域（日本／日本以外）を層別因子として、プラセボ群又は本薬群に 1：2 の比で無作為に割り付けられた。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 15 mg/kg を Q4W で 24 週間静脈内投与することとされた。

主な選択基準は、以下を満たす 12 歳以上の患者とされた。

- ①両 *LDLR* 対立遺伝子に病原性変異が 1 つ又は 2 つ以上認められる、②*Apo B* 遺伝子又は *PCSK9* 遺伝子にホモ接合体又は複合ヘテロ接合体変異が認められる、又は③未治療時の TC が 500 mg/dL 超且つ TG が 300 mg/dL 未満、且つ両親の TC が 250 mg/dL 超又は 10 歳未満で皮膚黄色腫若しくは臍黄色腫を発症、の 1 つ以上に該当し、HoFH と診断されている
- スクリーニング時の LDL-C が 70 mg/dL 以上
- 最大耐用量⁷⁾の脂質低下療法（LDL アフェレシスを含む）を受けている

¹⁶⁾ HoFH 患者を対象とした *PCSK9* 阻害剤の臨床試験成績に基づき、投与 24 週後の LDL-C 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の差を 38%、標準偏差を 35%と仮定した。有意水準を 0.05（両側）、主要評価項目の評価対象外となる割合を 5%、脱落率を 15%とすると、症例数を 57 例（プラセボ群 19 例、本薬群 38 例）確保した場合、本薬群のプラセボ群に対する優越性を示す検出力は 90%となる。

- スクリーニングの3カ月前から LDL アフェレシスを受けていて、8週間以上前から LDL アフェレシス（血漿交換は除く）の実施頻度が安定している、又は 48 週間後まで安定して実施できることが予想できる

脂質低下療法について、脂質低下剤はスクリーニングの4週間（ただし、フィブラート系薬剤は6週間、抗 PCSK9 抗体は8週間、ロミタピドは12週間、Mipomersen は24週間）以上前から二重盲検投与期間終了時まで用量を変更しないこととされ、LDL アフェレシスは、スクリーニング時から二重盲検投与期間終了時まで実施頻度を変更しないこととされた。

<全体集団>

無作為化された65例（プラセボ群22例、本薬群43例、以下同順）が二重盲検投与期間のITT集団とされ、有効性解析対象とされた。また、治験薬が投与された65例（21例、44例）が安全性解析対象集団とされた。中止例は1例（1例、0例）であり、中止理由は、同意撤回であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与24週後のLDL-C (Friedewald 式又はβ-Quantification 法)¹⁵⁾のベースライン（二重盲検投与期間開始時）からの変化率は表28のとおりであり、本薬群のプラセボ群に対する優越性が示された。12歳以上18歳未満のHoFH患者2例（プラセボ群及び本薬群各1例）の投与24週後のLDL-Cのベースラインからの変化率（個別値）は、それぞれ60.0%及び-73.3%であった。

表28：投与24週後のLDL-C（Friedewald式又はβ-Quantification法）のベースラインからの変化率（ITT集団）

	プラセボ群	本薬群
ベースライン	22例	43例
測定値 (mg/dL) ^a	246.5±153.71	259.5±172.40
投与24週後	21例	43例
測定値 (mg/dL) ^a	227.9±150.95	122.6±79.65
変化率 (%) ^b	1.9±6.5	-47.1±4.6
変化率 (%) のプラセボ群との差 ^b [95%CI]	—	-49.0 [-65.0, -33.1]
p値	—	p<0.0001

a：平均値±標準偏差、—：該当せず

b：最小二乗平均値±標準誤差（投与群、無作為化時の層別因子（LDL アフェレシスの実施の有無、及び地域（日本／日本以外））、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、無作為化時のLDL アフェレシスの実施の有無と評価時点の交互作用、地域（日本／日本以外）と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインのLDL-C、ベースラインのLDL-Cと評価時点の交互作用を共変量としたMMRM。被験者内効果の分散共分散行列にはUnstructuredを用いた。）

副次評価項目とされた、投与24週後のApo B、non-HDL-C、TC及びTGの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 24 週後の Apo B、non-HDL-C、TC 及び TG のベースラインからの変化率 (ITT 集団)

		プラセボ群	本薬群
Apo B	ベースライン	22 例	43 例
	測定値 (mg/dL) ^a	175.9±98.76	169.1±82.75
	投与 24 週後	21 例	43 例
	測定値 (mg/dL) ^a 変化率 (%) ^b	156.8±91.89 -4.5±4.8	93.7±44.43 -41.4±3.3
変化率 (%) のプラセボ群との差 ^b [95%CI]		—	-36.9 [-48.6, -25.2]
non-HDL-C	ベースライン	22 例	43 例
	測定値 (mg/dL) ^a	269.9±157.81	281.9±172.61
	投与 24 週後	21 例	43 例
	測定値 (mg/dL) ^a 変化率 (%) ^b	253.7±155.13 2.0±5.4	131.9±81.34 -49.7±3.8
変化率 (%) のプラセボ群との差 ^b [95%CI]		—	-51.7 [-64.8, -38.5]
TC	ベースライン	22 例	43 例
	測定値 (mg/dL) ^a	315.9±150.44	325.6±170.76
	投与 24 週後	21 例	43 例
	測定値 (mg/dL) ^a 変化率 (%) ^b	300.0±149.26 1.0±4.2	162.1±81.19 -47.4±3.0
変化率 (%) のプラセボ群との差 ^b [95%CI]		—	-48.4 [-58.7, -38.1]
TG	ベースライン	22 例	43 例
	測定値 (mg/dL) ^a	144.1±144.54	113.1±68.39
	投与 24 週後	20 例	42 例
	測定値 (mg/dL) ^a 変化率 (%) ^b	117.1±72.86 -4.6±7.0	46.6±19.05 -55.0±7.7
変化率 (%) のプラセボ群との差 ^b [95%CI]		—	-50.4 [-65.6, -35.2]

a : 平均値±標準偏差、— : 該当せず

b : 最小二乗平均値±標準誤差 (投与群、無作為化時の層別因子 (LDL アフェレシスの実施の有無、及び地域 (日本/日本以外))、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、無作為化時の LDL アフェレシスの実施の有無と評価時点の交互作用、地域 (日本/日本以外) と評価時点の交互作用を固定効果、ベースライン値、ベースライン値と評価時点の交互作用を共変量とした MMRM。被験者内効果の分散共分散行列には Unstructured を用いた。)

安全性について、有害事象の発現状況は、表 30 のとおりであった。

表 30 : 有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (21 例)	本薬群 (44 例)
全有害事象	81.0 (17)	65.9 (29)
主な事象 ^a		
上咽頭炎	23.8 (5)	15.9 (7)
インフルエンザ様疾患	0 (0)	11.4 (5)
頭痛	23.8 (5)	9.1 (4)
鼻漏	0 (0)	6.8 (3)
歯痛	9.5 (2)	4.5 (2)
尿路感染症	9.5 (2)	0 (0)
AST 増加	9.5 (2)	0 (0)
筋肉痛	9.5 (2)	0 (0)

% (例数)

a : いずれかの群で 5% 以上に発現した事象

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬群 2 例（尿路性敗血症、自殺企図）に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

<日本人集団>

二重盲検投与期間に組み入れられた 10 例（プラセボ群 4 例、本薬群 6 例）が ITT 集団とされ、有効性及び安全性の解析対象とされた。中止例は認められなかった。

有効性について、主要評価項目とされた投与 24 週後の LDL-C (Friedewald 式又は β -Quantification 法)¹⁵⁾ のベースライン（二重盲検投与期間開始時）からの変化率は、表 31 のとおりであった。

表 31：投与 24 週後の LDL-C (Friedewald 式又は β -Quantification 法) のベースラインからの変化率 (ITT 集団、日本人集団)

	プラセボ群	本薬群
ベースライン値	4 例	6 例
測定値 (mg/dL)	299.0±133.16	191.0±23.11
投与 24 週後	4 例	6 例
測定値 (mg/dL)	267.8±130.96	113.7±33.85
変化率 (%) ^a	-6.4±16.5	-40.0±14.1
変化率 (%) のプラセボ群との差 ^a [95%CI]	-	-33.6 [-73.0, 5.7]

平均値±標準偏差、-：該当せず

a：最小二乗平均値±標準誤差（投与群、無作為化時の層別因子（LDL アフェレシスの実施の有無、及び地域（日本／日本以外））、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、無作為化時の LDL アフェレシスの実施の有無と評価時点の交互作用、地域（日本／日本以外）と評価時点の交互作用、投与群と地域（日本／日本以外）の交互作用を固定効果、ベースラインの LDL-C、ベースラインの LDL-C と評価時点の交互作用を共変量とした MMRM。被験者内効果の分散共分散行列には Unstructured を用いた。）

副次評価項目とされた、投与 24 週後の Apo B、non-HDL-C、TC 及び TG のベースラインからの変化率は、表 32 のとおりであった。

表 32 : 投与 24 週後の Apo B、non-HDL-C、TC 及び TG のベースラインからの変化率
(ITT 集団、日本人集団)

		プラセボ群	本薬群
Apo B	ベースライン 測定値 (mg/dL)	4 例 193.5±69.76	6 例 136.0±20.40
	投与 24 週後 測定値 (mg/dL)	4 例 175.8±77.89	6 例 91.5±23.05
	変化率 (%)	-11.82±15.131	-33.24±9.965
non-HDL-C	ベースライン 測定値 (mg/dL)	4 例 323.0±135.22	6 例 207.7±28.75
	投与 24 週後 測定値 (mg/dL)	4 例 300.0±141.72	6 例 121.2±35.70
	変化率 (%)	-9.04±19.395	-42.04±12.546
TC	ベースライン 測定値 (mg/dL)	4 例 371.3±121.33	6 例 243.5±26.73
	投与 24 週後 測定値 (mg/dL)	4 例 353.0±136.50	6 例 149.8±30.54
	変化率 (%)	-6.36±16.498	-38.49±9.221
TG	ベースライン 測定値 (mg/dL)	4 例 272.3±302.06	6 例 83.3±38.32
	投与 24 週後 測定値 (mg/dL)	4 例 161.8±74.22	6 例 38.7±12.45
	変化率 (%)	-9.33±48.702	-51.07±10.859

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 100% (4/4 例)、本薬群 83.3% (5/6 例) (以下同順) であり、いずれかの群で複数例に認められた事象は、上咽頭炎 (4 例、3 例) 及び下痢 (0 例、2 例) であった。

死亡、重篤な有害事象及び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。

② 非盲検投与期間

二重盲検投与期間終了した被験者は非盲検投与期間に移行し、全例が本薬 15 mg/kg を Q4W 投与することとされた。

患者毎の脂質低下剤の用量及び LDL アフェレシスの実施頻度については、非盲検投与期間終了時まで、二重盲検投与期間における設定から変更しないこととされた。

<全体集団>

非盲検投与期間に移行した64例 (二重盲検投与期間のプラセボ群からの移行例20例、本薬群からの移行例44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とされた。中止例は2例 (1例、1例) であり、中止理由は、妊娠1例 (1例、0例) 及びプロトコル不遵守1例 (1例、0例) であった。

