目次

略語一覧 3
1. 背景及び概観 4
1.1. 背景 4
1.2. 製剤間の同等性／同質性の分析的評価及び製法変更の範囲に関する概要 5
1.2.1. 初期臨床開発製造工程から後期臨床開発／商用製造工程までの同等性／同質性 5
1.2.2. 製剤の種類の概要 6
1.3. 生体試料分析法の概要 6
2. 個々の試験結果の要約 7
2.1. 同等性／同質性の分析的評価試験 7
2.1.1. 初期臨床開発プロセスと後期臨床開発／商用製造工程との間の同等性／同質性 7
2.2. 生体試料分析法 7
2.2.1. 総エビナクマブ 7
2.2.1.1. REGN1500-AV-13001-SA-01V2：ヒト血清中の総エビナクマブを定量的に測定する生体試料分析法のバリデーション 7
2.2.2. 総 ANGPTL3 8
2.2.2.1. REGN1500-MX-15060-SR-01V2：ヒト血清中の総 ANGPTL3 を定量的に測定するための生体試料分析法の適格性評価 8
2.2.3. 抗薬物抗体 9
2.2.3.1. REGN1500-MX-17080-SR-01V1：ヒト血清中の抗エビナクマブ抗体を検出する生体試料分析法の特性解析 9
2.2.3.2. R1500-AV-18078-VA-01V1：ヒト血清中の抗エビナクマブ抗体を検出する生体試料分析法のバリデーション 10
2.2.4. 中和抗体 11
2.2.4.1. R1500-AV-19071-VA-01V1：ヒト血清中の抗エビナクマブ中和抗体を検出する生体試料分析法のバリデーション 11
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 13
3.1. 総合的結論 13
4. 参考文献 14

表一覧

Table 1: Comparison of Manufacturing Processes, Formulations, and Presentations used in Clinical Studies 15
Table 2: Summary of Bioanalytical Methods Associated with Clinical Studies 17
Table 3: Summary of Incurred Sample Reanalysis for Total Evinacumab Conducted in Clinical Studies 19

図一覧

Figure 1: Overview of Analytical Studies Conducted to Assess the Comparability of Evinacumab Drug Products 5

APPENDIX 一覧

Appendix 1. 製造工程、製剤組成、製剤の種類、及び生体試料分析法の要約 15

略語一覧

ADA	Anti-drug antibody
ANGPTL3	Angiopoietin-like 3
CCP	Confirmation cut point
CF	Cut point factors
CV	Coefficient of variation
DP	Drug product
DS	Drug substance
DTL	Drug tolerance limit
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
FDS	Formulated drug substance
HeFH	Heterozygous familial hypercholesterolemia
HoFH	Homozygous familial hypercholesterolemia
ISR	Incurred sample reanalysis
IV	Intravenous
LDL	Low-density lipoprotein
LDL-C	Low-density lipoprotein cholesterol
LLOQ	Lower limit of quantitation
NAb	Neutralizing antibody
TCF	Titer cut point factor
TG	Triglycerides

1. 背景及び概観

1.1. 背景

エビナクマブ（USAN／INN、開発コード REGN1500）は完全ヒト免疫グロブリン-4（IgG4）モノクローナル抗体で、ヒトアンジオポエチン様タンパク質 3（ANGPTL3）に結合し阻害する。ANGPTL3 は、肝臓でのみ合成される循環血中タンパク質であり、血漿リポタンパク中のトリグリセリド（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や内皮リパーゼを阻害する。ANGPTL3 阻害により、低比重リポタンパクコレステロール（LDL-C）、TG、及び高比重リポタンパクコレステロール（HDL-C）の低下といった脂質表現型が得られる。エビナクマブによる ANGPTL3 阻害は、LDL（低比重リポタンパク）形成の上流における超低比重リポタンパク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-C を低下させる。これによって、ANGPTL3 阻害で観察される LDL-C 低下作用は LDL 受容体経路に依存せず、ホモ接合体家族性高コレステロール血症（HoFH）患者において重要な効果が得られると期待される。エビナクマブは HoFH 患者の治療薬として Regeneron Pharmaceuticals 社（Regeneron 社）によって開発された。

本文書は、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 USP／EP タイプ 1 透明ガラスバイアルに濃度 150 mg/mL の液剤を充填したエビナクマブ製剤（DP）の市販に向けて、規制当局による承認を裏付ける情報を提示するものである。15 mg/kg を静脈内投与する際には、生理食塩液又は 5%ブドウ糖液を含む静注用バッグで本製剤を希釈する。製剤設計に関する詳細を Module 3.2.P.2.2 Drug Product に示す。

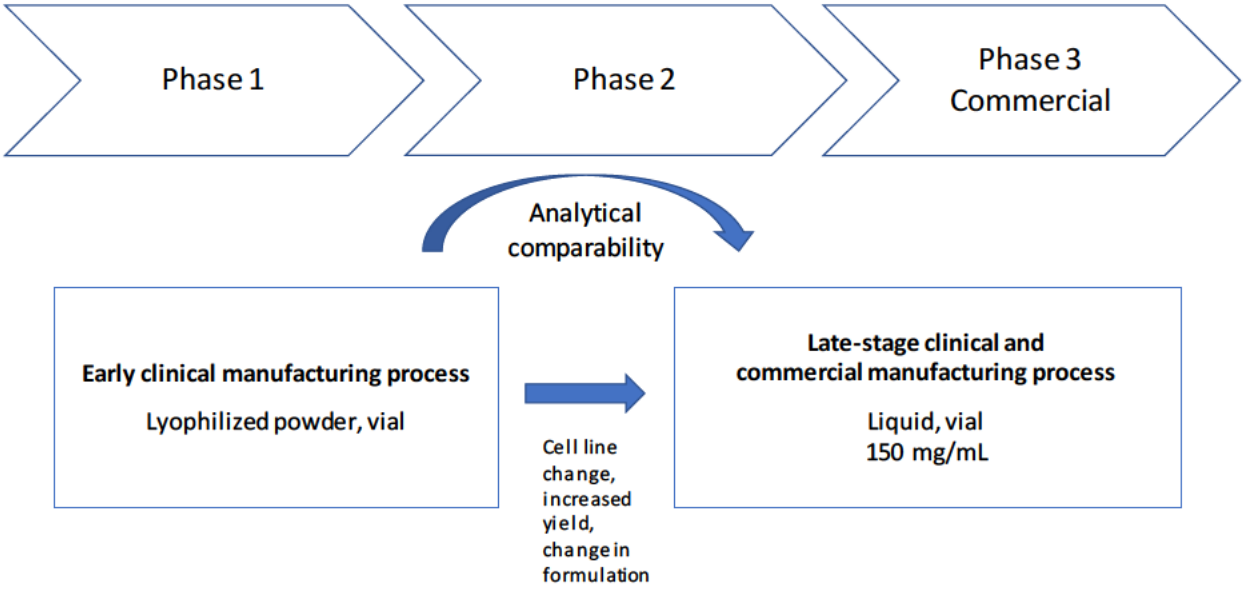
まず、Regeneron 社の特許技術を活用した臨床用の細胞株プラットフォームを用いて、第 1 相及び第 2 相試験を支持する臨床開発用エビナクマブの初期製造工程に用いる細胞株を作製した。初期製造工程で得られた本製剤を、溶解用の凍結乾燥粉末としてガラス製バイアルに充填し、用いた。

次に、第 2 相試験で後期臨床開発用の製造工程を導入し、エビナクマブを液剤として製造した。この臨床開発の製造工程で 3 種類の製剤［345 mg バイアル（3 mL バイアル、充填量 2.78 mL）、1200 mg バイアル（20 mL バイアル、充填量 9.28 mL）、及び 2295 mg バイアル（20 mL バイアル、充填量 16.80 mL）］を製造した。第 2 相試験及び小児 HoFH 患者における有効性及び安全性データを得るための第 1b/3 相試験で本製剤の 345 mg バイアル製剤を使用し、成人及び青少年 HoFH 患者における有効性及び安全性データを得るための第 2 相及び第 3 相試験では 2295 mg バイアル製剤を使用した。商用予定の製剤は、345 mg のバイアル製剤のみである。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り、第 2 相及び第 3 相試験で使用される製剤及び製剤の種類は商用予定のものと同様である。

エビナクマブ製剤の開発戦略については、異なる臨床開発段階で使用された 2 種類の製剤間の同等性／同質性の分析的評価も含めて考察した（Section 2.1）。エビナクマブ製剤の同等性／同質性の

分析的評価を支持する試験の概要を Figure 1 に示す。臨床試験で使用された細胞株、異なる製剤組成、及び製剤の種類に関する概要を Appendix 1, Table 1 に示す。

Figure 1:　Overview of Analytical Studies Conducted to Assess the Comparability of Evinacumab Drug Products



また、本文書では、臨床開発プログラム期間中のヒト血清中の総エビナクマブ、総 ANGPTL3、抗エビナクマブ抗体（ADA）、及び中和抗体（Nab）を評価するために、開発やバリデーション又は特性解析した生体試料分析法についても要約している（Section 2.2）。

1.2.　製剤間の同等性／同質性の分析的評価及び製法変更の範囲に関する概要

1.2.1.　初期臨床開発製造工程から後期臨床開発／商用製造工程までの同等性／同質性

エビナクマブの臨床開発では 2 種類の製造工程を採用した。両製造工程から得られたエビナクマブについて、同等性／同質性を実証するため、複数の分析法による特性解析で直接比較した。その結果、両製造工程から得られたエビナクマブの品質は、重要品質特性に関して同様であることが示された。これらの同等性／同質性の分析的評価における重要な観察結果の要約を Section 2.1 に示す。

製造工程間の差、製造工程変更の根拠、及び臨床試験で用いた製剤についての要約を Appendix 1, Table 1 に示す。製造工程の開発に関する詳細な説明を Module 3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development に示す。

1.2.2. 製剤の種類の概要

エビナクマブ DP は、20 mL 又は 3 mL のガラス製バイアルの中にエビナクマブ FDS（FDS）を無菌的に充填することにより製造される。エビナクマブの開発プログラムを通して 3 種類の製剤を製造した。3 種類の製剤は、充填量、バイアルサイズ、及びストッパーの寸法が異なることを除き、製剤組成、濃度、及び製品に直接接触する材質はすべて同じである。

345 mg バイアル（3 mL バイアル、充填量 2.78 mL）製剤のみを商用化する予定である。

HoFH 患者を対象としたピボタル第 3 相試験（R1500-CL-1629）及び補助的データを提供する試験（R1500-CL-1643 及び R1500-CL-1719）では、2295 mg バイアル（20 mL バイアル、充填量 16.80 mL）が使用された。

現在、2 種類の皮下投与量を評価する第 2 相用量範囲探索試験（R1500-CL-1643）及び小児 HoFH 患者を対象とする第 1b/3 相試験（R1500-CL-17100）において、345 mg バイアルが使用されている。

1.3. 生体試料分析法の概要

エビナクマブの臨床開発プログラムを裏付けるために以下の生体試料分析法を開発した：

- ヒト血清中の総エビナクマブ濃度を測定するため、酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）の開発及びバリデーションを行った（Section 2.2.1）。ELISA 法は総エビナクマブ濃度を定量的に測定する（結合型薬物や官能基を含む）。
- ヒト血清中の総 ANGPTL3（目標値）の定量を目的とした ELISA 法を開発し、適格性評価を実施した（Section 2.2.2）。
- 臨床試験でエビナクマブの免疫原性を評価するため、2 種類の電気化学発光法ベースのブリッジングイムノアッセイを開発した。特性解析された最初の ADA アッセイについては、その後改良し、バリデーションを行った（Section 2.2.3）。免疫原性評価を行うため両アッセイに 3 段階アプローチ（screening、confirmation 及び titer）を採用している。
- ADA 陽性ヒト血清試料中の抗エビナクマブを検出するため、電気化学発光法ベースの競合的リガンド結合アッセイを開発し、バリデーションを行った（Section 2.2.4）。

各アッセイ及びそれを用いた臨床試験の要約を Appendix 1, Table 2 に示す。実試料の測定値における再現性評価（ISR）に関する詳細を Appendix 1, Table 3 に示す。

2. 個々の試験結果の要約

2.1. 同等性／同質性の分析的評価試験

2.1.1. 初期臨床開発プロセスと後期臨床開発／商用製造工程との間の同等性／同質性

後期臨床開発の製造工程は、第 2 相開発中に初期臨床開発プロセスに代わって導入され、第 2 相及び第 3 相試験用エビナクマブの供給に使用された。この商用生産を目的としたプロセスでは、生産性の高いプラットフォームの細胞株を用いてエビナクマブを製造し、剤形を凍結乾燥粉末から液剤に変更した。初期臨床開発プロセスから商用プロセスまでの変更点を Appendix 1, Table 1 に要約する。

初期臨床開発プロセスで製造されたエビナクマブ DS（DS）及び FDS ロット、並びに商用製造工程で製造された FDS ロットについて、一連の広範かつ独立した分析、生化学的手法、及び生物物理学的手法を用いて、分子量、同一性、一次構造、ジスルフィド結合の構造安定性、翻訳後修飾、二次・三次構造、モル質量、純度、大きさの不均一性、電荷不均一性、及び結合親和性を特徴付けるために評価した。この 2 種類のプロセスで製造されたエビナクマブは、すべての重要品質特性において同等／同質であることが示された。これらの評価により、初期臨床開発プロセス／商用製造工程で製造されたエビナクマブの同等性／同質性が確立された。同等性／同質性評価の詳細を R1500-MX-17056-SR-01V1, Module 3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development の報告書に示す。

2.2. 生体試料分析法

ヒト血清試料中の総エビナクマブ、総 ANGPTL3、ADA、及び Nab を検出するためのすべての生体試料分析法について本項に要約する。これらのアッセイは、第 1 相から第 3 相までの有効性及び安全性に関する臨床試験に参加した健康被験者及び患者の試料を分析するために使用された。生体試料分析法の要約を Appendix 1, Table 2 に示す。

2.2.1. 総エビナクマブ

2.2.1.1. REGN1500-AV-13001-SA-01V2：ヒト血清中の総エビナクマブを定量的に測定する生体試料分析法のバリデーション

目的及び方法：ヒト血清中の総エビナクマブ濃度を測定するための ELISA ベースの生体試料分析法を開発した。具体的には、マウス抗エビナクマブモノクローナル抗体で被覆したマイクロタイタープレートを用いて、エビナクマブを標準物質として使用した。試料をまず酸で希釈し、血清試料中に存在する可溶性の標的分析物-薬物複合体を解離させ、総エビナクマブの検出を可能にした。次に、酸性化した試料をプレートに添加した。まずビオチン化マウス抗エビナクマブモノクローナル抗体、次に西洋ワサビペルオキシダーゼ抱合 NeutrAvidin を用いて、プレート上に捕捉されたエビナクマブを検出した。その後、総エビナクマブ濃度に比例するシグナル強度が得られるまで西洋ワサビペルオキシダーゼに特異的なルミノールベースの基質を加えた。

ヒト血清試料中の総エビナクマブの定量について適合性を示すため、予め定めた一連のバリデーションパラメータに関して生体試料分析法のバリデーションを行った。

結果：この生体試料分析法の性能は綿密に検証され、すべてのバリデーション判定基準を満たした。方法とバリデーションの結果の詳細を REGN1500-AV-13001-SA-01V2 に示す。アッセイ間・アッセイ内の許容可能な真度、精度、希釈直線性、及び特異度が確認された。分析感度及び範囲も確立された。この検証条件下で、本アッセイはエビナクマブを選択的に定量し、ヒト血清マトリックス、ヘモグロビン（2 mg/mL）、高濃度 TG（>200 mg/mL）、及び LDL（>130 mg/dL）、又はアリロクマブ（3.13 µg/mL～200 µg/mL、REGN1500-AV-13001-SP01-SR-01V1）による干渉は認められなかった。また、遊離エビナクマブ、あるいは ANGPTL3 とエビナクマブの複合体を用いて調製された品質管理（QC）品の間で回収レベルに差がないことから、本アッセイでは ANGPTL3-エビナクマブ複合体の有無に関係なく、血清試料中に存在する総エビナクマブ濃度を正確に定量することが可能であった。本アッセイは頑健性及び堅牢性の判定に必要なすべての性能パラメータを満たしており、分析者の違いや非重要試薬ロットの違いなどの特定の意図的な変動に対しても耐性があった。エビナクマブの短期安定性は、検証した処理条件（室温で 4 時間以上保存、4°C で一晩保存、及び凍結融解 8 サイクル）による影響を受けなかった。-20°C 又は-80°C で最長 24 ヵ月間の長期安定性が示された。

バリデートされたアッセイの定量下限（LLOQ）は未希釈のヒト血清中で 0.078 µg/mL である。第 1 相から第 3 相試験で本アッセイを用いて TG 及び LDL 高値のヒト血清試料中の総エビナクマブ濃度を定量した（Appendix 1, Table 2）。個々の臨床試験における本アッセイの性能を、それぞれの臨床試験の生体試料分析報告書（Module 5.3.1.4）に示す。

6 件の臨床試験から得られた試料で、総エビナクマブのアッセイに関する ISR を行った（Appendix 1, Table 3）。これらの ISR すべてが判定基準を満たし、本アッセイによってこれらの患者集団のそれぞれで頑健なデータが得られることが示された。ISR のデータを、それぞれの臨床試験の生体試料分析報告書（Module 5.3.1.4）に示す。

2.2.2. 総 ANGPTL3

2.2.2.1. REGN1500-MX-15060-SR-01V2：ヒト血清中の総 ANGPTL3 を定量的に測定するための生体試料分析法の適格性評価

目的及び方法：ヒト血清中の総 ANGPTL3 濃度の定量を目的とした ELISA ベースの生体試料分析法を開発し、適格性評価を実施した。本アッセイでは、捕捉試薬としてラット抗 ANGPTL3 モノクローナル抗体で被覆したマイクロタイタープレートを用い、標準物質として遺伝子組換え型ヒト ANGPTL3 を使用した。試料をまず酸で希釈し、血清中に存在する可溶性の ANGPTL3-エビナクマブ複合体を解離させ、総 ANGPTL3 の捕捉及び検出を可能にした。酸性化した試料を中和してプレートに添加した。まずヒト ANGPTL3 に特異的なビオチン化ヒツジポリクローナル抗体を、次に西洋ワサビペルオキシダーゼ抱合ストレプトアビジン（ストレプトアビジン-HRP）を用いて、マイク

ロプレート上に捕捉された ANGPTL3 を検出した。総 ANGPTL3 濃度に比例するシグナル強度が得られるまでペルオキシダーゼに特異的なルミノールベース基質を加えた。

複数の実験を行い、予め定めた一連の基準について本手法の性能を評価した。

結果：この生体試料分析法は綿密に検証され、アッセイ間・アッセイ内の許容可能な真度、精度、平行性、選択性、希釈による回収率、及び薬物干渉についての適格性が確認された。分析感度及び範囲も確立された。この方法の詳細と性能の特性を REGN1500-MX-15060-SR-01V2 に示す。この検証条件下で、本アッセイは総 ANGPTL3 を選択的に定量でき、ヒト血清マトリックス及びエビナクマブ最大 1 mg/mL による干渉は認められなかった。希釈直線性も確認され、検証された濃度範囲内でフック効果は認められなかった。ヒト血清中総 ANGPTL3 の短期安定性は、検証した処理条件（室温で 4 時間以上保存、4°C で一晩保存、及び凍結融解 5 サイクル）による影響を受けなかった。-20°C で最長 12 ヵ月間、-80°C で最長 24 ヵ月間の長期安定性が示された。本アッセイの LLOQ は未希釈のヒト血清中で 19.5 ng/mL である。

第 1 相から第 3 相試験でこの生体試料分析法を用いて、TG 及び LDL 高値のヒト血清試料中の総 ANGPTL3 濃度を定量した（Appendix 1, Table 2）。

2.2.3. 抗薬物抗体

2.2.3.1. REGN1500-MX-17080-SR-01V1：ヒト血清中の抗エビナクマブ抗体を検出する生体試料分析法の特性解析

目的及び方法：ヒト血清中の抗エビナクマブ抗体を検出するために、非定量的な力価ベースの電気化学発光ブリッジングイムノアッセイ法を開発した。本手法では、陽性対照としてマウス抗エビナクマブモノクローナル抗体を用い、ブリッジング成分としてビオチン化エビナクマブ（Bio-エビナクマブ）及びルテニウム標識エビナクマブ（Ru-エビナクマブ）を使用した。試料と対照を、まず酢酸で希釈し、Bio-エビナクマブと Ru-エビナクマブを含むトリス塩基溶液でさらに希釈した。この酸処理により、血清試料中に存在する抗体-薬物及び薬物-標的複合体が解離した。これにより血清中に過剰な薬物が存在する場合でも ADA の検出精度が向上した。標的の干渉を低減するために、試料中に存在する遊離標的と結合するブロッキング試薬を使用した。

本手法では試料の評価には、ADA 陽性である可能性のある試料を同定する初期 screening assay 、screening assay での陽性反応が非標識エビナクマブで阻害されるかどうかを判定する confirmation assay、及び confirmation assay で陽性となった試料の ADA 量を測定する titer assay、の 3 段階のアッセイを用いた。

結果：カットポイント（screening、confirmation、titer）、感度、希釈直線性、薬剤耐性、及び回収率などの複数のパラメータについて、本イムノアッセイの性能を評価した。この方法の詳細と性能の特性を REGN1500-MX-17080-SR-01V1 に示す。

本 ADA アッセイのカットポイントは、適切なガイドライン及び文献で推奨されている統計手法に基づいて設定された（EMA, 2011; FDA, 2019; Mire-Sluis et al., 2004; Shankar et al., 2008）。エビナクマブの試験に参加した TG 及び LDL 高値の患者のベースラインにおける血清試料 52 試料を、薬物の存在下及び非存在下で分析し、screening のカットポイント係数（CF）、confirmation のカットポイント（CCP）、及び titer のカットポイント係数（TCF）を決定した。データの統計的評価を行い、観測された 95 パーセンタイル及び偽陽性率 5%に基づいて floating screening CF は [redacted] と算出された。Confirmation assay については、偽陽性率 0.1%に基づき、floating CCP は [redacted]%に設定した。99 パーセンタイルの推定値に基づき、floating TCF は [redacted] に決定した。この screening のカットポイント値に基づいて、無処理血清におけるモノクローナル抗体陽性対照に対するアッセイの感度は約 4.5 ng/mL であった。モノクローナル抗体陽性対照 500 ng/mL の存在下で、無処理血清におけるアッセイの薬物許容限界（DTL）は、エビナクマブで約 1764.9 µg/mL であった。

Titer assay では分析者内・分析者間の許容可能な精度が確認され、titer カットポイントを下回るシグナルを得るために複数回希釈する必要のある試料においても力価測定の信頼性は高いことが示された。希釈直線性も確認され、検証された濃度範囲内でフック効果は認められなかった。ヘモグロビン値 2 mg/mL までの血清マトリックス、もしくは HoFH、ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症（HeFH）、及び重度の高 TG 血症患者にみられるような TG 及び LDL 高値の血清マトリックスを含むヒトマトリックスから ADA を検出する際の干渉はわずかであることがわかった。

この生体試料分析法は、第 1 相試験でエビナクマブの免疫原性を評価するために使用された（Appendix 1, Table 2）。

2.2.3.2. R1500-AV-18078-VA-01V1：ヒト血清中の抗エビナクマブ抗体を検出する生体試料分析法のバリデーション

目的及び方法：異なる試薬を用いて標的の干渉が緩和されるように既存の生体試料分析法（REGN1500-MX-17080-SR-01V1, Section 2.2.3.1）を改良した。ヒト血清試料中の抗エビナクマブ抗体を検出するための適合性を示すことを目的として、予め定めた一連のバリデーションパラメータについて改良した生体試料分析法のバリデーションを行った。

結果：生体試料分析法の性能は、感度、希釈直線性、薬剤耐性、精度、回収率、分析物の安定性、頑健性、及び堅牢性についてバリデーションのプロトコールで定めた判定基準を満たした。方法の詳細とバリデーションの結果を R1500-AV-18078-VA-01V1 に示す。

エビナクマブの臨床試験に参加した TG 及び LDL 高値の患者におけるベースラインの血清試料 [redacted] 試料を、薬物の存在下と非存在下で分析し、screening CF、CCP、及び TCF を決定した。薬物非存在下のすべての血清試料について得られたデータの統計的評価を行い、95 パーセンタイルの推定値に基づいてノンパラメトリックな floating screening CF は [redacted] と算出され、偽陽性率は 5%を示した。Confirmation assay について、偽陽性率 1%に基づき、ノンパラメトリックな floating CCP は [redacted]%に設定した。また、ノンパラメトリックな 99 パーセンタイル推定値に基づき、力価アッセイ

の floating TCF は[redacted]に決定した。この screening のカットポイント値に基づいて、無処理血清におけるモノクローナル抗体陽性対照に対するアッセイの感度は約 1.8 ng/mL であった。モノクローナル抗体陽性対照 250 ng/mL の存在下で、無処理血清におけるアッセイの DTL は、エビナクマブで約 1366 µg/mL であった。

Titer assay において、分析者内・分析者間の許容可能な精度が示され、TCF を下回るシグナルを得るために複数回希釈する必要のある試料でも力価測定の信頼性は高かった。希釈直線性も確認され、検証された濃度範囲内でフック効果は認められなかった。短期安定性は、保存条件の変動（室温で 6 時間以上保存、4ºC で 24 時間以上保存、凍結融解 10 サイクル）による影響を受けなかった。ヘモグロビン値 2 mg/mL までの血清マトリックス、もしくは HoFH、HeFH、及び重度の高 TG 血症患者にみられるような TG 及び LDL 高値の血清マトリックスを含むヒトマトリックスから ADA を検出する際の干渉はわずかであることがわかった。また、本アッセイは、頑健性及び堅牢性の判定に必要なすべての性能パラメータを満たしており、使用した非重要試薬ロット及びストレプトアビジンで被覆されたプレートの違いや、分析者の違いなどの変動に対しても耐性があった。

このバリデートされた生体試料分析法は、第 2 相及び第 3 相試験でエビナクマブの免疫原性を評価するために使用された（Appendix 1, Table 2）。

2.2.4.　中和抗体

2.2.4.1.　R1500-AV-19071-VA-01V1：ヒト血清中の抗エビナクマブ中和抗体を検出する生体試料分析法のバリデーション

目的及び方法：競合的リガンド結合アッセイフォーマットで電気化学発光法を用いてヒト血清試料中の抗エビナクマブ Nab を検出するため、非定量的な生体試料分析法を開発した。この分析法では、捕捉試薬としてビオチン化ヒト ANGPTL3-マウス Fc 融合タンパク、検出試薬としてルテニウム標識エビナクマブ、及び陽性対照としてマウス抗エビナクマブモノクローナル抗体を使用した。本分析法は、酸解離による固相免疫除去を用いて血清試料を前処理し、試料から薬物を取り除き、Nab の検出精度を向上させた。

試料と対照を、まず酸で希釈し、マウス抗エビナクマブモノクローナル抗体共役磁気ビーズ含有トリス塩基溶液でさらに希釈した。この酸処理により、血清試料中に存在する Nab-薬物及び標的薬物複合体を解離させることができる。磁気ビーズ含有トリス緩衝液で希釈することで解離状態を維持（標的への干渉の可能性を最小化）しながら、試料中の薬物を抗エビナクマブモノクローナル抗体共役ビーズと結合させた。その後、磁気面を利用してビーズを固定し、ビーズと結合した薬物を血清試料から取り除いた。得られた薬物除去血清を Ru-エビナクマブ含有溶液でインキュベートすると、陽性対照及び試料中 Nab が Ru-エビナクマブと結合した。次に、試料と対照をビオチン化捕捉試薬（ヒト ANGPTL3-マウス Fc 融合タンパク）で被覆したプレートに添加した。Nab 非存在下で、Ru-エビナクマブはビオチン化ヒト ANGPTL3-マウス Fc 融合タンパクと結合し、電気化学発光シグナルを生じた。Nab 存在下では、Nab は Ru-エビナクマブと結合し、プレート上のヒト

ANGPTL3-マウス Fc 融合タンパクとの結合を阻害し、それによりシグナルが減弱した。測定された電気化学発光（測定値）は、試料中に存在する陽性対照／Nab 量に反比例した。

この生体試料分析法は、予め定めた一連のバリデーションパラメータについてバリデートされ、対象とする用途に適しており、信頼性があることが示された。

結果：この生体試料分析法は、綿密に検証され、バリデーションの判定基準をすべて満たした。方法の詳細とバリデーションの結果を R1500-AV-19071-VA-01V1 に示す。

本 Nab アッセイのカットポイントは、適切なガイドライン及び文献で推奨されている統計手法に基づいて設定された（EMA, 2011; FDA, 2019; Mire-Sluis et al., 2004; Shankar et al., 2008）。エビナクマブ開発プログラムの臨床試験に参加した LDL 及び TG 高値の患者から採取したベースライン血清試料[redacted]試料を分析し、本アッセイのカットポイントを決定した。すべての血清試料のデータについて統計学的評価を行い、パラメトリック推定及び偽陽性率 1%に基づき、カットポイントは[redacted]%に設定した。このカットポイントは、全てのバリデーション試験と臨床試験の血清試料分析に使用された。

陽性対照においてアッセイ間・アッセイ内の許容可能な精度が示され、HoFH、HeFH、及び重度の高 TG 血症を呈する患者にみられるような TG 及び LDL 高値又はヘモグロビン値が最大 2 mg/mL のヒト血清マトリックスにおいて、抗薬物 NAb を検出する際に干渉は認められなかった。品質管理試料の段階希釈の抑制率は、存在する抗体の濃度に比例した。検証された濃度範囲内（最大 50 µg/mL）でフック効果は認められず、希釈直線性が示された。本アッセイは、使用した非重要試薬ロットやアビジンで被覆されたプレートの違いなど、検証された変動に対して耐性があったほか、頑健性の判定に必要なすべての性能パラメータを満たした。短期安定性は、保存条件の変動（室温で 6 時間以上保存、4°C で 24 時間以上保存、凍結融解 10 サイクル）による影響を受けなかった。無処理血清におけるモノクローナル抗体陽性対照に対するアッセイの感度は約 104 ng/mL であった。モノクローナル抗体陽性対照 250 ng/mL の存在下で、無処理血清におけるアッセイの薬剤耐性は、エビナクマブ約 2577 ng/mL（2.577 µg/mL）であった。

この生体試料分析法は、第 2 相及び第 3 相試験でヒト血清中の免疫原性を評価するために使用された（Appendix 1, Table 2）。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1. 総合的結論

エビナクマブの臨床開発プログラムでは、全身曝露量及び免疫原性（ADA 及び NAb）の評価においてバリデートされた生体試料分析法が使用された。また、血清中の総 ANGPTL3（標的）濃度を評価するためのアッセイを開発し、適格性評価を行った。総エビナクマブ、総 ANGPTL3、ADA、及び NAb のアッセイは、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。

異なる細胞株、製剤組成、及びプロセスに基づいて DS と FDS との間の同等性／同質性を証明する解析試験により、臨床試験用製剤と商用製剤との関連性が確立されている。その後、両製造工程で製造されたエビナクマブを使用した第 2 相及び第 3 相試験で得られた有効性及び安全性データを解析した結果、臨床開発プログラムで採用した 2 種類の製造工程で製造されたエビナクマブの臨床上の同等性／同質性を示す更なるエビデンスが得られた。

4. 参考文献

EMA. 2011. Guideline on Bioanalytical Method Validation. European Medicines Agency.

FDA. 2019. Guidance for Industry: Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products − Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection. US Food and Drug Administration

Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, Koren E, Liu H, Maia M, et al. Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. J Immunol Methods 2004; 289(1-2):1-16.

Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. J Pharm Biomed Anal 2008; 48(5):1267-81.

APPENDIX 1. 製造工程、製剤組成、製剤の種類、及び生体試料分析法の要約

Table 1: Comparison of Manufacturing Processes, Formulations, and Presentations used in Clinical Studies

Production Process	Early Clinical Manufacturing Process		Late-stage Clinical / Commercial Manufacturing Process
Rationale for Change in Production Process	(Initial process)		To develop a robust and reproducible process with higher yields to support late-stage clinical studies and commercial production
Formulation			
Concentration	50 mg/mL evinacumab	100 mg/mL evinacumab	150 mg/mL evinacumab
Histidine	10 mM	20 mM	10 mM
Sucrose	5% (w/v)	10% (w/v)	--
Arginine HCl	--	--	70 mM
Proline	--	--	3%
Polysorbate 80	0.1% (w/v)	0.2% (w/v)	0.1%
pH	6.0	6.0	6.0
Rationale for Change in Formulation	(Initial formulation)		Change to a liquid formulation using a cell line from a high-productivity platform
Drug Product	Lyophilized powder		Liquid
Presentation	Vial		Vial [a,b]
Clinical Studies	**Phase 1:** R1500-HV-1214 R1500-CL-1321 R1500-CL-1642 **Phase 2**: R1500-CL-1331		**Phase 2:** R1500-HTG-1522 [a] R1500-CL-1643 [a,b] **Phase 3:** R1500-CL-1629 [a] R1500-CL-1719 [a] **Phase 1b/3:** R1500-CL-17100 [b] **Intended for commercial production** [b]

[a] A late-stage clinical presentation, the 2295 mg vial (20 mL vial size with a fill volume of 16.3 mL), is used in phase 2 and phase 3 clinical studies (except R1500-CL-17100).

[b] The 345 mg vial (3 mL vial with 2.7 mL fill volume) is used in a phase 2 study and phase 1b/3 study R1500-CL-17100. This presentation is intended for commercialization.

Sources: Module 3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development and Module 3.2.P.2.2 Drug Product

Table 2: Summary of Bioanalytical Methods Associated with Clinical Studies

Validation/ Characterization Report Location	Analyte	Matrix (MRD)	Calibration Curve (ng/mL)	LLOQ Sensitivity (ng/mL)	Accuracy (AR%)	Within-run Precision (CV%)	Between-run Precision (CV%)	Clinical Studies
REGN1500-AV-13001-SA-01V2 Module 5.3.1.4	Total evinacumab [a]	[redacted]	[redacted]	78	97–106	≤3	≤9	**Phase 1:** R1500-HV-1214 R1500-CL-1321 R1500-CL-1642 **Phase 2:** R1500-CL-1331 R1500-HTG-1522 R1500-CL-1643 **Phase 3:** R1500-CL-1629 R1500-CL-1719 **Phase 1b/3:** R1500-CL-17100
REGN1500-MX-15060-SR-01V2 Module 5.3.1.4	Total ANGPTL3 [b,c]	[redacted]	[redacted]	19.5	79–109	≤12	≤11	**Phase 1:** R1500-HV-1214 R1500-CL-1321 R1500-CL-1642 **Phase 2:** R1500-CL-1331 R1500-HTG-1522 R1500-CL-1643 **Phase 3:** R1500-CL-1629 R1500-CL-1719 **Phase 1b/3:** R1500-CL-17100

Validation/ Characterization Report Location	Analyte	Matrix (MRD)	Calibration Curve (ng/mL)	LLOQ Sensitivity (ng/mL)	Accuracy (AR%)	Within-run Precision (CV%)	Between-run Precision (CV%)	Clinical Studies
REGN1500-MX-17080-SR-01V1 Module 5.3.1.4	Anti-evinacumab antibodies [c]	[redacted]	NA	4.5	NA	NA	NA	**Phase 1:** R1500-HV-1214 R1500-CL-1321
R1500-AV-18078-VA-01V1 Module 5.3.1.4	Anti-evinacumab antibodies	[redacted]	NA	1.8	NA	NA	NA	**Phase 1:** R1500-CL-1642 **Phase 2:** R1500-CL-1331 R1500-HTG-1522 R1500-CL-1643 **Phase 3:** R1500-CL-1629 R1500-CL-1719 **Phase 1b/3:** R1500-CL-17100
R1500-AV-19071-VA-01V1 Module 5.3.1.4	Neutralizing anti-evinacumab antibodies	[redacted]	NA	104	NA	NA	NA	**Phase 2:** R1500-HTG-1522 R1500-CL-1643 **Phase 3:** R1500-CL-1629 R1500-CL-1719 **Phase 1b/3:** R1500-CL-17100

[a] Stability of evinacumab in human serum is up to 24 months at -20° C and -80° C.
[b] Stability of ANGPTL3 in human serum is up to 12 months at -20° C and 24 months at -80° C.
[c] This is a characterized/qualified, non-validated method.

Table 3: Summary of Incurred Sample Reanalysis for Total Evinacumab Conducted in Clinical Studies

Bioanalytical Method	ISR Conducted in Clinical Studies	Study Population
REGN1500-AV-13001-SA-01V1 Module 5.3.1.4	R1500-HV-1214	Healthy adults with elevated TG and LDL
	R1500-CL-1642	Healthy Japanese and Caucasian adults with elevated LDL with or without elevated TG
	R1500-CL-1331 R1500-CL-1629	Adult and adolescent patients with HoFH
	R1500-HTG-1522	Adult patients with severe hypertriglyceridemia
	R1500-CL-1643	Adult patients with hypercholesterolemia
	R1500-CL-17100	Pediatric (5 to 11 years of age) patients with HoFH

LDL=low-density lipoprotein; HoFH=homozygous familial hypercholesterolemia; ISR=incurred sample reanalysis; TG=triglycerides
Note: ISR criteria were that 66.7% of the reanalysis results must be within ±30% variability of the original result.

