目次

略語一覧 11
1. 医薬品への曝露 14
1.1. 安全性評価計画及び安全性試験について 14
1.1.1. 背景 14
1.1.1.1. ホモ接合体家族性高コレステロール血症について 14
1.1.1.2. 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 16
1.1.1.3. ANGPTL3 遺伝子の LOF 型変異保有者における安全性の遺伝学的エビデンス 18
1.1.1.4. エビナクマブの非臨床安全性データ 21
1.1.2. 臨床開発プログラムの概要 21
1.1.3. 第 1 相試験の要約 27
1.1.4. HoFH 患者を対象とした試験の要約 27
1.1.4.1. R1500-CL-1331 試験（第 2 相、非盲検、単群、Proof-of-Concept 試験） 27
1.1.4.2. R1500-CL-1629 試験（24 週間の二重盲検期間、及び 24 週間の非盲検投与期間を設定した第 3 相プラセボ対照試験） 29
1.1.4.3. R1500-CL-1719 試験（第 3 相非盲検継続投与試験） 33
1.1.4.4. R1500-CL-17100 試験（3 パートから成る第 3 相、単群、非盲検試験） 36
1.1.5. 他の適応症（難治性高コレステロール血症及び重度高 TG 血症）対象とした試験の要約 38
1.1.5.1. R1500-CL-1643 試験（難治性高コレステロール血症患者を対象とした 24 週間の第 2 相、二重盲検、プラセボ対照、用量設定試験） 38
1.1.5.2. R1500-HTG-1522 試験（重度高 TG 血症患者を対象とした 12 週間の第 2 相、二重盲検、プラセボ対照試験） 42
1.1.5.3. R1500-HTG-20118 試験（重度高 TG 血症患者を対象とした 52 週間の第 2b 相、二重盲検、プラセボ対照試験） 46
1.1.6. 安全性評価計画 47
1.1.6.1. 統合解析計画 47
1.1.6.2. 解析計画 50
1.1.6.3. 安全性評価及び解析の概要 51
1.1.7. 臨床的安全性の概要の構成 54
1.2. 全般的な曝露状況 55
1.2.1. 内訳 55
1.2.1.1. R1500-CL-1629 試験 55
1.2.1.2. プール 1 55
1.2.1.3. プール 2 56
1.2.1.4. プール 3 57
1.2.1.5. R1500-CL-17100 試験 59
1.2.2. 曝露 60
1.2.2.1. R1500-CL-1629 試験 60

1.2.2.2. プール 1 60
1.2.2.3. プール 2 61
1.2.2.4. プール 3 62
1.2.2.5. R1500-CL-17100 試験 64
1.3. 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 65
1.3.1. ベースライン時の人口統計学的特性 65
1.3.1.1. R1500-CL-1629 試験 65
1.3.1.2. プール 2 65
1.3.1.3. プール 3 68
1.3.1.4. R1500-CL-17100 試験 72
1.3.2. ベースライン時の疾患特性 72
1.3.2.1. ベースライン時の脂質パラメータ 72
1.3.2.2. 高コレステロール血症の既往歴 73
1.3.2.3. 心血管疾患の既往歴 80
1.3.3. 併用薬 84
1.3.3.1. R1500-CL-1629 試験 84
1.3.3.2. プール 2 84
1.3.3.3. プール 3 84
1.3.3.4. R1500-CL-17100 試験 85
2. 有害事象 86
2.1. 有害事象の解析 86
2.1.1. 有害事象の概要 86
2.1.1.1. R1500-CL-1629 試験 86
2.1.1.2. プール 2 86
2.1.1.3. プール 3 87
2.1.1.4. R1500-CL-17100 試験 88
2.1.2. 比較的よくみられる有害事象 88
2.1.2.1. 試験治療下で発現した有害事象 88
2.1.3. 試験治療下で発現した有害事象の重症度 95
2.1.3.1. R1500-CL-1629 試験 95
2.1.3.2. プール 2 95
2.1.3.3. プール 3 96
2.1.4. 試験治療下で発現した治験薬投与に関連する有害事象 98
2.1.4.1. R1500-CL-1629 試験 98
2.1.4.2. プール 2 99
2.1.4.3. プール 3 99
2.1.5. 死亡 102
2.1.5.1. R1500-CL-1629 試験 102
2.1.5.2. プール 2 102

2.1.5.3. プール 3 102
2.1.5.4. R1500-CL-17100 試験 102
2.1.6. その他の重篤な有害事象 103
2.1.6.1. 試験治療下で発現した重篤な有害事象 103
2.1.7. その他の重要な有害事象 109
2.1.7.1. 治験薬の投与中止に至った試験治療下で発現した有害事象 109
2.1.7.2. 特に注目すべき有害事象 111
2.1.7.3. 心血管イベントと判定された事象 157
2.1.8. 器官別又は症候群別有害事象の解析 159
2.1.8.1. R1500-CL-1629 試験 159
2.1.8.2. プール 2 160
2.1.8.3. プール 3 162
2.1.8.4. R1500-CL-17100 試験 166
2.1.8.5. 結論 168
2.1.9. 副作用 168
2.1.9.1. 特に注目すべき有害事象（プール 2） 169
2.1.9.2. エビナクマブ投与全体群もしくはエビナクマブ 15 mg/kg 投与群で 3.0%以上に発現した、又はプラセボ群よりも頻度が 1.0%以上高かった基本語（プール 2） 170
2.1.9.3. リスクの差（95% CI）（プール 2） 171
2.1.9.4. 特に注目すべき有害事象（プール 3） 171
2.1.9.5. エビナクマブ投与全体群で 5.0%以上にみられた基本語（プール 3） 171
2.1.9.6. 副作用（R1500-CL-17100 試験） 172
2.1.9.7. 副作用に関する結論 177
2.1.10. 有害事象のまとめ 178
2.2. 日本人患者における有害事象 179
2.2.1. 有害事象の概要 179
2.2.1.1. R1500-CL-1629 試験 179
2.2.1.2. R1500-CL-1719 試験 180
2.2.2. 比較的よくみられる有害事象 180
2.2.2.1. 試験治療下で発現した有害事象 180
2.2.3. 死亡 185
2.2.4. その他の重篤な有害事象 185
2.2.4.1. 試験治療下で発現した重篤な有害事象 185
2.2.5. その他の重要な有害事象 186
2.2.5.1. 治験薬の永続的な投与中止に至った試験治療下で発現した有害事象 186
2.2.5.2. 特に注目すべき有害事象 186
2.2.5.3. 心血管イベントと判定された事象 194
2.2.6. 日本人患者における有害事象のまとめ 195
2.3. 有害事象の叙述 195

3. 臨床検査値の評価 196
3.1. 血液学的検査 196
3.1.1. ベースラインからの変化の平均値／中央値 196
3.1.1.1. R1500-CL-1629 試験 196
3.1.1.2. プール 2 196
3.1.1.3. プール 3 196
3.1.1.4. R1500-CL-17100 試験 196
3.1.2. 臨床的意義のある値 196
3.1.2.1. R1500-CL-1629 試験 196
3.1.2.2. プール 2 197
3.1.2.3. プール 3 198
3.1.2.4. R1500-CL-17100 試験 201
3.2. 生化学的検査 201
3.2.1. ベースラインからの変化の平均値／中央値 201
3.2.1.1. R1500-CL-1629 試験 201
3.2.1.2. プール 2 202
3.2.1.3. プール 3 202
3.2.1.4. R1500-CL-17100 試験 202
3.2.2. 臨床的意義のある値 202
3.2.2.1. R1500-CL-1629 試験 202
3.2.2.2. プール 2 202
3.2.2.3. プール 3 203
3.2.2.4. R1500-CL-17100 試験 203
3.3. 臨床検査評価のまとめ 203
4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 204
4.1. バイタルサインと体重 204
4.1.1. R1500-CL-1629 試験 204
4.1.2. プール 2 204
4.1.3. プール 3 206
4.1.3.1. 全体集団 206
4.1.3.2. 青年患者集団 207
4.1.4. R1500-CL-17100 試験 208
4.2. 心電図 209
4.2.1. R1500-CL-1629 試験 209
4.2.2. プール 2 209
4.2.3. プール 3 209
4.2.4. R1500-CL-17100 試験 209
4.3. 免疫原性 209
4.4. タナー段階、性ステロイドホルモン及びゴナドトロピン 210