有効性について、投与48週後 (非盲検投与期間開始24週後) のLDL-C (Friedewald式又はβ-Quantification法)¹⁵⁾、Apo B、non-HDL-C、TC及びTGのベースライン (二重盲検投与期間のベースライン) からの変化率は、表33のとおりであった。

表 33 : 投与 48 週後（非盲検投与期間開始 24 週後）の
LDL-C（Friedewald 式又は β -Quantification 法）、Apo B、non-HDL-C、TC 及び TG の
ベースラインからの変化率（安全性解析対象集団）

		全体	二重盲検投与期間の投与群	
			プラセボ群	本薬群
LDL-C	ベースライン 測定値 (mg/dL)	64 例 250.5±162.34	20 例 236.1±144.27	44 例 257.1±171.10
	投与 48 週後 測定値 (mg/dL)	58 例 119.3±79.32	16 例 107.4±80.12	42 例 123.8±79.52
	変化率 (%)	-46.31±36.310	-55.80±22.450	-42.70±40.000
Apo B	ベースライン 測定値 (mg/dL)	64 例 167.0±80.81	20 例 164.2±80.21	44 例 168.3±81.97
	投与 48 週後 測定値 (mg/dL)	57 例 93.7±46.54	16 例 85.2±49.15	39 例 97.2±45.62
	変化率 (%)	-40.83±26.159	-49.92±19.784	-37.10±27.716
non-HDL-C	ベースライン 測定値 (mg/dL)	64 例 273.3±163.71	20 例 259.3±148.92	44 例 279.6±171.28
	投与 48 週後 測定値 (mg/dL)	58 例 129.5±81.21	16 例 116.9±82.19	42 例 134.3±81.31
	変化率 (%)	-48.93±28.303	-57.05±19.706	-45.84±30.595
TC	ベースライン 測定値 (mg/dL)	64 例 317.8±160.22	20 例 305.3±141.39	44 例 323.5±169.33
	投与 48 週後 測定値 (mg/dL)	58 例 160.1±79.58	16 例 149.3±82.13	42 例 164.2±79.20
	変化率 (%)	-46.99±20.153	-52.58±17.142	-44.86±20.984
TG	ベースライン 測定値 (mg/dL)	64 例 123.6±101.50	20 例 146.4±151.75	44 例 113.3±67.59
	投与 48 週後 測定値 (mg/dL)	57 例 49.7±22.57	16 例 46.4±25.47	41 例 51.0±21.53
	変化率 (%)	-50.28±19.350	-56.91±20.056	-47.69±18.680

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象の発現状況は、表 34 のとおりであった。

表 34 : 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	全体 (64 例)	二重盲検投与期間の投与群	
		プラセボ群 (20 例)	本薬群 (44 例)
全有害事象	73.4 (47)	60.0 (12)	79.5 (35)
主な事象 ^a			
上咽頭炎	9.4 (6)	5.0 (1)	11.4 (5)
頭痛	9.4 (6)	5.0 (1)	11.4 (5)
悪心	4.7 (3)	0 (0)	6.8 (3)
背部痛	4.7 (3)	0 (0)	6.8 (3)
無力症	3.1 (2)	0 (0)	4.5 (2)
インフルエンザ様疾患	3.1 (2)	0 (0)	4.5 (2)
上気道感染症	3.1 (2)	0 (0)	4.5 (2)
筋痙攣	3.1 (2)	0 (0)	4.5 (2)
歯痛	3.1 (2)	5.0 (1)	2.3 (1)

% (例数)

a : 複数例に認められた事象

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、7 例（いずれも二重盲検投与期間の本薬群からの移行例：狭心症、頸動脈再狭窄、うっ血性心不全、不安定狭心症、冠動脈疾患、腎盂腎炎・腎石灰沈着症、心臓処置合併症・大動脈狭窄・急性心筋梗塞）に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.2 国際共同第Ⅲ相長期投与試験（CL-1719 試験、CTD 5.3.5.2-1、実施期間 2018 年 3 月～実施中（20 年 月データカットオフ））

本薬の長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、12 歳以上の HoFH 患者を対象に、非盲検非対照試験が国内外 38 施設で実施された（目標症例数：120 例）。

用法・用量は、本薬 15 mg/kg を Q4W で最長 4 年間静脈内投与することとされた。

主な選択基準は、以下を満たす 12 歳以上の HoFH 患者とされた。

- 継続投与群（本薬の投与経験がある被験者）の場合：CL-1331 試験の非盲検継続投与期間を完了している、又は CL-1629 試験の二重盲検投与期間及び非盲検投与期間を完了している
- 新規投与群（本薬の投与経験のない被験者）の場合：CL-1629 試験と同様

脂質低下療法について、スタチン、エゼチミブ、抗 PCSK9 抗体等の脂質低下剤は試験期間終了時まで、その他の治療（LDL アフェレシス、ロミタピド等）は投与 24 週まで用量又は実施頻度を変更しないこととされた。

<全体集団>

組み入れられた 116 例（継続投与群 70 例、新規投与群 46 例、以下同順）に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。中止例は 10 例（8 例、2 例）であり、中止理由は、治験担当医師判断 5 例（4 例、1 例）、死亡 2 例（1 例、1 例）、追跡不能 1 例（1 例、0 例）、妊娠 1 例（1 例、0 例）、及びプロトコル不遵守 1 例（1 例、0 例）であった。

有効性について、副次評価項目とされた、LDL-C（Friedewald 式又は β -Quantification 法）¹⁵⁾、Apo B、non-HDL-C、TC 及び TG のベースライン¹⁷⁾ からの変化率の推移は、表 35 のとおりであった。

¹⁷⁾ CL-1629 試験からの移行例は CL-1629 試験の二重盲検投与期間のベースライン、その他の被験者は本試験の治験薬初回投与前

表 35 : LDL-C (Friedewald 式又は β -Quantification 法)、Apo B、non-HDL-C、TC 及びTG の
ベースラインからの変化率の推移 (安全性解析対象集団)

		継続投与群	新規投与群
LDL-C	ベースライン 測定値 (mg/dL)	70 例 255.6±181.09	45 例 269.4±121.75
	投与 24 週後 測定値 (mg/dL) 変化率 (%)	55 例 125.0±84.36 -41.27±43.595	31 例 131.8±57.09 -47.85±23.609
	投与 120 週後 測定値 (mg/dL) 変化率 (%)	22 例 145.3±131.88 -22.18±85.116	12 例 156.6±73.73 -46.55±17.926
Apo B	ベースライン 測定値 (mg/dL)	70 例 168.0±93.50	45 例 179.8±65.82
	投与 24 週後 測定値 (mg/dL) 変化率 (%)	55 例 99.6±54.15 -34.60±30.814	31 例 102.4±38.07 -41.19±20.408
	投与 120 週後 測定値 (mg/dL) 変化率 (%)	22 例 105.8±69.12 -21.02±66.344	12 例 122.3±41.37 -36.44±18.794
non-HDL-C	ベースライン 測定値 (mg/dL)	70 例 277.2±184.23	45 例 290.6±121.34
	投与 24 週後 測定値 (mg/dL) 変化率 (%)	55 例 135.7±87.90 -44.21±33.416	31 例 141.1±58.90 -49.56±19.318
	投与 120 週後 測定値 (mg/dL) 変化率 (%)	22 例 154.5±135.17 -26.59±75.420	12 例 167.3±74.47 -47.07±16.283
TC	ベースライン 測定値 (mg/dL)	70 例 320.1±180.83	45 例 332.8±116.66
	投与 24 週後 測定値 (mg/dL) 変化率 (%)	55 例 164.7±86.59 -42.27±26.704	31 例 168.3±59.65 -47.54±18.992
	投与 120 週後 測定値 (mg/dL) 変化率 (%)	22 例 183.6±136.09 -29.27±60.912	12 例 189.6±73.35 -45.87±14.562
TG	ベースライン 測定値 (mg/dL)	69 例 117.0±100.47	45 例 107.6±81.85
	投与 24 週後 測定値 (mg/dL) 変化率 (%)	55 例 53.4±40.29 -47.38±25.837 ^a	30 例 46.2±18.55 -46.13±22.549
	投与 120 週後 測定値 (mg/dL) 変化率 (%)	20 例 43.3±18.53 -38.92±40.269	12 例 53.8±23.52 -40.24±35.500

平均値±標準偏差

a : 54 例

安全性について、有害事象の発現状況は、表 36 のとおりであった。

表 36：有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	継続投与群 (70 例)	新規投与群 (46 例)
全有害事象	85.7 (60)	69.6 (32)
主な事象 ^a		
上咽頭炎	17.1 (12)	23.9 (11)
頭痛	17.1 (12)	15.2 (7)
インフルエンザ様疾患	17.1 (12)	8.7 (4)
コロナウイルス感染	12.9 (9)	8.7 (4)
悪心	11.4 (8)	8.7 (4)
背部痛	11.4 (8)	8.7 (4)
関節痛	10.0 (7)	13.0 (6)
下痢	10.0 (7)	6.5 (3)
浮動性めまい	10.0 (7)	0 (0)
尿路感染	8.6 (6)	6.5 (3)
筋肉痛	8.6 (6)	4.3 (2)
咳嗽	7.1 (5)	13.0 (6)
歯痛	7.1 (5)	4.3 (2)
発熱	7.1 (5)	6.5 (3)
上気道感染	7.1 (5)	6.5 (3)
四肢痛	7.1 (5)	6.5 (3)
筋骨格痛	7.1 (5)	4.3 (2)
胃食道逆流性疾患	7.1 (5)	2.2 (1)
ワクチン接種後症候群	7.1 (5)	2.2 (1)
胃腸炎	2.9 (2)	15.2 (7)
口腔咽頭痛	1.4 (1)	10.9 (5)

% (例数)

a：いずれかの群で 5 例以上に発現した事象

死亡は、2 例（継続投与群：1 例（心筋梗塞）、新規投与群：1 例（心停止）、以下同順）に認められたが、治験薬との因果関係が否定された。それ以外の重篤な有害事象は、24 例（19 例、5 例）に認められ、いずれかの群で複数例に認められた事象は、狭心症、不安定狭心症、大動脈弁疾患、冠動脈疾患及び胸痛（いずれも継続投与群、各 2 例）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、3 例（いずれも継続投与群、妊娠 2 例及び頭痛）に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

<日本人集団>

登録された 11 例（継続投与群 9 例、新規投与群 2 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。

副次評価項目とされた、LDL-C（Friedewald 式又は β -Quantification 法）¹⁵⁾、Apo B、non-HDL-C、TC 及び TG のベースラインからの変化率の推移は、表 37 のとおりであった。

表 37 : LDL-C (Friedewald 式又は β -Quantification 法)、Apo B、non-HDL-C、TC 及びTG の
ベースラインからの変化率の推移 (安全性解析対象集団、日本人集団)

