目次

略語一覧 5
1. 製品開発の根拠 7
1.1. 使用目的 7
1.2. 予定用量 7
1.3. 薬理学的分類及び作用機序 7
1.4. 背景及び根拠 7
1.4.1. ホモ接合体家族性高コレステロール血症について 7
1.4.2. 診断、病因及び病態 8
1.4.3. ホモ接合体家族性高コレステロール血症の治療ガイドライン 10
1.4.4. ホモ接合体家族性高コレステロール血症の現在利用可能な治療法 11
1.4.4.1. 脂質低下療法 11
1.4.4.2. その他の治療選択肢：アフェレシス及び肝移植 12
1.4.5. ANGPTL3 をホモ接合体家族性高コレステロール血症の治療標的とすることの科学的妥当性 13
1.4.6. エビナクマブを HoFH の治療薬として用いることの科学的妥当性 15
1.4.7. 臨床開発プログラム 16
1.4.7.1. 第 2 相試験 23
1.4.7.2. 第 3 相試験 24
1.4.7.3. 日本における臨床開発プログラム 25
1.5. 規制当局との対面助言等 26
2. 生物薬剤学に関する概括評価 27
3. 臨床薬理に関する概括評価 28
3.1. 薬物動態 28
3.1.1. 吸収 28
3.1.2. 分布 29
3.1.3. 代謝 29
3.1.4. 排泄 29
3.1.5. 用量比例性 29
3.1.6. 反復投与後の定常状態と蓄積 30
3.1.7. 薬物動態に影響を及ぼす共変量（内因性及び外因性要因） 30
3.1.7.1. 年齢 30
3.1.7.2. 人種及び民族 31
3.2. 薬力学 31
3.3. 用量反応及び曝露-反応関係 31
3.4. 免疫原性 32
3.5. 臨床薬理の結論 33
4. 有効性の概括評価 34

4.1. 緒言 34
4.2. 試験デザイン及び方法 34
4.2.1. 被験者の選択 34
4.2.2. 無作為化及び試験投与レジメン 35
4.2.3. 有効性評価項目 36
4.2.4. 統計学的考察 36
4.3. 患者集団 37
4.3.1. 内訳 37
4.3.2. 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 38
4.3.3. HoFH の遺伝子型及び変異タイプの要約 39
4.4. 主要有効性評価項目 39
4.5. 副次的有効性評価項目 43
4.6. サブグループにおける有効性 45
4.6.1. ヌル／ヌル変異及びネガティブ／ネガティブ変異 46
4.6.2. 12 歳以上 18 歳未満の青年患者 47
4.6.3. 12 歳未満の小児患者 49
4.6.4. アフェレシスを含む基礎治療を受けている患者 50
4.6.5. 日本人患者 51
4.7. その他の脂質パラメータ 52
4.7.1. トリグリセリド 52
4.7.2. 高比重リポタンパクコレステロール 53
4.7.3. アポリポタンパク B 54
4.8. *ANGPTL3* 遺伝子 LOF 型変異による CV ベネフィットの遺伝学的エビデンスとエビナクマブによる脂質表現型再現との関連性 54
4.9. 有効性の持続 55
4.10. 有効性の結論 56
5. 安全性の概括評価 57
5.1. 安全性評価計画 57
5.1.1. 重要な非臨床データ 57
5.1.2. *ANGPTL3* 遺伝子 LOF 型変異保有者における安全性の遺伝学的エビデンス 57
5.1.3. 臨床安全性評価 59
5.2. 曝露の程度 61
5.3. 有害事象 61
5.3.1. 有害事象の概要 61
5.3.2. 比較的よくみられる有害事象 63
5.3.3. 死亡 66
5.3.4. その他の重篤な有害事象 66
5.3.5. その他の重要な有害事象 67
5.3.6. 特に注目すべき有害事象 67

5.3.7. 副作用 70
5.4. 臨床検査値の評価 75
5.5. バイタルサイン、身体所見、及び安全性に関連するその他の観察項目 76
5.6. 特別な患者集団及び状況下における安全性 76
5.6.1. 内因性要因 76
5.6.1.1. 小児集団 76
5.6.1.2. 日本人集団 76
5.6.2. 外因性要因 76
5.6.3. 薬物相互作用 77
5.6.4. 妊娠及び授乳時の使用 77
5.6.5. 過量投与 78
5.6.6. 薬物乱用 78
5.6.7. 離脱症状及び反跳現象 78
5.6.8. 自動車運転又は機械操作に対する影響又は精神機能の障害 78
5.7. 海外での市販後データ 78
5.8. 安全性の結論 78
6. ベネフィットとリスクに関する結論 81
6.1. 治療の背景 81
6.2. 現在の治療法 81
6.3. ベネフィット 82
6.4. リスク 85
6.5. ベネフィットとリスクに関する評価 88
7. 参考文献 92

表一覧

Table 1: Phase 1 Studies in the Evinacumab Clinical Program 19
Table 2: Phase 2 and Phase 3 Clinical Studies in the Evinacumab Clinical Program 20
Table 3: R1500-CL-1629: Percent Change from Baseline in Calculated LDL-C at Week 24 (ITT Estimand): MMRM Analysis – ITT Population 40
Table 4: R1500-CL-1629: Statistical Hierarchy for Multiplicity Control and Overview of Results 44
Table 5: R1500-CL-1719: Calculated LDL-C Over Time in Conventional Units for Adolescent Population – Safety Analysis Set 48
Table 6: R1500-CL-17100: Percent Change from Baseline in Calculated LDL-C at Week 24 (ITT Estimand) in Part B: Pattern-Mixture Model - ITT Population 49
Table 7: Studies Contributing to the Integrated (Pooled) Analysis of Safety Data 60
Table 8: Overview of Treatment-Emergent Adverse Events – Pool 2 Placebo-Controlled Studies (Double-Blind Safety Analysis Set) 62
Table 9: Overview of Treatment-Emergent Adverse Events – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-Label Safety Analysis Set) 62

Table 10: Number (%) of Patients with TEAEs (by Primary SOC and PT) that Occurred in ≥ 5% of Patients – Pool 2 Placebo-Controlled Studies (Double-Blind Safety Analysis Set) 64
Table 11: Number (%) of Patients with TEAEs (by Primary SOC and PT) that Occurred in ≥ 5% of Patients in Any Group – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-Label Safety Analysis Set Total Population) 65
Table 12: Adverse Drug Reactions in Patients Treated with Evinacumab in Placebo-Controlled Studies ... 75
Table 13: Favorable Effects Table 83
Table 14: Undesirable Effects Table 85
Table 15: Benefit-Risk Evaluation 89

図一覧

Figure 1: Clinical Studies in the Evinacumab Program 17
Figure 2: R1500-CL-1629: Calculated LDL-C LS Mean (±SE) Percent Change from Baseline Over Time (ITT Estimand): MMRM Analysis – ITT Population 41
Figure 3: R1500-CL-1629: 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 42
Figure 4: RL1500-CL-1629 (DBTP): Subgroup Analysis – Percent Change from Baseline in LDL-C at Week 24 45
Figure 5: R1500-CL-17100: Calculated LDL-C Combined Estimate of Mean (±SE) Percent Change from Baseline Over Time (ITT Estimand) in Part B: Raw Data Description – ITT Population ... 50

略語一覧

ADA	antidrug antibody
ADR	adverse drug reaction
AE	adverse event
AESI	adverse event of special interest
ANGPTL3	angiopoietin-like 3
Apo A1	apolipoprotein A1
APOB	apolipoprotein B (*gene*)
ASCVD	atherosclerotic cardiovascular disease
AUC	area under the concentration-time curve
AUC_{last}	area under the concentration-time curve to last measurement
AUC_{τ}	area under the concentration-time curve to end of dosing
$AUC_{\tau(ss)}$	area under the concentration-time curve at steady state to end of dosing
CAD	coronary artery disease
CI	confidence interval
cIMT	carotid intima-media thickness
CK	creatine kinase
C_{max}	peak concentration
CV	cardiovascular
CVD	cardiovascular disease
DB	double-blind
DBTP	Double-blind Treatment Period
ECG	electrocardiogram
EMA	European Medicines Agency
EU	European Union
FDA	Food and Drug Administration (US)
FHBL2	familial combined hypobetalipidemia-2
HC	Health Canada
HDL-C	high-density lipoprotein cholesterol
HMGCR	3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase
HoFH	homozygous familial hypercholesterolemia
ICSR	individual case safety report
ITT	Intent-to-Treat
IV	intravenous(ly)
LDL	low-density lipoprotein
LDL-C	low-density lipoprotein cholesterol

LDLR	low-density lipoprotein receptor (*gene*)
LDLRAP1	low-density lipoprotein receptor adaptor protein 1 gene
LMT	lipid-modifying treatment (therapy)
LOF	loss of function
LS	least squares
MMRM	mixed-model repeated measures
NAb(s)	neutralizing antibody(ies)
NOAEL	no observed adverse effect level
NPC1L1	Niemann-Pick C1-Like 1 Intracellular Cholesterol Transporter 1
OL	open-label
OLTP	Open-label Treatment Period
PASS	post-authorization safety study
PCSK9	proprotein convertase subtilisin/kexin type 9
PD	pharmacodynamic(s)
$p_{heterogeneity}$	p value for heterogeneity
PK	pharmacokinetic(s)
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (Japan)
PopPK	population pharmacokinetics
PopPK/PD	population pharmacokinetics/pharmacodynamics
PT	preferred term
Q4W	every 4 weeks
Q2W	every 2 weeks
QW	once weekly
SAE	serious adverse event
SC	subcutaneous(ly)
SD	standard deviation
SMQ	standard MedDRA query
SOC	system organ class
TC	total cholesterol
TEAE	treatment-emergent adverse event
TG	triglyceride
UKB	United Kingdom Biobank
VLDL	very low-density lipoprotein

1. 製品開発の根拠

1.1. 使用目的

本申請において予定している適応は次のとおりである：ホモ接合体家族性高コレステロール血症（HoFH）。

1.2. 予定用量

目標用量はエビナクマブ 15 mg/kg を 4 週に 1 回（Q4W）静脈内（IV）投与する。

1.3. 薬理学的分類及び作用機序

エビナクマブは、アンジオポエチン様タンパク質 3（ANGPTL3）に特異的に結合して活性を阻害する完全ヒトモノクローナル抗体であり、LDL-C 及びトリグリセリド（TG）を低下させる。エビナクマブによる ANGPTL3 の阻害により、LDL-C、高比重リポタンパクコレステロール（HDL-C）及び TG の低下につながり、*ANGPTL3* 遺伝子の機能欠損（LOF）型変異の保有者でみられる脂質表現型を示す。エビナクマブは、低比重リポタンパク（LDL）形成の上流における超低比重リポタンパク（VLDL）のプロセッシング及びクリアランスを促進することにより、LDL 受容体（LDLR）の有無とは無関係に LDL-C を低下させる。エビナクマブによる ANGPTL3 阻害作用により、リポタンパクリパーゼ及び内皮リパーゼが賦活化され、TG 及び HDL-C が低下する。

1.4. 背景及び根拠

1.4.1. ホモ接合体家族性高コレステロール血症について

家族性高コレステロール血症（FH）は、遺伝性の高 LDL-C 血症であり、LDLR 又は関連遺伝子の希少な変異を原因とするメンデル常染色体優性遺伝性疾患と考えられている。FH は、ヘテロ接合体 FH（FH 関連遺伝子の病原性変異を原因とする）、多因子 FH（LDL に関連した一般的な遺伝的変異を原因とする）、多因子 FH と高 TG 血症の併発（LDL 及び TG に関連した共通の遺伝的変異を原因とする）、又は HoFH（FH 関連遺伝子の 2 つの病原性変異を原因とする）に分類される（Masana et al., 2019）。HoFH は超希少かつ重篤な遺伝性疾患であり、重度の高コレステロール血症（500 mg/dL 超又は 13 mmol/L 超）から早発性の心血管疾患（CVD）が進行し、未治療患者では若年で死に至る。

世界的に、一般集団における HoFH の有病率は、100 万人に 1 人と従来から報告されている。この推定値は、ヘテロ接合体 FH の有病率（500 人に 1 人）、及びハーディー・ワインベルグ平衡（子のリスク：1/1,000,000 =母親 1/500×父親 1/500×1/4）に基づいて算出された。より最近のデータによると、米国（US）、欧州、及び本邦の集団における HoFH の有病率は、17 万人～30 万人に 1 人と推定される（Beheshti et al., 2020; Benn et al., 2016; de Ferranti et al., 2016; Hu et al., 2020; Mabuchi et al., 2011）。HoFH の推定有病率は、症例を特定する方法が多様であるため（例えば表現型、遺伝子

型プロファイリング、ハーディー・ワインベルグ平衡を用いた計算など）、国ごとに異なる場合がある。欧州動脈硬化症学会（EAS）の脂質異常症の管理に関するタスクフォースでは、HoFH は世界中で 16 万人～32 万人に 1 人と、同程度の有病率であると推定している（Mach et al., 2020）。HoFH は本邦では難病に指定され、特定医療費（指定難病）受給者証保持者数は 352 例と報告されている（厚生労働省, 2022）。

HoFH の主な原因は、*LDLR* 遺伝子の変異であり、頻度は少ないが、プロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型（*PCSK9*）遺伝子、アポリポタンパク B（*APOB*）遺伝子、及び LDLR アダプタータンパク 1（*LDLRAP1*）遺伝子の変異が原因で発症することもある。HoFH の 90%超は *LDLR* 遺伝子の変異に起因するが（Cuchel et al., 2014）、これらの変異は以下のように分類される。

1. 「ヌル／ヌル」：LDL 結合及び取り込み活性がほとんど又は全くない（LDLR 活性が 15%未満）（Banerjee et al., 2019; Etxebarria et al., 2015; Gaudet et al., 2017）
2. 遺伝子型「ネガティブ／ネガティブ」：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、コピー数多型などの変異の結果として、*LDLR* 対立遺伝子双方の LOF に至る（Chora et al., 2018）
3. 遺伝子型「欠損」：ミスセンス変異（低形質アレル）の結果として、LDLR 活性がいくらか保持される（LDLR 活性が 15%超）

残存する LDLR 活性の程度が疾患の重症度に寄与する。活性が低いほど疾患は重度となり、既存の治療選択肢では治療困難となる。現在、臨床的に利用可能な、正常 LDLR タンパクと比較し残存する LDLR 活性の程度を再現性のある方法で測定する検査方法はない。残存する LDLR 活性の程度は、変異タンパクと受容体機能の関係を評価する in vitro 検査や、変異型に応じた受容体の残存機能とそれがタンパクに与える影響を予測する測定で評価可能である。上記のヌル／ヌル定義は、文献で報告された in vitro 検査の結果に基づいており、特定の変異と LDLR 活性の残存に関連があることが報告されている。LDLR 活性を評価に用いられる複数の測定方法にばらつきがあるため、「ヌル」の閾値は残存する LDLR 活性が 15%未満とされている（Banerjee et al., 2019; Etxebarria et al., 2015; Gaudet et al., 2017）。ネガティブ／ネガティブの定義は、タンパクの機能が欠損している、又は最小限である可能性のある変異とされている。LDLR 機能との関連が in vitro 試験にて十分に解析されていない多数の *LDLR* 遺伝子変異があるため、これらの変異を評価することが重要である。*LDLR* 遺伝子型ヌル／ヌル又はネガティブ／ネガティブの患者は、*LDLR* 遺伝子型欠損患者よりも早期に黄色腫が出現し、*LDLR* 遺伝子型ヌル／ヌル又はネガティブ／ネガティブの未治療患者は 20 歳を超えて生存することはまれである（Kolansky et al., 2008; Moorjani et al., 1993）。

1.4.2. 診断、病因及び病態

HoFH は進行性の疾患であり、最良の転帰を得るためには幼少期の早期診断、治療開始が必要である。HoFH 患者でみられる高コレステロール血症の病因は、成人／小児患者とも同様である。高

コレステロール血症は、原因遺伝子の変異によるリポタンパクの代謝異常及び血漿中 LDL-C の肝での代謝が著しく低下した結果である（Goldstein et al., 2001; Macchiaiolo et al., 2012; Rader et al., 2003）。血漿中 LDL-C が高値であると、出生時から血管の形態的、及び機能的な損傷をきたす。

HoFH の診断は、臨床基準又は遺伝子基準に基づき行なわれる。原因となる変異にかかわらず、HoFH 患者は幼少期から重度の高コレステロール血症を呈する。LDL-C 値が 13 mmol/L（500 mg/dL）以上であれば、HoFH の表現型に一致する（Cuchel et al., 2014）。しかし、LDL-C 値の基準は家族歴がある場合及びスクリーニング時の年齢に応じて低くなる場合もある。表現型のその他の特徴として、早発性の CVD、大動脈弁疾患、及び手指やアキレス腱の腱黄色腫が挙げられる。

HoFH の診断基準は世界的に概ね一致している。本邦では、幼少期からの皮膚又は腱黄色腫、及び未治療時 LDL-C 値に基づいて HoFH の臨床診断が行われる。HoFH の典型例では総コレステロール（TC）値が 600 mg/dL 以上である。しかし、空腹時定常状態での LDL-C 値が 370 mg/dL 以上（又は TC 値が 450 mg/dL 以上）の場合は、HoFH の可能性を診断するのに十分と考えられる。HoFH が疑われる症例には、遺伝子検査が推奨される（Nohara et al., 2021）。

極端に高値の LDL-C に曝露され続けると、早発性のアテローム性動脈硬化症、弁狭窄、及び弁上狭窄を発症するリスクが非常に高くなる。後ろ向きコホート研究（HoFH 国際臨床共同研究グループ、NCT04815005 試験）では、HoFH 診断時に患者の 9%においてアテローム動脈硬化性心血管疾患（ASCVD）又は大動脈狭窄の主な症状が既に出現していたことが示された（Tromp et al., 2022）。

コレステロールは出生時から蓄積し、いくつかの臨床症状が通常 4 歳までに出現する。小児患者では皮膚黄色腫が初期の臨床症状であることが多い。幼少期に発症する重度の ASCVD が原因で、早発性の冠動脈疾患（CAD）により死に至ることがある（Cuchel et al., 2014; Palacio et al., 2011）。7 歳の小児患者でも、臨床的に明らかな CAD を伴うことなく冠動脈アテローム硬化症を呈する場合がある。このようなアテローム性動脈硬化症の進行により、CVD を若年で発症し、幼少期の心血管（CV）イベントの発生リスクが高まる（Kolansky et al., 2008）。小児の頸動脈内膜中膜肥厚度（cIMT）増加、及び cIMT の進行速度が罹患していない兄弟姉妹の約 2 倍となることなどが、アテローム性動脈硬化の進行を示す根拠となる（Wiegman et al., 2015）。HoFH 患者を対象とした観察研究では、最初に主要な CV イベントが発症する平均年齢は 20 歳であった（Goldstein et al., 2001; Kolansky et al., 2008; Macchiaiolo et al., 2012; Rader et al., 2003）。実際、未治療の HoFH 小児及び青年患者では、早発性 CVD や余命が短縮するリスクが非常に高くなる。例えば、HoFH 小児患者 39 例を対象に、最長 8 年の追跡調査を行った長期的な研究では、88%の患者は 16 歳超、及び 9%の患者では 16 歳未満で CVD を発症した。さらに、追跡調査中、7 例では冠疾患及び／又は大動脈弁疾患が進行し、4 例では外科的介入が必要となり（Kolansky et al., 2008）、HoFH 小児患者に対して早期に積極的な脂質低下療法［脂質改善療法（LMT）とも呼ばれる］を開始する必要性が示された。

HoFH に関連する死亡は、1.5 歳の HoFH 小児患者でも報告された（Frederickson DS, 1972）。公表された症例報告では 2 歳男児の死亡も含まれており、解剖の結果、進行性の大動脈基部のアテローム及び大動脈弁狭窄が明らかになった（Galiano et al., 2020）。3 歳の HoFH 患者が心筋梗塞で死亡した例も報告された（Rose et al., 1982）。HoFH の 4 歳男児の左冠動脈の 98%の狭窄による突然死も報告された（Widhalm et al., 2011）。4.5 歳女児の致死的な難治性心停止に関する症例報告では、5 歳未満の HoFH 小児患者における CVD による早期死亡に関する 7 件の公表論文についても要約されている（Gautschi et al., 2012）。

1.4.3. ホモ接合体家族性高コレステロール血症の治療ガイドライン

HoFH の病因は成人／小児患者で同様であるため、包括的な治療目標も同様で、LDL-C を低下させることである。LDL-C 高値が生涯にわたって続くことから、積極的なコレステロール低下療法を可能な限り早期に開始し、CVD 発症を予防する又は遅らせる必要がある（Cuchel et al., 2014; France et al., 2016; Wiegman et al., 2015）。脂質低下療法を診断時から開始する重要性は、後ろ向きコホート研究（HoFH 国際臨床共同研究グループ、NCT04815005 試験）でも強調されている。この研究では、複数の脂質低下療法による LDL-C の低下が、より良好な転帰と関連することが示された（Tromp et al., 2022）。LDL アフェレシスを用いることができるのであれば、技術的に可能な限り早期に開始する。この処置は専門病院であれば 2 歳の小児でも実施可能である（Cuchel et al., 2014）。これらの治療が有効でない場合、肝移植によりコレステロール値を正常化する選択肢もあるが、特に小児では HoFH の治療の最終手段として選択される。

FH 患者の現在の治療目標には、以下のコンセンサスに基づく推奨事項が含まれる。

- カナダ心臓血管学会（CCS）によると、一般集団から外挿した場合、ASCVD を伴わない FH 患者の治療目標は、未治療時の LDL-C 値からの 50%の低下、及び LDL-C 値を 3.5 mmol/L（135.3 mg/dL）未満とすることである。成人 FH 患者の一次予防として妥当な治療目標は、LDL-C 値が 2.5 mmol/L（96.7 mg/dL）未満に達することである。ASCVD を伴っていることが確実な FH 患者の場合、LDL-C 値が 2.0 mmol/L（77.3 mg/dL）未満、又は非高比重リポタンパクコレステロール（non-HDL-C）値が 2.6 mmol/L（100.5 mg/dL）未満、との目標を現在推奨している（Brunham et al., 2018）。
- 米国心臓病学会／米国心臓協会（ACC/AHA）ガイドラインは、FH 患者は LDL-C の 50%以上の低下後、LDL-C 値を 100 mg/dL（2.59 mmol/L）未満（CAD 又はその他の主なリスク因子を伴わない場合）、あるいは 70 mg/dL（1.81 mmol/L）未満（CAD 又はその他の主なリスク因子を伴う場合）を達成し、ASCVD のリスクを低下させることを推奨している（Gidding et al., 2015; Grundy et al., 2019）。

- 欧州心臓病学会（ESC）／欧州動脈硬化学会（EAS）コンセンサスパネルは、超高リスク FH 患者は LDL-C の 50%以上の低下、及び LDL-C 値を 55 mg/dL（1.42 mmol/L）未満とすることを検討するよう推奨している（Mach et al., 2020）。
- 日本動脈硬化学会ガイドラインは、「可及的速やかに LDL-C を低下させることが肝要であり、積極的な治療を実施する」ことを推奨している（Harada-Shiba et al., 2018）。理想的な LDL-C 管理目標値は、一次予防患者の場合は 100 mg/dL 未満、二次予防患者の場合は 70 mg/dL 未満である（Harada-Shiba et al., 2018; Nohara et al., 2021）。

1.4.4. ホモ接合体家族性高コレステロール血症の現在利用可能な治療法

HoFH に対し利用可能な治療法として、脂質低下薬（Section 1.4.4.1）、アフェレシス、及び肝移植（Section 1.4.4.2）がある。HoFH 患者では、既存の治療選択肢によって治療目標を達成することは困難である。HoFH 小児患者の治療についても、脂質低下療法の多くは青年及び成人に対してのみ承認されており、6 歳未満の幼い小児に対して承認された治療法はないため、医師及び介護者にとって深刻なジレンマとなっている。しかし、早発性の ASCVD のリスクが非常に高いこと、多くの国で LDL アフェレシスが利用できないこと、及び肝移植に伴う合併症を考慮して、小児患者にはコンパッショネート・ユースとして適応外で脂質低下療法が使用されることが多い（Chacra et al., 2019）。

HoFH は進行性の疾患であり、現在の治療選択肢による治療には限界があるため、LDL-C を低下させ、早発性 ASCVD の避けがたいリスクを低減させる新たな治療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依然として存在する。特に小児患者や、多くの治療法で効果がほとんど見込めないか全くないヌル／ヌル変異又はネガティブ／ネガティブ変異を有する患者に対するニーズは高い。

1.4.4.1. 脂質低下療法

HoFH 患者集団で一般に使用されている LDL-C 低下薬は、スタチン、エゼチミブ、レジン、最近では PCSK9 阻害薬（アリロクマブ、エボロクマブなど）、及び承認されている地域においてはロミタピドなどである。スタチンや PCSK9 阻害薬など一般に使用されている脂質低下薬の多くは、その機序が LDLR 活性の亢進に依存するが、HoFH 患者の多くは遺伝子変異が原因であるため、このような治療に抵抗性である。スタチンは、ヘテロ接合体 FH 患者又は多因子高コレステロール血症患者においては LDL-C を 50%超低下させるが、HoFH 患者においては LDL-C 低下率が 15%～30%未満となる場合がある（CRESTOR®, 2003; LIPITOR®, 1996; ZOCOR®, 1991）。ヌル／ヌル変異やネガティブ／ネガティブ変異を有す患者など、LDLR 活性が全く又はほとんどみられない患者においては、スタチンの効果は全く又は最小限しかみられない（LDL-C 低下率は 15%未満）（Raal et al., 2000; Rader et al., 2003; Stein et al., 2017）。

エゼチミブを併用した場合、スタチン単剤と比べて LDL-C が 20%～27%低下するが（ZETIA®, 2002）、HoFH 患者の場合は高用量のスタチンとエゼチミブを併用しても、LDL-C の目標値にはるかに及ばない。PCSK9 阻害薬はヘテロ接合体 FH 患者及び多因子高コレステロール血症患者に対しては有効な治療選択肢となるが、スタチンと同様に、HoFH 患者に対する効果は限定的であると考えられる。例えば、アリロクマブ又はエボロクマブを投与すると、LDL-C の平均低下率はプラセボと比べ約 30%であった（Blom et al., 2020; Raal et al., 2015）。残存する LDLR の活性が最小限で、最も治療が困難な患者において、アリロクマブ又はエボロクマブの LDL-C に対する低下効果は、概して全くないか最小限であった（低下率は 10%未満）（Blom et al., 2020; Raal et al., 2015; Raal et al., 2017）。

ロミタピドの作用機序は LDLR とは無関係である。ロミタピドの安全性及び有効性は、小児患者において確立されていない。HoFH に対して利用可能な薬剤の中でも、ロミタピドによる LDL-C の低下率は最大であるが（最高用量で最大 40%低下）、ロミタピドは用量制限的な安全性の問題と関連することから、LDL-C 低下の程度も制限される。なお、安全性上の問題とは、消化器系の副作用、及び脂肪肝などの肝機能異常の発現率が高いことである（Cuchel et al., 2013）。Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry プロジェクトから得た 1 年間分のデータ解析では、ロミタピドの投与量中央値は 10 mg/日（範囲：5 mg 1 日おき［QOD］～40 mg1 日 1 回［QD］）であり、これは海外で承認された最高用量 60 mg/日をはるかに下回る（Underberg et al., 2020）。

このように既存の治療選択肢があるにもかかわらず、HoFH 患者は一般に、LDLR の機能が不完全なため既存のこうした薬剤の一部（スタチン、PCSK9 阻害薬）に対する反応が鈍いか、又は全く反応しないため、LDL-C 目標値に達することができない（Naoumova et al., 2004; Raal et al., 2015）。したがって、HoFH 患者のためのより効果的な治療に対するアンメットメディカルニーズは依然として存在している（Huijgen et al., 2010; Neil et al., 2008）。

1.4.4.2. その他の治療選択肢：アフェレシス及び肝移植

HoFH 患者の多くは、アフェレシスによる治療効果を得られる可能性が高い（Goldberg et al., 2011）。アフェレシスでは血液循環から LDL-C を機械的に除去するため、遺伝子変異の種類にかかわらずすべての HoFH 患者に対して有効であるが、長期間（1～5 年）にわたる LDL-C の時間平均低下率は 22%～36%に過ぎない（Wang et al., 2016）。また、5 歳未満の患者のみに推奨される治療選択肢である。

治療効果を得られるにもかかわらず、多くの患者は認定されたアフェレシスを実施可能な施設を利用できない上、週 1 回（QW）又は 2 週に 1 回（Q2W）のアフェレシスの費用、忍容性、その他の負担によって、ほとんどの患者（及び介護者）にとって治療選択肢としての可能性が制限され、生活の質にも大きく影響する。LDL アフェレシスは概して忍容性は良好であるが、頻回の血管アクセスのためにシャントを造設する必要がある上に、アフェレシス処置の結果として低血圧、低カルシウム血症、アレルギー反応、又は血清中タンパク濃度の急激な低下に至る可能性もある。アフェ

レシスの頻度を減少又は中止できる可能性のある脂質低下療法は、患者に意義のある治療効果をもたらすと考えられる。

最後に、肝移植は、コレステロール値を正常化でき、HoFH 患者、特に小児患者の治療として実施することができる。しかし、肝移植は移植後の外科的合併症、移植拒絶反応や死亡のリスクが高く、ドナーの不足、生涯にわたる免疫抑制療法による治療の必要性、免疫抑制療法による感染リスクの上昇など、多くの問題を伴う侵襲的手技である。したがって、肝移植が行われることはまれであり、治療の最終手段とみなされている。

1.4.5. ANGPTL3 をホモ接合体家族性高コレステロール血症の治療標的とすることの科学的妥当性

ANGPTL3 は肝臓のみで合成される血中タンパクで、血漿中リポタンパク中の TG 及びリン脂質を加水分解する酵素であるリポタンパクリパーゼ及び内皮リパーゼを阻害する（Merkel et al., 2002; Shimamura et al., 2007; Wang and Eckel, 2009）。*ANGPTL3* 遺伝子におけるヒトの LOF 型自然変異から、家族性低βリポタンパク血症-2（FHBL2、OMIM #605019）という表現型の存在が明らかになった。FHBL2 の原因は *ANGPTL3* 遺伝子のホモ接合体性変異又は複合ヘテロ接合体性変異で、血漿中 ANGPTL3 の欠失又は顕著な低下をもたらす。*ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異のコピーを 1 つ保有する個人（ヘテロ接合体保有者）は、ANGPTL3 の血中濃度が非保有者と比べてほぼ半分となる（Robciuc et al., 2013; Tikkanen et al., 2019）。非保有者と比べて、LOF 型変異のヘテロ接合体保有者、及び複合ヘテロ接合体保有者（ヘテロ接合体保有者より大きい程度である）で、LDL-C（それぞれ-34%及び-70%）、TG（それぞれ-51%及び-84%）及び HDL-C（それぞれ-6.5%及び-61%）の顕著な低下を示す（Dewey et al., 2017; Musunuru et al., 2010; Stitziel et al., 2017; Tikkanen et al., 2019）。

ANGPTL3 遺伝子の LOF 型変異の保有者でみられる脂質表現型（LDL-C、TG、HDL-C の低値）の特徴は、英国バイオバンク（UKB）、及びガイジンガー・ヘルス・システム（GHS）の MyCode Community Health Initiative コホートを用いた Regeneron Genetics Center の遺伝子関連解析によっても明らかになった（Module 5.3.5.4 ANGPTL3 Genetic Study）。UKB は、英国全土にある 22 箇所の検査センターから募集した 40～69 歳の成人を対象とした母集団ベースのコホート研究である。すべてのエクソームシーケンス解析及び臨床表現型データを入手可能な欧州系の参加者計 142,720 人を、この研究の対象とした。MyCode 研究の対象集団は、米国ペンシルベニア州中央部及び東部の大規模な医療提供ネットワークである GHS の病院ベースの患者コホートである。患者はプライマリケアクリニック及び専門クリニックから募集した。すべてのエクソームシーケンス解析及び臨床表現型データを入手可能な欧州系の参加者計 132,634 人を、この研究の対象とした。

MyCode 研究及び UKB 研究では、約 420 例に 1 例が *ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異のコピーを 1 つ保有していた（保有頻度は 0.24%）一方で、*ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異のコピーを 2 つ保有していたのは、これらの研究対象の 275,354 例中 1 例のみであった（ホモ接合体変異の保有頻度は 0.00036%）。他のコホートについて上述したように、UKB 研究で特定された *ANGPTL3* 遺伝子の