目次

略語一覧 6
1. 背景及び概観 8
1.1. 背景 8
1.1.1. ホモ接合体家族性高コレステロール血症について 8
1.1.2. 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
1.1.3. 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
1.2. 薬物動態及び／又は薬力学試験のデータ及び概要 12
1.2.1. 薬物動態及び／又は薬力学試験のデータ及び概要 12
1.3. 薬物動態データ及び解析の概要 14
1.3.1. 解析法 14
1.3.2. 薬物動態データの収集と解析 15
1.4. 母集団薬物動態解析の概要 15
1.4.1. 母集団薬物動態解析 15
1.5. 薬力学データ及び解析の概要 16
1.5.1. 解析法 16
1.5.2. 薬力学データの収集と解析 16
1.6. 免疫原性と解析の概要 17
1.6.1. 抗薬物抗体データを収集した試験 17
1.6.2. 解析法 17
1.6.3. 免疫原性のデータと解析 17
1.7. 予定される用法用量の根拠 18
1.7.1. 日本人集団における用法用量選択の根拠 21
2. 個々の試験結果の要約 23
2.1. 試験の概要表 23
2.2. 健康被験者を対象とした初期薬物動態及び忍容性試験 26
2.2.1. R1500-HV-1214 試験 26
2.2.2. R1500-CL-1321 試験 29
2.2.3. R1500-CL-1642 試験 31
2.3. 患者を対象とした試験 32
2.3.1. R1500-CL-1331 試験 32
2.3.2. R1500-HTG-1522 試験 35
2.3.3. R1500-CL-1643 試験 38
2.3.4. R1500-CL-1629 試験 41
2.3.5. R1500-CL-1719 試験 44
2.3.6. R1500-CL-17100 試験 50
2.4. 併合データの母集団薬物動態及び母集団薬物動態／薬力学解析 55
2.4.1. 成人患者における母集団薬物動態解析 55

2.4.1.1. 成人患者の母集団 PK モデルの更新 60
2.4.2. 小児患者における母集団薬物動態解析 61
2.4.3. 母集団薬物動態／薬力学解析 65
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 70
3.1. 健康被験者を対象とした試験と HoFH 患者を対象とした試験間の薬物動態の比較 70
3.1.1. 臨床開発プログラム全体での薬物動態の概要 70
3.1.2. 吸収と分布 72
3.1.3. 排泄 73
3.1.4. 用量比例性 75
3.1.5. 反復投与後の定常状態と蓄積 75
3.1.6. 薬物動態に影響を及ぼす共変量（内因性及び外因性要因） 76
3.1.6.1. 健康被験者とホモ接合体家族性高コレステロール血症患者の比較 76
3.1.6.2. 体重 77
3.1.6.3. 人種及び民族 79
3.1.6.4. ベースラインの ANGPTL3 とトリグリセリド 82
3.1.6.5. 年齢 82
3.1.6.6. 腎機能障害と肝機能障害 82
3.1.6.7. アフェレシスと併用薬 83
3.1.7. 結論 84
3.2. 試験間での薬力学に関する結果の比較 85
3.2.1. 総 ANGPTL3（標的） 85
3.2.2. トリグリセリド 88
3.2.3. 結論 90
3.3. 用量反応及び曝露-反応関係 90
4. 特別な試験 94
4.1. 免疫原性 94
4.1.1. 脂質高値以外は健康な被験者における免疫原性 94
4.1.2. ホモ接合体家族性高コレステロール血症患者における免疫原性 94
4.1.3. 難治性高コレステロール血症／ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症患者、及び重度の高トリグリセリド血症患者における免疫原性 95
5. 全体の結論 96
6. 参考文献 98

表一覧

Table 1: Overview of Studies Conducted to Evaluate PK Parameters for Evinacumab 23
Table 2: Summary of Pharmacokinetic Parameters Calculated from Concentrations of 15 mg/kg Total Evinacumab in Pediatric Patients with HoFH in Part A (Study R1500-CL-17100) 51
Table 3: Population Pharmacokinetic Parameters for the Final Evinacumab Covariate Model 57

Table 4: Summary (Mean ± SD) of Individual Post-hoc Estimates of Exposure at Steady-state (AUC_{tau}, C_{max} and C_{trough}), Categorized by Covariates 60
Table 5: Comparison of Population PK Parameter Estimates for the Existing Adult Model and the Final Model Including R1500-CL-1700 62
Table 6: Post-hoc Exposure Predictions for Evinacumab in Children (age 5 to 11 years), Adolescents (age 12 to 17 years) and Adults (≥ 18 years) with HoFH Receiving Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W Using Final Model 65
Table 7: Parameter Estimates for the Final PK/PD Model 68
Table 8: Summary of Individual Post-hoc Estimates of LDL-C Concentration Endpoints at 24 Weeks Categorized by Covariates 69
Table 9: Post-hoc Prediction of Exposure Parameters for Evinacumab in Patients with HoFH Following 15 mg/kg IV Q4W Dosing Using Population PK Model for the Adult Population 73
Table 10: Post-hoc Predicted AUC_{tau} Following 15 mg/kg IV Q4W in Adult HoFH Patients 76
Table 11: Observed Steady-State Trough Concentrations of Evinacumab in HoFH Patients with Renal Impairment Following Administration of 15 mg/kg IV Q4W (R1500-CL-1629 and R1500-CL-1719) 83
Table 12: Comparison of Baseline Total ANGPTL3 in R1500-CL-1321, R1500-CL-1642 and R1500-CL-1629 85
Table 13: Simulated Proportion of Patients with HoFH Various Goals of LDL-C Reduction at Week 24 Following IV Q4W of Evinacumab 94

図一覧

Figure 1: Mean (±SE) Log-Scaled Concentrations of Total Evinacumab in Serum vs Nominal Time in Group A (Study R1500-HV-1214) 27
Figure 2: Mean (±SE) Concentrations of Total ANGPTL3 in Serum vs Nominal Time in Group A (Study R1500-HV-1214) 28
Figure 3: Mean Percent (%) Change in TG from Baseline vs Mean Concentrations of Total Evinacumab Matched by Sampling Time (Study R1500-HV-1214) 29
Figure 4: Mean Concentrations of Total Evinacumab and Total ANGPTL3 and Percent (%) Change in LDL-C and TG from Baseline vs. Nominal Sampling Day by Treatment Group (Study R1500-CL-1321) 31
Figure 5: Individual Concentrations of Total Evinacumab and Total ANGPTL3 and Percent (%) Change in LDL-C from Baseline vs. Actual Time in Adults with HoFH in the Main Study (Study R1500-CL-1331) 34
Figure 6: Median Concentrations of Total Evinacumab in Serum Versus Time by Treatment Group in Patients with Severe Hypertriglyceridemia (Study R1500-HTG-1522) 36
Figure 7: Mean (±SD) Concentrations of Total ANGPTL3 in Serum Versus Time by Treatment Group in Patients with Severe Hypertriglyceridemia (Study R1500-HTG-1522) 37
Figure 8: Mean (±SD) LDL-C % Change from Baseline vs. Time by Quartile of Total Evinacumab in Serum in Patients with Persistent Hypercholesterolemia: 15 mg/kg IV Q4W (Study R1500-CL-1643, DBTP) 40
Figure 9: Mean (±SD) TG % Change from Baseline vs. Time by Quartile of Total Evinacumab in Serum in Patients with Persistent Hypercholesterolemia: 15 mg/kg IV Q4W (Study R1500-CL-1643, DBTP) 41
Figure 10: Mean (±SD) Concentrations of Total ANGPTL3 by Time and Quartile of Concentrations of Total Evinacumab in Serum in Patients with HoFH (Study R1500-CL-1629) 43

Figure 11: Mean (±SD) Concentrations of Total Evinacumab in Serum by Nominal Time by Group (New or Continue Evinacumab) and Population (Adult or Adolescent) in Patients Who Did Not Receive Apheresis – PK Analysis Set 45
Figure 12: Mean (±SD) Concentrations of Total Evinacumab in Serum by Nominal Time by Group (New or Continue Evinacumab) and Population (Adult or Adolescent) in Patients Who Received Apheresis – PK Analysis Set 46
Figure 13: Mean (±SD) Concentrations of Total ANGPTL3 in Serum by Nominal Time by Group (New or Continue Evinacumab) and Population (Adult or Adolescent) in Patients Who Did Not Receive Apheresis – PK Analysis Set 48
Figure 14: Mean (±SD) Concentrations of Total ANGPTL3 in Serum by Nominal Time by Group (New or Continue Evinacumab) and Population (Adult or Adolescent) in Patients Who Received Apheresis – PK Analysis Set 49
Figure 15: Mean (±SD) Concentrations of Total Evinacumab in Serum by Nominal Time in Pediatric Patients with HoFH Administered a Single Dose of Evinacumab 15 mg/kg in Part A (Study R1500-CL-17100) 51
Figure 16: Mean (±SD) Concentrations of Total Evinacumab in Serum by Nominal Time in Pediatric Patients with HoFH Administered Evinacumab 15 mg/kg Q4W in Part B (Study R1500-CL-17100) 52
Figure 17: Mean (±SD) Concentrations of ANGPTL3 in Serum by Nominal Time in Pediatric Patients with HoFH Administered Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W in Part B (Study R1500-CL-17100) 54
Figure 18: Evinacumab Model Structure Schematic 57
Figure 19: Effect of Statistically Significant Covariates on Post-Hoc Steady-State Evinacumab Exposure - AUC_{tau}, C_{max} and C_{min} 58
Figure 20: A General Structural Representation of Modeling LDL-C Concentrations as a Function of Evinacumab Concentration 67
Figure 21: Effect of Statistically Significant Covariates on Percentage of LDL-C Reduction from Baseline at Week 24 68
Figure 22: Mean Concentration of Total Evinacumab (± SD) vs Time in Patients with HoFH (R1500-CL-1629, R1500-CL-1719) and in Healthy Subjects (R1500-CL-1642) Following Administration of 15 mg/kg IV Q4W 71
Figure 23: Mean (+SD) Log-Scaled Concentration-Time Profiles of Total Evinacumab in Healthy Subjects Following 300 mg SC QW (R1500-CL-1642 and R1550-CL-1321) and 20 mg/kg IV (R1500-CL-1321 and R1500-HV-1214) 72
Figure 24: Total, Linear, and Nonlinear Clearance Versus Evinacumab Concentrations 74
Figure 25: Predicted Mean Concentration-Time Profiles for Patients with HoFH or Healthy Subjects Following Single or Repeated Q4W IV Dose of Evinacumab at 5 mg/kg or 15 mg/kg 77
Figure 26: Box and Whisker Plot of Observed Trough Concentrations (C_{trough}) of Total Evinacumab in Serum at Week 24 Steady-State by Baseline Body Weight Category (<60 kg, ≥60 - <80 kg, ≥80 kg) in Patients with HoFH (Studies R1500-CL-1629 and R1500-CL-1719 Combined) 78
Figure 27: Mean (+SD) Log-Scaled Concentrations of Total Evinacumab in Serum by Nominal Time and Treatment Group in Healthy Japanese and Caucasian Subjects (Study R1500-CL-1642) 79
Figure 28: Individual Concentration of Total Evinacumab vs Time in Japanese and Rest-of-World Patients with HoFH (Study R1500-CL-1629, OLTP) 80
Figure 29: Mean Concentrations of Total ANGPTL3 vs Mean Concentrations of Total Evinacumab Matched by Sampling Time in Healthy Subjects (Study R1500-HV-1214) 87
Figure 30: Mean Concentration of Total ANGPTL3 (± SD) vs Time for Patients with HoFH (R1500-CL-1629 and R1500-CL-1719) and Healthy Subjects (R1500-CL-1642) Following Administration of 15 mg/kg IV Q4W 88

Figure 31: Mean (SD) % Change from Baseline in Triglyceride vs Time for Patients with HoFH (R1500-CL-1629 and R1500-CL-1719) and Healthy Subjects (R1500-CL-1642) Following Administration of 15 mg/kg IV Q4W 89
Figure 32: Mean (±SD) Percent Change from Baseline in LDL-C by Time and Quartile of Concentrations of Total Evinacumab in Serum in Patients with HoFH in DBTP and OLTP (Study R1500-CL-1629) 92
Figure 33: Simulated Percentage Reduction from Baseline in LDL-C Over Time in Patients with HoFH Following Administration of 15 mg/kg IV Q4W 93

略語一覧

ADA(s)	Anti-drug antibody (-ies)
ANGPTL3	Angiopoietin-like protein 3
APOB	Apolipoprotein B gene
Apo B	Apolipoprotein B
ASCVD	Atherosclerotic cardiovascular disease
AUC	Area under the plasma concentration time-curve
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to time of last measurable concentration
AUC_{tau}	Area under plasma concentration-time curve over dosing interval
$AUC_{tau,ss}$	Area under plasma concentration-time curve over dosing interval at steady-state
BLQ	Below the limit of quantification
CAD	Coronary artery disease
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CI(s)	Confidence interval(s)
cIMT	Carotid intima-media thickness
CL or CL/F	Linear clearance
C_{max}	Maximum serum concentration
C_{min}	Minimum serum concentration
CSR	Clinical study report
C_{trough}	Lowest serum concentration
CV	Cardiovascular
CVD	Cardiovascular disease
DBTP	Double-blind treatment period
EAS	European Atherosclerosis Society
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
EMA	European Medicines Agency
FcRn	Neonatal Fc receptor
FDA	Food and Drug Administration
FH	Familial hypercholesterolemia
GFR	Glomerular filtration rate
HDL-C	High-density lipoprotein cholesterol
HeFH	Heterozygous (refractory) familial hypercholesterolemia
HoFH	Homozygous familial hypercholesterolemia
IC_{50}	Drug concentration corresponding to 50% inhibition
I_{max}	Maximum inhibition

IV	Intravenous(ly)
LDL	Low-density lipoprotein
LDL-C	Low-density lipoprotein cholesterol
LDLR	Low-density lipoprotein receptor gene
LDLR	Low-density lipoprotein receptor
LLOQ	Lower limit of quantification
LMT	Lipid modifying treatment (therapy)
LPL	Lipoprotein lipase
NAb(s)	Neutralizing antibody (-ies)
NCA	Non-compartmental analysis
OLE	Open-label extension
OLTP	Open-label treatment period
OTFUP	Off-treatment follow-up period
PCSK9	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 gene
PCSK9	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9
PD	Pharmacodynamic(s)
PI	Prediction interval
PK	Pharmacokinetic(s)
PopPK	Population pharmacokinetic(s)
QW	Weekly
Q2W	Every 2 weeks
Q4W	Every 4 weeks
RSE	Relative standard error
SC	Subcutaneous(ly)
SE	Standard error
$t_{½}$	Elimination half-life
TG	Triglycerides
t_{max}	Time to reach maximum (peak) plasma concentration following drug administration
US	United States
VLDL	Very-low-density lipoprotein
V_{max}	Maximum rate of metabolism
VPC	Visual predictive check

1. 背景及び概観

エビナクマブは、アンジオポエチン様タンパク質 3（ANGPTL3）に特異的に結合する組換えヒトモノクローナル抗体であり、ホモ接合体家族性高コレステロール血症（HoFH）の治療薬として開発中である。エビナクマブは HoFH の治療薬として、食事療法及びその他の低比重リポタンパクコレステロール（LDL-C）低下療法と併用することを予定している。

1.1. 背景

1.1.1. 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、低比重リポタンパク（LDL）受容体（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 と高トリグリセリド（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、LDL-C が著しく上昇することで心血管疾患（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・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、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・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、2020 年度の特定医療費（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：

- 「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）

- 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* 対立遺伝子双方の機能欠損（LOF）に至ると予測される（Chora et al., 2018）
- 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方法で評価可能である。上記のヌル／ヌルの定義は、文献報告された 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 活性の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）。

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、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（又は総コレステロール値が 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、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）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 イベントが発生する平均年齢は 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／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）。

1.1.2. 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 値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）でも強調されている。この研究では、複数の脂質改善治療による LDL-C 値の低下が、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 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（96.7mg/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では、「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）。

1.1.3. 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（Module 2.7.3 Section 1.1.3.1）、アフェレシス、及び肝移植（Module 2.7.3 Section 1.1.3.2）などがある。HoFH 患者では、現在利用可能な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（Harada-Shiba et al., 2018）。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 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・ユース等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。

1.2. 薬物動態及び／又は薬力学試験のデータ及び概要

1.2.1. 薬物動態及び／又は薬力学試験のデータ及び概要

エビナクマブの薬物動態（PK）及び薬力学（PD）は、9 つの臨床試験において検討した（特に記載のない限りいずれの試験も完了している）：

- 脂質高値の健康被験者（以下、健康被験者）を対象とした 3 つの第 1 相試験（R1500-CL-1214 試験、R1500-CL-1321 試験、及び R1500-CL-1642 試験）
- ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症（HeFH）患者を含む持続性高コレステロール血症（難治性高コレステロール血症）患者を対象とした 1 つの第 2 相試験（R1500-CL-1643 試験）
- 急性膵炎のリスクがある重度の高トリグリセリド血症患者を対象とした 1 つの第 2 相試験（R1500-HTG-1522 試験）
- HoFH 患者を対象とした 1 つの第 2 相試験（R1500-CL-1331 試験）
- HoFH 患者を対象とした 3 つの第 3 相試験［R1500-CL-1629 試験、R1500-CL-1719 試験（継続中）、R1500-CL-17100 試験（継続中）］

これらの臨床試験には以下の年齢群の患者を登録した（本文書中においては以下に記載した定義とする）。

- 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）

各試験の詳細は Table 1 に示し、Section 2 に記載する。

エビナクマブの標的分子である ANGPTL3 に対する作用（target engagement）を確認するための尺度として、総 ANGPTL3 の血中濃度をすべての試験で評価した（Section 3.2.1）。PD 評価には脂質パラメータを含めた。免疫原性は本承認申請に含めたすべての試験で評価しており、Section 4.1 で考察する。

さらに、母集団 PK（PopPK）と母集団 PK/PD（PopPK/PD）解析を実施した。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、最初に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、R1500-CL-1719 試験）から得られた併合データを用いて解析を実施した（Module 5.3.3.5 R1500-PK-19139-SR-01V1 Section 3.1.1）。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て解析を実施した（Module 5.3.3.5 R1500-PK-22070-SR-01V1）。難治性高コレステロール血症患者及び重度の高トリグリセリド血症患者は本申請に関連がないため、これらの患者集団から得られた PK データは上記の PopPK 解析からは除外した。これらの除外した試験の結果は、Section 2 で記述的に要約する。

エビナクマブ濃度と LDL-C 低下効果の時間的及び定量的な関係を評価するために個々の試験について記述的な方法で曝露-反応解析を実施し、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、R1500-CL-1719 試験）から得られた併合データを用いて、semi-mechanistic PK/PD モデリングを実施した。臨床プログラムを通じエビナクマブの忍容性は良好であり、有害事象の発生は限定的であったため、安全性に関する曝露-反応解析は実施しなかった。

エビナクマブはモノクローナル抗体であるため、その代謝は小胞体系によるタンパク分解により低分子ペプチドと各アミノ酸へ異化されるのみであると予測される。そのため、代謝又は排泄に関する試験は実施しなかった。

多くの治療用タンパク製剤と同様に、エビナクマブは腎臓からの排泄や肝臓での代謝はないと予測される。したがって、腎機能又は肝機能障害患者を対象とした特段の試験は必要とは判断されず、いずれも実施しなかったが、PopPK 解析に基づいて事後的に推定した軽度又は中等度の腎機能障害患者における定常状態でのトラフ濃度は、腎機能が正常な患者と同程度であった（Section 3.1.6.6）。また、腎機能障害は PK に影響を及ぼさないことが裏付けられた。そのため腎機能障害患者における用量調節は不要である。これまでに実施されたエビナクマブの臨床試験に肝障害患者は登録されていない。しかしモノクローナル抗体に関する既知の分布機序に基づき、エビナクマブの PK に対して肝障害が意義のある影響を及ぼすことはないと予測される。

HoFH 患者は他の LMT も使用していることが多いため、いくつかの LMT がエビナクマブ濃度に及ぼす影響を各試験レベルで記述的に評価し（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629）、また PopPK 解析でも評価した（Module 5.3.3.5 R1500-PK-19139-SR-01V1）。HoFH 患者を対象とした第 3 相試験から得られたデータは、アフェレシス実施後もエビナクマブ濃度が臨床的意義のある程度には低下せず、アフェレシス前に比較しアフェレシス後のエビナクマブ濃度の低下は平均で約 20%であった。スタチンとエビナクマブ間、及び PCSK9 阻害薬とエビナクマブ間の PK 相互作用について既知の機序は

なく、記述的解析及び PopPK 解析の結果もこれらの予測と一致した（Module 5.3.3.5 R1500-PK-19139-SR-01V1 Section 4, Table C）。

性別、年齢、及び体重の影響を評価する特段の試験は実施していないが、これらの内因性要因がエビナクマブの PK に及ぼす影響は PopPK 解析で評価し、また他の潜在的な共変量についても検討した（Section 2.4）。さらに、日本人健康被験者を対象としてエビナクマブの PK を評価する第 1 相試験（R1500-CL-1642 試験）を実施し、第 3 相試験である R1500-CL-1629 試験と R1500-CL-1719 試験には日本人患者を登録したことで、人種を PK に影響を与えうる内因性要因として評価可能なデータが得られた。第 1 相試験では、エビナクマブの濃度-時間プロファイルと PK パラメータは日本人被験者と白人被験者の間で同様であり、第 3 相試験から得られたデータからは、人種が PK に影響を及ぼすとは示唆されなかった。PopPK 解析の結果は記述的解析の結果と一致しており、人種は有意な共変量ではないこと、体重で調整すると人種はエビナクマブの PK に影響を及ぼさないことが示された（Module 5.3.3.5 R1500-PK-19139-SR-01V1; Section 3.1.6.3 も参照）。

本申請では、HoFH 患者 139 例と健康被験者（脂質高値）183 例に、エビナクマブ 5～20 mg/kg を 1 時間かけて静脈内（IV）投与したデータ、及び 75～450 mg を皮下（SC）投与したデータを含めた。健康被験者を対象とした一部の第 1 相試験は単回投与であり、最長投与期間は HoFH 患者を対象とした第 3 相非盲検継続（OLE）試験（R1500-CL-1719 試験）の約 188 週間であった。複数な投与レジメン［週 1 回（QW）、2 週に 1 回（Q2W）、4 週に 1 回（Q4W）、12 週に 1 回（Q12W）］が検討され、第 3 相試験にはエビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W の投与レジメンを選択した。IV 投与のみを評価した R1500-HTG-1522 試験を除いたすべての第 1 相及び第 2 相試験で、エビナクマブを IV 投与及び SC 投与した。HoFH 患者を対象とした第 3 相試験では、本申請で予定する製剤である IV 製剤のみを使用した。多くの HoFH 患者において、15 mg/kg IV Q4W の投与レジメンを評価した。

臨床開発プログラムに使用したエビナクマブ製剤を Module 2.7.1 に記載する。第 2 相及び第 3 相試験に使用した製剤は 150 mg/mL 溶液であった。

1.3. 薬物動態データ及び解析の概要

1.3.1. 解析法

ヒト血清中総エビナクマブ（遊離エビナクマブ、及び 1 又は 2 分子の ANGPTL3 と結合したエビナクマブ）濃度を測定するために、バリデートされた酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）を開発した。この定量的アッセイでは、エビナクマブを標準物質とし、マウス抗エビナクマブモノクローナル抗体を補足試薬として使用した。総エビナクマブ濃度の測定に使用した方法の詳細は、Module 2.7.1 Section 2.2.1 に記載する。

1.3.2. 薬物動態データの収集と解析

エビナクマブの PK を評価するために、すべての第 1 相試験（R1500-HV-1214 試験、R1500-CL-1321 試験、及び R1500-CL-1642 試験）、HoFH 患者を対象とした第 2 相試験（R1500-CL-1331 試験）、及び HoFH 小児患者を対象とした第 3 相試験（R1500-CL-17100 試験）のパート A で、IV 又は SC 投与後に高頻度（dense）サンプリングでデータを収集した。第 1 相試験の高頻度サンプリングで得た濃度-時間データを各試験レベルでノンコンパートメント解析（NCA）を用いて算出した。第 3 相試験（R1500-CL-17100 試験）のパート A についても NCA で PK パラメータを算出し、濃度データを記述統計量で示した。第 2 相及び第 3 相試験（R1500-HTG-1522 試験、R1500-CL-1629 試験、R1500-CL-1643 試験、R1500-CL-1719 試験、及び R1500-CL-17100 試験のパート B）では、スパースサンプリングでデータを収集し、濃度データは記述統計量で示した。

本文書中でデータ用いられたすべての試験について、試験デザインを Table 1 に要約する。

1.4. 母集団薬物動態解析の概要

1.4.1. 母集団薬物動態解析

PK 統合解析対象集団を用いて PopPK 解析を実施し、エビナクマブのプログラムを裏付けした。PopPK 解析には健康被験者及び HoFH 患者から得られたデータを含めた。エビナクマブの PK パラメータの特徴を明らかにし、エビナクマブの PK の変動に寄与する内因性及び外因性要因を特定するため、PopPK 解析を実施した。また、このモデルは、曝露量［投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{tau}）、最高血漿中濃度（C_{max}）、及び血漿中トラフ濃度（C_{trough}）］の事後的な推定値の算出や、PopPK/PD モデリングへのインプットの一部として個別の PK パラメータを得るために用いた。PopPK 解析ではまず、第 1 相試験（R1500-HV-1214 試験、R1500-CL-1321 試験、R1500-CL-1642 試験）、第 2 相試験（R1500-CL-1331 試験）、第 3 相試験（R1500-CL-1629 試験、R1500-CL-1719 試験）の計 6 試験から統合したデータを含めた（Module 5.3.3.5 R1500-PK-19139-SR-01V1）。その後の PopPK 解析では、第 3 相試験である R1500-CL-17100 試験のパート A とパート B のデータを含めて拡張し、小児患者を対象としたエビナクマブの PK の特徴を解析した（Module 5.3.3.5 R1500-PK-22070-SR-01V1）。

PopPK 解析対象集団には、一度でも治験薬を投与され、初回投与後の血清中エビナクマブの濃度データが少なくとも 1 回得られたすべての患者を含めた。PK 解析対象集団の患者は「as randomized（無作為化）」ではなく「as treated（投与）」として解析した。

PopPK 解析にデータを含めたすべての試験を Table 1 に要約する。PopPK 解析の詳細は Section 2.4.1［成人（及び青年）患者］及び Section 2.4.2（小児患者）に記載する。

1.5. 薬力学データ及び解析の概要

HoFH 患者及び難治性高コレステロール血症患者を対象とした臨床試験では、LDL-C を有効性の主要評価項目として評価した。TG、総コレステロール、アポリポタンパク質 B（Apo B）、及び non-HDL-C などの複数の脂質パラメータは、PD に関する評価項目ではなく有効性の副次的評価項目として評価した。これらの有効性に関する評価項目の結果は Module 2.7.3 に要約する。TG の低下と ANGPTL3 阻害作用は直接関連するため、本モジュールではエビナクマブが TG に及ぼす影響は PD マーカーとして考察する（Section 3.2.2）。経時的な総 ANGPTL3 濃度の変化は標的に対する作用を反映しており、PD についての項で考察する（Section 3.2.1）。有効性評価項目である LDL-C の低下を、PopPK/PD モデリングによる曝露-反応解析に用い、薬剤の曝露量と反応の関係を定量化した。

1.5.1. 解析法

総 ANGPTL3（標的）

エビナクマブの作用機序よりよく理解するために、すべての試験において総 ANGPTL3 濃度を標的に対する作用のマーカーとして経時的に評価した。アッセイの方法は Module 2.7.1 Section 2.2.2 に示す。

1.5.2. 薬力学データの収集と解析

総 ANGPTL3（標的）

各試験の総 ANGPTL3 濃度の結果を要約し、試験間で比較する（Section 3.2.1）。濃度-反応の記述的解析を試験ごとに実施し、エビナクマブ濃度と標的に対する作用の程度の関係を評価した。

トリグリセリド（PD マーカー）

TG 低下はエビナクマブの ANGPTL3 阻害作用に対する直接かつ迅速な PD 反応である。そのため、本概要では TG のベースラインからの経時的な変化を PD マーカーとして考察し、試験間で比較する。一部の試験については濃度-反応を記述的に解析し、エビナクマブ濃度と TG 低下の時間的及び定量的関係を評価した（Section 3.2.2）。

薬力学的評価項目としての有効性（LDL-C）の解析

エビナクマブ濃度と LDL-C 低下効果の関係は、記述的解析及び PopPK/PD モデリングで評価した。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）に参加した HoFH 患者 95 例から得られたデータを PopPK/PD モデルに含めた。予想される LDL-C 低下効果の機序を組み込んだ semi-mechanistic PK/PD モデルを評価した。母集団 PD 解析では、上記の PopPK モデルから得られた個別の PK パラメータ推定値を PD モデルのインプットの一部として使用して、逐次的な PK/PD 推定アプローチを採用した（Section 2.4.1）。PD パラメータの共変量を評価し、LDL-C 反応の変動に寄与する因子を特定した。

1.6. 免疫原性と解析の概要

1.6.1. 抗薬物抗体データを収集した試験

エビナクマブはモノクローナル抗体であるため、抗薬物抗体（ADA）を誘導する可能性がある。そのため、すべての臨床試験において血清検体を採取して、エビナクマブの潜在的な免疫原性について評価した。

1.6.2. 解析法

抗エビナクマブ抗体は、バリデートされた非定量的な力価ベースの電気化学発光ブリッジングイムノアッセイを用いて血清検体を評価した（Module 2.7.1 Section 2.2.3）。ADA アッセイでは 3 段階アプローチを採用した。最初の screening assay で ADA 陽性の可能性がある検体を特定し、confirmation assay にて screening assay でみられた陽性反応がエビナクマブ特異的であるかどうかを決定し、titer assay では陽性となった検体の ADA 抗体価を評価した。Confirmation assay で陽性であっても titer assay で陰性であった検体は、最低抗体価として値 50 で補完した。第 1 相試験から得られた検体の解析で使用した最初の方法（Module 2.7.1 Section 2.2.3.1）について、別の試薬を用いてわずかに修正して標的の干渉を低減した。第 2 相及び第 3 相試験から得た検体のバイオアナリシスには、この修正した方法（Module 2.7.1 Section 2.2.3.2）を使用した。

抗エビナクマブ中和抗体（NAb）の存在は、ADA アッセイで陽性反応を示した検体を使用し、バリデートした競合的リガンド結合アッセイで評価した（Module 2.7.1 Section 2.2.4）。ADA screening assay 又は confirmation assay で陰性となった検体は中和活性陰性と判断し、NAb 発現率の全体的な評価に含めた。

1.6.3. 免疫原性のデータと解析

ADA 解析のための検体は、すべての試験において治験実施計画書で規定された時点で採取した（Section 2）。ADA 解析対象集団には、エビナクマブ又はプラセボを投与され、初回投与後に抗エビナクマブ抗体に関するデータが少なくとも 1 回得られたすべての患者を含めた。

ADA の有無、ADA のカテゴリー、及び試験期間中の抗体価カテゴリーは以下のように分類した：

- ADA の有無
  - 陰性（陰性及び既存の免疫反応の両方を含む）
  - 陽性
- ADA のカテゴリー
  - 試験治療下で発現
    - 持続的

    - 一過性
    - 判定不能
  - 試験治療下で増強
- 抗体価カテゴリー
  - 低（1,000 未満）
  - 中（1,000 以上 10,000 以下）
  - 高（10,000 超）
- NAb の結果は陽性又は陰性として示す

ADA の結果は、Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Appendix 16.1.9 に記載された ADA の定義に従って要約した。

- 陰性 - ADA アッセイですべての検体（投与前のベースライン検体も含む）が陰性であるか、又はベースライン検体が陽性でベースライン以降のすべての ADA 抗体価がベースラインの抗体価の 9 倍未満と報告されている場合
- 治療で増強 - ベースライン時の ADA アッセイの結果が陽性であり、ベースライン後に 1 回以上の抗体価がベースラインの抗体価の 9 倍超である場合
- 試験治療下で発現 - ベースライン時の結果が陰性又は欠測値であり、初回投与後の ADA アッセイの結果が 1 回以上陽性である場合
  - 持続的 -ベースライン期間後 16 週間以上［名目サンプリング時間（nominal sampling time）に基づく］あけて、初回投与後の検体が 2 回以上 ADA アッセイ陽性であり、欠測検体の有無にかかわらず、この 2 検体の間に ADA 陰性の結果がない場合
  - 判定不能 - 欠測検体の有無にかかわらず、最終検体採取時点のみで ADA アッセイの結果が陽性である場合
  - 一過性 - 欠測検体の有無にかかわらず、持続的又は判定不能でない場合

本文書に含めたすべての試験の免疫原性解析の結果は、Section 4.1 に記載する。

1.7. 予定される用法用量の根拠

最初の第 3 相試験で選択された用量は、第 1 相及び第 2 相試験から得られた全てのデータ基づいており、第 3 相試験プログラムの結果、HoFH 患者に対しては 15 mg/kg IV Q4W が適切な予定される用法用量であることが確認された。

開発期間を通じ、臨床薬理プログラムの目標は、様々な投与レジメンに関連するエビナクマブ PK の定量的側面を評価／記述し、総 ANGPTL3 濃度及び TG に関する PD の定量的な差を理解し、エビナクマブ濃度と LDL-C の間の曝露-反応関係を評価することであった。

3 つの第 1 相試験で評価した最初の用量及び投与レジメンは、5～20 mg/kg の単回 IV 投与、5～20 mg/kg Q4W の反復 IV 投与、75～250 mg の単回 SC 投与、及び 150～450 mg QW の反復 SC 投与であった。これらの投与レジメンから得られた 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、標的介在性の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）が最大となり、脂質パラメータに対する PD 作用が最大となるとのエビデンスが得られた。エビナクマブの開発初期には、TG 低下を主な PD マーカーとし、LDL-C 低下の評価により綿密に追跡調査した。第 2 相試験における用法用量は、これらの第 1 相試験のデータから、投与期間全体を通して線形の PK プロファイルが維持され、標的に対する作用と PD 作用が最大となるエビデンスを提供し、さらに好ましいリスク／ベネフィットプロファイルを提供することが期待される投与量及び投与間隔に基づいて選択された。

3 つの第 2 相試験を実施し、エビナクマブの臨床薬理プログラムを裏付けた。2 つの第 2 相試験を、HoFH 患者以外の脂質異常症患者を対象に実施した［重度の高 TG 血症患者（R1500-HTG-1522 試験）及び難治性高コレステロール血症／HeFH 患者（R1500-CL-1643 試験）］。3 番目の第 2 相試験（R1500-CL-1331 試験）は非盲検試験で、HoFH 患者 9 例を対象として 15 mg/kg IV の単回投与と 20 mg/kg IV Q12W の反復投与を評価した。さらに 1331 試験では、300 mg QW 及び 450 mg QW の SC 投与レジメンを評価した。HoFH はまれであり患者数が限られているため、本試験では同一患者に用量を変えて投与し、評価した。

HoFH 患者を対象とした R1500-CL-1331 試験で 15 mg/kg を IV 投与したときに LDL-C が実質的に低下し、意義のある安全性所見がなかったことから、成人及び青年を対象とした第 3 相試験（R1500-CL-1629 試験、R1500-CL-1719 試験）では 15 mg/kg IV 投与を選択した。より高用量の投与レジメンである 20 mg/kg IV Q4W は、LDL-C が高値である点以外は健康な被験者に 8 週間この投与レジメンで投与したときの忍容性は良好であった（R1500-CL-1321 試験）。したがって 15 mg/kg IV Q4W の投与レジメンでは、各投与期間中のエビナクマブ曝露量は 20 mg/kg IV Q4W の投与レジメンより低く、月に 1 回の投与頻度では血清中総エビナクマブ濃度の蓄積はほとんどないと予測されたため、20 mg/kg IV Q4W の投与レジメンと同様の安全性及び忍容性を示すと予測された。第 1 相試験（R1500-CL-1321 試験、R1500-HV-1214 試験）において、15 mg/kg IV の投与量にて 4 週間ごとの投与で線形 PK プロファイルを維持するのに血中濃度が十分であることが示されたため、第 3 相試験（R1500-CL-1629 試験、R1500-CL-1719 試験）では 4 週に 1 回の投与頻度を選択した。これらの

PK/PD データと HoFH 患者を対象とした proof-of-concept 試験（R1500-CL-1331 試験）から得られた有効性のデータを合わせると、15 mg/kg IV を 4 週間ごとに投与することで標的介在性経路の飽和が維持され、投与期間中に標的に対する最大の作用が達成されると予測された。

成人／青年患者を対象とした第 3 相試験である R1500-CL-1629 試験及び R1500-CL-1719 試験の結果から、成人／青年患者では、選択された 15 mg/kg IV Q4W が適切な予定される投与レジメンであることが確認された。第 3 相 R1500-CL-1629 試験でエビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W の投与レジメンを評価したところ、LDL-C に有意かつ臨床的意義のある低下がみられ（Module 2.7.3 Section 2.1.2）、この低下は OLE 試験でも維持された（Module 2.7.3 Section 5.2）。第 3 相 R1500-CL-1629 試験から得られたデータについて曝露-反応解析を実施したところ、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 の低下に差はなかった。母集団 PK/PD 解析では、15 mg/kg IV Q4W の投与レジメンに比べ 5 mg/kg IV Q4W の投与レジメンでは LDL-C 低下作用は著しく低いと推定された。さらに、20 mg/kg 投与では、15 mg/kg 投与と比較して LDL-C 低下の差は数値的に小さく、臨床的意義はなかった。

小児におけるエビナクマブの臨床薬理プログラムは、上記の第 1 相、第 2 相、及び成人／青年を対象とした第 3 相試験から得られた総合的な結果に基づいて策定されている。小児における臨床薬理プログラムの目的は、HoFH 小児患者（5 歳以上 12 歳未満）に対する適切な用法用量を選択すること、並びに小児患者における総エビナクマブの PK、総 ANGPTL3 濃度（標的に対する作用の尺度として）、及び潜在的な免疫原性の特徴を解析することであった。R1500-CL-17100 試験のパート A では、HoFH 小児患者にエビナクマブ 15 mg/kg を単回 IV 投与した。パート A から得られた PK データを成人／青年患者から得られたデータとともに PopPK 解析で評価したところ、小児患者に対する 15 mg/kg の投与は、米国食品医薬品局（FDA）と欧州医薬品庁（EMA）が成人／青年患者に対して承認した用量の投与と同等であることが確認された。これらの解析に基づき、R1500-CL-17100 試験のパート B ではエビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W の投与レジメンを選択し、24 週間にわたって反復投与した。パート A とパート B から得られた PK データについても PopPK 解析を実施した。HoFH 成人患者でみられた LDL-C の低下と同様に、臨床的及び統計的意義のある LDL-C 低下がみられたこと、及び PK と ANGPTL3 のデータに基づき、HoFH 小児患者でも 15 mg/kg IV Q4W の投与レジメンが適切であることが確認された。

小児患者及び成人患者に 15 mg/kg を IV 投与したとき、Week 4 時点での LDL-C の平均低下率はそれぞれ約-26.0%及び-24.9～-39.4%であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Post-text Table 14.6.2.13a, Module 5.3.5.2 R1500-CL-1331 Final CSR Post-text Table 14.2.2.1.7, Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP CSR Post-text Figure 14.6.1.2）。小児患者に 15 mg/kg IV Q4W の投与レジメンで 24 週間にわたって反復投与したとき、定常状態のエビナクマブ濃度は成人患者における濃度よりも低かった。曝露量は少なかったが、Week 24 時点での LDL-C 低下率は 48.3%で、成人患者での 47.1%と同様であり、小児患者における定常状態でのエビナクマブ濃度で十

分に標的に対する作用を達成できることが示唆され（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR, Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP CSR）、小児患者に対する 15 mg/kg IV Q4W の投与レジメンは適切であることが確認された。

小児患者では用量設定試験は実施しなかった。しかし、成人患者を対象とした用量設定試験から得られたデータを PopPK モデルに含め、複数の濃度範囲でのエビナクマブの PK の特徴を解析した。PopPK モデルを改良して小児患者のデータを含めたところ、このモデルによって小児患者における PK を適切に記述できた（Module 5.3.3.5 R1500-PK-22070-SR-01V1）。

これらの結果及び認められた安全性プロファイル（Module 2.7.4）を総合すると、適応となる患者集団において LDL-C 低下作用が認められる、適切な予定される用法用量として 15 mg/kg IV Q4W を選択することが支持された。

1.7.1. 日本人集団における用法用量選択の根拠

第 1 相 R1500-CL-1642 試験では、日本人被験者と白人被験者を対象としたエビナクマブの安全性、PK、及び PD を評価した。本試験では特段の安全性の問題は認められず（Module 5.3.3.1 R1500-CL-1642 Section 13.1）、15 mg/kg IV Q4W の投与レジメンによるエビナクマブ曝露量は、同程度の体重の日本人被験者と白人被験者間で同等であった（Section 2.2.3）。これらのデータにより、R1500-CL-1629 試験への日本人患者（n = 10）の登録が可能であると判断した。

R1500-CL-1629 試験に登録された日本人患者（n = 10）の解析データを、非日本人患者及び試験対象集団全体と比較した結果、15 mg/kg IV Q4W の投与レジメンで有効性（Module 2.7.3 Section 3.3.2）、安全性（Module 2.7.4 Section 2.2）、及び PK データ（Section 3.1.6.3）は同等であった。

R1500-CL-1719 試験において 15 mg/kg IV Q4W にて投与した結果、総エビナクマブ濃度に日本人患者と非日本人患者間で明らかな差はみられず（Section 3.1.6.3）、これらの集団（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Section 4.4.2.1.2.1）で認められた同様の有効性の結果と一致した。本試験に参加した日本人青年患者 2 例でのエビナクマブ濃度も、アフェレシス実施有無のステータスが合致するの成人患者集団全体でみられた濃度と同程度であり（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Listing L_PC）、これらの患者での LDL-C 低下と一致していた（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Listing 16.2.6.1）。

R1500-CL-17100 試験でもまた、小児患者を対象にエビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W の投与レジメンを用いて評価した。本試験には日本人患者は登録されていなかったが、エビナクマブの PK に日本人患者と非日本人患者間で差はないことが予想される。R1500-CL-17100 試験に登録されたアジア人小児患者 2 例では、非アジア人患者と同等の PK 及び有効性が示された（Section 3.1.6.3）。

エビナクマブは CYP450 酵素又は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考慮すると、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（Section 3.1.6.3）、PK 又は LDL-C 値に明らかな影響はなかった。

母集団 PK 解析によって、エビナクマブが PK の変動に影響を与える主な内因性要因として体重が特定された。体重で補正したクリアランスの推定値は、成人よりも小児（5～11 歳）で高く、体重換算した用量（mg/kg）の投与では小児患者の曝露量がわずかに低いことと一致していた（Module 5.3.3.5 R1500-PK-22070-SR-01V1 Figure 9）。曝露量が低いにもかかわらず、Week 24 時点の LDL-C 低下は小児と成人患者集団で同程度であり、定常状態のエビナクマブの曝露量は ANGPTL3 の最大飽和を達成するのに十分であることが示唆された。

5 歳未満の患者に対するエビナクマブの使用を評価するために、母集団 PK 及び PK/PD モデルを用いたエビナクマブ濃度及び LDL-C 低下に関するシミュレーションが計画されている。これらの患者の体重が低いことから、エビナクマブの曝露量は高年齢の小児患者で観察される曝露量を超えないと予想され、安全性プロファイルは同程度であると予想される。シミュレーション結果は、5 歳未満のコンパッショネート・ユース患者において観察された LDL-C 低下と比較され、この患者集団における 15 mg/kg IV Q4W 用量の使用を支持するものとなる。

これらの結果及び認められた安全性プロファイルから、HoFH 日本人患者において LDL-C を低下させるための適切な予定される用法用量として、15 mg/kg IV Q4W を選択することが支持された。

2. 個々の試験結果の要約

以下に、個々の試験から得られた PK、総 ANGPTL3（標的）、免疫原性、及び濃度-反応解析の結果を要約する。

本項に示した試験における安全性及び有効性の結果（探索的な PD バイオマーカーを含む）は Module 2.7.4 及び Module 2.7.3 に示し、また個々の総括報告書（CSR）にも示す。これらのデータの一部を用いて曝露-反応解析を実施した。

2.1. 試験の概要表

HoFH 患者に対するエビナクマブの使用を支持するために実施した臨床試験として、健康被験者を対象として実施した臨床試験、及び他の脂質異常症患者を対象として実施した臨床試験を Table 1 に要約する。