		継続投与群	新規投与群 ^a
LDL-C	ベースライン	9 例	2 例
	測定値 (mg/dL)	224.2±96.76	172, 190
	投与 24 週後	7 例	2 例
	測定値 (mg/dL)	152.3±98.90	81.0, 51.0
	変化率 (%)	-37.11±20.985	-52.9, -73.2
	投与 120 週後	6 例	0 例
	測定値 (mg/dL)	132.2±112.27	—
	変化率 (%)	-39.93±23.186	—
Apo B	ベースライン	9 例	2 例
	測定値 (mg/dL)	153.6±52.38	98.0, 110.0
	投与 24 週後	7 例	2 例
	測定値 (mg/dL)	117.7±60.40	58.0, 47.0
	変化率 (%)	-28.75±19.787	-40.8, -57.3
	投与 120 週後	6 例	0 例
	測定値 (mg/dL)	103.8±62.58	—
	変化率 (%)	-30.12±17.625	—
non-HDL-C	ベースライン	9 例	2 例
	測定値 (mg/dL)	243.9±101.29	181.0, 200.0
	投与 24 週後	7 例	2 例
	測定値 (mg/dL)	162.9±102.06	84.0, 57.0
	変化率 (%)	-38.44±19.295	-53.6, -71.5
	投与 120 週後	6 例	0 例
	測定値 (mg/dL)	141.8±115.73	—
	変化率 (%)	-40.65±21.650	—
TC	ベースライン	9 例	2 例
	測定値 (mg/dL)	281.2±94.07	228.0, 267.0
	投与 24 週後	7 例	2 例
	測定値 (mg/dL)	190.4±104.95	114.0, 78.0
	変化率 (%)	-37.13±17.263	-50.0, -70.8
	投与 120 週後	6 例	0 例
	測定値 (mg/dL)	168.8±113.88	—
	変化率 (%)	-38.76±19.887	—
TG	ベースライン	9 例	2 例
	測定値 (mg/dL)	165.9±212.81	44.0, 49.0
	投与 24 週後	7 例	2 例
	測定値 (mg/dL)	52.9±20.46	17.0, 29.0
	変化率 (%)	-56.47±19.799	-61.4, -40.8
	投与 120 週後	5 例	0 例
	測定値 (mg/dL)	45.4±22.26	—
	変化率 (%)	-47.74±14.193	—

平均値±標準偏差、—：該当せず

a：記載したパラメータはいずれも 2 例の個別値

安全性について、有害事象の発現割合は、継続投与群 100% (9/9 例)、新規投与群 100% (2/2 例) (以下同順) であり、いずれかの群で複数例に認められた事象は、上咽頭炎 (33.3% (3/9 例)、50.0% (1/2 例))、下痢 (22.2% (2/9 例)、0% (0/2 例))、発熱 (22.2% (2/9 例)、50.0% (1/2 例))、ワクチン接種後症候群 (22.2% (2/9 例)、0% (0/2 例))、関節痛 (22.2% (2/9 例)、0% (0/2 例))、背部痛 (22.2% (2/9 例)、0% (0/2 例)) であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 3 例 (いずれも継続投与群：狭心症・白内障・緑内障、肋骨骨折・肩甲骨骨折、頰骨骨折) に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.3 海外第 I b/III 相試験 (CL-17100 試験、CTD 5.3.5.2-2、実施期間 2020 年 6 月～継続中 (パート A : 20 年 月、パート B : 20 年 月、パート C : 20 年 月データカットオフ))

5 歳以上 11 歳以下の HoFH 患者を対象に、本薬の PK 及び PD、並びに有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験が海外 20 施設で実施された (目標症例数 : パート A : 6 例、パート B : 14 例¹⁸⁾、パート C : 20 例 (パート A (6 例) + パート B (14 例)))。

本試験は、以下のパート A～C から構成され、パート A 又は B を完了した患者はパート C に移行することが可能とされた。

用法・用量は、表 38 のとおりとされた。

表 38 : 本試験の構成及び用法・用量

	用法・用量
パートA	本薬 15 mg/kg を単回静脈内投与
パートB	本薬 15 mg/kg を Q4W で 24 週間静脈内投与
パートC	本薬 15 mg/kg を Q4W で 48 週間静脈内投与

主な選択基準は、スクリーニング時に LDL-C が 130 mg/dL 超、体重 15 kg 以上且つ 5 歳以上 11 歳以下の HoFH 患者とされ、その他の主な基準は CL-1629 試験と同様とされた。

本試験における安全性評価は、パート A の結果、並びにパート B 及び C の併合解析の結果に基づき行うこととされた。

①パート A

治験薬が投与された 6 例が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。

安全性について、有害事象の発現割合は 83.3% (6/5 例) であり、複数例に認められた事象は、ビタミン D 欠乏、咳嗽、口腔咽頭痛及びアレルギー性鼻炎 (各 2 例) であった。

死亡、重篤な有害事象及び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。

②パート B

治験薬が投与された 14 例が ITT 集団とされ、有効性解析対象集団及び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。

有効性について、主要評価項目とされた投与 24 週後の LDL-C (Friedewald 式又は β -Quantification 法)¹⁵⁾ のベースライン (パート B 開始時) からの変化率は、表 39 のとおりであった。

¹⁸⁾ 小児の HoFH 患者を新たに組み入れることが困難となったことから、治験実施計画書第 2 版 (2022 年 5 月 25 日) でパート B の目標症例数は 18 例から 14 例に変更された。

表 39 : 投与 24 週後の LDL-C (Friedewald 式又は β -Quantification 法) の
ベースラインからの変化率 (ITT 集団)

	パート B (14 例)
ベースライン値 (mg/dL)	263.7 \pm 90.97
投与 24 週後 (mg/dL)	131.8 \pm 109.83
変化率 (%) [95%CI] ^a	-48.3 [-68.8, -27.8]

平均値 \pm 標準偏差

a : LDL-C の欠測値は、治療期間中の被験者の欠測には MAR を仮定、治療を中止した被験者の欠測には LDL-C のベースラインを仮定した多重代入法 (pattern-mixture model) により補完することとされた。補完後の 100 個のデータセットに対して、投与 24 週後の LDL-C のベースラインからの変化率の平均値を算出して、得られた結果を Rubin の方法により併合した。なお、投与 24 週後の LDL-C 値に欠測は認められなかった。

副次評価項目とされた、Apo B、non-HDL-C 及び TC のベースラインからの変化率は、表 40 のとおりであった。

表 40 : 投与 24 週後の Apo B、non-HDL-C 及び TC のベースラインからの変化率 (ITT 集団)

		パート B (14 例)
Apo B	ベースライン値 (mg/dL)	168.2 \pm 47.49
	24 週後 (mg/dL)	97.4 \pm 66.72
	変化率 (%) [95%CI] ^a	-41.3 [-58.9, -23.8]
non-HDL-C	ベースライン値 (mg/dL)	282.2 \pm 97.59
	24 週後 (mg/dL)	140.1 \pm 112.61
	変化率 (%) [95%CI] ^a	-48.9 [-68.1, -29.7]
TC	ベースライン値 (mg/dL)	315.5 \pm 88.33
	24 週後 (mg/dL)	159.6 \pm 112.76
	変化率 (%) [95%CI] ^a	-49.1 [-64.9, -33.2]

平均値 \pm 標準偏差

a : 欠測値は、治療期間中の被験者の欠測には MAR を仮定、治療を中止した被験者の欠測にはベースライン値を仮定した多重代入法 (pattern-mixture model) により補完することとされた。補完後の 100 個のデータセットに対して、投与 24 週後のベースラインからの変化率の平均値を算出して、得られた結果を Rubin の方法により併合した。なお、投与 24 週後に欠測は認められなかった。

③パート C

パート C に移行し、治験薬が投与された 20 例 (パート A からの移行例 4 例、B からの移行例 16 例) が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、パート B 及び C の併合解析の結果は、表 41 のとおりであった。

表 41：パート B 及び C における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	パート B 及び C (20 例)
全有害事象	95.0 (19)
主な事象 ^a	
COVID-19	75.0 (15)
発熱	25.0 (5)
頭痛	20.0 (4)
口腔咽頭痛	20.0 (4)
上腹部痛	15.0 (3)
下痢	15.0 (3)
嘔吐	15.0 (3)
疲労	15.0 (3)
上咽頭炎	15.0 (3)
鼻炎	15.0 (3)
咳嗽	15.0 (3)
腹痛	10.0 (2)
悪心	10.0 (2)
体温上昇	10.0 (2)
発疹	10.0 (2)

% (例数)

a：複数例に発現した事象

死亡は認められなかった。重篤な有害事象がパート B で 1 例（扁桃炎）に認められたが、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認められなかった。

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

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。FHは、LDL-Cの顕著な増加を特徴とし、LDLR遺伝子、又は関連する他の遺伝子の変異を原因とする遺伝性疾患であり、これらFH関連遺伝子の2つの病原性変異を有する場合、HoFHに分類される。HoFHは指定難病であり、令和2年度には352名がHoFH患者として登録されている（令和2年度 特定医療費（指定難病）受給者証所持者数（厚生労働省大臣官房統計情報部、令和2年度衛生行政報告例、以下同様））。HoFH患者の90%以上はLDLR遺伝子の変異が原因であり（Eur Heart: J 2014; 35: 2146-57）、当該変異のうちLDLR活性が著しく低下する変異はLDLR活性に基づく「ヌル/ヌル型」¹⁹⁾、又は遺伝子検査の結果に基づく「ネガティブ/ネガティブ型」²⁰⁾として同定される。HoFHは、LDLR活性が低いほど重症となり、治療が困難となる。

HoFH患者では重度のHCのため、早期からCVDの発症リスクが高く、幼少期に冠動脈疾患で死に至ることもある（Eur Heart: J 2014; 35: 2146-57、Case Rep Transplant 2011: 154908）。HoFHの治療目標は、可能な限り早期からLDL-Cを低下させ、CVD発症リスクを低下させることであり（Eur Heart J 2014; 35: 2146-57、Eur Heart J 2015; 36: 2425-37）、JASガイドライン 2022年版では、速やかに積極的なLDL-C低下療法を実施することが推奨されている。また、「成人家族性高コレステロール血症診療ガイドライン

¹⁹⁾ LDLR 又は LDLRAP 遺伝子の変異の結果、LDLR 活性が最低限（15%以下）であるもの（Arterioscler Thromb Vasc Biol 2019; 39 :2248-60、Hum Mutat 2015; 36: 129-41）と定義した。

²⁰⁾ 未成熟終止コドン、フレームシフト、スプライス部位の変化、大小の挿入/欠失、及びコピー数異常（CNV）等の LDLR 又は LDLRAP1 遺伝子の変異の結果、LDLR 対立遺伝子双方の機能欠損（LOF）に至ると予測されるもの（Genet Med 2018; 20: 591-98）と定義した。

2022」において、第一選択はスタチンであり、スタチンを速やかに最大耐用量まで増加した後に、エゼチミブ、PCSK9 阻害剤、ロミタピド等を導入することとされ、「小児家族性高コレステロール血症診療ガイドライン 2022」においても、薬物療法はスタチンから開始するとされている。しかしながら、スタチン及び PCSK9 阻害剤はいずれも作用機序が LDLR 活性に依存するため、LDLR 活性が低い HoFH では治療の反応性が低く、スタチンとエゼチミブの併用で十分な LDL-C の低下が得られる HoFH 患者は限られることが報告されている。また、ロミタピドは肝機能障害や胃腸障害の副作用の発現割合が高く、使用できる患者が限られる。さらに、小児の HoFH 患者に対しては、臨床試験で有効性が確認された薬物療法がなく、治療選択肢が限られている。薬物療法以外の治療選択肢として LDL アフェレシスが推奨されているが、侵襲性があり、患者負担軽減の観点から、LDL アフェレシスの実施頻度を減らすことができる治療が必要とされている。

