

エブキーザ点滴静注液 345mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は Ultragenyx Japan 株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

Ultragenyx Japan 株式会社

エブキーザ点滴静注液 345mg

第 1 部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

Ultragenyx Japan 株式会社

Table of Contents

| | | |
|-------|------------------------|---|
| 1.5.1 | 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 | 3 |
|-------|------------------------|---|

1.5.1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ホモ接合体家族性高コレステロール血症（HoFH）は極めて稀な遺伝性疾患で、重度の高コレステロール血症（>500 mg/dL [13 mmol/L]）が引き起こされ、早発性の心血管系疾患（CVD）や未治療の患者における若年死亡に結びつく。HoFHの有病率は、300,000例に約1例で、創始者効果のある集団や地域で有病率は高くなる。特筆すべき点として、本邦の医療制度では本疾患は指定難病の一つとされており、2021年度の特定疾患医療受給者証保持者数は371例と報告されている。HoFHは主に、低比重リポタンパク質受容体（LDLR）遺伝子の変異、及び比較的低頻度であるがプロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシシン9型（PCSK9）、アポリポタンパク質B（ApoB）、LDL受容体アダプタータンパク質1（LDLRAP1）遺伝子の変異から生じる。LDLR活性の残存は、患者の疾患の重篤度に影響を及ぼす。

HoFH患者に対し、低比重リポタンパク質コレステロール（LDL-C）を低下させるために、複数の脂質低下薬が投与される傾向がある。しかし、スタチンやPCSK9阻害剤といった一般に使用される多数の薬剤は、LDLR活性の増加に依存するため、多くのHoFH患者はLDLR変異があるため、治療に対して抵抗性である。現行の治療には限界があり、LDL-Cを低下させ、早発性のアテローム動脈硬化性心血管疾患（ASCVD）に対する避けがたいリスクを低下させる、新しい治療の選択肢に対する極めて高いアンメットメディカルニーズがある。

エビナクマブは組換えヒトIgG4モノクローナル抗体で、ANGPTL3に特異的に結合し阻害する。ANGPTL3はアンジオポエチン様タンパク質（ANGPTL）ファミリーに属するタンパク質で、主に肝臓で発現し、リポタンパク質リパーゼ（LPL）及び内皮細胞リパーゼ（EL）を阻害することにより、脂質代謝の調節に主要な役割を果たしている。

「起原又は発見の経緯及び開発の経緯」に関しては、平成13年6月21日付医薬審発第899号医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」の別紙2の5（1）項の記述をもとに、主に第2部（5）「臨床に関する概括評価」に記載した。また、全ての該当する内容の記載場所を表1.5.1-1に、開発の経緯を表1.5.1-2にそれぞれ示す。

エビナクマブは、2023年9月時点において、既に米国、カナダ、欧州及び英国で承認されている。また、日本において、エビナクマブは2019年3月25日付で希少疾病用医薬品に指定されている。

表 1.5.1-1 第1部（5）に関する内容の第2部での記載場所

| 第1部（5）に関する内容 | 第2部での記載場所 | |
|------------------|-----------|------------------|
| 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 | 2.5.1 | 製品開発の根拠 |
| 品質に関する試験の概略 | 2.3 | 品質に関する概括資料 |
| 非臨床試験成績の概略 | 2.4 | 非臨床に関する概括評価 |
| | 2.6 | 非臨床試験の概要文及び概要表 |
| 臨床試験成績の概略 | 2.5.4 | 有効性の概括評価 |
| | 2.5.5 | 安全性の概括評価 |
| 特徴及び有用性 | 2.5.6 | ベネフィットとリスクに関する結論 |

表 1.5.1-2 開発の経緯図

| | | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 |
|--------|-----------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 品質 | 原薬 | | | | | | | | | | | | |
| | 製剤 | | | | | | | | | | | | |
| 薬理試験 | 効力を裏付ける試験 | | | | | | | | | | | | |
| 薬物動態試験 | | | | | | | | | | | | | |
| 毒性試験 | 反復投与毒性試験 | | | | | | | | | | | | |
| | 生殖発生毒性試験 | | | | | | | | | | | | |
| | その他の毒性試験 | | | | | | | | | | | | |
| 臨床試験* | 第1相試験 R1500-CL-1642 | | | | | | | | | | | | |
| | 第2相試験 R1500-CL-1331 | | | | | | | | | | | | |
| | 第2相試験 R1500-CL-1643 DBTP** | | | | | | | | | | | | |
| | 第2相試験 R1500-CL-1643 OLTP*** | | | | | | | | | | | | |
| | 第3相試験 R1500-CL-1629 DBTP** | | | | | | | | | | | | |
| | 第3相試験 R1500-CL-1629 OLTP*** | | | | | | | | | | | | |
| | 第3相試験 R1500-CL-1719 | | | | | | | | | | | | |
| | 第3相試験 R1500-CL-17100 | | | | | | | | | | | | |

*: 評価資料のみ実施期間を提示

** : DBTP = double-blind treatment period

*** : OLTP = open-label treatment period

エブキーザ点滴静注液 345mg

第 1 部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

Ultragenyx Japan 株式会社

Table of Contents

| | | |
|-------|------------------|----|
| 1.6.1 | 外国における使用状況等..... | 3 |
| 1.6.2 | 欧州製品概要..... | 7 |
| 1.6.3 | 米国添付文書..... | 62 |
| 1.6.4 | CCDS | 95 |

1.6.1 外国における使用状況等

エブキーザ点滴静注液〔JAN：エビナクマブ（遺伝子組換え）〕（以下、「本剤」）は、2023年9月の時点で米国、カナダ、欧州及び英国において承認されている。各地域の承認状況を表1.6.1-1に示した。

米国において本剤は、「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」を適応症として、FDAによりEVKEEZA®の販売名で2021年2月11日に承認された。その後、5歳以上12歳未満の患者に適応を拡大するための生物製剤承認一部変更申請（sBLA）が、FDAにより2023年3月21日に承認された。sBLA承認後の適応症は、「HoFHの成人及び5歳以上の小児患者に対するその他のLDL-C低下剤の補助療法」である。

カナダにおいて本剤は、「HoFHの成人及び5歳以上の小児患者に対する食事療法及びLDL-C低下療法の補助療法」を適応症として、カナダ保健省によりEVKEEZA®という販売名で2023年9月22日に承認された。

また、欧州及び英国において本剤は、「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及びその他のLDL-C低下療法の補助療法」を適応症として、欧州EMA及び英国MHRAにより同じくEVKEEZA®の販売名で各々2021年6月17日及び2022年8月26日に承認された。なお、欧州EMAに「5歳から11歳までの小児患者」へ適応を拡大するための一部変更承認申請（Type II variation）を20██年██月██日に提出しており、現在審査中である。英国MHRAに対しても、同様のType II variationを20██年██月██日に提出することを計画している。申請する適応症は、「HoFHの成人及び5歳以上の小児患者に対する食事療法及びその他のLDL-C低下療法の補助療法」である。

一方、イスラエルにおいて本剤は、「HoFHの成人及び12歳以上の青少年患者に対する食事療法及びその他のLDL-C低下療法の補助療法」を適応症として、20██年██月██日付でイスラエル保健省に承認申請書が提出され、現在審査中である。成人の適応症が承認された後、5歳から11歳の小児患者に適応を拡大するためのType II variationを20██年██月██日に提出する予定である。

ブラジルにおいて本剤は、規制205/17に定められている希少疾患のための迅速審査の適用下において、「HoFHの成人及び5歳以上の小児患者に対する食事療法及びその他のLDL-C低下療法の補助療法」を適応症として、承認申請書が提出されており、現在審査中である。

メキシコにおいて本剤は、希少疾患のための迅速審査の適用下において、「HoFHの成人及び5歳以上の小児患者に対する食事療法及びその他のLDL-C低下療法の補助療法」を適応症として、承認申請書が提出され、現在審査中である。

現在、既承認あるいは申請中の適応症が5歳以上の患者に限定されている国において、5歳未満の小児患者に適応を拡大するための申請準備を進めている。申請する適応症は、「HoFHの成人及び小児患者に対する食事療法及びその他のLDL-C低下療法の補助療法」である。

一方、アルゼンチン及びコロンビアでは、20██年の██月██日に最初の新薬承認申請を予定している。申請する適応症は、「HoFHの成人及び小児患者に対する食事療法およびその他LDL-C低下剤の補助療法」である。

表 1.6.1-1 外国における承認状況

| 国・地域 | 販売名 剤形・含量 | 効能・効果 | 用法・用量 |
|-------|---|---|--|
| 米国 | EVKEEZA 345 mg/2.3 mL (150 mg/mL) / バイアル 1,200 mg/8 mL (150 mg/mL) / バイアル | EVKEEZA は ANGPTL3 (アンジオポエチン様蛋白 3) 阻害薬で、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蛋白コレステロール (LDL-C) 低下療法の補助としての使用を適応とする。 | <ul style="list-style-type: none"> ● 推奨用量は 15 mg/kg、月 1 回 (4 週に 1 回) 点滴静注。 ● 点滴静注液の調製方法については 処方情報全文 を参照。 ● 希釈溶液を、ライン内又は追加滅菌フィルター (0.2~5 µm) 装着静注ラインを使用し、60 分かけて点滴静注する。 ● 本薬を他剤と混合したり、同じ静注ラインで他剤と同時に投与したりしないこと。 ● 患者に何らかの副作用徴候 (インフュージョンリアクション、過敏症反応を含む) が発現した場合は、点滴速度を遅らせた後、投与を中断又は中止する。 |
| 欧州／英国 | Evkeeza 345 mg/2.3 mL (150 mg/mL) /バイアル 1,200 mg/8 mL (150 mg/mL) / バイアル | Evkeeza は、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 歳以上の青少年患者に対する食事療法及びその他の低比重リポ蛋白コレステロール (LDL-C) 低下療法の補助として用いる。 | <p>患者に対しては、エビナクマブ投与開始前に最善の LDL-C 低下療法を施行すること。 エビナクマブ投与は、脂質障害治療の経験豊富な医師が開始しモニタリングすること。</p> <p>用量 推奨用量としては、15 mg/kg を月 1 回 (4 週に 1 回)、60 分かけて点滴静注する。 投与を忘れた場合は可及的速やかに投与し、その後の投与は最終投与日から月 1 回とする。 患者に何らかの副作用徴候 (注入関連症状を含む) が発現した場合は、点滴速度を遅らせた後、投与を中断又は中止する。 Evkeeza は、リポ蛋白アフェレーシスの施行に関わらず投与できる。</p> <p>高齢者 高齢患者に対する用量調節は必要ない。</p> |

1.6 外国における使用状況等に関する資料

| | | | |
|-----|---------|--|---|
| | | | <p>腎機能障害 腎機能障害患者に対する用量調節は必要ない。</p> <p>肝機能障害 肝機能障害患者に対する用量調節は必要ない。</p> <p>小児集団 12～17歳の小児患者に対する用量調節は必要ない。12歳未満の小児における本薬の安全性と有効性は確立されておらず、データが得られていない。</p> <p>投与方法 本薬は点滴静注専用である。</p> <p>投与</p> <ul style="list-style-type: none"> • 溶液を冷蔵した場合は、投与前に室温に戻すこと（25℃以下）。 • 本薬は、0.2～5 μmの滅菌ライン内又は追加フィルターを装着した静注ラインを使用し、60分かけて点滴静注すること。本薬を静脈内注射したり、ボラス投与したりしないこと。 • 本薬を他剤と混合したり、同じ静注ラインで他剤と同時に投与したりしないこと。 <p>患者に何らかの副作用徴候（注入関連症状を含む）が発現した場合は、点滴速度を遅らせたり、投与を中断又は中止する。</p> |
| カナダ | Evkeeza | <p>Evkeeza (evinacumab for injection) は、ホモ接合体家族性高コレステロール血症 (HoFH) の成人及び5歳以上の青少年患者に対する食事療法及びその他の低比重リポ蛋白コレステロール (LDL-C) 低下療法の補助として用いる。</p> <p>心血管疾患の罹患率と死亡率に対するエブキーザ</p> | <p>推奨用量・用量の調整</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evkeeza の推奨用量は、15 mg/kg を4週に1回、60分間かけて静脈内 (IV) に投与する。 • Evkeeza は医療専門家のみが投与する。 • 患者に注入に関連した症状などの副作用の兆候が現れた場合、注入速度を遅くしたり、中断したり、中止したりすることがある。 • Evkeeza は、リポ蛋白アフェレーシスの施行に関わらず投与できる。 |

1.6 外国における使用状況等に関する資料

| | | | |
|--|--|------------------------|---|
| | | <p>の影響はまだ確認されていない。</p> | <p>調製</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Evkeeza は 1 回限りの使用を想定して提供されており、防腐剤は含まれておらず、無菌操作を遵守する必要があります。 ● 投与前に、製剤の濁り、変色、粒子状物質がないか目視検査すること。 ● Evkeeza は、透明からわずかに乳白色の、無色から淡黄色の溶液である。 ● 溶液が濁ったり、変色したり、粒子状物質が含まれている場合は、バイアルを廃棄すること。 ● バイアルを振とうしないこと。 ● Evkeeza のバイアルから必要な量を取り出し、注入用の塩化ナトリウム溶液 9 mg/mL (0.9%) またはブドウ糖液 50 mg/mL (5%) を含む IV 輸液バッグに移した後、希釈溶液を穏やかに混和する。 ● 希釈溶液の最終濃度は 0.5 mg/mL ~ 20 mg/mL になるように調整する。 ● 溶液を凍らせたり、振ったりしない。 ● バイアル内に残った未使用部分は廃棄する。 ● 薬液が調製されたら、速やかに投与する。 |
|--|--|------------------------|---|

1.6.2 欧州製品概要

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Evkeeza 150 mg/ml concentrate for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each ml of concentrate for solution for infusion contains 150 mg of evinacumab.

One vial of 2.3 ml of concentrate contains 345 mg of evinacumab.

One vial of 8 ml of concentrate contains 1 200 mg of evinacumab.

Evinacumab is produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells by recombinant DNA technology.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Concentrate for solution for infusion (sterile concentrate)

Clear to slightly opalescent, colourless to pale yellow sterile solution with a pH of 6.0 and an osmolality of approximately 500 mmol/kg.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Evkeeza is indicated as an adjunct to diet and other low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) lowering therapies for the treatment of adult and adolescent patients aged 12 years and older with homozygous familial hypercholesterolaemia (HoFH).

4.2 Posology and method of administration

Before treatment initiation of evinacumab the patient should be on optimal LDL-C lowering regimen.

Treatment with evinacumab should be initiated and monitored by a physician experienced in the treatment of lipid disorders.

Posology

The recommended dose is 15 mg/kg administered by intravenous infusion over 60 minutes once monthly (every 4 weeks).

If a dose is missed, it should be administered as soon as possible. Thereafter, treatment with evinacumab should be scheduled monthly from the date of the last dose.

The rate of infusion may be slowed, interrupted or discontinued if the patient develops any signs of adverse reactions, including infusion-associated symptoms.

Evkeeza can be administered without regard to lipoprotein apheresis.

Elderly

No dosage adjustment is required for elderly patients (see sections 5.1 and 5.2).

Renal impairment

No dose adjustment is required in patients with renal impairment (see section 5.2).

Hepatic impairment

No dose adjustment is required in patients with hepatic impairment (see section 5.2).

Paediatric population

No dose adjustment is required for paediatric patients aged 12 to 17 years (see sections 4.8, 5.1 and 5.2). The safety and efficacy of Evkeeza in children aged less than 12 years have not been established. No data are available.

Method of administration

Evkeeza is for intravenous infusion use only.

Administration

- If refrigerated, allow the solution to come to room temperature (up to 25 °C) prior to administration.
- Evinacumab should be administered over 60 minutes by intravenous infusion through an intravenous line containing a sterile, in-line or add-on 0.2-micron to 5-micron filter. Do not administer evinacumab as an intravenous push or bolus.
- Do not mix other medicinal products with evinacumab or administer concomitantly via the same infusion line.

The rate of infusion may be slowed, interrupted or discontinued if the patient develops any signs of adverse reactions, including infusion-associated symptoms.

For instructions on dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Hypersensitivity and infusion reactions

Hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, and infusion reactions have been reported with evinacumab (see section 4.8). If signs or symptoms of serious hypersensitivity or serious infusion reactions occur, discontinue treatment with evinacumab, treat according to the standard-of-care and monitor until signs and symptoms resolve.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed. No interacting mechanisms between evinacumab and other lipid-lowering medications have been observed.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential should use effective contraception during treatment with evinacumab and for at least 5 months after the last dose of evinacumab.

Pregnancy

There is a limited amount of data from the use of evinacumab in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Human IgG antibodies are known to cross the placenta barrier; therefore, evinacumab has the potential to be transmitted from the mother to the developing foetus. Evinacumab may cause foetal harm when administered to a pregnant woman and it is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using effective contraception unless the expected benefit to the patient outweighs the potential risk to the foetus.

Breast-feeding

It is unknown whether evinacumab is excreted in human milk. Human IgGs are known to be excreted in breast milk during the first few days after birth, which decrease to low concentrations soon afterwards; consequently, a risk to the breast-fed infant cannot be excluded during this short period. Afterwards, Evkeeza could be used during breast-feeding if clinically needed.

Fertility

No human data on the effect of evinacumab on fertility are available. Animal studies do not indicate harmful effects with respect to male and female fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Evkeeza has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most frequently occurring adverse reactions are nasopharyngitis (13.7%), influenza like illness (7.7%), dizziness (6.0%), back pain (5.1%) and nausea (5.1%). The most serious adverse reaction is anaphylaxis (0.9%).

Tabulated list of adverse reactions

Table 1 lists the incidence of adverse reactions in the pooled controlled clinical trials of evinacumab therapy involving 117 patients with HoFH and persistent hypercholesterolaemia. Adverse reactions are listed by system organ class (SOC) and by frequency. Frequencies are defined as: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$); very rare ($< 1/10\ 000$); not known (cannot be estimated from available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness.

Table 1: Adverse reactions

| MedDRA System organ class | Preferred term | Frequency categories |
|--|-----------------------------------|----------------------|
| Infections and infestations | Nasopharyngitis | Very Common |
| | Upper respiratory tract infection | Common |
| Immune system disorders | Anaphylaxis | Uncommon |
| Nervous system disorders | Dizziness | Common |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinorrhoea | Common |
| Gastrointestinal disorders | Nausea | Common |
| | Abdominal pain | Common |
| | Constipation | Common |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain | Common |
| | Pain in extremity | Common |
| General disorders and administration site conditions | Influenza like illness | Common |
| | Asthenia | Common |
| | Infusion related reaction | Common |
| | Infusion site reactions | Common |

Description of selected adverse reactions

Hypersensitivity reactions

Anaphylaxis was reported in 1 (0.9%) patient treated with evinacumab (see section 4.4).

Infusion reactions

Infusion reactions (e.g. infusion site pruritus) were reported in 9 (7.7%) patients treated with evinacumab and in 2 (3.7%) patients treated with placebo.

Paediatric population

The safety profile observed in 13 adolescent patients with HoFH aged 12 to 17 years treated with evinacumab 15 mg/kg IV every 4 weeks was consistent with the safety profile of adult patients with HoFH. The safety of evinacumab in paediatric patients aged less than 12 years has not been established (see section 5.1).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via **the national reporting system** listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

There is no specific treatment for evinacumab overdose. In the event of an overdose, the patient should be treated symptomatically, and supportive measures instituted as required.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other lipid modifying agents, ATC code: C10AX17

Mechanism of action

Evinacumab is a recombinant human monoclonal antibody, which specifically binds to and inhibits ANGPTL3. ANGPTL3 is a member of the angiopoietin-like protein family that is expressed primarily in the liver and plays a role in the regulation of lipid metabolism by inhibiting lipoprotein lipase (LPL) and endothelial lipase (EL).

Evinacumab blockade of ANGPTL3 lowers TG and HDL-C by releasing LPL and EL activities from ANGPTL3 inhibition, respectively. Evinacumab reduces LDL-C independent of the presence of LDL receptor (LDLR) by promoting very low-density lipoprotein (VLDL) processing and VLDL remnants clearance upstream of LDL formation through EL-dependent mechanism.

Clinical efficacy and safety

Homozygous familial hypercholesterolaemia (HoFH)

Study ELIPSE-HoFH

This was a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of evinacumab compared to placebo in 65 patients with HoFH. The trial consisted of a 24-week double-blind treatment period and a 24-week open-label treatment period. In the double-blind treatment period, 43 patients were randomised to receive evinacumab 15 mg/kg IV every 4 weeks and 22 patients to receive placebo. Patients were on a background of other lipid-lowering therapies (e.g. statins, ezetimibe, PCSK9 inhibitor antibodies, lomitapide, and lipoprotein apheresis). The diagnosis of HoFH was determined by genetic testing or by the presence of the following clinical criteria: history of an untreated TC > 500 mg/dl (13 mmol/l) together with either xanthoma before 10 years of age or evidence of TC > 250 mg/dl (6.47 mmol/l) in both parents. Patients regardless of mutation status were included in the trial. Patients were defined as having null/null or negative/negative variants if the variations resulted in little to no residual LDLR function; null/null variants were defined as having < 15% LDLR function based on *in vitro* assays and negative/negative variants were defined as having premature termination codons, splice site variations, frame shifts, insertion/deletions or copy number variations. In this trial, 32.3% (21 of 65) of patients had null/null variants and 18.5% (12 of 65) of patients had negative/negative variants.

The mean LDL-C at baseline was 255.1 mg/dl (6.61 mmol/l) and in the subset of patients with null/null variants was 311.5 mg/dl (8.07 mmol/l) and with negative/negative variants was 289.4 mg/dl (7.50 mmol/l). At baseline, 93.8% of patients were on statins, 75.4% on ezetimibe, 76.9% on a PCSK9 inhibitor antibodies, 21.5% on lomitapide, and 33.8% were receiving lipoprotein apheresis. The mean age at baseline was 42 years (range 12 to 75) with 12.3% ≥65 years old; 53.8% women, 73.8% White, 15.4% Asian, 3.1% Black and 7.7% Other or not reported.

The primary efficacy endpoint was percent change in LDL-C from baseline to Week 24. At Week 24, the LS mean treatment difference between evinacumab and placebo in mean percent change in LDL-C from baseline, was -49.0% (95% CI: -65.0% to -33.1%; $p < 0.0001$). For efficacy results see [Table 2](#).

Table 2: Effect of evinacumab on lipid parameters in patients with HoFH in study ELIPSE-HoFH

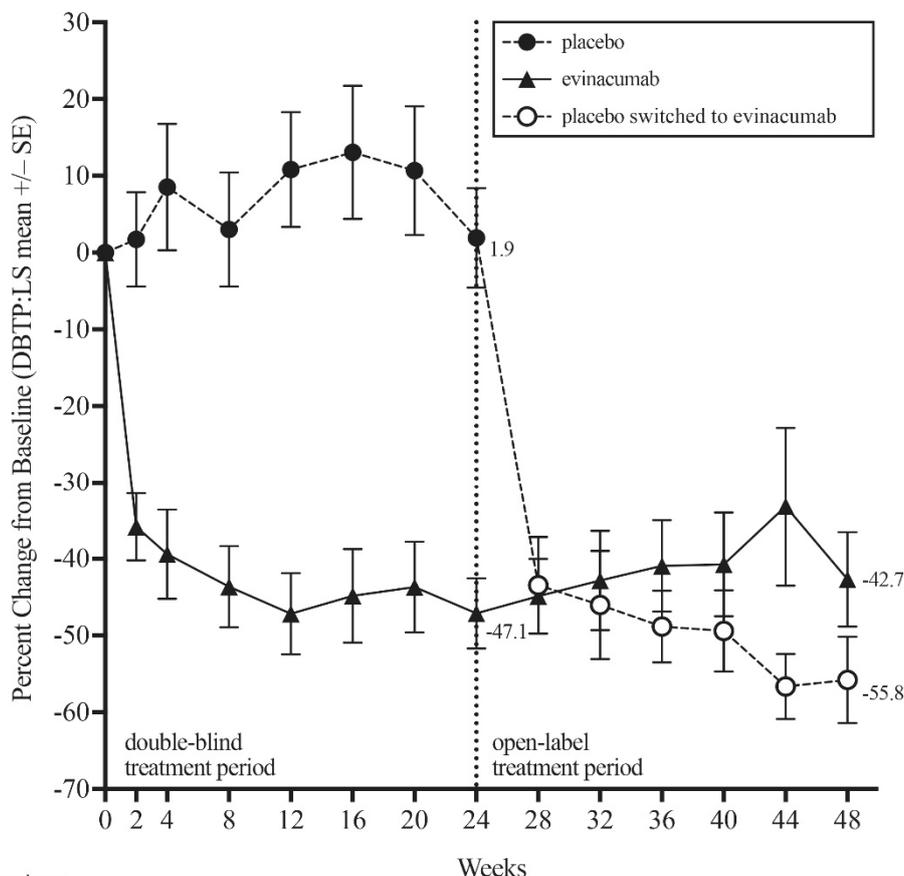
| | Baseline (mean), mmol/l (N = 65) | LS mean percent change or change from baseline at Week24 | | Difference from placebo (95% CI) | P-value |
|---|----------------------------------|--|------------------|----------------------------------|-----------------------|
| | | evinacumab (N = 43) | placebo (N = 22) | | |
| LDL-C (percent change) | 6.6 | -47.1% | +1.9% | -49% (-65.0 to -33.1) | < 0.0001 |
| LDL-C (absolute change) (mmol/l) | 6.6 | -3.5 | -0.1 | -3.4 (-4.5 to -2.3) | < 0.0001 |
| ApoB (g/l) | 1.7 | -41.4% | -4.5% | -36.9% (-48.6 to -25.2) | < 0.0001 |
| Non-HDL-C | 7.2 | -49.7% | +2.0% | -51.7% (-64.8 to -38.5) | < 0.0001 |
| TC | 8.3 | -47.4% | +1.0% | -48.4% (-58.7 to -38.1) | < 0.0001 |
| TG | 1.4 | -55.0% | -4.6% | -50.4% (-65.6 to -35.2) | < 0.0001 ^a |
| HDL-C^b | 1.2 | -29.6% | +0.8% | - | - |

^a nominal p-value since TG is not a key secondary endpoint

^b Mean percent change at Week 24 results are presented based on the actual treatment received in safety population (evinacumab, n=44; placebo, n=20); there is no formal statistical testing in safety population

After the double-blind treatment period, 64 of the 65 randomised patients who entered the open-label treatment period received evinacumab. The mean percent change in LDL-C from baseline to Week 48 ranged from -42.7% to -55.8%. [Figure 1](#) shows the LDL-C mean percent change from baseline for the double-blind and observed mean percent change for the open-label treatment periods across patients who were on evinacumab or placebo during the double-blind treatment period.

Figure 1: Calculated LDL-C LS mean percent change from baseline over time through Week 24, and observed mean percent change from Week 28 through Week 48 in study ELIPSE-HoFH



| | Number of patients | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|--------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | 0 | 2 | 4 | 8 | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 | 32 | 36 | 40 | 44 | 48 |
| placebo/evinacumab | 22 | 19 | 20 | 21 | 20 | 20 | 20 | 21 | 19 | 19 | 18 | 19 | 19 | 16 |
| evinacumab | 43 | 38 | 43 | 42 | 42 | 40 | 43 | 43 | 41 | 42 | 42 | 41 | 39 | 42 |

At Week 24, the observed reduction in LDL-C with evinacumab was similar across predefined subgroups, including age, sex, null/null or negative/negative variants, concomitant treatment with lipoprotein apheresis, and concomitant background lipid-lowering medications (statins, ezetimibe, PCSK9 inhibitor antibodies, and lomitapide). The effect of evinacumab on cardiovascular morbidity and mortality has not been determined.

Study ELIPSE-OLE

In an ongoing multicentre, open-label extension study 81 patients with HoFH showed a 43% decrease in LDL-C at 24 weeks of exposure following evinacumab treatment 15 mg/kg IV every 4 weeks on top of other lipid-lowering therapies (e.g., statins, ezetimibe, PCSK9 inhibitor antibodies, lomitapide, and lipoprotein apheresis). Patients regardless of mutation status were included in the trial, including patients with null/null or negative/negative variants.

Paediatric population

In ELIPSE-HoFH, 1 adolescent patient received 15 mg/kg IV of evinacumab every 4 weeks and 1 adolescent patient received placebo, as an adjunct to other lipid-lowering therapies (e.g. statins, ezetimibe, PCSK9 inhibitor antibodies and lipoprotein apheresis). Both adolescent patients had null/null variants in the LDLR. At Week 24, the percent change in LDL-C with evinacumab was -73.3% and with placebo +60%.

In ELIPSE-OLE, 13 adolescent patients received 15 mg/kg IV of evinacumab every 4 weeks as an adjunct to other lipid-lowering therapies (e.g. statins, ezetimibe, PCSK9 inhibitor antibodies and lipoprotein apheresis). Two patients entered after completing the ELIPSE-HoFH study and 11 patients were evinacumab-naïve. The mean baseline LDL-C in these adolescent patients was 310.3 mg/dl (8.04 mmol). The mean age was 14 years (range: 12 to 17 years), with 61.5% males and 38.5% females. At baseline, all patients were on a statin, 69.2% on ezetimibe, 46.2% on PCSK9 inhibitor, and 61.5% were receiving lipoprotein apheresis. Four (30.8%) patients had null/null variants and 4 (30.8%) patients had negative/negative variants for LDLR mutations. At Week 24, the percent change in LDL-C with evinacumab was -52.4% (n=9).

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with evinacumab in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of homozygous familial hypercholesterolaemia (see section 4.2 for information on paediatric use).

This medicine has been authorised under ‘exceptional circumstances’. This means that due to the rarity of the disease it has not been possible to obtain complete information on this medicinal product. The European Medicines Agency will review any new information which may become available every year and this SmPC will be updated as necessary.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Evinacumab is administered intravenously to patients with HoFH. Based on population PK modelling, at the end of infusion at steady-state, C_{max} is 689 ± 157 mg/l following a dose of 15 mg/kg every 4 weeks. The accumulation ratio is 2. Mean steady-state trough concentration is 241 ± 96.5 mg/l.

Distribution

The total volume of distribution estimated by population PK analysis in a typical individual weighing 74.1 kg was approximately 4.8 L and scales with body weight, indicating that evinacumab is distributed primarily in the vascular system.

Biotransformation

The specific metabolism studies were not conducted because evinacumab is a protein. As a human monoclonal IgG4 antibody, evinacumab is expected to be degraded into small peptides and amino acids via catabolic pathways in the same manner as endogenous IgG.

Elimination

Evinacumab elimination is mediated by parallel linear and nonlinear pathways. At higher concentrations, evinacumab elimination is primarily through a non-saturable proteolytic pathway, while at lower concentrations, the non-linear saturable ANGPTL3 target-mediated elimination predominates. Elimination half-life is a function of evinacumab concentrations in serum and is not a constant.

After the last steady-state dose of 15 mg/kg IV every 4 weeks, the median time for evinacumab concentrations to decrease below the lower limit of detection (78 ng/ml) is 19 weeks.

Linearity/non-linearity

Due to nonlinear clearance, a slightly greater than dose proportional increase was observed, with a 4.3- fold increase in area under the concentration-time curve at steady-state ($AUC_{tau,ss}$) for a 3-fold increase in dose from 5 mg/kg to 15 mg/kg IV every 4 weeks.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship(s)

The pharmacodynamic effect of evinacumab in lowering LDL-C is indirect, and mediated through the binding to ANGPTL3. Concentration of total ANGPTL3 increases from baseline upon administration of evinacumab and the increases plateau when target saturation is approached. When target is saturated, further increase in evinacumab concentrations is not expected to result in a further LDL-C reduction.

Special populations

A population PK analysis conducted on data from 183 healthy subjects and 95 patients with HoFH, suggests that the following factors have no clinically significant effect on the exposure of evinacumab: age (12 to 75 years), gender, body weight (42 to 152 kg), race. Apheresis did not appear to substantially influence the pharmacokinetics of evinacumab.

Paediatric population

There were 2 patients age 12 to 17 years with HoFH receiving evinacumab at 15 mg/kg IV every 4 weeks, steady-state trough and end of infusion concentrations were within the range observed in adult patients. The pharmacokinetics of evinacumab in paediatric patients less than 12 years of age with HoFH have not been established.

Renal impairment

Evinacumab is not expected to undergo significant renal elimination. Observed trough concentrations at steady-state were comparable between patients with mild or moderate renal impairment and patients with normal renal function. No data are available in patients with severe renal impairment.

Hepatic impairment

Evinacumab is not expected to undergo significant hepatic elimination. No data are available in patients with hepatic impairment.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology and repeated dose toxicity.

Carcinogenicity and mutagenicity

Carcinogenicity and genotoxicity studies have not been conducted with evinacumab. Monoclonal antibodies are not expected to alter DNA or chromosomes.

Reproductive toxicology

No effects on surrogate markers of fertility in male and female reproductive organs were observed in a 6-month chronic toxicology study with sexually mature cynomolgus monkeys. In animal reproduction studies, evinacumab was administered subcutaneously to pregnant rabbits every 3 days from gestation day 7 until gestation day 19 during organogenesis. Maternal toxicity (premature neonatal death, foetal loss and/or premature delivery) was observed at all doses and foetal findings (soft tissues and skeletal malformations) were observed at all but the lowest dose (1 mg/kg). Mean systemic exposure measured during the gestation period in rabbits was below that measured at maximum recommended human dose (MRHD) of 15 mg/kg every 4 weeks. Because the lipid profile of rabbits differs significantly from that of humans, particularly during pregnancy, the clinical relevance of these results is uncertain.

There were no effects on embryo-foetal development when rats were subcutaneously administered evinacumab every 3 days from gestation day 6 to gestation day 18 during organogenesis. Mean systemic exposure measured during the gestation period in rats was below that measured at MRHD of 15 mg/kg every 4 weeks.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Proline
Arginine hydrochloride
Histidine hydrochloride monohydrate
Polysorbate 80
Histidine
Water for injections

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

Unopened vial

3 years

After dilution

From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, it is the responsibility of the user to follow the in-use storage times and conditions prior to use.

If the diluted solution is not administered immediately, it may be stored temporarily either:

- under refrigeration at 2 °C to 8 °C for no more than 24 hours from the time of infusion preparation to the end of the infusion
- or
- at room temperature up to 25 °C for no more than 6 hours from the time of infusion preparation to the end of the infusion.

6.4 Special precautions for storage

Unopened vial

Store in a refrigerator (2 °C - 8 °C).
Store in the original carton to protect from light.
Do not freeze.
Do not shake.

For storage conditions after dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

2.3 ml of concentrate in a 3 ml clear Type 1 glass vial with a grey chlorobutyl stopper with coating and a seal cap with a flip-off button containing 345 mg of evinacumab.
Pack size of 1 vial.

8 ml of concentrate in a 20 ml clear Type 1 glass vial, with a grey chlorobutyl stopper with coating and a seal cap with a flip-off button containing 1 200 mg of evinacumab.
Pack size of 1 vial.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Preparation of solution

Evkeeza is supplied as a single use only. During preparation and reconstitution a strictly aseptic technique should be used.

- Visually inspect the medicinal product for cloudiness, discolouration or particulate matter prior to administration.
- Discard the vial if the solution is cloudy or discoloured or contains particulate matter.
- Do not shake the vial.
- Withdraw the required volume of evinacumab from the vial(s) based on patient's weight and transfer into an intravenous infusion bag containing sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) or dextrose 50 mg/ml (5%) for infusion. Mix the diluted solution by gentle inversion.
- The final concentration of the diluted solution should be between 0.5 mg/ml to 20 mg/ml.
- Do not freeze or shake the solution.
- Discard any unused portion left in the vial.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Ultragenyx Germany GmbH
Rahel-Hirsch-Str. 10
10557 Berlin
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/21/1551/001
EU/1/21/1551/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 17 June 2021

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANUFACTURER(S) OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE(S) AND MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**
- E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE MARKETING AUTHORISATION UNDER EXCEPTIONAL CIRCUMSTANCES**

**A. MANUFACTURER(S) OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE(S) AND
MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**

Name and address of the manufacturer(s) of the biological active substance(s)

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
United States

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

Ultragenyx Netherlands B. V.
Evert van de Beekstraat 1, Unit 104
1118 CL Schiphol
Netherlands

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see [Annex I](#): Summary of Product Characteristics, section 4.2).

**C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING
AUTHORISATION**

• **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicine's web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

**D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND
EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

• **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

**E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES
FOR THE MARKETING AUTHORISATION UNDER EXCEPTIONAL
CIRCUMSTANCES**

This being an approval under exceptional circumstances and pursuant to Article 14(8) of Regulation (EC) No 726/2004, the MAH shall conduct, within the stated timeframe, the following measures:

| Description | Due date |
|--|--|
| Non-interventional post-authorisation safety study (PASS): In order to evaluate the long term safety outcomes in patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH) who are ≥ 12 years old and treated with evinacumab as well as the frequency and outcomes of pregnancy in female patients with HoFH treated with evinacumab and to evaluate the atherosclerosis process over time in patients with HoFH who are treated with evinacumab and undergo cardiac imaging, the MAH should conduct and submit the results of a study based on data from a registry in patients with HoFH. | Annual study reports will be submitted with the annual reassessment. |

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING
OUTER CARTON**

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Evkeeza 150 mg/ml concentrate for solution for infusion
evinacumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each ml of concentrate for solution for infusion contains 150 mg of evinacumab.
One vial of 2.3 ml of concentrate contains 345 mg of evinacumab.
One vial of 8 ml of concentrate contains 1 200 mg of evinacumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: proline, arginine hydrochloride, histidine, histidine hydrochloride monohydrate, polysorbate 80 and water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Concentrate for solution for infusion

345 mg/2.3 ml
1 200 mg/8 ml
1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Intravenous use.
Read the package leaflet before use.
For single use only.

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED
OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.

Store in the original carton to protect from light.
Do not freeze.
Do not shake.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Ultragenyx Germany GmbH
Rahel-Hirsch-Str. 10
10557 Berlin
Germany

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/21/1551/001
EU/1/21/1551/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

**MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS
VIAL LABEL**

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Evkeeza 150 mg/ml sterile concentrate
evinacumab
IV

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

345 mg/2.3 ml
1 200 mg/8 ml

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Evkeeza 150 mg/ml concentrate for solution for infusion
evinacumab

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to [report side effects](#).

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine - because it contains important information for you.

Keep this leaflet. You may need to read it again.

If you have any further questions, ask your doctor or nurse.

This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.

If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet:

1. [What Evkeeza is and what it is used for](#)
2. [What you need to know before you are given Evkeeza](#)
3. [How Evkeeza is given](#)
4. [Possible side effects](#)
5. [How to store Evkeeza](#)
6. [Contents of the pack and other information](#)

1. What Evkeeza is and what it is used for

What Evkeeza is

Evkeeza contains the active substance evinacumab. It is a type of medicine called a ‘monoclonal antibody’. Monoclonal antibodies are proteins that attach to other substances in the body.

What Evkeeza is used for

Evkeeza is used to treat adults and children aged 12 years and older with very high cholesterol caused by a condition called ‘homozygous familial hypercholesterolaemia’. Evkeeza is used with a low-fat diet and other medicines to bring down cholesterol levels.

Homozygous familial hypercholesterolaemia runs in families and it is usually passed down by both father and mother.

People with this condition have extremely high levels of LDL-cholesterol (‘bad cholesterol’) from birth. Such high levels can lead to heart attacks, heart valve disease or other problems at an early age.

How does Evkeeza work?

Evinacumab, the active substance in Evkeeza, attaches to a protein in the body called ANGPTL3 and blocks its effects. ANGPTL3 is involved in controlling the production of cholesterol, and blocking its effect reduces the production of cholesterol. In this way, Evkeeza can lower blood levels of LDL-cholesterol and so prevent problems caused by high LDL-cholesterol levels.

2. What you need to know before you are given Evkeeza

You should not be given Evkeeza if:

- you are allergic to evinacumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions

Talk to your doctor or nurse before you are given Evkeeza.

Look out for serious side effects

Evkeeza can cause serious allergic reactions.

- Tell your doctor or nurse immediately if you get any symptoms of a severe allergic reaction. The symptoms are listed in “Serious side effects” in section 4.

Children

Evkeeza is not recommended for children below the age of 12 because there is not yet enough information on its use in this group of patients.

Other medicines and Evkeeza

Tell your doctor if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

Pregnancy and contraception

If you are pregnant, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before taking this medicine.

- Evkeeza may harm your unborn baby.
- Tell your doctor immediately if you become pregnant while you are being treated with Evkeeza.

If you are able to become pregnant, you should use effective contraception to avoid becoming pregnant.

- use effective contraception while you are being treated with Evkeeza and
- use effective contraception for at least 5 months after the last dose of Evkeeza.

Talk to your doctor about the best contraception method for you during this time.

Breast-feeding

- If you are breast-feeding or plan to breast-feed, ask your doctor for advice before you are given this medicine.
- It is not known if Evkeeza passes into the breast milk.

Driving and using machines

Evkeeza is not likely to affect you being able to drive, use any tools or machines.

3. How Evkeeza is given

How much Evkeeza is given

Your doctor will work out how much of the medicine to give you. The amount will depend on your weight.

- The recommended dose is 15 milligrams for every kilogram you weigh.
- You will be given the medicine around once a month.

How Evkeeza is given

Evkeeza is usually given by a doctor or nurse. It is given as a drip into a vein (‘intravenous infusion’) over 60 minutes.

If you miss your dose of Evkeeza

If you have missed an appointment to receive Evkeeza, talk to your doctor or nurse as soon as possible.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious side effects

Severe allergic reactions (uncommon: may affect up to 1 in 100 people)

Tell your doctor or nurse immediately if you get any of the following symptoms of a severe allergic reaction (anaphylactic reaction). The drip will be stopped immediately and you may need to take other medicines to control the reaction:

- swelling – mainly of the lips, tongue or throat, which makes it difficult to swallow or breathe
- breathing problems or wheezing
- feeling dizzy or fainting
- rash, hives
- itching.

Other side effects

Tell your doctor or nurse if you notice any of the following side effects:

Very common (may affect more than 1 in 10 people)

- symptoms of the common cold, such as runny nose (nasopharyngitis).

Common (may affect up to 1 in 10 people)

- feeling dizzy
- sore throat or sinus infection (upper respiratory tract infection)
- feeling sick (nausea)
- stomach pain
- constipation
- back pain
- pain in your hands or feet (pain in extremity)
- symptoms of flu
- feeling tired or weary
- infusion reaction, such as itching where the drip is given.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system listed in Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Evkeeza

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and vial after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2 °C to 8 °C).

Do not freeze. Do not shake.

Store in the original carton to protect from light.

Do not use this medicine if you notice it is cloudy, discoloured or contains particulate matter.

Do not store any unused portion of the infusion solution for re-use. Any unused portion of the infusion solution should not be re-used and should be disposed in accordance with local requirements.

6. Contents of the pack and other information

What Evkeeza contains

- The active substance is evinacumab.
Each 1 ml of concentrate for solution for infusion contains 150 mg of evinacumab.

Each vial contains either 345 mg of evinacumab in 2.3 ml of concentrate or 1 200 mg of evinacumab in 8 ml of concentrate.

- The other ingredients are proline, arginine hydrochloride, histidine hydrochloride monohydrate, polysorbate 80, histidine and water for injections.

What Evkeeza looks like and contents of the pack

Evkeeza concentrate for solution for infusion is a clear to slightly opalescent, colourless to pale yellow solution.

It is available in packs containing either 1 glass vial of 2.3 ml of concentrate or 1 glass vial of 8 ml of concentrate.

Marketing Authorisation Holder

Ultragenyx Germany GmbH
Rahel-Hirsch-Str. 10
10557 Berlin
Germany

Manufacturer

Ultragenyx Netherlands B. V.
Evert van de Beekstraat 1, Unit 104
1118 CL Schiphol
Netherlands

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

BE, BG, CZ, DK, DE, EE, IE, EL, ES, HR, IT, CY, LV, LT, LU, HU, MT, NL, AT, PL, PT, RO, SI, SK, FI, SE, XI

Ultragenyx Germany GmbH, DE
Tel/Tél/Тел./Tlf/Tηλ/Puh/Sími : + 49 30 20179810

FR

Ultragenyx France SAS, FR
Tél: + 33 185 653761 ou 0800 91 79 24 (numéro vert)

This leaflet was last revised in <month year>

This medicine has been authorised under 'exceptional circumstances'. This means that due to the rarity of the disease it has not been possible to obtain complete information on this medicinal product. The European Medicines Agency will review any new information which may become available every year and this SmPC will be updated as necessary.

