目次

略語一覧 7
1. 臨床的有効性の背景及び概要 9
1.1. 背景 9
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 9
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 11
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 12
1.1.3.1. 脂質低下療法 13
1.1.3.2. その他の治療選択肢：アフェレシス及び肝移植 14
1.1.3.3. エビナクマブ療法の根拠 14
1.2. ANGPTL3 の機能欠損型変異による心血管保護作用の遺伝学的エビデンス 15
1.3. 有効性評価に用いた臨床開発プログラムの概要 17
1.4. 有効性の評価及び評価項目の概要 18
1.5. 臨床的有効性の概要の構成 21
2. 個々の試験結果の要約 22
2.1. R1500-CL-1629 試験（ELIPSE-HoFH）（第 3 相、二重盲検、プラセボ対照、24 週間投与） 26
2.1.1. 試験デザイン、患者の内訳及び人口統計学的特性 26
2.1.2. 有効性の結果 27
2.1.2.1. 主要有効性評価項目 27
2.1.2.2. 主要な副次的有効性評価項目 28
2.1.2.3. 非盲検有効性データ 29
2.2. R1500-CL-1331 試験（第 2 相、非盲検、単群試験） 31
2.2.1. 試験デザイン、患者の内訳及び人口統計学的特性 31
2.2.2. 有効性の結果 32
2.3. R1500-CL-1719 試験（成人／青年患者を対象とした第 3 相非盲検試験） 36
2.3.1. 試験デザイン、患者の内訳及び人口統計学的特性 36
2.3.1.1. 内訳 37
2.3.1.2. 人口統計学的及びベースライン特性 38
2.3.2. 有効性の結果 39
2.3.2.1. LDL-C のベースラインからの変化量 39
2.3.2.2. その他の脂質パラメータのベースラインからの変化量 44
2.3.2.3. 探索的有効性評価項目 47
2.4. R1500-CL-17100 試験（小児患者を対象とした第 1b/3 相非盲検試験） 47
2.4.1. 試験デザイン、患者の内訳及び人口統計学的特性 47
2.4.1.1. 内訳 48
2.4.1.2. 人口統計学的及びベースライン特性 49
2.4.1.3. HoFH の遺伝子型及び変異の概要 50

2.4.2. 有効性の結果（パート B） 51
2.4.2.1. 主要な有効性の結果 51
2.4.2.2. 副次的有効性の結果（パート B） 53
2.4.2.3. 探索的有効性の結果（パート B） 56
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 57
3.1. 試験対象集団 57
3.1.1. 主な選択基準及び除外基準 58
3.1.2. 無作為化 58
3.1.2.1. アフェレシスの有無及び地理的地域による層別化 59
3.1.3. 患者の内訳 59
3.1.4. 症例数及び有効性解析対象集団 60
3.1.5. 人口統計学的特性 60
3.1.6. ベースラインの疾患特性 63
3.1.6.1. ベースラインの脂質パラメータ 63
3.1.6.2. HoFH の遺伝子型及び変異タイプの概要 68
3.1.7. 既往歴及び併発疾患 70
3.1.7.1. HoFH の既往歴 70
3.1.7.2. 心血管疾患の既往歴 71
3.1.8. 前治療歴及び併用薬／併用療法 72
3.1.8.1. 脂質低下治療 72
3.1.9. 治療の遵守及び曝露量 74
3.2. 全有効性試験の結果の比較検討 76
3.2.1. 主要有効性評価項目 77
3.2.1.1. 主要解析 77
3.2.1.2. 青年患者集団サブグループ解析 80
3.2.1.3. 小児患者集団（R1500-CL-17100 試験） 81
3.2.1.4. HoFH の変異タイプ別又は遺伝子型別の解析 81
3.2.1.5. 経時的な LDL-C 計算値の概要 83
3.2.1.6. 基礎治療としての脂質低下療法サブグループ解析 84
3.2.2. 主要な副次的有効性評価項目 86
3.2.2.1. LDL-C 計算値のベースラインから Week 24 までの絶対変化量（ITT Estimand） 87
3.2.2.2. Week 24 における LDL-C 値が 100 mg/dL（2.59 mmol/L）未満又は 70 mg/dL（1.81 mmol/L）未満の患者の割合（ITT Estimand） 89
3.2.2.3. Week 24 において LDL-C 計算値が 30%以上及び 50%以上低下した患者の割合（ITT Estimand） 90
3.2.2.4. Week 24 において米国のアフェレシス適格性基準を満たす患者の割合（ITT Estimand） 90
3.2.2.5. Week 24 において EU のアフェレシス適格性基準を満たす患者の割合（ITT Estimand） 90

3.2.2.6. Apo B のベースラインから Week 24 までの変化率（ITT Estimand） 91
3.2.2.7. Non-HDL-C のベースラインから Week 24 までの変化率（ITT Estimand） 94
3.2.2.8. 総コレステロールのベースラインから Week 24 までの変化率（ITT Estimand） 96
3.2.3. その他の副次的有効性評価項目 98
3.2.3.1. トリグリセリドのベースラインから Week 24 までの変化率（ITT Estimand） 98
3.2.3.2. リポタンパク(a)のベースラインから Week 24 までの変化率（ITT Estimand） 100
3.2.3.3. アポリポタンパク CIII のベースラインから Week 24 までの変化率（ITT Estimand） 102
3.2.3.4. HDL-C のベースラインから Week 24 までの変化率 105
3.2.3.5. Apo A1 のベースラインからの経時的な変化率 107
3.2.3.6. Apo B／Apo A1 比のベースラインからの経時的変化 109
3.3. 部分集団における結果の比較 111
3.3.1. サブグループの人口統計学的特性及び層別化因子の解析 111
3.3.2. 日本人患者におけるサブグループ解析 114
3.3.3. 青年患者におけるサブグループ解析 120
3.3.4. 小児患者におけるサブグループ解析 120
3.3.5. HoFH 遺伝子型についてのサブグループ解析 121
4. 推奨される用法用量に関する臨床情報の解析 124
4.1. 小児患者集団に対して推奨される用法用量 125
4.2. 日本人患者集団に対して推奨される用法用量 126
5. 効果の持続 128
5.1. R1500-CL-1629 試験（24 週間の第 3 相、二重盲検、プラセボ対照試験） 128
5.2. R1500-CL-1719 試験（成人／青年患者を対象とした第 3 相非盲検試験） 130
5.3. R1500-CL-17100 試験（小児患者を対象とした第 1b/3 相非盲検試験） 133
6. 結論 135
7. 参考文献 138

表一覧

Table 1: Overview of Clinical Efficacy Studies for Evinacumab in the Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia 23
Table 2: Percent Change from Baseline in Calculated LDL-C at Week 24 (ITT Estimand): MMRM Analysis – R1500-CL-1629 (DBTP) ITT Population 28
Table 3: Statistical Hierarchy for Multiplicity Control and Overview of Results R1500-CL-1629 (DBTP) 29
Table 4: R1500-CL-1719: Calculated LDL-C Over Time in Conventional Units for Total Population – Safety Analysis Set 41
Table 5: R1500-CL-1719: Calculated LDL-C Over Time in Conventional Units for Adolescent Population – Safety Analysis Set 43
Table 6: R1500-CL-1719: Summary of Lipid Parameter (LDL-C, Apo B, non-HDL-C, TC, and Fasting TGs) Results Over Time (for the Total Evinacumab Group) for both Total and Adolescent Populations 45

Table 7: R1500-CL-17100: Percent Change from Baseline in Calculated LDL-C at Week 24 (ITT Estimand) in Part B: Pattern-Mixture Model - ITT Population 52
Table 8: R1500-CL-1629 (DBTP): Randomization Stratification Factors as per IVRS – ITT Population. 59
Table 9: R1500-CL-1629 (DBTP): Demographics and Baseline Characteristics ITT Population – DBTP 61
Table 10: R1500-CL-1629 (DBTP): Primary and Secondary Efficacy Variables at Baseline – Lipid Parameters at Baseline in Conventional Units – ITT Population 64
Table 11: R1500-CL-1629 (DBTP): Primary and Secondary Efficacy Variables at Baseline – Lipid Parameters at Baseline in SI Units – ITT Population 65
Table 12: R1500-CL-1629 (DBTP): Summary of Patients with Mutations in *LDLR*, *LDLRAP1*, and *APOB* and Assigned Genotype Categories – ITT Population 69
Table 13: R1500-CL-1629 (DBTP): History of HoFH – ITT Population – DBTP 70
Table 14: R1500-CL-1629 (DBTP): Medical History of Specific Interest – Coronary Heart Disease and Coronary Heart Disease Risk Equivalents – ITT Population 71
Table 15: R1500-CL-1629 (DBTP): Lipid-Lowering Treatment at Baseline – ITT Population 73
Table 16: R1500-CL-1629 (DBTP): Summary of Study Treatment Exposure – Double-Blind Safety Analysis Set – DBTP 75
Table 17: R1500-CL-1629 (DBTP): Percent Change from Baseline in Calculated LDL-C at Week 24 (ITT Estimand): MMRM Analysis – ITT Population 78
Table 18: R1500-CL-1629 (DBTP): Percent Change from Baseline in Calculated LDL-C at Week 24 (ITT Estimand): Subgroup Analysis According to HoFH Genotyping – ITT Population 82
Table 19: R1500-CL-1629 (DBTP): Absolute Change from Baseline in Calculated LDL-C at Week 24 (ITT Estimand): MMRM Analysis – ITT Population 87
Table 20: R1500-CL-1629 (DBTP): Proportion of Patients with Calculated LDL-C < 70 mg/dL (1.81 mmol/L) at Week 24 (ITT Estimand): Summary of Multiple Imputation Followed by Logistic Regression – ITT Population – DBTP 89
Table 21: R1500-CL-1629 (DBTP): Proportion of Patients Who Meet EU Apheresis Eligibility Criteria at Week 24 (ITT Estimand): Multiple Imputation Followed by Logistic Regression – ITT Population 91
Table 22: R1500-CL-1629 (DBTP): Percent Change from Baseline in Apo B at Week 24 (ITT Estimand): MMRM Analysis – ITT Population 92
Table 23: R1500-CL-1629 (DBTP): Percent Change from Baseline in Non-HDL-C at Week 24 (ITT Estimand): MMRM Analysis – ITT Population 94
Table 24: R1500-CL-1629 (DBTP): Percent Change from Baseline in Total Cholesterol at Week 24 (ITT Estimand): MMRM Analysis - ITT Population 96
Table 25: R1500-CL-1629 (DBTP): Percent Change from Baseline in Fasting Triglyceride at Week 24 (ITT Estimand): Summary of Multiple Imputation Followed by Robust Regression Analysis – ITT Population 98
Table 26: R1500-CL-1629 (DBTP): Percent Change from Baseline in Lipoprotein (a) at Week 24 (ITT Estimand): Summary of Multiple Imputation Followed by Robust Regression Analysis – ITT Population 100
Table 27: R1500-CL-1629 (DBTP): Percent Change from Baseline in Apolipoprotein CIII (Apo CIII) at Week 24 (ITT Estimand): MMRM Analysis – ITT Population 102
Table 28: R1500-CL-1629 (DBTP): Calculated LDL-C (ITT Estimand) for Japan and Global Patients – Raw Data Description, ITT Population 116
Table 29: R1500-CL-1629 (DBTP): Summary of Lipid Parameter (LDL-C, Apo B, non-HDL-C, TC, and Fasting TGs) Results Over Time for Japanese and Global Populations (Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W) 118

図一覧

Figure 1: R1500-CL-1331: Mean Percent Change (±SE) from Baseline in LDL-C Over Time in the Main Study Period (Efficacy Analysis Set) 34
Figure 2: R1500-CL-1331: Mean Percent Change (±SE) from Baseline in LDL-C Over Time in the OLE Period (Efficacy Analysis Set) 35
Figure 3: R1500-CL-1719 Study Design: Composition of the Patient Population 36
Figure 4: R1500-CL-1719: Calculated LDL-C Mean (+/- SE) Percent Change from Baseline Over Time in the Total Population – Raw Data Description - Safety Analysis Set 40
Figure 5: R1500-CL-1719: Calculated LDL-C Mean (+/- SE) Percent Change from Baseline Over Time in the Adolescent Population – Raw Data Description - Safety Analysis Set 44
Figure 6: R1500-CL-17100: Calculated LDL-C Combined Estimate of Mean (±SE) Percent Change from Baseline Over Time (ITT Estimand) in Part B: Raw Data Description – ITT Population 52
Figure 7: R1500-CL-17100: Apo B Mean (±SE) Percent Change from Baseline Over Time (ITT estimand) in Part B: Raw Data Description – ITT Population 53
Figure 8: R1500-CL-17100: Non-HDL-C Mean (±SE) Percent Change from Baseline Over Time (ITT estimand) in Part B: Raw Data Description – ITT Population 54
Figure 9: R1500-CL-17100: TC Mean (±SE) Percent Change from Baseline Over Time (ITT estimand) in Part B: Raw Data Description - ITT Population 54
Figure 10: R1500-CL-17100: Lp(a) Mean (±SE) Percent Change from Baseline Over Time (ITT estimand) in Part B: Raw Data Description - ITT Population 55
Figure 11: R1500-CL-17100: Calculated LDL-C Mean (±SE) Change from Baseline Over Time (ITT estimand) in Part B: Raw Data Description – ITT Population 56
Figure 12: R1500-CL-1629 (DBTP): Calculated LDL-C LS Mean (±SE) Percent Change from Baseline Over Time (ITT Estimand): MMRM Analysis – ITT Population 79
Figure 13: R1500-CL-1629 (DBTP): Percent Change from Baseline in Calculated LDL-C at Week 24 (ITT estimand) – Subgroup Analysis According to Background Lipid-lowering Therapy (ITT Population) 85
Figure 14: R1500-CL-1629 (DBTP): Calculated LDL-C LS Mean (±SE) Change from Baseline Over Time (ITT Estimand): MMRM Analysis – ITT Population 88
Figure 15: R1500-CL-1629 (DBTP): Apo B LS Mean (± SE) Percent Change from Baseline Over Time (ITT Estimand): MMRM Analysis – ITT Population 93
Figure 16: R1500-CL-1629 (DBTP): Non-HDL-C LS Mean (±SE) Percent Change from Baseline Over Time (ITT Estimand): MMRM Analysis – ITT Population 95
Figure 17: R1500-CL-1629 (DBTP): Total Cholesterol LS Mean (±SE) Percent Change from Baseline Over Time (ITT Estimand): MMRM Analysis – ITT Population 97
Figure 18: R1500-CL-1629 (DBTP): Fasting Triglycerides Combined Estimate of Mean (±SE) Percent Change from Baseline Over Time (ITT Estimand): Multiple Imputation Followed by Robust Regression Analysis 99
Figure 19: R1500-CL-1629 (DBTP): Lp(a) Combined Estimate of Mean (±SE) Percent Change from Baseline Over Time (ITT Estimand): Multiple Imputation Followed by Robust Regression – ITT Population 101
Figure 20: R1500-CL-1629 (DBTP): Apo CIII LS Mean (±SE) Percent Change from Baseline Over Time (ITT Estimand): MMRM Analysis – ITT Population 104
Figure 21: R1500-CL-1629 (DBTP): HDL-C Mean (±SE) Percent Change from Baseline Over Time (On-Treatment Estimand) – Raw Data Description – Double-Blind Safety Analysis Set - DBTP 106

Figure 22: R1500-CL-1629 (DBTP): Apo A1 Mean (±SE) Percent Change from Baseline Over Time (On-Treatment Estimand) – Raw Data Description Double-Blind Safety Analysis Set – DBTP 108
Figure 23: R1500-CL-1629 (DBTP): Apo B/Apo A1 Ratio Mean (±SE) Change from Baseline Over Time (On-Treatment Estimand) - Raw Data Description Double-Blind Safety Analysis Set – DBTP 110
Figure 24: R1500-CL-1629 (DBTP): Percent Change from Baseline in Calculated LDL-C at Week 24 (ITT Estimand): Subgroup Analysis According to Demographic Characteristics – Forest Plot – ITT Population 112
Figure 25: R1500-CL-1629 (DBTP): Percent Change from Baseline in Calculated LDL-C at Week 24 (ITT Estimand): Subgroup Analysis According to Actual Region (CRF) and Randomization Apheresis Status– Forest Plot – ITT Population 113
Figure 26: R1500-CL-1629 (DBTP): Calculated LDL-C LS Mean (±SE) Percent Change from Baseline Over Time (ITT Estimand) for Japanese Patients – Raw Data Description, ITT Population 114
Figure 27: R1500-CL-1719: Calculated LDL-C Mean (±SE) Percent Change from Baseline Over Time for Japanese Patients – Raw Data Description, Safety Analysis Set..... 119
Figure 28: R1500-CL-17100: Percent Change from Baseline in Calculated LDL-C at Week 24 (ITT Estimand) in Part B: Pattern-Mixture Model (PMM) Subgroup Analysis – ITT Population 121
Figure 29: R1500-CL-1629 (DBTP): Percent Change from Baseline in Calculated LDL-C at Week 24 (ITT estimand): Subgroup Analysis According to HoFH Genotyping and Receptor Mutations 122
Figure 30: R1500-CL-1629: 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 125
Figure 31: R1500-CL-1629 (OLTP): Calculated LDL-C Mean (±SE) Percent Change from Baseline Over Time (On-Treatment Estimand) by DB Treatment Groups – (Raw Data Description) – Double-Blind and Open-Label Safety Analysis Set..... 129
Figure 32: R1500-CL-1719: Calculated LDL-C Mean (± SE) Percent Change from Baseline Over Time on Evinacumab Treatment – Combined R1500-CL-1629 (Parent) and R1500-CL-1719 (Current) Studies – Raw Data Description – Safety Analysis Set – All Patients Who Participated in the Double-Blind Treatment Period of Study R1500-CL-1629 132
Figure 33: R1500-CL-17100: Calculated LDL-C Mean (±SE) Percent Change from Baseline Over Time (ITT Estimand) for Pooled Data – Raw Data Description Pool Parts B and C – Pooled Safety Analysis Set 133

略語一覧

ACC/AHA	American College of Cardiology/American Heart Association
ANGPTL3	angiopoietin-like 3
Apo A1	apolipoprotein A1
APOB	apolipoprotein B gene
Apo B	apolipoprotein B
Apo CIII	apolipoprotein CIII
ASCVD	atherosclerotic cardiovascular disease
BMI	body mass index
CAD	coronary artery disease
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CI	confidence interval
cIMT	carotid intima-media thickness
CNV	copy number variation
CSR	Clinical Study Report
CV	Cardiovascular
CVD	cardiovascular disease
DB	double-blind
DBTP	Double-blind Treatment Period
EAS/ESC	European Atherosclerosis Society/European Society of Cardiology
ELIPSE	Evinacumab LIPid StudiES
EU	European Union
FH	familial hypercholesterolemia
GHS	Geisinger Health System
HDL-C	high-density lipoprotein cholesterol
HoFH	homozygous familial hypercholesterolemia
ITT	Intent-to-Treat
IV	intravenous(ly)
LDL	low-density lipoprotein
LDL-C	low-density lipoprotein cholesterol
LDLR	low-density lipoprotein receptor (*gene*)
LDLRAP1	low-density lipoprotein receptor adaptor protein 1
LOF	loss of function
Lp(a)	lipoprotein (a)
LS	least squares
LMT	lipid-modifying treatment (therapy)
MMRM	mixed-effect model with repeated measures

NLA	National Lipid Association
OL	open-label
OLE	Open-label Extension
OLTP	Open-label Treatment Period
PCSK9	proprotein convertase subtilisin/kexin type 9
$p_{heterogeneity}$	p value for heterogeneity
PK	pharmacokinetic(s)
PopPK	Population pharmacokinetics
PTF	post-text figure
PTT	post-text table
QW	every week
Q2W	every 2 weeks
Q4W	every 4 weeks
Regeneron	Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
SAF	safety analysis set
SC	subcutaneous(ly)
SCE	Summary of Clinical Efficacy
SD	standard deviation
SI	standard international
TC	total cholesterol
TG	Triglycerides
TEAE	treatment-emergent adverse event
TIA	transient ischemic attack
UKB	United Kingdom Biobank
US	United States
VLDL	very low-density lipoprotein

1. 臨床的有効性の背景及び概要

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

1.1. 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、重度の高コレステロール血症（500 mg/dL 超又は 13 mmol/L 超）から早発性の心血管疾患（CVD）が進行し、未治療患者では若年で死に至る。

世界的に、一般集団における HoFH の有病率は、100 万人に 1 人と従来から報告されている。この推定値は、ヘテロ接合体 FH の有病率（500 人に 1 人）、及びハーディ・ワインベルグ平衡（子のリスク：1/1,000,000=母親 1/500×父親 1/500×1/4）に基づいて算出された。より最近のデータによると、米国（US）、欧州、及び本邦の集団における HoFH の有病率は 17 万人～30 万人に 1 人と推定される（Beheshti et al., 2020; Benn et al., 2016; de Ferranti et al., 2016; Hu et al., 2020; Mabuchi et al., 2011）。HoFH の推定有病率は、症例を特定する方法が多様であるため（例えば表現型、遺伝子型プロファイリング、ハーディ・ワインベルグ平衡を用いた計算など）、国ごとに異なる場合がある。欧州動脈硬化症学会（EAS）の脂質異常症の管理に関するタスクフォースでは、HoFH は世界中で 16 万人～32 万人に 1 人と、同程度の有病率であると推定している（Mach et al., 2020）。HoFH は本邦では難病に指定され、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：

1. 「ヌル／ヌル」：LDL 結合及び取り込み活性がほとんど又は全くない（LDLR 活性が 15%未満）（Banerjee et al., 2019; Gaudet et al., 2017; Etxebarria et al., 2015）
2. 遺伝子型「ネガティブ／ネガティブ」：未成熟終止コドン、フレームシフト、スプライス部位の変化、大小の挿入／欠失、コピー数多型（CNV）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）

3. 遺伝子型「欠損」：ミスセンス変異（低形質アレル）の結果として、LDLR 活性がいくらか保持される（LDLR 活性が 15%超）

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

HoFH は進行性の疾患であり、最良の転帰を得るためには幼少期の早期診断、治療開始が必要である。HoFH 患者でみられる高コレステロール血症の病因は、成人／小児患者とも同様である。高コレステロール血症は、原因遺伝子の変異によるリポタンパクの代謝異常及び血漿中 LDL-C の肝での代謝が著しく低下した結果である（Goldstein et al., 2001; Macchiaiolo et al., 2012; Rader et al., 2003）。血漿中 LDL-C が高値であると、出生時から血管の形態的、及び機能的な損傷をきたす。

HoFH の診断は、臨床基準又は遺伝子基準に基づき行われる。原因となる変異に関わらず、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 患者が心筋梗塞で死亡した例も報告された（Rose et al., 1982）。HoFH の 4 歳男児の左冠動脈の 98%の狭窄による突然死も報告された（Widhalm et al., 2011）。4.5 歳女児の致死的な難治性心停止に関する症例報告では、5 歳未満の HoFH 小児患者における CVD による早期死亡に関する 7 件の公表論文についても要約されている（Gautschi et al., 2012）。

1.1.2. 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 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（Section 1.1.3.1）、アフェレシス、及び肝移植（Section 1.1.3.2）などがある。HoFH 患者では、既存の治療選択肢によって治療目標を達成することは困難である。HoFH 小児患者の治療についても、脂質低下療法の多く青年及び成人に対してのみ承認されており、6 歳未満の幼い小児に対して承認された治療法はないため、医師及び介護者にとって深刻なジレンマとなっている。しかし、早発性 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。

1.1.3.1. 脂質低下療法

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

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

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

このように既存の治療選択肢があるにもかかわらず、HoFH 患者は一般に、LDLR の機能が不完全なためにこうした薬剤の一部（スタチン、PCSK9 阻害薬）に対する反応が鈍いか、又は全く反応しないため、LDL-C 目標値に達することができない（Naoumova et al., 2004; Raal et al., 2015）。したが

って、HoFH 患者のためのより効果的な治療に対するアンメットメディカルニーズは依然として存在している（Huijgen et al., 2010; Neil et al., 2008）。

1.1.3.2. その他の治療選択肢：アフェレシス及び肝移植

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

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

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

1.1.3.3. エビナクマブ療法の根拠

HoFH 患者は複数の脂質低下療法による治療を受ける傾向があるが、現在利用可能な治療は限られていることから、LDL-C を低下させるとともに早発性 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／ヌル変異やネガティブ／ネガティブ変異を有する患者に対するニーズは高い。

エビナクマブ（開発コード：REGN1500）は、アンジオポエチン様 3 タンパク質（ANGPTL3）に特異的に結合して阻害し、LDL-C や TG を低下させる完全ヒトモノクローナル抗体［mAb、免疫グロブリン G（IgG）4 アイソタイプ］である。エビナクマブによる ANGPTL3 の阻害によって、LDL-C、高比重リポタンパクコレステロール（HDL-C）及び TG の低下につながり、*ANGPTL3* LOF の保有者でみられる脂質表現型が得られる。エビナクマブは、LDL 形成の上流における超低比重リポタンパク（VLDL）のプロセッシング及びクリアランスを促進することにより、LDLR の有無とは無関

係に LDL-C を低下させる。ANGPTL3 は、リポタンパクリパーゼ及び内皮リパーゼの阻害物質である。したがってエビナクマブの ANGPTL3 阻害作用により、リポタンパクリパーゼ及び内皮リパーゼが賦活化され、TG 及び HDL-C が低下する。

HoFH の治療にエビナクマブを使用する科学的根拠は、成人、青年、及び小児患者で同様である。専門家のコンセンサスとして、小児期における早期診断、及び生活習慣改善、食事療法、薬物療法の早期開始の重要性を強調している（Wiegman et al., 2015）。エビナクマブは、HoFH の成人、青年、及び小児患者において LDL-C を効果的に低下させることが示されている。エビナクマブの作用機序は、原因となる疾患の機序が同じであるため、患者の年齢にかかわらず同じである。

1.2. ANGPTL3 の機能欠損型変異による心血管保護作用の遺伝学的エビデンス

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

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

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

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

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

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

疾患転帰に関するこのような遺伝学的研究に加えて、冠動脈 CT 血管造影検査によって、*ANGPTL3* 遺伝子が完全に欠損した 3 例（ホモ接合体 LOF 型変異保有者）における冠動脈アテローム硬化症の無症候性病変を推定した研究も行われた（Stitziel et al., 2017）。これら 3 例（平均年齢 55 歳）で冠動脈アテローム硬化症は認められなかった（冠動脈カルシウムスコアは Agatston 単位 0、及び冠動脈プラーク負荷が合計 0%）が、対照者 3 例（平均年齢 53.3 歳）中 2 例は、冠動脈カルシウムスコア陽性であった。バイオマーカー研究では、血中 ANGPTL3 濃度の最低三分位群の心筋

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

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

1.3. 有効性評価に用いた臨床開発プログラムの概要

エビナクマブの臨床開発プログラムは、HoFH を有する成人患者（18 歳以上）、青年患者（12 歳以上 18 歳未満）及び小児患者（5 歳以上 12 歳未満）の食事療法及び他の脂質低下療法と併用した場合のエビナクマブの安全性及び有効性を評価することを目的としている。HoFH は希少疾患であるため、臨床開発プログラムは 1 つのピボタル第 3 相臨床試験（R1500-CL-1629 試験）のみで構成される。このピボタル二重盲検（DB）プラセボ対照試験は、有効性を最初に証明する試験であり、本臨床的有効性の概要（SCE）で重点をおく試験でもある。

以下の HoFH の非盲検（OL）試験のデータから裏付けとなるエビデンスを得た。

- R1500-CL-1331 試験：Proof-of-concept 試験として HoFH 患者におけるエビナクマブを評価した初めての試験
- R1500-CL-1719 試験：長期非盲検安全性試験。患者集団は未治療患者、並びに R1500-CL-1629 試験及び R1500-CL-1331 試験においてエビナクマブの投与を受けたことのある患者から構成された
- R1500-CL-17100 試験：HoFH 小児患者におけるエビナクマブの有効性及び安全性を評価する OL 試験

エビナクマブは、急性膵炎のリスクがある重度の高 TG 血症患者（R1500-HTG-1522 試験）、並びに最大耐量のスタチン、PCSK9 阻害薬、及びその他の LDL-C 低下薬による治療にもかかわらず LDL-C 目標値に達しない難治性高コレステロール血症患者（ヘテロ接合体 FH 患者及び非 FH 患者）（R1500-CL-1643 試験）を対象とした早期臨床試験においても評価された。これらの試験は、予定される適応症をもつ患者を対象として実施された試験ではないため、本 SCE に含めていない。

これらの患者集団の疾患特性は様々に異なることから、HoFH 患者における有効性の情報を支持するデータとして用いるには限界がある。ただし、他の適応症については、これらの試験の結果がエビナクマブの有効性を支持する可能性はある。また、HoFH、難治性高コレステロール血症、重度の高 TG 血症など、HoFH 以外の適応症に関する有効性の統合データは、各適応症間でエビナクマブの有効性が比較可能であるかどうか現時点では不明確であるため提供されていない。

1.4. 有効性の評価及び評価項目の概要

ピボタル第 3 相試験（R1500-CL-1629 試験）及び小児患者を対象とした第 1b/3 相試験（R1500-CL-17100 試験）の主要有効性評価項目は、ベースラインから Week 24 までの LDL-C の変化率である。長期安全性試験（R1500-CL-1719 試験）において、有効性は副次的評価項目とし、LDL-C のベースラインからの経時的変化率であった。LDL-C は、ヒト遺伝学的研究、縦断的観察研究、及び LDL-C 上昇が ASCVD の発症と進行に及ぼす影響を評価した非臨床機序研究を含む包括的な一連の研究に基づき、主要有効性パラメータとして選択した。

Event-driven、無作為化、長期臨床アウトカム試験を含む介入試験では、LDL-C の低下により CV イベントのリスクも低下することが繰り返し示されたことから、LDL-C の低下が CV リスク低下の有効なサロゲートであることが裏付けられる。具体的には、非 FH 集団の場合、スタチンに関する文献からの一連のエビデンスは、LDL-C 低下と CV イベント減少との関係がほぼ線形であり、LDL-C が 1 mmol/L（38.7 mg/dL）低下するごとに CV イベントのリスクが 22%低下することを示している（Cholesterol Treatment Trialists et al., 2010）。さらに、エゼチミブ（Cannon et al., 2015）、アリロクマブ（Schwartz et al., 2018）及びエボロクマブ（Sabatine et al., 2017）の最近のアウトカム試験の結果もこの概念を強化するものであり、多様な機序による LDL-C 低下と、CV イベント減少との関係についてさらなるエビデンスが得られている。

上述のとおり、*ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異保有者は、LDL-C、TG、HDL-C 低値の脂質表現型を有し、CAD のオッズ比が低いこととの関連がまとめて示されている。HoFH 患者の ASCVD リスクの主な要因は、LDL-C の極端な上昇、及びアテローム生成性リポタンパクへの生涯にわたる曝露の長期的影響である。この患者集団における主要な関心事である ANGPTL3 阻害に特異的な要素は、LDLR とは無関係な LDL-C 低下機序である。したがって、ピボタル第 3 相試験（R1500-CL-1629 試験）の主要有効性評価項目及び一部の副次的評価項目は、ベースラインからの平均変化率を含む LDL-C 計算値の平均変化量、規定した LDL-C 目標値に達した患者の割合［LDL-C の 30%以上の低下、LDL-C の 50%以上の低下、LDL-C 値 100 mg/dL（2.59 mmol/L）未満、LDL-C 値 70 mg/dL（1.8 mmol/L）未満を達成した患者の割合］、又は LDL-C 値に基づく特定のアフェレシス適格性基準を満たした患者の割合に基づく。

- この患者集団の治療目標は、LDL-C 低下によって ASCVD に関連するリスクを低下させることである。ACC／AHA ガイドラインは、FH 患者は LDL-C の 50%以上の低下後に、LDL-C 値 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。EAS／ESC コンセンサスパネルは、FH 患者に対し、LDL-C の 50%以上の低下を推奨している。したがって副次的評価項目は、LDL-C の 50%以上の低下、LDL-C 値 100 mg/dL（2.59 mmol/L）未満、及び 70 mg/dL（1.81 mmol/L）未満を達成した患者の割合とする。LDL-C 低下の閾値が高い場合、多くの脂質低下療法では HoFH 患者は低下を達成することができないため、より低い閾値として 30%以上の LDL-C 低下も含めた。

- HoFH 患者はアフェレシスによる治療効果を得られるが、アフェレシス治療は、時間を要すること（月に複数回、1 回のアフェレシスに 2～5 時間）、治療にかかる費用、及び治療の忍容性の問題といった重い負担が伴う。アフェレシス治療の頻度を減少又は中止できる可能性のある脂質低下療法は、患者に意義のあるベネフィットをもたらすと考えられる。このニーズに対するエビナクマブの有用性を評価するため、副次的評価項目として、米国脂質協会（NLA）及び German Working Group による定義を用い、米国及び欧州（EU）のアフェレシス適格性基準を満たす患者の割合を評価した。HoFH 患者に対する NLA の推奨に従い、LDL-C 値 300 mg/dL（7.77 mmol/L）以上であれば米国のアフェレシス適格性基準を満たすとみなし（Jacobson et al., 2014）、重度の高コレステロール血症患者の場合は German Working Group の推奨に従い、CVD の一次予防のために治療が必要で、LDL-C 値 160 mg/dL（4.2 mmol/L）超、又は CVD の二次予防のために治療が必要で、LDL-C 値 120 mg/dL（3.1 mmol/L）超であれば EU のアフェレシス適格性基準を満たすとみなした（Thompson et al., 2010）。

R1500-CL-1629 試験、R1500-CL-1719 試験及び R1500-CL-17100 試験のその他の副次的評価項目は、CV のリスク上昇と関連するアテローム生成性リポタンパクパラメータ又は脂質パラメータ［Apo B、総コレステロール（TC）、non-HDL-C、TG、Apo B／アポリポタンパク A1（Apo A1）比、リポタンパク(a)（Lp(a)）及びアポリポタンパク CIII（Apo CIII）］の評価である。

- アポリポタンパク B（Apo B、Apo B-100）：Apo B は、肝臓で合成される VLDL に由来するすべてのリポタンパクに共通のアポリポタンパクを代表する。Apo B は LDL-C を含む合成経路にかかわる全レムナント中に保持される。したがって、Apo B の測定は、潜在的なアテローム生成性リポタンパク総数の測定に相当すると考えられる。VLDL レムナントや中間比重リポタンパクなど、LDL-C 合成経路中に含まれるすべての Apo B 含有リポタンパクも、アテローム生成リスクをもたらす明らかな証拠がある。特に、アテローム生成が開始されるのに重要なのが、LDL-C のみならず、コレステロールを多く含む他の Apo B 含有リポタンパクが動脈壁内に保持されることである。したがって、LDL-C の低下に加えて Apo B 含有リポタンパクも可能な限り低下させれば、将来的な ASCVD のリスクも低下させることができる。

- Non-HDL-C：non-HDL-C は、Apo B を含有するすべてのアテローム生成性リポタンパクの総計であり、カイロミクロン、VLDL、それらのレムナント、中間比重リポタンパク、LDL 及び Lp(a)を含む。このパラメータは、TC 値から HDL-C 値を減じて算出する。CVD のリスク低下のために脂質低下療法で non-HDL-C を改善することの有用性は、多くの臨床試験で確認されているため、米国及び EU のガイドラインは、このパラメータを用いて ASCVD のリスクを推定することを推奨している。
- 総コレステロール：TC は、主に 3 つの主要なリポタンパク分画（VLDL、LDL、HDL）に分布している。TC は、CVD のリスクを推定し、臨床上の意思決定の指針とするために臨床現場で広く用いられている様々な CV リスク予測モデルの重要な要素である。
- TG：TG 上昇は LDL-C とは無関係な CAD のリスク因子であり、ASCVD のリスク上昇と関連する。上述のとおり、*ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異保有者の遺伝子データには、CAD のオッズ比が低いこととの関連をまとめて示す脂質表現型（LDL-C、TG、HDL-C 低値）が伴う。*ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異でみられる CAD に対する保護作用は、他の遺伝子の変異でみられるものより有意に大きく、TG 低値との関連による可能性がある。LDL-C 上昇は HoFH 患者におけるリスクの主な因子であるが、TG 低下はこのリスクをさらに低下させる可能性がある。
- リポタンパク(a)：Lp(a)は、アポリポタンパク(a)が結合した LDL 粒子である。Lp(a)値の上昇は ASCVD リスクの上昇と関連する。最近の研究では、Lp(a)の変化が ASCVD リスクの低下に対して臨床的意義のある影響を及ぼす可能性が示されている（Burgess et al., 2018）。
- Apo B／Apo A1 比：Apo B／Apo A1 比は、将来的な CV イベントの強力なリスク予測因子であり（Ingelsson et al., 2007; Yusuf et al., 2004）、介入試験における治療中の Apo B／Apo A1 比の値は、CV アウトカムと強力に関連する（Gotto et al., 2000; Kastelein et al., 2008）。
- Apo CIII：Apo CIII は、病状が安定した ASCVD 患者における CV イベント再発の予測因子とみなされている（Katzmann et al., 2020）。Apo CIII を含むリポタンパクの濃度が高い患者は、致死的及び非致死的 MI のリスクが高い（Sacks et al., 2000）。

頸動脈超音波検査は、HoFH の小児患者では増加することが示されている頸動脈内膜中膜肥厚度（cIMT）を測定するための確実な方法である（Kusters et al., 2014）。画像診断技術を用いて血管の変化を探索するため、小児患者（R1500-CL-17100 試験）及び青年患者（R1500-CL-1719 試験）において cIMT を探索的評価項目として測定した。

1.5. 臨床的有効性の概要の構成

成人及び青年 HoFH 患者の治療薬としてのエビナクマブの有効性は、1 つのピボタル第 3 相試験における 24 週間の DB 投与期間［R1500-CL-1629 試験、Evinacumab LIPid StudiES（ELIPSE）-HoFH、二重盲検投与期間（DBTP）］において主に示された。裏付けとなるエビデンスは、R1500-CL-1331 試験（HoFH 患者を対象とした proof-of-concept 試験）、R1500-CL-1629 試験の非盲検投与期間（OLTP）、進行中の R1500-CL-1719 試験（エビナクマブによる既治療患者及び未治療患者を対象とした OL 試験）、並びに小児患者を対象として進行中の R1500-CL-17100 試験から得た。

これらの各試験の概要を Section 2 に示す。ピボタル第 3 相試験（R1500-CL-1629 試験）の試験対象集団、ベースライン人口統計学的／疾患特性、及び DBTP の有効性の結果は Section 3 に詳述し、進行中の長期安全性／有効性試験（R1500-CL-1719 試験）及び小児患者を対象とした第 3 相試験（R1500-CL-17100 試験）から得たこれを支持するエビデンスを、可能な範囲で示す。試験デザインが異なるため直接的な比較は行わず、同じ理由から、これらの試験の併合データを用いた有効性統合解析も行わなかった。

推奨される用法用量を裏付けるこれらの試験の有効性データの要約を、Section 4 に示す。

有効性の持続について Section 5 に示すとともに、ピボタル第 3 相試験（R1500-CL-1629 試験）の 24 週間の OL 期間、及び進行中の長期 OL 試験（R1500-CL-1719 試験）において治療を継続している R1500-CL-1629 試験の結果も含める。小児患者を対象とした進行中の第 3 相試験（R1500-CL-17100 試験）からの入手可能な長期有効性データも要約する。これらの試験の結果は、それぞれの治験総括報告書（CSR）及び臨床概括評価（Module 2.5）としても示す。

2. 個々の試験結果の要約

HoFH 患者におけるエビナクマブの有効性を評価した全臨床試験の概要を、Table 1 に示す。

Table 1:　Overview of Clinical Efficacy Studies for Evinacumab in the Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia

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	有効性に関連する目的	試験デザイン及び試験期間	投与群：用量、投与経路、投与頻度（無作為化された患者数）
第 2 相試験				
R1500-CL-1331 Module 5.3.5.2 完了	HoFH と診断された 18 歳以上の男女 主試験期間に組み入れられた全 9 例、及び OLE に組み入れられた全 8 例を安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団に含めた	有効性の目的：LDL-C の低下 有効性評価項目の結果は Section 2.2.2 に示す	HoFH 患者を対象とした OL 単群試験	**主試験期間**：エビナクマブ 250 mg SC×1 回（n = 9）、Week 2 時点で 15 mg/kg IV ×1 回（n = 9）。Week 12、13、14、15 時点でエビナクマブ 450 mg SC（n = 2）[a] **OLE**：Week 26 から 300 mg SC Q4W（n = 8）及び Week 38 時点で 20 mg/kg IV（n = 8）、その後 Week 58 から Week 178 まで 20 mg/kg IV Q12W[b]
第 3 相試験				
R1500-CL-1629 Module 5.3.5.1 （ELIPSE HoFH） 完了	HoFH を有する成人（18 歳以上）及び青年（12 歳以上 18 歳未満）男女	有効性の目的：LDL-C の低下 DBTP の有効性評価項目の結果は Table 3 に示す OLTP の有効性の結果は Section 3（DB でプラセボ投与）及び Section 5（DB でエビナクマブ投与）に示す	24 週間の DBTP に続く 24 週間の OLTP で構成される無作為化、DB、プラセボ対照試験	**DBTP**：エビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W で 24 週間（n = 43）又は対応するプラセボ（n = 22） **OLTP**：エビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W で 24 週間（n = 64）

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	有効性に関連する目的	試験デザイン及び試験期間	投与群：用量、投与経路、投与頻度（無作為化された患者数）
R1500-CL-1719 Module 5.3.5.2 進行中	HoFH を有する成人（18 歳以上）及び青年（12 歳以上 18 歳未満）男女。 R1500-CL-1331 試験及び R1500-CL-1629 試験に参加した患者、並びにエビナクマブ未治療患者を含む	有効性の目的：脂質パラメータ（LDL-C、Apo B、non-HDL-C、TC、TG）に及ぼすエビナクマブの効果を評価 有効性の結果を、Section 2.3.2、Section 3 及び Section 5（エビナクマブ継続投与 [c]）に示す	導入期間（HoFH の遺伝子型検査を必要とする患者、基礎治療としての LMT がスクリーニング前に安定していなかった患者又はアフェレシス治療やそのスケジュールがスクリーニング前 8 週間以上にわたり安定していなかった患者が対象）、スクリーニング期間、OLTP 及び追跡調査期間で構成される OL 試験	エビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W を最長約 4 年（患者全体 16 例、エビナクマブ新規投与群 46 例、エビナクマブ継続投与群 70 例、青年患者 14 例）[c]
R1500-CL-17100 Module 5.3.5.2 進行中	遺伝子又は臨床基準で HoFH と診断され、LMT を併用している 5～11 歳の男女	エビナクマブによる LDL-C（又はその他の脂質パラメータ）の低下を示すこと 有効性の結果は Section 2.4.2 及び Section 5 に示す	3 パート、単群、OL 試験 パート A：単回投与 PK／PD パート B：24 週間の有効性／安全性 パート C：48 週間の投与期間、24 週間の追跡調査期間（他の方法でエビナクマブを継続投与する場合、この期間は省略する場合がある）	エビナクマブ 15 mg/kg IV 単回投与 （パート A 6 例） エビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W （パート B 14 例、全 20 例がパート C で継続投与）

[a] この試験では改訂により 450 mg SC 投与レジメンが削除された。この投与レジメンで投与を受けた患者は 2 例のみであった。
[b] 9 例を登録し、9 例すべてが主試験期間を完了した。1 例は主試験期間を完了した後に試験を中止し、8 例は OLE 期において投与継続した。OLE 期には 8 例全例がエビナクマブ 300 mg SC QW で 4 週間投与を受け、Week 38 からは 20 mg/kg IV で 1 回以上投与をされた。その後、患者は OLE 期の様々な時点で第 3 相試験（R1500-CL-1719 試験）に移行した。
[c] エビナクマブ未治療患者は、エビナクマブ新規投与群として解析し、R1500-CL-1629 試験又は R1500-CL-1331 試験でエビナクマブの投与を受けた既治療患者は、エビナクマブ継続投与群として解析した。
Apo B＝アポリポタンパク B、DB＝二重盲検、DBTP＝二重盲検投与期間、ELIPSE＝Evinacumab LIPid StudiES、HoFH＝ホモ接合体家族性高コレステロール血症、HDL-C＝高比重リポタンパクコレステロール、IV＝静脈内、LDL-C＝低比重リポタンパクコレステロール、LMT＝脂質改善療

法、OL＝非盲検、OLE＝非盲検継続、OLTP＝非盲検投与期間、PD＝薬力学、PK＝薬物動態、QW＝週 1 回、Q4W＝4 週に 1 回、Q12W＝12 週に 1 回、SC＝皮下、TC＝総コレステロール、TG＝トリグリセリド

2.1. R1500-CL-1629 試験（ELIPSE-HoFH）（第 3 相、二重盲検、プラセボ対照、24 週間投与）

2.1.1. 試験デザイン、患者の内訳及び人口統計学的特性

R1500-CL-1629 試験は、HoFH 患者におけるエビナクマブの有効性及び安全性を評価する無作為化、DB、プラセボ対照、並行群間試験であった（Raal et al., 2020）。試験対象集団は HoFH と診断され、必要に応じて安定した脂質低下療法を受けている 12 歳以上の男女で構成された。HoFH は遺伝子基準又は臨床基準で診断された。