4.4.1. R1500-CL-1719 試験 210
4.4.2. R1500-CL-17100 試験 210
4.5. バイタルサイン、心電図及び安全性に関連する他の観察のまとめ 210
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 211
5.1. 内因性要因 211
5.1.1. 試験治療下で発現した有害事象の頻度（性別） 211
5.1.1.1. 男性被験者 211
5.1.1.2. 女性被験者 212
5.1.2. 試験治療下で発現した有害事象の頻度（年齢別） 212
5.1.2.1. プール 2 212
5.1.2.2. プール 3 213
5.1.2.3. R1500-CL-17100 試験 213
5.2. 外因性要因 213
5.3. 薬物相互作用 213
5.4. 妊娠及び授乳時の使用 213
5.5. 過量投与 214
5.6. 薬物乱用 214
5.7. 離脱症状及び反跳現象 214
5.8. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 214
6. 市販後データ 216
7. 結論 217
8. 参考文献 220
APPENDIX 1. 有害事象の叙述 224
APPENDIX 2. 死亡の一覧 228
APPENDIX 3. 重篤な有害事象の一覧 231

表一覧

Table 1: Phase 1 Studies in the Evinacumab Clinical Program 23
Table 2: Phase 2 and 3 Studies in the Evinacumab Clinical Program 24
Table 3: R1500-CL-1629 - Overview of Adverse Events During the DBTP (Double-blind Safety Analysis Set) 30
Table 4: R1500-CL-1629 - Overview of Adverse Events in Patients Receiving 15 mg/kg IV Q4W Evinacumab During the OLTP (Open-label Safety Analysis Set) 31
Table 5: R1500-CL-1719 – Overview of Adverse Events in Patients Receiving 15 mg/kg IV Q4W Evinacumab (Safety Analysis Set) 34
Table 6: R1500-CL-1643 - Overview of Adverse Events During the DBTP (Double-blind Safety Analysis Set) 40
Table 7: R1500-CL-1643 – Overview of Adverse Events During Treatment with Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W in the OLTP (Open-label Safety Analysis Set) 40
Table 8: R1500-HTG-1522 – Overview of Adverse Events During the Double-blind Treatment Period (Double-blind Safety Analysis Set) 44
Table 9: R1500-HTG-1522 - Overview of Adverse Events During the Single-blind Treatment Period (Single-blind Safety Analysis Set) 44
Table 10: Listing of Studies Contributing to the Integrated (Pooled) Analysis 47
Table 11: Overview of Patient Disposition – Pool 2 Placebo-controlled Studies (All Patients) 56
Table 12: Overview of Patient Disposition – Pool 3 Uncontrolled Studies (All Patients) 57
Table 13: Overview of Patient Disposition – Pool 3 Uncontrolled Studies (Adolescent Patients) 58
Table 14: Patient Exposure by Evinacumab Regimen - Pool 1 Global Pool (Double-blind and Open-label Safety Analysis Set) 60
Table 15: Duration of Cumulative Evinacumab Exposure – Pool 1 Global Pool (Double-blind and Open-label Safety Analysis Set) 61
Table 16: Summary of Study Treatment Exposure – Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set) 62
Table 17: Summary of Study Treatment Exposure – Pool 3 Uncontrolled Studies Total Population (Open-label Safety Analysis Set) 63
Table 18: Summary of Study Treatment Exposure – Pool 3 Uncontrolled Studies Adolescent Population (Open-label Safety Analysis Set) 64
Table 19: Summary of Demographics – Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set) 65
Table 20: Summary of Demographics – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Total Population) 68
Table 21: Summary of Demographics – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Adolescent Population) 70
Table 22: Summary of Disease Characteristics – Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set) 74
Table 23: Lipid-Lowering Treatments at Baseline - Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set) 75
Table 24: Summary of Disease Characteristics – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Total Population) 76
Table 25: Lipid-Lowering Treatments at Baseline – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Total Population) 77

Table 26: Summary of Disease Characteristics – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Adolescent Population) 78
Table 27: Lipid-Lowering Treatments at Baseline – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Adolescent Population) 79
Table 28: Medical History of Specific Interest: Coronary Heart Disease and Coronary Disease Risk Equivalents – Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set) 81
Table 29: Medical History of Specific Interest: Coronary Heart Disease and Coronary Disease Risk Equivalents – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Total Population) 82
Table 30: Medical History of Specific Interest: Coronary Heart Disease and Coronary Disease Risk Equivalents – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Adolescent Population) 83
Table 31: Overview of Treatment-Emergent Adverse Events – Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set) 86
Table 32: Overview of Treatment-Emergent Adverse Events – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Total Population) 87
Table 33: Overview of Treatment-Emergent Adverse Events – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Adolescent Population) 88
Table 34: Number (%) of Patients with TEAEs (by Primary SOC and PT) that Occurred in ≥5% of Patients – Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set) 90
Table 35: Treatment-Emergent Adverse Event Risk Difference vs Placebo for Preferred Terms of Constipation, Pain in Extremity, Dizziness, and Rhinorrhea - Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set) 91
Table 36: Number (%) of Patients with TEAEs (by Primary SOC and PT) that Occurred in ≥ 5% of Patients in Any Group – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Total Population) 92
Table 37: Number (%) of Patients with TEAEs (by Primary SOC and PT) that Occurred in ≥ 10% of Patients in Any Group – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Adolescent Population) 94
Table 38: Number (%) of Patients with Severe TEAEs (by Primary SOC and PT) – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Total Population) 96
Table 39: Number (%) of Patients with Treatment-emergent, Treatment-related Adverse Events by Primary SOC and PT – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Analysis Set Total Population) 100
Table 40: Number (%) of Patients with Serious TEAEs by Primary SOC and PT – Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set) 104
Table 41: Number (%) of Patients with Serious TEAEs by Primary SOC and PT – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Total Population) 106
Table 42: Number (%) of Patients with TEAEs Resulting in Permanent Treatment Discontinuation by Primary SOC and PT – Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set) 110
Table 43: Summary of AESIs and the Methods of Data Collection and Derivations 111
Table 44: Overview of Treatment Emergent Adverse Events of Special Interest - General Allergic Events – Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set) 116
Table 45: Number (%) of Patients with AESI: General Allergic Events TEAE(s) by CMQ and PT – Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set) 117
Table 46: Overview of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest – General Allergic Events – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set) 118
Table 47: Number (%) of Patients with AESI: General Allergic Events TEAEs by SMQ and PT – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set) 119

Table 48: Overview of AESI Profile: Infusion Reactions TEAE(s) – Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set) 121
Table 49: Number (%) of Patients with AESI: Infusion Reactions TEAE(s) by Primary SOC and PT – Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set) 122
Table 50: Summary of Treatment-Emergent AESI: Infusion Reactions – Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set) 123
Table 51: Overview of AESI Profile: Infusion Reactions TEAEs – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Total Population) 124
Table 52: Number (%) of Patients with AESI: Infusion Reactions TEAEs by Primary SOC and PT - Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Total Population) 125
Table 53: Summary of Treatment-Emergent AESI: Infusion Reactions - Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Total Population) 126
Table 54: Number (%) of Patients with AESI: New Onset Diabetes for Patients without Diabetes Mellitus at Baseline – Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set) .. 129
Table 55: Number (%) of Patients with AESI: New Onset Diabetes for Patients without Diabetes Mellitus at Baseline - Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set) 131
Table 56: Overview of AESI Profile: Diabetes Complication TEAEs for Patients with Diabetes Mellitus at Baseline – Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set) 133
Table 57: Number (%) of Patients with Treatment-Emergent AESI: Diabetes Complication for Patients with Diabetes Mellitus at Baseline – Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set) 133
Table 58: Metabolic Function - Number (%) of Patients with Treatment-Emergent PCSV During TEAE Period (Conventional Units) – Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set) 137
Table 59: Metabolic Function – Number (%) of Patients with Treatment-Emergent PCSV During TEAE Period (Conventional Units) - Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Total Population) 138
Table 60: Number (%) of Patients with AESI: Muscle Event TEAE(s) by Primary SOC and PT – Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set) 141
Table 61: Number (%) of Patients with AESI: Muscle Event TEAEs by Primary SOC and PT - Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Total Population) 142
Table 62: Metabolic Function - Number (%) of Patients with Treatment-Emergent PCSV During TEAE Period (Conventional Units) – Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set) 145
Table 63: Metabolic Function – Number (%) of Patients with Treatment-Emergent PCSV During TEAE Period (Conventional Units) - Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Total Population) 147
Table 64: Liver Function - Number (%) of Patients with Treatment-Emergent PCSV During TEAE Period (Conventional Units) – Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set) 150
Table 65: Liver Function – Number (%) of Patients with Treatment-Emergent PCSV During TEAE Period (Conventional Units) - Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Total Population) 152
Table 66: Number (%) of Patients with Adjudicated Positive Cardiovascular Treatment-Emergent Events by Primary SOC and PT – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Total Population) 158