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu>

The following information is intended for healthcare professionals only:

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Instructions for use

Preparation of solution

Evkeeza is supplied as a single use only. During preparation and reconstitution a strictly aseptic technique should be used.

- Visually inspect the medicinal product for cloudiness, discolouration or particulate matter prior to administration.
- Discard the vial if the solution is cloudy or discoloured or contains particulate matter.
- Do not shake the vial.
- Withdraw the required volume of evinacumab from the vial(s) based on patient's weight and transfer into an intravenous infusion bag containing sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) or dextrose 50 mg/ml (5%) for infusion. Mix the diluted solution by gentle inversion.
- The final concentration of the diluted solution should be between 0.5 mg/ml to 20 mg/ml.
- Do not freeze or shake the solution.
- Discard any unused portion left in the vial.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

After dilution

Once prepared, administer the diluted solution immediately. If the diluted solution is not administered immediately, it may be stored temporarily either:

- under refrigeration at 2 °C to 8 °C for no more than 24 hours from the time of infusion preparation to the end of the infusion
- or
- at room temperature up to 25 °C for no more than 6 hours from the time of infusion preparation to the end of the infusion.

Administration

- If refrigerated, allow the solution to come to room temperature (up to 25 °C) prior to administration.
- Evinacumab should be administered over 60 minutes by intravenous infusion through an intravenous line containing a sterile, in-line or add-on 0.2-micron to 5-micron filter. Do not administer evinacumab as an intravenous push or bolus.
- Do not mix other medicinal products with evinacumab or administer concomitantly via the same infusion line.

The rate of infusion may be slowed, interrupted or discontinued if the patient develops any signs of adverse reactions, including infusion-associated symptoms.

添付資料 I
製品概要 (SPC)

1.6 外国における使用状況等に関する資料

本薬は追加モニタリングの対象となっている。追加モニタリングにより、新たな安全性情報の迅速な確認が可能である。副作用が疑われた場合は必ず報告すること。副作用報告方法については 4.8 を参照。

1. 商品名

Evkeeza 点滴静注溶液調製用 150 mg/ml 濃縮液

2. 定性的、定量的組成

本薬は点滴静注溶液調製用濃縮液であり、1 mL にエビナクマブを 150 mg 含有する。

濃縮液 2.3 ml 入りバイアル 1 本はエビナクマブを 345 mg 含有する。

濃縮液 8 ml 入りバイアル 1 本はエビナクマブを 1200 mg 含有する。

エビナクマブは、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いて組み換え DNA 技術で製造される。

全添加剤のリストは 6.1 を参照。

3. 剤形

点滴静注溶液調製用濃縮液 (滅菌濃縮液)

透明～わずかに不透明な、無色～微黄色の滅菌溶液。pH は 6.0、浸透圧は約 500 mmol/kg である。

4. 臨床関連事項

4.1 適応症

Evkeeza は、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 歳以上の青少年患者に対する食事療法及びその他の低比重リポ蛋白コレステロール (LDL-C) 低下療法の補助として用いる。

4.2 用法・用量

患者に対しては、エビナクマブ投与開始前に最善の LDL-C 低下療法を施行すること。

エビナクマブ投与は、脂質障害治療の経験豊富な医師が開始しモニタリングすること。

用量

推奨用量としては、15 mg/kg を月 1 回 (4 週に 1 回)、60 分かけて点滴静注する。

投与を忘れた場合は可及的速やかに投与し、その後の投与は最終投与日から月 1 回とする。患者に何らかの副作用徴候 (注関連症状を含む) が発現した場合は、点滴速度を遅らせたり、投与を中断又は中止する。

Evkeeza は、リポ蛋白アフェレーシスの施行に関わらず投与できる。

高齢者

高齢患者に対する用量調節は必要ない (5.1 及び 5.2 参照)。

腎機能障害

腎機能障害患者に対する用量調節は必要ない (5.2 参照)。

肝機能障害

肝機能障害患者に対する用量調節は必要ない (5.2 参照)。

小児集団

12～17 歳の小児患者に対する用量調節は必要ない (4.8、5.1、5.2 参照)。12 歳未満の小児における本薬の安全性と有効性は確立されておらず、データが得られていない。

投与方法

本薬は点滴静注専用である。

投与

- 溶液を冷蔵した場合は、投与前に室温に戻すこと (25°C以下)。
- 本薬は、0.2～5 µm の滅菌ライン内又は追加フィルターを装着した静注ラインを使用し、60 分かけて点滴静注すること。本薬を静脈内注射したり、ボラス投与したりしないこと。
- 本薬を他剤と混合したり、同じ静注ラインで他剤と同時に投与したりしないこと。

患者に何らかの副作用徴候 (注入関連症状を含む) が発現した場合は、点滴速度を遅らせたり、投与を中断又は中止する。

投与前の本薬希釈方法については 6.6 を参照。

4.3 禁忌

有効成分又は 6.1 記載の添加剤に対する過敏症。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

トレーサビリティ

生物学的製剤については、トレーサビリティを改善するため、投与製品の名称とロット番号を明確に記録すること。

過敏症及びインフュージョンリアクション

エビナクマブの投与に伴い、過敏症反応 (アナフィラキシーを含む) 及びインフュージョンリアクションが報告されている (4.8 参照)。重篤な過敏症又は重篤なインフュージョンリアクションの徴候又は症状が発現した場合は、エビナクマブ投与を中止して標準治療を行い、徴候・症状が消失するまで観察すること。

4.5 他剤との相互作用及びその他の相互作用

1.6 外国における使用状況等に関する資料

相互作用試験は行われていない。エビナクマブと他の脂質低下薬の相互作用機序は知られていない。

4.6 妊孕性、妊娠及び授乳

妊娠可能な女性

妊娠可能な女性は、本薬投与中及び本薬最終投与後最低 5 カ月間、有効な方法で避妊を行うこと。

妊娠

本薬を妊婦に投与したデータは限られているが、動物実験により生殖毒性が示されている (5.3 参照)。ヒト IgG 抗体は胎盤関門を通過することが知られているため、本薬は母体から胎児に移行する可能性がある。本薬の妊婦に投与する投与は胎児に有害となる可能性があるため、妊娠中及び有効な方法で避妊を行っていない妊娠可能な女性への投与は、患者に期待される有益性が胎児に対する危険性を上回らない限り推奨されない。

授乳

エビナクマブがヒト母乳中に分泌されるかどうかは不明であるが、分娩後最初の数日間、ヒト IgG が母乳中に分泌され、その後短期間で低濃度に低下することが知られている。従って、この間は短期間でも乳児に対する危険性が否定できない。その後は、臨床的に必要であれば授乳中も本薬を投与できると考えられる。

妊孕性

本薬がヒトの妊孕性に及ぼす影響についてはデータがないが、動物実験で、雌雄妊孕性に対する有害作用は示されていない (5.3 参照)。

4.7 自動車運転能力及び機械操作能力への影響

本薬が自動車運転能力や機械操作能力に及ぼす影響はないか、又は無視できる。

4.8 好ましくない作用

安全性プロファイルの要約

最も高頻度に発現した副作用は、上咽頭炎 (13.7%)、インフルエンザ様疾患 (7.7%)、浮動性めまい (6.0%)、背部痛 (5.1%) 及び悪心 (5.1%) であった。最も重篤な副作用はアナフィラキシー (0.9%) であった。

副作用一覧表

HoFH 及び持続性高コレステロール血症の患者 117 例を対象とした複数のエビナクマブ比較対照試験 (併合データ) における副作用発現率を表 1 に示す。副作用は器官別大分類 (SOC) 及び頻度別に示しており、頻度は、きわめて高頻度 ($\geq 1/10$)、高頻度 ($\geq 1/100 \sim < 1/10$)、低頻度 ($\geq 1/1000 \sim < 1/100$)、まれ ($\geq 1/10000 \sim < 1/1000$)、きわめてまれ ($< 1/10000$)、不明 (入手可能なデータから推定不能) と定義している。各頻度グループ内では、副作用を重篤度の高い順に示している。

表 1: 副作用

| MedDRA 器官別大分類 | 基本語 | 頻度カテゴリー |
|-------------------|------------|---------|
| 感染症および寄生虫症 | 上咽頭炎 | きわめて高頻度 |
| | 上気道感染 | 高頻度 |
| 免疫系障害 | アナフィラキシー | 低頻度 |
| 神経系障害 | 浮動性めまい | 高頻度 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 鼻漏 | 高頻度 |
| 胃腸障害 | 悪心 | 高頻度 |
| | 腹痛 | 高頻度 |
| | 便秘 | 高頻度 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 背部痛 | 高頻度 |
| | 四肢痛 | 高頻度 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | インフルエンザ様疾患 | 高頻度 |
| | 無力症 | 高頻度 |
| | 注入に伴う反応 | 高頻度 |
| | 注入部位反応 | 高頻度 |

主な副作用概要

過敏症反応

1 例 (0.9%) で本薬投与後アナフィラキシーが報告されている (4.4 参照)。

インフュージョンリアクション

本薬投与群 9 例 (7.7%) 及びプラセボ投与群 2 例 (3.7%) で、インフュージョンリアクション (注入部位そう痒感等) が報告されている。

小児

12～17 歳の青年 HoFH 患者 13 例にエビナクマブ 15 mg/kg を 4 週に 1 回静脈内投与したときの安全性プロファイルは、成人 HoFH 患者における安全性プロファイルと同等であった。12 歳未満の小児患者におけるエビナクマブの安全性は確立されていない (5.1 参照)。

副作用と疑われた事象の報告

医薬品承認後に副作用の疑いを報告することは重要であり、それによって医薬品の有益性と危険性のバランスを継続的に点検することが可能になる。医療従事者には、付録 V に記載した国内報告システムを介して、あらゆる副作用の疑いを報告することが求められている。

4.9 過量投与

エビナクマブ過量投与に対する特異的治療法はない。過量投与した場合は対症療法により治療し、必要に応じて支持治療を行う。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類: その他脂質修飾剤、ATC コード: C10AX17

作用機序

エビナクマブは、ANGPTL3 に選択的に結合し、それを阻害する組み換えヒトモノクローナル抗体である。ANGPTL3 は主として肝において発現しているアンジオポエチン様蛋白ファミリーの一つで、リポ蛋白リパーゼ (LPL) 及び血管内皮リパーゼ (EL) を阻害することにより脂質代謝調節に関与している。

エビナクマブが ANGPTL3 を遮断すると、その阻害によって LPL と EL が放出され、それぞれによって TG と HDL-C が低下する。エビナクマブは、LDL 生成の上流にある超低比重リポタンパク (VLDL) プロセッシングと VLDL レムナント排出を EL 依存的機序を介して促進することにより、LDL 受容体 (LDLR) の有無に関わらず LDL-C を低下させる。

臨床的有効性及び安全性

ホモ接合体家族性高コレステロール血症 (HoFH)

ELIPSE-HoFH 試験

本試験は、HoFH 患者 65 例においてエビナクマブの有効性と安全性をプラセボと比較、評価した、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験であった。試験は 24 週の二重盲検投与期間と 24 週の非盲検投与期間で構成された。二重盲検投与期間では、43 例をエビナクマブ 15 mg/kg 4 週 1 回静脈内投与群、22 例をプラセボ投与群に無作為割り付けした。患者には、背景治療として他の脂質低下療法が施行されていた (スタチン、エゼチミブ、PCSK9 阻害抗体、ロミタピド、リポ蛋白アフエレーシス等)。HoFH の診断は、遺伝子検査による判定か、又は臨床的基準、すなわち未治療時 TC が 500 mg/dl (13 mmol/l) を超えており、かつ 10 歳前に黄色腫が認められているか又は両親の TC が 250 mg/dl (6.47 mmol/l) を超えている、に該当した場合とした。患者は、変異の状態に関わらず本試験対象とした。変異により残存 LDLR 機能がほとんど、又は完全に失われている患者を、null/null 型又は-/型と定義した。null/null 型は *in vitro* アッセイで LDLR 機能が 15%未満である場合、-/型は早期停止コドン、スプライシング部位変異、フレームシフト、挿入/欠失又はコピー数変異がある場合と定義した。本試験では 32.3% (65 例中 21 例) の患者が null/null 型、18.5% (65 例中 12 例) の患者が-/型であった。

ベースラインにおける平均 LDL-C は 255.1 mg/dl (6.61 mmol/l) で、null/null 型患者では 311.5 mg/dl (8.07 mmol/l)、-/型患者では 289.4 mg/dl (7.50 mmol/l) であった。ベースラインにおいて、93.8%の患者でスタチン、75.4%の患者でエゼチミブ、76.9%の患者で PCSK9 阻害抗体、21.5%の患者でロミタピドが投与されており、33.8%の患者でリポ蛋白アフエレーシスが施行されていた。ベースラインにおける平均年齢は 42 歳 (範囲: 12~75 歳) であり、12.3%が 65 歳以上で、53.8%が女性、73.8%が白人、15.4%がアジア系、3.1%が黒人、7.7%がその他又は報告なしであった。

主要有効性評価項目は、ベースラインから 24 週目までの LDL-C 変化率 (%) とした。24 週目におけるベースラインからの平均 LDL-C 変化率のエビナクマブ群とプラセボ群の差 (最小二乗平均値) は、-49.0% (95% CI: -65.0%~-33.1%、 $p < 0.0001$) であった。有効性の結果は表 2 を参照。

表 2: HoFH 患者の脂質パラメータに対するエビナクマブの作用 (ELIPSE-HoFH 試験)

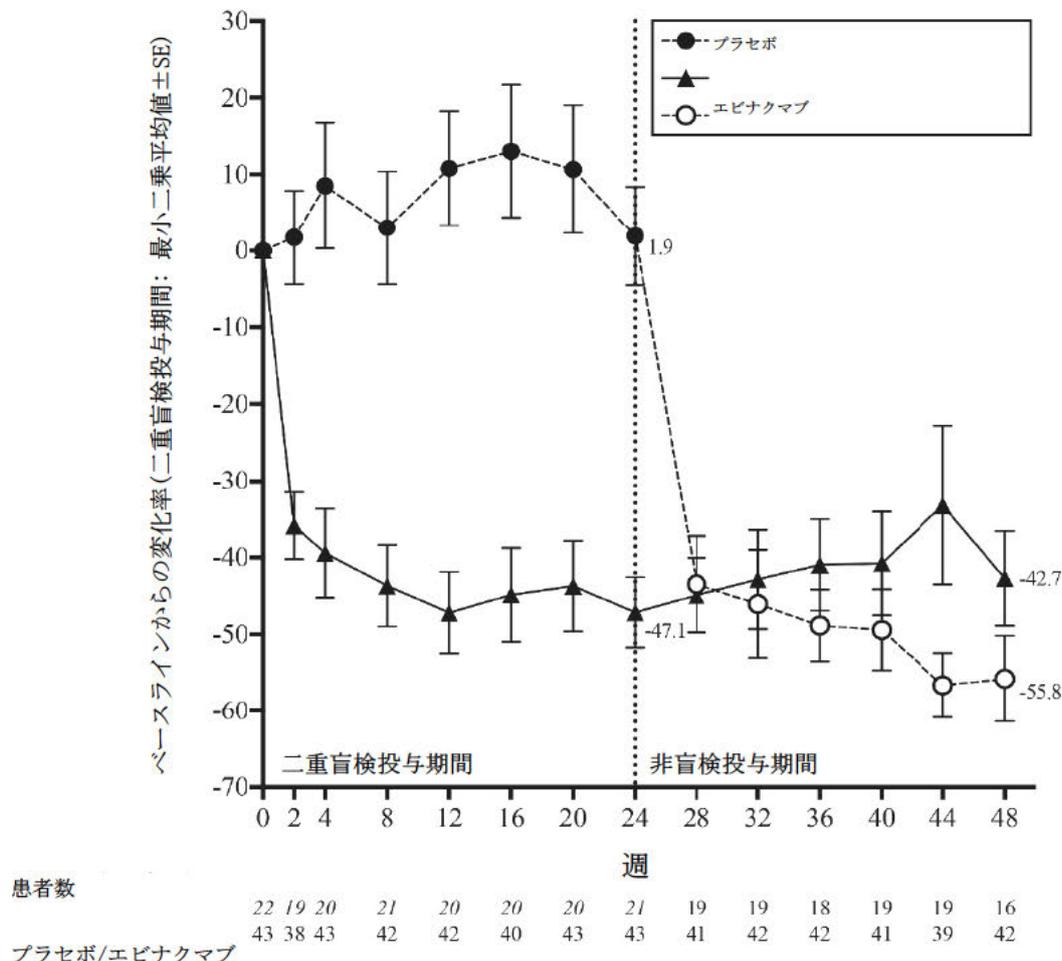
| | ベースライン (平均), mmol/l (N = 65) | ベースラインから 24 週目までの 変化率又は変化量 (最小二乗 平均値) | | プラセボとの 差 (95% CI) | P 値 |
|-----------------------------|------------------------------------|---|------------------|-------------------------|-----------------------|
| | | エビナクマブ (N = 43) | プラセボ (N = 22) | | |
| LDL-C (変化 率、%) | 6.6 | -47.1% | +1.9% | -49% (-65.0~-33.1) | < 0.0001 |
| LDL-C (変化 量) (mmol/l) | 6.6 | -3.5 | -0.1 | -3.4 (-4.5~-2.3) | < 0.0001 |
| ApoB (g/l) | 1.7 | -41.4% | -4.5% | -36.9% (-48.6~-25.2) | < 0.0001 |
| 非 HDL-C | 7.2 | -49.7% | +2.0% | -51.7% (-64.8~-38.5) | < 0.0001 |
| TC | 8.3 | -47.4% | +1.0% | -48.4% (-58.7~-38.1) | < 0.0001 |
| TG | 1.4 | -55.0% | -4.6% | -50.4% (-65.6~-35.2) | < 0.0001 ^a |
| HDL-C ^b | 1.2 | -29.6% | +0.8% | - | - |

^a TG は主な副次評価項目でないため名目 p 値

^b 24 週目の平均変化率は、安全性評価集団で実際に施行された投与 (エビナクマブ群: n=44、プラセボ群: n=20) に基づき記載している。安全性評価集団での正式な統計学的検定は行っていない。

二重盲検投与期間終了後、無作為割付した 65 例中非盲検投与期間に進んだ 64 例にエビナクマブが投与された。ベースラインから 48 週目までの平均 LDL-C 変化率は-42.7%~ -55.8%であった。二重盲検投与期間中にエビナクマブ又はプラセボが投与された患者の二重盲検投与期間におけるベースラインからの平均 LDL-C 変化率と、非盲検投与期間における平均変化率実測値を図 1 に示す。

図 1: ベースラインから 24 週目までの LDL-C 変化率 (最小二乗平均値) と 28 週目から 48 週目までの平均変化率 (実測値) (ELIPSE-HoFH 試験)



24 週目に観察されたエビナクマブ群の LDL-C 低下率は、あらかじめ定義したサブグループ (年齢、性別、null/null 型か-/型か、リポ蛋白アフェレーシスによる併用療法、スタチン・エゼチミブ・PCSK9 阻害抗体・ロミタピド等の脂質低下薬による背景治療併用) の間で差がなかった。心血管疾患罹患率と死亡率に対するエビナクマブの作用は調べていない。

ELIPSE-OLE 試験

現在進行中の多施設共同非盲検拡大試験において、HoFH 患者 81 例に対して他の脂質低下療法 (スタチン、エゼチミブ、PCSK9 阻害抗体、ロミタピド、リポ蛋白アフェレーシス等) に乗せしてエビナクマブ 15 mg/kg を 4 週に 1 回静脈内投与したところ、24 週後において LDL-C が 43% 低下した。この試験には、患者は変異の状態にかかわらず組み入れられた (null/null 型と-/型を含む)。

小児

ELIPSE-HoFH 試験では、青年患者 1 例にエビナクマブ 15 mg/kg が 4 週に 1 回、他の青年患者 1 例にプラセボが、他の脂質低下療法 (スタチン、エゼチミブ、PCSK9 阻害抗体、リポ蛋白アフェレーシス等) の補助として静脈内投与された。これら青年患者はいずれも LDLR が null/null 型変異であった。24 週目において、エビナクマブによる LDL-C 変化率は -73.3%、プラセボによる変化率は +60% であった。

ELIPSE-OLE 試験では、青年患者 13 例に、他の脂質低下療法 (スタチン、エゼチミブ、PCSK9 阻害抗体、リポ蛋白アフェレーシス等) の補助としてエビナクマブ 15 mg/kg が 4 週に 1 回静脈内投与された。このうち 2 例は ELIPSE-HoFH 試験終了後に登録された患者で、11 例はエビナクマブ投与歴がなかった。これら青年患者のベースライン平均 LDL-C は 310.3 mg/dl (8.04 mmol) であった。平均年齢は 14 歳 (範囲: 12~17 歳) で、61.5%が男性、38.5%が女性であった。ベースラインにおいて、全例がスタチン、69.2%がエゼチミブ、46.2%が PCSK9 阻害薬の投与、61.5%がリポ蛋白アフェレーシスを受けていた。LDLR 変異は 4 例 (30.8%) が null/null 型、4 例 (30.8%) が -/- 型であった、24 週目において、エビナクマブによる LDL-C 変化率は -52.4% であった (n=9)。

欧州医薬品庁は、ホモ接合体家族性高コレステロール血症の治療における一つ以上の小児集団サブセットでのエビナクマブの試験成績提出義務を猶予している (小児への投与に関する情報は 4.2 参照)。

本薬は「例外的条件」下で承認されている。このことは、この疾患が希少であるため、本薬に関する完全な情報がこれまで収集できていないことを意味している。欧州医薬品庁は毎年得られる新情報を確認し、必要に応じて本 SmPC を更新する。

5.2 薬物動態学的特性

吸収

エビナクマブは HoFH 患者に静脈内投与される。母集団薬物動態モデリングから、15 mg/kg を 4 週に 1 回点滴投与したとき投与終了時の定常状態における C_{max} は 689 ± 157 mg/l、蓄積比は 2、定常状態における平均トラフ濃度は 241 ± 96.5 mg/l である。

分布

母集団薬物動態解析により推定した。体重 74.1 kg の典型的患者における総分布容積は約 4.8 L で、体重とともに増加することから、エビナクマブが主として血管系に分布することが示されている。

生体内変換

エビナクマブは蛋白であるため、代謝試験は特に行われていない。エビナクマブはヒトモノクローナル IgG4 抗体であるため、内因性 IgG と同様に異化経路で小ペプチドとアミノ酸に分解されると予想される。

排泄

エビナクマブの排泄は、線形経路と非線形経路で並行して行われる。高濃度でのエビナクマブ排泄は主として飽和を示さない蛋白分解経路により行われ、低濃度では、ANGPTL3 標的を介した飽和を示す非線形排泄が主体となる。消失半減期は血清中エビナクマブ濃度によって変わり、一定ではない。

定常状態で 15 mg/kg を 4 週に 1 回静脈内に投与した場合、最終投与後にエビナクマブ濃度が検出下限 (78 ng/ml) を下回るまでの期間 (中央値) は 19 週である。

線形性/非線形性

クリアランスが非線形であるため用量比例関係をわずかに上回る増加が認められ、用量を 5 mg/kg から 15 mg/kg、4 週に 1 回静脈内投与に 3 倍増量したとき、定常状態における濃度時間曲線下面積 ($AUC_{\text{tau,ss}}$) は 4.3 倍に増加した。

薬物動態と薬力学の関係

LDL-C 低下におけるエビナクマブの薬力学的作用は間接的で、ANGPTL3 への結合を介したものである。エビナクマブを投与すると総 ANGPTL3 濃度がベースラインから増加し、標的飽和度に近づくと増加は平坦化する。標的飽和度では、エビナクマブ濃度をさらに上昇させても LDL-C のそれ以上の低下には至らないと予想される。

特殊集団

健康被験者 183 例と HoFH 患者 95 例のデータについて行った母集団薬物動態解析により、年齢 (12~75 歳)、性別、体重 (42~152 kg)、人種はエビナクマブの暴露量に臨床的に有意な影響がないことが示唆されている。アフェレーシスはエビナクマブの薬物動態に大きな影響を及ぼさないと考えられた。

小児集団

エビナクマブ 15 mg/kg を 4 週に 1 回静脈内投与した 12~17 歳の HoFH 患者が 2 例あったが、定常状態におけるトラフ濃度と投与終了時濃度は成人患者でみられた範囲内であった。12 歳未満の小児 HoFH 患者におけるエビナクマブの薬物動態は確立されていない。

腎機能障害

腎から有意な量のエビナクマブが排泄されることはないと予想される。定常状態におけるトラフ濃度実測値は、軽度又は中等度腎機能障害患者と腎機能正常患者で同等であった。重度腎機能障害患者ではデータが得られていない。

肝機能障害

肝から有意な量のエビナクマブが排泄されることはないと予想される。肝機能障害患者ではデータが得られていない。

5.3 前臨床安全性データ

通常の試験 (安全性薬理試験及び反復投与毒性試験) による非臨床データで、ヒトに対する特別な危険性は明らかになっていない。

がん原性及び変異原性

エビナクマブのがん原性試験と遺伝毒性試験は行われていない。モノクローナル抗体は DNA や染色体を変化させないと予想される。

生殖毒性

性的に成熟したカニクイザルを用いた 6 カ月慢性毒性試験において、雄性、雌性生殖器の代用妊孕性マーカーに対する影響は認められなかった。動物を用いた生殖試験では、エビナクマブが妊娠ウサギに器官形成期にあたる妊娠 7 日目から妊娠 19 日目まで 3 日に 1 回皮下投与された。母体毒性 (早期新生児死亡、胎児喪失及び/又は早産) が全ての用量で認められ、胎児所見 (軟部組織及び骨格奇形) は最低用量 (1 mg/kg) 以外全ての用量で認められた。ウサギの妊娠期間中に測定された平均全身暴露量は、ヒト最高推奨用量 (MRHD、15 mg/kg を 4

1.6 外国における使用状況等に関する資料

週に1回投与)で測定された値を下回った。ウサギの脂質プロファイルは、(特に妊娠中は)ヒトと大きく異なるため、これらの結果の臨床における意義は不明である。

エビナクマブをラットに器官形成期の妊娠6日目から妊娠18日目まで3日に1回皮下投与したとき、胚・胎児発育に影響は認められなかった。ラットの妊娠期間中に測定された平均全身暴露量は、MRHD (15 mg/kgを4週に1回投与)で測定された値を下回った。

6. 製剤学的特性

6.1 添加剤一覧

プロリン
アルギニン塩酸塩
ヒスチジン塩酸塩一水和物
ポリソルベート 80
ヒスチジン
注射用水

6.2 配合禁忌

6.6で言及されているものを除き、本薬を他剤と混合してはならない。

6.3 使用期限

未開封のバイアル

3年

希釈後

微生物学的観点から、本薬は直ちに使用すべきである。直ちに使用しない場合は、使用までの保存時間と保存条件の遵守を使用者の責任とする。

希釈溶液を直ちに投与しない場合は、次のいずれかの条件で一時的に保存して差し支えない。

- 注入溶液調製時点から注入終了まで2℃～8℃の冷蔵下で24時間以内
又は
- 注入溶液調製時点から注入終了まで25℃以下の室温で6時間以内

6.4 保存に関する特別な注意

未開封のバイアル

冷蔵保存すること(2℃～8℃)。
外箱に入れ、遮光状態で保存すること。
凍結させないこと。
振り混ぜないこと。

本薬希釈後の保存条件については、6.3を参照。

6.5 容器の性状及び内容

エビナクマブ 345 mg を含有する濃縮液 2.3 ml 入りの 3 ml 透明タイプ 1 ガラスバイアル、コーティング付き灰色クロロブチル栓、フリップオフボタン付きシールキャップ。

包装サイズ：バイアル 1 本

エビナクマブ 1200 mg を含有する濃縮液 8 ml 入りの 20 ml 透明タイプ 1 ガラスバイアル、コーティング付き灰色クロロブチル栓、フリップオフボタン付きシールキャップ。

包装サイズ：バイアル 1 本

全ての包装サイズが販売されるとは限らない。

6.6 廃棄等に関する特別な注意

溶液調製

Evkeeza は単回使用品である。調製及び溶解は、厳密に無菌的に行うこと。

- 本薬に混濁、変色、微粒子がないかどうか、投与前に目視検査する。
- 溶液に混濁、変色又は微粒子が認められる場合、当該バイアルは廃棄する。
- バイアルを振盪しないこと。
- 患者の体重に基づき、必要量のエビナクマブをバイアルから抜き取り、塩化ナトリウムを 9 mg/ml (0.9%) 又はデキストロースを 50 mg/ml (5%) 含有する点滴静注バッグに注入する。バッグを静かに反転させて希釈溶液を混合する。
- 希釈溶液の最終濃度は 0.5 mg/ml から 20 mg/ml までとする。
- 溶液は凍結したり振り混ぜたりしないこと。
- バイアル中の残薬は廃棄する。

未使用の医薬品や廃棄物は、地域の基準に従い廃棄すること。

7. 製造販売承認取得業者

Ultragenyx Germany GmbH
Rahel-Hirsch-Str. 10
10557 Berlin
Germany

8. 製造販売承認番号

EU/1/21/1551/001
EU/1/21/1551/002

9. 初回承認日・承認更新日

初回承認日: 2021 年 6 月 17 日

10. 本文改訂日

1.6 外国における使用状況等に関する資料

本薬に関する詳細な情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト <http://www.ema.europa.eu> を参照のこと。

添付資料II

- A. 生物学的活性物質製造業者及びロット出荷責任製造業者
- B. 供給及び使用条件又は制約
- C. 当該製造販売承認のその他条件及び要件
- D. 当該医薬品の安全・有効使用に関する条件又は制約
- E. 例外的条件下での製造販売承認に伴う承認後の措置を完了するための具体的義務

A. 生物学的活性物質製造業者及びロット出荷責任製造業者

生物学的活性物質製造業者の名称及び所在地

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
United States

ロット出荷責任製造業者の名称及び所在地

Ultragenyx Netherlands B. V.
Evert van de Beekstraat 1, Unit 104
1118 CL Schiphol
Netherlands

B. 供給及び使用条件又は制約

処方制限の対象となる医薬品 (添付資料I: 製品特性概要、4.2参照)

C. 当該製造販売承認のその他条件及び要件

● **定期的安全性最新報告 (PSUR)**

本薬に関するPSUR提出義務が、Directive 2001/83/ECのArticle 107c(7) 及び欧州医薬品庁ウェブポータルで公表されているその後の更新内容に基づき、EU参照日リスト(EURDリスト)に示されている。

製造販売承認取得業者 (MAH) は、最初のPSURを本薬承認後6カ月以内に提出するものとする。

D. 当該医薬品の安全・有効使用に関する条件又は制約

● **リスク管理計画 (RMP)**

製造販売承認取得業者 (MAH) は、製造販売承認のモジュール1.8.2に示されている合意されたRMP及びその後合意された更新版に記述され、要求されている医薬品安全性監視活動及び介入を行うものとする。

更新版RMPは次の時点で提出する。

- 欧州医薬品庁から求められたとき。
- リスク管理体制が変更されるときには必ず提出する (特に、ベネフィット/リスクプロファイルの大きな変更につながる可能性がある新たな情報が入手された結果として、又は重要な (医薬品安全性監視又はリスク最小化) マイルストーンに到達した結果として変更される時)。

E. 例外的条件下での製造販売承認に伴う承認後措置を完了するための具体的義務

これは例外的条件下での承認であり、製造販売承認取得業者は Regulation (EC) No 726/2004 の Article 14(8) に準拠し、次の措置を記載の期限内に行うものとする。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

| 内容 | 期日 |
|---|------------------------|
| 非介入的承認後安全性試験 (PASS): エビナクマブが投与されている 12 歳以上のホモ接合体家族性高コレステロール血症 (HoFH) 患者の長期安全性及びエビナクマブが投与されている女性 HoFH 患者における妊娠頻度と転帰を評価するため、さらにはエビナクマブが投与され心造影を受けている HoFH 患者における経時的アテローム硬化プロセスを評価するため、製造販売承認取得業者は HoFH 患者登録データに基づいて研究を行い、結果を提出する。 | 年次研究報告を、年次再評価とともに提出する。 |

添付資料 III
表示及び添付文書

A. 表示

外装の表示事項
外箱

1. 商品名

Evkeeza 点滴静注溶液調製用 150 mg/ml 濃縮液
エビナクマブ

2. 有効成分

点滴静注溶液調製用濃縮液 1 ml はエビナクマブを 150 mg 含有する。
濃縮液 2.3 ml 入りバイアル 1 本はエビナクマブを 345 mg 含有する。
濃縮液 8 ml 入りバイアル 1 本はエビナクマブを 1200 mg 含有する。

3. 添加剤一覧

添加剤: プロリン、アルギニン塩酸塩、ヒスチジン、ヒスチジン塩酸塩一水和物、ポリソルベート 80 及び注射用水

4. 剤形及び含量

点滴静注溶液調製用濃縮液

345 mg/2.3 ml

1200 mg/8 ml

バイアル 1 本

5. 投与方法及び投与経路

静脈内投与用
使用前に添付文書を読むこと。
本薬は単回使用品です。

6. 特別な警告（本薬は子供の目に触れず、手の届かない場所で保存すること）

子どもの目に触れず、手の届かない場所で保存すること。

7. その他の特別な警告（必要時）

8. 有効期限

EXP

9. 特別な保存条件

冷蔵庫で保存すること。
外箱に入れ、遮光状態で保存すること。
凍結させないこと。
振り混ぜないこと。

10. 未使用医薬品又は当該医薬品に由来する廃棄物（ある場合）を廃棄する上での特別な注意

11. 製造販売承認取得業者名称及び所在地

Ultragenyx Germany GmbH
Rahel-Hirsch-Str. 10
10557 Berlin
Germany

12. 製造販売承認番号

EU/1/21/1551/001
EU/1/21/1551/002

13. ロット番号

Lot

14. 一般供給分類

15. 使用方法

16. 点字情報

点字情報がない理由を書いてもよい。

17. 固有識別子 - 2次元バーコード

固有識別子の2次元バーコードを含める。

18. 固有識別子 - ヒト可読データ

PC
SN
NN

直接の小包装単位に表示する最低限の事項
バイアルラベル

1. 商品名及び投与経路

Evkeeza 150 mg/ml 滅菌濃縮液
エビナクマブ
静脈内投与用

2. 投与方法

3. 有効期限

EXP

4. ロット番号

Lot

5. 内容量（重量、容量又は単位）

345 mg/2.3 ml
1200 mg/8 ml

6. その他

B. 添付文書

添付文書: 患者用説明書

Evkeeza 点滴静注溶液調製用 150 mg/ml 濃縮液
エビナクマブ

▼ 本薬は追加モニタリングの対象となっています。追加モニタリングにより、新たな安全性情報の迅速な確認が可能です。副作用が発現した場合、それを報告することであなたも安全性情報の確認に協力できます。副作用報告方法については、4節の末尾を参照してください。

本文書にはあなたにとって重要な情報が記載されているので、本薬使用を開始する前に内容に注意して読んでください。

- 本文書は大切に保管してください。読み直す必要が生じるかもしれません。
- ご質問がある場合は主治医や看護師にお尋ねください。
- 本薬はあなただけに処方されたものです。他の人に譲ったりしないでください。疾患徴候があなたと同じだとしても、他人にとっては害となることがあります。
- 副作用が発現した場合は、主治医か看護師に申し出てください。本文書に記載されていない副作用の疑いがある場合も同様です。4節を参照。

本文書の内容:

1. [Evkeeza とは何か、Evkeeza は何のために使用されるか](#)
2. [Evkeeza の投与を受ける前に知っておくべきこと](#)
3. [Evkeeza の投与方法](#)
4. [起こり得る副作用](#)
5. [Evkeeza の保存方法](#)
6. [包装の内容物とその他情報](#)

1. **Evkeeza とは何か、Evkeeza は何のために使用されるか**

Evkeeza とは何か

Evkeeza には、有効成分であるエビナクマブが含まれています。これは「モノクローナル抗体」と呼ばれるタイプの医薬品です。モノクローナル抗体は、体内の他の物質に結合するタンパク質です。

Evkeeza は何のために使用されるか

Evkeeza は、「ホモ接合体家族性高コレステロール血症」という疾患のためコレステロールの値が非常に高い成人や12歳以上の小児を治療する目的に用いられます。Evkeeza は、低脂肪食やコレステロール値を低下させる他の治療薬との併用で用いられます。

ホモ接合体家族性高コレステロール血症は家族内にみられ、通常は両親から遺伝します。

この疾患の患者さんでは、LDL コレステロール(「悪玉コレステロール」)が出生時からきわめて高い値を示します。このため、低年齢で心臓発作や心臓弁疾患その他の疾患にかかる可能性があります。

Evkeeza はどのように作用するか

Evkeeza の有効成分であるエビナクマブは、体内で ANGPTL3 と呼ばれるタンパク質に結合し、その働きを阻害します。ANGPTL3 はコレステロール産生調節に関与しているので、その働きを阻害すればコレステロール産生量が減少します。Evkeeza はこのようにして血中

LDL コレステロール値を低下させ、高い LDL コレステロール値が原因となる疾患を予防します。

2. Evkeeza の投与を受ける前に知っておくべきこと

Evkeeza の投与を受けるべきではない場合

- エビナクマブ又は本薬の他の成分 (6 節に記載) に対するアレルギーのある場合

警告及び使用上の注意

Evkeeza の投与を受ける前に、主治医又は看護師に相談してください。

重篤な副作用の注意

Evkeeza により重篤なアレルギー反応が起きる可能性があります。

- 重度のアレルギー反応の症状が現れた場合は、直ちに主治医又は看護師に申し出てください。これらの症状は、4 節「**重篤な副作用**」に記載されています。

小児

12 歳未満の小児への投与については十分な情報がまだ得られていないため、12 歳未満の小児に対する Evkeeza 投与は推奨されません。

他の医薬品と Evkeeza

他の医薬品が投与されている、最近投与された、又は投与されるかもしれない場合は、主治医に申し出てください。

妊娠及び避妊

妊娠中である、妊娠したかもしれない、又は妊娠を計画している場合は、本薬の投与を受ける前に主治医に助言を求めてください。

- Evkeeza は胎児にとって有害なことがあります。
- Evkeeza の投与中に妊娠した場合は、直ちに主治医に申し出てください。

妊娠可能な女性は、妊娠を避けるため有効な方法による避妊を行ってください。

- Evkeeza 投与を受けている期間中は有効な方法による避妊を行い、
- 最後の Evkeeza 投与から少なくとも 5 カ月間は有効な方法による避妊を行ってください。

この期間中の避妊法として何が最もよいかについては、主治医にご相談ください。

授乳

- 授乳している、又は授乳を計画している場合は、本薬の投与を受ける前に主治医に助言を求めてください。
- Evkeeza が母乳中に分泌されるかどうかはわかりません。

自動車の運転及び機械の操作

Evkeeza は、自動車運転能力や道具・機械の操作能力に影響を及ぼさないと考えられます。

3. Evkeeza の投与方法

どの程度の量の Evkeeza が投与されるか

どの程度の量の Evkeeza をあなたに投与するかは、主治医が決定します。投与量はあなたの体重によって変わります。

- 推奨用量は、あなたの体重 1 kg あたり 15 mg です。

- 投与は1カ月に1回行われます。

Evkeeza の投与方法

投与は通常、医師か看護師が行います。投与は静脈への点滴(点滴静注)により60分かけて行われます。

Evkeeza の投与を受けなかった場合

Evkeeza 投与の予約を忘れた場合は、できるだけ早く医師又は看護師に連絡してください。

本薬の投与についてこれ以外に疑問点がある場合は、主治医又は看護師にお尋ねください。

4. 起こり得る副作用

どのような医薬品でもそうですが、本薬が投与された一部の人に副作用が現れる可能性があります。

重篤な副作用

重度のアレルギー反応(低頻度: 最高で100例中1例)

重度のアレルギー反応(アナフィラキシー反応)を示す次のいずれかの症状が現れた場合、主治医又は看護師に直ちに申し出てください。点滴は直ちに中断されますが、アレルギー反応をコントロールするため他の薬が必要となることがあります。

- 腫れ – 主として唇、舌、のど。これによりものが飲み込みにくくなったり呼吸が難しくなります
- 呼吸困難、喘鳴
- めまい、失神
- 発疹、蕁麻疹
- かゆみ

他の副作用

次の副作用いづれかに気づいた場合は主治医又は看護師に申し出てください。

きわめて高頻度(10例中1例を超える頻度)

- 鼻水などのかぜ症状(上咽頭炎)。

高頻度(最高で10例中1例)

- めまい
- のどの痛み、副鼻腔感染(上気道感染)
- 気分の悪さ(悪心)
- 胃痛
- 便秘
- 背部痛
- 手足の痛み(四肢痛)
- インフルエンザ症状
- 疲労感
- インフュージョンリアクション(点滴部位のかゆみなど)

副作用の報告

副作用が現れた場合は、主治医又は看護師に申し出てください。本文書に記載されていない副作用の疑いがある場合も同様です。副作用の報告は、付録V記載の国内報告システムを通じて直接行うこともできます。副作用を報告することで、あなたも本薬の安全性に関する新たな情報の提供に協力することができます。

5. Evkeeza の保存方法

本薬は、子どもの目に触れず、手の届かない場所で保存してください。
有効期限(外箱とバイアルの EXP の後に記載)を過ぎた本薬は使用しないでください。有効期限は、表示されている月の最終日とします。

冷蔵庫で保存してください(2 °C~8 °C)。
凍結させないこと。振り混ぜないこと。
外箱に入れ、遮光状態で保存してください。
混濁、変色又は微粒子が認められる場合は使用しないでください。

残った点滴静注溶液を保存して再使用しないでください。残った点滴静注溶液は再使用せず、地域の基準に従い廃棄してください。

6. 包装内容物とその他情報

Evkeeza の成分

- 有効成分はエビナクマブです。
点滴静注溶液調製用濃縮液 1 ml はエビナクマブを 150 mg 含有しています。

バイアル 1 本は、濃縮液 2.3 ml にエビナクマブを 345 mg、又は濃縮液 8 ml にエビナクマブを 1200 mg 含有しています。

- これ以外の成分は、プロリン、アルギニン塩酸塩、ヒスチジン塩酸塩一水和物、ポリソルベート 80、ヒスチジン及び注射用水です。

Evkeeza の外観と包装内容物

Evkeeza 点滴静注溶液調製用濃縮液は、透明~わずかに不透明で無色~微黄色の溶液です。

包装には、濃縮液 2.3 ml のガラスバイアル 1 本又は濃縮液 8 ml のガラスバイアル 1 本が入っています。

製造販売承認取得業者

Ultragenyx Germany GmbH
Rahel-Hirsch-Str. 10
10557 Berlin
Germany

製造業者

Ultragenyx Netherlands B. V.
Evert van de Beekstraat 1, Unit 104
1118 CL Schiphol
Netherlands

本薬に関する情報については、製造販売承認取得業者の地域代理人までお問い合わせください。

BE, BG, CZ, DK, DE, EE, IE, EL, ES, HR, IT, CY, LV, LT, LU, HU, MT, NL, AT, PL, PT, RO, SI, SK, FI, SE, XI

Ultragenyx Germany GmbH, DE
Tel/Tél/Тел./Tlf/Tηλ/Puh/Sími : + 49 30 20179810

FR

Ultragenyx France SAS, FR
Tél: + 33 185 653761 ou 0800 91 79 24 (numéro vert)

本文書の最終改訂: <月、年>

本薬は「例外的条件」下で承認されています。このことは、この疾患が希少なものであるため本薬に関する完全な情報がこれまで収集できていないことを意味しています。毎年得られた新情報を欧州医薬品庁が確認し、必要に応じて本 SmPC が更新されます。

その他情報源

本薬に関する詳細情報は、欧州医薬品庁のウェブサイトで入手可能です。

<http://www.ema.europa.eu>

以下の情報は医療従事者のみを対象としたものです。

トレーサビリティ

生物学的製剤のトレーサビリティを改善するため、投与製品の名称とロット番号を明確に記録してください。

使用方法

溶液の調製

Evkeeza は単回使用品です。調製及び溶解は、厳密に無菌的に行ってください。

- 混濁、変色、微粒子がないかどうか、投与前に目視検査します。
- 溶液に混濁、変色又は微粒子が認められる場合は、当該バイアルを廃棄してください。
- バイアルを振盪しないでください。
- 患者の体重に基づき、必要量のエビナクマブをバイアルから抜き取り、塩化ナトリウムを 9 mg/ml (0.9%) 又はデキストロースを 50 mg/ml (5%) 含有する点滴静注バッグに注入します。バッグを静かに反転させて希釈溶液を混合します。
- この希釈溶液の最終濃度は 0.5 mg/ml から 20 mg/ml までとします。
- この希釈溶液は凍結したり振り混ぜたりしないでください。
- バイアル中の残薬は廃棄してください。

未使用の医薬品や廃棄物は、地域の基準に従い廃棄してください。

希釈後

調製後の希釈溶液は直ちに投与してください。直ちに投与しない場合は、次のいずれかの条件で一時的に保存して差し支えありません。

- 注入溶液調製時点から注入終了まで 2 °C ~ 8 °C の冷蔵下で 24 時間以内
又は
- 注入溶液調製時点から注入終了まで 25 °C 以下の室温で 6 時間以内

投与

- 希釈溶液を冷蔵した場合は投与前に室温に戻してください (25°C 以下)。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

- 本薬は、0.2～5 μm の滅菌ライン内又は追加フィルターを装着した静注ラインを使用し、60分かけて点滴静注すること。本薬を静脈内注射したり、ボラス投与したりしないこと。
- 本薬を他剤と混合したり、同じ静注ラインで他剤と同時に投与したりしないこと。

患者に何らかの副作用徴候 (注入関連症状を含む) が発現した場合は、点滴速度を遅らせた
り、投与を中断又は中止します。

1.6.3 米国添付文書

1.6 外国における使用状況等に関する資料

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use EVKEEZA safely and effectively. See [full prescribing information for EVKEEZA](#).