Table 1: Overview of Studies Conducted to Evaluate PK Parameters for Evinacumab

試験／資料番号／試験の進行状況	試験対象集団／解析対象集団	PK 関連の試験目的	試験デザイン及び期間	投与群：用量、投与経路、投与頻度（無作為化された患者数／投与した患者数）
第 1 相				
R1500-HV-1214 Module 5.3.3.1 完了	グループ A：TG（150 mg/dL 以上 450 mg/dL 以下）及び／又は LDL-C（100 mg/dL 以上）が中等度に上昇した健康成人 グループ B：TG が 450 mg/dL 以上の成人 グループ C：TG が 1000 mg/dL 超で脂質低下療法を受けている成人	副次的目的： エビナクマブを単回 SC 又は IV 投与したときの PK プロファイルの特徴を解析する 結果は Section 2.2.1 を参照	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、第 1 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与用量漸増試験 PK 評価のため高頻度サンプリングを実施	グループ A：75 mg SC、150 mg SC、250 mg SC、5 mg/kg IV、10 mg/kg IV、20 mg/kg IV、プラセボ SC、プラセボ IV エビナクマブ N = 62 プラセボ N = 21 グループ B：10 mg/kg IV、プラセボ エビナクマブ N = 5 プラセボ N = 2 グループ C：250 mg SC、20 mg/kg IV、プラセボ SC 又は IV エビナクマブ N = 6 プラセボ N = 3
R1500-CL-1321 Module 5.3.3.2 完了	TG 値（150～500 mg/dL）及び LDL-C 値（100 mg/dL 以上）が中等度に上昇していること以外は健康な成人	副次的目的： TG（150～500 mg/dL）及び LDL-C（100 mg/dL 以上）が高い被験者にエビナクマブを SC 及び IV で反復投与したときの PK プロファイルの特徴を解析する	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、第 1 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与用量漸増試験 PK 評価のため高頻度サンプリングを実施	コホート 1：150 mg SC QW ×8 回 コホート 2：300 mg SC Q2W ×4 回 コホート 3：300 mg SC QW ×8 回 コホート 4：450 mg SC Q2W ×4 回 コホート 5：450 mg SC QW ×8 回

試験／資料番号／試験の進行状況	試験対象集団／解析対象集団	PK 関連の試験目的	試験デザイン及び期間	投与群：用量、投与経路、投与頻度（無作為化された患者数／投与した患者数）
		結果は Section 2.2.2 を参照		コホート 6：20 mg/kg IV Q4W×2 回 プラセボ IV プラセボ SC エビナクマブ N = 38 プラセボ N = 14
R1500-CL-1642 Module 5.3.3.1 完了	LDL-C が軽度に上昇（100 mg/kg 以上 160 mg/dL 未満）、TG が軽度に上昇（150 mg/dL 以上 500 mg/dL 未満）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	副次的目的： 健康な日本人及び白人被験者にエビナクマブを SC 又は IV 投与し、総エビナクマブの PK プロファイルの特徴を解析する 結果は Section 2.2.3 を参照	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 を評価する第 1 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 PK 評価のため高頻度サンプリングを実施	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 エビナクマブ N = 72 プラセボ N = 24
第 2 相試験				
R1500-CL-1331 Module 5.3.5.2 完了	現在 LDL アフェレシスを受けていない HoFH 成人患者	副次的目的： HoFH 患者にエビナクマブを複数の用量及び投与間隔で投与したときの PK 及び PD を評価する 結果は Section 2.3.1 を参照	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、第 2 相、非盲検、単群、proof-of-concept 試験 PK 評価のため高頻度サンプリングを実施	主試験期間 Day 1：250 mg SC×1 回 Day 15：15 mg/kg IV×1 回 Day 85：450 mg SC QW×4 回［1］ OLE 期間（主試験の開始時点からの週数） Week 26：300 SC QW×4 回 Week 38：20 mg/kg IV×1 回 Week 58：20 mg/kg IV Q12W N = 9
R1500-HTG-1522 Module 5.3.5.1 完了	空腹時 TG が 1000 mg/dL 以上の既往があり、スクリーニング時の空腹時 TG が 500 mg/dL 以上で、かつ膵炎の既往がある成人患者	副次的目的： エビナクマブ投与期間中及び追跡調査期間中の総エビナクマブ濃度及び総 ANGPTL3 濃度を評価する 結果は Section 2.3.2 を参照	重度の高 TG 血症の成人患者を対象としてエビナクマブを反復投与し、有効性及び安全性を評価する、第 2 相、無作為化、プラセボ対照試験 4 週間の単盲検プラセボ導入期間、12 週間の二重盲検無作為化プラセボ対照投与期間、12 週間の単盲検単群投与期間、及び 24 週間の追跡調査期間に 3 コホートを登録 PK 評価のためにスパースサンプリングを実施	すべてのコホート 二重盲検期間： エビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W×3 回 プラセボ Q4W×3 回 単盲検期間： エビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W×3 回 エビナクマブ N = 35 プラセボ N = 16

試験／資料番号／試験の進行状況	試験対象集団／解析対象集団	PK 関連の試験目的	試験デザイン及び期間	投与群：用量、投与経路、投与頻度（無作為化された患者数／投与した患者数）
R1500-CL-1643 Module 5.3.4.2 完了	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（グループ B では約 80%が HeFH の診断を受けている）	副次的目的： 原発性高コレステロール血症患者にエビナクマブを投与したときの血清中濃度を評価する 結果は Section 2.3.3 を参照	第 2 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定試験 最初にグループ B を登録し、24 週間の DBTP、48 週間の OLTP、その後 24 週間の追跡調査期間を実施する［2］ PK 評価のためにスパースサンプリングを実施	グループ A 300 mg SC QW 300 mg SC Q2W 450 mg SC QW プラセボ SC QW グループ B［2］ 5 mg/kg IV Q4W 15 mg/kg IV Q4W プラセボ IV Q4W グループ B： エビナクマブ N = 73（DBTP）、 N = 96（OLTP） プラセボ N = 33（DBTP）
第 3 相試験				
R1500-CL-1629 Module 5.3.5.1 完了	基礎治療として脂質低下療法を受けている 12 歳以上の HoFH 患者	副次的目的： HoFH 患者に投与したときのエビナクマブ濃度を測定する 結果は Section 2.3.4 を参照	第 3 相、無作為化、24 週間二重盲検、プラセボ対照試験（その後 24 週間の OLE 期間を伴う） PK 評価のためにスパースサンプリングを実施	15 mg/kg IV Q4W プラセボ IV Q4W エビナクマブ N = 43 プラセボ N = 22
R1500-CL-1719 Module 5.3.5.2 進行中 ［3］	基礎治療として脂質低下療法を受けている 12 歳以上の HoFH 患者	結果は Section 2.3.5 を参照	R1500-CL-1331 試験及び R1500-CL-1629 試験に参加した患者、及びエビナクマブ未投与患者を対象に安全性と有効性を評価する、第 3 相非盲検試験 PK 評価のためにスパースサンプリングを実施	15 mg/kg IV Q4W エビナクマブ N = 116
R1500-CL-17100 Module 5.3.5.2 進行中 ［4］	基礎治療として脂質低下療法を受けている 5 歳以上 12 歳未満の HoFH 患者	パート A の主要目的とパート B の副次的目的： HoFH 小児患者にエビナクマブを投与し PK を評価する 結果は Section 2.3.6 を参照	エビナクマブの安全性、有効性、及び PK を評価する、第 1b/3 相、3 パート（パート A、B、C）、非盲検試験 パート C の継続期間は、パート A 又は B を完了した患者を対象とする（コンパッショネート・ユース又はアーリーアクセスプログラムを利用する患者は、24 週間の追跡調査期間を省略可）	パート A：15 mg/kg IV 単回投与 パート B：15 mg/kg IV Q4W ×6 回 パート C：15 mg/kg IV Q4W ×12 回 エビナクマブ N = 20（パート A から 6 例、パート B から 14 例）

試験／資料番号／試験の進行状況	試験対象集団／解析対象集団	PK 関連の試験目的	試験デザイン及び期間	投与群：用量、投与経路、投与頻度（無作為化された患者数／投与した患者数）
			PK 評価のためのサンプリングはパート A では高頻度サンプリング、パート B と C ではスパースサンプリング	

ADA＝抗薬物抗体、ANGPTL3＝アンジオポエチン様タンパク質 3、DBTP＝二重盲検投与期間、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、LDL-C＝低比重リポタンパクコレステロール、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、PD＝薬力学、PK＝薬物動態、SC＝皮下、TG＝トリグリセリド、QW＝週 1 回、Q2W＝2 週に 1 回、Q4W＝4 週に 1 回

［1］治験実施計画書に従い、最初に登録した 2 例のみにエビナクマブ 450 mg を週 1 回、Week 12、13、14、15 の計 4 回 SC 投与した。この投与レジメンは治験実施計画書の改訂 4 版で削除された。

［2］本提出にはグループ B（IV 投与）からのデータのみを含めた。表中の曝露データはグループ B のみについて示した。

［3］2022 年 4 月 25 日のデータカットオフ日時点までのデータを含めた。

［4］パート A 及び B の最終データを含め、パート C（進行中）のデータは除外した。

2.2. 健康被験者を対象とした初期薬物動態及び忍容性試験

2.2.1. R1500-HV-1214 試験

試験デザイン

R1500-HV-1214 試験は、健康被験者 99 例にエビナクマブを IV 投与（5、10、及び 20 mg/kg を 1 時間かけて投与）及び SC 投与（75、150、及び 250 mg）したときの安全性及び忍容性を評価する、第 1 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与用量漸増試験であった（Module 5.3.3.1 R1500-HV-1214）。本試験は 3 グループの被験者群で構成された。グループ A は TG 高値（150 mg/dL 以上、450 mg/dL 以下）及び／又は LDL-C 高値（100 mg/dL 以上）、グループ B は TG 高値（450 mg/dL 以上）、グループ C は TG 高値（1000 mg/dL 超）の被験者を適格と判断した。

総エビナクマブ濃度と総 ANGPTL3 濃度を測定し、血清中の免疫原性を評価するための血液検体を治験実施計画書で規定した時点で採取した。

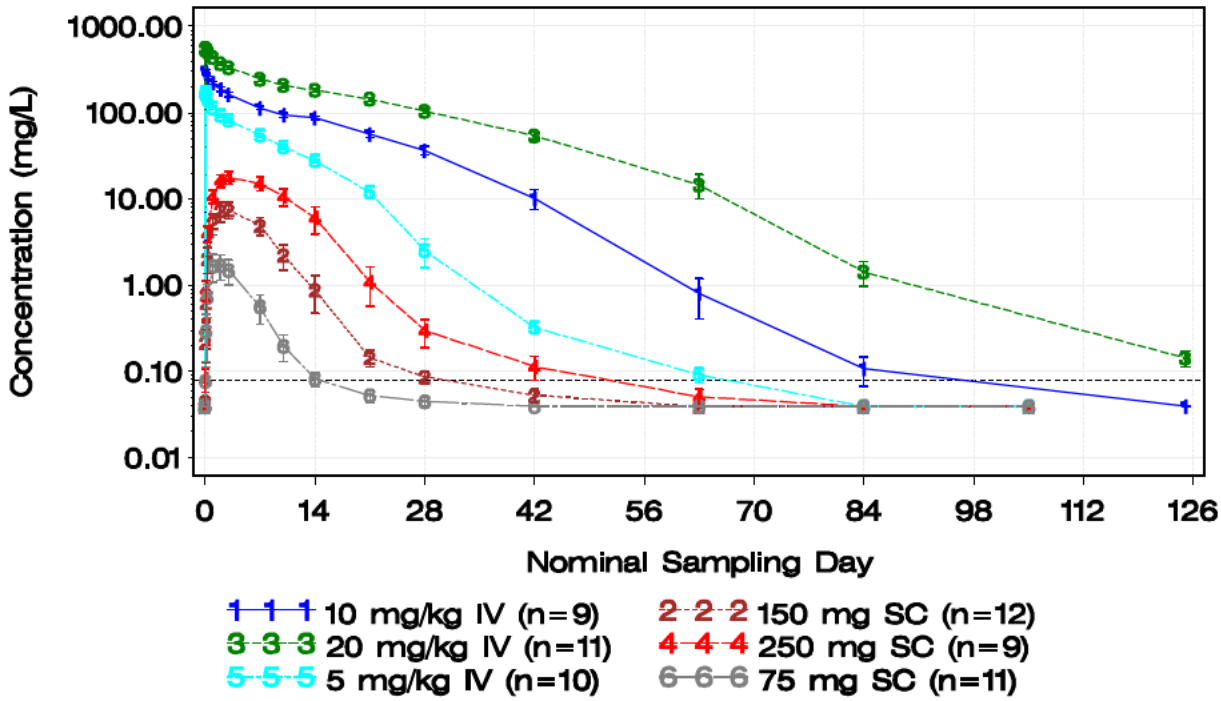
試験デザインを Module 5.3.3.1 R1500-HV-1214、被験者の人口統計学的特性を Module 5.3.3.1 R1500-HV-1214 Section 6.5 に要約する。すべての被験者を PK 解析に含めた。

本項では、グループ A の総エビナクマブ濃度及び総 ANGPTL3 濃度、並びにグループ A からグループ C までを合わせた PK/PD の結果を要約する。グループ A は 6 つの用量段階についての情報を含み、さらに TG 及び／又は LDL-C が高値の被験者が含まれているため、HoFH 患者でのエビナクマブの PK 及び標的に対する作用について最も有益な情報が得られる被験者群である。グループ B とグループ C において、TG が高値又は非常に高値であるが LDL-C は正常値である被験者から得られた結果を Module 5.3.3.1 R1500-HV-1214 に報告する。

結果

エビナクマブの PK プロファイルは、初期の分布相（IV）又は吸収相（SC）に続いて、線形性の消失及び濃度依存的な標的介在性の消失を示した（Figure 1）。非線形性の PK と一致して、経時的な濃度及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）は、投与量増加に伴って用量比例性を上回って増加した。クリアランス（CL 又は CL/F）は用量の増加とともに低下した。標的介在性経路が飽和するまで濃度が十分に上昇すると、PK は線形で用量比例的になる傾向を示した。

Figure 1: Mean (±SE) Log-Scaled Concentrations of Total Evinacumab in Serum vs Nominal Time in Group A (Study R1500-HV-1214)



IV = Intravenous; SC = Subcutaneous
Concentrations below the lower limit of quantification (LLOQ, horizontal dotted line = 0.078 mg/L) are imputed as LLOQ/2 = 0.039 mg/L.
Source: Module 5.3.3.1 R1500-HV-1214-CP-01V1 Figure 2

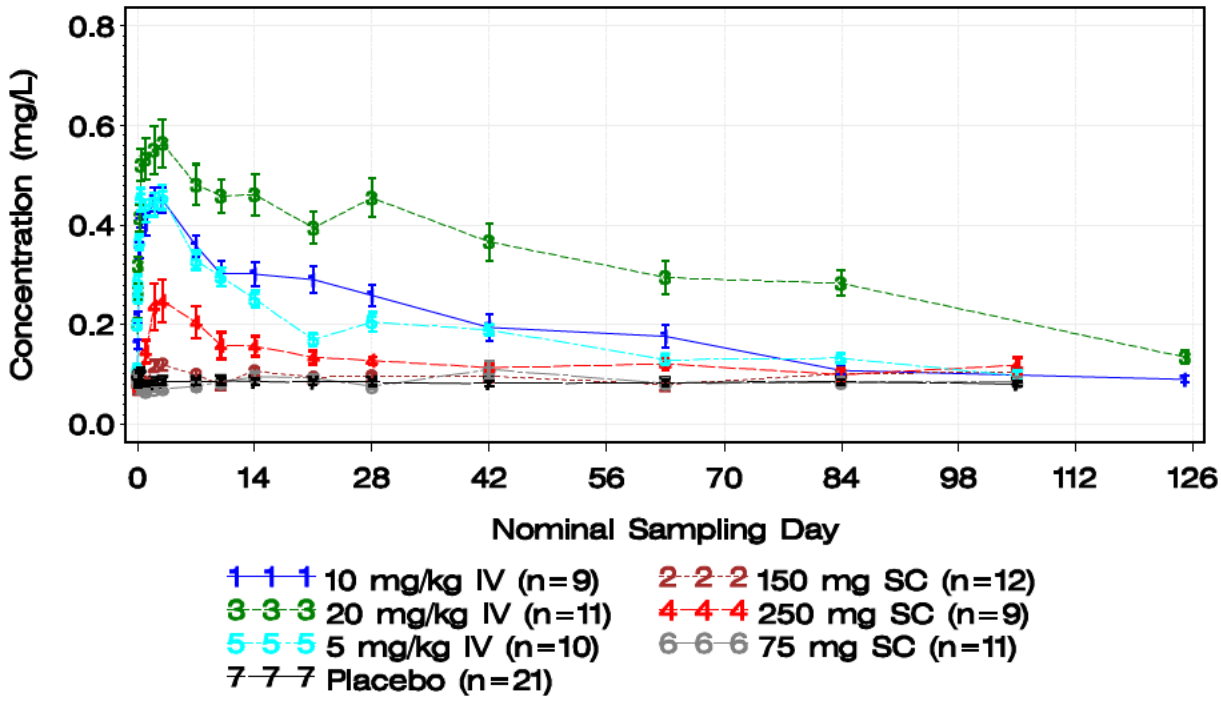
SC 投与では、投与後 2～4 日で C_{max} に達した（Module 5.3.3.1 R1500-HV-1214 Table 66, Table 67, Table 68）。

グループ A、B、及び C（程度の異なる高 TG 血症被験者に同じ用量を投与）の間で PK を比較したところ、エビナクマブの濃度-時間プロファイル及び PK パラメータに意義のある差はみられず、ベースライン時の TG 値は PK に影響を及ぼさないことが示唆された。

ベースライン時の総 ANGPTL3 濃度は投与群間で同程度であり、平均値は 0.1 mg/L 付近であった。エビナクマブの SC 又は IV 投与後、250 mg 以上を SC 投与したコホートではただちに総 ANGPTL3 濃度が用量依存的に上昇し、標的結合が示唆された（Figure 2）。エビナクマブの IV 又は

SC 投与後、全体として Day 4（72 時間）以前に最高濃度に達した。その後エビナクマブ濃度の低下と一致して総 ANGPTL3 濃度も低下した。総 ANGPTL3 の濃度-反応解析では、エビナクマブ濃度が 100 mg/L 超となると総 ANGPTL3 濃度の上昇はそれほど顕著でなく、標的に対する作用が最大となるエビデンスが示された（Figure 29）。

Figure 2: Mean (±SE) Concentrations of Total ANGPTL3 in Serum vs Nominal Time in Group A (Study R1500-HV-1214)

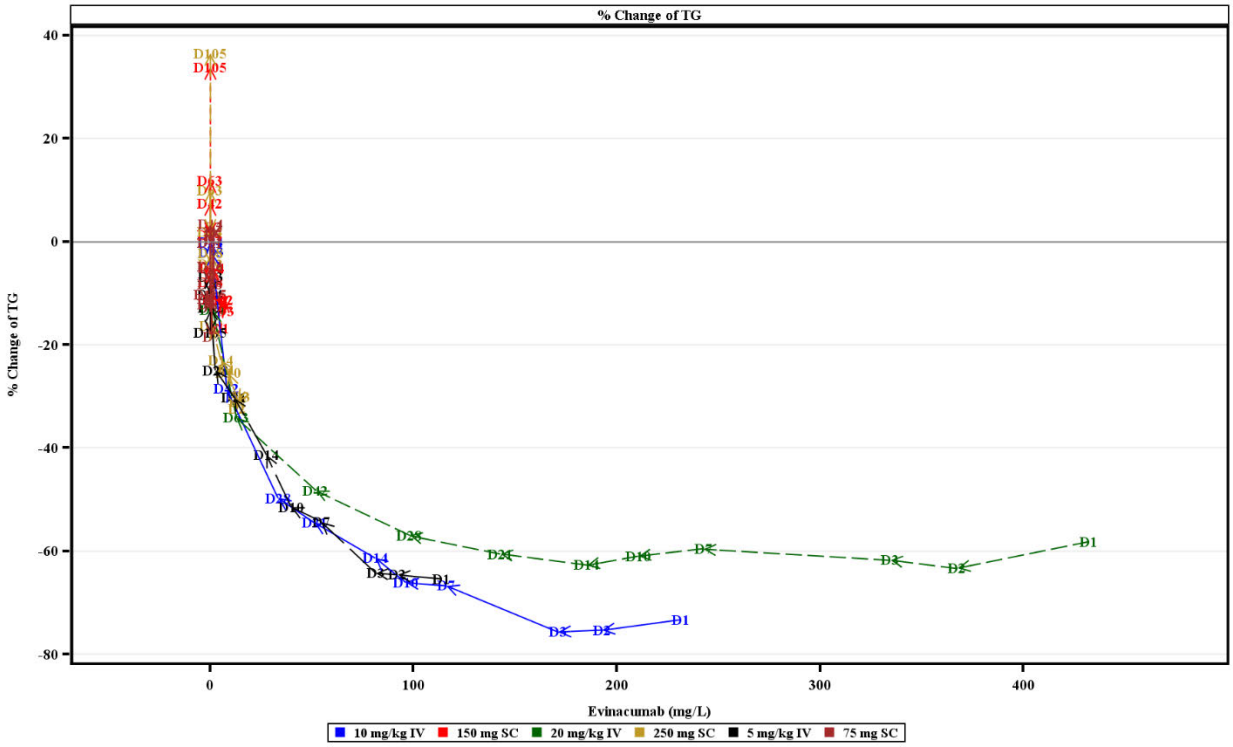


IV = Intravenous; SC = Subcutaneous
Note: Concentrations below the lower limit of quantification (LLOQ = 0.0195 mg/L) are set to zero.
Source: Module 5.3.3.1 R1500-HV-1214-CP-01V1 Figure 7

本試験では、試験治療下で ADA の発現が認められた被験者はいなかった。

TG 低下に関する濃度-反応解析では、TG 低下及びエビナクマブ濃度の間に時間的な遅延やヒステリシスのない直接的な関係が示された（Figure 3）。エビナクマブ濃度が最高のとき TG 低下が最大となり、低下率は約 70%～80%であった。エビナクマブ濃度が線形性の消失プロファイルになるとみられる範囲になると、TG 低下効果はプラトーに達すると考えられ、これは標的介在性経路の飽和に相当した。75 mg SC 投与群と 150 mg SC 投与群では TG に対する効果は限られており、総 ANGPTL3 濃度のデータから示されたように、これらの低用量では標的に対する作用が限られることとも一致していた。総エビナクマブ濃度に対する TG 値の個別の倍率変化においても、同様の結論が支持された（Module 5.3.3.1 R1500-HV-1214-CP-01V1 Figure 29）。

Figure 3: Mean Percent (%) Change in TG from Baseline vs Mean Concentrations of Total Evinacumab Matched by Sampling Time (Study R1500-HV-1214)



TG = Triglyceride; D = Day; IV = Intravenous; SC = Subcutaneous
Note: Arrows indicate the sequence of sampling time.
Source: Module 5.3.3.1 R1500-HV-1214-CP-01V1 Figure 14

2.2.2. R1500-CL-1321 試験

試験デザイン

R1500-CL-1321 試験は、TG 高値（150～500 mg/dL）及び LDL-C 高値（100 mg/dL 以上）の健康被験者 52 例にエビナクマブを IV 又は SC 投与したときの、安全性、忍容性、PK、免疫原性、及び PD 作用を評価する、第 1 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与用量漸増試験であった（Module 5.3.3.2 R1500-CL-1321）。

本試験はスクリーニング期間、ベースライン時来院、投与期間、及び追跡調査期間で構成された。SC 投与計 5 コホートと IV 投与 1 コホートを計画した（コホート 1：150 mg SC QW×8 回、コホート 2：300 mg SC Q2W×4 回、コホート 3：300 mg SC QW×8 回、コホート 4、450 mg SC Q2W×4 回、コホート 5：450 mg SC QW×8 回、コホート 6：20 mg/kg IV Q4W×2 回、Table 1）。各コホート内で 8 例を 6：2（エビナクマブ：プラセボ）の比で無作為化した。

試験デザインの詳細を Module 5.3.3.2 R1500-HV-1321 Section 3、被験者の人口統計学的特性を Module 5.3.5.2 R1500-HV-1321 Section 4.5 に要約する。

結果

消失プロファイルは標的介在性の消失と一致した非線形性の PK を示した。全体として、最初の SC 投与後 3～7 日で最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、C_{max} となった（Module 5.3.3.2 R1500-CL-1321 Figure 29, Figure 30）。トラフ濃度は QW SC コホートでも Q2W SC コホートでも、Day 57（投与終了）まで一貫して上昇し、Week 8 までには定常状態の濃度に達していないことが示された（Module 5.3.3.2 R1500-CL-1321 Figure 30; Figure 4）。20 mg/kg Q4W IV での投与後、軽度の蓄積がみられた。

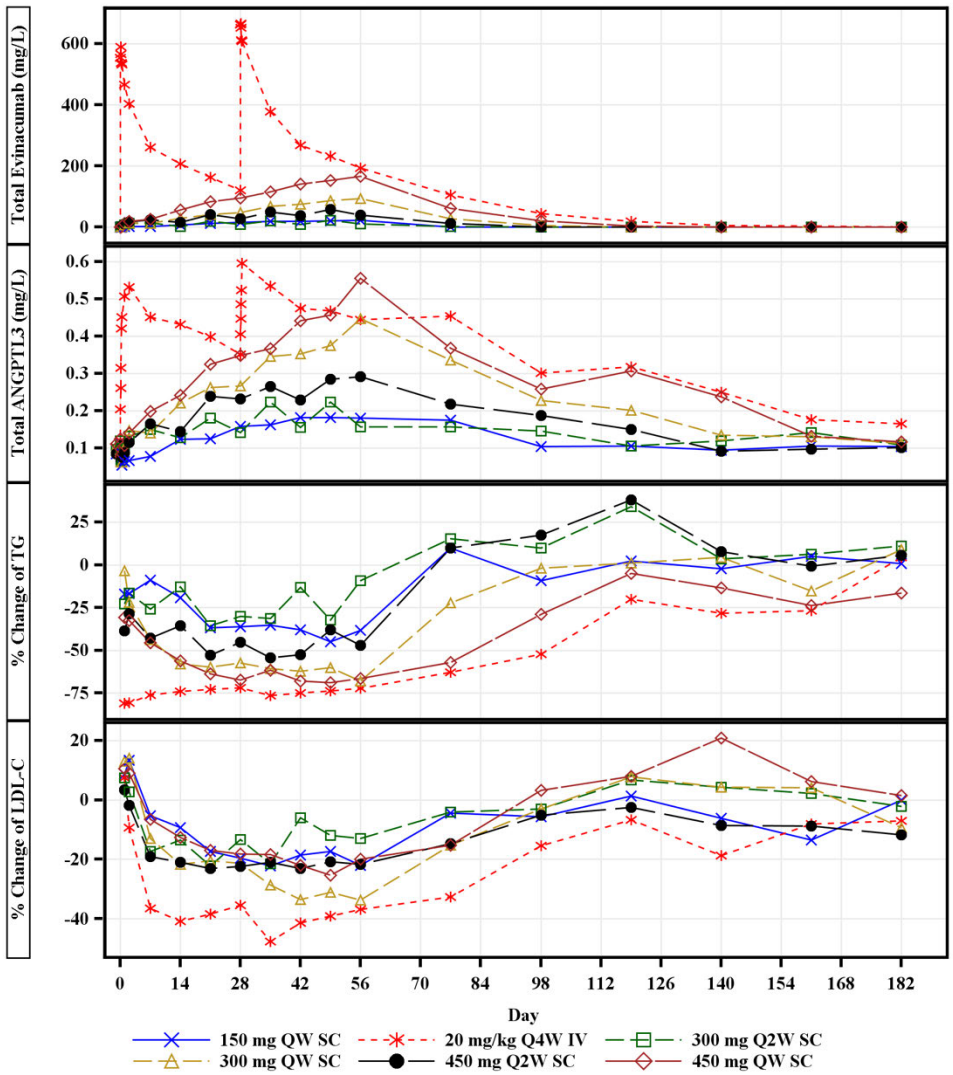
ノンコンパートメント解析では、エビナクマブに関する既知の標的介在性クリアランスと関連して、曝露量と用量／濃度依存的 CL 又は CL/F は用量比例性を上回って増加することが示された（Module 5.3.3.2 R1500-CL-1321 Table 48, Table 49）。

ベースラインの総 ANGPTL3 濃度は用量コホート全体で同程度であり、平均値は 0.0844～0.112 mg/L であった。エビナクマブ投与後、すべてのコホートで総 ANGPTL3 濃度はベースラインから用量依存的に上昇し、標的結合が示唆された。総 ANGPTL3 の最高濃度は約 0.6 mg/L であり、2 回目の 20 mg/kg IV 投与後の Day 29 にみられた。全体として、総 ANGPTL3 濃度の変動は、投与後のエビナクマブ濃度の変化と平行であった。450 mg SC QW 及び 20 mg/kg IV の反復投与では、エビナクマブ濃度が大きく異なっていたにもかかわらず、総 ANGPTL3 のピーク濃度は同程度であり（Figure 4）、いずれの投与レジメンでも標的に対する作用を達成するのに十分なエビナクマブの血中濃度が得られたことが示された。

本試験では、試験治療下で ADA の発現が認められた被験者はいなかった。

エビナクマブ濃度と TG 値のベースラインからの経時的な低下率（Figure 4）を検討したところ、両者の間に時間的に直接的な反応性の関係がみられた。エビナクマブ投与後に TG 値は速やかに低下し、全体としてエビナクマブの C_{max} とともに TG 低下が最大となった。対照的に LDL-C についてみられた PK-PD 関係では、LDL-C 値の変化はエビナクマブ濃度の変化より時間的に遅れるかヒステリシスがみられた。全体として LDL-C 値はエビナクマブ濃度の上昇より遅れて低下し始め、エビナクマブの C_{max} から最大の LDL-C 低下が得られるまでに約 7 日間の遅延があった。

Figure 4: Mean Concentrations of Total Evinacumab and Total ANGPTL3 and Percent (%) Change in LDL-C and TG from Baseline vs. Nominal Sampling Day by Treatment Group (Study R1500-CL-1321)



QW = Once a week; Q2W = Once every two weeks; Q4W = Once every four weeks; SC = Subcutaneous; IV = Intravenous
Source: Module 5.3.3.2 R1500-CL-1321-CP-01V1 Figure 5

2.2.3. R1500-CL-1642 試験

試験デザイン

R1500-CL-1642 試験は、LDL-C 高値（100 mg/dL 以上 160 mg/dL 未満）であり、かつ TG 高値（150 mg/dL 以上 500 mg/dL 未満）又は TG 高値ではない白人及び日本人健康被験者の合計 96 例にエビナクマブを IV 及び SC 投与したときの、安全性、忍容性、PK、及び PD を評価する第 1 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった（Module 5.3.3.1 R1500-CL-1642）。

本試験は、スクリーニング期間、投与期間、及び追跡調査期間で構成された。コホートを Table 1 に記載する。コホート 1～4 にそれぞれ 24 例（日本人と白人、各 12 例）を登録し、民族群間では目標とする平均年齢（±10 年）と平均体重（±20%）を一致させた。各コホートの各群内で、被験者をエビナクマブ又はプラセボに 3：1 の比率で無作為化した（実薬：9 例、プラセボ：3 例）。すべての被験者を PK 解析対象集団に含めた。

試験デザインの詳細を Module 5.3.3.1 R1500-CL-1642 Section 4、被験者の人口統計学的特性を Module 5.3.3.1 R1500-CL-1642 Section 7.5 に要約する。

結果

エビナクマブの濃度-時間プロファイルと PK パラメータは日本人被験者と白人被験者との間で同等であり、AUC_{tau} と C_{max} の幾何平均比は 0.8～1.2 であった（Module 5.3.3.1 R1500-CL-1642 Table 56, Table 57, Table 58）。

ベースラインの ANGPTL3 濃度は、用量コホート全体と両民族群全体で同程度であった。総 ANGPTL3 の濃度-時間プロファイルは、各用量コホートの日本人と白人被験者の間で全体として同等であった。

本試験では、試験治療下で ADA の発現が認められた被験者はいなかった。

2.3. 患者を対象とした試験

2.3.1. R1500-CL-1331 試験

試験デザイン

R1500-CL-1331 試験は、HoFH 患者にエビナクマブを単回及び反復投与したときの有効性と安全性を評価する、第 2 相、非盲検、単群、proof-of-concept 試験であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1331）。本試験は導入期間、スクリーニング期間、主試験非盲検投与期間（OLTP）、観察期間、OLE 投与期間、及び OLE 追跡調査期間の 6 期間で構成された。

主試験期間には合計 9 例を登録した。Table 1 に示すように、9 例全例に proof-of-concept の用量である 15 mg/kg を IV 投与し、一部の患者には他の用量で IV 及び SC 投与した。9 例中 8 例は OLE 投与期間に移行し、エビナクマブ投与を継続した。

試験デザイン及び患者の人口統計学的特性を Module 2.7.3 Section 2.2 に要約する。すべての患者を PK 解析対象集団に含めた。

結果

エビナクマブを複数の用量で投与した後、薬物濃度測定用の検体を高頻度サンプリング採取した。エビナクマブの消失は高濃度では線形性の動態であり、濃度が低く標的介在性経路が飽和に不

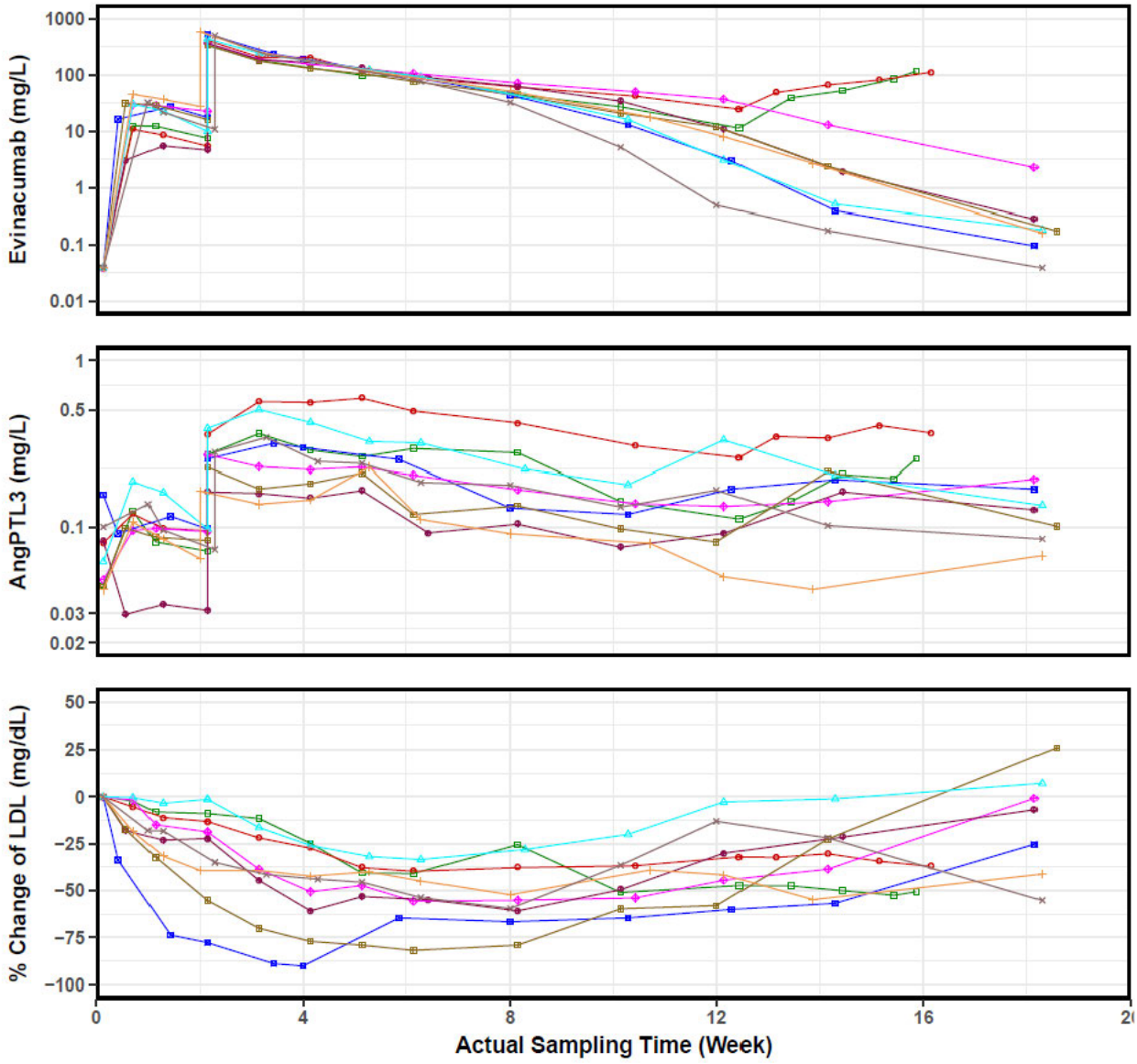
十分なときは非線形性の標的介在性の消失を示した（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1331 Figure 26, Figure 27）。

総 ANGPTL3 濃度の変化は全体として、総エビナクマブ濃度の変化を反映する傾向を示した。一部の患者では Week 4 の 15 mg/kg IV 投与後、総 ANGPTL3 濃度が短期間でプラトーに達し、全身的に標的を飽和しているエビデンスが示唆された。全体として、総 ANGPTL3 濃度の増加範囲は総エビナクマブ曝露範囲よりも小さかった。

本試験では、試験治療下で ADA の発現が認められた患者はいなかった。

PK、総 ANGPTL3 濃度、及び LDL-C 低下を評価したところ、エビナクマブ濃度が最高になった後、1～2 週間後に LDL-C の低下が最大となった。LDL-C の最大低下率は患者ごとに異なっていた。エビナクマブが標的介在性経路の飽和に十分な濃度で維持され、線形性の動態がみられたときに、LDL-C 低下が最大になると考えられた（Figure 5）。

Figure 5: Individual Concentrations of Total Evinacumab and Total ANGPTL3 and Percent (%) Change in LDL-C from Baseline vs. Actual Time in Adults with HoFH in the Main Study (Study R1500-CL-1331)



[redacted]

ANGPTL3 (or AngPTL3) = Angiopoietin-like protein 3; HoFH = Homozygous familial hypercholesterolemia LDL(-C) = Low-density lipoprotein cholesterol; LLOQ = Lower limit of quantification; OLE = Open-label extension.
Note: For concentrations of evinacumab and ANGPTL3 below the LLOQ, a value of LLOQ/2 was imputed.
Percent (%) change LDL-C values missing on day 1 or week 26 (OLE) were imputed as 0.
Note: Only the first 2 enrolled patients received 4 weekly evinacumab 450 mg SC doses at weeks 12, 13, 14, and 15 per the protocol. This dose regimen was removed under protocol amendment 4.
Source: Module 5.3.5.2 R1500-CL-1331-CP-01V1 Figure 11

2.3.2. R1500-HTG-1522 試験

試験デザイン

R1500-HTG-1522 試験は、重度の高 TG 血症があり膵炎のリスクがある成人患者 51 例を対象として、エビナクマブを反復投与したときの有効性及び安全性を評価する、第 2 相、無作為化、プラセボ対照試験であった。患者は、リポタンパクリパーゼ（LPL）経路関連の変異がある場合［コホート 1：完全な LPL 欠損による家族性高カイロミクロン血症症候群（FCS）、コホート 2：部分的な LPL 欠損による多因子性カイロミクロン血症］又は変異がない場合（コホート 3：多因子性カイロミクロン血症）で層別化した。