Table 67: Tabular Listing of System Organ Classes with TEAEs Experienced by ≥10% of Patients and Associated PTs Occurring in ≥3% of Patients – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Total Population) 162
Table 68: Tabular Listing of System Organ Classes with TEAEs Experienced by ≥10% of Patients and Associated PTs – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Adolescent Population) 164
Table 69: Tabular Listing of System Organ Classes with TEAEs Experienced by ≥10% of Patients and Associated PTs Occurring in ≥3% of Patients – R1500-CL-17100 (Pooled Safety Analysis Set) 166
Table 70: Adverse Drug Reactions in Patients Treated with Evinacumab in Placebo-controlled Studies 177
Table 71: Overview of Adverse Event Profile for Japan Patients: TEAEs (Double-blind Safety Analysis Set – DBTP) 180
Table 72: Overview of Treatment-Emergent Adverse Events – Japan Patients (R1500-CL-1719 Safety Analysis Set) 180
Table 73: Number (%) of Patients with TEAEs by Primary SOC and PT for Japan Patients (Double-blind Safety Analysis Set – DBTP) 181
Table 74: Number (%) of Patients with TEAEs (by Primary SOC and PT) – Japan Patients (R1500-CL-1719 Safety Analysis Set) 182
Table 75: Number (%) of Patients with Serious TEAEs (by Primary SOC and PT) – Japan Patients (R1500-CL-1719 Safety Analysis Set) 185
Table 76: Number (%) of Patients AESI: General Allergic Events TEAE(s) by SMQ and PT (Double-blind Safety Analysis Set – DBTP) 186
Table 77: Number (%) of Patients AESI: General Allergic Events TEAE(s) by CMQ and PT – for Japan Patients (R1500-CL-1719 Safety Analysis Set) 187
Table 78: Number (%) of Patients AESI for Japan Patients: Infusion Reactions TEAE(s) by Primary SOC and PT (Double-blind Safety Analysis Set – DBTP) 188
Table 79: Number (%) of Patients with Treatment-Emergent AESI for Japan Patients: NOD for Patients without Diabetes Mellitus at Baseline During TEAE Period (Double-blind Safety Analysis Set – DBTP) 189
Table 80: Number (%) of Patients with Treatment-Emergent AESI for Japan Patients: NOD for Patients without Diabetes Mellitus at Baseline During TEAE Period (R1500-CL-1719 Safety Analysis Set) 190
Table 81: Number (%) of Patients with Treatment-Emergent AESI for Japan Patients: Diabetes Complication TEAE(s) for Patients with Diabetes Mellitus at Baseline During TEAE Period (Double-blind Safety Analysis Set – DBTP) 191
Table 82: Number (%) of Patients with Treatment-Emergent AESI for Japan Patients: Diabetes Complication TEAE(s) for Patients with Diabetes Mellitus at Baseline During TEAE Period (R1500-CL-1719 Safety Analysis Set) 192
Table 83: Number (%) of Patients with Treatment-Emergent AESI for Japan Patients: Muscle Events by SOC and PT (Double-blind Safety Analysis Set – DBTP) 193
Table 84: Number (%) of Patients with Treatment-Emergent AESI for Japan Patients: Muscle Events by SOC and PT (R1500-CL-1719 Safety Analysis Set) 194
Table 85: Number (%) of Patients with Cardiovascular (CV) Adjudicated Events - Japan Patients (R1500-CL-1718 Safety Analysis Set) 195
Table 86: White Blood Cells – Number (%) of Patients with Treatment-Emergent PCSVs During the TEAE Period (Conventional Units) – Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set) 197

Table 87: Red Blood Cells and Platelets - Number (%) of Patients with Treatment-Emergent PCSVs During the TEAE Period (Conventional Units) – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set) 198
Table 88: White Blood Cells – Number (%) of Patients with Treatment-Emergent PCSV During the TEAE Period (Conventional Units) – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set) 200
Table 89: Vital Signs – Number (%) of Patients with Treatment-Emergent PCSVs During the TEAE Period – Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set) 205
Table 90: Vital Signs – Number (%) of Patients with Treatment-Emergent PCSV During the TEAE Period – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Total Population) 206
Table 91: Vital Signs – Number (%) of Patients with Treatment-Emergent PCSV During the TEAE Period – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Adolescent Population) 207
Table 92: Narratives of Deaths, Other Serious and Certain Other Clinically Meaningful Adverse Events 224
Table 93: R1500-CL-1719 Deaths 229
Table 94: R1500-CL-1331 Serious Adverse Events (Main Study Period) 233
Table 95: R1500-CL-1331 Serious Adverse Events (OLE Period) 234
Table 96: R1500-CL-1643 Serious Adverse Events (Double-blind Treatment Period) 235
Table 97: R1500-CL-1643 Serious Adverse Events (Open-label Treatment Period) 241
Table 98: R1500-CL-1629 Serious Adverse Events (Double-blind Treatment Period) 248
Table 99: R1500-CL-1629 Serious Adverse Events (Open-label Treatment Period) 250
Table 100: R1500-CL-1719 Serious Adverse Events 254
Table 101: R1500-CL-17100 Serious Adverse Events 270
Table 102: R1500-HV-1214 Serious Adverse Events (Group C) 271
Table 103: R1500-HTG-1522 Serious Adverse Events (Double-blind Treatment Period, First-step Analysis CSR) 273
Table 104: R1500-HTG-1522 Serious Adverse Events (Single-blind Treatment Period, Final CSR) 278

図一覧

Figure 1: Clinical Studies in the Evinacumab Program 22
Figure 2: Drug-induced Liver Injury – eDISH Like Plot (Peak Total Bilirubin/ULN vs Peak ALT/ULN on Log/Log Scale) - Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set) 154
Figure 3: Drug-Induced Liver Injury – eDISH Like Plot (Peak Total Bilirubin/ULN vs Peak ALT/ULN on Log/Log Scale) - Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Total Population) 155

略語一覧

ADA	anti-drug antibody
ADR	adverse drug reaction
AE	adverse event
AESI	adverse event of special interest
ALP	alkaline phosphatase
ALT	alanine aminotransferase
ANGPTL3	angiopoietin-like protein 3
ANGPTL3	angiopoietin-like protein 3 gene
ANGPTL4	angiopoietin-like protein 4
AP	acute pancreatitis
Apo A1	apolipoprotein A1
Apo B	apolipoprotein B
APOB	apolipoprotein B gene
ASCVD	atherosclerotic cardiovascular disease
AST	aspartate aminotransferase
CEC	Clinical Events Committee
CHD	coronary heart disease
CI	confidence interval
CK	creatine kinase
CMQ	company MedDRA query
CRF	case report form
CSR	Clinical Study Report
CV	cardiovascular
CVD	cardiovascular disease
DB	double-blind
DBTP	Double-blind Treatment Period
DMC	Data Monitoring Committee
ECG	electrocardiogram
EOT	End of Treatment
FCS	familial chylomicronemia syndrome
FH	familial hypercholesterolemia
HbA1c	hemoglobin A1c
HDL-C	high-density lipoprotein-cholesterol
HeFH	heterozygous familial hypercholesterolemia
HLGT	high-level group term
HLT	high-level term

HoFH	homozygous familial hypercholesterolemia
HTG	hypertriglyceridemia
ICH	International Council for Harmonisation
ISS	Integrated Summary of Safety
IV	intravenous(ly)
LDL	low-density lipoprotein
LDL-C	low-density lipoprotein-cholesterol
LDLR	low-density lipoprotein receptor
LDLR	low-density lipoprotein receptor gene
LDLRAP1	LDL receptor adaptor protein 1 gene
LLN	lower limit of normal
LOF	loss of function
LPL	lipoprotein lipase
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MI	myocardial infarction
NOAEL	no observed adverse effect level
NOD	new onset diabetes/new onset of diabetes
OL	open-label
OLE	Open-label Extension
OLTP	Open-label Treatment Period
PCSK9	proprotein convertase subtilisin/kexin type 9
PCSK9	proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 gene
PCSV	potentially clinically significant value
PK	pharmacokinetic(s)
PT	preferred term
Q4W	every 4 weeks
QTcB	QT interval corrected for heart rate using Bazett’s formula
QTcF	corrected QT (interval) Fridericia’s correction
RBC	red blood cell
SAE	serious adverse event
SAP	Statistical Analysis Plan
SBTP	Single-blind Treatment Period
SC	subcutaneous(ly)
SD	standard deviation
SMQ	standard MedDRA query
SOC	system organ class
TEAE	treatment-emergent adverse event