EVKEEZA® (evinacumab-dgnb) injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2021

RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage (1) 03/2023

INDICATIONS AND USAGE

EVKEEZA is an angiopoietin-like 3 (ANGPTL3) inhibitor indicated as an adjunct to other low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) lowering therapies for the treatment of adult and pediatric patients, aged 5 years and older, with homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH). (1)

Limitations of Use:

The safety and effectiveness of EVKEEZA have not been established in patients with other causes of hypercholesterolemia, including those with heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH). (1)

The effects of EVKEEZA on cardiovascular morbidity and mortality have not been determined. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

The recommended dosage of EVKEEZA is 15 mg/kg administered by intravenous (IV) infusion once monthly (every 4 weeks). (2.1)

See the [Full Prescribing Information](#) for preparation instructions for the intravenous infusion. (2.2)

Administer the diluted solution via IV infusion over 60 minutes through an IV line containing a sterile, in-line or add-on, 0.2-micron to 5-micron filter. (2.3)

Do not mix other medications with EVKEEZA or administer other medications concomitantly via the same infusion line. (2.3)

The rate of infusion may be slowed, interrupted or discontinued if the patient develops any signs of adverse reactions, including infusion or hypersensitivity reactions. (2.3)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 345 mg/2.3 mL (150 mg/mL) and 1,200 mg/8 mL (150 mg/mL) solution in single-dose vials. (3)

CONTRAINDICATIONS

History of serious hypersensitivity reactions to evinacumab-dgnb or to any of the excipients in EVKEEZA. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Serious Hypersensitivity Reactions: Have occurred with EVKEEZA in clinical trials. If a serious hypersensitivity reaction occurs, discontinue EVKEEZA, treat according to standard-of-care and monitor until signs and symptoms resolve. (5.1)

Embryo-Fetal Toxicity: EVKEEZA may cause fetal harm based on animal studies. Advise patients who may become pregnant of the risk to a fetus. Consider obtaining a pregnancy test prior to initiating treatment with EVKEEZA. Advise patients who may become pregnant to use contraception during treatment and for at least 5 months following the last dosage. (5.2, 8.1, 8.3)

ADVERSE REACTIONS

Common adverse reactions (≥5%) were nasopharyngitis, influenza-like illness, dizziness, rhinorrhea, nausea, and fatigue. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Regeneron at 1-833-385-3392 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 03/2023

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

[1](#) [INDICATIONS AND USAGE](#)
[2](#) [DOSAGE AND ADMINISTRATION](#)
 2.1 Recommended Dosage
 2.2 Preparation Instructions for Intravenous Infusion
 2.3 Administration Instructions for Intravenous Infusion
[3](#) [DOSAGE FORMS AND STRENGTHS](#)
[4](#) [CONTRAINDICATIONS](#)
[5](#) [WARNINGS AND PRECAUTIONS](#)
 5.1 Serious Hypersensitivity Reactions
 5.2 Embryo-Fetal Toxicity
[6](#) [ADVERSE REACTIONS](#)
 6.1 Clinical Trials Experience
[8](#) [USE IN SPECIFIC POPULATIONS](#)
 8.1 Pregnancy
 8.2 Lactation
 8.3 Females and Males of Reproductive Potential

8.4 Pediatric Use
 8.5 Geriatric Use
[11](#) [DESCRIPTION](#)
[12](#) [CLINICAL PHARMACOLOGY](#)
 12.1 Mechanism of Action
 12.2 Pharmacodynamics
 12.3 Pharmacokinetics
 12.6 Immunogenicity
[13](#) [NONCLINICAL TOXICOLOGY](#)
 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
[14](#) [CLINICAL STUDIES](#)
[16](#) [HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING](#)
[17](#) [PATIENT COUNSELING INFORMATION](#)

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

EVKKEEZA is indicated as an adjunct to other low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) lowering therapies for the treatment of adult and pediatric patients, aged 5 years and older, with homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH).

Limitations of Use:

- The safety and effectiveness of EVKKEEZA have not been established in patients with other causes of hypercholesterolemia, including those with heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH).
- The effects of EVKKEEZA on cardiovascular morbidity and mortality have not been determined.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

- The recommended dosage of EVKKEEZA is 15 mg/kg administered by intravenous (IV) infusion over 60 minutes once monthly (every 4 weeks).
- If a dosage of EVKKEEZA is missed, administer as soon as possible. Thereafter, EVKKEEZA should be scheduled monthly from the date of the last dosage.
- Assess LDL-C when clinically appropriate. The LDL-lowering effect of EVKKEEZA may be measured as early as 2 weeks after initiation.

2.2 Preparation Instructions for Intravenous Infusion

- Calculate the dose (mg), total volume (mL) of EVKKEEZA required, and the number of vials required based on the patient's current body weight.
- Visually inspect the solution for cloudiness, discoloration, and particulate matter prior to administration. EVKKEEZA is a clear to slightly opalescent, colorless to pale-yellow solution. Do not administer if the solution is cloudy or discolored or contains particulate matter.
- EVKKEEZA vials are single-dose containers and do not contain a preservative. Observe aseptic technique when preparing EVKKEEZA.
- Do not shake the vial. Withdraw the required volume from the vial(s) of EVKKEEZA and transfer into an IV infusion bag containing a maximum volume of 250 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP or 5% Dextrose Injection, USP. Mix the diluted solution by gentle inversion; do not shake.
- The final concentration of the diluted solution should be between 0.5 mg/mL and 20 mg/mL depending on the patient's current body weight.

- Administer the diluted solution immediately after preparation and discard any unused portion left in the vial.
- If not used immediately, store the diluted solution refrigerated at 2 °C to 8 °C (36 °F to 46 °F) for no more than 24 hours from the time of preparation OR at room temperature up to 25 °C (77 °F) for no more than 6 hours from the time of infusion preparation to the end of the infusion. Do not freeze the diluted solution.

2.3 Administration Instructions for Intravenous Infusion

- If refrigerated, allow the diluted solution to come to room temperature prior to administration.
- Administer EVKEEZA diluted solution via IV infusion over 60 minutes through an IV line containing a sterile, in-line or add-on, 0.2-micron to 5-micron filter.
- Do not mix other medications with EVKEEZA or administer other medications concomitantly via the same infusion line.
- The rate of infusion may be slowed, interrupted or discontinued if the patient develops any signs of adverse reactions, including infusion or hypersensitivity reactions [see *Warnings and Precautions (5.1) and Adverse Reactions (6.1)*].
- EVKEEZA can be administered without regard to the timing of lipoprotein apheresis.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

EVKEEZA is a clear to slightly opalescent, colorless to pale yellow solution available as follows:

- Injection: 345 mg/2.3 mL (150 mg/mL) and 1,200 mg/8 mL (150 mg/mL) in single-dose vials.

4 CONTRAINDICATIONS

EVKEEZA is contraindicated in patients with a history of serious hypersensitivity reaction to evinacumab-dgnb or to any of the excipients in EVKEEZA. Serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, have occurred [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Serious Hypersensitivity Reactions

Serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, have occurred with EVKEEZA [see *Adverse Reactions (6.1)*]. If signs or symptoms of serious hypersensitivity reactions occur, discontinue EVKEEZA infusion, treat according to the standard-of-care, and monitor until signs and symptoms resolve. EVKEEZA is contraindicated in patients with a history of serious hypersensitivity reaction to evinacumab-dgnb.

5.2 Embryo-Fetal Toxicity

Based on the findings in animal reproduction studies, EVKKEEZA may cause fetal harm when administered to pregnant patients. Administration of evinacumab-dgnb to rabbits during organogenesis caused increases in fetal malformations at doses below the human exposure. Advise patients who may become pregnant of the risk to a fetus. Consider obtaining a pregnancy test prior to initiating treatment with EVKKEEZA. Advise patients who may become pregnant to use effective contraception during treatment with EVKKEEZA and for at least 5 months following the last dosage of EVKKEEZA [see *Use in Specific Populations* (8.1, 8.3)].

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Serious Hypersensitivity Reactions [see *Warnings and Precautions* (5.1)]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Adverse Reactions in Adult and Pediatric Patients (aged 12 to 17 years) with HoFH

Safety data are based on pooled results from two randomized, double-blind, placebo-controlled trials that included 81 patients treated with EVKKEEZA. The mean age of EVKKEEZA-treated patients was 48 years (range: 15 to 75 years), 52% were women, 5% were Hispanic, 82% were White, 7% Asian, 3% Black or African American, and 9% other races. Forty-four (54%) EVKKEEZA-treated patients had HoFH. Patients received EVKKEEZA as add-on therapy to other lipid-lowering therapies, including maximally tolerated statin, ezetimibe, proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) inhibitors, lomitapide, and apheresis.

Adverse reactions led to discontinuation of treatment in 1 (2%) patient who received placebo, and 2 (2%) patients treated with EVKKEEZA, including 1 case of anaphylaxis. The most common adverse reactions (reported in greater than 3% of EVKKEEZA-treated patients and more frequently than in placebo) are shown in [Table 1](#).

Table 1: Adverse Reactions Occurring in >3% of Adult and Pediatric Patients Aged 12 to 17 Years Treated with EVKKEEZA and Greater than Placebo in 24-Week, Pooled, Placebo-Controlled Trials

| Adverse Reactions | Placebo (N = 54) % | EVKKEEZA (N = 81) % |
|------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Nasopharyngitis | 13 | 16 |
| Influenza like illness | 6 | 7 |
| Dizziness | 0 | 6 |
| Rhinorrhea | 0 | 5 |
| Nausea | 2 | 5 |
| Pain in extremity | 0 | 4 |
| Asthenia | 0 | 4 |

Other adverse reactions occurring in less than 3% of patients treated with EVKKEEZA and greater than placebo included constipation, upper respiratory tract infection, nasal congestion, and abdominal pain.

Transient, mild to moderate decreases in diastolic blood pressure and increases in heart rate occurred in clinical trials of EVKKEEZA infusion but did not require intervention and resolved post-infusion.

Serious Hypersensitivity Reactions

Anaphylaxis was reported in 0% patients who received placebo and 1 (1%) patient treated with EVKKEEZA.

Infusion Reactions

Infusion reactions were reported in 2 (4%) patients who received placebo and 6 (7%) patients treated with EVKKEEZA. The following infusion reactions occurred in EVKKEEZA-treated patients: infusion site pruritus, pyrexia, muscular weakness, nausea, and nasal congestion.

Adverse Reactions in Pediatric Patients (aged 5 to 11 years) with HoFH

Safety data are based on pooled results from a three-part, open-label trial in 20 pediatric patients with HoFH (aged 5 to 11 years) with a median treatment duration of 50 weeks. Part A was a trial of 6 patients who received a single intravenous dose of EVKKEEZA 15 mg/kg to determine the dosage for the rest of the trial. Part B was a single-arm, 24-week trial of EVKKEEZA 15 mg/kg given intravenously every 4 weeks in 14 unique patients [see *Clinical Studies (14)*]. Part C was a 48-week extension trial of EVKKEEZA 15 mg/kg given intravenously every 4 weeks that consisted of 20 patients who entered directly from Parts A or B. The mean age was 9 years (range: 5 to 11 years); 60% females; 70% White, 10% Asian, 5% Black or African American, 5% American Indian or Alaska Native, and 10% other races. The safety profile of EVKKEEZA observed in these patients was consistent with the safety profile observed in adults and pediatric patients aged 12 years and older, with the additional adverse reaction of fatigue. Fatigue was reported in 3 (15%) patients

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on data from animal reproduction studies, EVKKEEZA may cause fetal harm when administered to pregnant patients. Available human data are insufficient to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. Evinacumab-dgnb is a human IgG4 monoclonal antibody [see Description (11)], and human IgG is known to cross the placental barrier; therefore, evinacumab-dgnb has the potential to be transmitted from the mother to the developing fetus.

Subcutaneous administration of evinacumab-dgnb to pregnant rabbits during the period of organogenesis resulted in fetal malformations (domed head, hydrocephalus, and flexed limbs) at doses below the maximum recommended human dose (MRHD). No adverse embryofetal effects were observed with subcutaneous administration of evinacumab-dgnb to pregnant rats during the period of organogenesis at doses below the MRHD. Measurable evinacumab-dgnb serum concentrations were observed in fetal rabbit and rat sera at birth, indicating that evinacumab-dgnb, like other IgG antibodies, crosses the placental barrier (see Data). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population are unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

If a patient becomes pregnant while receiving EVKKEEZA, healthcare providers should report EVKKEEZA exposure by calling 1-833-385-3392.

Data

Animal Data

In an embryo-fetal development study in pregnant rabbits, evinacumab-dgnb was administered subcutaneously at doses of 1, 5, 10 and 30 mg/kg every 3 days (Q3D) during the period of organogenesis from gestation day 7 to day 19. Evinacumab-dgnb was teratogenic in rabbits, causing domed head, dilation of the lateral and third ventricles of the brain, and flexed fore/hind paws at maternal evinacumab-dgnb exposures below human exposure at the MRHD of 15 mg/kg every 4 weeks, based on AUC. Other fetal malformations, consisting of irregular and abnormal ossification in the skull, palate, and metacarpal, and enlarged anterior and/or posterior fontanelles occurred and were consistent with significant maternal toxicity (including early deaths due to abortion and premature delivery at all doses, reduction in maternal body weight gains, and reduced maternal food consumption). Increased incidences of post-implantation losses, resorptions (total, early, and late), and decreased fetal body weight were also consistent with maternal toxicity. Evinacumab-dgnb was present in the sera of fetuses born from mothers at 10 and 30 mg/kg/Q3D at levels higher than in maternal serum.

In an embryo-fetal development study in pregnant rats, evinacumab-dgnb was administered subcutaneously at doses of 5, 10, 30 and 100 mg/kg/Q3D during the period of organogenesis

from gestation day 6 to day 18. Maternal exposures to evinacumab-dgnb were below the human exposure measured at the MRHD. Evinacumab-dgnb resulted in unexplained maternal deaths at 100 mg/kg/Q3D. Evinacumab-dgnb crossed the placenta and was present at ratios ($C_{\text{Fetal}}/C_{\text{Maternal}}$) ranging from 0.42 to 0.65. No adverse effects on embryofetal development were observed at any dose.

In a combined fertility, embryofetal, and pre- and postnatal development study, female rats were administered evinacumab-dgnb via subcutaneous injection at doses of 30 and 100 mg/kg/Q3D beginning 2 weeks prior to mating and continuing to gestation day 21 or lactation day 21. Mean maternal systemic exposures were below the human exposure at the MRHD throughout the study. No maternal or developmental toxicity was observed.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of evinacumab-dgnb in human milk or animal milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Maternal IgG is known to be present in human milk. The effects of local gastrointestinal exposure and limited systemic exposure in the breastfed infant to evinacumab-dgnb are unknown. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for EVKEEZA and any potential adverse effects on the breastfed infant from EVKEEZA or from the underlying maternal condition.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

Consider pregnancy testing in patients who may become pregnant prior to starting treatment with EVKEEZA [*see Warnings and Precautions (5.2) and Use in Specific Populations (8.1)*].

Contraception

Females

Based on animal studies, EVKEEZA may cause fetal harm when administered to pregnant patients [*see Use in Specific Populations (8.1)*]. Patients who may become pregnant should use effective contraception during treatment with EVKEEZA and for at least 5 months following the last dosage of EVKEEZA.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of EVKEEZA as an adjunct to other LDL-C-lowering therapies for the treatment of HoFH have been established in pediatric patients aged 5 years and older. Use of EVKEEZA for this indication is supported by evidence from adequate and well-controlled trials in adults with additional efficacy and safety data in pediatric patients aged 5 years and older [*see Adverse Reactions (6.1) and Clinical Studies (14)*]. The safety profile of EVKEEZA in pediatric patients aged 5 to 11 years was similar to the safety profile in adults and pediatric patients aged 12 years and older, with the additional adverse reaction of fatigue.

The safety and effectiveness of EVKEEZA have not been established in pediatric patients with HoFH who are younger than 5 years old.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of EVKEEZA did not include sufficient numbers of patients 65 years of age and older to determine whether they respond differently from younger adult patients.

11 DESCRIPTION

Evinacumab-dgnb is an angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3) inhibitor monoclonal antibody (IgG4 isotype) produced by recombinant DNA technology in Chinese hamster ovary (CHO) cell suspension culture. Evinacumab-dgnb has an approximate molecular weight of 146 kDa.

EVKEEZA (evinacumab-dgnb) injection is a sterile, preservative-free solution for intravenous use. The solution is clear to slightly opalescent, colorless to pale-yellow, and free from visible particles.

Each vial contains 345 mg/2.3 mL or 1,200 mg/8 mL. Each mL contains 150 mg of evinacumab-dgnb, and L-arginine hydrochloride (14.8 mg), L-histidine (0.74 mg), L-histidine monohydrochloride monohydrate (1.1 mg), L-proline (30 mg), polysorbate 80 (1 mg) and Water for Injection, USP. The pH is 6.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Evinacumab-dgnb is a recombinant human monoclonal antibody that binds to and inhibits ANGPTL3. ANGPTL3 is a member of the angiopoietin-like protein family that is expressed primarily in the liver and plays a role in the regulation of lipid metabolism by inhibiting lipoprotein lipase (LPL) and endothelial lipase (EL). Evinacumab-dgnb inhibition of ANGPTL3 leads to reduction in LDL-C, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and triglycerides (TG). Evinacumab-dgnb reduces LDL-C independent of the presence of LDL receptor (LDLR) by promoting very low-density lipoprotein (VLDL) processing and clearance upstream of LDL formation. Evinacumab-dgnb blockade of ANGPTL3 lowers TG and HDL-C by rescuing LPL and EL activities, respectively.

12.2 Pharmacodynamics

Administration of evinacumab-dgnb in HoFH patients resulted in reductions in LDL-C, total cholesterol (TC), HDL-C, apolipoprotein B and TG [see *Clinical Studies (14)*].

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetic parameters described in this section are presented following administration of evinacumab-dgnb 15 mg/kg intravenously every 4 weeks, unless otherwise specified.

Steady-state is reached after 4 doses, and the accumulation ratio is 2. According to population pharmacokinetic modeling, the mean (standard deviation) steady-state trough concentration is

266 (120) mg/L in adult patients, whereas the mean (standard deviation) C_{max} at the end of infusion is 718 (183) mg/L in adult patients. Due to non-linear clearance, a 4.3-fold increase in area under the concentration-time curve at steady-state ($AUC_{tau,ss}$) for a 3-fold increase in evinacumab-dgnb dose up to 15 mg/kg IV every 4 weeks was predicted in patients with HoFH.

Distribution

The steady-state volume of distribution estimated via population pharmacokinetic analysis was approximately 4.7 L in adult patients.

Elimination

Evinacumab-dgnb elimination is mediated via parallel linear and non-linear pathways. At higher concentrations, evinacumab-dgnb elimination is primarily through a non-saturable proteolytic pathway, whereas at lower concentrations, the non-linear, saturable ANGPTL3 target-mediated elimination predominates. The elimination half-life is a function of serum evinacumab-dgnb concentrations and is not a constant.

Based on a population pharmacokinetic analysis, the median time for serum evinacumab-dgnb concentrations to decrease below the lower limit of quantitation (78 ng/mL) is approximately 20 weeks after the last steady-state dose of 15 mg/kg IV every 4 weeks.

Metabolism

The exact pathway through which evinacumab-dgnb is metabolized has not been characterized. As a human monoclonal IgG4 antibody, evinacumab-dgnb is expected to be degraded into small peptides and amino acids via catabolic pathways in the same manner as endogenous IgG.

Excretion

Evinacumab-dgnb, a monoclonal antibody, is not likely to undergo renal excretion.

Specific Populations

A population PK analysis conducted on data from 183 healthy subjects and 95 patients with HoFH suggests that the following factors have no clinically significant effect on the exposure of evinacumab-dgnb: age (12 to 75 years), gender, body weight (42 to 152 kg), and race (White, Asian, Black or African American, and other races).

Pediatric Patients

Three (3) patients aged 12 to 17 years with HoFH received evinacumab-dgnb at 15 mg/kg IV every 4 weeks. Steady-state trough and end-of-infusion concentrations were within the range observed in adult patients.

Twenty (20) patients aged 5 to 11 years with HoFH received evinacumab-dgnb at 15 mg/kg IV every 4 weeks. According to population pharmacokinetic modeling, the mean (standard deviation) steady-state trough concentration is 174 (74.1) mg/L in pediatric patients, whereas the mean (standard deviation) C_{max} at the end of infusion is 444 (111) mg/L in pediatric patients. Steady-state trough and end-of-infusion concentrations were lower but within the range observed in adult patients.

Patients with Renal Impairment

Observed trough serum evinacumab-dgnb concentrations at steady-state were comparable between patients with mild or moderate renal impairment and patients with normal renal function. No data are available in patients with severe renal impairment.

Patients with Hepatic Impairment

No data are available in patients with hepatic impairment.

Drug Interaction Studies

Drug interaction studies have not been conducted with evinacumab-dgnb. In a clinical trial, the concentrations of statins (atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin) were not meaningfully altered in patients taking statins prior to and post administration of evinacumab-dgnb. Concentrations of evinacumab-dgnb were comparable in patients with HoFH taking or not taking background lipid-lowering therapy.

12.6 Immunogenicity

The observed incidence of anti-drug antibodies is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Differences in assay methods preclude meaningful comparisons of the incidence of anti-drug antibodies in the trials described below with the incidence of anti-drug antibodies in other trials, including those of EVKKEEZA or of other evinacumab-dgnb products. During the 24-week treatment period in the trials in:

- Adult and pediatric patients aged 12 years and older with HoFH (Trials 1 and 2) [*see Clinical Studies (14)*], the incidence of anti-evinacumab-dgnb antibody formation was 0% (0 of 56) in EVKKEEZA-treated patients.
- Pediatric patients aged 5 to 11 years with HoFH (Trial 3) [*see Clinical Studies (14)*], the incidence of anti-evinacumab-dgnb antibody formation was 5% (1 of 20) in EVKKEEZA-treated patients. In the one patient that developed anti-evinacumab-dgnb antibodies, there were no effects on efficacy or evinacumab-dgnb concentrations.
- Because of the low occurrence of anti-evinacumab-dgnb antibodies, the effect of these antibodies on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and/or effectiveness of evinacumab products is unknown.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis and Mutagenesis

Carcinogenicity studies have not been conducted with evinacumab-dgnb. The mutagenic potential of evinacumab-dgnb has not been evaluated; however, monoclonal antibodies are not expected to alter DNA or chromosomes.

Impairment of Fertility

There were no adverse effects on surrogate markers of fertility (estrous cyclicity, testicular volume, ejaculate volume, sperm motility, total sperm count per ejaculate, and histology of reproductive organs) in a 6-month chronic toxicology study in sexually-mature male and female monkeys subcutaneously administered 10, 30, or 100 mg/kg/week (0.2, 1, and 3-fold MRHD based on AUC, respectively) and intravenously administered 100 mg/kg/week (4-fold MRHD, based on AUC).

In a combined fertility and early embryonic and pre-and postnatal development study in female rats administered evinacumab-dgnb via subcutaneous injection at dosages 30 and 100 mg/kg/Q3D beginning 2 weeks prior to mating, no adverse effect on female fertility were observed at any dosage. Exposures to evinacumab-dgnb represented less than the human exposure at the MRHD, based on AUC. No effects on male fertility were observed with evinacumab-dgnb administration to male rabbits for 40 days prior to mating with treatment-naïve females. Evinacumab-dgnb was administered to male rabbits intravenously at 100 and 300 mg/kg/Q5D, representing exposures 2- and 5-times, respectively, the human exposure at the MRHD, based on AUC.

14 CLINICAL STUDIES

Adult and Pediatric Patients Aged 12 Years and Older with HoFH

Trial ELIPSE-HoFH (NCT03399786; Trial 1) was a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial that evaluated the efficacy of EVKEEZA compared to placebo in 65 patients with HoFH (63 adult patients and 2 pediatric patients). During the 24-week, double-blind treatment period, patients were randomized to receive EVKEEZA 15 mg/kg given intravenously every 4 weeks (n=43) or placebo given intravenously every 4 weeks (n=22). After the double-blind treatment period, 64 of 65 patients entered a 24-week open-label extension period in which all patients received EVKEEZA 15 mg/kg given intravenously every 4 weeks.

Patients were on a background of other lipid-lowering therapies, including maximally tolerated statins, ezetimibe, PCSK9 inhibitor antibodies, lomitapide, and lipoprotein apheresis. Enrollment was stratified by apheresis status and geographical region. The diagnosis of HoFH was determined by genetic testing or by the presence of the following clinical criteria: history of an untreated total cholesterol (TC) >500 mg/dL and either xanthoma before 10 years of age or evidence of TC >250 mg/dL in both parents.

Baseline Disease and Demographic Characteristics

In this trial, 40% (26 of 65) patients had limited LDL receptor (LDLR) function, defined by either <15% receptor function by *in vitro* assays or by genetic variants likely to result in minimal to no LDLR function by mutation analysis.

The mean LDL-C at baseline was 255 mg/dL (in patients with limited LDLR function, the mean LDL-C at baseline was 307 mg/dL). At baseline, 94% of patients were on statins, 75% on ezetimibe, 77% on a PCSK9 inhibitor antibody, 22% on lomitapide, and 34% were receiving lipoprotein apheresis. The mean age at baseline was 42 years (range 12 to 75) with 12%

≥65 years old; 54% females, 3% Hispanic, 74% White, 15% Asian, 3% Black or African American, and 8% other races or race was not reported.

Endpoint Results

The primary efficacy endpoint was percent change in LDL-C from baseline to Week 24. At Week 24, the least squares (LS) mean treatment difference between the EVKKEEZA and placebo groups in mean percent change in LDL-C from baseline was -49% (95% confidence interval: -65% to -33%; p <0.0001). After 24 weeks of open-label EVKKEEZA treatment (Week 24 to Week 48), the observed LDL-C reduction from baseline was similar in patients who crossed over from placebo to EVKKEEZA and was maintained in patients who remained on EVKKEEZA for 48 weeks. For efficacy results see [Table 2](#).

At Week 24, the observed reduction in LDL-C with EVKKEEZA was similar across predefined subgroups, including age, sex, limited LDLR activity, concomitant treatment with lipoprotein apheresis, and concomitant background lipid-lowering medications (statins, ezetimibe, PCSK9 inhibitor antibodies, and lomitapide).

Table 2: Lipid Parameters in Patients (63 Adults and 2 Pediatric Patients) with HoFH on Other Lipid-Lowering Therapies in Trial ELIPSE-HoFH (Trial 1)

| | LDL-C | ApoB | Non-HDL-C | TC | TG ^a | HDL-C ^a |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------------------|
| Baseline (mean), mg/dL (N=65) | 255 | 171 | 278 | 322 | 124 | 44 |
| LS Mean: EVKKEEZA (N = 43) | -47% | -41% | -50% | -47% | -55% | -30% ^b |
| LS Mean: Placebo (N = 22) | +2% | -5% | +2% | +1% | -5% | +1% ^b |
| LS Mean Difference from Placebo (95% CI) | -49% (-65 to -33) | -37% (-49 to -25) | -52% (-65 to -39) | -48% (-59 to -38) | -50% (-66 to -35) | - ^b |

^aNeither TG nor HDL-C were pre-specified in the hypothesis testing

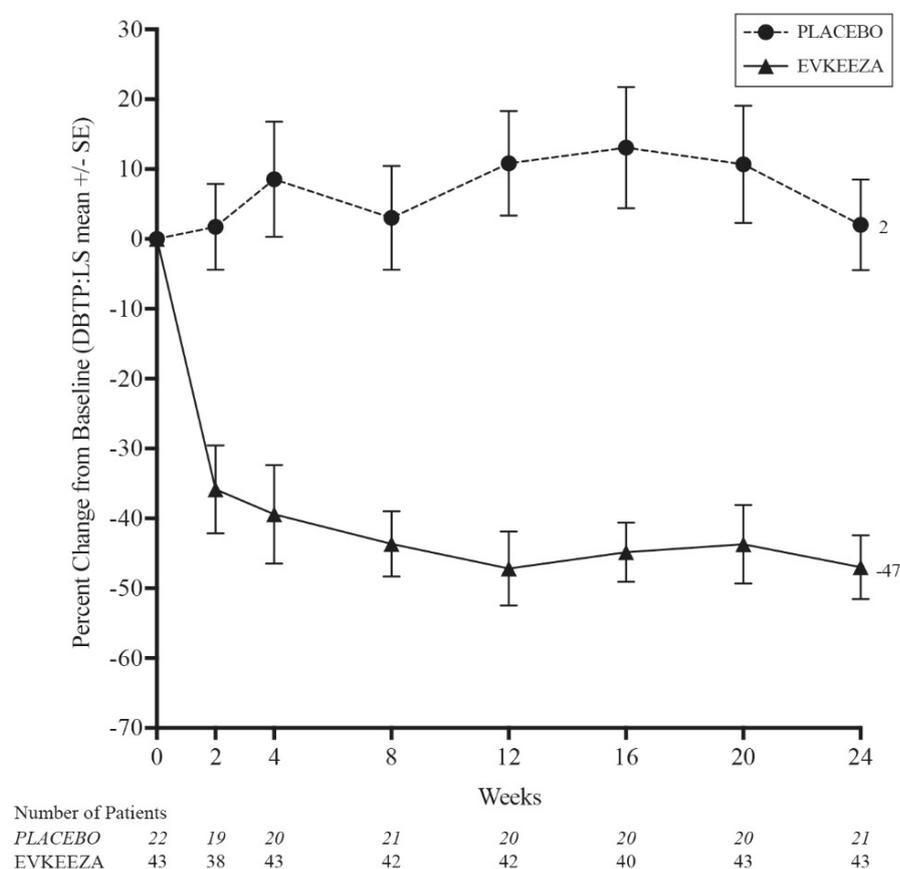
^bMean percent change, based on safety population (EVKKEEZA, n=44; placebo, n=21); HDL-C is presented for completeness but was not an efficacy endpoint that was statistically analyzed.

One subject in the placebo group discontinued the trial before Week 24. The treatment difference and 95% confidence interval (CI) were estimated using a mixed model repeated measures analysis.

Abbreviations: HoFH=homozygous familial hypercholesterolemia, ITT=intent-to-treat, LS mean=least squares mean, N=number of randomized patients, CI=confidence interval

The LS mean LDL-C percent changes over time are presented in [Figure 1](#).

Figure 1: Calculated LDL-C LS Mean Percent Change from Baseline Over Time Through Week 24 in Patients (63 Adults and 2 Pediatric Patients) with HoFH in Trial ELIPSE-HoFH (Trial 1)



Abbreviations: LS mean=least squares mean, HoFH=homozygous familial hypercholesterolemia, DBTP=double-blind treatment period, SE=standard error

Pediatric Patients (aged 12 to 17 years) with HoFH

In an open-label trial (Trial 2), 13 pediatric patients with HoFH (aged 12 to 17 years) received 15 mg/kg of EVKKEEZA given intravenously every 4 weeks as an adjunct to other lipid-lowering therapies (e.g., statins, ezetimibe, PCSK9 inhibitor antibodies and lipoprotein apheresis) for a median treatment duration of 33 weeks. The mean percent change from baseline in LDL-C at Week 24 was -52% in the 9 patients who completed treatment and had a lipid assessment at Week 24. Overall, the effect of EVKKEEZA on lipid parameters in pediatric patients aged 12 to 17 years with HoFH was generally similar to that seen in adults with HoFH.

Pediatric Patients (aged 5 to 11 years) with HoFH

Trial R1500-CL-17100 (NCT04233918; Trial 3) was a multicenter, three-part, single-arm, open-label trial in pediatric patients aged 5 to 11 years with HoFH [see Adverse Reactions (6.1)]. Part B of this trial evaluated the efficacy of EVKKEEZA 15 mg/kg given intravenously every 4 weeks as an adjunct to other lipid-lowering therapies (e.g., statins, ezetimibe, lomitapide, and lipoprotein apheresis) for 24 weeks in 14 patients with HoFH.

Baseline Disease and Demographic Characteristics

In Part B, the mean LDL-C at baseline was 264 mg/dL.

At baseline, 86% of patients were on statins, 93% on ezetimibe, 14% on lomitapide, and 50% were receiving lipoprotein apheresis.

The mean age at baseline was 9 years (range 5 to 11); 57% females; 0% Hispanic; 57% White, 14% Asian, 7% Black or African American, 7% American Indian or Alaska Native, and 14% other races. Mean body weight was 40 kg. Body mass index (BMI) was 20 kg/m².

Endpoint Results

The primary efficacy endpoint was percent change in calculated LDL-C from baseline to Week 24. At Week 24, the mean percent change in calculated LDL-C from baseline was -48% (95% confidence interval: -69% to -28%). For efficacy results see [Table 3](#). HDL-C and TG reductions observed in this trial were similar to changes seen in Trial 1, see [Table 2](#).

At Week 24, the reduction in LDL-C with EVKEEZA was similar across baseline characteristics, including age, sex, limited LDLR activity, concomitant treatment with lipoprotein apheresis, and concomitant background lipid-lowering medications (statins, ezetimibe, and lomitapide).

Table 3: Lipid Parameters in EVKEEZA-Treated Pediatric Patients (aged 5 to 11 years) with HoFH Who Received Concomitant Lipid-Lowering Therapies (Trial 3)

| | LDL-C | ApoB | Non-HDL-C | TC |
|---|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Baseline (mean) (N=14) | 264 mg/dL | 168 mg/dL | 282 mg/dL | 316 mg/dL |
| Percent Change from Baseline at Week 24 (95% CI) | -48 (-69 to -28) | -41 (-59 to -24) | -49 (-68 to -30) | -49 (-65 to -33) |

Abbreviations: HoFH=homozygous familial hypercholesterolemia, N=number of randomized patients, CI=confidence interval

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

EVKEEZA (evinacumab-dgnb) injection is a clear to slightly opalescent, colorless to pale yellow solution. It is supplied as one single-dose vial per carton.

- 345 mg/2.3 mL (150 mg/mL) NDC 61755-013-01
- 1,200 mg/8 mL (150 mg/mL) NDC 61755-010-01

Storage

Store in a refrigerator at 2 °C to 8 °C (36 °F to 46 °F). Store the vial in the original carton to protect from light. Do not freeze. Do not shake.

EVKKEEZA does not contain a preservative. If not used immediately, store the diluted solution refrigerated at 2 °C to 8 °C (36 °F to 46 °F) for no more than 24 hours from the time of preparation OR at room temperature up to 25 °C (77 °F) for no more than 6 hours from the time of infusion preparation to the end of the infusion [*see Dosage and Administration (2.2)*].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Hypersensitivity Reactions

Inform patients that hypersensitivity reactions have occurred with EVKKEEZA. Advise patients to contact their healthcare provider immediately if they experience signs or symptoms of a hypersensitivity reaction [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

Embryofetal Toxicity

Advise pregnant patients and patients that may become pregnant of the potential risk to a fetus and to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy. Advise patients who may become pregnant to use effective contraception during treatment with EVKKEEZA and for 5 months after the final dosage. Encourage patients who become pregnant to report their pregnancy to 1-833-385-3392 [*see Warnings and Precautions (5.2) and Use in Specific Populations (8.1, 8.3)*].

Manufactured by:

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

777 Old Saw Mill River Road

Tarrytown, NY 10591-6707

U.S. License No. 1760

EVKKEEZA is a registered trademark of Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

All rights reserved.

© 2023, Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

処方情報要旨

この要旨には、EVKEEZA を安全かつ有効に使用するために必要な全ての情報が含まれているわけではない。EVKEEZA の処方情報全文を参照のこと。

EVKEEZA™ (エビナクマブ dgnb) 静注用

米国初回承認: 2021 年

最近の主な変更点

効能・効果(1)

2023 年 3 月

効能・効果

EVKEEZA はアンジオポエチン様蛋白 3 (ANGPTL3) 阻害薬で、成人及び 5 歳以上のホモ接合体家族性高コレステロール血症 (HoFH) 患者に対する他の低密度リポ蛋白コレステロール (LDL-C) 低下療法の補助としての使用を適応とする。(1)

使用制限:

- 他の原因による高コレステロール血症患者 (ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症 (HeFH) 患者を含む) における EVKEEZA の安全性と有効性は確立されていない。(1)
- 心血管疾患罹患率と死亡率に対する EVKEEZA の影響は調べられていない。(1)

用法・用量

- 推奨用量は 15 mg/kg、月 1 回 (4 週に 1 回) 点滴静注。(2.1)
- 点滴静注液の調製方法については処方情報全文を参照。(2.2)
- 希釈溶液を、ライン内又は追加滅菌フィルター (0.2~5 µm) 装着静注ラインを使用し、60 分かけて点滴静注する。(2.3)
- 本薬を他剤と混合したり、同じ静注ラインで他剤と同時に投与したりしないこと。(2.3)
- 患者に何らかの副作用徴候 (インフュージョンリアクション、過敏症反応を含む) が発現した場合は、点滴速度を遅らせたり、投与を中断又は中止する。(2.3)

剤形・含量

- 注射液: 単回使用バイアル入り 345 mg/2.3 mL (150 mg/mL) 溶液と 1,200 mg/8 mL (150 mg/mL) 溶液 (3)

禁忌

- エビナクマブ dgnb 又は EVKEEZA 添加剤のいずれかに対する重篤な過敏症反応歴。(4)

警告及び使用上の注意

- 重篤な過敏症反応: 臨床試験において EVKEEZA の投与に伴い発現している。重篤な過敏症反応が発現した場合は、EVKEEZA の投与を中止して標準治療を行い、徴候と症状が消失するまで観察する。(5.1)
- 胚・胎児毒性: 動物実験で、EVKEEZA が胎児に有害である可能性が示唆されている。妊娠の可能性のある患者に対しては胎児に対する危険性を助言すること。EVKEEZA 投与開始前に妊娠検査を行うことを考慮する。妊娠の可能性のある患者に対しては、投与中及び最終投与後最低 5 カ月間避妊するよう助言すること。(5.2, 8.1, 8.3)

副作用

高頻度の副作用 (≥5%) は上咽頭炎、インフルエンザ様疾患、浮動性めまい、鼻漏、悪心及び疲労であった。(6.1)

副作用が疑われた場合は、Regeneron (1-833-385-3392) 又は FDA (1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch.) に報告すること。

患者相談用情報及び FDA 承認済患者向け表示は 17 を参照。

改訂: 2023 年 3 月

処方情報全文: 目次*

| | | | |
|---|---------------|------|----------------|
| 1 | 効能・効果 | 8.3 | 生殖可能な男女 |
| 2 | 用法・用量 | 8.4 | 小児への投与 |
| | 2.1 推奨用量 | 8.5 | 高齢者への投与 |
| | 2.2 点滴静注液調製方法 | 11 | 性状 |
| | 2.3 点滴静注方法 | 12 | 臨床薬理 |
| 3 | 剤形・含量 | 12.1 | 作用機序 |
| 4 | 禁忌 | 12.2 | 薬力学 |
| 5 | 警告及び使用上の注意 | 12.3 | 薬物動態 |
| | 5.1 重篤な過敏症反応 | 12.6 | 免疫原性 |
| | 5.2 胚・胎児毒性 | 13 | 非臨床毒性 |
| 6 | 副作用 | 13.1 | がん原性、変異原性、生殖障害 |
| | 6.1 治験での経験 | 14 | 臨床試験 |
| 8 | 特定集団に対する投与 | 16 | 包装/貯法及び取り扱い |
| | 8.1 妊婦 | 17 | 患者相談用情報 |
| | 8.2 授乳婦 | | |

*処方情報全文で省略されている項目は記載していない。

処方情報全文

1 効能・効果

EVKKEEZA は、成人及び5歳以上のホモ接合体家族性高コレステロール血症 (HoFH) 患者に対する他の低密度リポ蛋白コレステロール (LDL-C) 低下療法の補助としての使用を適応とする。

使用制限:

- 他の原因による高コレステロール血症患者 (ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症 (HeFH) 患者を含む) における EVKKEEZA の安全性と有効性は確立されていない。
- 心血管疾患罹患率と死亡率に対する EVKKEEZA の影響は調べられていない。

2 用法・用量

2.1 推奨用量

- 推奨用量は 15 mg/kg、月 1 回 (4 週に 1 回)。これを 60 分かけて点滴静注する。
- 投与を忘れた場合は可及的速やかに投与し、その後は最終投与日から月 1 回の投与とする。
- 臨床的必要性に応じて LDL-C を測定する。本薬の LDL 低下作用は、投与開始後早期 (2 週間後) にみられると予想される。

2.2 点滴静注液調製方法

- 患者の最新体重に基づき、それに必要な本薬の用量 (mg) と総容量 (mL) 及びバイアル数を計算する。
- 溶液に混濁、変色、微粒子がないかどうか、投与前に目視検査する。本薬は透明～わずかに不透明で無色～微黄色の溶液である。混濁、変色又は微粒子が認められる場合は投与しないこと。
- EVKKEEZA のバイアルは単回使用容器であり、保存剤は添加されていない。本薬調製は、無菌的に行うこと。
- バイアルを振り混ぜないこと。本薬のバイアルから必要量を抜き取り、0.9%注射用塩化ナトリウム USP 又は 5%注射用デキストロース USP が最高 250 mL 入った点滴静注バッグに注入する。バッグを静かに反転させて希釈溶液を混合する。振り混ぜないこと。
- 希釈溶液の最終濃度は、患者の最新体重に応じて 0.5 mg/mL～20 mg/mL とする。

- 希釈溶液は調製後直ちに投与し、バイアル中の残薬は廃棄する。
- 直ちに使用しない場合、希釈溶液は2～8℃(36～46°F)の冷蔵下で24時間、又は25℃(77°F)以下の室温で6時間まで保存できる(いずれも、静注溶液調製時点から点滴静注終了までの時間)。希釈溶液は凍結させないこと。

2.3 点滴静注方法

- 溶液を冷蔵した場合は、投与前に室温に戻す。
- EVKEEZA 希釈溶液を、ライン内又は追加滅菌フィルター(0.2～5 µm)装着静注ラインを使用し、60分かけて点滴静注する。
- 本薬を他剤と混合したり、同じ静注ラインで他剤と同時に投与したりしないこと。
- 患者に何らかの副作用徴候(インフュージョンリアクション、過敏症反応を含む)が発現した場合は、点滴速度を遅らせたり、投与を中断又は中止する[警告及び使用上の注意(5.1)及び副作用(6.1)参照]。
- 本薬は、リポ蛋白アフェレーシス施行のタイミングにかかわらず投与できる。

3 剤形・含量

本薬は透明～わずかに不透明で無色～微黄色の溶液であり、次の形態で供給される。

- 注射液: 345 mg/2.3 mL (150 mg/mL) 及び 1,200 mg/8 mL (150 mg/mL)、いずれも単回使用バイアル入り

4 禁忌

本薬は、エビナクマブ dgnb 又は本薬添加剤のいずれかに対する重篤な過敏症反応の既往歴のある患者を禁忌とする。重篤な過敏症反応(アナフィラキシーを含む)発現歴がある[警告及び使用上の注意(5.1)参照]。

5 警告及び使用上の注意

5.1 重篤な過敏症反応

本薬の投与に伴い、アナフィラキシーを含む重篤な過敏性反応発現歴がある[有害事象(6.1)参照]。重篤な過敏症反応の徴候又は症状が発現した場合は、EVKEEZA 点滴投与を中止して標準治療を行い、徴候と症状が消失するまで観察する。エビナクマブ dgnb に対する重篤な過敏症反応の既往歴がある患者は EVKEEZA 禁忌である。