本薬は、LDLR 非依存的に LDL-C を低下させる製剤として開発された。最大耐用量の脂質低下療法を受けている 5 歳以上の HoFH 患者を対象とした臨床試験（CL-1629 試験及び CL-17100 試験）において、本薬の有効性及び安全性が確認され、本薬投与により LDL-C の管理目標値に到達した症例も認められたこと（「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」及び「7.R.5 用法・用量について」の項参照）から、本薬は、5 歳以上の HoFH 患者の治療において新たな選択肢になると期待できる。また、本薬は、スタチン等の脂質低下療法で効果不十分な HoFH 患者において、既存の脂質低下療法との併用で使用されるものとする。なお、上述のとおり、HoFH 患者は既存の脂質低下療法を複数組み合わせても十分な効果が得られないことが多いことから、本薬投与に先行してスタチン以外の脂質低下剤の投与又は LDL アフェレシスの施行を必須とする必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。HoFH 患者では LDLR 活性が低下していることから、スタチン等の LDLR を介して作用する薬剤では十分な LDL-C 低下効果が得られないことがある（Circulation 2011; 124: 2202-7、J Clin Invest 2003; 111: 1795-803）。本薬は LDLR 非依存的に LDL-C を低下させる薬剤であり、最大耐用量の脂質低下療法で十分な LDL-C 低下が得られない HoFH 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CL-1629 試験）において、臨床的意義のある LDL-C 低下効果が認められ、その効果は LDLR の遺伝子型や併用する脂質低下療法によらず得られることが示された（「7.R.2 有効性について」及び「7.R.5.3 LDL アフェレシス施行中の患者への本薬の投与について」の項参照）。したがって、本薬を、既存の脂質低下療法で効果不十分な HoFH 患者に対する新たな治療選択肢として医療現場に提供する意義はあると判断する。ただし、本薬は定期的な間隔で医療機関にて静脈内投与する注射剤であること、及び副作用としてアナフィラキシーを含む infusion reaction 等が生じるリスクがあること（「7.R.3 安全性について」の項参照）について、医療従事者及び患者が把握した上で治療法を選択できるよう、適切な情報提供を行う必要がある。また、本邦のガイドラインにおける HoFH に対する各脂質低下療法の位置付け、スタチン以降に HoFH に導入される既存の脂質低下剤の HoFH に対する有効性や安全性プロファイル等を踏まえると、スタチン以外の脂質低下療法を本薬よりも優先すべきとする合理的な理由はないと考えるが、専門協議も踏まえて最終的に判断したい。なお、日本人での臨床試験成績がない 5 歳以上 11 歳以下の HoFH 患者への適応については、「7.R.5 用法・用量について」の項で引き続き検討する。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 LDL-C 低下効果について

申請者は、HoFH 患者における本薬の有効性について、以下のように説明した。CL-1629 試験（二重盲検期間）の主要評価項目とされた投与 24 週後の LDL-C のベースラインからの変化率は表 28 のとおりであり、プラセボ群と比較して本薬群で有意な低下が認められた。副次評価項目とされた、投与 24 週後の LDL-C 値が 100 mg/dL 未満となった被験者の割合は、プラセボ群（22.7%（5/22 例））と比較して本薬群（46.5%（20/43 例））で高かった。さらに、投与 24 週間後において、米国の LDL アフェレシス適格基準²¹⁾を満たす被験者の割合はプラセボ群で 22.7%（5/22 例）、本薬群で 7.0%（3/43 例）、欧州のアフェレシス適格基準²²⁾を満たす被験者の割合はプラセボ群で 77.3%（17/22 例）、本薬群で 32.6%（14/43 例）であり、いずれの適格基準を適用した場合でも、プラセボ群と比較して本薬群で低かった。また、CL-1629 試験の投与 48 週間後及び CL-1719 試験の投与 120 週後の LDL-C の変化率（表 33 及び表 35）から、本薬投与中は LDL-C の低下効果が持続することが確認された。以上の臨床試験成績から、本薬投与により臨床的に意義のある LDL-C の低下効果が示されたと考える。

また、申請者は、12 歳以上 18 歳未満の HoFH 患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明した。以下の点等から、CL-1629 試験及び CL-1719 試験に 12 歳以上 18 歳未満の HoFH 患者を組み入れることは可能と判断した。

- 毒性試験において、幼若動物に特異的な毒性所見は認められなかったこと（「5.6 幼若動物試験」の項参照）
- 成人と小児の HoFH はいずれも *LDLR* 遺伝子又は関連する遺伝子の変異を原因とする遺伝性疾患であり（*J Clin Invest* 2003; 111: 1795-803、*The Lancet* 2012; 379: 1330）、可能な限り早期から LDL-C を低下させ CVD 発症リスクを低下させることを目標に治療が行われること
- 本薬はタンパク質の異化作用によりペプチド及びアミノ酸に分解され、代謝酵素の関与は想定されないため、年齢による代謝酵素の発現レベルの違い等は本薬の PK に影響しないと想定されたこと

CL-1629 試験に組み入れられた 12 歳以上 18 歳未満の患者（プラセボ群及び本薬群に各 1 例）の投与 24 週後の LDL-C のベースラインからの変化率（個別値）は、それぞれ 60.0%及び-73.3%であり、全体集団の有効性の結果に矛盾しない結果であった。

CL-1719 試験に組み入れられた 12 歳以上 18 歳未満の患者 14 例（CL-1629 試験から移行した上記 2 例及び新規投与例 12 例）における LDL-C のベースライン¹⁵⁾からの変化率の推移は表 42 のとおりであり、継続投与群及び新規投与群いずれにおいても、持続的な LDL-C の低下効果が認められた。

²¹⁾ ①6 カ月以上の食事療法及び脂質低下療法に十分な反応が認められない、②LDL-C 300 mg/dL 以上で HoFH 又は HeFH の危険因子（年齢、TC 及び LDL-C の高値、HDL-C の低値、男性、喫煙、生活習慣病、糖尿病、高血圧並びに心血管疾患の既往歴を含む）がない、又は 1 つ以上を有する（*J Clin Lipidol* 2011; 5: 133-40）。

²²⁾ ①3 カ月以上の食事療法及び脂質低下療法に十分な反応が認められない、②LDL-C 160 mg/dL 超且つ心血管イベントを発現した FH の近親者がいる、③LDL-C 120~130 mg/dL で心血管イベントを発現している（German Apheresis Working Group の基準）（*Clin Res Cardiol Suppl* 2012; 7: 15-9）

表 42 : CL-1719 試験の 12 歳以上 18 歳未満の HoFH 患者における
LDL-C (Friedewald 式又は β -Quantification 法) のベースラインからの変化率の推移
(安全性解析対象集団)

	継続投与群	新規投与群
ベースライン値 (mg/dL)	2 例	12 例
測定値	140.0, 401.0 ^a	305.4 ± 93.00
投与 24 週後 (mg/dL)	2 例	10 例
測定値	162.0, 93.0 ^a	122.7 ± 49.06
変化率 (%)	15.7, -76.8 ^a	-60.32 ± 11.912
投与 120 週後 (mg/dL)	1 例	1 例
測定値 (個別値)	94.0	164.0
変化率 (%) (個別値)	-76.56	-42.46

平均値 ± 標準偏差

a : 2 例の個別値

以上より、12 歳以上 18 歳未満の HoFH 患者においても、CL-1629 試験及び CL-1719 試験の全体集団で認められた有効性と同等の有効性が期待できると考える。

機構は、国際共同第Ⅲ相試験 (CL-1629 試験) 及び国際共同第Ⅲ相長期投与試験 (CL-1719 試験) において、本薬投与による以下の脂質低下作用が示されたことから、臨床的意義のある本薬の有効性が示されたと判断する。

- CL-1629 試験において、主要評価項目とされた投与 24 週後の LDL-C のベースラインから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、国内ガイドラインの HoFH 患者における LDL-C の管理目標値である 100 mg/dL 未満を達成した被験者の割合は本薬群でプラセボ群より高く、欧米の LDL アフェレシス適格基準を満たす被験者の割合は本薬群でプラセボ群より低かったこと
- CL-1629 試験 (非盲検投与期間) 及び CL-1719 試験において持続的な LDL-C 低下効果が確認されたこと
- 12 歳以上の小児の HoFH 患者における有効性について、いずれの国際共同第Ⅲ相試験においても、各試験の全体集団と 12 歳以上 18 歳未満の患者集団で矛盾しない LDL-C 低下効果が認められており、また 12 歳以上 18 歳未満と成人の HoFH 患者で病態、治療目標、本薬の PK に大きな違いがないことから、成人と同様の有効性が得られると考えられること

7.R.2.2 有効性に影響を及ぼす背景因子について

申請者は、本薬の有効性に影響を及ぼす背景因子について、以下のように説明した。CL-1629 試験 (二重盲検投与期間) における被験者背景別の有効性の結果は表 43 のとおりであり、いずれの部分集団でもプラセボ群と比較して本薬群で LDL-C が低下する傾向が示された。なお、LDLR 遺伝子変異型別の有効性については後述する。

表 43：CL-1629 試験（二重盲検投与期間）における被験者背景別の
投与 24 週後の LDL-C のベースラインからの変化率（%）（ITT 集団）

		プラセボ群 ^a	本薬群 ^a	群間差 ^b
全体集団		1.9±6.5 (22)	-47.1±4.6 (43)	-49.0 [-65.0, -33.1]
性別				
男性		-6.0±9.1 (11)	-48.5±7.0 (19)	-42.4 [-65.4, -19.4]
女性		10.1±9.3 (11)	-46.0±6.3 (24)	-56.2 [-78.7, -33.7]
年齢（歳）				
65 未満		2.2±6.4 (22)	-51.4±5.1 (35)	-53.6 [-70.1, -37.1]
65 以上		- (0)	-28.9±11.1 (8)	-
地域				
欧州		3.9±8.8 (12)	-48.0±7.1 (18)	-52.0 [-74.5, -29.5]
米国		-21.7, -39.3 ^c (2)	-54.1±9.1 (11)	-14.3 [-60.5, 31.9]
アジア		0.8±12.6 (6)	-45.5±11.8 (8)	-46.3 [-78.7, -13.9]
アフリカ		3.4, 11.1 ^c (2)	-32.6±13.4 (6)	-59.8 [-108.9, -10.6]
ベースラインの LDL-C 値 (mg/dL)				
130 未満		-4.6±13.4 (5)	-27.3±10.2 (9)	-22.7 [-56.6, 11.2]
130 以上		4.8±7.4 (17)	-52.5±5.2 (34)	-57.3 [-75.3, -39.4]
BMI (kg/m ²)				
30 未満		5.9±6.8 (19)	-52.0±5.2 (32)	-57.9 [-75.0, -40.8]
30 以上		-22.4±17.4 (3)	-32.7±9.0 (11)	-10.3 [-49.1, 28.4]
ベースラインの脂質低下療法				
スタチン	あり	2.9±6.9 (20)	-46.9±4.8 (41)	-49.8 [-66.7, -32.9]
	なし	-21.74, 10.34 ^c (2)	-38.46, -54.03 ^c (2)	-43.9 [-105.3, 17.5]
エゼチミブ	あり	-2.1±7.3 (16)	-53.1±5.1 (33)	-51.0 [-68.9, -33.1]
	なし	14.8±12.4 (6)	-27.8±9.5 (10)	-42.6 [-73.6, -11.5]
PCSK9 阻害剤	あり	-0.6±8.0 (16)	-50.5±5.4 (34)	-49.9 [-68.6, -31.2]
	なし	9.7±14.1 (6)	-35.0±11.2 (9)	-44.7 [-77.1, -12.3]
ロミタピド	あり	-21.6±17.6 (3)	-52.2±9.8 (11)	-30.6 [-71.3, 10.1]
	なし	5.7±7.0 (19)	-45.3±5.5 (32)	-51.0 [-69.1, -32.9]
LDL アフェレシス	あり	-8.3±11.6 (8)	-46.5±8.8 (14)	-38.3 [-65.1, -11.5]
	なし	7.9±8.4 (14)	-47.3±5.9 (29)	-55.2 [-75.1, -35.4]