TG	triglyceride
ULN	upper limit of normal
US	United States
vs	versus
WBC	white blood cell

1. 医薬品への曝露

1.1. 安全性評価計画及び安全性試験について

エビナクマブは、アンジオポエチン様タンパク質 3（ANGPTL3）に結合して阻害する完全ヒト免疫グロブリン G4 モノクローナル抗体である。ANGPTL3 は肝臓のみで合成される血中タンパク質で、トリグリセリド（TG）及びリン脂質を血漿中リポタンパクにおいて加水分解する酵素であるリポタンパクリパーゼ（LPL）及び内皮リパーゼを阻害する。ANGPTL3 が阻害されると、脂質表現型として低比重リポタンパクコレステロール（LDL-C）、TG 及び高比重リポタンパクコレステロール（HDL-C）が低下する。エビナクマブは ANGPTL3 を阻害して、LDL 形成の上流における超低比重リポタンパクのプロセッシング及び LDL のクリアランスを促進することにより、LDL-C を低下させる。したがって ANGPTL3 の阻害による LDL-C 低下効果は、LDL 受容体（LDLR）経路に依存しないため、ホモ接合体家族性高コレステロール血症（HoFH）患者に大きなベネフィットをもたらすと考えられる。

安全性評価は、以下 4 試験の安全性データを中心とする：R1500-CL-1629 試験（HoFH 患者を対象とした第 3 相試験）、R1500-CL-1643 試験（難治性高コレステロール血症患者を対象とした第 2 相試験）、R1500-CL-1719 試験［HoFH 患者を対象とした第 3 相非盲検（OL）試験］及び R1500-CL-17100 試験（小児 HoFH 患者を対象とした第 3 相 OL 試験）。これらの試験の概要表を Table 2 に、叙述的要約をそれぞれ Section 1.1.4.2, Section 1.1.5.1, Section 1.1.4.3 及び Section 1.1.4.4 に示す。

1.1.1. 背景

1.1.1.1. 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、LDLR 又はその関連遺伝子の希少な変異を原因とするメンデル常染色体優性遺伝性疾患と考えられている。FH は、ヘテロ接合体 FH（FH 関連遺伝子の病原性変異を原因とする）、多因子 FH（LDL に関連した一般的な遺伝的変異を原因とする）、多因子 FH と高 TG 血症の併発（LDL 及び TG に関連した共通の遺伝的変異を原因とする）、又は HoFH（FH 関連遺伝子の 2 つの病原性変異を原因とする）に分類される（Masana et al., 2019）。HoFH は超希少かつ重篤な遺伝子疾患であり、重度の LDL-C 上昇により心血管疾患（CVD）が進行し、未治療患者は若年で死に至る。

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

動脈硬化学会（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* 遺伝子の突然変異であり、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全くない（LDLR 活性が 15%未満）（Banerjee et al., 2019; Etxebarria et al., 2015; Gaudet et al., 2017）。
2. 遺伝子型「ネガティブ／ネガティブ」：未成熟終止コドン、フレームシフト、スプライス部位の変化、大小の挿入／欠失、コピー数多型（CNV）変異などの変異の結果として、両 *LDLR* 対立遺伝子の機能欠損（LOF）に至ると予想される（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）。

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 値が高値であると、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。

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の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症、弁狭窄、及び弁上狭窄を発症するリスクが非常に高くなる。後ろ向きコホート研究（HoFH 国際臨床共同研究グルー

プ、NCT04815005 試験）では、HoFH 診断時に患者の 9%においてアテローム動脈硬化性心血管疾患（ASCVD）又は大動脈狭窄の主な症状が既に出現していたことが示された（Tromp et al., 2022）。

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

1.1.1.2. 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 を低下させることである。LDL-C 高値が生涯にわたって続くことから、積極的なコレステロール低下療法を可能な限り早期に開始し、CVD 発症を予防する又は遅らせる必要がある（Cuchel et al., 2014; France et al., 2016; Wiegman et al., 2015）。脂質低下療法を診断時から開始する重要性は、後ろ向きコホート研究（HoFH 国際臨床共同研究グループ、NCT04815005 試験）でも強調されている。この研究では、複数の脂質低下療法による LDL-C の低下が、より良好な転帰と関連することが示された（Tromp et al., 2022）。LDL アフェレシスを用いることができるのであれば、技術的に可能な限り早期に開始する。この処置は専門病院であれば 2 歳の小児でも実施可能である（Cuchel et al., 2014）。

これらの治療が有効でない場合、肝移植によりコレステロール値を正常化する選択肢もあるが、特に小児では HoFH の治療の最終手段として選択される。

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

- カナダ心臓血管学会（CCS）によると、一般集団から外挿した場合、ASCVD を伴わない FH 患者の治療目標は、未治療時の LDL-C 値からの 50%の低下、及び LDL-C 値を 3.5 mmol/L（135.3 mg/dL）未満とすることである。成人 FH 患者の一次予防として妥当な治療目標は、LDL-C 値が 2.5 mmol/L（96.7 mg/dL）未満に達することである。ASCVD を伴っていることが確実な FH 患者の場合、LDL-C 値が 2.0 mmol/L（77.3 mg/dL）未満、又は非高比重リポタンパクコレステロール（non-HDL-C）値が 2.6 mmol/L（100.5 mg/dL）未満、との目標を現在推奨している（Brunham et al., 2018）。
- 米国心臓病学会／米国心臓協会（ACC/AHA）ガイドラインは、FH 患者は LDL-C の 50%以上の低下後、LDL-C 値を 100 mg/dL（2.59 mmol/L）未満（CAD 又はその他の主なリスク因子を伴わない場合）、あるいは 70 mg/dL（1.81 mmol/L）未満（CAD 又はその他の主なリスク因子を伴う場合）を達成し、ASCVD のリスクを低下させることを推奨している（Gidding et al., 2015; Grundy et al., 2019）。
- 欧州心臓病学会（ESC）／欧州動脈硬化学会（EAS）コンセンサスパネルは、超高リスク FH 患者は LDL-C の 50%以上の低下、及び LDL-C 値を 55 mg/dL（1.42 mmol/L）未満とすることを検討するよう推奨している（Mach et al., 2020）。
- 日本動脈硬化学会ガイドラインは、「可及的速やかに LDL-C を低下させることが肝要であり、積極的な治療を実施する」ことを推奨している（Harada-Shiba et al., 2018）。理想的な LDL-C 管理目標値は、一次予防患者の場合は 100 mg/dL 未満、二次予防患者の場合は 70 mg/dL 未満である（Harada-Shiba et al., 2018; Nohara et al., 2021）。

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（Harada-Shiba et al., 2018）。HoFH 小児患者の治療についても、脂質低下療法の多くは青年及び成人に対してのみ承認されており、6 歳未満の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。

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

ANGPTL3 遺伝子の LOF に至る自然発生的な遺伝子変異をヒト遺伝子モデルとして用いることで、薬理学的な ANGPTL3 阻害作用による臨床的結果の可能性を検討できる。遺伝子変異は受胎時に無作為に受け継がれ、生涯にわたって固定化されるため、このヒト遺伝学的研究では、比較的小規模な患者集団を対象とした薬理学的な阻害薬を用いた短期間の臨床試験で得られる知見よりも、ANGPTL3 の長期的な阻害により起こりうる結果を検討できる。

治験依頼者が実施したヒト遺伝学的研究では、*ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異保有者 650 例以上を含む 275,000 例を超える欧州人を対象として、*ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異と、臨床表現型及び疾患アウトカムとの関連を推定した（Module 5.3.5.4 Cardiovascular Risk and Other Clinical Phenotypes in People with Loss-of-Function Genetic Variants in ANGPTL3）。この研究では以下に要約するように、仮説を立てる方法と立てない方法を用い、*ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異と、様々な臨床表現型及び転帰との関連を推定した。