LOF 型変異保有者では、非保有者と比較して LDL-C（-10.48%）、TG（-30.16%）及び HDL-C 値（-7.03%）が低値であった。さらに *ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異保有者では LDL-C 及び TG が低値であったことと一致して、循環血中の TG 含有量比の多い VLDL 及びコレステロール含有量比の多い LDL に高度に発現するアポリポタンパクであるアポリポタンパク B（Apo B）も、著しく低値であった。特に、UKB 研究の *ANGPTL3* 遺伝子のホモ接合体性 LOF 型変異の保有者 1 例では、LDL-C［57 mg/dL（1.48 mmol/L）］、TG［30 mg/dL（0.34 mmol/L）］、及び Apo B［59.5 mg/dL（0.021 mmol/L）］は極めて低濃度であった。

ANGPTL3 遺伝子の LOF 型変異及び関連する脂質表現型は、CAD に対する保護作用と関連している。UKB 研究及び MyCode 研究の 26,846 例の CAD 症例及び 233,127 例の対照において、*ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異保有者は CAD のオッズ比が 34%低かった。これらの研究でみられた *ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異と CAD が低リスクであることとの関連は、これまでに行われたいくつかの遺伝学的研究と一致する。Regeneron Genetics Center が主導した早期の遺伝子関連解析では、*ANGPTL3* 遺伝子のヘテロ接合体性 LOF 型変異保有者は CAD のオッズ比が非保有者より 41%低く、これに伴って脂質表現型も低下した（TG は 27%、LDL-C は 9%、HDL-C は 4%低値）（Dewey et al., 2017; Stitziel et al., 2017）。学術コンソーシアムが主導した独立研究（Stitziel et al., 2017）、並びに計 58,399 例の症例及び 305,796 例の対照を含む 2 件のメタアナリシス（Lotta et al., 2018）においても、同様の結果が示されている。このメタアナリシスでは、*ANGPTL3* 遺伝子のヘテロ接合体性 LOF 型変異保有者では、CAD のオッズ比が非保有者より 34%低かった［オッズ比：0.66、95%信頼区間（CI）：0.52、0.83、p = 0.0006］。

また、遺伝子型による LDL-C の低下についても、*ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異でみられる CAD に対する保護作用は、承認された脂質低下療法の標的をコードする遺伝子［例：スタチンの標的遺伝子 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coA reductase（*HMGCR*）、エゼチミブの標的遺伝子 Niemann-Pick C1-Like 1 Intracellular Cholesterol Transporter 1（*NPC1L1*）、PCSK9 阻害薬の標的遺伝子 *PCSK9*; $p_{heterogeneity} = 0.009$）］など、他の遺伝子変異でみられる保護作用よりも有意に大きい（Lotta et al., 2018）。遺伝子変異による LDL-C の 10 mg/dL（0.26 mmol/L）低下に関して、LDL-C 低下に関連する遺伝子座 58 のアレルは、CAD のオッズ比を 11%（95% CI：12%, 10%）低下させた一方で、*ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異は 37%（95% CI：52%, 18%）低下させた（Lotta et al., 2018）。このように *ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異において CAD に対する保護作用がより大きいことは、LDL-C とは無関係な CAD リスク因子である TG 低下との関連に起因する可能性がある（Do et al., 2013; Ference et al., 2019; Lotta et al., 2018）。

疾患アウトカムに関するこのような遺伝学的研究に加えて、冠動脈 CT 血管造影検査によって、*ANGPTL3* 遺伝子が完全に欠損した 3 例（ホモ接合体 LOF 型変異保有者）における冠動脈アテローム硬化症の無症候性病変を推定した研究も行われた（Stitziel et al., 2017）。これら 3 例（平均年齢 55 歳）で冠動脈アテローム硬化症は認められなかった（冠動脈カルシウムスコアは Agatston 単位 0、及び冠動脈プラーク負荷が合計 0%）が、対照者 3 例（平均年齢 53.3 歳）中 2 例は、冠動脈カル

シウムスコア陽性であった。バイオマーカー研究では、血中 ANGPTL3 濃度の最低三分位群の心筋梗塞症例 1,493 例及び対照 3,231 例において、CAD の多変量補正オッズ比は最高三分位群と比較して 0.65（$p = 2.2 \times 10^{-7}$）であったことから、前述の遺伝子関連解析の結果を裏付けるバイオマーカーのエビデンスとなっている（Stitziel et al., 2017）。

HoFH を対象とした大規模なアウトカム研究を行ってエビナクマブによる潜在的な ASCVD のリスク低下の可能性を評価することは、実現可能ではないと考えられるが、*ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異保有者の遺伝子データから、ANGPTL3 阻害による治療がもつ ASCVD 抑制効果の潜在的エビデンスをある程度得ることができる。臨床的な脂質表現型を ANGPTL3 阻害薬による治療で LOF 型変異保有者と一致させることができれば、薬理学的介入が LOF 型変異保有者でみられるものと同じ生理学的作用をもつことが示されると考えられる。したがって、少なくとも方向性として、同様の ASCVD アウトカムに至るはずである。肝疾患、腫瘍、小児の成長／発達に及ぼす影響、死亡、臨床症状発現について、*ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異に関連するリスクが、臨床的脂質表現型を上回って上昇したとの報告はない。したがって、*ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異（FHBL2、OMIM #605019）は良性の変異であると結論付けることは妥当である。

1.4.6. エビナクマブを HoFH の治療薬として用いることの科学的妥当性

ANGPTL3 遺伝子の LOF 型変異保有者にみられた脂質表現型は、エビナクマブが ANGPTL3 阻害作用により脂質パラメータに及ぼす影響を動物モデルにおいて検討することで裏付けられた（Gusarova et al., 2015; Wang et al., 2015）。エビナクマブの単回皮下（SC）投与が血清中脂質値に及ぼす影響について、以下の 4 種類のマウスモデル［C57Bl/6 正脂血症マウス、アポリポタンパク E 欠損（*ApoE*$^{-/-}$）高脂血症マウス、LDLR 欠損（*Ldlr*$^{-/-}$）高脂血症マウス、及び糖尿病性脂質異常症 *db/db* マウス］を用いて評価した（REGN1500-MX-12022 試験）。これらのマウスモデルで、エビナクマブの単回投与（10 mg/kg SC）により、LDL-C（高脂血症マウスで最大 49%）、TG（正脂血症マウスで最大 60%、高脂血症マウスで最大 72%）及び HDL-C［正脂血症マウスで最大 39%、高脂血症マウスで 0%～45%（モデルによる）］を低下させた。

特筆すべきこととして、LDLR 活性がない場合でも、エビナクマブによる ANGPTL3 の阻害によって、LDL-C の低下がみられた。HoFH 患者は一般に LDLR 活性がほとんど又は全くないが、エビナクマブはこの特別な集団においても LDL-C を大幅に低下させる可能性がある。これは、*Ldlr*$^{-/-}$マウスを用いた試験において、エビナクマブが LDLR 活性にかかわらず LDL-C を最大 23%効果的に低下させたことからも確認された。さらに、複数の in vivo 非臨床試験において、エビナクマブによる ANGPTL3 の阻害により、LDL 形成の上流における VLDL のクリアランスを促進することで、LDL-C を低下させることが示された。

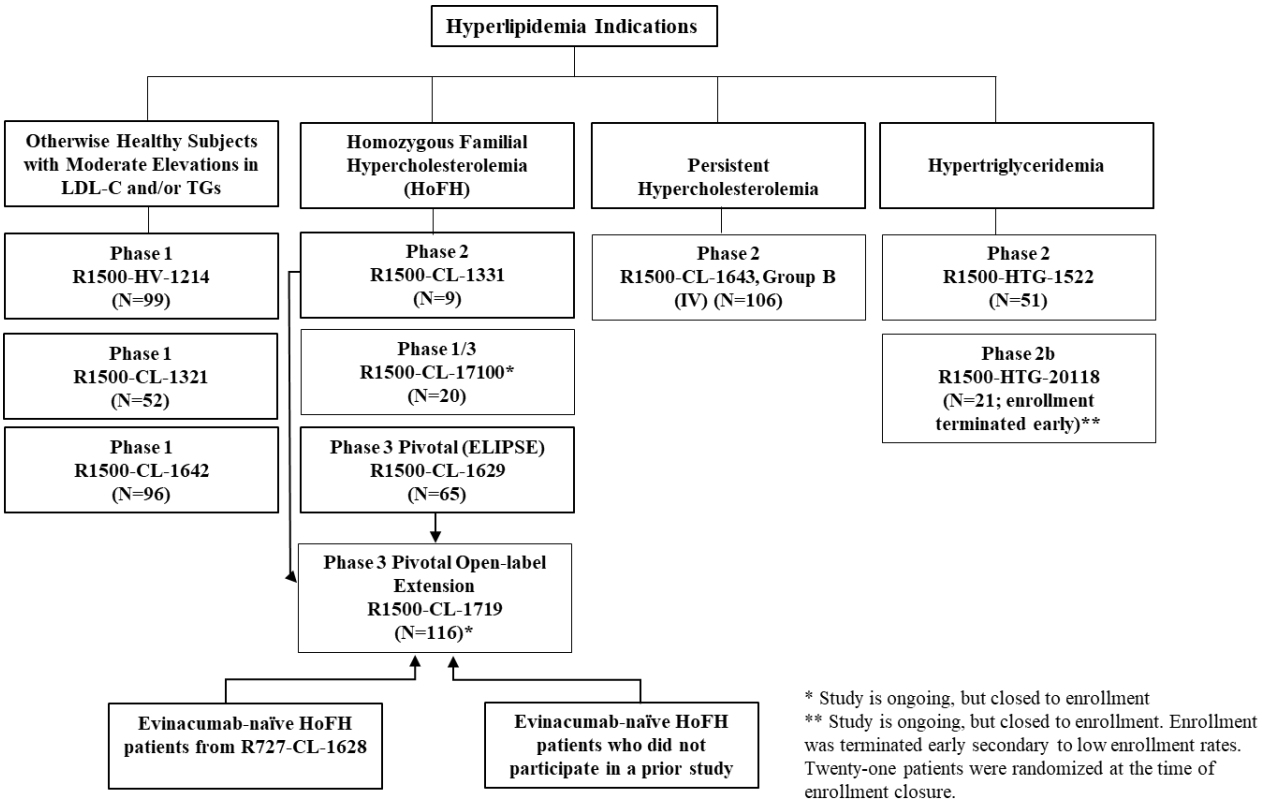
2 つの in vivo 非臨床試験から、エビナクマブによるアテローム性動脈硬化の発症抑制及び予防効果が示された。1 つ目の非臨床試験（R1500-PH-17081 試験）では、アポリポタンパク E3 欠損（APOE*3Leiden.CETP）マウスにエビナクマブを 25 mg/kg QW で 13 週間 SC 投与することで、血中

平均 TC（-52%）及び TG（-84%）が著しく低下したことが示された。エビナクマブの投与により、アテローム性動脈硬化病変の範囲が著しく縮小（-39%）し、重度の IV～V 型病変において壊死範囲が減少した。2 つ目の試験（R1500-PH-19099-SR-01V1 試験）では、アテローム性動脈硬化のモデルマウスである APOE*3Leiden.CETP マウスを用いて、アトルバスタチン又はアトルバスタチン+アリロクマブとエビナクマブ 25 mg/kg QW の 24 週間にわたる併用投与によって、血漿中 TG 及び TC が著しく低下したことが示された。2 剤併用投与（エビナクマブ＋アトルバスタチン）では既存のアテローム動脈硬化の疾患進行を抑制し、3 剤併用投与（エビナクマブ＋アトルバスタチン＋アリロクマブ）ではアテローム性動脈硬化病変の範囲を著しく縮小させた。2 剤及び 3 剤併用投与の両方において、マクロファージの減少及び単球の接着能の低下、並びに平滑筋細胞面積及びコラーゲンの増加などを特徴とするプラーク表現型が改善した。

1.4.7. 臨床開発プログラム

エビナクマブの臨床開発における第 1 相、第 2 相、及び第 3 相試験の概要を Figure 1 に示す。この図には、HoFH 及び評価中であるその他の適応症に対する臨床開発を支持する試験を含む。第 1 相、第 2 相、及び第 3 相試験について評価した試験デザイン、患者集団、被験者数及び投与レジメンの要約表をそれぞれ Table 1 及び Table 2 に示す。これらの試験は、ヘルシンキ宣言、医薬品規制調和国際会議（ICH）の医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）ガイドライン及び適用される規制要件を遵守して実施した。

Figure 1: Clinical Studies in the Evinacumab Program



HoFH, homozygous familial hypercholesterolemia; IV, intravenous; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; TGs, triglycerides
N = number of randomized and treated patients (ie, the Safety Analysis Set).

現在までに HoFH 患者を対象として 4 試験が実施された：1 つの第 2 相試験（R1500-CL-1331 試験）及び 3 つの第 3 相試験（R1500-CL-1629 試験、R1500-CL-1719 試験、及び R1500-CL-17100 試験）。第 3 相試験には以下の年齢群の患者を登録した：

- 成人（18 歳以上と定義）
- 青年（12 歳以上 18 歳未満と定義）
- 小児（5 歳以上 12 歳未満と定義）

ベースラインから Week 24 までの LDL-C の変化率を主要有効性評価項目とした。LDL-C は一般に認められている CV リスクのサロゲート評価項目であり、他の複数の HoFH 治療薬の承認申請に際して主要評価項目として繰り返し用いられ、エビデンスに基づく治療ガイドラインにおいても臨床的に重要な病態の指標とみなされてきた（Section 1.4.3）。これら試験のうち無作為化対照試験はプラセボ対照試験であり、アフェレシスを含めて最大耐量の脂質低下療法を受けている患者を対象に、既存の脂質低下療法にエビナクマブを追加して投与した。既存の脂質低下療法のいずれかを中

止することで、LDL-C が上昇し、重度 CV リスクを伴う疾患でみられる重篤な CV 後遺症を引き起こす可能性があったことから、この上乗せ試験デザインは妥当と考えられた。

Table 1:　Phase 1 Studies in the Evinacumab Clinical Program

試験番号、試験デザイン （評価資料／参考資料の区別）	試験対象集団	実際の患者数	用法用量
第 1 相			
R1500-HV-1214（完了） （Module 5.3.3.1） エビナクマブを SC 又は IV 投与したときの安全性、忍容性、及び生物学的効果を評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与用量漸増試験 （参考資料）	**グループ A：**TG 及び／又は LDL-C が中等度に上昇した健康成人 **グループ B：**TG が 450 mg/dL（5.1 mmol/L）以上の成人 **グループ C：**TG が 1000 mg/dL（11.3 mmol/L）超で LLT を受けている成人	**グループ A：** エビナクマブ：62 例 プラセボ：21 例 **グループ B：** エビナクマブ：5 例 プラセボ：2 例 **グループ C：** エビナクマブ：6 例 プラセボ：3 例	**グループ A：** SC：75 mg、150 mg、250 mg、プラセボ IV：5 mg/kg、10 mg/kg、20 mg/kg、プラセボ **グループ B：** 10 mg/kg IV プラセボ IV **グループ C：** 250 mg SC 20 mg/kg IV プラセボ SC 又は IV
R1500-CL-1321（完了） （Module 5.3.3.2） エビナクマブの安全性、忍容性、PK、免疫原性、及び PD 作用を評価する、無作為化、DB、プラセボ対照、反復投与用量漸増試験 （参考資料）	TG（150 mg/dL～500 mg/dL、1.7 mmol/L～5.6 mmol/L）及び LDL-C 値（100 mg/dL 以上、2.6 mmol/L 以上）が、中等度に上昇していること以外は健康な成人	エビナクマブ：38 例 プラセボ：14 例	150 mg SC QW×8 回 300 mg SC Q2W×4 回 300 mg SC QW×8 回 450 mg SC Q2W×4 回 450 mg SC QW×8 回 20 mg/kg IV Q4W×2 回 プラセボ IV 又は SC
R1500-CL-1642（完了） （Module 5.3.3.1） 健康な日本人及び白人被験者を対象としてエビナクマブの安全性、忍容性及び PK を評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 （評価資料）	LDL-C が軽度に上昇、TG が軽度に上昇している可能性があること以外は健康な白人及び日本人一世の成人被験者	エビナクマブ：72 例 プラセボ：24 例	**コホート 1**：300 mg 又はプラセボ SC×1 回 **コホート 2**：5 mg/kg 又はプラセボ IV Q4W×2 回 **コホート 3**：15 mg/kg 又はプラセボ IV Q4W×2 回 **コホート 4**：300 mg 又はプラセボ SC QW×8 回 **コホート 5[a]**：450 mg 又はプラセボ SC×1 回

[a] コホート 5 には被験者を登録しなかった。

IV：静脈内、LDL-C：低比重リポタンパクコレステロール、LLT：脂質低下療法、PD：薬力学、PK：薬物動態、QW：週 1 回、Q2W：2 週に 1 回、Q4W：4 週に 1 回、SC：皮下、TG：トリグリセリド

Table 2:　Phase 2 and Phase 3 Clinical Studies in the Evinacumab Clinical Program

試験番号、試験デザイン （評価資料／参考資料の区別）	**試験対象集団**	**患者数**	**用法用量**
第 2 相			
R1500-CL-1331（完了） （Module 5.3.5.2） HoFH 患者を対象としてエビナクマブを複数用量投与し、安全性及び有効性を評価する、OL、単群、proof-of-concept 試験 （評価資料）	現在 LDL アフェレシスを受けていない HoFH 成人患者	エビナクマブ：9 例 [a]	**主試験期間：** Day 1：250 mg SC Day 15：15 mg/kg IV Day 85：450 mg SC QW×4 回 [b] **OLE 期間：** Week 26 から開始：300 mg SC QW×4 回 Week 38 から開始：20 mg/kg IV×1 回 Week 58 から開始：20 mg/kg IV Q12W
R1500-CL-1643 DBTP（完了） **R1500-CL-1643 OLTP（完了）** （Module 5.3.4.2） 無作為化、DB、プラセボ対照、用量設定試験 最初にグループ B（IV 投与群）を登録し、24 週間の DBTP を完了した後、48 週間の OLTP に移行し、その後投与終了後 24 週間の追跡調査期間に移行した。グループ A（SC 投与群）の患者は 16 週間の DBTP を完了した後、投与終了後 24 週間の追跡調査期間に移行した （評価資料）	スタチン及び PCSK9 阻害薬の基礎治療を受けている難治性高コレステロール血症成人患者（3 分の 2 は HeFH と診断された患者）	**グループ B：** エビナクマブ：73 例 プラセボ：33 例 **グループ A（盲検下）：** エビナクマブ：122 例 プラセボ：41 例	**グループ B：IV 投与群** 24 週間の DBTP： 5 mg/kg IV Q4W、 15 mg/kg IV Q4W、又はプラセボ IV Q4W 48 週間の OLTP： 15 mg/kg IV Q4W **グループ A：SC 投与群** 16 週間の DBTP： 300 mg SC QW、 300 mg SC Q2W、 450 mg SC QW、又はプラセボ SC QW

試験番号、試験デザイン （評価資料／参考資料の区別）	**試験対象集団**	**患者数**	**用法用量**
R1500-HTG-1522（完了） （Module 5.3.5.1） 無作為化、プラセボ対照試験 単盲検プラセボ導入期間、12 週間の DBTP、12 週間の単盲検投与期間、及び投与終了後 24 週間の追跡調査期間から構成された （参考資料）	**AP のリスクを有する成人重度高 TG 血症患者**： **コホート 1**：LPL 経路関連遺伝子のホモ接合体性又は複合ヘテロ接合体性 LOF 型変異 **コホート 2**：LPL 経路関連遺伝子のヘテロ接合体性 LOF 型変異 **コホート 3**：LPL 経路関連遺伝子の LOF 型変異なし	**コホート 1**： 16 例 **コホート 2**： 15 例 **コホート 3**： 20 例	15 mg/kg IV Q4W プラセボ
R1500-HTG-20118（進行中、登録終了） 無作為化、DB、プラセボ対照試験 （評価資料及び参考資料のいずれにも該当しない）[c]	ベースライン空腹時 TG が高く AP を最近発症し、かつ LPL 経路関連遺伝子の LOF 型変異による FCS を保有していない患者	21 例	20 mg/kg IV Q4W プラセボ
第 3 相			
R1500-CL-1629（ELIPSE-HoFH）DBTP（完了） **R1500-CL-1629（ELIPSE-HoFH）OLTP（完了）** （Module 5.3.5.1） 24 週間の無作為化、DB、プラセボ対照試験（その後 24 週間の OLTP を実施） （評価資料）	HoFH 患者	エビナクマブ：44 例 （日本人 6 例） プラセボ：21 例 （日本人 4 例）	15 mg/kg IV Q4W プラセボ
R1500-CL-1719（進行中、登録終了；中間 CSR は 2022 年 4 月 25 日のデータカットオフ日時点のデータに基づく） （Module 5.3.5.2） R1500-CL-1331 試験及び R1500-CL-1629 試験の患者、及びエビナクマブ未投与の HoFH 患者を対象とした OL 安全性試験 （評価資料）	HoFH 患者	エビナクマブ：116 例 （日本人 11 例）	15 mg/kg IV Q4W

試験番号、試験デザイン （評価資料／参考資料の区別）	試験対象集団	患者数	用法用量
R1500-CL-17100（進行中、登録終了；中間 CSR は 2022 年 6 月 2 日のデータカットオフ日時点のパート C のデータに基づく） （Module 5.3.5.2） 3 パート、単群、OL 試験 パート A：16 週間の単回投与 OL 期間 パート B：24 週間の OLTP パート C：48 週間の OLE 期間 （評価資料）	HoFH 小児患者（5～11 歳）	**パート A：** 6 例 **パート B：** 14 例 **パート C：** 20 例 [d]	パート A：15 mg/kg IV パート B、C：15 mg/kg IV Q4W

[a] 9 例を登録し、9 例すべてが主試験期間を完了した。OLTP に登録した 8 例のうち、7 例が OLTP から R1500-CL-1719 試験に移行した。試験を中止した 2 例も、R1500-CL-1719 試験に登録した。本試験は全例が R1500-CL-1719 試験に登録された時点で終了した。
[b] 治験実施計画書改訂により、450 mg SC 投与レジメンが削除された。この投与レジメンで投与を受けた患者は 2 例のみであった。
[c] 本試験は高 TG 血症を伴う急性膵炎の患者集団を対象としており、HoFH 患者集団とは大きく異なるため、HoFH 患者を対象とした本承認申請用の統合データプールのいずれにも含めなかった。また、データカットオフ日時点で得られたデータ、4 例のみと限定的であったため、本試験は評価資料及び参考資料のいずれにも該当しないこととした。
[d] 1 例はパート B のデータカットオフ日以降にパート C に移行した。
AP：急性膵炎、CSR：治験総括報告書、DB：二重盲検、DBTP：二重盲検投与期間、FCS：家族性高カイロミクロン血症症候群、HeFH：ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症、HoFH：ホモ接合体家族性高コレステロール血症、IV：静脈内、LDL：低比重リポタンパク、LPL：リポタンパクリパーゼ、LOF：機能欠損、OL：非盲検、OLE：非盲検継続、OLTP：非盲検投与期間、PCSK9：プロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型、PK：薬物動態、QW：週 1 回、Q2W：2 週に 1 回、Q4W：4 週に 1 回、Q12W：12 週に 1 回、SC：皮下、TG：トリグリセリド

1.4.7.1. 第 2 相試験

エビナクマブの開発プログラムにおける第 2 相試験には、HoFH 患者を対象とした proof-of-concept 用量設定試験（R1500-CL-1331 試験）、難治性高コレステロール血症患者を対象とした用量設定試験（R1500-CL-1643 試験）及び高 TG 血症患者を対象とした 2 試験（R1500-HTG-1522 試験、R1500-HTG-20118 試験）を含む。

1.4.7.1.1. R1500-CL-1331 試験：HoFH 成人患者を対象とした、非盲検、単群、proof-of-concept 試験

R1500-CL-1331 試験は、HoFH 成人患者を対象としてエビナクマブの安全性及び有効性を評価した、完了済みの非盲検（OL）、単群、proof-of-concept 試験である（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1331 CSR）。主試験治療期間中、9 例に対し Day 1 にエビナクマブ 250 mg を 1 回 SC 投与し、Day 15（Week 2）にエビナクマブ 15 mg/kg を 1 回 IV 投与した。2 例に Week 12、13、14、及び 15 にエビナクマブ 450 mg を QW で SC 投与した。なお、15 mg/kg IV 投与による持続的な LDL-C 低下効果が確認された時点で、治験実施計画書を改訂し、以降、患者への 450 mg QW SC 投与レジメンを削除した。24 週間の観察期間後、非盲検継続（OLE）期間中 8 例に Week 26、27、28 及び 29 に 300 mg QW で SC 投与し、Week 38 にエビナクマブ 20 mg/kg を IV 投与（1 回）、エビナクマブ 20 mg/kg を 12 週ごとに IV 投与した。2018 年 3 月に、患者は本試験を中止し、R1500-CL-1719 試験（下記）に組み入れられた。本承認申請において、本試験からは安全性及び薬物動態（PK）についての情報並びに有効性の裏付けとなる情報が得られた。

1.4.7.1.2. R1500-CL-1643 試験：難治性高コレステロール血症成人患者を対象とした、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定試験

R1500-CL-1643 試験は、難治性高コレステロール血症成人患者を対象としてエビナクマブの安全性及び有効性を評価した、完了済みの無作為化、二重盲検（DB）、プラセボ対照、用量設定試験である（Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643 DBTP CSR, Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643 OLTP CSR）。難治性高コレステロール血症は、最大耐量の脂質低下療法［スタチン及び PCSK9 阻害薬（エゼチミブ使用の有無は問わない）］を受けているにもかかわらず、臨床的な ASCVD 既往のある患者で LDL-C 値が 70 mg/dL（1.81 mmol/L）以上、臨床的な ASCVD の既往のない患者では LDL-C 値が 100 mg/dL（2.59 mmol/L）以上であることと定義された。本試験では、IV 投与群（グループ B）及び SC 投与群（グループ A）の両投与群を評価した。IV 投与群はグループ B に含まれていたため、本承認申請にはグループ B の結果のみを含めた。グループ B の患者は、エビナクマブ 5 mg/kg IV Q4W 群、エビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W 群、又はプラセボ群に 1:1:1 の割合で無作為化した。グループ B の試験デザインは、24 週間の二重盲検投与期間（DBTP）及びその後 48 週間の非盲検投与期間（OLTP）から構成された。グループ B に無作為化され、投与を受けた患者は 106 例であり、OLTP に移行した患者は 96 例であった。本試験の主要目的は、16 週間の治療による LDL-C のベースライ

ンからの変化量を評価することであった。本承認申請において、本試験からはエビナクマブの用量設定の裏付けとなる情報、及びエビナクマブの安全性に関する追加データが得られた。

1.4.7.1.3. R1500-HTG-1522 試験：重度の高 TG 血症成人患者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験

R1500-HTG-1522 試験は、急性膵炎のリスクのある重度の高 TG 血症成人患者を対象として、エビナクマブの安全性及び有効性を評価した、完了済みの無作為化、プラセボ対照、proof-of-concept 試験である（Module 5.3.5.1 R1500-HTG-1522 First-step analysis CSR, Module 5.3.5.1 R1500-HTG-1522 Final CSR）。52 例をエビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W 群又はプラセボ Q4W 群に 2:1 の割合で無作為化して、DBTP において 12 週間投与後、単盲検投与期間においてすべての患者にエビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W で 12 週間投与した。無作為化され、DBTP で投与を受けた患者は 51 例であり、単盲検投与期間中に投与を受けた患者は 47 例であった。本試験の主要目的は、12 週間のエビナクマブ投与後の患者内の TG 変化量を評価することである。これら患者の安全性プロファイルは、疾患特性及び併存疾患の違いによりエビナクマブ開発プログラムにおける他の試験の患者集団と異なると考えられるため、本承認申請において、本試験からは PK データ及び安全性を裏付ける情報が得られた。

1.4.7.1.4. R1500-HTG-20118 試験：重度の高 TG 血症成人患者を対象とした無作為化、プラセボ対照、proof-of-concept 試験

R1500-HTG-20118 試験は、高 TG 血症及び高 TG 血症に起因する急性膵炎の直近の既往がある患者を対象とした、第 2b 相、多施設共同、国際共同、無作為化、DB、プラセボ対照試験である。2022 年 8 月 11 日時点で、盲検下で治験薬を投与した 4 例のみのデータが入手可能であった。登録者数が少ないため、2022 年 8 月 29 日に以降の組み入れを中止することを決定した（21 例が無作為化された）。R1500-HTG-20118 試験の安全性データは、対象患者集団が HoFH とは大きく異なるため、本承認申請のどの統合データプールにも含めなかった。

1.4.7.2. 第 3 相試験

1.4.7.2.1. R1500-CL-1629 試験：成人及び青年 HoFH 患者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験

R1500-CL-1629 試験は、成人及び 12 歳以上の青年 HoFH 患者を対象としてエビナクマブの安全性及び有効性を評価した、完了済みの第 3 相、無作為化、DB、プラセボ対照試験である（青年患者は特定の国においてのみ対象とすることが認められた）（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP CSR）。計 65 例（青年患者 2 例を含む）を、エビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W 群又はプラセボ Q4W 群に 2:1 の割合で無作為化した。患者は 24 週間の DBTP を完了後、24 週間の OLTP に移行し、OLTP 中にすべての患者がエビナクマブの 15 mg/kg IV Q4W 投与を受けた（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP CSR）。OLTP 終了時点で、患者は 24 週間の追跡調査期間に入るか、R1500-CL-1719 試験に移行した。本試験の主要目的は、HoFH 患者を対象として、24 週間のエビナクマブ 15 mg/kg

IV 投与による LDL-C の低下を、プラセボと比較することであった。本申請において、本試験からは有効性及び安全性の主要なエビデンス、並びに PK 及び免疫原性データが得られた。

1.4.7.2.2. R1500-CL-1719 試験：成人及び青年 HoFH 患者を対象とした単群、非盲検試験

R1500-CL-1719 試験は、成人及び青年 HoFH 患者を対象としてエビナクマブの長期安全性及び有効性を評価するためにデザインされた、継続中（組み入れ終了）の第 3 相 OL 試験である。本試験の対象集団は、遺伝子基準又は臨床基準のいずれかにより HoFH と診断され、最大耐量の脂質低下療法（LDL アフェレシスを含む）を受けている 12 歳以上の男女患者から構成された。計 116 例を組み入れ、エビナクマブを投与した（試験全体集団）。116 例のうち 12 歳以上 18 歳未満は 14 例であった（青年患者集団）。エビナクマブ継続投与群は、R1500-CL-1629 試験から移行した 61 例（52.6%）及び R1500-CL-1331 試験から移行した 9 例（7.8%）であった。残る 46 例（39.7%）はエビナクマブ未治療患者であった。

本試験は、最長 10 週間の導入期間、2 週間のスクリーニング期間、OLTP 及び 24 週間の追跡調査期間から構成された。すべての患者がエビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W 投与を受けた。本申請において、本試験からは有効性及び安全性を裏付ける情報が得られた。

1.4.7.2.3. R1500-CL-17100 試験：小児 HoFH 患者を対象とした 3 パート、単群、非盲検試験

R1500-CL-17100 試験は、HoFH 小児患者を対象としてエビナクマブの長期安全性及び有効性を評価する、継続中（組み入れ終了）の第 1b／3 相、3 パート、単群、OL 試験である（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Appendix 16.1.1）。本試験の対象集団は、遺伝子基準又は臨床基準のいずれかにより HoFH と診断され、何らかの脂質低下療法の併用治療を受けている、5 歳から 11 歳までの小児男女で構成された。評価項目は成人患者を対象とした試験の評価項目に合致するように選択した。R1500-CL-17100 試験から得られたデータは、以下に示すとおり、曝露期間及び追跡調査期間によるデータカットオフ日に基づく：

- パート A：第 1b 相、単回投与 PK／薬力学（PD）（6 例）、2021 年 2 月 11 日
- パート B：第 3 相、OL 有効性及び安全性（15 mg/kg IV Q4W、14 例）、2022 年 1 月 31 日
- パート C：パート A 及びパート B（20 例）の OL 有効性及び安全性 、2022 年 6 月 2 日

本申請において、本試験からは 5 歳から 11 歳までの HoFH 小児患者における安全性、PK 及び有効性の主要なエビデンスが得られた。

1.4.7.3. 日本における臨床開発プログラム

第 3 相 R1500-CL-1629 試験は、有効性の統計学的エビデンス及び臨床的意義のあるベネフィットを示す上で妥当な規模及び期間の無作為化、プラセボ対照 DBTP で構成される。選択した主要評価項目（ベースラインから Week 24 までの LDL-C 計算値の変化率）及び有効性を評価するために事前