-：該当せず

a：最小二乗平均値±標準誤差（例数）

b：最小二乗平均値 [95%CI]（投与群、無作為化時の層別因子（LDL アフェレシスの実施の有無、及び地域（日本／日本以外））、サブグループ因子、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、無作為化時の LDL アフェレシスの実施の有無と評価時点の交互作用、地域（日本／日本以外）と評価時点の交互作用、サブグループ因子と評価時点の交互作用、投与群とサブグループ因子の交互作用を固定効果、ベースラインの LDL-C、ベースラインの LDL-C と評価時点の交互作用を共変量とした MMRM。）

c：2 例の個別値

HoFH の主な原因遺伝子である *LDLR* 遺伝子の変異のうち、「ヌル／ヌル型」¹⁹⁾、「ネガティブ／ネガティブ型」²⁰⁾ の変異を有する患者では *LDLR* 活性が著しく低下しており、スタチン、PCSK9 阻害剤等の *LDLR* 依存的な作用機序を有する脂質低下剤による治療効果は限定的である。一方、本薬の作用機序は、ANGPTL3 を阻害することにより *LDLR* 非依存的に EL 及び LPL の活性化を介して LDL-C を低下させ（「3.1.2.3 本薬の血中 LDL-C 低下作用に寄与する因子に関する検討」の項参照）、*LDLR* 遺伝子変異の有無による影響を受けないと考えられている。CL-1629 試験における *LDLR* 遺伝子変異型別の部分集団解析の結果は表 44 のとおりであり、LDL-C のベースラインからの変化率に遺伝子変異型による大きな違いは認められなかったことも踏まえると、*LDLR* 遺伝子の変異型の違いにかかわらず本薬の有効性が期待できると考える。

表 44 : CL-1629 試験における *LDLR* 遺伝子変異型別の投与 24 週後のLDL-C (Friedewald 式又は β -Quantification 法)¹⁵⁾ のベースラインからの変化率 (ITT 集団)

	「ヌル/ヌル型」又は「ネガティブ/ネガティブ型」変異			
	いずれかを有する		いずれも有さない	
	プラセボ群 (9 例)	本薬群 (17 例)	プラセボ群 (13 例)	本薬群 (26 例)
ベースライン値 (mg/dL) ^a	289.0±167.18	317.0±153.93	217.2±142.9	221.9±176.2
投与 24 週後 (mg/dL)	291.7±169.30	159.2±84.75	180.1±121.51	98.7±67.50
変化率 (%) ^b	15.4±10.2	-42.8±7.5	-7.8±8.6	-50.1±6.0
変化率 (%) のプラセボ群との差 ^b [95%CI]	—	-58.2 [-82.8, -33.6]	—	-42.2 [-63.0, -21.5]

— : 該当せず

a : 平均値±標準偏差、b : 最小二乗平均値±標準誤差 (表 43 の注釈 b 参照)

以上より、性別、年齢 (高齢者又は非高齢者)、*LDLR* 遺伝子変異型、ベースラインの LDL-C 値、体格、併用薬等によらず、HoFH 患者に対し、本薬の有効性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。CL-1629 試験の部分集団解析の結果から、性別、年齢 (高齢者又は非高齢者)、ベースラインの LDL-C 値、体格、併用薬等によらず、HoFH 患者に対し、本薬の有効性が期待できるとの申請者の説明は妥当と判断する。また、スタチン及び PCSK9 阻害剤の有効性はいずれも *LDLR* 活性の残存の程度に依存するが、本薬は *ANGPTL3* 阻害剤であり、*ANGPTL3* による EL の阻害を抑制することで *LDLR* 非依存的に LDL-C 低下効果を示すことが期待される。CL-1629 試験における *LDLR* 遺伝子の変異型別の各部分集団の症例数は限られているものの、*LDLR* の変異型にかかわらず LDL-C 低下効果が示唆され、上記の作用機序から期待される有効性を支持する結果であったことから、*LDLR* 遺伝子の変異型によらず本薬を投与することは可能と判断する。

ただし、臨床試験では本薬投与により十分な有効性が認められない症例も一定数認められているため、他の脂質低下薬と同様、本薬投与により有効性が認められない場合は、漫然と投与を継続すべきでないことから、添付文書において、本薬の投与中は血中脂質値を定期的に検査し、本薬に対する反応が認められない場合には投与を中止するよう注意喚起する必要がある。

7.R.2.3 LDL-C 以外の脂質パラメータへの影響について

申請者は、本薬投与時の 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。CL-1629 試験 (二重盲検投与期間) では、LDL-C に加え、副次評価項目として TC、non-HDL-C、Apo B 及び TG への影響についても検討し、これらの脂質パラメータはいずれも投与 24 週後にプラセボ群と比較して本薬群で低下した。これらの脂質パラメータについて、長期投与試験である CL-1719 試験においても、投与 24 週後までの測定値は CL-1629 試験と同様の低下傾向を示した (表 35)。

副次評価項目に含まれなかった HDL-C について、CL-1629 試験 (二重盲検投与期間) 及び CL-1719 試験における投与 24 週後又は投与 120 週後のベースラインからの変化率は、それぞれ表 45 及び表 46 のとおりであり、他の脂質パラメータと同様、本薬投与により低下傾向が示された。

表 45 : CL-1629 試験（二重盲検投与期間）における
投与 24 週後の HDL-C のベースラインからの変化率（安全性解析対象集団）

	プラセボ群	本薬群
ベースライン	21 例	44 例
測定値 (mg/dL)	45.6±16.38	43.9±14.82
投与 24 週後	20 例	44 例
測定値 (mg/dL)	45.7±18.31	30.9±11.77
変化率 (%)	0.77±25.131	-29.60±13.539

平均値±標準偏差

表 46 : CL-1719 試験における投与 24 週後及び 120 週後の HDL-C のベースラインからの変化率
（安全性解析対象集団）

	新規投与群	継続投与群
ベースライン	45 例	70 例
測定値 (mg/dL)	42.2±15.81	42.8±14.77
投与 24 週後	31 例	55 例
測定値 (mg/dL)	27.2±9.49	29.0±10.59
変化率 (%)	-30.20±19.956	-28.98±19.735
投与 120 週後	12 例	22 例
測定値 (mg/dL)	22.3±7.35	29.1±14.39
変化率 (%)	-32.39±23.309	-22.14±24.079

平均値±標準偏差

機構は、本薬投与による HDL-C の低下が心血管リスクの増加につながる可能性はないか説明を求め、申請者は、以下のように説明した。HoFH の治療における真のエンドポイントは心血管イベントの抑制であるが、希少疾病である HoFH を対象に大規模臨床試験を実施することは現実的ではないことから、本薬投与による心血管イベントへの影響を評価することを目的とした臨床試験は実施していない。しかしながら、*ANGPTL3* 遺伝子の機能喪失変異を有する患者では、HDL-C が低値であるにもかかわらず、冠動脈疾患のリスクが低いことが報告されていること（N Engl J Med 2017; 377: 211-21、J Am Coll Cardiol 2017; 69: 2054-63）、本薬投与により *ANGPTL3* 遺伝子の機能喪失変異患者でみられる脂質表現型（LDL-C、TG 及び HDL-C の低値）と同様の脂質パラメータの変化が認められたこと、及び動脈硬化性疾患の指標となることが報告されている Apo B/Apo A1 比（JAMA 2007; 298: 776-85、Lancet 2004; 364: 937-52）について、CL-1629 試験（二重盲検投与期間）の本薬群でプラセボ群よりも低下したことから、現時点では、本薬による HDL-C 低下作用に起因して心血管リスクが上昇する可能性は低いと考える。なお、海外で実施中の EAS FHSC Global FH Registry より収集したデータを用いた後ろ向きコホート観察研究において、本薬を長期投与したときの安全性、動脈硬化の経時的な変化等の評価を行う予定である。

機構は、以下のように考える。副次評価項目とされた TC、non-HDL-C、Apo B 及び TG について、CL-1629 試験（二重盲検投与期間）及び CL-1719 試験において、本薬の有効性及び安全性の観点から懸念される影響は認められていないと判断する。本薬投与による HDL-C 低下について、疫学的分析から、HDL-C の減少は冠動脈疾患のリスク上昇と関連することが示されている（Atherosclerosis 2006; 184: 143-50）ものの、申請者の説明を踏まえると、現時点で本薬の LDL-C 低下作用によるベネフィットを上回るリスクとなる可能性は低いと判断する。ただし、本薬投与による心血管リスクへの長期的な影響については不明であることから、製造販売後も引き続き情報収集する必要がある。

以上の判断の妥当性については、専門協議も踏まえて、最終的に判断したい。

7.R.2.4 日本人患者における有効性について

申請者は、日本人集団における有効性評価について、以下のように説明した。

① 国際共同試験である CL-1629 試験及び CL-1719 試験に参加したことの妥当性について

内因性民族的要因について、日本人及び外国人成人を対象とした CL-1642 試験において、本薬反復投与時の PK に大きな違いは認められず（「6.2.1.2 LDL-C 高値の日本人及び外国人成人を対象とした単回及び反復投与試験」の項参照）、本薬の PK プロファイルには明らかな国内外差が認められなかった。

外因性民族的要因について、HoFH の診断基準、治療目標、標準治療に関して、国内外のガイドライン（JAS ガイドライン、ESC ガイドライン（Eur Heart J 2014; 41: 111-88）、ACC/AHA ガイドライン（Circulation 2019; 132: 2167-92））の推奨内容に多少の違いはあるものの、本邦と欧米で大きな違いはない。

以上より、本薬の治療効果に影響する可能性のある内因性及び外因性民族的要因について国内外で大きな違いはなく、CL-1629 試験及び CL-1719 試験に日本が参加したことは妥当と考える。

② 日本人における有効性について

CL-1629 試験（二重盲検投与期間）の主要評価項目である投与 24 週後の LDL-C のベースラインからの変化率について、日本人集団においても全体集団と同様に本薬による LDL-C 低下効果が認められたものの、日本人集団における投与 24 週後の LDL-C のベースラインからの変化率の本薬群とプラセボ群との群間差（最小二乗平均値－33.6%）は全体集団の群間差（最小二乗平均値－49.0%）と比較して絶対値で小さかった（表 28 及び表 31）。また、副次評価項目の Apo B、non-HDL-C、TC 及び TG について、日本人集団においても全体集団と同様に低下が認められた（表 29 及び表 32）。