肝臓の脂肪蓄積、損傷又は線維症

HoFH の治療薬として承認済みの脂質低下療法（具体的にはロミタピド及び mipomersen）では、肝トランスアミナーゼ上昇及び肝脂肪量増加に関連のある有害事象（AE）が報告されている（Alonso et al., 2019; KYNAMRO®, 2015）。ミポメルセンの標的遺伝子である *APOB* 遺伝子の LOF 型変異を原因とする家族性低 β リポタンパク血症患者では肝脂肪の値が高く（Di Filippo et al., 2014; Tanoli et al., 2004）、線維症や非アルコール性肝硬変の症例も多く報告されている（Bonnefont-Rousselot et al., 2009; Di Filippo et al., 2014; Heeks et al., 2013）。同様に、ロミタピドの標的遺伝子である *MTTP* 遺伝子の LOF 型変異と脂肪性肝疾患が関連することを示すヒト遺伝学的エビデンスがある（Di Filippo et al, 2014）。

本試験では *APOB* 遺伝子及び *MTTP* 遺伝子の LOF 型変異と、肝損傷のバイオマーカーであるトランスアミナーゼの血中濃度上昇及び腹部磁気共鳴画像による肝脂肪量増加との関連が示され、*APOB* 遺伝子の関連の方がより強固であった。さらに、*APOB* 遺伝子の LOF 型変異保有者では、非変異保有者と比べて肝線維症や肝硬変のリスクが 2 倍近く高かった。

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

2 型糖尿病

スタチンによる LDL-C の低下により、糖尿病の新規発症（NOD）率が高くなることが報告されている一方（Sattar et al., 2010）、FH の原因となる遺伝子変異をもつ患者では 2 型糖尿病の有病率が低いことも報告されている（Besseling et al., 2015）。これと一致して、*HMGCR* 遺伝子［スタチンの標的（Swerdlow et al., 2015）］における又は近傍の LDL-C を低下させる遺伝子変異のある患者は、2 型糖尿病のオッズ比が高いことが報告されている。*NPC1L*1 遺伝子［エゼチミブの標的（Lotta et al., 2016）］及び *PCSK9* 遺伝子［PCSK9 阻害薬の標的（Ference et al., 2016; Lotta et al., 2016; Schmidt et al., 2017）］に関しても同様の遺伝的所見が報告されているが、エゼチミブ又は PCSK9 阻害薬の臨床試験では NOD のリスク上昇は示されていない。

本試験では *APOB* 遺伝子の LOF 型変異が血糖高値及びヘモグロビン A1c（HbA1c）高値と関連していた。*ANGPTL3* 遺伝子又は *MTTP* 遺伝子の変異は、血糖高値及び HbA1c 高値と関連はなかった。*APOB* 遺伝子の LOF 型変異保有者は、2 型糖尿病のオッズ比が非変異保有者と比べて 39%高かった。一方、*ANGPTL3* 遺伝子又は *MTTP* 遺伝子の LOF 型変異保有者の 2 型糖尿病のリスクは、非変異保有者と同程度であった（Module 5.3.5.4 Cardiovascular Risk and Other Clinical Phenotypes in People with Loss-of-Function Genetic Variants in ANGPTL3 Section 4.4.2）。

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

また、ANGPTL3 が LPL に対する天然の阻害因子として関与する LPL 経路の TG 低下に関連する遺伝子変異と、インスリン感受性の上昇及び 2 型糖尿病のリスク低下を関連付ける多くのエビデンスがある。特に、*LPL* 遺伝子の機能獲得型変異は 2 型糖尿病のリスク低下と関連があり、*LPL* 遺伝子の LOF 型変異は 2 型糖尿病のリスク上昇と関連がある（Liu et al., 2017; Lotta et al., 2017; Lotta et al., 2018）。さらに、アンジオポエチン様タンパク質 4（*ANGPTL4*）遺伝子の LOF 型変異は、血糖低値及び 2 型糖尿病のリスク低下と関連がある（Gusarova et al., 2018; Liu et al., 2017; Lotta et al., 2018）。*ANGPTL4* 遺伝子は ANGPTL3 に関連するアンジオポエチン様遺伝子ファミリーをコードしており、ANGPTL3 と同様に LPL 活性の内因性阻害因子である（Koster et al., 2005）。

全体として、以上の結果は *ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異が血糖コントロール不良や 2 型糖尿病のリスク上昇とは関連していないとの仮説と一致する。

神経学的特性及び疾患

スタチンによる LDL-C 低下後に有害な神経認知機能に対する影響が報告されているが、因果関係を裏付ける臨床的根拠は乏しい（Rojas-Fernandez et al., 2014）。本試験では、*ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異と、解析で検討した神経学的特性、並びに片頭痛、不安、うつ病及び睡眠障害などの神経疾患との間に統計的に有意な関連は認められなかった。

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

がん及び死亡時の年齢

ANGPTL3 遺伝子の LOF 型変異は、がんのリスク、全死亡率、又は親の死亡時の年齢（寿命の遺伝的要素に関する遺伝学的研究で一般に用いられている表現型）との関連はなかった（Timmers et al., 2019）。*ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異保有者に対して父親の死亡時の年齢が高いこととは名目上有意な関連性が認められたが、死亡時の年齢又は母親の死亡時の年齢とは関連がなかった（Module 5.3.5.4 Cardiovascular Risk and Other Clinical Phenotypes in People with Loss-of-Function Genetic Variants in ANGPTL3 Section 4.4.4）。

フェノムワイド相関解析

本試験では、仮説を設定しないヒト遺伝子関連解析であるフェノムワイド相関解析によって、*ANGPTL3* の LOF 型変異が、仮説を設定した解析では検討されない健康アウトカムや疾患関連の連続的形質と強固に関連するかどうかを評価した。

このフェノムワイド相関解析により、*ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異と 735 の連続的形質及び 417 の一般的な臨床診断との関連性を推定した。これらの解析において、*ANGPTL3* 遺伝子の LOF 型変異は、17 のアウトカム（15 の連続的形質と 2 つの臨床診断）に関連していた。15 の連続的形質との関連のうち、14 は脂質値が低く、1 つは臨床検査値異常の件数を臨床検査の実施件数で除した比率が低いことに関連していた。2 つの臨床診断との関連は、高脂血症又はリポタンパク代謝障害と診断されるオッズ比が低いことに関連していた。いずれかの疾患アウトカムにおけるリスクが高いことと、統計的に有意な関連は認められなかった（Module 5.3.5.4 Cardiovascular Risk and Other Clinical Phenotypes in People with Loss-of-Function Genetic Variants in ANGPTL3 Section 4.4.5）。

結論

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

1.1.1.4. エビナクマブの非臨床安全性データ

予定する適応症、予定する投与経路、及びヒトへの予定投与期間を考慮した包括的な非臨床安全性試験プログラムにおいてエビナクマブを評価した（Module 2.4 非臨床に関する概括評価を参照）。エビナクマブはラット及びサルにおいて忍容性が良好であり、ラットで最長 13 週間、サルで 26 週間にわたる試験期間中、明らかな有害作用はみられなかった。エビナクマブに関連する作用は TG、HDL-C 及びコレステロールの低下のみであり、エビナクマブの意図される薬理作用と一致していた。有害作用がなかったため、無毒性量（NOAEL）は評価した最高用量である 100 mg/kg/dose（静脈内［IV］又は皮下［SC］）投与と考えられた。妊娠ラットがエビナクマブに曝露したときの忍容性は良好で、母動物にも胚・胎児にも毒性はみられなかったことから、ラットにおける発生 NOAEL は 100 mg/kg/dose であった。ウサギではすべての用量（1 mg/kg の低用量を含む）で母動物に明らかな毒性が発現し、5 mg/kg 以上で催奇形性がみられたため、ウサギにおける発生 NOAEL は 1 mg/kg/dose と考えられた。これらの所見とヒトとの関連性は、ウサギとヒトでベースラインも妊娠中も脂質値に大きな差があるため、明らかではない。幼若ラット及びウサギがエビナクマブに曝露したときの忍容性は良好で、エビナクマブに関連する所見は薬理作用で予想される TG、HDL-C 及び／又はコレステロールの低下のみであった。したがって、幼若ラット及びウサギにおける NOAEL は、それぞれ、投与した最高用量である 100 mg/kg/dose 及び 300 mg/kg/dose であると考えられた。