5.2 胚・胎児毒性

動物を用いた生殖試験の結果から、EVKEEZA は妊娠患者に投与した場合、胎児に有害である可能性がある。器官形成期のウサギにエビナクマブ dgnb を投与したとき、ヒト暴露量を下回る用量で胎児奇形が増加した。妊娠の可能性のある患者に対しては胎児に対する危険性を周知すること。EVKEEZA 投与開始前に妊娠検査を行うことを考慮する。妊娠の可能性のある患者に対しては、本薬投与中及び最終投与後最低5カ月間、有効な方法で避妊を行うよう助言すること [特定集団に対する投与 (8.1, 8.3)参照]。

6 副作用

臨床的意義のある次の副作用が、表示の項に記載されている。

- 重篤な過敏性反応 [警告及び使用上の注意 (5.1)参照]

6.1 治験での経験

治験が行われる条件はさまざまであるため、ある医薬品の治験でみられた副作用発現率を別の医薬品の治験における副作用発現率と直接比較することはできず、また、それが臨床現場でみられる発現率を反映するとも限らない。

成人及び小児 (12~17歳) の HoFH 患者における副作用

安全性データは、2件の無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験の併合データ (患者 81例に EVKEEZA を投与) に基づいている。EVKEEZA 投与例の平均年齢は 48 歳 (範囲: 15~75 歳) で、52%が女性、5%がヒスパニック系、82%が白人、7%がアジア系、3%が黒人またはアフリカ系アメリカ人、9%がその他人種であった。EVKEEZA 投与例 44 例 (54%) が HoFH であった。EVKEEZA の投与は、他の脂質低下療法 (最大耐量のスタチン、エゼチミブ、プロ蛋白転換酵素サブチリシン・ケキシシ 9 型 (PCSK9) 阻害薬、ロミタピド、アフエレーシス等) に上乗せして行われた。

プラセボ投与 1 例 (2%) 及び EVKEEZA 投与 2 例 (2%、アナフィラキシー 1 例を含む) で、副作用のため投与を中止した。最も高頻度であった副作用 (3%超の EVKEEZA 投与例で報告され、プラセボ群よりも高頻度であったもの) を表 1 に示す。

表 1: EVKEEZA を投与した 12~17 歳の成人及び小児患者の 3%超で発現し、プラセボ群よりも高頻度であった副作用 (24 週プラセボ対照試験の併合データ)

| 副作用 | プラセボ (N = 54) % | EVKEEZA (N = 81) % |
|------------|-----------------------|--------------------------|
| 上咽頭炎 | 13 | 16 |
| インフルエンザ様疾患 | 6 | 7 |
| 浮動性めまい | 0 | 6 |
| 鼻漏 | 0 | 5 |
| 悪心 | 2 | 5 |
| 四肢痛 | 0 | 4 |
| 無力症 | 0 | 4 |

EVKEEZA 投与例の 3%未満で発現し、プラセボ群よりも高頻度であったこれ以外の副作用としては、便秘、上気道感染、鼻閉及び腹痛があった。

軽度から中等度の一過性拡張期血圧低下と心拍数増加が EVKEEZA 点滴静注の治験において発現しているが、これらは介入を要するものではなく、点滴終了後消失した。

重篤な過敏症反応

アナフィラキシーは、プラセボ投与群では 0%であったものの、EVKEEZA 投与群で 1 例 (1%) 報告された。

インフュージョンリアクション

インフュージョンリアクションが、プラセボ投与群 2 例 (4%) 及び EVKEEZA 投与群 6 例 (7%) で報告されている。EVKEEZA 投与例で発現したインフュージョンリアクションは、注入部位そう痒感、発熱、筋力低下、悪心及び鼻閉であった。

小児 HoFH 患者 (5 歳~11 歳) における副作用

安全性データは、小児 HoFH 患者 20 例 (5~11 歳) を対象とした 3 部構成の非盲検試験結果をプールしたデータに基づくもので、治療期間中央値は 50 週であった。パート A では患者 6 例にまず EVKEEZA 15 mg/kg を単回静脈内投与し、その後次の用量を決定した。パート B は、ユニークな患者 14 例に EVKEEZA 15 mg/kg を 4 週 1 回静脈内投与する単群 24 週間試験であった [臨床試験 (14) 参照]。パート C は、パート A またはパート B から直接移行した患者 20 例を対象とし、EVKEEZA 15 mg/kg を 4 週間に 1 回静脈内投与する 48 週間延長試験で、患者平均年齢は 9 歳 (範囲: 5~11 歳)、女性 60%、白人 70%、アジア系 10%、黒人またはアフリカ系アメリカ人 5%、アメリカ先住民またはアラスカ先住民 5%、その他人種が 10%であった。これら患者で認められた

EVKKEEZA の安全性プロファイルは、成人及び 12 歳以上の小児患者で観察された安全性プロファイルと一致していたが、疲労が副作用が追加された。疲労は 3 人 (15%) の患者で報告された。

8 特定集団に対する投与

8.1 妊婦

リスクの概要

動物を用いた生殖試験のデータから、EVKKEEZA は妊娠患者に投与した場合胎児に有害である可能性がある。ヒトでこれまでに得られているデータは不十分であり、著明な先天性欠損、流産、母体や胎児における有害な転帰に関する薬剤関連リスクは評価できない。エビナクマブ dgnb はヒト IgG4 モノクローナル抗体であり [性状(11)参照]、ヒト IgG は胎盤関門を通過することが知られているため、エビナクマブ dgnb は母体から胎児に移行する可能性がある。

器官形成期にある妊娠ウサギにエビナクマブ dgnb を皮下投与したとき、ヒト最高推奨用量 (MRHD) を下回る用量で胎児奇形 (ドーム頭、水頭症、屈曲四肢等) が発現した。器官形成期にある妊娠ラットにエビナクマブ dgnb を MRHD を下回る用量で皮下投与した場合は、胚や胎児に対する有害作用は認められなかった。出生時のウサギ・ラット胎児血清において測定可能な血清中濃度のエビナクマブ dgnb がみられたことは、エビナクマブ dgnb が他の IgG 抗体と同様に胎盤関門を通過することを示している。(データ参照)。妊婦には胎児に対する危険性を周知すること。

適応集団における著明な先天性欠損と流産の推定背景リスクは不明である。米国における一般集団では、臨床的に認知された妊娠における著明な先天性欠損と流産の推定背景リスクはそれぞれ 2~4% 及び 15~20% である。

EVKKEEZA 投与中に患者が妊娠した場合、医療提供者は EVKKEEZA 暴露を電話 (1-833-385-3392) で報告すること。

データ

動物データ

妊娠ウサギを用いた胚・胎児発育試験において、エビナクマブ dgnb 1、5、10 及び 30 mg/kg を妊娠 7~19 日目の器官形成期に 3 日に 1 回 (Q3D) 皮下投与した。エビナクマブ dgnb はウサギにおいて、MRHD (15 mg/kg 4 週に 1 回投与) におけるヒト曝露量を下回る母体エビナクマブ dgnb 曝露量 (AUC ベース) で催奇形性を示し、ドーム頭、側脳室・第 3 脳室拡張及び前後肢屈曲の原因となった。胎児奇形はこれ以外にもみられたが (頭蓋・口蓋・中手骨の不規則及び異常骨化、大泉門及び/又は小泉門の拡大)、これらは著明な母体毒性 (全ての用量における流産と早産による早期死亡、母動物の体重増加量

減少、母動物の摂餌量減少を含む)に一致した。着床後損失、胚吸収(合計、早期及び後期)及び胎児体重減少の増加も母体毒性に一致した。10及び30 mg/kg/Q3D群の母動物から生まれた胎児の血清中では、エビナクマブ dgnb が母体血清中よりも高濃度であった。

妊娠ラットを用いた胚・胎児発育試験では、エビナクマブ dgnb 5、10、30及び100 mg/kg/Q3Dを妊娠6～18日目の器官形成期に皮下投与した。母動物のエビナクマブ dgnb 暴露量は、MRHDにおいて測定されたヒト暴露量よりも少なかった。エビナクマブ dgnb は100 mg/kg/Q3Dにおいて原因不明の母動物死亡を惹起した。エビナクマブ dgnb は胎盤を通過し、0.42～0.65の $C_{Fetal}/C_{Maternal}$ 比で検出された。いずれの用量でも、胚・胎児発生に対する有害作用は認められなかった。

妊孕性、胚・胎児発生及び出生前後発育に関する複合試験において、雌ラットにエビナクマブ dgnb 30及び100 mg/kg/Q3Dを交尾2週間前から妊娠21日目又は授乳21日目まで皮下注射により投与した。母動物の平均全身暴露量は、試験中を通じてMRHDにおけるヒト暴露量を下回った。母体毒性や発生毒性は認められなかった。

8.2 授乳婦

リスクの概要

ヒト又は動物の乳汁中におけるエビナクマブ dgnb の有無、母乳飼育中の乳児に対する影響及び乳汁産生に対する影響については、データがない。母体IgGがヒト乳汁中に存在することは知られているが、母乳飼育中の乳児における、エビナクマブ dgnb への局所消化管暴露や限定的な全身暴露に対する影響は不明である。発育及び健康に対して授乳は有益であるが、同時にEVKKEEZAに対する母親の臨床的必要性、さらには乳児がEVKKEEZA又は母親の基礎疾患から悪影響を受ける可能性を考慮することも必要である。

8.3 生殖可能な男女

妊娠検査

妊娠の可能性がある患者では、EVKEEZA 投与開始前に妊娠検査を行うことを考慮すること [警告及び使用上の注意 (5.2) 及び 特定集団に対する投与 (8.1) 参照]。

避妊

女性

動物実験の結果から、EVKEEZA の妊娠患者への投与は胎児に有害である可能性がある [特定集団に対する投与 (8.1) 参照]。妊娠の可能性がある患者は、EVKEEZA 投与中及び最終投与後最低 5 カ月間、有効な方法で避妊を行うべきである。

8.4 小児への投与

HoFH 治療において他の LDL-C 低下療法と併用したときの EVKEEZA の安全性と有効性は、5 歳以上の小児患者で確立されている。この適応での EVKEEZA の有用性は、適切な対照を置きよく管理された成人対象試験のエビデンスによって裏付けられており、5 歳以上の小児患者における有効性と安全性の追加データが得られている [副作用 (6.1) 及び 臨床試験 (14) 参照]。5～11 歳の小児患者における EVKEEZA の安全性プロファイルは成人及び 12 歳以上の小児患者と同様で、疲労が副作用として追加された。

5 歳未満の小児 HoFH 患者では、EVKEEZA の安全性と有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への投与

EVKEEZA の臨床試験には十分な数の 65 歳以上の高齢者が含まれていなかったため、このような患者が若齢者と異なる反応を示すかどうかは不明である。

11 性状

エビナクマブ dgnb はアンジオポエチン様蛋白 3 (ANGPTL3) 阻害モノクローナル抗体 (IgG4 アイソタイプ) で、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞浮遊培養物を用いて組み換え DNA 技術により製造される。エビナクマブ dgnb の分子量は約 146 kDa である。

EVKEEZA (エビナクマブ dgnb) 静注用は保存剤無添加の静脈内投与用滅菌溶液である。この溶液は透明～わずかに不透明、無色～微黄色で、可視的微粒子を認めない。

バイアル 1 本の含量は 345 mg/2.3 mL 又は 1,200 mg/8 mL。溶液 1 mL はエビナクマブ dgnb 150 mg、L-アルギニン塩酸塩 (14.8 mg)、L-ヒスチジン (0.74 mg)、L-ヒスチジン一塩酸塩一水和物 (1.1 mg)、L-プロリン (30 mg)、ポリソルベート 80 (1 mg) 及び注射用水 USP を含有し、pH は 6 である。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

エビナクマブ dgnb は、ANGPTL3 に結合しそれを阻害する組み換えヒトモノクローナル抗体である。ANGPTL3 は主として肝において発現しているアンジオポエチン様蛋白ファミリーの一つで、リポ蛋白リパーゼ (LPL) 及び血管内皮リパーゼ (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。ANGPTL3 がエビナクマブ dgnb によって阻害されると、LDL-C、高密度リポ蛋白コレステロール (HDL-C) 及びトリグリセリド (TG) が低下する。エビナクマブ dgnb は、LDL 生成の上流にある超低密度リポタンパク (VLDL) のプロセッシングと排出を促進することにより、LDL 受容体 (LDLR) の有無に関わらず LDL-C を低下させる。エビナクマブ dgnb が ANGPTL3 を遮断すると LPL と EL の活性が阻害されなくなり、それぞれによって TG と HDL-C が低下する。

12.2 薬力学

エビナクマブ dgnb を HoFH 患者に投与すると、LDL-C、総コレステロール (TC)、HDL-C、アポリポ蛋白 B 及び TG が低下する [臨床試験 (14) 参照]。

12.3 薬物動態

本項で述べる薬物動態パラメータは、特に断らない限り、エビナクマブ dgnb 15 mg/kg を 4 週に 1 回、静脈内投与したときのものである。

定常状態には 4 回投与後に到達し、蓄積比は 2 である。母集団薬物動態モデリングによれば、定常状態における成人患者のトラフ濃度平均値 (標準偏差) は 266 (120) mg/L であるのに対し、点滴投与終了時の成人患者の平均 C_{max} (標準偏差) は 718 (183) mg/L である。クリアランスが非線形であるため、HoFH 患者においてエビナクマブ dgnb の用量を 3 倍増量し 15 mg/kg 4 週に 1 回静脈内投与としたとき予想される定常状態における濃度時間曲線下面積 ($AUC_{tau,ss}$) の増加は、4.3 倍であった。

分布

母集団薬物動態解析により推定した定常状態における成人患者の分布容積は、約 4.7 L であった。

消失

エビナクマブ dgnb は、線形経路と非線形経路で並行して消失する。高濃度での消失は主として飽和を示さない蛋白分解経路によるもので、低濃度では、ANGPTL3 標的を介し、飽和を示す非線形消失が主体となる。消失半減期は血清中エビナクマブ dgnb 濃度によって変わり、一定ではない。

母集団薬物動態解析により、血清中エビナクマブ dgnb 濃度が定量下限 (78 ng/mL) を下回るまでの期間 (中央値) は、定常状態で 15 mg/kg を 4 週に 1 回静脈内に投与した場合、最終投与後約 20 週である。

代謝

エビナクマブ dgnb の正確な代謝経路は特定されていない。エビナクマブ dgnb はヒトモノクローナル IgG4 抗体であるため、内因性 IgG と同様に異化経路で小ペプチドとアミノ酸に分解されると予想される。

排泄

モノクローナル抗体であるエビナクマブ dgnb は、腎から排泄されないと考えられる。

特殊な集団

健康被験者 183 例と HoFH 患者 95 例のデータについて行った母集団薬物動態解析により、年齢 (12~75 歳)、性別、体重 (42~152 kg) 及び人種 (白人、アジア系、黒人またはアフリカ系アメリカ人及びその他人種) はエビナクマブ dgnb の暴露量に臨床的に有意な影響がないことが示唆されている。

小児患者

12~17 歳の HoFH 患者 3 例に、エビナクマブ dgnb 15 mg/kg を 4 週に 1 回静脈内投与したが、定常状態におけるトラフ濃度と投与終了時の濃度は成人患者でみられた範囲内であった。

5~11 歳の HoFH 患者 20 例に、エビナクマブ dgnb 15 mg/kg を 4 週に 1 回静脈内投与した。母集団薬物動態モデリングによると、小児患者における平均 (標準偏差) 定常トラフ濃度は 174 (74.1) mg/L、注入終了時平均 (標準偏差) C_{max} は 444 (111) mg/L である。定常状態トラフ濃度及び注入終了時濃度は成人患者で認められた濃度より低値であったが、その範囲内であった。

腎機能障害患者

エビナクマブ dgnb の定常状態における血清中トラフ濃度実測値は、軽度又は中等度腎機能障害患者と腎機能正常患者で同等であった。重度腎機能障害患者ではデータが得られていない。

肝機能障害患者

肝機能障害患者ではデータが得られていない。

薬物相互作用試験

エビナクマブ dgnb について、薬物相互作用試験は行われていない。治験において、エビナクマブ dgnb 投与前後にスタチン (アトルバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン) を服用していた患者でスタチン濃度は意味のある変化を示さなかった。背景脂

質低下療法を受けていた HoFH 患者とそうでなかった HoFH 患者で、エビナクマブ dgnb 濃度は同等であった。

12.6 免疫原性

抗薬物抗体発現率は、測定感度と特異性に大きく依存する。以下に記載する試験と、EVKKEEZA またはその他エビナクマブ dgnb 製品の他の試験では使用した抗体測定法が異なるため、それら試験で測定された抗薬物抗体発現率については意義のある比較ができない。これら試験の 24 週間投与期間中、

- 成人及び 12 歳以上の小児 HoFH 患者（試験 1 及び 2） [臨床試験 (14) 参照] では、EVKKEEZA 投与患者の抗エビナクマブ dgnb 抗体発現率は 0%（56 例中 0 例）であった。
- 5～11 歳の小児 HoFH 患者（試験 3） [臨床試験 (14) 参照] における抗エビナクマブ dgnb 抗体発現率は、EVKKEEZA 投与患者で 5%（20 例中 1 例）であった。抗エビナクマブ dgnb 抗体が発現したこの 1 例では、有効性及びエビナクマブ dgnb 濃度への影響は見られなかった。
- 抗エビナクマブ dgnb 抗体は発現率が低いいため、エビナクマブ製品の薬物動態、薬力学、安全性及び（又は）有効性に対するその影響は不明である。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、生殖障害

がん原性及び変異原性

エビナクマブ dgnb のがん原性試験は行われていない。エビナクマブ dgnb の変異原性は評価されていないが、モノクローナル抗体は DNA や染色体を変化させないと予想される。

生殖障害

性的に成熟した雌雄カニクイザルに 10、30 又は 100 mg/kg/週 of 皮下投与 (AUC に基づき MRHD のそれぞれ 0.2、1 及び 3 倍)、及び 100 mg/kg/週 of 静脈内投与 (AUC に基づき MRHD の 4 倍) を行った 6 カ月慢性毒性試験において、妊孕性の代用マーカー (発情周期、精巣体積、精液量、精子運動性、射精 1 回当たり総精子数及び生殖器組織学検査所見) に対する悪影響は認められなかった。

妊孕性、早期胚発生及び出生前後発育に関する複合試験において、雌ラットにエビナクマブ dgnb 30 及び 100 mg/kg/Q3D を交尾 2 週間前から皮下注射により投与したとき、雌動物の妊孕性に対する悪影響はいずれの用量でも認められなかった。エビナクマブ dgnb 暴露量は、AUC ベースで MRHD におけるヒト暴露量よりも小さかった。雄ウサギに交尾前 40 日間エビナクマブ dgnb を投与し、投与歴のない雌と交尾させたとき、雄動物の妊孕性に影響は認められなかった。雄ウサギに対するエビナクマブ dgnb 投与量は

100 及び 300 mg/kg/Q5D (静脈内投与) で、このときの暴露量は AUC ベースで MRHD におけるヒト暴露量のそれぞれ 2 倍及び 5 倍であった。

14 臨床試験

成人及び 12 歳以上の小児 HoFH 患者

ELIPSE-HoFH (NCT03399786 ; 試験 1) 試験は、HoFH 患者 65 例 (成人 63 例及び小児 2 例) において EVKEEZA の有効性をプラセボと比較、評価した、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験であった。24 週間の二重盲検投与期間中、患者は EVKEEZA 15 mg/kg 4 週間に 1 回静脈内投与群 (n=43) 又はプラセボ投与群 (n=22) に無作為割り付けした。この二重盲検投与期間終了後、65 例中 64 例が 24 週 of 非盲検拡大試験に進み、全例に EVKEEZA 15 mg/kg を 4 週に 1 回静脈内投与した。

患者には、背景治療として他の脂質低下療法が施行されていた (最大耐量のスタチン、エゼチミブ、PCSK9 阻害抗体、ロミタピド、リポ蛋白アフェレーシス等)。症例組入れは、アフェレーシス施行の有無と地域によって層別化した。HoFH の診断は、遺伝子検査による判定か、又は臨床的基準、すなわち未治療時の総コレステロール (TC) が 500 mg/dl を超えており、かつ 10 歳前に黄色腫が認められているか又は両親の TC が 250 mg/dl を超えている、に該当した場合とした。

ベースライン疾患及び人口統計学的特徴

本試験では、40% (65 例中 26 例) が LDL 受容体 (LDLR) 機能低下状態 (in vitro アッセイで受容体機能が 15%未満である、又は突然変異解析で LDLR 機能の低下又は欠失に至ると考えられる遺伝子変異がある場合と定義) であった。

ベースラインにおける平均 LDL-C は 255 mg/dL で、LDLR 機能低下患者のベースライン平均 LDL-C は 307 mg/dL であった。ベースラインにおいて、94%の患者でスタチン、75%でエゼチミブ、77%で PCSK9 阻害抗体、22%でロミタピドが投与されており、34%でリポ蛋白アフェレーシスが施行されていた。ベースラインにおける平均年齢は 42 歳 (範囲: 12~75 歳)。12%が 65 歳以上、54%が女性、3%がヒスパニック系、74%が白人、15%がアジア系、3%が黒人又はアフリカ系アメリカ人、8%がその他人種又は報告なしであった。

評価項目に関する結果

主要有効性評価項目は、ベースラインから 24 週目までの LDL-C 変化率 (%) とした。24 週目におけるベースラインからの平均 LDL-C 変化率の EVKEEZA 群とプラセボ群の差 (最小二乗平均値) は、-49% (95%信頼区間: -65%~-33%、 $p < 0.0001$) であった。24 週 of 非盲検 EVKEEZA 投与 (24~48 週) 後、ベースラインからの LDL-C 低下実測値は、プラセボから EVKEEZA にクロスオーバーした患者で差がなく、EVKEEZA が 48 週間投与された患者でも維持された。有効性の結果は表 2 を参照。

24 週目の EVKEEZA による LDL-C 低下は、年齢、性別、LDLR 活性制限、リポ蛋白アフェレーシス併用、背景脂質低下療法 (スタチン、エゼチミブ、PCSK9 阻害抗体、ロミタピド) 併用等、予め設定したサブグループ間で差がなかった。

表 2: ELIPSE-HoFH 試験(試験 1)において他の脂質低下療法が施行されていた HoFH 患者 (成人 63 例及び小児 2 例) の脂質パラメータ

| | LDL-C | ApoB | 非 HDL-C | TC | TG ^a | HDL-C ^a |
|---------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| ベースライン (平均)、mg/dL (N=65) | 255 | 171 | 278 | 322 | 124 | 44 |
| 最小二乗平均 値: EVKKEEZA (N = 43) | -47% | -41% | -50% | -47% | -55% | -30% ^b |
| 最小二乗平均 値: プラセボ (N = 22) | +2% | -5% | +2% | +1% | -5% | +1% ^b |
| プラセボとの 差の最小二乗 平均値 (95% CI) | -49% (-65~-33) | -37% (-49~-25) | -52% (-65~-39) | -48% (-59~-38) | -50% (-66~-35) | - ^b |

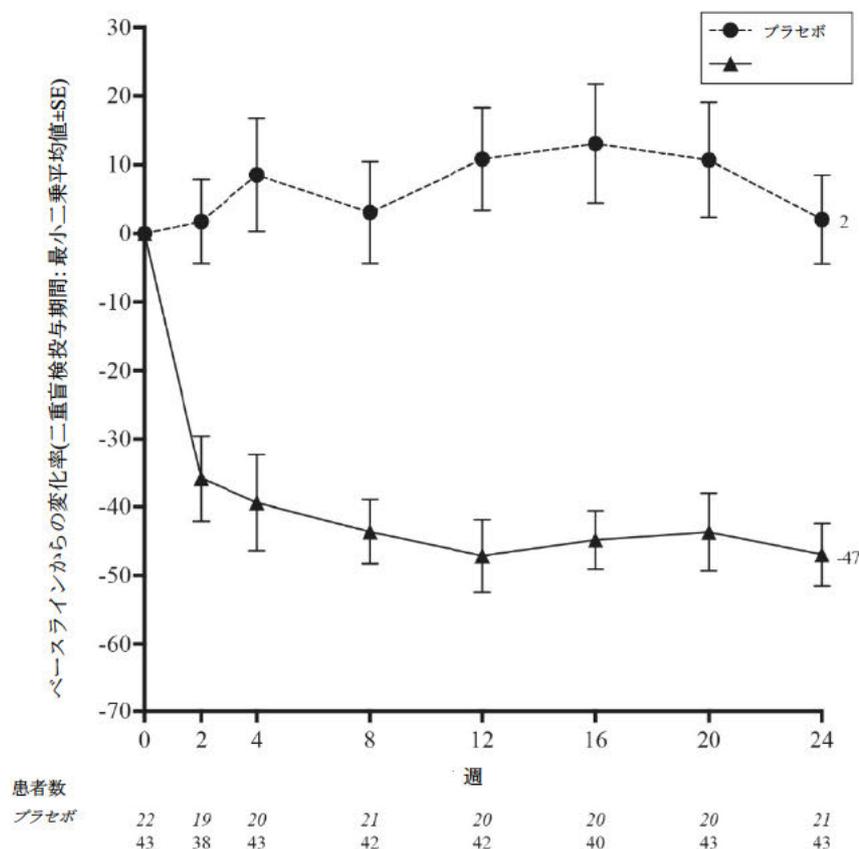
^a TG、HDL-C ともに、仮説検定では事前指定されていなかった。

^b 安全性評価集団をベースとした平均変化率 (EVKKEEZA: n=44、プラセボ: n=21)。完全性を期するため HDL-C を記載しているが、これは統計学的に解析した有効性評価項目ではなかった。プラセボ群の 1 例で 24 週目よりも前に試験が中止された。群間差と 95%信頼区間 (CI) は混合モデル反復測定値分析により推定した。

略語: HoFH=ホモ接合体家族性高コレステロール血症、ITT=intent-to-treat、LS 平均値=最小二乗平均値、N=無作為割付患者数、CI=信頼区間

LDL-C 変化率 (最小二乗平均値) の推移を [図 1](#) に示す。

図 1: ELIPSE-HoFH 試験 (試験 1) における HoFH 患者 (成人 63 例、小児 2 例) のベースラインから 24 週目までの LDL-C 変化率 (最小二乗平均値) の推移



略語: LS 平均値=最小二乗平均値、HoFH=ホモ接合体家族性高コレステロール血症、DBTP=二重盲検投与期間、SE=標準誤差

小児 HoFH 患者 (12~17 歳)

非盲検試験 (試験 2) では、小児 HoFH 患者 13 例 (12~17 歳) に、他の脂質低下療法 (スタチン、エゼチミブ、PCSK9 阻害抗体、リポ蛋白アフェレーシス等) の補助として EVKEZA 15 mg/kg を 4 週に 1 回静脈内投与した (治療期間中央値: 33 週)。24 週目におけるベースラインからの平均 LDL-C 変化率は、治療を終了し、24 週目に脂質が評価された 9 例において -52% であった。全体として、12~17 歳の小児 HoFH 患者の脂質パラメータに対する EVKEEZA の作用は一般に成人 HoFH 患者でみられたものと差がなかった。

小児 HoFH 患者 (5 歳~11 歳)

試験 R1500-CL-17100 (NCT04233918 ; 試験 3) は、5~11 歳の小児 HoFH 患者を対象とした多施設、3 部構成、単群、非盲検試験であった [副作用 (6.1) 参照]。この試験のパート B では HoFH 患者 14 名を対象とし、他の脂質低下療法 (スタチン、エゼチミブ、ロミタピド、リポ蛋白アフェレーシス等) の補助として EVKEZA 15 mg/kg を 4 週に 1 回静脈内投与し、24 週間の有効性を検証した。

ベースライン疾患及び人口統計学的特徴

パート B におけるベースライン時の平均 LDL-C は 264 mg/dL であった。

ベースライン時には、患者の 86% にスタチン、93% にエゼチミブ、14% にロミタピドを投与、50% にリポ蛋白アフェレーシスを実施していた。

ベースライン時の平均年齢は 9 歳 (範囲 5~11 歳) で、女性 57%、ヒスパニック 0%、白人 57%、アジア系 14%、黒人またはアフリカ系アメリカ人 7%、アメリカ先住民またはアラスカ先住民 7%、その他人種 14% であった。平均体重は 40kg、ボディマス指数 (BMI) 20kg/m² であった。

評価項目に関する結果

主要有効評価項目は、ベースラインから 24 週目までの LDL-C の変化率とした。24 週目のベースラインからの LDL-C 計算値平均変化率は -48% (95% 信頼区間: -69% ~ -28%) であった。有効性に関する結果については表 3 を参照。この試験で観察された HDL-C と TG の減少は、試験 1 で見られた変化と差がなかった (表 2 参照)。

24 週目に観察された EVKEEZA による LDL-C 低下は、年齢、性別、LDLR 活性制限、リポ蛋白アフェレーシス併用、背景脂質低下剤 (スタチン、エゼチミブ、ロミタピド) 併用等のベースライン特性による差が見られなかった。

表 3： 脂質低下剤を併用し、EVKEEZA を投与した HoFH 小児患者（5～11 歳）における脂質パラメータ（臨床試験 3）

| | LDL-C | ApoB | 非 HDL-C | TC |
|--|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| ベースライン (平均値) (N=14) | 264 mg/dL | 168 mg/dL | 282 mg/dL | 316 mg/dL |
| 24 週目のベース ラインからの変 化率 (95% CI) | -48 (-69 to -28) | -41 (-59 to -24) | -49 (-68 to -30) | -49 (-65 to -33) |

略語： HoFH=ホモ接合体家族性高コレステロール血症、N=無作為割付患者数、CI=信頼区間

16 包装/貯法及び取り扱い

EVKEEZA (エビナクマブ dgnb) 静注用は透明～わずかに不透明で無色～微黄色の溶液である。本薬は 1 箱に単回使用バイアル 1 本入りである。

- 345 mg/2.3 mL (150 mg/mL) NDC 61755-013-01
- 1,200 mg/8 mL (150 mg/mL) NDC 61755-010-01

貯法

冷蔵庫内で 2～8 °C (36～46 °F) で保存すること。バイアルは外箱に入れ、遮光状態で保存すること。凍結させない、振り混ぜないこと。

EVKEEZA は保存剤無添加である。希釈溶液を直ちに使用しない場合は、2～8 °C (36～46 °F) の冷蔵下で 24 時間、又は 25 °C (77 °F) 以下の室温で 6 時間まで保存できる (いずれも点滴静注溶液調製時点から点滴静注終了までの時間) [用法・用量 (2.2) 参照]。

17 患者相談用情報

患者に対し、FDA 承認済の患者用表示 (患者向け情報) を読むよう助言すること。

過敏症反応

患者に対し、EVKEEZA の投与に伴い過敏症反応が発現していることを説明する。過敏症反応の徴候や症状が出た場合は直ちにかかりつけの病院に連絡するよう助言すること [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。

胚・胎児毒性

妊娠患者及び妊娠の可能性のある患者に対し、胎児に対する危険性を説明し、妊娠がわかったり、疑われた場合はかかりつけの病院に申し出るよう助言する。妊娠の可能性のある患者には、EVKEEZA 投与中及び最終投与後 5 カ月間、有効な方法で避妊を行うよ

う助言する。妊娠した患者には、その旨を 1-833-385-3392 に報告するよう促す [警告及び使用上の注意 (5.2) 及び 特定集団に対する投与 (8.1, 8.3) 参照]。

製造者:

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

777 Old Saw Mill River Road

Tarrytown, NY 10591-6707

U.S. License No. 1760

EVKEEZA™商標権利者: Regeneron Pharmaceuticals Inc.

All rights reserved.

© 2023, Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

1.6.4 CCDS

COMPANY CORE DATA SHEET (CCDS)

TRADENAME: EVKEEZA
EVINACUMAB

Version ■■■■

Confidential

*97-112頁は非公開のため省略

Approval Date: ■■■■ 20■■■

Replaces Document Approved On: ■■■■ 20■■■

エブキーザ点滴静注液 345mg

第 1 部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

Ultragenyx Japan 株式会社

Table of Contents

| | | |
|-------|--------------------------|---|
| 1.7.1 | 同種同効品一覧表 | 3 |
| 1.7.2 | ロミタピドメシル酸塩カプセル添付文書 | 4 |

1.7 同種同効品一覧表

1.7.1 同種同効品一覧表

同種同効品として、ロミタピドメシル酸塩（ジャクスタピッドカプセル 5 mg／同 10 mg／同 20 mg）を選定した。また、同品目の添付文書を添付した。

表 1.7.1-1 同種同効品一覧表

| | | |
|---------|----------------------|---|
| 販売名 | エブキーザ点滴静注液345mg | ジャクスタピッドカプセル5mg ジャクスタピッドカプセル10mg ジャクスタピッドカプセル20mg |
| 一般名 | エビナクマブ（遺伝子組換え） | ロミタピドメシル酸塩 |
| 会社名 | Ultragenyx Japan株式会社 | レコルダティ・レア・ディジーズ・ ジャパン株式会社 |
| 効能又は効果 | ホモ接合体家族性高コレステロール血症 | ホモ接合体家族性高コレステロール血症 |
| 添付文書改訂日 | － | 2022年11月改訂（第1版） |

1.7.2 ロミタピドメシル酸塩カプセル添付文書

貯 法：室温保存

有効期間：36箇月

| | カプセル 5 mg | カプセル10mg | カプセル20mg |
|------|------------------|------------------|------------------|
| 承認番号 | 22800AMX00704000 | 22800AMX00705000 | 22800AMX00706000 |
| 販売開始 | 2016年12月 | | |

高脂血症治療剤
ロミタピドメシル酸塩カプセル

ジャクスタピッド®カプセル 5 mg
ジャクスタピッド®カプセル 10 mg
ジャクスタピッド®カプセル 20 mg
Juxtapid. Capsules

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤投与により、肝機能障害が発現するため、肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても投与開始から1年間は、増量前もしくは月1回のいずれか早い時期に肝機能検査（少なくともASTとALT）を実施すること。2年目以降は少なくとも3ヵ月に1回かつ増量前には必ず検査を実施すること。肝機能検査値の異常が認められた場合にはその程度及び臨床症状に応じて、減量又は投与中止等適切な処置をとること。[7. 1、7. 2、8. 1、8. 4、11. 1. 1 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9. 4、9. 5 参照]
- 2.2 中等度又は重度の肝機能障害のある患者及び血清中トランスアミンナーゼ高値が持続している患者 [9. 3. 1、16. 6. 1 参照]
- 2.3 中程度又は強いCYP3A阻害作用を有する薬剤を投与中の患者 [10. 1 参照]
- 2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

| 販売名 | ジャクスタピッドカプセル 5 mg | ジャクスタピッドカプセル10mg | ジャクスタピッドカプセル20mg |
|------|---|--|--|
| 有効成分 | 1カプセル中にロミタピドメシル酸塩5.69mg（ロミタピドとして5 mg） | 1カプセル中にロミタピドメシル酸塩11.39mg（ロミタピドとして10mg） | 1カプセル中にロミタピドメシル酸塩22.77mg（ロミタピドとして20mg） |
| 添加剤 | 乳糖水和物、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム | | |

3.2 製剤の性状

| 販売名 | ジャクスタピッドカプセル 5 mg | ジャクスタピッドカプセル10mg | ジャクスタピッドカプセル20mg |
|-------|--|---|--|
| 色・剤形 | 暗橙色（頭部）／暗橙色（胴部）の硬カプセル剤、「A733」及び「5 mg」の黒色印字 | 暗橙色（頭部）／白色（胴部）の硬カプセル剤、「A733」及び「10mg」の黒色印字 | 白色（頭部）／白色（胴部）の硬カプセル剤、「A733」及び「20mg」の黒色印字 |
| 外形 | | | |
| 大きさ | 長径約19.4mm 短径約 6.9mm | 長径約19.4mm 短径約 6.9mm | 長径約19.4mm 短径約 6.9mm |
| 重量 | 約176mg | 約276mg | 約276mg |
| 識別コード | A733／5 mg | A733／10mg | A733／20mg |

4. 効能又は効果

ホモ接合体家族性高コレステロール血症

5. 効能又は効果に関連する注意

他の経口脂質低下薬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。

6. 用法及び用量

通常、成人には、1日1回夕食後2時間以上あけて、ロミタピドとして5 mgの経口投与から開始する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には2週間以上の間隔をあけて10mgに増量する。さらに増量が必要な場合には、4週間以上の間隔で忍容性を確認しながら段階的に20mg、40mgに増量することができる。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤を投与中に血清トランスアミンナーゼ高値を認めた場合の用量調節及び肝機能検査の実施時期は以下を参考に行うこと。[1.、8. 1、8. 4、11. 1. 1 参照]

| AST又はALT値 | 投与法と肝機能検査の実施時期 |
|------------------|---|
| 基準値上限の3倍以上かつ5倍未満 | (1) 1週間以内に再検査を実施する。 (2) 高値が確認された場合は減量を行い、他の肝機能検査（アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、プロトロンビン時間国際標準比 [PT-INR] 等の測定）を行う。 (3) 毎週肝機能検査を実施し、肝機能異常（ビリルビン上昇又はPT-INR延長）を認めた場合、血清トランスアミンナーゼ値が基準値上限の5倍を超えた場合、又は4週間程度経過しても基準値上限の3倍を下回らない場合には休薬する。 (4) 血清トランスアミンナーゼ値が基準値上限の3倍未満まで回復した後、本剤の投与を再開する場合、減量を検討するとともに肝機能検査をより頻回に実施すること。 |
| 基準値上限の5倍以上 | (1) 投与を中止し、他の肝機能検査（アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、PT-INR等の測定）を行う。 (2) 血清トランスアミンナーゼ値が基準値上限の3倍を下回った場合は、投与の再開を考慮する。再開する場合は、投与中止時の用量よりも低い用量で投与を開始するとともに肝機能検査をより頻回に実施すること。 |

7.2 血清トランスアミンナーゼ値の上昇が肝機能障害の臨床症状（悪心、嘔吐、腹痛、発熱、黄疸、嗜眠、インフルエンザ様症状等）を伴う場合、もしくは基準値上限の2倍以上のビリルビン高値又は活動性肝疾患を伴う場合には、本剤の投与を中止すること。[1.、8. 1、11. 1. 1 参照]

- 7.3 胃腸障害の発現を抑えるために服用時期（夕食後2時間以上の間隔をあけて服用）を遵守するよう指導すること。臨床試験において食直後に服用したときに胃腸障害の発現割合が高くなる傾向が認められている。[8.5、11.1.2、16.2.2 参照]
- 7.4 軽度の肝機能障害のある患者では、1日20mgを超えて投与しないこと。[9.3.2、11.1.1、16.6.1 参照]
- 7.5 腎機能障害患者では増量間隔の延長や最大用量の減量を考慮し、末期腎不全患者では1日20mgを超えて投与しないこと。[9.2、16.6.2 参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても投与開始から1年間は、増量前もしくは月1回のいずれか早い時期に肝機能検査（少なくともASTとALT）を実施すること。2年目以降は少なくとも3ヵ月に1回かつ増量前には必ず検査を実施すること。投与中に肝機能検査値の異常が認められた場合にはその程度及び臨床症状に応じて、減量又は投与中止等適切な処置をとること。[1、7.1、7.2、8.4、11.1.1 参照]
- 8.2 本剤投与により肝脂肪の増加が認められ、脂肪性肝炎や肝臓の線維化に至るおそれがあることから、投与中は定期的に超音波検査や血液検査等を行うこと。[11.1.1 参照]
- 8.3 飲酒によって肝脂肪が増加し、肝機能障害を誘発又は悪化させるおそれがあるため、飲酒を控えるよう指導すること。
- 8.4 肝機能障害を生じるおそれのある他の薬剤と本剤を併用する場合には慎重に行い、肝機能検査をより頻回に実施することが望ましい。[1、7.1、8.1 参照]
- 8.5 本剤投与による胃腸障害を低減するため、本剤服用中は低脂肪食（脂肪由来のカロリーが摂取カロリーの20%未満）を摂取するよう指導すること。[7.3、11.1.2 参照]
- 8.6 本剤投与によって小腸における脂溶性栄養素の吸収が低下するおそれがあるため、本剤服用中は、食事に加えてビタミンE、リノール酸、 α リノレン酸（ALA）、エイコサペンタエン酸（EPA）及びドコサヘキサエン酸（DHA）を毎日摂取するよう指導すること。[9.1.1 参照]
- 8.7 本剤投与によりビタミンKの吸収が低下し、出血が発現するおそれがあるため、本剤投与時には、定期的にPT-INRを測定し、出血の発現に注意すること。[9.1.2、10.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 吸収不良をきたしやすい慢性の腸又は膵疾患を有する患者
脂溶性栄養素欠乏のリスクが高まるおそれがある。[8.6 参照]
- 9.1.2 出血傾向及びその素因のある患者
出血の危険性が増大するおそれがある。[8.7、10.2 参照]
- 9.2 腎機能障害患者
本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[7.5、16.6.2 参照]
- 9.3 肝機能障害患者
- 9.3.1 中等度又は重度の肝機能障害のある患者及び血清中トランスアミナーゼ高値が持続している患者
投与しないこと。肝機能障害を増悪させるおそれがある。また、本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。[2.2、16.6.1 参照]
- 9.3.2 軽度の肝機能障害のある患者
肝機能障害を増悪させるおそれがある。また、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[7.4、16.6.1 参照]
- 9.4 生殖能を有する者
本剤の投与に際しては、妊娠する可能性のある女性に対して以下について説明及び指導し、本剤投与開始前及び投与

期間中は定期的に妊娠検査を行い、妊娠していないことを確認すること。[2.1、9.5 参照]

- ・妊娠中に本剤を服用した場合に胎児に影響を及ぼすおそれがあること。
- ・避妊薬単独での避妊を避けること。なお、本剤を服用中に嘔吐や下痢が発現した場合に経口避妊薬からのホルモン吸収が不完全になるおそれがあること。
- ・妊娠した場合もしくは疑いがある場合には直ちに医師に連絡すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット、フェレット）で催奇形性（膈ヘルニア、内臓奇形、四肢奇形、骨格異常等）が認められており、このときのラットの曝露量は臨床曝露量（AUC₀₋₂₄換算）と同等以下であった^{1,2)}。[2.1、9.4 参照]

9.6 授乳婦

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こと。母乳中への移行は不明である。

9.7 小児等

- 9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.7.2 幼若ラットを用いた反復毒性試験において、性成熟遅延（包皮分離や陰開口の遅延）及び運動機能低下（後肢握力低下）が認められている³⁾。

9.8 高齢者

一般に、生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤は、主に肝代謝酵素CYP3Aで代謝される。本剤はCYP3A、CYP2C9、P-糖タンパク質（*in vitro*）阻害作用を有する。[16.4、16.7.1、16.7.2 参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|------------------------|-------------------------------------|
| 強いCYP3A阻害剤 クラリスロマイシン（クラリス） インジナビル（クリキシバン） イトラコナゾール（イトリゾール） ネルフィナビル（ピラセプト） サキナビル（インビラーゼ） テラプレビル（テラピック） ボリコナゾール（ブイフェンド） リトナビル含有製剤（ノービア、カレトラ、ヴィキラックス） コビススタット含有製剤（スタリビルド） [2.3、16.7.2 参照] | 本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。 | これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の代謝が阻害される。 |
| 中程度のCYP3A阻害剤 アプレピタント（イメンド） アタザナビル（レイアタツ） シプロフロキサシン（シプロキサ） クリゾチニブ（ザーコリ） ジルチアゼム（ヘルベッサ） エリスロマイシン（エリスロシン） フルコナゾール（ジフルカン） ホスアンブレナビル（レクシヴァ） イマチニブ（グリベック） ベラパミル（ワソラン） ミコナゾール（ゲル剤・注射剤）（フロリードゲル経口用、フロリードF注） トフィソバム（グランダキシン） [2.3、16.7.2 参照] | 本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。 | これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の代謝が阻害される。 |