本試験は次の期間で構成された：最長 8 週間の導入期間（治験担当医師が遺伝子型検査による HoFH の確定診断が必要と判断した患者、基礎治療としての脂質低下療法がスクリーニング前に安定していなかった患者、又はアフェレシス治療及び／又はそのスケジュールがスクリーニング前 8 週間以上にわたり安定していなかった患者が対象）、2 週間のスクリーニング期間、24 週間の DBTP、24 週間の OLTP、及び任意の OL 試験（R1500-CL-1719 試験）に移行しないと決定した患者では治験薬最終投与後 24 週間の追跡調査期間。エビナクマブ 15 mg/kg を 4 週に 1 回（Q4W）静脈内（IV）投与した場合、初回投与から 8 週間以内に定常状態の濃度に達すると予測され、かつ、24 週間あれば投与による LDL-C 低下の程度と期間を評価するのに十分と考えられたことから、Week 24 を主要有効性評価時点として選択した。プラセボ投与期間を長くすることは、対象患者数が非常に限られ、そのアンメットメディカルニーズも確認されていることから、困難であると判断された。

患者は、エビナクマブを 15 mg/kg IV Q4W で投与する群、又は 24 週間の DBTP 中、対応するプラセボを IV Q4W で投与する群に 2：1 の割合で無作為化した。無作為化時には、アフェレシス治療によって脂質のばらつきが大きくなる可能性を軽減するため、アフェレシス治療の有無によって層別化した。さらに、日本人患者の投与割り付けの際に適切にバランスがとれるように、地域（日本／日本以外の世界各地域）によっても層別化した。DBTP 完了後、全患者は 24 週間の OLTP に移行し、OL 下でエビナクマブを 15 mg/kg IV Q4W で投与された。

脂質低下療法を受けている患者、又は LDL アフェレシスを受けている患者は、（該当する場合）安定した脂質低下療法、及びアフェレシスのスケジュールを、スクリーニングから DBTP 終了時（Week 24）までの試験期間を通して維持し、OLTP 終了時（Week 48）まで継続する必要があった。患者は、R727-CL-1628 試験（HoFH 患者におけるアリロクマブの有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験）から本試験に移行することもできた。このアリロクマブの試験から移行した HoFH 患者には、R1500-CL-1629 試験の期間中、アリロクマブを 150 mg 皮下（SC） Q2W で投与した。

DBTP 中は、計 65 例（プラセボ群 22 例、エビナクマブ群 43 例）を無作為化して投与した。プラセボ群に無作為化された患者 1 例は、DBTP 中にエビナクマブの投与を 1 回受けたため、DB 安全性

解析対象集団（SAF）のエビナクマブ群（N＝44）として要約した。人口統計学的特性、ベースライン疾患特性、ベースライン脂質パラメータ、及び脂質低下療法による治療歴は、エビナクマブ群とプラセボ群間で概ね同様であった。ベースライン LDL-C 平均値［標準偏差（SD）］は、プラセボ群では 246.5（153.7）mg/dL 又は 6.38（3.98）mmol/L であったのと比較して、エビナクマブ群では 259.5（172.4）mg/dL 又は 6.72（4.47）mmol/L であった。遺伝子変異のタイプにかかわらず、すべての HoFH 患者を、本試験に登録した。うち 21 例（32.3%）の表現型は、LDLR 活性がほとんどない（15%未満）と定義されるヌル／ヌル変異であった。さらに 12 例（18.5%）はネガティブ／ネガティブ変異を有し、*LDLR* 対立遺伝子の両方が LOF 型変異に至ると予測された。

DBTP 中に投与を受けたほぼ全例（65 例中 64 例）が、OL 下でもエビナクマブの投与を受けた。したがって、人口統計学的特性、及びヌル／ヌル変異保有者数やネガティブ／ネガティブ変異保有者数を含むベースライン特性は、DBTP と OLTP で同様であった。OLTP の患者 64 例のベースライン（DBTP において試験治療を受ける前）の LDL-C 計算値の平均値（SD）は、250.5（162.34）mg/dL［6.5（4.20）mmol/L］であった。

2.1.2. 有効性の結果

24 週間の DBTP における主要な有効性の結果を Table 3 に要約し、Section 3 に記述する。24 週間の OLTP における有効性の結果を、DB プラセボ群については Section 3 に要約し、DB エビナクマブ群については Section 5 に要約する。

2.1.2.1. 主要有効性評価項目

エビナクマブの投与により、ベースラインから Week 24 時点までの LDL-C 計算値の変化率は、統計的に有意かつ臨床的に意義のある低下を示した。エビナクマブ群とプラセボ群間の最小二乗（LS）平均の差は、-49.0%（$p < 0.0001$）であった。ベースラインからの LS 平均変化量は、プラセボ群では 1.9%であったのと比べ、エビナクマブ群では-47.1%であった（Table 2）。エビナクマブによる LDL-C 低下効果は、Week 2 のベースライン後の初回測定時点でみられ、低下効果は 24 週間の DBTP を通して維持された（Figure 12）。主要有効性解析の詳細な考察を、Section 3.2.1 に示す。

Table 2: Percent Change from Baseline in Calculated LDL-C at Week 24 (ITT Estimand): MMRM Analysis – R1500-CL-1629 (DBTP) ITT Population

Calculated LDL Cholesterol	Placebo IV Q4W (N=22)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=43)
Week 24 percent change from baseline (%)		
LS mean (SE)	1.9 (6.5)	-47.1 (4.6)
LS mean difference (SE) vs placebo		-49.0 (8.0)
95% CI		(-65.0 to -33.1)
p-value vs placebo		<0.0001

Note: The confidence interval (CI) with p-value is based on treatment group difference (evinacumab vs placebo) of the least squares (LS) means using mixed-effect model with repeated measures (MMRM) model with the fixed categorical effects of treatment group, randomization strata (apheresis [Yes, No] and region [Japan, Rest of World]), time point, treatment-by-time point interaction, and strata-by-time point interaction, as well as the continuous fixed covariates of baseline calculated LDL-C value and baseline value-by-time point interaction.
CI, confidence interval; ITT, Intent-to-Treat; IV, intravenous; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; LS, least square; Q4W, every 4 weeks; MMRM, mixed-effect model with repeated measures; SD, standard deviation; SE, standard error; vs, versus
Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP PTT 14.6.1.1

2.1.2.2. 主要な副次的有効性評価項目

多重性を調整しながら主要な副次的評価項目を検定するため、階層検定手順を用いた。主要な副次的有効性評価項目及び結果を、階層の順に Table 3 に示す。

プラセボ群と比べてエビナクマブ群では、Apo B、non-HDL-C、TC の統計的に有意かつ臨床的に意義のある低下が認められた。LDL-C 計算値が 30%以上及び 50%以上低下した患者の割合についてのレスポンダー解析においても、ベースラインから Week 24 までの LDL-C 計算値の絶対変化量と同様に、プラセボ群よりエビナクマブ群の方が有意に大きかった。統計学的仮説検定では、階層の 7 番目の主要な副次的評価項目［米国のアフェレシス適格性基準を満たす患者の割合（p = 0.0845）］が統計的に有意でなかったため、検定を終了した。したがって、以後の主要な副次的評価項目である Week 24 時点で LDL-C 値 100 mg/dL（2.59 mmol/L）未満を達成した患者の割合、及び Week 24 時点で EU のアフェレシス適格性基準を満たす患者の割合については、正式な仮説検定は行わなかった。本文書に示すこの 2 つの評価項目の p 値は、記述的目的で示したものである。副次的有効性解析の詳細な考察を、Section 2.3 に示す。

Table 3: Statistical Hierarchy for Multiplicity Control and Overview of Results R1500-CL-1629 (DBTP)

	Analysis	Placebo (N=22)	Evinacumab (N=43)	Evin. vs Pbo	P-value
Primary Endpoint					
Calculated LDL-C %change from baseline to WK24	ITT	LS mean: 1.9%	LS mean: -47.1%	Diff: -49%	<0.0001
Key Secondary Endpoint					
1. Apo B %change from baseline to WK24	ITT	LS mean: -4.5%	LS mean: -41.4%	Diff: -36.9%	<0.0001
2. non-HDL-C %change from baseline at WK24	ITT	LS mean: 2.0%	LS mean: -49.7%	Diff: -51.7%	<0.0001
3. TC %change from baseline at WK24	ITT	LS mean: 1.0%	LS mean: -47.4%	Diff: -48.4%	<0.0001
4. Pts with ≥30% reduction in LDL-C at WK24	ITT	18.2%	83.7%	Odds ratio: 25.2	<0.0001
5. Pts with ≥50% reduction in LDL-C at WK24	ITT	4.5%	55.8%	Odds ratio: 24.2	0.0028
6. LDL-C absolute change from baseline to WK24	ITT	LS mean: -2.6	LS mean: -134.7	Diff: -132.1	<0.0001
7. Meet US apheresis eligibility criteria at WK24[1]	ITT	22.7%	7.0%	Odds ratio: 0.1	**0.0845**
8. LDL-C <100 mg/dL (2.59 mmol/L) at WK24	ITT	22.7%	46.5%	Odds ratio: 5.7	0.0203 [3]
9. Meet EU apheresis eligibility criteria at WK24[2]	ITT	77.3%	32.6%	Odds ratio: 0.1	0.0004 [3]

[1] A patient is considered as meeting US apheresis eligibility criteria if LDL-C ≥ 300 mg/dL (7.77 mmol/L).
[2] A patient with primary cardiovascular disease (CVD) prevention is considered as meeting EU apheresis criteria if LDL-C > 160 mg/dL (4.2 mmol/L) or LDL-C > 120 mg/dL (3.1 mmol/L) for a patient with secondary CVD prevention.
[3] The p-value is nominal for descriptive purpose only.
Apo B, apolipoprotein B; CVD, cardiovascular disease; Diff, difference; EU, European Union; Evin, evinacumab; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; ITT, Intent-to-Treat; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; LS, least square; Pbo, placebo; Pts, patients; TC, total cholesterol; TG, triglycerides; US, United States; vs, versus; WK24, Week 24
Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP PTT 14.6.1.1, 14.6.2.1, 14.6.2.16, 14.6.2.31, 14.6.2.46, 14.6.2.48, 14.6.2.50, 14.6.2.58, 14.6.2.60, and 14.6.2.62.

2.1.2.3. 非盲検有効性データ

OLTP のベースラインは、DB 試験治療（エビナクマブ又はプラセボ投与）を受ける前の Day 1 と定義した。

非盲検患者全体集団（64 例）

OL 患者全体集団（64 例）において、エビナクマブ投与により認められたベースラインから Week 48 までの LDL-C の低下率は 46.3%であり、DBTP においてみられた低下と一致した。

エビナクマブ投与により、Week 48 時点でその他の脂質パラメータも低下した：

- エビナクマブ投与による Apo B のベースラインから Week 48 までの平均変化率は-40.83%であった
- エビナクマブ投与による non-HDL-C のベースラインから Week 48 までの平均変化率は-48.93%であった
- エビナクマブ投与による TC のベースラインから Week 48 までの平均変化率は-46.99%であった
- エビナクマブ投与による空腹時 TG のベースラインから Week 48 までの平均変化率は-50.28%であった
- エビナクマブ投与による Lp(a)のベースラインから Week 48 までの平均変化率は-11.37%であった
- エビナクマブ投与による HDL-C のベースラインから Week 48 までの平均変化率は-30.36%であった
- エビナクマブ投与による Apo CIII のベースラインから Week 48 までの平均変化率は-80.47%であった

DB プラセボ投与集団（20 例、DBTP にプラセボ投与を受け、OLTP にエビナクマブ投与を受けた患者）

この患者集団における有効性の結果の概要を、Section 3 に示す。OLTP にエビナクマブを 24 週間投与した DB プラセボ投与患者におけるエビナクマブの脂質低下効果は、DBTP にエビナクマブ投与を受けた患者でみられた低下効果と一致した。

DB エビナクマブ投与集団［44 例（DB プラセボ群に無作為に割り付けられたが、DBTP にエビナクマブ投与を 1 回受けた患者 1 例を含む）、DBTP にエビナクマブ投与を受け、OLTP でもエビナクマブ継続投与を受けた患者］

この患者集団における有効性の結果の概要を、Section 5.1 に示す。DBTP 中にみられたエビナクマブの脂質低下効果は、OLTP においても維持された。

2.2. R1500-CL-1331 試験（第 2 相、非盲検、単群試験）

2.2.1. 試験デザイン、患者の内訳及び人口統計学的特性

R1500-CL-1331 試験は、HoFH 成人患者を対象とした OL、単群試験であった。スタチン、エゼチミブ、ロミタピド、エボロクマブ又はアリロクマブを含む脂質低下療法を基礎治療として併用している患者が登録可能であったが、LDL アフェレシスは除外した。本試験は以下の各期間で構成された：

- 導入期間（基礎治療としての脂質低下療法がスクリーニング前に安定していなかった患者、又はスクリーニング前 4 週間以内にアフェレシス治療を受けた患者が対象）
- スクリーニング期間［2 種類の期間：主試験期間のスクリーニング期間及び非盲検継続（OLE）期間のスクリーニング期間］
- 主試験 OLTP
  - Week 0：250 mg SC×1 回
  - Week 2：15 mg/kg IV×1 回
  - Week 12（Day 85）から：450 mg SC QW×4 回。治験実施計画書に従い、最初に組み入れた 2 例のみに Week 12、13、14、15 時点でエビナクマブを 450 mg SC QW で 4 回投与した。この投与レジメンは治験実施計画書の改訂により削除された。
- 観察期間［主試験期間の治験薬最終投与後、Week 26（Day 183）までの 24 週間は患者の追跡を行った］
- OLE 投与期間
  - Week 26：300 mg SC QW×4 回
  - Week 38：20 mg/kg IV×1 回
  - Week 58：20 mg/kg IV 12 週ごと（Q12W）
- OLE 追跡調査期間。OLE 投与期間の治験薬最終投与後、Week 214（Day 1499）までの 24 週間は患者の追跡を行った
- 2018 年に第 3 相 OL 試験（R1500-CL-1719 試験）が新たに開始され、本試験の全患者が新たな試験に移行し、本試験は終了した

本試験に登録された 9 例中 7 例が白人であった（2 例について、人種は報告されなかった）。男女比は同程度（男性 5 例、女性 4 例）であった。平均体重は 85.68 kg、平均体格指数（BMI）は 29.74 kg/m^2 であった。

本試験に登録された全患者が HoFH を有していたことが、試験への登録前に遺伝子検査で治験依頼者により確認された。ベースライン LDL-C の平均値（SD）は、試験全体集団で 376.0（240.9）mg/dL［973.84（5.31）mmol/L］であり、値の範囲は 117～746 mg/dL（3.03～19.32 mmol/L）であった。本試験に登録された患者 3 例は、LDLR 活性がほとんどない（15%未満）ヌル／ヌル変異保有者と考えられた。これら 3 例のベースライン LDL-C の平均値（SD）は 597.7（248）mg/dL［15.48（6.42）mmol/L］であり、値の範囲は 311.4～745.9 mg/dL（8.07～19.32 mmol/L）であった。

既往歴は HoFH 患者集団と一致しており、最も多くみられた既往歴は患者の CVD と関連していた：8 例（88.9%）は黄色腫、4 例（44.4%）は冠動脈バイパス、1 例（11.1%）は MI、1 例（11.1%）は大動脈弁置換、及び 1 例（11.1%）は一過性虚血性発作（TIA）。主試験に登録された 9 例中 8 例は、スタチン（9 例中 7 例、77.8%）、エゼチミブ（9 例中 7 例、77.8%）、PCSK9 阻害薬（9 例中 4 例、44.4%）及びロミタピド（9 例中 2 例、22.2%）を含む脂質低下療法を併用していた。9 例目の患者は本試験登録前に LDL アフェレシスを受けていたが、この治療の併用が除外基準に抵触したため、登録時には脂質低下療法の併用はなかった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1331 Table 15）。同患者は主試験期間の開始時に LDL アフェレシス療法を再開し、OLE 期間を通して継続した。

2.2.2. 有効性の結果

Week 0 にエビナクマブ 250 mg を単回 SC 投与後、Week 2 にエビナクマブ 15 mg/kg を単回 IV 投与した結果、LDL-C の有意かつ臨床的意義のある低下が認められた。Week 4 時点の全体の平均低下率（SD）は 49.17%（23.14）であった。この低下率は、LDL-C の絶対変化量の平均値（SD）として 157.34（89.59）mg/dL［4.08（2.32）mmol/L］に相当する。9 例全例で、LDL-C の低下がエビナクマブ 15 mg/kg IV 投与の 2 週間後（Week 2 から Week 4 までの変化）に認められた。

Figure 1 は、LDL-C のベースラインからの経時的な平均変化率を示している。最大低下率平均値（SD）は、Week 6 の 52.13%（14.77%）であった。この最大低下率平均値は、LDL-C の絶対低下量平均値（SD）として 183.41（111.31）mg/dL［4.75（2.88）mmol/L］に相当する。ある程度の LDL-C 低下が全例で認められ、個々の最大低下率は 33.4～90.2%の範囲であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1331 Table 17）。ヌル／ヌル変異（LDLR 活性がほとんど又は全くないことが示唆される）のある患者 3 例では、エビナクマブ投与により LDL-C は平均して Week 4 では 37.3%（範囲：25.9～43.9%）、Week 8 では 46.55%低下した。これら 3 例における最大低下率は、それぞれ Week 6 で 33.4%、Week 8 で 52.2%、Week 8 で 59.5%であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1331 Table 17）。

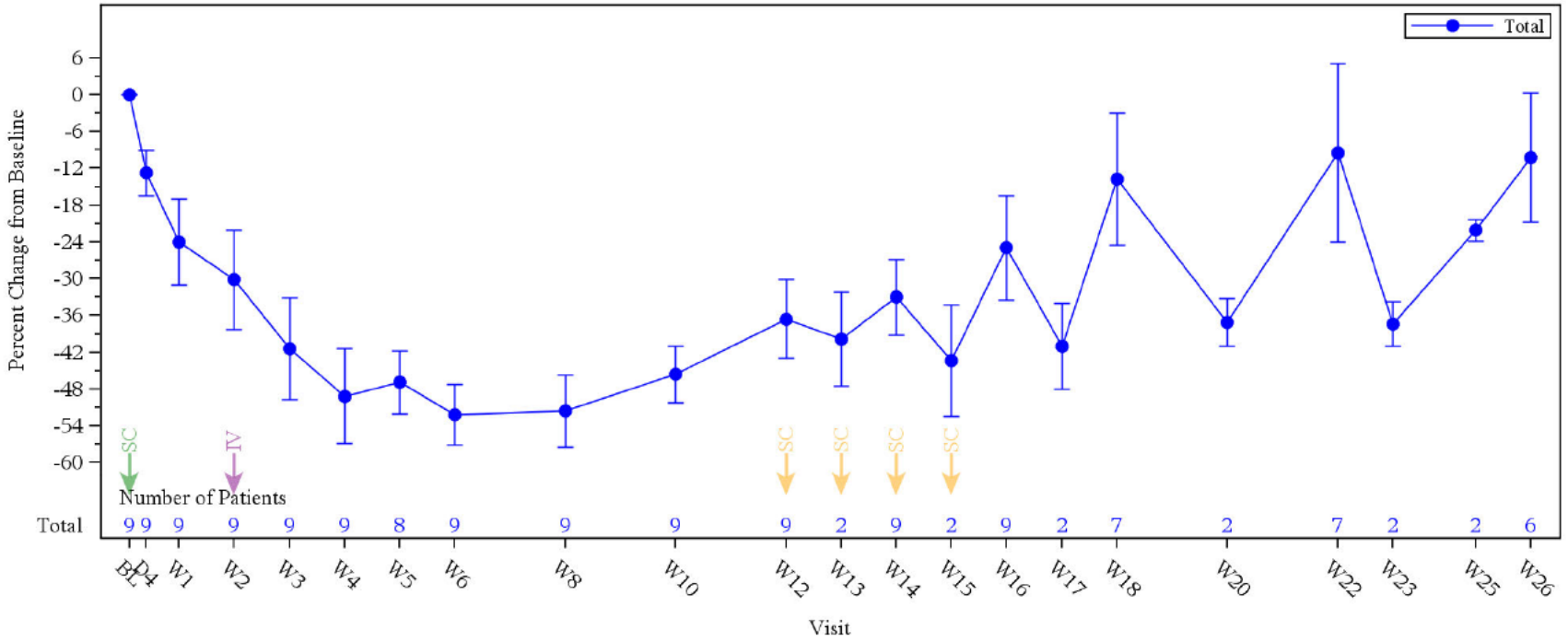
主試験期間中、全 9 例において LDL-C がベースラインから 25%以上低下した。9 例中 7 例は、主試験期間中にベースラインからの 50%以上の低下を達成した（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1331 Post-text Table 14.2.2.11/2 及び Post-text Table 14.2.2.11/4）。

後日の治験実施計画書の改訂により、本試験に OLE 投与期間が追加された。患者が主試験を完了した時点では、OLE 期の登録はまだ開始されていなかった。したがって各患者において、主試験終了から OLE 期開始までに 168～586 日の間隔が空いた。また、全例が OLE への参加に同意したわけではなく、主試験から OLE への参加に同意したのは 9 例中 8 例であった。OLE 期の LDL-C のベースラインからの経時的な平均変化率を Figure 2 に示す。OLE 期の Week 26、27、28、29 に 300 mg を SC 投与したときの LDL-C の最大低下率平均値（SD）は、Week 32 に認められた 60.03%（18.5%）であり、これは LDL-C の絶対低下量として 159.16 mg/dL（4.12 mmol/L）に相当する。OLE 期の Week 38 に 20 mg/kg を IV 投与したときの全体の最大低下率平均値（SD）は、単回 IV 投与の約 3 週間後の Week 41 に認められた 66.30%（18.56%）であった。主試験期間中の LDL-C のベースラインからの経時的な変化率を、Module 5.3.5.2 R1500-CL-1331 Figure 3 に患者別に示す。

OLE 期には全 8 例で LDL-C のベースラインからの 25%以上の低下が認められ、7 例はベースラインからの 50%以上の低下を達成した。

OLE 期にエビナクマブを投与した結果、他のすべての脂質パラメータ（Apo B、non-HDL-C、TC、Lp(a)、HDL-C、TG、Apo CIII）も低下した（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1331）。このような低下は、試験全体集団においても、また、試験対象集団を遺伝子変異のタイプ別に解析した際にもみられた。

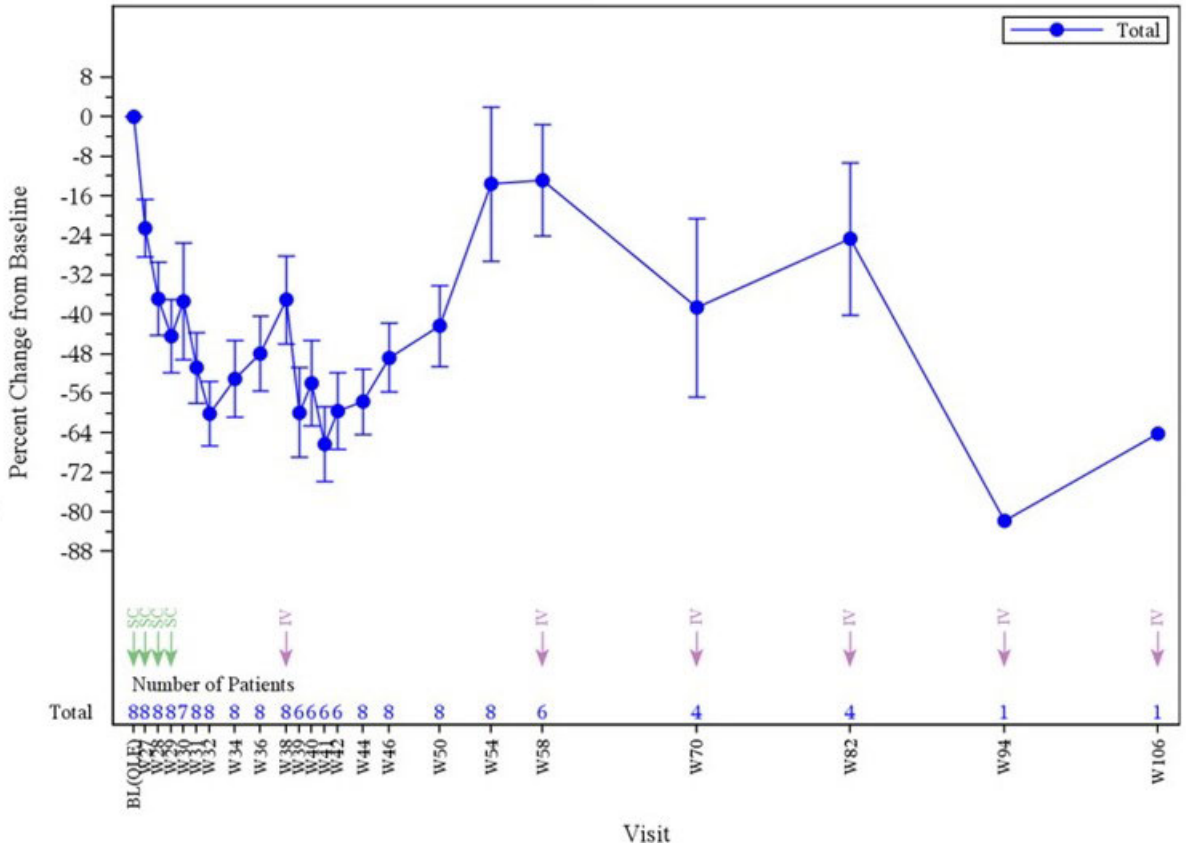
Figure 1: R1500-CL-1331: Mean Percent Change (±SE) from Baseline in LDL-C Over Time in the Main Study Period (Efficacy Analysis Set)



Patients received a single dose of evinacumab 250 mg SC on Day 1 and 15 mg/kg IV at week 2. First 2 patients (patient ID: [redacted] and [redacted]) also received a single dose of evinacumab 450 mg SC at weeks 12, 13, 14 and 15.

IV, intravenous; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; SC, subcutaneous; SE, standard error; W, week
Source: Module 5.3.5.2 R1500-CL-1331 Figure 2.

Figure 2: R1500-CL-1331: Mean Percent Change (±SE) from Baseline in LDL-C Over Time in the OLE Period (Efficacy Analysis Set)



Note: Not all patients entered the OLE period for R1500-CL-1331 directly from the main study due to the timing of the protocol amendment, all post OLE baseline visits are nominal per the schedule of events in the protocol. Eight of the 9 patients in the main study period transitioned into the OLE Period. Three treatment regimens were evaluated in the OLE Period: 300 mg SC QW x 4 doses at Weeks 26, 27, 28, 29; 20 mg/kg IV x 1 dose at Week 38; and 20 mg/kg IV Q12W starting at Week 58. All patients completed the first 2 treatment regimens (evinacumab 300 mg SC QW x 4 doses at Weeks 26, 27, 28, 29; evinacumab 20 mg/kg IV x 1 dose at Week 38) and most patients transitioned into the Phase 3 OL study, R1500-CL-1719, during the third treatment regimen, evinacumab 20 g/kg IV Q12W starting at Week 58.
IV, intravenous; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; OL, open-label; OLE, Open-label Extension; QW, every week; SC, subcutaneous
Source: Module 5.3.5.2 R1500-CL-1331 Figure 4

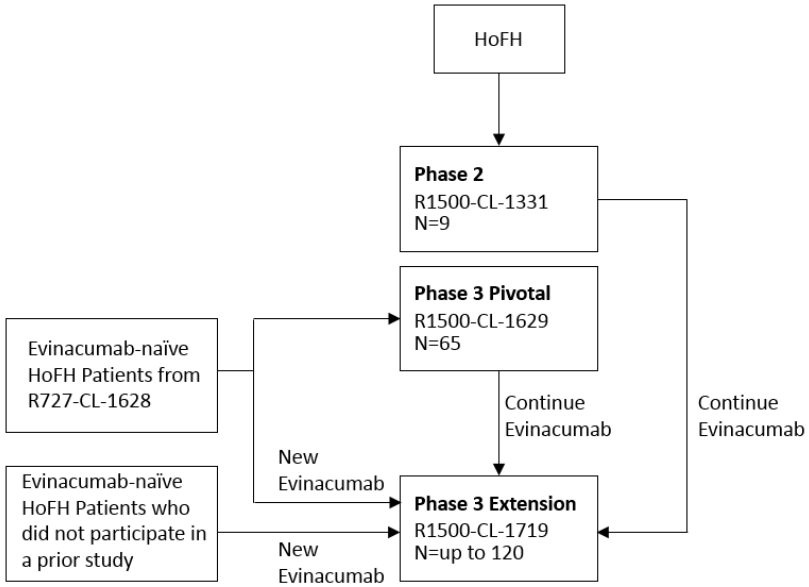
2.3. R1500-CL-1719 試験（成人／青年患者を対象とした第 3 相非盲検試験）

2.3.1. 試験デザイン、患者の内訳及び人口統計学的特性

R1500-CL-1719 試験は、治験実施計画書に記述する HoFH を有する患者におけるエビナクマブの長期安全性及び有効性を評価することを目的とした OL 試験である（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Interim CSR Appendix 16.1.1）。試験対象集団は、遺伝子又は臨床基準で HoFH と診断され、LDL アフェレシスを含む最大耐量の脂質低下療法を受けている 12 歳以上の男女の患者で構成された。エビナクマブの前試験（R1500-CL-1331 試験、R1500-CL-1629 試験など）に参加していた患者、及びエビナクマブ未治療 HoFH 患者も組み入れることができた（Figure 3）。

本試験は次の各期間で構成された：最長 10 週間の導入期間（治験担当医師が遺伝子型検査による HoFH の確定診断が必要と判断した患者、基礎治療としての脂質低下療法がスクリーニング前に安定していなかった患者、又はアフェレシス治療やそのスケジュールがスクリーニング前 8 週間以上にわたり安定していなかった患者が対象）、2 週間のスクリーニング期間、OLTP、及び 24 週間の追跡調査期間。全例に Day 1 からエビナクマブを 15 mg/kg IV Q4W で投与した。

Figure 3: R1500-CL-1719 Study Design: Composition of the Patient Population



HoFH, homozygous familial hypercholesterolemia

中間 CSR（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Interim CSR）には、試験開始から 2022 年 4 月 25 日の中間データカットオフ日までの累積結果を含める。このデータカットオフ日時点で本試験は進行中であったが、登録は終了していた。

計 116 例（試験全体集団）を登録し、エビナクマブを投与した。このうち 14 例の 12 歳以上 18 歳未満の患者を青年患者集団として登録し、エビナクマブを投与した。エビナクマブ継続投与群は、

R1500-CL-1629 試験に登録されていた患者 61 例（52.6%）、及び R1500-CL-1331 試験に登録されていた 9 例（7.8%）で構成された。残る 46 例（39.7%）はエビナクマブ未治療患者であった。

中間報告では、登録した全患者（試験全体集団）、スクリーニング時に 18 歳以上の患者（成人患者集団）、及び 12 歳以上 18 歳未満の患者（青年患者集団）を対象として試験結果をまとめた。試験結果は、これらの各患者集団における以下の各群も対象にまとめた：

- エビナクマブ新規投与群：エビナクマブの試験に参加したことがなく、本試験に直接参加した患者群（46 例）
- エビナクマブ継続投与群：R1500-CL-1629 試験又は R1500-CL-1331 試験を完了後に本試験に移行し、親試験でエビナクマブの投与を受けた患者群（70 例）
- エビナクマブ投与全体群：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患者群（116 例）

各患者群のベースライン値は以下のように定義した：

- エビナクマブ新規投与群：本試験（R1500-CL-1719 試験）での治験薬初回投与前に最後に得られた値
- エビナクマブ継続投与群：
  - R1500-CL-1629 試験に参加していた患者の場合、ベースライン値は、R1500-CL-1629 試験の DB 期間における治験薬初回投与前に最後に得られた値と定義した。
  - R1500-CL-1331 試験に参加していた患者の場合、ベースライン値は、R1500-CL-1719 試験での治験薬初回投与前に最後に得られた値と定義した。R1500-CL-1331 試験での治験薬最終投与と R1500-CL-1719 試験での治験薬初回投与との間に間隔が空くことが予測されたため、R1500-CL-1719 試験に基づくベースライン値を用いた。
    R1500-CL-1331 試験から移行した患者 9 例において、R1500-CL-1331 試験での治験薬最終投与と R1500-CL-1719 試験での治験薬初回投与との間の間隔は 42～629 日の範囲であり、うち 5 例では間隔が 90 日以下であった。これらの試験間の間隔が短い患者の一部では、エビナクマブによる治療効果が残存したためにベースライン値が影響を受け、本試験の脂質パラメータの結果にも影響を及ぼした。

2.3.1.1. 内訳

計 118 例を、本試験に登録するためのスクリーニング対象とし、うち 116 例を登録してエビナクマブを投与した。残る 2 例はスクリーニング不適格とみなされた（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Interim CSR Post-text Table 14.1.1）。データカットオフ日時点で本試験は進行中であったが、登録は終了していた。

データカットオフ日時点で計 83 例（71.6%）が試験を完了し、23 例（19.8%）は試験参加継続中であった。残る 10 例（8.6%）は試験を中止した。試験中止の最も多い理由は、治験担当医師／治験依頼者の判断［5 例（4.3%）］、及び死亡［2 例（1.7%）、エビナクマブと関連なし］であった。治験担当医師／治験依頼者が試験中止と判断した理由は、複数の国の患者が別の方法でエビナクマブによる治療を受けられるからであった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Interim CSR Post-text Table 14.1.2）。

2.3.1.2. 人口統計学的及びベースライン特性

試験全体集団：

試験全体集団では、性別（男性 50.9%、女性 49.1%）に関して患者の分布は均等であった。平均年齢（SD）は 38.8（15.92）歳だった。14 例（12.1%）は 12 歳以上 18 歳未満、9 例（7.8%）は 65 歳以上であった。患者は主に白人（69.0%）、及び非ヒスパニック系又は非ラテン系（86.2%）であった。12 例（10.3%）はアジア人であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Interim CSR Post-text Table 14.4.1）。ベースライン LDL-C 計算値の平均値（SD）は、261.0（160.05）mg/dL［6.8（4.15）mmol/L］であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Interim CSR Post-text Table 14.4.9）。

試験全体集団で 36 例（31.0%）がヌル／ヌル変異保有者［*LDLR* 遺伝子又は *LDLRAP1* 遺伝子の変異の結果、LDLR 活性がほとんどない（15%以下）］に分類され、19 例（16.4%）がネガティブ／ネガティブ変異保有者（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、CNV など *LDLR* 遺伝子又は *LDLRAP1* 遺伝子の変異の結果として、両方の *LDLR* 対立遺伝子の機能欠損に至ると予測されるもの）に分類された。*LDLR* 対立遺伝子のヌル／ヌル変異又はネガティブ／ネガティブ変異を有すると考えられる患者では、これらの変異のない患者［それぞれ 218.1（139.71）mg/dL 及び 242.8（152.92）mg/dL］、及び試験全体集団と比べてベースライン LDL-C 計算値の平均値（SD）が高かった［358.3（166.31）mg/dL 及び 364.3（171.65）mg/dL］（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Interim CSR Post-text Tables 14.4.3, 14.4.4, 14.4.5, 14.4.6, 14.4.16 及び 14.4.18）。

試験全体集団の患者は、オーストラリア［4 例（3.4%）］、オーストリア［5 例（4.3%）］、カナダ［11 例（9.5%）］、チェコ共和国［3 例（2.6%）］、フランス［13 例（11.2%）］、ギリシャ［6 例（5.2%）］、イタリア［14 例（12.1%）］、日本［11 例（9.5%）］、オランダ［9 例（7.8%）］、南アフリカ［14 例（12.1%）］、ウクライナ［7 例（6.0%）］及び米国［19 例（16.4%）］から登録した（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Interim CSR Post-text Table 14.1.3）。

青年患者集団：

青年患者集団では、ベースライン時の患者の平均年齢（SD）が 14.4（1.82）歳であった。男性患者（64.3%）の方が女性患者（35.7%）より多く、男性患者の多く（66.7%）はエビナクマブ新規投与群であった。最も多く報告された人種は白人［6 例（42.9%）］及びアジア人（3 例、21.4%）であり、患者の多く（85.7%）は非ヒスパニック系又は非ラテン系であった（Module 5.3.5.2

R1500-CL-1719 Interim CSR Post-text Table 14.4.1A）。ベースライン LDL-C 計算値の平均値（SD）は、300.4（100.49）mg/dL［7.8（2.60）mmol/L］であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Interim CSR Post-text Table 14.4.9A）。

青年患者集団において *LDLR* 対立遺伝子のヌル／ヌル変異保有者に分類された 4 例（28.6%）では、ベースライン LDL-C 計算値の平均値（SD）［342.0（80.90）mg/dL］が、変異のない患者［296.2（104.93）mg/dL］、及び青年患者全体集団と比べて高かった。*LDLR* 対立遺伝子のネガティブ／ネガティブ変異保有者に分類された 4 例（28.6%）では、ベースライン LDL-C 計算値の平均値（SD）［308.0（126.75）mg/dL］が、変異のない患者［311.3（90.35）mg/dL］、及び青年患者全体集団と同程度であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Interim CSR Post-text Tables 14.4.3A, 14.4.4A, 14.4.5A, 14.4.6A, 14.4.16A 及び 14.4.18A）。

青年患者集団の患者は、オーストリア［2 例（14.3%）］、フランス［3 例（21.4%）］、イタリア［1 例（7.1%）］、日本［2 例（14.3%）］、オランダ［2 例（14.3%）］及び南アフリカ［4 例（28.6%）］から登録した（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Interim CSR Post-text Table 14.1.3A）。

2.3.2. 有効性の結果

R1500-CL-1719 試験の主要目的は、OLTP において成人／青年 HoFH 患者にエビナクマブ 15 mg/kg を Q4W で IV 投与したときの長期安全性及び忍容性を評価することであった。有効性評価項目はすべて副次的評価項目とした。副次的有効性解析では、本試験で初めてエビナクマブ投与を受けた患者（エビナクマブ新規投与群）、及び既にエビナクマブ投与を受けている患者（エビナクマブ継続投与群）を対象に、エビナクマブ投与による脂質パラメータの変化量を評価した。脂質パラメータには LDL-C、Apo B、non-HDL-C、TC 及び TG を含めた。

登録した全 116 例（エビナクマブ新規投与群 46 例、エビナクマブ継続投与群 70 例）を SAF とし、すべての脂質に関する評価項目はこの集団を対象に解析した（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Interim CSR Post-text Table 14.3.1）。青年患者集団には 14 例（エビナクマブ新規投与群 12 例、エビナクマブ継続投与群 2 例）が含まれていた（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Interim CSR Post-text Table 14.3.1A）。

2.3.2.1. LDL-C のベースラインからの変化量

2.3.2.1.1. 試験全体集団

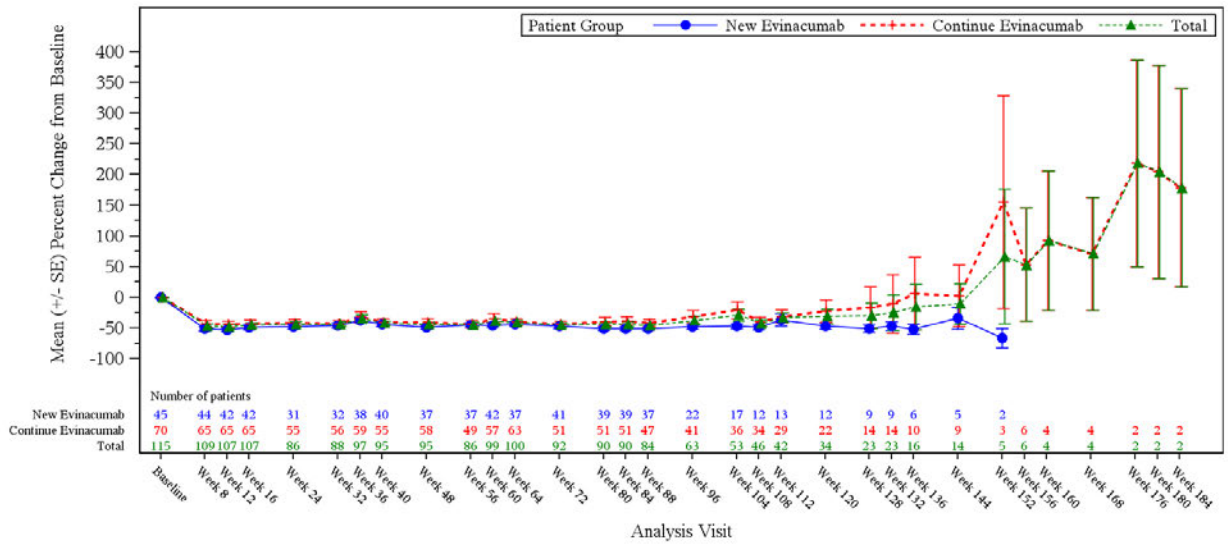
試験全体集団に対するエビナクマブ投与による LDL-C 計算値のベースラインから Week 24 までの絶対変化量の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-132.0 mg/dL（124.37）［-3.419mmol/L（3.2217）］及び-91.5 mg/dL（-196.0：-50.0）［-2.365 mmol/L（-5.080：-1.300）］であった。ベースラインから Week 24 までの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-43.64%（37.606）及び-53.14%（-65.16：-34.99）（86 例）であった［Table 4; Module 5.3.5.2

R1500-CL-1719 Interim CSR Post-text Table 14.6.1.1 (conventional units), Post-text Table 14.6.1.2 (SI units)］。

ベースラインから Week 24 までの LDL-C 変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）の低下は、エビナクマブ新規投与群［-47.85%（23.609）及び-52.91%（-65.16：-39.41）］（31 例）と、エビナクマブ継続投与群［-41.27%（43.595）及び-53.38%（-65.99：-32.91）］（55 例）で同程度であり、エビナクマブによる LDL-C 低下は、エビナクマブ新規投与群ではベースライン後の初回脂質測定時点である Week 8 時点でみられた。

ベースラインからの LDL-C 低下は少なくとも Week 120 まで維持され［エビナクマブ投与全体群（34 例）におけるベースラインから Week 120 までの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-30.78%（69.693）及び-49.71%（-64.03：-32.96）］、Week 120 以降は測定結果のばらつきが大きくなった（Figure 4）。試験全体集団におけるベースラインから試験後半時点の変化率がばらついた主な要因は、データが得られたエビナクマブ継続投与群の患者数が少なかったこと、及び親試験での治験薬最終投与から本試験（R1500-CL-1719 試験）での治験薬初回投与までの期間によるものであった（Section 2.3.1）。

Figure 4: R1500-CL-1719: Calculated LDL-C Mean (+/- SE) Percent Change from Baseline Over Time in the Total Population – Raw Data Description - Safety Analysis Set



LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; SE, standard error.
Note: Baseline in the Continue Evinacumab group refers to baseline from the parent study R1500-CL-1629 or prior to the first administration of evinacumab in the R1500-CL-1719 study for patients from the R1500-CL-1331 study. For later time points (Week 144 and later), there were fewer patients contributing data, with baseline lipid parameter results for some patients confounded by the residual effects of evinacumab treatment from the R1500-CL-1331 study.
Source: Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Interim CSR Post-text Figure 14.6.1.3

Table 4: R1500-CL-1719: Calculated LDL-C Over Time in Conventional Units for Total Population – Safety Analysis Set

	New Evinacumab (N=46)			Continue Evinacumab (N=70)			Total Evinacumab (N=116)		
Calculated LDL-C (mg/dL)	**Value**	**Change from baseline**	**Percent change from baseline**	**Value**	**Change from baseline**	**Percent change from baseline**	**Value**	**Change from baseline**	**Percent change from baseline**
Baseline									
N	45			70			115		
Mean	269.4			255.6			261.0		
(SD)	(121.75)			(181.09)			(160.05)		
Median	263.0			197.5			212.0		
Min:Max	78 : 559			39 : 907			39 : 907		
Week 24									
N	31	31	31	55	55	55	86	86	86
Mean	131.8	-148.1	-47.85	125.0	-122.9	-41.27	127.5	-132.0	-43.64
(SD)	(57.09)	(102.97)	(23.609)	(84.36)	(135.00)	(43.595)	(75.38)	(124.37)	(37.606)
Median	106.0	-139.0	-52.91	97.0	-76.0	-53.38	103.0	-91.5	-53.14
Min:Max	51 : 249	-327 : 37	-76.8 : 23.0	16 : 324	-618 : 94	-87.5 : 204.3	16 : 324	-618 : 94	-87.5 : 204.3
p value*		<.0001			<.0001			<.0001	

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

Note: Baseline in the Continue Evinacumab group refers to baseline from the parent study R1500-CL-1629 or prior to the first administration of evinacumab in the R1500-CL-1719 study for patients from the R1500-CL-1331 study.

LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; Max, maximum; Min, minimum; SD, standard deviation.