がん原性リスクを、医薬品規制調和国際会議（ICH）S6 ガイドラインに従って評価した。関連する文献及び動物を用いたエビナクマブの毒性試験に基づき、エビナクマブのがん原性について科学的根拠の重要度評価を行った。その結果、エビナクマブの長期投与によりがんの発症リスクは上昇しないことが示された（Module 4.2.3.4.3 Carcinogenicity Risk Assessment of Evinacumab）。

1.1.2. 臨床開発プログラムの概要

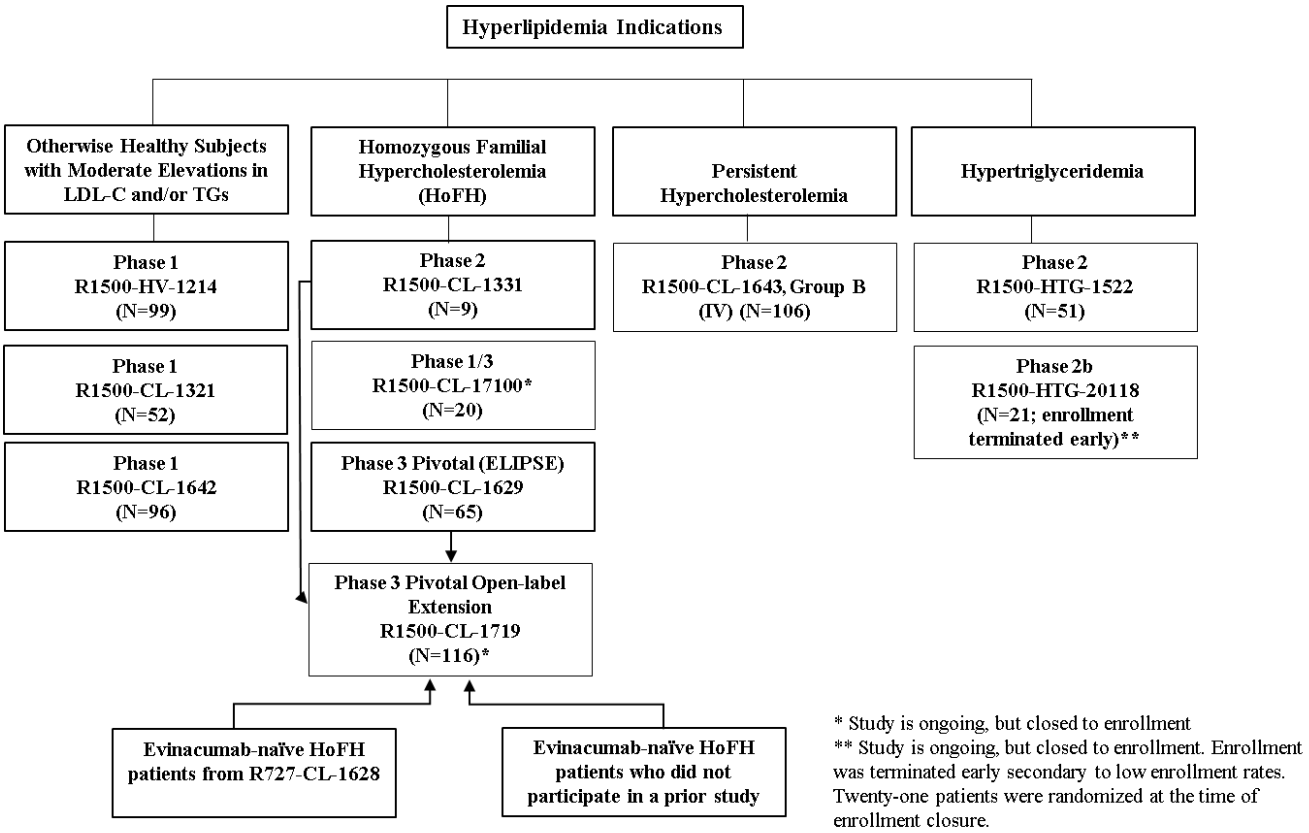
エビナクマブの臨床開発プログラムにおける第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験の概要を、Figure 1 に示す。この図では、HoFH を適応症とする各開発相の臨床試験及び評価中の他の適応症を示すとともに、各試験の総症例数も示す（これらの症例数は完了した試験、及び登録を終了し進行中の試験の実際の症例数を反映している）。

各臨床試験には、以下の年齢層の被験者を登録した（本概要では以下のように定義する）：

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

各試験の要約を各項で示す。

Figure 1: Clinical Studies in the Evinacumab Program



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

第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験の試験デザイン、対象患者集団、被験者数及び評価した用法用量を、一覧表としてそれぞれ Table 1 及び Table 2 に示す。これらの試験は、ヘルシンキ宣言、ICH 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）ガイドライン及び適用される規制要件を順守して実施した。

Table 1:　Phase 1 Studies in the Evinacumab Clinical Program

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

[a] コホート 5 には被験者を登録しなかった。
DB：二重盲検、IV：静脈内、LDL-C：低比重リポタンパクコレステロール、LLT：脂質低下療法、PK：薬物動態、QW：週 1 回、Q2W：2 週に 1 回、Q4W：4 週に 1 回、SC：皮下、TG：トリグリセリド

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

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

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

試験番号、試験デザイン	試験対象集団	被験者数	用法用量
R1500-CL-17100 試験（進行中；中間 CSR は 2022 年 6 月 2 日のデータカットオフ日時点のパート C のデータに基づく） （Module 5.3.5.2） 3 パート、単群、OL 試験 パート A：16 週間の単回投与 OL 期間 パート B：24 週間の OLTP パート C：48 週間の OLE 期間	小児 HoFH 患者（5～12 歳未満）	**パート A：** 6 例 **パート B：** 14 例 **パート C：** 19 例 [c]	パート A、B、C：15 mg/kg IV Q4W（実薬）

AP：急性膵炎、CSR：治験総括報告書、DB：二重盲検、DBTP：二重盲検投与期間、FCS：家族性高カイロミクロン血症症候群；HeFH：ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症、HoFH：ホモ接合体家族性高コレステロール血症、IV：静脈内、LDL：低比重リポタンパク、LPL：リポタンパクリパーゼ、LOF：機能欠損、OL：非盲検、OLE：非盲検継続、OLTP：非盲検投与期間、PCSK9：プロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型、PK：薬物動態、QW：週 1 回、Q2W：2 週に 1 回、Q4W：4 週に 1 回、Q12W：12 週に 1 回、SC：皮下、TG：トリグリセリド

[a] 9 例を登録し、9 例すべてが主試験期間を完了した。OLTP には 8 例を登録した。8 例全例が OLTP から R1500-CL-1719 試験に移行した。主試験期間完了後に試験を中止した 1 例も、R1500-CL-1719 試験に登録した。この試験は全例が R1500-CL-1719 試験に登録された時点で終了した。

[b] 治験実施計画書改訂により、450 mg SC 投与レジメンが削除された。この投与レジメンで投与を受けた被験者は 2 例のみであった。

[c] 残りの被験者（20 例）はパート B のデータカットオフ日以降にパート C に移行した。

1.1.3. 第 1 相試験の要約

計 3 つの第 1 相試験を実施した。これらの試験のデザイン、対象集団及びエビナクマブの投与を受けた被験者数を、Table 1 に要約する。

3 試験すべてにおいてエビナクマブの忍容性は良好であった。死亡又は投与中止に至った試験治療下で発現した有害事象（TEAE）は、いずれの試験においてもみられなかった。単回投与試験である R1500-HV-1214 試験においてのみ重篤な有害事象（SAE）が発現した。TG が 1000 mg/dL（11.3 mmol/L）超の患者コホートであるグループ C において、SAE が発現した。このコホートのエビナクマブ投与群の全 6 例中 3 例において、エビナクマブの単回投与後に SAE が 8 件報告されたのと比較して、プラセボ群（3 例）では SAE の報告はなかった。250 mg SC 投与群の 1 例は、[redacted]離脱症候群に合併する[redacted]性膵炎及び急性呼吸窮迫症候群の SAE を発現した。20 mg/kg IV 投与群の 1 例では Day 70 に急性膵炎（AP）の SAE が発現した。20 mg/kg IV 投与群の 1 例では Day 41 に一過性脳虚血発作の SAE が発現した後、Day 76 に AP の事象 1 件が発現し、Day 139 及び Day 153 に再発性膵炎の事象 2 件が発現した。これら 8 件の事象のうち治験薬と関連ありと判断された事象はみられなかった。3 例全例が膵炎の既往があり（2 例は複数のエピソードがあった）、膵炎の全症例は治験薬投与後 70 日以上を経過してから発現した。上述のとおり 1 例は[redacted]摂取に関連し、他の 1 例は単核症が疑われる状況（Day 70 の AP）で発現したが、全例が AP から回復し、試験終了時来院を完了した。