10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|--|--|
| 弱いCYP3A阻害剤 アトルバスタチン、シメチジン、シロスタゾール、経口避妊薬、イストラデフィン等 [16.7.2 参照] | 本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤を減量した上で、患者の状態を確認しながら慎重に投与すること。 | これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の代謝が阻害される。 |
| CYP3A誘導剤 リファンピシン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、モダフィニル等 [16.7.2 参照] | 本剤の血中濃度が低下するおそれがあるため、患者の状態を確認しながら慎重に投与すること。 | これらの薬剤がCYP3Aを誘導することにより、本剤の代謝が促進される。 |
| CYP3Aの基質となる薬剤 シンバスタチン、トリアゾラム、ロスバスタチン等 [16.7.3 参照] | CYP3Aの基質の血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤と併用する場合には必要に応じてこれらの薬剤の減量を考慮すること。 | 本剤がCYP3Aを阻害することにより、CYP3Aの基質の代謝が阻害される。 |
| ワルファリン [16.7.3 参照] | ワルファリンの血中濃度が上昇し、PT-INRが上昇するおそれがある。ワルファリンを服用している患者ではPT-INRを定期的に測定し、特に本剤の用量を変更した場合は必ずPT-INRを測定すること。PT-INRに応じてワルファリンの用量を調節すること。 | 本剤がCYP2C9を阻害することにより、ワルファリンの代謝が阻害される。 |
| P-糖タンパク質の基質となる薬剤 コルヒチン、ジゴキシン、フェキソフェナジン等 [16.7.1 参照] | P-糖タンパク質による消化管からの排泄が阻害され、P-糖タンパク質の基質となる薬剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤と併用する場合には必要に応じてこれらの薬剤の減量を考慮すること。 | 本剤がP-糖タンパク質を阻害することにより、P-糖タンパク質の基質の排泄が阻害される。 |
| 陰イオン交換樹脂 コレステラミン等 | 本剤の血中濃度が低下するおそれがあるため、本剤と併用する場合は間隔をあけて服用すること。 | 同時に服用した場合に、本剤の吸収が遅延するおそれがある。 |
| グレープフルーツジュース | 本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。本剤投与中はグレープフルーツジュースの摂取は避けること。 | グレープフルーツに含まれる成分により、本剤の代謝が阻害される。 |
| 抗凝固剤 ヘパリン、エドキサパン、ワルファリン等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ、アルテプラーゼ等 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン、クロピドグレル等 [8.7、9.1.2 参照] | 出血の危険性を増大させるおそれがある。併用する場合には、患者の状態を十分に観察する等注意すること。 | 本剤投与により、ビタミンKの吸収が低下し、これらの薬剤による出血の危険性が増大するおそれがある。 |

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝炎（頻度不明）、肝機能障害（44.4%）

肝炎、AST、ALTの上昇があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査等の観察を十分に行うこと。[1.、7.1、7.2、7.4、8.1、8.2 参照]

11.1.2 胃腸障害（100%）

重度の下痢等、胃腸障害があらわれることがある。[7.3、8.5 参照]

11.2 その他の副作用

| | 10%以上 ^{注2)} | 5~10%未満 ^{注2)} | 5%未満 ^{注2)} | 頻度不明 ^{注1)} |
|------------------|-------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|---|
| 胃腸障害 | 腹部不快感、腹部膨満、腹痛、上腹部痛、下痢、消化不良、放屁、悪心、嘔吐 | 便秘、便秘切迫、胃炎、胃腸音異常、胃食道逆流性疾患、直腸しぶり | 下腹部痛、空気嚥下、おくび、軟便、胃拡張、胃障害、痔出血 | 腹部圧痛、便通不規則、口の乾燥、嚥下障害、便秘、変色糞、胃腸障害、胃腸痛、血便、過敏性腸症候群、直腸出血 |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | | | 疲労、倦怠感 | 無力症、胸痛、悪寒、異常感、歩行困難、空腹、インフルエンザ様疾患、疼痛、末梢腫脹、発熱 |
| 肝胆道系障害 | | 脂肪肝 | | 肝腫大 |
| 感染症及び寄生虫症 | | 胃腸炎 | | 気管支炎、ウイルス性胃腸炎、感染、インフルエンザ、鼻咽頭炎、肺炎、副鼻腔炎、上気道感染症、尿路感染、ウイルス性感染 |
| 臨床検査 | 体重減少、ALT増加 | AST増加、肝機能検査異常 | ALP増加、カリウム減少、INR異常、トランスアミナーゼ上昇 | 血中ビリルビン上昇、血中コレステロール増加、血中CK上昇、血中ブドウ糖減少、血中ブドウ糖上昇、血圧上昇、血中トリグリセライド上昇、血中尿素増加、ヘモグロビン減少、心拍数増加、肝酵素上昇、高比重リポ蛋白減少、体重増加 |
| 代謝及び栄養障害 | | 食欲減退 | | 脱水、体重変動 |
| 神経系障害 | | 頭痛 | めまい、片頭痛 | 平衡障害、脳血管障害、味覚障害、嗜眠、意識消失、錯感覚、痙攣発作、傾眠 |
| 皮膚及び皮下組織障害 | | | 薬疹、斑状出血、湿疹、丘疹、アレルギー性そう痒症、発疹、紅斑性皮疹 | 脱毛症、紅斑、毛髪異常成長、多汗症、そう痒症、蕁麻疹 |
| 血液及びリンパ系障害 | | | 鉄欠乏性貧血 | 貧血、血液疾患、内出血発生の増加傾向、リンパ節症 |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | | | 筋肉痛 | 関節痛、背部痛、関節硬直、筋萎縮、筋攣縮、筋力低下、筋骨格系胸痛、筋骨格系不快感、筋骨格痛、筋骨格硬直、四肢痛 |
| 心臓障害 | | | | 狭心症、冠動脈狭窄、心筋梗塞、心筋虚血、動悸 |
| 耳および迷路障害 | | | | 耳鳴 |
| 免疫系障害 | | | | 過敏症 |
| 精神障害 | | | | 異常な夢、怒り、不安、うつ病、初期不眠症、不眠症 |
| 腎および尿路障害 | | | | 頻尿 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | | 咳嗽、呼吸困難、鼻出血、口咽頭痛、鼻漏、咽喉刺激感 |
| 血管障害 | | | | 潮紅、ほてり、高血圧、低血圧、血栓症 |

注1) 海外の自発報告のみで認められている副作用については、頻度不明とした。

注2) 国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験より算出した。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

マウスを用いたがん原性試験⁴⁾において、臨床曝露量と同等以下の曝露量 (AUC₀₋₂₄換算) から肝臓及び小腸の腺腫、癌腫又はそれらの混合腫瘍の増加が認められた。また、ラットを用いたがん原性試験⁵⁾では、臨床曝露量と同等の曝露量 (AUC₀₋₂₄換算) において雄で膵腺房細胞腺腫、多発性膵臓腺腫及び空腸癌腫が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 LDL-C高値の健康成人

LDL-C高値の日本人健康成人に本剤を10mg、20mg、又は40mgの用量で単回投与し、その7日後から各用量を1日1回14日間反復経口投与したとき、ロミタピドの薬物動態パラメータは表1及び図1のとおりであった⁶⁾。

表1：LDL-C高値の日本人健康成人における薬物動態パラメータ

| | | 10mg (10例) | 20mg (6例) | 40mg (6例) |
|---|----|-----------------------------|----------------------|--------------------|
| C _{max} ^a (ng/mL) | 単回 | 0.570 (0.285) | 1.70 (0.49) | 3.93 (0.75) |
| | 反復 | 2.46 (0.88) | 5.96 (2.79) | 19.7 (6.2) |
| T _{max} ^b (hr) | 単回 | 4.00 (2.00, 6.00) | 9.00 (4.00, 12.0) | 4.00 (2.0, 6.0) |
| | 反復 | 4.0 (1.0, 4.0) | 4.0 (1.0, 8.0) | 4.0 (4.0, 4.0) |
| AUC _{0-∞} ^a (ng·hr/mL) | 単回 | 37.3 (16.7) ^c | 68.6 (17.4) | 168 (58.9) |
| AUC _r ^a (ng·hr/mL) | 反復 | 38.1 (14.1) | 91.3 (29.5) | 263 (64) |
| t _{1/2} ^a (hr) | 単回 | 79.5 (5.55) ^c | 50.5 (2.59) | 58.8 (13.3) |
| | 反復 | 62.6 (10.1) | 56.1 (9.9) | 49.7 (11.3) |

a 平均値 (標準偏差)

b 中央値 (最小値, 最大値)

c 7例のデータを用いた。

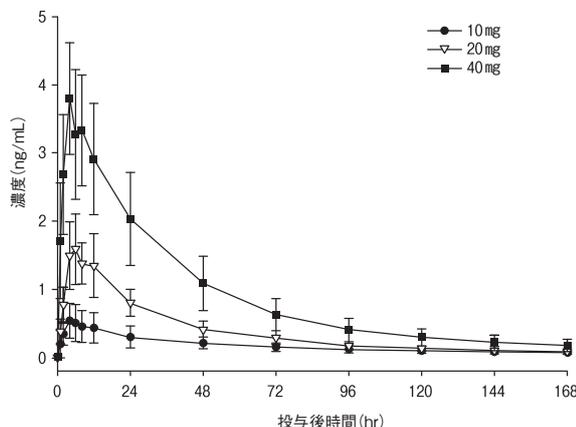


図1：LDL-C高値の日本人健康成人における単回漸増投与時の血漿中濃度 (平均 (標準偏差))

16.1.2 ホモ接合体家族性高コレステロール血症患者

日本人ホモ接合体家族性高コレステロール血症患者に、本剤を1日1回経口投与 (ロミタピドとして5mgを開始用量とし、各被験者の最大耐量に達するまで漸増) したとき、血漿中のロミタピドのトラフ濃度は表2のとおりであった。

表2：本剤を反復漸増投与したときのロミタピドのトラフ濃度

| | 5 mg | 10mg | 20mg | 40mg |
|------------------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 例数 | 9 | 8 | 7 | 1 |
| 測定サンプル数 | 21 | 19 | 35 | 7 |
| トラフ濃度 (ng/mL) | 1.00±0.35 | 1.78±0.70 | 3.61±1.36 | 13.39±4.15 |

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

本剤の絶対生物学的利用率は約7%であった⁷⁾ (外国人データ)。

16.2.2 食事の影響

食事の影響試験において、ロミタピドのC_{max}及びAUCは空腹時と比べて高脂肪食後ではそれぞれ77.3%及び57.6%、低脂肪食後ではそれぞれ69.6%及び27.5%増加した (外国人データ)。[7.3 参照]

16.3 分布

定常状態における本剤の分布容積の平均値は985~1292Lであった。血漿タンパク結合率は99.8%であった⁸⁾ (外国人データ)。

16.4 代謝

本剤は主にCYP3A4により代謝され、主な代謝物はM1 (ペリジニルN-脱プロピル化体) 及びM3 (酸化的脱ペリジニル体) であった⁹⁾。[10. 参照]

16.5 排泄

マスバランス試験において、糞便中及び尿中への排泄率の平均はそれぞれ52.9%及び35.1%であった¹⁰⁾ (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者における薬物動態

軽度又は中等度の肝機能障害患者 (それぞれChild-Pughスコア5~6及び7~9) にロミタピドとして60mg^{注1)}を投与したとき、中等度の肝機能障害患者では、健康被験者と比べてロミタピドのAUC_{0-inf}が164%、C_{max}が361%高かった。軽度の肝機能障害患者では、健康被験者と比べてAUC_{0-inf}が47%、C_{max}が4%高かった¹¹⁾ (外国人データ)。[2.2、7.4、9.3.1、9.3.2 参照]

16.6.2 腎機能障害患者における薬物動態

血液透析を受けている末期腎不全患者にロミタピドとして60mg^{注2)}を投与したとき、健康被験者と比べて、血液透析を受けている末期腎不全患者ではロミタピドのAUC_{0-inf}が40%、C_{max}が50%高かった¹²⁾ (外国人データ)。[7.5、9.2 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 In vitro試験

本剤はP-糖タンパク質阻害作用を有することが示された¹³⁾。また、M1はCYP1A2の時間依存的阻害作用を有し、M3はCYP2C8の時間依存的阻害作用を有することが示された¹⁴⁾。[10.、10.2 参照]

16.7.2 併用薬がロミタピドの薬物動態に及ぼす影響

併用薬との薬物相互作用試験の結果を表3に示す¹⁵⁻¹⁸⁾ (外国人データ)。

表3：併用薬がロミタピドの薬物動態に及ぼす影響

| 併用薬 | 併用薬の用法・用量 | 本剤の用法・用量 | 例数 | ロミタピドの薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時 | |
|---|------------------------|--------------------------|----|------------------------------|------------------|
| | | | | AUC | C _{max} |
| ケトコナゾール* [10.、10.1 参照] | 200mgを1日2回9日間 | 60mg ^{注1)} 単回投与 | 30 | 同時併用投与 | 27.25 14.82 |
| アトルバスタチン [10.2 参照] | 80mgを1日1回11日間 | 20mg単回投与 | 32 | 同時併用投与 | 1.90 2.13 |
| | | | | 12時間間隔で投与 | 1.30 1.25 |
| 経口避妊薬 (エチニルエストラジオール/ノルゲステメート**) [10.2 参照] | 0.035mg/0.2mgを1日1回21日間 | 20mg単回投与 | 32 | 同時併用投与 | 1.32 1.41 |
| | | | | 12時間間隔で投与 | 1.17 1.25 |
| モタフィニル [10.2 参照] | 200mgを1日1回11日間 | 20mg単回投与 | 18 | 同時併用投与 | 0.87 1.13 |

*：経口剤・注射剤は、国内未発売

**：ノルゲステメートは、国内未承認

16.7.3 併用薬の薬物動態に及ぼす本剤の影響

併用薬との薬物相互作用試験の結果を表4に示す^{19,20)} (外国人データ)。

表4：本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

| 併用薬 | 併用薬の用法・用量 | 本剤の用法・用量 | 例数 | 併用薬の薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時 | |
|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|----|--|------------------------------|
| | | | | AUC | C _{max} |
| シンバスタチン [10.2 参照] | 40mg 単回投与 | 60mg ^{注)} を 1日1回 7日間 | 16 | シンバスタチン シンバスタチン酸 | 1.99 1.71 2.02 1.57 |
| | 20mg 単回投与 | 10mgを 1日1回 7日間 | 15 | シンバスタチン シンバスタチン酸 | 1.62 1.39 1.65 1.35 |
| ワルファリン [10.2 参照] | 10mg 単回投与 | 60mg ^{注)} を 1日1回 12日間 | 16 | R体ワルファリン S体ワルファリン | 1.28 1.30 1.14 1.15 |
| アトルバスタチン [10.2 参照] | 20mg 単回投与 | 60mg ^{注)} を 1日1回 7日間 | 15 | アトルバスタチン酸 | 1.52 1.63 |
| | | | | 2-ヒドロキシアトルバスタチン 4-ヒドロキシアトルバスタチン 活性代謝物の合計 | 1.07 1.49 1.29 1.38 |
| アトルバスタチン [10.2 参照] | 20mg 単回投与 | 10mgを 1日1回 7日間 | 16 | アトルバスタチン酸 | 1.11 1.19 |
| | | | | 2-ヒドロキシアトルバスタチン 4-ヒドロキシアトルバスタチン 活性代謝物の合計 | 1.01 1.41 1.05 1.12 |
| ロスバスタチン [10.2 参照] | 20mg 単回投与 | 60mg ^{注)} を 1日1回 7日間 | 18 | ロスバスタチン | 1.32 1.04 |
| | 20mg 単回投与 | 10mgを 1日1回 7日間 | 10 | ロスバスタチン | 1.02 1.06 |
| フェノフィブラート | 145mg 単回投与 | 10mgを 1日1回 7日間 | 10 | フェノフィブリン酸 | 0.90 0.71 |
| エゼチミブ | 10mg 単回投与 | 10mgを 1日1回 7日間 | 10 | エゼチミブ (非抱合体) エゼチミブ抱合体 | 1.18 1.04 1.08 1.03 |
| ナイアシン | 1000mg 単回投与 | 10mgを 1日1回 7日間 | 20 | ニコチン酸 | 1.10 1.11 |
| | | | | ニコチン尿酸 N-メチル-2-ピロリドン-5-カルボキシアミド N-メチルニコチンアミド | 0.79 0.96 1.36 1.05 |
| 経口避妊薬 (エチニルエストラジオール/ノルゲステメート*) | 0.035mgを 1日1回 28日間 | 50mg ^{注)} を 1日1回 8日間 | 28 | エチニルエストラジオール 17-ジアセチルノルゲステメート | 0.92 1.06 0.92 1.02 |

*：ノルゲステメートは、国内未承認

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、1日1回夕食後2時間以上あけて、ロミタピドとして5mgの経口投与から開始する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には2週間以上の間隔をあけて10mgに増量する。さらに増量が必要な場合には、4週間以上の間隔で忍容性を確認しながら段階的に20mg、40mgに増量することができる。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

最大耐量の脂質低下療法 (アフエレーシス治療を含む) を受けている日本人のホモ接合体家族性高コレステロール血症の成人患者9例を対象とした56週間の非盲検試験が実施された。1日1回就寝前 (夕食後2時間以降) に、ロミタピドとして5mgを開始用量として、各被験者の最

大耐量に達するまで、10、20、40及び60mg^{注)}へ漸増 (増量間隔は、5mgから10mgで2週間、それ以外は4週間) することとした。試験期間中は、低脂肪食 (脂肪由来のカロリーが摂取カロリーの20%未満) を摂取することとし、ビタミンE (400IU)、リノール酸 (200mg)、 α リノレン酸 (ALA) (210mg)、エイコサペンタエン酸 (EPA) (110mg) 及びドコサヘキサエン酸 (DHA) (80mg) を含む栄養補助食品を毎日摂取することとされた。最大耐量の用量分布は、5mgが2例、10mgが1例、20mgが5例及び40mgが1例であった。有効性において主要評価項目であるLDL-Cのベースラインからの変化率は表1のとおりであった²¹⁾。

安全性において解析対象9例中9例 (100%) に副作用が認められたが、重篤な事象は認められなかった。主な副作用は、下痢8例 (88.9%) 及び肝機能検査異常3例 (33.3%) であった。

表1：ベースラインからのLDL-C変化率 (最大の解析対象集団)

| 例数 | ベースライン ^a (mg/dL) | 26週時 ^{a,b} (mg/dL) | 変化量 ^{a,b} (mg/dL) | 変化率 (%) | | |
|----|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|--------------------------|-----------------|
| | | | | 最小二乗 平均値 ^c (標準誤差) | 95%信頼 区間 ^c | p値 ^c |
| 9 | 199.3 (65.93) | 117.9 (62.07) | -81.4 (37.26) | -32.02 (4.67) | [-41.17, -22.86] | p<0.0001 |

a 平均値 (標準偏差)

b LOCF

c 最終漸増投与量、ベースラインのLDL-C値、評価週を説明変数とした混合効果モデルによる反復測定分散分析

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

最大耐量の脂質低下療法 (アフエレーシス治療を含む) を受けている外国人のホモ接合体家族性高コレステロール血症の成人患者29例を対象とした78週間の非盲検試験が実施された。ロミタピドとして5mgを開始用量として、1日1回、各被験者の最大耐量に達するまで、4週間間隔で10、20、40及び60mg^{注)}へ漸増することとした (肝機能検査値等の異常が認められず、投与22週時のLDL-Cが200mg/dL超の場合は80mg^{注)}まで漸増可能とした)。試験期間中は、低脂肪食 (脂肪由来のカロリーが摂取カロリーの20%未満) を摂取することとし、ビタミンE (400IU)、リノール酸 (200mg)、ALA (220mg)、EPA (110mg) 及びDHA (80mg) を含む栄養補助食品を毎日摂取することとされた。最大耐量の用量分布は、5mgが3例、10mgが2例、20mgが6例、40mgが7例、60mgが10例及び80mgが1例であった²²⁾。

有効性評価期26週間後、52週間を安全性評価期間とし、最大耐量が投与された。

有効性において主要評価項目であるLDL-Cのベースラインからの変化率は表2のとおりであった²²⁾。

表2：ベースラインからのLDL-C変化率 (最大の解析対象集団)

| | 例数 | ベースラインの値 (mg/dL) | 評価時点の値 (mg/dL) | ベースラインからの 変化率 (mg/dL) | ベースラインからの 変化率 (%) | p値 ^a |
|------|----|---------------------|-------------------|-----------------------------|-------------------------|-----------------|
| 26週時 | 29 | 336.4± 113.5 | 189.6± 104.2 | -146.9± 127.1 | -40.1± 31.25 | p<0.001 |
| 78週時 | 23 | 351.9± 116.2 | 210.2± 132.4 | -141.8± 143.6 | -38.4± 32.21 | |

平均値±標準偏差

26週時：ITT、LOCF、78週時：試験治療を完了した集団

a 対応のあるt検定

安全性において解析対象29例中25例 (86.2%) に副作用が認められた。主な副作用は、下痢23例 (79.3%)、悪心18例 (62.1%)、嘔吐9例 (31.0%)、消化不良8例 (27.6%)、腹痛7例 (24.1%)、腹部不快感及び腹部膨満が各6例 (20.7%) であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、1日1回夕食後2時間以上あけて、ロミタピドとして5mgの経口投与から開始する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合

には2週間以上の間隔をあけて10mgに増量する。さらに増量が必要な場合には、4週間以上の間隔で忍容性を確認しながら段階的に20mg、40mgに増量することができる。」である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、小胞体内腔に存在するミクロソームトリグリセリド転送タンパク質（MTP）に直接結合して脂質転送を阻害することにより、肝臓細胞及び小腸細胞内においてトリグリセリドとアポBを含むリポタンパク質の会合を阻害する。その結果、肝臓細胞でのVLDLや小腸細胞でのカイロミクロンの形成を阻害する。VLDLの形成が阻害されるとVLDLの肝臓からの分泌が低下し、血漿中LDL-C濃度が低下する。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ロミタピドメシル酸塩（Lomitapide Mesilate）

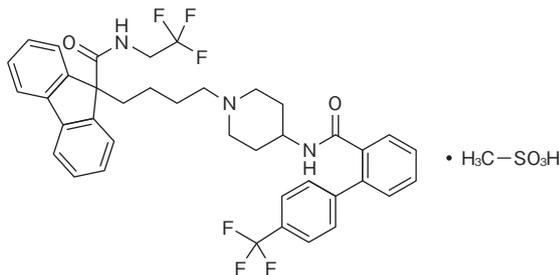
化学名：*N*-(2,2,2-Trifluoroethyl)-9-[4-(4-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl)carboxamido]piperidin-1-yl]-9*H*-fluorene-9-carboxamide monomethanesulfonate

分子式： $C_{39}H_{37}F_6N_3O_2 \cdot CH_4O_3S$

分子量：789.83

性状：白色～ほとんど白色の粉末である。pH2～5の水溶液に溶けにくい。アセトン、エタノール及びメタノールに溶けやすく、2-ブタノール、ジクロロメタン及びアセトニトリルにやや溶けやすく、1-オクタノール及び2-プロパノールにやや溶けにくく、酢酸エチルに溶けにくく、ヘプタンにほとんど溶けない。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

- 20.1 開封後は、キャップを閉め、高温、多湿を避け保管すること。
- 20.2 無包装状態での安定性を確認していないため、気密容器以外に分包しないこと。

21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 21.2 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。

22. 包装

- 5mg製剤：14カプセル入り瓶
- 10mg製剤：14カプセル入り瓶
- 20mg製剤：14カプセル入り瓶

23. 主要文献

- 1) 社内資料：BMS-96039ラット経口投与による胚・胎児発生に関する試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.6.6.2.2）
- 2) 社内資料：BMS-97008妊娠フェレットにおける17日間経口投与試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.6.6.2.6）

- 3) 社内資料：AEGR-733PC0031幼若ラットにおける90日間経口投与試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.6.4.2）
- 4) 社内資料：AEGR-733PC0003マウス104週間経口投与がん原性試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.6.5.1.1）
- 5) 社内資料：AEGR-733PC0002ラット104週間経口投与がん原性試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.6.5.1.2）
- 6) 社内資料：高コレステロール血症被験者を対象とした第I相試験（2016年9月28日承認、CTD2.7.2.2.3.1）
- 7) 社内資料：CV145-003バイオアベイラビリティ試験（2016年9月28日承認、CTD2.7.2.2.3.4）
- 8) 社内資料：BMS-910060036血漿蛋白結合試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.4.4.2）
- 9) 社内資料：AEGR-733PC0009肝細胞を用いた代謝試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.4.5.4）
- 10) 社内資料：AEGR-733-010経口投与時の代謝試験（2016年9月28日承認、CTD2.7.2.2.4.2）
- 11) 社内資料：AEGR-733-017肝機能障害を有する被験者における安全性及び薬物動態（2016年9月28日承認、CTD2.7.2.2.5.1）
- 12) 社内資料：AEGR-733-021腎機能障害を有する被験者における安全性及び薬物動態（2016年9月28日承認、CTD2.7.2.2.5.2）
- 13) 社内資料：p-gpとの薬物相互作用試験（2016年9月28日承認、CTD2.7.2.2.1.10）
- 14) 社内資料：AEGR-733PC0021代謝物のP-450の阻害作用（2016年9月28日承認、CTD2.7.2.2.1.8）
- 15) 社内資料：AEGR-733-018ケトコナゾールとの薬物相互作用（2016年9月28日承認、CTD2.7.2.2.6.4）
- 16) 社内資料：AEGR-733-024アトルバスタチンとの薬物相互作用（2016年9月28日承認、CTD2.7.2.2.6.6）
- 17) 社内資料：AEGR-733-029エストラジオール／ノルゲステマト合剤との薬物相互作用（2016年9月28日承認、CTD2.7.2.2.6.7）
- 18) 社内資料：AEGR-733-101モダフィニルとの薬物相互作用（2016年9月28日承認、CTD2.7.2.2.6.8）
- 19) 社内資料：AEGR-733-002薬物相互作用（2016年9月28日承認、CTD2.7.2.2.6.1）
- 20) 社内資料：AEGR-733-013ワルファリンとの薬物相互作用（2016年9月28日承認、CTD2.7.2.2.6.2）
- 21) 社内資料：AEGR-733-030国内臨床試験（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.32）
- 22) 社内資料：UP1002/AEGR-733-005海外臨床試験（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.21）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

レコルダティ・レア・ディージェズ・ジャパン株式会社
〒102-0082 東京都千代田区一番町10番地2
TEL 03-4510-2922

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元（輸入）

レコルダティ・レア・ディージェズ・ジャパン株式会社
〒102-0082 東京都千代田区一番町10番地2

1.8 添付文書（案）

エビナクマブ（遺伝子組換え）

*最新の添付文書を参照すること。

20年X月作成（第1版）

ヒト化抗 ANGPTL3 モノクローナル抗体
エビナクマブ（遺伝子組換え）注射液

日本標準商品分類番号

872189

貯法：冷蔵（2～8℃）で保存

有効期間：36ヵ月

エヴキーザ®点滴静注液 345mg

EVKKEEZA® for Intravenous Infusion

承認番号

販売開始

生物由来製品
処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

| | | | |
|------|--|--|-------|
| 販売名 | エヴキーザ点滴静注液 345mg | | |
| 有効成分 | 1バイアル（2.3mL）中 エビナクマブ（遺伝子組換え）* 345mg | | |
| 添加剤 | 1バイアル（2.3mL）中 | | |
| | L-ヒスチジン | | 1.7mg |
| | L-ヒスチジン塩酸塩水和物 | | 2.5mg |
| | ポリソルベート 80 | | 2.3mg |
| | L-プロリン | | 69mg |
| | L-アルギニン塩酸塩 | | 34mg |

*エビナクマブはチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

| | |
|------|--------------------|
| 販売名 | エヴキーザ点滴静注液 345mg |
| 剤形 | 注射剤（バイアル） |
| 性状 | 無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液 |
| pH | 5.7～6.3 |
| 浸透圧比 | 1.7～2.1 |

4. 効能又は効果

ホモ接合体家族性高コレステロール血症

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

5.2 5歳未満又は体重15kg未満の患者における有効性、安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び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。

8. 重要な基本的注意

投与中は血中脂質値を定期的に検査し、本剤に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後少なくとも5ヵ月間は、適切な避妊法を用いるように指導すること。[9.5、15.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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投与すること。ウサギを用いた生殖発生毒性試験において胎児の奇形が認められており、母動物の血中脂質濃度の減少に起因した影響と考えられている。なお、妊娠中のウサギでは本剤の薬理作用に対して感受性が高く、当該所見のヒトへの外挿性は低いと考えられる。ヒト IgG は胎盤を通過することが知られている。[9.4、15.2 参照]

9.6 授乳婦

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こと。本剤のヒト乳汁中への移行は不明である。ヒト IgG は乳汁中に移行することが知られている。

9.7 小児等

新生児、乳児、5歳未満又は体重15kg未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.2 参照]

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction（4.8%）

アナフィラキシー、注入部位そう痒感を含む infusion reaction があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、注入速度の減速、投与の中断又は中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

| | 1～10%未満 | 頻度不明 |
|-------------------|---------|------------|
| 感染症および寄生虫症 | 上咽頭炎 | |
| 神経系障害 | | 浮動性めまい |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | 鼻漏 |
| 胃腸障害 | | 悪心、腹痛、便秘 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | 背部痛 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | インフルエンザ様疾患 |

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 無菌操作により本剤のバイアルから必要量を抜き取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液の点滴バッグ内に注入する。点滴バッグを静かに転倒混和し、希釈液の最終濃度を0.5～20 mg/mLとする。点滴バッグは振とうしないこと。

14.1.2 調製後は速やかに使用すること。希釈液を保存する場合、冷蔵（2～8℃）保存では調製から24時間以内、室温（最高25℃）保存では調製から6時間以内に投与を完了すること。希釈液を冷蔵（2～8℃）保存した場合は、室温（最高25℃）に戻してから投与すること。希釈液を凍結させないこと。

14.1.3 本剤のバイアルは1回使い切りであり、保存剤を含まない。開封後は速やかに希釈し、残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与前に濁りや変色、不溶性微粒子がないことを目視により確認し、濁り、変色又は不溶性微粒子が認められる場合は使用しないこと。

14.2.2 本剤は、無菌のインラインフィルター又はアドオン式の0.2～5ミクロンのフィルターを含む点滴ラインを使用して点滴静注するものとし、IVプッシュ法又は急速静注で投与しないこと。

14.2.3 本剤と他の薬剤を混合しないこと。また、同じ点滴ラインを用いて他の薬剤と同時に投与しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

12歳以上のホモ接合体家族性高コレステロール血症（以下、「HoFH」）患者を対象とした国際共同第III相長期投与試験において、1.7%（2/116例）に本剤に対する抗薬物抗体が認められた。5歳以上11歳以下のHoFH患者を対象とした海外第Ib/III相試験において、5%（1/20例）に本剤に対する抗薬物抗体が認められた。

15.2 非臨床試験に基づく情報

妊娠ウサギに妊娠7日目から19日目まで本剤を1、5、10、30mg/kgの用量で3日に1回皮下投与した。すべての用量で流産・血中脂質濃度の減少等の母動物毒性が認められ、胎児の生存率低下・胎児の外表及び軟組織の奇形等の胎仔の所見は最低用量（1mg/kg）を除くすべての用量で認められた。ウサギに本剤1mg/kgを投与した曝露量の平均は、ヒトでの最高推奨用量である本剤15mg/kgを4週に1回投与した場合の 2.0×10^{-5} 倍であった。脂質プロファイルはウサギとヒトで大幅に異なる（特に妊娠期間中）ため、これらの結果の臨床的関連性は不明である¹⁾。[9.4、9.5参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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）の成人に本剤5～20 mg/kg²⁾を単回静脈内投与（投与時間は60分）したときの本剤の薬物動態パラメータ及び血清中濃度推移は下表及び下図のとおりであった（外国人データ）。また、母集団薬物動態解析により、成人HoFH患者に本剤15 mg/kgを単回静脈内投与（投与時間は60分）したときの C_{max} の推定値は 453 ± 96.7 mg/L（平均値±標準偏差）であった²⁾。

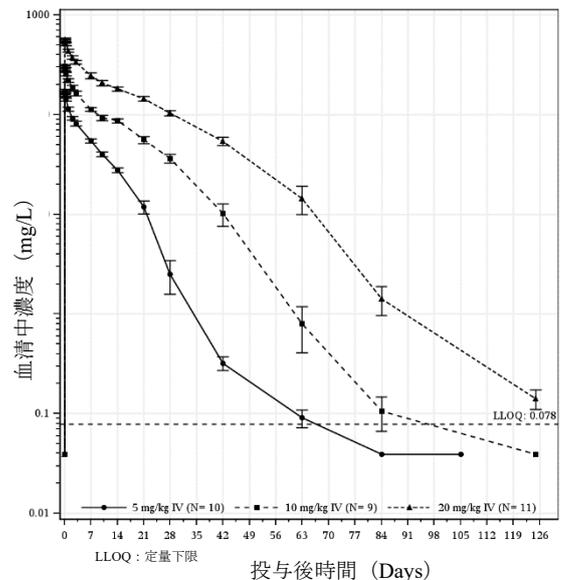
注）本剤の承認用量は15 mg/kgである。

表1 本剤を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

| 投与量 (mg/kg) | 例数 | C_{max} (mg/L) | 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)} |

平均値±標準偏差

a：10例



16.1.2 反復投与

母集団薬物動態解析により、成人 HoFH 患者に本剤 15mg/kg を 4 週間に 1 回反復静脈内投与（投与時間は 60 分）したときの薬物動態パラメータは下表のとおりであった。定常状態には 4 回の投与後に到達し、定常状態における C_{max} は初回投与時の約 2 倍であった³⁾。

表 2 本剤を反復静脈内投与したときの定常状態における薬物動態パラメータの推定値

| 投与量 (mg/kg) | 例数 | C _{min} (mg/L) | C _{max} (mg/L) | C _{avg} (mg/L) | AUC _{tau} (mg·day/L) |
|-------------|----|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| 15 | 84 | 266±120 | 718±183 | 401±139 | 11222±3887 |

平均値±標準偏差

16.3 分布

母集団薬物動態解析により推定した定常状態の分布容積は成人患者で約 4.7L であり、本剤は主に血管系に分布すると考えられる。

16.4 代謝

本剤はヒト IgG4 モノクローナル抗体であり、内因性 IgG と同様に、異化経路を介してペプチド及びアミノ酸に分解されると考えられる。

16.5 排泄

本剤は線形及び非線形経路の双方により消失する。高濃度では、本剤は主に非飽和性の異化経路を介して消失し、低濃度では主に標的 (ANGPTL3) との非線形の飽和性結合を介して消失する。母集団薬物動態解析により、本剤 15mg/kg を 4 週間に 1 回反復静脈内投与し、定常状態に到達した後、最終投与時から本剤の濃度が検出下限 (78ng/mL) 未満に低下するまでの平均期間は約 21 週間と推測された。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害

軽度 (eGFR60mL/分/1.73 m² 以上～90mL/分/1.73 m² 未満) 及び中等度 (eGFR30mL/分/1.73 m² 以上～60mL/分/1.73 m² 未満) の腎機能障害患者と腎機能が正常な被験者との間で、本剤 15 mg/kg を 4 週間に 1 回反復静脈内投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は同等であった⁴⁾ (外国人データ)。

16.6.2 小児

母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態/薬力学解析の結果、12 歳以上 17 歳以下の HoFH 患者 (14 例) に本剤 15mg/kg を 4 週間に 1 回反復静脈内投与したときの定常状態におけるトラフ濃度及びベースラインからの LDL-C の低下の程度は成人 HoFH 患者と大きく異ならないと推定された。また、5 歳以上 11 歳以下の HoFH 患者 (20 例) に本剤 15mg/kg を 4 週間に 1 回反復静脈内投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は成人 HoFH 患者よりも低いと推定されたが、ベースラインからの LDL-C の低下の程度は成人 HoFH 患者よりも大きいと推定された⁵⁾。 [9.7 参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同Ⅲ相試験 (R1500-CL-1629 試験)

最大耐用量^{注1)}の脂質低下療法を受けている 12 歳以上の HoFH 患者^{注2)} 65 例 (日本人 10 例を含む) を対象に、無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。本試験は、24 週間の二重盲検投与期間と 24 週間の非盲検投与期

間で構成された。二重盲検投与期間では、本剤 15 mg/kg 又はプラセボを 4 週間に 1 回静脈内投与した。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 のベースラインからの変化率は下表のとおりであった。⁶⁾

注 1) 忍容性が認められ、継続投与可能最大用量。

注 2) 以下を満たす患者。

- スクリーニング時の LDL-C が 70 mg/dL 以上
- 最大耐用量^{注1)}の脂質低下療法 (LDL アフェレシスを含む) を受けている
- スクリーニングの 3 カ月以上前から 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

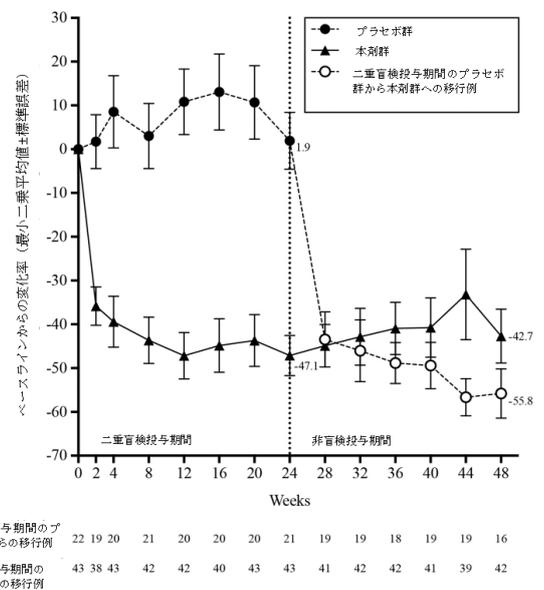
表 3 投与 24 週後の LDL-C のベースラインからの変化率 (ITT 集団)

| | プラセボ群 | 本剤群 |
|---|------------------------|-------------------------|
| ベースライン測定値 (mg/dL) ^a | 22 例 246.5 ± 153.71 | 43 例 259.5 ± 172.40 |
| 投与 24 週後測定値 (mg/dL) ^a | 21 例 227.9 ± 150.95 | 43 例 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±標準偏差 (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、無作為化時の層別因子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。)

二重盲検投与期間終了後、非盲検投与期間に移行した 64 例に、本剤 15 mg/kg を 4 週間に 1 回、静脈内投与した。二重盲検投与期間の投与 48 週間までのベースラインからの LDL-C の変化率の推移は下図のとおりであった。



LDLR の遺伝子型が本剤の有効性に及ぼす影響を検討した結果は、下表のとおりであった。

表 4 LDLR 遺伝子変異型別の投与 24 週後の LDL-C のベースラインからの変化率（ITT 集団）

| | ヌル/ヌル型変異 ^a 又はネガティブ/ネガティブ型変異 ^b | | | |
|--|---|----------------|-----------------|----------------|
| | いずれかを有する | | いずれも有さない | |
| | プラセボ群 (9 例) | 本剤群 (17 例) | プラセボ群 (13 例) | 本剤群 (26 例) |
| ベースライン値 (mg/dL) | 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 (%) ^c | 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 ^c [95%CI] | - | [-58.2, -33.6] | - | [-42.2, -21.5] |

平均値±標準偏差、-：該当せず

- a：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
b：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
c：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））、LDLR 遺伝子変異型（いずれかを有する/いずれも有さない）、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、無作為化時の層別因子と評価時点の交互作用、LDLR 遺伝子変異型と評価時点の交互作用、投与群とLDLR 遺伝子変異型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。）

二重盲検投与期間における有害事象の発現割合は、本剤群で 65.9%（29/44 例）、プラセボ群で 81.0%（17/21 例）であった。本剤群の 5%以上に報告され、プラセボ群と比較して高い頻度で発現した有害事象は、インフルエンザ様疾患 11.4%（5/44 例）、鼻漏 6.8%（3/44 例）であった。

非盲検投与期間における有害事象の発現割合は、全体で 73.4%（47/64 例）、二重盲検投与期間の本剤群からの移行例で 79.5%（35/44 例）、二重盲検投与期間のプラセボ群からの移行例で 60.0%（12/20 例）であった。主な有害事象の発現割合は、上咽頭炎及び頭痛でそれぞれ 9.4%（6/64 例）、二重盲検投与期間の本剤群からの移行例でそれぞれ 11.4%（5/44 例）、二重盲検投与期間のプラセボ群からの移行例でそれぞれ 5.0%（1/20 例）であった。

17.1.2 海外第 I b/Ⅲ相試験（R1500-CL-17100 試験）

5 歳以上 11 歳以下の HoFH 患者を対象に、非盲検非対照試験を実施した。本試験はパート A～C で構成され、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。パート A（6 例）は本剤 15 mg/kg を単回静脈内投与、パート B（14 例）は本剤 15 mg/kg を 4 週に 1 回 24 週間静脈内投与、パート C（20 例：パート A からの移行例 4 例、パート B からの移行例 16 例）は本剤 15 mg/kg を 4 週に 1 回 48 週間静脈内投与した。

有効性について、パート B 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、下表のとおりであった。⁷⁾

表 5 投与 24 週後の LDL-C 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 ± 90.97 |
| 投与 24 週後 (mg/dL) | 131.8 ± 109.83 |
| 変化率 [95% CI] ^a | -48.3 [-68.8～-27.8] |

平均値±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。

安全性について、パート B 及び C の併合解析における有害事象の発現割合は、95.0%（19/20 例）であった。主な有害事象は、COVID-19 75.0%（15/20 例）、発熱 25.0%（5/20 例）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ANGPTL3 は主に肝臓に発現するアンジオポエチン様タンパク質ファミリーの 1 つであり、リポタンパクリパーゼ及び内皮リパーゼを阻害することにより脂質代謝の調節に重要な役割を果たす。ヒトを対象とした遺伝子研究において、ANGPTL3 に機能喪失変異のある者は、これらの変異がない者と比較して LDL-C、HDL-C 及び TG の値が低く、冠動脈疾患のリスクが低いことが報告されている⁸⁾。本剤は、ANGPTL3 に特異的に結合して阻害する遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体であり、ANGPTL3 の阻害によりリポタンパクリパーゼ及び内皮リパーゼを活性化し、LDL 形成の上流に位置する超低比重リポタンパクのクリアランスを促進することにより⁹⁾、LDL 受容体の有無と関係なく LDL-C 値を低下させる。

18.2 血中脂質低下作用

In vitro 試験において、エビナクマブは、組換え型ヒト ANGPTL3 に選択的に結合し（平衡解離定数（Kd 値）は 0.3～1.3 n mol/L）、ANGPTL3 により阻害されたリポタンパクリパーゼ及び内皮リパーゼの酵素活性を上昇させた。*Ldlr*-/-マウスにおいて、エビナクマブの単回投与による血清中 LDL-C 濃度の低下が認められた。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エビナクマブ（遺伝子組換え）（JAN）
Evinacumab (genetical recombination)

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（γ4 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本

1.8 添付文書（案）

エビナクマブ（遺伝子組換え）

で構成される糖タンパク質（分子量：約149,000）である。

20. 取扱い上の注意

- 20.1 凍結を避け、2～8°Cで保存すること。
- 20.2 外箱開封後は遮光して保存すること。
- 20.3 激しく振とうしないこと。

21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 21.2 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。

22. 包装

<エヴキーザ点滴静注液 345mg>
2.3mL × 1バイアル

23. 主要文献

- 1) 社内資料：生殖発生毒性試験（CTD 2.6.6.6.2.3）
- 2) 社内資料：母集団 PK 試験報告書（CTD 2.7.2.2.4.2）
- 3) 社内資料：母集団 PK 試験報告書（CTD 2.7.2.2.4.1）
- 4) 社内資料：母集団 PK 試験報告書（CTD 2.7.2.3.1.6.6）
- 5) 社内資料：母集団 PK 試験報告書（CTD 2.7.2.2.4.2）
- 6) 社内資料：R1500-CL-1629 試験／国際共同第 III 相試験（CTD 2.7.6.2.6）
- 7) 社内資料：R1500-CL-17100 試験／海外第 I b/III 相試験（CTD 2.7.6.2.10）
- 8) 社内資料：Cardiovascular Risk and Other Clinical Phenotypes in People with Loss-of-Function Genetic Variants in ANGPTL3
- 9) 社内資料：LDL-C 低下作用の評価（CTD 2.6.2.3.2.3）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

Ultragenyx Japan 株式会社
おくすり相談窓口
〒135-0063 東京都江東区有明三丁目7番26号
有明フロンティアビル B棟9階
フリーダイヤル：0120-635-111
受付時間：9:00～17:00（土・日・祝日及び会社休日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