に規定した主要な副次的評価項目により、HoFH 患者における臨床的ベネフィットを合理的に予測することが可能である。DBTP の後、患者は R1500-CL-1629 試験の OLTP に参加した。これらの OL データからは、成人、青年、及び小児 HoFH 患者を対象として実施された R1500-CL-1331 試験、R1500-CL-1719 試験、及び R1500-CL17100 試験とともに、追加の有効性及び安全性データが得られた。健康被験者を対象に実施した第 1 相試験（R1500-CL-1642 試験）は、日本人被験者と白人被験者間で同等の PK 及び安全性プロファイルを示した。Table 1 及び Table 2 に示した臨床試験から、本邦での承認申請を目的とした評価及び参考データが得られた。これらの試験は、日本人 HoFH 患者を対象としたエビナクマブ 15 mg/kg IV 投与の有効性及び安全性を適切に評価する上で十分であると考えられる。

1.5. 規制当局との対面助言等

エビナクマブの開発プログラムに関する規制当局との対面助言は、医薬品医療機器総合機構（PMDA）のほか、米国食品医薬品局（FDA）、欧州医薬品庁（EMA）／欧州医薬品委員会、及びカナダ保健省（HC）と実施し、開発プログラムに適宜反映した。

すべての地域において、エビナクマブの推奨される用法用量は「15 mg/kg Q4W で 60 分かけて IV 投与する」であった。

エビナクマブの最初の製造販売承認は、米国 FDA により販売名 EVKEEZA®として、成人及び 12 歳以上の小児 HoFH 患者の治療薬として、その他の LDL-C 低下療法と併用することとして 2021 年 2 月 11 日に与えられた。エビナクマブは Pediatric Study Plan の対象ではなかったが、5～11 歳の小児集団を対象とするエビナクマブの開発に関して米国 FDA からのフィードバックを受けた。

欧州連合（EU）／欧州経済領域［EMA、アイスランド規制当局及びノルウェー規制当局及び英国医薬品医療製品規制庁（MHRA）］では、エビナクマブは、成人及び 12 歳以上の青年 HoFH 患者の治療を目的とし、食事療法及び他の LDL-C 低下療法と併用することとして、Exceptional Circumstances の下で、それぞれ 2021 年 6 月 17 日及び 2022 年 8 月 26 日に米国と同じく販売名 EVKEEZA®として承認された。最初の Pediatric Investigation Plan は、5 歳未満の患者に対する product-specific waiver を含め、2018 年 12 月に EMA と合意した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に PMDA との対面助言を実施し、HoFH 日本人成人／青年患者を対象とした用法用量の受入れ可能性、予定している臨床データパッケージ、安全性データセット、及び電子データ提出計画の妥当性について助言を受け、提示した臨床及び安全性データパッケージを用いて HoFH を対象としたエビナクマブの承認申請が受入れ可能であることを確認した。日本人小児 HoFH 患者に対する用法用量を含めたエビナクマブの用法用量の適切性は、最新の科学的知見を踏まえて結論付ける予定である。また、併用が想定される薬剤とエビナクマブとの薬物相互作用が生じる可能性についても説明する予定である。R1500-CL-1719 試験の有効性及び安全性は、報告書と併せて申請電子データを提出予定である。本邦においてエビナクマブは、家族性高コレステロール血症

（ホモ接合体）を予定される効能又は効果として、希少疾病用医薬品に指定された［指定番号：（31 薬）第 432 号］。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

エビナクマブ製剤は、濃度 150 mg/mL の液体製剤であり、FluroTec®でコーティングしたグレーの 4432/50 ストッパーとフリップオフシール付きのタイプ 1 のガラス製バイアルで供給される。本製剤は、生理食塩水又は 5%ブドウ糖液を含む静注用バッグで希釈し、希釈溶液の最終濃度を 0.5～20 mg/mL（15 mg/kg IV 投与）とする。

本臨床開発の製造工程では、3 種類の製剤（345 mg バイアル、1200 mg バイアル、2295 mg バイアル）を製造した。2295 mg バイアルは、HoFH 患者を対象とするピボタル第 3 相試験（R1500-CL-1629 試験）及びその裏付けとなる試験（R1500-CL-1643 試験及び R1500-CL-1719 試験）で使用された。345 mg バイアルについては商品化を目指している。濃度、緩衝液や添加剤の組成、製品に直接接触する材質、及び製造工程は 3 種類のバイアル製剤においてすべて同じであるため、第 2 相及び第 3 相試験で使用した製剤、及び製剤の種類は、市販予定製剤と同様である。早期臨床試験では、バイアル入りのエビナクマブ凍結乾燥粉末製剤を調製して用いた（Module 2.7.1 Section 1）。

エビナクマブの臨床開発プログラムでは、エビナクマブの全身曝露量及び免疫原性を評価するために、バリデートされた生物試料分析法を用いた。免疫原性の評価及びモニタリングは、Module 2.7.1 Section 2.2.3 に記載するとおり、すべての臨床試験に対して、抗薬物抗体（ADA）アッセイにおいて試料を解析し、行われた。中和抗体（NAb）の測定に使用した方法は Module 2.7.1 Section 2.2.4 に記載する。

さらに、血清中の総 ANGPTL3（標的）濃度を評価するアッセイを開発し、適格性評価を実施した（Module 2.7.1 Section 2）。総エビナクマブ及び総 ANGPTL3 アッセイは、それぞれの分析物の血清中濃度を正確に検出し、検証条件下で、ヒト血清マトリックスからの干渉を受けずに選択的に検出した。

3. 臨床薬理に関する概括評価

エビナクマブの臨床開発には、複数の用法用量に関連するエビナクマブの PK に対する定量的側面と、総標的（ANGPTL3）及び TG といった PD に対する定量的な差の両方を記述するための評価を含めた。また、母集団 PK（PopPK）解析及び母集団 PK/PD（PopPK/PD）解析も実施した。免疫原性の評価も実施した。

3.1. 薬物動態

本承認申請に含まれるエビナクマブ試験全体（Figure 1）において、脂質値が高いことを除いては健康な被験者（高頻度サンプリング）、ヘテロ接合体 FH 被験者（スパースサンプリング）、及び重度の高 TG 血症患者（スパースサンプリング）、並びに成人、青年及び小児 HoFH 患者（高頻度及び／又はスパースサンプリング）を対象として、エビナクマブの PK の特徴を解析した。重度の高 TG 血症の成人を対象とした R1500-HTG-20118 試験を除くすべての試験について、エビナクマブの血中濃度-時間プロファイル及びエビナクマブ濃度の要約統計量を算出した。PopPK 解析では、成人／青年患者における投与量を裏付ける目的で、健康被験者を対象としたすべての第 1 相試験から得られたデータと、HoFH 患者を対象とした第 2 相試験（R1500-CL-1331 試験）及び第 3 相試験（R1500-CL-1629 試験及び R1500-CL-1719 試験）から得られた併合データを用いて最初に解析した（Module 5.3.3.5 R1500-PK-19139-SR-01V1）。次に小児患者への投与量を裏付ける目的で、この併合データセットに第 3 相 R1500-CL-17100 試験から得られたデータを含めて拡張し、解析した（Module 5.3.3.5 R1500-PK-22070-SR-01V1）。

これらの投与の PK 及び PD データは一貫して、線形で非飽和性の消失と非線形で標的介在性の消失の両方からなるプロファイルであった。低濃度のエビナクマブでは、標的介在性経路を飽和するには不十分であり、曝露量は用量比例性を上回って増加した。エビナクマブの血中濃度が高くなり標的介在性の経路の飽和に十分な濃度になると、エビナクマブの PK は線形で用量比例的なプロファイルとなる傾向がみられた。十分なエビナクマブの血中濃度が得られ PK が線形になると、これに一致して標的に対する作用（総 ANGPTL3 濃度により評価）及び脂質パラメータに対する PD 作用が最大になるとのエビデンスが得られた。

3.1.1. 吸収

HoFH 患者に 1 時間かけてエビナクマブを IV 投与したとき、投与終了時点でピーク濃度（C_{max}）に達した。HoFH 患者に 15 mg/kg IV Q4W で投与したときの定常状態における平均 C_{max} は 689 mg/L と予測された（Module 2.7.2 Table 9）。

3.1.2. 分布

モノクローナル抗体では典型的であるが、エビナクマブの分布は主に血管コンパートメントに限定される。PopPK 解析に基づくと、中央分布容積（V2）は 2.56 L、末梢分布容積（V3）は 2.25 L、総分布容積は 4.8 L であった（Module 2.7.2 Table 3 及び Section 3.1.2）。

3.1.3. 代謝

エビナクマブはモノクローナル抗体であるため、腎臓からの排泄や肝臓での代謝はないと予測された。エビナクマブは分子サイズが大きいため、腎臓を介した排泄は行われず、代謝はタンパク分解による低分子ペプチドと各アミノ酸への異化に限られると予測された。そのため、エビナクマブの代謝又は排泄に関する試験は実施しなかった。

3.1.4. 排泄

エビナクマブの濃度-時間プロファイル及び PK は、線形及び非線形の両方の消失を示すモノクローナル抗体の典型である。関連するノンコンパートメント解析では用量依存的なクリアランスを示した。PopPK 解析により、エビナクマブの消失は、線形クリアランスと非線形の濃度依存的な標的介在性クリアランスとの併存で最もよく説明されることが確認された（Module 2.7.2 Figure 18）。線形クリアランスは一定であるが、非線形クリアランスはエビナクマブの濃度が上昇するにつれて低下した（Module 2.7.2 Figure 24）。この結果、高濃度では総クリアランスが低下した。HoFH 患者を対象とした第 3 相試験でみられた濃度範囲での総クリアランスは、線形のプロセスが大部分を占めた。

エビナクマブ濃度が十分に高く、標的介在性の経路が飽和されると、エビナクマブの予測される総クリアランスは約 0.15 L/day となった（Module 2.7.2 Section 3.1.3）。クリアランスは濃度依存的であり、エビナクマブの消失半減期は薬物濃度により変動するため、報告していない。

HoFH 患者では、15 mg/kg IV Q4W で反復投与したとき、エビナクマブ濃度が定常状態での最終投与から低下して血中濃度が定量限界未満になるには、約 19 週間かかると推定された（Module 5.3.3.5 R1500-PK-19139-SR-01V1）。

3.1.5. 用量比例性

健康被験者を対象とした低用量での第 1 相試験において、エビナクマブ曝露量は用量比例性を上回って増加した。エビナクマブの単回 IV 投与において、用量が 5 mg/kg から 20 mg/kg へと 4 倍に増加すると、投与後 0 時間から定量可能な濃度が検出された最終時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）は 7.1 倍増加した。注目すべきこととして、用量比例性からの逸脱は低用量では大きく、用量と濃度が上昇すると用量比例的に線形の PK に向かう傾向を示した。このことは、用量を 10 mg/kg から 20 mg/kg と 2 倍に増加すると、AUC_{last} は 2.4 倍増加することからも明らかであった（Module 2.7.2 Section 3.1.4）。

HoFH 患者では、非線形の標的介在性 PK と一致して、曝露量は用量比例性をわずかに上回って増加すると予測された。定常状態での投与終了時の AUC に基づく予測曝露量［定常状態の AUC_{τ}（$AUC_{\tau(ss)}$）］について、5 mg/kg IV から 15 mg/kg IV 投与まで投与量を増やすと、曝露量が 4.3 倍増加した。用量及び血中濃度が上昇するにつれて、曝露は用量比例性に近づく傾向があった（Module 2.7.2 Table 9）。

3.1.6. 反復投与後の定常状態と蓄積

R1500-CL-1629 試験においては HoFH 成人患者でみられた濃度-時間プロファイルに基づくと、エビナクマブを 15 mg/kg IV Q4W で 4 回投与した後、Week 12 から Week 16 の間に定常状態に達し、定常状態でみられた C_{max} は 680 mg/L であり、トラフ濃度は 238 mg/L であった（Module 2.7.2 Section 3.1.5）。成人の PopPK モデルを用いて HoFH 成人患者における定常状態で予測された濃度は、観測値と一致した（Module 2.7.2 Table 9）。成人の PopPK モデルを用いて予測した投与終了時までの AUC（AUC_{τ}）に基づくと、Week 12 での投与後の AUC_{τ} は $AUC_{\tau(ss)}$の 90%超であり、定常状態が確立されたことが示された。

3.1.7. 薬物動態に影響を及ぼす共変量（内因性及び外因性要因）

PK に影響を及ぼす共変量を Module 2.7.2 Section 3.1.6 に要約する。観察されたデータに基づくと、15 mg/kg IV Q4W 投与したときのエビナクマブの PK は、健康被験者と HoFH 患者間で明らかな差異は認められなかった。モノクローナル抗体で想定されるとおり、PopPK 解析により、体重が線形クリアランス及び分布容積に関する重要な共変量であることが示された。ベースラインの ANGPTL3 濃度及び疾患の有無（HoFH vs 健康被験者）は非線形クリアランスの共変量であった。しかし、15 mg/kg Q4W の投与レジメンでは、これらの共変量のいずれもエビナクマブの曝露量に臨床的に意義のある影響を及ぼさないと考えられた。

個々の試験の記述的解析と一致して、人種、年齢、スタチン及びアフェレシスとの併用はエビナクマブの PK に対する有意な共変量ではなかった。スタチン、PCSK9 阻害薬及びアフェレシスの併用はエビナクマブの曝露量に影響を及ぼさなかった。

3.1.7.1. 年齢

成人及び青年患者を対象とした PopPK 解析では、年齢（12～75 歳）はエビナクマブの PK に対する有意な共変量として特定されなかった（Module 2.7.2 Section 3.1.6.5）。小児患者（5～11 歳、R1500-CL-17100 試験）のデータを含めて改良した PopPK モデルを用いると、予測される曝露量は小児患者において成人患者よりも低かったが、分布（5 パーセンタイル及び 95 パーセンタイル）は両患者集団で重なっていた。小児患者の $C_{min,ss}$ 中央値及び AUC_{ss} 中央値は、成人患者集団の 90% CI 内に含まれた（Module 2.7.3 Section 2.4.2; Module 5.3.3.5 R1500-PK-22070-SR-01V1）。

3.1.7.2. 人種及び民族

観察されたデータに基づくと、15 mg/kg IV Q4W での投与において、日本人と白人の健康被験者及び HoFH 患者間でエビナクマブの PK に顕著な差は認められなかった。

個々の試験の記述的解析と一致して、PopPK 解析において人種差は有意な共変量とは認められず、体重で補正後、人種差はエビナクマブの PK に影響を及ぼさないことが示された（Module 2.7.2 Section 3.1.6.3; Module 5.3.3.5 R1500-PK-19139-SR-01V1 ）。PopPK 解析及び個々の試験からの臨床データに基づくと、民族差がエビナクマブの PK、ANGPTL3 濃度、又は LDL-C に及ぼす明らかな影響はみられなかった。

3.2. 薬力学

総 ANGPTL3（標的）濃度の用量依存的増加は、エビナクマブの標的に対する作用を示す（Module 2.7.2 Section 3.2.1）。エビナクマブを低用量、低血中濃度から開始すると、エビナクマブの濃度が上昇するにつれて、総 ANGPTL3 濃度も増加する。エビナクマブの血中濃度が上昇して PK が線形になると、これ以降の総 ANGPLT3 濃度の上昇は顕著に減弱し、標的に対する作用が最大又はほぼ最大になったことを示した。健康被験者又は HoFH 患者にエビナクマブを 15 mg/kg Q4W で IV 投与したとき、定常状態でのエビナクマブの平均濃度は、線形クリアランスの寄与が大きい範囲であった。これに対応して、定常状態での総 ANGPTL3 は試験全体で同程度であり、トラフ時と投与終了時の濃度間にばらつきはほとんど認められなかった。これらのデータから、臨床用量の 15 mg/kg IV Q4W 投与により広範囲（完全と考えられる）な標的に対する作用が達成されており、エビナクマブの用量をさらに増やしても標的に対する作用の意義のある増強がみられる可能性は低いことが確認された。

TG 低下は、ANGPTL3 阻害に対し直接的かつ一過性に反応する作用であるため、エビナクマブの薬理作用に対する有効な PD マーカーとなる。臨床試験全体を通して一貫して、エビナクマブの IV 投与後、TG 低下がただちに最大となった（Module 2.7.2 Section 3.2.2）。エビナクマブ濃度が上昇すると、線形クリアランスの寄与が大きい範囲に到達するまで、TG はさらに低下した。エビナクマブがより高濃度になると、TG 低下に意義のある増強は認められなかった。なお、TG の最大の低下は、最大の標的に対する作用と一致していた。HoFH 患者及び健康被験者に対して、15 mg/kg IV Q4W で投与したとき、TG 低下が最大となった。これらのデータから、15 mg/kg Q4W 以上を投与しても PD 作用に意義のある増加が生じる可能性はないことが示唆された。

3.3. 用量反応及び曝露-反応関係

R1500-CL-1629 試験から得られた記述的な濃度-反応解析では、投与開始から最初の 20 週間においては、エビナクマブ濃度が第 1 四分位であった患者ではベースラインからの LDL-C の低下が最も少なく、逆に第 1 四分位以外の患者では LDL-C 反応は同様であった。しかし、Week 20 以降は、曝露量が第 1 四分位内の濃度-反応でも、他の四分位と同様に LDL-C 低下が達成された

（Module 2.7.2 Figure 32）。これらのデータから、15 mg/kg Q4W の投与では、曝露量が第 1 四分位よりも低い場合、最大の治療ベネフィットを得られないリスクがより高いことが示唆された。逆に、曝露量が第 2～4 四分位の場合には一貫して LDL-C の抑制効果が最大となる。この結果から、15 mg/kg Q4W よりも高用量で投与して曝露量が増加しても、LDL-C がより低下し、さらに大きな治療効果が得られる可能性は低いことが示唆された。

PopPK/PD モデリング及びシミュレーション解析の結果は、記述的な曝露-反応解析と一致した。PopPK/PD モデルを用いて、低用量である 5 mg/kg Q4W、及び高用量である 20 mg/kg Q4W（エビナクマブの臨床プログラムで評価した最高用量）で IV 投与したときの LDL-C の反応についてシミュレーションを行った（Module 2.7.2 Figure 33）。このシミュレーションにより、5 mg/kg IV Q4W 投与は 15 mg/kg IV Q4W 投与より有効性が著しく低いこと、及び高用量の 20 mg/kg IV Q4W では 15 mg/kg IV Q4W より高い有効性が得られるわけではないことが示された。複数の反応目標に達すると予測される患者の割合を比較したときにも、同様の結果がみられた（Module 2.7.2 Table 13）。記述的解析と PopPK／PD 評価による曝露-反応評価を総合すると、申請予定の用法用量として 15 mg/kg Q4W を選択することが支持された。

PopPK 解析により特定された内因性要因による PK のばらつきの主な原因は、体重であった（Module 2.7.2 Section 3.1.6.2）。体重が軽い患者（小児患者を含む）では曝露量がわずかに低下することが示された。しかし、曝露-反応解析により、エビナクマブ 15 mg/kg Q4W の投与を継続すると、全身曝露量の最高四分位と最低四分位の間で LDL-C の低下に差はないことが示された（Module 2.7.2 Section 1.7）。このことは申請予定の用法用量で説明されるため、予定される適応患者集団に対して臨床的意義があるとは考えられなかった。Week 24 時点での LDL-C 低下は小児患者と成人患者で同等であったことから、この評価が裏付けられた（Module 2.7.3 Section 3.1.6.2）。

3.4. 免疫原性

エビナクマブ試験において、試験治療下で発現した ADA は概ね低抗体価であり、発現率は低かった（Module 2.7.2 Section 4.1）。24 週間のプラセボ対照試験（R1500-CL-1331 試験、R1500-CL-1629 試験）では、試験治療下で ADA の発現が認められた患者はいなかった。継続中の第 3 相 R1500-CL-1719 試験においてエビナクマブを投与した 2 例が、試験治験下で一過性の低抗体価の ADA 反応を示した。R1500-CL-1719 試験の計 4 例が NAb 陽性であったが、このうち 1 例はベースラインのデータが得られなかった。

小児患者を対象とした継続中の第 3 相試験（R1500-CL-17100 試験）では、パート B の 1 例に試験治療下で低抗体価の ADA が発現した。この患者の NAb 検査結果は陰性であった。

試験治療下で発現した ADA 又は NAb がエビナクマブの安全性又は PK に及ぼす明らかな影響は認められず、NAb の発現と有効性の欠如との間に明らかな関連性は認められなかった。

3.5. 臨床薬理の結論

これらの臨床薬理データを総合すると、成人、青年、及び小児 HoFH 患者で LDL-C を低下させる、適切な予定される用法用量としてエビナクマブ 15 mg/kg Q4W を選択することの妥当性が裏付けられた。

- PK 及び PD データは一貫して、線形性で非飽和的な消失と非線形性で標的介在性の消失の両方からなるプロファイルで説明された。エビナクマブ濃度が低く標的介在性経路の飽和に不十分なとき、曝露量は用量比例性を上回って増加した。エビナクマブの血中濃度が十分に上昇し標的介在性経路が飽和すると、エビナクマブの PK は非飽和的タンパク異化による線形で用量比例的なプロファイルに向かう傾向を示した。エビナクマブの血中濃度が線形性の PK に達するのに十分になると、これに一致して標的に対する作用（総 ANGPTL3 濃度で評価）及び脂質パラメータに対する最大の PD 作用が得られることが示された。
- エビナクマブの分布容積は小さく（4.8 L）、主に血管コンパートメントに分布することが示された。定常状態でのエビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W の最終投与から、検出不可能な濃度にまで低下するまでの時間は、約 19 週間である。
- PopPK 解析では、PK の変動が生じる主な内因性要因として体重が特定された。低体重の患者では曝露量はわずかに減少したが、臨床的に意義はないと考えられた。疾患の有無（HoFH vs 健康被験者）は、標的介在性のクリアランスに統計学的な影響を及ぼし、HoFH 患者ではクリアランスがやや遅延することが示された。しかし、線形クリアランスに対する影響は特定されなかった。申請予定の 15 mg/kg Q4W の IV 投与では健康被験者と HoFH 患者の間でエビナクマブの PK に差は認められなかった。したがって、体重による用量調節は推奨されなかった。また、この他の人口統計学的特性（年齢、人種、又は性別）はエビナクマブの PK に重要な影響を及ぼさなかった。
- エビナクマブも多くの治療用タンパク製剤と同様に、腎臓からの排泄や肝臓での代謝は予測されず、特に腎機能障害患者又は肝機能障害患者を対象とした試験は実施しなかった。軽度及び／又は中等度の腎機能障害のある HoFH 患者における定常状態のトラフ濃度の記述的な評価では、腎機能が正常な HoFH 患者と同様のトラフ濃度を示した。したがって、用量調節は必要ないと考えられた。
- エビナクマブの血中濃度が上昇し PK が線形になると、総 ANGPLT3 濃度の上昇が顕著に減弱し、標的に対する作用が最大又はほぼ最大になったことが示された。健康被験者及び HoFH 患者にエビナクマブを 15 mg/kg IV Q4W で投与したとき、定常状態でのエビナクマブの平均濃度は、線形クリアランスが大きく寄与する範囲内であった。同様に、TG 低下はエビナクマブ濃度の上昇を反映し、線形クリアランスが大きく寄与する範囲のエビナクマブ濃度に達すると TG 低下は最大となった。なお、TG 低下が最大になる時点

は、標的に対する作用が最大になる時点と一致する。これらのデータから、15 mg/kg IV Q4W の臨床用量の投与において、広範囲かつ最大と考えられる標的に対する作用及び PD 作用が達成され、エビナクマブの用量をそれ以上増やしても標的に対する作用や薬理作用について意義のある増強がみられる可能性はないことが確認された。

- 第 3 相 R1500-CL-1629 試験から得られたデータを用いた曝露-反応解析では、15 mg/kg Q4W でエビナクマブを継続投与したとき、全身曝露量が最高四分位であっても最低四分位であっても LDL-C の低下に差はないことが示された。さらに PopPK/PD 解析では、15 mg/kg Q4W と比較して 5 mg/kg IV Q4W において LDL-C 低下作用が著しく劣ると推定された。一方で、20 mg/kg に用量を増やしても、LDL-C の低下は数値的にわずかに増えるだけで臨床的な意義はないと推定された。
- エビナクマブ試験では、試験治療下で発現した ADA は概ね低抗体価であり、発現率は低かった。試験治療下で ADA を発現した患者において、安全性、有効性又はエビナクマブ濃度に対する明らかな影響は認められなかった。

4. 有効性の概括評価

4.1. 緒言

HoFH は超希少疾患であるため、HoFH の治療に対するエビナクマブの有効性は、主に 1 つのピボタル第 3 相試験（R1500-CL-1629 試験）から示された。具体的には、R1500-CL-1629 試験の 24 週間の DBTP において成人及び青年患者における有効性を主に示し、その後の 24 週間の OLTP において有効性の持続を示した。裏付けとなるエビデンスは、R1500-CL-1331 試験（HoFH 患者を対象とした OL の proof-of-concept 試験）、R1500-CL-1629 試験の OL パート、継続中の R1500-CL-1719 試験（エビナクマブ投与歴のある成人及び青年患者、並びに未治療患者を含む OL 試験）、並びに小児患者を対象とした継続中の R1500-CL-17100 試験から得られる。試験デザインが異なるため直接的な比較は行わず、同じ理由から、これらの試験の併合データを用いた有効性統合解析も行わなかった。

4.2. 試験デザイン及び方法

4.2.1. 被験者の選択

世界のほとんどの地域において、HoFH の診断は、遺伝子基準よりも臨床基準に基づいて行われる。すべての第 3 相試験（R1500-CL-1629 試験、R1500-CL-1719 試験、及び R1500-CL-17100 試験）において、以下に定義される遺伝子基準又は臨床基準に基づいて HoFH 患者を登録した：

遺伝子基準：

- 両 *LDLR* 対立遺伝子に機能的変異が 1 つ又は 2 つ以上確認されている

又は

- *APOB* 遺伝子又は *PCSK9* 遺伝子にホモ接合体性変異又は複合ヘテロ接合体性変異が確認されている

注：ダブルヘテロ接合体性変異患者、すなわち異なる遺伝子（例えば、*LDLR/PCSK9* など）に変異のある患者、及び *LDLRAP1* 遺伝子のホモ接合体性変異のある患者は適格とした。

臨床基準：

- 未治療で、TC が 500 mg/dL 超（12.93 mmol/L 超）かつ TG が 300 mg/dL 未満（3.39 mmol/L 未満）

かつ

- 両親の TC が 250 mg/dL（6.47 mmol/L）超である、又は 10 歳になる前に皮膚黄色腫又は腱黄色腫が認められている

試験対象集団は概して、市販後にエビナクマブを投与されることが予想される HoFH 患者集団を反映していた。試験に登録された全例において、登録時に使用していた安定用量の脂質低下療法及びアフェレシスのレジメンが維持された。

有効性の結果に対する交絡因子を排除することを目的とした除外基準は、アフェレシスを含む基礎治療としての脂質低下療法がスクリーニング前の十分な期間にわたり安定していないこと、血清脂質又はリポタンパクに影響を及ぼすことが知られている臨床的に重要なコントロール不良の内分泌疾患などであった。これらの除外基準によって、試験に登録された患者集団が実臨床で想定される患者と関連のない患者集団になったとは考えられなかった。

4.2.2. 無作為化及び試験投与レジメン

R1500-CL-1629 試験では、患者をエビナクマブ群又はプラセボ群に 2：1 の割合で無作為化した（Module 2.7.3 Section 3.1.2）。無作為化時には、アフェレシスによって脂質パラメータのばらつきが大きくなる可能性を軽減するため、アフェレシス実施の有無（あり／なし）により層別化した。さらに、日本人患者の投与群割り付けの際に適切なバランスがとれるよう、地域（日本／日本以外）によっても層別化した。R1500-CL-1629 試験の DBTP 中、患者にエビナクマブ 15 mg/kg Q4W 又はプラセボ Q4W を 24 週間 IV 投与した。後続の OLTP では、組み入れたすべての患者にエビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W を 24 週間投与した。

R1500-CL-1719 試験及び R1500-CL-17100 試験は OL であるため、無作為化は行わず、すべての患者に OL でエビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W を行った。

4.2.3. 有効性評価項目

有効性の評価及び評価項目の概要を Module 2.7.3 Section 1.4 に示す。選択した評価項目は、本患者集団において最も注目すべき、エビナクマブによる ANGPTL3 阻害に特異的な構成要素、すなわち LDLR とは無関係な LDL-C 低下機序を反映している。ピボタル第 3 相試験（R1500-CL-1629 試験）及び小児患者を対象とした第 1b/3 相試験（R1500-CL-17100 試験）の主要有効性評価項目は、ベースラインから Week 24 までの LDL-C の変化率である。長期安全性試験（R1500-CL-1719 試験）において有効性は副次的評価項目であり、LDL-C のベースラインからの経時的変化率であった。

LDL-C は、ヒト遺伝学的研究、縦断的観察研究、及び LDL-C 上昇が ASCVD の発症と進行に及ぼす影響を評価した非臨床機序研究を含む包括的な一連の研究に基づき、主要有効性パラメータとして選択した。Event-driven、無作為化、長期臨床アウトカム試験を含む介入試験では、LDL-C の低下により CV イベントのリスクも低下することが繰り返し示されたことから、LDL-C の低下が CV リスク低下の有効なサロゲートであることが裏付けられる（Cannon et al., 2015; Cholesterol Treatment Trialists et al., 2010; Sabatine et al., 2017; Schwartz G, 2018）。

副次的有効性評価項目の多くが、LDL-C 計算値の平均変化に基づいている。追加の副次的評価項目には、ASCVD のリスク上昇と関連する他のアテローム生成性リポタンパク又は脂質パラメータ［Apo B、TC、non-HDL-C、TG 及び Apo B／アポリポタンパク A1（Apo A1）比］の評価を含めた。最後に、脂質パラメータの変化のパターンを評価し、エビナクマブによる ANGPTL3 機能の薬理学的修飾により、*ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異保有者での遺伝学的研究で特定された脂質表現型を示すか否かを検討した。

4.2.4. 統計学的考察

R1500-CL-1629 試験では、反復測定混合効果モデル（MMRM）を用い、Intent-to-Treat（ITT）集団を対象として有効性の主要評価項目（LDL-C 計算値のベースラインから Week 24 までの変化率）を解析した（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 SAP）。この反復測定法には、Week 24 の有効性解析時点までの投与期間中及び投与後に収集したすべての LDL-C 計算値を含めた（ITT estimand）。感度分析としてパターン混合モデルを用いたが、欠測数が少ないことから、結果は主要解析と類似していた。そのため、パターン混合モデル解析による結果は示していない。主要な副次的有効性評価項目については、多重性を調整するため、階層検定手順を用いた（Section 4.5）。

R1500-CL-1719 試験の主要目的は、成人及び青年患者を対象に OL でエビナクマブ 15 mg/kg を Q4W で IV 投与したときの長期安全性及び忍容性を評価することであった。有効性評価項目はすべて副次的評価項目とした（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 SAP）。副次的有効性解析では、エビナクマブの投与による脂質パラメータの変化量を記述的解析により要約し、評価した。対象としたのは、本試験で初めてエビナクマブ投与を受けた患者（エビナクマブ新規投与群）、及び既にエビナクマブ投与を受けている患者（エビナクマブ継続投与群）であった。したがって、各投与群のベースライン値は、以前のエビナクマブへの曝露歴、及び先行する試験への参加に基づき定義した

（Module 2.7.3 Section 2.3.1）。追加で評価した脂質パラメータは、LDL-C、Apo B、non-HDL-C、TC 及び TG であった。

R1500-CL-17100 試験では、成人患者を対象とした試験の評価項目に対応するよう評価項目を選択し、解析した。パート B の有効性については、ITT 集団を対象にパターン混合モデルを用いて、ベースラインから Week 24 までの LDL-C 計算値の変化率を解析した（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 SAP）。投与期間中（すなわちパート B の初回治験薬投与から最終治験薬投与日+35 日以内）及び投与期間終了後の LDL-C 計算値の欠測値には、異なる補完戦略を適用した。この統計手法の頑健性は感度分析により評価したが、これには MMRM を用いたベースラインから Week 24 までの LDL-C 計算値の変化率についての ITT 解析及び on-treatment 解析が含まれていた。

エビナクマブの臨床開発プログラムで用いた解析方法は、HoFH を含め、さまざまな基礎疾患のある患者を対象に LDL-C の低下効果を検討した類似の試験の解析法として、各規制当局（米国 FDA、EMA、MHRA など）により認められている。