これらの試験の治験総括報告書（CSR）は、Module 5.3.3.1 R1500-HV-1214、 Module 5.3.3.2 R1500-CL-1321、 Module 5.3.3.1 R1500-CL-1642 に示す。各試験の概要は、Module 2.7.6 に示す。

1.1.4. HoFH 患者を対象とした試験の要約

計 4 つの HoFH 患者を対象とした試験が実施された。すなわち 1 つの第 2 相試験（R1500-CL-1331 試験）及び 3 つの第 3 相試験（R1500-CL-1629 試験、R1500-CL-1719 試験、R1500-CL-17100 試験［小児患者を対象とした試験］）である。これらの試験について以下の項目に記述する。これらの試験のデザイン、対象集団、被験者数及び用法用量を Table 2 に要約する。

1.1.4.1. R1500-CL-1331 試験（第 2 相、非盲検、単群、Proof-of-Concept 試験）

R1500-CL-1331 試験は、成人 HoFH 患者を対象にエビナクマブの複数の用法用量の有効性及び安全性を評価した、完了済みの第 2 相 OL 単群試験であった。この proof-of-concept 試験は、LDLR 活性がほとんど又は全くない患者におけるエビナクマブによる LDL-C の低下作用を確認することを目的としてデザインされた。本試験の被験者のほとんどは、スタチン、エゼチミブ及びロミタピドを含む基礎治療として脂質低下療法を受けていた。PCSK9 阻害薬は本試験の開始時には承認されていなかったため、主試験期間後まで PCSK9 阻害薬の投与を受けた被験者はいなかった。本試験は、エビナクマブによる LDL-C 低下作用を評価する主試験期間から構成された。主試験期間に続く非盲検継続（OLE）期間では、長期安全性及び忍容性を評価した。OL 期間における予定投与期間は最長 4

年であった。2018 年に第 3 相 OLE 試験（R1500-CL-1719 試験）が開始され、全被験者は R1500-CL-1331 試験を中止し、R1500-CL-1719 試験に登録した。

主試験期間には 9 例が登録された（Module 5.3.5.2. R1500-CL-1331 Table 7）。全例が Week 0 にエビナクマブ 250 mg SC 投与を 1 回受けた後、Week 2 にエビナクマブ 15 mg/kg IV 投与を 1 回受けた。試験に最初に登録された 2 例のみが、Week 12、13、14 及び 15 にエビナクマブ 450 mg SC 投与を週 1 回、計 4 回受けた。この SC 投与レジメンは、15 mg/kg IV 投与レジメンの薬物動態（PK）プロファイルを十分検討できるように、治験実施計画書の第 4 版改訂時に削除された。

主試験期間後、8 例を OLE 期間に登録した（Module 5.3.5.2. R1500-CL-1331 Table 8）。OLE 期間は最長 4 年であった。2018 年 3 月に HoFH 患者を対象とした第 3 相 OL 試験（R1500-CL-1719 試験）が新たに開始され、全例が R1500-CL-1331 試験を中止し、R1500-CL-1719 試験に登録した。R1500-CL-1331 試験を継続した被験者はいなかったため、当該試験は終了となった。

本試験の CSR は Module 5.3.5.2 R1500-CL-1331 に示す。本試験の概要は Module 2.7.6 に示す。

曝露

試験に最初に登録され、Week 12、13、14 及び 15 にエビナクマブ 450 mg SC 投与を週 1 回、計 4 回受けた 2 例の曝露期間の平均値［標準偏差（SD）］は、113 日間（1.41）であった。Week 12、13、14 及び 15 にエビナクマブ 450 mg SC 投与を受けなかった他の 7 例の曝露期間の平均値（SD）は、21.0 日間（0.58）であった（Module 5.3.5.2. R1500-CL-1331 Table 20）。

OLE 期間中の曝露期間の平均値（SD）は、305.8 日間（162.61）であった（Module 5.3.5.2. R1500-CL-1331 Table 21）。8 例全例の曝露期間が 28 日間以上であり、6 例では 231 日間以上、4 例では 315 日間以上となった。

有害事象

エビナクマブの忍容性は良好であった。死亡又は投与中止に至った TEAE はみられなかった。

試験全体の全 9 例で TEAE が 1 件以上報告された。最も多く（3 例以上で）報告された TEAE は、基本語（PT）別に悪心（6 例）、背部痛（5 例）、下痢（4 例）、上咽頭炎、筋骨格痛、インフルエンザ様疾患（各 3 例）であった（Module 5.3.5.2. R1500-CL-1331 Table 23）。

試験期間中に計 3 例で SAE が報告されたが、治験薬又は試験手順と関連ありと判断された事象はなかった（Module 5.3.5.2. R1500-CL-1331 Post-text Table 14.3.6.1/3）。主試験期間中に冠動脈疾患（重度の左冠動脈主幹部及び三枝病変）の SAE が 1 件報告され、OLE 期間には 2 件の SAE（冠動脈狭窄／多枝冠動脈狭窄、及び[redacted]を含有するチップスの摂取に対するアレルギー反応と考えられる気管支痙攣）が報告された。

その他の安全性パラメータ

安全性に関連する臨床検査値、バイタルサイン及び心電図（ECG）を評価した結果、これらのパラメータに対しエビナクマブが好ましくない影響を及ぼす傾向は認められなかった。

二重盲検投与期間中の安全性に関する結論

エビナクマブは適切な安全性プロファイル及び良好な忍容性を示した。

1.1.4.2. R1500-CL-1629 試験（24 週間の二重盲検期間、及び 24 週間の非盲検投与期間を設定した第 3 相プラセボ対照試験）

R1500-CL-1629 試験は、12 歳以上の HoFH 患者（青年患者の登録は特定の国においてのみ許可された）を対象としてエビナクマブの安全性及び有効性を評価した、完了済みの第 3 相、無作為化、二重盲検（DB）、プラセボ対照試験であった。本試験に登録された被験者は、忍容性の問題や、治療に対する反応がほとんど又は全くないこと、その他の理由が記録されている場合を除き、最大耐量のスタチン、エゼチミブ又は PCSK9 阻害薬（エボロクマブ又はアリロクマブ）の投与を毎日受けていることが求められた。ロミタピドや LDL アフェレシスを含む他の脂質低下療法も、脂質改善療法に含まれた。24 週間の二重盲検投与期間（DBTP）中、被験者はエビナクマブ 15 mg/kg IV を 4 週に 1 回（Q4W）、又はプラセボを IV Q4W 投与する群に無作為化された。DBTP 完了後は全例が 24 週間の非盲検投与期間（OLTP）に移行し、エビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W 投与を受けた。OLTP 終了時には 24 週間の追跡調査期間、又は OLE 試験（R1500-CL-1719 試験）に移行した。24 週間の DBTP 及び単群 OLTP の安全性データを以下に示す。

本試験では 65 例（エビナクマブ群 43 例、プラセボ群 22 例）が無作為化され、治験薬の投与を受けた。65 例中 64 例が 24 週間の DBTP を完了したが、プラセボ群の 1 例は Week 2 に同意を撤回し、試験を早期中止した。DBTP 中、プラセボ群の 1 例が Week 20 の来院時に誤ってエビナクマブの投与を受けた。したがって、安全性解析対象集団の被験者数を、プラセボ群は 22 例から 21 例、エビナクマブ群は 43 例から 44 例に変更した。

計 64 例（100%）の被験者が OLTP においてエビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W 投与を受けた。64 例中 62 例（96.9%）が 24 週間の OLTP を完了した。1 例は妊娠により、1 例は治験実施計画書の不遵守により試験を中止した。

本試験の DBTP の CSR は Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP に示し、OLTP の CSR は Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP に示す。本試験の DBTP 及び OLTP の概要は Module 2.7.6 に示す。