Ultragenyx Japan 株式会社
〒135-0063 東京都江東区有明三丁目7番26号
有明フロンティアビル B棟9階

目次

| | | |
|-----------|-----------------------------|----|
| 8. | 添付文書（案） | 2 |
| 8.2. | 添付文書（案）における設定根拠..... | 2 |
| 8.2.1. | 効能又は効果（案）設定根拠..... | 2 |
| 8.2.1.1. | 効能又は効果（案） | 2 |
| 8.2.1.2. | 効能又は効果（案）の設定根拠..... | 2 |
| 8.2.2. | 用法・用量（案）設定根拠..... | 6 |
| 8.2.2.1. | 用法・用量（案） | 6 |
| 8.2.2.2. | 用法・用量（案）設定根拠..... | 6 |
| 8.2.3. | 使用上の注意（案）設定根拠..... | 9 |
| 8.2.3.1. | 禁忌（次の患者には投与しないこと） | 9 |
| 8.2.3.2. | 禁忌（案）の設定根拠..... | 9 |
| 8.2.3.3. | 効能・効果に関する注意事項..... | 9 |
| 8.2.3.4. | 効能・効果に関する注意事項の設定根拠..... | 9 |
| 8.2.3.5. | 用法及び用量に関する注意..... | 10 |
| 8.2.3.6. | 用法及び用量に関する注意の設定根拠..... | 10 |
| 8.2.3.7. | 重要な基本的注意..... | 11 |
| 8.2.3.8. | 重要な基本的注意の設定根拠..... | 11 |
| 8.2.3.9. | 特定の背景を有する患者に関する注意事項..... | 12 |
| 8.2.3.10. | 特定の背景を有する患者に関する注意の設定根拠..... | 12 |
| 8.2.3.11. | 副作用 | 13 |
| 8.2.3.12. | 副作用の設定根拠..... | 13 |
| 8.2.3.13. | 適用上の注意..... | 14 |
| 8.2.3.14. | 適用上の注意の設定根拠..... | 14 |
| 8.2.3.15. | その他の注意..... | 15 |
| 8.2.3.16. | その他の注意の設定根拠..... | 15 |
| 8.2.4. | 参考文献..... | 16 |

8. 添付文書（案）

8.2. 添付文書（案）における設定根拠

8.2.1. 効能又は効果（案）設定根拠

8.2.1.1. 効能又は効果（案）

| |
|--------------------|
| ホモ接合体家族性高コレステロール血症 |
|--------------------|

8.2.1.2. 効能又は効果（案）の設定根拠

家族性高コレステロール血症（FH）は、LDL受容体またはその関連遺伝子の稀な遺伝子変異によって引き起こされるメンデル常染色体優性遺伝病と考えられている。FH関連遺伝子（*LDLR*、*LDLRAP1*、*APOB*、*PCSK9*）の二重欠損変異により発症するホモ接合体家族性高コレステロール血症（HoFH）は、FHに分類される。

HoFHは進行性の疾患で、高コレステロール血症はリポ蛋白代謝異常と血漿からの肝LDL-Cクリアランスの著しい減少の結果である。こうして血漿中LDL-C濃度が高くなると、出生時から血管の形態学的・機能的障害が起こる。

このような出生時からのコレステロール蓄積は様々な臨床症状の原因となるが、これは通常、生後4年以内に発症する。小児集団においてしばしば認められる最初の臨床症状は、皮膚黄色腫である。乳幼児期から始まる高度アテローム性動脈硬化症（ASCVD）は、早期冠動脈死につながる可能性がある。非常に若い幼児の場合、臨床的に明らかな冠動脈疾患（CAD）がなくても、冠動脈硬化を発症することがある。このような動脈硬化促進は、早期ASCVDと若齢者の心血管イベントリスク上昇の原因となる。動脈硬化促進の証拠としては頸動脈内膜中膜厚（cIMT）増加があり、cIMTは正常な兄弟姉妹の約2倍の速度で進行する。HoFH患者を対象とした観察試験では、主要心血管イベントが最初に発現する平均年齢が20歳であることが示された。実際、HoFHを罹患した小児や青年は、治療せずに放置すると早発性ASCVDのリスクが極めて高くなり、寿命が短くなる。例えば、39人のHoFH小児患者を8年間フォローアップした縦断的研究では、16歳以上の患者の88%、16歳未満の患者の9%でASCVDが発現している。また、7名の患者においてフォローアップ中に冠動脈及び（または）大動脈弁膜症が進行し、4名が外科的処置を必要としたことから、小児HoFH患者では、早期に積極的な脂質低下療法（別名、脂質改善療法[LMT]）が必要であることが示された。

HoFHによる死亡はわずか1.5歳の小児でも報告されている。2歳男子の死亡報告では、死体解剖の結果、進行した大動脈基部アテロームと大動脈弁狭窄を認めている。またわずか3歳のHoFH患者において、死に至る心筋梗塞が報告されているほか、4歳のHoFH患者（男児）では、左冠動脈の98%狭窄による突然死が報告されている。さらに、4.5歳女児における致死的難治性収縮期心停

止の報告では、5歳未満の HoFH 患者における ASCVD による早期死亡に関する追加報告を 7 件要約している。

HoFH の病因は成人も小児も同じであるため、どちらの治療でも LDL-C を下げることが共通の目標とする。高 LDL-C 症は生涯続くため、ASCVD の発症を予防または遅延させるため、可能な限り早期に積極的なコレステロール低下療法を開始する必要がある。診断後直ちに脂質低下療法を開始することの重要性は、複数の脂質低下レジメン併用が LDL-C 値低下と良好な転帰につながることを示したレトロスペクティブなコホート試験において強調されている。

エビナクマブは完全ヒトモノクローナル抗体で、アンジオポエチン様 3 (ANGPTL3) に特異的に結合してこれを阻害し、LDL-C とトリグリセリド (TG) 濃度を低下させる。エビナクマブにより ANGPTL3 が阻害されると LDL-C、高密度リポ蛋白コレステロール (HDL-C)、TG が減少するが、これは ANGPTL3 の機能変異喪失 (LOF) を起こしたヒトで観察された脂質表現型を反映している。エビナクマブは LDL 産生の上流で超低密度リポ蛋白 (VLDL) の処理とクリアランスを促進することにより、LDL 受容体 (LDLR) とは無関係に LDL-C を低下させる。エビナクマブが ANGPTL3 を遮断するとリポ蛋白リパーゼと内皮リパーゼの活性がともに回復し、それにより TG と HDL-C が低下する。

この患者集団に通常使用される LDL-C 低下薬には、スタチン、エゼチミブ、レジン、そして最近では PCSK9 阻害薬 (アリロクマブ、エボロクマブ等)、ロミタピドなどがある。このような治療法があるにもかかわらず、HoFH 患者は目標 LDL-C に到達できないことが多い。これは LDL 受容体が完全に機能しないため、これらの薬剤に対する反応が減弱したり、反応しなかったりするためである。小児 HoFH の治療は、医師や介護者にとって深刻なジレンマである。なぜなら、ほとんどの脂質低下療法は青年や成人への使用しか承認されておらず、6歳未満の幼児の治療には承認されていないからである。

HoFH は超希少疾患であるため、HoFH 治療におけるエビナクマブの有効性を示す主要な証拠は、単一のピボタル第 3 相試験 (R1500-CL-1629) から得られたものしかない。特に R1500-CL-1629 の 24 週間 DBTP は、成人及び青年患者における有効性の主要な裏付けとなっている。また、その後 24 週間の OLTP により、有効性の持続性が示されている。これを裏付ける証拠は、HoFH 患者を対象とした POC 試験の OL 部分である R1500-CL-1331 試験、R1500-CL-1629 試験の OL 部分、エビナクマブ治療歴のある成人及び青年患者と治療歴のない患者を含む OL 試験である進行中の R1500-CL-1719 試験及び小児患者を対象として実施した R1500-CL-17100 試験から得られている。

小児、青年及び成人の HoFH 患者から得られたデータは、エビナクマブ (15 mg/kg Q4W 静注) が HoFH 患者に対する画期的治療であり、下記の重大なアンメットメディカルニーズに対応できることを示すものである。

- エビナクマブを用いた無作為化二重盲検プラセボ対照試験（R1500-CL-1629 DBTP）では、成人及び12歳以上の青年 HoFH 患者において、24週目に有意かつ臨床的意義のある LDL-C 低下が認められた。
- R1500-CL-1629 試験の DBTP の結果は、最長約 188 週間（3年以上）の持続効果を示した R1500-CL-1629 試験の OLTP 及び現在進行中の R1500CL-1719 試験結果によって確認されている。
- 小児を対象とした第3相試験（R1500-CL-17100 Part B）において、エビナクマブは大多数の患者で LDL-C 値を 50%超低下させた。またエビナクマブは、Apo B、非 HDL-C、TC、Lp (a) 等、CV リスク増加に関連することが知られている他のリポ蛋白や脂質濃度も顕著に低下させた。5～11 歳の小児患者における有効性は、現在エビナクマブが承認されている地域で成人及び青年患者において観察されたものと同様である。
- 遺伝子変異の有無にかかわらず、LDL-C が全患者で平均約 50%低下したが、これは他の脂質低下療法では達成されていない好成績である。エビナクマブを脂質低下療法と併用した場合、この減少は FH 患者の推奨治療ガイドラインを達成するか、それを超えるものとなった。
- LDL-C の平均約 50%の低下は、背景の脂質低下療法（アフェレシスを含む）にかかわらず、全患者で認められた。R1500-CL-1629 DBTP と小児を対象とした R1500-CL-17100 試験で得られたデータから、エビナクマブによる治療によりアフェレシス頻度とその必要性が、米国の FH 基準（冠動脈疾患または末梢動脈疾患を伴う LDL-C 300 mg/dL 以上または LDL-C 160 mg/dL 以上）及び EU における per protocol アフェレシス基準（LDL-C 160 mg/dL 超 [1次予防] または 120 mg/dL 超 [2次予防]）に従って特定したところ、減少または同等になることが示された。
- アテローム性リポ蛋白や Apo B、非 HDL-C、TC、TG 等の脂質パラメータは、初回投与後 2 週間に早くも有意かつ臨床的意義のある低下を示し、その後も維持された。
- エビナクマブによる ANGPTL3 阻害は、ANGPTL3 LOF 変異体を有する個体に見られる脂質表現型を反映する LDL-C、TG、HDL-C、その他の脂質パラメータ及びリポ蛋白を減少させるが、このことは、ANGPTL3 LOF に見られる心保護作用がエビナクマブによる治療によってもたらされる可能性を示唆している。

エビナクマブ静脈内投与患者は計 223 名で、総曝露期間は 4825.1 ヶ月（402.1 患者年）であった。エビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W を 52 週間以上投与した HoFH 患者は計 113 人（95.0%）で、このうち 28 人（23.5%）には 156 週間以上投与した。全体としてエビナクマブの安全性プロファイルは良好であり、忍容性も問題がなかった。この安全性プロファイルは成人、青年、小児のいずれの

集団にも共通と考えられる。日本人集団での安全性に関する懸念は確認されておらず、日本患者の安全性データはグローバル集団のデータと差がなかった。

以上、エビナクマブによる治療で HoFH 患者の LDL-C は大幅に低下し、そのリスクは許容範囲内であった。日本在住の日本人患者にエビナクマブを投与した場合の第 24 週目（及びそれ以降）の LDL-C のベースラインからの低下は、その他の地域のエビナクマブ投与患者及び投与集団全体と比較して差がなかった。これらデータは、エビナクマブが HoFH 患者治療の重要な進歩であり、大きなアンメット・メディカル・ニーズに対処できることを確認するものである。また若年 HoFH 患者に対する薬物療法が限られていることや、疾患重症度を考慮した場合、エビナクマブはこれら患者の治療ニーズに応える有効な標的治療薬と言える。このため、エビナクマブは「ホモ接合体家族性高コレステロール血症」の治療薬として有効であると考えられ、これを効能又は効果（案）として設定するものである。

8.2.2. 用法・用量（案）設定根拠

8.2.2.1. 用法・用量（案）

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

8.2.2.2. 用法・用量（案）設定根拠

第 3 相試験におけるエビナクマブの用法・用量は、第 1 相及び第 2 相試験の有効性、安全性及び PK データに基づいて決定した。これら試験結果から、HoFH を適応症とした場合の適切な用法・用量として 15 mg/kg Q4W が選択された。HoFH 患者を対象とした試験としては、これまで計 4 件の臨床試験 [第 2 相試験 1 件 (R1500-CL-1331) 及び第 3 相試験 3 件 (R1500-CL-1629、R1500-CL-1719、R1500-CL-17100)] が実施されている。これら第 3 相臨床試験に登録された患者の年齢層は以下の通りである。

- 成人（18 歳以上）
- 青年（12 歳～18 歳未満）
- 小児（5 歳～12 歳未満）

3 件の第 1 相試験で評価された初期用量と投与方法は、5～20 mg/kg 単回静脈投与、5～20 mg/kg 反復静脈投与（Q4W）、75～250 mg 単回 SC 投与、150～450 mg 反復 SC 投与（QW）であった。これら投与方法で得られた PK・PD データからは、一貫して、飽和しない線形消失と標的を介した非線形消失のプロファイルが示された。エビナクマブが標的を介した経路を飽和させるには不十分な低濃度の場合、曝露量は用量比を上回る増加を示した。エビナクマブの全身濃度が、標的を介する経路を飽和させるに十分な高濃度の場合、その PK は線形で用量に比例する傾向にあった。エビナクマブの全身濃度が線形 PK を達成するのに十分な場合は、最大の標的である ANGPT3 の関与が認められた。このため、LDL-C 低下は、エビナクマブが線形 PK を達成した時に最大となった。以上から、第 2 相試験における投与方法は、投与間隔において線形 PK プロファイルが維持され、かつ最大限の標的関与が得られ、その結果、最大限の PD 効果が得られるように選択された。

エビナクマブの臨床開発プログラムをサポートする第 2 相試験は 3 件実施されており、うち 2 件は HoFH 以外の脂質異常症（重症高トリグリセリド血症及び難治性高コレステロール血症）の患者集団を対象とするものであった。残る第 3 の第 2 相試験（R1500-CL-1331）は非盲検試験で、HoFH 患者 9 名に 15 mg/kg 及び 20 mg/kg をそれぞれ Q12W で静脈内投与した試験であった。この試験では、300 mg QW と 450 mg QW の SC 投与も評価した。

R1500-CL-1331 試験では HoFH 患者で大幅な LDL-C 低下が認められ、重要な安全性に関する懸念はなかったため、成人及び青年を対象とした第 3 相試験（R1500-CL-1629 及び R1500-CL-1719 試験）では 15 mg/kg IV 投与を選択した。第 1 相試験（R1500-CL-1321 及び R1500-HV-1214）では 15

mg/kg を4週間に1回静脈内投与することにより線形 PK プロファイル維持に十分な全身濃度が得られたことに基づき、第3相試験（R1500-CL-1629 及び R1500-CL-1719）では4週間の投与頻度が選択された。これら PK/PD データと HoFH 患者を対象とした POC 試験（R1500-CL-1331）の有効性データから、15 mg/kg を静脈内投与した場合、標的を介する経路の飽和状態を4週間の投与間隔の間維持し、その結果投与間隔の間最大限の標的関与と PD を可能にするエビナクマブの血清定常濃度が得られると予想された。

成人及び青年を対象とした第3相試験（R1500-CL-1629 及び R1500-CL-1719）の結果から、成人及び青年集団に対する適切な投与方法として 15 mg/kg IV Q4W を選択した。第3相試験である R1500-CL-1629 試験では、15 mg/kg IV Q4W により、ベースラインから24週目まで統計学的に有意かつ臨床的意義のある LDL-C 低下が認められた。エビナクマブ投与群とプラセボ投与群間の LDL-C の最小二乗（LS）平均差は、-49.0%（95% CI: -65.0%～-33.1%）であった。エビナクマブ投与群で認められたこの低下率は、LDL-C の絶対平均変化量として約-134.7 mg/dL（-3.48 mmol/L）に相当する。エビナクマブによる LDL-C 低下は早くもベースライン後最初の測定時（2週目）に観察され、24週間の DBTP を通して維持された。第3相試験（R1500-CL-1719）においても、15 mg/kg IV Q4W 投与後、ベースラインから24週目までの変化率が-43.6%となり、統計学的有意かつ臨床的意義のある LDL-C の低下が認められた。

第3相試験（R1500-CL-1629）のデータを用いた曝露応答解析では、15 mg/kg Q4W 投与を継続した場合、全身曝露量の最高四分位と最低四分位間の LDL-C 低下率に差が見られなかったことから、より高い曝露量は不要であることが示された（R1500-CL-1629-CP-02V1）。

パート B では、小児集団にエビナクマブ 15 mg/kg Q4W を24週間にわたり複数回静脈内投与したところ、定常状態のエビナクマブ濃度は成人集団における濃度と比較して低濃度となった。曝露量がより低いにもかかわらず、小児集団における24週目の LDL-C 低下率は成人の47.1%に対し48.3%で、小児患者における定常状態のエビナクマブ濃度は最大標的関与達成に十分であることが示唆された。

成人の HoFH 患者集団で認められたものと同等の臨床的及び統計学的意義のある LDL-C 低下、ならびに PK データ及び ANGPTL3 データから、15 mg/kg Q4W の静脈内投与がこの小児集団に適切であることが確認された。

5～11歳の患者における安全性は、成人及び青年患者で認められたものと差がなかった。新たに報告された ADR である疲労を除き、小児用プログラムでは、これまで成人・青年用プログラムで確認されていない安全性所見は確認されなかった。

これら所見は総合すると、小児集団における LDL-C 低下薬として適切な用量として、15 mg/kg IV Q4W を選択することを支持するものである。

また第1相試験である（R1500-CL-1642）では、日本人と白人を対象としてエビナクマブの安全性、PK及びPDを評価した。この試験では、安全性に関する懸念は特になく、また体重が同等の白人と日本人では、15 mg/kg IV QW4 投与によるエビナクマブ曝露量に差がないことが示された。このデータに基づき、R1500-CL-1629 試験に日本人（n=10）患者が登録されることとなった。

R1500-CL-1629 に登録された日本人患者（n=10）のデータを、日本人以外の患者及び試験集団全体と比較して解析した結果、15 mg/kg を Q4W で静脈内投与した場合の有効性、安全性及びPKデータに差がないことが示された。

R1500-CL-1719 にも日本人患者が登録された。15 mg/kg を Q4W で静脈内投与した場合、日本人患者と非日本人患者の総エビナクマブ濃度に明らかな差はなく、これら集団で認められた同様の有効性所見と一致していた。この試験に登録された日本人青年患者2名におけるエビナクマブ濃度は、同じアフェレシス状態の成人患者全体と差がなく、またこれら患者で見られたLDL-C低下と一致した。

R1500-CL-17100 試験に日本人患者は登録されていないが、15 mg/kg を Q4W で静脈内投与した場合のエビナクマブのPKは、日本人と非日本人小児集団間で差がないと考えられる。R1500-CL-17100 試験に登録された2人のアジア人小児患者は、非アジア人患者と同等のPK及び有効性を示した。

エビナクマブはCYP450 酵素やトランスポーターと相互作用しないモノクローナル抗体であることから、これら結果は全体としてエビナクマブのPKに民族差はないという予想と一致する。

また、これら所見は得られた安全性プロファイルとともに、日本人 HoFH 患者集団におけるLDL-C低下に適切な用量を15 mg/kg IV Q4W に設定するという選択を支持するものである。

8.2.3. 使用上の注意（案）設定根拠

8.2.3.1. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

8.2.3.2. 禁忌（案）の設定根拠

エビナクマブはモノクローナル抗体であるため、過敏性反応（重篤な症状を含む）が発現する可能性がある。エビナクマブには、アナフィラキシー及びインフュージョンリアクション（注入部位そう痒感等）を含む過敏性反応が報告されている。重篤な過敏性反応の徴候や症状が現れた場合は、エビナクマブ投与を中止して標準治療を行い、徴候と症状が消失するまで経過を観察する。

エビナクマブの企業中核データシート（CCDS）に基づき、患者の安全性を考慮して禁忌を設定した。

8.2.3.3. 効能・効果に関する注意事項

5.1 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可否を検討すること。

5.2 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。

8.2.3.4. 効能・効果に関する注意事項の設定根拠

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、動脈硬化性疾患予防ガイドライン 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 2022」において、第一選択はスタチン（アトルバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン）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。

5.1 本剤は、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から、本剤は、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、本剤は、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られる。

5.2 5 歳未満又は体重 15 kg 未満の患者はエビナクマブの臨床試験に組み入れていない。

8.2.3.5. 用法及び用量に関する注意

| |
|--|
| 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。 |
|--|

8.2.3.6. 用法及び用量に関する注意の設定根拠

7.1 臨床試験において、スタチン服用患者では、エビナクマブ投与前後でスタチン濃度に有意な変化が見られなかった。他の脂質低下療法施行患者とそうでない HoFH 患者でも、エビナクマブの濃度は同等であった。

成人及び青年患者集団では予期した通り、R1500-CL-1629 試験でも、ほぼ全ての患者に併用薬使用歴があったか、または併用薬を投与していた。最も使用頻度の高い薬剤は脂質低下剤であった。小児患者集団（R1500-CL-17100）では、パート B の全患者が、試験期間中に 1 種類以上の併用薬を使用していた。最も使用頻度の高い薬剤は脂質修飾剤で、そのうち最も使用されたのはエゼチミブ（92.9%）であった。脂質低下剤としてはスタチン、PCSK9 阻害薬、エゼチミブ、ロミタピド、脂質アフェレシスなどがあった。

エビナクマブとの潜在的薬剤相互作用については、エビナクマブを作用薬物とした場合と基質とした場合の両方を評価した。モノクローナル抗体であるエビナクマブはチトクローム P450 (CYP) 酵素により代謝されないため、CY または薬物トランスポーターと相互作用することはないと考えられた。また、その作用機序から、エビナクマブはサイトカインレベルを調節することにより、CYP の発現または活性を変化させることはないと考えられる。エビナクマブは標的を介した体内動態を示し、新生児 Fc 受容体 (FcRn) と相互作用するが、FcRn を阻害したり、標的を介した体内動態に影響すると報告されている薬剤が HoFH 患者において併用されることは稀である。

脂質アフェレシス、スタチン、PCSK9 阻害剤等の脂質低下療法がエビナクマブの PK に及ぼす潜在的影響を、得られた臨床データと PopPK 解析に基づいて評価した。また、HoFH 患者で併用投与したスタチンの血清濃度に対するエビナクマブの影響も評価した。

HoFH 患者を対象としたいずれの第 3 相試験データでも、アフェレシスによりエビナクマブ濃度が臨床的意義のある程度の低下を示すことはなく、アフェレシス前とアフェレシス後の濃度比較した場合の血清濃度平均低下率は約 20%であった。注目すべき点は、アフェレシスによって、総エビナクマブより多くの総 ANGPTL3 が除去され、血清中の総標的濃度が約 50%減少したことである。

R1500-CL-1629 試験における 24 週目のトラフ濃度記述的解析では、高強度スタチンを服用している HoFH 患者と服用していない患者の間に明確な差は見られなかった。PCSK9 阻害剤抗体（アリロクマブ、エボロクマブ等）服用患者と非服用患者でも、同様の結果が認められた。ほぼ全ての患者が高強度スタチンを服用していたため、本試験で主に併用されたスタチンであるロスバスタチンとアトルバスタチンを対象にスタチン濃度に対するエビナクマブの影響を評価した。エビナクマブ投与前（ベースライン時）とエビナクマブ血清濃度が定常状態に達した 16 週目の濃度データから、エビナクマブ投与がスタチン濃度に意義のある影響を及ぼすことを裏付ける証拠は得られなかった。

PopPK 解析では、一貫して、PCSK9 阻害剤の併用投与がエビナクマブの PK に対する有意な共変量であると示されることはなかった。スタチンとエビナクマブ、さらには PCSK9 阻害剤療法とエビナクマブの PK 相互作用については機序が不明であり、これら記述的及び PopPK 解析の結果は予想どおりであった。

8.2.3.7. 重要な基本的注意

| |
|---|
| 投与中は血中脂質値を定期的に検査し、本剤に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。 |
|---|

8.2.3.8. 重要な基本的注意の設定根拠

8.1 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、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。

8.2.3.9. 特定の背景を有する患者に関する注意事項**9.4 生殖能を有する者**

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後少なくとも5ヵ月間は、適切な避妊法を用いるように指導すること。[9.5、15.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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投与すること。ウサギを用いた生殖発生毒性試験において胎児の奇形が認められており、母動物の血中脂質濃度の減少に起因した影響と考えられている。なお、妊娠中のウサギでは本剤の薬理作用に対して感受性が高く、当該所見のヒトへの外挿性は低いと考えられる。ヒト IgG は胎盤を通過することが知られている。[9.4、15.2 参照]

9.6 授乳婦

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こと。本剤のヒト乳汁中への移行は不明である。ヒト IgG は乳汁中に移行することが知られている。

9.7 小児等

新生児、乳児、5歳未満又は体重15 kg未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。
[16.6.2 参照]

8.2.3.10. 特定の背景を有する患者に関する注意の設定根拠

9.4 ヒト IgG 抗体は胎盤関門を通過することが知られているため、エビナクマブは母体から発育中の胎児に移行する可能性がある。エビナクマブを用いた臨床試験では妊娠が5件報告されたが、合併症及び胚・胎児毒性は認められず、健康な満期乳児が出生された。エビナクマブを妊婦に投与した場合、胎児に有害となる可能性があるため、臨床的利益が潜在的リスクを上回らない限り、妊娠中の女性や有効な方法で避妊を行っていない妊娠可能な女性への投与は推奨されない。

HoFH 患者にエビナクマブ 15 mg/kg を4週に1回反復静脈内投与した場合、PopPK 解析結果では定常状態で最終投与した後にエビナクマブの全身濃度が定量下限値を下回る濃度に低下するまで約19週間かかると推定される。

9.5 エビナクマブを妊婦に投与したデータは限られている。動物生殖試験では、妊娠中のウサギの器官形成期（妊娠7日目から19日目まで）にエビナクマブを3日に1回30 mg/kg までの用量で SC 投与した。母体毒性（早期新生児死亡、胎児喪失及び/又は早産）は全ての用量で、胎児所見（軟組織及び骨格奇形）は最低用量（1 mg/kg）以外の全ての用量で認められた。ウサギの妊娠期間中に測定された平均全身曝露量は、ヒト最高推奨用量である15 mg/kg Q4W で測定された値を下回

った。ウサギの脂質プロファイルはヒトと大きく異なる（特に妊娠中）ため、これら結果の臨床的意義は不明である。

エビナクマブを妊娠 6 日目から 18 日目までラット器官形成期に 3 日に 1 回、100 mg/kg までの用量で SC 投与した場合、胚・胎児発育に影響は認められなかった。ラットの妊娠期間中に測定された平均全身暴露量は、ヒト最高推奨用量（15 mg/kg Q4W）で測定された値を下回った。

9.6 エビナクマブがヒト乳汁中に移行する場合、乳児消化管における局所曝露及び乳児における潜在的な限定的曝露の影響がどんなものであるかは不明である。

9.7 5 歳未満又は体重 15 kg 未満の幼児はエビナクマブの臨床試験に組み入れていない。

8.2.3.11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction（4.8%）

アナフィラキシー、注入部位そう痒感を含む infusion reaction があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、注入速度の減速、投与の中断又は中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

| | | |
|-------------------|---------|------------|
| | 1～10%未満 | 頻度不明 |
| 感染症および寄生虫症 | 上咽頭炎 | |
| 神経系障害 | | 浮動性めまい |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | 鼻漏 |
| 胃腸障害 | | 悪心、腹痛、便秘 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | 背部痛 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | インフルエンザ様疾患 |

8.2.3.12. 副作用の設定根拠

11.1 重大な副作用

CL-1629 試験及び CL-17100 試験において、infusion reaction は、エビナクマブ IV 投与量群 84 例中 4 例（4.8%）で報告された。2 例以上報告された TEAE は、注入部位そう痒感であった（84 例中 2 例（2.4%））。

11.2 その他の副作用

CL-1629 試験及び CL-17100 試験において、エビナクマブ IV 全投与量群 84 例中 9 例（10.7%）に治験薬関連性 TEAE が認められた。2 例以上報告された TEAE は、注入部位そう痒感及び上咽頭炎（84 例中各 2 例（2.4%））であった。

8.2.3.13. 適用上の注意

14.1 薬剤調整時の注意

14.1.1 無菌操作により本剤のバイアルから必要量を抜き取り、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液の点滴バッグ内に注入する。点滴バッグを静かに転倒混和し、希釈液の最終濃度を 0.5～20 mg/mL とする。点滴バッグは振とうしないこと。

14.1.2 調製後は速やかに使用すること。希釈液を保存する場合、冷蔵（2～8℃）保存では調製から 24 時間以内、室温（最高 25℃）保存では調製から 6 時間以内に投与を完了すること。希釈液を冷蔵（2～8℃）保存した場合は、室温（最高 25℃）に戻してから投与すること。希釈液を凍結させないこと。

14.1.3 本剤のバイアルは 1 回使い切りであり、保存剤を含まない。開封後は速やかに希釈し、残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与前に濁りや変色、不溶性微粒子がないことを目視により確認し、濁り、変色又は不溶性微粒子が認められる場合は使用しないこと。

14.2.2 本剤は、無菌のインラインフィルター又はアドオン式の 0.2～5 ミクロンのフィルターを含む点滴ラインを使用して点滴静注するものとし、IV プッシュ法又は急速静注で投与しないこと。

14.2.3 本剤と他の薬剤を混合しないこと。また、同じ点滴ラインを用いて他の薬剤と同時に投与しないこと。

8.2.3.14. 適用上の注意の設定根拠

14.1 薬剤調整時の注意

14.1.1 使用中の安定性と細菌増殖データを含む適合性試験の結果は、エビナクマブ投与液調製とその IV 投与を支持するものである。

14.1.2 使用中の安定性と細菌増殖データを含む適合性試験の結果は、エビナクマブ投与液調製とそのIV投与を支持するものである。

14.1.3 本剤は単回使用品であり、防腐剤は配合されていない。

14.2.1 本剤は目に見える粒子状物質を含有せず、無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液でなければならない。

14.2.2 エビナクマブは、HoFH患者に1時間をかけてIV点滴投与した場合、その濃度は注入終了時点でピークに到達する。HoFH患者に15 mg/kgをIVでQ4W投与した場合の定常時平均推定C_{max}は89 mg/Lである。使用中の安定性と細菌増殖データを含む適合性試験の結果は、エビナクマブ投与液調製とそのIV投与を支持するものである。

14.2.3 本剤と他剤の注入ライン中での相互作用の可能性に関しては、評価が行われていないため、この注意書きを追加した。

8.2.3.15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

12歳以上のホモ接合体家族性高コレステロール血症（以下、「HoFH」）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相長期投与試験において、1.7%（2/116例）に本剤に対する抗薬物抗体が認められた。5歳以上11歳以下のHoFH患者を対象とした海外I b/Ⅲ試験において、5%（1/20例）に本剤に対する抗薬物抗体が認められた。

15.2 非臨床試験に基づく情報

妊娠ウサギに妊娠7日目から19日目まで本剤を1、5、10、30mg/kgの用量で3日に1回皮下投与した。すべての用量で流産・血中脂質濃度の減少等の母動物毒性が認められ、胎児の生存率低下・胎児の外表及び軟組織の奇形等の胎仔の所見は最低用量（1mg/kg）を除くすべての用量で認められた。ウサギに本剤1 mg/kgを投与した曝露量の平均は、ヒトでの最高推奨用量である本剤15mg/kgを4週に1回投与した場合の 2.0×10^{-5} 倍であった。脂質プロファイルはウサギとヒトで大幅に異なる（特に妊娠期間中）ため、これらの結果の臨床的関連性は不明である。[9.4、9.5 参照]

8.2.3.16. その他の注意の設定根拠

15.1 臨床使用に基づく情報

エビナクマブを投与した試験において、治療中に発生したADA（通常、低力価）が低頻度で検出されたが、これら患者では、エビナクマブの安全性、有効性、濃度に対する明らかな影響は認められなかった。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 妊婦及び妊娠が疑われる女性に対しては、本剤は臨床上の有益性が潜在的危険性を上回る場合に投与すべきである。本剤を妊婦に投与したデータは限られているが、動物実験により生殖毒性が示されている。ヒト IgG 抗体は胎盤関門を通過することが知られているため、本剤は母体から胎児に移行する可能性がある。本剤の妊婦に投与する投与は、胎児に有害となる可能性がある。

8.2.4. 参考文献

該当せず

薬生薬審発 0109 第 1 号
令和 2 年 1 月 9 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

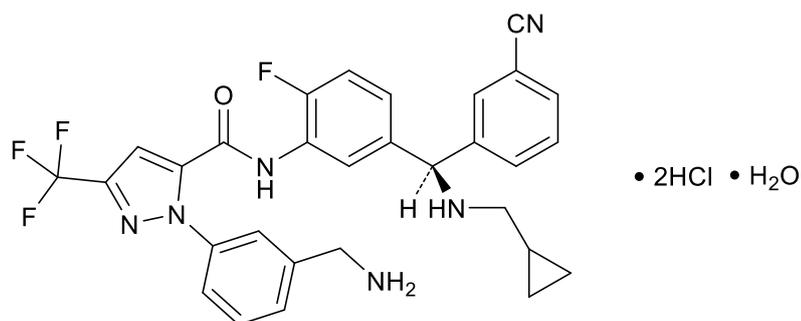
(別表1) INNとの整合性が図られる可能性のあるもの

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表1)

登録番号 301-3-A3

JAN (日本名): ベロトラルスタット塩酸塩水和物

JAN (英名): Berotralstat Hydrochloride Hydrate



C₃₀H₂₆F₄N₆O • 2HCl • H₂O

1-[3-(アミノメチル)フェニル]-N-(5-{{(1R)}-(3-シアノフェニル)}[(シクロプロピルメチル)アミノ]メチル}-2-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシアミド 二塩酸塩一水和物

1-[3-(Aminomethyl)phenyl]-N-(5-{{(1R)}-(3-cyanophenyl)}[(cyclopropylmethyl)amino]methyl)-2-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide dihydrochloride monohydrate

(別表2) INNに記載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表2)

登録番号 30-6-B14

JAN (日本名): アビシパル ペゴル (遺伝子組換え)

JAN (英名): Abicipar Pegol (Genetical Recombination)

アミノ酸配列

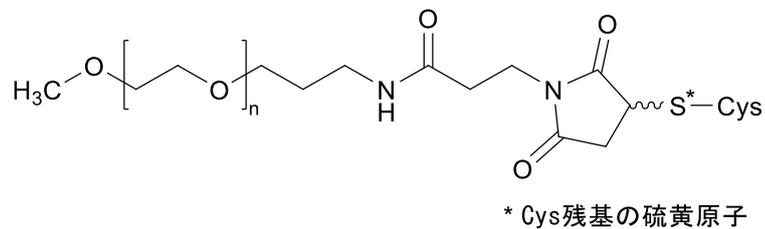
GSDDLKLLLE AARAGQDDEV RILMANGADV NARDSTGWTP LHLAAPWGHP

EIVEVLLKNG ADVNAADFQG WTPLHLAAAV GHLEIVEVLL KYGADVNAQD

KFGKTAFDIS IDNGNEDLAE ILQKAAGGGS GGGSC

C135: PEG化部位

ポリエチレングリコールの結合様式



C₆₁₇H₉₆₉N₁₇₃O₁₉₉S₂ (タンパク質部分)

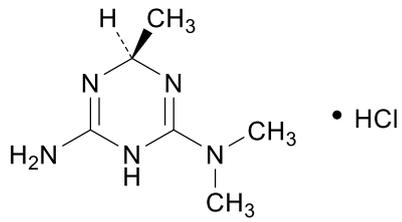
アビシパル ペゴルは PEG 化された遺伝子組換えタンパク質 (分子量: 約 34,000) であり, ヒト血管内皮細胞増殖因子 A (VEGF-A) に結合するアンキリンリピート構造を有する. タンパク質部分は, 135 個のアミノ酸残基からなり, C 末端 Cys に PEG (平均分子量: 約 20,000) がリンカーを介して結合している.

Abicipar Pegol is a pegylated recombinant protein (molecular weight: ca. 34,000) containing ankyrin repeats binding to human vascular endothelial growth factor A (VEGF-A). The protein moiety consists of 135 amino acid residues, and a PEG (average molecular weight: ca. 20,000) is attached to the C-terminal Cys via a linker.

登録番号 301-2-B6

JAN (日本名) : イメグリミン塩酸塩

JAN (英名) : Imeglimin Hydrochloride



$C_6H_{13}N_5 \cdot HCl$

(6*R*)-*N*²,*N*²,6-トリメチル-3,6-ジヒドロ-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン 一塩酸塩

(6*R*)-*N*²,*N*²,6-Trimethyl-3,6-dihydro-1,3,5-triazine-2,4-diamine monohydrochloride

登録番号 301-2-B7

JAN (日本名) : エビナクマブ (遺伝子組換え)

JAN (英名) : Evinacumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

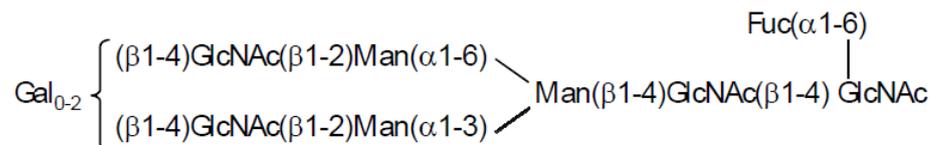
DIQMTQSPST LSASVGDRVT ITCRASQSIR SWLAWYQQKP GKAPKLLIYK
ASSLESGVPS RFSGSGSGTE FTLTISSLQP DDFATYYCQQ YNSYSYTFGQ
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSSTLT LSKADYKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEK

H鎖

EVQLVESGGG VIQPGGSLRL SCAASGFTFD DYAMNWRQG PGKGLEWVSA
ISGDGGSTYY ADSVKGRFTI SRDNSKNSLY LQMNSLRAED TAFFYCAKDL
RNTIFGVVIP DAFDIWGQGT MVTVSSASTK GPSVFPLAPC SRSTSESTAA
LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS
SLGTKTYTCN VDHKPSNTKV DKRVESKYGP PCPPCPAPEF LGGPSVFLFP
PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSQEDPEVQ FNWYVDGVEV HNAKTKPREE
QFNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKGLPSSIEK TISKAKGQPR
EPQVYTLPPS QEEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN QPENNYKTT
PPVLDSGGSF FLYSRLTVDK SRWQEGNVFS CSVMEALHN HYTQKSLSL
LGK

H鎖 E1 : 部分的ピログルタミン酸 ; H鎖 N303 : 糖鎖結合 ; H鎖 K453 : 部分的プロセシング ;
L鎖 C214 – H鎖 C140, H鎖 C232 – H鎖 C232, H鎖 C235 – H鎖 C235 : ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



C₆₄₈₀H₉₉₉₂N₁₇₁₆O₂₀₄₂S₄₆ (タンパク質部分, 4本鎖)

H鎖 C₂₂₀₃H₃₃₉₃N₅₈₁O₆₈₄S₁₇

L鎖 C₁₀₃₇H₁₆₀₇N₂₇₇O₃₃₇S₆

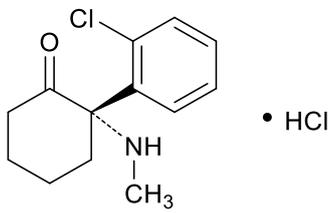
エビナクマブは、ヒトアンジオポエチン様タンパク質3 (ANGPTL3) に対する遺伝子組換えヒト IgG4 モノクローナル抗体であり、H鎖234番目のアミノ酸残基がProに置換されている。エビナクマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。エビナクマブは、453個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ4鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量:約149,000)である。

Evinacumab is a recombinant human IgG4 monoclonal antibody against human angiopoietin-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 (γ4-chains) consisting of 453 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号 301-2-B9

JAN (日本名) : エスケタミン塩酸塩

JAN (英名) : Esketamine Hydrochloride



$C_{13}H_{16}ClNO \cdot HCl$

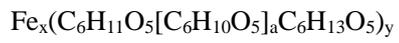
(2*S*)-2-(2-クロロフェニル)-2-(メチルアミノ)シクロヘキサノン 一塩酸塩

(2*S*)-2-(2-Chlorophenyl)-2-(methylamino)cyclohexanone monohydrochloride

登録番号 301-3-B1

JAN (日本名) : デルイソマルトース第二鉄

JAN (英名) : Ferric Derisomaltose



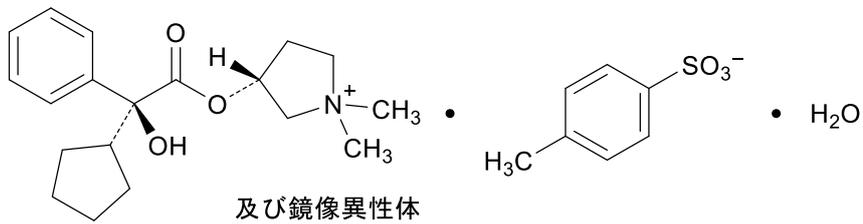
酸化第二鉄とポリ[α-D-グルコピラノシル-(1→6)]-D-グルシトールとの複合体

Poly[α-D-glucopyranosyl-(1→6)]-D-glucitol complex of iron(III) oxide

登録番号 301-3-B2

JAN (日本名): グリコピロニウムトシル酸塩水和物

JAN (英名): Glycopyrronium Tosilate Hydrate



$C_{19}H_{28}NO_3 \cdot C_7H_7O_3S \cdot H_2O$

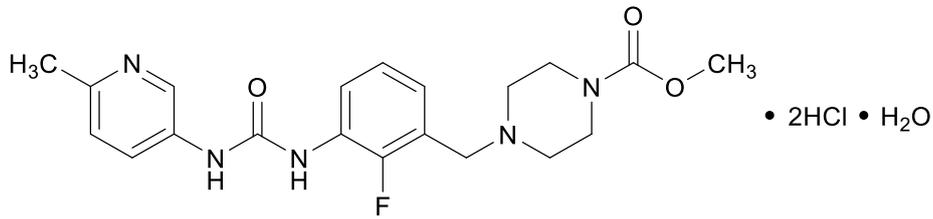
(3*RS*)-3-[(2*SR*)-(2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)オキシ]-1,1-ジメチルピロリジン-1-イウム (4-メチルベンゼンスルホン酸塩)一水和物

(3*RS*)-3-[(2*SR*)-(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidin-1-ium mono(4-methylbenzenesulfonate) monohydrate

登録番号 301-3-B5

JAN (日本名): オメカムチブ メカルビル塩酸塩水和物

JAN (英名): Omecamtiv Mecarbil Hydrochloride Hydrate



C₂₀H₂₄FN₅O₃ • 2HCl • H₂O

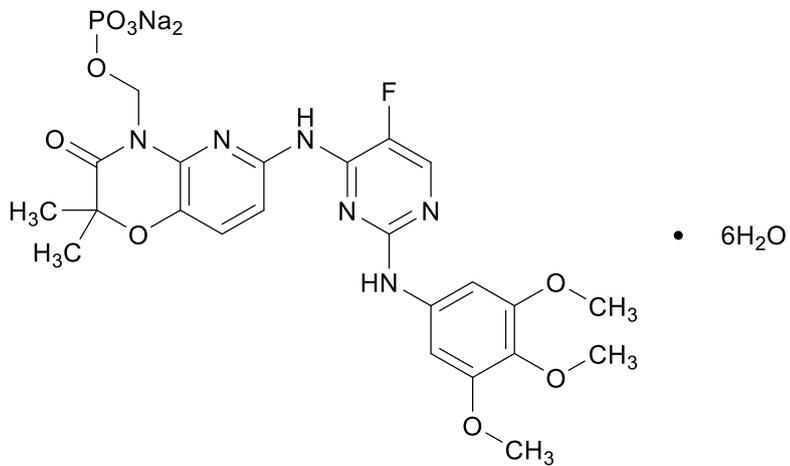
4-[(2-フルオロ-3-[[N-(6-メチルピリジン-3-イル)カルバモイル]アミノ}フェニル)メチル]ピペラジン-1-カルボン酸メチル 二塩酸塩一水和物

Methyl 4-[(2-fluoro-3-[[N-(6-methylpyridin-3-yl)carbamoyl]amino}phenyl)methyl]piperazine-1-carboxylate dihydrochloride monohydrate

登録番号 301-3-B6

JAN (日本名) : ホスタマチニブナトリウム水和物

JAN (英名) : Fostatinib Sodium Hydrate



C₂₃H₂₄FN₆Na₂O₉P • 6H₂O

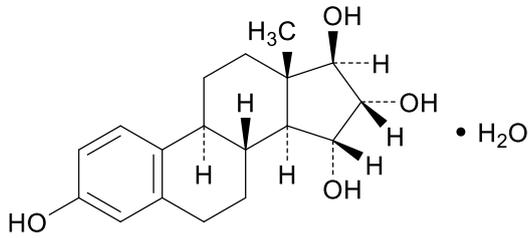
リン酸(6-{{[5-フルオロ-2-(3,4,5-トリメトキシアニリノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}}-2,2-ジメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-4*H*-ピリド[3,2-*b*][1,4]オキサジン-4-イル)メチルナトリウム 六水和物