4.3. 患者集団

4.3.1. 内訳

R1500-CL-1629 試験では、65 例（100%）を無作為化し、治験薬を投与した（Module 2.7.3 Section 3.1.3）。うち 64 例（98.5%）が 24 週間の DBTP を完了した。プラセボ群の 1 例（1.5%）は、同意撤回により試験を早期中止した。DBTP を完了した全 64 例が、OLTP に移行して投与を受けた。62 例（96.9%）が 24 週間の OLTP を完了し、1 例は妊娠により試験を中止し、1 例は治験実施計画書の不遵守により試験を中止した。

R1500-CL-1719 試験では、計 116 例（エビナクマブ新規投与群 46 例、エビナクマブ継続投与群 70 例）を登録して治験薬を投与した（Module 2.7.3 Section 3.1.3）。うち 14 例（エビナクマブ新規投与群 12 例、エビナクマブ継続投与群 2 例）は青年患者であった。R1500-CL-1719 試験のデータカットオフ日時点で、計 83 例（71.6%）が試験を完了し、23 例（19.8%）は継続中であった。残る 10 例（8.6%）は試験を中止した。最も多い中止理由は、治験担当医師、治験依頼者の判断［5 例（4.3%）］、及び死亡［2 例（1.7%）、エビナクマブとの関連なし］であった。治験担当医師／治験依頼者が試験中止と判断した理由はいずれも、複数の国の患者が別の方法でエビナクマブによる治療を受けられるためであった。

R1500-CL-17100 試験では、計 20 例（パート A から 6 例、パート B から 14 例）を登録してエビナクマブを投与し、かつパート C で継続投与を行った（Module 2.7.3 Section 2.4.1.1）。症例報告書（CRF）によると、データカットオフ日時点で 6 例（30.0%）がパート C の投与期間を完了し、14 例（70.0%）はパート C の投与期間中であった。

4.3.2. 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

第 3 相試験における集団は、実臨床で想定される HoFH 患者集団を概ね反映していた。

R1500-CL-1629 試験において、2 つの投与群間で、性別、人種、ベースラインの脂質低下療法の使用、平均体重（72.7 kg）、平均体格指数（25.6 kg/m^2）及びベースラインの LDL-C 平均値［プラセボ群で 246.5 mg/dL（6.38 mmol/L）、エビナクマブ群で 259.5 mg/dL（6.72 mmol/L）］の点で十分にバランスが取れていた。無作為化された患者のベースライン時の平均年齢は 41.7 歳であり、年齢範囲は、異なる投与群に割り付けられた 2 例の青年患者を含めると、12～75 歳であった。すべての患者がベースライン時点で基礎治療として脂質低下療法を受けており、患者の大多数［61 例（93.8%）］はスタチンを使用し、うち 50 例（76.9%）が高用量のスタチンを使用していた。スタチンに加えて最も多く使用されていた脂質低下療法は、PCSK9 阻害薬［50 例（76.9%）］であり、次いでエゼチミブ［49 例（75.4%）］及びアフェレシス［22 例（33.8%）］であった（Module 2.7.3 Section 3.1.8.1）。14 例はベースライン時にロミタピドを使用していた。全体として、この患者集団は治療歴が多く、ほとんどの患者が 3 種類以上の脂質低下療法を受けていた。こうした幅広い前治療歴は、実臨床における大多数の HoFH 患者の状況を適切に反映していると考えられる。

ピボタル第 3 相試験（R1500-CL-1629 試験）と同様に、R1500-CL-1719 試験の全体集団の性別の分布も均等であった（男性 50.9% 、女性 49.1%）（Module 2.7.3 Section 2.3.1.2）。試験全体集団の平均年齢［標準偏差（SD）］年齢は 38.8（15.92）歳であった。試験全体集団では、12 歳以上 18 歳未満が 14 例（12.1%）、65 歳以上が 9 例（7.8%）であった。患者は主に白人（69.0%）、及び非ヒスパニック系又は非ラテン系（86.2%）であった。12 例（10.3%）がアジア人であった。

R1500-CL-1719 試験の全体集団では、ベースライン時の LDL-C 計算値の平均値（SD）は、261.0（160.05）mg/dL［6.8（4.15）mmol/L］であった。R1500-CL-1719 試験の青年患者集団では、平均年齢（SD）は 14.4（1.82）歳であった（Module 2.7.3 Section 2.3.1.2）。青年患者集団では男性（64.3%）が女性（35.7%）と比べて多く、エビナクマブ新規投与群では大部分（66.7%）を男性が占めた。報告された中で最も多かった人種は白人［6 例（42.9%）］で、アジア人は［3 例（21.4%）］であった。青年患者集団の大多数は、非ヒスパニック系又は非ラテン系（85.7%）であった。青年患者集団では、ベースライン時の LDL-C 平均値（SD）は 300.4 （100.49）mg/dL［7.8（2.60） mmol/L］であった。

小児患者試験（R1500-CL-17100 試験、パート B）では、5～9 歳が 7 例、10 歳又は 11 歳が 7 例であった。また、男児が 6 例、女児が 8 例であり、8 例が白人であった。BMI 中央値は 18.1 kg/m^2 で、1 例が低体重、6 例が普通体重、1 例が過体重、6 例が肥満であった（Module 2.7.3 Section 2.4.1.2）。R1500-CL-17100 試験（パート B）における小児患者集団のベースライン時の LDL-C 計算値の平均値（SD）は 263.7（90.97） mg/dL［6.8（2.35） mmol/L］であり、成人／青年患者を対象としたピボタル第 3 相試験（R1500-CL-1629 試験）と類似していた。

4.3.3. HoFH の遺伝子型及び変異タイプの要約

R1500-CL-1629 試験では、 投与群間で HoFH の遺伝子型及び変異タイプのバランスは取れていた。大多数の患者が、*LDLR* 遺伝子にホモ接合体性変異（各対立遺伝子の同じ変異）（46.2%）又は複合ヘテロ接合体性変異（各対立遺伝子の異なる変異）（30.8%）のいずれかを有していた。*PCSK9* 遺伝子に変異保有者はいなかった。*LDLR* 対立遺伝子又は *LRLDAP1* 対立遺伝子のいずれかの変異により、LDLR 活性が最低限（15%未満と定義）となりヌル／ヌルに分類された患者は 21 例（32.3%）であった［エビナクマブ群で 15 例（34.9%）及びプラセボ群で 6 例（27.3%）］。*LDLR* 対立遺伝子又は *LRLDAP1* 対立遺伝子のいずれかの変異により、*LDLR* 対立遺伝子双方の完全な LOF に至ると予測されるネガティブ／ネガティブに分類された患者は 12 例（18.5%）であった［エビナクマブ群で 5 例（11.6%）及びプラセボ群で 7 例（31.8%）］（Module 2.7.3 Section 3.1.6.2）。組み入れた 2 例の青年患者は、いずれもヌル／ヌルであった。試験全体集団と比較して、ヌル／ヌル又はネガティブ／ネガティブと考えられる患者のベースライン時の LDL-C 計算値の平均値は高く、それぞれ 311.5 mg/dL（8.07 mmol/L）及び 289.4 mg/dL（7.50 mmol/L）であった。

R1500-CL-1719 試験の全体集団では、主に *LDLR* 遺伝子にホモ接合体性変異［53 例（45.7%）］又は複合ヘテロ接合体性変異［41 例（35.3%）］を有していた。*LDLR* 対立遺伝子双方のヌル／ヌル変異保有者に分類された患者は 36 例（31.0%）、ネガティブ／ネガティブ変異保有者に分類された患者は 19 例（16.4%）であった（Module 2.7.3 Section 3.1.6.2）。

R1500-CL-1719 試験の青年患者集団では、*LDLR* 遺伝子にホモ接合体性変異［6 例（42.9%）］又は複合ヘテロ接合体性変異［7 例（50.0%）］を有していた（青年患者 1 例の遺伝子型は不明であった）。4 例は *LDLR* 遺伝子のホモ接合体性（ネガティブ／ネガティブ）変異保有者で、*LDLR* 遺伝子のヌル／ヌル変異保有者はいなかった。4 例は *LDLR* 遺伝子の複合ヘテロ接合体性変異保有者であった（Module 2.7.3 Section 3.1.6.2）。

小児患者を対象とした試験（R1500-CL-17100 試験）のパート B では、4 例（28.6%）が *LDLR* 遺伝子のホモ接合体性変異（欠損／欠損変異 3 例、ネガティブ／ネガティブ変異 1 例）、10 例（71.4%）が *LDLR* 遺伝子の複合ヘテロ接合体性変異（欠損／欠損変異 3 例、欠損／ネガティブ変異 5 例、ネガティブ／ネガティブ変異 2 例）に分類された。*LDLR* 遺伝子の複合ヘテロ接合体性変異保有患者 1 例は、ヌル／ヌル変異（LDLR 活性が 15%未満）に分類された。1 例が、*LDLR* 対立遺伝子又は *LDLRAP1* 対立遺伝子の両方の受容体ネガティブ変異の保有者であることが確認された（Module 2.7.3 Section 2.4.1.3）。

4.4. 主要有効性評価項目

R1500-CL-1629 試験において、エビナクマブの投与により、LDL-C 計算値のベースラインから Week 24 までの変化率に臨床的意義のある、かつ統計的に有意な低下が認められた。エビナクマブ群とプラセボ群間の LDL-C の最小二乗（LS）平均値の差は、-49.0%（95% CI：- 65.0%～-33.1%）（LS 平均値：エビナクマブ群は-47.1%、プラセボ群は 1.9%）であった（Table 3）。エビナクマブ

投与患者でみられた LDL-C の低下率は、LDL-C の絶対変化量の平均値である約-134.7 mg/dL（-3.48 mmol/L）に相当する（Table 4）。エビナクマブによる LDL-C の低下は、ベースライン後の初回測定時点である Week 2 でみられ、その低下は 24 週間の DBTP を通して維持された（Figure 2）。

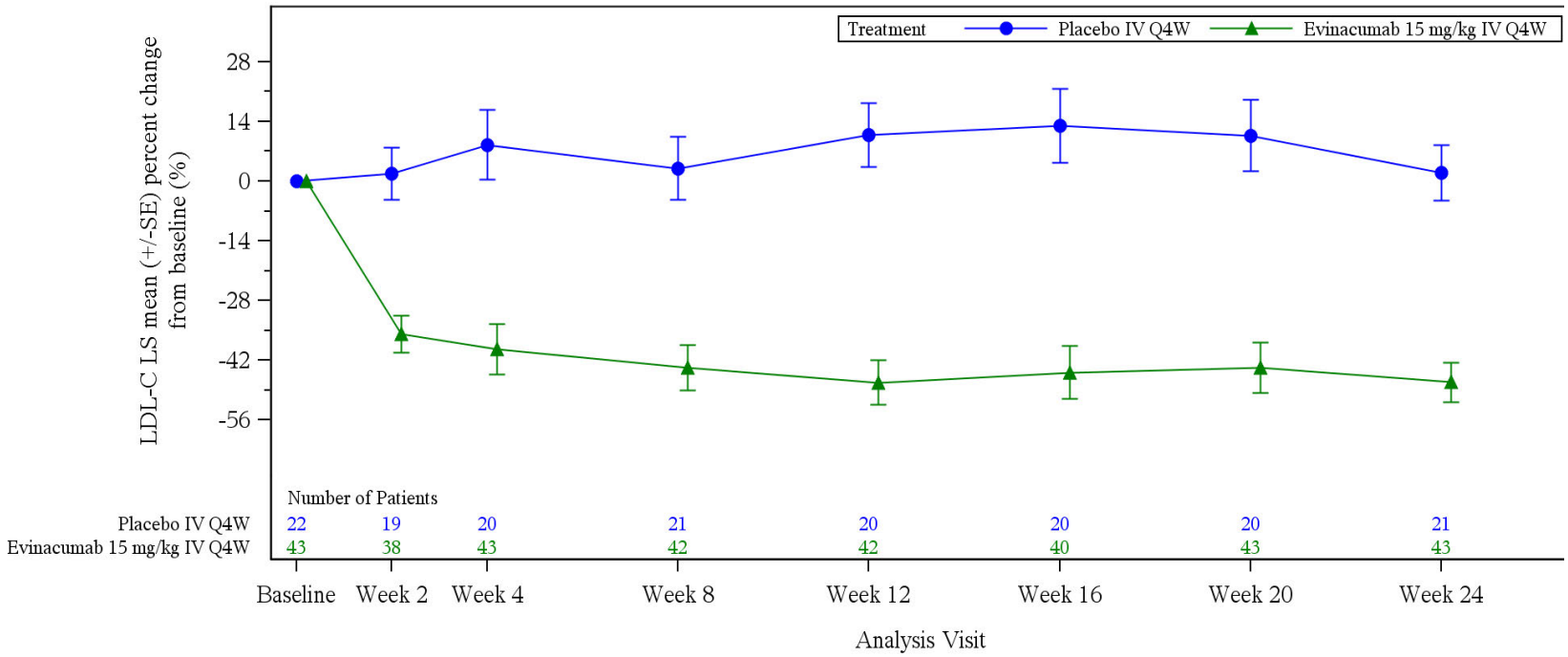
OLTP においてプラセボからエビナクマブに切り替えた患者においても、DBTP においてエビナクマブ群で認められた大幅な低下と同様の LDL-C の低下がみられた（Figure 3）。DBTP からエビナクマブ投与を継続した患者は、OLTP においても LDL-C の低下が持続し、48 週間にわたりエビナクマブの有効性の持続が示された。

Table 3: R1500-CL-1629: Percent Change from Baseline in Calculated LDL-C at Week 24 (ITT Estimand): MMRM Analysis – ITT Population

Calculated LDL Cholesterol	**Placebo (N=22)**	**Evinacumab (N=43)**
Baseline (mmol/L)		
n	22	43
Mean (SD)	6.386 (3.9807)	6.721 (4.4651)
Median	5.140	5.390
Min : Max	1.01 : 15.67	1.19 : 23.49
Baseline (mg/dL)		
n	22	43
Mean (SD)	246.5 (153.71)	259.5 (172.40)
Median	198.5	208.0
Min : Max	39 : 605	46 : 907
Week 24 percent change from baseline (%)		
LS mean (SE)	1.9 (6.5)	-47.1 (4.6)
LS mean difference (SE) vs Placebo	-49.0 (8.0)	
95% CI	(-65.0 to -33.1)	
p-value vs Placebo	<.0001	

ITT, intent-to-treat; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; MMRM, mixed-effect model repeat measurement; SD, standard deviation.
Note: The confidence interval (CI) with p-value is based on-treatment group difference (evinacumab vs. placebo) of the least squares (LS) means using mixed-effect model with repeated measures (MMRM) model with the fixed categorical effects of treatment group, randomization strata (apheresis [Yes/No] and region [Japan, Rest of World]), time point, treatment-by-time point interaction, and strata-by-time point interaction, as well as the continuous fixed covariates of baseline calculated LDL-C value and baseline value-by-time point interaction.
Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP PTT 14.6.1.1

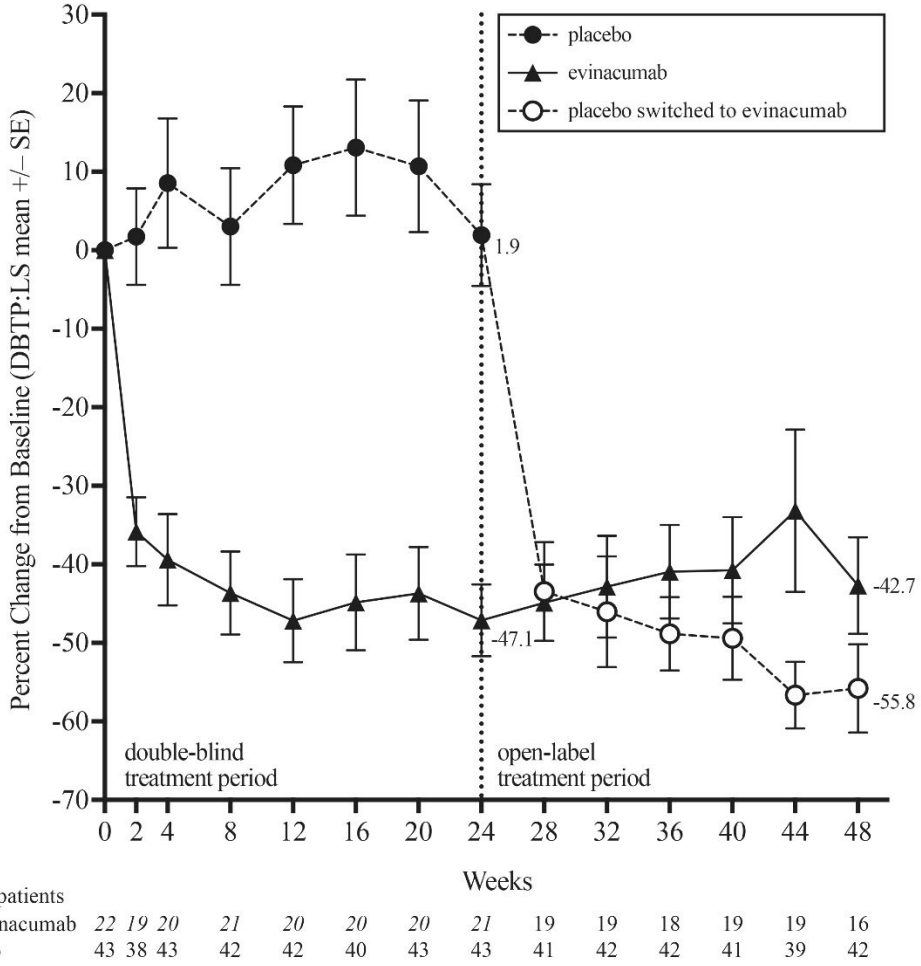
Figure 2: R1500-CL-1629: Calculated LDL-C LS Mean (±SE) Percent Change from Baseline Over Time (ITT Estimand): MMRM Analysis – ITT Population



Note: Least-squares (LS) means and standard error (SE) taken from a mixed-effect model with repeated measures (MMRM) model with the fixed categorical effects of treatment group, randomization strata (apheresis [Yes/No] and region [Japan, Rest of World]), time point, treatment-by-time point interaction, and strata-by-time point interaction, as well as the continuous fixed covariates of baseline calculated LDL-C value and baseline value-by-time point interaction.

Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP PTF 14.6.1.2

Figure 3: R1500-CL-1629: 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



Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.6.1.35 and 14.6.1.37 and Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Pot-text Table 14.6.4.2

R1500-CL-1629 試験で認められた LDL-C の約 50%の低下は、HoFH 患者を対象とする第 2 相 proof-of-concept 試験（R1500-CL-1331 試験）でみられた結果と一致した（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1331 Section 8.2）。早期臨床試験には計 9 例を組み入れ、うち 3 例はヌル／ヌル変異保有者であった。ベースラインから Week 4 までの LDL-C 平均変化率は 49.17%であり、これは LDL-C の絶対変化量の平均値（SD）として-157.34 mg/dL（4.08 mmol/L）に相当した。Week 6 時点の最大低下率平均値は 52.13%であった。ヌル／ヌルを保有する 3 例では、エビナクマブの投与により LDL-C は Week 4 時点で平均 37.3%低下した。これら 3 例における最大低下率は、それぞれ Week 6 時点で 33.4%、Week 8 時点で 52.2%、Week 8 時点で 59.5%であった。

エビナクマブの LDL-C 低下効果は、R1500-CL-1719 試験でみられた結果からも裏付けられる（Module 2.7.3 Section 2.3.2.1.1）。試験全体集団では、ベースラインから Week 24 までの変化率の平

均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-43.64%（37.606）及び-53.14%（-65.16：-34.99）（86 例）であった。エビナクマブ新規投与群におけるベースラインから Week 24 までの LDL-C 低下率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）［-47.85%（23.609）及び-52.91%（-65.16：-39.41）］（31 例）は、Week 24 時点のエビナクマブ継続投与群［-41.27%（43.595）及び-53.38%（-65.99：-32.91）］（55 例）と同程度であり、エビナクマブ新規投与群では、ベースライン後の初回脂質測定時である Week 8 時点で LDL-C の低下が認められた。青年患者集団においても同程度の低下が認められた（Section 4.6.2）。

成人／青年患者を対象としたピボタル第 3 相試験（R1500-CL-1629 試験）と同様に、R1500-CL-17100 試験において HoFH 小児患者にエビナクマブを 15 mg/kg IV Q4W で投与したとき、ベースラインから Week 24 時点までの LDL-C 計算値の平均変化率は、-48.3%（95% CI：-68.8%～ -27.8%）であった（Module 2.7.3 Section 3.2.1.3）。この結果は、DB プラセボ対照試験（R1500-CL-1629 試験）のエビナクマブを投与患者でみられたベースラインからの変化率（LS 平均値はエビナクマブ群では -47.1%）（Module 2.7.3 Section 3.2.1.1）とほぼ同程度である。小児患者集団における有効性については Section 4.6.3 で詳しく考察する。

4.5. 副次的有効性評価項目

R1500-CL-1629 試験では、多重性を調整しながら主要な副次的評価項目を検定するため、階層検定手順を用いた（Module 2.7.3 Section 3.2）。Table 4 で定義した階層検定の順序にしたがって、主要な副次的評価項目の最初の 6 項目（Apo B、non-HDL-C、TC の変化率、LDL-C が 30%以上低下した患者の割合、LDL-C が 50%以上低下した患者の割合、LDL-C の絶対変化量）については統計的に有意であった。統計的仮説検定は、7 番目の評価項目［米国のアフェレシス適格性基準を満たす患者の割合（p = 0.0845）］が統計的に有意でなかったため終了した。したがって、以降の 2 つの主要な副次的評価項目［Week 24 時点で LDL-C 値 100 mg/dL（2.59 mmol/L）未満を達成した患者の割合（%）及び Week 24 時点で EU のアフェレシス適格性基準を満たす患者の割合（%）］については、仮説の p 値を記述的目的で示した。

OLTP においてプラセボからエビナクマブに切り替えた患者では脂質パラメータが低下したが、これは DBTP においてエビナクマブ群でみられた低下と同程度だった。

主要な副次的有効性評価項目は Module 2.7.3 Section 2.1.2.2 及び Section 3.2.2 に詳しく記載し、他の副次的有効性評価項目については Module 2.7.3 Section 3.2.3 に記載する。

Table 4: R1500-CL-1629: Statistical Hierarchy for Multiplicity Control and Overview of Results

Key Secondary Endpoint	Placebo (N=22)	Evinacumab (N=43)	Comparison (Evinacumab vs Placebo)	P-value
1. ApoB % change from baseline to WK24	LS mean: -4.5%	LS mean: -41.4%	Diff: -36.9%	<0.0001
2. non-HDL-C % change from baseline to WK24	LS mean: 2.0%	LS mean: -49.7%	Diff: -51.7%	<0.0001
3. TC % change from baseline to WK24	LS mean: 1.0%	LS mean: -47.4%	Diff: -48.4%	<0.0001
4. Pts with ≥30% reduction in LDL-C at WK24	18.2%	83.7%	Odds ratio: 25.2	<0.0001
5. Pts with ≥50% reduction in LDL-C at WK24	4.5%	55.8%	Odds ratio: 24.2	0.0028
6. LDL-C absolute change from baseline to WK24	LS mean: -2.6	LS mean: -134.7	Diff: -132.1	<0.0001
7. Met US apheresis eligibility criteria at WK24 [1]	22.7%	7.0%	Odds ratio: 0.1	**0.0845**
8. LDL-C <100 mg/dL (2.59 mmol/L) at WK24	22.7%	46.5%	Odds ratio: 5.7	0.0203 [3]
9. Met EU apheresis eligibility criteria at WK24 [2]	77.3%	32.6%	Odds ratio: 0.1	0.0004 [3]

[1] A patient met the US apheresis eligibility criteria if LDL-C was ≥300 mg/dL (7.77 mmol/L).
[2] A patient with primary CVD prevention met EU apheresis criteria if LDL-C was > 160 mg/dL (4.2 mmol/L) or LDL-C was > 120 mg/dL (3.1 mmol/L) for a patient with secondary CVD prevention.
[3] The p-value is nominal for descriptive purpose only.
Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP PTT 14.6.2.1, 14.6.2.16, 14.6.2.31, 14.6.2.46, 14.6.2.48, 14.6.2.50, 14.6.2.58, 14.6.2.60, and 14.6.2.62.
Apo B, apolipoprotein B; CVD, cardiovascular disease; Diff, difference; EU, Europe; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; ITT, intent-to-treat; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; LS, least squares; Pts, patients; TC, total cholesterol; US, United States; WK, week.

R1500-CL-1629 試験の OLTP において、DB 下でプラセボ投与を受けた患者を対象に評価したその他の脂質パラメータに対する有効性の結果は、DBTP においてエビナクマブ投与患者で認められた結果と同様であった（Module 2.7.3 Section 2.1.2.3）。第 3 相 OL 試験（R1500-CL-1719 試験）において未治療患者を対象に 24 週間にわたり評価した脂質パラメータの結果は、R1500-CL-1629 試験の DBTP でみられた低下と同程度であった（Module 2.7.3 Section 2.3.2.2）。

小児患者集団（R1500-CL-17100 試験）では、エビナクマブ投与後に他のアテローム生成性リポタンパク及び Apo B、non-HDL-C、TC などの脂質パラメータを含めた副次的有効性評価項目について

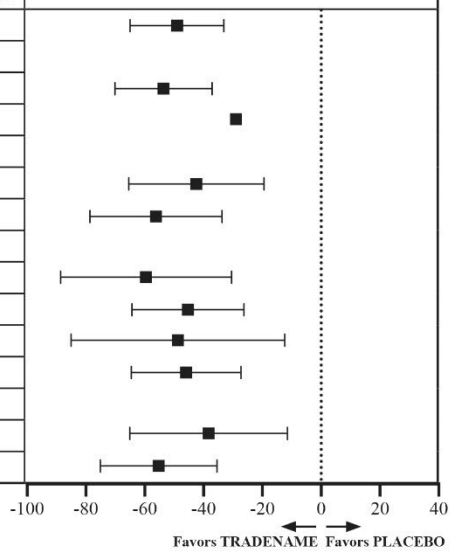
臨床的意義のある低下が認められ、R1500-CL-1629 試験及び R1500-CL-1719 試験の両試験の成人及び青年患者でみられた低下と概ね一致した（Module 2.7.3 Section 3.2.2）。

4.6. サブグループにおける有効性

サブグループ別の有効性解析を Module 2.7.3 Section 3.3 に記載し、ベースラインの特性（年齢、性別、遺伝子型、及びアフェレシスの実施有無）別に Figure 4 に示した。ピボタル第 3 相試験（R1500-CL-1629 試験）のデータセットを用いて実施したすべての予定されたサブグループ解析［性別、人種、民族、ベースライン時の LDL-C、地理的地域（日本／日本以外）］で、LDL-C のベースラインからの低下が認められた（Module 2.7.3 Section 3.3.1）。R1500-CL-1629 試験及び R1500-CL-1719 試験における日本人患者サブグループについての有効性解析を Section 4.6.5 に要約し、Module 2.7.3 Section 3.3.2 に示す。

Figure 4: RL1500-CL-1629 (DBTP): Subgroup Analysis – Percent Change from Baseline in LDL-C at Week 24

Baseline Characteristics	LDL-C LS Mean Percent Change				LS Mean Difference with 95% CI
	N	TRADENAME %	N	PLACEBO %	
All Patients	43	-47.1	22	+1.9	
Age					
≥12 yrs to <65 yrs	35	-51.4	22	+2.2	
≥65 yrs	8	-28.9	0	-	
Gender					
Males	19	-48.5	11	-6.0	
Females	24	-46.0	11	+10.1	
Genotypes:					
Patients who had null/null variants[a]	15	-43.4	6	+16.2	
Patients who did not have null/null variants	28	-49.1	16	-3.8	
Patients who had negative/negative variants[b]	5	-36.9	7	+11.9	
Patients who did not have negative/negative variants	38	-48.5	15	-2.6	
Lipoprotein apheresis:					
Patients on lipoprotein apheresis	14	-46.5	8	-8.3	
Patients not on lipoprotein apheresis	29	-47.3	14	+7.9	



[a] Null/null variants were defined as having <15% LDLR function based on in vitro assays.
[b] Negative/negative variants were defined as having premature termination codons, splice site variations, frame shifts, insertion/deletions or copy number variations.
CI, confidence interval; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; LS, least squares; TRADENAME refers to evinacumab

R1500-CL-1719 試験の全体集団においても同様に、エビナクマブ投与により、すべてのカテゴリ（年齢、性別、人種、及び民族性）及びベースライン時の LDL-C 値別［Week 120 時点で 130 mg/dL 未満のサブグループ（7 例）は除く］のサブグループ解析において、ベースラインからの LDL-C 計算値の平均値が低下した（Module 2.7.3 Section 3.3.1）。

アンメットメディカルニーズが最も大きな集団（ヌル／ヌル変異又はネガティブ／ネガティブ変異を有する患者、青年患者、及び小児患者）についての有効性の結果を Module 2.7.3 Section 3.3 に要約し、以下のセクションにて考察する。アフェレシスを含む異なる脂質低下療法を受けている患者の有効性についての要約も示す。

4.6.1. ヌル／ヌル変異及びネガティブ／ネガティブ変異

ヌル／ヌル変異及びネガティブ／ネガティブ変異保有者は、LDLR 活性がほとんど又は全くないため、一般的に、既存の治療選択肢では治療困難な患者と考えられている。例えば、スタチンや PCSK9 阻害薬では効果が全く又は最小限にしかみられない（LDL-C 低下率はそれぞれ 15%未満及び 10%未満）。

R1500-CL-1629 試験では、ベースラインから Week 24 までの LDL-C の変化率について、エビナクマブとプラセボ間の LS 平均値の差は、*LDLR* 対立遺伝子双方又は *LDLRAP1* 対立遺伝子双方に変異のあるヌル／ヌル変異保有者で-59.6%、ネガティブ／ネガティブ変異保有者で-48.7%であった。エビナクマブ群の平均低下率は、ネガティブ／ネガティブ変異保有者で-36.9%、ヌル／ヌル変異保有者で-43.4%であった。これらの結果を LDL-C の絶対変化量の平均値に換算すると、ネガティブ／ネガティブ変異保有者で約-142.0 mg/dL（3.68 mmol/L）及びヌル／ヌル変異保有者で-158.8 mg/dL（4.11 mmol/L）に相当した。これらの低下率は、ネガティブ／ネガティブ変異及びヌル／ヌル変異のない患者でみられた低下、及び試験全体集団で認められた低下率の LS 平均値と同程度であった。

OLTP においてプラセボからエビナクマブに切り替えた患者では、ベースラインから Week 48 までに、DBTP にエビナクマブ群でみられたのと同程度の LDL-C 低下がみられた（ネガティブ／ネガティブ変異保有者：-49.27%、ヌル／ヌル変異保有者：-52.06%）（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Post-text Tables 14.9.3.50 及び 14.9.3.42）。OLTP においてエビナクマブを継続した患者は、DBTP において Week 48 までみられた低下を維持した（ネガティブ／ネガティブ変異保有者：-42.70%、ヌル／ヌル変異保有者：-45.45%）（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Post-text Tables 14.9.3.51 及び 14.9.3.43）。

同様に、R1500-CL-1719 試験の全体集団において、ヌル／ヌル変異保有者 12 例（エビナクマブ群全体）における LDL-C のベースラインから Week 120 までの変化率の平均値（SD）は、-52.14%（18.294）であった（Module 2.7.3 Section 3.3.5）。ネガティブ／ネガティブ変異保有者 11 例（エビナクマブ群全体）における LDL-C のベースラインから Week 120 までの変化率の平均値（SD）は、-43.04%（19.601）であった。青年患者集団では、ヌル／ヌル変異保有者 4 例（エビナクマブ群全体）における LDL-C のベースラインから Week 88 までの変化率の平均値（SD）は-63.25%（9.789）であった（Module 2.7.3 Section 3.3.5）。ネガティブ／ネガティブ変異保有者 4 例（エビナクマブ群全体）における LDL-C のベースラインから Week 88 までの変化率の平均値（SD）は、-22.21%（52.302）であった。

全体として、R1500-CL-1629 試験及び R1500-CL-1719 試験（試験全体集団及び青年患者集団）において、エビナクマブ投与により、ネガティブ／ネガティブ変異及びヌル／ヌル変異を有する治療が最も困難な患者を含め、遺伝子の変異タイプにかかわらず、LDL-C の統計的に有意かつ臨床的意義のある低下がみられた。

4.6.2. 12 歳以上 18 歳未満の青年患者

青年患者における結果は、成人患者の試験対象集団でみられた結果と概ね一致した。エビナクマブの有効性は年齢による影響を受けないため、これは予想されたとおりであった。

R1500-CL-1629 試験では、2 例の青年患者（いずれもヌル／ヌル変異保有者）を組み入れ、1 例ずつ各投与群に無作為化した。ベースライン時の LDL-C は、エビナクマブ群で 401 mg/dL（10.39 mmol/L）、プラセボ群で 140 mg/dL（3.63 mmol/L）であった。DBTP におけるベースラインから Week 24 までの LDL-C の変化率は、エビナクマブ群で-73.3%、プラセボ群で+60%であった（Module 2.7.3 Section 3.3.3）。OLTP 中、プラセボからエビナクマブに切り替えた患者のベースラインから Week 48 までの LDL-C の変化率は-35.71%であり、エビナクマブ継続投与患者では、DBTP でみられた低下を Week 48 まで維持した（-72.32%）（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Section 5.1.1.1.4）。

R1500-CL-1719 試験の青年患者集団は、R1500-CL-1629 試験から継続した 2 例とエビナクマブ新規投与群の 12 例で構成された。人口統計学的特性及びベースライン特性を Module 2.7.3 Section 2.3.1.2 に示す。青年患者全体集団の LDL-C のベースラインから Week 24 までの変化率の平均値（SD）は-55.36%（25.288）（12 例）であった（Table 5）。LDL-C のベースラインから Week 24 まで変化率の平均値（SD）の低下は、エビナクマブ新規投与群［-60.32%（11.912）、10 例］において、エビナクマブ継続投与群［-30.55%（65.423）、2 例］と比べ大きかった。他の脂質パラメータのベースラインからの変化は、試験全体集団でみられた変化と概ね一致した（Module 2.7.3 Section 2.3.2.2）。

継続中の OL 試験（R1500-CL-1719 試験）の利用可能なデータから、エビナクマブ投与を受けた青年及び成人患者における良好な有効性プロファイルが最長で約 188 週間（3 年超）持続することが裏付けられ、HoFH 患者の CV リスクに関連する LDL-C 及びその他の脂質パラメータを低下させるエビナクマブの意図された治療効果が確認された。

Table 5: R1500-CL-1719: Calculated LDL-C Over Time in Conventional Units for Adolescent Population – Safety Analysis Set

	New Evinacumab (N=12)			Continue Evinacumab (N=2)			Total Evinacumab (N=14)		
Calculated LDL-C (mg/dL)	**Value**	**Change from baseline**	**Percent change from baseline**	**Value**	**Change from baseline**	**Percent change from baseline**	**Value**	**Change from baseline**	**Percent change from baseline**
Baseline									
n	12			2			14		
Mean	305.4			270.5			300.4		
(SD)	(93.00)			(184.55)			(100.49)		
Median	303.5			270.5			303.5		
Q1:Q3	224.5 : 392.0			140.0 : 401.0			190.0 : 401.0		
Min:Max	172 : 428			140 : 401			140 : 428		
Week 24									
n	10	10	10	2	2	2	12	12	12
Mean	122.7	-188.0	-60.32	127.5	-143.0	-30.55	123.5	-180.5	-55.36
(SD)	(49.06)	(71.03)	(11.912)	(48.79)	(233.35)	(65.423)	(46.79)	(96.88)	(25.288)
Median	121.5	-178.0	-61.44	127.5	-143.0	-30.55	121.5	-178.0	-61.44
Q1:Q3	81.0 : 151.0	-243.0 : -134.0	-69.11 : -52.91	93.0 : 162.0	-308.0 : 22.0	-76.81 : 15.71	87.0 : 156.5	-264.0 : -134.0	-71.13 : -49.96
Min:Max	51 : 206	-311 : -91	-76.8 : -39.4	93 : 162	-308 : 22	-76.8 : 15.7	51 : 206	-311 : 22	-76.8 : 15.7
P-value*		<.0001			0.5454			<.0001	
Week 88									
n	7	7	7	2	2	2	9	9	9
Mean	158.4	-193.6	-54.20	152.0	-118.5	-12.58	157.0	-176.9	-44.95
(SD)	(49.46)	(73.90)	(13.805)	(86.27)	(270.82)	(91.535)	(52.66)	(119.83)	(39.078)
Median	151.0	-179.0	-57.72	152.0	-118.5	-12.58	151.0	-179.0	-57.72
Q1:Q3	115.0 : 182.0	-254.0 : -130.0	-62.72 : -36.14	91.0 : 213.0	-310.0 : 73.0	-77.31 : 52.14	115.0 : 182.0	-254.0 : -130.0	-62.72 : -36.14
Min:Max	108 : 249	-302 : -103	-70.6 : -34.3	91 : 213	-310 : 73	-77.3 : 52.1	91 : 249	-310 : 73	-77.3 : 52.1

* P-values comparing each patient's Week 24 assessment to baseline assessment are provided for descriptive purpose, using t-test for lipids with a normal distribution.