Source: Module 5.3.5.2 R1500 CL 1719 Interim CSR PTT 14.6.1.1

2.3.2.1.2. 青年患者集団

LDL-C のベースラインからの変化量は、試験全体集団の結果と一致した（Section 2.3.2.1.1）。青年患者全体集団に対するエビナクマブ投与の結果、LDL-C 計算値のベースラインから Week 24 までの絶対変化量の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-180.5 mg/dL（96.88）［-4.676 mmol/L（2.5113）］及び-178.0 mg/dL（-264.0：-134.0）［-4.615 mmol/L（-6.840：-3.470）］であった。青年患者全体集団におけるベースラインから Week 24 までの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-55.36%（25.288）及び-61.44%（-71.13：-49.96）（12 例）であった［Table 5 及び Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Interim CSR Post-text Table 14.6.1.1A (conventional units), Post-text Table 14.6.1.2A (SI units)］。ベースラインから Week 24 までの LDL-C 変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）の低下は、エビナクマブ継続投与群［-30.55%（65.423）及び-30.55%（-76.81：15.71）］（2 例）と比べ、エビナクマブ新規投与群［-60.32%（11.912）及び-61.44%（-69.11：-52.91）］（10 例）において大きく、エビナクマブによる LDL-C 低下は、エビナクマブ新規投与群ではベースライン後の初回脂質測定時点である Week 8 時点でみられた。

青年患者全体集団におけるベースラインからの LDL-C 低下は少なくとも Week 88 まで維持され［エビナクマブ投与全体群（9 例）におけるベースラインから Week 88 までの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、-44.95%（39.078）及び-57.72%（-62.72：-36.14）］、Week 88 以降は、データが得られた患者数が少なかったために測定結果のばらつきが大きくなった（エビナクマブ新規投与群及び継続投与群で各 1 例）（Figure 5）。

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

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

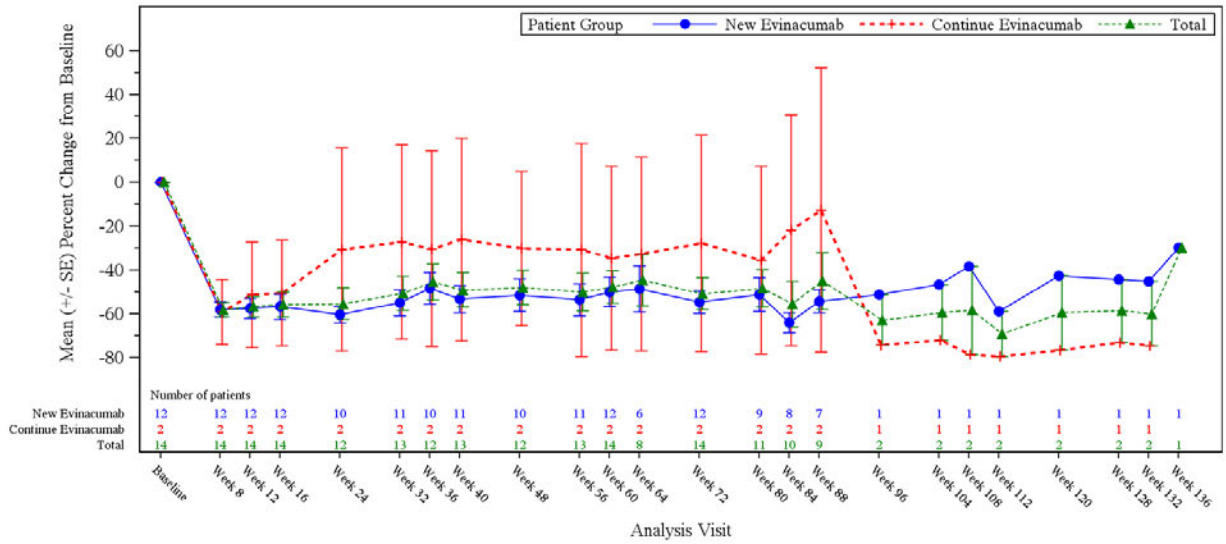
* P-values comparing each patient's Week 24 assessment to baseline assessment are provided for descriptive purpose, using t-test for lipids with a normal distribution.

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

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

Source: Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Interim CSR PTT 14.6.1.1A

Figure 5: R1500-CL-1719: Calculated LDL-C Mean (+/- SE) Percent Change from Baseline Over Time in the Adolescent Population – Raw Data Description - Safety Analysis Set



LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; SE, standard error.
Note: Baseline in the Continue Evinacumab group refers to baseline from the parent study R1500-CL-1629.
Source: Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Interim CSR Post-text Figure 14.6.1.3A

2.3.2.2. その他の脂質パラメータのベースラインからの変化量

本試験の治験実施計画書に規定された脂質パラメータに関する副次的評価項目（LDL-C、Apo B、non-HDL-C、TC 及び空腹時 TG のベースラインからの絶対変化量及び経時的な変化率）について、試験全体集団及び青年患者集団における本報告のデータカットオフ日（2022 年 4 月 25 日）時点の結果を Table 6（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Interim CSR In-text Table 26）に要約する。

これらのデータは、他の脂質低下療法と併用すると、ベースライン後の初回脂質測定時点（Week 8）で CV リスクと関連する複数の脂質パラメータを低下させるという、エビナクマブの治療薬としての可能性を裏付けるものである。このベースラインからの低下は、少なくとも試験全体集団では Week 120、青年患者集団では Week 88 まで維持され、各時点以降は測定結果のばらつきが大きくなった。

試験全体集団及び青年患者集団の両方において、Week 120 及び Week 88 の各時点以降の測定結果は、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た。試験全体集団では、R1500-CL-1331 試験から移行した患者により、Week 120 以降の測定結果にばらつきが部分的に生じた。R1500-CL-1331 試験から移行した患者の一部では、R1500-CL-1331 試験でのエビナクマブの治療効果が残存したために、脂質パラメータのベースライン値が影響を受けた。

Table 6: R1500-CL-1719: Summary of Lipid Parameter (LDL-C, Apo B, non-HDL-C, TC, and Fasting TGs) Results Over Time (for the Total Evinacumab Group) for both Total and Adolescent Populations

Study Week /Statistic	Population		Population		Population		Population		Population	
	Total	Adolescent	Total	Adolescent	Total	Adolescent	Total	Adolescent	Total	Adolescent
	LDL-C (mg/dL)		Apo B (mg/dL)		Non-HDL-C (mg/dL)		TC (mg/dL)		Fasting TGs (mg/dL)	
Baseline										
n	115	14	115	14	115	14	115	14	114	14
Mean (SD)	261.0 (160.05)	300.4 (100.49)	172.6 (83.65)	188.6 (54.42)	282.5 (162.07)	317.9 (100.21)	325.0 (158.38)	358.0 (93.87)	113.3 (93.30)	87.1 (48.49)
Week 8										
n	109	14	109	14	109	14	109	14	107	13
Mean (SD) Chg. BL	-142.1 (114.61)	-180.5 (82.75)	-78.0 (59.78)	-98.0 (42.85)	-153.7 (115.66)	-190.8 (81.80)	-167.3 (115.76)	-209.0 (80.30)	-64.4 (89.77)	-49.5 (48.30)
Mean (SD) % Chg. BL	-46.45 (35.504)	-58.17 (12.152)	-39.74 (25.338)	-50.16 (11.025)	-48.47 (28.369)	-58.58 (11.101)	-47.04 (20.722)	-57.18 (10.628)	-45.97 (26.024)	-51.68 (17.809)
Week 24										
n	86	12	86	12	86	12	86	12	84	12
Mean (SD) Chg. BL	-132.0 (124.37)	-180.5 (96.88)	-70.5 (61.96)	-99.0 (48.36)	-143.9 (125.03)	-190.8 (92.49)	-157.4 (125.93)	-209.4 (90.81)	-68.1 (97.29)	-52.1 (48.76)
p-value*	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	0.0005
Mean (SD) % Chg. BL	-43.64 (37.606)	-55.36 (25.288)	-36.98 (27.574)	-49.80 (16.366)	-46.14 (29.117)	-57.00 (18.943)	-44.17 (24.224)	-55.78 (16.542)	-46.93 (24.582)	-53.16 (17.026)
Week 48										
n	95	12	96	12	95	12	95	12	94	12
Mean (SD) Chg. BL	-132.8 (133.29)	-156.4 (104.88)	-69.4 (69.95)	-84.3 (54.45)	-144.1 (136.95)	-166.5 (103.51)	-158.2 (136.51)	-186.4 (101.66)	-66.7 (97.02)	-50.8 (51.64)

Study Week /Statistic	Population		Population		Population		Population		Population	
	Total	Adolescent	Total	Adolescent	Total	Adolescent	Total	Adolescent	Total	Adolescent
	LDL-C (mg/dL)		Apo B (mg/dL)		Non-HDL-C (mg/dL)		TC (mg/dL)		Fasting TGs (mg/dL)	
Mean (SD) % Chg. BL	-43.88 (36.037)	-47.88 (27.141)	-35.85 (29.998)	-42.50 (21.185)	-45.15 (33.566)	-49.52 (23.154)	-43.78 (27.838)	-49.84 (19.377)	-43.25 (37.443)	-49.76 (19.831)
Week 72										
n	92	14	93	14	92	14	93	14	92	14
Mean (SD) Chg. BL	-135.1 (121.91)	-165.6 (97.79)	-73.9 (61.51)	-87.7 (46.63)	-147.3 (122.76)	-175.2 (95.03)	-160.7 (123.09)	-195.0 (93.92)	-68.8 (91.52)	-47.6 (49.84)
Mean (SD) % Chg. BL	-45.17 (31.571)	-50.77 (27.181)	-37.60 (27.292)	-44.63 (18.051)	-46.69 (28.534)	-52.25 (21.643)	-44.58 (25.700)	-52.12 (18.070)	-46.50 (25.826)	-46.17 (22.718)

* P-values compared each patient's Week 24 assessment to baseline using t-test for lipids with a normal distribution (provided for descriptive purposes)
Apo B, apolipoprotein B; HDL-C, high-density lipoprotein C; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; Mean (SD) Chg. BL, mean (standard deviation) absolute change from baseline; Mean (SD) % Chg. BL, mean (standard deviation) percent change from baseline; TC, total cholesterol; TGs, triglycerides.
Source: Module 5.3.5.2 R1500 CL 1719 Interim CSR Post-text Tables 14.4.9, 14.4.9A, 14.6.1.1, 14.6.1.1A, 14.6.1.4, 14.6.1.4A, 14.6.1.7, 14.6.1.7A, 14.6.1.10, 14.6.1.10A, 14.6.1.13, and 14.6.1.13A

2.3.2.3. 探索的有効性評価項目

頸動脈超音波検査が実施可能な施設では、治験実施計画書に従い、青年患者を対象に cIMT（単位：mm）を測定した。頸動脈超音波検査は導入／スクリーニング期間、又はその後可能な限り早期に実施した後、Week 24 及びその 1 年後から 1 年おきに実施した。中間 CSR のデータカットオフ日時点で、頸動脈超音波検査の結果が得られたのは青年患者 1 例の 1 時点のみであった（Regeneron 社社内資料）ことから、これらの結果の意味のある解釈には至らなかった。この検査で得られた全結果の概要は、最終 CSR に示す。

2.4. R1500-CL-17100 試験（小児患者を対象とした第 1b/3 相非盲検試験）

2.4.1. 試験デザイン、患者の内訳及び人口統計学的特性

R1500-CL-17100 試験は、小児 HoFH 患者におけるエビナクマブの長期安全性及び有効性を評価することを目的とした、進行中の 3 パート、単群 OL 試験であり、治験実施計画書に記述する 3 つのパート（パート A、パート B、及びパート C）から成る（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Appendix 16.1.1）。本試験の対象集団は、遺伝子又は臨床基準で HoFH と診断され、脂質低下療法を併用している 5～11 歳の男女で構成された。除外基準は、アフェレシスを含む基礎治療としての脂質低下療法がスクリーニング前の十分な期間にわたり安定していないこと、血清脂質又はリポタンパクに影響を及ぼすことが知られている臨床的に重要なコントロール不良の内分泌疾患や重篤な心血管合併症など、有効性の結果に対する交絡因子を排除することを目的としていた。

各評価項目は、成人を対象とした臨床試験の評価項目に対応するように選択した。R1500-CL-17100 試験のデータは、以下をデータカットオフ日とした投与期間及び追跡調査期間に基づく：

- **パート A** ：2021 年 2 月 11 日
- **パート B**：2022 年 1 月 31 日
- **パート C**：2022 年 6 月 2 日

パート A

パート A は、5 歳以上 11 歳までの HoFH 患者 6 例にエビナクマブ 15 mg/kg を IV 投与したときの安全性、薬物動態（PK）及び PD を評価する、単回投与、非盲検試験であった。本試験のパート A における体重の分布を均等にするため、25 kg 未満の患者 3 例、及び 25 kg 以上の患者 3 例を組み入れるよう最大限努めた。さらに、年齢の分布も均等にするため、10 歳未満の患者 2 例を組み入れるよう最大限努めた。年齢分布の目標は達成したが、25 kg 未満の患者は 2 例のみであった。パート A を問題なく完了した患者は、パート C でエビナクマブの継続投与を受けることができた。パート A からパート C に移行した患者には、まずエビナクマブを 15 mg/kg IV Q4W で投与した。パート A の全例の PK データを十分に解析したうえで、エビナクマブのこれまでの累積データ及びパート A の

データに基づき、パート B の用量を決定した。パート B の用量（及びパート C の最終用量）は 15 mg/kg IV Q4W のままであった。

パート A は導入期間、スクリーニング期間、非盲検単回投与と 16 週間の観察期間、及び追跡調査期間（パート C に移行しなかった患者のみ）の最大 4 期間で構成された。パート A を完了した時点で、患者はパート C に移行して継続投与を受けるか選択可能であった。パート A の全 6 例が、パート C に移行して継続投与を受けた（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR）。

パート B

パート B は、小児 HoFH 患者 14 例（5～11 歳）におけるエビナクマブの有効性及び安全性を評価する単群非盲検試験であった。本試験は、患者の既存の治療法（LDL アフェレシスを含む最大耐量の脂質低下療法）に加えて、エビナクマブを併用するようにデザインされていた。パート B の完了後、患者にはパート C に移行して継続投与を受けるか選択可能であった。パート B の全 14 例が、パート C に移行して継続投与を受けた。

パート B は導入期間、スクリーニング期間、24 週間の OLTP 及び追跡調査期間（全例がパート C に移行したため、パート B の追跡調査期間は実施されなかった）の最大 4 期間で構成された（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR）。

パート C

パート C は、パート A 又はパート B に参加した患者が移行できる継続投与試験であった。パート A 又はパート B の患者は、Q4W の投与間隔を維持するためにパート C に直接移行した。

パート C は、48 週間の投与期間、及び治験薬最終投与後 24 週間の追跡調査期間の 2 期間で構成された（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR）。コンパッショネート・ユース制度を利用する患者、又はアーリーアクセスプログラムに移行する患者は、24 週間の追跡調査期間への参加は省略することができた。

2.4.1.1. 内訳

全体として、計 23 例が、試験参加適格性評価のためのスクリーニングの対象となった［同意撤回した 2 例、及びその他（COVID-19 感染）による 1 例を含む 3 例がスクリーニング不適格となった］（Module 5.3.5.2 R1500 CL 17100 First- and Second-step Analysis CSR Section 5.1）。

パート A

計 6 例を組み入れ、全例がエビナクマブ投与を受け、本試験のパート A を完了した。全 6 例がパート C に移行して継続投与を受けた（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Table 2）。

パート B

計 14 例を組み入れ、全例がエビナクマブ投与を受け、本試験のパート B を完了した。計 13 例（92.9%）がパート C に移行して継続投与を受け、残る 1 例はパート B のデータカットオフ後にパート C に移行した（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Section 5.1.2）。

パート C

計 20 例（パート A からの 6 例及びパート B からの 14 例）がパート C において投与を受けた。症例報告書（CRF）によると、2022 年 6 月 2 日の中間データカットオフ時点で 6 例（30.0%）がパート C の投与期間を完了し、14 例（70.0%）はパート C の投与期間を継続中であった。全体で 3 例（15.0%）が本試験を完了し、計 17 例は本試験を継続中であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Table 4）。

2.4.1.2. 人口統計学的及びベースライン特性

パート A

パート A の患者の年齢は 7～11 歳で、2 例は 10 歳又は 11 歳であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Table 7）。男児が 2 例（33.3%）、女児が 4 例（66.7%）、全例（100%）が白人であり、BMI 中央値は 17.3 kg/m^2 であった。5 例（83.3%）は普通体重、1 例（16.7%）は肥満であった。

ベースライン時の LDL-C 計算値の平均値（SD）は高く、391.0（222.14）mg/dL［10.1（5.75）mmol/L］であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Table 8 及び Table 9）。その他の脂質パラメータ（Apo B、non-HDL-C、TC、Lp(a)）も、HoFH における脂質異常と一致して増加していた。

6 例全例（100%）がベースライン時にスタチン（アトルバスタチン又はロスバスタチン）を使用しており、4 例（66.7%）は高用量のスタチンを使用していた（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Post-text Table 14.4.3d）。さらに、全例（100%）がエゼチミブを使用していた。全例（100%）がベースライン時に最大耐量の脂質低下療法を受けていた（Module 5.3.5.2 First- and R1500-CL-17100 Second-step Analysis CSR Post-text Table 14.4.4d）。

パート A の期間中、5 例（83.3%）がアフェレシスを 1 回以上受けた［4 例（66.7%）は週 1 回、1 例（16.7%）は隔週］（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Post-text Table 14.4.5a）。

パート B

パート B の患者は 5～11 歳で、7 例は 5～9 歳、7 例は 10 歳又は 11 歳であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Table 7）。男児が 6 例、女児が 8 例、8 例が白人

であった。BMI 中央値は 18.1 kg/m^2 であった。1 例は低体重、6 例は普通体重、1 例は過体重、6 例は肥満であった。

ベースライン時の LDL-C 計算値の平均値（SD）は高く、263.7（90.97）mg/dL［6.8（2.35）mmol/L］であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Table 8 及び Table 9）。その他の脂質パラメータも、HoFH における脂質異常と一致して増加していた。ベースライン時の平均値（SD）は、Apo B が 168.2（47.49）mg/dL［1.7（0.47）g/L］、non-HDL-C が 282.2（97.59）mg/dL［7.3（2.53）mmol/L］、TC が 315.5（88.33）mg/dL［8.2（2.29）mmol/L］、Lp(a)が 158.64（142.516）nmol/L であった。

ベースライン時に 14 例中 12 例（85.7%）がスタチン（アトルバスタチン又はロスバスタチン）を使用しており、6 例（42.9%）は高用量のスタチンを使用していた（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Post-text Table 14.4.3d）。全 14 例がスタチン以外の脂質低下療法を受けていた（13 例［92.9%］はエゼチミブ、2 例［14.3%］はロミタピドを使用していた）。14 例全例がベースライン時に最大耐量の脂質低下療法を受けていた（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Post-text Table 14.4.4d）。

パート B の期間中、7 例（50.0%）がアフェレシスを 1 回以上受けた［3 例（21.4%）は週 1 回、4 例（28.6%）は隔週］（Module 5.3.5.2 First- and R1500-CL-17100 Second-step Analysis CSR Post-text Table 14.4.5b）。治験実施計画書に従い、R1500-CL-17100 試験のパート B の期間中にアフェレシスの頻度は変更しなかった。

パート C

パート C の患者はパート A 及びパート B から移行したため、これらの患者の人口統計学的及びベースライン特性は、上記のとおりパート A 及びパート B として別々に記述している。

パート C では 20 例中 12 例（60.0%）の患者が投与期間中にアフェレシスを 1 回以上受け、うち 7 例は週 1 回、5 例は隔週で治療を受けた。20 例中 6 例（30.0%）は投与期間中に治療頻度をベースラインから変更し、最も多かったのは［週 1 回から隔週への変更で、20 例中 3 例（15.0%）であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Table 15）。

2.4.1.3. HoFH の遺伝子型及び変異の概要

パート A

パート A では全例（100%）が遺伝子型により診断された（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Table 12）。診断からの期間の中央値は 5.36 年であった。

パート A のベースライン時に、4 例（66.7%）がホモ接合体性 *LDLR* 変異保有者（3 例は欠損／欠損変異、1 例はネガティブ／ネガティブ変異）に分類され、2 例（33.3%）は複合ヘテロ接合体性 *LDLR* 変異（1 例は欠損／ネガティブ変異、1 例はネガティブ／ネガティブ変異）保有者に分類され

た。2 例（ホモ接合体性 *LDLR* 変異 1 例、及び複合ヘテロ接合体性 *LDLR* 変異 1 例）は、ヌル／ヌル変異（LDLR 活性が 15%未満）に分類された。ネガティブ／ネガティブ複合ヘテロ接合体性 *LDLR* 変異を保有する患者 2 例は、*LDLR* 対立遺伝子又は *LDLRAP1* 対立遺伝子の受容体ネガティブ変異の保有者であることが確認された（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Section 5.4.3.5）。

パート B

パート B では 13 例（92.9%）が遺伝子型により診断され、1 例（7.1%）は臨床診断で診断された（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Table 13）。診断からの期間の中央値は 5.05 年であった。

パート B のベースライン時に、4 例（28.6%）がホモ接合体性 *LDLR* 変異（3 例は欠損／欠損、1 例はネガティブ／ネガティブ変異）保有者に分類され、10 例（71.4%）は複合ヘテロ接合体性 *LDLR* 変異（3 例は欠損／欠損変異、5 例は欠損／ネガティブ変異、2 例はネガティブ／ネガティブ変異）保有者に分類された。複合ヘテロ接合体性 *LDLR* 変異保有者 1 例は、ヌル／ヌル変異（LDLR 活性が 15%未満）に分類された。1 例は、両方の *LDLR* 対立遺伝子又は *LDLRAP1* 対立遺伝子の受容体ネガティブ変異の保有者であることが確認された（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Section 5.4.3.5）。

2.4.2. 有効性の結果（パート B）

2.4.2.1. 主要な有効性の結果

パート B の Intent-to-Treat（ITT）集団を対象に実施した二段階解析（主要有効性解析）の、2022 年 1 月 31 日のカットオフ日時点の結果を、本概要に示す（Section 2.4.1）。

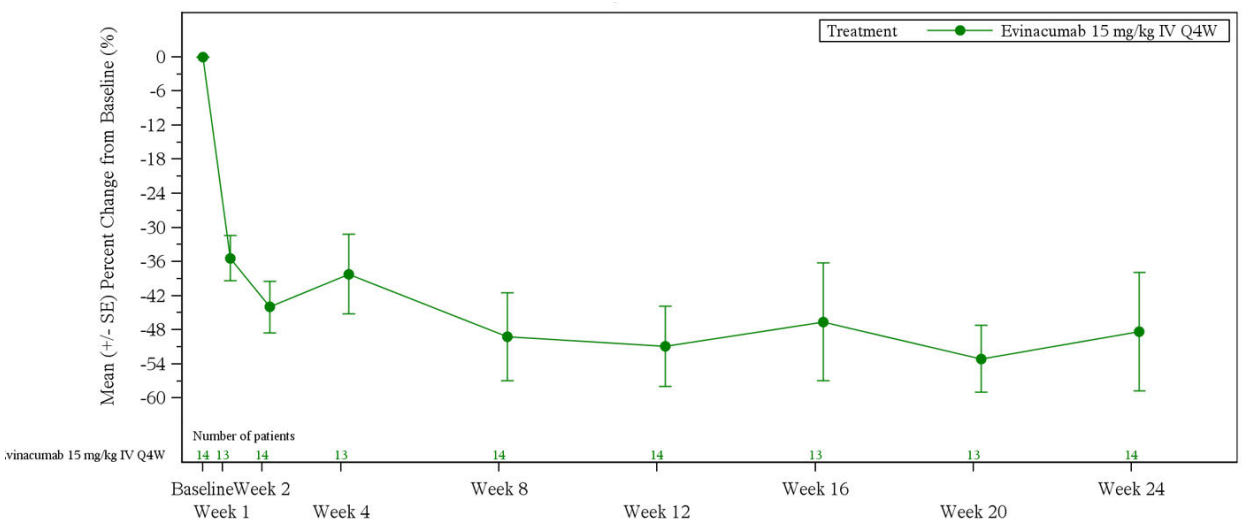
パート B の主要評価項目は、ベースラインから Week 24 までの LDL-C 計算値の変化率（ITT estimand）であった。エビナクマブを 15 mg/kg IV Q4W で投与したとき、ベースラインから Week 24 までの LDL-C 計算値の平均変化率は、-48.3%（95% CI：-68.8%～-27.8%）となった（Table 7）。欠測値の補完については事前に手順を規定したが、Week 24 時点で主要有効性評価項目の解析のための LDL-C データはすべて得られていた（経時的な生データを Figure 6 に示す）。

Table 7: R1500-CL-17100: Percent Change from Baseline in Calculated LDL-C at Week 24 (ITT Estimand) in Part B: Pattern-Mixture Model - ITT Population

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

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

Figure 6: R1500-CL-17100: Calculated LDL-C Combined Estimate of Mean (±SE) Percent Change from Baseline Over Time (ITT Estimand) in Part B: Raw Data Description – ITT Population



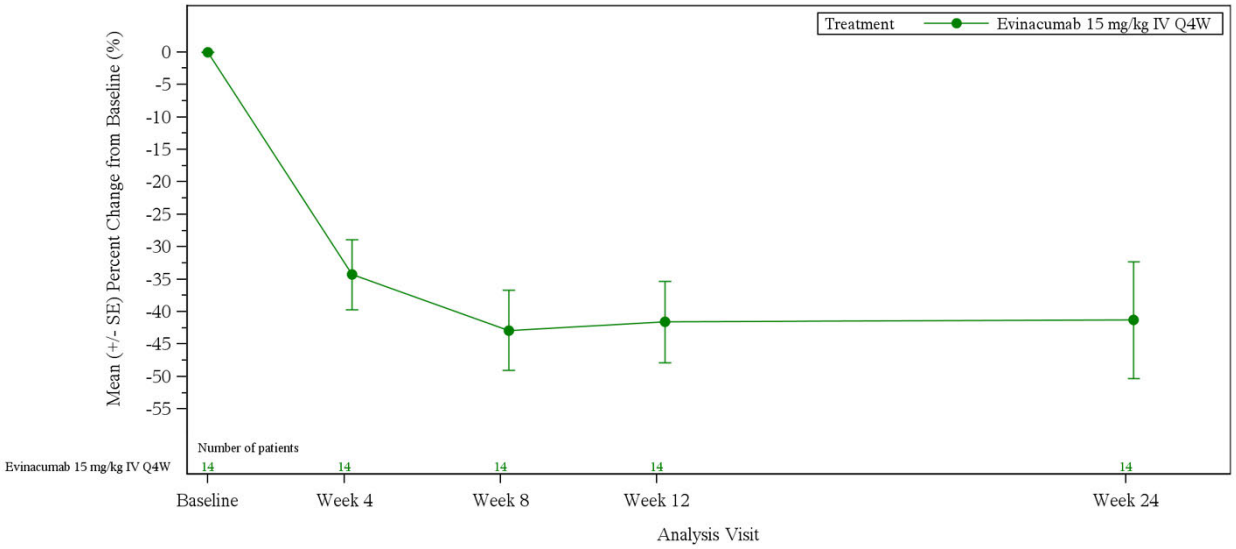
ITT, intent-to-treat; IV, intravenous; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; Q4W, every 4 weeks; SE, standard error
Source: Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Post-text Figure 14.6.1.18b

2.4.2.2. 副次的有効性の結果（パート B）

2.4.2.2.1. ベースラインから Week 24 までの Apo B の変化率（ITT estimand）

ITT estimand 解析に基づくと、エビナクマブを 15 mg/kg IV Q4W で投与した結果、ベースラインから Week 24 までの Apo B の平均変化率は、-41.3%（95% CI：-58.9～-23.8）となった（Figure 7 及び Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Section 6.2.1）。

Figure 7: R1500-CL-17100: Apo B Mean (±SE) Percent Change from Baseline Over Time (ITT estimand) in Part B: Raw Data Description – ITT Population

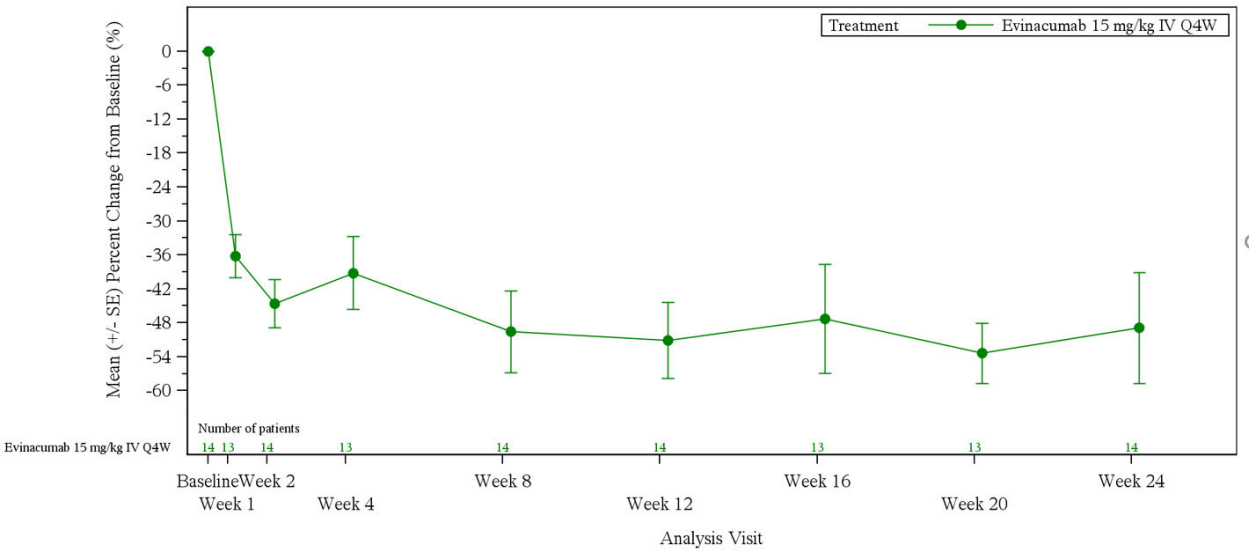


Apo B, apolipoprotein B; ITT, intent-to-treat; IV, intravenous; Q4W, every 4 weeks; SE, standard error
Source: Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Post-text Figure 14.6.2.9b

2.4.2.2.2. ベースラインから Week 24 までの non-HDL-C の変化率（ITT estimand）

ITT estimand 解析に基づくと、エビナクマブを 15 mg/kg IV Q4W で投与した結果、ベースラインから Week 24 までの non-HDL-C の平均変化率は、-48.9%（95% CI：-68.1～-29.7）となった（Figure 8 及び Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Section 6.2.2）。

Figure 8: R1500-CL-17100: Non-HDL-C Mean (±SE) Percent Change from Baseline Over Time (ITT estimand) in Part B: Raw Data Description – ITT Population

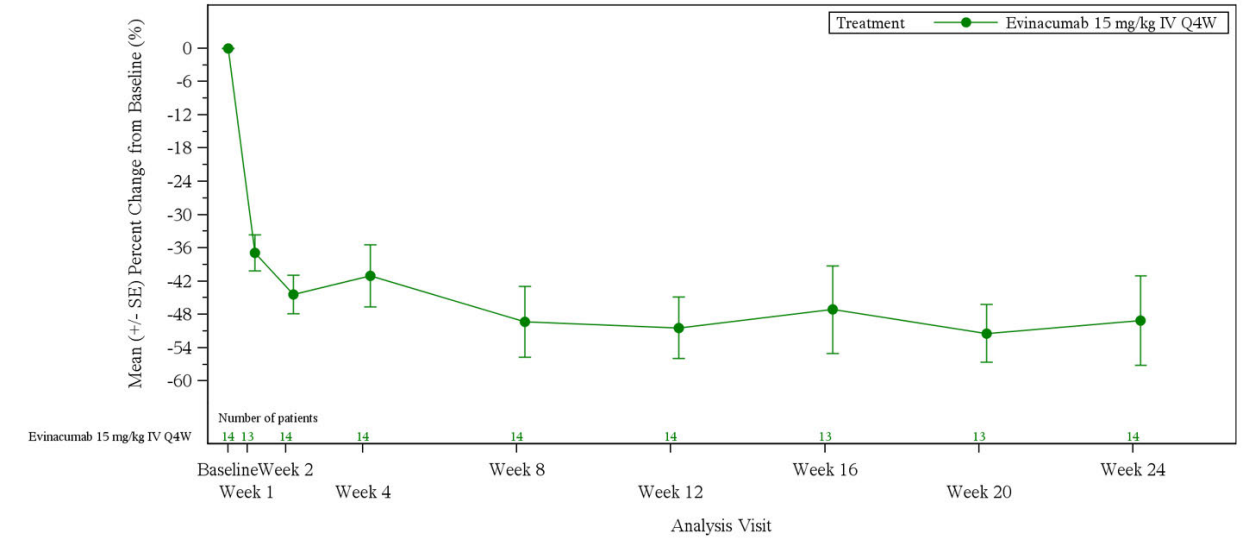


Non-HDL-C, non-high-density lipoprotein-cholesterol; ITT, intent-to-treat; IV, intravenous; Q4W, every 4 weeks; SE, standard error
Source: Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Post-text Figure 14.6.2.23b

2.4.2.2.3. ベースラインから Week 24 までの総コレステロールの変化率（ITT estimand）

ITT estimand 解析に基づくと、エビナクマブを 15 mg/kg IV Q4W で投与した結果、ベースラインから Week 24 までの TC の平均変化率は、-49.1%（95% CI：-64.9～-33.2）となった（Figure 9 及び Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Section 6.2.3）。

Figure 9: R1500-CL-17100: TC Mean (±SE) Percent Change from Baseline Over Time (ITT estimand) in Part B: Raw Data Description - ITT Population



ITT, intent-to-treat; IV, intravenous; Q4W, every 4 weeks; SE, standard error; TC, total cholesterol
Source: Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Post-text Figure 14.6.2.37b

2.4.2.2.4. Week 24 時点で LDL-C 計算値が 50%以上低下した患者の割合（ITT estimand）

Week 24 時点でに LDL-C 計算値が 50%以上低下した患者の割合は、ITT estimand 解析に基づくと 78.6%であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Post-text Table 14.6.2.85b）。

2.4.2.2.5. ネガティブ／ネガティブ変異及びヌル／ヌル変異保有者における LDL-C 計算値のベースラインから Week 24 までの変化率（ITT estimand）

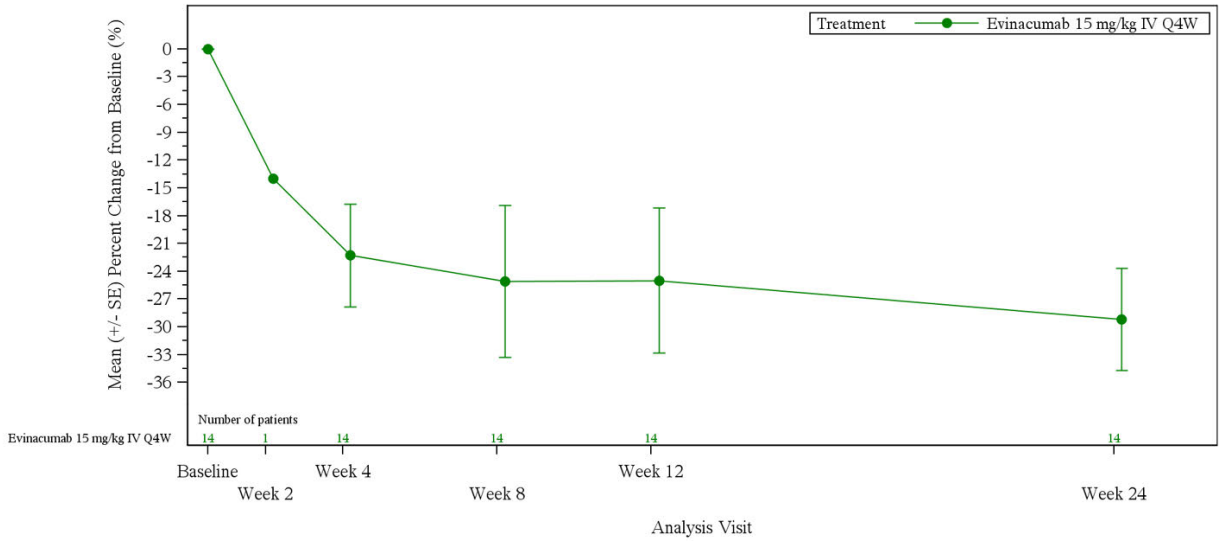
ヌル／ヌル変異保有者 1 例では LDLR 活性が 15%未満であった。この患者における LDL-C 計算値のベースラインから Week 24 までの変化率の総合推定値の平均値（標準誤差［SE］）は、ヌル／ヌル変異のない患者で-47.6%（11.3）であったのに対し、-57.2%であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Post-text Table 14.6.1.14b）。

ネガティブ／ネガティブ変異保有者 3 例では、LDL-C 計算値のベースラインから Week 24 までの変化率の平均値（SE）が、この変異のない患者で-43.0%（12.8）あったのに対し、-67.7%（6.5）であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Post-text Table 14.6.1.13b）。

2.4.2.2.6. Lp(a)のベースラインから Week 24 までの変化率（ITT estimand）

Lp(a)のベースラインから Week 24 までの平均変化率は、ITT estimand 解析に基づくと、-37.3%（95% CI：-42.2～-32.3）であった（Figure 10 及び Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Section 6.2.6）。

Figure 10: R1500-CL-17100: Lp(a) Mean (±SE) Percent Change from Baseline Over Time (ITT estimand) in Part B: Raw Data Description - ITT Population

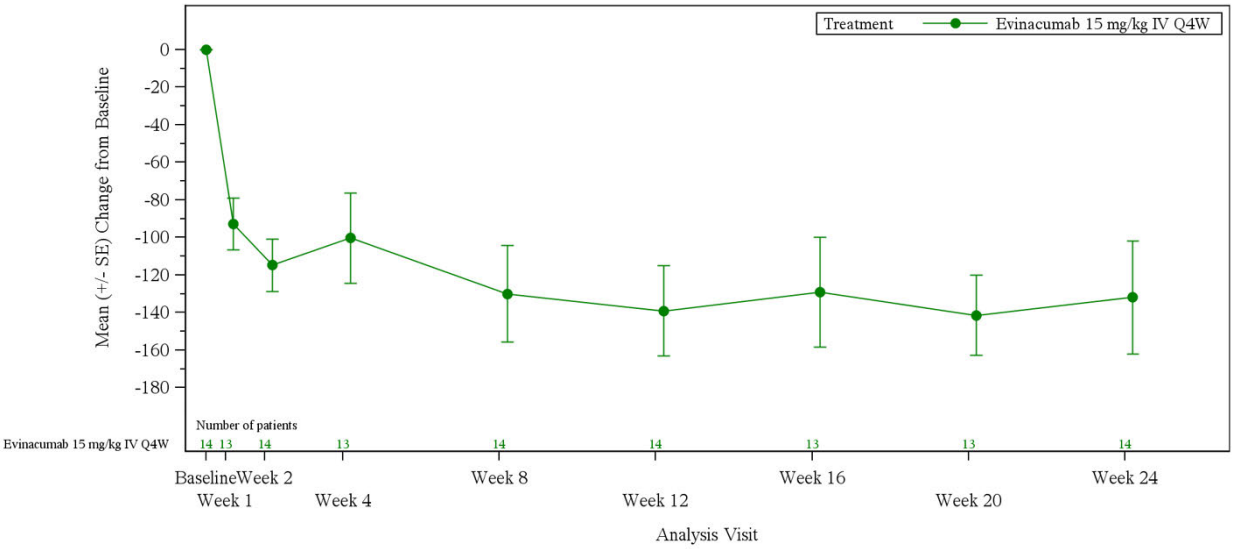


ITT, intent-to-treat; IV, intravenous; Lp(a), lipoprotein (a); Q4W, every 4 weeks; SE, standard error
Source: Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Post-text Figure 14.6.2.65b

2.4.2.2.7. LDL-C の Week 24 までの絶対変化量（ITT estimand）

パート B におけるエビナクマブ投与による LDL-C のベースラインから Week 24 までの絶対低下量の平均値（SE）は、131.9 mg/dL（30.0）［3.416 mmol/L（0.778）］であった（Figure 11 及び Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Post-text Table 14.6.2.71b 及び 14.6.2.73b）。

Figure 11: R1500-CL-17100: Calculated LDL-C Mean (±SE) Change from Baseline Over Time (ITT estimand) in Part B: Raw Data Description – ITT Population



Source: Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Post-text Figure 14.6.2.79b

2.4.2.3. 探索的有効性の結果（パート B）

頸動脈超音波検査は、cIMT を測定するための確実な方法であり、小児 HoFH 患者では増加することがわかっている。cIMT の測定は、測定が可能であり、適格性評価で問題がなかった施設において実施した。パート B では、14 例中 5 例におけるベースライン時の cIMT 平均値（SD）が 0.422（0.0698）mm であった。24 週間の追跡調査期間で測定した 4 例の cIMT は、0.475（0.0238）mm であった。ベースライン時と 24 週間の追跡調査期間中の双方の cIMT 測定値のある患者におけるベースラインからの変化量は、0.025（0.0311）mm であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Post-text Table 14.9.3.10b）。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本項は HoFH 患者に対する治療薬としてのエビナクマブの有効性を主に示し、まず 1 つのピボタル第 3 相試験（R1500-CL-1629 試験）の DBTP から得たデータ、及び有効性を裏付けるその他の試験のデータで構成される。

HoFH 患者に対する治療薬としてのエビナクマブの proof-of-concept 試験及び予備的な有効性を評価した最初の試験は、R1500-CL-1331 試験であった。R1500-CL-1719 試験及び R1500-CL-17100 試験は、それぞれ成人／青年患者、及び小児患者の長期治療を支持する追加の有効性データを提供するものである。これらの試験の併合データを用いた統合解析は、試験デザイン、選択した対照群、患者数、投与期間の長さ、投与レジメン等が異なるため行わなかった。

エビナクマブの長期有効性を要約したデータは、以下の試験からの結果も含めて Section 5 に示す：

- R1500-CL-1629 ELIPSE-HoFH OLTP 試験：OLTP（Week 24～Week 48）のデータを含む最終 CSR
- R1500-CL-1719 ELIPSE-HoFH OL 試験：OL 下で投与したエビナクマブの長期有効性データを含む中間 CSR
- R1500-CL-17100 試験：小児患者に OL 下で投与したエビナクマブの長期有効性データを含む中間 CSR（パート B＋C）

3.1. 試験対象集団

ピボタル第 3 相試験（R1500-CL-1629 試験）及び OL 試験（R1500-CL-1719 試験）のいずれも、Section 3.1.1 に記載する臨床基準又は遺伝子基準に基づいて診断された HoFH 患者を対象とした。小児患者を対象とした第 3 相試験（R1500-CL-17100 試験）にも年齢に応じた同様の基準を適用した。試験対象集団は概して、市販後にエビナクマブを投与されることが予想される HoFH 患者集団を反映していた。試験に登録された全例において、登録時に使用していた安定用量の脂質低下療法及びアフェレシスのレジメンが維持された。

R1500-CL-1629 試験に関しては人口統計学的及びベースライン特性、既往歴、前治療薬及び併用薬を示し、R1500-CL-1719 試験に関しては簡潔に後述の項で別途要約する。R1500-CL-1719 試験に登録された 116 例中 61 例は R1500-CL-1629 試験の完了後に登録されたため、両試験間で重複している患者が非常に多いことに注意すべきである。したがって、これらの患者のベースライン情報は 2 度にわたり示されている。R1500-CL-17100 試験で得た小児患者のデータについても、比較のために示した。

3.1.1. 主な選択基準及び除外基準

主な適格基準は、すべての第 3 相試験（R1500-CL-1629 試験、R1500-CL-1719 試験及び R1500-CL-17100 試験）において一貫していた。

遺伝子基準：

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

又は

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

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

臨床基準：

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

かつ

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

有効性の結果に対する交絡因子を排除することを目的とした除外基準は、アフェレシスを含む基礎治療としての脂質低下療法がスクリーニング前の十分な期間にわたり安定していないこと、血清脂質又はリポタンパクに影響を及ぼすことが知られている臨床的に重要なコントロール不良の内分泌疾患などであった。

患者の安全を担保し、安全性の結果に対する交絡因子を排除するための除外基準は、体重が安定していないこと（R1500-CL-1629 試験のみ）、新たに診断された糖尿病、直近の重要な CV イベント（MI、入院に至った不安定狭心症、冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈インターベンション、コントロール不良の不整脈、頸動脈手術又はステント留置術、脳卒中、TIA、弁置換術、頸動脈血行再建術、血管内治療又は末梢血管疾患に対する外科的インターベンション）、肝機能障害又は腎機能障害のエビデンスなどであった。さらに、潜在的な胚胎児毒性のリスクがあるため、性的に活発な妊娠可能な女性、及び性的に活発な男性は、効果の高い避妊法を用いる必要があった。

3.1.2. 無作為化

R1500-CL-1629 試験では、患者をエビナクマブ群又はプラセボ群に 2：1 の割合で無作為に割り付けた。無作為化時には、アフェレシスによって脂質パラメータのばらつきが大きくなる可能性を軽

減するため、アフェレシスの実施有無によって層別化した。さらに、日本人患者の投与群割り付けの際に適切なバランスがとれるよう、地域（日本／日本以外）によっても層別化した。

R1500-CL-1719 試験及び R1500-CL-17100 試験は非盲検試験であり、無作為化は行われなかった。

3.1.2.1. アフェレシスの有無及び地理的地域による層別化

R1500-CL-1629 試験では、両投与群の患者がアフェレシスの実施有無及び地域（日本／日本以外）に関して均等に分布していた（Table 8）。

Table 8: R1500-CL-1629 (DBTP): Randomization Stratification Factors as per IVRS – ITT Population

	Placebo IV Q4W (N=22)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=43)	Total (N=65)
Apheresis treatment status			
n	22	43	65
Yes	8 (36.4%)	14 (32.6%)	22 (33.8%)
No	14 (63.6%)	29 (67.4%)	43 (66.2%)
Region			
n	22	43	65
Japan	4 (18.2%)	6 (14.0%)	10 (15.4%)
Rest of World	18 (81.8%)	37 (86.0%)	55 (84.6%)

ITT, intent-to-treat; IV, intravenously; Q4W, every 4 weeks; IVRS, interactive voice response system
Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP PTT 14.4.11

地域による層別化を、基礎治療としての脂質低下療法に応じて Module 5.3.5.3 R1500-CL-1629 Post-hoc Figure F_1200_BAR_LLT にグラフとして示す。