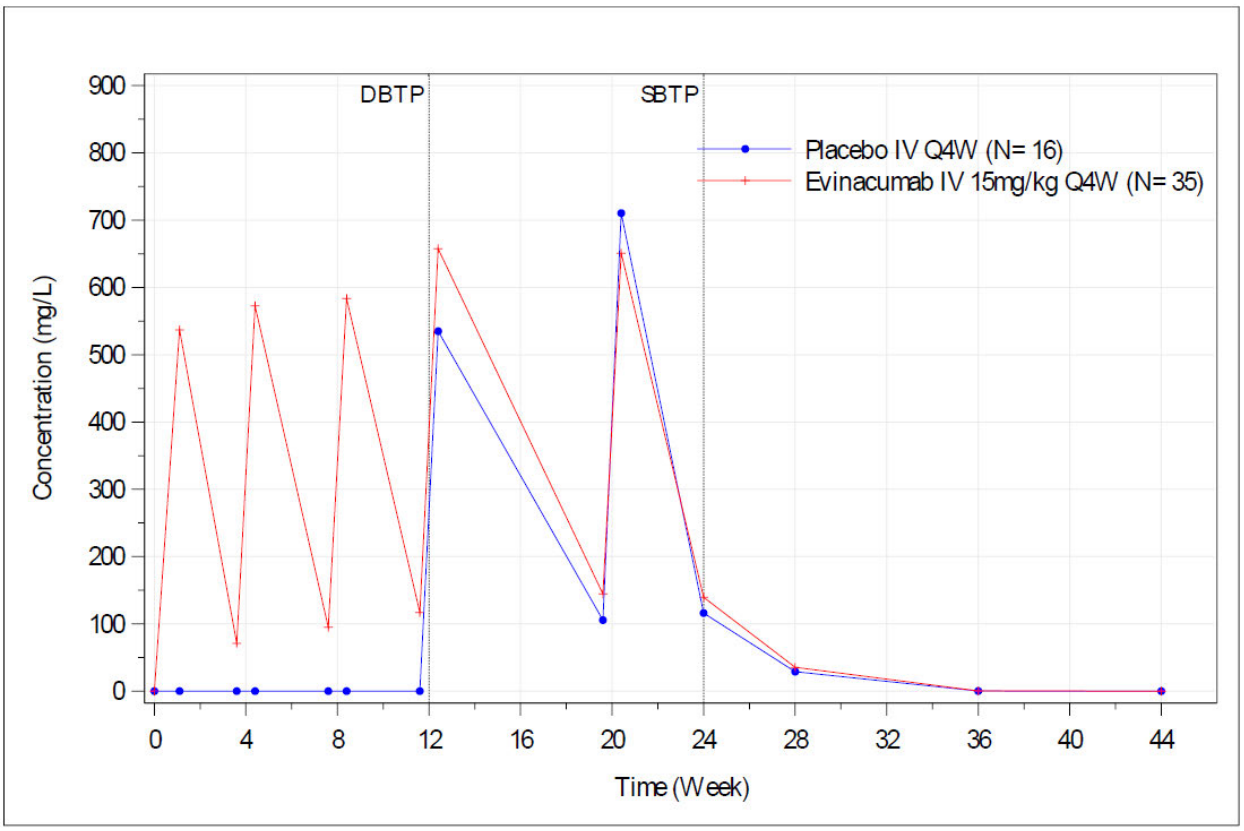
本試験は、12 週間の二重盲検投与期間（DBTP）、12 週間の単盲検投与期間（SBTP）、及び治療／投与終了後追跡調査期間（OTFUP）から構成された。DBTP ではエビナクマブ 15 mg/kg 又はプラセボの IV Q4W 投与、SBTP ではエビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W で投与した。試験デザインは Module 5.3.5.1 R1500-HTG-1522 Final CSR Section 3.1 に要約する。DBTP と SBTP の患者の人口統計学的特性はそれぞれ Module 5.3.5.1 R1500-HTG-1522 First Step Analysis CSR Section 4.4.1 及び Module 5.3.5.1 R1500-HTG-1522 Final CSR Section 4.4.1 に要約する。

DBTP に無作為化し治験薬を投与した 51 例のうち、47 例が DBTP を完了して SBTP に移行した。SBTP に移行しエビナクマブを投与した 47 例のうち 44 例が SBTP を完了した。試験の最終的な PK、総 ANGPTL3 濃度、及び ADA の結果は、Module 5.3.5.1 R1500-HTG-1522-CP-01V2 に詳細に記載する。

結果

DBTP でエビナクマブ（15 mg/kg IV Q4W）を反復投与したところ、総エビナクマブは 12 週間の DBTP 終了時（3～4 回投与後）までに定常状態となったと考えられた（Figure 6）。定常状態に達すると SBTP 終了時まで平均 C_{trough} は 120～160 mg/L で変動し、蓄積比は 1.8 であった（Week 24/Week 4 C_{trough}）。OTFUP では（Week 24 に開始）、血清中総エビナクマブ濃度は Week 20 の最終投与後に低下し、いずれの投与群でも OTFUP 終了までに定量限界（LLOQ）未満となった。血清中総エビナクマブ濃度は、試験中にエビナクマブを IV 投与した 3 コホートの間で同程度であった。

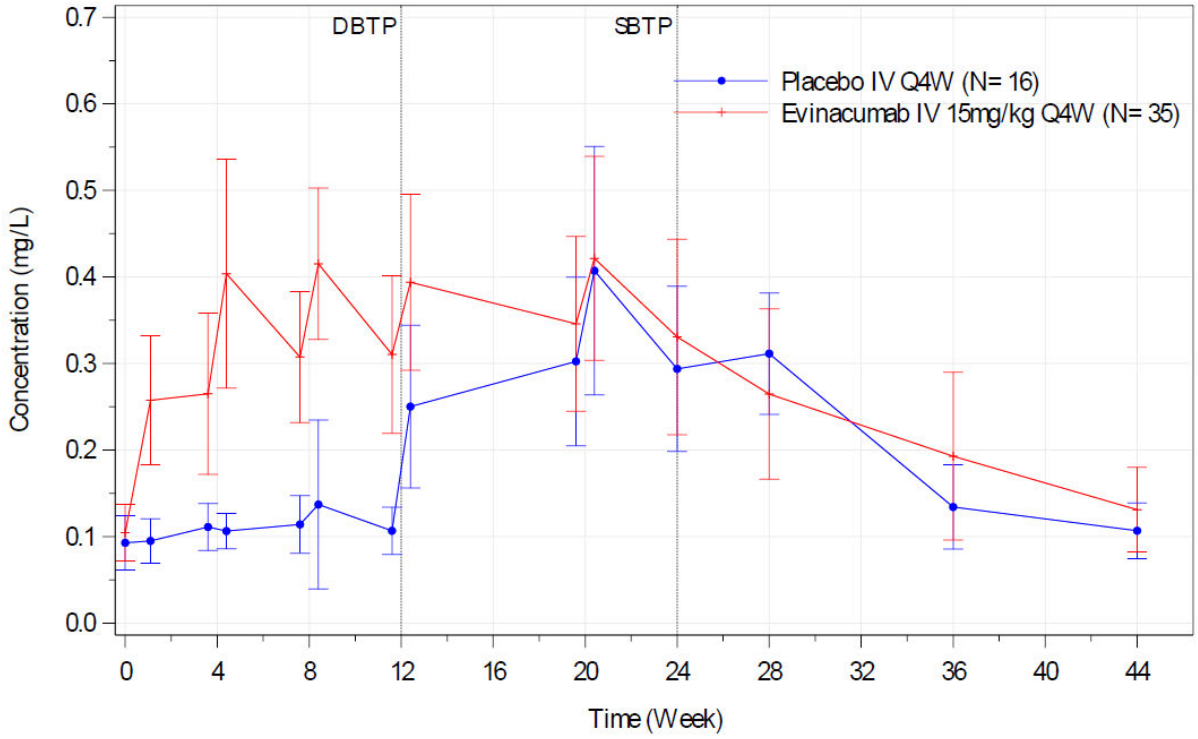
Figure 6: Median Concentrations of Total Evinacumab in Serum Versus Time by Treatment Group in Patients with Severe Hypertriglyceridemia (Study R1500-HTG-1522)



DBTP = Double-blind treatment period; IV = Intravenous; SBTP = Single-blind treatment period; Q4W = Every 4 weeks
Note: Placebo refers to group that received placebo during DBTP only. Concentrations below the lower limit of quantification were set to 0. DBTP is until Week 12 pre-dose. SBTP is from Week 12 end of infusion until Week 24. All patients received evinacumab IV 15 mg/kg Q4W in the SBTP.
Pre and end of infusion concentrations have been jittered to show peak and trough concentrations separately.
Source: Module 5.3.5.1 R1500-HTG-1522-CP-01V2 Figure 1

DBTP でエビナクマブ投与を開始した後、総 ANGPTL3 濃度はベースラインから上昇し、エビナクマブの標的に対する作用を示した（Figure 7）。平均総 ANGPTL3 濃度はエビナクマブを 3～4 回投与後（Week 8～12）にプラトーに達したと考えられ、エビナクマブ濃度の変化と比較すると、総 ANGPTL3 濃度の投与前と投与終了時の変動が最小となった。総 ANGPTL3 濃度がプラトーに達したことから、Week 8 と Week 12 の間に総 ANGPTL3 濃度が最大に上昇したことが示唆される。平均総 ANGPTL3 濃度は Week 20 の最終投与後には全体として低下し、OTFUP 終了時までにベースラインレベルに回復した。試験期間中、総 ANGPTL3 濃度は全体として、エビナクマブを IV 投与した 3 コホートの患者で同程度であった。

Figure 7: Mean (±SD) Concentrations of Total ANGPTL3 in Serum Versus Time by Treatment Group in Patients with Severe Hypertriglyceridemia (Study R1500-HTG-1522)



ANGPTL3 = Angiopoietin-like protein 3; DBTP = Double-blind treatment period; IV = Intravenous; SBTP, Single-blind treatment period; Q4W = Every 4 weeks.
Note: Placebo refers to group that received placebo during DBTP only. Concentrations below the lower limit of quantification were set to 0. DBTP is until Week 12 pre-dose. SBTP is from Week 12 end of infusion until Week 24. All patients received evinacumab IV 15 mg/kg Q4W in the SBTP.
Pre and end of infusion concentrations have been jittered to show peak and trough concentrations separately.
Source: Module 5.3.5.1 R1500-HTG-1522-CP-01V2 Figure 7

エビナクマブ投与中、経時的な総エビナクマブの四分位と総 ANGPTL3 濃度の間に明らかな順序があり、全体として総エビナクマブ濃度の上昇は総 ANGPTL3 濃度の上昇と一致していることが示唆された（Module 5.3.5.1 R1500-HTG-1522-CP-01V2 Figure 11）。経時的な総エビナクマブの四分位と TG 反応の間にも順序があり、総エビナクマブの平均濃度の上昇は TG 値のベースラインからの平均低下割合と一致していた（Module 5.3.5.1 R1500-HTG-1522-CP-01V2 Figure 16）。これらの結果を総合すると、血漿中 TG 値の濃度-反応解析により、血清中総エビナクマブ濃度の上昇は TG 反応の増加に一致していることが示唆された。

DBTP の実薬投与群の 1 例では、Week 12 時点で判定不能（SBTP 時に得た追加の検体を考慮すると一過性）な試験治療下で発現した低抗体価の ADA 反応が確認された。この反応は NAb 陰性であった。DBTP においてエビナクマブを投与され、試験治療下での ADA 陽性となった患者の総エビナクマブの濃度-時間プロファイルは、ADA 陰性患者の濃度-時間プロファイルの分布内であり、この患者では ADA 陽性となってもエビナクマブの PK に影響はなかったことが示唆された（Module

5.3.5.1 R1500-HTG-1522 Final CSR Section 5.5）。DBTP においてエビナクマブ投与を受け、試験治療下で ADA 陽性となった同患者では、TG 反応プロファイルもコホート 2 の ADA 陰性患者の TG 反応プロファイルの分布内であり、試験治療下で ADA 陽性となった場合でも TG 反応に影響はないことが示唆された（Module 5.3.5.1 R1500-HTG-1522-CP-01V2 Section 4.4.2）。DBTP でエビナクマブを投与した 4 例とプラセボを投与した 1 例は、既存の ADA 陽性例であったが、ADA 陽性検体はいずれも低抗体価であり、またいずれの患者も NAb 陽性ではなかった。

2.3.3. R1500-CL-1643 試験

試験デザイン

R1500-CL-1643 試験は、難治性高コレステロール血症の成人患者（HeFH 又は非 HeFH で臨床的 ASCVD の既往歴がある患者）を対象とした、第 2 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定試験であった。本試験は、IV 投与群（5 又は 15 mg/kg Q4W）には 24 週間の DBTP、SC 投与群（300 mg QW 又は Q2W、450 mg QW）には 16 週間 DBTP、IV 投与群のみ 48 週間の OLTP、及び追跡調査期間（IV 投与群では 20 週間、SC 投与群では 23 週間）で構成された。試験デザインと患者の人口統計学的特性を Module 2.7.4 Section 1.1.5.1 に要約する。

合計 106 例を、DBTP の IV 投与群（エビナクマブ 5 mg/kg IV Q4W 群に 35 例、エビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W 群に 38 例、プラセボ IV Q4W 群に 33 例）に無作為化して投与し、このうち 96 例が OLTP に移行した。

IV 投与群について、24 週間の DBTP 終了時までに得られたデータの最初の解析結果を以下に要約し、詳細を Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643 DBTP CSR（Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643-CP-01V1 も参照）に示す。OLTP から 20 週間の追跡調査期間終了時までのすべてのデータを含む、IV 投与群のすべての患者から得られたデータの 3 回目の解析結果も以下に要約し、詳細を Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643 IV OLTP CSR Final（Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643-CP-01V2 も参照）に示す。

結果

DBTP でエビナクマブを IV 投与したときの濃度-時間プロファイルは非線形性であり、標的介在性のクリアランスであった。15 mg/kg Q4W の投与では、総エビナクマブ濃度は 2～3 回投与後の Week 8～12 の間に定常状態に達し、C_{trough} に基づく蓄積は 1.95 倍であった（詳細は Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643 DBTP CSR Section 5.3 に示す。Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643-CP-01V1 Table 5, Figure 1 も参照）。

ベースラインの平均総 ANGPTL3 濃度は、DBTP のエビナクマブ投与群とプラセボ投与群全体で同等であった。エビナクマブ投与後、総 ANGPTL3 濃度はベースラインから用量依存的に上昇し、標的結合が示唆された。平均総 ANGPTL3 濃度は、5 mg/kg 投与でも 15 mg/kg 投与でも 2～3 回投与後に定常状態に達した（Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643-CP-01V1 Figure 15, Figure 16）。

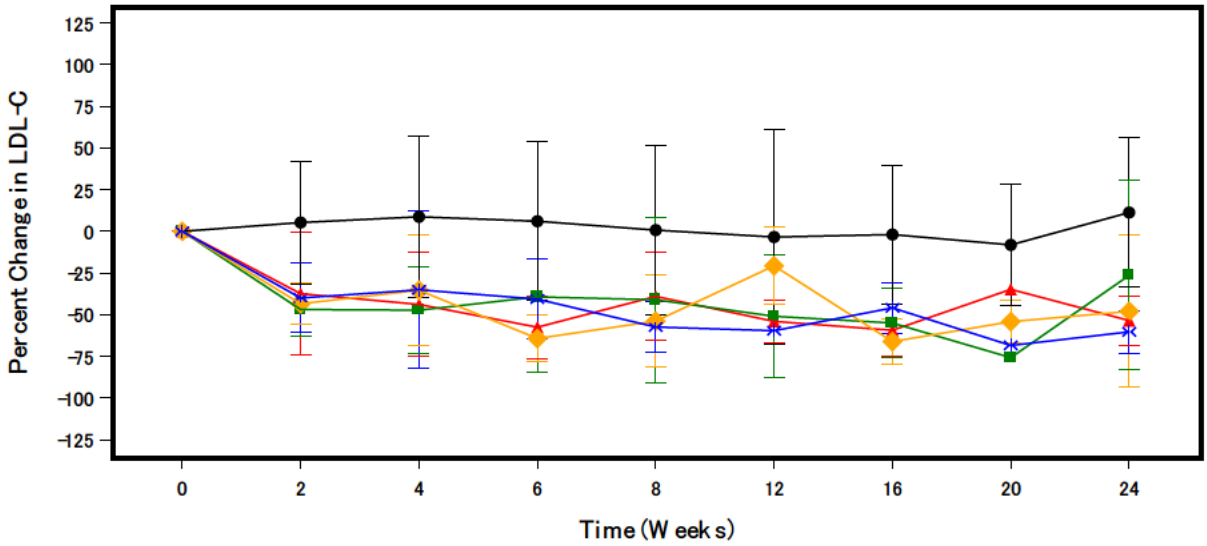
DBTP では、LDL-C［Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643-CP-01V1 Figure 17（5 mg/kg 投与群），Figure 18（15 mg/kg 投与群）］及び TG［Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643-CP-01V1 Figure 19（5 mg/kg 投与群），Figure 20（15 mg/kg 投与群）］のベースラインからの低下は用量依存的で、全体として濃度依存的であり、総エビナクマブの用量及び濃度が高いほど、より低下した。いずれの反応尺度でも、15 mg/kg 投与群で達した総エビナクマブ濃度において、反応がプラトーに達した（Figure 8, Figure 9）。

全体として、OLTP でエビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W を投与した患者における総エビナクマブ濃度及び総 ANGPTL3 濃度は、DBTP で観察された結果と一致していた（詳細は Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643 IV OLTP CSR Final Section 5.3 に示す。 Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643-CP-01V2 も参照）。DBTP で 5 mg/kg IV Q4W 又はプラセボを投与した患者では、OLTP において 15 mg/kg IV Q4W を 3 回投与後、総エビナクマブと総 ANGPTL3 濃度が定常状態に達したのに対し、DBTP で 15 mg/kg IV Q4W で投与した患者では、OLTP 期間を通じて定常状態が維持された。

OLTP 期間中、エビナクマブを 15 mg/kg IV Q4W で投与した患者では明らかな濃度-反応関係はみられず、エビナクマブと ANGPTL3 との結合が飽和したことと一致した（詳細は Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643 IV OLTP CSR Final Section 5.3 に示す。 Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643-CP-01V2 も参照）。この結果から、この投与レジメンで達成される曝露量より高い曝露量では、この患者集団において LDL-C 反応又は TG 反応に意義のある増加はみられない可能性が示唆された。

本試験の OLTP 中（Week 72）、エビナクマブを投与した患者 1 例に、一過性の試験治療下で発現した低抗体価の ADA 反応が認められ、当該患者の検体はこの時点で NAb 陽性であった。試験の次の（最終）評価では ADA 陰性であった。プラセボ群では 1 例で、Week 4 のみ一過性の試験治療下で発現した低抗体価の ADA 陽性反応が確認された。さらに 4 例（DBTP の 5 mg/kg 投与群と 15 mg/kg 投与群の各 2 例）が、エビナクマブに対する既存の免疫原性を示した。5 mg/kg 投与群の 1 例から得た検体が 1 時点（Week 36）で NAb 陽性となった（Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643-CP-01V2 Section 4.5.1 Post-text Listing 3）。本試験において試験治療下で ADA 又は NAb が発現した患者でみられた濃度-時間プロファイルは、OLTP、治療／投与終了後追跡調査期間中に免疫原性陽性ではなかった患者でみられた濃度-時間プロファイルの分布内であった。ADA 及び／又は NAb が陽性であるか否かは総エビナクマブの PK に影響を及ぼすとは考えられず、免疫原性陽性となった患者の LDL-C 及び TG 反応プロファイルにも影響はなかった（Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643-CP-01V2 Section 4.5.2）。

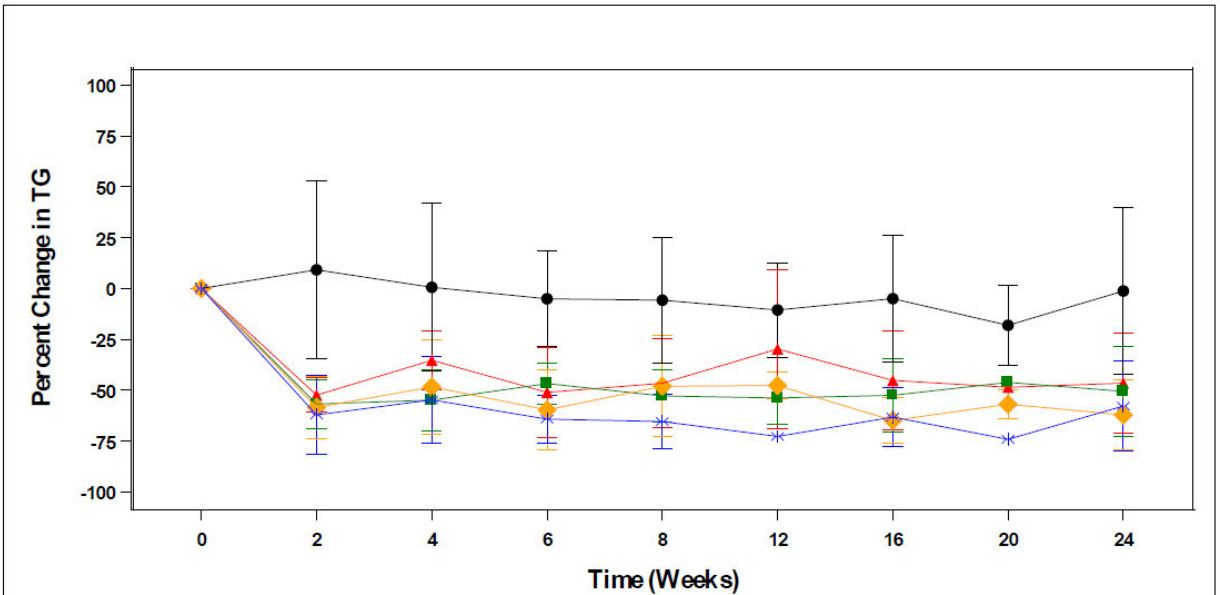
Figure 8: Mean (±SD) LDL-C % Change from Baseline vs. Time by Quartile of Total Evinacumab in Serum in Patients with Persistent Hypercholesterolemia: 15 mg/kg IV Q4W (Study R1500-CL-1643, DBTP)



Placebo	30 (5.3)	31 (8.7)	32 (6.1)	30 (0.8)	7 (-3.4)	31 (-1.9)	4 (-8.1)	30 (11.3)
Q1	9 (-37.3)	9 (-43.8)	8 (-57.5)	8 (-39)	3 (-54)	9 (-59.3)	1 (-34.7)	8 (-53.5)
Q2	9 (-46.8)	8 (-47.2)	8 (-39.3)	8 (-41)	2 (-50.9)	8 (-54.9)	1 (-75.7)	8 (-26.4)
Q3	10 (-43.4)	8 (-35.3)	8 (-64.2)	8 (-53.8)	2 (-20.6)	8 (-66.1)	2 (-54.1)	8 (-48)
Q4	7 (-39.9)	8 (-35)	7 (-40.6)	8 (-57.3)	1 (-59.6)	8 (-45.8)	1 (-68.4)	8 (-60.2)

DBTP = Double-blind treatment period; IV = Intravenous; LDL-C = Low density lipoprotein – cholesterol; Q = Quartile; Q4W = Every 4 weeks.
Note: The table shows the total number of patients in each concentration quartile at each time point, as well as the mean percent change from baseline in response value for each quartile at each time point in parentheses. No imputation rules are applied for missing PK concentrations and response values. The time points with PK concentration and response are used in the analysis.
Source: Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643-CP-01V1 Figure 18

Figure 9: Mean (±SD) TG % Change from Baseline vs. Time by Quartile of Total Evinacumab in Serum in Patients with Persistent Hypercholesterolemia: 15 mg/kg IV Q4W (Study R1500-CL-1643, DBTP)



Placebo	30 (9.2)	32 (0.6)	32 (-5.1)	31 (-5.8)	7 (-10.6)	31 (-5)	4 (-18.1)	30 (-1.3)
Q1	9 (-52.4)	9 (-35.3)	8 (-51)	8 (-46.6)	3 (-29.7)	9 (-45.2)	1 (-48.6)	8 (-46.5)
Q2	9 (-56.8)	8 (-54.9)	8 (-46.7)	8 (-52.8)	2 (-53.8)	8 (-52.5)	1 (-46.2)	8 (-50.6)
Q3	10 (-58.5)	8 (-48.3)	8 (-59.7)	8 (-48)	2 (-47.7)	8 (-64.9)	2 (-56.9)	8 (-62.1)
Q4	6 (-62.1)	8 (-54.7)	7 (-64.2)	8 (-65.4)	1 (-72.7)	8 (-63.2)	1 (-74.1)	8 (-57.8)

DBTP = Double-blind treatment period; IV = Intravenous; Q = Quartile; Q4W = Every 4 weeks; TG = Triglycerides.
Note: The table shows the total number of patients in each concentration quartile at each time point, as well as the mean percent change from baseline in response value for each quartile at each time point in parentheses. No imputation rules are applied for missing PK concentrations and response values. The time points with PK concentration and response are used in the analysis.
Source: Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643-CP-01V1 Figure 20

2.3.4. R1500-CL-1629 試験

試験デザイン

R1500-CL-1629 試験は、HoFH 患者 65 例（12 歳以上 18 歳未満の青年患者 2 例を含む）を対象とした第 3 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であった。

本試験は、24 週間の DBTP と 24 週間の OLTP から構成された。患者にはエビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W 又はプラセボを投与した。試験のデザインと患者の人口統計学的特性を Module 2.7.3 Section 2.1 に要約する。

本試験では基礎治療としてアフェレシスも許容されており、スタチンを併用している患者も多かったため、アフェレシスがエビナクマブ濃度に及ぼす影響、及びエビナクマブがスタチンに及ぼす影響も記述的に評価した。

結果

エビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W を投与したとき、Week 12（4 回目の投与）後に濃度は定常状態に達し、C_{trough} 値に基づいた蓄積比は約 3 であった。アフェレシスはエビナクマブ濃度に軽度の影響を及ぼした（平均 20%の低下）。

エビナクマブ濃度はベースラインの体重がさまざまな患者（青年患者 1 例を含む）の間でほぼ重なっていた。体重はクリアランスに非比例的な影響を及ぼすと予測されるため（指数約 0.75）、体重で投与量を過剰補正したことにより、体重が少ない患者では曝露量も減少する傾向がみられた。日本人患者は日本人以外の患者と比べ平均体重が少なかったため、平均トラフ濃度も低かったが、日本人患者におけるエビナクマブの個別の濃度-時間プロファイルは、非日本人患者においてみられた濃度-時間プロファイルの範囲内であった。日本人患者と非日本人患者においても、体重が同程度であれば、エビナクマブ濃度も同程度であった。そのため体重差を考慮すると、エビナクマブの PK に民族による差はない。PCSK9 阻害薬の併用及び高用量のスタチンの併用を含む他の患者特性も、Week 24 時の投与前の濃度に影響を及ぼさないと考えられた（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 Section 5.3.1.1）。

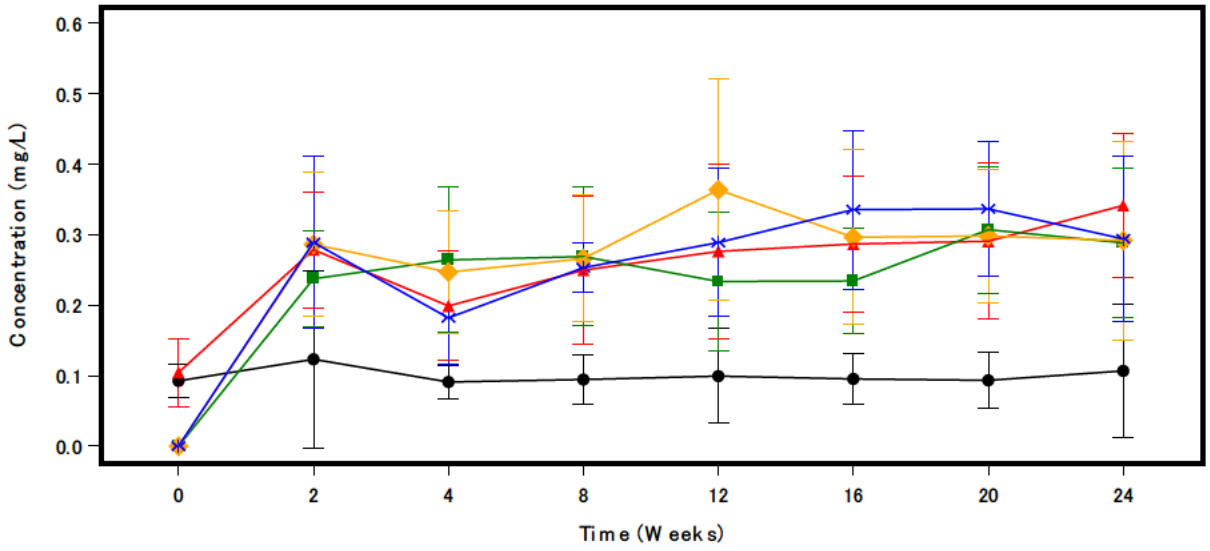
エビナクマブは併用するスタチンの濃度に影響を及ぼさないと考えられた。

ベースラインの ANGPTL3 濃度は約 0.1 mg/L であり、エビナクマブ又はプラセボを投与した患者間で同程度であり、アフェレシスを必要とした患者と必要としなかった患者間でも同程度であった。エビナクマブ投与後の総 ANGPTL3 濃度の上昇によって標的に対する作用が示され、総 ANGPTL3 濃度がプラトーに達しトラフ濃度とピーク濃度の間の変動はほとんどなかったことから、標的に対する作用が最大になったことが示唆された。総エビナクマブ及び総 ANGPTL3 濃度をアフェレシス前後で比較したところ、アフェレシスは総エビナクマブより総 ANGPTL3 濃度を大きく低下させることが示され、総 ANGPTL3 濃度はほとんどの時点で約 50%低下した（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629-CP-01V1）。

エビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W を投与したとき、試験治療下で ADA の発現が認められた患者はいなかった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 Section 5.4）。

総エビナクマブ濃度の四分位別の総 ANGPTL3 濃度に意義のある差はなく、ANGPTL3 の作用が最大になったことが示唆された（Figure 10）。

Figure 10: Mean (±SD) Concentrations of Total ANGPTL3 by Time and Quartile of Concentrations of Total Evinacumab in Serum in Patients with HoFH (Study R1500-CL-1629)



Placebo	17 (0.1)	19 (0.1)	20 (0.1)	19 (0.1)	19 (0.1)	19 (0.1)	20 (0.1)
Q1	12 (0.3)	12 (0.2)	12 (0.2)	12 (0.3)	12 (0.3)	12 (0.3)	12 (0.3)
Q2	8 (0.2)	10 (0.3)	10 (0.3)	10 (0.2)	10 (0.2)	10 (0.3)	10 (0.3)
Q3	11 (0.3)	13 (0.2)	11 (0.3)	11 (0.4)	11 (0.3)	12 (0.3)	12 (0.3)
Q4	8 (0.3)	9 (0.2)	10 (0.3)	10 (0.3)	9 (0.3)	10 (0.3)	10 (0.3)

ANGPTL3 = Angiopoietin-like protein 3; LLOQ = Lower limit of quantitation; PK = Pharmacokinetic; Q = Quartile
Note: Concentrations below the LLOQ were set to 0. The table shows the total number of patients in each concentration quartile at each time point, as well as the mean ANGPTL3 value for each quartile at each time point in parentheses. No imputation rules are applied for missing PK concentrations and ANGPTL3 values. The time points with PK concentration and ANGPTL3 are used in the analysis.
Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629-CP-01V01 Figure 10

LDL-C のベースラインからの経時的な変化率を測定したところ、総エビナクマブ濃度が第 2～4 四分位の場合、LDL-C の低下は一貫して同程度であり、LDL-C 低下効果がプラトーに達したことが示唆された。総エビナクマブ濃度が第 1 四分位であった患者では、Week 2～24 までのすべての時点で LDL-C 反応が弱い傾向がみられた。OLTP 期間中の LDL-C 反応は、Week 36 と Week48 の時点でエビナクマブ濃度の各四分位で同程度であった（Figure 32）。TG、Apo B、non-HDL-C、及び総コレステロールの濃度-反応解析でも、LDL-C と同様の結果を示した。これらのデータは平均的に、15 mg/kg Q4W 未満のエビナクマブ投与では最初の 6 ヵ月での反応が弱いこと、及び 15 mg/kg Q4W 以上に高用量を投与しても有効性において意義のある効果はないと考えられることを示唆している。R1500-CL-1629 試験から得られたデータの曝露-反応解析を Section 3.3 に示す。

本試験に登録した日本人患者の PK 結果を Section 3.1.6.3 に要約する。

2.3.5. R1500-CL-1719 試験

試験デザイン

R1500-CL-1719 試験は、エビナクマブの前試験（R1500-CL-1331 試験、主試験期間又は R1500-CL-1629 試験）を完了した HoFH 患者、又はエビナクマブ未治療の HoFH 患者を対象とした、第 3 相、長期、非盲検試験で、現在継続中である。患者には、以下のいずれかの時点までエビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W を投与した：HoFH を対象としたエビナクマブの臨床開発が中止された場合、エビナクマブのリスク／ベネフィットに変更がありエビナクマブが好ましい治療法ではなくなった場合、治験実施施設の管轄規制当局がエビナクマブを承認した場合、当該試験が実施されている地域でエビナクマブの承認を求めない（又は承認に向けての活動を中止する）と決定されその地域での試験が中止された場合。試験デザインと患者の人口統計学的特性を Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Section 3.1 及び 4.4 に要約する。

データカットオフ日（2022 年 4 月 25 日）時点では、ベースライン時点で未治療の患者（エビナクマブ新規投与群、n = 46）又はすでに投与を受けたことのある患者［エビナクマブ継続投与群、n = 70。この大半（n = 61）は、第 3 相 R1500-CL-1629 試験に参加した患者］の合計 116 例から、総エビナクマブ濃度、総 ANGPTL3 濃度、及び ADA に関するデータが得られている。このうち合計 102 例が 18 歳以上（成人患者）、14 例が 12 歳以上 18 歳未満（青年患者）であった。

結果

成人患者において、アフェレシスを施行していないエビナクマブ新規投与群では、総エビナクマブの投与前の平均（SD）濃度はベースライン時に定量限界未満（BLQ）（n = 17）であったが、Week 4 時点で 107（51.1）mg/L（n = 18）、Week 24 時点で 277（131）mg/L（n = 12）に上昇した。アフェレシスを施行していないエビナクマブ継続投与群では、総エビナクマブの投与前の平均（SD）濃度はベースライン時に 167（104）mg/L（n = 39）であったが、Week 4 時点で 257（161）mg/L（n = 43）、Week 24 時点で 216（90.9）mg/L（n = 34）に上昇した（Figure 11）。

青年患者において、アフェレシスを施行していないエビナクマブ新規投与群では、総エビナクマブの投与前平均（SD）濃度はベースライン時に BLQ（n = 5）であったが、Week 4 時点で 117（12.6）mg/L（n = 5）、Week 24 時点で 315（70.6）mg/L（n = 5）に上昇した。アフェレシスを施行していない青年患者について、エビナクマブ継続投与群からはデータが得られなかった（Figure 11）。

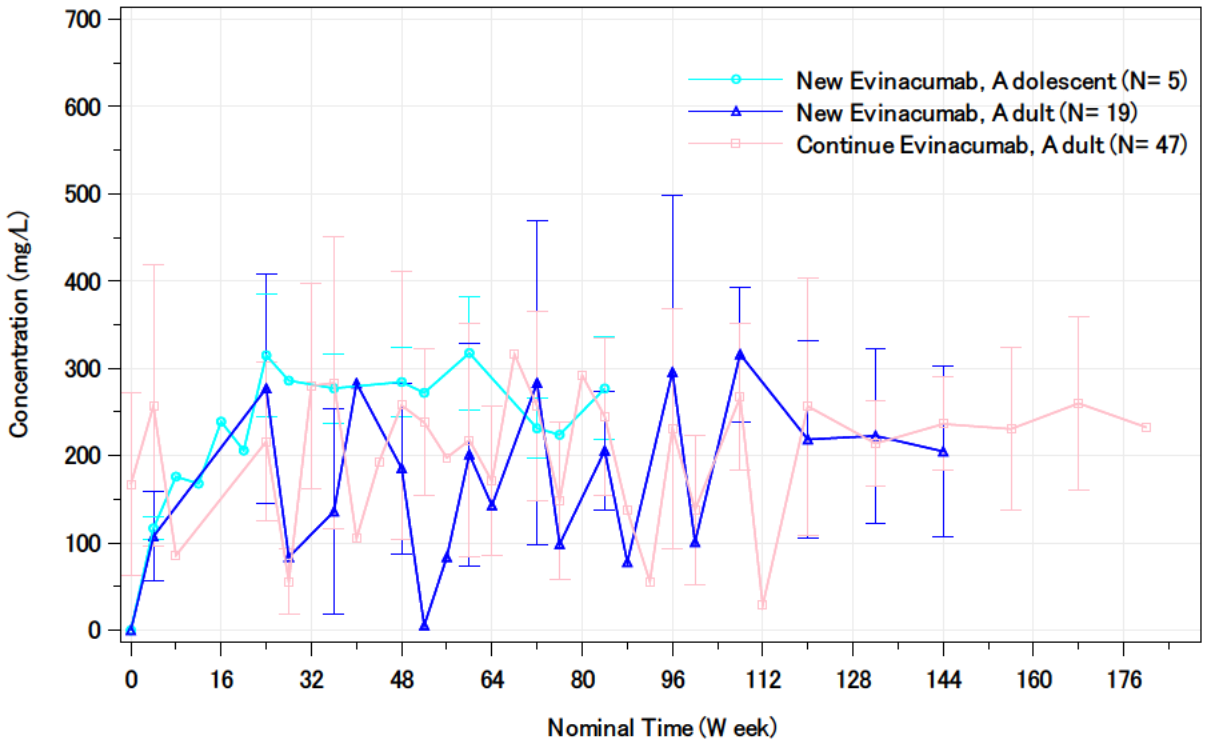
成人患者では試験中にデータが得られた患者数が変動したことによりかなりのばらつきがあり、青年患者ではデータが得られた患者は比較的少なかった（n = 5）が、Week 4、Week 24、及びその後の Week 84 までの時点（データカットオフ日時点で青年患者集団について評価した最終時点）で、青年患者のエビナクマブ新規投与群における総エビナクマブの投与前濃度の範囲は、全体として成人患者のエビナクマブ新規投与群（アフェレシスなし）における総エビナクマブの濃度範囲と

重なっていた（Figure 11）。青年患者でアフェレシスを施行していない患者の数は少なかったが、青年患者のデータの平均値は成人患者集団でのデータの範囲内であった。

全体集団（アフェレシスを施行していないエビナクマブ新規投与群とエビナクマブ継続投与群を合わせた集団）での総エビナクマブの投与前平均（SD）濃度は、Week 24、48、及び 72 時点でそれぞれ 240（105）mg/L（n = 51）、243（138）mg/L（n = 54）、及び 262（128）mg/L（n = 56）であった。試験後半の時点についてはデータが得られた患者数が少なかったためばらつきが大きくなっているが、データが得られた各群及び集団において総エビナクマブ濃度は全体としてプラトーに達し、最終時点まで保たれていた（Figure 11）。

アフェレシスを施行している患者でもエビナクマブ濃度を評価した（Figure 12）。得られたデータに基づくと、全体（n = 43）のアフェレシス後／前の平均濃度の比は、複数の時点で約 0.8 であり、アフェレシス施行により総エビナクマブが約 20%除去されたことが示されたが、この程度であれば臨床的意義のある可能性は低い。

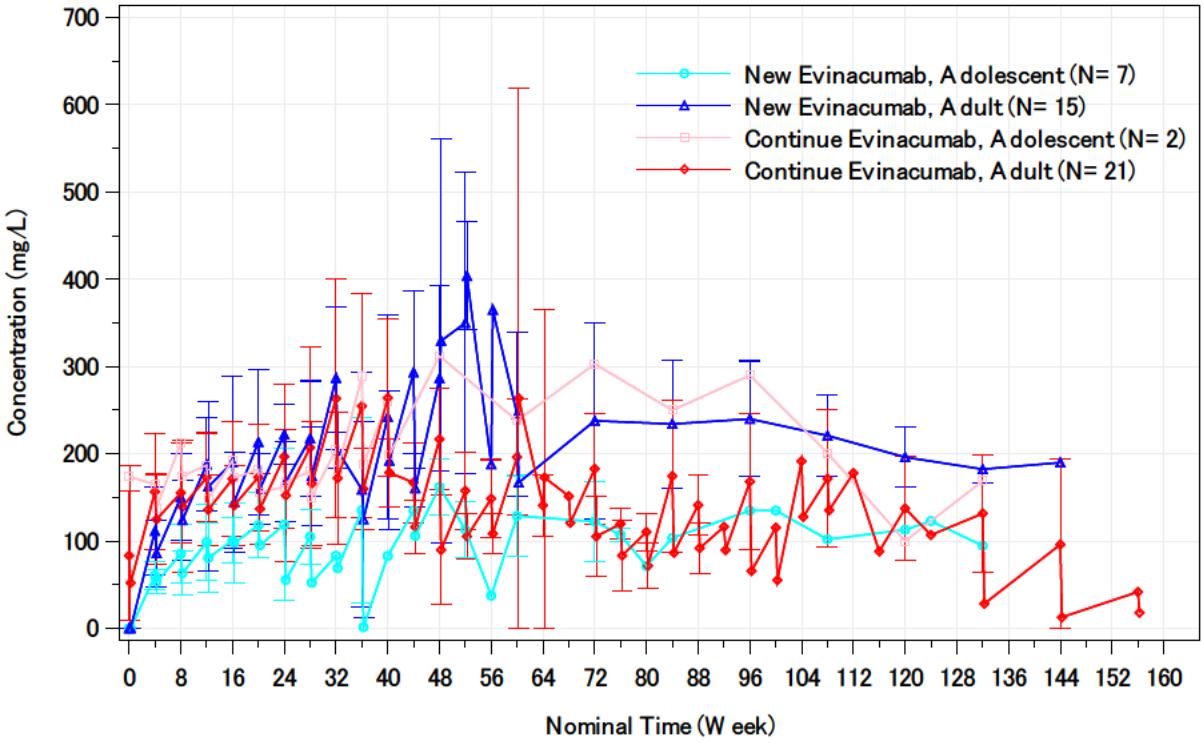
Figure 11: Mean (±SD) Concentrations of Total Evinacumab in Serum by Nominal Time by Group (New or Continue Evinacumab) and Population (Adult or Adolescent) in Patients Who Did Not Receive Apheresis – PK Analysis Set