Note: Baseline in the Continue Evinacumab group refers to baseline from the parent study R1500-CL-1629.

LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; Max, maximum; Min, minimum; Q1, first quartile; Q3, third quartile; SD, standard deviation.

Source: Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Interim CSR Post-text Table 14.6.1.1A

4.6.3. 12 歳未満の小児患者

継続中の R1500-CL-17100 試験では、小児患者集団は 20 例の HoFH 患者で構成された。内訳、人口統計学的特性、及びベースライン特性を Module 2.7.3 Section 2.4.1 に記載する。パート B の ITT 集団を対象に二段階解析（主要有効性解析）を実施し、2022 年 1 月 31 日のカットオフ日時点の結果を、本概要に示す（Module 2.7.3 Section 2.4.1）。

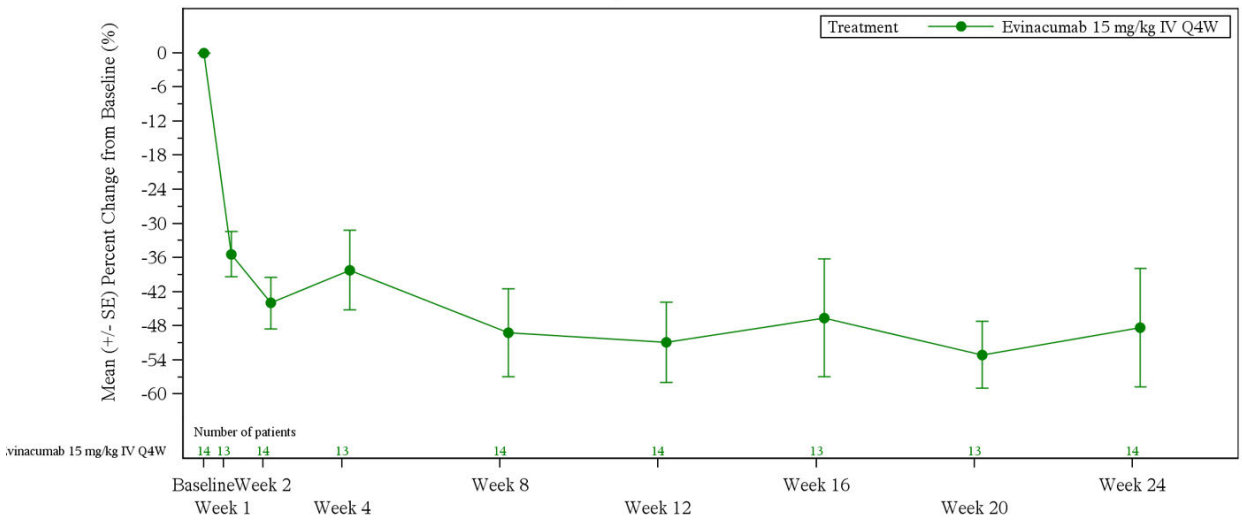
パート B の主要評価項目は、ベースラインから Week 24 までの LDL-C 計算値の変化率（ITT estimand）であった。エビナクマブを 15 mg/kg IV Q4W で投与したとき、ベースラインから Week 24 までの LDL-C 計算値の平均変化率は、-48.3%（95% CI：-68.8%～-27.8%）であった（Table 6）。LDL-C の低下は Week 1 時点で認められ、タキフィラシーが生じることなく、24 週間以上にわたり持続した（Figure 5）。さらに、パート B＋C の累積データで示されるように、LDL-C 低下は 48 週間にわたり持続した（Section 4.9）。

Table 6: R1500-CL-17100: Percent Change from Baseline in Calculated LDL-C at Week 24 (ITT Estimand) in Part B: Pattern-Mixture Model - ITT Population

Calculated LDL-C	**Part B Total Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=14)**
Baseline (mmol/L)	
N	14
Mean (SD)	6.830 (2.3539)
Median	6.085
Min : Max	3.81 : 11.16
Baseline (mg/dL)	
N	14
Mean (SD)	263.7 (90.97)
Median	235.0
Min : Max	147 : 431
Week 24 percent change from baseline (%)	
Combined estimate for mean (SE)	-48.3 (10.4)
95% CI	(-68.8 to -27.8)

Note: Missing values during the on-treatment period were multiply imputed using a model assuming Missing At Random. Missing values during the post-treatment period were multiply imputed using random draws from a normal distribution, with mean equal to subject's own baseline value (seeds=17100 and 34200 for on-treatment and off-treatment period respectively; with number of imputations=100).
CI, confidence interval; ITT, intent-to-treat; IV, intravenous; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; max, maximum; min, minimum; Q4W, every 4 weeks; SD, standard deviation; SE, standard error
Source: Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Post-text Table 14.6.1.1b

Figure 5: R1500-CL-17100: Calculated LDL-C Combined Estimate of Mean (±SE) Percent Change from Baseline Over Time (ITT Estimand) in Part B: Raw Data Description – ITT Population



ITT, intent-to-treat; IV, intravenous; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; Q4W, every 4 weeks; SE, standard error
Source: Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Post-text Figure 14.6.1.18b

小児患者集団（R1500-CL-17100 試験、Module 2.7.3 Section 2.4.2.2）では、エビナクマブ投与により、他のアテローム生成性リポタンパク及び脂質パラメータ（Apo B、non-HDL-C、TC など）を含む副次的有効性評価項目において臨床的意義のある低下がみられ、R1500-CL-1629 試験及び R1500-CL-1719 試験の両試験において成人及び青年患者でみられた低下と概ね一致した。

4.6.4. アフェレシスを含む基礎治療を受けている患者

基礎治療の脂質低下療法のサブグループ解析

R1500-CL-1629 試験では、ベースラインから Week 24 までの LDL-C 計算値の平均値の低下は、エビナクマブ群においてプラセボ群と比較して大きく、これは基礎治療として使用していた LDL-C 低下療法（スタチン、エゼチミブ、PCSK9 阻害薬、ロミタピド、アフェレシス）にかかわらず全患者で認められた。

例えば、アフェレシス実施の有無別（あり／なし）のサブグループ解析を実施した。ベースライン時の LDL-C 平均値（SD）は、アフェレシスを受けている患者では 252.7 mg/dL（104.72）［6.54 mmol/L（2.71）］、アフェレシスを受けていない患者では 256.3 mg/dL（190.02）［6.64 mmol/L（4.92）］であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.4.16）。エビナクマブ群とプラセボ群間の LS 平均値の差は、アフェレシスを受けている患者では-38.3%（$p < 0.0059$）（LS 平均値は、エビナクマブ群：-46.5%、プラセボ群：-8.3%）、アフェレシスを受

けていない患者では-55.2%（p < 0.0001）（LS 平均値は、エビナクマブ群：-47.3%、プラセボ群：7.9%）であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.6.1.22）。

アフェレシスは HoFH 患者に対する治療効果があるものの、その実施は患者の負担となる（費用、処置に伴う忍容性の問題、高頻度なうえに 1 回あたり 2～5 時間の所要時間であること）。アフェレシスの頻度を減らす、あるいは完全に中止できる可能性のある治療法は、患者に意義のあるベネフィットをもたらすと考えられる。このニーズに対するエビナクマブの有用性を評価するため、2 つの副次的評価項目として、米国及び EU のアフェレシス適格性基準を満たす患者の割合を評価した。German Apheresis Working Group による定義［CVD の一次予防のために治療が必要で、LDL-C 値 160 mg/dL（4.2 mmol/L）超、又は CVD の二次予防のために治療が必要で、LDL-C 値 120 mg/dL（3.1 mmol/L）超であれば、アフェレシスに適格とする］（Thompson et al., 2010）を満たした患者は、EU のアフェレシス適格性基準を満たしたとみなされた。R1500-CL-1629 試験の DBTP 中に Week 24 時点で EU のアフェレシス適格性基準を満たした患者の割合は、ITT 解析に基づくと、エビナクマブ群（32.6%）においてプラセボ群［77.3%、p 値 = 0.0004（nominal）］より低かった（Module 5.3.5.1 R1500 CL-1629 OLTP Post-text Table 14.6.2.62）。米国脂質協会のガイドラインに従った米国のアフェレシス適格性基準［LDL-C 値 300 mg/dL（7.77 mmol/L）以上と定義］（Jacobson et al., 2014）に基づいた場合でも、Week 24 時点でエビナクマブ群（7.0%）とプラセボ群（22.7%）を比較して同様の傾向がみられた。以上のデータから、全体として、エビナクマブ投与によりアフェレシスの必要性又は頻度が低下する可能性があることが示唆された（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Tables 25 及び 27）。

4.6.5. 日本人患者

第 3 相試験において成人（10 例）及び青年（2 例）日本人患者を組み入れた（Module 2.7.3 Section 3.3.2）。ピボタル第 3 相試験（R1500-CL-1629 試験、10 例）においてエビナクマブ投与を受けた日本人患者では、Week 2 時点で LDL-C 低下が認められ、Week 24 まで継続した。LDL-C のベースラインから Week 24 までの変化率の平均値（SD）は、エビナクマブ群の日本人患者 6 例で-40.8%（14.141）であり、プラセボ群の日本人患者 4 例で-11.29%（20.691）であった。

LDL-C 計算値のベースラインから Week 24 までの低下率の LS 平均値は、エビナクマブ群の日本人患者では-40%（プラセボ群との LS 平均値の差は-33.6%）であり、日本以外の地域のエビナクマブ群の-48.3%（プラセボ群との LS 平均値の差は-52.3%）、及び試験全体集団の-47.1%と同程度であった（Module 2.7.3 Section 3.3.2）。日本人サブグループにおいてプラセボとの平均変化率の差が小さかったのは、症例数が少ない（4 例）ため、プラセボ群での変化が大きかったことが一因であると考えられる。エビナクマブ投与を受けた日本人患者、日本以外の地域、及び試験全体集団のみをみると、LDL-C 計算値のベースラインから Week 24 までの低下率の LS 平均値はそれぞれ-40%、-48.3%、及び-47.1%であり、同程度であった。R1500-CL-1629 試験及び R1500-CL-1719 試験における日本人患者サブグループについての有効性解析は Module 2.7.3 Section 3.3.2 に要約する。

4.7. その他の脂質パラメータ

エビナクマブ投与により、*ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異保有者にみられた脂質表現型と一致して、TG 及び HDL-C が低下した。また、エビナクマブ投与によりアテローム生成性リポタンパクである Apo B も低下した。R1500-CL-1719 試験の全体集団及び青年患者集団においても、治験実施計画書に規定された脂質パラメータに関するすべての副次的評価項目（LDL-C、Apo B、non-HDL-C、TC 及び空腹時 TG の計算値のベースラインからの絶対変化量及び経時的な変化率）について同様の結果がみられた。これを Module 2.7.3 Table 6 に要約する。

小児患者集団（R1500-CL-17100 試験のパート B）では、エビナクマブの 15 mg/kg IV Q4W 投与による Lp(a)のベースラインから Week 24 までの平均変化率は、ITT estimand 解析に基づくと、-37.3%（95% CI：-42.2%～-32.3%）であった（Module 2.7.3 Section 3.2.3.2）。また、頸動脈超音波検査は cIMT を測定するための確実な方法であり、小児 HoFH 患者では増加することがわかっていることから、継続中の本試験においては、cIMT を探索的評価項目として検討した。

4.7.1. トリグリセリド

エビナクマブ投与により、空腹時 TG が約 50%低下した。R1500-CL-1629 試験では、全体集団におけるベースラインの TG 平均値は 123.6 mg/dL（1.4 mmol/L）であった（Module 2.7.3 Table 10）。DBTP 中のベースラインから Week 24 までの変化率の投与群間差は-50.4%（エビナクマブ群で-55.0% vs プラセボ群で-4.6%、$p < 0.0001$）であった（Module 2.7.3 Table 25）。OLTP でエビナクマブを継続した患者は、ベースラインから Week 48 までをとおして空腹時 TG の低下（-47.7%）が維持され（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Figure 12）、プラセボからエビナクマブに切り替えた患者は、ベースラインから Week 48 までに、DBTP 中にエビナクマブ群でみられたのと同程度の空腹時 TG 値の低下（-56.9%）がみられた（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Section 5.1.5 及び Figure 12）。

R1500-CL-1719 試験においては、空腹時 TG のベースラインから Week 24 までの変化率の平均値は、全体集団で-46.93%、青年患者集団で-53.16%であった（Module 2.7.3 Section 3.2.3.1）。試験全体集団では、空腹時 TG の平均変化率の低下はエビナクマブ新規投与群（-46.13%）とエビナクマブ継続投与群（-47.38%）間で同程度であった。

遺伝子型による LDL-C 低下について、*ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異保有者にみられる CAD に対する保護作用との関連は、他の遺伝子の変異でみられる作用より有意に大きく、これは LDL-C に依存しない CAD のリスク因子である TG が低値であることとの関連がある可能性がある。したがって、TG の低下は重要である。（Do et al., 2013; Ference et al., 2019; Lotta et al., 2018）。エビナクマブ投与により ANGPTL3 阻害時の脂質表現型を反映することで、エビナクマブを投与した患者に CAD に対する同様の治療効果をもたらす可能性があることが示唆された。

4.7.2. 高比重リポタンパクコレステロール

エビナクマブの投与により HDL-C が約 30%低下した。R1500-CL-1629 試験では、全体集団におけるベースラインの HDL-C 平均値は 44.4 mg/dL（1.2 mmol/L）であった（Module 2.7.3 Table 10）。DBTP 中の HDL-C のベースラインから Week 24 までの変化率はエビナクマブ群で-29.60%、プラセボ群で 0.8%であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Tables 14.9.3.10a, 14.6.3.11a）。OLTP 中にエビナクマブを継続した患者では、Week 48 まで HDL-C の低下が持続し（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Figure 14）、プラセボからエビナクマブに切り替えた患者では、DBTP 中にエビナクマブ群でみられたのと同程度の HDL-C 低下がみられた（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Figure 14）。

R1500-CL-1719 試験では、HDL-C のベースラインから Week 24 までの変化率の平均値は-29.42%であった（Module 2.7.3 Section 3.2.3.4）。試験全体集団において、HDL-C の低下率の平均値は、エビナクマブ新規投与群（-30.20%）とエビナクマブ継続投与群（-28.98%）との間で同程度であった。青年患者集団（R1500-CL-1719 試験）においても、試験全体集団よりばらつきがあったものの、エビナクマブ新規投与群及びエビナクマブ継続投与群の患者でベースラインからの HDL-C 低下がみられた。

LDL-C 及び TG 以外に、HDL-C を CV 疾患リスクのバイオマーカーとして用いることには大きな問題がある。他の脂質特性（LDL-C 及び TG）と CAD リスクとの関連性を考慮すると HDL-C に関連した複数の異なる遺伝子内又は周辺の遺伝子変異は、CAD リスクとは関連がないといえる（Do et al., 2013; Helgadottir et al., 2016; Voight et al., 2012）。さらに、メンデルランダム化研究から HDL-C と CV リスクの関連性はなく、HDL-C 生成を調節する（内皮リパーゼ、Apo A1、及びレシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ）遺伝子の変異や HDL-C 高値をもたらす遺伝子の変異によって、CV リスクが低下することはないことが示された（Haase et al., 2010; Haase et al., 2012; Voight et al., 2012）。加えて、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬（dalcetrapib 及び evacetrapib）などの HDL-C を増加させる作用機序をもつ治療薬は、CV イベント発生率及び／又はアテローム性動脈硬化の進行に対して有用性を示せなかった（Lincoff et al., 2017; Schwartz et al., 2012）。したがって、HDL-C のみの変化によって CV リスクが調節されるとは考えられない。

さらに、*ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異と心保護作用との関連性について、これは臨床的な脂質表現型（HDL-C 低値を含む）ではあるが、CV アウトカムに対する正味の関連性については明らかに心保護的な作用があるといえる。エビナクマブ投与により *ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異保有者でみられるすべての脂質表現型（HDL-C の低下を含む）が反映されることから、エビナクマブを投与した患者において CAD に対する同様のベネフィットがあるというさらなる確信が得られる。

最後に、HDL-C の低下は、アテローム生成性リポタンパクが著しく低下する状況下で起こる。エビナクマブ投与により、ベースラインから Week 24 までの Apo B／Apo A1 比は、エビナクマブ群（-0.22）において、プラセボ群（-0.03）と比較して臨床的意義のある低下が認められた

（Module 2.7.3 Figure 23）。以上より、これらのデータはヒト遺伝学的研究においてみられた臨床的な脂質表現型と一致しており、ANGPTL3 阻害下では、HDL-C 低下が及ぼす未知の効果をアテローム生成性リポタンパクの低下が上回っていることを示唆している。

4.7.3. アポリポタンパク B

エビナクマブの投与により、Apo B が約 41%低下した。R1500-CL-1629 試験における試験全体集団のベースラインの Apo B 平均値は 171.4 mg/dL（1.7 mmol/L）であった（Module 2.7.3 Table 10）。DBTP 中の Apo B のベースラインから Week 24 までの変化率はエビナクマブ群では-41.4%であり、プラセボ群では-4.5%であった（Module 2.7.3 Section 3.2.2.6）。OLTP では、エビナクマブを継続した患者では Apo B の低下が Week 48 まで持続し（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Figure 8）、プラセボからエビナクマブに切り替えた患者は、DBTP 中にエビナクマブ群でみられたのと同程度の Apo B 低下がみられた（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Figure 8）。

ピボタル第 3 相試験（R1500-CL-1629 試験）においてみられた結果と一致して、R1500-CL-1719 試験の全体集団では、Apo B のベースラインから Week 24 までの変化率の平均値は-36.98%であった（Module 2.7.3 Section 3.2.2.6）。Apo B 変化率の平均値の低下は、エビナクマブ継続投与群（-34.60%）と比較してエビナクマブ新規投与群（-41.19%）においてやや大きかった。

R1500-CL-1719 試験の青年患者集団では、Apo B のベースラインから Week 24 までの変化率の平均値は-49.80%であった（Module 2.7.3 Section 3.2.2.6）。同様に、小児患者集団（R1500-CL-17100 試験、パート B）では、エビナクマブの 15 mg/kg IV Q4W 投与による Apo B のベースラインから Week 24 までの変化率の平均値は-41.3%であった。

4.8. *ANGPTL3* 遺伝子 LOF 型変異による CV ベネフィットの遺伝学的エビデンスとエビナクマブによる脂質表現型再現との関連性

ANGPTL3 遺伝子の LOF 型変異保有者では非保有者と比較して LDL-C、TG、HDL-C 及び Apo B の値が低く、遺伝学的研究によって保有者では非保有者と比較して CAD リスクが低下することが示された。特に、Regeneron Genetics Center により研究で、*ANGPTL3* 遺伝子のヘテロ接合体性 LOF 型変異保有者では、非保有者と比べて LDL-C（-10.48%）、TG（-30.16%）及び HDL-C（-7.03%）が低値であることが示された。同変異保有者では、Apo B 値も著しく低値であった。本研究では、*ANGPLT3* 遺伝子の LOF 型変異保有者では、非保有者と比較して CAD のオッズ比が 34%低いことも示された。遺伝子型による LDL-C の低下についても、*ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異でみられる CAD に対する保護作用は、承認された脂質低下療法の標的をコードする遺伝子（*HMGCR*、*NPC1L1*、*PCSK9* など）を含む他の遺伝子の変異でみられる保護作用よりも有意に大きい（Lotta et al., 2018）。保護作用がより大きいことは、LDL-C とは無関係な CAD リスク因子である TG 低下とのさらなる関連による可能性がある。

エビナクマブ投与により、小児、青年及び成人 HoFH 患者において LDL-C、HDL-C、TG 及び Apo B の値が著しく低下し、*ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異に関する遺伝学的研究においてみられた脂質表現型が再現された。ANGPTL3 に対する薬理学的な機能阻害に基づく CV リスクの低下の程度は、ANGPTL3 の生涯にわたる低下によるものとは異なると考えられるが、これらのデータから、定性的にエビナクマブ投与により CV リスクが低下することが予測され、エビナクマブ投与が CV リスクを上昇させるという仮説とは相容れないことが裏付けられた。

4.9. 有効性の持続

成人及び青年 HoFH 患者においてエビナクマブの投与の有効性が 24 週間を超えて持続するというエビデンスは、R1500-CL-1629 試験の 24 週間の OLTP 及び長期 OL 試験である R1500-CL-1719 試験のデータにより裏付けられる。R1500-CL-1629 試験では、予定された 48 週間のエビナクマブ投与後、LDL-C のベースラインからの低下率は 42.70%であった（Module 2.7.3 Figure 31）。LDL-C でみられたこの低下は、DBTP 中にみられた低下と同程度であった（Module 2.7.3 Section 5.1）。有効性は、地理的地域、アフェレシスの実施有無、又は遺伝子変異タイプにかかわらず維持された。

R1500-CL-1719 試験では、エビナクマブ継続投与群に組み入れられた親試験（R1500-CL-1629 試験）からの患者に効果の持続性が示され、親試験 R1500-CL-1629 試験の期間中（最長 48 週のエビナクマブの投与）、脂質パラメータの低下が継続中の試験においても 120 週間以上維持された（Module 2.7.3 Section 5.2）。R1500-CL-1719 試験の青年患者集団全体でも効果の持続が認められ、継続中の本試験において、LDL-C のベースラインからの低下が少なくとも Week 88 まで持続した。ベースラインから Week 88 までの変化率の平均値（SD）は-44.95%（39.078）であった。

第 3 相試験からのデータは、他の脂質低下療法と併用投与した場合にベースライン後の初回脂質測定時点（Week 8）で CV リスクと関連する複数の脂質パラメータを低下させるという、エビナクマブの治療薬としての可能性を裏付けるものである。このベースラインからの低下は、少なくとも試験全体集団では Week 120 まで、青年患者集団では Week 88 まで維持され、各時点以降はデータが得られた患者がほとんどいなかったため、測定結果のばらつきが大きくなった（Module 2.7.3 Section 2.3.2.2）。

小児 HoFH 患者においてエビナクマブ投与の有効性が 24 週間を超えて持続するというエビデンスは、現在継続中の R1500-CL-17100 試験のパート B 及びパート C（20 例）の併合解析からのデータにより裏付けられた（Module 2.7.3 Figure 33）。LDL-C 計算値のベースラインから Week 48 までの変化率の平均値（SD）は-39.71%（19.850）であった（Module 2.7.3 Section 5.3）。ベースラインから Week 48 までの変化率は、パート B と比較してパート C において小さく、これは、データが得られた患者数が 3 例以下であったこと、6 例においてアフェレシスの頻度が変更されたこと、及び脂質低下療法を遵守しなかった 1 例に LDL-C が最大 90%上昇したことにある。

4.10. 有効性の結論

成人、青年及び小児 HoFH 被験者から得られたデータから、エビナクマブ（15 mg/kg IV Q4W で投与する）が HoFH 患者に対する画期的治療薬であり、重要なアンメットメディカルニーズに応え得ることが示された：

- 無作為化、DB、プラセボ対照試験（R1500-CL-1629 試験の DBTP）において、成人及び青年（12 歳以上）HoFH 患者に対するエビナクマブの投与により、Week 24 時点で LDL-C の統計的に有意かつ臨床的意義のある低下がみられた。
- R1500-CL-1629 試験の DBTP の結果は、最長約 188 週間（3 年超）の有効性の持続を示した R1500-CL-1629 試験の OLTP 及び継続中の R1500-CL-1719 試験の結果により裏付けられた。
- 小児患者を対象とした第 3 相試験（R1500-CL-17100 試験、パート B）では、エビナクマブ投与を受けた患者の大多数で、LDL-C 値を 50%超低下させる効果を有していた。また、エビナクマブは、CV リスクの上昇に関連することが知られている Apo B、non-HDL-C、TC 及び Lp(a)などの他のリポタンパクや脂質値をも著しく低下させた。5〜11 歳の小児患者における有効性は、エビナクマブが現在承認され、入手可能な地域の成人及び青年患者で認められた有効性と同程度であった。
- すべての患者において、遺伝子の変異型にかかわらず、LDL-C が平均約 50%低下した。これは、他の脂質低下療法では達成されておらず、特にヌル／ヌル変異又はネガティブ／ネガティブ変異保有者においては達成されていない。エビナクマブを脂質低下療法と併用した場合では、LDL-C の低下は FH 患者に対する治療ガイドラインで推奨される基準を達成、又はそれ以上であった（Section 1.4.3）。
- 青年及び小児 HoFH 患者における有効性は、成人患者集団で認められた LDL-C 低下の程度と一致した。
- 基礎治療としての脂質低下療法（アフェレシスを含む）にかかわらず、すべての患者において LDL-C 平均低下率は約 50%であった。R1500-CL-1629 試験の DBTP 及び小児患者を対象とした R1500-CL-17100 試験の両方のデータから、米国の FH 基準（冠動脈性心疾患では LDL-C 値 300 mg/dL 以上、末梢動脈疾患では LDL-C 値 160 mg/dL 以上）及び治験実施計画書に従った EU のアフェレシス基準［LDL-C 値 160 mg/dL 超（一次予防）、又は LDL-C 値 120 mg/dL 超（二次予防）］に基づいて、エビナクマブの投与によりアフェレシスの頻度が低下する、あるいはアフェレシスの必要性が低下する可能性があることが示唆された。

- アテローム生成性リポタンパクや脂質パラメータ（Apo B、non-HDL-C、TC、TG など）の統計的に有意かつ臨床的意義のある低下は、初回投与からの 2 週間後にはみられ、その低下は持続した。
- エビナクマブによる ANGPTL3 阻害作用は、LDL-C、TG、HDL-C 及び他の脂質パラメータ、並びに *ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異保有者でみられる脂質表現型を反映するリポタンパクの低下をもたらし、エビナクマブ投与により *ANGTPL3* 遺伝子の LOF 型変異でみられるような心保護作用も得られる可能性があることが示唆された。

5. 安全性の概括評価

5.1. 安全性評価計画

5.1.1. 重要な非臨床データ

予定する適応症、予定する投与経路、及びヒトへの予定投与期間を考慮した包括的な非臨床毒性プログラムにおいてエビナクマブを評価した（Module 2.4 非臨床に関する概括評価）。エビナクマブはラット及びサルにおいて忍容性が良好であり、ラットで最長 13 週間、サルで 26 週間にわたる試験期間中、明らかな有害作用はみられなかった。エビナクマブに関連する作用は TG、HDL-C 及び TC の低下のみであり、エビナクマブの意図される薬理作用と一致していた。有害作用がなかったため、無毒性量（NOAEL）は評価した最高用量である 100 mg/kg/dose（IV 又は SC 投与）と考えられた。

妊娠ラットがエビナクマブに曝露したときの忍容性は良好で、母動物にも胚・胎児にも毒性はみられなかったことから、ラットにおける発生 NOAEL は 100 mg/kg/dose であった。ウサギではすべての用量（1 mg/kg の低用量を含む）で母動物に明らかな毒性が生じ、5 mg/kg 以上で催奇形性がみられたため、発生 NOAEL は 1 mg/kg/dose と考えられた。これらの所見とヒトとの関連性は、ウサギとヒトでベースラインも妊娠中も脂質値に大きな差があるため、明らかではない。

幼若ラット及びウサギがエビナクマブに曝露したときの忍容性は良好で、エビナクマブに関連する所見は薬理作用で予想される TG、HDL-C 及び／又は TC の低下のみであった。したがって、幼若ラット及びウサギにおける NOAEL は、それぞれ、投与した最高用量である 100 mg/kg/dose 及び 300 mg/kg/dose であると考えられた。

がん原性リスク評価から、エビナクマブの長期投与によりがんの発症リスクは上昇しないことが示された（Module 4.2.3.4.2）。

5.1.2. *ANGPTL3* 遺伝子 LOF 型変異保有者における安全性の遺伝学的エビデンス

ANGPTL3 遺伝子の LOF 型変異保有者をヒト遺伝子モデルとして評価することで、薬理学的な ANGPTL3 阻害作用による潜在的な安全性への影響を検討可能である。遺伝子変異は受胎時に無作