3.1.3. 患者の内訳

R1500-CL-1629 試験では、65 例（100%）を無作為化して投与した（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.1.2a）。うち 64 例（98.5%）が 24 週間の DBTP を完了した。プラセボ群の 1 例（1.5%）は、同意撤回により試験を早期中止した（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.1.2a 並びに Post-text Figures 14.1.1a 及び 14.1.2a）。DBTP を完了した全 64 例が、OLTP に移行して投与を受けた（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Post-text Table 14.1.3b）。62 例（96.9%）が 24 週間の OLTP を完了し、1 例は妊娠により試験を中止し、1 例は治験実施計画書の不遵守により試験を中止した。

R1500-CL-1719 試験では、計 116 例（エビナクマブ新規投与群 46 例、エビナクマブ継続投与群 70 例）を登録して治験薬を投与した（Section 2.3.1）。うち 14 例（エビナクマブ新規投与群 12 例、エビナクマブ継続投与群 2 例）は青年患者であった（Section 2.3.2）。R1500-CL-1719 試験のデータカットオフ日時点で、計 83 例（71.6%）が試験を完了し、23 例（19.8%）は継続中であった。残る 10 例（8.6%）は試験を中止した。最も多い中止理由は、治験担当医師、治験依頼者の判断［5 例

（4.3%）］、及び死亡［2 例（1.7%）、エビナクマブとの関連なし］であった。治験担当医師／治験依頼者が試験中止と判断した理由はいずれも、複数の国の患者が別の方法でエビナクマブによる治療を受けられるためであった（Section 2.3.1.1）。

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

3.1.4. 症例数及び有効性解析対象集団

R1500-CL-1629 試験の DBTP の有効性解析対象集団には、ITT 解析対象集団及び modified ITT（mITT）集団の双方が含まれ、いずれも無作為化された全 65 例（100.0%）で構成された（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.3.1）。DBTP 中、プラセボ群の 1 例が、Week 20 に誤ってエビナクマブの投与を 1 回受けた（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Listing 16.2.5.1a 及び Post-text Table 14.2.4）。有効性解析時には、この患者はプラセボ投与患者とみなした。OLTP の有効性解析は、OLTP でエビナクマブ投与を受けた全 64 例を含む OL SAF に基づき実施した。

R1500-CL-1719 試験の有効性評価項目は、SAF を対象に評価した。試験全体集団（116 例）では、試験に登録され、エビナクマブを投与された患者全例を SAF に含めた（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Table 14.3.1）。登録時に 12 歳以上 18 歳未満であった患者は、青年患者集団（14 例）に含め、全例を SAF に含めた（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Table 14.3.1A）。

R1500-CL-17100 試験では、パート B の全 14 例を ITT 及び mITT 集団に含めて解析した。パート C の全 20 例（パート A から 6 例、パート B から 14 例）は、SAF に含めて解析した（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Section 5.3）。

3.1.5. 人口統計学的特性

R1500-CL-1629 試験の DBTP 中、各投与群間で男女患者の分布は均等であった（Table 9）。無作為化された患者のベースライン時の平均年齢（SD）は 41.7（15.54）歳、年齢範囲は 12～75 歳、年齢の中央値は 41.0 歳であった。各投与群の 1 例ずつ、計 2 例は青年患者であった。エビナクマブ群では 8 例（18.6%）が 65 歳以上であったが、プラセボ群では全例が 65 歳未満であったことから、投与群間で有意な年齢差（$p = 0.0436$）が生じた。

患者は主に白人［48 例（73.8%）］及び非ヒスパニック系又は非ラテン系［58 例（89.2%）］が占め、次いでアジア人［10 例（15.4%）］であった。アジア人の全例が日本人であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Listing 16.2.4.1）。平均体重（SD）は 72.7（20.57）kg、BMI 平均値（SD）は 25.6（5.80）kg/m^2 であった。

65 例中 64 例が 24 週間の OLTP に移行したため、OLTP における人口統計学的特性は DBTP と同様であった。

Table 9: R1500-CL-1629 (DBTP): Demographics and Baseline Characteristics ITT Population – DBTP

	Placebo IV Q4W (N=22)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=43)	Total (N=65)	P-Value
Age (years)				
N	22	43	65	0.1531
Mean (SD)	36.7 (11.52)	44.3 (16.78)	41.7 (15.54)	
Median	39.5	41.0	41.0	
Q1 : Q3	30.0 : 44.0	30.0 : 55.0	30.0 : 53.0	
Min : Max	12 : 55	15 : 75	12 : 75	
Age group (years) [n (%)]				
N	22	43	65	0.2089
≥12 to <18	1 (4.5%)	1 (2.3%)	2 (3.1%)	
≥18 to <45	16 (72.7%)	23 (53.5%)	39 (60.0%)	
≥45 to <65	5 (22.7%)	11 (25.6%)	16 (24.6%)	
≥65 to <75	0	7 (16.3%)	7 (10.8%)	
≥75	0	1 (2.3%)	1 (1.5%)	
Age group (years) [n (%)]				
N	22	43	65	0.0436
<65	22 (100%)	35 (81.4%)	57 (87.7%)	
≥65	0	8 (18.6%)	8 (12.3%)	
Sex [n (%)]				
N	22	43	65	0.7936
Male	11 (50.0%)	19 (44.2%)	30 (46.2%)	
Female	11 (50.0%)	24 (55.8%)	35 (53.8%)	
Race [n (%)]				
N	22	43	65	0.8535
White	17 (77.3%)	31 (72.1%)	48 (73.8%)	
Black or African American	0	2 (4.7%)	2 (3.1%)	
Asian	4 (18.2%)	6 (14.0%)	10 (15.4%)	
American Indian or Alaska Native	0	0	0	
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	
Not Reported	0	2 (4.7%)	2 (3.1%)	
Other	1 (4.5%)	2 (4.7%)	3 (4.6%)	
Ethnicity [n (%)]				
N	22	43	65	0.8440
Hispanic or Latino	1 (4.5%)	1 (2.3%)	2 (3.1%)	
Not Hispanic or Latino	20 (90.9%)	38 (88.4%)	58 (89.2%)	
Not Reported	1 (4.5%)	4 (9.3%)	5 (7.7%)	

	Placebo IV Q4W (N=22)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=43)	Total (N=65)	P-Value
Weight (kg)				
N	22	43	65	0.3824
Mean (SD)	71.5 (23.32)	73.3 (19.28)	72.7 (20.57)	
Median	66.7	71.0	70.0	
Q1 : Q3	53.4 : 76.2	60.2 : 82.9	60.2 : 82.1	
Min : Max	48 : 151	42 : 124	42 : 151	
Height (cm)				
N	22	43	65	0.3974
Mean (SD)	169.5 (11.84)	166.8 (8.71)	167.7 (9.88)	
Median	165.6	166.0	166.0	
Q1 : Q3	162.0 : 177.0	160.0 : 172.3	161.5 : 174.0	
Min : Max	151 : 198	151 : 186	151 : 198	
BMI (kg/m^2)				
N	22	43	65	0.1720
Mean (SD)	24.6 (5.69)	26.1 (5.86)	25.6 (5.80)	
Median	23.6	25.5	24.3	
Q1 : Q3	21.5 : 25.5	21.7 : 30.0	21.7 : 28.2	
Min : Max	16 : 40	18 : 46	16 : 46	
BMI group (kg/m^2)				
N	22	43	65	0.3492
<30	19 (86.4%)	32 (74.4%)	51 (78.5%)	
≥30	3 (13.6%)	11 (25.6%)	14 (21.5%)	

Note: p-values comparing baseline data between treatment groups (evinacumab vs placebo) are provided for descriptive purposes, as a screening tool, using Fisher exact test for qualitative data and the asymptotic one-way analysis of variance (ANOVA) test for Wilcoxon scores (Kruskal-Wallis test) for continuous data.
Note: Baseline refers to Day 1, ie before receiving any DB study treatment
DBTP, Double-blind treatment period.
Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP PTT 14.4.1a

ピボタル第 3 相試験（R1500-CL-1629 試験）と同様に、R1500-CL-1719 試験の全体集団の性別の分布も均等であった（男性 50.9%、女性 49.1%）。試験全体集団の平均年齢（SD）は 38.8（15.92）歳であった。試験全体集団では 12 歳以上 18 歳未満が 14 例（12.1%）、65 歳以上が 9 例（7.8%）であった。患者は主に白人（69.0%）、及び非ヒスパニック系又は非ラテン系（86.2%）であった。12 例（10.3%）がアジア人であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Table 14.4.1）。

R1500-CL-1719 試験の青年患者集団の平均年齢（SD）は、14.4（1.82）歳であった。青年患者集団では女性（35.7%）より男性（64.3%）の方が多く、男性の大多数（66.7%）はエビナクマブ新規投与群であった。最も多く報告された人種は、白人［6 例（42.9%）］で、アジア人は 3 例（21.4%）であった。青年患者集団の大多数は非ヒスパニック系又は非ラテン系（85.7%）であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Table 14.4.1A）。

小児患者を対象とした試験（R1500-CL-17100 試験、パート B）では、5～9 歳が 7 例、10 歳又は 11 歳が 7 例であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Table7）。

男児が 6 例、女児が 8 例であり、8 例が白人であった。BMI 中央値は 18.1 kg/m^2 で、1 例が低体重、6 例が普通体重、1 例が過体重、6 例が肥満であった。

3.1.6. ベースラインの疾患特性

3.1.6.1. ベースラインの脂質パラメータ

R1500-CL-1629 試験の DBTP における全患者のベースライン LDL-C 計算値の平均値（SD）は、255.1（165.21）mg/dL［6.61（4.28）mmol/L］であった。ベースライン時の定量的及び定性的脂質パラメータに、投与群間で実質的な差はみられなかった（Table 10 及び Table 11 並びに Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.4.14）。65 例中 64 例が 24 週間の OLTP に移行したため、ベースライン（DB 下で治験薬投与を受ける前）の脂質パラメータは、DBTP と同様であった。ITT 集団の各投与群のベースライン LDL-C 値の分布を、Module 5.3.5.3 Post-hoc Figure F_2000_BP_LDLCBL_ITT にグラフで表示する。

Table 10: R1500-CL-1629 (DBTP): Primary and Secondary Efficacy Variables at Baseline – Lipid Parameters at Baseline in Conventional Units – ITT Population

	Placebo IV Q4W (N=22)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=43)	Total (N=65)	P-Value
Calculated LDL-C (mg/dL)				
n	22	43	65	0.7498
Mean (SD)	246.5 (153.71)	259.5 (172.40)	255.1 (165.21)	
Median	198.5	208.0	202.0	
Q1 : Q3	140.0 : 324.0	149.0 : 339.0	149.0 : 333.0	
Min : Max	39 : 605	46 : 907	39 : 907	
Apo-B (mg/dL)				
n	22	43	65	0.9723
Mean (SD)	175.9 (98.76)	169.1 (82.75)	171.4 (87.78)	
Median	134.0	149.0	147.0	
Q1 : Q3	117.0 : 222.0	107.0 : 217.0	115.0 : 217.0	
Min : Max	49 : 455	55 : 472	49 : 472	
Non-HDL-C (mg/dL)				
n	22	43	65	0.7237
Mean (SD)	269.9 (157.81)	281.9 (172.61)	277.8 (166.60)	
Median	207.0	222.0	216.0	
Q1 : Q3	160.0 : 343.0	165.0 : 361.0	165.0 : 346.0	
Min : Max	60 : 661	70 : 945	60 : 945	
Total-C (mg/dL)				
n	22	43	65	0.9282
Mean (SD)	315.9 (150.44)	325.6 (170.76)	322.3 (163.05)	
Median	254.5	262.0	255.0	
Q1 : Q3	211.0 : 407.0	213.0 : 392.0	213.0 : 392.0	
Min : Max	130 : 691	110 : 971	110 : 971	
Fasting TG (mg/dL)				
n	22	43	65	0.5281
Mean (SD)	144.1 (144.54)	113.1 (68.39)	123.6 (100.71)	
Median	103.5	91.0	96.0	
Q1 : Q3	59.0 : 182.0	65.0 : 145.0	65.0 : 162.0	
Min : Max	41 : 723	37 : 348	37 : 723	
Apo-A1 (mg/dL)				
n	22	43	65	0.7237
Mean (SD)	129.5 (34.20)	127.1 (32.02)	127.9 (32.53)	
Median	121.5	119.0	120.0	
Q1 : Q3	108.0 : 147.0	102.0 : 144.0	107.0 : 144.0	
Min : Max	66 : 208	75 : 228	66 : 228	
Apo-B/Apo-A1 (ratio)				
n	22	43	65	0.5650
Mean (SD)	1.56 (1.189)	1.45 (0.911)	1.49 (1.006)	
Median	1.11	1.32	1.26	
Q1 : Q3	0.90 : 1.86	0.95 : 1.87	0.94 : 1.86	
Min : Max	0.3 : 4.6	0.3 : 5.9	0.3 : 5.9	

	Placebo IV Q4W (N=22)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=43)	Total (N=65)	P-Value
Lp(a) (nmol/L)				
n	22	43	65	0.9227
Mean (SD)	103.4 (109.43)	111.3 (114.40)	108.7 (111.95)	
Median	53.0	59.0	57.0	
Q1 : Q3	32.0 : 134.0	22.0 : 173.0	29.0 : 166.0	
Min : Max	2 : 472	5 : 462	2 : 472	
HDL-C (mg/dL)				
n	22	43	65	0.5696
Mean (SD)	46.0 (16.08)	43.6 (14.91)	44.4 (15.23)	
Median	44.0	41.0	42.0	
Q1 : Q3	32.0 : 60.0	32.0 : 52.0	32.0 : 54.0	
Min : Max	20 : 72	17 : 90	17 : 90	

Note: p-values comparing baseline data between treatment groups (evinacumab vs placebo) are provided for descriptive purposes, as a screening tool, using the asymptotic one-way analysis of variance (ANOVA) test for Wilcoxon scores (Kruskal-Wallis test) for continuous data.
Note: Baseline refers to Day 1, ie before receiving any DB study treatment
Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP PTT 14.4.12

Table 11: R1500-CL-1629 (DBTP): Primary and Secondary Efficacy Variables at Baseline – Lipid Parameters at Baseline in SI Units – ITT Population

	Placebo IV Q4W (N=22)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=43)	Total (N=65)	P-Value
Calculated LDL-C (mmol/L)				
n	22	43	65	0.7498
Mean (SD)	6.4 (3.98)	6.7 (4.47)	6.6 (4.28)	
Median	5.1	5.4	5.2	
Q1 : Q3	3.6 : 8.4	3.9 : 8.8	3.9 : 8.6	
Min : Max	1 : 16	1 : 23	1 : 23	
Apo B (g/L)				
n	22	43	65	0.9723
Mean (SD)	1.8 (0.99)	1.7 (0.83)	1.7 (0.88)	
Median	1.3	1.5	1.5	
Q1 : Q3	1.2 : 2.2	1.1 : 2.2	1.2 : 2.2	
Min : Max	0 : 5	1 : 5	0 : 5	
Non-HDL-C (mmol/L)				
n	22	43	65	0.7237
Mean (SD)	7.0 (4.09)	7.3 (4.47)	7.2 (4.32)	
Median	5.4	5.8	5.6	
Q1 : Q3	4.1 : 8.9	4.3 : 9.4	4.3 : 9.0	
Min : Max	2 : 17	2 : 24	2 : 24	

	Placebo IV Q4W (N=22)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=43)	Total (N=65)	P-Value
Total-C (mmol/L)				
n	22	43	65	0.9282
Mean (SD)	8.2 (3.90)	8.4 (4.42)	8.3 (4.22)	
Median	6.6	6.8	6.6	
Q1 : Q3	5.5 : 10.5	5.5 : 10.2	5.5 : 10.2	
Min : Max	3 : 18	3 : 25	3 : 25	
Fasting TG (mmol/L)				
n	22	43	65	0.5281
Mean (SD)	1.6 (1.63)	1.3 (0.77)	1.4 (1.14)	
Median	1.2	1.0	1.1	
Q1 : Q3	0.7 : 2.1	0.7 : 1.6	0.7 : 1.8	
Min : Max	0 : 8	0 : 4	0 : 8	
Apo A1 (g/L)				
n	22	43	65	0.7237
Mean (SD)	1.3 (0.34)	1.3 (0.32)	1.3 (0.33)	
Median	1.2	1.2	1.2	
Q1 : Q3	1.1 : 1.5	1.0 : 1.4	1.1 : 1.4	
Min : Max	1 : 2	1 : 2	1 : 2	
Apo B/Apo A1 (ratio)				
n	22	43	65	0.5650
Mean (SD)	1.56 (1.189)	1.45 (0.911)	1.49 (1.006)	
Median	1.11	1.32	1.26	
Q1 : Q3	0.90 : 1.86	0.95 : 1.87	0.94 : 1.86	
Min : Max	0.3 : 4.6	0.3 : 5.9	0.3 : 5.9	
Lp(a) (nmol/L)				
n	22	43	65	0.9227
Mean (SD)	103.4 (109.43)	111.3 (114.40)	108.7 (111.95)	
Median	53.0	59.0	57.0	
Q1 : Q3	32.0 : 134.0	22.0 : 173.0	29.0 : 166.0	
Min : Max	2 : 472	5 : 462	2 : 472	
HDL-C (mmol/L)				
n	22	43	65	0.5696
Mean (SD)	1.2 (0.42)	1.1 (0.39)	1.2 (0.39)	
Median	1.1	1.1	1.1	
Q1 : Q3	0.8 : 1.6	0.8 : 1.4	0.8 : 1.4	
Min : Max	1 : 2	0 : 2	0 : 2	

Note: p-values comparing baseline data between treatment groups (evinacumab vs placebo) are provided for descriptive purposes, as a screening tool, using the asymptotic one-way analysis of variance (ANOVA) test for Wilcoxon scores (Kruskal-Wallis test) for continuous data.
Note: Baseline refers to Day 1, ie before receiving any DB study treatment
Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP PTT 14.4.13

R1500-CL-1719 試験の全体集団のベースライン LDL-C 計算値の平均値（SD）は、261.0（160.05）mg/dL［6.8（4.15）mmol/L］であった。青年患者集団のベースライン LDL-C 計算値の平均値（SD）は、300.4（100.49）mg/dL［7.8（2.60）mmol/L］であった（Section 2.3.1.2）。

R1500-CL-17100 試験の小児患者集団におけるベースライン時の LDL-C 値及び脂質パラメータは、R1500-CL-1629 試験の成人／青年患者集団と同様であった。R1500-CL-17100 試験のパート B では、ベースライン時の LDL-C 計算値の平均値（SD）が上昇し、263.7（90.97）mg/dL［6.8（2.35）mmol/L］であった。その他の脂質パラメータもベースライン時に上昇しており、HoFH の脂質異常症と一致した（Section 2.4.1.2）。

サブグループ解析 - ベースライン時の LDL-C 計算値

R1500-CL-1629 試験では、概してベースライン時の LDL-C 計算値の平均値は、人口統計学的特性（性別、年齢、人種、民族、地理的地域）、アフェレシスの実施状況（有／無）や、ベースライン時の LDL-C 値によるサブグループに基づく投与群間で実質的な差はみられなかった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Tables 14.4.15, 14.4.16 及び 14.4.17）。

アフェレシスサブグループのベースライン LDL-C 値は、投与群間及びサブグループ間で同様であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.4.16）。

受容体ネガティブ変異及び受容体ヌル変異など、HoFH の遺伝子型に関しては、ベースライン LDL-C 値にある程度の差がみられた（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Tables 14.4.18, 14.4.19, 14.4.20, 14.4.21 及び 14.4.22）。具体的には、ネガティブ／ネガティブ変異又はヌル／ヌル変異保有者のベースライン LDL-C 値は高かった（それぞれ 289.4 及び 311.5 mg/dL）。しかし、これらの患者は治療が最も困難な患者であり、広く用いられている基礎治療としての脂質低下療法に対する反応も、ヌル／ヌル変異やネガティブ／ネガティブ変異のない患者と比べて低いことから、これは予想されたことであった（Section 3.1.6.2 を参照）。このような差については次項に詳述する。

R1500-CL-1719 試験の全体集団のベースライン LDL-C 計算値の平均値は、性別、人種、又は地理的地域によるサブグループ間で実質的な差はみられなかった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Table 14.4.12）。試験全体集団の中でも年齢（18 歳未満と 18 歳以上、及び 65 歳未満と 65 歳以上）、及び民族（ヒスパニック系／ラテン系と非ヒスパニック系／非ラテン系）に基づくサブグループ間では、ベースライン LDL-C 計算値の平均値（SD）に差がみられた（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Table 14.4.12）。*LDLR* 対立遺伝子にヌル／ヌル変異又はネガティブ／ネガティブ変異を有すると考えられる患者のベースライン LDL-C 計算値の平均値（SD）は、これらの変異のない患者と比べて高かった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Tables 14.4.16, 14.4.18）。アフェレシス治療歴のない患者と比べて治療歴のある患者、PCSK9 阻害薬を使用している患者と比べて使用していない患者、及びロミタピドを使用している患者と比べて使用していない患者のサブグループのベースライン LDL-C 計算値も高かった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Tables 14.4.13, 14.4.20, 14.4.21, 14.4.22 及び 14.4.23）。

R1500-CL-1719 試験の青年患者集団では、患者数（14 例）が少ないためにサブグループ解析の結果は概して有益な情報ではなかった。観察対象には人種［アジア人患者（3 例）と比べ白人患者（6 例）が多い］、及び地域［日本以外（12 例）と比べ日本（2 例）が少ない］を含めた（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Table 14.4.12A）。*LDLR* 対立遺伝子のヌル／ヌル変異保有者（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Table 14.4.6A）のベースライン LDL-C 計算値の平均値（SD）は、この変異のない患者と比べて高かった（Post-text Table 14.4.18A）。エゼチミブを使用している患者と比べエゼチミブを使用していない患者サブグループ、及び PCSK9 阻害薬を使用していない患者と比べ PCSK9 阻害薬を使用している患者サブグループのベースライン LDL-C 計算値が高かった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Tables 14.4.13A, 14.4.20A, 14.4.21A, 14.4.22A 及び 14.4.23A）。

3.1.6.2. HoFH の遺伝子型及び変異タイプの概要

R1500-CL-1629 試験では、全患者の遺伝子型を解析し、*LDLR*、*APOB*、*PCSK9* 及び／又は *LDLRAP1* 遺伝子における既知の変異であることが特定又は確認された（Table 12）。ほとんどの患者が *LDLR* 遺伝子にホモ接合体性変異（各対立遺伝子の同じ変異）（46.2%）又は複合ヘテロ接合体性変異（各対立遺伝子の異なる変異）（30.8%）を有していた。*PCSK9* 遺伝子の変異保有者はいなかった。

変異をさらに評価して治療が最も困難な患者集団、すなわちヌル／ヌル変異又はネガティブ／ネガティブ変異保有者集団を特定した。ヌル／ヌル変異保有者とは、*LDLR* 遺伝子又は *LDLRAP1* 遺伝子の変異の結果、LDLR 活性が最低限（15%未満）となった患者と定義した。ネガティブ／ネガティブ変異保有者とは、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、CNV など *LDLR* 遺伝子又は *LDLRAP1* 遺伝子の変異の結果として、*LDLR* 対立遺伝子双方の LOF に至ると予測される患者と定義した。

ヌル／ヌル変異保有に分類された患者は 21 例（32.3%）［エビナクマブ群が 15 例（34.9%）、プラセボ群が 6 例（27.3%）］であり、*LDLR* 対立遺伝子又は *LRLDAP1* 対立遺伝子のいずれかのネガティブ／ネガティブ変異保有に分類された患者は 12 例（18.5%）［エビナクマブ群で 5 例（11.6%）、プラセボ群で 7 例（31.8%）］であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Tables 14.4.5 及び 14.4.6）。試験全体集団と比較してヌル／ヌル変異又はネガティブ／ネガティブ変異を有すると考えられる患者のベースライン LDL-C 計算値の平均値は高く、それぞれ 311.5 mg/dL（8.07 mmol/L）及び 289.4 mg/dL（7.50 mmol/L）であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Tables 14.4.20 及び 14.4.22）。ヌル／ヌル変異又はネガティブ／ネガティブ変異保有者に分類された患者数は、DBTP と OLTP で同一であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Section 4.4.2.3）。

Table 12: R1500-CL-1629 (DBTP): Summary of Patients with Mutations in *LDLR*, *LDLRAP1*, and *APOB* and Assigned Genotype Categories – ITT Population

	Placebo IV Q4W (N=22)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=43)	Total (N=65)	P-Value
Overall null/null	6	15	21	
Overall negative/negative	7	5	12	
Genotype State				
Homozygous	8 (36.4%)	22 (51.2%)	30 (46.2%)	0.7365
Compound Heterozygous	8 (36.4%)	12 (27.9%)	20 (30.8%)	
Double Heterozygous	1 (4.5%)	2 (4.7%)	3 (4.6%)	
Other (Heterozygous, undetermined, or no mutation)	5 (22.7%)	7 (16.3%)	12 (18.5%)	
Homozygous (*LDLR*)	7 (31.8%)	21 (48.8%)	28 (43.1%)	
Defective/Defective	2 (9.1%)	17 (39.5%)	19 (29.2%)	
Negative/Negative	5 (22.7%)	4 (9.3%)	9 (13.8%)	
Null/Null[2]	4 (18.2%)	10 (23.3%)	14 (21.5%)	
Homozygous (*LDLRAP1*)	1 (4.5%)	1 (2.3%)	2 (3.1%)	
Negative/Negative	1 (4.5%)	1 (2.3%)	2 (3.1%)	
Null/Null	1 (4.5%)	0	1 (1.5%)	
Compound Heterozygous (*LDLR*)	8 (36.4%)	12 (27.9%)	20 (30.8%)	
Defective/Defective	6 (27.3%)	6 (14.0%)	12 (18.5%)	
Defective/Negative	1 (4.5%)	6 (14.0%)	7 (10.8%)	
Negative/Negative	1 (4.5%)	0	1 (1.5%)	
Null/Null	1 (4.5%)	5 (11.6%)	6 (9.2%)	
Double Heterozygous (*LDLR* and *APOB*)	1 (4.5%)	2 (4.7%)	3 (4.6%)	
Defective (*LDLR*)/Defective (*APOB*)	1 (4.5%)	0	1 (1.5%)	
Negative (*LDLR*)/Defective (*APOB*)	0	2 (4.7%)	2 (3.1%)	

Note 1: p-values comparing baseline data between treatment groups (evinacumab vs placebo) are provided for descriptive purposes, as a screening tool, using Fisher exact test.
Note 2: Null/null defined as having minimal LDLR activity (< 15%); negative/negative defined as having mutations such as stop codons, frame shifts, splice site changes, small and large insertions/deletions, and copy number variations (CNVs) that result in the loss of function of both *LDLR* alleles. Null/null status variants can occur among other variant (defective or negative) subtypes
APOB, apolipoprotein B; ITT, intent-to-treat; IV, intravenous; *LDLR*, low-density lipoprotein receptor; *LDLRAP1*, low-density lipoprotein receptor adapter protein 1; Q4W, every 4 weeks
Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP PTT 14.4.5 and 14.4.6.

R1500-CL-1719 試験の全体集団の患者は、主に *LDLR* 遺伝子にホモ接合体性変異［53 例（45.7%）］又は複合ヘテロ接合体性変異［41 例（35.3%）］を有していた。*LDLR* 対立遺伝子双方のヌル／ヌル変異保有者に分類された患者は 36 例（31.0%）、ネガティブ／ネガティブ変異保有者に分類された患者は 19 例（16.4%）であった（Section 2.3.1.2）。

R1500-CL-1719 試験の青年患者集団の患者は、*LDLR* 遺伝子にホモ接合体性変異［6 例（42.9%）］又は複合ヘテロ接合体性変異［7 例（50.0%）］を有していた（青年患者 1 例の遺伝子型は不明であった）。4 例が *LDLR* 遺伝子のホモ接合体性（ネガティブ／ネガティブ）変異保有者で、*LDLR* 遺伝子のホモ接合体性（ヌル／ヌル）変異保有者はいなかった。4 例は *LDLR* 遺伝子の複合ヘテロ接合体性変異保有者であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Tables 14.4.3A, 14.4.4A, 14.4.5A 及び 14.4.6A）。

小児患者を対象とした試験（R1500-CL-17100 試験）のパート B では、4 例（28.6%）が *LDLR* 遺伝子のホモ接合体性変異（欠損／欠損変異 3 例、ネガティブ／ネガティブ変異 1 例）、10 例（71.4%）が *LDLR* 遺伝子の複合ヘテロ接合体性変異（欠損／欠損変異 3 例、欠損／ネガティブ変異 5 例、ネガティブ／ネガティブ変異 2 例）に分類された。*LDLR* 遺伝子の複合ヘテロ接合体性変異保有者 1 例は、ヌル／ヌル変異（LDLR 活性が 15%未満）に分類された。1 例は、*LDLR* 対立遺伝子又は *LDLRAP1* 対立遺伝子の両方の受容体ネガティブ変異の保有者であることが確認された（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Section 5.4.3.5）。

3.1.7. 既往歴及び併発疾患

3.1.7.1. HoFH の既往歴

R1500-CL-1629 試験の患者は、試験登録前に実施された臨床基準又は遺伝子基準による診断に基づいて本試験に参加することができた。44 例（67.7%）は遺伝子基準により診断され、21 例（32.3%）は臨床基準により診断された（Table 13）。

Table 13: R1500-CL-1629 (DBTP): History of HoFH – ITT Population – DBTP

	Placebo IV Q4W (N=22)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=43)	Total (N=65)
Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH)	22 (100%)	43 (100%)	65 (100%)
Study Entry Diagnostic Criteria			
By Genotyping	15 (68.2%)	29 (67.4%)	44 (67.7%)
By Clinical diagnosis	7 (31.8%)	14 (32.6%)	21 (32.3%)

HoFH, homozygous familial hypercholesterolemia; ITT, intent-to-treat; IV, intravenous; Q4W, every 4 weeks; SD, standard deviation
Note: A patient can be counted in several categories.
Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP PTT 14.4.4A

R1500-CL-1719 試験の全体集団では、患者 85 例（73.3%）が遺伝子基準、31 例（26.7%）が臨床基準に基づいて試験に登録された（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Table 14.4.2）。青年患者集団では、11 例（78.6%）が遺伝子基準、3 例（21.4%）が臨床基準に基づいて登録された（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Table 14.4.2A）。

小児患者を対象とした試験（R1500-CL-17100 試験）では、ほぼ全例（13 例、92.9%）が遺伝子基準で診断され、1 例（7.1%）は臨床診断で診断された（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Table 13）。

3.1.7.2. 心血管疾患の既往歴

R1500-CL-1629 試験では、既往歴は全患者集団で一貫しており、最も多くみられた既往歴は患者の CVD と関連するものであった。ITT 集団（DBTP）の計 59 例（90.8%）が、HoFH 以外の CVD 既往歴及び／又は CVD のリスク因子を有していたことも、HoFH 患者の疾患重症度と一致する（Table 14）。半数超（52.3%）の患者が、確立された冠動脈心疾患［急性 MI、無症候性 MI、狭心症（慢性安定又は不安定）、又は冠動脈血行再建術の既往と定義］を有していた。したがって、半数超の患者が ASCVD の二次予防として脂質低下療法を受けており、44.6%の患者は ASCVD の一次予防として脂質低下療法を受けていた。全体として、HoFH 以外の CV 疾患及び／又はリスク因子の存在、又は重症度分類に関して、投与群間に実質的な差はなかった。

Table 14: R1500-CL-1629 (DBTP): Medical History of Specific Interest – Coronary Heart Disease and Coronary Heart Disease Risk Equivalents – ITT Population

	Placebo IV Q4W (N=22)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=43)	Total (N=65)
Patients with any cardiovascular history/risk factors	21 (95.5%)	38 (88.4%)	59 (90.8%)
Coronary heart disease (CHD)	12 (54.5%)	22 (51.2%)	34 (52.3%)
Acute myocardial infarction	5 (22.7%)	7 (16.3%)	12 (18.5%)
Silent myocardial infarction	0	0	0
Angina (chronic stable or unstable)	5 (22.7%)	15 (34.9%)	20 (30.8%)
Coronary revascularization procedure	11 (50.0%)	16 (37.2%)	27 (41.5%)
CHD risk equivalents	1 (4.5%)	10 (23.3%)	11 (16.9%)
Peripheral arterial disease (PAD)	0	4 (9.3%)	4 (6.2%)
Ischemic stroke	0	3 (7.0%)	3 (4.6%)
Chronic kidney disease (CKD)	0	1 (2.3%)	1 (1.5%)
Known history of diabetes mellitus (type 1 or 2) and 2 or more additional risk factors	1 (4.5%)	2 (4.7%)	3 (4.6%)
History of ankle-brachial index ≤0.9	0	0	0
History of hypertension	1 (4.5%)	2 (4.7%)	3 (4.6%)
History of microalbuminuria or macroalbuminuria	0	0	0
History of proliferative diabetic retinopathy	0	0	0
Known family history of premature CHD	1 (4.5%)	2 (4.7%)	3 (4.6%)
Categorization of cardiovascular (CV) risk factors			
Very high CV risk [1]	12 (54.5%)	23 (53.5%)	35 (53.8%)
High CV risk [2]	10 (45.5%)	20 (46.5%)	30 (46.2%)

[1] Very high CV risk patients were defined as patients with CHD or CHD risk equivalents.
[2] High CV risk patients were defined as patients without very high CV risk.
IV, intravenous; ITT, intent to treat; Q4W, every 4 weeks
Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP PTT 14.4.32

R1500-CL-1719 試験の全体集団の既往歴は、ピボタル第 3 相試験（R1500-CL-1629 試験）の患者集団の既往歴及び HoFH 関連の基礎疾患と一致した。計 109 例（94.0%）の患者が高コレステロール血症に加えて CVD の CV リスク因子を有していたことも、HoFH の重症度と一致する（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Table 14.4.27）。試験全体集団の半数［58 例（50.0%）］の患者は確立された冠動脈心疾患［急性 MI、無症候性 MI、狭心症（慢性安定又は不安定）、又は冠動脈血行再建術の既往と定義］を有していた。33 例（28.4%）は安定狭心症又は不安定狭心症の既往、17 例（14.7%）は急性 MI の既往、50 例（43.1%）は冠動脈血行再建術の既往を有していた。

R1500-CL-1719 試験の青年患者集団の心血管疾患の既往歴は、基礎疾患としての HoFH 及び試験全体集団の既往歴と一致した。ほとんどの患者［12 例（85.7%）、全例がエビナクマブ新規投与群］は、高コレステロール血症に加えて心血管疾患の既往歴及び／又は CVD のリスク因子を有していた（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Table 14.4.27A）。青年患者集団では、3 例（21.4%）が確立された冠動脈心疾患［急性 MI、無症候性 MI、狭心症（慢性安定又は不安定）、又は冠動脈血行再建術の既往と定義］を有していた。3 例（21.4%）は冠動脈血行再建術の既往、1 例（7.1%）は急性 MI の既往、1 例（7.1%）は安定又は不安定狭心症の既往を有していた。

3.1.8. 前治療歴及び併用薬／併用療法

患者は試験期間（スクリーニングから試験終了時まで）を通して安定した脂質低下療法及び該当する場合は安定したアフェレススケジュールを維持する必要があった。成人／青年患者集団で予想されたように、両試験（R1500-CL-1629 試験及び R1500-CL-1719 試験）のほぼ全例が、前治療薬又は併用薬の投与を受けていた。最も頻度が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 並びに Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Table 14.4.33, 14.4.35, 14.4.36, 14.4.33A, 14.4.35A 及び 14.4.36A）。

小児患者集団（R1500-CL-17100 試験）では、パート B の全 14 例（100%）が試験期間中に 1 種類以上の併用薬を使用した。最も多く使用された薬剤クラスは脂質低下薬であり、そのうち最も多かったのはエゼチミブ（92.9%）であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Post-text Table 14.4.14b）。アフェレシス以外の併用療法を受けた患者はいなかった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Post-text Table 14.4.15b）。

3.1.8.1. 脂質低下治療

R1500-CL-1629 試験の患者は試験期間（スクリーニングから試験終了時まで）を通して安定した脂質低下療法及び該当する場合は安定したアフェレススケジュールを維持する必要があった。ベースライン時及び DBTP 中、全患者が基礎治療として脂質低下療法を受けており、患者の大多数［61 例（93.8%）］はスタチンを使用し、50 例（76.9%）は高用量のスタチンを使用していた（Table 15）。高用量のスタチンを使用しない主な理由は、筋肉症状に関連する忍容性の問題のためであった。

スタチンに加えて最も多く使用されていた脂質低下療法はPCSK9阻害薬［50例（76.9%）］であり、次いでエゼチミブ［49例（75.4%）］、及びアフェレシス［22例（33.8%）］であった。14例はベースライン時にロミタピドを使用していた（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.4.37）。全体として、この患者集団は治療歴が多く、ほとんどの患者が3種類以上の脂質低下療法を受けていた。エゼチミブを使用しない最も多い理由は、エゼチミブを入手できないからであり、PCSK9阻害薬を使用しない最も多い理由は、有効性の欠如であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Listing 16.2.4.3）。使用された脂質低下療法の種類に、投与群間で実質的な違いはみられなかった。

65例中64例が24週間のOLTPに移行したため、ベースライン（DB下で治験薬投与を受ける前）の脂質低下療法はOLTP患者集団でも同様であった。

Table 15: R1500-CL-1629 (DBTP): Lipid-Lowering Treatment at Baseline – ITT Population

Number of patients with	Placebo IV Q4W (N=22)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=43)
Any statin	20 (90.9%)	41 (95.3%)
Taking high intensity statin	16 (72.7%)	34 (79.1%)
Atorvastatin daily dose (mg)		
10	0	1 (2.3%)
20	0	0
40	2 (9.1%)	8 (18.6%)
80	3 (13.6%)	15 (34.9%)
Other doses	1 (4.5%)	1 (2.3%)
Rosuvastatin daily dose (mg)		
5	0	0
10	0	0
20	5 (22.7%)	4 (9.3%)
40	5 (22.7%)	7 (16.3%)
Other doses	2 (9.1%)	0
Any non-statin lipid-lowering therapy	20 (90.9%)	43 (100%)
Any lipid-lowering therapy	20 (90.9%)	43 (100%)
Ezetimibe	16 (72.7%)	33 (76.7%)
Lomitapide	3 (13.6%)	11 (25.6%)
PCSK9 inhibitor [1]	16 (72.7%)	34 (79.1%)
Alirocumab	10 (45.5%)	17 (39.5%)
Evolocumab	6 (27.3)	17 (39.5%)
Apheresis	8 (36.4%)	14 (32.6%)

Note: High intensity statin corresponds to atorvastatin 40 or 80 mg daily or rosuvastatin 20 to 40 mg daily.
Note: Baseline refers to Day 1, ie before receiving any DB study treatment.
[1] Praluent (alirocumab) or Repatha (evolocumab)
Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP PTT 14.4.37 and PTT 14.4.11.

R1500-CL-1719試験の全体集団では、患者107例（92.2%）は、ベースライン時にスタチンを使用しており、うち92例（79.3%）は高用量のスタチンを使用していた。大多数の患者はエゼチミブ

［93 例（80.2%）］及び PCSK9 阻害薬［72 例（62.1%）］も使用していた（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Table 14.4.32, 14.4.36, 14.4.8）。

R1500-CL-1719 試験の青年患者集団では、14 例（100%）がベースライン時にスタチンを使用しており、うち 10 例（71.4%）は高用量のスタチンを使用していた。スタチンに加えてベースライン時に最も多く使用されていた脂質低下治療は、エゼチミブ［10 例（71.4%）］であり、次いで PCSK9 阻害薬［6 例（42.9%）］であった。1 例（7.1%）はロミタピドを使用していた（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Table 14.4.32A, 14.4.36A, 14.4.8A）。

同様に小児患者集団（R1500-CL-17100 試験、パート B）でもベースライン時に、14 例中 12 例（85.7%）がスタチン（アトルバスタチン又はロスバスタチン）を、6 例（42.9%）が高用量のスタチンを使用していた（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Post-text Table 14.4.3d）。全 14 例がスタチン以外の脂質低下療法を受けており、13 例（92.9%）はエゼチミブ、2 例（14.3%）はロミタピドを使用していた。全 14 例がベースライン時に最大耐量の脂質低下療法を受けていた（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Post-text Table 14.4.4d）。

3.1.9. 治療の遵守及び曝露量

R1500-CL-1629 試験の DBTP 中、治験薬投与による治療遵守率の平均値は両群で高かった。ほとんどの患者が、治験薬のすべての投与時に予定された用量の治験薬投与を受けた。DBTP を通して、投与が中断された患者の割合は低く（10%未満）、Week 8 の後に投与が中断された患者はおらず、全例への投与を問題なく完了した（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.5.2A）。プラセボ群の患者 3 例（それぞれ 1 回、2 回、5 回）、及びエビナクマブ群の 2 例（各 1 回）で投与漏れがあった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Listing 16.2.5.1a）。

曝露量は投与群間で概ね一致していた。上述のとおり、ほぼ全例が治験薬の全用量の投与を受けた。投与回数の平均値（SD）は、エビナクマブ群［5.95（0.2）回］とプラセボ群［5.62（1.2）回］で同程度であり、これは治験薬の曝露期間［エビナクマブ群：24.1（1.0）週、プラセボ群：22.8（4.6）週］と同様であった（Table 16）。投与中断はエビナクマブ群の 3 例、及びプラセボ群の 2 例で生じた。エビナクマブ群の 1 例では試験治療下で発現した有害事象（TEAE）（注入部位そう痒感）による投与中断が生じたが、他の中断はすべて機器故障（1 例）又は「その他」の理由によるものであった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Listing 16.2.5.3a）。投与中断にもかかわらず、これらの患者は治験薬の全用量の投与を受けた。エビナクマブ群の計 38 例（86.4%）及びプラセボ群の 17 例（81.0%）が DBTP を完了し、治験薬投与期間は 24 週以上であった。

OLTP 中も、治験薬投与による治療遵守率の平均値は高かった。OLTP 中の投与回数の平均値（SD）は 5.83（0.808）回、治験薬の曝露期間の平均値（SD）は 23.49（3.302）週であった。DB 下でエビナクマブ投与を受け、OLTP で継続投与を受けた患者（N = 44）の投与回数の平均値（SD）

は 11.82（0.786）回、治験薬投与期間の平均値（SD）は 47.80（3.382）週であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Post-text Table 14.5.1b, 14.5.1c）。

患者 4 例で投与漏れがあり、1 例は休暇、1 例は OLTP を完了しなかったこと（治験実施計画書の不遵守）、1 例は重篤な有害事象（CAD）による入院、1 例は OLTP での治験薬初回投与後の妊娠によるものであった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Post-text Listing 16.2.5.2b）。

TEAE（薬物過敏症）による投与中断が 1 例で生じた。また、3 例で機器故障による中断があり、うち 1 例は Week 28 に不完全な用量での投与を受けた（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Post-text Table 14.5.2b, Listing 16.2.5.3b）。

Table 16: R1500-CL-1629 (DBTP): Summary of Study Treatment Exposure – Double-Blind Safety Analysis Set – DBTP

	Placebo IV Q4W (N=21)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=44)
Total number of study treatment infusions		
N	21	44
Mean (SD)	5.62 (1.161)	5.95 (0.211)
Median	6.00	6.00
Min : Max	1.0 : 6.0	5.0 : 6.0
Duration of study drug exposure (weeks)		
N	21	44
Mean (SD)	22.78 (4.633)	24.14 (1.003)
Median	24.14	24.14
Min : Max	4.1 : 25.7	20.1 : 25.7
Duration of study drug exposure by category [patient, n (%)]		
≥1 day to <4 weeks	0	0
≥4 weeks to <8 weeks	1 (4.8%)	0
≥8 weeks to <12 weeks	0	0
≥12 weeks to <16 weeks	0	0
≥16 weeks to <20 weeks	1 (4.8%)	0
≥20 weeks to <24 weeks	2 (9.5%)	6 (13.6%)
≥24 weeks	17 (81.0%)	38 (86.4%)

NOTE: Duration of double-blind study treatment exposure in weeks defined as: (last double-blind study treatment administration date +28 - first double-blind study treatment administration date)/7. Unplanned intermittent discontinuations in study treatment have been taken into account.
DBTP: Double-blind treatment period.
Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP PTT 14.5.1A

R1500-CL-1719 試験のデータカットオフ日時点で、試験全体集団でのエビナクマブ投与回数の平均値（SD）は 26.07（7.900）回、曝露期間の平均値（SD）は 105.65（31.294）週（範囲：28.3～188.1 週）であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Table 14.5.1）。エビナクマブ新規投与群のエビナクマブ曝露期間は、44 例（95.7%）で 52 週以上、16 例（34.8%）で 104 週以上であった。エビナクマブ継続投与群の曝露期間は、66 例（94.3%）で 52 週以上、40 例（57.1%）で 104 週以上であった。エビナクマブ継続投与群の患者 70 例中 6 例の本試験におけるエビナクマブ曝露期間は

156 週以上であり、2 例ではデータカットオフ日時点で曝露期間は 184 週以上であった。投与間隔の平均値（SD）は 31.33（7.009）日で、エビナクマブ新規投与群及びエビナクマブ継続投与群における投与間隔の平均値（SD）は、それぞれ 30.75（5.316）日及び 31.72（7.942）日であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Table 14.5.2）。

R1500-CL-1719 試験のデータカットオフ日時点で、青年患者集団でのエビナクマブ投与回数の平均値（SD）は 23.21（5.132）回、曝露期間の平均値（SD）は 93.80（20.278）週（範囲：75.3～145.1 週）であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Table 14.5.1A）。青年患者集団に登録され、投与を受けた全例における R1500-CL-1719 試験期間中のエビナクマブ曝露期間は 52 週以上であった。これらの患者のうち 2 例では、曝露期間は 104 週以上であった。投与間隔の平均値（SD）は 29.17（1.295）日で、エビナクマブ新規投与群及びエビナクマブ継続投与群における投与間隔の平均値（SD）は、それぞれ 29.26（1.375）日及び 28.62（0.575）日であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Table 14.5.2A）。