Disodium (6-{{[5-fluoro-2-(3,4,5-trimethoxyanilino)pyrimidin-4-yl]amino}}-2,2-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-4*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-4-yl)methyl phosphate hexahydrate

登録番号 301-3-B7

JAN (日本名) : エステトロール水和物

JAN (英名) : Estetrol Hydrate



C₁₈H₂₄O₄ · H₂O

エストラ-1,3,5(10)-トリエン-3,15 α ,16 α ,17 β -テトロール 一水和物

Estra-1,3,5(10)-triene-3,15 α ,16 α ,17 β -tetrol monohydrate

※ JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

目次

| | | |
|-------|--------------------------------|---|
| 10. | 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ..... | 2 |
| 10.1. | 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ..... | 2 |
| 10.2. | 生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ..... | 6 |

10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

10.1. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

| 化学名・別名 | <p>一般的名称：エビナクマブ（遺伝子組換え）</p> <p>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（γ4 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。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------|--|------|----------------|-----------|------|--|-----|------|------|-----|------|------|-----|------|----|----------------|-----------|-----|------|----|-----------|-----------|-----|----|------|----|----------------|-----------|-----|------|----|-----------|-----------|-----|-----|-------------|----|----------------|-----------|-----|-------------|----|-----------|-----------|-----|----|-------------|----|----------------|-----------|-----|-------------|----|-----------|-----------|-----|
| 構造式 | 別紙のとおり | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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 を月 1 回（4 週間に 1 回）点滴静注する。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 劇薬等の指定 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 市販名及び有効成分・分量 | <p>原体：エビナクマブ（遺伝子組換え）</p> <p>製剤：エブキーザ点滴静注液 345 mg（1 バイアル中 345mg 含有）</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 毒性 | <p>単回投与：実施せず</p> <p>反復投与：</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量</th> <th>無毒性量</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">ラット</td> <td>5 週間</td> <td>iv</td> <td>10 - 100 mg/kg</td> <td>100 mg/kg</td> <td>N/A</td> </tr> <tr> <td>5 週間</td> <td>sc</td> <td>100 mg/kg</td> <td>100 mg/kg</td> <td>N/A</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">サル</td> <td>5 週間</td> <td>iv</td> <td>10 - 100 mg/kg</td> <td>100 mg/kg</td> <td>N/A</td> </tr> <tr> <td>5 週間</td> <td>sc</td> <td>100 mg/kg</td> <td>100 mg/kg</td> <td>N/A</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ラット</td> <td>13 or 26 週間</td> <td>sc</td> <td>10 - 100 mg/kg</td> <td>100 mg/kg</td> <td>N/A</td> </tr> <tr> <td>13 or 26 週間</td> <td>iv</td> <td>100 mg/kg</td> <td>100 mg/kg</td> <td>N/A</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">サル</td> <td>13 or 26 週間</td> <td>sc</td> <td>10 - 100 mg/kg</td> <td>100 mg/kg</td> <td>N/A</td> </tr> <tr> <td>13 or 26 週間</td> <td>iv</td> <td>100 mg/kg</td> <td>100 mg/kg</td> <td>N/A</td> </tr> </tbody> </table> | | | | | | 動物種 | 投与期間 | 投与経路 | 投与量 | 無毒性量 | 主な所見 | ラット | 5 週間 | iv | 10 - 100 mg/kg | 100 mg/kg | N/A | 5 週間 | sc | 100 mg/kg | 100 mg/kg | N/A | サル | 5 週間 | iv | 10 - 100 mg/kg | 100 mg/kg | N/A | 5 週間 | sc | 100 mg/kg | 100 mg/kg | N/A | ラット | 13 or 26 週間 | sc | 10 - 100 mg/kg | 100 mg/kg | N/A | 13 or 26 週間 | iv | 100 mg/kg | 100 mg/kg | N/A | サル | 13 or 26 週間 | sc | 10 - 100 mg/kg | 100 mg/kg | N/A | 13 or 26 週間 | iv | 100 mg/kg | 100 mg/kg | N/A |
| 動物種 | 投与期間 | 投与経路 | 投与量 | 無毒性量 | 主な所見 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ラット | 5 週間 | iv | 10 - 100 mg/kg | 100 mg/kg | N/A | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 5 週間 | sc | 100 mg/kg | 100 mg/kg | N/A | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| サル | 5 週間 | iv | 10 - 100 mg/kg | 100 mg/kg | N/A | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 5 週間 | sc | 100 mg/kg | 100 mg/kg | N/A | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ラット | 13 or 26 週間 | sc | 10 - 100 mg/kg | 100 mg/kg | N/A | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 13 or 26 週間 | iv | 100 mg/kg | 100 mg/kg | N/A | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| サル | 13 or 26 週間 | sc | 10 - 100 mg/kg | 100 mg/kg | N/A | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 13 or 26 週間 | iv | 100 mg/kg | 100 mg/kg | N/A | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 副作用 | 併合対照試験における副作用 ^a の 発 現 率 = 10.3% (12/117) [R1500-CL-1629 (DBTP) 及び R1500-CL-1643 (DBTP の B 群)] <table border="1" data-bbox="453 450 839 927"> <thead> <tr> <th>種類</th> <th>発現率</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>上咽頭炎</td> <td>13.7% (16/117)</td> </tr> <tr> <td>インフルエンザ様 疾患</td> <td>7.7% (9/117)</td> </tr> <tr> <td>浮動性めまい</td> <td>6.0% (7/117)</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>5.1% (6/117)</td> </tr> <tr> <td>背部痛</td> <td>5.1% (6/117)</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a 副作用とは、治験薬との因果関係が 否定できない有害事象をいう</p> | 種類 | 発現率 | 上咽頭炎 | 13.7% (16/117) | インフルエンザ様 疾患 | 7.7% (9/117) | 浮動性めまい | 6.0% (7/117) | 悪心 | 5.1% (6/117) | 背部痛 | 5.1% (6/117) | 併合対照試験における臨床検査異 常発現率=1.8% (2/117) [R1500- CL-1629 (DBTP) 及び R1500-CL- 1643 (DBTP の B 群)] <table border="1" data-bbox="890 383 1334 600"> <thead> <tr> <th>種類</th> <th>発現率</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アラニンアミノトラン スフェラーゼ増加</td> <td>0.9% (1/117)</td> </tr> <tr> <td>低カリウム血症</td> <td>0.9% (1/117)</td> </tr> </tbody> </table> | 種類 | 発現率 | アラニンアミノトラン スフェラーゼ増加 | 0.9% (1/117) | 低カリウム血症 | 0.9% (1/117) |
|------------------------|---|----|-----|------|-------------------|----------------|-----------------|--------|-----------------|----|-----------------|-----|-----------------|---|----|-----|------------------------|-----------------|---------|-----------------|
| 種類 | 発現率 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 上咽頭炎 | 13.7% (16/117) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| インフルエンザ様 疾患 | 7.7% (9/117) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 浮動性めまい | 6.0% (7/117) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 悪心 | 5.1% (6/117) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 背部痛 | 5.1% (6/117) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 種類 | 発現率 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| アラニンアミノトラン スフェラーゼ増加 | 0.9% (1/117) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 低カリウム血症 | 0.9% (1/117) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 会社 | Ultragenyx Japan 株式会社 製剤：輸入 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

参考：平成 10 年 3 月 18 日医薬審第 268 号（「最大無影響量」→「無毒性量」）

別紙

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L 鎖

```

DIQMTQSPST LSASVGDRVT ITCRASQSIR SWLAWYQQKP GKAPKLLIYK
      |
ASSLESGVPS RFSGSGSGTE FTLTISSLQP DDFATYYCQQ YNSYSYTFGQ
      |
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV
      |
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
      |
LSSPVTKSFN RGEC

```

H 鎖

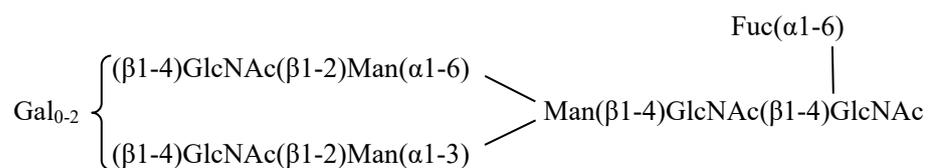
```

EVQLVESGGG VIQPGGSLRL SCAASGFTFD DYAMNWRQG PGKGLEWVSA
      |
ISGDDGSTYY ADSVKGRFTI SRDNSKNSLY LQMNSLRAED TAFFYCAKDL
      |
RNTIFGVVIP DAFDIWQGT MVTVSSASTK GPSVFPLAPC SRSTSESTAA
      |
LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS
      |
SLGTKTYTCN VDHKPSNTKV DKRVESKYGP PCPPCPAPEF LGGPSVFLFP
      |
PKPKDTLMIS RTPEVTCVTVV DVSQEDPEVQ FNWYVDGVEV HNAKTKPREE
      |
QFNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKGLPSSIEK TISKAKGQPR
      |
EPQVYTLPPS QEEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT
      |
PPVLDSDGSF FLYSRLTVDK SRWQEGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSL
      |
LGK

```

H 鎖 E1 : 部分的ピログルタミン酸 ; H 鎖 N303 : 糖鎖結合 ; H 鎖 K453 : 部分的プロセッシング ; L 鎖 C214 - H 鎖 C140, H 鎖 C232 - H 鎖 C232, H 鎖 C235 - H 鎖 C235 : ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



C₆₄₈₀H₉₉₉₂N₁₇₁₆O₂₀₄₂S₄₆（タンパク質部分，4本鎖）

H鎖 C₂₂₀₃H₃₃₉₃N₅₈₁O₆₈₄S₁₇

L鎖 C₁₀₃₇H₁₆₀₇N₂₇₇O₃₃₇S₆

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（γ4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。

10.2. 生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

| | |
|---|--|
| 一般名： | エビナクマブ（遺伝子組換え） |
| 販売名： | エヴキーザ点滴静注液 345mg |
| 申請者： | Ultragenyx Japan 株式会社 |
| 効能・効果： | ホモ接合体家族性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 を月 1 回（4 週に 1 回）点滴静注する。 |
| 生物由来原料等の使用の有無 | <input checked="" type="checkbox"/> 使用→ 使用している場合は以下の欄を記入 <input type="checkbox"/> 不使用 |
| 使用した生物由来原料等 | <input type="checkbox"/> ヒト由来細胞・組織、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分（血液、尿、その他）、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物由来細胞・組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分（血液、その他） 原材料名；チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞（CHO 細胞） |
| 生物由来原料等の使用目的 | <input checked="" type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原材料、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他（） |
| 原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容： | 別紙様式 2 参照 |
| 生物由来原料等に対する不活化処理等の内容： | 別紙 1 参照 |
| ウイルスクリアランス試験結果の概要： | 別紙 2 参照 |
| 製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載） | 別紙 1 参照 |

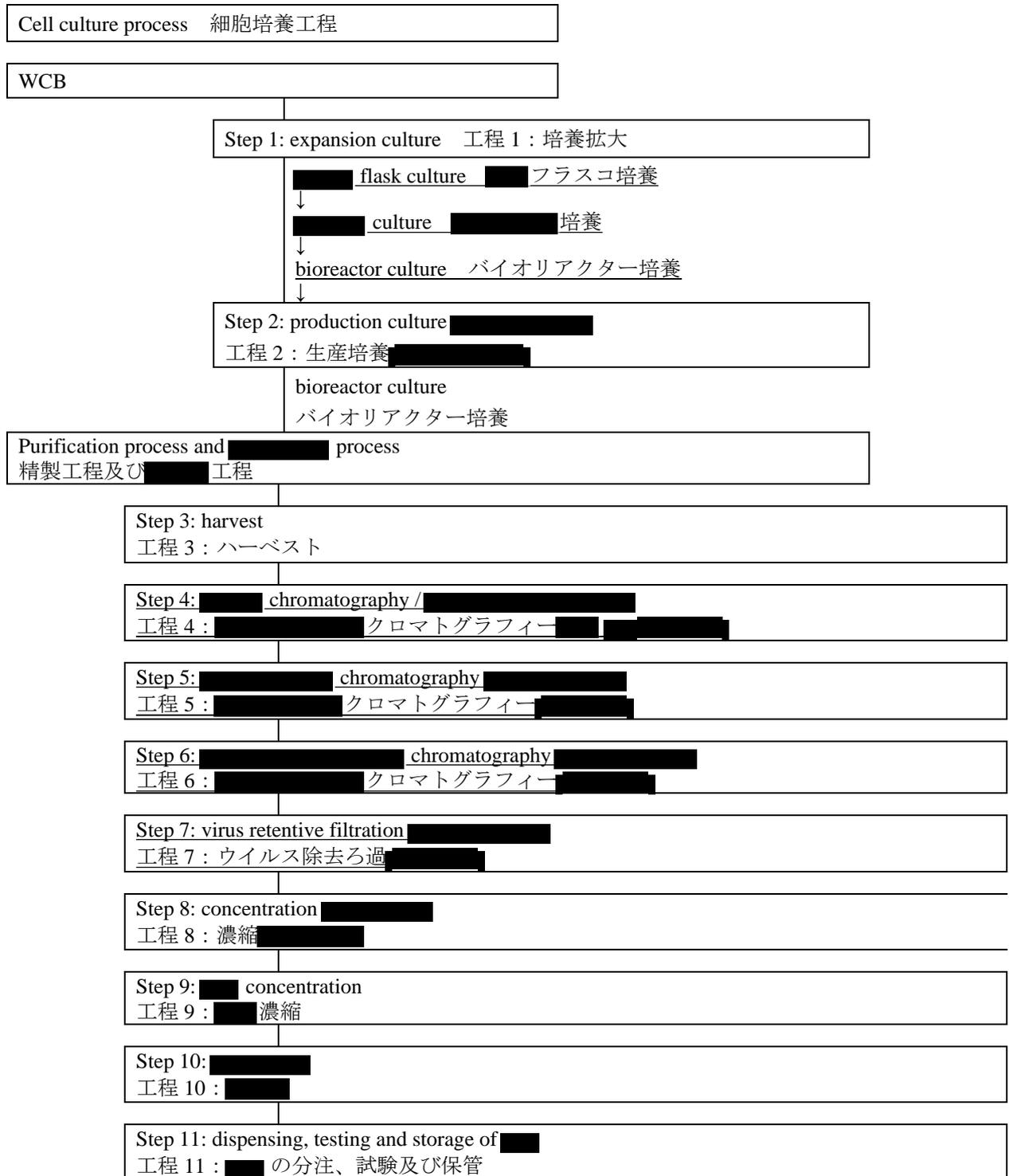
別紙様式 2

| | |
|--|--|
| 使用した生物由来原料等の名称 | チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞（CHO 細胞） |
| 使用した生物由来原料等の分類 | <input type="checkbox"/> ヒト血液由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト細胞組織、 <input type="checkbox"/> ヒト尿由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 <input type="checkbox"/> 反 芻動物由来成分、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その 他（ ） |
| 生物由来原料等の使用目的 | <input type="checkbox"/> 有効成分、 <input checked="" type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原 料等（ ）、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他（ ） |
| 生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容 | エビナクマブ（遺伝子組換え）の製造に使用する MCB 及びワーキングセルバンク（WCB）の特性は、関連する ICH ガイドラインに従って適切に評価されている。MCB 及び WCB は、細菌、菌類、マイコプラズマ、外来性感染性物質及び感染性レトロウイルスに汚染されていないことを確認している。 |
| 生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容 | 該当なし |
| 製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載） | 別紙 1 参照 |
| ウイルスクリアランス試験結果の概要 | 別紙 2 参照 |

別紙 1

製造工程の概要（フローチャート）

ウイルス不活化及び除去処理を下線で示す。



第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.1 第3部（モジュール3）目次

該当せず

3.2.S

| CTD番号/ 資料番号 | 表題 | 実施場所 | 評価/ 参考 |
|----------------|---|------|-----------|
| 3.2.S.1 | | | |
| 3.2.S.1.1 | Nomenclature | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.1.2 | Structure | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.1.3 | General Properties | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.1.3 | Extinction Coefficient Report | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2 | | | |
| 3.2.S.2.1 | Manufacturers | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.2 | Description of Manufacturing Process and Process Controls | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.3 | Control of Materials - Raw Materials | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.3 | Control of Materials - Cell Substrate Stability | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.3 | Control of Materials - Master Cell Bank | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.3 | Control of Materials - Working Cell Bank | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.3 | ██████████ Toxicological Risk Assessment | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.4 | Control of Critical Steps and Intermediate | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.5 | Process Validation and or Evaluation - Analytical Methods | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.5 | Process Validation and or Evaluation - PPQ | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.5 | LIVCA Protocol PV-PTCL-019727 | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.5 | Cell Culture Mfg. PPQ Protocol PV-PTCL-019625 ██████ | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.5 | Purification Mfg. PPQ Protocol PV-PTCL-019626 ██████ | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.5 | Cell Culture Mfg. PPQ Protocol PV-PTCL-024156 ██████ | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.5 | Purification Mfg. PPQ Protocol PV-PTCL-024157 ██████ | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.5 | Addendum to Cell Culture Mfg. PPQ Protocol PV-ADD-024651 | 海外 | 評価 |

| | | | |
|-----------|--|----|----|
| 3.2.S.2.5 | LIVCA Report PV-SR-024867 | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.5 | FDS PPQ Report PV-SR-024683 [REDACTED] | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.5 | FDS PPQ Report PV-SR-027899 [REDACTED] | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.5 | [REDACTED] Sanitization Report PV-SR-017559 | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.5 | [REDACTED] Storage Report PV-SR-022710 | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.5 | [REDACTED] Sanitization Report PV-SR-016722 | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.5 | [REDACTED] Storage Report PV-SR-022712 | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.5 | [REDACTED] Sanitization Report PV-SR-022714 | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.5 | [REDACTED] Storage Report PV-SR-022713 | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.5 | [REDACTED] Production Scale Resin Lifetime Protocol PV-PTCL-029365 | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.5 | [REDACTED] Production Scale Resin Lifetime Protocol PV-PTCL-029366 | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.5 | [REDACTED] Production Scale Resin Lifetime Protocol PV-PTCL-029367 | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.6 | Manufacturing Process Development | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.6 | Evinacumab Global Process Development Report | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.6 | Evinacumab Quality Attribute Risk Assessment | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.6 | [REDACTED] Comparability Report - R1500-MX-17056-SR-01V1 | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.6 | Harvest PAR Report PE-SR-027958 | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.6 | Cell Culture Model Qual Report PE-SR-024701 | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.6 | [REDACTED] Model Qual Report PE-SR-024732 | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.6 | [REDACTED] Model Qual Report PE-SR-025140 | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.6 | [REDACTED] Model Qual Report PE-SR-024758 | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.6 | Virus Retentive Filtration Model Qual Report PE-SR-026432 | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.6 | TFF Model Qual Report PE-SR-023257 | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.6 | Seed Expansion PAR Report – [REDACTED] Flask PE-SR-024720 | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.6 | Seed Expansion PAR Report – [REDACTED] units PE-SR-024719 | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.6 | Seed Expansion PAR Report – [REDACTED] units PE-SR-025663 | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.6 | Production Bioreactor PAR Report PE-SR-026865 | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.6 | [REDACTED] and Viral Inactivation PAR Report PE-SR-025440 | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.6 | [REDACTED] PAR Report PE-SR-025471 | 海外 | 評価 |

| | | | |
|-----------|--|----|----|
| 3.2.S.2.6 | ■■■■ PAR Report PE-SR-025375 | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.6 | TFF PAR Report PE-SR-025505 | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.6 | ■■■■ Lab Scale Resin Lifetime Report PE-SR-026080 | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.6 | ■■■■ Lab Scale Resin Lifetime Report PE-SR-025142 | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.2.6 | ■■■■ Lab Scale Resin Lifetime Report PE-SR-026114 | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.3 | | | |
| 3.2.S.3.1 | Elucidation of Structure and Other Characteristics | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.3.1 | Characterization of ■■■■ Species Report R1500-MX-18199 | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.3.1 | Characterization of ■■■■ Species Report R1500-MX-19003 | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.3.1 | Characterization of Secondary and Tertiary Structure Report R1500-MX-18136 | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.3.1 | Cross Validation of Purity Release Assays Report R1500-MX-18137 | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.3.1 | SV-AUC Report R1500-MX-18139 | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.3.1 | Characterization of ■■■■■■■■ Report R1500-MX-18075 | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.3.2 | Impurities | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.3.2 | ■■■■ Toxicological Risk Assessment | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.3.2 | ■■■■ Toxicological Risk Assessment | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.3.2 | ■■■■ Toxicological Risk Assessment | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.3.2 | ■■■■ Toxicological Risk Assessment | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.3.2 | ■■■■ Toxicological Risk Assessment | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.3.2 | ■■■■ Toxicological Risk Assessment | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.3.2 | ■■■■ Toxicological Risk Assessment | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.3.2 | ■■■■ Toxicological Risk Assessment | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.3.2 | ■■■■ Toxicological Risk Assessment | 海外 | 評価 |

| | | | |
|-----------|--|----|----|
| 3.2.S.4 | | | |
| 3.2.S.4.1 | Specification | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.4.2 | Analytical Procedures | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.4.3 | Validation of Analytical Procedures | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.4.4 | Batch Analyses | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.4.5 | Justification of Specification | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.5 | | | |
| 3.2.S.5 | Reference Standards or Materials | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.5 | Reference Standard - Test Method Descriptions | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.5 | Qualification Report for REGN1500 Reference Standard TD-QC-03240 | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.6 | | | |
| 3.2.S.6 | Container Closure System | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.7 | | | |
| 3.2.S.7.1 | Stability Summary and Conclusions | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.7.1 | Forced Degradation Report TD-QC-03408 | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.7.2 | Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment | 海外 | 評価 |
| 3.2.S.7.3 | Stability Data | 海外 | 評価 |

3.2.P

| CTD番号/ 資料番号 | 表題 | 実施場所 | 評価/ 参考 |
|----------------|---|------|-----------|
| 3.2.P.1 | | | |
| 3.2.P.1 | Description and Composition of the Drug Product | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.2 | | | |
| 3.2.P.2.1 | Components of the Drug Product | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.2.2 | Drug Product | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.2.3 | Manufacturing Process Development - [REDACTED] | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.2.3 | Filter Certificate of Quality | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.2.4 | Container Closure System | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.2.5 | Microbiological Attributes | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.2.6 | Compatibility | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.3 | | | |
| 3.2.P.3.1 | Manufacturers | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.3.2 | Batch Formula | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.3.3 | Description of Manufacturing Process and Process Controls - Secondary Packaging | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.3.3 | Description of Manufacturing Process and Process Controls - [REDACTED] | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.3.4 | Control of Critical Steps and Intermediates | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.3.5 | Process Validation and or Evaluation - Aseptic Processing - [REDACTED] | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.3.5 | Process Validation and or Evaluation - PPQ (345 mg) | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.3.5 | Process Validation and or Evaluation - PPQ (1,200 mg) | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.3.5 | DP PPQ Report 1,200 mg vial - 302-21-04-004-SR1 | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.3.5 | Attachment - DP PPQ Report 345 mg vial -302-21-04-007-SR1A1 | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.3.5 | DP PPQ Report 345 mg vial -302-21-04-007-SR1A2- TOR addendum | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.3.5 | Attachment - Shipping Validation Summary Report 1,200 mg vial SV-SR-026159 | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.3.5 | Attachment - Shipping Validation Summary Report 345 mg vial SV-SR-031470 | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.3.5 | Attachment - VV-15237 Ship Process Tech Assessment - UX858 Drug Product from [REDACTED] to [REDACTED] | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.3.5 | Microbial Retention Validation Report | 海外 | 評価 |

| | | | |
|-----------|---|----|----|
| 3.2.P.4 | | | |
| 3.2.P.4.1 | Specifications | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.4.2 | Analytical Procedures | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.4.3 | Validation of Analytical Procedures | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.4.4 | Justification of Specifications | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.4.5 | Excipients of Human or Animal Origin | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.4.6 | Novel Excipients | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.5 | | | |
| 3.2.P.5.1 | Specifications | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.5.2 | Analytical Procedures | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.5.3 | Validation of Analytical Procedures | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.5.4 | Batch Analyses | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.5.5 | Characterization of Impurities | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.5.5 | Rabbit Pyrogen Test Report | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.5.6 | Justification of Specifications | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.6 | | | |
| 3.2.P.6 | Reference Standards or Materials | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.7 | | | |
| 3.2.P.7 | Container Closure System | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.8 | | | |
| 3.2.P.8.1 | Stability Summary and Conclusion | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.8.2 | Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.8.3 | Stability Data | 海外 | 評価 |
| 3.2.P.8.3 | Stability Data - Photostability | 海外 | 評価 |

3.2.A その他

| CTD番号/ 資料番号 | 表題 | 実施場所 | 評価/ 参考 |
|----------------|---|------|-----------|
| 3.2.A.1 | | | |
| 3.2.A.1 | Facilities And Equipment - [REDACTED] | 海外 | 評価 |
| 3.2.A.1 | Facilities And Equipment - [REDACTED] | 海外 | 評価 |
| 3.2.A.1 | Layout of [REDACTED] [RE-G-1101-E-1] | 海外 | 評価 |
| 3.2.A.1 | Layout of Building [81 RE-Bld81-Inspect] | 海外 | 評価 |
| 3.2.A.1 | Layout of Building 85 [RE-Bld85-Inspect] | 海外 | 評価 |
| 3.2.A.1 | Room Classifications Within PA1 [RE-[REDACTED]-Inspect] | 海外 | 評価 |
| 3.2.A.1 | Room Classifications Within PA2S [RE-[REDACTED]-Inspect] | 海外 | 評価 |
| 3.2.A.1 | Personnel Flow Within PA1 [RE-[REDACTED]-Inspect] | 海外 | 評価 |
| 3.2.A.1 | Personnel Flow Within PA2S [RE-[REDACTED]-Inspect] | 海外 | 評価 |
| 3.2.A.1 | Product Flow Within PA1 [RE-[REDACTED]-Inspect] | 海外 | 評価 |
| 3.2.A.1 | Product Flow Within PA2S [RE-[REDACTED]-Inspect] | 海外 | 評価 |
| 3.2.A.1 | Raw Material Flow Within PA1 [RE-[REDACTED]-Inspect] | 海外 | 評価 |
| 3.2.A.1 | Raw Material Flow Within PA2S [RE-[REDACTED]-Inspect] | 海外 | 評価 |
| 3.2.A.1 | Solid Waste Flow Within PA1 [RE-[REDACTED]-Inspect] | 国内 | 評価 |
| 3.2.A.1 | Solid Waste Flow Within PA2S [RE-[REDACTED]-Inspect] | 国内 | 評価 |
| 3.2.A.1 | Liquid Waste Flow in Building 81 [PF-BLD81-Liquid Waste-Inspect] | 国内 | 評価 |
| 3.2.A.1 | Personnel, Equipment, Material Flow, and Room Classification Within SA 1 [RE-SA1-Inspect] | 国内 | 評価 |
| 3.2.A.1 | Personnel, Equipment, Material Flow, and Room Classification Within SA 2 [RE-85-Disp-Inspect] | 国内 | 評価 |
| 3.2.A.1 | Personnel, Equipment, Material Flow, and Room Classification Within SA 4 [RE-SA4-Inspect] | 国内 | 評価 |
| 3.2.A.1 | Personnel, Equipment, Material Flow, and Room Classification Within SA 5 [RE-85-Disp-Inspect] | 国内 | 評価 |
| 3.2.A.1 | Personnel, Equipment, Material Flow, and Room Classification Within SA 6 [RE-SA6-Inspect] | 国内 | 評価 |
| 3.2.A.1 | Personnel, Equipment, Material Flow, and Room Classification Within SA 7 [RE-SA7-Inspect] | 国内 | 評価 |
| 3.2.A.1 | Personnel, Equipment, Material Flow, and Room Classification Within SA 8 [RE-SA8-Inspect] | 国内 | 評価 |

| | | | |
|---------|--|----|----|
| 3.2.A.2 | | | |
| 3.2.A.2 | Adventitious Agents Safety Evaluation | 海外 | 評価 |
| 3.2.A.2 | Lot 23718 TSE and Viral Safety Assessment | 海外 | 評価 |
| 3.2.A.2 | Lot 65633 TSE and Viral Safety Assessment | 海外 | 評価 |
| 3.2.A.2 | Lot 930813 TSE and Viral Safety Assessment | 海外 | 評価 |
| 3.2.A.2 | Lot 1001556 TSE and Viral Safety Assessment | 海外 | 評価 |
| 3.2.A.2 | Lot 1116563 TSE and Viral Safety Assessment | 海外 | 評価 |
| 3.2.A.2 | LIVCA EPC Testing Reports – 8209300013 | 海外 | 評価 |
| 3.2.A.2 | TSE and Viral Safety Assessment | 海外 | 評価 |
| 3.2.A.2 | Unprocessed Bulk Testing Reports | 海外 | 評価 |
| 3.2.A.2 | Viral Clearance Validation Summary Report PV-SR-026751 | 海外 | 評価 |
| 3.2.A.3 | | | |
| 3.2.A.3 | Excipients - 150 mg/ml | 海外 | 評価 |

3.2.R 各極の要求資料

該当資料なし

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

| 資料番号 | 試験番号 | 表題 - すべて社内報 | 国内/海外 | 評価／参考 |
|-----------|-------------------|---|-------|-------|
| 4.2.1.1-1 | R1500-PH-18158 | Determination of Equilibrium Dissociation Constants for the Interaction of Evinacumab (REGN1500) with the Neonatal Fc Receptor from Human and Non-Human Species | 海外 | 評価 |
| 4.2.1.1-2 | R1500-PH-19099 | The effect of anti-ANGPTL3 mAbs on top of high intensive cholesterol-lowering treatment using the combination of a statin and anti-PCSK9 mAb alirocumab on established atherosclerosis in APOE*3Leiden.CETP transgenic mice | 海外 | 評価 |
| 4.2.1.1-3 | R1500-PH-19183 | Evinacumab-Mediated Inhibition of ANGPTL3 Leads to Reduction of Low-Density Lipoprotein (LDL) Cholesterol through LDL Receptor-Independent Mechanism | 海外 | 評価 |
| 4.2.1.1-4 | REGN1500-MX-12022 | Characterization of administration of REGN1500 to normolipidemic and hyperlipidemic rodents | 海外 | 評価 |
| 4.2.1.1-5 | REGN1500-MX-12023 | In Vitro Functional Characterization of REGN1500 | 海外 | 評価 |
| 4.2.1.1-6 | REGN1500-MX-12024 | Determination of the Equilibrium Binding Constant for the Interaction of REGN1500 with Angiotensin-Like 3 from Human, Cynomolgus Monkey, Rabbit, Rat, and Mouse | 海外 | 評価 |
| 4.2.1.1-7 | REGN1500-MX-14032 | Effect of REGN1500 on ANGPTL3-mediated inhibition of endothelial lipase activity | 海外 | 評価 |
| 4.2.1.1-8 | REGN1500-MX-16158 | Evaluation of ANGPTL-3 Angiogenic Potential in Rodent Ophthalmology Models | 海外 | 評価 |
| 4.2.1.1-9 | REGN1500-PH-17081 | To evaluate the effect of REGN1500 on atherosclerosis development in APOE*3Leiden.CETP mice. | 海外 | 評価 |

4.2.1.2 副次的薬理試験

| 資料番号 | 試験番号 | 表題 - すべて社内報 | 国内/海外 | 評価／参考 |
|---------|-------------------|--|-------|-------|
| 4.2.1.2 | REGN1500-MX-12025 | Evaluation of Fc Effector Functions for REGN1500 | 海外 | 評価 |

4.2.1.3 安全性薬理試験

該当資料なし

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

| 資料番号 | 試験番号 | 表題 - すべて社内報 | 国内/海外 | 評価/ 参考 |
|-----------|-------------------|---|-------|-----------|
| 4.2.2.1-1 | regn846-av-10006 | Validation of a Bioanalytical Method for Detection of Anti-REGN846 Antibodies in Acid Treated Monkey Serum using Electrochemiluminescence | 海外 | 評価 |
| 4.2.2.1-2 | regn846-av-10009 | Validation of a Bioanalytical Method for Detection of Anti-REGN846 Antibodies in Acid Treated Rat Serum using Electrochemiluminescence | 海外 | 評価 |
| 4.2.2.1-3 | regn1500-av-12017 | Validation of a Bioanalytical Method for the Quantitative Measurement of Total REGN1500 in Monkey Serum | 海外 | 評価 |
| 4.2.2.1-4 | regn1500-av-12018 | Validation of a Bioanalytical Method for the Quantitative Measurement of Total REGN I 500 in Rat Serum | 海外 | 評価 |
| 4.2.2.1-5 | regn1500-av-14091 | Validation of a Bioanalytical Method for the Quantitative Measurement of Total REGN1500 in Rabbit Serum | 海外 | 評価 |

4.2.2.2 吸収

| 資料番号 | 試験番号 | 表題 - すべて社内報 | 国内/海外 | 評価/ 参考 |
|-----------|-------------------|--|-------|-----------|
| 4.2.2.2-1 | regn1500-pk-11088 | Phannacokinetic Evaluation of REGN1500 Following a Single Dose in the Monkey | 海外 | 評価 |
| 4.2.2.2-2 | regn1500-pk-12005 | Pharmacokinetic Evaluation of REG 1500 Following a Single Dose in the Rat | 海外 | 評価 |

4.2.2.3 分布

該当資料なし

4.2.2.4 代謝

該当資料なし

4.2.2.5 排泄

該当資料なし

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

該当資料なし

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

| 資料番号 | 試験番号 | 表題 - すべて社内報 | 国内/海外 | 評価/ 参考 |
|-----------|----------------|---|-------|-----------|
| 4.2.2.7-1 | R1500-PM-20031 | Evinacumab: Estimation of Exposure in Sprague Dawley Rats and in Humans to Provide Exposure Multiples in Support of Clinical Dosing Regimen for Patients with Homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) | 海外 | 評価 |

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

該当資料なし

4.2.3.2 反復投与毒性試験

| 資料番号 | 試験番号 | 表題 - すべて社内報 | 国内/海外 | 評価/ 参考 |
|-----------|-------------------|--|-------|-----------|
| 4.2.3.2-1 | regn1500-tx-11072 | A 5-Week Intravenous and Subcutaneous Toxicity Study with REGN1500 in Cynomolgus Monkeys with a 10-week Recovery Period | 海外 | 評価 |
| 4.2.3.2-2 | regn1500-tx-11073 | A 5-Week Intravenous and Subcutaneous Toxicity Study with REGN1500 in Sprague-Dawley Rats with a 10-week Recovery Period | 海外 | 評価 |
| 4.2.3.2-3 | regn1500-tx-12061 | A 13-Week Intravenous and Subcutaneous Toxicity Study with REGN1500 in Cynomolgus Monkeys with a 13-week Recovery Period | 海外 | 評価 |
| 4.2.3.2-4 | regn1500-tx-12062 | A 13-Week Intravenous and Subcutaneous Toxicity Study with REGN1500 in Sprague Dawley Rats with a 13-week Recovery Period | 海外 | 評価 |
| 4.2.3.2-5 | regn1500-tx-14006 | REGN1500: 26-Week Subcutaneous and/or Intravenous Toxicity and Toxicokinetic Study with REGN1500 in Sexually-Mature Cynomolgus Monkeys with a 13-Week Recovery Phase | 海外 | 評価 |

4.2.3.3 遺伝毒性試験

該当資料なし

4.2.3.4 がん原性試験

| 資料番号 | 試験番号 | 表題 - すべて社内報 | 国内/海外 | 評価/ 参考 |
|-----------|--|--|-------|-----------|
| 4.2.3.4-1 | Carcinogenicity Risk Assessment_v1.0 (VV-RIM-00008098) | Carcinogenicity Risk Assessment of Evinacumab (REGN1500) | 海外 | 参考 |

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

| 資料番号 | 試験番号 | 表題 - すべて社内報 | 国内/海外 | 評価/ 参考 |
|-------------|----------------|--|-------|-----------|
| 4.2.3.5.1-1 | R1500-TX-17095 | REGN1500: An Intravenous Male Fertility and Early Embryonic Development to Implantation and Toxicokinetics Study in Pregnant Rabbits | 海外 | 評価 |

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

| 資料番号 | 試験番号 | 表題 - すべて社内報 | 国内/海外 | 評価/ 参考 |
|-------------|-------------------|---|-------|-----------|
| 4.2.3.5.2-1 | R1500-TX-17096 | REGN1500: A Subcutaneous Female Fertility and Early Embryonic Development to Implantation Study Combined with Prenatal and Postnatal Development in Rats. | 海外 | 評価 |
| 4.2.3.5.2-2 | REGN1500-TX-14016 | REGN1500: An Intravenous and Subcutaneous Dose Range-finding Embryo-Fetal Development Study in Pregnant Rabbits | 海外 | 評価 |
| 4.2.3.5.2-3 | REGN1500-TX-14092 | REGN1500: A Subcutaneous Embryo-Fetal Development Study in Pregnant Rabbits (REGN1500-TX-14092) | 海外 | 評価 |
| 4.2.3.5.2-4 | REGN1500-TX-14149 | REGN1500: A Subcutaneous Embryo-Fetal Development Study in Pregnant Sprague-Dawley Rats (REGN1500-TX-14149) | 海外 | 評価 |

4.2.3.5.3 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

該当資料なし

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

| 資料番号 | 試験番号 | 表題 - すべて社内報 | 国内/海外 | 評価/ 参考 |
|-------------|----------------|--|-------|-----------|
| 4.2.3.5.4-1 | R1500-TX-17093 | R1500: An Intravenous (Slow Push) Injection Juvenile Toxicity Study in Rabbits | 海外 | 評価 |
| 4.2.3.5.4-2 | R1500-TX-17094 | R1500: A Subcutaneous or Intravenous (Bolus) Injection Juvenile Toxicity Study in Sprague Dawley Rats | 海外 | 評価 |
| 4.2.3.5.4-3 | R1500-TX-18035 | A Pilot Subcutaneous or Intravenous (Slow Push) Injection Juvenile Toxicity Study of REGN1500 in Rabbits | 海外 | 参考 |

4.2.3.6 局所刺激性試験

該当資料なし

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

該当資料なし

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

該当資料なし

4.2.3.7.4 依存性試験

該当資料なし

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.7 その他の試験

| 資料番号 | 試験番号 | 表題 - すべて社内報 | 国内/海外 | 評価/ 参考 |
|-------------|-------------------|---|-------|-----------|
| 4.2.3.7.7-1 | REGN1500-TX-11074 | Tissue Cross-Reactivity of REGN1500 with Human, Cynomolgus Monkey, and Rat Tissues In Vitro | 海外 | 評価 |