為に受け継がれ生涯を通じて固定されるため、このヒト遺伝学的研究は、比較的小規模な患者集団を対象とした薬理学的な阻害薬を用いた短期間の臨床試験から得られる知見よりも、ANGPTL3 の長期的な阻害による影響についての情報を得るのに役立つ。

全体として、*ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異保有者では、肝疾患、2 型糖尿病、及び神経学的疾患などのような、HoFH に対して用いられる既存の治療においてみられる安全性上の問題はみられない（Module 2.7.4 Section 1.1.1.3）。*ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異は、がんのリスク、全死亡率、又は親の死亡時の年齢とは関連がなかった。さらに、ヒト遺伝学的研究から、*ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異保有者において、ASCVD に対する潜在的なベネフィットがあることが示唆された（Section 1.4.5）。これは、この集団でみられる HDL-C の低値によって、CV 疾患リスクが上昇していないことを示すものであった。

ANGPTL3 遺伝子の LOF 型変異保有者 650 例以上を含む 275,000 例を超える欧州人を対象とする遺伝学的研究から、*ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異と、臨床表現型及び疾患アウトカムとの関連が推定された（Module 5.3.5.4. Cardiovascular Risk and Other Clinical Phenotypes in People with Loss-of-Function Genetic Variants in ANGPTL3）。臨床アウトカムについての仮説を立てないフェノムワイド相関解析を実施し、注目すべき特定の事象についても解析を実施した（Module 2.7.4 Section 1.1.1.3）。

肝臓の脂肪蓄積、損傷、又は線維症：*ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異保有者は、非保有者とほぼ同程度の血中肝トランスアミナーゼ及び腹部の磁気共鳴画像検査における肝脂肪分布、並びにほぼ同程度の線維症又は肝硬変のリスクがあった（Module 5.3.5.4. Cardiovascular Risk and Other Clinical Phenotypes in People with Loss-of-Function Genetic Variants in ANGPTL3 Section 4.4.1）。

2 型糖尿病：*ANGPTL3* 遺伝子のホモ接合体性 LOF 型変異保有者は、非保有者又はヘテロ接合体性 LOF 型変異保有者と比較して著しく血糖値が低く、かつインスリン感受性が高く（Robciuc et al., 2013）、ANGPTL3 を長期的に完全に阻害することにより、血糖コントロールに対して有害ではなく、むしろ有益な作用をもたらす可能性が示唆された。この仮説は、ANGPTL3 を阻害したマウスモデルを用いたインスリン感受性に対するベネフィットと一致する（Graham et al., 2017）。

神経学的特性及び疾患：*ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異と 6 つの神経学的特性（5 つの認知特性及び 1 つの神経症傾向スコアを含む）の間に、統計学的に有意な関連は認められなかった。さらに、LOF 型変異と神経学的バイナリアウトカムとの間に、統計学的に有意な関連は認められなかった（Module 5.3.5.4. Cardiovascular Risk and Other Clinical Phenotypes in People with Loss-of-Function Genetic Variants in ANGPTL3 Section 4.4.3）。

がん及び死亡時の年齢：*ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異は、がんのリスク、全死亡率、又は親の死亡時の年齢（寿命の遺伝的要素に関する遺伝学的研究で一般に用いられている表現型）との関連はなかった（Timmers et al., 2019）。*ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異保有者に対して父親の死亡時の年齢が高いこととは名目上有意な関連性が認められたが、死亡時の年齢又は母親の死亡時の年齢と

は関連がなかった（Module 5.3.5.4. Cardiovascular Risk and Other Clinical Phenotypes in People with Loss of-Function Genetic Variants in ANGPTL3 Section 4.4.4）。

*フェノムワイド相関解析：*仮説のないフェノムワイド相関解析により、*ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異と 735 の連続的形質及び 417 の一般的な臨床診断との関連性を推定した。これらの解析において、*ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異は、15 の連続的形質と 2 つの臨床診断に関連していた。15 の連続的形質との関連のうち、14 は脂質値が低く、1 つは臨床検査値異常の件数を臨床検査の実施件数で除した比率が低いことに関連していた。2 つの臨床診断との関連は、高脂血症又はリポタンパク代謝障害と診断されるオッズ比が低いことに関連していた。いずれかの疾患アウトカムにおけるリスクが高いことと、統計的に有意な関連は認められなかった（Module 5.3.5.4. Cardiovascular Risk and Other Clinical Phenotypes in People with Loss-of-Function Genetic Variants in ANGPTL3 Section 4.4.5）。

これらを総合すると、本研究の結果、自然発生的な遺伝子変異による ANGPTL3 の長期的な阻害は、有害な臨床アウトカムを明らかに増加させることはないことが示された。

5.1.3. 臨床安全性評価

非臨床試験でみられた結果を踏まえ、臨床試験で用いた通常の安全性評価［有害事象（AE）、死亡、重篤な AE（SAE）、特に注目すべき有害事象（AESI）、治験薬の投与中止、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、及び心電図（ECG）］は、エビナクマブの安全性についての包括的評価として妥当と考えられた。

AESI の分類は、エビナクマブ（モノクローナル抗体）の物理化学的性質、及び新薬における一般的な懸念事項（過量投与や妊娠への影響など）に基づき選択した。さらに、遺伝学的研究のデータからは ANGPTL3 の阻害は他の脂質低下療法に関連する安全性上のリスクをもたらさないことが示唆されたが、AESI にはその他脂質低下療法による以下の理論上の懸念事項が含まれた［エビナクマブプログラムにおける潜在的な AESI であると考えられた事象：アナフィラキシー反応、一般的なアレルギー事象、注入に伴う反応、肝障害／肝酵素の上昇、妊娠、症候性の治験薬過量投与、神経認知事象、神経系事象、糖尿病の新規発症、糖尿病又は糖尿病合併症（ベースライン時に糖尿病を有する患者）、膵炎、白内障、免疫複合体疾患、及び筋肉関連事象／クレアチンキナーゼ（CK）の上昇］（Module 2.7.4 Table 43）。

HoFH 患者は CV 合併症のリスクが高いため、臨床イベント委員会（CEC）が、事前に規定された CV イベント及びすべての死亡を（必要な場合は盲検下で）定義、検証、及び分類する責任を負った（Module 2.7.4 Section 1.1.6.3.3）。これらには、冠動脈疾患死、非致死性心筋梗塞、致死性及び非致死性虚血性脳卒中、入院を要する不安定狭心症、入院を要するうっ血性心不全、及び虚血による冠動脈血行再建術の分類が含まれた。

エビナクマブの臨床開発プログラムからの安全性データを、Table 7 に示す通り併合した（Module 2.7.4 Section 1.1.6 にて要約する）。他のすべての試験における患者の年齢が 12 歳以上であることから、小児患者を対象とした継続中の第 3 相試験（R1500-CL-17100 試験）の安全性データは、本承認申請用の併合データプールのいずれにも含めなかった。R1500-CL-1629 試験及び R1500-CL-1719 試験に参加した日本人患者集団について安全性データのサブグループ解析を実施し（Module 2.7.4 Section 2.2）、Section 4.6.5 で検討した。

Table 7:　Studies Contributing to the Integrated (Pooled) Analysis of Safety Data

Study Number/Status:		Pool 1[a] Global/Cumulative	Pool 2 Placebo-controlled Studies	Pool 3 Uncontrolled Studies
HoFH				
R1500-CL-1331 (completed)		X		
R1500-CL-1629	DBTP (completed)	X	X	
	OLTP (completed)	X		X
R1500-CL-1719 (ongoing)		X		X
Persistent Hypercholesterolemia				
R1500-CL-1643[b]	DBTP (completed)	X	X	
	OLTP (completed)	X		X

DBTP, Double-blind Treatment Period; Open-label Treatment Period
[a] The Global Pool includes exposure data from all IV dose regimens.
[b] Only data from R1500-CL-1643 Group B (IV) are included in this marketing application.
Source: Module 2.7.4 Table 10

プール 1 – グローバル（累積）プール

プール 1 は、1 例が 2 つ以上の試験に参加していることを考慮し、各患者のエビナクマブ IV 投与の正確な累積曝露を示す。本グローバルプールについては、試験デザインが不均一であったことから、安全性解析を実施しなかった。

プール 2 - プラセボ対照試験プール

プール 2 は、安全性併合解析の主要なプールである。プール 2 の目的は、併合プラセボ群のデータをベースとなる有害事象発生率の推定値として用い、薬剤に関連する潜在的な事象を特定することである。プール 2 は R1500-CL-1629 試験（HoFH 患者）及び R1500-CL-1643 試験（難治性高コレステロール血症患者）の DBTP からのデータを併合したものであり、盲検下で実施されたこと（治験担当医師、患者及び治験依頼者のいずれも投与群及び脂質値を知らされなかった）、及び各投与群の曝露期間が同程度であることから、報告バイアスが最も少ないデータを含むと判断した。これら 2 試験の DBTP 及び試験デザインの要素は同様であった。

プール 3 - 非対照試験プール

プール 3 には OL 下でエビナクマブを投与した追加患者からの安全性データを組み込み、長期安全性データを示す。各試験の試験デザイン要素（評価項目、評価スケジュール、及び症例報告フォームなど）は同様であり、OL データを併合する目的で事前に計画されたものであった。なお、OL の R1500-CL-17100 試験はプール 3 に含まれていなかった。

5.2. 曝露の程度

プール 1（グローバル）において、223 例がエビナクマブの IV 投与を受け、総曝露期間は 4825.1 ヵ月（402.1 人年）であった（Module 2.7.4 Section 1.2.2.2）。計 113 例（95.0%）の HoFH 患者がエビナクマブを 15 mg/kg IV Q4W で 52 週間以上投与され、うち 28 例（23.5%）が 156 週間以上投与を受けた。

プール 2（プラセボ対照試験、117 例）では、24 週間にわたり治験薬に曝露する DBTP を完了した患者の割合は、エビナクマブ 15 mg/kg IV 投与群で 82.7%、プラセボ群で 81.5%であった（Module 2.7.4 Section 1.2.2.3）。HoFH 患者を対象としたピボタル第 3 相試験（R1500-CL-1629 試験）から、エビナクマブ群の 38 例（86.4%）及びプラセボ群の 17 例（81.0%）が、24 週間にわたり治験薬に曝露する DBTP を完了した（Module 2.7.4 Section 1.2.2.1）。

プール 3（非対照試験、206 例）では、エビナクマブ投与全体群における治験薬投与回数の平均値（SD）は 20.04（10.166）回であり、治験薬曝露期間の平均値（SD）は 80.97（41.189）週間であった。計 103 例（50.0%）が 52 週間以上曝露し、67 例（32.5%）が 104 週間以上曝露した（Module 2.7.4 Section 1.2.2.4）。青年患者集団（14 例）では、エビナクマブ投与全体群の治験薬投与回数の平均値（SD）は 24.07（6.391）回であり、治験薬曝露期間の平均値（SD）は 97.22（25.362）週間であった。

小児を対象とした OL 試験（R1500-CL-17100 試験のパート B＋C）では、患者 20 例の投与回数の平均値（SD）は 12.75（1.482）回であり、治験薬曝露期間の平均値（SD）は 51.63（5.283）週間であった（Module 2.7.4 Section 1.2.2.5）。

5.3. 有害事象

5.3.1. 有害事象の概要

プール 2 において、試験治療下で発現した有害事象（TEAE）を発現した患者の割合は、群間で均衡がとれていた（各投与群で約 74%）（Table 8）。重篤な TEAE を 1 件以上発現した患者の割合は、エビナクマブ投与全体群で 8.5%、エビナクマブ 15 mg/kg IV 投与群で 9.9%、プラセボ群で 1.9%であった。治験薬の投与中止に至った TEAE を 1 件以上発現した患者の割合は、エビナクマブ投与全体群で 3.4%、エビナクマブ 15 mg/kg IV 投与群で 2.5%、プラセボ群で 1.9%であった。死亡例は報告されなかった。

Table 8: Overview of Treatment-Emergent Adverse Events – Pool 2 Placebo-Controlled Studies (Double-Blind Safety Analysis Set)

	Placebo IV Q4W (N=54)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=81)	All Evinacumab IV Doses [1] (N=117)
Patients with any TEAE	40 (74.1%)	60 (74.1%)	87 (74.4%)
Patients with at least one serious TEAE	1 (1.9%)	8 (9.9%)	10 (8.5%)
Patients with at least one TEAE resulting in discontinuation of treatment	1 (1.9%)	2 (2.5%)	4 (3.4%)
Patients with any TEAE resulting in death	0	0	0

Double-blind treatment periods of placebo-controlled studies:1629 and 1643
MedDRA (Version 22.0) coding dictionary applied. TEAE: Treatment Emergent Adverse Events
[1] Evinacumab doses include 5 mg/kg (1643 only) and 15 mg/kg
Source: Module 2.7.4 Table 31

最長 163.9 週間曝露した患者が含まれるプール 3 においては（Module 2.7.4 Table 17）、エビナクマブ投与全体群の 166 例（80.6%）に 1 件以上の TEAE が発現した（Table 9）。治験薬の投与中止に至った TEAE が 3 例に発現し、CV 死（治験薬と関連なしと判断された）が 2 件認められた（Module 2.7.4 Section 2.1.5.3.1）。治験薬の投与中止に至った妊娠が 3 例に認められた。計 34 例（16.5%）に 1 件以上の重篤な TEAE が発現したが、いずれも治験薬と関連なしと判断された（Module 2.7.4 Section 2.1.1.3.1）。

Table 9: Overview of Treatment-Emergent Adverse Events – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-Label Safety Analysis Set)

	New Evinacumab [1] (N=97)	Continue Evinacumab [2] (N=109)	Total Evinacumab 15 mg/kg (N=206)
Patients with any TEAE	72 (74.2%)	94 (86.2%)	166 (80.6%)
Patients with at least one serious TEAE	12 (12.4%)	22 (20.2%)	34 (16.5%)
Patients with at least one TEAE resulting in discontinuation of treatment	0	3 (2.8%)	3 (1.5%)
Patients with any TEAE resulting in death	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (1.0%)

DBTP, double-blind treatment period; OLTP, open-label treatment period; TEAE, treatment-emergent adverse event.
Open-label periods of studies: 1629, 1643, and 1719 (excluding patients who participated in the 1331 parent study).
[1] Patients who were randomized to placebo in 1629/1643 DBTP and then received evinacumab in OLTP, or evin-naive patients enrolled in 1719.
[2] Patients who were randomized to evinacumab in 1629/1643 DBTP and also received evinacumab in OLTP.
Source: Module 2.7.4 Table 32

プール 3 の青年患者集団では、エビナクマブ投与全体群で 12 例（85.7%）に 1 件以上の TEAE が発現した（Module 2.7.4 Table 33）。治験薬の投与中止又は死亡に至った TEAE が発現した患者はいなかった。1 例（7.1%）に 1 件以上の重篤な TEAE が発現した（Module 2.7.4 Section 2.1.1.3.2）。

小児患者を対象とした試験［R1500-CL-17100 試験（プール 3 に含まれていない）］においては、パート A で 6 例中 5 例（83.3%）に 1 件以上の TEAE が発現した。SAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、又は死亡に至った TEAE が発現した患者はいなかった（Module 2.7.4 Section 2.1.1.4）。併合集団（パート B＋C、20 例）では、95.0%に 1 件以上の TEAE が発現した。1 例（5.0%）に SAE が発現した。治験薬の投与中止又は死亡に至った TEAE が発現した患者はいなかった。

5.3.2. 比較的よくみられる有害事象

プール 2 において、エビナクマブ投与全体群の 5%以上に発現し、プラセボ群とよりも高い割合（2%以上の差）で発現した TEAE は、悪心（5.1% vs 1.9%）、インフルエンザ様疾患（7.7% vs 5.6%）、四肢痛（5.1% vs 0%）、及び浮動性めまい（6.0% vs 0%）であった（Table 10）。インフルエンザ様疾患を除き、これらの事象はエビナクマブ 15 mg/kg 投与群においてプラセボ群よりも高い割合（2.0%以上の差）で発現した。さらに、上咽頭炎が発現した患者の割合は、エビナクマブ 15 mg/kg 投与群（16.0%）でプラセボ群（13.0%）と比べて高かった。この差はエビナクマブ投与全体群とプラセボ群間ではみられなかった。悪心、インフルエンザ様疾患、四肢痛、浮動性めまいの TEAE はいずれも重篤又は重度ではなかった（Module 2.7.4 Section 2.1.2）。プラセボ群の 5.0%以上に発現し、かつエビナクマブ投与全体群よりも高い割合（2.0%以上の差）で発現した TEAE は、下痢（5.6% vs 2.6%）、筋肉痛（11.1% vs 5.1%）、関節痛（5.6% vs 3.4%）、頭痛（20.4% vs 9.4%）、及び高血圧（5.6% vs 2.6%）であった（Table 10）。

Table 10: Number (%) of Patients with TEAEs (by Primary SOC and PT) that Occurred in ≥ 5% of Patients – Pool 2 Placebo-Controlled Studies (Double-Blind Safety Analysis Set)

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo IV Q4W (N=54)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=81)	All Evinacumab IV Doses [1] (N=117)
Patients with at least one TEAE	40 (74.1%)	60 (74.1%)	87 (74.4%)
胃腸障害	11 (20.4%)	17 (21.0%)	28 (23.9%)
悪心	1 (1.9%)	4 (4.9%)	6 (5.1%)
下痢	3 (5.6%)	2 (2.5%)	3 (2.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (16.7%)	19 (23.5%)	27 (23.1%)
インフルエンザ様疾患	3 (5.6%)	6 (7.4%)	9 (7.7%)
感染症および寄生虫症	10 (18.5%)	26 (32.1%)	36 (30.8%)
上咽頭炎	7 (13.0%)	13 (16.0%)	16 (13.7%)
筋骨格系および結合組織障害	11 (20.4%)	17 (21.0%)	28 (23.9%)
背部痛	2 (3.7%)	3 (3.7%)	6 (5.1%)
筋肉痛	6 (11.1%)	2 (2.5%)	6 (5.1%)
四肢痛	0	3 (3.7%)	6 (5.1%)
関節痛	3 (5.6%)	2 (2.5%)	4 (3.4%)
神経系障害	12 (22.2%)	14 (17.3%)	20 (17.1%)
頭痛	11 (20.4%)	9 (11.1%)	11 (9.4%)
浮動性めまい	0	5 (6.2%)	7 (6.0%)
血管障害	4 (7.4%)	5 (6.2%)	9 (7.7%)
高血圧	3 (5.6%)	0	3 (2.6%)

Double-blind treatment periods of placebo-controlled studies:1629 and 1643
MedDRA (Version 22.0) coding dictionary applied. TEAE: Treatment Emergent Adverse Events; SOC: System organ class, PT: preferred term.
A patient who reported 2 or more TEAEs with the same preferred term is counted only once for that term.
A patient who reported 2 or more TEAEs with different preferred terms within the same system organ class is counted only once in that system organ class.
SOC is sorted alphabetically and PT sorted by decreasing frequency of the all evinacumab IV doses group.
[1] Evinacumab doses include 5 mg/kg (1643 only) and 15 mg/kg
Source: Module 2.7.4 Table 34

プール 3 の全体集団における TEAE プロファイルはプール 2 で観察された TEAE プロファイルと同様であり、曝露の増加に伴う新たな安全性シグナルはみられなかった（Module 2.7.4 Section 2.1.2.1.3.1）。プール 3 においていずれかの投与群で患者の 5%以上に発現した TEAE について、発現した患者の割合を Table 11 に示す。プール 3 の青年患者集団でみられた AE プロファイルは、全体集団でみられた AE プロファイルと同様であった。プール 3 においていずれかの投与群において患者の 10%以上に発現した TEAE について、発現した患者の割合を Module 2.7.4 Table 37 に示す。上咽頭炎（42.9%）、悪心（21.4%）、胃腸炎（21.4%）、及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（21.4%）が、青年患者集団のエビナクマブ投与全体群で最も多い TEAE であった。

Table 11: Number (%) of Patients with TEAEs (by Primary SOC and PT) that Occurred in ≥ 5% of Patients in Any Group – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-Label Safety Analysis Set Total Population)

Primary SOC PT	New Evin [1] (N=97)	Continue Evin [2] (N=109)	Total Evin 15 mg/kg (N=206)
Patients with at least one TEAE	72 (74.2%)	94 (86.2%)	166 (80.6%)
胃腸障害	26 (26.8%)	28 (25.7%)	54 (26.2%)
悪心	8 (8.2%)	5 (4.6%)	13 (6.3%)
下痢	4 (4.1%)	8 (7.3%)	12 (5.8%)
歯痛	7 (7.2%)	4 (3.7%)	11 (5.3%)
腹痛	6 (6.2%)	3 (2.8%)	9 (4.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	33 (34.0%)	29 (26.6%)	62 (30.1%)
インフルエンザ様疾患	9 (9.3%)	13 (11.9%)	22 (10.7%)
胸痛	5 (5.2%)	3 (2.8%)	8 (3.9%)
発熱	5 (5.2%)	3 (2.8%)	8 (3.9%)
感染症および寄生虫症	50 (51.5%)	62 (56.9%)	112 (54.4%)
上咽頭炎	18 (18.6%)	15 (13.8%)	33 (16.0%)
尿路感染	8 (8.2%)	12 (11.0%)	20 (9.7%)
コロナウイルス感染	9 (9.3%)	7 (6.4%)	16 (7.8%)
上気道感染	7 (7.2%)	9 (8.3%)	16 (7.8%)
胃腸炎	7 (7.2%)	6 (5.5%)	13 (6.3%)
臨床検査	16 (16.5%)	15 (13.8%)	31 (15.0%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (5.2%)	2 (1.8%)	7 (3.4%)
筋骨格系および結合組織障害	24 (24.7%)	29 (26.6%)	53 (25.7%)
関節痛	11 (11.3%)	5 (4.6%)	16 (7.8%)
背部痛	7 (7.2%)	9 (8.3%)	16 (7.8%)
筋肉痛	5 (5.2%)	3 (2.8%)	8 (3.9%)
四肢痛	7 (7.2%)	1 (0.9%)	8 (3.9%)
神経系障害	18 (18.6%)	21 (19.3%)	39 (18.9%)
頭痛	14 (14.4%)	11 (10.1%)	25 (12.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (19.6%)	19 (17.4%)	38 (18.4%)
咳嗽	7 (7.2%)	5 (4.6%)	12 (5.8%)
口腔咽頭痛	5 (5.2%)	3 (2.8%)	8 (3.9%)

TEAE, treatment emergent adverse events; SOC, System Organ Class, PT: Preferred Term.
Open-label periods of studies: 1629, 1643, and 1719 (excluding patients who participated in the 1331 parent study).
MedDRA (Version 22.0) coding dictionary applied.
A patient who reported 2 or more TEAEs with the same preferred term is counted only once for that term.
A patient who reported 2 or more TEAEs with different preferred terms within the same system organ class is counted only once in that system organ class.

SOC is sorted alphabetically and PT sorted by decreasing frequency of the Total Evin doses group.
[1] Patients who were randomized to placebo in 1629/1643 DBTP and then received evinacumab in OLTP, or evin-naive patients enrolled in 1719.
[2] Patients who were randomized to evinacumab in 1629/1643 DBTP and also received evinacumab in OLTP.
Source: Module 2.7.4 Table 36

小児患者を対象とした OL 試験（R1500-CL-17100 試験）では、比較的よくみられた TEAE は、プール 2 及びプール 3 でみられたものと概ね同様であった。パート A において 2 例（33.3%）に発現した TEAE は、ビタミン D 欠乏、咳嗽、口腔咽頭痛、及びアレルギー性鼻炎であった（Module 2.7.4 Section 2.1.2.1.4）。併合集団（パート B + C、20 例）では、最も高頻度に発現した TEAE は COVID-19（75.0%）及び発熱（25.0%）であった。

5.3.3. 死亡

プール 2 において、エビナクマブ又はプラセボを投与した患者に死亡例は報告されなかった（Module 2.7.4 Section 2.1.5）。プール 3 においては、2 件の CV 死（5[redacted] 歳女性及び 5[redacted] 歳男性）がみられ、2 例とも治験薬との関連なしと判断された。これらの 2 例の叙述は Module 2.7.4 Appendix 1 及び Module 5.3.5.1 R1500-CL-1719 Section 8 に記載する。

5.3.4. その他の重篤な有害事象

プール 2 において、エビナクマブ投与全体群の 10 例（8.5%）に 13 件の重篤な TEAE が発現した。15 mg/kg IV 投与群では、8 例（9.9%）に 9 件の重篤な TEAE が発現した。プラセボ群では 1 例（1.9%）に 1 件の重篤な TEAE が発現した（Module 2.7.4 Table 40 及び Section 2.1.6.1.2）。

エビナクマブ 15 mg/kg 投与群（R1500-CL-1643 試験）の 1 例にアナフィラキシー反応の重篤な TEAE が発現し、重症度は中等度と報告され、治験薬と関連ありと判断された。また、本事象は AESI と判断されたため、Section 5.3.6 にて詳述する。

プール 2 においてエビナクマブ投与を受けた患者に発現したその他の重篤な TEAE は、エビナクマブとは関連しないと判断された。これら事象のうちいくつかは、患者の基礎疾患によると考えられる CV イベントであり、その他は併用薬、怪我又はその他の背景にあった医学的症状が原因であった。重要なこととして、心イベントを除き、これらの事象間に共通性はみられなかった。

プール 3 では、エビナクマブ投与全体群の 34 例（16.5%）に SAE が発現した（Module 2.7.4 Table 41 及び Section 2.1.6.1.3）。ほとんどの SAE は本質的に CV に関連するか、心イベントに関連し発現したものであり、その患者の基礎疾患を反映するものであった。これらの事象のいずれも、エビナクマブと関連なしと判断された。その他の SAE は 1 件のみしか報告されず、エビナクマブと関連なしと判断され、これらの事象に共通性はみられなかった。R1500-CL-1719 試験の青年患者集団では、エビナクマブ新規投与群の 1 例に 3 件の重篤な TEAE（動静脈瘻部合併症、血管偽動脈瘤、及び胃腸炎が同時に発生）が発現し、いずれも治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

小児を対象とした試験（R1500-CL-17100 試験）においては、併合集団（パート B＋C）の 1 例（5.0%）に 1 件の SAE が発現した。本事象は扁桃炎で、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された（Module 2.7.4 Section 2.1.6.1.4）。

これらの事象を発現した被験者に関する叙述は Module 2.7.4 Appendix 1 に記載する。

5.3.5. その他の重要な有害事象

プール 2 において、治験薬の投与中止に至った TEAE が 1 件以上発現した患者の割合は、エビナクマブ投与全体群で 3.4%、エビナクマブ 15 mg/kg IV 投与群で 2.5%、プラセボ群で 1.9%であった。2 例以上に発現した基本語（PT）はなく、事象間に共通性はみられなかった（Module 2.7.4 Table 42 及び Section 2.1.7.1.2）。

プール 3 では、エビナクマブ投与全体群の 3 例に治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した（Module 2.7.4 Section 2.1.7.1.3）。1 例で頭痛が発現し、2 例で妊娠により治験薬の投与中止に至った。治験実施計画書の規定では妊娠は TEAE とみなされなかったが、適切なデータ収集を図るため AE として収集し、TEAE の要約表で報告した。青年患者集団では治験薬の投与中止に至った TEAE は発現しなかった。

小児を対象とした試験（R1500-CL-17100 試験）においては、試験期間中に治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した患者はいなかった（Module 2.7.4 Section 2.1.7.1.4）。

5.3.6. 特に注目すべき有害事象

これら AESI の要約並びにデータ収集及び導出方法を Module 2.7.4 Table 43 及び Section 2.1.7.2 に示す。プール 2、プール 3、及び小児を対象とした試験（R1500-CL-17100 試験）では、症候性の治験薬過量投与、膵炎、又は免疫複合体疾患の TEAE の症例はみられなかった（Module 2.7.4 Section 2.1.7.2）。妊娠については Section 5.6.4 で考察する。事象が報告されたその他の AESI については以下に記載する。

アナフィラキシー反応

プール 2 において、エビナクマブ 15 mg/kg IV 投与を受けた 1 例に 1 件のアナフィラキシー反応が報告された（Module 2.7.4 Section 2.1.7.2.1）。アナフィラキシーと一致する徴候及び症状が発現するまでの時間は 2 回目の治験薬投与から 5 分以内であったことから、エビナクマブとの因果関係が示唆された。当該患者は治験薬の投与を中止した。この患者は加療を要したが、本事象は重度ではなく、さらに本事象は免疫学的な注入に伴う反応ではなかったかもしれないが、これがアナフィラキシーであった可能性を否定することはできなかった。プール 3 又は小児を対象とした試験（R1500-CL-17100 試験）においては、アナフィラキシー反応は報告されなかった。

一般的なアレルギー事象

プール 2 では、各投与群で 11.1%に一般的なアレルギー事象の TEAE が報告され、投与群間で差はみられなかった（Module 2.7.4 Section 2.1.7.2.2）。各個別の PT 又は一般的なアレルギー事象の TEAE の重症度についても、投与群間で意義のある差はみられなかった。重篤な一般的なアレルギー事象の TEAE は、エビナクマブ 15 mg/kg IV を投与した患者で 1 件（アナフィラキシー反応、Module 2.7.4 Section 2.1.7.2.1.1）発現したのみであった。

一般的なアレルギー事象の TEAE が報告された患者の割合は、プール 3（13.6%）、小児を対象とした試験（R1500-CL-17100 試験、パート B＋C）（15.0%）、及びプール 2（11.1%）でほぼ同程度であった。いずれの一般的なアレルギー事象の TEAE も重篤でなく、治験薬の投与中止に至った TEAE もなかった。

アナフィラキシー反応の 1 件を除いては、エビナクマブ投与による一般的なアレルギー事象に関する安全性上の懸念は認められなかった。しかし、エビナクマブはモノクローナル抗体であることから、過敏反応（重篤なものを含む）が発現する可能性はある。（Module 2.7.4 Section 2.1.7.2.2）。

注入に伴う反応

プール 2 では、注入に伴う反応の TEAE が報告された頻度は、エビナクマブ群［7.7%（117 例中 9 例）］においてプラセボ群［3.7%（54 例中 2 例）］よりも高かった（Module 2.7.4 Section 2.1.7.2.3）。唯一の重篤な注入に伴う反応の TEAE（アナフィラキシー反応）は、エビナクマブ 15 mg/kg IV 投与群の 1 例で報告された（上述）。エビナクマブを投与した 2 例（1.7%）が、注入に伴う反応により治験薬の投与中止に至った。治験薬の投与中止に至ったのは、2 件の注入に伴う反応の TEAE（アナフィラキシー反応及び注入部位そう痒感）のみであった。いずれの投与群においても重篤な注入に伴う反応の TEAE は報告されなかった。

プール 3 では、6.3%に注入に伴う反応の TEAE が報告された。1 件は重篤であり、この心筋梗塞の TEAE は治験担当医師により注入に伴う反応として記録された。しかし、本事象は治験実施計画書に規定された注入に伴う反応の基準（投与終了後 2 時間以内の発現）を満たさなかった。1 件の頭痛の TEAE により、治験薬の投与中止に至った。

小児を対象とした試験（R1500-CL-17100 試験）では、注入に伴う反応の AESI の報告はなかった。

上述の重篤なアナフィラキシー反応の症例を含め、エビナクマブ投与による注入に伴う反応が報告された。アナフィラキシー及び注入部位そう痒感は副作用（ADR、Section 5.3.7）として特定された。多くの症例では、こうした反応によりエビナクマブ投与中断には至らなかった（Module 2.7.4 Section 2.1.7.2.3）。

糖尿病

全体として、ベースライン時の糖尿病の有無にかかわらず、患者の血糖コントロール又は糖尿病に関して、エビナクマブの安全性上の懸念はなかった（Module 2.7.4 Section 2.1.7.2.5）。

筋肉関連事象

プール 2 では、筋骨格系および結合組織障害の器官別大分類（SOC）の TEAE を発現した患者の頻度は、全体として投与群間でほぼ同様であった（Module 2.7.4 Section 2.1.7.2.6）。いずれかのエビナクマブ群において 3%以上で報告され、プラセボ群より高頻度であった事象は、背部痛と四肢痛の 2 件のみであった。プラセボ群では、PT は異なるものの同様の TEAE がエビナクマブ群よりも高頻度で報告され、具体的には筋肉痛と関節痛だった。

プール 3 では、筋骨格系および結合組織障害の SOC の TEAE が生じた患者の割合はほぼ同様であった。3%超に報告された TEAE は、関節痛、背部痛、筋肉痛、四肢痛、及び筋骨格痛であった。