全体として、R1500-CL-1719 試験における投与中断例及び未完了例はまれであった。安全性に関する理由（注入に伴う反応と分類された頭痛）で治験薬を永続的に中止した患者は 1 例のみであった。データは全体として、本試験におけるエビナクマブの Q4W の投与スケジュールの遵守を支持するものであった。

小児患者を対象とした試験（R1500-CL-17100 試験）のパート B の 2022 年 1 月 31 日のデータカットオフ日時点で、12 例（85.7%）の曝露期間は 24 週以上であった。パート B の患者の投与回数の平均値（SD）は 6（0）回、治験薬の曝露期間の平均値（SD）は 24.17（0.639）週であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Post-text Table 14.5.1b）。

小児患者を対象とした試験（R1500-CL-17100 試験）のパート B で、治験薬投与による治療遵守率の平均値は全体として高かった。全 14 例（100%）が投与を受け、パート B を完了した（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Post-text Table 14.1.2b）。投与間隔の平均値（SD）は 28.24（0.895）日であった。2 例（14.3%）では、ベースライン来院時に投与が中断された。1 例は AE（基本語：下痢）、1 例は「その他」の理由による中断であった。1 例（7.1%）では Week 12 の来院時に、機器故障により投与が中断された。全症例で中断から数分以内に投与が再開された（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Post-text Table 14.5.2b, Listing 16.2.5.3）。

3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

HoFH などの希少疾患では、臨床試験で繰り返し検討する機会が限られる。したがって、適切な対照を置き、よく管理された単一の試験から得られたデータは、有効性のエビデンスを示す上で十分と考えられる。HoFH を有する成人／青年患者集団を対象としたエビナクマブの 1 つの第 3 相、プラセボ対照、二重盲検試験から得られたデータは、主要解析、感度分析及び副次評価項目全体を

通して、頑健で一貫した有効性の結果を示していた。有効性はこの 1 つのプラセボ対照試験で主に実証されるため、有効性の統合解析を行うための追加の試験は行わなかった。したがって本項では、1 つのピボタル第 3 相二重盲検試験（R1500-CL-1629 試験）の主要有効性評価項目、主要な副次的有効性評価項目、及びその他の副次的有効性評価項目について考察する。

R1500-CL-1629 試験では、エビナクマブ群とプラセボ群を比較する主要評価項目及び主要な副次評価項目全体の第 1 種の過誤率を 0.05 に制御するため、階層検定手順を用いた。各仮説検定は、先行する仮説が両側有意水準 0.05 で評価し有意であった場合に限り正式に実施した。階層検定の順序及び検定結果の概要を Table 3 に示す。他の副次的評価項目についてはそれ以上の補正は行わず、p 値を記述的目的で示した。プラセボに対するエビナクマブの優越性は、主要有効性評価項目及び主な副次評価項目の最初の 6 項目について、Week 24 時点で示された。

R1500-CL-1629 試験の DB プラセボ群の補完的な有効性データも含めた。R1500-CL-1629 試験において DB 下でエビナクマブ投与を受け、24 週間の OLTP に移行した患者の補完的な有効性データ、及び R1500-CL-1719 試験のエビナクマブ継続投与群の患者の補完的な有効性データを、それぞれ Section 5.1 及び Section 5.2 に要約する。

R1500-CL-1719 試験の全体集団及び青年患者集団の補完的有効性データを Section 2.3.2 に要約する。第 3 相単群試験（R1500-CL-17100 試験）のデータは、Section 2.4.2 及び Section 5.3 に要約するように、小児患者における有効性のエビデンスを提供するものである。

3.2.1. 主要有効性評価項目

R1500-CL-1629 試験の DBTP の主要有効性評価項目（LDL-C 計算値のベースラインから Week 24 までの変化率）は、反復測定混合効果モデル（MMRM）を用い、ITT 集団の患者を対象に解析した。この反復測定法には、Week 24 の有効性解析時点までの投与期間中及び投与後に収集したすべての LDL-C 計算値を含めた（ITT estimand）。プラセボ群の 1 例（4.5%）が Week 2 に同意を撤回し治験を早期中止したため、Week 24 時点で同患者の LDL-C 計算値は得られなかった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.6.1.40）。この欠測値は MMRM モデルによって補完した。

3.2.1.1. 主要解析

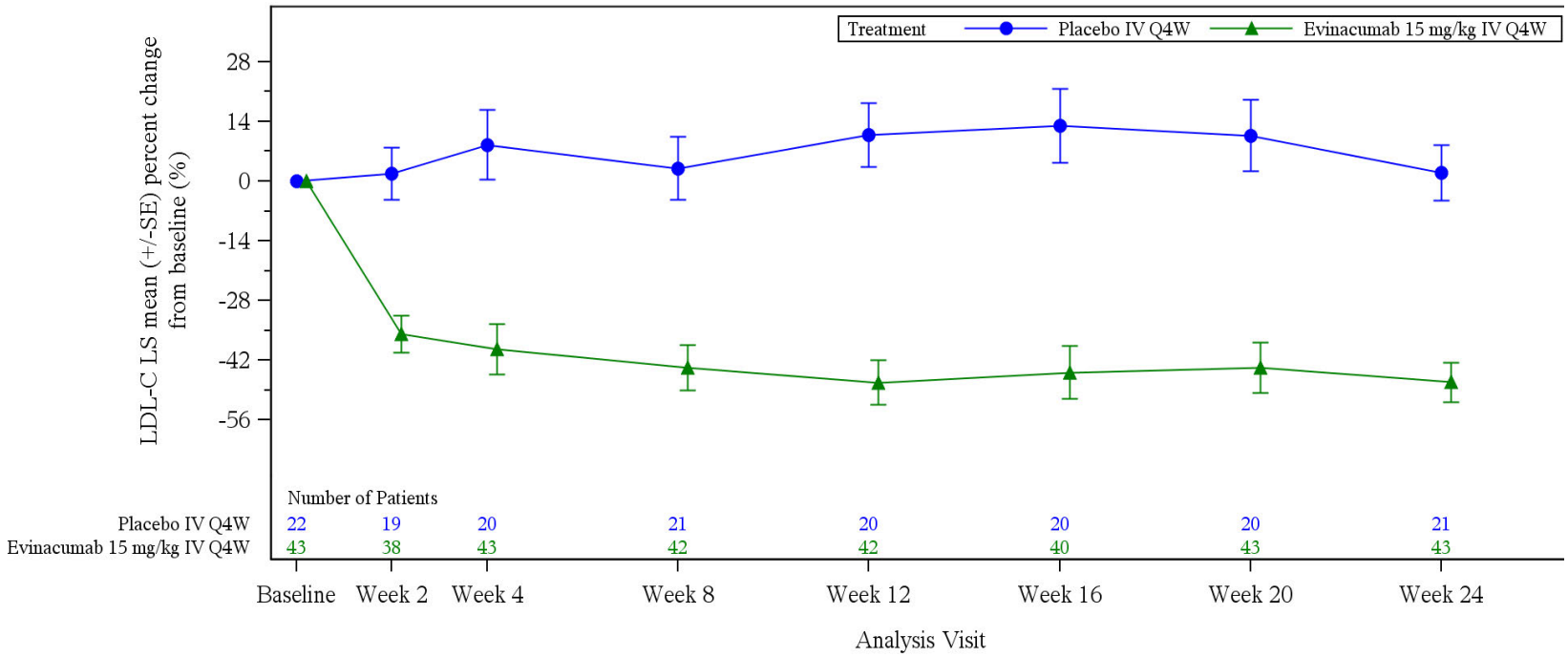
R1500-CL-1629 試験の DBTP において、エビナクマブ投与により、LDL-C 計算値のベースラインから Week 24 までの変化率に統計的に有意かつ臨床的意義のある低下が認められた。エビナクマブ群とプラセボ群間の LS 平均値の差は-49.0%（$p < 0.0001$、LS 平均値はプラセボ群の 1.9%に対し、エビナクマブ群では-47.1%）であった（Table 17）。エビナクマブによる LDL-C 低下はベースライン後の初回測定時点である Week 2 でみられ、低下は、24 週間の DBTP を通して維持された（Figure 12）。

Table 17: R1500-CL-1629 (DBTP): Percent Change from Baseline in Calculated LDL-C at Week 24 (ITT Estimand): MMRM Analysis – ITT Population

Calculated LDL Cholesterol	Placebo IV Q4W (N=22)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=43)
Baseline (mmol/L)		
N	22	43
Mean (SD)	6.386 (3.9807)	6.721 (4.4651)
Median	5.140	5.390
Min : Max	1.01 : 15.67	1.19 : 23.49
Baseline (mg/dL)		
N	22	43
Mean (SD)	246.5 (153.71)	259.5 (172.40)
Median	198.5	208.0
Min : Max	39 : 605	46 : 907
Week 24 percent change from baseline (%)		
LS mean (SE)	1.9 (6.5)	-47.1 (4.6)
LS mean difference (SE) vs Placebo		-49.0 (8.0)
95% CI		(-65.0 to -33.1)
p-value vs Placebo		<.0001

Note: The confidence interval (CI) with p-value is based on-treatment group difference (evinacumab vs. placebo) of the least squares (LS) means using mixed-effect model with repeated measures (MMRM) model with the fixed categorical effects of treatment group, randomization strata (apheresis [Yes/No] and region [Japan, Rest of World]), time point, treatment-by-time point interaction, and strata-by-time point interaction, as well as the continuous fixed covariates of baseline calculated LDL-C value and baseline value-by-time point interaction.
Note: Baseline refers to Day 1, ie before receiving any DB study treatment
ITT, intent-to-treat; IV, intravenous; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; Q4W, every 4 weeks; MMRM, mixed-effect model repeat measurement; SD, standard deviation.
Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP PTT 14.6.1.1

Figure 12: R1500-CL-1629 (DBTP): Calculated LDL-C LS Mean (±SE) Percent Change from Baseline Over Time (ITT Estimand): MMRM Analysis – ITT Population



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

Note: Baseline refers to Day 1, ie before receiving any DB study treatment
Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP PTF 14.6.1.2

OLTP の主要評価項目としては定義されていないが、プラセボからエビナクマブに切り替えた（エビナクマブ投与を 24 週間受けた）患者においても、DBTP のエビナクマブ群において認められた低下と同様の LDL-C 低下がみられた（Figure 31）。ベースライン（DB 下で治験薬投与を受ける前）から Week 48 までの LDL-C の平均低下率は 55.80%であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Post-text Table 14.6.4.2）。

これらの結果は、proof-of-concept 試験（R1500-CL-1331 試験）で認められた結果と一致する。R1500-CL-1331 試験では、主要評価項目であるベースラインから Week 4 までの LDL-C の全体の低下率の平均値（SD）が、49.17%（23.14）であった。

エビナクマブの LDL-C 低下効果は、R1500-CL-1719 試験でみられた結果によっても裏付けられる。試験全体集団（86 例）では、ベースラインから Week 24 までの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-43.64%（37.606）及び-53.14%（-65.16：-34.99）であった（Section 2.3.2.1.1）。エビナクマブ新規投与群（31 例）のベースラインから Week 24 までの LDL-C 低下率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-47.85%（23.609）及び-52.91%（-65.16：-39.41）で、エビナクマブ継続投与群（55 例）［-41.27%（43.595）及び-53.38%（-65.99：-32.91）］と同程度であり、エビナクマブ新規投与群では LDL-C 低下がベースライン後の初回脂質測定時点である Week 8 でみられた。

3.2.1.2. 青年患者集団サブグループ解析

青年患者 2 例（いずれもヌル／ヌル変異保有者）が R1500-CL-1629 試験に登録され、各投与群にそれぞれ 1 例が無作為化された。ベースライン時の LDL-C 値は、エビナクマブ群で 401 mg/dL（10.39 mmol/L）、プラセボ群で 140 mg/dL（3.63 mmol/L）であった。エビナクマブを投与した青年患者におけるベースラインから Week 24 までの LDL-C の変化率は-73.3%、LDL-C の絶対変化量は-294 mg/dL（-7.62 mmol/L）であった。プラセボ群の患者では変化率は+60%であり、LDL-C の絶対変化量は+84 mg/dL（+2.17 mmol/L）であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Listing 16.2.6.1a）。

DBTP でプラセボに無作為化された青年患者（ヌル／ヌル変異）では、LDL-C のベースライン（DB 下で治験薬投与を受ける前）から OLTP でエビナクマブの投与を受けた後の Week 48 までの低下率は、35.71%であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Post-text Listing 16.2.6.1b）。

R1500-CL-1719 試験の青年患者集団は、R1500-CL-1629 試験から移行した 2 例、及びエビナクマブ新規投与群の 12 例で構成された。青年患者全体集団の LDL-C のベースラインから Week 24 までの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-55.36%（25.288）及び-61.44%（-71.13：-49.96）（12 例）であった（Table 5; Section 2.3.2.1.2）。ベースラインから Week 24 までの LDL-C の低下率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、エビナクマブ継続投与群（2 例）［-30.55%（65.423）及び-30.55%（-76.81：-15.71）］と比べ、エビナクマブ新規投与群（10 例）［-

60.32%（11.912）及び-61.44%（-69.11：-52.91）］において高く、エビナクマブ新規投与群ではベースライン後の初回脂質測定時点である Week 8 でエビナクマブによる LDL-C 低下が認められた（Section 2.3.2.1.2）。

3.2.1.3. 小児患者集団（R1500-CL-17100 試験）

小児患者を対象とした試験集団（R1500-CL-17100 試験、Section 2.4.2）では、エビナクマブ投与により、統計的に有意かつ臨床的意義のある LDL-C の低下がみられ、78.6%の患者において Week 24 に LDL-C の 50%以上の低下を達成した。

成人／青年患者を対象としたピボタル第 3 相試験（R1500-CL-1629 試験）と同様に、R1500-CL-17100 試験（パート B）の小児患者集団では、ベースライン時の LDL-C 計算値の平均値（SD）は高く、263.7（90.97）mg/dL［6.8（2.35）mmol/L］であった（Section 2.4.1.2）。

小児患者集団［R1500-CL-17100 試験（パート B）］では、エビナクマブを 15 mg/kg IV Q4W で投与した結果、LDL-C 計算値のベースラインから Week 24 までの平均変化率は-48.3%（95% CI：-68.8 ～ -27.8）であった（Section 2.4.2.1）。この結果は、DB プラセボ対照試験（R1500-CL-1629 試験）のエビナクマブ投与患者でみられたベースラインからの変化率（LS 平均値はエビナクマブ群では-47.1%）とほぼ同程度であった（Section 3.2.1.1）。

LDL-C 低下は Week 1 時点で認められ、タキフィラキシーが生じることなく 24 週間以上にわたり持続した（Figure 6）。さらに、パート B＋C の累積データで示されるように、LDL-C 低下は 48 週間にわたり維持された（Section 5.3）。

3.2.1.4. HoFH の変異タイプ別又は遺伝子型別の解析

R1500-CL-1629 試験の DBTP 中、エビナクマブ群では、ベースラインから Week 24 までの LDL-C 計算値の LS 平均値はプラセボ群と比べて大きく低下した。これは、ホモ接合体性変異、複合ヘテロ接合体性変異、及びダブルヘテロ接合体性変異、並びにネガティブ／ネガティブ変異、及びヌル／ヌル変異など、すべての HoFH 遺伝子型の患者群で認められた（Table 18 及び Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Figure 14.6.1.34）。

ネガティブ／ネガティブ変異及びヌル／ヌル変異保有者は LDL 受容体活性が欠失又は欠損しているため、既存の治療選択肢で治療することが最も困難と一般に考えられている。ネガティブ／ネガティブ変異保有者にエビナクマブを投与した結果、LDL-C 計算値のベースラインから Week 24 までの低下率の LS 平均値（-36.9%）はネガティブ／ネガティブ変異のないエビナクマブ投与患者（-48.5%）、及びエビナクマブ投与患者全体集団（-47.1%）で認められた低下率の LS 平均値と同程度であった。プラセボ群とネガティブ／ネガティブ変異保有者群間の LS 平均値の差は、-47.6%であった（Table 18）。同様に、ヌル／ヌル変異保有者にエビナクマブを投与した結果、LDL-C 計算値のベースラインから Week 24 までの低下率の LS 平均値（-43.4%）はヌル／ヌル変異のないエビナクマブ投与患者（-49.1%）、及びエビナクマブ投与患者全体集団（-47.1%）で認められた低下率の LS 平

均値と同程度であった。プラセボ群とヌル／ヌル変異保有者群間の LS 平均値の差は、-59.6%であった。低下率を LDL-C の絶対変化量の平均値に換算すると、ネガティブ／ネガティブ変異保有者では約-142.0 mg/dL（3.68 mmol/L）、ヌル／ヌル変異保有者では約-158.8 mg/dL（4.11 mmol/L）となった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Tables 14.6.1.46 及び 14.6.1.47）。

OLTP においてプラセボからエビナクマブに切り替えた患者にエビナクマブを投与した結果、変異のタイプにかかわらず、統計的に有意かつ臨床的意義のある LDL-C の低下がみられた。ベースラインから Week 48 までの LDL-C の平均低下率は、ネガティブ／ネガティブ変異保有者で 49.27%、ヌル／ヌル変異保有者では 52.06%であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Post-text Tables 14.9.3.42 及び 14.9.3.50）。

Table 18: R1500-CL-1629 (DBTP): Percent Change from Baseline in Calculated LDL-C at Week 24 (ITT Estimand): Subgroup Analysis According to HoFH Genotyping – ITT Population

HoFH Genotyping **Percent change from baseline in calculated LDL-C at Week 24**	**Placebo IV Q4W (N=22)**	**Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=43)**
Homozygous		
N	8	22
LS mean (SE)	12.0 (10.6)	-52.4 (6.6)
LS mean difference (SE) vs Placebo		-64.4 (12.6)
95% CI		(-89.6 to -39.2)
p-value vs Placebo		<.0001
Compound Heterozygous		
N	8	12
LS mean (SE)	-7.5 (11.2)	-51.2 (8.6)
LS mean difference (SE) vs Placebo		-43.7 (14.2)
95% CI		(-72.2 to -15.2)
p-value vs Placebo		0.0033
Double Heterozygous		
N	1	2
LS mean (SE)	-25.2 (30.1)	-50.6 (21.8)
LS mean difference (SE) vs Placebo		-25.4 (36.8)
95% CI		(-99.2 to 48.3)
p-value vs Placebo		0.4922
Other		
N	5	7
LS mean (SE)	6.0 (13.9)	-22.7 (12.2)
LS mean difference (SE) vs Placebo		-28.7 (17.9)
95% CI		(-64.6 to 7.1)
p-value vs Placebo		0.1141

HoFH Genotyping Percent change from baseline in calculated LDL-C at Week 24	Placebo IV Q4W (N=22)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=43)
Negative/negative		
N	7	5
LS mean (SE)	11.9 (12.0)	-36.9 (14.4)
LS mean difference (SE) vs Placebo		-48.7 (18.1)
95% CI		(-85.08 to -12.4)
p-value vs Placebo		0.0094
Null/null		
N	6	15
LS mean (SE)	16.2 (12.4)	-43.4 (8.0)
LS mean difference (SE) vs Placebo		-59.6 (14.5)
95% CI		(-88.6 to -30.5)
p-value vs Placebo		0.0001
Not Negative/negative		
N	15	38
LS mean (SE)	-2.6 (8.0)	-48.5 (5.0)
LS mean difference (SE) vs Placebo		-45.9 (9.3)
95% CI		(-64.6 to -27.2)
p-value vs Placebo		<.0001
Not Null/null		
N	16	28
LS mean (SE)	-3.8 (7.7)	-49.1 (5.7)
LS mean difference (SE) vs Placebo		-45.3 (9.5)
95% CI		(-64.3 to -26.2)
p-value vs Placebo		<.0001

Note: Least squares (LS) means, standard error (SE), confidence interval (CI) and p-value are form the model with repeated measures (MMRM) model.
This model includes the fixed categorical effects of treatment group, randomization strata (apheresis [Yes/No] and region [Japan, Rest of World]), subgroup factor, time point, treatment-by-time point, strata-by-time point, subgroup factor-by-time point, treatment group-by-subgroup factor, and treatment group-by-subgroup factor-by-time point, as well as the continuous fixed covariates of baseline calculated LDL-C value and baseline value-by-time point interaction.
The p-value is not adjusted for multiplicity and provided for descriptive purposes only.
Note: Baseline refers to Day 1, ie before receiving any DB study treatment
CI, confidence interval; HoFH, homozygous familial hypercholesterolemia; LDL-C, ITT, intent-to-treat; IV, intravenous; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; LS, least squares; Q4W, every 4 weeks; MMRM, mixed-effect model repeat measurement; SE, standard error.
Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP PTT 14.6.1.26, 14.6.1.28, and 14.6.1.30

HoFH 遺伝子型サブグループ別の臨床的有効性の追加解析を、Section 3.3.5 に示す。

3.2.1.5. 経時的な LDL-C 計算値の概要

R1500-CL-1629 試験の DBTP では、ベースラインからの経時的な絶対変化量及び変化率を含む LDL-C 計算値は、プラセボ群と比べてエビナクマブ群で一貫して高い低下率を示した（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Figures 14.6.1.39 及び 14.6.1.44）。これらのデータは、ITT 解析の場合は Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Tables 14.6.1.37 (US conventional units) 及び 14.6.1.38 (standard international [SI] units) に、on-treatment 解析の場合は Module 5.3.5.1

R1500-CL-1629 DBTP Post-text Tables 14.6.1.42 (US conventional units) 及び 14.6.1.43 (SI units) にも表示する。

試験全体集団（R1500-CL-1719 試験）における LDL-C 計算値のベースラインからの絶対変化量の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-132.0 mg/dL（124.37）［-3.419 mmol/L（3.2217）］及び-91.5 mg/dL（-196.0：-50.0）［-2.365 mmol/L（-5.080：-1.300）］であった（Section 2.3.2.1.1）。

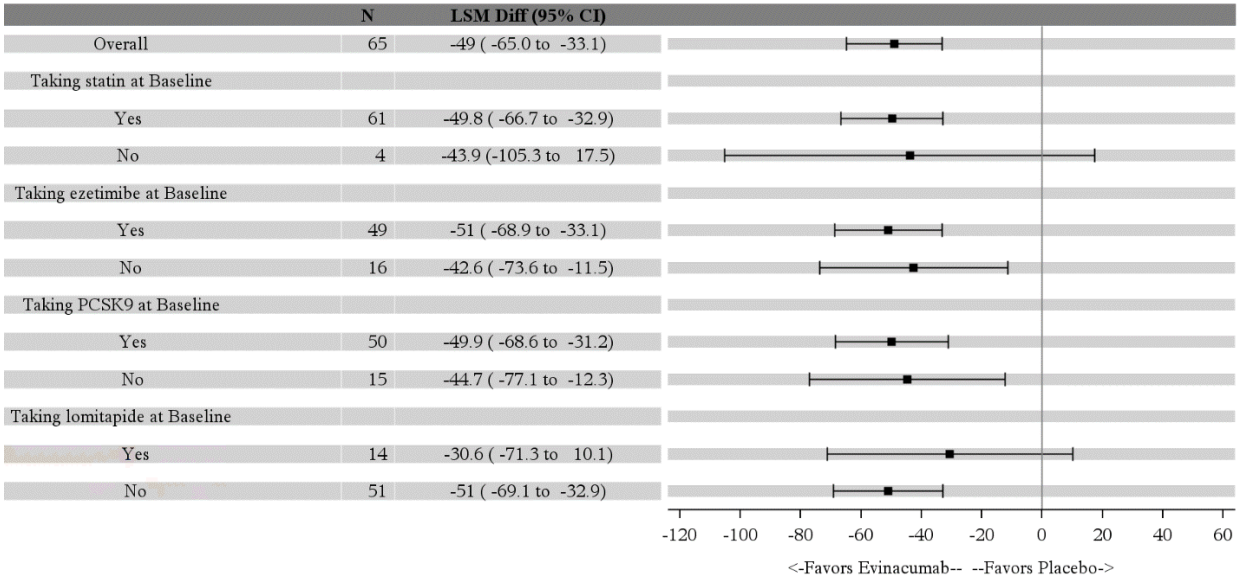
青年患者全体集団（R1500-CL-1719 試験）にエビナクマブを投与した結果、LDL-C 計算値のベースラインから Week 24 までの絶対変化量の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-180.5 mg/dL（96.88）［-4.676 mmol/L（2.5113）］及び-178.0 mg/dL（-264.0：-134.0）［-4.615 mmol/L（-6.840：-3.470）］であった（Section 2.3.2.1.2）。

小児患者併合集団（R1500-CL-17100 試験のパート B 及び C）にエビナクマブを 15 mg/kg IV Q4W で投与した結果、LDL-C 計算値のベースラインからの変化率が Week 4 から低下し、Week 48 まで維持され、治験薬最終投与後の追跡期間の Week 12 時点でベースライン値に戻った（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Section 6.3.1）。

3.2.1.6. 基礎治療としての脂質低下療法サブグループ解析

R1500-CL-1629 試験の DBTP では、プラセボ群と比べてエビナクマブ群において、ベースラインから Week 24 までの LDL-C 計算値の平均値の大きな低下が、基礎治療として使用していた LDL-C 低下療法（スタチン、エゼチミブ、PCSK9 阻害薬、ロミタピド、アフェレシス）にかかわらず全患者で認められた（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.6.1.50, 14.6.1.51, 14.6.1.52, 14.6.1.53 及び 14.6.1.22）。Week 24 の有効性解析の結果を、基礎治療としての脂質低下療法別に Figure 13 に表示する。

Figure 13: R1500-CL-1629 (DBTP): Percent Change from Baseline in Calculated LDL-C at Week 24 (ITT estimand) – Subgroup Analysis According to Background Lipid-lowering Therapy (ITT Population)



Least-squares means difference and 95% confidence interval taken from mixed-effect model with repeated measures analysis.
CI, confidence interval; LDL-C, ITT, intent-to-treat; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; LSM Diff, least squares mean difference
Source: Module 5.3.5.3 R1500-CL-1629 Post-hoc Figure F_1100_EFF_FOREST_LLT

アフェレシス実施の有無別のサブグループ解析も実施した。アフェレシスを実施している患者（あり）、実施していない患者（なし）、及び試験全体集団のベースライン時の LDL-C 平均値（SD）は、それぞれ 252.7 mg/dL（104.72）［6.54 mmol/L（2.71）］、256.3 mg/dL（190.02）［6.64 mmol/L（4.92）］及び 255.1 mg/dL（165.21）［6.61 mmol/L（4.28）］であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.4.12 及び 14.4.16）。エビナクマブ投与によるベースラインから Week 24 までの LDL-C 計算値の低下率の LS 平均値は、アフェレシスの実施有無にかかわらず同程度であった（アフェレシスありのエビナクマブ群とプラセボ群間の LS 平均値の差は-38.3%、アフェレシスありのエビナクマブ群ではベースラインとの差が-46.5%、アフェレシスなしのエビナクマブ群ではベースラインとの差が-47.3%、試験全体集団のエビナクマブ群ではベースラインとの差が-47.1%）（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Tables 14.6.1.22, 14.6.1.1）。OLTP では、アフェレシスありの DB プラセボ群（n = 7）におけるベースライン（DB 下で治験薬投与を受ける前）から Week 48 までの LDL-C の平均低下率は 43.07%であった。アフェレシスなしの患者（n = 9）の平均低下率は 65.70%であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Post-text Table 14.9.3.66）。

R1500-CL-1719 試験でも同様に、エビナクマブ投与による LDL-C 計算値の平均値のベースラインからの経時的低下が、基礎治療として使用していた LDL-C 低下療法（スタチン、PCSK9 阻害薬、エゼチミブ、ロミタピド、アフェレシス）にかかわらず、試験全体集団（Module 5.3.5.2 R1500-CL-

1719 Post-text Tables 14.6.2.21, 14.6.2.23, 14.6.2.25, 14.6.2.27 及び 14.6.2.29）、及び青年患者全体集団（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Tables 14.6.2.21A, 14.6.2.23A, 14.6.2.25A, 14.6.2.27A 及び 14.6.2.29A）の両方で認められた。

R1500-CL-1719 試験の全体集団の結果は、ピボタル第 3 相試験（R1500-CL-1629 試験）のアフェレシスありの患者サブグループ、及びなしの患者サブグループで認められた結果と一致していた。青年患者集団のアフェレシス治療ありの患者サブグループ（7 例）のベースラインから Week 24 までの LDL-C 計算値の変化率の平均値（SD）は、-46.05%（29.890）であった。アフェレシス治療なしの患者サブグループ（5 例）のベースラインから Week 24 までの LDL-C 計算値の変化率の平均値（SD）は、-68.39%（7.385）であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Table 14.6.2.29A）。

3.2.2. 主要な副次的有効性評価項目

ピボタル試験である R1500-CL-1629 試験の DBTP では、多重性を調整しながら主要な副次的評価項目を検定するため、階層検定手順を用いることを計画した。主要な副次的有効性評価項目の検定結果を、階層検定の順序に従って Table 3 に示す。

主要な副次的評価項目の最初の 6 項目（Apo B、non-HDL-C、TC の変化率、LDL-C が 30%以上低下した患者の割合、LDL-C が 50%以上低下した患者の割合、LDL-C の絶対変化量）は統計的に有意であった。統計的仮説検定は、7 番目の評価項目［米国のアフェレシス適格性基準を満たす患者の割合（$p = 0.0845$）］が統計的に有意でなかったため終了した。したがって、以降の 2 つの主要な副次的評価項目である Week 24 時点で LDL-C 値 100 mg/dL（2.59 mmol/L）未満を達成した患者の割合、及び Week 24 時点で EU のアフェレシス適格性基準を満たす患者の割合については、仮説の p 値を記述的目的で示した。

以下の各項では主要な副次的評価項目を、Table 3 及び R1500-CL-1629 試験 DBTP の CSR に示された階層検定の順序ではなく、臨床的重要性の順に示す。

主要な副次的評価項目及び他の副次評価項目の mITT 解析の結果は、ITT 解析の結果とほぼ同一であるため、ほとんどのパラメータについて示していない。

R1500-CL-1629 試験の OLTP において、DB 下でプラセボ投与を受けた患者を対象に評価したその他の脂質パラメータに対する有効性の結果は、DBTP においてエビナクマブ投与患者で認められた結果と同様であった。さらに、R1500-CL-1719 試験において未治療患者を対象に 24 週間にわたり評価した脂質パラメータの結果は、R1500-CL-1629 試験の DBTP でみられた低下と同程度であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP, Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP 及び Module 5.3.5.1 R1500-CL-1719）。

小児患者集団（R1500-CL-17100 試験、Section 2.4.2.2）では、エビナクマブ投与後にアテローム生成性リポタンパク及び Apo B、non-HDL-C、TC などの脂質パラメータといった副次的有効性評価項

目について臨床的意義のある低下が認められ、R1500-CL-1629 試験及び R1500-CL-1719 試験の成人及び青年患者で認められた低下と概ね一致した。

3.2.2.1. LDL-C 計算値のベースラインから Week 24 までの絶対変化量（ITT Estimand）

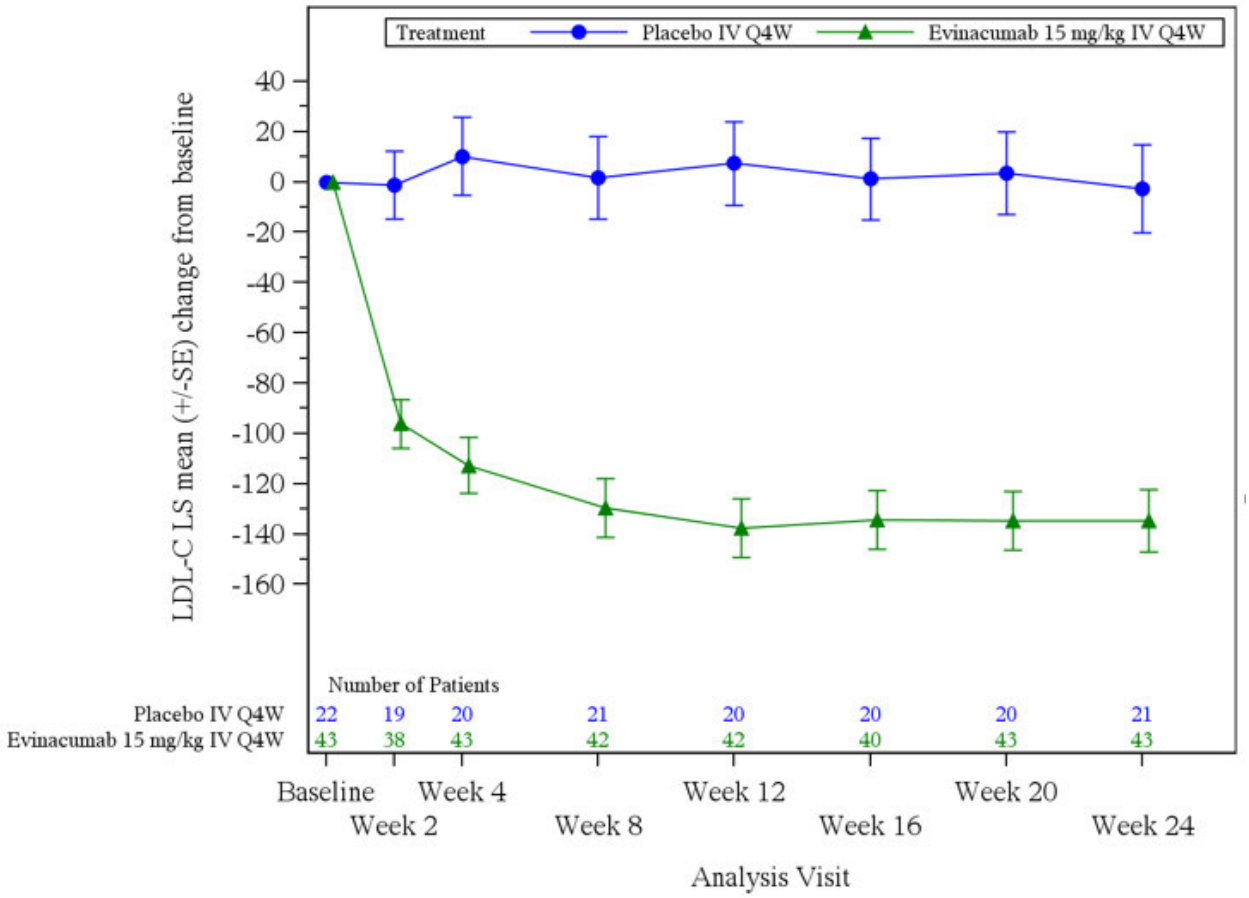
LDL-C の絶対変化量は、R1500-CL-1629 試験の DBTP においてのみ正式な評価項目として評価した。ITT 解析に基づく LDL-C 計算値のベースラインから Week 24 までの低下量の LS 平均値は、エビナクマブ群［-134.7 mg/dL（3.49 mmol/L）］の方がプラセボ群［-2.6 mg/dL（0.068 mmol/L）、$p < 0001$］より有意に大きかった（Table 19, Figure 14 及び Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.6.1.35）。

Table 19: R1500-CL-1629 (DBTP): Absolute Change from Baseline in Calculated LDL-C at Week 24 (ITT Estimand): MMRM Analysis – ITT Population

Calculated LDL Cholesterol	**Placebo IV Q4W (N=22)**	**Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=43)**
Baseline (mmol/L)		
N	22	43
Mean (SD)	6.386 (3.9807)	6.721 (4.4651)
Median	5.140	5.390
Min : Max	1.01 : 15.67	1.19 : 23.49
Baseline (mg/dL)		
N	22	43
Mean (SD)	246.5 (153.71)	259.5 (172.40)
Median	198.5	208.0
Min : Max	39 : 605	46 : 907
Week 24 change from baseline		
LS mean (SE)	-2.6 (17.6)	-134.7 (12.4)
LS mean difference (SE) vs Placebo		-132.1 (21.5)
95% CI		(-175.3 to -88.9)
p-value vs Placebo		<0.0001

Note: The confidence interval (CI) with p-value is based on treatment group difference (evinacumab vs. placebo) of the least squares (LS) means using mixed-effect model with repeated measures (MMRM) model with the fixed categorical effects of treatment group, randomization strata (apheresis [Yes/No] and region [Japan, Rest of World]), time point, treatment-by-time point interaction, and strata-by-time point interaction, as well as the continuous fixed covariates of baseline calculated LDL-C value and baseline value-by-time point interaction.
Note: Baseline refers to Day 1, ie before receiving any DB study treatment
CI, confidence interval; ITT, intent-to-treat; IV, intravenous; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; LS, least squares; Q4W, every 4 weeks; SD, standard deviation; SE, standard error.
Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP PTT 14.6.2.50.

Figure 14: R1500-CL-1629 (DBTP): Calculated LDL-C LS Mean (±SE) Change from Baseline Over Time (ITT Estimand): MMRM Analysis – ITT Population



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

Note: Baseline refers to Day 1, ie before receiving any DB study treatment
Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP PTF 14.6.2.51

上述のとおり、治療が最も困難な患者（ネガティブ／ネガティブ変異保有者、ヌル／ヌル変異保有者）で LDL-C 低下が認められ、その絶対変化量の平均値は、ネガティブ／ネガティブ変異保有者では約-142.0 mg/dL（3.68 mmol/L）、ヌル／ヌル変異保有者では-158.8 mg/dL（4.11 mmol/L）であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.6.1.48 及び 14.6.1.49）。

OLTP 中、DB 下でプラセボ投与を受けた患者（n = 16）におけるベースライン（DB 下で治験薬投与を受ける前）から Week 48 までの LDL-C の絶対変化量の平均値は、-145.0 mg/dL（-3.76 mmol/L）であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Post-text Table 14.6.4.2 及び 14.6.4.3）。

R1500-CL-1719 試験の全体集団においても同様の結果が認められ、LDL-C 計算値のベースラインから Week 24 までの絶対変化量の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-132.0 mg/dL

（124.37）［-3.419 mmol/L（3.2217）］及び-91.5 mg/dL（-196.0：-50.0）［-2.365 mmol/L（-5.080：-1.300）］であった（Section 2.3.2.1.1）。

R1500-CL-1719 試験の青年患者集団へのエビナクマブ投与により、LDL-C 計算値のベースラインから Week 24 までの絶対変化量の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-180.5 mg/dL（96.88）［-4.676 mmol/L（2.5113）］及び-178.0 mg/dL（-264.0：-134.0）［-4.615 mmol/L（-6.840：-3.470）］となった（Section 2.3.2.1.2）。

小児患者集団（R1500-CL-17100 試験のパート B）へのエビナクマブ投与により、LDL-C のベースラインから Week 24 までの絶対低下量の平均値（SE）は、131.9 mg/dL（30.0）［3.416 mmol/L（0.778）］となった（Section 2.4.2.2.7）。変化量の大きさは、R1500-CL-1629 試験の DBTP 及び R1500-CL-1719 試験でエビナクマブ投与を受けた成人／青年患者集団で認められた絶対低下量と同程度であった。

3.2.2.2. Week 24 における LDL-C 値が 100 mg/dL（2.59 mmol/L）未満又は 70 mg/dL（1.81 mmol/L）未満の患者の割合（ITT Estimand）

LDL-C 値が 100 mg/dL（2.59 mmol/L）未満又は 70 mg/dL（1.81 mmol/L）未満の患者の割合を、R1500-CL-1629 試験の DBTP においてのみ正式な評価項目として評価した。ITT 解析に基づくと、LDL-C 値 100 mg/dL（2.59 mmol/L）未満を達成した患者の割合は、エビナクマブ群（46.5%）においてプラセボ群［22.7%、p 値 = 0.0203（nominal）］より高かった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.6.2.60）。この評価項目は、統計的仮説検定が 7 番目の評価項目で終了したため、統計的に有意であるとはみなされなかった。統計的仮説検定が終了していなければ、この評価項目は統計的に有意性であったと考えられる。

Week 24 時点で LDL-C 計算値が 70 mg/dL（1.81 mmol/L）未満であった患者の割合は、ITT 解析に基づくと、エビナクマブ群（27.9%）においてプラセボ群［4.5%、p 値 = 0.0209（nominal）］より高かった（Table 20）。

Table 20: R1500-CL-1629 (DBTP): Proportion of Patients with Calculated LDL-C < 70 mg/dL (1.81 mmol/L) at Week 24 (ITT Estimand): Summary of Multiple Imputation Followed by Logistic Regression – ITT Population – DBTP

Calculated LDL-C <70 mg/dL (1.81 mmol/L)	Placebo IV Q4W (N=22)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=43)
Week 24		
Combined estimate for proportion of patients reaching the level (%)	4.5	27.9
Combined estimate for odds ratio		20.9
95% CI		(1.6 to 276.8)
p-value vs Placebo		0.0209

Note: Multiple imputation procedure is used to address missing values (seeds=1629 and 9261 in the two steps, respectively; with number of imputations=100 in the first step and number of imputation=1 in the second step).

Combined estimate for proportion of patients is obtained by averaging out all the imputed proportions of patients reaching the level of interest. Combined estimate for odds ratio is obtained by combining the logarithm of odds ratio from logistic regression model analyses of the different imputed data sets, using Rubin's formulae.
The logistic regression models stratified by randomization factors as per IVRS include the fixed categorical effect of treatment group and the continuous fixed covariate of baseline calculated LDL-C value.
CI, confidence interval; ITT, intent-to-treat; IV, intravenous; LDL-C, low-density lipoprotein; MMRM, mixed-effect model repeat measurement; Q4W, every 4 weeks.
Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP PTT 14.6.3.49.

3.2.2.3. Week 24 において LDL-C 計算値が 30%以上及び 50%以上低下した患者の割合（ITT Estimand）

LDL-C 計算値が 30%以上低下した患者の割合を、R1500-CL-1629 試験の DBTP においてのみ正式な評価項目として評価した。Week 24 時点で LDL-C 計算値が 30%以上低下した患者の割合は、ITT 解析に基づくと、エビナクマブ群（83.7%）においてプラセボ群（18.2%、$p < 0001$）より有意に高かった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.6.2.46）。

同様に、Week 24 時点で LDL-C 計算値が 50%以上低下した患者の割合も、ITT 解析に基づくと、エビナクマブ群（55.8%）においてプラセボ群（4.5%、$p = 0.0028$）より有意に高かった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.6.2.48）。

小児患者集団（R1500-CL-17100 試験のパート B）において Week 24 時点で LDL-C 計算値が 50%以上低下した患者の割合は、ITT estimand 解析に基づくと、78.6%であった（Section 2.4.2.2.4）。

3.2.2.4. Week 24 において米国のアフェレシス適格性基準を満たす患者の割合（ITT Estimand）

米国のアフェレシス適格性基準（NLA のアフェレシス基準を参照）を満たす患者の割合を、R1500-CL-1629 試験の DBTP においてのみ正式な評価項目として評価した。Week 24 時点で米国のアフェレシス適格性基準を満たす患者の割合には数値的な差は認められたが、統計的有意差はみられなかった。本試験で用いた米国のアフェレシス適格性基準は NLA ガイドラインに基づくもので、LDL-C 値 300 mg/dL（7.77 mmol/L）以上と定義した（Jacobson et al., 2014）。

Week 24 時点で米国のアフェレシス適格性基準を満たす患者の割合は、ITT 解析に基づくと、エビナクマブ群（7.0%）ではプラセボ群（22.7%、$p = 0.0845$）より低かった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 16.6.2.58）。この評価項目の結果は統計的に有意でなかったため、統計的仮説検定は終了した。しかしながら、脂質に及ぼす効果が示されたことを考慮すると、エビナクマブ投与により、アフェレシスの必要性又は頻度が低下する可能性が示唆された。

3.2.2.5. Week 24 において EU のアフェレシス適格性基準を満たす患者の割合（ITT Estimand）

EU のアフェレシス適格性基準（German Apheresis Working Group の基準を参照）を満たす患者の割合を、R1500-CL-1629 試験の DBTP においてのみ正式な評価項目として評価した。Week 24 時点で EU のアフェレシス適格性基準を満たす患者の割合は、ITT 解析に基づくと、エビナクマブ群

（32.6%）においてプラセボ群［77.3%、p 値 = 0.0004（nominal）］より低かった（Table 21）。German Apheresis Working Group（Thompson et al., 2010）が定めた基準［CVD の一次予防として治療が必要で、LDL-C 値が 160 mg/dL（4.2 mmol/L）超、又は CVD の二次予防として治療が必要で、LDL-C 値が 120 mg/dL（3.1 mmol/L）超］に適合する患者は、EU のアフェレシス適格性基準を満たしたとみなした。

7 番目の評価項目で統計的仮説検定を終了したため、これは統計的に有意でなかったと考えられた（階層解析の順序については Table 3 を参照）。米国のアフェレシス適格性基準の評価項目と同様に、エビナクマブ投与によりアフェレシスの必要性又は頻度が低下する可能性が示唆された。

Table 21: R1500-CL-1629 (DBTP): Proportion of Patients Who Meet EU Apheresis Eligibility Criteria at Week 24 (ITT Estimand): Multiple Imputation Followed by Logistic Regression – ITT Population

Meet EU Apheresis Eligibility Criteria	Placebo IV Q4W (N=22)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=43)
Week 24		
Combined estimate for proportion of patients reaching the level (%)	77.3	32.6
Combined estimate for odds ratio		0.1
95% CI		(0.0 to 0.3)
p-value vs Placebo		0.0004

A patient with primary CVD prevention is considered as meeting German apheresis eligibility criteria if LDL-C >160 mg/dL (4.2 mmol/L).
A patient with secondary CVD prevention is considered as meeting German apheresis eligibility criteria if LDL-C >120 mg/dL (3.1 mmol/L).
Note: Multiple imputation procedure is used to address missing values (seeds=1629 and 9261 in the two steps, respectively; with number of imputations=100 in the first step and number of imputation=1 in the second step). Combined estimate for proportion of patients is obtained by averaging out all the imputed proportions of patients reaching the level of interest. Combined estimate for odds ratio is obtained by combining the logarithm of odds ratio from logistic regression model analyses of the different imputed data sets, using Rubin's formulae.
The logistic regression models stratified by randomization factors as per IVRS include the fixed categorical effect of treatment group and the continuous fixed covariate of baseline calculated LDL-C value.
CI, confidence interval; EU, European Union; ITT, intent-to-treat; IV, intravenous; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; Q4W, every 4 weeks.
Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP PTT 14.6.2.62.