PK = Pharmacokinetic; SD = Standard deviation
Note: Concentrations below the lower limit of quantification (0.078 mg/L) were set to 0. Patients in the New Evinacumab group had no previous exposure to evinacumab. Patients in the Continue Evinacumab group received evinacumab in a previous study (R1500-CL-1331 or R1500-CL-1629). Patients enrolled from R1500-CL-1331 had previous exposure to evinacumab and were included in the Continue Evinacumab group in accordance with the

Statistical Analysis Plan; however, the gap since last dose of evinacumab in R1500-CL-1331 for most patients was >10 weeks.
Source: Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Figure F_PCMNNOAPHAGE

Figure 12: Mean (±SD) Concentrations of Total Evinacumab in Serum by Nominal Time by Group (New or Continue Evinacumab) and Population (Adult or Adolescent) in Patients Who Received Apheresis – PK Analysis Set



PK = Pharmacokinetic; SD = Standard deviation
Note: Concentrations below the lower limit of quantification (0.078 mg/L) were set to 0. Patients in the New Evinacumab group had no previous exposure to evinacumab. Patients in the Continue Evinacumab group received evinacumab in a previous study (R1500-CL-1331 or R1500-CL-1629). Patients enrolled from R1500-CL-1331 had previous exposure to evinacumab and were included in the Continue Evinacumab group in accordance with the Statistical Analysis Plan; however, the gap since last dose of evinacumab in R1500-CL-1331 for most patients was >10 weeks.
Source: Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 CSR Post-text Figure F_PCMNAPHAGE

成人患者において、アフェレシスを施行していないエビナクマブ新規投与群では、総 ANGPTL3 の投与前平均（SD）濃度は、ベースライン時は 0.0872（0.0297）mg/L（n = 17）でったが、Week 4 時点で 0.167（0.0435）mg/L（n = 18）、Week 24 時点で 0.299（0.0939）mg/L（n = 12）に上昇した。アフェレシスを施行していないエビナクマブ継続投与群では、総 ANGPTL3 のベースライン時の投与前平均（SD）濃度［0.287（0.108）mg/L（n = 39）］はエビナクマブ新規投与群より高く、その後 Week 4 時点で 0.383（0.163）mg/L（n = 43）、Week 24 時点で 0.316（0.145）mg/L（n = 34）に上昇した（Figure 13）。

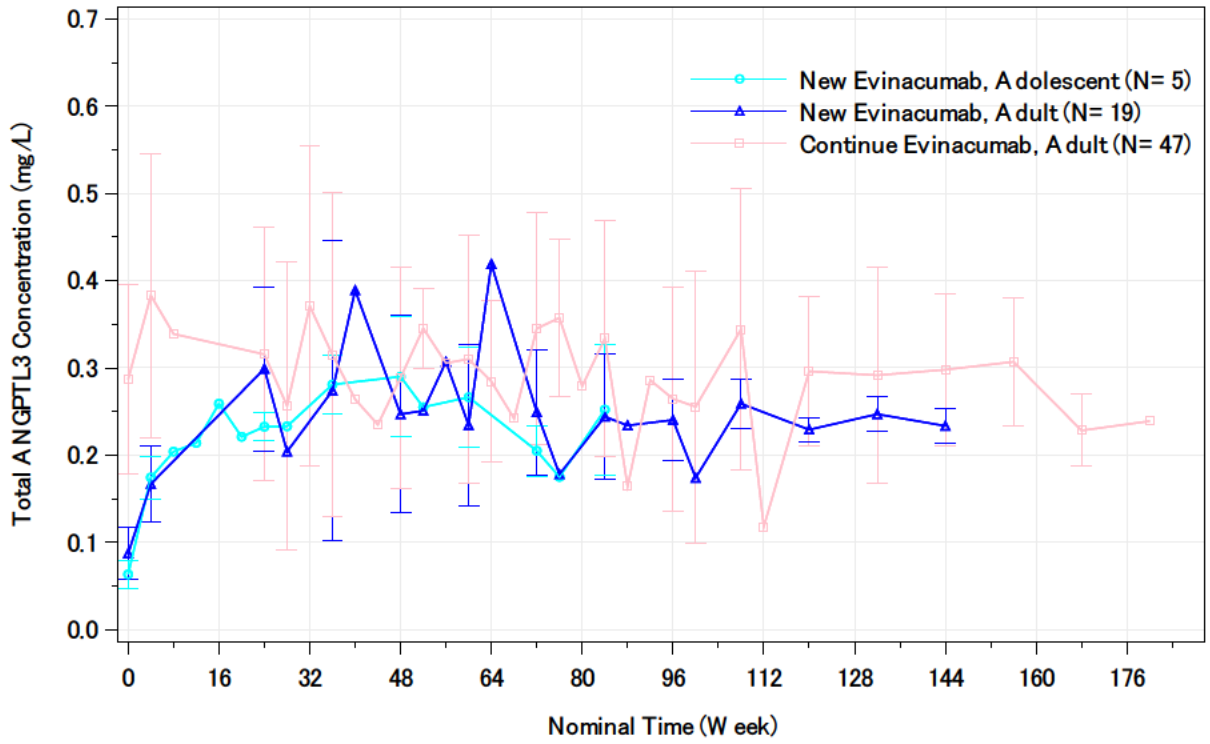
青年患者において、アフェレシスを施行していないエビナクマブ新規投与群の総 ANGPTL3 の投与前平均（SD）濃度は、ベースライン時点では 0.0634（0.0161）mg/L（n = 5）であったが、Week 4 時点では 0.174（0.0242）mg/L（n = 5）、Week 24 時点では 0.233（0.0164）mg/L（n = 5）に上昇した。青年患者でアフェレシスを施行していない患者については、エビナクマブ継続投与群からはデータは得られなかった（Figure 13）。

総 ANGPTL3 の投与前平均濃度は、ベースライン、Week 4、Week 24、及びその後の Week 84 までの時点（データカットオフ日時点で青年患者集団について評価した最終時点）で、成人患者のエビナクマブ新規投与群（アフェレシス施行なし）及び青年患者のエビナクマブ新規投与群（アフェレシス施行なし）間で同程度であった（Figure 13）。青年患者でアフェレシスを施行していない患者の数は少なかった（n = 5）が、青年患者の総 ANGPTL3 濃度の平均値は、成人患者でアフェレシスを施行していない患者で報告された結果の範囲内であり、本試験における成人及び青年患者集団間で総 ANGPTL3 濃度は類似していることが支持された。

全体集団（アフェレシスを施行していないエビナクマブ新規投与群と継続投与群を合わせた集団）における総 ANGPTL3 の投与前平均（SD）濃度は、Week 24、48、及び 72 時点でそれぞれ 0.304（0.129）mg/L（n = 51）、0.279（0.120）mg/L（n = 54）、及び 0.307（0.124）mg/L（n = 56）であった。試験後半の時点ではデータが得られた患者数が少なかったためばらつきが大きくなっているが、データが得られた各群及び集団において総 ANGPTL3 濃度は全体としてプラトーに達し、各群の最終時点まで保たれていた（Figure 13）。

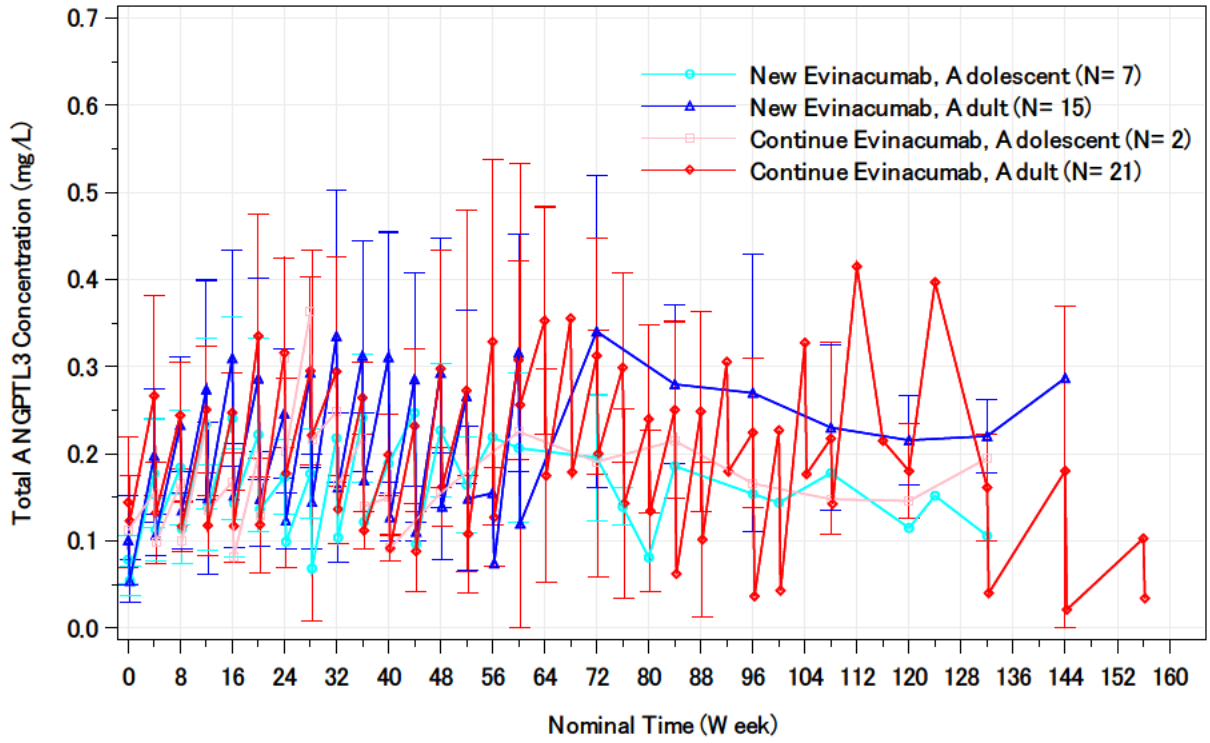
成人／青年患者のエビナクマブ新規投与群と継続投与群でアフェレシスを施行中の患者に対して、アフェレシス直前と直後に定期的に検体を採取して総 ANGPTL3 濃度を評価し（Figure 14）、アフェレシスが全身循環から総 ANGPTL3 を除去する効果を定量化した。得られたデータに基づくと、全体として（n = 43）アフェレシス後／前の平均濃度の比は、複数の時点で約 0.5 であり、アフェレシスの施行により総 ANGPTL3 が約 50%除去されたことが示された。

Figure 13: Mean (±SD) Concentrations of Total ANGPTL3 in Serum by Nominal Time by Group (New or Continue Evinacumab) and Population (Adult or Adolescent) in Patients Who Did Not Receive Apheresis – PK Analysis Set



ANGPTL3 = Angiopoietin-like 3; PK = Pharmacokinetic; SD = Standard deviation
Note: Concentrations below the lower limit of quantification (0.0195 mg/L) were set to 0. Patients in the New Evinacumab group had no previous exposure to evinacumab. Patients in the Continue Evinacumab group received evinacumab in a previous study (R1500-CL-1331 or R1500-CL-1629). Patients enrolled from R1500-CL-1331 had previous exposure to evinacumab and were included in the Continue Evinacumab group in accordance with the Statistical Analysis Plan; however, the gap since last dose of evinacumab in R1500-CL-1331 for most patients was >10 weeks.
Source: Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Figure F_MNANGNOAPHAGE

Figure 14: Mean (±SD) Concentrations of Total ANGPTL3 in Serum by Nominal Time by Group (New or Continue Evinacumab) and Population (Adult or Adolescent) in Patients Who Received Apheresis – PK Analysis Set



ANGPTL3 = Angiopoietin-like 3; PK = Pharmacokinetic; SD = Standard deviation
Note: Concentrations below the lower limit of quantification (0.0195 mg/L) were set to 0. Patients in the New Evinacumab group had no previous exposure to evinacumab. Patients in the Continue Evinacumab group received evinacumab in a previous study (R1500-CL-1331 or R1500-CL-1629). Patients enrolled from R1500-CL-1331 had previous exposure to evinacumab and were included in the Continue Evinacumab group in accordance with the Statistical Analysis Plan; however, the gap since last dose of evinacumab in R1500-CL-1331 for most patients was >10 weeks.
Source: Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Figure F_MNANGAPHAGE

結果にはかなりばらつきがあるが、本試験ではアフェレシスを施行している日本人患者の総エビナクマブ濃度及び総 ANGPTL3 濃度は、全体としてアフェレシスを施行している非日本人患者で報告されている結果の範囲内であった（Section 3.1.6.3）。総合すると、総エビナクマブ濃度と総 ANGPTL3 濃度は試験に参加した日本人集団と非日本人集団の間で同程度であることがこれらのデータから支持された。

データカットオフ日時点では、エビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W で投与した患者合計 2 例に、試験治療下で低抗体価の ADA 反応が認められたが、いずれの患者も日本人ではなかった（R1500-CL-1719-BA-01V2 Table 18 ,Table 19; Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Listing L_PC）。合計 4 例が NAb 陽性となり、このうち 3 例からベースライン（Day 1）時に NAb 陽性の結果が得られた。1 例（エビナクマブ継続投与群）では、最初に NAb 陽性が確認されたのは Week 24 であった。試験治療

下で発現した ADA 又は NAb はエビナクマブの PK に対して明らかな影響を及ぼすことはなく、NAb の発現と有効性の欠如の間に明らかな関係もなかった（Section 4.1.2; Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 CSR Section 5.4 も参照）。

2.3.6. R1500-CL-17100 試験

R1500-CL-17100 試験は、5～11 歳の HoFH 患者合計 20 例を対象としてエビナクマブの安全性、有効性、及び PK を評価する、第 1b/3 相、3 パート、非盲検試験で、現在継続中である（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Section 4.1）。本試験は 3 パートから構成される。

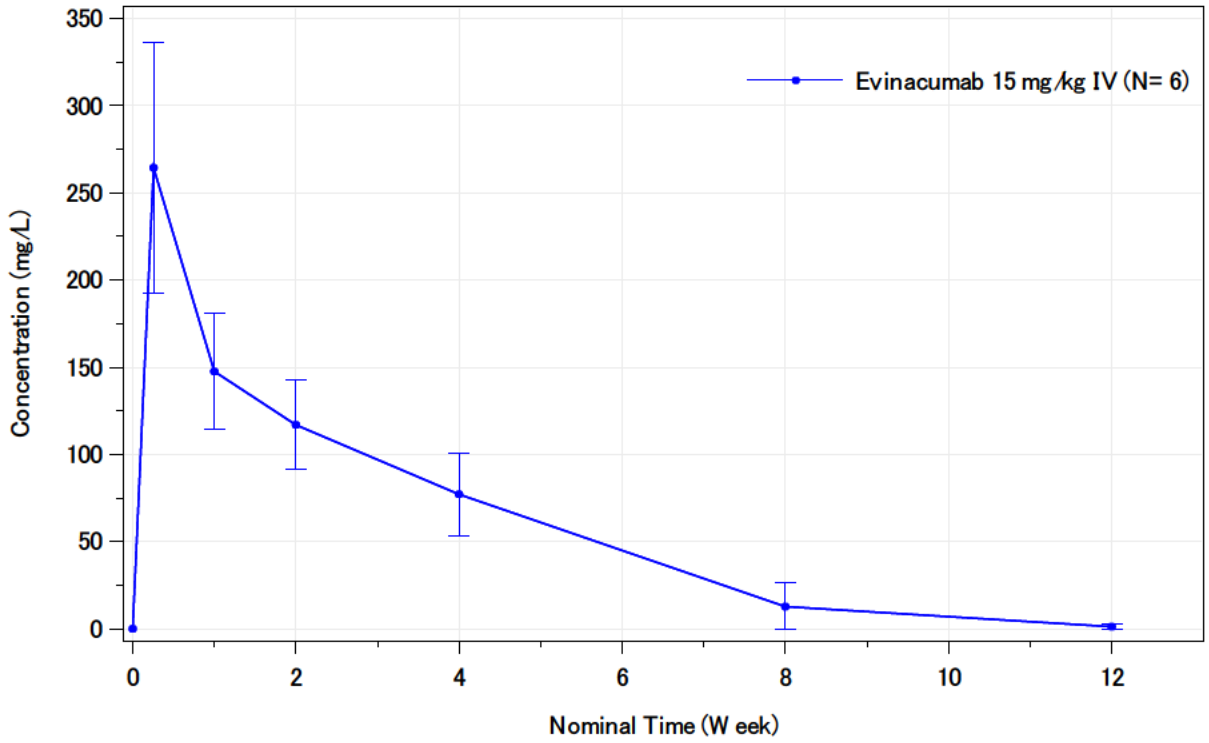
- パート A：患者 6 例にエビナクマブ 15 mg/kg IV を単回投与し PK/PD を評価する第 1b 相、単群試験（完了）
- パート B：患者 14 例にエビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W を投与し有効性及び安全性を評価する第 3 相、単群、24 週間、非盲検試験（完了）
- パート C：パート A 及び B を完了した患者（コンパッショネート・ユース又はアーリーアクセスプログラムを利用する患者は、24 週間の追跡調査期間を省略可）にエビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W を投与する、48 週間の投与期間と 24 週間の追跡調査期間を設定した第 3 相試験（継続中）。

パート A の終了後、PK、LDL-C、及び安全性データを評価し、パート B と C における用量を決定した。パート A のデータから決定され、その後のパートで用いる用量は、12 歳以上の患者に対して承認されている用量と同じ、15 mg/kg IV Q4W であった（本試験については以下の結果について記載した。Section 2.4.2 も参照）。試験デザインの詳細は Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Section 4.1 に記載する。パート A、パート B、及び両パートを合わせた試験対象集団の人口統計学的特性を Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Section 5.4 に記載する。

結果

パート A でエビナクマブ 15 mg/kg IV を 6 例（このうち 5 例はアフェレシスを施行）に単回投与したところ、血清中総エビナクマブの平均（SD）最高濃度は 238（90.8）mg/L であった。その後エビナクマブの濃度-時間プロファイルは全体として、短期の分布相、次に線形の消失相、終末相の標的介在性の消失期により記述された（Figure 15; Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Section 6.6.1 も参照）。

Figure 15: Mean (±SD) Concentrations of Total Evinacumab in Serum by Nominal Time in Pediatric Patients with HoFH Administered a Single Dose of Evinacumab 15 mg/kg in Part A (Study R1500-CL-17100)



Actual Treatment for Period 01	W0 PRE	W0 EOI	W1	W2	W4	W8	W12
Evinacumab 15 mg/kg IV	6	5	5	6	6	6	6

N = Number of patients; EOI = End of infusion; Pre = Predose
Note: Concentrations below the lower limit of quantification (LLOQ; 0.078 mg/L) are set to 0. Pre and EOI concentrations are jittered to separate the trough and peak concentrations.
Source: Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100-CP-01V1 Figure 2

パート A に参加した患者について総エビナクマブ濃度から算出した PK パラメータを Table 2 に要約する。

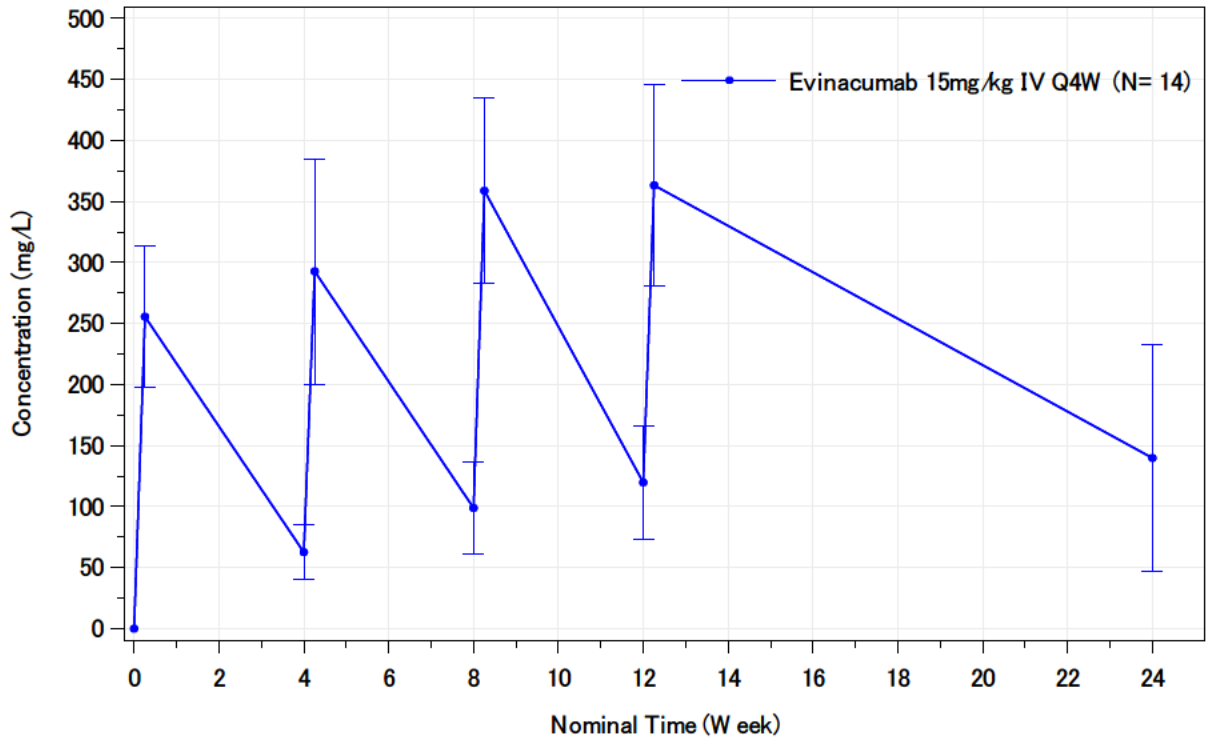
Table 2: Summary of Pharmacokinetic Parameters Calculated from Concentrations of 15 mg/kg Total Evinacumab in Pediatric Patients with HoFH in Part A (Study R1500-CL-17100)

	Evinacumab 15mg/kg IV Q4W (N=6)			
Parameter (Units)	**n**	**Mean (SD)**	**Median**	**Min : Max**
AUC_{last} (day*mg/L)	6	4576 (1568)	4329	2207 : 6398
C_{max} (mg/L)	6	238 (90.8)	230	108 : 383

n = Number of patients; N = Number of patients; SD = Standard deviation
Source: Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100-CP-01V1 Table 8

パート B においてエビナクマブ 15 mg/kg IV を反復投与した 14 例（このうち 7 例はアフェレシスを施行）でみられた平均エビナクマブの濃度-時間プロファイルから、8～12 週間の間に定常状態に達したことが示唆された（Figure 16）。初回投与後と定常状態でトラフ濃度を比較すると、アフェレシス施行の有無にかかわらず、蓄積は約 2 倍であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Section 6.6.1）。

Figure 16: Mean (±SD) Concentrations of Total Evinacumab in Serum by Nominal Time in Pediatric Patients with HoFH Administered Evinacumab 15 mg/kg Q4W in Part B (Study R1500-CL-17100)



Actual Treatment for Period 01	W0 PRE	W0 EOI	W4 PRE	W4 EOI	W8 PRE	W8 EOI	W12 PRE	W12 EOI	W24
Evinacumab 15mg/kg IV Q4W	14	13	14	14	14	14	14	14	3

HoFH = homozygous familial hypercholesterolemia; EOI = End of infusion; N = Number of patients; Pre = Predose; Q4W = Every 4 weeks.
Note: Concentrations below the lower limit of quantification (LLOQ; 0.078 mg/L) are set to 0. Pre and EOI concentrations are jittered to separate the trough and peak concentrations.
Source: Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100-CP-01V1 Figure 4

パート A に参加した HoFH の小児患者 6 例から得た単回投与データを併合し、外部視覚的事後予測性能評価（VPC）プロットを実施したところ、観察データ（投与終了から投与後 85 日目まで）の 5、50、95 パーセンタイル値は全体として、成人 PopPK モデルで予測される 90%信頼区間（CI）の中に含まれていた。個別の VPC プロットでは、患者全 6 例の観察データが 90%予測間隔（PI）に含

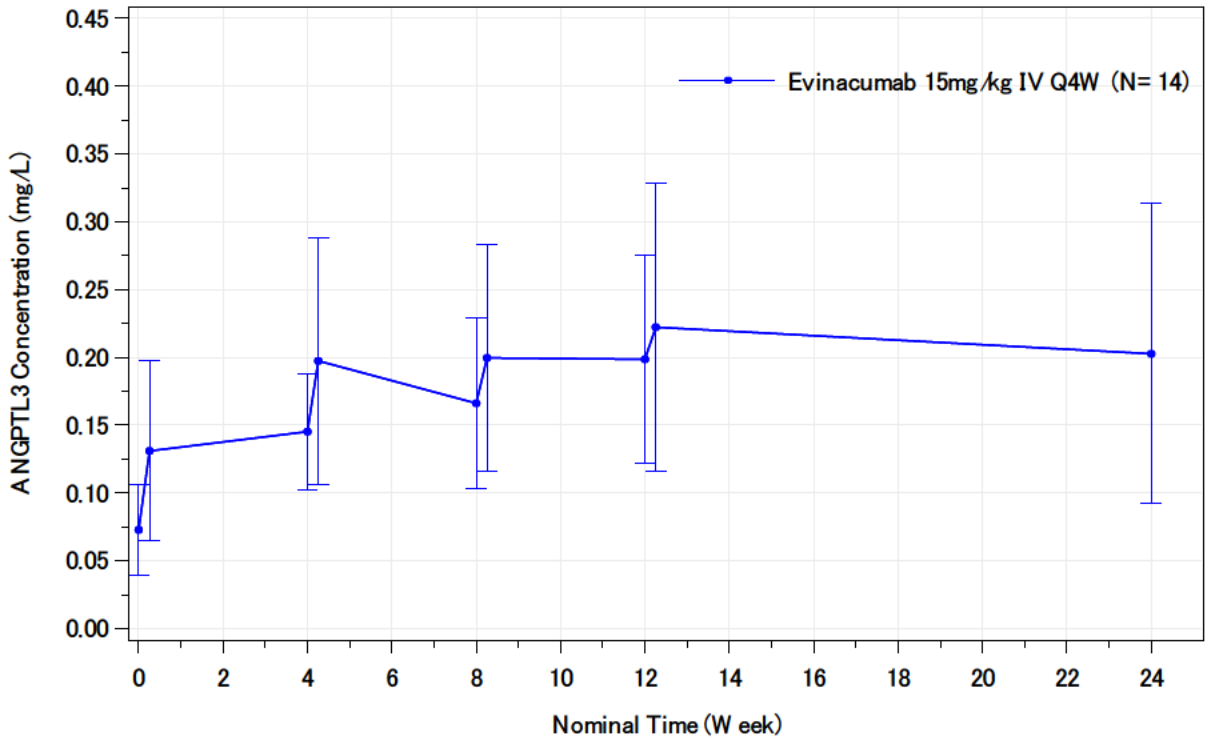
まれていることが示された（Section 2.4.2 も参照）、本試験のパート B と C における小児患者への投与量として最終的に選択された 15 mg/kg IV Q4W が支持する。

PopPK モデルを用いて少数回の採取（スパース）データから得られた個別の経験ベイズ PK 推定値を要約した小児及び成人患者の PK プロファイルから、エビナクマブの定常状態の濃度は成人患者に比べ小児患者では低いことが示された（Module 5.3.3.5 R1500-PK-22070-SR-01V1 Figure 9）。小児患者の定常状態における最低濃度（$C_{min,ss}$）と定常状態における血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{ss}）の中央値は、成人患者の 90% CI の中に含まれていた（Section 2.4.2, Table 6）。小児患者ではエビナクマブ曝露量が低かったが、Week 24 における LDL-C 低下は小児患者と成人患者で同程度であった。これらの結果から、小児患者に 15 mg/kg IV Q4W で投与したときの定常状態のエビナクマブ曝露量において、最大の ANGPTL3 作用が達成されていることが示唆された。アフェレシスは、小児患者においても成人患者でみられた影響と同様に、エビナクマブ濃度にわずかに影響を及ぼした。パート B では、アフェレシスを施行している患者（n = 7）の平均エビナクマブ濃度は、アフェレシスを施行していない患者に比べ約 10%～25%低かった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100-CP-01V1 Section 4.1.2）。

パート A で患者 6 例（このうち 5 例はアフェレシスを施行）にエビナクマブ 15 mg/kg IV を単回投与したとき、総 ANGPTL3 の濃度-時間プロファイルは、エビナクマブとその標的である ANGPTL3 間で徐々に消失する複合体が形成されたことを示した。エビナクマブ投与から 2 週間は総 ANGPTL3 濃度が上昇し、その後はベースライン値に向かって徐々に低下した（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Section 6.6.1）。

パート B で患者 14 例（このうち 7 例はアフェレシスを施行）にエビナクマブ 15 mg/kg IV を反復投与したとき、総 ANGPTL3 の濃度-時間プロファイルは、総 ANGPTL3 の平均濃度が経時的に上昇し、約 Week 12 まではエビナクマブ投与ごとに、投与後には投与前より顕著に上昇する傾向を示し、これは蓄積とエビナクマブ定常状態に達するまでの時間に相応していた（Figure 17; Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Section 6.6.1 も参照）。

Figure 17: Mean (±SD) Concentrations of ANGPTL3 in Serum by Nominal Time in Pediatric Patients with HoFH Administered Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W in Part B (Study R1500-CL-17100)



Actual Treatment for Period 01	W0 PRE	W0 EOI	W4 PRE	W4 EOI	W8 PRE	W8 EOI	W12 PRE	W12 EOI	W24
Evinacumab 15mg/kg IV Q4W	14	13	14	14	14	14	14	14	3

ANGPTL3 = Angiopoietin-like protein 3; EOI = End of infusion; HoFH = Homozygous familial hypercholesterolemia; N = Number of patients; Pre = Predose; Q4W = Every 4 weeks.
Note: Concentrations below the lower limit of quantification (LLOQ; 0.0195 mg/L) are set to 0. Pre and EOI concentrations are jittered to separate the trough and peak concentrations.
Source: Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100-CP-01V1 Figure 8

パート B では、アフェレシスを施行した患者 7 例は施行しなかった患者に比べエビナクマブ投与中の総 ANGPTL3 濃度が低い傾向があった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Section 6.6.1）。

本試験では、LDL-C 値とエビナクマブ曝露量の間の濃度-反応関係も評価した。パート A では LDL-C はエビナクマブ 15 mg/kg IV 単回投与後に低下し、パート B ではエビナクマブ 15 mg/kg Q4W の投与で LDL-C が投与に関連して低下した。パート A では LDL-C は単回 IV 投与後に低下し、エビナクマブ濃度が BLQ 付近まで低下した Week 12 までにベースライン値に回復した。パート B では LDL-C は Week 4 までに最大に近い低下を示し、その後の投与期間はエビナクマブの平均濃度が定常状態に達するまで（すなわち Week 8～12 まで）上昇を続けても、LDL-C に著しい変化はなかっ

た。低濃度では、エビナクマブ濃度と LDL-C 値のベースラインからの変化の間には線形性の単調な関係がみられ、最終測定時点を除いては、より高い定常状態の濃度に達したため、その関係がプラトーに達したと考えられた（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100-CP-01V1 Section 4.4）。

本試験では、パート B の患者 1 例に試験治療下で低抗体価の ADA が発現した。この患者は NAb 陰性であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Section 6.7.1）。この患者ではエビナクマブの PK や LDL-C 反応プロファイルに関して、ADA の明らかな影響はなかった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Section 6.7.2）。

2.4. 併合データの母集団薬物動態及び母集団薬物動態／薬力学解析

上述のように、PopPK 解析はまず、臨床試験 6 試験から得られた併合データを用いて実施し、成人／青年患者におけるエビナクマブの PK を評価した（Module 5.3.3.5 R1500-PK-19139-SR-01V1）。この結果を Section 2.4.1 に要約する。次に PopPK モデルを拡張して第 3 相 R1500-CL-17100 試験から得られたデータを含めて、小児患者におけるエビナクマブの PK を評価した（Module 5.3.3.5 R1500-PK-22070-SR-01V1）。この結果を Section 2.4.2 に要約する。エビナクマブのプログラムを支持する母集団 PK/PD 解析は Section 2.4.3 に要約する。

2.4.1. 成人患者における母集団薬物動態解析

目的

成人／青年患者における母集団 PK 解析の目的は以下のとおりであった：

1. 第 1 相試験（R1500-HV-1214 試験、R1500-CL-1321 試験、及び R1500-CL-1642 試験）、第 2 相試験（R1500-CL-1331 試験）及び第 3 相試験（R1500-CL-1629 試験、R1500-CL-1719 試験）から得られた併合データにおける、エビナクマブの母集団 PK パラメータ及び個別のパラメータを推定する
2. エビナクマブの PK パラメータのばらつきを推定する
3. PK パラメータのばらつきを説明し、臨床的に関連のある共変量を探索し特徴を解析する

方法

成人／青年患者におけるエビナクマブの PK を最初に評価するための PopPK モデルは、3 つの第 1 相試験（R1500-HV-1214 試験、R1500-CL-1321 試験、R1500-CL-1642 試験）に参加した健康被験者 183 例、1 つの第 2 相試験（R1500-CL-1331 試験）及び 2 つの第 3 相試験（R1500-CL-1629 試験、R1500-CL-1719 試験）でエビナクマブの IV 製剤と SC 製剤を投与された HoFH 患者 95 例を含めた、計 6 つの臨床試験から得られた統合データを用いて構築した。基本モデルとして、線形性の消失過程及び非線形性の消失過程（ミカエリス・メンテン型）が並行する、様々の 2-コンパートメント PK モデルを評価した。検討対象とする共変量を、一般的なステップワイズ変数増加法及び変数減少法で評価した。共変量としては性別、年齢、人種、身長と体重、疾患の種類、疾患に対する併用

薬、ベースラインの ANGPTL3、TG、及び LDL-C の測定値などを事前に設定した。検定のための最終的な共変量は、生物学的な妥当性と探索的解析に基づいて選択した。

母集団 PK 解析は、NONMEM®プログラムバージョン 7.3（ICON Development Solutions, Ellicott City, MD）を用いて、相互作用を考慮した条件付一次近似（FOCE-I）法又は Monte-Carlo importance sampling assisted by mode a posteriori（IMPMAP）法を用いて実施した。

モデルの開発は Module 5.3.3.5 R1500-PK-19139-SR-01V1 に記載する。

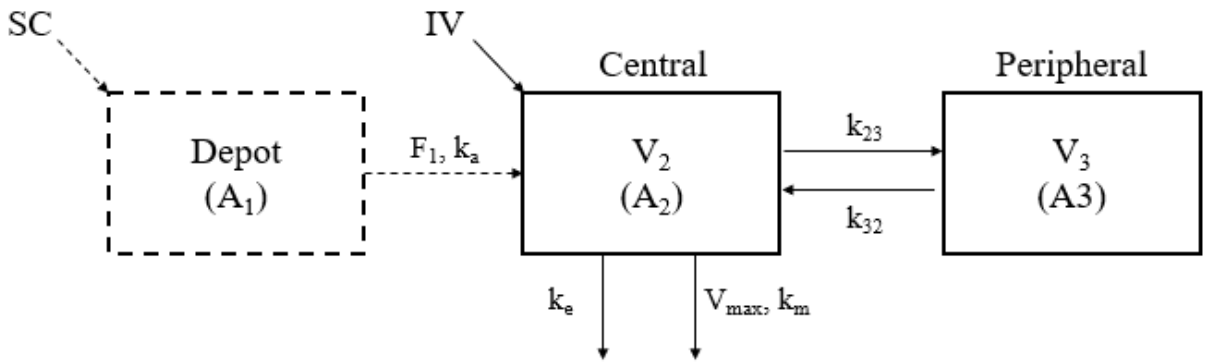
結果

基本モデルとして、線形性の消失過程及び非線形性の消失過程（ミカエリス・メンテン型）が並行する、2-コンパートメント PK モデル（Figure 18）を選択した。残差変動は、付加及び比例誤差モデルを合わせてモデル化した。最終モデルには、以下の統計的に有意な共変量を含めた：

- 体重が線形クリアランスに及ぼす影響（パワーモデル）
- 体重が分布容積に及ぼす影響（パワーモデル）
- 疾患の状態が最大消失速度（V_{max}）に及ぼす影響（HoFH 患者 vs 健康被験者）
- ベースラインの ANGPTL3 濃度が V_{max} に及ぼす影響（パワーモデル）

最終モデルのためのパラメータ推定値は Table 3 に示す。解析対象データセット内の、ベースライン時の ANGPTL3 又は体重の最大値や最小値がある HoFH 患者について定常状態で予測される曝露量は、典型的な患者から 30%を超えて逸脱することはなく、患者間変動（BSV）の分布が示す、各曝露パラメータのばらつきの範囲内であった（Figure 19）。事後的 C_{trough} 予測値の 5 パーセンタイルは、線形クリアランスが大きく寄与する範囲（Table 9、111mg/L）で、標的に対する作用が最大であり、すなわち LDL-C 低下が最大となることが予想された。事後的に予測された定常状態の曝露量は、ベースラインの体重、ANGPTL3、及び人種のカテゴリーにおいて同様の範囲内であった（Table 4）。すなわち、いずれの共変量も、エビナクマブの AUC_{tau} 又は定常状態の C_{trough} 及び C_{max} に臨床的意義のある影響を及ぼすことはないと判断された（Module 5.3.3.5 R1500-PK-19139-SR-01V1; Figure 19）。

Figure 18: Evinacumab Model Structure Schematic



Source: Module 5.3.3.5 R1500-PK-19139-SR-01V1 Figure 4

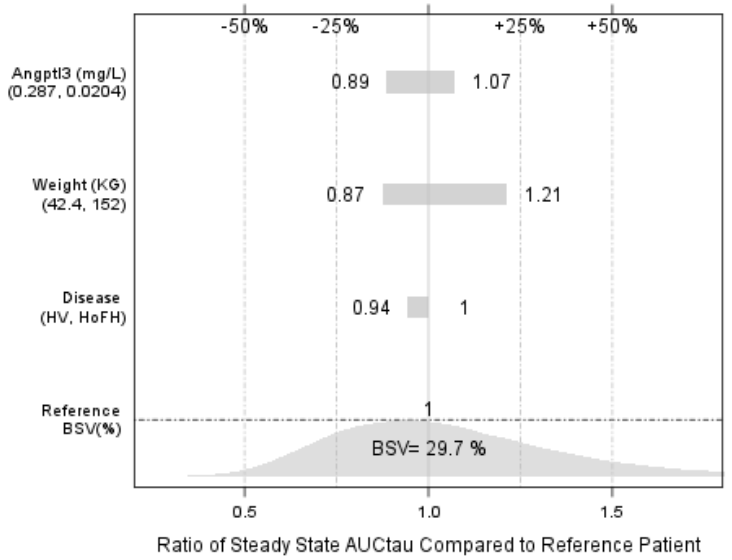
Table 3: Population Pharmacokinetic Parameters for the Final Evinacumab Covariate Model

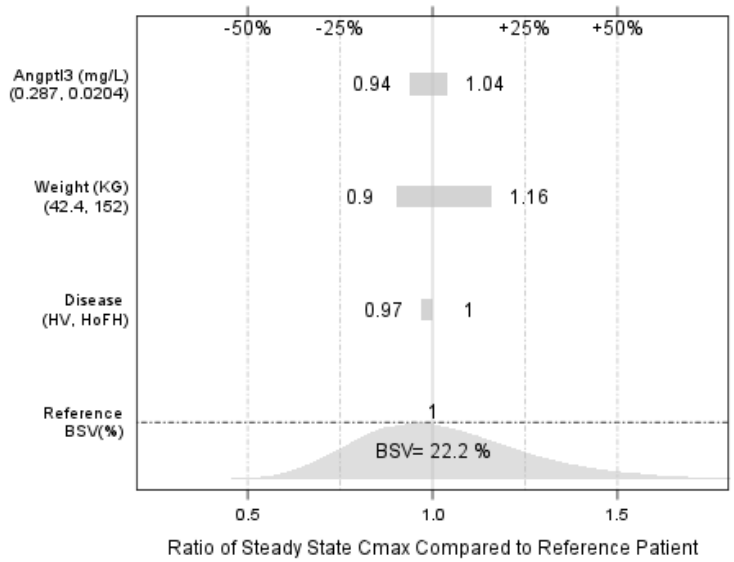
Parameter (units)	**Population Estimate (RSE)**
PK Parameter	
Linear Clearance (mL/day for 74.1 kg subject)	95.0 (3.40)
Central Volume (L for 74.1 kg subject)	2.56 (1.67)
F for SC dose	0.714 (1.55)
K23 (1/day)	0.109 (10.4)
K32 (1/day)	0.124 (10.4)
V_{max} (mg/day)	3.16 (2.01)
Km (mg/L)	1.02 (9.31)
Absorption lag time (day)	0.168 (8.20)
Ka (1/day)	0.181 (10.6)
Covariates	
Weight ~ Central V	0.875 (5.37)
Weight ~ Linear Clearance	0.75 (Fixed)
AngPTL3 ~ V_{max}	0.405 (9.98)
Disease state ~ V_{max}	-0.289 (24.7)
OMEGA Correlation Matrix	
σ (η(Cl))	0.355 (10.5)
σ (η(2,1))	0.213 (23.2)
σ (η(V))	0.213 (7.65)
σ (η(Ka))	0.686 (14.8)
σ (η(Alag1))	1.19 (5.55)