小児を対象とした試験（R1500-CL-17100 試験、パート B＋C）において、1 例（5.0%）に四肢痛の TEAE が発現した。

プール 2、プール 3、又は小児を対象とした試験（R1500-CL-17100 試験）のいずれの投与群においても、重篤な筋肉関連事象の TEAE 又は MedDRA 標準検索式（SMQ）の横紋筋融解症／ミオパチーに該当する TEAE は報告されなかった。プール 2 又はプール 3 のどちらかでエビナクマブを投与した患者において、筋肉関連事象のために治験薬の投与中止に至った患者はいなかった。

CK に関する臨床的に重要な可能性のある異常値は、プール 2 の投与群間で均衡がとれていた。プール 3 では、基準値の 10 倍超の CK 上昇のほとんどは、激しい運動が原因であった。

背部痛が ADR として特定された（Section 5.3.7）。全体として、筋肉関連事象について特定されたその他の安全性上の懸念はなかった。四肢痛は筋肉や関節の痛みを反映しており、筋肉痛と関節痛はプラセボ群において発現率が高かったことから、四肢痛の報告の不均衡が治験薬に関連している可能性が低いことを示唆している。したがって四肢痛は ADR とは判断されなかった。

肝障害

プール 2 又はプール 3 のいずれの投与群においても、SMQ による肝障害の TEAE は発現しなかった（Module 2.7.4 Section 2.1.7.2.7）。

プール 2 では、投与期間を通して肝酵素パラメータの平均値に臨床的意義のある差はみられなかった。プール 3 では、これらのパラメータの平均値に臨床的意義のある変動はみられなかった。

プール 2 では、これらの肝機能パラメータに関する臨床的に重要な可能性のある異常値の報告頻度は低く、投与群全体で同程度であった。プール 3 及び小児患者を対象とした試験（R1500-CL-17100 試験）では、肝機能パラメータに関する臨床的に重要な可能性のある異常値が少数例で報告

された。プール 2、プール 3、及び小児を対象とした試験において Hy's Law の生化学的基準を満たす可能性のある患者はいなかった。

全体として、肝 TEAE 又は臨床検査値の異常に関して、エビナクマブの安全性の懸念はなかった。

神経系事象及び神経認知事象

プール 2 において、エビナクマブ 15 mg/kg IV 投与群で発現した 1 件の非重篤な錯感覚の事象は、治験担当医師によりエビナクマブと関連なしと判断された（Module 2.7.4 Section 2.1.7.2.8）。プール 3 又は小児患者を対象とした試験（R1500-CL-17100 試験）では神経系事象は報告されなかった。このことからは、神経系事象に関してエビナクマブの安全性上の懸念は示唆されなかった。

プール 3 において、成人患者 1 例に 1 件の重篤な精神状態変化の TEAE が発現し、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された（Module 2.7.4 Section 2.1.7.2.9 ）。このことからは、神経認知事象に関してエビナクマブの安全性上の懸念は示唆されなかった。

白内障

2 例でみられた白内障（プール 2 及びプール 3 で各 1 例）は、すでに罹患していた可能性があり、治験薬と関連なしと治験担当医師により判断されたことから、白内障に関してエビナクマブの安全性上の懸念は示唆されなかった。（Module 2.7.4 Section 2.1.7.2.10）。

心血管イベントと判定された事象

上記の AESI に加えて、事前に規定した CV イベント及びすべての死亡を判定した（Section 5.1.3）。プール 2 では、CV イベントと判定された事象が 2 例に発現した（エビナクマブ 5 mg/kg IV 投与群及び 15 mg/kg IV 投与群で各 1 件）（Module 2.7.4 Section 2.1.7.3）。両事象とも虚血性心疾患の既往がある患者における虚血による冠動脈血行再建術と判定された。いずれの事象も治験薬の投与中止には至らなかった。したがって、これらの事象はエビナクマブ投与の安全性上の懸念や、CVD のエビデンスにはならないと評価された。

プール 3 では、エビナクマブ投与全体群で 13 例に CV イベントと判定された事象が発現した（Module 2.7.4 Table 66）。治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された事象はなかった。

小児を対象とした試験（R1500-CL-17100 試験）では、CV イベントは判定されなかった。

5.3.7. 副作用

ADR は、「薬剤の薬理学的作用の一部として発現する可能性がある又は発現が予測できないものであり、薬剤の使用と合理的な関連性のある望ましくない作用」と定義した。この定義には、薬剤の使用中にみられたすべての AE が含まれたわけではなく、薬剤と AE 発現の間に因果関係があるとするに足る根拠がある AE が ADR とされた。

エビナクマブの臨床データから ADR を特定するために、プール 2 の安全性データについて以下の方法でスクリーニングを行った（Module 2.7.4 Section 2.1.9 にも記載）。まず、エビナクマブのモノクローナル抗体としての性質、又は脂質低下療法としての理論的な懸念に基づいて、AESI を評価した。次にエビナクマブ投与全体群又はエビナクマブ 15 mg/kg 投与群で 3.0%以上に発現し、その頻度がプラセボ群よりも 1.0%以上高かったすべての TEAE（PT レベル）について検討した。この 3.0%の閾値は、各事象（PT レベル）を発現した患者を有用な評価をするのに十分な例数確保し、ADR を特定するのに使用した。最後に、各 TEAE（PT レベル）について、エビナクマブ投与全体群とプラセボ群との間、及びエビナクマブ 15 mg/kg IV 投与群とプラセボ群との間でリスクの差を評価し、95% CI の下限が 0.1%以上の TEAE を特定した。

同様に、プール 3 の安全性データについても以下の方法でスクリーニングを行った。まず AESI を評価し、エビナクマブ投与全体群で 3.0%以上に発現したすべての TEAE（PT レベル）を評価して、報告が多かった TEAE の中から ADR である可能性のある事象を特定した。

5 歳から 11 歳までの小児患者における ADR を特定するために、R1500-CL-17100 試験の安全性データのスクリーニングを行った。この ADR 解析では、以下の理由によりパート B＋C から得られた併合データに焦点を当てた。まず、パート A の安全性データは 6 例にエビナクマブを単回投与したときのデータのみであり、非重篤な事象について意義のある解釈を行うことはできなかった。また、パート B 及びパート C ではエビナクマブが反復投与された。重要なこととして、パート A では重篤又は重度の事象はみられなかった。

R1500-CL-17100 試験のパート B＋C の併合安全性データのスクリーニングを行い、新たな ADR である可能性のある事象を以下の方法で特定した。まず、エビナクマブのモノクローナル抗体としての性質、又は脂質低下療法としての理論的な安全性の懸念に基づいて、AESI を評価した。次に、SAE を評価して重篤な ADR の可能性のある事象を特定した。最後に、2 例（10%）以上に発現したすべての TEAE（PT レベル）を評価した。これらの安全性データは OL データであることから、背景情報を得るために 12 歳超の患者の併合プラセボ対照データも検討した。

特に注目すべき有害事象：プール 2 における副作用の探索

AESI（Section 5.3.6）の解析から、肝障害／肝酵素の上昇、神経認知事象、神経系事象、白内障、糖尿病の新規発症、糖尿病合併症、膵炎、及び免疫複合体疾患について、エビナクマブ群とプラセボ群間で差はみられなかった。そのため、これらの事象のいずれも ADR と判断されなかった。

エビナクマブ 15 mg/kg の投与を受けた 1 例に 1 件のアナフィラキシー反応が発現し、エビナクマブと関連ありと判断された。さらに、注入に伴う反応の TEAE は、エビナクマブ群においてプラセボ群よりも高頻度であった。エビナクマブを投与した患者で 2 例以上に報告された注入に伴う反応の TEAE（PT レベル）は、注入部位そう痒感［2 例（1.7%）］のみであった。報告された一般的なアレルギー事象の頻度はエビナクマブ群とプラセボ群間でほぼ同程度であったが、エビナクマブ群ではアナフィラキシーとして報告された事象があること、及び注入に伴う反応の頻度がプラセボ群

よりも高かったことから、過敏症反応（アナフィラキシー及び注入に伴う反応を含む）のリスクが示唆される。したがって、これらは ADR と判断される。

筋骨格系事象（SOC 別）は、すべての投与群間でほぼ同じ頻度で報告された。横紋筋融解症又はミオパチーに該当する事象、あるいは重篤な筋肉関連事象は報告されず、CK の上昇は投与群間で均衡がとれていた。この SOC について、いずれかのエビナクマブ群において 3.0%以上に報告され、プラセボ群より高頻度であった TEAE は 2 件のみで、背部痛が報告された患者はエビナクマブ投与全体群で 6 例（5.1%）［エビナクマブ 15 mg/kg 投与群の 3 例（3.7%）を含む］、プラセボ群で 2 例（3.7%）であり、四肢痛が報告された患者はエビナクマブ投与全体群で 6 例（5.1%）［エビナクマブ 15 mg/kg 投与群の 3 例（3.7%）を含む］、プラセボ群で 0 例であった。一方で筋肉痛と関節痛はプラセボ群の 3%以上で報告され、エビナクマブ群よりも頻度が高かった。筋肉痛が報告された患者はエビナクマブ投与全体群で 6 例（5.1%）［エビナクマブ 15 mg/kg 投与群の 2 例（2.5%）を含む］、プラセボ群で 6 例（11.1%）であり、関節痛が報告された患者はエビナクマブ投与全体群で 4 例（3.4%）［エビナクマブ 15 mg/kg 投与群の 2 例（2.5%）を含む］、プラセボ群で 3 例（5.6%）であった。

全体として、筋肉関連事象についての安全性上の懸念は特定されなかった。四肢痛は筋肉や関節の痛みを反映しており、筋肉痛と関節痛はプラセボ群において発現率が高かったことから、四肢痛（PT）の報告の不均衡が治験薬に関連している可能性は低い。したがって、四肢痛は ADR とは判断されなかった。また、背部痛は ADR と判断された。

エビナクマブ投与全体群もしくはエビナクマブ 15 mg/kg 投与群において 3.0%以上に発現した、又はプラセボ群よりも頻度が 1.0%以上高かった基本語（プール 2）

以下の TEAE（PT）はエビナクマブ投与全体群の 3.0%以上に発現した、又はプラセボ群よりも発現頻度が 1.0%以上高かった、という基準を満たし、ADR と判断された事象である（ただし、四肢痛は上記の理由により除く）：

- インフルエンザ様疾患［エビナクマブ投与全体群：9 例（7.7%）vs プラセボ群：3 例（5.6%）］
- 浮動性めまい［7 例（6.0%）vs 0 例］
- 背部痛［6 例（5.1%）vs 2 例（3.7%）］
- 悪心［6 例（5.1%）vs 1 例（1.9%）］
- 四肢痛［6 例（5.1%）vs 0 例］
- 腹痛［4 例（3.4%）vs 1 例（1.9%）］
- 便秘［4 例（3.4%）vs 0 例］
- 鼻漏［4 例（3.4%）vs 0 例］

エビナクマブ投与全体群とプラセボ群間の TEAE の比較において、エビナクマブ 15 mg/kg 投与群のみでみられた ADR の可能性のある事象が不明瞭にならないようにするため、エビナクマブ 15 mg/kg 投与群とプラセボ群の間でも同様の比較を実施した。以下に結果を示す：

- 上咽頭炎［エビナクマブ 15 mg/kg 投与群で 13 例（16.0%）vs プラセボ群で 7 例（13.0%）］
- インフルエンザ様疾患［6 例（7.4%）vs 3 例（5.6%）］
- 浮動性めまい［5 例（6.2%）vs 0 例］
- 悪心［4 例（4.9%）vs 1 例（1.9%）］
- 鼻漏［4 例（4.9%）vs 0 例］
- 無力症［3 例（3.7%）vs 0 例］
- 四肢痛［3 例（3.7%）vs 0 例］

エビナクマブ投与全体群とプラセボ群間の最初の比較においてこれらの基準を満たした 5 つの TEAE（インフルエンザ様疾患、浮動性めまい、悪心、鼻漏、及び四肢痛）を、エビナクマブ 15 mg/kg 投与群とプラセボ群間の比較においても確認した。上記のように四肢痛は ADR とは判断されなかった。さらにこの比較においては、エビナクマブ投与全体群とプラセボ群の比較では特定されなかった 2 つの TEAE（上咽頭炎と無力症）が特定された。

上咽頭炎と無力症についてはエビナクマブ 15 mg/kg 投与群とプラセボ群の間で頻度に差があったことから、これらを ADR と判断することが妥当であった。

リスクの差（95% CI）（プール 2）

エビナクマブ 15 m g/kg 投与群とプラセボ群間にリスクの差があり、95% CI の下限が 0.1%以上であった TEAE（PT レベル）は、浮動性めまいの 1 件のみであった（Module 2.7.4 Section 2.1.9.3）。エビナクマブ投与全体群とプラセボ群間にリスク差があり 95% CI の下限が 0.1%以上であった TEAE（PT レベル）は、便秘、四肢痛、浮動性めまい、及び鼻漏であった。

リスクの差ごとに TEAE を解析したところ、上記の項ですでに特定された ADR 以外には ADR の可能性のある事象は特定されなかった。

特に注目すべき有害事象：プール 3 における副作用の探索

プール 3 について AESI を解析したところ、新たな安全性上の懸念は特定されなかった。

エビナクマブ投与全体群で 5.0%以上にみられた基本語（プール 3）

エビナクマブ投与全体群で 5.0%以上に発現した TEAE（PT）は以下のとおりであった：

- 上咽頭炎［33 例（16.0%）］

- 頭痛［25 例（12.1%）］
- インフルエンザ様疾患［22 例（10.7%）］
- 尿路感染［22 例（10.7%）］
- 関節痛［16 例（7.8%）］
- 背部痛［16 例（7.8%）］
- コロナウイルス感染［16 例（7.8%）］
- 上気道感染［16 例（7.8%）］
- 胃腸炎［13 例（6.3%）］
- 悪心［13 例（6.3%）］
- 咳嗽［12 例（5.8%）］
- 下痢［12 例（5.8%）］
- 歯痛［11 例（5.3%）］

これらの TEAE のうち、上咽頭炎、インフルエンザ様疾患、背部痛、及び悪心はプラセボ対照試験プール（プール 2）で ADR と特定された。コロナウイルス感染及び上気道感染を除いて、これらの TEAE（頭痛、尿路感染、関節痛、胃腸炎、咳嗽、下痢、及び歯痛）は、プール 2 においてプラセボ群でエビナクマブ群よりも頻度が高かったため、ADR とは判断されなかった。

上気道感染は、プール 2 においてエビナクマブ投与全体群の 3 例（2.6%）、プラセボ群の 0 例で報告され、プール 3 においてエビナクマブ投与全体群の 7.8%で報告された。上気道感染は基礎疾患の状態にかかわらず臨床試験でよくみられる事象であることから、ADR とは判断されなかった。さらに、上咽頭炎及び鼻漏がすでに ADR と特定されており、これらは一般的な医学的概念である上気道症状を包含すると考えられた。

コロナウイルス感染については、エビナクマブは一般的に感染症との関連性はなく、COVID-19 に感染しやすくなるという生物学的な根拠もない。また、プール 3 には、SARS-CoV-2 の著しい感染拡大が継続していた COVID-19 パンデミック中の数ヵ月にわたって収集されたデータが含まれているため、コロナウイルス感染も ADR とは判断されなかった。

ADR に関する結論

Table 12 に、エビナクマブを投与したプラセボ対照臨床試験における 117 例の併合データから得られた ADR の発現率の一覧を、SOC 別及び頻度別に示す。頻度の定義は以下のとおりである：極めて高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上、1/10 未満）、低頻度（1/1,000 以上 1/100 未満）、ま

れ（1/10,000 以上 1/1,000 未満）、非常にまれ（1/10,000 未満）、不明（得られているデータから推定できず）。各頻度別のグループ内では、ADR を重篤度の順に示した。

Table 12: Adverse Drug Reactions in Patients Treated with Evinacumab in Placebo-Controlled Studies

MedDRA System Organ Class	Preferred Term	Frequency Categories	Evinacumab Rate[a]	Placebo Rate
感染症および寄生虫症	上咽頭炎	極めて高頻度	13.7%	13%
免疫系障害	アナフィラキシー反応	低頻度	0.9%	0%
神経系障害	浮動性めまい	高頻度	6.0%	0%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻漏	高頻度	3.4%	0%
胃腸障害	悪心	高頻度	5.1%	1.9%
	腹痛	高頻度	3.4%	1.9%
	便秘	高頻度	3.4%	0%
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	高頻度	5.1%	3.7%
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	7.7%	5.6%
	無力症	高頻度	2.6%	0%
	注入部位そう痒感	高頻度	1.7%	0%

[a] Includes patients treated with 15 mg/kg Q4W or 5 mg/kg Q4W IV.
MedDRA (Version 22.0) coding dictionary applied.
Source: Module 2.7.4 Table 70

全体として、エビナクマブ 15 mg/kg を 4 週間に 1 回 IV 投与した HoFH 患者のサブグループでみられた安全性プロファイルは、本併合表に含まれる患者集団全体にわたってみられた安全性プロファイルと一致した。プール 3 における TEAE の評価からは、プール 2 ですでに特定されていた ADR 以外の ADR は特定されなかった。

また、エビナクマブの安全性について、20 例の小児患者（5～11 歳）も対象に評価した。この 20 例でみられたエビナクマブの安全性プロファイルは、成人及び 12 歳以上の青年患者で認められた安全性プロファイルと一致した。なお、小児患者のみでみられた追加の ADR として疲労があり、3 例（15%）に報告された。

5.4. 臨床検査値の評価

プール 2、プール 3、日本人患者サブグループ、又は R1500-CL-17100 試験の小児患者の臨床検査所見において、臨床的意義のある傾向はみられなかった（Module 2.7.4 Section 3）。

5.5. バイタルサイン、身体所見、及び安全性に関連するその他の観察項目

プール 2、プール 3、日本人患者サブグループ、又は R1500-CL-17100 試験の小児患者において、エビナクマブ投与により、バイタルサイン又は ECG パラメータに臨床的意義のある変化はみられなかった（Module 2.7.4 Section 4.5）。

5.6. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.6.1. 内因性要因

プール 2 又はプール 3 において、性別及び年齢（12 歳以上 18 歳未満、18 歳以上 65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満）のサブグループ間の安全性プロファイルに注目すべき差異はみられなかった（Module 2.7.4 Section 5.1）。本試験では安全性データのサブグループ解析は実施しなかった。5 歳以上 12 歳未満のすべての小児患者でみられた TEAE プロファイルは、プール 3 の全体集団と概ね同様であった（Module 2.7.4 Section 2）。

5.6.1.1. 小児集団

継続中の小児患者を対象とした試験（R1500-CL-17100 試験）では、11 例が 5 歳以上 10 歳未満、9 例が 10 歳以上 12 歳未満であった（Module 2.7.4 Section 5.1.2.3）。5 歳以上 12 歳未満の患者におけるエビナクマブの安全性プロファイルは、成人及び青年患者でみられたのと概ね同様であった。小児プログラムにおいて新たにみられた ADR である疲労を除き、成人及び青年プログラムでこれまでに特定された安全性所見以外の所見は特定されなかった。継続中の本試験について、安全性データに関する追加のサブグループ解析は実施しなかった。

5.6.1.2. 日本人集団

ピボタル R1500-CL-1629 試験、及び R1500-CL-1719 試験の両方に成人（10 例）及び青年（2 例）日本人患者を登録した（Section 4.6.5）。日本人患者を対象に TEAE の事後解析を実施し、Module 2.7.4 Section 2.2 に要約した。日本人患者において重篤な TEAE 又は死亡もしくは治験薬の投与中止に至った TEAE は報告されなかった。日本人患者のデータに基づく安全性上の懸念は特定されなかった。日本人患者の安全性データは、グローバル患者集団のデータと同様であった。

R1500-CL-1719 試験に参加した日本人患者を対象に実施したその他の安全性評価の結果を評価したところ、エビナクマブの投与期間中、日本人集団において安全性に関する臨床検査パラメータ（Module 2.7.4 Section 3.3）、バイタルサイン、及び ECG パラメータ又は体重（Module 2.7.4 Section 4.5）に、エビナクマブ投与による臨床的意義のある変化はなかったことが示唆された。

5.6.2. 外因性要因

外因性要因は評価しなかった。

5.6.3. 薬物相互作用

エビナクマブはモノクローナル抗体であるため、チトクロム P450（CYP）又は薬物トランスポーターとの相互作用は予想されず、エビナクマブと他の薬剤との薬物相互作用は想定されなかった。したがって、これまでに薬物相互作用試験は実施していない。しかし、R1500-CL-1629 試験においてエビナクマブがスタチンに及ぼす影響を評価した。その結果、エビナクマブが併用薬のロスバスタチン及びアトルバスタチンの濃度に影響を及ぼすとは考えられないことが示された（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP）。

エビナクマブが CYP 酵素又は薬物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を踏まえると、これらの結果は、エビナクマブの PK に民族差はないとの予測と一致した。日本人患者において総 ANGPTL3 濃度にいくらかのばらつきがあったが（Module 2.7.2 Section 3.1.6.3）、PK 又は LDL-C に明らかな影響はなかった。

5.6.4. 妊娠及び授乳時の使用

エビナクマブの臨床試験中に、累積で 5 件の妊娠が報告され、5 件の妊娠転帰が報告された（エビナクマブに曝露した女性患者 3 例で 4 件、エビナクマブに曝露した男性患者の女性パートナーで 1 件）。5 件の妊娠転帰はすべて正期産での健康児の出産であり、胚・胎児毒性又は他の異常は報告されなかった。エビナクマブへの曝露は、これらの 5 件の妊娠初期の 3 ヵ月間であったと推定された。

1 例の女性患者は 2 回妊娠した。同患者は、2 回の妊娠のうち 1 回目は R1500-CL-1629 試験参加中であり、妊娠初期の 3 ヵ月間にわたり治験薬の投与を受けていた。出産後、当該患者は R1500-CL-1719 試験に登録され、2 回目の妊娠に至ったが、同試験において妊娠初期の 3 ヵ月間にわたりエビナクマブ投与を受けていた。

エビナクマブのヒト乳汁への移行の有無、母乳栄養児への影響、又は母乳産生に対する影響に関する情報は得られていない。ヒト IgG はヒト乳汁中に存在することが知られている。エビナクマブがヒト乳汁中に移行した場合、乳児の胃腸管における局所曝露の影響、及び乳児における限定的曝露の可能性は不明である。

妊娠期間中におけるエビナクマブの使用は、患者にとって予測されるベネフィットが胎児への考えられるリスクを上回る場合に限る必要がある。

エビナクマブの投与が妊娠及び授乳に及ぼす可能性のある影響について、通常の市販後の医薬品安全性監視活動及び以下の 2 試験の一環として現在評価中である：

- R1500-CL-2162 Evkeeza Descriptive Pregnancy Study ：グローバル安全性データベースから収集した個別症例安全性報告（ICSR）データを用いて、妊娠期間中に Evkeeza に曝露した女性の妊娠転帰、母体の転帰、及びその後の乳児の転帰を評価する 10 年間、国際、記述的後ろ向きコホート観察試験

- Post-authorization safety study (PASS) UX858-CL401 (EU PAS register number EUPAS47088)：既存の EAS FHSC Global FH Registry から収集したデータを用いる、5 年間、国際、後ろ向きコホート観察試験。エビナクマブを投与した HoFH 女性患者における妊娠の頻度及び転帰も解析予定である

5.6.5. 過量投与

過量投与の症例は報告されなかった。

5.6.6. 薬物乱用

エビナクマブが薬物依存の原因となる可能性は低い。プール 2 の TEAE プロファイルに基づき、潜在的な薬物乱用の傾向又はパターンは認められず、治験薬を乱用した症例はみられなかった。エビナクマブの投与方法は有資格者による IV 投与である。そのため、薬物乱用の可能性は低い。

5.6.7. 離脱症状及び反跳現象

エビナクマブの離脱症状及び反跳現象作用を評価するためにデザインされた試験はなかった。

5.6.8. 自動車運転又は機械操作に対する影響又は精神機能の障害

エビナクマブが自動車運転又は機械操作能力に影響を及ぼすことは示唆されていない。約 147 kDA の分子量である完全ヒトモノクローナル抗体として、エビナクマブが大幅に脳関門を通過する可能性は低い（Jones and Shusta, 2007）。

5.7. 海外での市販後データ

市販後データの解析（データカットオフ日時点：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）により、新たな安全性上の懸念事項は示されなかった。

5.8. 安全性の結論

全体として、プラセボ対照試験又は継続中の OL 試験のいずれかにおいて 243 例がエビナクマブの IV 投与を受けた。エビナクマブ投与を受けた計 243 例のうち、139 例が HoFH 患者であった。HoFH 集団のうち、エビナクマブ 15 mg/kg Q4W の投与を 24 週間以上受けたのは 138 例、52 週間以上受けたのは 120 例が、104 週間以上受けたのは 78 例であった。

HoFH 患者を含め、評価したすべての試験対象集団におけるエビナクマブの忍容性は、概ね良好であった。

- プラセボ対照試験プール：
  - TEAE が 1 件以上発現した患者の割合（%）は、エビナクマブ群とプラセボ群間で同程度であった（各投与群で 74%）。

- 治験薬の投与中止に至った TEAE は、プラセボ群で 1 例（1.9%）、エビナクマブ投与全体群では 4 例（3.4%）であった。TEAE の種類に傾向は認められなかった。
- 投与群間で TEAE の重症度に臨床的意義のある差は認められなかった。

- 24 週間の DBTP 中にみられた安全性プロファイルは、その後の 24 週間の OLTP 中にみられた安全性プロファイルと一致しており、安全性プロファイルは長期間にわたる曝露により変化しないことが示された。
- エビナクマブに曝露した患者の重篤な TEAE については、心イベントを除いて共通性はみられなかった。なお、心イベントについては HoFH 患者集団の基礎疾患としての CV の医学的状態が反映され、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。
- プール 3 の 3 例に治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した。1 例は注入に伴う反応の AESI である頭痛が発現し、2 例は妊娠により治験薬の投与中止に至った。
- 臨床検査項目、バイタルサイン、又は ECG のいずれにも臨床的意義のある傾向はみられなかった。プール 3 の青年患者集団及び R1500-CL-17100 試験の小児患者における体重の増加は、これらの集団における成長及び発達に伴う体重増加予測と一致した。
- AESI の分類は、エビナクマブ（モノクローナル抗体）の物理化学的性質、新薬における一般的な懸念事項（過量投与や妊娠への影響など）、又はその他脂質低下療法による理論上の懸念事項に基づき選択した。特筆すべき AESI の解析結果は以下のとおりである：
  - アナフィラキシー反応 1 件が報告された。重症度は中等度で、治験担当医師及び治験依頼者によりエビナクマブと関連ありと判断された。
  - 注入に伴う反応の TEAE はエビナクマブ群においてプラセボ群よりも高い頻度で報告され［9 例（7.7%）vs2 例（3.7%）］、2 例（1.7%）が治験薬の投与中止に至った。
- 特定された ADR は以下のとおりであった：上咽頭炎、インフルエンザ様疾患、浮動性めまい、背部痛、悪心、腹痛、便秘、鼻漏、無力症。5 歳以上 12 歳未満の小児患者のみに疲労の ADR が特定された。
- 症候性の過量投与、膵炎、又は免疫複合体の TEAE の症例は報告されなかった。
- 5 件の妊娠が報告され、いずれも転帰は正期産での健康児の出産であり、胚・胎児毒性は認められなかった。乳児への授乳についての報告はなかった。胚・胎児毒性の可能性を通常の医薬品安全性監視活動、及び市販後試験［PASS（UX858-CL401）及び PRM（R1500-CL-2162）］の一環としても評価中である。

- CVD を発症しやすい HoFH 集団において、エビナクマブと CVD の間の因果関係を示唆する CV イベントと判定された事象はなかった。プール 3 で 2 件の CV 死が発生した。いずれの事象も治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。
- 青年患者集団においてみられた安全性プロファイルは、全体集団でみられた安全性プロファイルと同様であった。
- 5～11 歳の小児患者における安全性プロファイルは、成人及び青年患者でみられた安全性プロファイルと同様であった。小児プログラムにおいては、新たにみられた ADR である疲労を除き、成人及び青年プログラムで過去に特定されていた安全性所見以外の所見は特定されなかった。
- 日本人患者については、データの事後解析に基づく安全性上の懸念は特定されなかった。日本人患者の安全性データは、グローバル HoFH 患者集団の安全性データと一致した。
- *ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異保有者を対象としたヒト遺伝学的研究の結果から、自然発生的な遺伝子変異による ANGPTL3 の長期的な阻害は、有害な臨床アウトカムの増加に関連がないことが示唆された。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1. 治療の背景

HoFH は超希少な遺伝子疾患であり、出生時から LDL-C が著しく上昇し、重度の臨床的な心血管系への影響を及ぼす可能性がある。

HoFH 患者でみられる高コレステロール血症の原因は、成人、青年、及び小児患者で同じである。生涯にわたって負担となるこの深刻な高コレステロール血症は、血管内皮の損傷及びアテローム性動脈硬化の進行の直接の原因となり、早発性の CAD、末梢動脈疾患、弁膜症、及び早期死亡のリスクを増大させる（Section 1.4.2）。血漿中 LDL-C が高値であると、出生時から血管の損傷をきたし、さらに 8 歳までに血管の形態的な及び機能的な変化をきたす。7 歳の小児患者でも、臨床的に明らかな CAD を伴うことなく冠動脈アテローム性動脈硬化症を呈する場合がある。このアテローム性動脈硬化の進行により、CVD を若年で発症し、幼少期の CV イベントの発生リスクが高まる（Kolansky et al., 2008）。実際、未治療の HoFH 小児及び青年患者では、早発性 CVD や余命が短縮するリスクが非常に高くなる（Kolansky et al., 2008）。

6.2. 現在の治療法

HoFH 患者の治療目標は、アテローム性動脈硬化症の進行を遅らせることであり、これは CV イベント及び死亡率を減少させることを目的としている。HoFH 患者は、LDL-C を低下させるために幼少期から積極的に治療を行う必要があるが、HoFH 患者における上昇した LDL-C の管理は、既存の治療法では限界がある。スタチンは LDL-C を 15%～30%、エゼチミブは 20%～27%、PCSK9 阻害薬は 20%～30%それぞれ低下させるに過ぎない。最も治療が困難な患者（すなわちヌル／ヌル型変異又はネガティブ／ネガティブ型変異と特徴付けられる患者）に対しては、スタチン及び PCSK9 阻害薬は LDL-C に対する低下効果は、最小限、あるいは全くない（それぞれ 15%未満及び 10%未満の低下）。患者の遺伝子変異型にかかわらず、ロミタピド（最高用量で最大 40%の LDL-C 低下）及びアフェレシス（30%の LDL-C 低下）は有効ではあるが、これらの治療選択肢により達成される最大の有効性は、用量やアフェレシスの回数を限定する忍容性の問題があるなど、他の理由により著しく妨げられる。さらに、小児 HoFH の治療については、脂質低下療法の多くが青年及び成人に対してのみ承認されており、いずれも 6 歳未満の小児に対して承認されていないため、医師及び介護者にとって深刻なジレンマとなっている。

そのため、HoFH 患者は複数の脂質低下療法を使用する傾向があるものの、ガイドラインで推奨される LDL-C の目標値を達成することはできない。こうした理由から、HoFH 患者、特に多くの治療法が全くあるいはほとんど治療効果を示さないヌル／ヌル又はネガティブ／ネガティブ変異の保有患者や、早期の強力な治療的介入が疾患経過を著しく改善する可能性のある青年もしくは小児患者においては、LDL-C を低下させ、早発性 ASCVD の避けがたいリスクを低減させる新たな治療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存在する。

6.3. ベネフィット

エビナクマブは、ANGPTL3 に特異的に結合して活性を阻害する完全ヒトモノクローナル抗体であり、LDL-C 及び TG を低下させる。

成人、12 歳以上の青年、及び 5～11 歳の小児 HoFH 患者において、エビナクマブの投与により、臨床的意義のある LDL-C の顕著な低下を示した（Table 13）。ピボタル第 3 相試験（R1500-CL-1629 試験）の DBTP（Raal et al., 2020）及びこれを裏付ける試験から得られた有効性データは、遺伝子変異型又は基礎治療としての脂質低下療法（アフェレシスを含む）にかかわらず、すべての患者において LDL-C の平均低下率が約 50%であった。この LDL-C 低下効果は持続的であった。継続中の OL 試験（R1500-CL-1719 試験）の利用可能なデータから、エビナクマブ投与を受けた青年及び成人患者における良好な有効性プロファイルが最長で約 188 週間（3 年超）持続することが裏付けられ、HoFH 患者の CV リスクに関連する LDL-C 及びその他の脂質パラメータを低下させるエビナクマブの意図された治療効果が確認された。エビナクマブの有効性は、小児、青年、及び成人患者間で一貫していた。