3.2.2.6. Apo B のベースラインから Week 24 までの変化率（ITT Estimand）

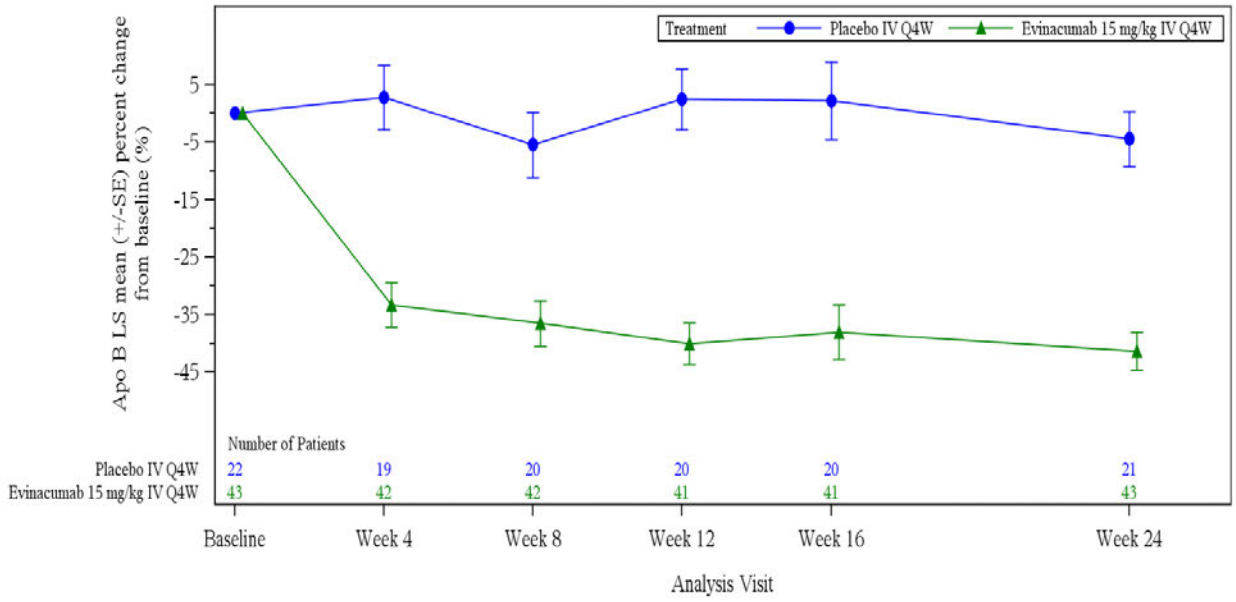
R1500-CL-1629 試験の DBTP における、ITT 解析に基づく Apo B のベースラインから Week 24 までの変化率の LS 平均値は、エビナクマブ群（-41.4%）においてプラセボ群（-4.5%、p < 0.0001）より有意に高かった（Table 22 及び Figure 15）。プラセボとの LS 平均値の差は-36.9%（p < 0.0001）であった。

Table 22: R1500-CL-1629 (DBTP): Percent Change from Baseline in Apo B at Week 24 (ITT Estimand): MMRM Analysis – ITT Population

Apolipoprotein B	Placebo IV Q4W (N=22)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=43)
Baseline (g/L)		
n	22	43
Mean (SD)	1.759 (0.9876)	1.691 (0.8275)
Median	1.340	1.490
Min : Max	0.49 : 4.55	0.55 : 4.72
Baseline (mg/dL)		
n	22	43
Mean (SD)	175.9 (98.76)	169.1 (82.75)
Median	134.0	149.0
Min : Max	49 : 455	55 : 472
Week 24 percent change from baseline (%)		
LS mean (SE)	-4.5 (4.8)	-41.4 (3.3)
LS mean difference (SE) vs Placebo		-36.9 (5.9)
95% CI		(-48.6 to -25.2)
p-value vs Placebo		<0.0001

Note: The confidence interval (CI) with p-value is based on treatment group difference (evinacumab vs. placebo) of the least-squares (LS) means using mixed-effect model with repeated measures (MMRM) model with the fixed categorical effects of treatment group, randomization strata (apheresis [Yes/No] and region [Japan, Rest of World]), time point, treatment-by-time point interaction, and strata-by-time point interaction, as well as the continuous fixed covariates of baseline calculated Apo B value and baseline value-by-time point interaction.
Note: Baseline refers to Day 1, ie before receiving any DB study treatment
Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP PTT 14.6.2.1.

Figure 15: R1500-CL-1629 (DBTP): Apo B LS Mean (± SE) Percent Change from Baseline Over Time (ITT Estimand): MMRM Analysis – ITT Population



Note: Only Apo B values collected during the on-treatment period will be used in a mixed-effect model with repeated measures (MMRM), where the on-treatment period is defined as the time from the first study drug administration up to 35 days after the last double-blind study drug administration.
Least-squares (LS) means and standard error (SE) taken a MMRM model with the fixed categorical effects of treatment group, randomization strata (apheresis [Yes/No] and region [Japan, Rest of World]), time point, treatment-by-time point interaction, and strata-by-time point interaction, as well as the continuous fixed covariates of baseline calculated Apo B value and baseline value-by-time point interaction.

Note: Baseline refers to Day 1, ie before receiving any DB study treatment.
Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP PTF 14.6.2.2

エビナクマブの Apo B 低下効果は、DB 下でプラセボ投与を受けた患者で OLTP 中にみられた低下によっても裏付けられた［ベースライン（DB 下で治験薬投与を受ける前）から Week 48 までの平均低下率は 49.92%］（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Post-text Table 14.6.4.7）。

ピボタル第 3 相試験（R1500-CL-1629 試験）で認められた結果と一致して、R1500-CL-1719 試験の全体集団における Apo B のベースラインから Week 24 までの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-36.98%（27.574）及び-43.28%（-53.68：-28.45）（86 例）であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Tables 14.6.1.4, 14.6.1.5）。Apo B のベースラインから Week 24 までの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）の低下は、エビナクマブ継続投与群［-34.60%（30.814）及び-40.74%（-52.43：-22.39）］（55 例）と比べ、エビナクマブ新規投与群［-41.19%（20.408）及び-44.53%（-55.91：-36.09）］（31 例）においてやや大きかった。

R1500-CL-1719 試験の青年患者集団では、Apo B のベースラインから Week 24 までの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-49.80%（16.366）及び-50.42%（-60.65：-40.46）（12 例）であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Tables 14.6.1.4A, 14.6.1.5A）。Apo B のベースラインから Week 24 までの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）の低下は、エビナクマブ継続投与群［-40.83%（40.606）及び-40.83%（-69.55：-12.12）］（2 例）と比べ、エビナクマブ

新規投与群［-51.59%（11.077）及び-50.42%（-57.27：-40.82）］（10 例）においてやや大きかった。

小児患者集団（R1500-CL-17100 試験、パート B）においても同様に、エビナクマブの 15 mg/kg IV Q4W 投与による Apo B のベースラインから Week 24 までの変化率の平均値は、ITT estimand 解析に基づくと、-41.3%（95% CI：-58.9～-23.8）であった（Section 2.4.2.2.1）。この結果は、成人／青年患者集団（R1500-CL-1629 試験）で認められた変化と一致した。

3.2.2.7. Non-HDL-C のベースラインから Week 24 までの変化率（ITT Estimand）

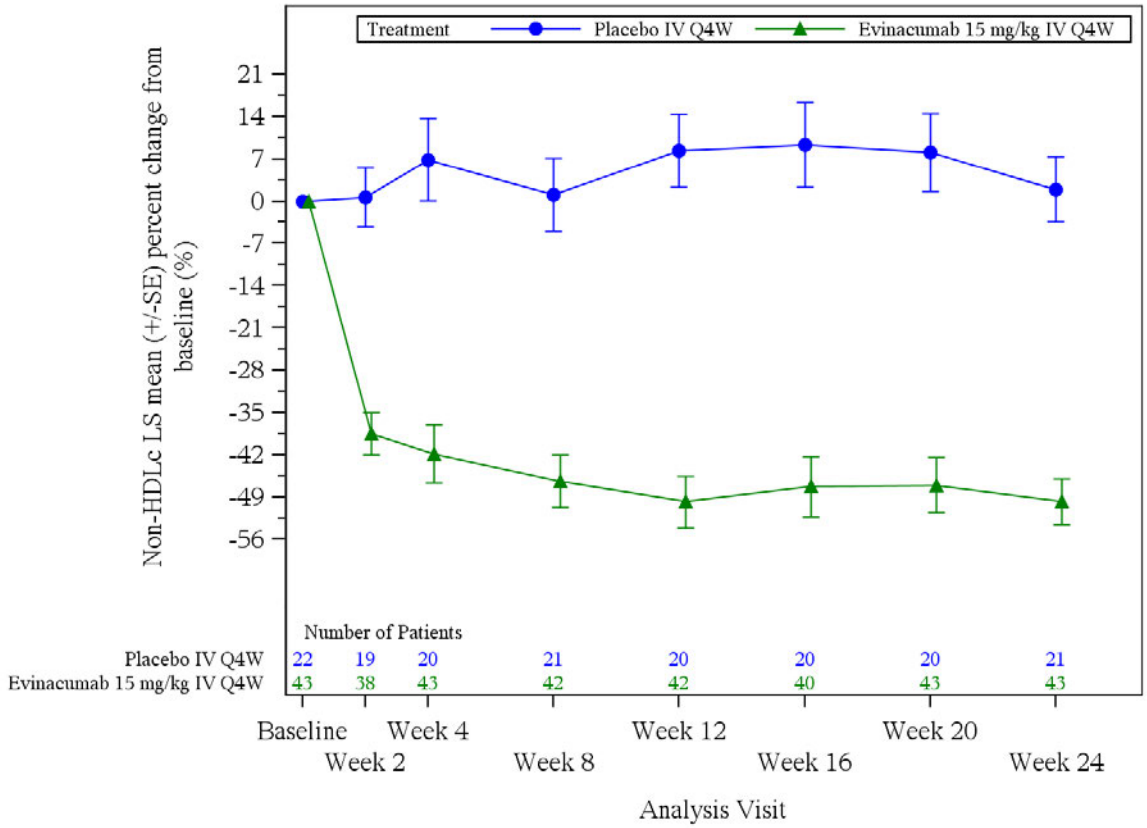
R1500-CL-1629 試験の DBTP における non-HDL-C のベースラインから Week 24 までの変化率の LS 平均値は、ITT 解析に基づくと、エビナクマブ群（-49.7%）においてプラセボ群（2.0%、$p < 0.0001$）より有意に高かった。プラセボとの LS 平均値の差は-51.7%であった（Table 23 及び Figure 16）。

Table 23: R1500-CL-1629 (DBTP): Percent Change from Baseline in Non-HDL-C at Week 24 (ITT Estimand): MMRM Analysis – ITT Population

Non-HDL Cholesterol	Placebo IV Q4W (N=22)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=43)
Baseline (mmol/L)		
N	22	43
Mean (SD)	6.988 (4.0872)	7.302 (4.4708)
Median	5.360	5.750
Min : Max	1.55 : 17.12	1.81 : 24.48
Baseline (mg/dL)		
N	22	43
Mean (SD)	269.9 (157.81)	281.9 (172.61)
Median	207.0	222.0
Min : Max	60 : 661	70 : 945
Week 24 percent change from baseline (%)		
LS mean (SE)	2.0 (5.4)	-49.7 (3.8)
LS mean difference (SE) vs Placebo		-51.7 (6.6)
95% CI		(-64.8 to -38.5)
p-value vs Placebo		<0.0001

Note: The confidence interval (CI) with p-value is based on treatment group difference (evinacumab vs. placebo) of the least-squares (LS) means using mixed-effect model with repeated measures (MMRM) model with the fixed categorical effects of treatment group, randomization strata (apheresis [Yes/No] and region [Japan, Rest of World]), time point, treatment-by-time point interaction, and strata-by-time point interaction, as well as the continuous fixed covariates of baseline calculated non-HDL-C value and baseline value-by-time point interaction.
Note: Baseline refers to Day 1, ie before receiving any DB study treatment
Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP PTT 14.6.2.16

Figure 16: R1500-CL-1629 (DBTP): Non-HDL-C LS Mean (±SE) Percent Change from Baseline Over Time (ITT Estimand): MMRM Analysis – ITT Population



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

Note: Baseline refers to Day 1, ie before receiving any DB study treatment.
Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP PTF 14.6.2.17

エビナクマブの non-HDL-C 低下効果は、DB 下でプラセボ投与を受けた患者で OLTP にみられた低下によっても裏付けられた［ベースライン（DB 下で治験薬投与を受ける前）から Week 48 までの平均低下率は 57.05%］（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Post-text Table 14.6.4.11）。

ピボタル第 3 相試験（R1500-CL-1629 試験）で認められた結果と一致して、R1500-CL-1719 試験の全体集団において、non-HDL-C のベースラインから Week 24 までの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-46.14%（29.117）及び-53.65%（-64.17：-39.06）（86 例）であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Tables 14.6.1.7, 14.6.1.8）。Non-HDL-C のベースラインから Week 24 までの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）の低下は、エビナクマブ新規投与群［-49.56%（19.318）及び-53.70%（-64.17：-40.31）］（31 例）とエビナクマブ継続投与群［-44.21%（33.416）及び-53.55%（-65.51：-36.11）］（55 例）で同程度であった。

R1500-CL-1719 試験の青年患者集団では、ベースラインから Week 24 までの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）が、それぞれ-57.00%（18.943）及び-60.38%（-69.94：-50.11）（12 例）であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Tables 14.6.1.7A, 14.6.1.8A）。Non-HDL-C のベースラインから Week 24 までの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）の低下は、エビナクマブ継続投与群［-42.48%（47.848）及び-42.48%（-76.32：-8.65）］（2 例）と比べ、エビナクマブ新規投与群［-59.91%（11.311）及び-60.38%（-68.38：-53.59）］（10 例）において大きかった。

小児患者集団（R1500-CL-17100 試験のパート B）においても同様に、エビナクマブの 15 mg/kg IV Q4W 投与による non-HDL-C のベースラインから Week 24 までの変化率の平均値は、ITT estimand 解析に基づくと、-48.9%（95% CI：-68.1～-29.7）であった（Section 2.4.2.2.2）。この結果は、成人／青年患者集団（R1500-CL-1629 試験）で認められた変化と一致した。

3.2.2.8. 総コレステロールのベースラインから Week 24 までの変化率（ITT Estimand）

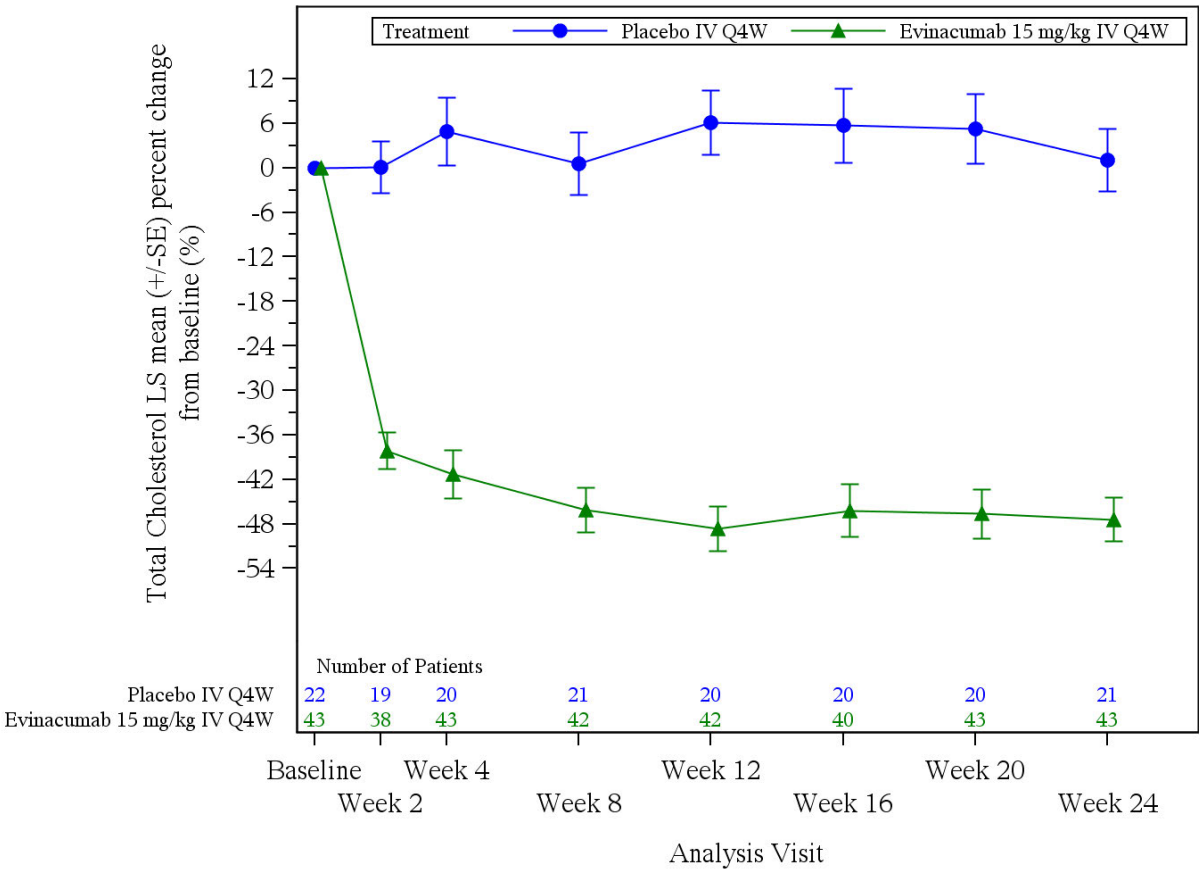
R1500-CL-1629 試験の DBTP における TC のベースラインから Week 24 までの変化率の LS 平均値は、ITT 解析に基づくと、エビナクマブ群（-47.4%）においてプラセボ群（1.0%、$p < 0.0001$）より有意に高かった。プラセボとの LS 平均値の差は-48.4%であった（Table 24 及び Figure 17）。

Table 24: R1500-CL-1629 (DBTP): Percent Change from Baseline in Total Cholesterol at Week 24 (ITT Estimand): MMRM Analysis - ITT Population

Total Cholesterol	**Placebo IV Q4W (N=22)**	**Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=43)**
Baseline (mmol/L)		
n	22	43
Mean (SD)	8.181 (3.8968)	8.432 (4.4229)
Median	6.590	6.790
Min : Max	3.37 : 17.90	2.85 : 25.15
Baseline (mg/dL)		
n	22	43
Mean (SD)	315.9 (150.44)	325.6 (170.76)
Median	254.5	262.0
Min : Max	130 : 691	110 : 971
Week 24 percent change from baseline (%)		
LS mean (SE)	1.0 (4.2)	-47.4 (3.0)
LS mean difference (SE) vs Placebo		-48.4 (5.1)
95% CI		(-58.7 to -38.1)
p-value vs Placebo		<0.0001

Note: The confidence interval (CI) with p-value is based on-treatment group difference (evinacumab vs. placebo) of the least squares (LS) means using mixed-effect model with repeated measures (MMRM) model with the fixed categorical effects of treatment group, randomization strata (apheresis [Yes/No] and region [Japan, Rest of World]), time point, treatment-by-time point interaction, and strata-by-time point interaction, as well as the continuous fixed covariates of baseline calculated total cholesterol value and baseline value-by-time point interaction.
Note: Baseline refers to Day 1, ie before receiving any DB study treatment
CI, confidence interval; ITT, intent-to-treat; IV, intravenous; LS, least squares; SD, standard deviation; SE, standard error; Q4W, every 4 weeks; TC, total cholesterol.
Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP PTT 14.6.2.31

Figure 17: R1500-CL-1629 (DBTP): Total Cholesterol LS Mean (±SE) Percent Change from Baseline Over Time (ITT Estimand): MMRM Analysis – ITT Population



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

Note: Baseline refers to Day 1, ie before receiving any DB study treatment.
Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP PTF 14.6.2.32

エビナクマブの TC 低下効果は、DB 下でプラセボ投与を受けた患者で OLTP 中にみられた低下によっても裏付けられた［ベースライン（DB 下で治験薬投与を受ける前）から Week 48 までの平均低下率は 52.58%］（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Post-text Table 14.6.4.15）。

ピボタル第 3 相試験（R1500-CL-1629 試験）で認められた結果と一致して、R1500-CL-1719 試験の全体集団における TC のベースラインから Week 24 までの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-44.17%（24.224）及び-49.11%（-62.53：-36.61）（86 例）であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Tables 14.6.1.10, 14.6.1.11）。TC のベースラインから Week 24 までの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）の低下は、エビナクマブ新規投与群［-47.54%（18.992）及び-49.62%（-63.71：-38.84）］（31 例）とエビナクマブ継続投与群［-42.27%（26.704）及び-47.70%（-60.77：-35.75）］（55 例）で同程度であった。

R1500-CL-1719 試験の青年患者集団では、TC のベースラインから Week 24 までの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-55.78%（16.542）及び-59.38%（-67.93：-48.03）（12 例）であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Tables 14.6.1.10A, 14.6.1.11A）。TC のベースラインから Week 24 までの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）の低下は、エビナクマブ継続投与群［-44.46%（40.549）及び-44.46%（-73.13：-15.79）］（2 例）と比べ、エビナクマブ新規投与群［-58.04%（10.845）及び-59.38%（-65.07：-50.00）］（10 例）において大きかった。

小児患者集団（R1500-CL-17100 試験のパート B）においても同様に、エビナクマブの 15 mg/kg IV Q4W 投与による TC のベースラインから Week 24 までの変化率の平均値は、-49.1%（95% CI：-64.9～-33.2）であった（Section 2.4.2.2.3）。この結果は、成人／青年患者集団（R1500-CL-1629 試験）で認められた変化率と一致した。

3.2.3. その他の副次的有効性評価項目

本項に示すその他の副次的有効性評価項目の p 値はすべて nominal p 値であり、記述的目的で示したる。

3.2.3.1. トリグリセリドのベースラインから Week 24 までの変化率（ITT Estimand）

R1500-CL-1629 試験の DBTP における、空腹時 TG のベースラインからの変化率は、エビナクマブ群（-55.0%）の方がプラセボ群（-4.6%、$p < 0.0001$）より高かった。補正した平均値の差の総合推定値は-50.4%であった（Table 25 及び Figure 18）。

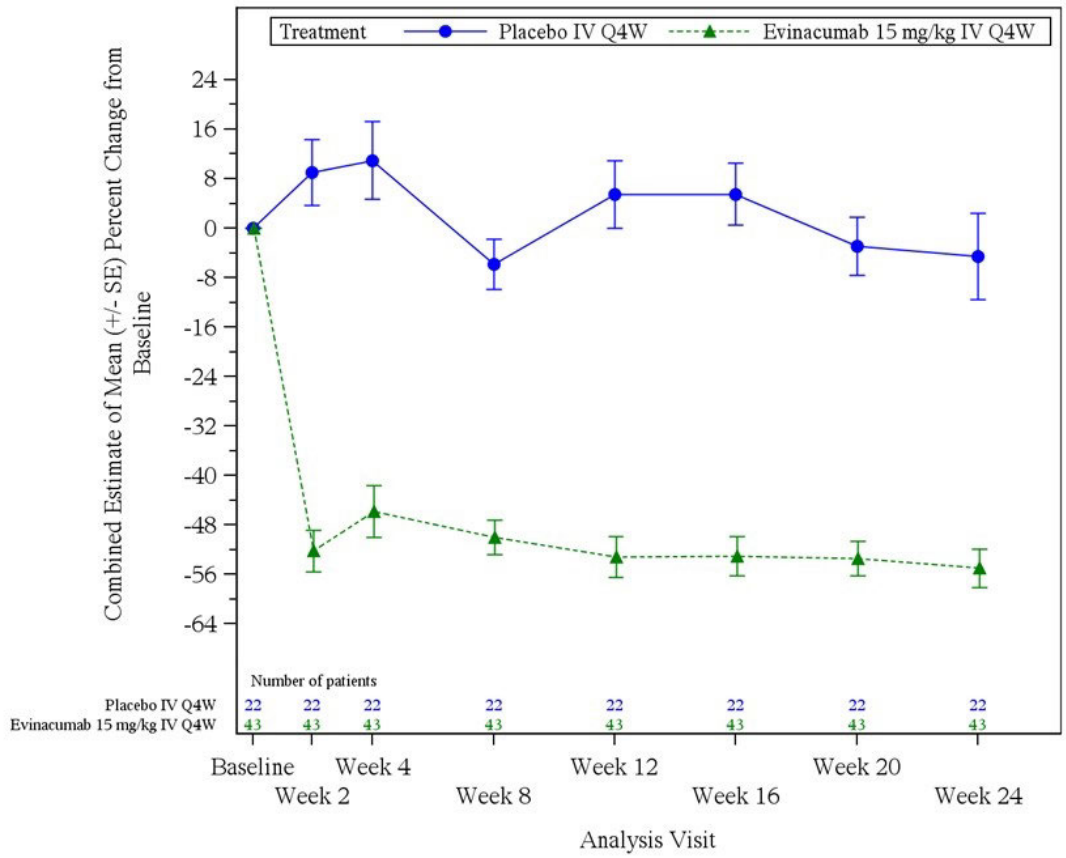
Table 25: R1500-CL-1629 (DBTP): Percent Change from Baseline in Fasting Triglyceride at Week 24 (ITT Estimand): Summary of Multiple Imputation Followed by Robust Regression Analysis – ITT Population

Triglycerides (TG)	**Placebo IV Q4W (N=22)**	**Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=43)**
Baseline (mmol/L)		
Combined estimate for mean (SE)	1.63 (0.348)	1.28 (0.118)
Baseline (mg/dL)		
Combined estimate for mean (SE)	144.1 (30.81)	113.1 (10.43)
Week 24 percent change from baseline		
Combined estimate for adjusted mean (SE)	-4.6 (7.0)	-55.0 (3.1)
Combined estimate for adjusted mean difference (SE) vs Placebo		-50.4 (7.7)
95% CI		(-65.6 to -35.2)
p-value vs Placebo		<0.0001

Note: Multiple imputation procedure is used to address missing values (seeds=1629 and 9261 in the two steps, respectively, with number of imputations=100 in the first step and number of imputation=1 in the second step). Combined estimates and standard errors (SE) are obtained by combining adjusted means and SE from robust regression model analyses of the different imputed data sets. The robust regression models include the fixed categorical effect of treatment group and randomization strata as per IVRS and the continuous fixed covariate of baseline TG value. Rubin's formulae are used to combine means and SE.
Note: Baseline refers to Day 1, ie before receiving any DB study treatment.

CI, confidence interval; ITT, intent-to-treat; IV, intravenous; LS, least squares; Q4W, every 4 weeks; SD, standard deviation; SE, standard error; TG, triglyceride.
Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP PTT 14.6.3.1

Figure 18: R1500-CL-1629 (DBTP): Fasting Triglycerides Combined Estimate of Mean (±SE) Percent Change from Baseline Over Time (ITT Estimand): Multiple Imputation Followed by Robust Regression Analysis



Note: Baseline refers to Day 1, ie before receiving any DB study treatment.
Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP PTF 14.6.3.2.

ピボタル第 3 相試験（R1500-CL-1629 試験）で認められた結果と一致して、R1500-CL-1719 試験の全体集団における空腹時 TG のベースラインから Week 24 までの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-46.93%（24.582）及び-51.73%（-62.29：-36.18）（84 例）であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Tables 14.6.1.13, 14.6.1.14）。空腹時 TG のベースラインから Week 24 までの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）の低下は、エビナクマブ新規投与群［-46.13%（22.549）及び-50.88%（-58.49：-36.36）］（30 例）とエビナクマブ継続投与群［-47.38%（25.837）及び-51.90%（-65.93：-36.00）］（54 例）で同程度であった。

R1500-CL-1719 試験の青年患者集団では、ベースラインから Week 24 までの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）が、それぞれ-53.16%（17.026）及び-54.74%（-64.59：-39.64）（12

例）であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Tables 14.6.1.13A, 14.6.1.14A）。空腹時 TG のベースラインから Week 24 までの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）の低下は、エビナクマブ新規投与群［-48.92%（14.483）及び-51.52%（-61.36：-38.46）］（10 例）と比べ、エビナクマブ継続投与群［-74.37%（14.873）及び-74.37%（-84.89：-63.86）］（2 例）において大きかった。

3.2.3.2. リポタンパク(a)のベースラインから Week 24 までの変化率（ITT Estimand）

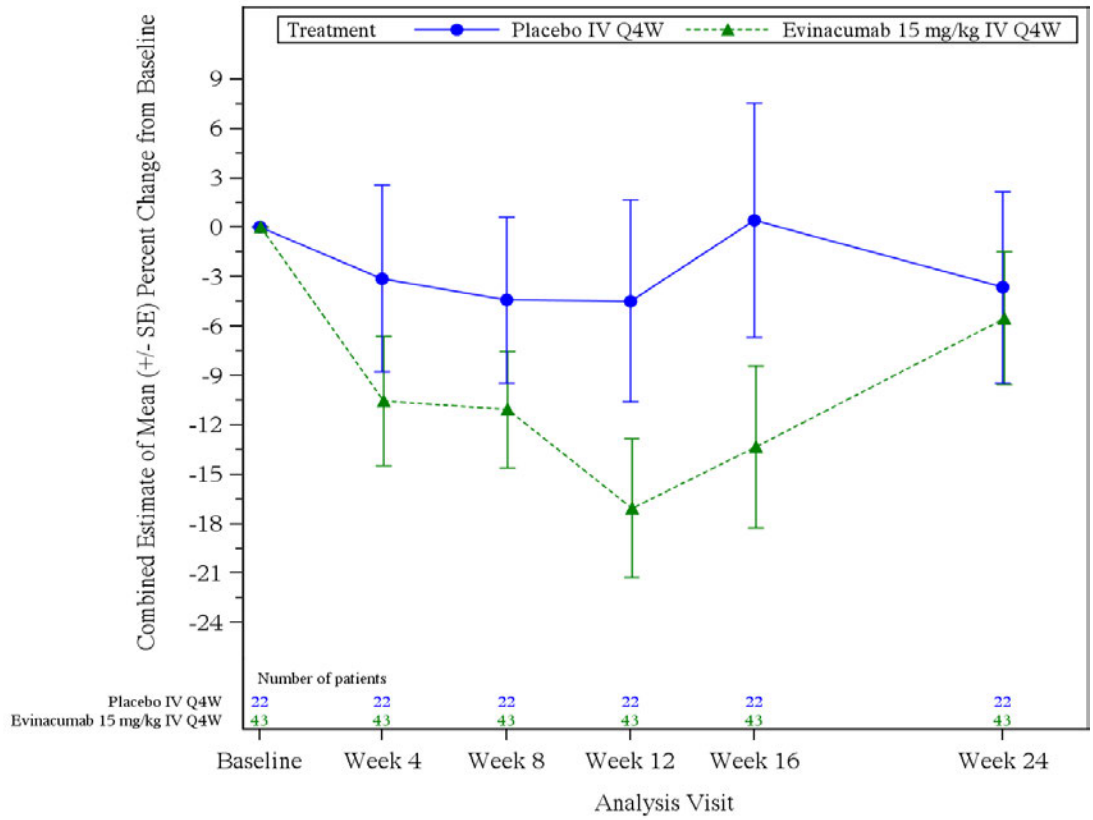
R1500-CL-1629 試験の DBTP の ITT 解析では、ベースライン後の初回評価時点である Week 2 において Lp(a)の低下が認められ、Week 12 において最大の低下がみられた（エビナクマブ群：-17.1%、プラセボ群：-4.5%）（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.6.3.39）。この全般的な低下率は Week 16 まで維持されたが（エビナクマブ群：-13.3%、プラセボ群：0.4%）、Week 24 には最小となった。ITT 解析では、Lp(a)のベースラインから Week 24 までの変化率に関して投与群間に実質的な差はみられなかった（エビナクマブ群：-5.5%、プラセボ群：-3.6%、p = 0.7906）（Table 26 及び Figure 19）。

Table 26: R1500-CL-1629 (DBTP): Percent Change from Baseline in Lipoprotein (a) at Week 24 (ITT Estimand): Summary of Multiple Imputation Followed by Robust Regression Analysis – ITT Population

Lipoprotein (a) [Lp(a)]	**Placebo IV Q4W (N=22)**	**Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=43)**
Baseline (nmol/L)		
Combined estimate for mean (SE)	103.4 (23.33)	111.3 (17.45)
Week 24 percent change from baseline		
Combined estimate for adjusted mean (SE)	-3.6 (5.8)	-5.5 (4.0)
Combined estimate for adjusted mean difference (SE) vs Placebo		-1.9 (7.1)
95% CI		(-15.7 to 12.0)
p-value vs Placebo		0.7906

Note: Multiple imputation procedure is used to address missing values (seeds=1629 and 9261 in the two steps, respectively, with number of imputations=100 in the first step and number of imputation=1 in the second step). Combined estimates and standard errors (SE) are obtained by combining adjusted means and SE from robust regression model analyses of the different imputed data sets. The robust regression models include the fixed categorical effect of treatment group and randomization strata as per IVRS and the continuous fixed covariate of baseline Lp(a) value. Rubin's formulae are used to combine means and SE.
Note: Baseline refers to Day 1, ie before receiving any DB study treatment.
CI, confidence interval; ITT, intent-to-treat; IV, intravenous; Lp(a), lipoprotein (a); MMRM, mixed-effect model repeat measurement; Q4W, every 4 weeks; SE, standard error.
Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP PTT 14.6.3.37

Figure 19: R1500-CL-1629 (DBTP): Lp(a) Combined Estimate of Mean (±SE) Percent Change from Baseline Over Time (ITT Estimand): Multiple Imputation Followed by Robust Regression – ITT Population



Note: Baseline refers to Day 1, ie before receiving any DB study treatment.
Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP PTF 14.6.3.38

R1500-CL-1719 試験の全体集団において、Lp(a)のベースラインから Week 24 までの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-9.84%（38.559）及び-14.62%（-31.82：0.00）（86 例）であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Tables 14.9.3.18, 14.9.3.19）。Week 24 における Lp(a)の変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）の低下は、エビナクマブ継続投与群［-8.17%（32.881）及び-12.38%（-31.82：4.65）］（55 例）と比べ、エビナクマブ新規投与群［-12.81%（47.458）及び-18.18%（-33.33：-4.35）］（31 例）においてやや大きかった。

R1500-CL-1719 試験の青年患者集団においても、Lp(a)のベースラインからの低下がエビナクマブ新規投与群とエビナクマブ継続投与群の両方でみられたが、結果のばらつきが大きかった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Tables 14.9.3.18A 及び 14.9.3.19A 並びに Post-Text Figure 14.9.3.17A）。

小児患者集団（R1500-CL-17100 試験のパート B）では、エビナクマブの 15 mg/kg IV Q4W 投与による Lp(a)のベースラインから Week 24 までの変化率の平均値は、ITT estimand 解析に基づくと、-37.3%（95% CI：-42.2～-32.3）であった（Section 2.4.2.2.6）。

3.2.3.3. アポリポタンパク CIII のベースラインから Week 24 までの変化率（ITT Estimand）

R1500-CL-1629 試験の DBTP における Apo CIII のベースラインから Week 24 までの変化率は、エビナクマブ群（-84.1%）の方がプラセボ群（5.8%、$p < 0.0001$）より有意に大きく、LS 平均値の差は-90.0%であった（Table 27 及び Figure 20）。

Table 27: R1500-CL-1629 (DBTP): Percent Change from Baseline in Apolipoprotein CIII (Apo CIII) at Week 24 (ITT Estimand): MMRM Analysis – ITT Population

Apolipoprotein CIII	**Placebo IV Q4W (N=22)**	**Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=43)**
Baseline (g/L)		
n	22	43
Mean (SD)	0.097 (0.0523)	0.092 (0.0400)
Median	0.092	0.089
Min : Max	0.02 : 0.25	0.02 : 0.17
Baseline (mg/dL)		
n	22	43
Mean (SD)	9.7 (5.23)	9.2 (4.00)
Median	9.2	8.9
Min : Max	2 : 25	2 : 17
Week 24 percent change from baseline (%)		
LS mean (SE)	5.8 (5.5)	-84.1 (3.9)
LS mean difference (SE) vs Placebo		-90.0 (6.7)
95% CI		(-103.5 to -76.5)
p-value vs Placebo		<.0.0001

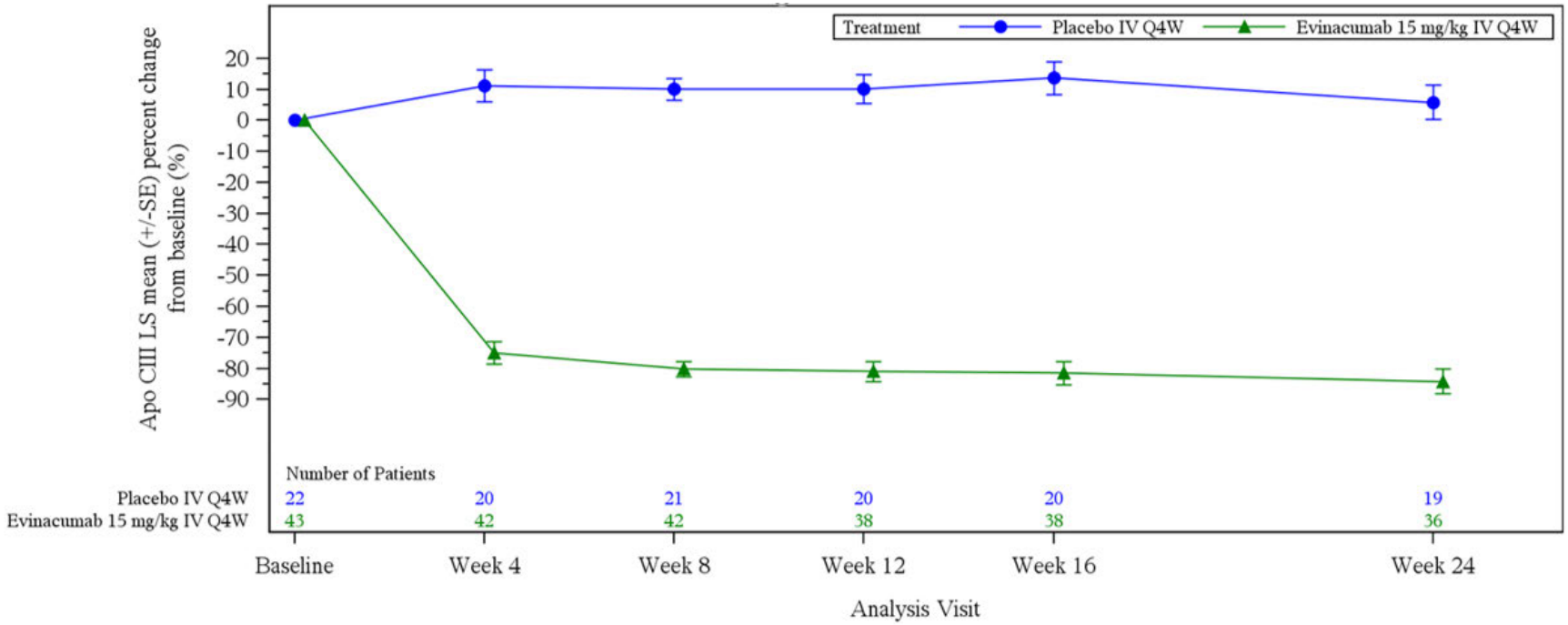
Note: The confidence interval (CI) with p-value is based on-treatment group difference (evinacumab vs. placebo) of the least squares (LS) means using mixed-effect model with repeated measures (MMRM) model with the fixed categorical effects of treatment group, randomization strata (apheresis [Yes/No] and region [Japan, Rest of World]), time point, treatment-by-time point interaction, and strata-by-time point interaction, as well as the continuous fixed covariates of baseline Apo CIII value and baseline value-by-time point interaction.
Note: Baseline refers to Day 1, ie before receiving any DB study treatment.
Apo CIII, apolipoprotein CIII; CI, confidence interval; ITT, intent-to-treat; IV, intravenous; LS, least squares; MMRM, mixed-effect model repeat measurement; Q4W, every 4 weeks; SD, standard deviation; SE, standard error.
Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP PTT 14.6.3.51

ピボタル第 3 相試験（R1500-CL-1629 試験）で認められた結果と一致して、R1500-CL-1719 試験の全体集団における Apo CIII のベースラインから Week 24 までの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-77.78%（22.660）及び-83.69%（-92.19：-71.56）（86 例）であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Tables 14.9.3.21, 14.9.3.22）。Week 24 における Apo CIII の変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）の低下は、エビナクマブ継続投与群［-74.80%

（25.388）及び-81.70%（-90.33：-69.39）］（54 例）と比べ、エビナクマブ新規投与群［-82.83%（16.254）及び-89.30%（-93.43：-73.98）］（32 例）においてやや大きかった。

R1500-CL-1719 試験の青年患者集団においても Apo CIII のベースラインからの低下が、エビナクマブ新規投与群及び継続投与群の両方で認められた（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Tables 14.9.3.21A 及び 14.9.3.22A 並びに Post-Text Figure 14.9.3.20A）。

Figure 20: R1500-CL-1629 (DBTP): Apo CIII LS Mean (±SE) Percent Change from Baseline Over Time (ITT Estimand): MMRM Analysis – ITT Population



Least-squares (LS) means and standard error (SE) taken a MMRM model with the fixed categorical effects of treatment group, randomization strata (apheresis [Yes/No] and region [Japan, Rest of World]), time point, treatment-by-time point interaction, and strata-by-time point interaction, as well as the continuous fixed covariates of baseline Apo CIII value and baseline value-by-time point interaction.

Note: Baseline refers to Day 1, ie before receiving any DB study treatment.
Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP PTF 14.6.3.52

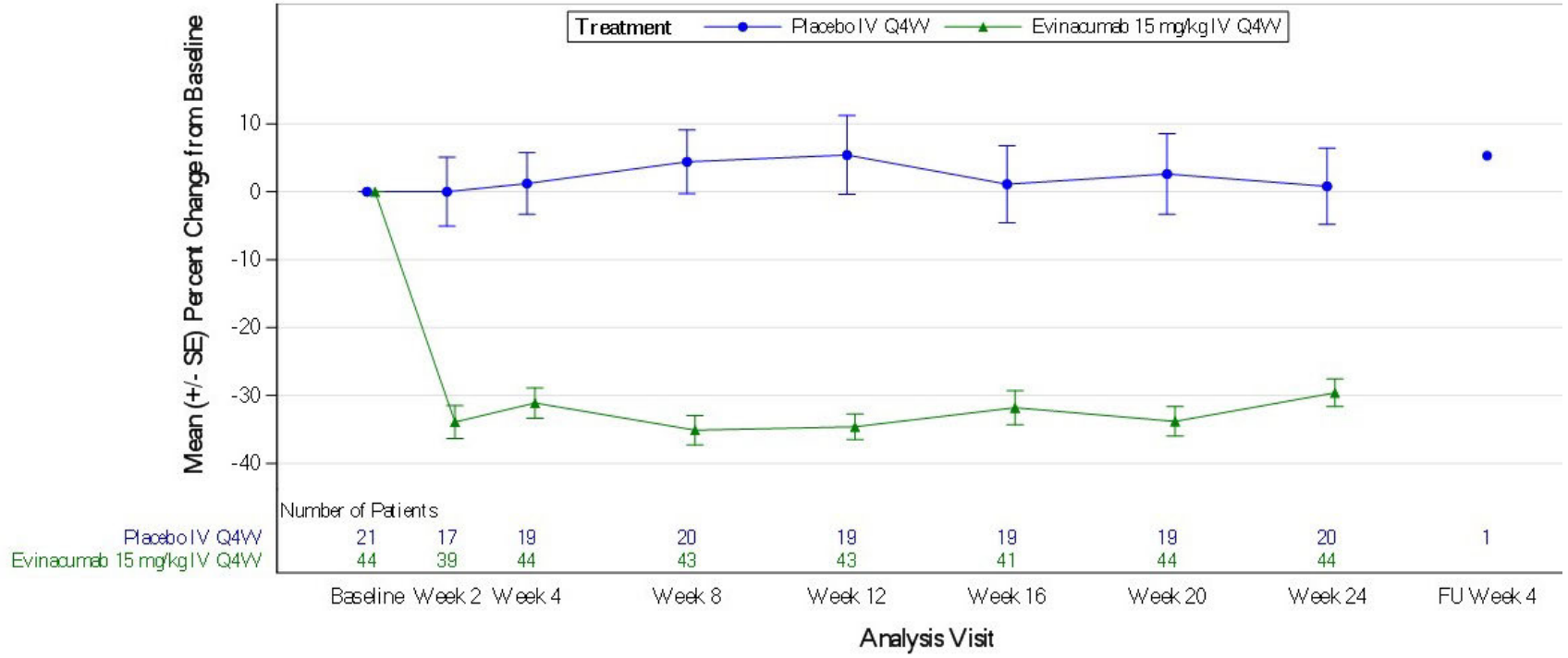
3.2.3.4. HDL-C のベースラインから Week 24 までの変化率

R1500-CL-1629 試験の DBTP における HDL-C のベースラインからの経時的な変化率を、on-treatment 解析として Figure 21 に示す。DBTP のベースライン後の全時点（Week 4、8、12、16 及び 24）において、HDL-C 平均値のベースラインからの低下は、エビナクマブ群においてプラセボ群より大きかった。

R1500-CL-1719 試験の全体集団においても同様に、HDL-C のベースラインから Week 24 までの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-29.42%（19.706）及び-28.76%（-42.37：-19.23）（86 例）であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Tables 14.9.3.10 及び 14.9.3.11）。Week 24 における HDL-C の変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）の低下は、エビナクマブ新規投与群［-30.20%（19.956）及び-27.27%（-41.18：-18.18）］（31 例）と、エビナクマブ継続投与群［-28.98%（19.735）及び-29.17%（-44.83：-19.23）］（55 例）で同程度であった。

R1500-CL-1719 試験の青年患者集団においても、HDL-C のベースラインからの低下がエビナクマブ新規投与群及び継続投与群の両方でみられたが、結果のばらつきが大きかった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Tables 14.9.3.10A 及び 14.9.3.11A 並びに Post-Text Figure 14.9.3.9A）。

Figure 21: R1500-CL-1629 (DBTP): HDL-C Mean (±SE) Percent Change from Baseline Over Time (On-Treatment Estimand) – Raw Data Description – Double-Blind Safety Analysis Set - DBTP



DBTP: Double-blind treatment period.
On-treatment period is up to the day of last dose of study treatment +35 days.