日本人集団における投与 24 週後の LDL-C のベースラインからの変化率の群間差が全体集団と比較して絶対値で小さかったことについては、日本人の被験者数が少なく、プラセボ群 4 例のうち LDL-C 変化率が－33.9%の症例が 1 例存在したことが一因であると考えられる。なお、全体集団と日本人集団、及び日本人集団の本薬群とプラセボ群の間で、本薬の有効性評価に影響を及ぼすような患者背景の違いは認められなかった。日本人集団の本薬群における投与 24 週後の LDL-C 変化率（最小二乗平均値－40.0%）は、全体集団の本薬群における変化率（最小二乗平均値－47.1%）と同程度であったことから、日本人集団と全体集団で同程度の有効性は示されているものと考えられる。

以上、①及び②より、CL-1629 試験及び CL-1719 試験の全体集団で認められた本薬の有効性は、日本人でも期待できると考える。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を踏まえると、HoFH 患者を対象とした国際共同試験の実施にあたって大きな問題となる内因性及び外因性民族的要因の地域間差は認められておらず、CL-1629 試験及び CL-1719 試験に日本が参加したことは妥当と判断する。

また、CL-1629 試験（二重盲検投与期間）における日本人集団の LDL-C 変化率の群間差の絶対値は全体集団と比較して小さかったが、限られた症例数における検討であり、LDL-C に係る他の評価項目（目標の達成割合）や CL-1719 試験の LDL-C 変化率について、全体集団と異なる傾向は認められなかった

こと等を踏まえると、CL-1629 試験及び CL-1719 試験の全体集団で認められた有効性が日本人の HoFH 患者においても期待できると判断する。

7.R.3 安全性について

機構は、以下の検討結果に加え、提出された臨床試験での有害事象の発現状況及び本薬の海外製造販売後に得られた安全性情報、並びに「7.R.2 有効性について」の項で認められた本薬の有効性を踏まえると、HoFH 患者における本薬の安全性は許容可能と判断する。

7.R.3.1 Infusion reaction について

申請者は、infusion reaction²³⁾ について、以下のように説明した。二重盲検投与期間の併合解析²⁴⁾ 及び非盲検投与期間の併合解析²⁵⁾ における infusion reaction の発現状況は表 47 のとおりであり、死亡は認められなかった。

表 47：二重盲検投与期間の併合解析及び非盲検投与期間の併合解析における infusion reaction の発現状況（安全性解析対象集団）

	二重盲検投与期間の併合解析		非盲検投与期間の併合解析	
	プラセボ群 (54 例)	本薬群 ^a (117 例)	継続投与群 (109 例)	新規投与群 (97 例)
全ての infusion reaction	3.7 (2)	7.7 (9)	5.5 (6)	7.2 (7)
重篤な事象	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)
治験薬の投与中止に至った事象	0 (0)	1.7 (2)	0.9 (1)	0 (0)

% (例数)

a：CL-1643 試験及び CL-1629 試験で本薬 15 mg/kg が投与された集団と CL-1643 試験で本薬 5 mg/kg が投与された集団の併合

二重盲検投与期間の併合解析において重篤な有害事象を発現した本薬群²⁶⁾ の 1 例は本薬 15 mg/kg が投与された症例であり、投与開始 5 分後にアナフィラキシー反応を発現し、治験薬の投与中止に至ったが、投薬等の処置により軽快した。当該症例は喘息、季節性アレルギー等の既往歴があり、治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された。治験薬の投与中止に至った infusion reaction を発現した本薬群の 2 例のうち、1 例は本薬 15 mg/kg が投与された上述の症例であり、もう 1 例（発疹）は本薬 5 mg/kg が投与された症例で、掻痒感により治験薬の投与中止に至ったが、非重篤で、軽快後に本薬の投与が再開された。非盲検投与期間の併合解析の結果から、本薬の長期投与に伴い発現割合が増加する傾向は認められなかった。

CL-1719 試験の 12 歳以上 18 歳未満の HoFH 患者における infusion reaction の発現割合は 7.1%（1/14 例：咳嗽・呼吸困難）であり、重篤な有害事象及び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。

²³⁾ 投与中又は投与完了後 2 時間以内に発現した治験担当医師が注射部位反応として報告した有害事象。

²⁴⁾ CL-1643 試験及び CL-1629 試験の二重盲検投与期間が対象とされた。

²⁵⁾ CL-1643 試験及び CL-1629 試験の非盲検投与期間並びに CL-1719 試験が対象とされた。

²⁶⁾ CL-1643 試験及び CL-1629 試験で本薬 15 mg/kg が投与された集団と CL-1643 試験で本薬 5 mg/kg が投与された集団の併合。

ADA と infusion reaction の関連について検討した結果、CL-1643 試験及び CL-1629 試験では TE-ADA 陽性²⁾ 例は認められず、CL-1719 試験において 2 例の TE-ADA 陽性例が認められたが、過敏症を含む有害事象は認められなかった。

海外製造販売後（20■年■月■日～20■年■月■日）に得られた安全性情報について、8 例 22 件²⁷⁾ の MedDRA SMQ 「アナフィラキシー反応」（狭域）及び過敏症（狭域）に該当する有害事象が報告され、このうち 1 例 1 件は重篤な注入に伴う反応であった。当該症例は ASCVD、高 TG 血症、頸動脈疾の既往を有しており、本薬の 2 回目投与 10 分後に頭痛及び背部痛が発現し、筋肉の強張りが認められたため、投与を中止し、回復した。回復 10 分後に 2 回目の投与時とは異なる部位に注入速度を遅くして本薬の投与を再開した結果、注入に伴う反応が再度発現し、ジフェンヒドรามミンが点滴静脈内投与された後に回復した。本薬の 3 回目の投与中に血圧上昇及び心拍数減少、並びに副鼻腔の頭痛が発現し、注入終了したが血圧上昇は継続した。その後、かすみ目及び点状網膜出血が発現し、医学的に重篤と判断され、投与中止となった。点状網膜出血は後日回復した。複数回にわたり本薬投与後に注入に伴う反応が発現していることから、本薬との関連性が示唆されると判断された。

以上より、添付文書において、アナフィラキシー、注入部位そう痒感を含む infusion reaction が発現する可能性があることを重大な副作用の項で注意喚起するとともに、発現した場合は、注入速度の減速、投与の中断又は中止等、適切な処置を行うよう注意喚起する。

機構は、以下のように考える。提出された試験成績及び海外製造販売後に得られた安全性情報を踏まえると、アナフィラキシーを含む infusion reaction について、添付文書の重大な副作用の項で発現時の対応を含め注意喚起することが適切と判断する。また、臨床試験での ADA 陽性例が少なく、ADA と infusion reaction との関連を検討可能な症例数が限られるものの、現時点では、ADA の発現による過敏症への影響に関する特段の懸念はないと判断する。

7.R.3.2 筋骨格系関連の有害事象について

申請者は、筋骨格系関連の有害事象²⁸⁾ について、以下のように説明した。二重盲検投与期間の併合解析²⁴⁾ における筋骨格系関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群で 20.4%（11/54 例）、本薬群²⁶⁾ で 23.9%（28/117 例）であり、本薬群で 3%以上に認められ、且つプラセボ群よりも発現割合が高かった有害事象は、背部痛（プラセボ群 3.7%（2/54 例）、本薬群 5.1%（6/117 例）、以下同順）、及び四肢痛（0%（0/54 例）、5.1%（6/117 例））であった。死亡及び重篤な有害事象は認められず、治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群で 1 例（筋肉痛・関節痛）に認められたが、いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された。また、非盲検投与期間の併合解析²⁵⁾ における筋骨格系関連の有害事象は、継続投与群で 26.6%（29/109 例）、新規投与群 24.7%で（24/97 例）に認められ、本薬の長期投与に伴い発現割合が増加する傾向は認められなかった。重篤な有害事象は、継続投与群で 1 例（関節滲出液）に認められたが、治験薬との関連なしと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

CL-1719 試験の 12 歳以上 18 歳未満の HoFH 患者における筋骨格系に関連する有害事象の発現割合は 21.3%（3/14 例：関節痛、関節炎、筋骨格痛・筋肉痛）であり、いずれも治験薬との関連なしと判断された。

²⁷⁾ 6 例は EAPs or compassionate use, patient support programme [MYRARE] のデータソースからの報告、2 例は自発報告。

²⁸⁾ MedDRA SOC 「筋骨格系および結合組織障害」

海外の製造販売後（20■年■月■日～20■年■月■日）に得られた安全性情報において、筋骨格系関連のリスクを示唆する有害事象は報告されていない。

以上より、筋骨格系関連の有害事象に関する特別な注意喚起は不要であり、本薬投与との関連が否定できない背部痛について、添付文書のその他の副作用の項で注意喚起することが適切と考える。

機構は、申請者の説明は妥当と判断した。

7.R.4 効能・効果及び投与対象について

申請者は、本剤の効能・効果及び投与対象について、以下のように説明した。12歳以上の HoFH 患者を対象とした CL-1629 試験及び CL-1719 試験の結果から、本薬の有効性及び安全性が示され、12歳以上 18歳未満の HoFH 患者集団と成人の HoFH 患者集団の間で本薬の有効性及び安全性に違いはみられなかった（「7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験」及び「7.3.2 国際共同第Ⅲ相長期投与試験」の項参照）。また、5歳以上 11歳以下の HoFH 患者を対象として実施中の海外第 I b/Ⅲ相試験（CL-17100 試験）の結果から、5歳以上 11歳以下の患者においても、12歳以上の患者と同様の有効性及び安全性が示唆された（「7.3.3 海外第 I b/Ⅲ相試験」の項参照）。以上より、本剤の効能・効果は「ホモ接合体家族性高コレステロール血症」とすることが適切と考える。

また、「7.R.1 臨床的位置付けについて」の項に示したとおり、本剤投与に先行してスタチン以外の脂質低下剤の投与又は LDL アフェレシスの施行を必須とする必要はないと考えるが、本剤には静脈内投与に伴う副作用リスクや負担（侵襲性、来院）があることから、投与対象は、スタチン等の脂質低下療法では効果不十分な患者とすべきであるとする。したがって、効能・効果に関連する注意において「HMG-CoA 還元酵素阻害剤等で効果不十分又は忍容性が不良な場合に本剤投与の可否を検討すること」と注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。CL-1629 試験及び CL-1719 試験の結果から、12歳以上の HoFH 患者に対する有効性及び安全性が確認された（「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項参照）。これらの試験成績に加え、想定する本剤の臨床的位置付け（「7.R.1 臨床的位置付けについて」の項参照）も踏まえると、効能・効果を「ホモ接合体家族性高コレステロール血症」とした上で、効能・効果に関連する注意において、スタチンで効果不十分又は忍容性が不良な場合に本剤の投与を検討するよう注意喚起することが妥当と判断する。以上の判断の妥当性は、専門協議も踏まえて最終的に判断したい。