エビナクマブ投与による LDL-C の顕著な低下効果がみられたことから、エビナクマブを現在の基礎治療に追加すれば、HoFH 患者の LDL-C が、ガイドラインにより推奨されている LDL-C の目標値の達成に近づく可能性があることが示唆された。R1500-CL-1629 試験では、基礎治療としての安定した脂質低下療法にエビナクマブを追加した場合、患者の 55.8%において LDL-C の 50%以上の低下を達成し（プラセボ群では患者の 4.5%）、患者の 46.5%において LDL-C 100 mg/dL（2.59 mmol/L）未満を達成した（プラセボ群では患者の 22.7%）。これは、LDLR 活性がほとんど又は全くないために既存の治療選択肢では最も治療が困難なヌル／ヌル及びネガティブ／ネガティブ変異の患者［スタチン及び PCSK9 阻害薬がほとんど、あるいは全く有効性を示さない（それぞれ 15%未満及び 10%未満の低下）］において特に重要である。LDL-C の目標値を達成できなかった場合でも、LDL-C 低下効果がいくらか増加することによって、CV の合併症発症率及び致死率を変化させる可能性があることを示唆するエビデンスが得られている（Raal et al., 2011; Thompson et al., 2018）。

若年期に LDL-C 及び他のアテローム生成性リポタンパクを意義のある程度まで低下させることにより、その後の生涯で臨床的 ASCVD イベントを発症するリスクが軽減される。したがって、アテローム動脈硬化性プラークの形成及び進行を遅らせ、プラークの退縮までも起こす可能性があることから、青年及び小児患者において LDL-C 上昇に対する早期の積極的な治療を行うことが、疾患経過を変える上で極めて重要である。成人、青年、及び小児患者で一貫して LDL-C の低下がみられたことから、エビナクマブによる脂質プロファイルの変化がこれらの患者間で異ならないことが再確認された。以上より、入手可能なデータから、統計的に有意で臨床的に意義のある有効性が示されたことから、本承認申請における適応症とすることとした。

Table 13: Favorable Effects Table

Effect	Short Description	Unit	Evinacumab	Placebo	Uncertainties/ Strength of Evidence	Refs
Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Trial in Adults and Adolescents with HoFH						
LDL-C	Change from baseline at Week 24	%	-47.1 (N=43)	+1.9 (N=22)	Difference -49.0%; p < 0.0001	R1500-CL-1629
LDL-C	Absolute change from baseline to Week 24	mg/dL (mmol/L)	-134.7 (-3.49) (N=43)	-2.6 (-0.07) (N=22)	Difference -132.1 (-3.41); p < 0.0001	R1500-CL-1629
Apo B	Change from baseline at Week 24	%	-41.4 (N=43)	-4.5 (N=22)	Difference -36.9%; p < 0.0001	R1500-CL-1629
Non-HDL-C	Change from baseline at Week 24	%	-49.7 (N=43)	+2.0 (N=22)	Difference -51.7% p < 0.0001	R1500-CL-1629
TC	Change from baseline at Week 24	%	-47.4 (N=43)	+1.0 (N=22)	Difference -48.4%; p < 0.0001	R1500-CL-1629
TG	Change from baseline at Week 24	%	-55.0 (N=43)	-4.6 (N=22)	Difference -50.4% p < 0.0001 (nominal)	R1500-CL-1629
Apheresis	Met EU apheresis eligibility criteria at Week 24	%	32.6 (N=43)	77.3 (N=22)	Odds ratio 0.1; p = 0.0004 (nominal)	R1500-CL-1629
Phase 3 Open-Label Trial in Pediatric Patients with HoFH (Part B, N=14)						
LDL-C	Change from baseline at Week 24	%	-48.3	N/A	95% CI (-68.8 to -27.8)	R1500-CL-17100
LDL-C	Absolute change baseline to Week 24	mg/dL (mmol/L)	-131.9 (-3.42)	N/A		R1500-CL-17100
Apo B	Change from baseline at Week 24	%	-41.3	N/A	95% CI (-58.9 to -23.8)	R1500-CL-17100
Non-HDL-C	Change from baseline at Week 24	%	-48.9	N/A	95% CI (-68.1 to -29.7)	R1500-CL-17100
TC	Change from baseline at Week 24	%	-49.1	N/A	95% CI (-64.9 to -33.2)	R1500-CL-17100
Phase 3 Open-Label Trial in Adolescent Patients with HoFH (Adolescent Population, Total Evinacumab N=14)						
LDL-C	Change from baseline at Week 24	%	-55.36	N/A		R1500-CL-1719
LDL-C	Absolute change baseline to Week 24	mg/dL (mmol/L)	-180.5 (-4.68)	N/A		R1500-CL-1719
Apo B	Change from baseline at Week 24	%	-49.8	N/A		R1500-CL-1719
Non-HDL-C	Change from baseline at Week 24	%	-57.0	N/A		R1500-CL-1719
TC	Change from baseline at Week 24	%	-55.8	N/A		R1500-CL-1719
Phase 3 Open-Label Long-term Safety and Efficacy in Adult, Adolescent and Pediatric Patients with HoFH						
LDL-C	Change from baseline at Week 48	%	-43.9	N/A	Total Population (N=95)	R1500-CL-1719
LDL-C	Change from baseline at Week 48	%	-47.9	N/A	Adolescent (N=12)	R1500-CL-1719
LDL-C	Change from baseline at Week 48	%	-39.71	N/A		R1500-CL-17100

Apo B, apolipoprotein B; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; TC, total cholesterol; TG, triglyceride
Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP PTT 14.6.1.1, Module 2.7.3 Section 2.3.2, Module 2.7.3 Section 2.4.2.

エビナクマブによる LDL-C の低下は、基礎治療としての脂質低下療法にかかわらずみられた。例えば、アフェレシスを受けている患者において LDL-C の約 50%の低下がみられた。この LDL-C 低下の程度は、アフェレシスを受けていない患者のサブグループ及び試験全体集団でみられた低下と同程度であった。多くの HoFH 患者がアフェレシスにより治療効果を得られる一方で、アフェレシスを実施する医療機関は少なく、時間、費用、及び起こり得る合併症の観点で大きな負担がある。R1500-CL-1629 試験において米国及び EU のアフェレシス適格性基準を満たした患者割合の評価から、Week24 時点でアフェレシスの適格性基準を満たした患者は、エビナクマブを投与した患者（米国及び EU 基準でそれぞれ患者の 7.0%及び 32.6%）がプラセボを投与した患者（米国及び EU 基準でそれぞれ患者の 22.7%及び 77.3%）に比べて数字的に少ないことが示された。アフェレシスを受けている患者を含め、すべての試験にわたり LDL-C の低下が認められ、R1500-CL-1629 試験で実施されたアフェレシス適格性基準の解析から、エビナクマブの投与によりアフェレシスの頻度が低下する、あるいはアフェレシスの必要性が低下する可能性があることが示唆された。このことは、この患者集団にとって極めて大きな意義をもつ。

また、すべての試験において、他のアテローム生成性リポタンパク及び脂質パラメータ（Apo B、non-HDL-C、TC、TG など）に統計的に有意かつ臨床的意義のある低下もみられた。これらの脂質パラメータの大幅な低下は、*ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異保有者でみられる脂質表現型（LDL-C、TG、及び HDL-C の低値）と方向性が一致していることから、CAD に対して保護作用をもつことが明らかになった。実際、遺伝子型による LDL-C の低下を考慮すると、*ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異でみられる CAD に対する保護作用は、他の遺伝子（*PCSK9*、*Apo B*、*LDLRAP1* など）における遺伝子変異でみられる作用よりも有意に大きく、TG 低下との追加的な関連に起因する可能性がある。影響を受ける脂質が多く、特に HDL-C に関して誤解が生じる可能性があるため、*ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異／阻害の正味の効果について方向性のある情報を提供するためにこうした遺伝的データを添付文書中に含めることは、特に重要である。HoFH は超希少疾患であり、CV アウトカムを評価する介入、無作為化、DB 試験の実施は難しいことから、HoFH 患者を対象としてこのような試験は実施しておらず、今後も実施する予定はないため、後者の点は特に重要である。むしろ、複数のエビデンスから、ANGPTL3 の阻害が CV のベネフィットをもたらす可能性が高いことが示唆された。

要約すると、エビナクマブの投与により、成人、青年、及び小児患者、並びに最も治療が困難な集団と考えられるヌル／ヌル又はネガティブ／ネガティブ変異の保有者を含めた HoFH 患者において、LDL-C が顕著に低下した。本邦でエビナクマブを投与した日本人患者における、ベースラインから Week 24（及びそれ以降）までの LDL-C の低下は、日本以外の地域及び試験全体集団の両方のエビナクマブ投与患者と同程度であった。これらのデータから、エビナクマブが HoFH 患者の治療に重要な進歩をもたらし、重要なアンメットメディカルニーズに応え得ることが確認された。また、若年の HoFH 患者に対する限られた薬物療法と疾患重症度を考慮すると、エビナクマブはこれらの患者の治療ニーズに応え得る有効な標的治療薬である。

6.4. リスク

HoFH が希少疾患であることを考慮すると、安全性データベースは妥当な規模であり、臨床プログラムにおける曝露量及び曝露期間によって、エビナクマブ投与の安全性を特徴付けることが可能であったと考えられる。計 223 例がエビナクマブの IV 投与を受け、総曝露期間は 4825.1 ヵ月（402.1 人年）であった。計 113 例（95.0%）がエビナクマブの 15 mg/kg IV Q4W での投与を 52 週間以上受け、うち 28 例（23.5%）が 156 週間以上投与を受けた（Section 5.2）。

全体として、エビナクマブは良好な安全性プロファイルを示し、忍容性は概ね良好であった。この安全性プロファイルは、成人、青年、及び小児集団のいずれにも適用されると考えられた。望ましくない作用の要約を Table 14 に示す。Table 12 に要約するプラセボ対照試験から特定された ADR に加え、5〜11 歳の HoFH 患者において疲労の ADR が特定された。

日本人集団について、安全性上の懸念は特定されなかった。日本人集団の安全性データはグローバル集団の安全性データと同様であった。

エビナクマブについて重要な特定されたリスクはない。エビナクマブに特定された唯一の重要な潜在的なリスクは胚・胎児毒性である。エビナクマブの長期投与（2 年超）並びに妊娠及び授乳時の安全性は、不足情報とみなされる。

Table 14: Undesirable Effects Table

Effect	Unit	Evinacumab	Placebo	Uncertainties/ Strength of Evidence	References
Infusion reactions	n (%)	9 (7.7) (N=117)	2 (3.7) (N=54)	Placebo controlled	R1500-CL-1629, R1500-CL-1643 (Pool 2)
Anaphylaxis	n %)	1 (0.9) (N=117)	0 (N=54)	Placebo controlled	R1500-CL-1629, R1500-CL-1643 (Pool 2)

Source: Module 2.7.4 Section 2.1.7.2.3, Module 2.7.4 Table 48.

全身過敏症反応（アナフィラキシー及び注入に伴う反応を含む）

エビナクマブを投与した成人患者 1 例にアナフィラキシー反応が 1 件報告された。本事象の重症度は中等度であり、患者は完全に回復した。この症例は免疫学的な注入に伴う反応ではなかった可能性があるが、患者には最低限の治療が必要であり、これがアナフィラキシーである可能性は否定できなかった。アナフィラキシー反応を発現したこの 1 例を含め、エビナクマブによる注入に伴う反応が報告された。多くの症例で、このような注入に伴う反応は非重篤かつ軽度であり、治験薬の投与中止には至らず、その結果エビナクマブ投与の一時的又は永続的中止には至らなかった。また、一般的なアレルギー反応も報告されたが、エビナクマブ群とプラセボ群間で頻度の差はみられず、非対照試験の併合データセットにおけるこれらの事象の発現率は 5%未満であった。一般的なアレルギー反応の多くが軽度であった。

全身性過敏症反応（アナフィラキシー及び注入に伴う反応を含む）は、特に早期に特定され、治験薬の投与中止及び適切なタイミングでの治療的介入により管理されなければ、生命を脅かす可能性がある。予定しているエビナクマブの添付文書には、全身性過敏症反応（アナフィラキシー及び注入に伴う反応を含む）のリスクを管理するための具体的な臨床的な方策が記載されている。

小児 HoFH 患者における ADR

5～11 歳の小児 HoFH 患者を対象とした第 3 相試験においてみられたエビナクマブの安全性プロファイルは、成人及び 12 歳以上の青年患者でみられた安全性プロファイルと一致していた。また、小児患者のみに見られた追加の ADR として、疲労が 3 例（15%）で報告された。

妊婦への投与（重要な潜在的なリスク：胚・胎児毒性）

動物の生殖発生毒性試験において、妊娠ウサギに、妊娠日数（GD）7 から GD19 までの器官形成期中にエビナクマブを最大 30 mg/kg の用量で 3 日ごとに SC 投与した。すべての用量で母動物の毒性（新生仔の早期死亡、流産及び／又は早産）がみられ、最低用量（1 mg/kg）を除くすべての用量で胎仔の所見（軟組織及び骨格の奇形）がみられた。ウサギの妊娠期間中に測定した全身曝露量平均値は、ヒトで推奨される最高用量である 15 mg/kg Q4W の投与での測定値を下回った。ウサギの脂質プロファイルは、特に妊娠期間中はヒトのプロファイルとは大きく異なるため、これらの結果の臨床的関連性は不明である。

ラットに、GD 6 から GD18 までの器官形成期中にエビナクマブを 3 日ごとに最大 100 mg/kg SC 投与したとき、胚・胎児発生に及ぼす影響はみられなかった。ラットの妊娠期間中に測定した平均全身曝露量は、ヒトで推奨される最高用量である 15 mg/kg Q4W の投与での曝露量を下回った。

ヒト IgG 抗体は胎盤関門を通過することが知られている。したがって、エビナクマブは母親から発育中の胎児に移行する可能性がある。エビナクマブの臨床試験では 5 件の妊娠が報告され、合併症はなく、正期産での健康児の出産であり、胚・胎児毒性はみられなかった（Section 5.6.4）。エビナクマブを妊婦に投与した場合、胎児への影響を引き起こす可能性があることから、妊娠期間中、及び効果的な避妊法を使用していない妊娠可能な女性には、臨床的ベネフィットが潜在的リスクを上回る場合を除き、推奨されない。

ヒトにおける胚・胎児毒性の潜在的リスクをさらに評価するため、エビナクマブの投与が妊娠及び授乳に及ぼす影響を通常の医薬品安全性監視活動及び 2 つの市販後後ろ向き試験の一環として評価中である（Section 5.6.4）。予定しているエビナクマブの添付文書には、妊娠可能な女性患者は、エビナクマブ投与期間中及びエビナクマブの最終投与から少なくとも 5 ヵ月間は、妊娠を避けるために効果的な避妊法を用いることを推奨する旨を記載する。

脂質低下療法に関連した特に注目すべき有害事象

患者の血糖コントロールもしくは糖尿病（ベースライン時の糖尿病の有無は問わない）、筋肉関連事象（CK の変化を含む）、肝障害（肝酵素の変化を含む）、又は神経系もしくは神経認知事象

について、脂質低下療法に関連した AESI の増加はなく、したがって安全性上の懸念はみられなかった。

免疫原性

すべての治療用タンパク製剤と同様に、生物学的製剤には免疫原性の可能性がある。エビナクマブ試験において、概ね低抗体価であるが、試験治療下で発現した ADA が低頻度でみられた。ADA が検出されたこれらの患者において、安全性、有効性、又はエビナクマブの濃度に対する明らかな影響は認められなかった。

成長及び性的発達への潜在的影響の評価

小児及び青年患者集団に特有な安全性上の懸念事項は、コレステロールの著しい低下が成長や性的発達に及ぼす潜在的な影響である。しかし、小児及び青年 HoFH 患者のベースラインの LDL-C が極めて高値であることを考慮すると、エビナクマブの投与がこれらに影響を及ぼすとは予測されなかった。実際、入手可能な安全性データ（タナー段階及び性ホルモンを含む）のレビューでは、これらの試験の青年及び小児患者の性ホルモンの分泌、又は副腎抑制のリスクに関する安全性上の懸念は示されなかった。さらに、すべての小児 FH 患者を対象としたスタチンの試験を通して、成長及び性的発達について大幅な脂質低下による安全性の所見がみられないことから、青年及び小児患者におけるエビナクマブの安全性に関する確信が得られている。

エビナクマブの長期投与

現在、臨床開発プログラムにおいてエビナクマブに長期（2 年超）にわたり曝露した HoFH 患者は 78 例である。エビナクマブに長期間曝露した患者において、これまでに新たな安全性上の懸念は特定されていない。

ICSR からの海外市販後データを対象として安全性シグナルの検出を継続して行っているが、エビナクマブの長期使用による新たな安全性の懸念は特定されていない。

エビナクマブのプログラム全体で観察された安全性データに加え、*ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異保有者を対象としたヒト遺伝学的研究からも、参考となる安全性に関する情報が得られる。これらの集団に、肝疾患、2 型糖尿病、神経学的疾患、又は有害な CV アウトカムのリスクの上昇はみられず、*ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異は、がんのリスク、全死亡率、親の死亡時の年齢、又は他の疾患アウトカムと関連がなかった。このことから、エビナクマブ投与によりこれらの事象のいずれかのリスクが上昇する可能性はないことが示唆される。

エビナクマブの忍容性は概ね良好で、安全性プロファイルは許容可能であり、特定された潜在的なリスクは通常の医薬品安全性監視活動により管理可能であると考えられる。

6.5. ベネフィットとリスクに関する評価

エビナクマブによる治療は、有意で臨床的意義のあるベネフィットがあり、許容可能なリスクプロファイルとのバランスが保たれている。LDL-C が約 50%低下することは、HoFH 患者にとって劇的な変化である。さらに、スタチン及び PCSK9 阻害薬といった既存の治療選択肢とは異なり、エビナクマブは LDLR に依存しない作用機序を介して、成人、青年、及び小児患者、並びに最もリスクの高いヌル／ヌル及びネガティブ／ネガティブ変異をもつ患者に対しても同様に、良好に作用する。重要なこととして、幼少期にエビナクマブの投与を開始し、若年のうちに LDL-C を有意に低下させることで、これらの患者の疾患経過が大きく変化する可能性があることである。脂質低下療法の標準治療にエビナクマブを追加することにより、HoFH 患者の LDL-C 値はガイドラインが推奨する目標値に近づくか、あるいは目標値に達し（Section 1.4.3）、ASCVD のリスクを低下させることができると考えられる。また、提示したデータからは、本臨床プログラムによる治療を受けた患者は、有意な割合で、治療後には EU のアフェレシス適格性基準の定義を満たさなかったことも示された。アフェレシスの必要性が低下する又はなくなることは、エビナクマブ投与によりもたらされる具体的な臨床的ベネフィットを示すものである。

長期アウトカム試験では、LDL-C を低下させることにより CV イベントのリスクが低下することが繰り返し示されたことから、LDL-C の低下が CV リスク低下の有効なサロゲートであることが裏付けられた。既存の治療法にエビナクマブを追加することは、HoFH に起因する CV リスクプロファイルを変えるほどの臨床的意義のある LDL-C の低下をもたらす。これは、LDL-C の低下及び ASCVD に及ぼすその直接的な影響を裏付ける大規模なデータがあることによるだけでなく、*ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異に関連するデータがあることにもよる。これら一連のエビデンスを踏まえ、エビナクマブの投与により、こうした超希少で治療困難な患者の疾患経過を変えることが可能であるといえる。

エビナクマブプログラムから得た安全性データは、許容可能な安全性プロファイルを示した。エビナクマブについて特定された ADR は発現頻度が比較的低く、大部分が軽度で一過性のものであり、管理可能であった。重篤な全身性過敏症反応は中等度のアナフィラキシー反応の 1 件に限られ、発現時に臨床的に管理された。重要なこととして、包括的な AESI の一覧（特に脂質低下療法に関連する AESI）の評価により、新たな安全性上の懸念は特定されなかった。

リスク管理についての詳細な推奨事項は、添付文書上に記載されており、これらは適切と考えられる。2 つの市販後試験を実施し、胚・胎児毒性リスクの可能性についてさらに知見を得る予定である（Section 5.6.4）。

エビナクマブのベネフィット・リスク評価を Table 15 に要約する。この良好なベネフィット・リスクプロファイルに基づき、エビナクマブが HoFH 患者の治療手段において、新たに重要な治療薬になることは明らかである。

Table 15: Benefit-Risk Evaluation

評価の観点	エビデンス及び不確実性	結論及び理由
疾患の分析	HoFH は治癒が見込めない希少な遺伝子疾患である。 CV 系の損傷は出生時から生じ始める。 損傷が進行するにつれて合併症発生率及び致死率が上昇する。	若年で／診断時から治療することが可能であれば、CV 系への損傷の進行を予防できると考えられる。 現在、損傷を回復させる既存の治療法がないため、さらなる損傷を防ぐことが極めて重要である。 若年での効果的な治療については、治療ガイドラインと一致している。 若年から LDL-C をコントロールすることが、この患者集団の合併症発生率及び致死率を低下させる可能性がある。
既存の治療選択肢	現在、治療薬の多くが、小児患者に対しては承認されてない。 LDLR の両対立遺伝子にネガティブもしくはヌル変異があり、LDL-C が最も高値の患者では、スタチン及び PCSK9 阻害薬は効果がない。 アフェレシスについては、実施が制限され、他の治療薬とアフェレシスのタイミング、治療の負担などがある。	10 歳未満の患者が使用可能な既承認の治療は限られている。 年齢にかかわらず、ヌル／ヌル及びネガティブ／ネガティブ変異のある患者においては、既存の治療法の有効性に限界があり、効果的な治療選択肢が欠如している。 小規模な患者集団だが、世界的に少数の患者しかいない希少疾病用医薬品である。

評価の観点	エビデンス及び不確実性	結論及び理由
ベネフィット	小児、青年、及び成人患者に対して臨床的意義のある脂質低下をもたらす。 ヌル／ヌル及びネガティブ／ネガティブ変異のある患者の双方に効果があり、既存の治療的介入に対して反応不良な患者における新たな治療薬となる。 アフェレシスの実施有無を問わず使用可能である。 LDL-C の低下が、他の脂質パラメータの低下により裏付けられた。 小児における作用機序は青年及び成人と同じである。そのため、有効性が経時的に低下すると考える理由がない。 曝露期間が 104 週間以上である 78 例から得られた長期にわたる曝露データにより、2 年以上の長期投与による新たな安全性上の懸念はみられなかった。	HoFH により LDL-C が上昇した患者において、エビナクマブは LDL-C 及び他の脂質値を低下させるうえで効果的である。 エビナクマブの有効性は、LDLR の LOF 型変異保有者でも認められた。 104 週間以上の長期投与にわたり有効性は持続された。 エビナクマブは、米国の FH 基準（冠動脈性心疾患では LDL-C 値 300 mg/dL 以上、末梢動脈疾患では LDL-C 値 160 mg/dL 以上）及び EU のアフェレシス基準［LDL-C 値 160 mg/dL 超（一次予防）、又は LDL-C 値 120 mg/dL 超（二次予防）］に基づいて、HoFH 患者のアフェレシスの必要性を低下させる可能性がある。
リスク及びリスク管理	AE プロファイルは、すべての年齢範囲で同様である。 患者 1 例にアナフィラキシー反応が報告され、ADR として含めた。 ADA の発現率は極めて低く、安全性、有効性又はエビナクマブの濃度に対する影響はみられなかった。 ウサギを用いた非臨床試験から、胚・胎児毒性の可能性が特定された。ラットでは特定されなかった。	エビナクマブの忍容性は概ね良好であり、成人、青年及び小児 HoFH 被験者で安全性プロファイルは概ね一致する。 エビナクマブの ADR の重症度は概して軽度／中等度である。 エビナクマブは通常の医薬品安全性監視活動により追跡調査される。 免疫原性はすべての年齢範囲でエビナクマブ療法の懸念事項ではないと予測される。 臨床開発プログラムにおいて報告された 5 件の妊娠転帰は、正期産での健康児の出産であり、胚・胎児毒性は認められなかった。 非臨床所見に基づき、胚・胎児毒性を RMP の重要な潜在的なリスクとみなす。

評価の観点	エビデンス及び不確実性	結論及び理由
ベネフィットとリスクに関する結論	全体として、HoFH 患者を対象としたエビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W 投与のベネフィット・リスクプロファイルは、示された有効性及び認められた TEAE に基づくと、良好であった。 エビナクマブは、若年齢の患者を含めたすべての HoFH 患者のアンメットメディカルニーズに応え得る重要な新規の治療選択肢である。	

7. 参考文献

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.

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.

Benn M, Watts GF, Tybjærg-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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

CRESTOR® (2003) Package insert, AstraZeneca.

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. *Eur Heart J* 35(32): 2146-2157.

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. *Lancet* 381(9860): 40-46.

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). *Circulation* 133(11): 1067-1072.

Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, et al. (2017) Genetic and Pharmacologic Inactivation of ANGPTL3 and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 377(3): 211-221.

Do R, Willer CJ, Schmidt EM, et al. (2013) Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nat Genet* 45(11): 1345-1352.

Etxebarria A, Benito-Vicente A, Palacios L, et al. (2015) Functional characterization and classification of frequent low-density lipoprotein receptor variants. *Hum Mutat* 36(1): 129-141.

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. *JAMA* 321(4): 364-373.

France M, Rees A, Datta D, et al. (2016) HEART UK statement on the management of homozygous familial hypercholesterolaemia in the United Kingdom. *Atherosclerosis* 255: 128-139.

Frederickson DS LR (1972) Familial hyperlipoproteinemia. In: Stanbury JJ WJ, Fredrickson DS (ed) *The metabolic basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill Book Co., pp.545-614.

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. *J Clin Apher* 35(3): 163-171.

Gaudet D, Gipe DA, Pordy R, et al. (2017) ANGPTL3 Inhibition in Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 377(3): 296-297.

Gautschi M, Pavlovic M and Nuoffer JM (2012) Fatal myocardial infarction at 4.5 years in a case of homozygous familial hypercholesterolaemia. *JIMD Rep* 2: 45-50.

Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, et al. (2015) The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 132(22): 2167-2192.

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. *J Clin Lipidol* 5(3): 133-140.

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. *Circulation* 103(1): 163-182.

Graham MJ, Lee RG, Brandt TA, et al. (2017) Cardiovascular and Metabolic Effects of ANGPTL3 Antisense Oligonucleotides. *N Engl J Med* 377(3): 222-232.

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. *J Am Coll Cardiol* 73(24): e285-e350.

Gusarova V, Alexa CA, Wang Y, et al. (2015) ANGPTL3 blockade with a human monoclonal antibody reduces plasma lipids in dyslipidemic mice and monkeys. *J Lipid Res* 56(7): 1308-1317.

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. *J Clin Endocrinol Metab* 95(12): E500-510.

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. *J Clin Endocrinol Metab* 97(2): E248-256.

Harada-Shiba M, Arai H, Ishigaki Y, et al. (2018) Guidelines for Diagnosis and Treatment of Familial Hypercholesterolemia 2017. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 25(8): 751-770.

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. *Nat Genet* 48(6): 634-639.

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. *Circulation* 141(22): 1742-1759.

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. *PLoS One* 5(2): e9220.

Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. (2014) National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1 - executive summary. *J Clin Lipidol* 8(5): 473-488.

Jones AR and Shusta EV (2007) Blood-brain barrier transport of therapeutics via receptor-mediation. *Pharm Res* 24(9): 1759-1771.

Kolansky DM, Cuchel M, Clark BJ, et al. (2008) Longitudinal evaluation and assessment of cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 102(11): 1438-1443.

Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, et al. (2017) Evacetrapib and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Vascular Disease. *N Engl J Med* 376(20): 1933-1942.

LIPITOR® (1996) Package Insert, Pfizer Inc, New York.

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. *JAMA Cardiol* 3(10): 957-966.

Mabuchi H, Nohara A, Noguchi T, et al. (2011) Molecular genetic epidemiology of homozygous familial hypercholesterolemia in the Hokuriku district of Japan. *Atherosclerosis* 214(2): 404-407.

Macchiaiolo M, Gagliardi MG, Toscano A, et al. (2012) Homozygous familial hypercholesterolaemia. *The Lancet* 379(9823): 1330.

Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. (2020) 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 41(1): 111-188.

Masana L, Ibarretxe D, Rodríguez-Borjabad C, et al. (2019) Toward a new clinical classification of patients with familial hypercholesterolemia: One perspective from Spain. *Atherosclerosis* 287: 89-92.

Merkel M, Eckel RH and Goldberg IJ (2002) Lipoprotein lipase: genetics, lipid uptake, and regulation. *J Lipid Res* 43(12): 1997-2006.

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. *Lancet* 341(8856): 1303-1306.

Musunuru K, Pirruccello JP, Do R, et al. (2010) Exome sequencing, ANGPTL3 mutations, and familial combined hypolipidemia. *N Engl J Med* 363(23): 2220-2227.

Naoumova RP, Thompson GR and Soutar AK (2004) Current management of severe homozygous hypercholesterolaemias. *Curr Opin Lipidol* 15(4): 413-422.

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. *Eur Heart J* 29(21): 2625-2633.

Nohara A, Tada H, Ogura M, et al. (2021) Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 28(7): 665-678.

Palacio CH, Harring TR, Nguyen NT, et al. (2011) Homozygous familial hypercholesterolemia: case series and review of the literature. *Case Rep Transplant* 2011: 154908.

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. *Lancet* 385(9965): 341-350.

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. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5(4): 280-290.

Raal FJ, Pappu AS, Illingworth DR, et al. (2000) Inhibition of cholesterol synthesis by atorvastatin in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 150(2): 421-428.

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. *Circulation* 124(20): 2202-2207.

Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al. (2020) Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 383(8): 711-720.

Rader DJ, Cohen J and Hobbs HH (2003) Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* 111(12): 1795-1803.

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. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 33(7): 1706-1713.

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. *J Pediatr* 100(5): 757-759.

Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. (2017) Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 376(18): 1713-1722.

Schwartz G SM, Bhatt D, al. e (2018) The ODYSSEY OUTCOMES Trial: Topline Results Alirocumab in Patients After Acute Coronary Syndrome.

Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. (2012) Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 367(22): 2089-2099.

Shimamura M, Matsuda M, Yasumo H, et al. (2007) Angiopoietin-like protein3 regulates plasma HDL cholesterol through suppression of endothelial lipase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27(2): 366-372.

Stein EA, Dann EJ, Wiegman A, et al. (2017) Efficacy of Rosuvastatin in Children With Homozygous Familial Hypercholesterolemia and Association With Underlying Genetic Mutations. *J Am Coll Cardiol* 70(9): 1162-1170.

Stitziel NO, Khera AV, Wang X, et al. (2017) ANGPTL3 Deficiency and Protection Against Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 69(16): 2054-2063.

Thompson GR, Blom DJ, Marais AD, et al. (2018) Survival in homozygous familial hypercholesterolaemia is determined by the on-treatment level of serum cholesterol. *Eur Heart J* 39(14): 1162-1168.

Thompson GR, Catapano A, Saheb S, et al. (2010) Severe hypercholesterolaemia: therapeutic goals and eligibility criteria for LDL apheresis in Europe. *Curr Opin Lipidol* 21(6): 492-498.

Tikkanen E, Minicocci I, Hallfors J, et al. (2019) Metabolomic Signature of Angiopoietin-Like Protein 3 Deficiency in Fasting and Postprandial State. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 39(4): 665-674.

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. *Elife* 8.

Tromp TR, Hartgers ML, Hovingh GK, et al. (2022) Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study. *Lancet* 399(10326): 719-728.

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). *J Clin Lipidol* 14(6): 807-817.

Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. (2012) Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet* 380(9841): 572-580.

Wang A, Richhariya A, Gandra SR, et al. (2016) Systematic Review of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Apheresis for the Treatment of Familial Hypercholesterolemia. *J Am Heart Assoc* 5(7).

Wang H and Eckel RH (2009) Lipoprotein lipase: from gene to obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 297(2): E271-288.

Wang Y, Gusarova V, Banfi S, et al. (2015) Inactivation of ANGPTL3 reduces hepatic VLDL-triglyceride secretion. *J Lipid Res* 56(7): 1296-1307.

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. *J Pediatr* 158(1): 167.

Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al. (2015) Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 36(36): 2425-2437.

ZETIA® (2002) Package Insert, Merck Sharp & Dohme Corp.

ZOCOR® (1991) Package Insert, Merck Sharp & Dohme Corp.

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)*. Available at: https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?tclass=000001149404&cycle=8