Note: Baseline refers to Day 1, ie before receiving any DB study treatment.
Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP PTF14.9.3.9a

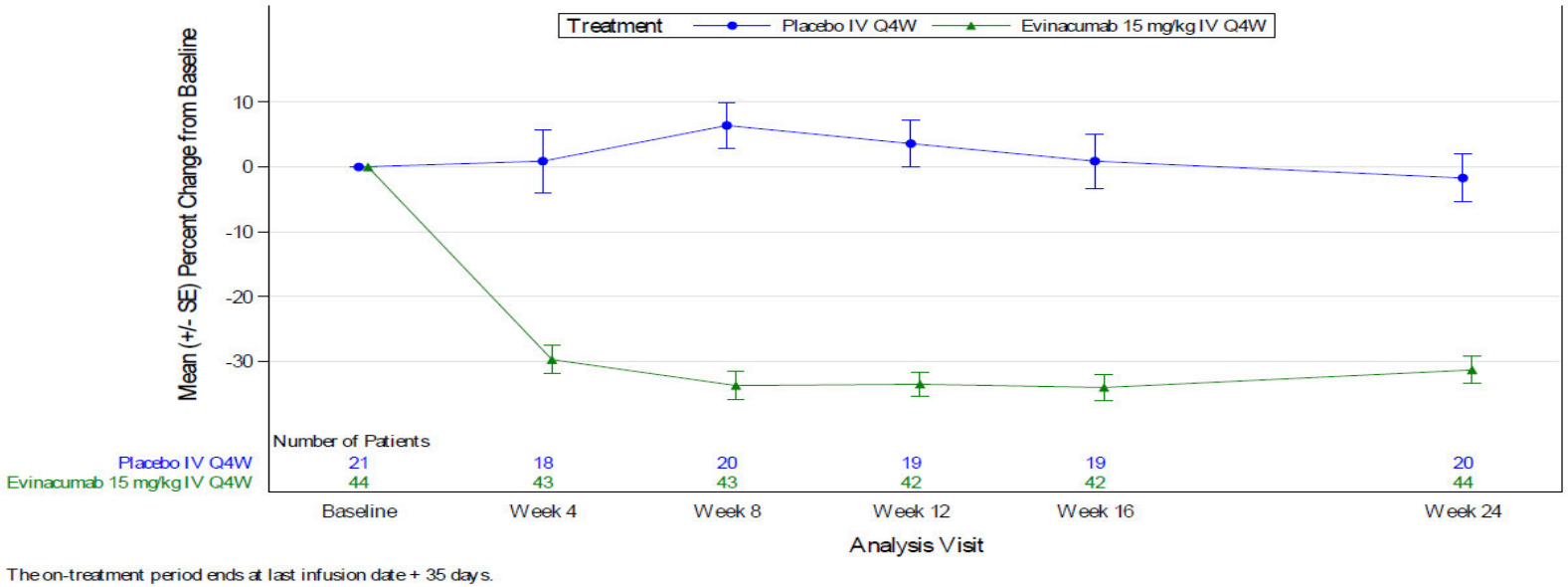
3.2.3.5. Apo A1 のベースラインからの経時的な変化率

R1500-CL-1629 試験の DBTP における Apo A1 のベースラインからの経時的な変化率を、on-treatment 解析として Figure 22 に示す。DBTP のベースライン後の全時点（Week 4、8、12、16 及び 24）において、Apo A1 平均値のベースラインからの低下は、エビナクマブ群においてプラセボ群より大きかった。

R1500-CL-1719 試験の全体集団においても同様に、Apo A1 のベースラインから Week 24 までの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-29.68%（14.073）及び-30.88%（-38.82：-20.86）（86 例）であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Tables 14.9.3.13 及び 14.9.3.14）。Week 24 における Apo A1 の変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）の低下は、エビナクマブ新規投与群［-29.45%（14.076）及び-33.05%（-37.93：-19.61）］（31 例）と、エビナクマブ継続投与群［-29.81%（14.199）及び-29.08%（-40.30：-20.86）］（55 例）で同程度であった。

R1500-CL-1719 試験の青年患者集団においても、Apo A1 のベースラインからの低下がエビナクマブ新規投与群及び継続投与群の両方でみられたが、結果のばらつきが大きかった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Tables 14.9.3.13A 及び 14.9.3.14A 及び Post-Text Figure 14.9.3.12A）。

Figure 22: R1500-CL-1629 (DBTP): Apo A1 Mean (±SE) Percent Change from Baseline Over Time (On-Treatment Estimand) – Raw Data Description Double-Blind Safety Analysis Set – DBTP



Note: Baseline refers to Day 1, ie before receiving any DB study treatment
Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP PTT 14.9.3.12a

3.2.3.6. Apo B／Apo A1 比のベースラインからの経時的変化

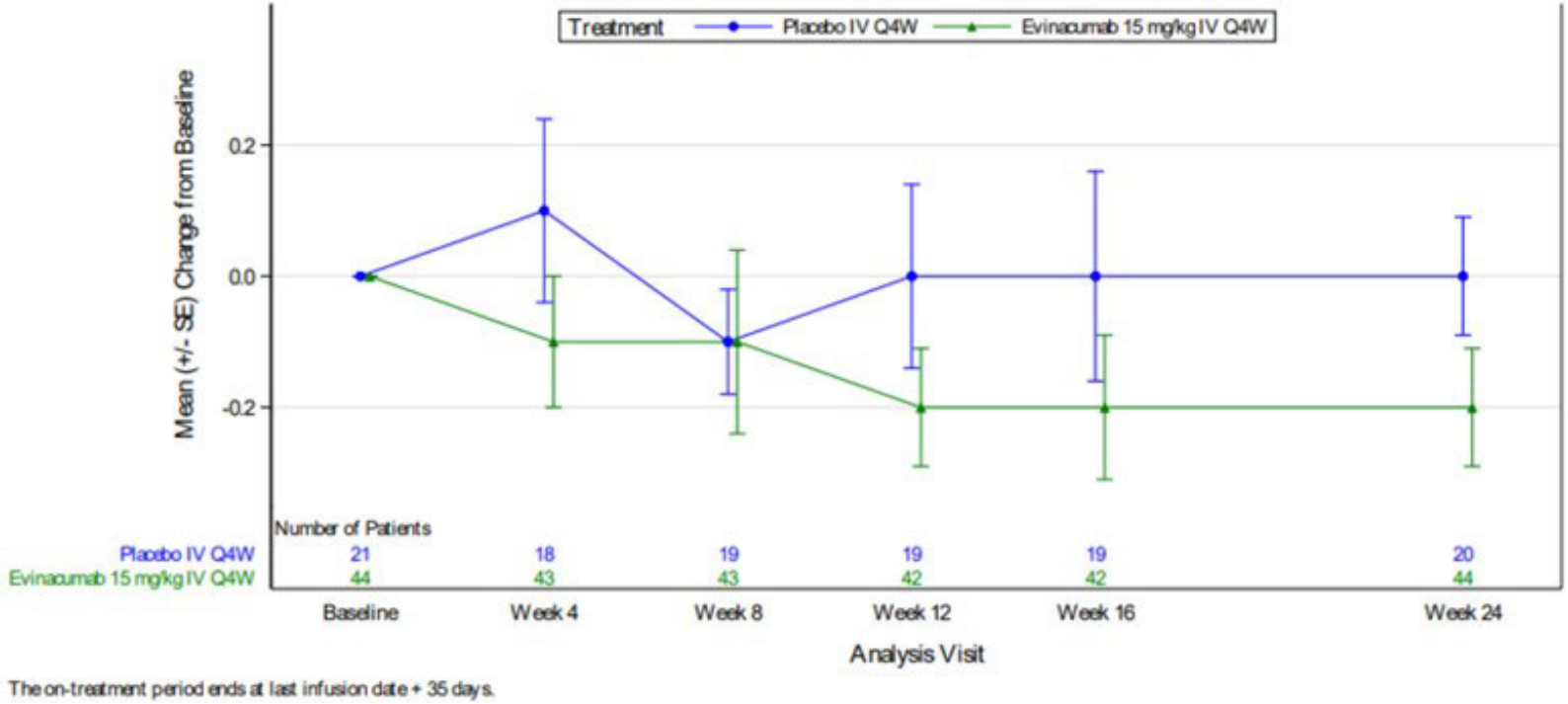
R1500-CL-1629 試験の DBTP の Apo B／Apo A1 比のベースラインからの経時的変化を、on-treatment 解析として Figure 23 に示した。Apo B／Apo A1 比のベースラインからの変化は、Week 24 時点でエビナクマブ群においてプラセボ群より大きかった（-0.221 対-0.032）（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.9.3.15A）。

HDL-C 及び Apo A1 の低下がみられたが、Apo B／Apo A1 比の大幅な低下によって明らかであるように、アテローム生成性リポタンパクが大幅に低下した結果であった。

R1500-CL-1719 試験の全体集団においても同様に、Apo B／Apo A1 比のベースラインから Week 24 までの絶対変化量の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-0.253（0.6770）及び-0.220（-0.540：0.090）であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Table 14.9.3.16）。

R1500-CL-1719 試験の青年患者集団においても、Apo B／Apo A1 比のベースラインからの低下がエビナクマブ新規投与群及び継続投与群の両方でみられたが、結果のばらつきが大きかった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Table 14.9.3.16A 及び Post-Text Figure 14.9.3.15A）。

Figure 23: R1500-CL-1629 (DBTP): Apo B/Apo A1 Ratio Mean (±SE) Change from Baseline Over Time (On-Treatment Estimand) - Raw Data Description Double-Blind Safety Analysis Set – DBTP



Note: Baseline refers to Day 1, ie before receiving any DB study treatment
Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP PTF 14.9.3.16a

3.3. 部分集団における結果の比較

ピボタル第 3 相試験（R1500-CL-1629 試験）のデータセットを用い、主要有効性評価項目のサブグループ解析を実施した。DBTP において、ベースラインのアフェレシスの実施有無、地理的地域、年齢、性別、人種、民族、ベースライン時の LDL-C 値、及び HoFH の遺伝子型別に、主要有効性評価項目についてサブグループ解析を計画し、実施した。さらに OLTP においても、一部のサブグループ解析を実施した。DB 下でプラセボ投与を受けた患者の結果を、以下に示す。評価項目は DBTP においてのみ定義し、OLTP のデータに対しては正式な検定は行わなかった。

主要有効性評価項目のサブグループ解析は、第 3 相長期 OL 試験（R1500-CL-1719 試験）の全体集団及び青年患者集団のデータセット、並びに小児患者を対象とした第 3 相試験（R1500-CL-17100 試験、Section 3.3.4）のデータセットも用いて実施した。

3.3.1. サブグループの人口統計学的特性及び層別化因子の解析

R1500-CL-1629 試験の DBTP における LDL-C 計算値のベースラインから Week 24 までの LS 平均値の低下が、プラセボ群と比べエビナクマブ群において大きいことが主要解析で認められ、この一般的関係は以下のサブグループのすべてにおいても認められた。

- 性別（男性／女性、Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.6.1.19）
- 民族（ヒスパニック系又はラテン系／非ヒスパニック系又は非ラテン系／報告なし、Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.6.1.21）
- 地理的地域（日本／日本以外、Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.6.1.23; Section 3.3.2）
- ベースライン時の LDL-C 計算値［130 mg/dL（3.37 mmol/L）未満／130 mg/dL 以上、Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.6.1.25］

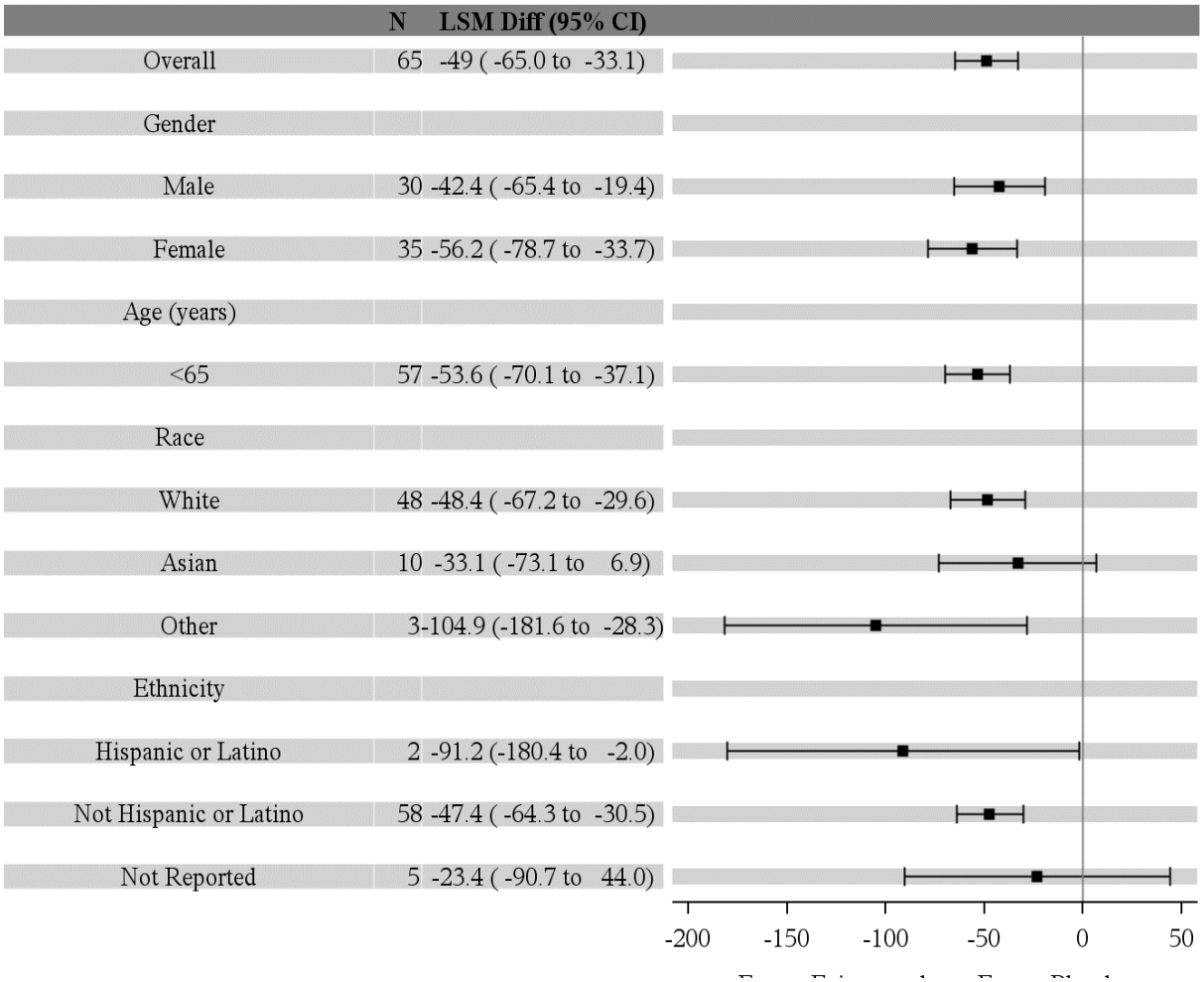
アフェレシスの実施有無別のサブグループ解析（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.6.1.22）は、エビナクマブの投与を受けたサブグループと試験全体集団の間で、アフェレシスの実施有無によって有効性に差が生じないことを確認する上で注目すべき点であった。LDL-C 計算値のベースラインから Week 24 までの低下率の LS 平均値は、アフェレシスの実施有無にかかわらず概ね同程度であった。DBTP にプラセボ投与を受けた患者の OLTP におけるベースラインから Week 48 までの LDL-C の平均低下率は、アフェレシスありの患者（平均低下率 43.07%、n = 7）と比べ、アフェレシスなしの患者（65.70%、n = 9）において大きかった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Post-text Table 14.9.3.66）。このサブグループ解析については、Section 3.2.1.1 で既に考察している。

年齢別サブグループ（65 歳未満／65 歳以上、Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.6.1.18）、及び人種別サブグループ（白人／黒人又はアフリカ系アメリカ人／アジア人／報

告なし／その他、Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.6.1.20）に関しては、一部のサブグループカテゴリーではエビナクマブ群又はプラセボ群の患者が全く又はほとんどいなかったため、主要解析で認められたパターンはすべてのカテゴリーではみられなかった。しかし、エビナクマブ群及びプラセボ群双方の患者数が十分であったサブグループカテゴリー（年齢：65 歳未満、人種：白人、アジア人、その他）では、ベースラインから Week 24 までの LDL-C 計算値の低下はエビナクマブ群においてプラセボ群より大きかった。

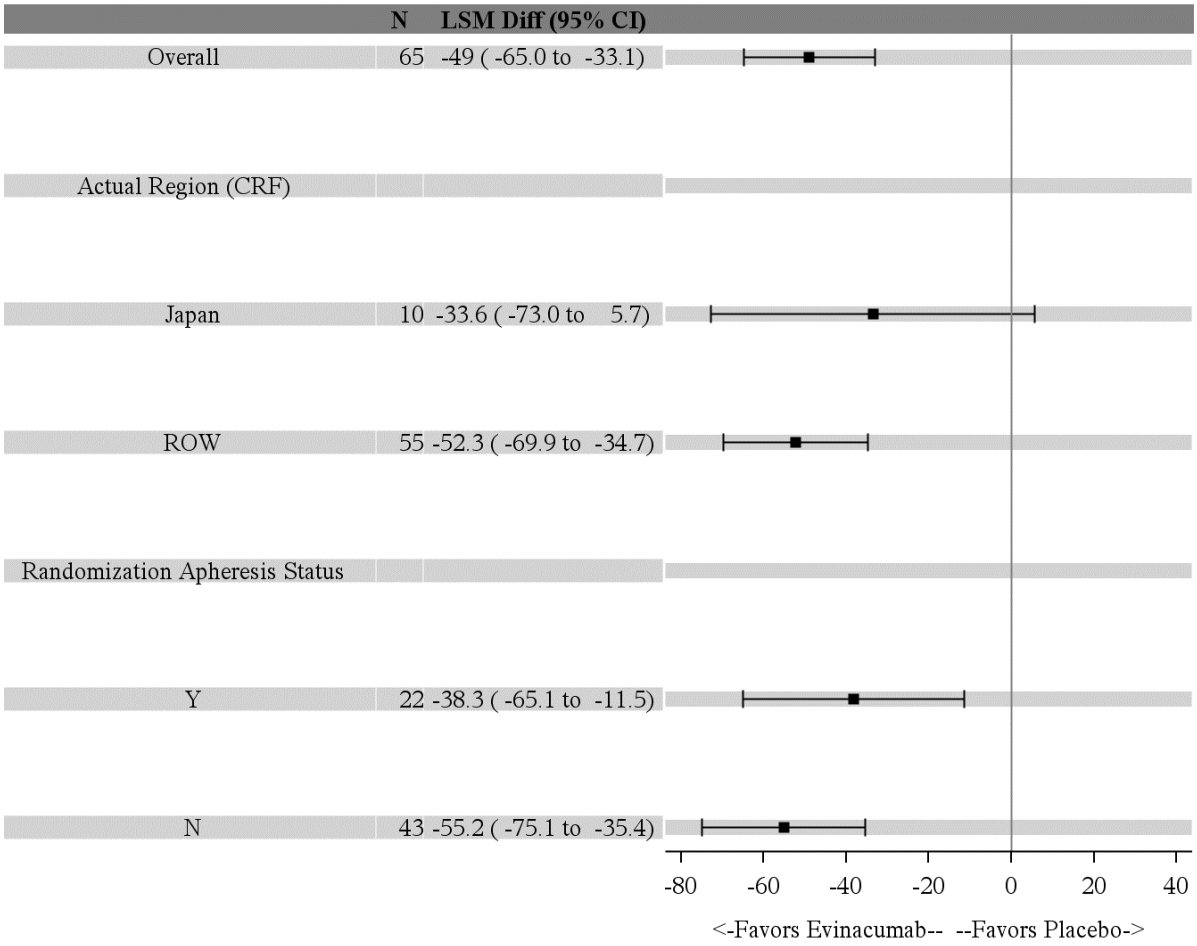
ITT 解析に基づくベースラインから Week 24 までの LDL-C 計算値の変化率を、人口統計学的特性及び層別化因子別のフォレストプロットとして Figure 24 及び Figure 25 に表示する。

Figure 24: R1500-CL-1629 (DBTP): Percent Change from Baseline in Calculated LDL-C at Week 24 (ITT Estimand): Subgroup Analysis According to Demographic Characteristics – Forest Plot – ITT Population



Note: Baseline refers to Day 1, ie before receiving any DB study treatment.
Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP PTF 14.6.1.31

Figure 25: R1500-CL-1629 (DBTP): Percent Change from Baseline in Calculated LDL-C at Week 24 (ITT Estimand): Subgroup Analysis According to Actual Region (CRF) and Randomization Apheresis Status– Forest Plot – ITT Population



ROW, Rest of World
Note: Baseline refers to Day 1, ie before receiving any DB study treatment.
Least-squares (LS) means difference and 95% confidence interval (CI) taken from mixed-effect model with repeated measures (MMRM) analysis.
Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP PTT 14.6.1.32

R1500-CL-1719 試験の全体集団においても同様に、エビナクマブ投与により、年齢、性別、人種、及び民族別（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Table 14.6.2.1, 14.6.2.3, 14.6.2.5 及び 14.6.2.7）、並びにベースライン時の LDL-C 値別サブグループ解析で検討したすべてのカテゴリーにおいて、LDL-C 計算値（平均値）のベースラインからの低下がみられた［Week 120 時点で 130 mg/dL 未満のサブグループ（7 例）は除く］（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Table 14.6.2.9）。試験全体集団のうち女性患者では、LDL-C 計算値の平均値（SD）の低下率が男性患者と比べ大きい傾向がみられた［Week 24 時点で女性患者（40 例）の-51.16%（22.549）と比較して男性患者（46 例）では-37.11%（46.225）］（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Table 14.6.2.3）。

R1500-CL-1719 試験の青年患者集団においても、性別及び人種別サブグループ解析で検討したカテゴリーにおいて同様の結果が認められた（青年患者集団は小規模であり、ベースライン特性が類似していたため、他に検討したカテゴリーについて有益な情報は得られなかった）（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Tables 14.6.2.1A, 14.6.2.3A, 14.6.2.5A, 14.6.2.7A 及び 14.6.2.9A）。

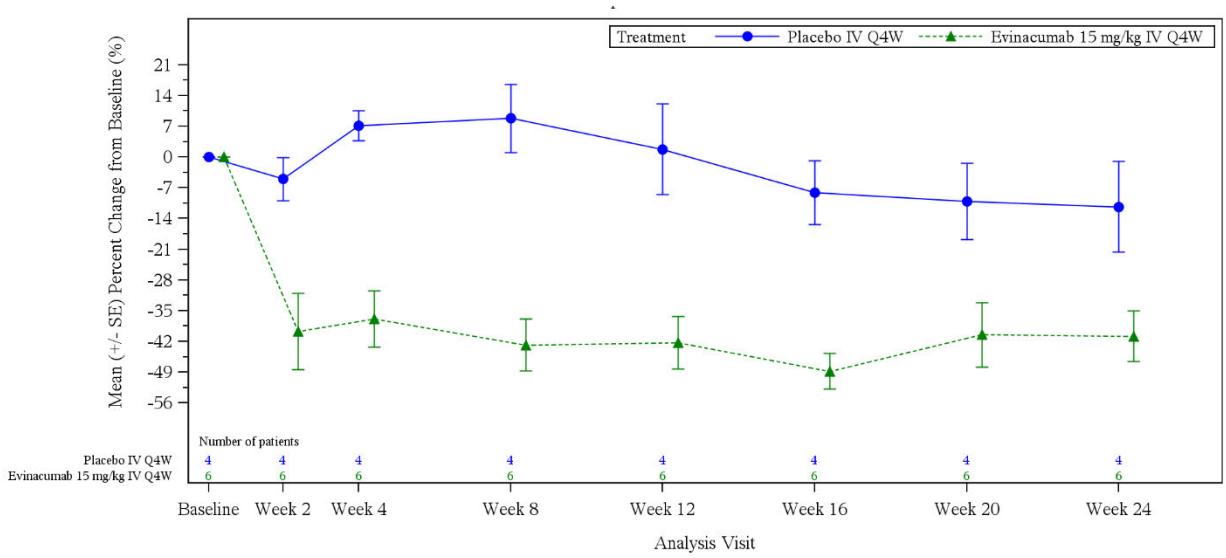
3.3.2. 日本人患者におけるサブグループ解析

ピボタル第 3 相試験（R1500-CL-1629 試験）には、日本人成人患者 10 例（試験全体集団の 15.4%）を登録した。患者の無作為化時には、日本人患者の治療割り付けに関して適切なバランスがとれるよう、地域別に層別化した。6 例をエビナクマブ群に、4 例をプラセボ群に割り付けた（Table 8）。日本人患者の年齢範囲は 24～68 歳であった。65 歳以上の日本人患者は 3 例おり、いずれもエビナクマブ群に無作為化され、65 歳未満の患者は全例がプラセボ群に無作為化された。DBTP 中、投与群間で日本人男性患者と女性患者の分布は均等であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.4.3）。

全体として日本人患者［平均年齢（SD）：49.5（15.90）歳、平均体重（SD）：59.0（15.30）kg］は、日本以外の地域の患者［平均年齢（SD）：40.3（15.19）歳、平均体重：（SD）75.1（20.53）kg］と比べて年齢が高く、体重が低かった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.4.3）。BMI 平均値（SD）は、日本人患者で 22.9（5.85）kg/m^2、日本以外の地域の患者で 26.1（5.71）kg/m^2 であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.4.3）。

R1500-CL-1629 試験においてエビナクマブ投与を受けた日本人患者では、Week 2 時点で LDL-C 低下が認められ、Week 24 まで持続した（Figure 26）。

Figure 26: R1500-CL-1629 (DBTP): Calculated LDL-C LS Mean (±SE) Percent Change from Baseline Over Time (ITT Estimand) for Japanese Patients – Raw Data Description, ITT Population



ITT, intent-to-treat; IV, intravenous; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; Q4W, every 4 weeks; SE, standard error.
Source: Module 5.3.5.3 R1500-CL-1629 Japan Post-hoc Figure 1

LDL-C のベースラインから Week 24 までの変化率の平均値（SD）は、エビナクマブ群の日本人患者 6 例で-40.8%（14.141）、プラセボ群の日本人患者 4 例で-11.29%（20.691）であった（Table 28）。Week 24 時点で LDL-C 計算値が 30%以上低下した日本人患者の割合は、エビナクマブ群（83.3%）においてプラセボ群（25.0%）より高かった（Module 5.3.5.3 R1500-CL-1629 Japan Post-hoc Table 5）。同様に、Week 24 時点で LDL-C 計算値が 50%以上低下した日本人患者の割合も、エビナクマブ群（33.3%）においてプラセボ群（0%）より高かった（Module 5.3.5.3 R1500-CL-1629 Japan Post-hoc Table 6）。

Table 28: R1500-CL-1629 (DBTP): Calculated LDL-C (ITT Estimand) for Japan and Global Patients – Raw Data Description, ITT Population

	Japan		Global	
Calculated LDL-C (mg/dL)	Placebo IV Q4W (N=4)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=6)	Placebo IV Q4W (N=22)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=43)
Baseline				
Value				
n	4	6	22	43
Mean (SD)	299.0 (133.16)	191.0 (23.11)	246.5 (153.71)	259.5 (172.40)
Median	336.0	194.5	198.5	208.0
Q1 : Q3	216.0 : 382.0	179.0 : 211.0	140.0 : 324.0	149.0 : 339.0
Min : Max	108 : 416	155 : 212	39 : 605	46 : 907
Week 24				
Value				
n	4	6	21	43
Mean (SD)	267.8 (130.96)	113.7 (33.85)	227.9 (150.95)	122.6 (79.65)
Median	302.0	108.0	203.0	105.0
Q1 : Q3	179.0 : 356.5	97.0 : 117.0	121.0 : 270.0	56.0 : 176.0
Min : Max	83 : 384	76 : 176	59 : 672	18 : 332
Percent Change from Baseline				
n	4	6	21	43
Mean (SD)	-11.29 (20.691)	-40.82 (14.141)	1.42 (31.185)	-47.24 (29.892)
Median	-10.80	-44.94	6.67	-54.03
Q1 : Q3	-28.52 : 5.94	-50.97 : -34.64	-23.15 : 12.92	-67.15 : -38.46
Min : Max	-33.9 : 10.3	-54.0 : -15.4	-57.9 : 60.0	-87.8 : 84.5

ITT, intent-to-treat; IV, intravenous; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; Q4W, every 4 weeks; SD, standard deviation.
Source: Module 5.3.5.3 R1500-CL-1629 Japan Post-hoc Table 1

LDL-C 計算値のベースラインから Week 24 までの低下率の LS 平均値は、エビナクマブ群の日本人患者では-40%（プラセボ群との LS 平均値の差は-33.6%）であり、日本以外の地域のエビナクマブ群の-48.3%（プラセボ群との LS 平均値の差は-52.3%）、及び試験全体集団の-47.1%と同程度であった。日本人サブグループでプラセボとの平均変化率の差が小さかったのは、症例数が少ない（n = 4）ため、プラセボ群での変化が大きかったことが一因であると考えられる。エビナクマブ投与を受けた日本人患者、日本以外の地域、及び試験全体集団のみを見てみると、LDL-C 計算値のベースラインから Week 24 までの低下率の LS 平均値はそれぞれ-40%、-48.3%、及び-47.1%であり、同程度であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Tables 14.6.1.1 及び 14.6.1.23）。

R1500-CL-1629 試験では LDL-C 値に加えて他の副次的有効性評価項目（Apo B、non-HDL-C、TC、空腹時 TG のベースラインから Week 24 までの変化率）でも、エビナクマブ投与を受けた日本人患者において一貫した結果がみられた（Table 29）。Week 24 には HDL-C の低下も認められた（Module 5.3.5.3 R1500-CL-1629 Japan Post-hoc Table 8）。

Table 29: R1500-CL-1629 (DBTP): Summary of Lipid Parameter (LDL-C, Apo B, non-HDL-C, TC, and Fasting TGs) Results Over Time for Japanese and Global Populations (Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W)

Study Week /Statistic	Population									
	Japan	Global	Japan	Global	Japan	Global	Japan	Global	Japan	Global
	LDL-C (mg/dL)		Apo B (mg/dL)		Non-HDL-C (mg/dL)		TC (mg/dL)		Fasting TGs (mg/dL)	
Baseline										
n	6	43	6	43	6	43	6	43	6	43
Mean (SD)	191.0 (23.11)	259.5 (172.40)	136.0 (20.40)	169.1 (82.75)	207.7 (28.75)	281.9 (172.61)	243.5 (26.73)	325.6 (170.76)	83.3 (38.32)	113.1 (68.39)
Week 24										
n	6	43	6	43	6	43	6	43	6	42
Mean (SD)	113.7 (33.85)	122.6 (79.65)	91.5 (23.05)	93.7 (44.43)	121.2 (35.70)	131.9 (81.34)	149.8 (30.54)	162.1 (81.19)	38.7 (12.45)	46.6 (19.05)
% Chg. BL	-40.82 (14.141)	-47.24 (29.892)	-33.24 (9.965)	-41.50 (22.293)	-42.04 (12.546)	-49.80 (24.387)	-38.49 (9.221)	-47.51 (18.368)	-51.07 (10.859)	-53.52 (14.632)

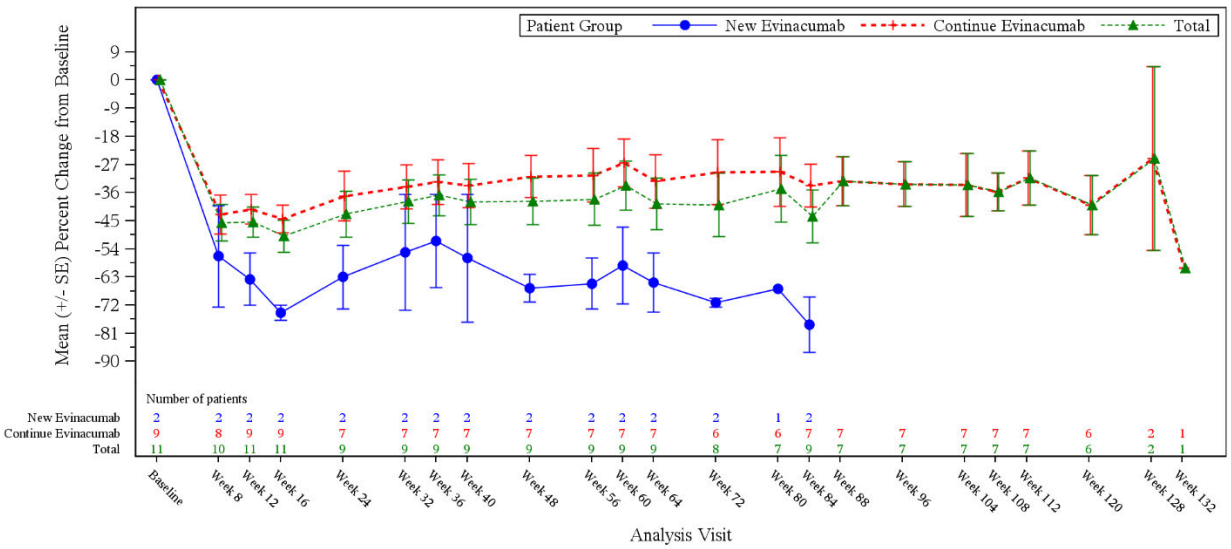
Apo B, apolipoprotein B; HDL-C, high-density lipoprotein C; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; Mean (SD) Chg. BL, mean (standard deviation) absolute change from baseline; Mean (SD) % Chg. BL, mean (standard deviation) percent change from baseline; TC, total cholesterol; TGs, triglycerides.
Source: Module 5.3.5.3 R1500-CL-1629 Japan Post-hoc Table 1, Table 2, Table 3, Table 4, Table 7

R1500-CL-1629 試験の OLTP では、DB 下でプラセボ投与を受けた日本人患者（n = 4）のベースラインから Week 48 までの LDL-C 平均低下率は、44.53%であった。DB 下でプラセボ投与を受けた日本以外の地域の患者（n = 12）における低下率は 59.56%であった。この差は、DB 下でプラセボ投与を受けた日本人サブグループの症例数が少なかったことによる可能性が高い（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Post-text Table 14.9.3.58 及び 14.9.3.59）。

進行中の長期安全性及び有効性試験（R1500-CL-1719 試験）には、日本人患者 11 例を登録した。データカットオフ日時点で、全例が継続して投与を受けていた。11 例中 9 例はピボタル試験（R1500-CL-1629 試験）に参加していた成人患者（エビナクマブ継続投与群、n = 9）であった（Module 5.3.5.3 R1500-CL-1719 Japan Post-hoc Table 1）。また、青年患者 2 例（エビナクマブ新規投与群、n = 2）も登録した。1 例は 1[redacted] 歳の男性患者、1 例は 1[redacted] 歳の女性患者であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text listing 16.2.4.1A）。

LDL-C のベースラインから Week 24 までの変化率の平均値（SD）は、エビナクマブ投与を受けた日本人患者全 11 例で-42.87%（22.057）、エビナクマブ新規投与群の日本人青年患者 2 例で-63.03%（14.320）であった（Module 5.3.5.3 R1500-CL-1719 Japan Post-hoc Table 2）。入手できたデータに基づき、全体として LDL-C 低下は Week 8 時点で認められた。有効性の持続は日本人成人患者（エビナクマブ継続投与群）では Week 132 まで、青年患者（エビナクマブ新規投与群）では Week 84 まで認められた（Figure 27）。

Figure 27: R1500-CL-1719: Calculated LDL-C Mean (±SE) Percent Change from Baseline Over Time for Japanese Patients – Raw Data Description, Safety Analysis Set



LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; SE, standard error
Source: Module 5.3.5.3 R1500-CL-1719 Japan Post-hoc Figure 4

長期試験（R1500-CL-1719）では LDL-C 値に加えて他の副次的有効性評価項目（Apo B、non-HDL-C、TC、空腹時 TG の低下）についても、エビナクマブ投与を受けた日本人患者において一貫

した結果がみられた。日本人患者集団及び全体集団におけるこれらの脂質パラメータの概要を、従来単位で Module 5.3.5.3 R1500-CL-1719 Japan Post-hoc Table 5, Table 7, Table 9 及び Table 11 に、国際単位で Module 5.3.5.3 R1500-CL-1719 Japan Post-hoc Table 6, Table 8, Table 10 及び Table 12 に示す。

3.3.3. 青年患者におけるサブグループ解析

上述のとおり（Section 3.2.1.1）、いずれもヌル／ヌル変異を保有する青年患者 2 例をピボタル R1500-CL-1629 試験に登録し、1 例ずつ各投与群に無作為化した。LDL-C のベースラインから Week 24 までの変化率は、DBTP においてエビナクマブ投与を受けた青年患者で-73.3%、プラセボ投与を受けた患者で+60%であった。

DBTP においてプラセボ群に無作為化された青年患者の、OLTP 中の LDL-C のベースラインから Week 48 までの低下率は、35.71%であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Post-text Listing 16.2.6.1b）。

R1500-CL-1719 試験の青年患者集団は、R1500-CL-1629 試験から移行した患者 2 例、及びエビナクマブ新規投与群の 12 例で構成された。これらの患者の内訳、人口統計学的及びベースライン特性を Section 2.3.1 に示す。

青年患者全体集団の LDL-C のベースラインから Week 24 までの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-55.36%（25.288）及び-61.44%（-71.13：-49.96）（12 例）であった（Table 5; Section 2.3.2.1.2）。LDL-C のベースラインから Week 24 までの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）の低下は、エビナクマブ継続投与群［-30.55%（65.423）及び-30.55%（-76.81：15.71）］（2 例）と比べ、エビナクマブ新規投与群［-60.32%（11.912）及び-61.44%（-69.11：-52.91）］（10 例）において大きかった（Section 2.3.2）。他の脂質パラメータのベースラインからの変化は、試験全体集団で認められた変化と概ね一致した（Section 2.3.2）。

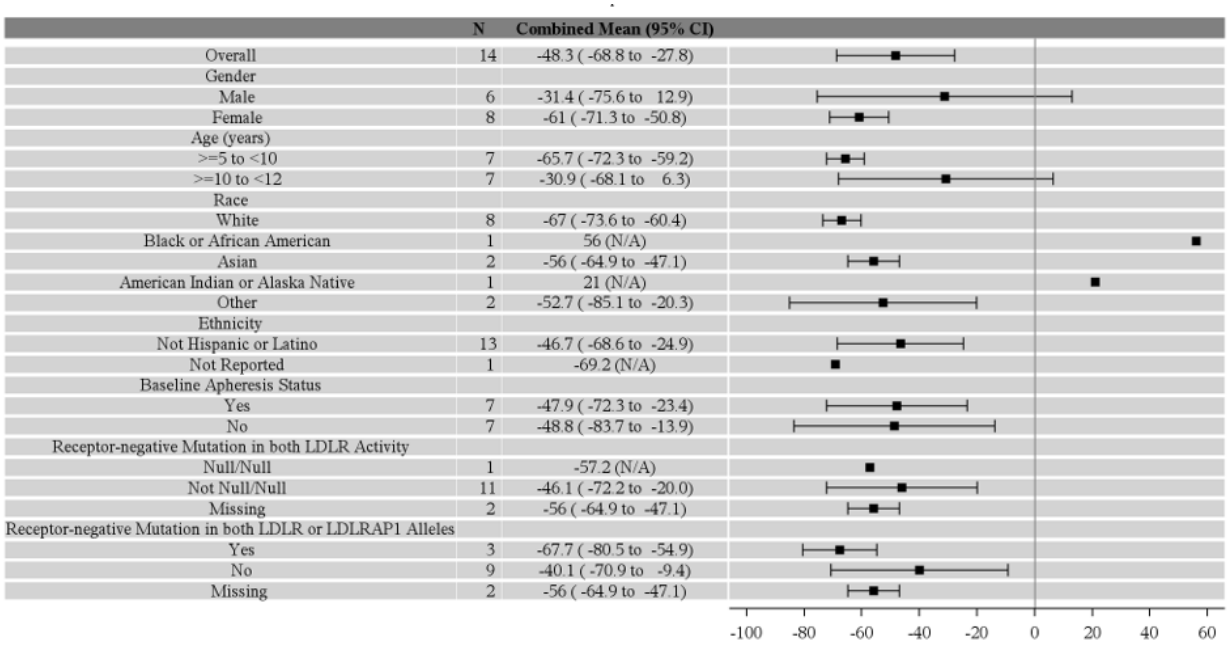
R1500-CL-1719 試験の青年患者集団を対象とした性別及び人種別サブグループ解析の結果は、試験全体集団を対象とした場合と同様であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Tables 14.6.2.1A, 14.6.2.3A, 14.6.2.5A, 14.6.2.7A 及び 14.6.2.9A）。

3.3.4. 小児患者におけるサブグループ解析

R1500-CL-17100 試験のパート B では、1 例以上の患者がいるすべてのサブグループ解析の結果、これらのサブグループにおいて LDL-C 平均値のベースラインからの低下が示された（Figure 28）。LDL-C のベースラインからの平均値の変化は、男性患者及び 10 歳以上 12 歳未満の患者では低かった。平均値の総合推定値は、男性患者では-31.4%、10 歳以上 12 歳未満の患者では-30.9%で、主要解析で認められた数値よりやや低かった。これら平均値の差の原因は、空腹時脂質検体を採取できなかった 10 歳以上 12 歳未満の男性患者 2 例及び脂質低下治療を遵守しなかった 1 例によるものであった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Section 6.1.2.2）。

すべての変異型サブグループの LDL-C 計算値のベースラインからの変化はマイナス値であり、95% CI は 0 未満であった。

Figure 28: R1500-CL-17100: Percent Change from Baseline in Calculated LDL-C at Week 24 (ITT Estimand) in Part B: Pattern-Mixture Model (PMM) Subgroup Analysis – ITT Population

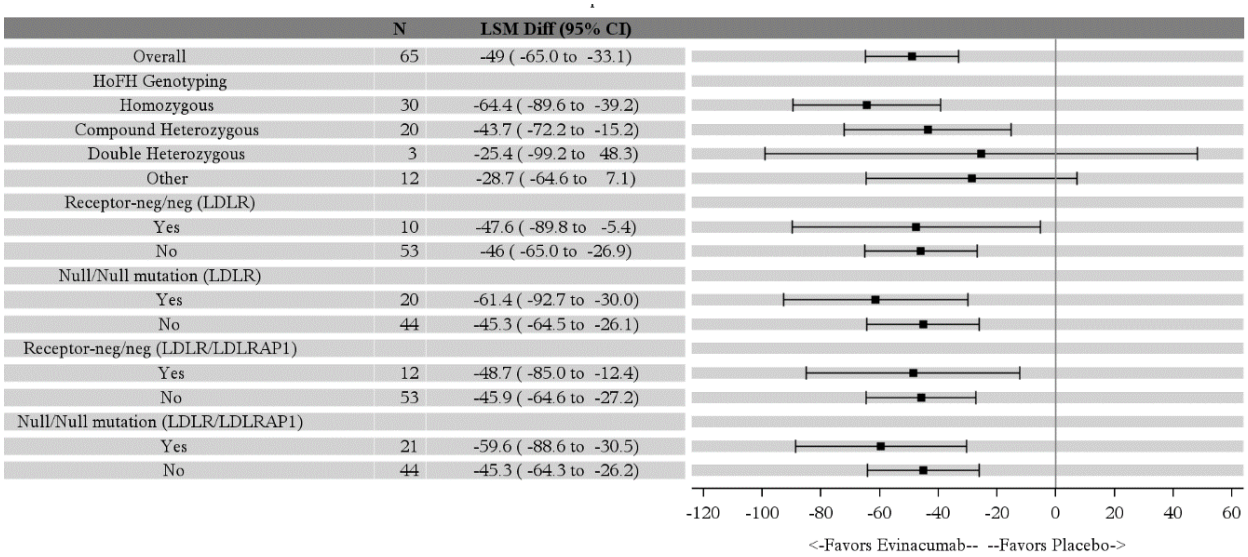


Source: Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Post-text Figure 14.6.1.15b