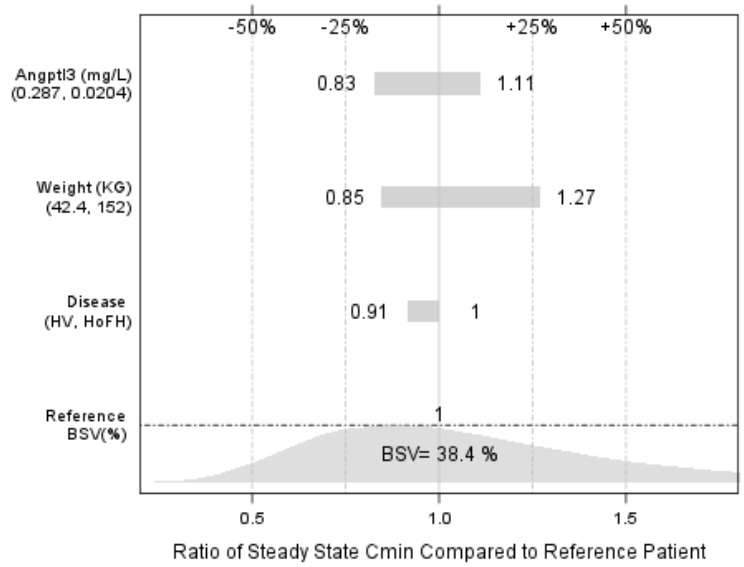
Parameter (units)	Population Estimate (RSE)
PK Parameter	
Residual Error	
σ Additive (mg/L)	0.303 (9.01)
σ Proportional (CV%)	0.189 (2.02)

PK = Pharmacokinetic; RSE = Relative standard error
The peripheral volume is 2.25 L, calculated using central volume, K23 and K32.
Source: Module 5.3.3.5 R1500-PK-19139-SR-01V1 Table 3

Figure 19: Effect of Statistically Significant Covariates on Post-Hoc Steady-State Evinacumab Exposure - AUC_{tau}, C_{max} and C_{min}







ANGPTL3 = Angiopoietin-like 3 protein; AUC_{tau} = Area under the concentration time curve over the dosing interval; BSV = Between subject variability; C_{max} = Maximum concentration; C_{trough} = Minimum concentration; HoFH = Homozygous familial hypercholesterolemia; HV = Healthy volunteer.
A reference patient is a HoFH patient with median weight of 74.1 kg and median baseline ANGPTL3 of 0.08 mg/L.
Source: Module 5.3.3.5 R1500-PK-19139-SR-01V1 Figure D

Table 4: Summary (Mean ± SD) of Individual Post-hoc Estimates of Exposure at Steady-state (AUC_{tau}, C_{max} and C_{trough}), Categorized by Covariates

Covariates	**Categories**	**N**	**%**	**$AUC_{tau(SS)}$ mg*day/L**	**$C_{max(SS)}$ mg/L**	**$C_{trough(SS)}$ mg/L**
Weight (kg)	≤ 60 kg	19	20.0	7898.6 (1181.4)	571.4 (87.2)	171.8 (40.1)
	60-80 kg	45	47.4	10395.8 (3200.1)	689.7 (146.7)	245.6 (102.7)
	> 80 kg	31	32.6	11590 (3099.4)	761.3 (163.7)	275.8 (91.9)
Angptl3 (mg/L)	≥ 0.08	48	50.5	9580.1 (2653.2)	659.5 (150.5)	217.6 (75.8)
	< 0.08	47	49.5	11007 (3446.1)	719.9 (158.9)	264.3 (109.7)
Age (years)	≥ 40	50	52.6	10600.5 (3477.6)	701.7 (180.4)	250.5 (104)
	< 40	45	47.4	9936.7 (2707.1)	675.7 (126.3)	229.8 (87.3)
LDL-C (mg/dL)	≥ 211	48	50.5	10195.1 (2816.3)	681.7 (137.9)	238.8 (87.4)
	< 211	47	49.5	10378.9 (3463.7)	697.2 (175.2)	242.6 (105.9)
Trig (mg/dL)	≥ 91	48	50.5	10247.5 (3126.5)	686.9 (147.4)	239.7 (97.2)
	< 91	47	49.5	10325.4 (3182.4)	692 (167.5)	241.7 (96.8)
PCSK9 inhibitor	No	33	34.7	10125.5 (3277.2)	691.9 (160.2)	233.1 (100.8)
	Yes	62	65.3	10371.5 (3084.8)	688.1 (156.3)	244.7 (94.7)
Statin	High	71	74.7	10566.3 (3042.5)	704 (156.6)	248.5 (93)
	Low/No	24	25.3	9456.8 (3332.2)	646.1 (152.6)	217.5 (105)
Apheresis	No	65	68.4	10554 (3163.8)	699.9 (160.2)	249.1 (97.2)
	Yes	30	31.6	9705.3 (3051.7)	666.7 (149.4)	222.6 (94)
Sex	Female	47	49.5	9267 (2447.8)	642.6 (134)	209.4 (72.7)
	Male	48	50.5	11283.8 (3430.9)	735.2 (165.2)	271.4 (107.3)
Race	White	68	71.6	10542.2 (3065.9)	697.7 (159)	249.4 (93.8)
	Other	27	28.4	9640.9 (3281.6)	668.6 (152.1)	218.8 (101.5)

Angptl3 = Angiopoietin-like protein 3; AUC_{tau} = Area under the concentration-time curve over the dosing interval; C_{max} = Maximum concentration; C_{trough} = Minimum concentration; PCSK9 = Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9; Trig = Fasting triglyceride
Note: Statin high: rosuvastatin (≥ 20 mg) or atorvastatin (≥ 40 mg), otherwise as “Low/No”. Anti-PCSK9 treatments include alirocumab and evolocumab.
Source: Module 5.3.3.5 R1500-PK-19139-SR-01V1 Table C

2.4.1.1. 成人患者の母集団 PK モデルの更新

Module 5.3.3.5 R1500-PK-19139-SR-01V1 で報告されているように、小児患者データの母集団 PK 解析時に、以前の成人患者データセットで BLQ と表示された検体数に誤りがあることが判明した。そのため、成人患者モデルを修正したデータセットに再適合させた。成人患者モデルの新しいパラメ

ータ推定値は、以前の成人患者モデルで報告された推定値とほぼ一致していた（Module 5.3.3.5 R1500-PK-22070-SR-01V1 Table 10）。

2.4.2. 小児患者における母集団薬物動態解析

目的

小児患者における母集団 PK 解析の主要目的は以下のとおりであった：

1. R1500-CL-17100 試験のパート A とパート B に参加した HoFH 小児患者（5～11 歳）におけるエビナクマブ PK を記述する上で、既存のエビナクマブ成人患者の PK モデルの妥当性を評価する
2. HoFH 小児患者について、経験ベイズ推定値に基づいて個別の定常状態の曝露量の推定値を得て、予測曝露量を HoFH 小児患者と HoFH 成人患者で比較する

方法

成人（及び青年）患者におけるエビナクマブの PK の特徴を解析するために使用した既存の PopPK モデル（Module 5.3.3.5 R1500-PK-19139-SR-01V1）を用いて、R1500-CL-17100 試験のパート A とパート B に参加した HoFH 小児患者におけるエビナクマブの PK を外部 VPC で評価し、既存のモデルが試験に参加した幼い小児でみられたエビナクマブ濃度データを適切に予測できるかどうかを判定した。また個別の患者データに対して VPC 解析を実施し、シミュレーションで実施したエビナクマブ濃度の 90% PI と観察された濃度を時間の関数として比較した。

追加解析では、既存の成人 PopPK モデルに含めた 6 試験から得られた併合データと R1500-CL-17100 試験のパート A とパート B から得たデータを合わせて、すべてのパラメータを再度推定した。既存の成人 PopPK モデル（Section 2.4.1.1 参照）で誤って BLQ と表示した R1500-CL-1642 試験の追加の定量可能な PK 検体 488 個も解析に含めた。更新したデータセットを用いた PopPK モデルでの PK パラメータの推定値は、既存のモデルにおける PK パラメータとほぼ一致し、PK パラメータの個体間変動も 2 モデル間で同様であったため（Module 5.3.3.5 R1500-PK-22070-SR-01V1 Section 7）、これらの追加のデータを含めた後に新たな共変量が特定されるとは予想されなかった。線形クリアランスの体重指数（weight exponent）は既存のモデルでは 0.75 に固定されていたが、最終モデルで推定し、R1500-CL-17100 試験から得られた小児データを含めたことに伴い体重の範囲を広げた。この結果得られた最終モデルを内部 VPC で評価し、HoFH 小児患者と成人患者について個別の PK パラメータと曝露量の指標の推定値を事後的に得るためにその最終モデルを使用した。

HoFH 小児患者（5～11 歳）を対象としたエビナクマブの母集団 PK の特性を、NONMEM® 7.4.1（ICON Development Solutions, Ellicott City, Maryland）を使用した非線形混合効果モデリングで評価した。

モデルの開発は Module 5.3.3.5 R1500-PK-22070-SR-01V1 に記載する。

結果

上述のように（Section 2.3.6）、パート A に参加した HoFH 小児患者 6 例に単回投与したときのデータを併合した外部 VPC プロットでは、観察されたデータの 5、50、95 パーセンタイル値が、全体として既存の成人患者モデルで予測された 90% CI 内に含まれていた（Module 5.3.3.5 R1500-PK-22070-SR-01V1 Section 6.2）。個別の VPC プロットから、全 6 例の観察データが 90% PI に含まれることが示された。Section 2.4.1.1 に記述された既存の成人患者母集団 PK モデルを更新したデータセットを用いて小児患者 6 例の解析を再度実施したところ、一致した結果が得られた（Module 5.3.3.5 R1500-PK-22070-SR-01V1 Section 7）。

パート B に参加した HoFH 小児患者 14 例から得られた併合データの VPC プロットは、既存の成人患者モデルの予測値が観察された濃度データ（最初の 4 回の投与について、投与前と投与後の時点で得た）の 5、50、95 パーセンタイル値よりも過大推定していると考えられた。個別の VPC プロットを検討したところ、観察されたデータは小児患者 14 例中 12 例では 90% PI の中に含まれており、2 例では観察データが予測された 90% PI 未満であることが示された。全体として外部 VPC 解析では、成人患者データを用いて開発したモデルは小児患者でのエビナクマブ濃度を適切に予測していたが、観察された曝露量はやや過大に予測されている可能性があることが示唆された。

モデルを改善するために、既存の成人患者モデル（6 試験からのデータを含む）から得られたすべてのパラメータについて、7 試験（R1500-CL-17100 試験を含む）から得られた併合データを用いて再度推定した。得られた最終モデル（R1500-CL-17100 試験を含めた 7 試験）から得られた PK パラメータ推定値を、既存の成人患者モデルで得られた PK パラメータと比較し、Table 5 に要約する。

Table 5: Comparison of Population PK Parameter Estimates for the Existing Adult Model and the Final Model Including R1500-CL-1700

Parameter (units)	**Final Model with Combined Data (7 studies) Including Study R1500-CL-17100 Parts A and B [a]**			**Existing Model (6 studies) [b] Run 165**	**Percent Difference**
	Population Estimate	**Percent RSE**	**95% CI**	**Population Estimate (RSE)**	
PK Parameter					
Clearance (L/day for 74.1 kg subject)	0.0967	3.82	(0.0895, 0.104)	0.101 (0.0311)	-4.26
Central Volume (L for 74.1 kg subject)	2.76	1.91	(2.66, 2.87)	2.59 (0.0170)	6.56
KA (1/day)	0.179	7.46	(0.153, 0.205)	0.179 (0.0845)	0
F for SC dose	0.753	1.90	(0.725, 0.781)	0.748 (0.0168)	0.67

Parameter (units)	Final Model with Combined Data (7 studies) Including Study R1500-CL-17100 Parts A and B [a]			Existing Model (6 studies) [b] Run 165	Percent Difference
	Population Estimate	Percent RSE	95% CI	Population Estimate (RSE)	
K23 (1/day)	0.0883	8.02	(0.0744, 0.102)	0.135 (0.0770)	-34.6
K32 (1/day)	0.102	8.42	(0.0854, 0.119)	0.150 (0.0777)	-32.0
V_{max} (mg/L/day)	3.09	3.27	(2.89, 3.29)	3.18 (0.0150)	-2.83
K_m (mg/L)	1.56	15.5	(1.09, 2.04)	1.01 (0.113)	54.5
Absorption lag time (days)	0.147	14.2	(0.106, 0.188)	0.142 (0.170)	3.52
Covariates					
V~Baseline Weight (centered on 74.1 kg)	0.685	8.21	(0.574, 0.795)	0.870 (0.0789)	-21.3
Linear Clearance ~ Baseline Weight (centered on 74.1 kg)	0.787	10.9	(0.619, 0.954)	0.75 (Fixed)	4.93
V_{max} ~Baseline AngPTL3 (centered on AngBL of 0.0941 mg/L)	0.438	15.7	(0.304, 0.573)	0.461 (0.0756)	-4.99
V_{max} ~Disease state (reference: healthy volunteers)	-0.251	22.5	(-0.362, -0.141)	-0.352 (0.0829)	-28.7
Inter-Individual Variability (%CV)					
CL	39.6		(34.6, 44.1)	36.0	
ρ (CL, V)	0.247			0.190	
V	25.6		(21.8, 29)	21.7	
Ka	81.9		(64.2, 98.8)	74.6	
Alag	164		(110, 227)	116	
Residual Error					
Additive (mg/L)	0.334	8.97	(0.275, 0.393)	0.339 (0.0637)	
Proportional (CV)	0.191	2.34	(0.182, 0.200)	0.192 (0.0181)	

PK, pharmacokinetic; RSE, relative standard error; CI = Confidence interval; C = coefficient of variation; Ka = Absorption rate constant for SC administration; SC = Subcutaneous; F = Bioavailability for SC administration; K23/K32 = Intercompartment rate constants; Km, concentration achieving half of the maximum elimination rate; V_{max} = Maximum elimination rate; V = Central volume;CL, clearance; AngBL, baseline angiopoietin-like 3 (AngPTL3); Alag, lag time for SC absorption.

[a] Includes an additional 488 quantifiable PK samples from Study R1500-CL-1642 which had been mislabeled as BLQ in the existing model (Module 5.3.3.5 R1500-PK-19139-SR-01V1).

[b] Reference: Population Pharmacokinetic Modeling Report Module 5.3.3.5 R1500-PK-19139-SR-01V1

Source: Module 5.3.3.5 R1500-PK-22070-SR-01V1 Table 5

R1500-CL-17100 試験のパート A とパート B から得られたデータを含めた最終モデルを内部 VPC で評価した。試験のパート A で単回投与したときのデータと、パート B から得られたスパースデータを併合した VPC プロットは、外部 VPC と比べ、観察された濃度データの 5、50、95 パーセンタイル値に対する過大推定の程度が緩和された。さらに個別の VPC プロットでは、以前の外部 VPC では適切に予測できなかった患者データについて、シミュレーションで実施した 90% PI と観察された濃度データがよりよく一致した。全体として、内部 VPC プロットは R1500-CL-17100 試験のパート A とパート B の双方について、最終モデルで観察された濃度データを十分に予測できることが示された。

7 つの臨床試験（R1500-CL-17100 試験を含む）から得られた成人、青年、及び小児患者のデータを用いた最終モデルを使用し、R1500-CL-17100 試験の小児患者について、成人／青年患者と同様に、経験ベイズ推定値を得た（Module 5.3.3.5 R1500-PK-22070-SR-01V1 Table 6）。線形クリアランスは小児患者では小さかったが、体重で補正したクリアランスは成人患者よりも大きく、体重に基づいた投与では曝露量が低くなった。

小児患者と成人患者に対し体重に基づいた投与レジメン（15 mg/kg IV Q4W）でエビナクマブを投与したときに予測される曝露量［すなわち $C_{min,ss}$、定常状態における最高濃度（$C_{max,ss}$）、定常状態における平均濃度（$C_{avg,ss}$）、及び AUC_{ss}］を、Table 6 に要約する。予測された平均曝露量は小児患者では成人患者より低かったが、分布（5 パーセンタイルと 95 パーセンタイル）は 2 つの年齢群で重なっている。

Table 6: Post-hoc Exposure Predictions for Evinacumab in Children (age 5 to 11 years), Adolescents (age 12 to 17 years) and Adults (≥ 18 years) with HoFH Receiving Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W Using Final Model

Parameter			Mean (SD)		Median (5th, 95th)	
			1st Dose	SS	1st Dose	SS
C_{min} (mg/L)	Children	20	54.8 (19.8)	174 (74.1)	60.6 (19.8, 80.6)	185 (44.7, 276)
	Adolescents	3	76.4 (21.5)	182 (81.5)	79.8 (56.1, 94.4)	138 (132, 262)
	Adults	84	95.4 (31.1)	266 (120)	91.8 (52.5, 151)	234 (115, 508)
C_{max} (mg/L)	Children	20	270 (49.9)	444 (111)	267 (212, 346)	470 (285, 587)
	Adolescents	3	454 (182)	635 (179)	393 (318, 631)	668 (464, 782)
	Adults	84	453 (96.7)	718 (183)	452 (315, 591)	691 (473, 1031)
C_{avg} (mg/L)	Children	20	110 (25.9)	257 (86.4)	111 (75.6, 147)	271 (112, 363)
	Adolescents	3	167 (46.4)	308 (86.8)	171 (124, 207)	304 (231, 387)
	Adults	84	184 (43.3)	401 (139)	181 (126, 261)	377 (235, 670)
AUC_{tau} (mg·day/L)	Children	20	3092 (725)	7187 (2419)	3104 (2115, 4124)	7584 (3140, 10160)
	Adolescents	3	4664 (1299)	8611 (2431)	4776 (3459, 5791)	8515 (6458, 10831)
	Adults	84	5165 (1212)	11222 (3887)	5064 (3537, 7308)	10546 (6568, 18749)

C_{min} = Minimum concentration; $C_{max,}$ = Maximum concentration; $C_{avg,}$ average concentration; $AUC_{tau,}$ area under the concentration time curve for a dosing interval (tau); HoFH = Homozygous familial hypercholesterolemia; IV = Intravenous; N = Number of subjects; SD = Standard deviation; SS = Steady-state; Q4W = Every 4 weeks.
Source: Module 5.3.3.5 R1500-PK-22070-SR-01V1 Table 7

また、エビナクマブ濃度について小児患者と成人患者で比較した（Module 5.3.3.5 R1500-PK-22070-SR-01V1 Figure 10）。小児患者で個別に予測した定常状態での曝露量は、成人患者で予測した曝露量の分布にほぼ含まれていたが、小児患者の曝露量は全体として成人患者の曝露量（中央値）よりも低かった。

小児患者ではエビナクマブ曝露量が低かったが、Week 24 時点の LDL-C 低下は小児患者と成人患者で同程度であった（Section 1.7）。これらの結果から、小児患者に 15 mg/kg IV Q4W で投与したときの定常状態におけるエビナクマブ曝露量で、標的に対する最大の作用が達成されることが示唆された。

2.4.3. 母集団薬物動態／薬力学解析

目的

HoFH 患者から得られた併合データを用いた母集団 PK/PD（PopPK/PD）解析の目的は以下のとおりであった：

1. エビナクマブ濃度とLDL-C低下の潜在的な関係を探索し、母集団のPD及び個別のPDパラメータを推測する

2. PD パラメータの潜在的な変動を説明し、臨床的に関連のある共変量を探索し特徴を解析する方法

PopPK/PD モデルには、第 2 相試験である R1500-CL-1331 試験及び第 3 相試験である R1500-CL-1629 試験と R1500-CL-1719 試験に参加した HoFH 患者 95 例から得られたデータを含めた。

母集団 PD 解析には逐次的 PK/PD 推定アプローチを採用し、上記の PopPK モデル（Section 2.4.1）で推定した個別の PK パラメータをインプットの一部として使用した。NONMEM®（バージョン 7.3 以降、ICON Development Solutions, Ellicott City, Maryland）を使用し、非線形混合効果モデルを採用した。LDL-C の絶対値をモデルの適合に使用した。モデルの適用にあたっては、事後的推定とシミュレーションでベースラインからの LDL-C 低下率（%）を得算出した。

PK/PD 基本モデルの構造は、観察されたデータとエビナクマブの作用機序に基づいて作成した。構造モデルとして indirect inhibitory turnover モデルを評価した。PD パラメータについて検討する共変量は、主に生物学的な妥当性に基づいて事前に特定し、一般的なステップワイズ変数増加法及び変数減少法を用いて評価した。事前に特定した共変量は、性別、年齢、人種、身長と体重、併用薬、ベースラインの ANGPTL3、TG、及び LDL-C の測定値であった。

モデルの開発を Module 5.3.3.5 R1500-PK-19139-SR-01V1 に記載する。

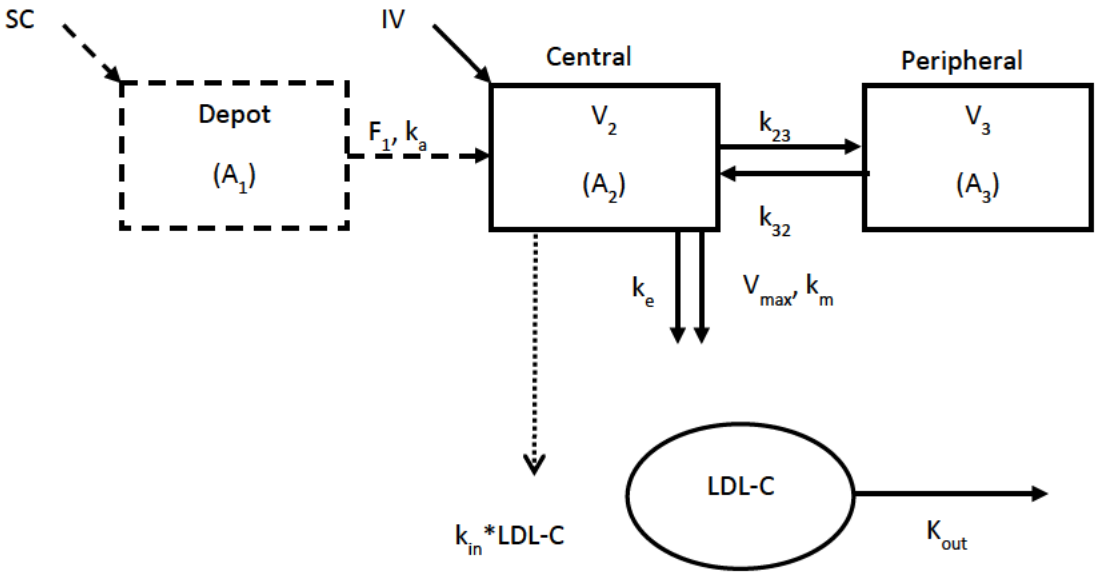
結果

LDL-C の形成を阻害するエビナクマブ濃度について、indirect inhibitory turnover モデルは、データを最もよく記述することが分かった（Figure 20）。このモデル構造は作用機序に一致しており、エビナクマブが LDLR の有無にかかわらず LDL-C 形成の上流にある超低比重リポタンパク（VLDL）プロセッシングとクリアランスを促進することで LDL-C を低下させる。

最終モデルについてパラメータ推定値を Table 7 に要約する。最大阻害（I_{max}）のパラメータの有意な共変量として体重と人種（非白人）が、最大活性を 50%阻害する薬剤濃度（IC_{50}）の共変量がベースラインの LDL-C であることが特定され、これらの共変量によってエビナクマブ曝露量と独立した PD の患者間変動の一部を説明されることが示された。ベースラインの体重又は LDL-C が最小値又は最大値である非白人患者と、ベースラインでの体重と LDL-C が中央値である白人患者とを比べると LDL-C 反応の偏差は 15%～36%であり、臨床試験でみられた PD の変動の範囲内であった（Figure 21）。Week 24 の事後予測に基づくと、LDL-C のベースラインからの平均低下率はアジア系患者（全て日本人）で 46%、白人患者で 51%であった（Table 8）。ベースラインの体重が中央値である 71 kg を超えていた患者又は 71 kg 未満であった患者では、Week 24 における LDL-C の平均低下率はそれぞれ 46%及び 55%と予測された。ベースラインの LDL-C が中央値である 211 mg/dL を超えていた患者又は 211 mg/dL 未満であった患者では、Week 24 の LDL-C 平均低下率はそれぞれ 56%及び 44%と予測された。これらの変動は患者のエビナクマブ曝露量とは独立しており、臨床試験でみられた固有の反応変動の範囲内であった。

15 mg/kg IV Q4W に代わる別のレジメンについてシミュレーションを実施し、用量の選択を裏付けた。この結果、5 mg/kg IV Q4W は 15 mg/kg IV Q4W に比べ有効性が著しく低く、より高用量である 20 mg/kg IV Q4W 投与レジメンは 15 mg/kg に比べ LDL-C をさらに低下させるうえで、意義のある効果はないことが明らかになった（Table 13; Module 5.3.3.5 R1500-PK-19141-SR-01V1）。

Figure 20: A General Structural Representation of Modeling LDL-C Concentrations as a Function of Evinacumab Concentration



Equation 1 $$\frac{dLDLC}{dt} = Kin \cdot \left(1 - \frac{Imax \cdot Conc}{IC50 + Conc}\right) - Kout \cdot LDLC$$

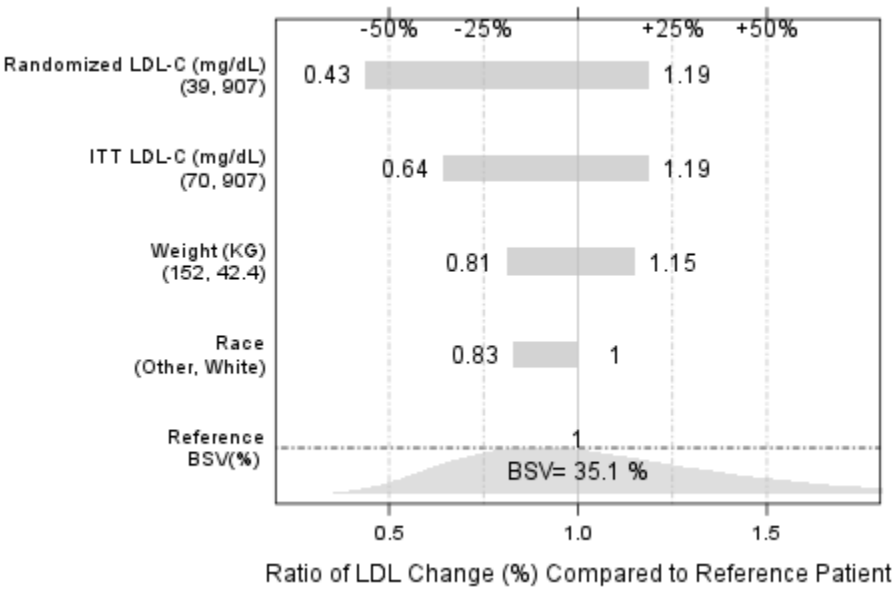
Source: Module 5.3.3.5 R1500-PK-19141-SR-01V1 Figure 1

Table 7: Parameter Estimates for the Final PK/PD Model

Parameter Name	Point Estimate (CV%)	Bootstrap Median (2.5th, 97.5th percentiles)
Typical value		
K_{in} (1/day)	38.99 (14.2)	39.17 (31.44,50.16)
I_{max} (%)	0.74 (1.5)	0.74 (0.7,0.8)
IC_{50} (mg/L)	57.4 (20.3)	56.68 (33.22,89.17)
Covariate		
IC_{50} ~ Baseline LDL (power)	-1.17 (22.1)	-1.14 (-1.99,-0.51)
I_{max} ~ Weight (power)	-0.27 (12.3)	-0.3 (-0.68,-0.04)
I_{max} ~ Race	0.83 (3.9)	0.83 (0.72,0.9)
Inter-Individual Variability (η)		
σ (η(IC_{50}))	3.11 (20.3)	3.12 (1.78,5.44)
σ (η(Kin))	0.47 (38.6)	0.41 (0.15,0.78)
Residual Error		
σ prop.	0.18 (4.1)	0.18 (0.13,0.22)
σ add. (mg/dL)	-17.97 (4.7)	-17.63 (-23.69,-5.53)

IC_{50} = Concentration producing 50% inhibition; I_{max} = Concentration producing maximum inhibition; Kin = Zero-order rate constant for input or production response; PD = Pharmacodynamic; PK = Pharmacokinetic; %CV = Coefficient of variance (100% * SD/parameter estimates).
For presentation, the covariate of race on I_{max} is the exponents of -0.19 from the estimates.
The expression of the covariate effect including are: IC_{50}=57.3976 * (baseline LDL /211)** (-1.16801); I_{max}=0.743459 * (Weight /71)** (-0.273679) * exp (RAC1*-0.191248); Race were coded as White and others
Source: Module 5.3.3.5 R1500-PK-19141-SR-01V1 Table 10

Figure 21: Effect of Statistically Significant Covariates on Percentage of LDL-C Reduction from Baseline at Week 24



BSV = Between subject variability; ITT = Intent to treat population (LDL baseline > 70mg/dL); LDL-C = Low-density lipoprotein cholesterol; Randomized: all patients included in the randomization of study 1629.
Reference patient is a White HoFH patient with baseline LDL-C of 211 mg/dL and weight 71 kg.
Source: Module 5.3.3.5 R1500-PK-19141-SR-01V1 Figure 19

Table 8: Summary of Individual Post-hoc Estimates of LDL-C Concentration Endpoints at 24 Weeks Categorized by Covariates

Covariates	Categories	N	Baseline LDL	Percent change from baseline of LDL-C at 24 weeks (%), Mean (SD)	LDL-C ≤ 100 mg/dL at 24 weeks (%)
LDL-C (mg/dL)	≥ 211	48	387.7 (155.1)	56.2 (15.9)	22.9
	< 211	47	144.1 (43.2)	44.2 (18.2)	83.0
Age (years)	≥ 40	50	203.7 (122.6)	46.6 (18.4)	66.0
	< 40	45	337.7 (182.5)	54.5 (16.9)	37.8
Weight (kg)	≥ 71 kg	48	237.3 (121.6)	46 (17.9)	52.1
	< 71 kg	47	297.7 (200.3)	54.7 (17.3)	53.2
Trig (mg/dL)	≥ 91	48	263.8 (193.3)	42.5 (19)	45.8
	< 91	47	270.6 (137.5)	58.3 (12.9)	59.6
Angptl3 (mg/L)	≥ 0.08	48	272.6 (188.2)	53.2 (17)	56.2
	< 0.08	47	261.6 (144.3)	47.3 (18.7)	48.9
PCSK9 inhibitor	No	33	301.1 (170.3)	48.2 (18.3)	39.4
	Yes	62	249.1 (164)	51.4 (18)	59.7
Statin	High	71	267.4 (154.7)	51.1 (18.8)	52.1
	Low/No	24	266.5 (203.5)	47.9 (15.7)	54.2
Apheresis	No	65	262.6 (186.6)	50.3 (19.9)	61.5
	Yes	30	277 (116.5)	50.4 (13.6)	33.3
Sex	Female	47	287.5 (198.5)	53.4 (16.1)	55.3
	Male	48	247.3 (128.5)	47.3 (19.4)	50.0
Race	Asian	10	234.2 (96.5)	45.9 (11.7)	50.0
	Black	3	209.3 (194.2)	46.4 (7.1)	66.7
	Other	14	315 (183)	48.9 (13.5)	28.6
	White	68	264.7 (171.9)	51.4 (19.9)	57.4

Note: continuous variables were dichotomized at the median value, Trig: fasting triglyceride; Statin high: rosuvastatin (≥20 mg) or atorvastatin (≥40 mg), otherwise as “Low/No”. Anti-PCSK9 treatments include alirocumab and evolocumab. Race was defined in four groups, while it was grouped into White and other in parameter estimation to get higher frequency within groups. The unequal count between age groups for 6 patients are at age 40.
Source: Module 5.3.3.5 R1500-PK-19141-SR-01V1 Table 14

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1. 健康被験者を対象とした試験と HoFH 患者を対象とした試験間の薬物動態の比較

本臨床薬理の概要にデータを含めたエビナクマブの全 9 試験において、脂質高値以外は健康な被験者（高頻度サンプリング、第 1 相試験）、難治性高コレステロール血症患者（スパースサンプリング）、重度の高 TG 血症患者（スパースサンプリング）、及び HoFH 患者（スパースサンプリングと高頻度サンプリング）を対象として、エビナクマブ PK の特徴を解析した。

エビナクマブは可溶性タンパク ANGPTL3 に対するモノクローナル抗体である。総エビナクマブの濃度-時間プロファイルは、標的介在性の消失を特徴とする抗体の典型的なものであった。いずれの濃度でも線形性の非飽和的な消失経路と非線形性で標的介在性の消失経路がみられたが、観察された濃度-時間プロファイルは特定の濃度における主要な過程を反映している。血中濃度が不十分で標的介在性の経路が飽和されないときには、クリアランスは非線形（濃度依存的）である。エビナクマブの血中濃度が十分に上昇し、標的介在性の経路が飽和されると、エビナクマブの動態は線形の非飽和的クリアランスが大部分を占め、曝露量は用量に比例して増加する。

第 1 相試験では、高頻度サンプリングと NCA を用いて、脂質高値以外は健康な被験者を対象としてエビナクマブの単回又は反復投与後の総エビナクマブの濃度-時間プロファイルを評価した。第 2 相及び第 3 相試験では、HoFH 患者の大半からスパースサンプリングで PK 測定検体を得た。4 試験（R1500-CL-1331 試験、R1500-CL-1629 試験、R1500-CL-1719 試験、及び R1500-CL-17100 試験）の HoFH 患者におけるエビナクマブの PK の特徴を PopPK モデリングで解析した。

NCA と PopPK 解析から得られた PK パラメータを以下のセクションに示し、エビナクマブの PK を記述する。試験間での比較は主に、HoFH 患者と健康被験者に同程度の用量を投与した場合について考察する。

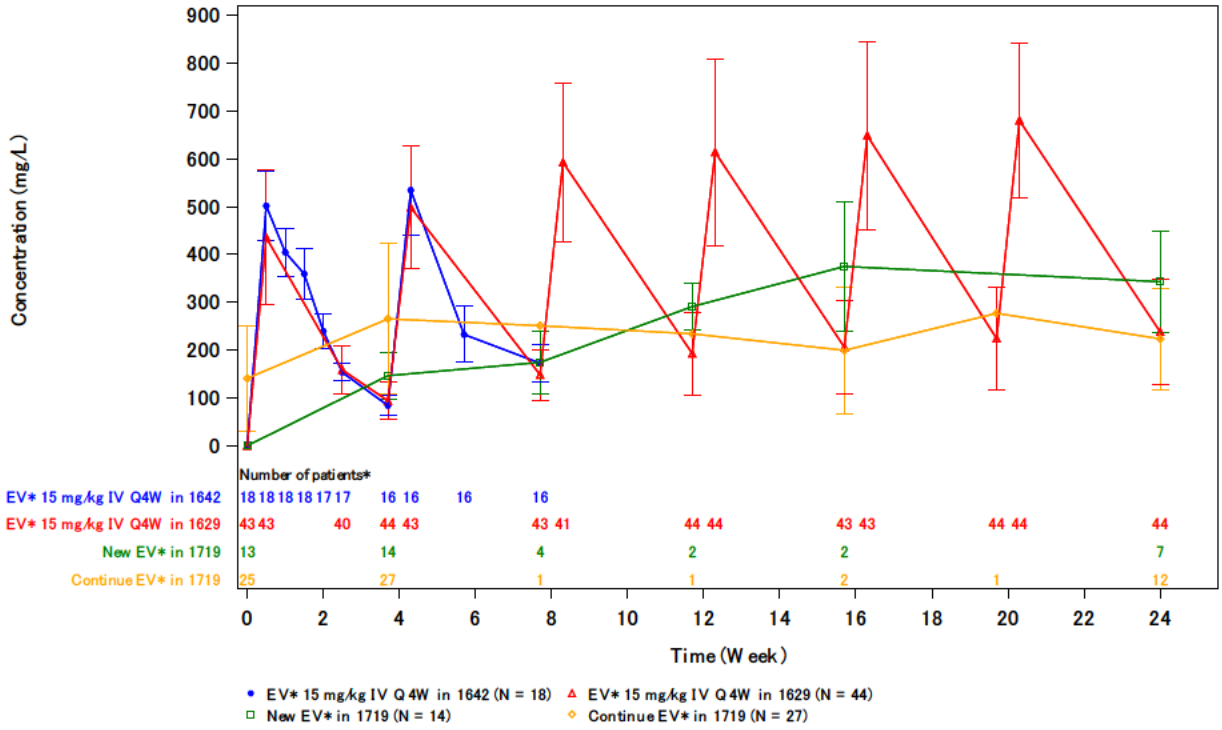
3.1.1. 臨床開発プログラム全体での薬物動態の概要

脂質高値以外は健康な被験者を対象とした 3 つの第 1 相試験を実施し、エビナクマブ単回及び反復投与後の PK を評価した。3 試験の用量と投与頻度は異なっていたが、エビナクマブは一貫して、標的介在性のクリアランスに典型的な非線形性の PK を示し、曝露量は低濃度では用量比例性を上回って増加し、高濃度では線形性かつ用量比例的な PK を示す傾向があった（Section 2.2）。健康被験者を対象とした第 1 相試験の結果と一致して、HoFH 患者を対象とした第 2 相 R1500-CL-1331 試験から得られた PK データも、標的介在性の消失を示唆する濃度-時間プロファイルを示した（Section 2.3.1）。

検討した IV 投与については、試験間で高い一致がみられた。臨床用量である 15 mg/kg IV Q4W では、エビナクマブの PK プロファイルは試験間でも、健康被験者と HoFH 患者間でも同様であった（Figure 22）。健康被験者を対象とした別の第 1 相試験で 20 mg/kg IV の投与も評価したが、全体と

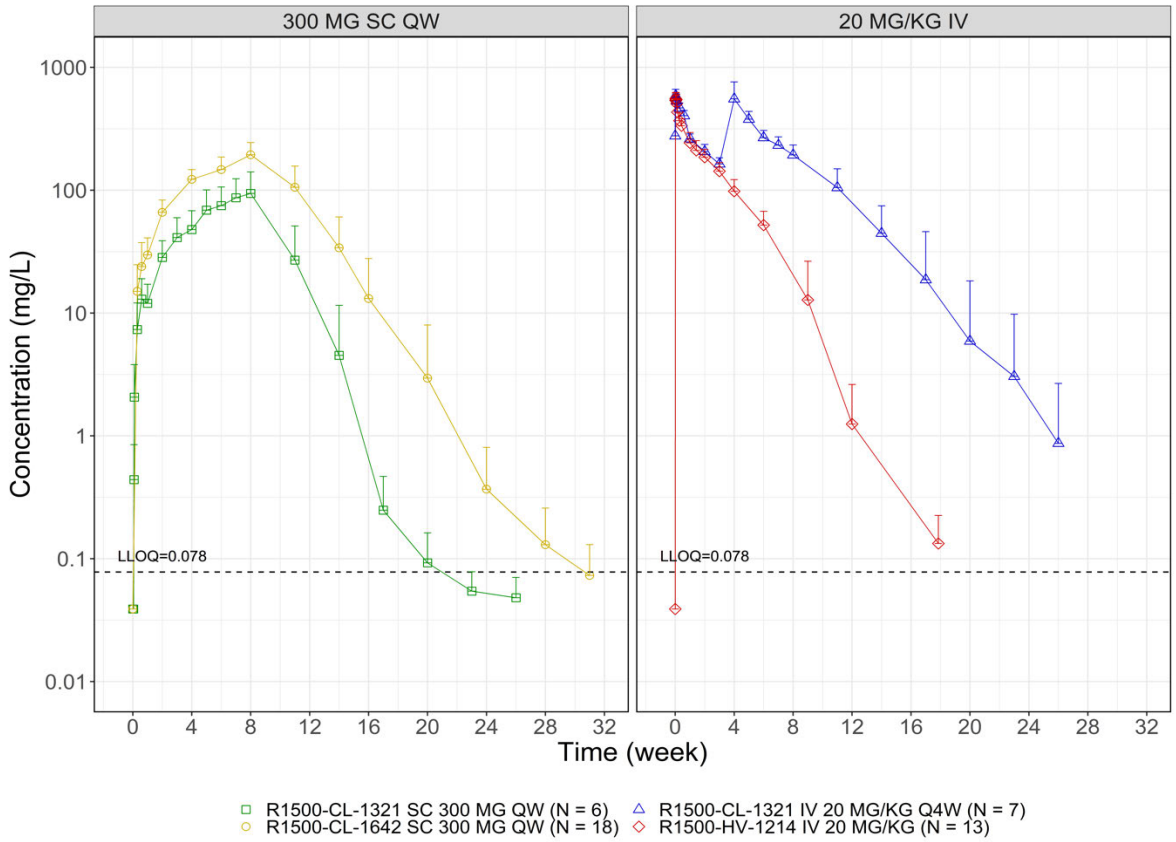
して試験間で一貫していた（Figure 23）。第 1 相及び第 2 相試験で評価した SC 投与の多くは試験間で同様の PK プロファイルを示したが、300 mg SC QW で投与した 2 つの第 1 相試験（R1500-CL-1321 試験、R1500-CL-1642 試験）の間ではやや違いがあった（Figure 23）。