4.3 参考文献（著者アルファベット順）

| 資料番号 | 著者 表題 掲載誌など |
|--------|--|
| 4.3.1 | Abdiche Y, Yeung Y, Chaparro-Riggers J, Barman I, Strop P, Chin S, et al. The Neonatal Fc Receptor (FcRn) Binds Independently to Both Sites of the IgG Homodimer with Identical Affinity. <i>Mabs</i> . 2015;7(2):331-43. |
| 4.3.2 | Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, and Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. <i>Obstet Gynecol</i> . 2009 Dec;114(6):1326-31. |
| 4.3.3 | Ando Y, Shimizugawa T, Takeshita S, Ono M, Shimamura M, Koishi R, et al. A decreased expression of angiopoietin-like 3 is protective against atherosclerosis in apoE-deficient mice. <i>Journal of lipid research</i> . 2003;44(6):1216-23. |
| 4.3.4 | Carey DJ, Fetterolf SN, Davis FD, Faucett WA, Kirchner HL, Mirshahi U, et al. The Geisinger MyCode community health initiative: an electronic health record-linked biobank for precision medicine research. <i>Genet Med</i> 2016; 18(9):906-13. |
| 4.3.5 | Datta-Mannan A, Chow CK, Dickinson C, Driver D, Lu J, Witcher DR, et al. FcRn Affinity Pharmacokinetic Relationship of Five Human IgG4 Antibodies Engineered for Improved in Vitro FcRn Binding Properties in Cynomolgus Monkeys. <i>Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals</i> . 2012;40(8):1545-55. |
| 4.3.6 | DeSesso JM and Scialli AR. Bone Development in Laboratory Mammals Used in Developmental Toxicity Studies. <i>Birth Defects Res</i> . 2018 Sep 1; 110(15):1157-1187. |
| 4.3.7 | Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, O'Dushlaine C, Schurmann C, Gottesman O, et al. Genetic and Pharmacologic Inactivation of ANGPTL3 and Cardiovascular Disease. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2017;377(3):211-21. |
| 4.3.8 | EMA guideline. ICH guideline S6(R1) – preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals. 2011. EMA/CHMP/ICH/731268/1998. |
| 4.3.9 | Flieger D, Renoth S, Beier I, Sauerbruch T, Schmidt-Wolf I. Mechanism of Cytotoxicity Induced by Chimeric Mouse Human Monoclonal Antibody IDEC-C2B8 in CD20-Expressing Lymphoma Cell Lines. <i>Cellular Immunology</i> 2000;204:55-63. |
| 4.3.10 | Gazzano-Santoro H, Ralph P, Ryskamp TC, Chen AB, Mukku, VR. A Non-Radioactive Complement-Dependent Cytotoxicity Assay for Anti-CD20 Monoclonal Antibody. <i>Journal of Immunological Methods</i> 1997;202:163-171. |
| 4.3.11 | Ghio A, Bertolotto A, Resi V, Volpe L, and Di Cianni G. Triglyceride metabolism in pregnancy. <i>Adv Clin Chem</i> . 2011;55:133-53. |
| 4.3.12 | Jones AR and Shusta EV. Blood-brain barrier transport of therapeutics via receptor mediation. <i>Pharm Rs</i> . 2007; 24:1759-71. |
| 4.3.13 | Hegele RA, Ban MR, Hsueh N, Kennedy BA, Cao H, Zou GY, et al. A polygenic basis for four classical Fredrickson hyperlipoproteinemia phenotypes that are characterized by hypertriglyceridemia. <i>Human molecular genetics</i> . 2009 Nov 1;18(21):4189-94. |
| 4.3.14 | Imaizumi K. Diet and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. <i>Biosci Biotechnol Biochem</i> . 2011;75(6):1023-35. |
| 4.3.15 | Kane SV, Acquah LA. Placental transport of immunoglobulins: a clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy. <i>Am J Gastroenterol</i> 2009;104:228-233; doi: 10.1038/ajg.2008.71. |
| 4.3.16 | Kathiresan S, Melander O, Guiducci C, Surti A, Burt NP, Rieder MJ, et al. Six new loci associated with blood low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol or triglycerides in humans. <i>Nature genetics</i> . 2008 Feb;40(2):189-97. |

| | |
|--------|---|
| 4.3.17 | Kathiresan S, Willer CJ, Peloso GM, Demissie S, Musunuru K, Schadt EE, et al. Common variants at 30 loci contribute to polygenic dyslipidemia. <i>Nature genetics</i> . 2009 Jan;41(1):56-65. |
| 4.3.18 | Kersten S. New insights into angiopoietin-like proteins in lipid metabolism and cardiovascular disease risk. <i>Current opinion in lipidology</i> . 2019;30(3):205-11. |
| 4.3.19 | Kobayashi K, Forte TM, Taniguchi S, Ishida BY, Oka K, Chan L. The db/db mouse, a model for diabetic dyslipidemia: molecular characterization and effects of Western diet feeding. <i>Metabolism</i> . 2000 Jan;49(1):22-31. |
| 4.3.20 | Koishi R, Ando Y, Ono M, Shimamura M, Yasumo H, Fujiwara T, et al. Angptl3 regulates lipid metabolism in mice. <i>Nature genetics</i> . 2002 Feb;30(2):151-7. |
| 4.3.21 | Koster A, Chao YB, Mosior M, Ford A, Gonzalez-DeWhitt PA, Hale JE, et al. Transgenic angiopoietin-like (angptl)4 overexpression and targeted disruption of angptl4 and angptl3: regulation of triglyceride metabolism. <i>Endocrinology</i> . 2005 Nov;146(11):4943-50. |
| 4.3.22 | Kowal RC, Herz J, Goldstein JL, Esser V, Brown MS. Low density lipoprotein receptor-related protein mediates uptake of cholesteryl esters derived from apoprotein E-enriched lipoproteins. <i>Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America</i> . 1989;86(15):5810-4. |
| 4.3.23 | Levin D, Golding B, Strome SE, Sauna ZE. Fc Fusion as a Platform Technology: Potential for Modulating Immunogenicity. <i>Trends in Biotechnology</i> . 2015;33(1):27-34. |
| 4.3.24 | Lotta LA, Stewart ID, Sharp SJ, Day FR, Burgess S, Luan J, et al. Association of Genetically Enhanced Lipoprotein Lipase-Mediated Lipolysis and Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Alleles With Risk of Coronary Disease and Type 2 Diabetes. <i>JAMA Cardiol</i> 2018a; 3(10):957-66. |
| 4.3.25 | Liberati TA, Sansone SR, and Feustn MH. Hematology and clinical chemistry values in pregnant Wistar Hannover rats compared with nonmated controls. <i>Vet Clin Pathol</i> . 2004;33(2):68-73. |
| 4.3.26 | Macdonald LE, Karow M, Stevens S, Auerbach W, Poueymirou WT, Yasenchak J, et al. Precise and in Situ Genetic Humanization of 6 Mb of Mouse Immunoglobulin Genes. <i>Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America</i> . 2014;111(14):5147-52. |
| 4.3.27 | Martín-Campos JM, Roig R, Mayoral C, Martínez S, Martí G, Arroyo JA, Julve J, et al. Identification of a novel mutation in the ANGPTL3 gene in two families diagnosed of familial hypobetalipoproteinemia without APOB mutation. <i>Clin Chim Acta</i> . 2012; 413(5-6):552-5. |
| 4.3.28 | Mattijssen F, Kersten S. Regulation of triglyceride metabolism by Angiopoietin-like proteins. <i>Biochim Biophys Acta</i> . 2012 Oct 25; 1821(5):782-99. |
| 4.3.29 | Minicocci I, Montali A, Robciuc MR, Quagliarini F, Censi V, Labbadia G, et al. Mutations in the ANGPTL3 gene and familial combined hypolipidemia: a clinical and biochemical characterization. <i>The Journal of clinical endocrinology and metabolism</i> . 2012;97(7):E1266-75. |
| 4.3.30 | Mortimer BC, Beveridge DJ, Martins IJ, Redgrave TG. Intracellular localization and metabolism of chylomicron remnants in the livers of low density lipoprotein receptor-deficient mice and apoE-deficient mice. Evidence for slow metabolism via an alternative apoE-dependent pathway. <i>The Journal of biological chemistry</i> . 1995;270(48):28767-76. |
| 4.3.31 | Murphy AJ, Macdonald LE, Stevens S, Karow M, Dore AT, Pobursky K, et al. Mice with Megabase Humanization of Their Immunoglobulin Genes Generate Antibodies as Efficiently as Normal Mice. <i>Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America</i> . 2014;111(14):5153-8. |
| 4.3.32 | Musunuru K, Pirruccello JP, Do R, Peloso GM, Guiducci C, Sougnéz C, et al. Exome sequencing, ANGPTL3 mutations, and familial combined hypolipidemia. <i>N Engl J Med</i> . 2010 Dec 2;363(23):2220-7. |
| 4.3.33 | Neuber T, Frese K, Jaehrling J, Jager S, Daubert D, Felderer K, et al. Characterization and Screening of IgG Binding to the Neonatal Fc Receptor. <i>Mabs</i> . 2014;6(4):928-42. |

| | |
|--------|---|
| 4.3.34 | Nishina PM, Lowe S, Wang J, Paigen B. Characterization of plasma lipids in genetically obese mice: the mutants obese, diabetes, fat, tubby, and lethal yellow. <i>Metabolism</i> . 1994 May;43(5):549-53. |
| 4.3.35 | Noto D, Cefalù AB, Valenti V, Fayer F, Pinotti E, Ditta M et al. Prevalence of ANGPTL3 and APOB Gene Mutations in Subjects With Combined Hypolipidemia. <i>Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology</i> , 2012, 32(3):805-9. |
| 4.3.36 | Ono, M.; Shimizugawa, T.; Shimamura, M., et al. Protein region important for regulation of lipid metabolism in angiopoietin-like 3 (ANGPTL3): ANGPTL3 is cleaved and activated in vivo. <i>The Journal of biological chemistry</i> . 2003 Oct 24;278(43):41804-41809. |
| 4.3.37 | Patel R, Neill A, Liu H, Andrien B. IgG Subclass Specificity to C1q Determined by Surface Plasmon Resonance Using Protein L Capture Technique. <i>Analytical Biochemistry</i> . 2015 Jun 15;479:15-7. PubMed PMID: 25797348. |
| 4.3.38 | Pentsuk N, van der Laan JW. An interspecies comparison of placental antibody transfer: new insights into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies. <i>Birth Defects Research (Part B)</i> 2009;86:328-344; doi: 10.1002/bdrb.20201. |
| 4.3.39 | Perla FH, Prelati M, Lovarato M, Visicchio D, and Anania C. The Role of Lipid and Lipoprotein Metabolism in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. <i>Children (Basel)</i> . 2017 Jun 6;4(6). |
| 4.3.40 | Pisciotta L, Favari E, Magnolo L, Simonelli S, Adorni MP, Sallo R, et al. Characterization of three kindreds with familial combined hypolipidemia caused by loss-of-function mutations of ANGPTL3. <i>Circulation. Cardiovascular genetics</i> , 2012. 5(1):42-50. |
| 4.3.41 | Preator A, Hunziker W. β 2-Microglobulin Is Important for Cell Surface Expression and pH-Dependent IgG Binding of Human FcRn. <i>Journal of Cell Science</i> . 2002;115(11):2389-97. |
| 4.3.42 | Rojko JL, Evans MG, Price SA, Han B, Waive G, DeWitte M, Haynes J, Freimark B, Martin P, Raymond JT, Evering W, Rebelatto MC, Schenck E, Horvath C. Formation, Clearance, Deposition, Pathogenicity, and Identification of Biopharmaceutical-Related Immune Complexes: Review and Case Studies. <i>Toxicologic Pathology</i> . 2014 Apr 3; 42(4):725-764. |
| 4.3.43 | Romeo S, Yin W, Kozlitina J, Pennacchio LA, Boerwinkle E, Hobbs HH, et al. Rare loss-of-function mutations in ANGPTL family members contribute to plasma triglyceride levels in humans. <i>The Journal of Clinical Investigation</i> . 2009 Jan;119(1):70-9. |
| 4.3.44 | S6(R1) Guidance for Industry: S6 Addendum to Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology Derived Pharmaceuticals. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), ICH, May 2012: ucm194490. |
| 4.3.45 | Santulli, G. Angiopoietin-like proteins: a comprehensive look. <i>Frontiers in endocrinology</i> . 2014;5:4. |
| 4.3.46 | Shimamura, M.; Matsuda, M.; Yasumo, H., et al. Angiopoietin-like protein3 regulates plasma HDL cholesterol through suppression of endothelial lipase. <i>Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology</i> . 2007 Feb;27(2):366-372. |
| 4.3.47 | Shimizugawa T, Ono M, Shimamura M, Yoshida K, Ando Y, Koishi R, et al. ANGPTL3 decreases very low density lipoprotein triglyceride clearance by inhibition of lipoprotein lipase. <i>The Journal of biological chemistry</i> . 2002 Sep 13;277(37):33742-8. |
| 4.3.48 | Stengel JZ, Engel HL. Is infliximab safe to use while breastfeeding? <i>World J Gastroenterol</i> 2008;14(19):3085-3087; doi: http://dx.doi.org/10.3748/wjg.14.3085 . |
| 4.3.49 | Stitzel NO, Khera AV, Wang X, Bierhals AJ, Vourakis AC, Sperry AE, et al. ANGPTL3 Deficiency and Protection Against Coronary Artery Disease. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> . 2017;69(16):2054-63. |
| 4.3.50 | Sudlow C, Gallacher J, Allen N, Beral V, Burton P, Danesh J, et al. UK biobank: an open access resource for identifying the causes of a wide range of complex diseases of middle and old age. <i>PLoS Med</i> 2015; 12(3):e1001779. |

| | |
|--------|---|
| 4.3.51 | Tabrizi M, Bornstein GG, and Suria H. Biodistribution mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies in health and disease. <i>AAPS J.</i> 2010; 12:33-43. |
| 4.3.52 | Tarugi P and Aversa M. Hypobetalipoproteinemia: Genetics, Biochemistry, and Clinical Spectrum. <i>Adv Clin Chem.</i> 2011;54:81-107. |
| 4.3.53 | Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, Edmondson AC, Stylianou IM, Koseki M, et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. <i>Nature.</i> 2010 Aug 5;466(7307):707-13. |
| 4.3.54 | Tikkanen E, Minicocci I, Hallfors J, Di Costanzo A, D'Erasmo L, Poggiogalle E, et al. Metabolomic Signature of Angiopoietin-Like Protein 3 Deficiency in Fasting and Postprandial State. <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol</i> 2019; 39(4):665-74. |
| 4.3.55 | van Vlijmen, B.J.; van den Maagdenberg, A.M.; Gijbels, M.J., et al. Diet-induced hyperlipoproteinemia and atherosclerosis in apolipoprotein E3-Leiden transgenic mice. <i>The Journal of clinical investigation.</i> 1994 Apr;93(4):1403-1410. |
| 4.3.56 | Vasiliauskas EA, Church JA, Silverman N, Barry M, Targan SR, Dubinsky MC. Case report: evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. <i>Clinical Gastroenterology</i> 2006;4:1255-1258; doi:10.1016/j.cgh.2006.07.018. |
| 4.3.57 | Wang Y, Gusarova V, Banfi S, Gromada J, Cohen JC, Hobbs HH. Inactivation of ANGPTL3 reduces hepatic VLDL-triglyceride secretion. <i>Journal of lipid research.</i> 2015;56(7):1296-307. |
| 4.3.58 | Warnke M, Calzascia T, Coulot M, Balke N, Touil R, Kolbinger F, et al. Different Adaptations of IgG Effector Function in Human and Nonhuman Primates and Implications for Therapeutic Antibody Treatment. <i>Journal of Immunology (Baltimore, Md : 1950).</i> 2012 May 1;188(9):4405-11. |
| 4.3.59 | Willer CJ, Sanna S, Jackson AU, Scuteri A, Bonnycastle LL, Clarke R, et al. Newly identified loci that influence lipid concentrations and risk of coronary artery disease. <i>Nature genetics.</i> 2008 Feb;40(2):161-9. |
| 4.3.60 | Wolska A, Dunbar RL, Freeman LA, Ueda M, Amar MJ, Sviridov DO, et al. Apolipoprotein C-II: New findings related to genetics, biochemistry, and role in triglyceride metabolism. <i>Atherosclerosis.</i> 2017;267:49-60. |
| 4.3.61 | Yin W, Carballo-Jane E, McLaren DG, Mendoza VH, Gagen K, Geoghagen NS, et al. Plasma lipid profiling across species for the identification of optimal animal models of human dyslipidemia. <i>J Lipid Res.</i> 2012 Jan; 53(1):51-65. |
| 4.3.62 | Zilversmit DB, Hughes LB, and Remington M. Hypolipidemic effect of pregnancy in the rabbit. <i>J Lipid Res.</i> 1972 Nov;13(6):750-56. |

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

| 資料番号 | 報告書の表題 | 著者 | 国内／海外 | 社内資料／ 公表文献 | 評価／参考 | 申請電子データ 提出有無 |
|------|---|----|-------|---------------|-------|-----------------|
| 5.2 | Tabular Listing of all Clinical Studies | — | — | — | — | — |

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

該当資料なし

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

該当資料なし

5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書

該当資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

| 資料番号 | 報告書の表題 | 著者 | 国内／海外 | 社内資料／ 公表文献 | 評価／参考 | 申請電子データ 提出有無 |
|-----------|--|-----------|-------|---------------|-------|-----------------|
| 5.3.1.4-1 | R1500-AV-13001: Validation of a Bioanalytical Method for the Quantitative Measurement of Total REGN1500 in Human Serum - REGN1500-AV-13001-SA-01V2 | Regeneron | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 |

| | | | | | | |
|-----------|---|-----------|----|------|----|---|
| 5.3.1.4-2 | R1500-MX-15060: Qualification of a Bioanalytical Method for the Quantitative Measurement of Total AngPTL3 in Human Serum - REGN1500-MX-15060-SR-01V2 | Regeneron | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 |
| 5.3.1.4-3 | REGN1500-MX-17080: Characterization of a Bioanalytical Method for Detection of Anti-REGN1500 Antibodies in Human Serum - REGN1500-MX-17080-SR-01V1 | Regeneron | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 |
| 5.3.1.4-4 | R1500-AV-18078: Validation of a Bioanalytical Method for Detection of Anti-REGN1500 Antibodies in Human Serum - R1500-AV-18078-VA-01V1 | Regeneron | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 |
| 5.3.1.4-5 | R1500-AV-19071: Validation of a Bioanalytical Method for Detection of Anti-REGN1500 Neutralizing Antibodies in Human Serum - R1500-AV-19071-VA-01V1 | Regeneron | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 |
| 5.3.1.4-6 | REGN727-AV-11051: Specificity of the Total REGN727 Bioanalytical Method (BMP-PCL2914) in the Presence of Additional Monoclonal Antibody Therapeutics - REGN727-AV-11051-SP01-SR-01V1 | Regeneron | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 |
| 5.3.1.4-7 | REGN1500-MX-15070: Long-term Stability(LTS) Assesment of Total AngPTL3 in Clinical Serum Samples - REGN1500-MX-15070-SR-01V1 | Regeneron | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 |
| 5.3.1.4-8 | REGN1500-AV-13001: Specificity of the Total REGN1500 Bioanalytical Method (BMP-PCL3192) in the Presence of Additional Monoclonal Antibody Therapeutics - REGN1500-AV-13001-SP01-SR-01V1 | Regeneron | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 |

5.3.2 ヒト生体資料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

該当資料なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験書

該当資料なし

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

該当資料なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

| 資料番号 | 報告書の表題 | 著者 | 国内／海外 | 社内資料／公表文献 | 評価／参考 | 申請電子データ提出有無 |
|-----------|--|-----------|-------|-----------|-------|-------------|
| 5.3.3.1-1 | R1500-CL-1642: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Evinacumab in Healthy Japanese and Caucasian Subjects | Regeneron | 海外 | 社内資料 | 評価 | 有 |
| 5.3.3.1-2 | R1500-HV-1214: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending Single-Dose Study of the Safety, Tolerability, and Bioeffect of Subcutaneously or Intravenously Administered REGN1500 | Regeneron | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 |

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

| 資料番号 | 報告書の表題 | 著者 | 国内／海外 | 社内資料／公表文献 | 評価／参考 | 申請電子データ提出有無 |
|-----------|---|-----------|-------|-----------|-------|-------------|
| 5.3.3.2-1 | R1500-CL-1321: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple Ascending Dose Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Pharmacodynamic Effects of REGN1500 | Regeneron | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 |

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

| 資料番号 | 報告書の表題 | 著者 | 国内／海外 | 社内資料／公表文献 | 評価／参考 | 申請電子データ提出有無 |
|-----------|--|-----------|-------|-----------|-------|-------------|
| 5.3.3.5-1 | R1500-PK-19141: Population Pharmacokinetics/Pharmacodynamics Analysis of Evinacumab (REGN1500) in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH) using Data from Phase II (R1500-CL-1331) and Phase III (R1500-CL-1629, R1500-CL-1719) Studies - R1500-PK-19141-SR-01V1 | Regeneron | 海外 | 社内資料 | 評価 | 有 |
| 5.3.3.5-2 | R1500-PK-19139: Population Pharmacokinetics Analysis and Simulation of Evinacumab (REGN1500) in Healthy Volunteers and Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH) - R1500-PK-19139-SR-01V1 | Regeneron | 海外 | 社内資料 | 評価 | 有 |
| 5.3.3.5-3 | R1500-PK-22070: Population Pharmacokinetics Analysis of Evinacumab in Pediatric Patients 5 to 11 Years of Age with Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH) - R1500-PK-22070-SR-01V1 | Regeneron | 海外 | 社内資料 | 評価 | 有 |
| 5.3.3.5-4 | R1500-PM-23041: Population Pharmacokinetic and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analyses of Evinacumab in Pediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia - R1500-PM-23041-SR-01V1 | Regeneron | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当資料なし

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

| 資料番号 | 報告書の表題 | 著者 | 国内／海外 | 社内資料／公表文献 | 評価／参考 | 申請電子データ提出有無 |
|-----------|---|-----------|-------|-----------|-------|-------------|
| 5.3.4.2-1 | R1500-CL-1643: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety and Efficacy of Varying Doses and Dose Regimens of Evinacumab in Patients with Persistent Hypercholesterolemia Despite Maximally Tolerated Lipid Modifying Therapy (R1500-CL-1643 OLTP) | Regeneron | 海外 | 社内資料 | 評価 | 有 |

| | | | | | | |
|-----------|---|-----------|----|------|----|---|
| 5.3.4.2-2 | R1500-CL-1643: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety and Efficacy of Varying Doses & Dose Regimens of Evinacumab in Patients with Persistent Hypercholesterolemia Despite Maximally Tolerated Lipid Modifying Therapy (R1500-CL-1643 DBTP) | Regeneron | 海外 | 社内資料 | 評価 | 有 |
|-----------|---|-----------|----|------|----|---|

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書 [indication: Homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH)]

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

| 資料番号 | 報告書の表題 | 著者 | 国内／海外 | 社内資料／公表文献 | 評価／参考 | 申請電子データ提出有無 |
|-----------|--|-----------|-------|-----------|-------|-------------|
| 5.3.5.1-1 | R1500-CL-1629: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Evinacumab in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia (CL-1629 DBTP) | Regeneron | 国内／海外 | 社内資料 | 評価 | 有 |
| 5.3.5.1-2 | R1500-CL-1629: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Evinacumab in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia (CL-1629 OLTP) | Regeneron | 国内／海外 | 社内資料 | 評価 | 有 |

5.3.5.2 非対照試験報告書

| 資料番号 | 報告書の表題 | 著者 | 国内／海外 | 社内資料／公表文献 | 評価／参考 | 申請電子データ提出有無 |
|-----------|---|-----------|-------|-----------|-------|-------------|
| 5.3.5.2-1 | R1500-CL-1719: An Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Evinacumab in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia (CL-1719 OL) | Regeneron | 国内／海外 | 社内資料 | 評価 | 有 |
| 5.3.5.2-2 | R1500-CL-1331: An Open-Label, Single-Arm, Proof-of-Concept Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Single and Multiple Doses of REGN1500 in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia | Regeneron | 国内／海外 | 社内資料 | 評価 | 有 |
| 5.3.5.2-3 | R1500-CL-17100: A Three-Part, Single-Arm, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety, And Pharmacokinetics Of Evinacumab in Pediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia | Regeneron | 海外 | 社内資料 | 評価 | 有 |

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

| 資料番号 | 報告書の表題 | 著者 | 国内／海外 | 社内資料／公表文献 | 評価／参考 | 申請電子データ提出有無 |
|-----------|---|-----------|-------|-----------|-------|-------------|
| 5.3.5.3-1 | Integrated Summary of Clinical Pharmacology | Regeneron | 国内／海外 | 社内資料 | 評価 | 有 |
| 5.3.5.3-2 | Integrated Summary of Safety | Regeneron | 国内／海外 | 社内資料 | 評価 | 有 |
| 5.3.5.3-3 | Independent Data Monitoring Committee | Regeneron | 国内／海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 5.3.5.3-4 | Summary of Japanese specific analysis | Regeneron | 国内 | 社内資料 | 評価 | 無 |

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

| 資料番号 | 報告書の表題 | 著者 | 国内／海外 | 社内資料／公表文献 | 評価／参考 | 申請電子データ提出有無 |
|-----------|---|-----------|-------|-----------|-------|-------------|
| 5.3.5.4-1 | Cardiovascular Risk and Other Clinical Phenotypes in People with Loss-of-Function Genetic Variants in ANGPTL3 - ANGPTL3-GENETICS-STUDY-REPORT | Regeneron | 海外 | 社内資料 | 参考 | — |

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書 [indication: Hypertriglyceridemia (HTG)]

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

| 資料番号 | 報告書の表題 | 著者 | 国内／海外 | 社内資料／公表文献 | 評価／参考 | 申請電子データ提出有無 |
|-----------|---|-----------|-------|-----------|-------|-------------|
| 5.3.5.1-1 | R1500-HTG-1522: A Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled Study of Safety and Efficacy Following Repeat-Dose Administration of Evinacumab (Anti-ANGPTL3) in Patients with sHTG at Risk for Acute Pancreatitis (HTG-1522 sHTG) | Regeneron | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 |

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

| 資料番号 | 報告書の表題 | 著者 | 国内／海外 | 社内資料／公表文献 | 評価／参考 | 申請電子データ提出有無 |
|---------|---|-----------|-------|-----------|-------|-------------|
| 5.3.6-1 | PSUR #1 - Reporting Period: ■■■ 20■■ - ■■■ 20■■ | Regeneron | 海外 | 社内資料 | — | — |
| 5.3.6-2 | PSUR #2 - Reporting Period: ■■■ 20■■ - ■■■ 20■■ | Regeneron | 海外 | 社内資料 | — | — |
| 5.3.6-3 | PSUR #3 - Reporting Period: ■■■ 20■■ - ■■■ 20■■ | Regeneron | 海外 | 社内資料 | — | — |

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

| 資料番号 | 報告書の表題 |
|---------|-------------------------------------|
| 5.3.7-1 | 該当資料なし |
| 5.3.7-2 | 個別症例の一覧表 |
| 5.3.7-3 | 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（AE）が観察された症例一覧表 |
| 5.3.7-4 | 重篤な有害事象が観察された症例一覧表 |
| 5.3.7-5 | 臨床検査値異常変動が観察された症例一覧表 |

5.4 参考文献（著者アルファベット順）

| 資料番号 | 報告書の表題 |
|--------|---|
| 5.4.1 | Abuqayyas L and Balthasar JP (2012) Pharmacokinetic mAb-mAb interaction: anti-VEGF mAb decreases the distribution of anti-CEA mAb into colorectal tumor xenografts. AAPS J 14(3): 445-455. |
| 5.4.2 | Alonso R, Cuevas A and Mata P (2019) Lomitapide: a review of its clinical use, efficacy, and tolerability. Core Evid 14: 19-30. |
| 5.4.3 | Banerjee P, Chan KC, Tarabocchia M, et al. (2019) Functional Analysis of LDLR (Low-Density Lipoprotein Receptor) Variants in Patient Lymphocytes to Assess the Effect of Evinacumab in Homozygous Familial Hypercholesterolemia Patients With a Spectrum of LDLR Activity. Arterioscler Thromb Vasc Biol 39(11): 2248-2260. |
| 5.4.4 | Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, et al. (2020) Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. J Am Coll Cardiol 75(20): 2553-2566. |
| 5.4.5 | Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, et al. (2016) Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. Eur Heart J 37(17): 1384-1394. |
| 5.4.6 | Besseling J, Kastelein JJ, Defesche JC, et al. (2015) Association between familial hypercholesterolemia and prevalence of type 2 diabetes mellitus. JAMA 313(10): 1029-1036. |
| 5.4.7 | Blom DJ, Chen J, Yuan Z, et al. (2020) Effects of evolocumab therapy and low LDL-C levels on vitamin E and steroid hormones in Chinese and global patients with type 2 diabetes. Endocrinol Diabetes Metab 3(2): e00123. |
| 5.4.8 | Bonnefont-Rousselot D, Condat B, Sassolas A, et al. (2009) Cryptogenic cirrhosis in a patient with familial hypocholesterolemia due to a new truncated form of apolipoprotein B. Eur J Gastroenterol Hepatol 21(1): 104-108. |
| 5.4.9 | Bril V, Benatar M, Andersen H, et al. (2021) Efficacy and Safety of Rozanolixizumab in Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis: A Phase 2 Randomized Control Trial. Neurology 96(6): e853-e865. |
| 5.4.10 | Brunham LR, Ruel I, Aljenedil S, et al. (2018) Canadian Cardiovascular Society Position Statement on Familial Hypercholesterolemia: Update 2018. Can J Cardiol 34(12): 1553-1563. |
| 5.4.11 | Burgess S, Ference BA, Staley JR, et al. (2018) Association of LPA Variants With Risk of Coronary Disease and the Implications for Lipoprotein(a)-Lowering Therapies: A Mendelian Randomization Analysis. JAMA Cardiol 3(7): 619-627. |
| 5.4.12 | Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. (2015) Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 372(25): 2387-2397. |
| 5.4.13 | Chacra APM, Ferrari MC, Rocha VZ, et al. (2019) Case report: The efficacy and safety of lomitapide in a homozygous familial hypercholesterolemic child. Journal of Clinical Lipidology 13(3): 397-401. |
| 5.4.14 | Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, et al. (2010) Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 376(9753): 1670-1681. |
| 5.4.15 | Chora JR, Medeiros AM, Alves AC, et al. (2018) Analysis of publicly available LDLR, APOB, and PCSK9 variants associated with familial hypercholesterolemia: application of ACMG guidelines and implications for familial hypercholesterolemia diagnosis. Genet Med 20(6): 591-598. |
| 5.4.16 | CRESTOR® (2003) Package insert, AstraZeneca. |

| | |
|--------|---|
| 5.4.17 | Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al. (2013) Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. <i>Lancet</i> 381(9860): 40-46. |
| 5.4.18 | Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. (2014) Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. <i>Eur Heart J</i> 35(32): 2146-2157. |
| 5.4.19 | de Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM, et al. (2016) Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). <i>Circulation</i> 133(11): 1067-1072. |
| 5.4.20 | Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, et al. (2017) Genetic and Pharmacologic Inactivation of ANGPTL3 and Cardiovascular Disease. <i>N Engl J Med</i> 377(3): 211-221. |
| 5.4.21 | Di Filippo M, Moulin P, Roy P, et al. (2014) Homozygous MTTP and APOB mutations may lead to hepatic steatosis and fibrosis despite metabolic differences in congenital hypocholesterolemia. <i>J Hepatol</i> 61(4): 891-902. |
| 5.4.22 | Do R, Willer CJ, Schmidt EM, et al. (2013) Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. <i>Nat Genet</i> 45(11): 1345-1352. |
| 5.4.23 | EMA. 2011. Guideline on Bioanalytical Method Validation. European Medicines Agency. |
| 5.4.24 | Etxebarria A, Benito-Vicente A, Palacios L, et al. (2015) Functional characterization and classification of frequent low-density lipoprotein receptor variants. <i>Hum Mutat</i> 36(1): 129-141. |
| 5.4.25 | FDA. 2019. Guidance for Industry: Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products — Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection. US Food and Drug Administration |
| 5.4.26 | Ference BA, Robinson JG, Brook RD, et al. (2016) Variation in PCSK9 and HMGCR and Risk of Cardiovascular Disease and Diabetes. <i>N Engl J Med</i> 375(22): 2144-2153. |
| 5.4.27 | Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, et al. (2019) Association of Triglyceride-Lowering LPL Variants and LDL-C-Lowering LDLR Variants With Risk of Coronary Heart Disease. <i>JAMA</i> 321(4): 364-373. |
| 5.4.28 | France M, Rees A, Datta D, et al. (2016) HEART UK statement on the management of homozygous familial hypercholesterolaemia in the United Kingdom. <i>Atherosclerosis</i> 255: 128-139. |
| 5.4.29 | Frederickson DS LR (1972) Familial hyperlipoproteinemia. In: Stanbury JJ WJ, Fredrickson DS (ed) <i>The metabolic basis of inherited disease</i> . New York: McGraw-Hill Book Co., pp.545-614. |
| 5.4.30 | Galiano M, Hammersen J, Sauerstein K, et al. (2020) Homozygous familial hypercholesterolemia with severe involvement of the aortic valve-A sibling-controlled case study on the efficacy of lipoprotein apheresis. <i>J Clin Apher</i> 35(3): 163-171. |
| 5.4.31 | Gaudet D, Gipe DA, Pordy R, et al. (2017) ANGPTL3 Inhibition in Homozygous Familial Hypercholesterolemia. <i>N Engl J Med</i> 377(3): 296-297. |
| 5.4.32 | Gautschi M, Pavlovic M and Nuoffer JM (2012) Fatal myocardial infarction at 4.5 years in a case of homozygous familial hypercholesterolaemia. <i>JIMD Rep</i> 2: 45-50. |
| 5.4.33 | Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, et al. (2015) The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement From the American Heart Association. <i>Circulation</i> 132(22): 2167-2192. |
| 5.4.34 | Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, et al. (2011) Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. <i>J Clin Lipidol</i> 5(3): 133-140. |
| 5.4.35 | Goldstein LB, Adams R, Becker K, et al. (2001) Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. <i>Circulation</i> 103(1): 163-182. |

| | |
|--------|--|
| 5.4.36 | Gotto AM, Jr., Whitney E, Stein EA, et al. (2000) Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). <i>Circulation</i> 101(5): 477-484. |
| 5.4.37 | Graham MJ, Lee RG, Brandt TA, et al. (2017) Cardiovascular and Metabolic Effects of ANGPTL3 Antisense Oligonucleotides. <i>N Engl J Med</i> 377(3): 222-232. |
| 5.4.38 | Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. (2019) 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. <i>J Am Coll Cardiol</i> 73(24): e285-e350. |
| 5.4.39 | Gusarova V, Alexa CA, Wang Y, et al. (2015) ANGPTL3 blockade with a human monoclonal antibody reduces plasma lipids in dyslipidemic mice and monkeys. <i>J Lipid Res</i> 56(7): 1308-1317. |
| 5.4.40 | Gusarova V, O'Dushlaine C, Teslovich TM, et al. (2018) Genetic inactivation of ANGPTL4 improves glucose homeostasis and is associated with reduced risk of diabetes. <i>Nat Commun</i> 9(1): 2252. |
| 5.4.41 | Haase CL, Tybjaerg-Hansen A, Grande P, et al. (2010) Genetically elevated apolipoprotein A-I, high-density lipoprotein cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 95(12): E500-510. |
| 5.4.42 | Haase CL, Tybjaerg-Hansen A, Qayyum AA, et al. (2012) LCAT, HDL cholesterol and ischemic cardiovascular disease: a Mendelian randomization study of HDL cholesterol in 54,500 individuals. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 97(2): E248-256. |
| 5.4.43 | Harada-Shiba M, Arai H, Okamura T, et al. (2012) Multicenter study to determine the diagnosis criteria of heterozygous familial hypercholesterolemia in Japan. <i>J Atheroscler Thromb</i> 19(11):1019-1026. |
| 5.4.44 | Harada-Shiba M, Arai H, Ishigaki Y, et al. (2018) Guidelines for Diagnosis and Treatment of Familial Hypercholesterolemia 2017. <i>J Atheroscler Thromb</i> 25(8): 751-770. |
| 5.4.45 | Heeks LV, Hooper AJ, Adams LA, et al. (2013) Non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis in a patient with APOB L343V familial hypobetalipoproteinaemia. <i>Clin Chim Acta</i> 421: 121-125. |
| 5.4.46 | Helgadottir A, Gretarsdottir S, Thorleifsson G, et al. (2016) Variants with large effects on blood lipids and the role of cholesterol and triglycerides in coronary disease. <i>Nat Genet</i> 48(6): 634-639. |
| 5.4.47 | Heo YA (2022) Efgartigimod: First Approval. <i>Drugs</i> 82(3): 341-348. |
| 5.4.48 | Hu P, Dharmayat KI, Stevens CAT, et al. (2020) Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Among the General Population and Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Circulation</i> 141(22): 1742-1759. |
| 5.4.49 | Huijgen R, Kindt I, Verhoeven SBJ, et al. (2010) Two Years after Molecular Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia: Majority on Cholesterol-Lowering Treatment but a Minority Reaches Treatment Goal. <i>PLoS One</i> 5(2): e9220. |
| 5.4.50 | Ingelsson E, Schaefer EJ, Contois JH, et al. (2007) Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women. <i>JAMA</i> 298(7): 776-785. |
| 5.4.51 | Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. (2014) National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1 - executive summary. <i>J Clin Lipidol</i> 8(5): 473-488. |
| 5.4.52 | Jones AR and Shusta EV (2007) Blood-brain barrier transport of therapeutics via receptor-mediation. <i>Pharm Res</i> 24(9): 1759-1771. |
| 5.4.53 | Juxtapid® (2012). Prescribing Information. Amryt Pharmaceuticals, Inc, Ireland. |
| 5.4.54 | Kastelein JJ, van der Steeg WA, Holme I, et al. (2008) Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment. <i>Circulation</i> 117(23): 3002-3009. |

| | |
|--------|---|
| 5.4.55 | Katzmann JL, Werner CM, Stojakovic T, et al. (2020) Apolipoprotein CIII predicts cardiovascular events in patients with coronary artery disease: a prospective observational study. <i>Lipids Health Dis</i> 19(1): 116. |
| 5.4.56 | Kolansky DM, Cuchel M, Clark BJ, et al. (2008) Longitudinal evaluation and assessment of cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. <i>Am J Cardiol</i> 102(11): 1438-1443. |
| 5.4.57 | Koster A, Chao YB, Mosior M, et al. (2005) Transgenic angiopoietin-like (angptl)4 overexpression and targeted disruption of angptl4 and angptl3: regulation of triglyceride metabolism. <i>Endocrinology</i> 146(11): 4943-4950. |
| 5.4.58 | Kusters DM, Wiegman A, Kastelein JJ, et al. (2014) Carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia. <i>Circ Res</i> 114(2): 307-310. |
| 5.4.59 | KYNAMRO® (2015) Package Insert, Genzyme Corporation, Carlsbad, CA. |
| 5.4.60 | Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, et al. (2017) Evacetrapib and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Vascular Disease. <i>N Engl J Med</i> 376(20): 1933-1942. |
| 5.4.61 | LIPITOR® (1996) Package Insert, Pfizer Inc, New York. |
| 5.4.62 | Liu DJ, Peloso GM, Yu H, et al. (2017) Exome-wide association study of plasma lipids in >300,000 individuals. <i>Nat Genet</i> 49(12): 1758-1766. |
| 5.4.63 | Lotta LA, Sharp SJ, Burgess S, et al. (2016) Association Between Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Genetic Variants and Risk of Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. <i>JAMA</i> 316(13): 1383-1391. |
| 5.4.64 | Lotta LA, Gulati P, Day FR, et al. (2017) Integrative genomic analysis implicates limited peripheral adipose storage capacity in the pathogenesis of human insulin resistance. <i>Nat Genet</i> 49(1): 17-26. |
| 5.4.65 | Lotta LA, Stewart ID, Sharp SJ, et al. (2018) Association of Genetically Enhanced Lipoprotein Lipase-Mediated Lipolysis and Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Alleles With Risk of Coronary Disease and Type 2 Diabetes. <i>JAMA Cardiol</i> 3(10): 957-966. |
| 5.4.66 | Mabuchi H, Nohara A, Noguchi T, et al. (2011) Molecular genetic epidemiology of homozygous familial hypercholesterolemia in the Hokuriku district of Japan. <i>Atherosclerosis</i> 214(2): 404-407. |
| 5.4.67 | Macchiaiolo M, Gagliardi MG, Toscano A, et al. (2012) Homozygous familial hypercholesterolaemia. <i>The Lancet</i> 379(9823): 1330. |
| 5.4.68 | Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. <i>Eur Heart J</i> . 2019 Aug 31. [Epub ahead of print]. |
| 5.4.69 | Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. (2020) 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. <i>Eur Heart J</i> 41(1): 111-188. |
| 5.4.70 | Marais AD, Raal FJ, Stein EA, et al. (2008) A dose-titration and comparative study of rosuvastatin and atorvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. <i>Atherosclerosis</i> 197(1):400-406. |
| 5.4.71 | Masana L, Ibarretxe D, Rodríguez-Borjabad C, et al. (2019) Toward a new clinical classification of patients with familial hypercholesterolemia: One perspective from Spain. <i>Atherosclerosis</i> 287: 89-92. |
| 5.4.72 | Merkel M, Eckel RH and Goldberg IJ (2002) Lipoprotein lipase: genetics, lipid uptake, and regulation. <i>J Lipid Res</i> 43(12): 1997-2006. |
| 5.4.73 | Minicocci I, Santini S, Cantisani V, et al. (2013) Clinical characteristics and plasma lipids in subjects with familial combined hypolipidemia: a pooled analysis. <i>J Lipid Res</i> 54(12):3481-3490. |

| | |
|--------|--|
| 5.4.74 | Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, Koren E, Liu H, Maia M, et al. Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. <i>J Immunol Methods</i> 2004; 289(1-2):1-16. |
| 5.4.75 | Moorjani S, Roy M, Torres A, et al. (1993) Mutations of low-density-lipoprotein-receptor gene, variation in plasma cholesterol, and expression of coronary heart disease in homozygous familial hypercholesterolaemia. <i>Lancet</i> 341(8856): 1303-1306. |
| 5.4.76 | Musunuru K, Pirruccello JP, Do R, et al. (2010) Exome sequencing, ANGPTL3 mutations, and familial combined hypolipidemia. <i>N Engl J Med</i> 363(23): 2220-2227. |
| 5.4.77 | Naoumova RP, Thompson GR and Soutar AK (2004) Current management of severe homozygous hypercholesterolaemias. <i>Curr Opin Lipidol</i> 15(4): 413-422. |
| 5.4.78 | Neil A, Cooper J, Betteridge J, et al. (2008) Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. <i>Eur Heart J</i> 29(21): 2625-2633. |
| 5.4.79 | Nohara A, Tada H, Ogura M, et al. (2021) Homozygous Familial Hypercholesterolemia. <i>Journal of Atherosclerosis and Thrombosis</i> 28(7): 665-678. |
| 5.4.80 | Palacio CH, Harring TR, Nguyen NT, et al. (2011) Homozygous familial hypercholesterolemia: case series and review of the literature. <i>Case Rep Transplant</i> 2011: 154908. |
| 5.4.81 | Pastuskovas CV, Mundo EE, Williams SP, et al. (2012) Effects of anti-VEGF on pharmacokinetics, biodistribution, and tumor penetration of trastuzumab in a preclinical breast cancer model. <i>Mol Cancer Ther</i> 11(3): 752-762. |
| 5.4.82 | Raal FJ, Pappu AS, Illingworth DR, et al. (2000) Inhibition of cholesterol synthesis by atorvastatin in homozygous familial hypercholesterolaemia. <i>Atherosclerosis</i> 150(2): 421-428. |
| 5.4.83 | Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, et al. (2010) Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet</i> 375:998-1006. |
| 5.4.84 | Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, et al. (2011) Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. <i>Circulation</i> 124(20): 2202-2207. |
| 5.4.85 | Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. (2015) Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet</i> 385(9965): 341-350. |
| 5.4.86 | Raal FJ, Hovingh GK, Blom D, et al. (2017) Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> 5(4): 280-290. |
| 5.4.87 | Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al. (2020) Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. <i>N Engl J Med</i> 383(8): 711-720. |
| 5.4.88 | Rader DJ, Cohen J and Hobbs HH (2003) Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. <i>J Clin Invest</i> 111(12): 1795-1803. |
| 5.4.89 | Robciuc MR, Maranghi M, Lahikainen A, et al. (2013) Angptl3 deficiency is associated with increased insulin sensitivity, lipoprotein lipase activity, and decreased serum free fatty acids. <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol</i> 33(7): 1706-1713. |
| 5.4.90 | Rojas-Fernandez CH, Goldstein LB, Levey AI, et al. (2014) An assessment by the Statin Cognitive Safety Task Force: 2014 update. <i>J Clin Lipidol</i> 8(3 Suppl): S5-16. |
| 5.4.91 | Rose V, Wilson G and Steiner G (1982) Familial hypercholesterolemia: report of coronary death at age 3 in a homozygous child and prenatal diagnosis in a heterozygous sibling. <i>J Pediatr</i> 100(5): 757-759. |
| 5.4.92 | Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. (2017) Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. <i>N Engl J Med</i> 376(18): 1713-1722. |

| | |
|---------|---|
| 5.4.93 | Sacks FM, Alaupovic P, Moye LA, et al. (2000) VLDL, apolipoproteins B, CIII, and E, and risk of recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. <i>Circulation</i> 102(16): 1886-1892. |
| 5.4.94 | Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. (2010) Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. <i>Lancet</i> 375(9716): 735-742. |
| 5.4.95 | Schmidt AF, Swerdlow DI, Holmes MV, et al. (2017) PCSK9 genetic variants and risk of type 2 diabetes: a mendelian randomisation study. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> 5(2): 97-105. |
| 5.4.96 | Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. (2012) Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. <i>N Engl J Med</i> 367(22): 2089-2099. |
| 5.4.97 | Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. (2018) Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. <i>N Engl J Med</i> 379(22): 2097-2107. |
| 5.4.98 | Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. <i>J Pharm Biomed Anal</i> 2008; 48(5):1267-1281. |
| 5.4.99 | Shimamura M, Matsuda M, Yasumo H, et al. (2007) Angiopoietin-like protein3 regulates plasma HDL cholesterol through suppression of endothelial lipase. <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol</i> 27(2): 366-372. |
| 5.4.100 | Stein EA, Dann EJ, Wiegman A, et al. (2017) Efficacy of Rosuvastatin in Children With Homozygous Familial Hypercholesterolemia and Association With Underlying Genetic Mutations. <i>J Am Coll Cardiol</i> 70(9): 1162-1170. |
| 5.4.101 | Stitzel NO, Khera AV, Wang X, et al. (2017) ANGPTL3 Deficiency and Protection Against Coronary Artery Disease. <i>J Am Coll Cardiol</i> 69(16): 2054-2063. |
| 5.4.102 | Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, et al. (2015) HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. <i>Lancet</i> 385(9965): 351-361. |
| 5.4.103 | Tanoli T, Yue P, Yablonskiy D, et al. (2004) Fatty liver in familial hypobetalipoproteinemia: roles of the APOB defects, intra-abdominal adipose tissue, and insulin sensitivity. <i>J Lipid Res</i> 45(5): 941-947. |
| 5.4.104 | Thompson GR, Catapano A, Saheb S, et al. (2010) Severe hypercholesterolaemia: therapeutic goals and eligibility criteria for LDL apheresis in Europe. <i>Curr Opin Lipidol</i> 21(6): 492-498. |
| 5.4.105 | Thompson GR, Blom DJ, Marais AD, et al. (2018) Survival in homozygous familial hypercholesterolaemia is determined by the on-treatment level of serum cholesterol. <i>Eur Heart J</i> 39(14): 1162-1168. |
| 5.4.106 | Tikkanen E, Minicocci I, Hallfors J, et al. (2019) Metabolomic Signature of Angiopoietin-Like Protein 3 Deficiency in Fasting and Postprandial State. <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol</i> 39(4): 665-674. |
| 5.4.107 | Timmers PR, Mounier N, Lall K, et al. (2019) Genomics of 1 million parent lifespans implicates novel pathways and common diseases and distinguishes survival chances. <i>Elife</i> 8: e39856. |
| 5.4.108 | Tromp TR, Hartgers ML, Hovingh GK, et al. (2022) Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study. <i>Lancet</i> 399(10326): 719-728. |
| 5.4.109 | Underberg JA, Cannon CP, Larrey D, et al. (2020) Long-term safety and efficacy of lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Five-year data from the Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER). <i>J Clin Lipidol</i> 14(6): 807-817. |
| 5.4.110 | Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. (2012) Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. <i>Lancet</i> 380(9841): 572-580. |
| 5.4.111 | Wang H and Eckel RH (2009) Lipoprotein lipase: from gene to obesity. <i>Am J Physiol Endocrinol Metab</i> 297(2): E271-288. |

| | |
|---------|--|
| 5.4.112 | Wang Y, Gusarova V, Banfi S, et al. (2015) Inactivation of ANGPTL3 reduces hepatic VLDL-triglyceride secretion. <i>J Lipid Res</i> 56(7): 1296-1307. |
| 5.4.113 | Wang A, Richhariya A, Gandra SR, et al. (2016) Systematic Review of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Apheresis for the Treatment of Familial Hypercholesterolemia. <i>J Am Heart Assoc</i> 5(7): e003294 |
| 5.4.114 | Wang Y, Gusarova V, Banfi S, et al. (2015) Inactivation of ANGPTL3 reduces hepatic VLDL-triglyceride secretion. <i>J Lipid Res</i> 56(7): 1296-1307. |
| 5.4.115 | Widhalm K, Binder CB, Kreissl A, et al. (2011) Sudden death in a 4-year-old boy: a near-complete occlusion of the coronary artery caused by an aggressive low-density lipoprotein receptor mutation (W556R) in homozygous familial hypercholesterolemia. <i>J Pediatr</i> 158(1): 167. |
| 5.4.116 | Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al. (2015) Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. <i>Eur Heart J</i> 36(36): 2425-2437. |
| 5.4.117 | Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. (2004) Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. <i>Lancet</i> 364(9438): 937-952. |
| 5.4.118 | ZETIA® (2002) Package Insert, Merck Sharp & Dohme Corp. |
| 5.4.119 | ZOCOR® (1991) Package Insert, Merck Sharp & Dohme Corp. |
| 5.4.120 | 厚生労働省(2022) 令和2年度衛生行政報告例. 特定医療費（指定難病）受給者証所持者数. 政府統計の総合窓口 (e-Stat) |