3.3.5. HoFH 遺伝子型についてのサブグループ解析

エビナクマブを投与した結果、LDL-C 計算値のベースラインから Week 24 までの変化率の LS 平均値は、治療が最も困難なネガティブ／ネガティブ変異又はヌル／ヌル変異保有者を含む患者の変異型にかかわらず同程度であった（Figure 29）。変異の有無にかかわらず、LDL-C 低下は、DB 下でプラセボ投与を受けた患者で OLTP においても同様にみられた。このサブグループ解析については上記の Section 3.2.1.1 に詳述している。

Figure 29: R1500-CL-1629 (DBTP): Percent Change from Baseline in Calculated LDL-C at Week 24 (ITT estimand): Subgroup Analysis According to HoFH Genotyping and Receptor Mutations



Note: Least-squares (LS) means difference and 95% confidence interval (CI) taken from mixed-effect model with repeated measures (MMRM) analysis.
Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Figure 14.6.1.32

R1500-CL-1719 試験の全体集団では、LDL-C 計算値のベースラインからの低下が様々な遺伝子型サブグループにおいてみられ（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Table 14.6.2.11, 14.6.2.13, 14.6.2.15, 14.6.2.17 及び 14.6.2.19）、ベースラインから Week 120 までの変化率の平均値（SD）は、ホモ接合体性（18 例）及び複合ヘテロ接合体性変異保有者（10 例）でそれぞれ-26.80%（75.419）及び-59.11%（12.447）であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Table 14.6.2.11）。試験全体集団のうちヌル／ヌル変異保有者 12 例（エビナクマブ群全体）における LDL-C のベースラインから Week 120 までの変化率の平均値（SD）は、-52.14%（18.294）であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Table 14.6.2.19）。ネガティブ／ネガティブ変異保有者 11 例（エビナクマブ群全体）における LDL-C のベースラインから Week 120 までの変化率の平均値（SD）は、-43.04%（19.601）であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Table 14.6.2.15）。

R1500-CL-1719 試験の青年患者集団においても、LDL-C 計算値のベースラインからの低下が複数な遺伝子型サブグループにおいてみられ（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Tables 14.6.2.11A, 14.6.2.13A, 14.6.2.15A, 14.6.2.17A, 及び 14.6.2.19A）、ベースラインから Week 88 までの変化率の平均値（SD）は、ホモ接合体性（4 例）及び複合ヘテロ接合体性変異保有者（5 例）でそれぞれ-22.21%（52.302）及び-63.14%（8.481）であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Table 14.6.2.11A）。青年患者集団のうち、ヌル／ヌル変異保有者 4 例（エビナクマブ群全体）におけるベースラインから Week 88 までの LDL-C の変化率の平均値（SD）は、-63.25%（9.789）であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Table 14.6.2.19A）。ネガティブ／ネガティブ変異保有者 4

例（エビナクマブ群全体）におけるベースラインから Week 88 までの LDL-C の変化率の平均値（SD）は、-22.21%（52.302）であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Table 14.6.2.15A）。

ネガティブ／ネガティブ変異及びヌル／ヌル変異保有者は、治療が最も困難な患者であると一般に考えられている。全体として、R1500-CL-1629 試験及び R1500-CL-1719 試験（試験全体集団及び青年患者集団）において、エビナクマブ投与により、ネガティブ／ネガティブ変異及びヌル／ヌル変異を有する治療が最も困難な患者を含め、遺伝子変異のタイプにかかわらず、LDL-C の統計的に有意かつ臨床的意義のある低下がみられた。

4. 推奨される用法用量に関する臨床情報の解析

選択した用法用量、及び濃度-反応解析や総 ANGPTL3 濃度データの評価などの裏付けとなるデータに関する詳細は、Module 2.7.2 臨床薬理の概要に示す。

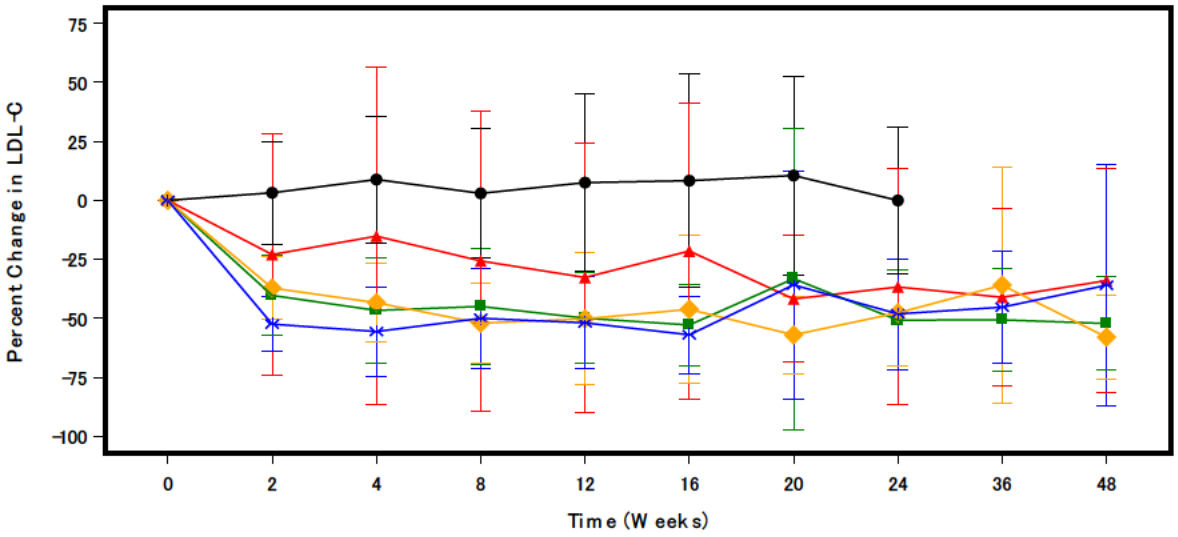
成人及び青年 HoFH 患者（12 歳以上）に対するエビナクマブの 15 mg/kg IV Q4W での投与は、まず proof-of-concept 試験（R1500-CL-1331 試験）で認められた PK、有効性及び安全性の結果に基づいて選択され、ピボタル第 3 相試験（R1500-CL-1629 試験）において検証された。

R1500-CL-1331 試験においてエビナクマブ 15 mg/kg を単回 IV 投与した結果、Week 6 時点（IV 投与の 4 週間後）で LDL-C の統計的に有意かつ臨床的意義のある、最大の平均低下率（52.13%）に至った。単回 IV 投与後の LDL-C 低下が 4 週間超えて維持されたことは、15 mg/kg Q4W での投与が持続的な LDL-C 低下をもたらす十分な用量であり、以後の第 3 相試験（R1500-CL-1629 試験）においてこの用法用量を用いて評価するのに適切であったことを示唆している。

R1500-CL-1629 試験の濃度-反応データの記述的解析では、投与後最初の 20 週間において、エビナクマブ濃度が第 1 四分位であった患者では、濃度が他の四分位であった患者と比べ LDL-C のベースラインからの低下率が低いことが示された。逆に、濃度が第 2～4 四分位であった患者では LDL-C 低下率が同程度であった。しかし、Week 20 以降は濃度が第 1 四分位であった患者における濃度-反応についても、濃度が他の四分位であった患者と同程度の LDL-C 低下を達成した（Figure 30）。これらデータは、15 mg/kg Q4W での投与では、最低四分位より低い曝露量であった場合に、定常状態の濃度に達する時点（Week 12～16 以降）より前には同程度の LDL-C 低下効果が得られない可能性があることを示唆している。逆に、濃度が第 2～4 四分位であれば一貫して最大限の LDL-C の低下効果を得られることから、15 mg/kg Q4W より高用量を用いて曝露量を高くしても、さらなる LDL-C 低下による追加のベネフィットは期待できないことを示唆している。

母集団 PK（PopPK）解析では、体重が中央コンパートメント分布容積及び線形クリアランスに対する有意な共変量であることが確認された（Module 5.3.3.5 R1500-PK-19139-SR-01V1）。ただし、体重がエビナクマブの PK に及ぼす影響は統計的に有意であり、低体重の患者ではエビナクマブの血中濃度がわずかに低くなる傾向があるが、この影響は上述の四分位解析の範囲内であるため、提案された用法用量による曝露量に臨床的意義のある影響を及ぼすことはない（Module 2.7.2 Section 3.1.6.2）。曝露-反応解析では、15 mg/kg Q4W の用法用量でエビナクマブを継続投与すれば、全身曝露量の最高四分位と最低四分位間に LDL-C 低下に関して差は生じないことが示されている（Module 2.7.2 Section 5）。

Figure 30: R1500-CL-1629: 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



Placebo	17 (3.2)	19 (8.9)	20 (3)	19 (7.5)	19 (8.4)	19 (10.5)	20 (0)	0 (0)	0 (0)
Q1	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)
Q2	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)
Q3	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)
Q4	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.
Note: Baseline refers to Day 1, ie before receiving any DB study treatment.
Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629-CP-02V1 Figure 21

R1500-CL-1719 試験では、青年患者集団におけるエビナクマブ濃度は、概ね検討した成人患者集団における濃度の範囲内であった（Module 2.7.2 Section 2.3.5）。データが得られた患者数の経時的な変動により、薬物動態データにもかなりの変動が認められた。さらに、青年患者集団のうちデータが得られた患者数（5 例）は比較的少なかった。

4.1. 小児患者集団に対して推奨される用法用量

小児臨床薬理プログラムの目的は、5～11 歳の小児 HoFH 患者に対する適切な投与レジメンを選択すること、並びに総エビナクマブの PK、標的に対する作用の指標としての総 ANGPTL3 濃度、及び小児 HoFH 患者におけるエビナクマブの潜在的な免疫原性について特徴を明らかにすることであった。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。成人（及び青年）患者集団に対する米国及び EU での既承認用量における PK と同等の PK

を示す小児用量を設定するため、パート A の PK データを解析し、PopPK 解析を用い成人及び青年患者データと併せて評価した。これらの解析に基づき、エビナクマブを 24 週間にわたり反復投与する R1500-CL-17100 試験のパート B の用法用量として、15 mg/kg IV Q4W を選択した。（Module 2.7.2 Section 2.3.6）。

小児患者集団に対する 15 mg/kg IV Q4W の用法用量を PK 及び ANGPTL3 濃度に基づいて確認するとともに、HoFH 成人患者集団で認められたのと同等の、統計的に有意かつ臨床的意義のある LDL-C 低下も確認した。エビナクマブの PK、ANGPTL3 及び免疫原性を、小児患者集団への単回投与及び反復投与について記述統計量を用いて特徴づけた。パート A 及びパート B の PK データも PopPK 解析によって解析し、小児患者集団の PK について詳述するとともに、小児 HoFH 患者集団の PK と成人 HoFH 患者集団の PK を比較した。

小児患者集団を対象とした用量設定試験は実施されていない。しかし、一定の濃度範囲内のエビナクマブの PK の特徴を明らかにするため、成人患者集団を対象とした用量設定試験のデータを PopPK モデルに含めた（Module 2.7.2 Section 2.4.2）。母集団 PK／PD 解析では、15 mg/kg Q4W での投与と比較して、5 mg/kg IV Q4W では LDL-C 低下が著しく劣ると推定された。一方で、20 mg/kg に用量を増やしても、15 mg/kg の用量と比べてさらなる LDL-C の低下は数値的にごくわずかで、臨床的意義はなかった。小児患者の PK が詳述できるように PopPK モデルを改良し、小児患者データをモデルに含めた（Module 5.3.3.5 R1500-PK-22070-SR-01V1）。

小児患者集団に 15 mg/kg を単回 IV 投与した結果、成人患者集団と同程度の LDL-C 低下が認められた。Week 4 時点の LDL-C 平均低下率は、小児患者集団及び成人患者集団でそれぞれ約-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 及び Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP CSR Post-text Figure 14.6.1.2）。小児患者集団にエビナクマブを 15 mg/kg IV Q4W で 24 週間にわたり反復投与した結果、定常状態のエビナクマブ濃度は成人患者集団と比べて低くなった。このように曝露量が低いにもかかわらず、Week 24 時点の小児患者集団の LDL-C 低下率は 48.3%で、成人患者集団における 47.1%と同程度であったことから、小児患者集団ではエビナクマブ濃度が定常状態であれば、最大の標的に対する作用を達成するのに十分であることが示唆された（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR 及び Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP CSR）。

4.2. 日本人患者集団に対して推奨される用法用量

R1500-CL-1642 試験でのエビナクマブの安全性、PK 及び PD データは、日本人被験者と白人被験者間で同等であることを示していた（Module 2.7.2 Section 2.2.3）。この試験では安全性上の問題は特に認められず、15 mg/kg IV Q4W での投与によるエビナクマブ曝露量は、日本人被験者と白人被験者間で同程度であることが示された。エビナクマブの PK も、体重が同程度になるようマッチさ

せた日本人被験者と白人被験者間で同等であった。これらのデータにより、R1500-CL-1629 試験への日本人患者（10 例）の登録が可能になった（Module 2.7.2 Section 1.7.1）。

R1500-CL-1629 試験に登録された日本人患者（10 例）のデータを、非日本人患者集団及び試験全体集団と比較して解析した結果、15 mg/kg IV Q4W 投与における有効性、安全性及び PK データは同等であった（Module 2.7.2 Section 3.1.6.3）。例えば、エビナクマブを投与した日本人患者におけるベースラインから Week 24 までの LDL-C 平均変化率（6 例、-40.8%）は、エビナクマブを投与した非日本人患者（37 例、-48.3%）、及び試験全体集団（43 例、-47.2%）と同程度であった。PK に関しても、個々の濃度-時間プロファイルを日本人患者と非日本人患者間で比較した場合、明らかな差は認められなかった。

R1500-CL-1719 試験において 15 mg/kg IV Q4W で投与した結果、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、これらの集団で認められた同様の有効性の結果と一致する（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Section 5.3.1）。日本人青年患者 2 例におけるエビナクマブ濃度は、アフェレシスの実施有無が同一の成人患者全体集団と同程度であった（Module 2.7.2 Section 3.1.6.3）。

R1500-CL-17100 試験では、5～11 歳の小児患者集団を対象にエビナクマブを 15 mg/kg IV Q4W で投与し、検討した。この患者集団に 15 mg/kg IV を単回及び反復投与した結果、LDL-C 低下は成人患者集団で認められたものと同程度であった。この試験には日本人患者は登録されなかったが、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と予想される（Module 2.7.2 Section 3.1.6.3）。R1500-CL-17100 試験に登録された台湾の小児患者 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。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（Module 2.7.2 Section 1.7.1）。

要約すると、日本人成人及び青年患者における有効性及び PK の結果が試験全体集団と類似しており、許容できる安全性プロファイルとのバランスがとれていることから、小児患者を含む日本人 HoFH 患者集団に対するエビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W との用法用量案は適切であると考えられる。

5. 効果の持続

成人及び青年 HoFH 患者におけるエビナクマブの有効性が 24 週間を超えて持続するとのエビデンスは、R1500-CL-1629 試験の 24 週間の OLTP（DB 下でエビナクマブ投与を受けた患者から得られたデータに基づく。DB 下でプラセボ投与を受けた患者については Section 3 を参照）、及び長期 OL 試験（R1500-CL-1719 試験）（エビナクマブ継続投与群のデータに基づく。エビナクマブ新規投与群については Section 3 を参照）のデータによって裏付けられる。

HoFH 小児患者におけるエビナクマブの有効性が 24 週間を超えて持続するとのエビデンスは、R1500-CL-17100 試験のパート B 及び C の併合解析のデータによって裏付けられる。

5.1. R1500-CL-1629 試験（24 週間の第 3 相、二重盲検、プラセボ対照試験）

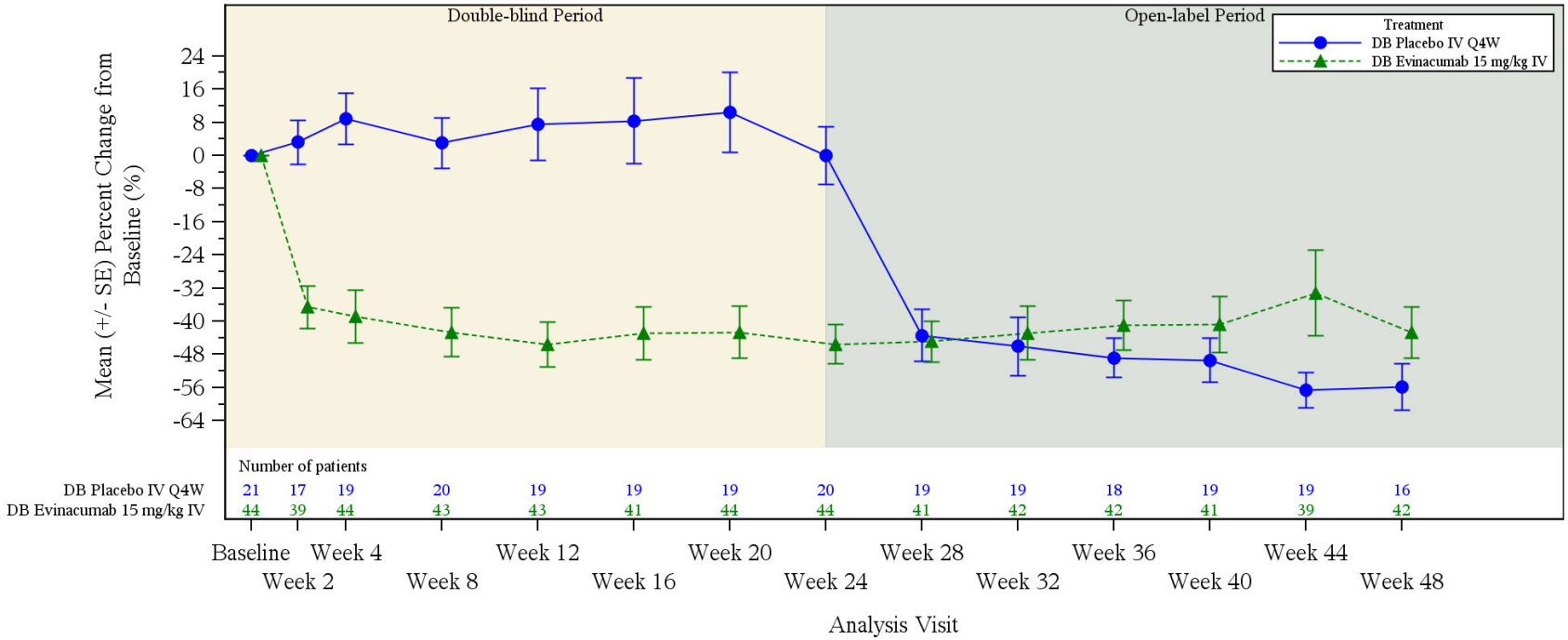
DBTP の完了後、全患者が 24 週間の OLTP に移行し、OL 下でエビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W での投与を受けた。R1500-CL-1629 試験の期間を通してエビナクマブ投与を受けた患者 44 例の投与期間平均値（SD）は、47.80（3.382）週間であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Post-text Table 14.5.1b, 14.5.1c）。

予定された 48 週間のエビナクマブ投与後、LDL-C のベースラインからの低下率は 42.70%であった（Figure 31）。この LDL-C 低下率は DBTP 中に認められたものと同程度であった（Section 3.2.1.1）。

ベースラインから Week 48 までの一貫した低下は、日本人患者サブグループ［39.38%（n = 6）］及び日本以外の患者サブグループ［43.25%（n = 36）］、並びにアフェレシスありの患者サブグループ［44.26%（n = 13）］及びアフェレシスなしの患者サブグループ［42.00%（n = 29）］でも認められた（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Post-text Tables 14.9.3.58 及び 14.9.3.66）。

エビナクマブ投与により、遺伝子変異の有無にかかわらず、統計的に有意かつ臨床的意義のある LDL-C 低下がみられた。ベースラインから Week 48 までの平均低下率は、ネガティブ／ネガティブ変異保有者では 42.70%、ヌル／ヌル変異保有者では 45.45%であった。ヌル／ヌル変異保有青年患者 1 例では、OLTP でのエビナクマブ投与による、ベースラインから Week 48 までの LDL-C 低下率が 72.32%であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Post-text Tables 14.9.3.42 及び 14.9.3.50 並びに Post-text Listing 16.2.6.1b）。

Figure 31: R1500-CL-1629 (OLTP): Calculated LDL-C Mean (±SE) Percent Change from Baseline Over Time (On-Treatment Estimand) by DB Treatment Groups – (Raw Data Description) – Double-Blind and Open-Label Safety Analysis Set



On-treatment period ended at last infusion date +35 days.
DB evinacumab group (green dotted line), DB placebo group (blue line)
Note: Baseline for both the DBTP and OLTP refers to Day 1, ie before receiving any DB study treatment.
Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP PTF 14.6.4.4.2

予定された 48 週間のエビナクマブ投与後、Apo B、non-HDL-C、TC、空腹時 TG、Lp(a)、HDL-C、Apo CIII など他のすべての脂質パラメータのベースラインからの平均変化率について、最初の 24 週間にみられたものと同程度の低下が認められた（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Section 5.1）。

5.2. R1500-CL-1719 試験（成人／青年患者を対象とした第 3 相非盲検試験）

R1500-CL-1719 試験では、親試験である R1500-CL-1629 試験から移行し、エビナクマブ継続投与群に組み入れられた患者において反応の持続性が示された。すなわち、親試験（最長 48 週間のエビナクマブ投与）期間中の脂質パラメータの低下が、この進行中の試験においても 120 週間以上維持された（Section 2.3.2）。

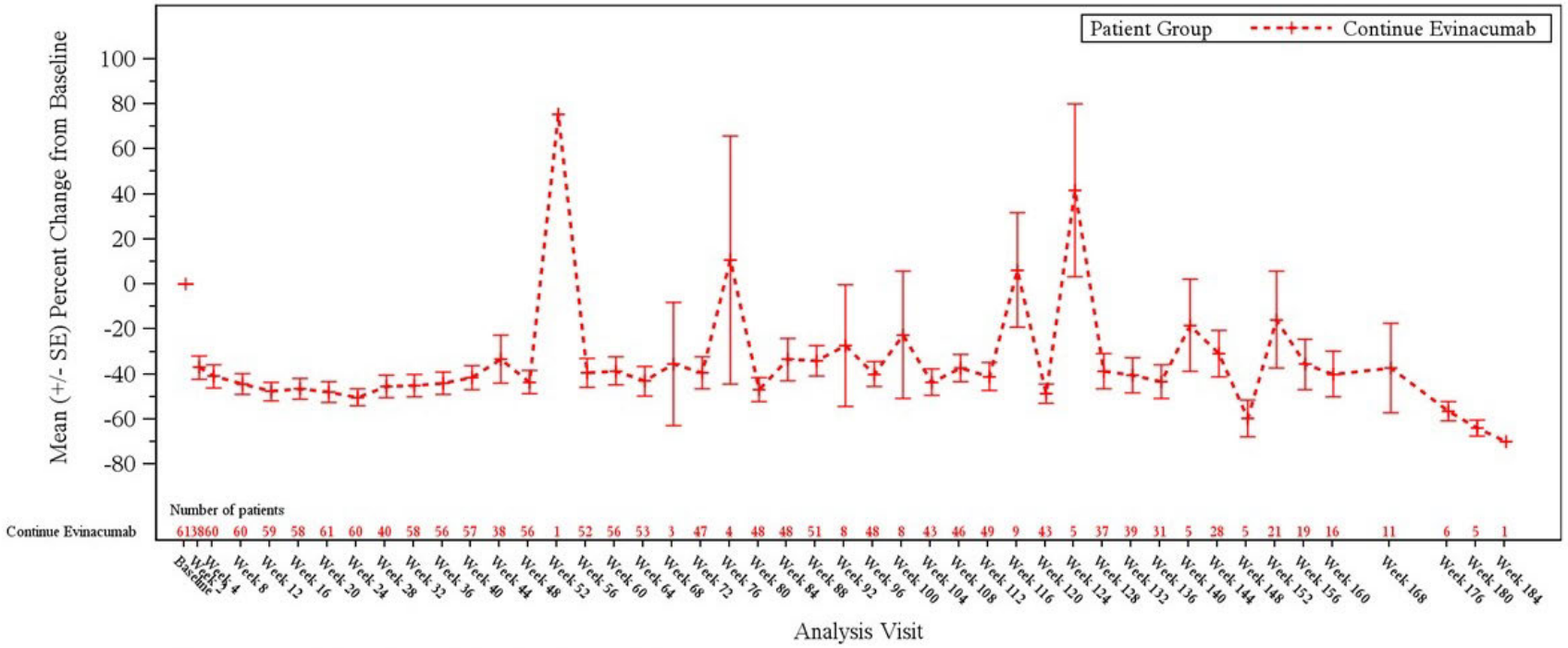
R1500-CL-1629 試験で既に投与を受けた患者の LDL-C 計算値の低下が長期にわたって維持されることは、Figure 32（並びに Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Figures 14.6.2.32 及び 14.6.2.34）にも示されている。これには、R1500-CL-1629 試験及び R1500-CL-1719 試験を通しての長期的な LDL-C 計算値の結果を含む。R1500-CL-1629 試験及び R1500-CL-1719 試験において他の脂質低下療法（スタチン、エゼチミブ、PCSK9 阻害薬、ロミタピド、LDL アフェレシス等）と併用して、エビナクマブを 15 mg/kg IV Q4W で継続投与された患者（61 例）の LDL-C 計算値の 24 週間、48 週間、及び 96 週間の投与後の変化率の平均値（SD）は、それぞれ-50.23%（27.676）（中央値-54.59%）（60 例）、-43.47%（38.810）（中央値-53.55%）（56 例）及び-39.96%（38.504）（中央値-53.46%）（48 例）であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Table 14.6.2.35）。

R1500-CL-1629 試験及び R1500-CL-1719 試験において最長 156 週間（両試験を通して約 3 年間）にわたりエビナクマブ投与を受けた 19 例の LDL-C 計算値の変化率の平均値（SD）は-35.57%（48.500）（中央値-50.42%）であり、治療効果が継続することが裏付けられた。R1500-CL-1629 試験及び R1500-CL-1719 試験を通して、エビナクマブへの最初の 48 週間の曝露後に LDL-C 計算値のベースラインからの変化率の平均値（SD）の低下がみられなかった時点は、Week 76［10.83%（110.065）／中央値-27.62%（4 例）］、Week 116［6.27%（76.365）／中央値-20.63%（9 例）］、及び Week 124［41.72%（85.847）／中央値 0.48%（5 例）］のみであった。1 例では Week 52（75.33%）時点に LDL-C 計算値の変化率の上昇も認められた。

投与期間中に認められた結果のばらつきの理由の一つは、親試験（R1500-CL-1629 試験を含む）及び R1500-CL-1719 試験の来院スケジュールが異なることを考慮し、時点ごとの解析によりデータの均一性を高めるために定義した、R1500-CL-1719 試験における有効性解析のための来院の許容範囲にあった可能性がある（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 SAP Appendix 16.1.9.1 Section 6.4）。来院の許容範囲を設定した結果、一部の試験期間ではデータが得られた患者数が少なくなった。より広範の時点で LDL-C 平均値が上昇した理由は、ベースラインの LDL-C 値が低かった 2 例［71 mg/dL（1.84 mmol/L）以下］など、データが得られた患者数が少なかったことにある。

R1500-CL-1719 の青年患者全体集団においても反応の持続が認められ、LDL-C のベースラインからの低下はこの進行中の試験の少なくとも Week 88 まで維持された［ベースラインから Week 88 までの変化率の平均値（SD）は-44.95%（39.078）］（Section 2.3.2.1.2）。

Figure 32: R1500-CL-1719: Calculated LDL-C Mean (± SE) Percent Change from Baseline Over Time on Evinacumab Treatment – Combined R1500-CL-1629 (Parent) and R1500-CL-1719 (Current) Studies – Raw Data Description – Safety Analysis Set – All Patients Who Participated in the Double-Blind Treatment Period of Study R1500-CL-1629



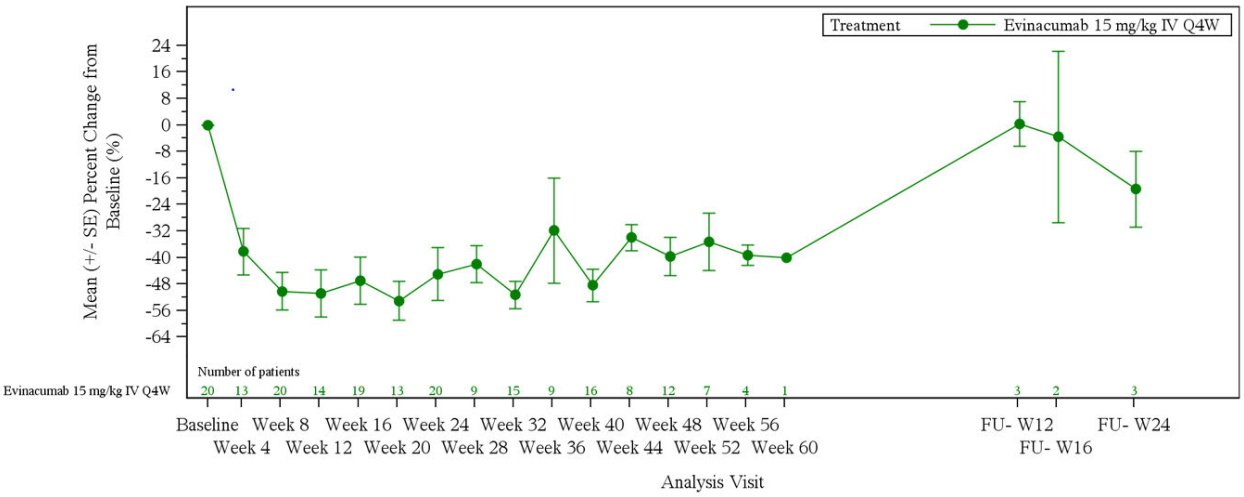
LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; SE, standard error
Note: This figure contains patients who participated in preceding parent study R1500-CL-1629 and includes LDL-C results when the patient was under treatment with evinacumab during both the R1500-CL-1629 and R1500-CL-1719 studies.
Note: Visits are defined as weeks from the first evinacumab dose the patient received.
Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1719 Post-text Figure 14.6.2.36

5.3. R1500-CL-17100 試験（小児患者を対象とした第 1b/3 相非盲検試験）

R1500-CL-17100 試験のパート B＋C の有効性併合解析（20 例）には、パート A の患者のパート C への参加期間、及びパート B の患者のパート B と C への参加期間における累積有効性データを含めた（Figure 33）。本試験は進行中で、2022 年 6 月 2 日のデータカットオフ時点のデータが入手可能である。この時点で 6 例（30.0%）がパート C を完了し、14 例（70.0%）はパート C に参加中であった（Section 2.4.1.1）。

LDL-C 計算値のベースラインから Week 48 までの変化率の平均値（SD）は、-39.71%（19.850）であった［Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Post-text Table 14.6.3.1d (conventional units) 及び Post-text Table 14.6.3.2d (SI units)］。パート B と比べてパート C においてベースラインからの変化率が低かった理由は、データが得られた患者数が少なかったこと（n ≤ 3）、6 例においてアフェレシスの頻度が変更されたこと、及び脂質低下治療を遵守しなかった 1 例で LDL-C が最大 90%上昇したことにある。

Figure 33: R1500-CL-17100: Calculated LDL-C Mean (±SE) Percent Change from Baseline Over Time (ITT Estimand) for Pooled Data – Raw Data Description Pool Parts B and C – Pooled Safety Analysis Set



FU, follow-up; ITT, intent to treat; IV, intravenous; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; Q4W, every 4 weeks; SE, standard error
Source: Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Post-text Figure 14.6.3.11d

LDL-C の持続的な低下に加えて、他のアテローム生成アポリポタンパク及び脂質の頑健な低下もみられた。ベースラインから Week 48 までの変化率の平均値（SD）は、Apo B が-33.73%（18.100）［Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Post-text Table 14.6.3.3d (conventional units) 及び Post-text Table 14.6.3.4d (SI units)］、non-HDL-C が-40.65%（18.535）［Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Post-text Table 14.6.3.5d

(conventional units) 及び Post-text Table 14.6.3.6d (SI units)］、TC が-40.83%（17.248）［Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Post-text Table 14.6.3.7d (conventional units) 及び Post-text Table 14.6.3.8d (SI units)］、Lp(a)が-23.61%（27.679）［Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-step Analysis CSR Post-text Table 14.6.3.9d (conventional units) 及び Post-text Table 14.6.3.10d (SI units)］であった。これらの低下率も、6 例におけるアフェレシスの頻度変更及び脂質低下治療不遵守の患者の影響を受けた。

パート B 及び C の累積結果は、LDL-C、Apo B、non-HDL-C、TC 及び Lp(a)に関して、持続的な有効性を示している。

6. 結論

HoFH は進行性疾患であるため、最善のアウトカムを得るためには乳幼児期のうちに早期に診断し、治療を開始する必要がある。HoFH 患者の脂質値は上昇したままであることから、生存期間を制限する因子となる。心血管系の潜行性の損傷は幼少期に始まる。脂質値を早期からコントロールすることで損傷を抑え、疾患進行による臨床症状を緩和することができる。脂質値の上昇に対する治療はあるものの、小児患者の治療選択肢は限られ、6 歳未満の患者に対する既承認の治療薬はない。さらに、ヌル／ヌル変異又はネガティブ／ネガティブ変異保有者の場合、既存の治療法では有効性に限界があるため、若年で疾患が進行するリスクが特に高い（Kolansky et al., 2008; Moorjani et al., 1993）。

エビナクマブは ANGPTL3 に特異的に結合して阻害し、LDL-C や TG を低下させる完全ヒトモノクローナル抗体である。若年 HoFH 患者に対する薬物療法が限られていることや疾患重症度を考慮すると、エビナクマブはこれらの患者の治療ニーズに対応できる効果的な標的治療薬である。

成人、青年、小児 HoFH 患者にエビナクマブを投与した結果、LDL-C の統計的に有意かつ臨床的意義のある低下がみられた。ピボタル第 3 相試験（R1500-CL-1629 試験）の DBTP の有効性データ（Raal et al., 2020）、並びに第 2 相 proof-of-concept 試験（R1500-CL-1331 試験）の主要期間及び OLE 期間の有効性データは、遺伝子変異型や基礎治療としての脂質低下療法（アフェレシスを含む）にかかわらず全患者において、LDL-C 平均低下率は約 50%であった。特に、ヌル／ヌル変異又はネガティブ／ネガティブ変異保有者を含むすべての HoFH 患者におけるこの有効性の高さは先例のないものである。エビナクマブの LDL-C 低下効果は、R1500-CL-1629 試験の 24 週間の OLTP においても維持された。

小児患者を対象とした第 3 相試験（R1500-CL-17100 試験のパート B）では、エビナクマブは患者の大多数において、LDL-C 値を 50%超低下させる効果を有していた。エビナクマブは、CV リスクの上昇に関連することが知られている Apo B、non-HDL-C、TC、Lp(a)などの他のリポタンパクや脂質値も著しく低下させた（Section 2.4.2）。小児患者における有効性は、エビナクマブが現在承認され、入手可能な地域の成人及び青年患者で認められた有効性と同程度であった。

さらに、R1500-CL-1719 試験では、エビナクマブの 24 週間の投与期間中及びそれ以上の期間にわたる LDL-C 低下効果が、エビナクマブの他試験における既治療患者及び未治療患者の両方において示された。

HoFH 患者の治療目標は、LDL-C 低下によって ASCVD のリスクを低下させることである。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 又はその他の主な危険因子を伴わない場合）、あるいは 70 mg/dL（1.81 mmol/L）未満（CAD 又はその他の主な危険因子を伴う場合）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）。ESC／EAS コンセンサスパネルは、超高リスクの FH 患者に対し、LDL-C 値の 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）。

LDL-C 高値が生涯にわたって続くことから、積極的な脂質低下療法を可能な限り早期に開始する必要がある（Wiegman et al., 2015）。複数の治療法があるにもかかわらず、HoFH 患者の大多数は LDL-C 目標値を達成できていない。しかし、エビナクマブの有効性の結果は、同患者集団の一部では LDL-C 目標値が達成可能であることを示した。

R1500-CL-1629 試験では、基礎治療としての安定した脂質低下療法とエビナクマブを併用した場合、55.8%の患者において LDL-C 値の 50%以上の低下を達成（プラセボ群では 4.5%）し、46.5%において LDL-C 値 100 mg/dL（2.59 mmol/L）未満を達成（プラセボ群では 22.7%）し、27.9%において LDL-C 値 70 mg/dL（1.81 mmol/L）未満を達成（プラセボ群では 4.5%）した。

ピボタル R1500-CL-1629 試験の DBTP では、治療が最も困難なヌル／ヌル変異保有者（プラセボとの LS 平均値の差は-59.6%）又はネガティブ／ネガティブ変異保有者（プラセボとの LS 平均値の差は-47.6%）といった HoFH の変異型にかかわらず、統計的に有意かつ臨床的意義のある LDL-C 低下が認められた。ヌル／ヌル変異又はネガティブ／ネガティブ変異を保有する HoFH 患者サブグループにおけるこのような有効性は、スタチン、エゼチミブ、PCSK9 阻害薬など広く使用されている脂質低下療法ではこれまでみられなかったものである。エビナクマブは LDLR とは無関係な機序で ANGPTL3 を阻害し、LDL-C を低下させるため、このような高い有効性がみられた。さらに、このような低下は、基礎治療としての脂質低下療法にかかわらず認められた。例えばアフェレシスを受けている患者においても、LDL-C 値の約 50%の低下がみられた。多くの HoFH 患者はアフェレシスによって治療効果を得られるが、時間、費用及び合併症の可能性に関する負担は大きい。R1500-CL-1629 試験の DBTP、及び小児患者を対象とした R1500-CL-17100 試験のデータは、エビナクマブ投与によりアフェレシスの頻度が低下する、あるいは必要性が低下する可能性を示唆しており、これは小児 HoFH 患者集団にとって意味のあることである。

さらに、Apo B、non-HDL-C、TC、TG など他のアテローム生成性リポタンパクや脂質パラメータの統計的に有意かつ臨床的意義のある低下も、初回投与の 2 週間後にはみられ、DBTP を通して低下が維持された。これらのパラメータの有意な低下は ANGPTL3 阻害と一致し、*ANGPTL3* の LOF 型変異保有者においてもみられる。*ANGPTL3* の LOF 型変異保有者では LDL-C、TG、HDL-C 低値の脂質表現型が伴い、この表現型が CAD に対する保護作用と関連している。事実、遺伝子型による LDL-C 低下について、*ANGPTL3* の LOF 型変異保有者でみられる CAD に対する保護作用との関連は、他の遺伝子変異型でみられる作用より有意に大きく、TG 低値とのさらなる関連による可能性がある。HoFH 患者におけるこの作用機序による効果の主な要因は、LDLR とは無関係な LDL-C 低下であるが、TG など他のリポタンパクの低下も、非常に高値のアテローム生成性リポタンパクへの生涯にわたる曝露よる損傷を回復させる効果をもたらす可能性がある。

進行中の OL 試験（R1500-CL-1719 試験）のデータは、エビナクマブ投与を受けた成人及び青年患者における良好な有効性プロファイルが最長で約 188 週間（3 年超）持続することを裏付けるものであり、かつ、HoFH 患者の CV リスクに関連する LDL-C やその他の脂質パラメータを低下させるエビナクマブの意図された治療効果を確認するものである。

要約すると、エビナクマブを投与した結果、成人、青年、小児 HoFH 患者、及び治療が最も困難な患者集団とみなされているヌル／ヌル変異又はネガティブ／ネガティブ変異保有者を含む HoFH 患者において、統計的に有意かつ持続的な LDL-C 低下が認められた。エビナクマブを投与した日本人患者における LDL-C のベースラインから Week 24（及びそれ以降）までの低下は、エビナクマブを投与した日本以外の患者及び試験全体集団と同程度であった。以上のデータから、エビナクマブが HoFH 患者に対する画期的治療薬であり、重要なアンメットメディカルニーズに応え得ることが示された。

7. 参考文献

Banerjee P, Chan KC, Tarabocchia M, et al. (2019) Functional Analysis of LDLR (Low-Density Lipoprotein Receptor) Variants in Patient Lymphocytes to Assess the Effect of Evinacumab in Homozygous Familial Hypercholesterolemia Patients With a Spectrum of LDLR Activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 39(11): 2248-2260.

Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, et al. (2020) Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *J Am Coll Cardiol* 75(20): 2553-2566.

Benn M, Watts GF, Tybjærg-Hansen A, et al. (2016) Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. *Eur Heart J* 37(17): 1384-1394.

Blom DJ, Chen J, Yuan Z, et al. (2020) Effects of evolocumab therapy and low LDL-C levels on vitamin E and steroid hormones in Chinese and global patients with type 2 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab* 3(2): e00123.

Brunham LR, Ruel I, Aljenedil S, et al. (2018) Canadian Cardiovascular Society Position Statement on Familial Hypercholesterolemia: Update 2018. *Can J Cardiol* 34(12): 1553-1563.

Burgess S, Ference BA, Staley JR, et al. (2018) Association of LPA Variants With Risk of Coronary Disease and the Implications for Lipoprotein(a)-Lowering Therapies: A Mendelian Randomization Analysis. *JAMA Cardiol* 3(7): 619-627.

Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. (2015) Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 372(25): 2387-2397.

Chacra APM, Ferrari MC, Rocha VZ, et al. (2019) Case report: The efficacy and safety of lomitapide in a homozygous familial hypercholesterolemic child. *Journal of Clinical Lipidology* 13(3): 397-401.

Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, et al. (2010) Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 376(9753): 1670-1681.

Chora JR, Medeiros AM, Alves AC, et al. (2018) Analysis of publicly available LDLR, APOB, and PCSK9 variants associated with familial hypercholesterolemia: application of ACMG guidelines and implications for familial hypercholesterolemia diagnosis. *Genet Med* 20(6): 591-598.

CRESTOR® (2003) Package insert, AstraZeneca.

Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. (2014) Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 35(32): 2146-2157.

Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al. (2013) Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 381(9860): 40-46.

de Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM, et al. (2016) Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Circulation* 133(11): 1067-1072.

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

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

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

Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, et al. (2019) Association of Triglyceride-Lowering LPL Variants and LDL-C-Lowering LDLR Variants With Risk of Coronary Heart Disease. *JAMA* 321(4): 364-373.

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

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

Galiano M, Hammersen J, Sauerstein K, et al. (2020) Homozygous familial hypercholesterolemia with severe involvement of the aortic valve-A sibling-controlled case study on the efficacy of lipoprotein apheresis. *J Clin Apher* 35(3): 163-171.

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

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

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

Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, et al. (2011) Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 5(3): 133-140.

Goldstein LB, Adams R, Becker K, et al. (2001) Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation* 103(1): 163-182.

Gotto AM, Jr., Whitney E, Stein EA, et al. (2000) Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Circulation* 101(5): 477-484.

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.

Hu P, Dharmayat KI, Stevens CAT, et al. (2020) Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Among the General Population and Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* 141(22): 1742-1759.

Huijgen R, Kindt I, Verhoeven SBJ, et al. (2010) Two Years after Molecular Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia: Majority on Cholesterol-Lowering Treatment but a Minority Reaches Treatment Goal. *PLoS One* 5(2): e9220.

Ingelsson E, Schaefer EJ, Contois JH, et al. (2007) Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women. *JAMA* 298(7): 776-785.

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

Kastelein JJ, van der Steeg WA, Holme I, et al. (2008) Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment. *Circulation* 117(23): 3002-3009.

Katzmann JL, Werner CM, Stojakovic T, et al. (2020) Apolipoprotein CIII predicts cardiovascular events in patients with coronary artery disease: a prospective observational study. *Lipids Health Dis* 19(1): 116.

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.

Kusters DM, Wiegman A, Kastelein JJ, et al. (2014) Carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia. *Circ Res* 114(2): 307-310.

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

Lotta LA, Stewart ID, Sharp SJ, et al. (2018) Association of Genetically Enhanced Lipoprotein Lipase-Mediated Lipolysis and Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Alleles With Risk of Coronary Disease and Type 2 Diabetes. *JAMA Cardiol* 3(10): 957-966.

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

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

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

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

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

Moorjani S, Roy M, Torres A, et al. (1993) Mutations of low-density-lipoprotein-receptor gene, variation in plasma cholesterol, and expression of coronary heart disease in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 341(8856): 1303-1306.

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

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

Neil A, Cooper J, Betteridge J, et al. (2008) Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Eur Heart J* 29(21): 2625-2633.

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

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

Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. (2015) Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 385(9965): 341-350.

Raal FJ, Hovingh GK, Blom D, et al. (2017) Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5(4): 280-290.

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

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

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

Robciuc MR, Maranghi M, Lahikainen A, et al. (2013) Angptl3 deficiency is associated with increased insulin sensitivity, lipoprotein lipase activity, and decreased serum free fatty acids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 33(7): 1706-1713.

Rose V, Wilson G and Steiner G (1982) Familial hypercholesterolemia: report of coronary death at age 3 in a homozygous child and prenatal diagnosis in a heterozygous sibling. *J Pediatr* 100(5): 757-759.

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

Sacks FM, Alaupovic P, Moye LA, et al. (2000) VLDL, apolipoproteins B, CIII, and E, and risk of recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation* 102(16): 1886-1892.

Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. (2018) Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 379(22): 2097-2107.

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

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

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

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

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

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

Underberg JA, Cannon CP, Larrey D, et al. (2020) Long-term safety and efficacy of lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Five-year data from the Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER). *J Clin Lipidol* 14(6): 807-817.

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

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

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.

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. (2004) Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364(9438): 937-952.

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

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

厚生労働省 (2022) 令和 2 年度衛生行政報告例. 特定医療費（指定難病）受給者証所持者数. 政府統計の総合窓口 (e-Stat). Available at: https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?tclass=000001149404&cycle=8