なお、5歳以上 11歳以下の HoFH 患者を本剤の投与対象とすることの妥当性については、「7.R.5.2 5歳以上 11歳以下の HoFH 患者、及び 5歳未満の HoFH 患者への投与について」の項で議論する。

7.R.5 用法・用量について

機構は、以下の検討結果から、用法・用量及び添付文書における関連する注意喚起は、以下のようにすることが妥当と判断するが、具体的な記載内容については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

[用法・用量]

通常、エビナクマブ（遺伝子組換え）として 15 mg/kg を 4 週に 1 回、60 分以上かけて点滴静注する。

[用法・用量に関連する注意]

- HMG-CoA 還元酵素阻害剤等による治療が適さない場合を除き、他の脂質低下療法と併用すること。

7.R.5.1 12 歳以上の HoFH 患者における用法・用量について

申請者は、12 歳以上の HoFH 患者における用法・用量の設定根拠及び妥当性について、以下のように説明した。HC 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CL-1643 試験）において、投与 16 週後の LDL-C のベースラインからの低下率が、本薬 5 mg/kg 群と比較して本薬 15 mg/kg 群で大きかったこと（「7.2.2 海外第Ⅱ相試験」の項参照）、海外第Ⅰ相試験（CL-1321 試験及び HV-1214 試験）において本薬 15 mg/kg を Q4W で静脈内投与した場合に、最大の LDL-C 低下作用が得られると予測されたこと等から、本薬の用法・用量として、15 mg/kg を Q4W で静脈内投与が適切と考えた。国際共同第Ⅲ相試験（CL-1629 試験及び CL-1719 試験）では、上記に加え、18 歳以上の HoFH 患者を対象とした CL-1331 試験の結果も踏まえ、18 歳以上の HoFH 患者に対し本薬 15 mg/kg を Q4W で静脈内投与すると設定した。また、12 歳以上 18 歳未満の HoFH 患者については、標的介在性の消失が飽和した投与量における IgG の曝露量は主に体重に依存するが、12 歳以上 18 歳未満と 18 歳以上であれば曝露量に大きく影響するほどの体重の差異はないと考え、18 歳以上と同一の用法・用量が適用できると考えた。CL-1629 試験及び CL-1719 試験の結果、12 歳以上 18 歳未満及び成人の HoFH のいずれにおいても本薬の有効性が確認され、安全性上の懸念も認められなかったこと（「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項参照）から、12 歳以上の HoFH 患者における本薬の用法・用量は、国際共同第Ⅲ相試験の設定と同様に、本薬 15 mg/kg を Q4W で静脈内投与すると設定することが適切と考えた。

機構は、申請者の説明は妥当と判断した。

7.R.5.2 5 歳以上 11 歳以下の HoFH 患者、及び 5 歳未満の HoFH 患者への投与について

申請者は、臨床試験に組み入れられなかった日本人の 5 歳以上 11 歳以下の HoFH 患者を、本薬の投与対象に含めることの妥当性について、以下のように説明した。5 歳以上 11 歳以下の HoFH と 12 歳以上の HoFH はいずれも *LDLR* 遺伝子又は関連する遺伝子の変異を原因とする遺伝性疾患であり、重度の HC のため CVD のリスクが高いことから、LDL-C を低下させ CVD 発症リスクを低下させることを目標に治療が行われる点に違いはない。

国際共同第Ⅲ相試験（CL-1629 試験及び CL-1719 試験）及び海外第Ⅰb/Ⅲ相試験（CL-17100 試験）の本薬投与例における年齢区分別の有効性及び安全性の結果は表 48 のとおりであり、年齢区分別の部分集団で本薬の有効性及び安全性に明らかな違いは認められなかった。

表 48 : CL-1629 試験、CL-1719 試験及び CL-17100 試験の本薬投与例における年齢区分別の投与 24 週後の LDL-C、Apo B、non-HDL-C 及び TC のベースラインからの変化率並びに有害事象の発現状況

年齢区分	5 歳以上 11 歳以下	12 歳以上 18 歳未満		成人	
	CL-17100 試験 ^a (20 例)	CL-1629 試験 (1 例)	CL-1719 試験 ^b (12 例)	CL-1629 試験 (37 例)	CL-1719 試験 ^b (93 例)
有効性 ^c (投与 24 週後のベースラインからの変化率)					
LDL-C ^d	-45.0±35.7	-73.3 ^e	-53.8±27.3 ^f	-47.6±31.9 ^g	-42.2±40.5 ^h
Apo B	-39.3±29.4	-65.1 ^e	-50.0±17.7 ^f	-42.2±23.5 ^g	-35.5±29.3 ^h
non-HDL-C	-45.5±33.9	-73.0 ^e	-55.9±20.3 ^f	-50.5±25.8 ^g	-45.0±31.1 ^h
TC	-45.8±28.4	-74.4 ^e	-54.9±17.5 ^f	-48.4±19.1 ^g	-42.8±25.5 ^h
安全性 ⁱ (有害事象の発現状況)					
全有害事象	95.0 (19)	100 (1)	75.0 (9)	62.2 (23)	77.4 (72)
死亡	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.2 (2)
死亡以外の重篤な事象	1 (5.0)	0 (0)	1 (8.3)	5.4 (2)	21.5 (20)
治験薬の投与中止に至った事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.2 (2)

有効性：平均値±標準偏差 (%)、安全性：% (例数)

a：パートB及びCの併合

b：CL-1331 試験及び CL-1629 試験を終了後に CL-1719 試験に移行、又は本薬の投与経験がなく CL-1719 試験に直接参加した被験者が含まれた。

c：解析対象は、CL-17100 試験及び CL-1719 試験は安全性解析対象集団、CL-1629 試験はITT 集団。

d：TG が 400 mg/dL (4.52 mmol/L) 超、又は/及び LDL-C 値が 25 mg/dL (0.65 mmol/L) 未満の場合、Friedewald 式ではなく、 β -Quantification 法が用いられた。

e：1 例の個別値

f：10 例

g：36 例

h：67 例

i：解析対象は、安全性解析対象集団。

日本人について、PPK/PD 解析の結果から、5 歳以上 11 歳以下の日本人患者では、成人又は 5 歳以上 11 歳以下の外国人患者と比較して本薬の曝露量が低下するものの、LDL-C 低下効果はより大きくなると推定された（「6.R.2 5 歳以上 11 歳以下の HoFH 患者における用法・用量の妥当性について」の項参照）。また、CL-1629 試験の結果より、12 歳以上の日本人患者において、全体集団と同様の本薬の有効性が認められ（「7.R.2.4 日本人患者における有効性について」の項参照）、日本人患者に特有の安全性上の懸念は認められなかった（「7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験」の項参照）。年齢別の有効性及び安全性の結果（表 48）も踏まえると、日本人の 5 歳以上 11 歳以下の HoFH 患者においても外国人と同様に、本薬の有効性及び安全性が期待できると考える。

以上より、5 歳以上 11 歳以下の日本人の HoFH 患者に対しても、12 歳以上の HoFH 患者と同一の用法・用量を設定することは可能と考える。なお、5 歳未満の HoFH 患者への適応については、HoFH 患者を対象とした本薬の臨床試験²⁹⁾ のプールされた PK/PD データを用いて、モデリング&シミュレーション解析により 5 歳未満の HoFH 患者に対する本薬を用法・用量を検討した上で、5 歳未満の HoFH 患者に対しても本薬を投与可能とすることを計画している。

機構は、以下のように考える。5 歳以上 11 歳以下の HoFH 患者について、当該患者に本薬が投与された臨床試験は非盲検非対照である海外 CL-17100 試験のみであり、プラセボを対照に有効性が検証された成績は得られていない。しかしながら、本薬の有効性、安全性及び PK に関して、同一の用法・用量

²⁹⁾ HV-1214 試験、CL-1321 試験、CL-1642 試験、CL-1331 試験、CL-1629 試験、CL-1719 試験及び CL-17100 試験

を設定した臨床試験において 5 歳以上 11 歳以下の患者と 12 歳以上の患者の間に大きな違いが認められていないこと（表 48 及び「6.2.2.1 国際共同第Ⅲ相試験」の項参照）、5 歳以上 11 歳以下の HoFH と 12 歳以上の HoFH はいずれも *LDLR* 遺伝子又は関連する遺伝子の変異を原因とする遺伝性疾患であり、疾患特性に大きな違いはないことを踏まえると、12 歳以上の患者で確認された本薬 15 mg/kg を Q4W で投与したときの有効性及び安全性は、5 歳以上 11 歳以下の患者でも期待できると判断する。

5 歳以上 11 歳以下の日本人の HoFH 患者については、本薬を投与した経験はなく、PPK/PD 解析の結果に基づく推定値のみが示されている。本来であれば、承認申請前に当該患者における PK、PD、有効性及び安全性データを収集し、PPK/PD 解析の結果に基づく推定を裏付ける根拠、並びに設定された用法・用量投与時の有効性及び安全性を説明することが適切である。しかしながら、以下の点を踏まえると、製造販売後に 5 歳以上 11 歳以下の HoFH 患者への本薬投与時の有効性及び安全性に関する情報を収集することを前提として、5 歳以上 11 歳以下の HoFH 患者に対して 12 歳以上の HoFH 患者と同一の用法・用量を適用し、本薬の投与対象に含めることは可能と判断する。

- PPK/PD 解析（「6.2.5 PPK/PD 解析」の項参照）の結果から、5 歳以上 11 歳以下の日本人の HoFH 患者においても、成人と同様の LDL-C 低下作用が得られると推定できること
- 提示された臨床試験成績から、12 歳以上の HoFH 患者では本薬の有効性、安全性及び PK に関して、明らかな国内外差が認められていないこと（「6.R.1 PK 及び PD の国内外差について」及び「7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験」の項参照）
- HoFH 患者では幼少期から心血管リスクが高く早期の治療介入が必要とされる一方で、低年齢の小児の HoFH に対して適応を有する既承認薬が存在せず、小児の HoFH 患者の希少性を考慮すると、今後 5 歳以上 11 歳以下の日本人の HoFH 患者を対象に、既承認薬と比較した有効性を評価することを目的とした臨床試験の実施可能性は著しく低いと考えられること

また、5 歳未満の HoFH 患者も一定数存在するが、治療の選択肢が限られることから、当該患者にも本薬が適応可能となるよう、現在実施中のモデリング&シミュレーション解析の結果も踏まえ、速やかに対応することが望ましい。

以上の判断の妥当性については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5.3 LDL アフェレシス施行中の患者への本薬の投与について

申請者は、LDL アフェレシス施行中の患者における本薬投与の可否について、以下のように説明した。臨床試験では、LDL アフェレシス実施による脂質パラメータへの影響を最小限にするため、LDL アフェレシス施行中の被験者に対して、LDL アフェレシス実施前に採血が行われた。CL-1629 試験における LDL アフェレシス実施前後の本薬及び総 ANGPTL3 濃度について、LDL アフェレシス実施により、評価した時点³⁰⁾の多くの時点で本薬の濃度は約 20%低下し、総 ANGPTL3 濃度は約 50%低下した。海外第 I 相試験（CL-1321 試験及び CL-1642 試験）及び CL-1629 試験の PD 解析結果より、本薬による LDL-C 低下効果は総 ANGPTL3 濃度の変化と一定の関係性があることが示された。LDL アフェレシス実施により本薬は一定程度除去されるが、本薬の標的である ANGPTL3 の濃度も同時に低下することから、LDL アフェレシス実施により本薬の有効性が減弱する可能性は低いと推定される。CL-1629 試験における無作為化時の LDL アフェレシス実施の有無別の投与 24 週後の LDL-C のベースラインからの変化率（Friedewald