Figure 22: Mean Concentration of Total Evinacumab (± SD) vs Time in Patients with HoFH (R1500-CL-1629, R1500-CL-1719) and in Healthy Subjects (R1500-CL-1642) Following Administration of 15 mg/kg IV Q4W



N = Number of patients.
Note: BLQs were set to 0. EV*=Evinacumab.
New Evinacumab: Patients without previous exposure to evinacumab. Continue Evinacumab: Patients who received evinacumab in a previous study (R1500-CL-1331 or R1500-CL-1629).
For Patients undergoing Apheresis procedure, pre-apheresis is the pre-dose. Post-apheresis concentrations are excluded. Pre and end of infusion concentrations are jittered to show peak and trough concentrations separately.
Placebo patients are excluded from 1629.
Interim data (cut-off date 24 September 2019) are included from 41 patients (Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719-CP-01V1) from 1719.
Imputation is not applied for the missing concentrations.
Source: Module 5.3.5.3 F_PCMN1_HoFH

Figure 23: Mean (+SD) Log-Scaled Concentration-Time Profiles of Total Evinacumab in Healthy Subjects Following 300 mg SC QW (R1500-CL-1642 and R1550-CL-1321) and 20 mg/kg IV (R1500-CL-1321 and R1500-HV-1214)



N=Number of healthy subjects.
Note: BLQs were set to LLOQ/2.
All studies were in healthy volunteers.
Source: Module 5.3.5.3 F_PCMNLOG_2PANEL

3.1.2. 吸収と分布

HoFH 患者にエビナクマブを 1 時間かけて IV 投与したとき、投与終了時点でピーク濃度に達した。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（Table 9）。

SC 投与後のエビナクマブの吸収は全体として良好で、PopPK で推定したバイオアベイラビリティは 71%であった。健康被験者に単回投与した後に観察された t_{max} 中央値は 2～5 日であった。

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 5.3.3.5 R1500-PK-19139-SR-01V1; Table 3）。

Table 9: Post-hoc Prediction of Exposure Parameters for Evinacumab in Patients with HoFH Following 15 mg/kg IV Q4W Dosing Using Population PK Model for the Adult Population

5 mg/kg IV Q4W N=95	**AUC_{tau} (mg*day/L)**		**C_{max} (mg/L)**		**C_{trough} (mg/L)**	
	1st dose	**SS**	**1st dose**	**SS**	**1st dose**	**SS**
Mean	1415	2405	170.7	194.1	15.74	43.27
SD	384	979	39.2	51.7	9.90	28.85
5%	906	1127	115.5	126.6	1.96	6.31
95%	2081	4384	230.2	292.5	35.63	102.10
15 mg/kg IV Q4W N=95	**AUC_{tau} (mg*day/L)**		**C_{max} (mg/L)**		**C_{trough} (mg/L)**	
	1st dose	**SS**	**1st dose**	**SS**	**1st dose**	**SS**
Mean	5114	10286	562	689	96.9	240.7
SD	1133	3138	118	157	29.7	96.5
5%	3634	6207	405	483	55.7	111.4
95%	7017	16209	739	970	151.2	438.4

SD = Standard deviation; SS = Steady-state; Steady-state AUC_{tau} is $AUC_{week\ 20\text{-}24}$; steady-state C_{max} is end of infusion concentration at week 20 and steady-state C_{trough} is pre-dose concentration at week 24.
Source: Module 5.3.3.5 R1500-PK-19139-SR-01V1 Table A

3.1.3. 排泄

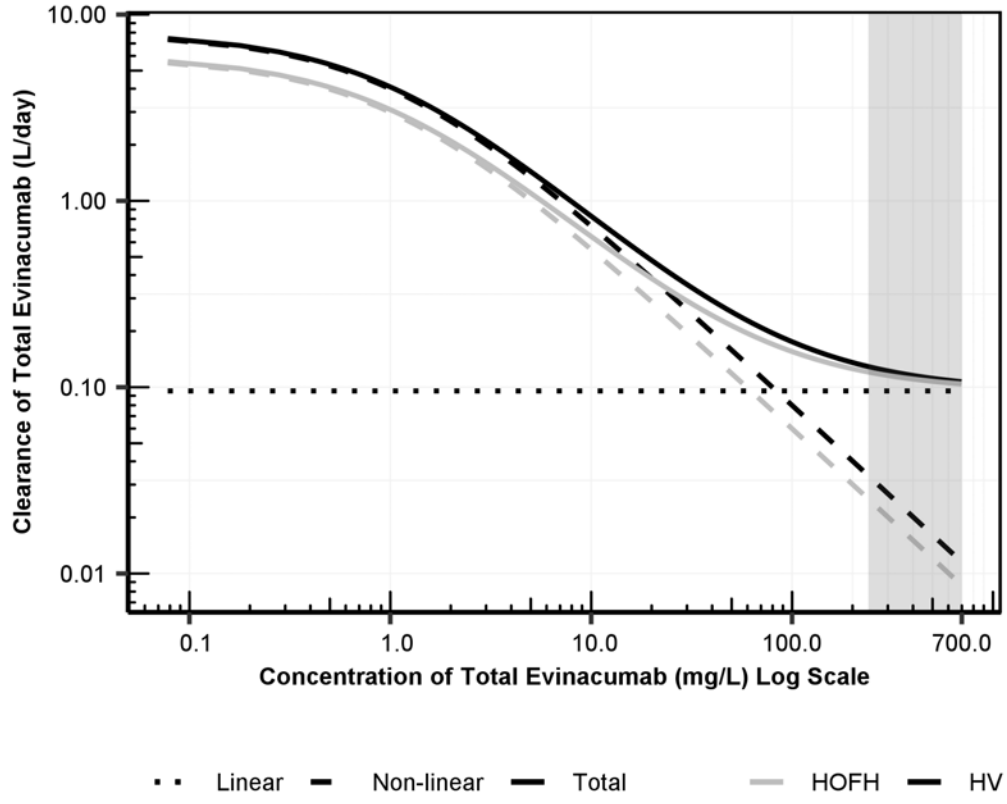
エビナクマブはモノクローナル抗体であるため、腎臓からの排泄や肝臓での代謝はないと予測された。エビナクマブは分子サイズが大きいため、腎臓を介した排泄は行われず、代謝はタンパク分解による低分子ペプチドと各アミノ酸への異化に限られると予測された。そのため、エビナクマブの代謝又は排泄に関する試験は実施しなかった。

健康被験者と HoFH 患者でみられたエビナクマブの濃度-時間プロファイルは、標的介在性の消失で説明される PK プロファイルを示した。関連する NCA 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濃度に依存しない線形クリアランスと濃度依存的な標的介在性の非線形クリアランスの併存で最もよく説明されることが確認された（Figure 18）。PopPK に基づいて予測されるクリアランスと血清中総エビナクマブ濃度の関係を Figure 24 に図示する。非線形クリアランスはエビナクマブ濃度が上昇すると低下したが、これは標的介在性クリアランスによるものであり、線形クリアランスは非飽和性のタンパク異化によるものであった。この結果、濃度の上昇とともに総クリアランスは低下した。Figure 24 の網掛け部分が示すように、HoFH 患者を対象とした第 3 相試験でみられた濃度範囲（平均 C_{trough} – 平均 C_{max}）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。

上述のように、最終消失相は、標的介在性のクリアランスによる顕著な非線形性の動態によって説明された（濃度低下にともないクリアランスが上昇する、濃度依存性のクリアランス）。したがって半減期（$t_{½}$）は一定ではなく、推定値は投与レジメン、投与後の経過時間、その時点での濃度に依存した。例えばエビナクマブ濃度が 1 mg/L の場合、予測される総 CL（約 4.0 L/day）（Figure 24）及び推定される分布容積の 4.8 L（Section 3.1.2）を用いると、半減期は約 0.8 日と算出された。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 CL は約 0.15 L/day となった。

PopPK 解析に基づくと、HoFH 患者に 15 mg/kg IV で 4 週に 1 回反復投与したとき、エビナクマブ濃度が定常状態での最終投与後から低下して血中濃度が LLOQ 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）。

Figure 24: Total, Linear, and Nonlinear Clearance Versus Evinacumab Concentrations



C_{max} = Maximum concentration; C_{trough} = Trough concentration; HoFH = Homozygous familial hypercholesterolemia;
HV- healthy subjects, indicated in black; HoFH- indicated in grey.
The vertical light grey area is the range of predicted mean steady-state concentrations ($C_{min,ss}$= 241 mg/L, $C_{max,ss}$=689 mg/L) of total evinacumab in 95 HoFH patients included in the analysis.
The non-linear clearance is calculated using the following equation: non-linear $CL=V2*V_{max}/(K_m+C)$. The PK parameter values used in the equation are the point estimates for a typical person with median body weight (74.1 kg) from final model.
Source: Module 5.3.3.5 R1500-PK-19139-SR-01V1 Figure E

3.1.4. 用量比例性

15 mg/kg IV Q4W の投与スケジュールでは、投与期間全体で達した濃度範囲におけるクリアランスは線形であり、曝露量は用量比例的に増加することが示唆された。健康被験者を対象とした第 1 相試験において、低用量でエビナクマブを単回又は反復投与すると、非線形性の PK と一致して、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 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。75 mg と 250 mg を単回 SC 投与すると、低用量に比べ高用量では AUC_{last} は 17 倍に増加した（Module 5.3.3.1 R1500-HV-1214-CP-01V1）。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。この結果は、標的介在性の濃度依存的なクリアランスと一致し、モノクローナル抗体の濃度が上昇するとクリアランスは一定の値に近づいた。

HoFH 患者では曝露量は用量比例性をわずかに上回って増加すると推定された。用量を 5 mg/kg IV から 15 mg/kg IV と 3 倍に増加すると、定常状態における曝露量（平均 AUC_{tau}）は 4.3 倍に増加すると予測された（Table 9）。

健康被験者及び HoFH 患者を対象とした試験で単回及び反復投与したデータを総合すると、エビナクマブの PK は一貫して、線形性の消失と標的介在性の非線形性の消失が並行して生じる特徴をもつ。

3.1.5. 反復投与後の定常状態と蓄積

R1500-CL-1629 試験において 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 12～16 の間に定常状態に達し、定常状態でみられた C_{max} は 680±162 mg/L、C_{trough} は 238±111 mg/L であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629-CP-01V1; Figure 22）。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、観察値と一致した（Table 9）。成人の PopPK モデルから予測した AUC_{tau} に基づき、Week 12 時点の投与後の AUC_{tau} 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（Table 10）。

R1500-CL-17100 試験で小児患者にエビナクマブ 15 mg/kg IV を反復投与したとき、エビナクマブの平均濃度-時間プロファイルから、Week 8～12 の間に定常状態に達したことが示唆された（Section 2.3.6）。HoFH 成人患者でみられた C_{trough} に基づく蓄積比は 2.9 であり（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629-CP-01V1 Section 4.1）、小児患者では約 2 倍であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100-CP-01V1 Section 4.1.2）。成人患者では予測した AUC_{tau} に基づく蓄積比は 2.0 であった（Table 10）。

Table 10: Post-hoc Predicted AUC_{tau} Following 15 mg/kg IV Q4W in Adult HoFH Patients

N=95	**$AUC_{tau.1st\ dose}$ (mg*day/L)**	**$AUC_{tau.ss}$ (mg*day/L)**	**Accumulation ratio**	**Percentage of $AUC_{tau.ss}$ during week 4-8[a]**	**Percentage of $AUC_{tau.ss}$ during week 12-16[b]**
Mean	5114	10286	1.990	72.6%	92.8%
SD	1133	3138	0.293	7.11%	3.16%

a: computed as $AUC_{week4\text{-}8}/AUC_{tau.ss}$
b: computed as $AUC_{week12\text{-}16}/AUC_{tau.ss}$
Source: Module 5.3.3.5 R1500-PK-19139-SR-01V1 Table B

3.1.6. 薬物動態に影響を及ぼす共変量（内因性及び外因性要因）

個別の試験データについて記述的解析を実施し、エビナクマブの PK に影響を及ぼす共変量の指標を得た（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629-CP-01V1 Figure 4, 5, 6 及び 7）。アジア系患者を登録した個別の試験について結果を記述的に要約し、民族差がエビナクマブの PK、ANGPTL3 濃度、及び LDL-C 低下に及ぼす潜在的な影響を具体的に評価した（Section 3.1.6.3）。また健康被験者と HoFH 患者から得られた PK データを合わせて母集団アプローチで解析し、PK データの変動を説明する有意な共変量を特定した。検討する共変量は生物学的妥当性とモノクローナル抗体の分布に関する一般的な理解に基づいて選択し、事前に規定した。記述的解析と PopPK 解析を組み合わせて、エビナクマブの PK に影響を及ぼす外因性及び内因性の要因に関する特徴を得た。統計的に有意な共変量が定常状態での曝露量に及ぼす影響を評価するために、ベースラインの共変量が極端な値を示した患者について AUC_{tau}、C_{max}、及び C_{trough} を事後的に推定し（Figure 19）、共変量のカテゴリー別に要約した（Table 4）。

3.1.6.1. 健康被験者とホモ接合体家族性高コレステロール血症患者の比較

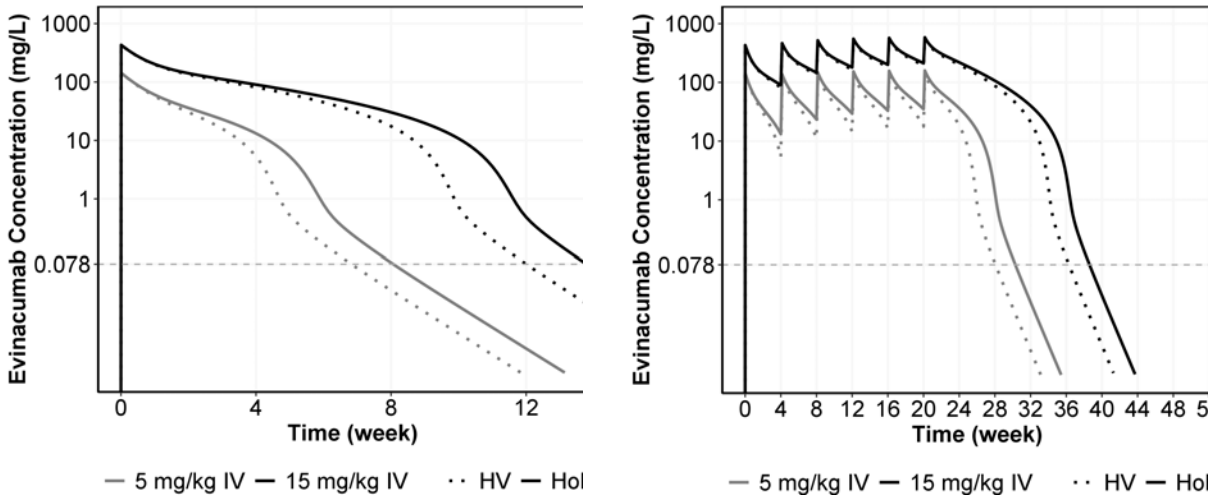
母集団 PK 解析では、非線形クリアランス経路の V_{max} は健康被験者と HoFH 患者の間で異なることが明らかになり、HoFH 患者では推定 V_{max} が 34%低かった（Module 5.3.3.5 R1500-PK-19139-SR-01V1 Section 3）。この結果は、HoFH 患者では健康被験者と比べ標的介在性のクリアランスが遅いことを示唆した。しかし 15 mg/kg IV Q4W を 4 週間の投与間隔で投与したときにみられる薬物濃度の範囲では線形クリアランスの寄与が大きく、標的介在性クリアランスの寄与は小さいと予測されたため、この違いがエビナクマブの曝露量に及ぼす影響は少ないと予測された。事後予測に基づき（Figure 19）、15 mg/kg IV Q4W で投与したときの定常状態における AUC_{tau}、C_{max}、及び C_{trough} について健康被験者及び HoFH 患者間の差は 10%未満と予測された。

PopPK 解析とシミュレーションの結果と一致して、投与間隔間で観察されたエビナクマブ濃度は、HoFH 患者（R1500-CL-1629 試験及び R1500-CL-1719 試験）と脂質高値以外は健康な被験者（R1500-CL-1642 試験）との間で明らかな違いはなかった（Figure 22）。したがって 15 mg/kg Q4W

で投与したときに推定される HoFH 患者と健康被験者間の V_{max} の差は、HoFH 患者のエビナクマブ曝露量に臨床的影響を及ぼさないことが確認された。

対照的により低用量の 5 mg/kg では、標的介在性クリアランスの寄与が大きく、Week 4 以前に健康被験者と患者の間で明らかな差がみられるようになった（Figure 25）。

Figure 25: Predicted Mean Concentration-Time Profiles for Patients with HoFH or Healthy Subjects Following Single or Repeated Q4W IV Dose of Evinacumab at 5 mg/kg or 15 mg/kg



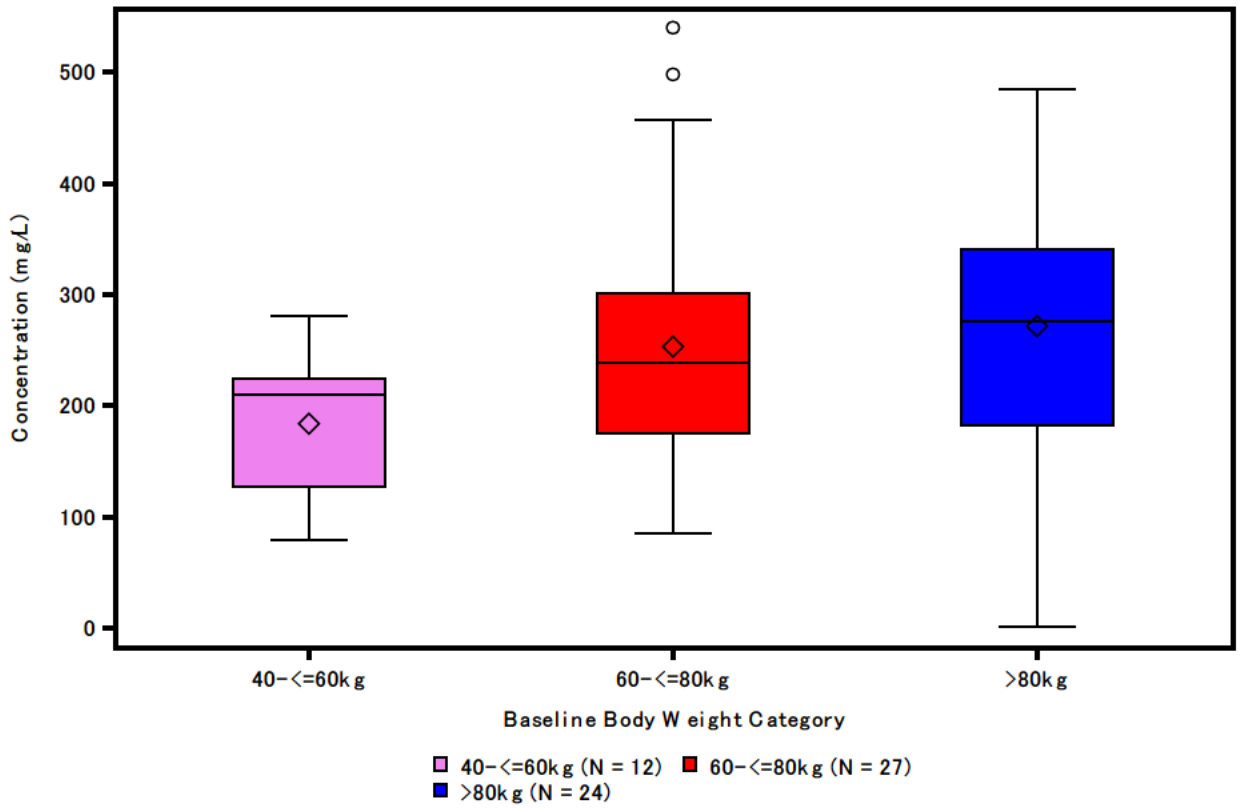
HoFH = Homozygous familial hypercholesterolemia; HV = Healthy volunteers/subjects.
Profiles shows a typical individual (weight=71 kg, Angptl3= 0.08mg/L)
Source: Module 5.3.3.5 R1500-PK-19139-SR-01V1 Figure B, Figure C

3.1.6.2. 体重

モノクローナル抗体及び他の大きなタンパク製剤では典型的であるが、体重は分布容積及び／又はクリアランスに対する影響を介して全身曝露量に影響を及ぼすことが多い。しかし HoFH 患者で Week 24 時点での定常状態でのトラフ濃度を記述的に解析したところ、各体重範囲で曝露量は重なっていた（Figure 26）。これらの結果から、体重 1 kg あたりの用量（15mg）に基づいて投与したとき、体重の異なる患者において曝露量は同程度となることが示された。体重と中央コンパートメント分布容積の関係、及びエビナクマブなどのモノクローナル抗体は分布が主に中央コンパートメント分布容積に限定されることなどから、体重に基づく用量を投与したとき、体重の軽い患者（小児患者を含む）ではエビナクマブの血中濃度はわずかに低下する傾向を示した（Section 2.4.2, Table 6）。しかしこのことは予定される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様であったことから、この評価が裏付けられた（Section 1.7）。

母集団 PK 解析では、体重は中央コンパートメント分布容積に対して有意な共変量であることが特定され、影響は線形に近いと推定された。指数モデルで体重が線形クリアランスに及ぼす影響を 0.75 に固定したとき、データがこのモデルでもっとも適切に記述されることが明らかになり、体重は線形クリアランスに対して有意な共変量であることが示された（Module 5.3.3.5 R1500-PK-19139-SR-01V1）。しかし上記のように体重はエビナクマブの PK に統計的に有意な影響はあるが、この影響は小さく、現在の体重に基づいた（mg/kg）投与レジメンで投与したときに、曝露量に臨床的意義のある影響はなかった（Figure 19 及び Table 4）。

Figure 26: Box and Whisker Plot of Observed Trough Concentrations (C_{trough}) of Total Evinacumab in Serum at Week 24 Steady-State by Baseline Body Weight Category (<60 kg, ≥60 - <80 kg, ≥80 kg) in Patients with HoFH (Studies R1500-CL-1629 and R1500-CL-1719 Combined)



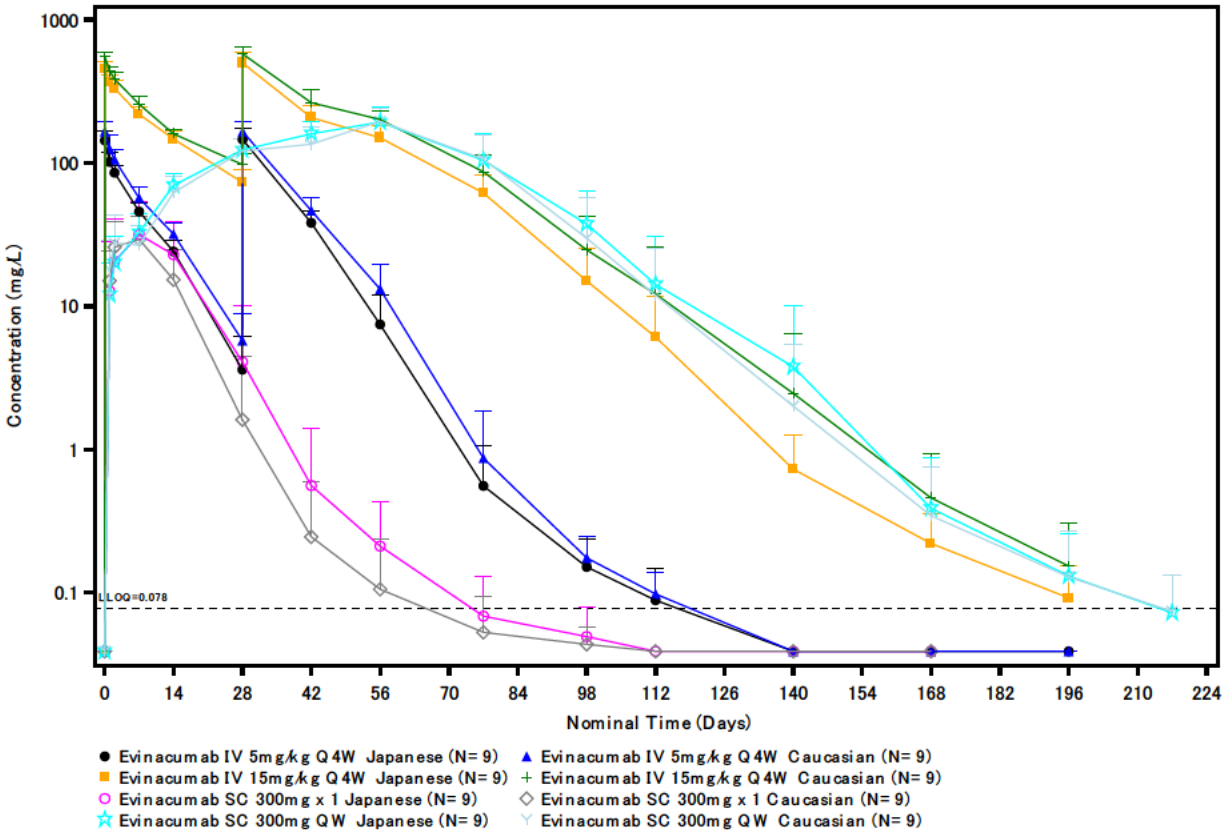
HoFH = Homozygous familial hypercholesterolemia; IQR = Interquartile range.
Last observation carried forward is applied for the missing concentrations at week 24 for study R1550-CL-1629.
Interim data (cut-off date 24 September 2019) are included from 41 patients (Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719-CP-01V1) from study R1500-CL-1719.
Lower whisker is calculated as Q1-1.5*IQR; upper whisker is calculated as Q3+1.5*IQR. Lower line on the plot is Q1, middle line is the median, upper line is the Q3, triangle is the mean.
Source: Module 5.3.5.3 F_PCBOX_BDWGTCAT

3.1.6.3. 人種及び民族

日本人患者はエビナクマブの 3 つの臨床試験（第 1 相 R1500-CL-1642 試験、第 3 相 R1500-CL-1629 試験及び R1500-CL-1719 試験）に含まれていた。さらに台湾のアジア系患者の 2 例が R1500-CL-17100 試験に含まれていたため、人種差と民族差がエビナクマブの PK に及ぼす潜在的な影響を具体的に評価した。人口統計学特性について、R1500-CL-1629 試験と R1500-CL-1719 試験に参加した日本人患者は Module 2.7.3 Section 3.3.2 に、R1500-CL-1642 試験に参加した健康被験者は Module 5.3.3.1 R1500-CL-1642 Section 7.5.1 に、及び R1500-CL-17100 試験に参加した患者は Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Section 5.4 に要約する。

R1500-CL-1642 試験に参加した LDL-C 高値以外は健康な被験者では、体重が一致した日本人被験者と白人被験者の間でエビナクマブの PK は同様であった（Figure 27; Section 2.2.3 も参照）。

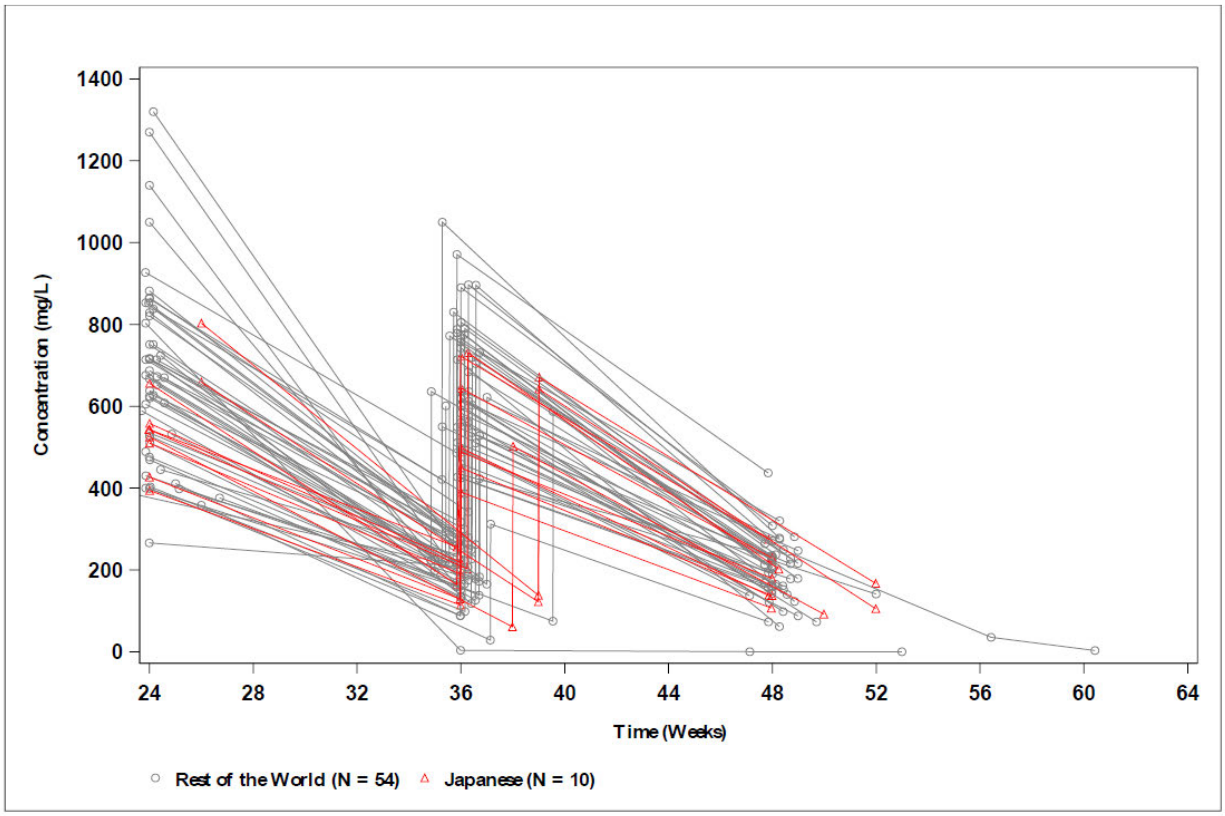
Figure 27: Mean (+SD) Log-Scaled Concentrations of Total Evinacumab in Serum by Nominal Time and Treatment Group in Healthy Japanese and Caucasian Subjects (Study R1500-CL-1642)



N = Number of subjects
Notes: For concentrations below the LLOQ, a value of LLOQ/2 was imputed.
The last blood draw for subjects in the single evinacumab 300 mg SC dose cohort occurred at Week 24; evinacumab 300 mg SC QW dose cohort at Week 31; evinacumab 5 mg/kg IV Q4W and 15 mg/kg IV Q4W at Week 28.
Source: Module 5.3.3.1 R1500-CL-1642-CP-01V1 Figure 1

Section 2.3.4 で述べたように、体重はクリアランスに非比例的な影響を及ぼすと予測されたため、R1500-CL-1629 試験では、体重で投与量を過剰補正したことにより、体重が少ない患者では曝露量も減少する傾向がみられた。日本人患者は非日本人患者と比べ平均体重が少ないが、日本人患者におけるエビナクマブの個別の濃度-時間プロファイルは非日本人患者においてみられた濃度-時間プロファイルの範囲内であった（Figure 28）。したがって体重差を考慮すると、本試験でのエビナクマブの PK に明らかな民族間の差はなかった。

Figure 28: Individual Concentration of Total Evinacumab vs Time in Japanese and Rest-of-World Patients with HoFH (Study R1500-CL-1629, OLTP)



N = Number of patients
Note: Concentrations below the LLOQ were set to 0. Post-Apheresis concentrations have been excluded.

Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629-CP-02V1 Figure 3

本試験の日本人患者でみられたエビナクマブのピーク濃度とトラフ濃度も、非日本人患者におけるピーク濃度とトラフ濃度の範囲内であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629-CP 01V1 Figure 7）。この結果からも、民族差は PK に影響を及ぼさないことが支持された。LDL-C の平均低下率も日本人患者と非日本人患者で同様であり（Module 2.7.3, Section 4.2）、観察された PK の結果が支持された。

R1500-CL-1719 試験では、総エビナクマブ濃度及び総 ANGPTL3 濃度も日本人患者と非日本人患者の間で比較した。アフェレシスを施行していない日本人患者と非日本人患者間でエビナクマブ濃

度を比較すると、日本人患者から得られたデータによる制約があるが、総エビナクマブ濃度はアフェレシスを施行していない非日本人患者のエビナクマブ新規及び継続投与群で報告された結果の範囲内であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 CSR, In-text Figure 16）。結果にはかなりのばらつきがあるが、アフェレシスを施行している日本人患者での総エビナクマブ濃度も全体として、アフェレシスを施行している非日本人患者で報告された結果の範囲内であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 CSR In-text Figure 17）。アフェレシスを施行していない日本人患者と非日本人患者間で総 ANGPTL3 濃度を比較すると、日本人患者から得られたデータによる制約があるが、アフェレシスを施行していないエビナクマブ新規投与群の日本人患者 1 例の総 ANGPTL3 の濃度は、アフェレシスを施行していない非日本人患者のエビナクマブ新規及び継続投与群で報告された結果の範囲内であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 CSR Post-text Figure F_MNANGNOAPHETHNIC, Post-text Table T_SUMANGNOAPHETHNIC）。エビナクマブ継続投与群の日本人患者 1 例におけるベースラインの総 ANGPTL3 濃度は、アフェレシスを施行していない非日本人患者のエビナクマブ新規及び継続投与群よりも高く、投与期間中、非日本人患者よりも高い濃度で推移した（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 CSR Post-text Figure F_MNANGNOAPHETHNIC, Post-text Table T_SUMANGNOAPHETHNIC）。データが限られており結果にはかなりばらつきがあるが、これらのデータを総合すると、R1500-CL-1719 試験に参加した日本人集団と非日本人集団で総エビナクマブ濃度も総 ANGPTL3 濃度も同程度であることが支持され、これらの集団における有効性の結果も同様であったことと一致した（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 CSR Section 4.4.2.1.2.1）。

R1500-CL-1719 試験に登録した日本人青年患者 2 例におけるエビナクマブ濃度も、アフェレシス施行の有無が一致する成人患者全体でみられた濃度と同程度であり（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Listing L_PC）、これらの患者でみられた LDL-C 低下と一致していた（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Listing 16.2.6.1）。

R1500-CL-17100 試験も、小児患者に対するエビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W の投与を評価した。本試験に日本人患者は登録されていないが、アジア系（台湾）の小児 2 例がパート B に登録された。これらの台湾人患者 2 例はアフェレシスを施行しておらず、Week 12 までの投与終了時の総エビナクマブ濃度（R1500-CL-17100-CP-01V1 Post-text Listing 1）は全体として、アフェレシスを施行していない患者集団全体及び試験対象集団全体でみられた結果の範囲内であった（R1500-CL-17100-CP-01V1 Table 5; R1500-CL-17100-CP-01V1 Figure 4 及び Figure 6 も参照）。また台湾人患者 2 例における LDL-C 低下も非アジア系患者でみられた低下と一致していた（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Post-text Listing 16.2.6.1; Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Section 6.1.2 も参照）。これらのデータ全体から、民族差がエビナクマブの PK 及び有効性に影響を及ぼすことは示唆されなかった。

各試験の記述的解析の結果と一致して、PopPK 解析でも人種は有意な共変量ではなく、体重に基づいて用量調節することで、人種はエビナクマブの PK に影響を及ぼさないことが示された（Section 2.4.1; Module 5.3.3.5 R1500-PK-19139-SR-01V1）。

PopPK 解析及び各試験から得られた臨床データに基づくと、民族差は、エビナクマブの PK、総 ANGPTL3 濃度、及び LDL-C 低下に明らかな影響を及ぼさなかった。

3.1.6.4. ベースラインの ANGPTL3 とトリグリセリド

ベースラインの ANGPTL3 濃度は V_{max} に対しては統計的に有意な共変量として特定されているが、臨床的に重要とは考えられなかった（Figure 19, Table 4）。

ベースラインの TG 値はエビナクマブの PK に有意な影響を及ぼさず、R1500-HV-1214 試験でみられた結果と一致した（Module 5.3.3.1 R1500-HV-1214-CP-01V1）。

3.1.6.5. 年齢

R1500-CL-1629 試験に登録された青年患者 2 例からエビナクマブ濃度のデータが得られた。本試験でエビナクマブのピーク濃度とトラフ濃度は、成人患者と青年患者間で明らかな違いはなかった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629-CP-01V1）。また R1500-CL-1719 試験で青年患者と成人患者のエビナクマブ濃度を比較したときも同様であった（Section 2.3.5）。

成人／青年患者の PopPK 解析では、年齢（12～75 歳）はエビナクマブの PK について有意な共変量として特定されなかった（Section 2.4.1; Module 5.3.3.5 R1500-PK-19139-SR-01V1 も参照）。R1500-CL-17100 試験から得られたデータを含む、改良した PopPK モデルを用いて小児患者を対象として PopPK 解析を実施したところ、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 パーセンタイルと 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 $C_{min,ss}$ 中央値と AUC_{ss} 中央値は成人患者集団の 90% CI 内に含まれていた（Section 2.4.2; Module 5.3.3.5 R1500-PK-22070-SR-01V1 も参照）。

3.1.6.6. 腎機能障害と肝機能障害

腎機能障害がエビナクマブの PK に及ぼす影響を評価するための臨床試験は実施しなかった。しかし HoFH を対象とした試験では軽度の腎機能障害［糸球体ろ過率（GFR）60 mL/min 以上 90 mL/min 未満］又は中等度の腎機能障害（GFR 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）の患者が含まれていた（Module 5.3.3.5 R1500-PK-19139-SR-01V1 Table D）。観察された定常状態でのトラフ濃度は、R1500-CL-1629 試験（DBTP）と R1500-CL-1719 試験の腎機能障害患者と腎機能が正常な患者の間で同様であった（Table 11）。PopPK 解析に基づいて事後的に推定した定常状態での C_{max}、C_{trough}、及び AUC_{tau} は、腎機能障害患者と腎機能が正常な患者間で同様であった（Module 5.3.3.5 R1500-PK-19139-SR-01V1 Table D）。これらの結果に基づくと、軽度又は中等度の腎機能障害患者において用量調節の必要はない。重度の腎機能障害患者はエビナクマブの臨床試験には含まれていなかった。

肝機能障害がエビナクマブの PK に及ぼす影響を評価するための臨床試験は実施しなかった。肝機能障害患者は臨床試験に登録されておらず、肝機能障害患者にエビナクマブを使用したデータは

ない。しかし、高い曝露範囲での抗体の既知の分布機序に基づき、エビナクマブの PK に対して肝機能障害が意義のある影響を及ぼすことはないと予測された。

Table 11: Observed Steady-State Trough Concentrations of Evinacumab in HoFH Patients with Renal Impairment Following Administration of 15 mg/kg IV Q4W (R1500-CL-1629 and R1500-CL-1719)

	Concentration of Total Evinacumab (mg/L)	
Baseline GFR Categorization	**n**	**Mean (SD)**
Normal (GFR>= 90 mL/min)	45	242 (105)
Mild Impairment (90>GFR>=60 mL/min)	13	254 (151)
Moderate Impairment (60>GFR>=30 mL/min)	2	210 (48.8)

GFR = Glomerular filtration rate; SD = Standard deviation.
Steady-state concentration is Week 24 pre-dose concentration.
Interim data from 1719 were included in the analysis. Unique patient data is presented (ie, if a patient was in both studies R1500-CL-1629 and R1500-CL-1719, the patient is counted only once and data from R1500-CL-1629 Week 24 is presented).
Source: Module 5.3.5.3 T_PCSUM1_SS

3.1.6.7. アフェレシスと併用薬

成人／青年患者で予想されたように、R1500-CL-1629 試験及び R1500-CL-1719 試験の両方で、ほぼすべての患者が試験参加前又は試験中に併用薬を投与されており、頻度が最も高かった薬剤クラスは脂質低下療法であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP, Post-text Table 14.4.41a; Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Tables 14.4.33, 14.4.33A, 14.4.35, 14.4.35A, 14.4.36 及び 14.4.36A）。小児患者（R1500-CL-17100 試験）では、パート B のすべての患者が試験期間中に 1 種類以上の併用薬を使用していた。頻度が最も高かった薬剤クラスは脂質改善薬で、中でもエゼチミブが最も多かった（92.9%）（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Post-text Table 14.4.14b）。脂質低下療法としては、スタチン、PCSK9 阻害薬、エゼチミブ、ロミタピド、及びアフェレシスが使用されていた（Module 2.7.3 Section 3.1.8.1）。