³⁰⁾ 投与 2、4、8、12、16、24 週後

式又は β -Quantification 法)¹⁵⁾ は表 43 のとおりであり、LDL アフェレシス実施の有無による明らかな違いは認められなかった。以上より、LDL アフェレシスの実施時期によらず、本薬の投与は可能と考える。

機構は、以下のように考える。臨床的位置付けを踏まえると、本薬の投与対象には、LDL アフェレシス療法の適応となるような HoFH 患者も含まれる可能性がある。申請者の説明を踏まえると、LDL アフェレシス施行中の患者に対しても、LDL アフェレシスの実施時期にかかわらず本薬の有効性が期待できることから、LDL アフェレシス実施中の患者に対する特段の注意喚起は不要と判断する。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

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。HoFH 患者を対象に、使用実態下における長期投与時の安全性、11 歳以下の患者への投与の安全性及び有効性等を検討することを目的として、本剤が投与された全症例を対象とした一般使用成績調査を中央登録方式（登録期間：3 年間、観察期間：2～5 年間、目標登録症例数：60 例）で実施する。国内における HoFH 患者の患者数は 400 例程度と推定され、そのうちの 15% に対して登録期間中に本剤が用いられると推定し、目標登録症例数を 60 例とした。国際共同第Ⅲ相試験（CL-1629 試験）、国際共同第Ⅲ相長期投与試験（CL-1719 試験）及び海外第 I b/Ⅲ相試験（CL-17100 試験）の併合解析において、本薬群の infusion reaction の発現割合は 6.5%（9/139 例）であり、本調査で infusion reaction について 6.5% の 3 倍のリスクが認められた場合に、そのリスク上昇を 80% 以上の検出力で検出できることから、設定した目標登録症例数で一定の評価は可能と考える。

機構は、以下のように考える。臨床試験に組み入れられた被験者数は限られており、特に日本人の 15 歳未満の HoFH 患者への投与経験はないことから、製造販売後調査を本剤が投与された全投与症例を対象とした全例調査方式で実施することは妥当と考えるが、製造販売後の調査等の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付け薬食安発 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

8.1 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適合性書面調査を実施した。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。

8.2 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（CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。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。

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、本品目の HoFH 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。本品目は、HoFH における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。また、機構は、本剤の投与対象、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、さらに検討が必要と考える。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 5 年 11 月 22 日

申請品目

[販 売 名] エヴキーザ点滴静注液 345 mg
[一 般 名] エビナクマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者] Ultragenyx Japan 株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 5 月 31 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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 有効性について

現時点では本薬投与による HDL-C 低下が本薬の LDL-C 低下作用によるベネフィットを上回るリスクとなる可能性は低いとした機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2 5 歳以上 11 歳以下の HoFH 患者における用法・用量について

専門委員より以下の意見が出された上で、製造販売後に安全性及び有効性に関する情報を収集することを前提として、5 歳以上 11 歳以下の HoFH 患者について、12 歳以上の患者と同一の用法・用量を適用し、本薬の投与対象に含め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。

- HoFH においては将来の心血管イベント予防の観点から可能な限り早期に治療介入することが極めて重要であり、海外第 I b/III 相試験 (CL-17100 試験) で一定の有効性及び安全性が確認されている 5 歳以上 11 歳以下の HoFH 患者については、本薬の投与対象に含めることが望ましい。当該年齢範囲の日本人患者での成績はないものの、HoFH においては年齢による本質的な病態の差異は考え難いことから、外国人患者と同様に日本人患者においても、12 歳以上と同一の用法・用量を適用することは妥当と考える。
- 国内外のいずれにおいても本薬の投与経験のない 5 歳未満又は体重 15 kg 未満の HoFH 患者についても、医療ニーズが高いと考えることから、今後、本薬が適用可能となるように開発が継続されることを期待する。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

専門委員より、本薬の臨床試験成績や作用機序を踏まえると、スタチンが投与されていない HoFH 患者に対しても使用可能とすることについて検討の余地があるとの意見が出された。

機構は、以下の点等を踏まると、現時点で本薬を HoFH に対する第一選択薬とまで位置付けることは困難である旨を説明し、機構の判断は最終的に専門委員に支持された。

- 国際共同第Ⅲ相試験（CL-1629 試験）では、本薬について、既存の脂質低下療法と併用した場合の有効性が検証されており、単独投与時の有効性は検討されていないこと
- 本邦のガイドラインにおいて、HoFH に対する薬物療法はスタチンから開始するとされていること
- 本薬の作用機序は新規性が高く、長期予後に関する情報が限られていること

上記の議論も踏まえ、機構は、効能・効果を申請どおり「ホモ接合体家族性高コレステロール血症」とした上で、添付文書の効能・効果に関連する注意を以下のとおりとすることが適切と判断した。

[効能・効果に関連する注意]

- HMG-CoA 還元酵素阻害剤で効果不十分又は忍容性が不良な場合に本剤投与の要否を検討すること。
- 5 歳未満又は体重 15 kg 未満の患者における有効性、安全性は確立していない。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、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での議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 49 に示す安全性検討事項を設定すること、表 50 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施すること、並びに表 51 に示す一般使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 49：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
infusion reaction	胚・胎児毒性	<ul style="list-style-type: none"> • 長期投与時の（2 年を超える投与等）の安全性 • 15 歳未満の幼児及び小児への投与
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 50：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追加の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"> • 市販直後調査 • 一般使用成績調査 	市販直後調査に基づく情報提供

表 51：一般使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における長期投与時の安全性及び有効性等の検討
調査方法	中央登録方式（全例調査）
対象患者	本剤が投与された HoFH 患者
観察期間	市販後 2～5 年間
予定症例数	63 例
主な調査項目	infusion reaction を含む有害事象の発現状況、心血管イベントの発現状況、15 歳未満の HoFH 患者における安全性及び有効性等

2. 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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品であることから、再審査期間は 10 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

ホモ接合体家族性高コレステロール血症

[用法・用量]

通常、エビナクマブ（遺伝子組換え）として 15 mg/kg を 4 週に 1 回、60 分以上かけて点滴静注する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACC	American college of cardiology	米国心臓病学会
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADCC	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
A/G 比	—	アルブミン/グロブリン比
AHA	American heart association	米国心臓協会
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANGPTL3	Angiopietin-like 3	アンジオポエチン様タンパク 3
Apo B	Apolipoprotein B	アポリポタンパク B
ASCVD	Atherosclerotic cardiovascular disease	動脈硬化性心血管疾患
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 serum concentration-time curve	血清中濃度-時間曲線下面積
AUC _τ	—	投与間隔における AUC
AUC _{τ,ss}	—	定常状態における AUC _τ
AUC _{0-x}	—	投与後から時点 x までの AUC
AUC _{0-∞}	—	投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
AUC _{0-last}	—	投与後 0 時間から最終測定可能時点までの AUC
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BMI	Body mass index	体格指数
CDC	Complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CE	Cholesteryl ether	コレステロールエステル
CE-SDS	Capillary electrophoresis-sodium dodecyl sulfate	SDS キャピラリー電気泳動
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval	信頼区間
CL _{tot}	Total body clearance	全身クリアランス
C _{max}	Maximal serum concentration	最高血清中濃度
C _{max,ss}	Maximum serum concentration at steady state	定常状態における C _{max}
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
C _{trough,ss}	Trough serum concentration at steady state	定常状態におけるトラフ時点の血清中濃度
CVD	Cardiovascular disease	心血管疾患
C1q	Complement component 1, q subcomponent	—
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過速度
EL	Endothelial lipase	血管内皮由来リパーゼ

ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
ESC	European Society of Cardiology	欧州心臓病学会
eYFP	Enhanced yellow fluorescent protein	強化黄色蛍光タンパク質
Fc	fragment crystallizable	結晶性フラグメント
FcRn	Neonatal Fc receptor	新生児型 Fc 受容体
FH	Familial hypercholesterolemia	家族性高コレステロール血症
FPLC	Fast protein liquid chromatography	高速タンパク質液体クロマトグラフィー
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
HDL	High density lipoprotein	高比重リポタンパク
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
HoFH	Homozygous familial hypercholesterolemia	家族性高コレステロール血症ホモ接合体
ICH Q5A (R1) ガイドライン	—	「『ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価』について」（平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審第 329 号）
ICH Q5B ガイドライン	—	「組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について」（平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 3 号）
ICH Q5D ガイドライン	—	「『生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析』について」（平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号）
icIEF	Imaged capillary isoelectric focusing	イメージキャピラリー等電点電気泳動
IC ₅₀	Concentration causing a 50% reduction	50%阻害濃度
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
ITT	Intention-to-treat	—
JAS ガイドライン	—	動脈硬化性疾患予防ガイドライン
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
LDLRAP1	Low density lipoprotein receptor adaptor protein 1 gene	LDLR アダプタータンパク質 1 遺伝子
LPL	Lipoprotein lipase	リポタンパクリパーゼ
MAR	Missing at random	—

MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA SMQ	MedDRA standardised MedDRA queries	ICH 国際医薬用語集 MedDRA 標準検索式
MedDRA SOC	MedDRA system organ class	ICH 国際医薬用語集 器官別大分類
MF	—	原薬等登録原簿
MMRM	Mixed-effects model for repeated measures	反復測定混合効果モデル
NK	Natural killer	ナチュラルキラー
non-HDL-C	Non-high-density lipoprotein cholesterol	non-HDL コレステロール
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球細胞
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	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
■■■■■	■■■■■	■■■■■ ■
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred term	基本語
QW	Weekly	1 週間に 1 回
Q2W	Every 2 weeks	2 週間に 1 回
Q4W	Every 4 weeks	4 週間に 1 回
Q12W	Every 12 weeks	12 週間に 1 回
Regeneron 社	Regeneron Pharmaceuticals, Inc.	—
SE-HPLC	Size exclusion-high performance liquid chromatography	サイズ排除高速液体クロマトグラフィー
SPR	Surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
TC	Total cholesterol	総コレステロール
TE-ADA	Treatment emergent anti-drug antibodies	治験薬投与下で産生された ADA
TIA	Transit ischemic attack	一過性脳虚血発作
TG	Triglyceride	トリグリセライド
t _{max}	Time to reach maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
UV	Ultraviolet spectrophotometry	紫外吸光度測定法
VLDL	Very low density lipoprotein	超低比重リポタンパク
V _{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
WHO	World Health Organization	世界保健機関
アトルバスタチン	—	アトルバスタチンカルシウム水和物
アリロクマブ	—	アリロクマブ (遺伝子組換え)
スタチン	—	HMG-CoA 還元酵素阻害剤
ロスバスタチン	—	ロスバスタチンカルシウム
ロミタピド	—	ロミタピドメシル酸塩
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
日局	—	日本薬局方

本剤	—	エブキーザ点滴静注液
本薬	—	エビナクマブ（遺伝子組換え）