エビナクマブとの潜在的な薬物相互作用を、エビナクマブが起こす薬物相互作用、及びエビナクマブが受ける薬物相互作用として評価した。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）酵素によって代謝されることはなく、CYP 又は薬物トランスポーターとの相互作用は予想されなかった。さらに、作用機序に基づくと、サイトカインの濃度を調節して CYP の発現や活性を変化させることも予想されなかった。エビナクマブは標的介在性の分布を示し、胎児性 Fc 受容体（FcRn）と相互作用するが、FcRn を阻害すると報告されている薬剤（Bril et al., 2021; Heo, 2022）又は標的介在性の分布に影響を及ぼすと報告されている薬剤（Abuqayyas and Balthasar, 2012; Pastuskovas et al., 2012）は、一般的には HoFH 患者で併用薬として使用されることはなかった。

アフェレシス、スタチン、及び PCSK9 阻害薬を含む脂質低下療法がエビナクマブの PK に及ぼす潜在的な影響を、観察された臨床データ及び PopPK 解析に基づいて評価した。HoFH 患者で併用されたスタチンの血清中濃度にエビナクマブが及ぼす影響も評価した。

HoFH 患者を対象としたすべての第 3 相試験で得られたデータから、アフェレシスはエビナクマブ濃度を臨床的意義のある程度に低下させることはなく、血清中総エビナクマブ濃度をアフェレシス前と比較するとアフェレシス後の平均低下率は約 20%であることが示された。特に、アフェレシスは総エビナクマブよりも総 ANGPTL3 をより大きく低下させ、血清中の総標的濃度は約 50%低下した（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629-CP-01V1; Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Section 5.3.2 も参照）。

R1500-CL-1629 試験で Week 24 時点のトラフ濃度を記述的に解析したところ、高用量のスタチンを併用している HoFH 患者と併用していない HoFH 患者の間で明らかな差はなかった。PCSK9 阻害抗体（アリロクマブ又はエボロクマブ）を併用している患者と併用していない患者の間でも結果は同様であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 Section 5.3.1.1 Figure 21）。ほぼ全ての患者が高用量のスタチンを併用していたため、本試験で併用された主なスタチンであるロスバスタチンとアトルバスタチンについて、エビナクマブがスタチン濃度に及ぼす影響を評価した。エビナクマブ投与前のベースライン時の濃度データ及び血清中総エビナクマブ濃度が定常状態に達した Week 16 時点の濃度データでは、エビナクマブ投与がスタチン濃度に意義のある影響を及ぼすことを支持するエビデンスはなかった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629-CP-01V1 Section 4.6）。

PopPK 解析でも上記と一致して、PCSK9 阻害薬の併用はエビナクマブの PK に対する有意な共変量として特定されなかった（Section 2.4.1, Table 4）。スタチンとエビナクマブの間、又は PCSK9 阻害薬とエビナクマブの間に、PK 相互作用に関する既知の機序はなく、これらの記述的解析及び PopPK 解析の結果は予測と一致した（Module 5.3.3.5 R1500-PK-19139-SR-01V1）。

3.1.7. 結論

エビナクマブの PK は、標的介在性の消失により非線形を示す。標的介在性のクリアランスが飽和するのに十分な高濃度では、消失は線形の非飽和的なタンパク分解経路の寄与が大きく、低濃度では非線形の飽和的な標的介在性の消失経路の寄与が大きくなった。臨床的に適切な用法用量である 15 mg/kg IV Q4W を投与したときの PK プロファイルは、プログラム全体でも異なる集団間でも一貫していた。

エビナクマブの予定される投与経路は IV であるが、第 1 相及び第 2 相試験では SC 投与も評価した。健康被験者に SC 投与したときのバイオアベイラビリティは 71%と推定され、最高濃度到達時間の中央値は 2～5 日、総分布容積は約 4.8 L であった。

エビナクマブの用量及び濃度が上昇するとクリアランスは低下した。したがって、用量が増加に伴う曝露量の増加は用量比例性を上回って増加した。15 mg/kg IV Q4W 投与では、投与中止後に検出不能な濃度になるまで時間の中央値は 19 週間と推定された。標的介在性クリアランスのため、エビナクマブの PK は非線形で終末相の $t_{½}$は一定ではなかった。

成人にエビナクマブを 15 mg/kg IV Q4W で投与すると、エビナクマブ濃度は Week 12～16 の間（4 回投与後）に定常状態となった。予測された AUC_{tau} に基づくと、成人での蓄積比は 2 である。

HoFH 患者では定常状態におけるトラフ濃度は約 250 mg/L と予測された。小児患者にエビナクマブ 15 mg/kg IV を反復投与すると、Week 8～12 の間に定常状態に達した。小児患者における蓄積比は成人とほぼ同様（約 2 倍）であった。

体重は線形クリアランスと分布容積に対する有意な共変量であった。ベースラインの ANGPTL3 及び疾患の状態は V_{max} に対する共変量であることがわかった。しかし観察されたデータについて記述的解析及び PopPK 解析を実施したところ、これらの共変量の影響は限られていたため、いずれの共変量もエビナクマブ曝露量に臨床的意義のある影響を及ぼすとは予想されなかった。人種、年齢、スタチン又はアフェレシスの併用も曝露量に影響を及ぼさなかった。

3.2. 試験間での薬力学に関する結果の比較

エビナクマブの標的に対する作用は総 ANGPTL3 濃度を測定して評価した。エビナクマブの PD 作用は空腹時の血液検体を用いて TG、LDL-C（算出）及び HDL-C、総コレステロール、non-HDL-C を含む他の脂質パラメータを測定して評価した。総 ANGPTL3 濃度の変化は標的に対する作用を示し、TG 低下は ANGPTL3 の作用機序による直接の作用であるため、本項では総 ANGPTL3 濃度と TG の結果について考察した。LDL-C 低下は HoFH 患者で主要有効性評価項目である。したがって LDL-C 及びその他の脂質パラメータの結果を Module 2.7.3 に詳細に記載する。この臨床薬理の概要においては、LDL-C を曝露-反応解析の一部として評価し、考察した（Section 3.3）。

3.2.1. 総 ANGPTL3（標的）

臨床試験では総 ANGPTL3（エビナクマブと ANGPTL3 の複合体及び遊離 ANGPTL3）の濃度を測定し、エビナクマブの標的に対する作用を評価した。

ベースラインの ANGPTL3 濃度は、健康被験者と HoFH 患者間で同様であった（Table 12）。これは HoFH 患者では LDLR に変異があり ANGPTL3 には異常がない事実と一致した（Cuchel et al., 2014）。

Table 12: Comparison of Baseline Total ANGPTL3 in R1500-CL-1321, R1500-CL-1642 and R1500-CL-1629

	R1500-CL-1321 Healthy Subjects N= 52	**R1500-CL-1642 Healthy Subjects N= 96**	**R1500-CL-1629 HoFH Patients N= 64**
Mean (mg/L)	0.111	0.0937	0.101
SD (mg/L)	0.0266	0.0228	0.0420

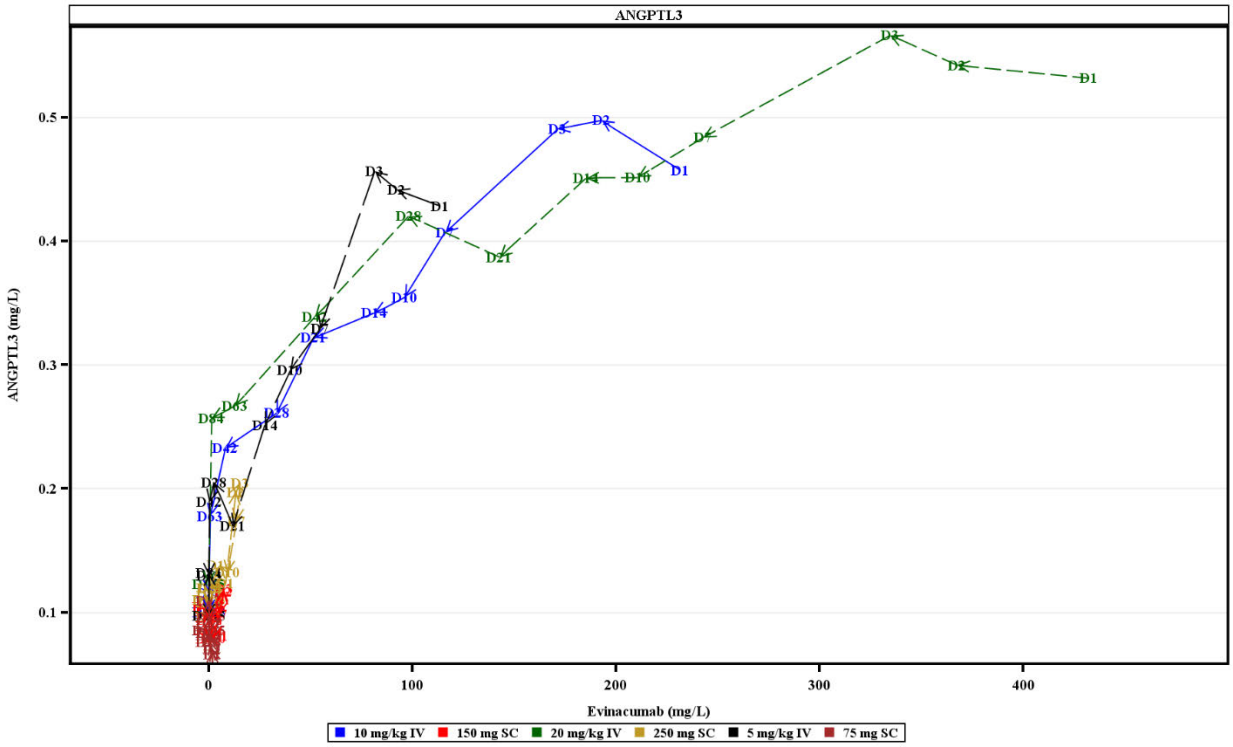
N = Number of subject/patients; SD = Standard deviation
Source: Module 5.3.5.2 T_PCSUM2

エビナクマブを投与し、遊離 ANGPTL3 が過剰な場合は、新しく形成された遊離標的が急速に複合体を形成し、ANGPTL3 は主に複合体の形で循環する。ANGPTL3-エビナクマブ複合体の形成が消失より速いと、総 ANGPTL3 濃度はベースラインから上昇する。したがって総 ANGPTL3 濃度の測定は標的に対する作用の直接かつ有用なマーカーとなる。

第 1 相試験では、総 ANGPTL3 濃度は 150 mg SC 投与から 20 mg/kg IV 投与まで用量依存的に上昇した。総 ANGPTL3 形成を総エビナクマブの関数として記述的に解析したところ（Figure 29）、総 ANGPTL3 濃度はエビナクマブ濃度の上昇とともに急速に上昇し、時間的関係に遅延はなかった。エビナクマブ濃度が ANGPTL3 に対する最大作用をもたらすのに必要な濃度を超えると、総 ANGPTL3 濃度は最高濃度に近づいた。エビナクマブ濃度が線形クリアランスが大部分を占める範囲に達したときに、同時に総 ANGPTL3 の濃度も最高に近づくことは、特筆すべきである（Figure 24）。10 mg/kg IV を超える用量において、エビナクマブ濃度は概ねこの範囲となり（Figure 29）、15 mg/kg IV Q4W での投与後に定常状態でのトラフがみられた（Figure 22）。これらのデータは総合的に、15 mg/kg での投与で標的に対する作用が最大又はほぼ最大となり、これより低濃度では標的に対する作用が最大となる可能性はないことを示した。

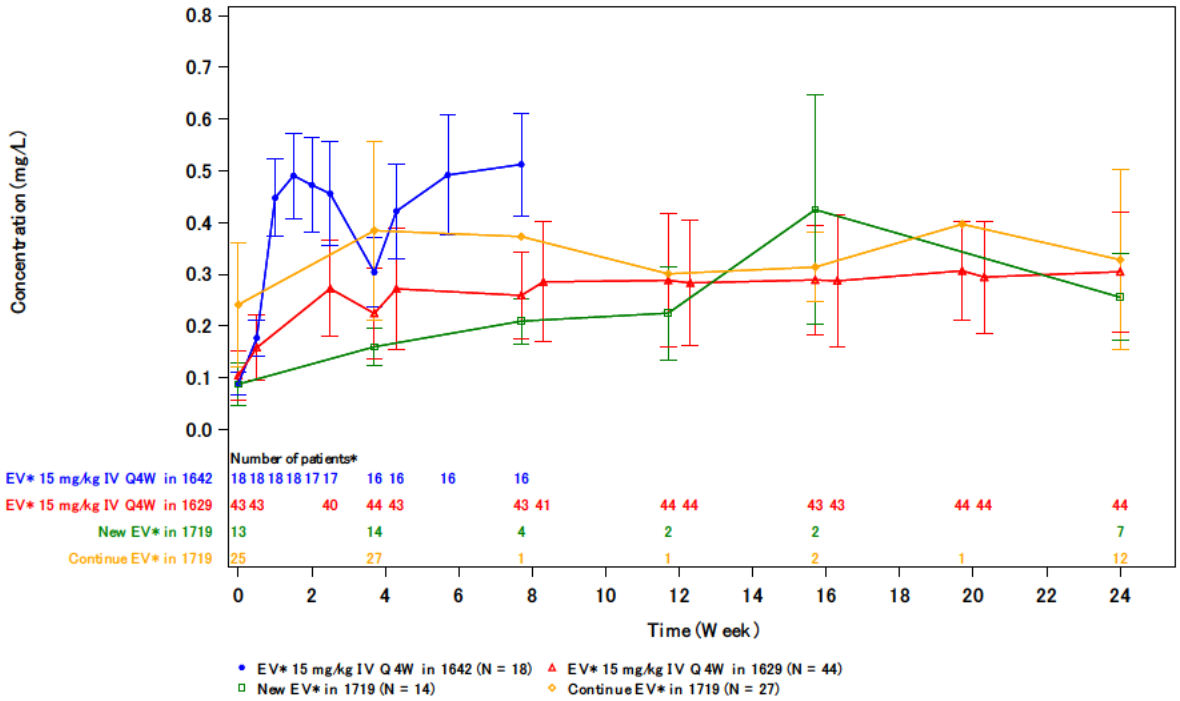
健康被験者を対象とした試験及び HoFH 患者を対象とした試験全体を通して、エビナクマブを 15 mg/kg IV Q4W で投与したときのトラフ濃度は標的介在性のクリアランスを十分に飽和させる範囲であった（Figure 22, Figure 24）。予測されたように、健康被験者及び HoFH 患者において同じサンプリング時点では総 ANGPTL3 濃度は同様であった（Figure 30）。さらに R1500-CL-1629 試験の記述的な濃度-反応解析では、総 ANGPTL3 濃度はエビナクマブ濃度の 4 四分位で重なっており、15 mg/kg IV Q4W で投与したときの総 ANGPTL3 濃度は薬剤のトラフ濃度からピーク濃度までプラトーに達したことを示した（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 CP-01V1; Figure 10）。これらのデータから、臨床的に適切な用法用量と曝露量で ANGPTL3 への標的結合が最大化され、これ以上の用量を投与しても標的に対する作用がさらに増加する可能性はないことが示された。

Figure 29: Mean Concentrations of Total ANGPTL3 vs Mean Concentrations of Total Evinacumab Matched by Sampling Time in Healthy Subjects (Study R1500-HV-1214)



D = Day; HR = Hour(s); IV = Intravenous; SC = Subcutaneous
Note: Arrows indicate the sequence of sampling time.
Source: Module 5.3.3.1 R1500-HV-1214-CP-01V1 Figure 13

Figure 30: Mean Concentration of Total ANGPTL3 (± SD) vs Time for Patients with HoFH (R1500-CL-1629 and R1500-CL-1719) and Healthy Subjects (R1500-CL-1642) Following Administration of 15 mg/kg IV Q4W



N=Number of patients.
Note: BLQs were set to 0. EV*=Evinacumab. Subjects in 1642 are dosed at Day 1 and Week 4.
New Evinacumab: Patients without previous exposure to evinacumab. Continue Evinacumab: Patients who received evinacumab in a previous study (R1500-CL-1331 or R1500-CL-1629). Imputation is not applied for the missing concentrations.
For Patients undergoing Apheresis procedure, pre-apheresis is the pre-dose. Post-apheresis concentrations are excluded. Pre and end of infusion concentrations are jittered to show peak and trough concentrations separately.
Placebo patients are excluded from 1629.
Interim data (cut-off date 24 September 2019) are included from 41 patients (Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719-CP-01V1) from R1500-CL-1719.
Source: Module 5.3.5.3 F_PCMN2_NHoFH_HV

3.2.2. トリグリセリド

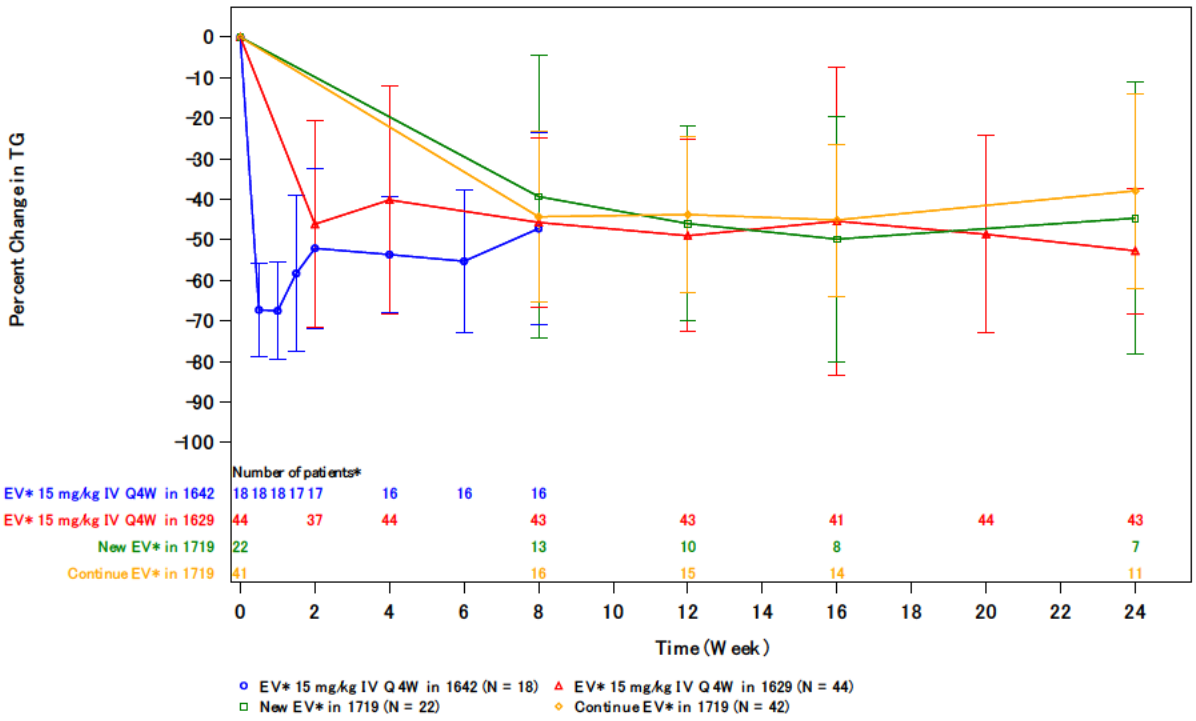
エビナクマブが ANGPTL3 を阻害すると LPL が脱阻害され、TG の加水分解が増加し TG 値が低下する。したがって HoFH 患者においても TG の低下はエビナクマブの作用機序に関連する直接的な PD マーカーである。

このエビナクマブ曝露量と、ANGPTL3 への結合、及び TG 低下の直接の関係は、エビナクマブの単回投与（Figure 3; Module 5.3.3.1 R1500-HV-1214-CP-01V1 Figure 29）及び反復投与（Figure 4）で示された。エビナクマブの IV 投与後 TG 低下はただちに最大となり、ヒステリシスはみられなかった。SC 投与後、エビナクマブのピーク濃度と総 ANGPTL3 のピーク濃度とともに TG 低下が最大となった。エビナクマブ濃度が低く標的に対する作用が最小である（総 ANGPTL3 濃度がベースライ

ンから上昇しないことで示される）とき、TG 低下は大きく減少した（Figure 4）。対照的にエビナクマブが標的介在性経路の飽和に十分な濃度であると、総 ANGPTL3 濃度はさらに上昇せず、TG 低下も最大となりこれ以上低下することはなかった（Figure 29, Figure 3）。

健康被験者及び HoFH 患者で、エビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W で投与するとエビナクマブ濃度は線形性のクリアランスの寄与が大きい範囲となり、総 ANGPTL3 濃度の上昇が最大になり（Section 3.2.1）、TG の低下も同程度に最大となった（Figure 31）。健康被験者により高用量の 20 mg/kg IV Q4W で投与しても、TG の平均最大低下率は同程度となり（約 75%）、用量を 15 mg/kg から 20 mg/kg に増加しても TG 反応は上昇しないことが示された（Figure 4）。

Figure 31: Mean (SD) % Change from Baseline in Triglyceride vs Time for Patients with HoFH (R1500-CL-1629 and R1500-CL-1719) and Healthy Subjects (R1500-CL-1642) Following Administration of 15 mg/kg IV Q4W



EV* = Evinacumab; N = Number of patients.
New Evinacumab: Patients without previous exposure to evinacumab. Continue Evinacumab: Patients who received evinacumab in a previous study (R1500-CL-1331 or R1500-CL-1629). Imputation is not applied for the missing values.
Placebo patients are excluded from 1629.
Interim data (cut-off date 24 September 2019) are included from 64 patients from R1500-CL-1719.
Source: Module 5.3.5.3 f-mnpchg_TG_NHoFH_HV

3.2.3. 結論

総 ANGPTL3（標的）濃度の用量依存的な上昇は、エビナクマブと ANGPTL3 との間に標的に対する作用があることを示す。エビナクマブを低用量で開始すると総 ANGPTL3 の血中濃度も低濃度となるが、エビナクマブ濃度が上昇すると総 ANGPTL3 濃度も上昇する。エビナクマブの血中濃度が上昇し PK が線形になると、これ以降の総 ANGPTL3 濃度の上昇が顕著に減少し、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す。健康被験者と HoFH 患者に 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であった。これに対応して総 ANGPTL3 濃度も定常状態となり、総 ANGPTL3 濃度は試験間において同程度で、トラフ時と投与終了時の間でばらつきはほとんどなかった。これらのデータから、臨床用量の 15 mg/kg IV Q4W で広範囲かつ完全と考えられる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それ以上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ないことが確認された。

TG 低下は ANGPTL3 阻害の直接かつ時間的な遅延のない作用であることが示されているため、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 投与後速やかに、TG 低下が最大となった。エビナクマブ濃度が上昇すると、線形クリアランスが大きく寄与する範囲に達するまでは、TG は低下した。よりエビナクマブが高濃度になると、TG 低下に意義のある上昇はみられなくなった。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る。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も、15 mg/kg IV 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された。

3.3. 用量反応及び曝露-反応関係

緒言

Section 2.3.4 及び試験報告書（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629-CP-01V1）に記載したように、R1500-CL-1629 試験の HoFH 患者でみられた曝露範囲を記述的濃度-反応解析で十分に探索した。これらの記述解析ではエビナクマブ濃度の四分位間で反応を比較し、総 ANGPTL3 濃度と LDL-C、及び TG、HDL-C、総コレステロールを含むいくつかの他の脂質パラメータについて実施した。第 2 相及び第 3 相試験に参加した患者の大半に、予定される用法用量である 15 mg/kg IV Q4W を投与した。

さらに、HoFH 患者を対象とした 3 試験から得られたデータを semi-mechanistic 母集団 PK/PD モデルに組込み（Section 2.4.3）、エビナクマブ濃度とエビナクマブの LDL-C に対する作用の曝露-反応関係を定量化した。R1500-CL-1331 試験に参加した 9 例には複数の用法用量で投与し、これらのデータを曝露-反応関係の定量化に使用した。PK/PD モデリングでは、反応の変動に寄与する可能性のある患者特性についても評価した。次に PopPK/PD モデルを用いて他の用法用量で予測される効果をシミュレーションで実施し、用法用量の選択を裏付けた。

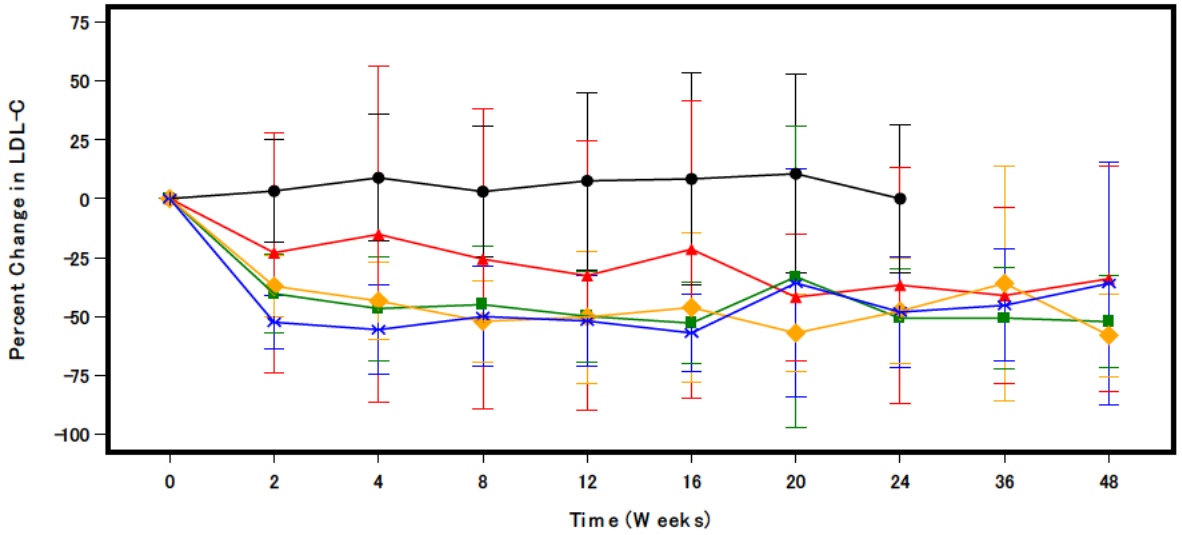
LDL-C の記述的解析及びモデリング解析の結果を以下に記載する。

結果

R1500-CL-1629 試験から得られたデータの記述的な濃度-反応解析では、投与開始から最初の 20 週間では、エビナクマブ濃度が第 1 四分位であった患者では他の四分位であった患者に比較して LDL-C の低下が少ないことが示された。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（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、濃度が定常状態になる（すなわち Week 12～16 以降）前は LDL-C 低下が同程度とならない可能性を示唆した。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 モデリングと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。Section 2.4.3 に記載されているように、PopPK/PD モデルを用いてより低用量である 5 mg/kg Q4W、15 mg/kg Q4W で IV 投与、より高用量である 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 反応についてシミュレーションを実施した（Figure 33）。シミュレーションにより、5 mg/kg IV Q4W は現在の用量である 15 mg/kg より有効性が著しく低いこと、そしてより高用量の 20 mg/kg Q4W では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。観察データをもとにしたシミュレーションでは CI が広いため、15 mg/kg 投与後と 20 mg/kg 投与後の LDL-C 低下は同程度であり、予測される反応中央値の差は数値的に非常に小さかった。複数の反応目標を達すると予想される患者の割合を比較したときにも、同様の結果であった（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、15 mg/kg Q4W を推奨される用法用量として選択することが支持された。

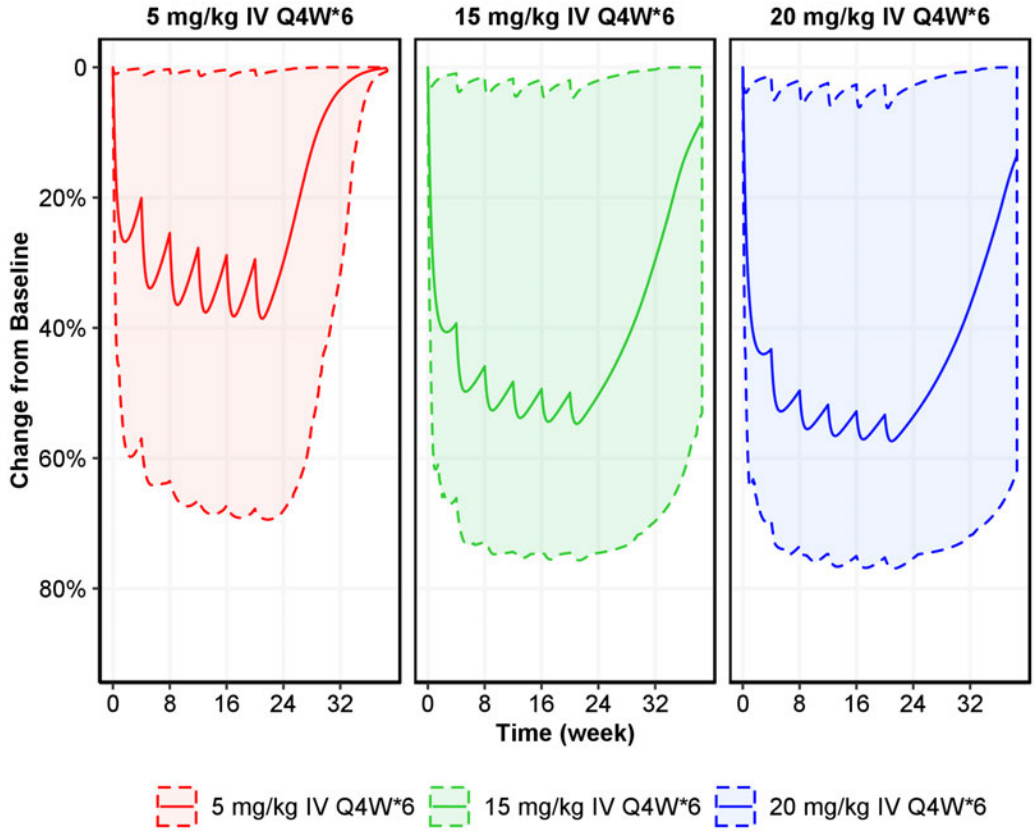
Figure 32: Mean (±SD) Percent Change from Baseline in LDL-C by Time and Quartile of Concentrations of Total Evinacumab in Serum in Patients with HoFH in DBTP and OLTP (Study R1500-CL-1629)



Placebo	17 (3.2)	19 (8.9)	20 (3)	19 (7.5)	19 (8.4)	19 (10.5)	20 (0)	0 (0)	0 (0)
Q 1	12 (-23)	12 (-15.2)	12 (-25.7)	12 (-32.7)	12 (-21.5)	12 (-41.8)	12 (-36.7)	15 (-41.1)	14 (-34)
Q 2	8 (-40.3)	10 (-46.6)	10 (-45)	10 (-49.9)	10 (-52.8)	10 (-33.2)	10 (-50.8)	14 (-50.7)	11 (-52.2)
Q 3	11 (-37.2)	13 (-43.4)	11 (-52.1)	11 (-50.2)	10 (-46.2)	12 (-57)	12 (-47.7)	15 (-35.9)	14 (-58)
Q 4	8 (-52.5)	9 (-55.6)	10 (-50)	10 (-51.9)	9 (-57)	10 (-35.8)	10 (-48.1)	13 (-45.3)	12 (-36)

HoFH = Homozygous familial hypercholesterolemia; LDL-C = Low-density lipoprotein cholesterol.
The table shows the total number of patients in each concentration quartile at each time point, as well as the mean percent change from baseline in response value for each quartile at each time point in parentheses.
No imputation rules were applied for missing PK concentrations and response values. The time points with PK concentration and response were used in the analysis.
Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629-CP-02V1 Figure 11

Figure 33: Simulated Percentage Reduction from Baseline in LDL-C Over Time in Patients with HoFH Following Administration of 15 mg/kg IV Q4W



HoFH = Homozygous familial hypercholesterolemia; IV = Intravenous; LDL-C = Low density lipoprotein cholesterol; Q4W = Every 4 weeks.
Note: solid lines are the mean LDL-C reduction, shaded area are 2.5%-97.5%.
Source: Module 5.3.3.5 R1500-PK-19141-SR-01V1 Figure 20

Table 13: Simulated Proportion of Patients with HoFH Various Goals of LDL-C Reduction at Week 24 Following IV Q4W of Evinacumab

	LDL-C % reduction from Baseline						LDL-C< 100 mg/dL	
	30%		50%		70%			
IV Q4W	Median (%)	Range (%)	Median (%)	Range (%)	Median (%)	Range (%)	Median (%)	Range (%)
5 mg/kg	53.7	36.8-68.4	29.5	14.7-42.1	4.2	0.00-11.6	20.0	8.4-33.7
15 mg/kg	84.2	70.5-94.7	63.2	46.3-76.8	14.7	6.3-27.4	36.8	23.2-51.6
20 mg/kg	88.4	74.7-96.8	69.5	52.6-81.1	17.9	6.3-28.4	40.0	25.3-55.8

HoFH = Homozygous familial hypercholesterolemia; IV = Intravenous; LDL-C = Low-density lipoprotein cholesterol; Q4W = Every 4 weeks.
Simulations were performed for 1000 trials with 95 patients/trial.
Source: Module 5.3.3.5 R1500-PK-19141-SR-01V1 Table 15

4. 特別な試験

4.1. 免疫原性

ADA はすべての臨床試験で測定した。

免疫原性は、すべての臨床試験で検体を ADA アッセイで解析及び評価してモニタリングした。抗エビナクマブ抗体の測定に使用した方法は Module 2.7.1 Section 2.2.3 に記載する。すべての患者の ADA の有無及び抗体価カテゴリーは Section 1.6.3 の定義に従って評価した。NAb 測定に使用した方法は Module 2.7.1 Section 2.2.4 に記載する。

4.1.1. 脂質高値以外は健康な被験者における免疫原性

第 1 相試験でエビナクマブを投与した患者では、試験治療下で ADA の発現が認められた患者はいなかった（Module 5.3.3.1 R1500-HV-1214; Module 5.3.3.2 R1500-CL-1321; Module 5.3.3.1 R1500-CL-1642）。

4.1.2. ホモ接合体家族性高コレステロール血症患者における免疫原性

第 2 相 R1500-CL-1331 試験（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1331 Section 11.1）、第 3 相 R1500-CL-1629 試験（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP CSR Section 5.4; Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP CSR Section 5.4）でエビナクマブを投与した患者では、試験治療下で ADA の発現が認められた被験者はいなかった。

現在継続中の第 3 相 R1500-CL-1719 試験のデータカットオフ日時点では、合計 2 例（エビナクマブ新規投与群とエビナクマブ継続投与群で各 1 例）に、試験治療下で抗体価 50 の ADA 反応が一過性に認められた。これらの被験者はいずれも日本人ではなかった（R1500-CL-1719-BA-01V2 Table 18, 19; Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Listing L_PC）。合計 4 例（エビナクマブ新規投与群とエビナクマブ継続投与群で各 2 例）が NAb 陽性となったが、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。ADA 又は NAb がエビナクマブの PK に及ぼす明らかな影響はなく、NAb の発現と有効性の欠如の間に明らかな関連性はなかった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Section 5.4）。

現在継続中の第 3 相 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。この患者は NAb 陰性であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Section 6.7）。この患者において、ADA がエビナクマブの PK 又は LDL-C 反応プロファイルに及ぼす明らかな影響はなかった。

4.1.3. 難治性高コレステロール血症／ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症患者、及び重度の高トリグリセリド血症患者における免疫原性

難治性高コレステロール血症患者では（R1500-CL-1643 試験）、試験治療下で低抗体価の ADA が 2 例に発現した。1 例にはエビナクマブが投与され、OLTP 中に試験治療下で低抗体価の ADA 反応が一過性に認められ（Week 72）、この時点でこの患者から得た検体は NAb 陽性であった。本試験の次の（最終）評価では、この患者は ADA 陰性であった。プラセボ群の 1 例は Week 4 のみに試験治療下で、一過性で低抗体価の ADA 反応があった。別の 4 例ではエビナクマブに対する既存の免疫原性がみられ、これらの 4 例のうち 1 例から得られた検体はこの時点で NAb 陽性であった（Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643-CP-01V2 Section 4.5.1, Post-text Listing 3）。試験治療下で ADA 又は NAb を発現した患者における濃度-時間プロファイルは、試験の OLTP、治療／投与終了後追跡調査期間において免疫原性が陽性ではなかった患者の分布範囲内であった。ADA 及び／又は NAb が陽性であった患者でも、総エビナクマブの PK、又は LDL-C 及び TG 反応プロファイルに影響はないと考えられた（Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643-CP-01V2 Section 4.5.2）。

重度の高 TG 血症患者では（R1500-HTG-1522 試験）、DBTP 中にエビナクマブが投与された 1 例は Week 12 に判定不能な、低抗体価の ADA 反応があり（その後の SBTP で得た検体を考慮すると一過性であった）、NAb 陰性であった。この患者では、エビナクマブの PK（Module 5.3.5.1 R1500-HTG-1522 Final CSR Section 5.5）又は TG 反応プロファイル（Module 5.3.5.1 R1500-HTG-1522-CP-01V2 Section 4.4.2）に ADA による明らかな影響はなかった。

5. 全体の結論

開発期間を通じて、臨床薬理プログラムの目標は、様々な投与レジメンに関連するエビナクマブの PK プロファイルを評価及び記述し、総 ANGPTL3 濃度で測定した PD 反応の差を理解し、総エビナクマブ濃度と LDL-C の間の曝露-反応関係を評価することであった。

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。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。線形性の PK に達するのに十分なエビナクマブの血中濃度になると、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）、エビナクマブは主に血管コンパートメントに分布することを示している。定常状態でのエビナクマブ 15 mg/kg Q4W IV 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 週間であった。

母集団 PK 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。体重が少ない患者（小児患者など）では、曝露量はわずかに減少した。このことは予定される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はないと考えられた。Week 24 時点で小児／成人患者みられた LDL-C 低下と同様に、青年患者においても同程度の LDL-C 低下がみられたことから、この評価が支持された。

疾患の状態（HoFH 患者 vs 健康被験者）は、標的介在性のクリアランス（V_{max}）に影響を及ぼし、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、15 mg/kg IV Q4W で投与したときに大きく寄与する消失プロセスである線形クリアランスに影響はなかった。そのため、予定される 15 mg/kg Q4W の投与レジメンでは、健康被験者と HoFH 患者の間でエビナクマブの PK に差はなかった。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 に関連のある影響を及ぼさなかった。PopPK 解析では、小児患者では成人患者より曝露量が低いと予測されたが、分布（5 パーセンタイルと 95 パーセンタイル）は重なっており、小児患者におけるエビナクマブ濃度の中央値は成人患者集団の 90% PI 内であった。PopPK 解析及び各臨床試験から得られたデータに基づくと、日本人集団と非日本人集団の間でエビナクマブの PK に明らかな差はなかった。したがって、これらの人口統計学的グループについてエビナクマブの用量調節は推奨しないこととした。

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。定常状態におけ

る C_{trough} の記述的な評価では、C_{trough} 値は軽度又は中等度の腎機能障害のある HoFH 患者と腎機能が正常な HoFH 患者の間で同様であった。

エビナクマブの血中濃度が上昇し PK が線形になると、総 ANGPTL3 濃度の上昇が顕著に減少し、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 15 mg/kg IV Q4W で反復投与したとき、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 の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使用した曝露-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 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 投与レジメンと比べ 5 mg/kg IV Q4W 投与レジメンでは LDL-C 低下作用が著しく劣ると推定された。一方で、15 mg/kg から 20 mg/kg に用量を増加しても、LDL-C 低下は数値的にわずかに増えるだけで臨床的意義はないと推定された。

免疫原性に関しては、第 3 相試験を通してでエビナクマブを投与した HoFH 患者合計 3 例で試験治療下の ADA 反応がみられたが、いずれも低抗体価であった。これらの試験全体で合計 4 例（すべて R1500-CL-1719 試験）が NAb 陽性であった。試験治療下で発現した ADA 又は NAb による、エビナクマブの PK に対する明らかな影響はなく、NAb 発現と有効性の欠如の間に明らかな関連性はなかった。

これらの臨床薬理データを総合すると、成人、青年、及び小児の 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 IV Q4W を選択することの妥当性が裏付けられた。

6. 参考文献

Abuqayyas L and Balthasar JP (2012) Pharmacokinetic mAb-mAb interaction: anti-VEGF mAb decreases the distribution of anti-CEA mAb into colorectal tumor xenografts. *AAPS J* 14(3): 445-455.

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.

Bril V, Benatar M, Andersen H, et al. (2021) Efficacy and Safety of Rozanolixizumab in Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis: A Phase 2 Randomized Control Trial. *Neurology* 96(6): e853-e865.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Heo YA (2022) Efgartigimod: First Approval. *Drugs* 82(3): 341-348.

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.

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.

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.

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.

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.

Pastuskovas CV, Mundo EE, Williams SP, et al. (2012) Effects of anti-VEGF on pharmacokinetics, biodistribution, and tumor penetration of trastuzumab in a preclinical breast cancer model. *Mol Cancer Ther* 11(3): 752-762.

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

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.

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

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.

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