曝露

DBTP 中の投与回数及び曝露期間の平均値は、投与群間で概ね一致し、エビナクマブ群では 24.1 週間で 5.95 回、プラセボ群では 22.8 週間で 5.62 回であった。

OLTP 中の投与回数の平均値（SD）は 5.83 回（0.808）、曝露期間の平均値（SD）は 23.49 週間（3.302）であった。DBTP 中にエビナクマブの投与を受け（DB エビナクマブ群）、OLTP 中も継続して投与を受けた被験者（44 例）の投与回数の平均値（SD）は 11.82 回（0.786）、曝露期間の平均値（SD）は計 47.80 週間（3.382）であった。

有害事象

DBTP 中の TEAE の概要を Table 3 に示し、安全性に関する結論を後述する。

Table 3: R1500-CL-1629 - Overview of Adverse Events During the DBTP (Double-blind Safety Analysis Set)

	Placebo IV Q4W (N=21)	**Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=44)**
Patients with any TEAE	17 (81.0%)	29 (65.9%)
Patients with at least one serious TEAE	0	2 (4.5%) [1]
Patients with at least one TEAE resulting in discontinuation of treatment	0	0
Patients with any TEAE resulting in death	0	0

Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Table 35

OLTP 中の TEAE の概要を Table 4 に示す。計 47 例（73.4%）に TEAE が 1 件以上発現した。死亡又は治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した被験者はいなかった。1 例は妊娠により治験薬の投与を中止した。この被験者は DB エビナクマブ群に属し、OL 期間に治験薬の初回投与を受けてから約 2 週間後に妊娠が確認された。同被験者は、治験薬の投与を中止したが、試験は継続した。満期まで妊娠を継続し、合併症はなく、健康児を出産した。また、胚・胎児毒性や胎児奇形の報告もなかった。妊娠は治験実施計画書に従って TEAE とはみなされないが、適切なデータ収集を行うために AE として情報を収集した。計 7 例（10.9%）に重篤な TEAE が 1 件以上発現した。安全性に関する結論を以下に示す。

Table 4: R1500-CL-1629 - Overview of Adverse Events in Patients Receiving 15 mg/kg IV Q4W Evinacumab During the OLTP (Open-label Safety Analysis Set)

	DB Placebo IV Q4W (N=20)	DB Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=44)	Total (N=64)
Patients with any TEAE	12 (60.0%)	35 (79.5%)	47 (73.4%)
Patients with at least one serious TEAE	0	7 (15.9%)	7 (10.9%)
Patients with at least one TEAE resulting in discontinuation of treatment	0	1 (2.3%)[a]	1 (1.6%)
Patients with any TEAE resulting in death	0	0	0

DB, treatment received during the preceding Double-blind Treatment Period; IV, intravenous(ly); Q4W, every 4 weeks.

[a] One patient discontinued treatment due to pregnancy. Per protocol, pregnancy was not considered a TEAE, but was collected as an AE to ensure appropriate data collection and, thus, is reported in tables that summarize TEAEs resulting in discontinuation of treatment.

Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Table 12

R1500-CL-1629 試験の二重盲検投与期間における安全性に関する結論

- DBTP 中、エビナクマブ群の 65.9%及びプラセボ群の 81.0%の被験者に TEAE が 1 件以上発現した。
- エビナクマブ群の 5%以上の被験者で報告され、プラセボ群より頻度が高かった TEAE（PT 別）は、インフルエンザ様疾患及び鼻漏であった。
- プラセボ群の 5%以上の被験者で報告され、エビナクマブ群より頻度が高かった TEAE（PT 別）は、頭痛、上咽頭炎、歯痛、尿路感染、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加及び筋肉痛であった。
- 死亡又は治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した被験者はいなかった。エビナクマブ群の 2 例（4.5%）では、それぞれ 1 件の重篤な TEAE（尿路性敗血症、自殺企図）が発現した。重篤な TEAE はいずれも治験薬と関連なしと判断された。
- エビナクマブに関連した重篤又は重度の過敏症反応はみられなかった。
- 注入に伴う反応は軽度から中等度であり、頻度は投与群間で概ね同程度であった（エビナクマブ群 6.8%、プラセボ群 4.8%）。いずれの注入に伴う反応も重篤ではなく、被験者が投与を完了するにあたって影響はなかった。
- いずれの一般的なアレルギー事象も、重篤又は重度の事象ではなく、治験薬の投与中止に至った事象もみられなかった。

- エビナクマブ投与は肝臓に関連する TEAE もしくは臨床検査値、筋肉関連事象もしくはクレアチンキナーゼ（CK）の上昇、膵炎、神経認知事象、神経系事象、白内障、NOD、糖尿病合併症、又は免疫複合体疾患といった安全性上の懸念のいずれとも関連はなかった。
- 安全性に関連する臨床検査値、バイタルサイン及び ECG を評価した結果、エビナクマブ群とプラセボ群間に有意差はなかった。

R1500-CL-1629 試験の非盲検投与期間における安全性に関する結論

- 24 週間の OLTP 中に得られた安全性データを評価した結果、エビナクマブの安全性プロファイルは DBTP 中にみられた安全性プロファイルと一致した。
- OLTP 中に 1 件以上の TEAE が発現した被験者は 47 例（73.4%）であった。OL エビナクマブ投与を行った被験者のうち全体の 5%以上に報告された PT は、上咽頭炎と頭痛であった（各 9.4%）。
- 死亡又は治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した被験者はいなかった。1 例は妊娠により治験薬の投与中止に至ったが、試験は継続した。同被験者は満期まで妊娠を継続し、合併症はなく、健康児を出産した。また、胚・胎児毒性や胎児奇形の報告もなかった。
- 計 7 例（10.9%）に重篤な TEAE が 1 件以上発現した（PT 別では、急性心筋梗塞、狭心症、不安定狭心症、うっ血性心不全、冠動脈疾患、腎盂腎炎、心臓処置合併症、頚動脈再狭窄、腎石灰沈着症、大動脈狭窄が各 1 例）。ほとんどの重篤な TEAE の転帰は回復／消失と報告され、いずれの重篤な TEAE も治験薬と関連なしと判断された。
- 一般的なアレルギー事象はいずれも、重篤又は重度ではなく、治験薬の投与中止に至った事象もみられなかった。
- 注入に伴う反応が 3 例で発現し、すべて軽度から中等度であった。1 例を除き、いずれの注入に伴う反応も被験者が投与を完了するにあたって影響を及ぼさなかった。
- エビナクマブ投与はアナフィラキシー反応や肝臓に関連する TEAE もしくは臨床検査値、筋肉関連事象もしくは CK の上昇、膵炎、神経認知事象、神経系事象、白内障、NOD、糖尿病合併症、又は免疫複合体疾患といった安全性上の懸念のいずれとも関連はなかった。
- 安全性に関連する臨床検査値、バイタルサイン及び ECG を評価した結果、エビナクマブに関連した、臨床的意義のある変化はみられなかった。

1.1.4.3. R1500-CL-1719 試験（第 3 相非盲検継続投与試験）

R1500-CL-1719 試験は、12 歳以上の 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検証することを目的とした、進行中の第 3 相、単群、OLE 試験である。この OL 試験では、被験者は最長 4 年間にわたりエビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W 投与を受ける。本試験に登録された被験者は、下記のいずれかから本試験に移行した：

1. R1500-CL-1331 試験（OL）、又は R1500-CL-1629 試験に登録され DBTP 及び OLTP の両方を完了した HoFH 患者
2. エビナクマブ未投与の HoFH 患者
   - 成人 HoFH 患者における PCSK9 阻害薬（アリロクマブ）の有効性及び安全性を評価した DB プラセボ対照試験（R727-CL-1628 試験）を完了した HoFH 患者
   - エビナクマブ又はアリロクマブの試験にこれまで参加したことがない HoFH 患者

データカットオフ日（2022 年 4 月 25 日）までの安全性データを以下に示す。

この試験の結果は、以下の 3 群について示している［注：R1500-CL-1719 試験では、「群」の定義がプール 3（Section 1.1.6.1 を参照）の定義とは異なる］：

- エビナクマブ新規投与群：エビナクマブの投与をこれまで受けたことがない被験者
- エビナクマブ継続投与群：R1500-CL-1331 試験（OL）又は R1500-CL-1629 試験（DBTP 及び OLTP の両方）を完了した後に本試験に移行した被験者
- エビナクマブ投与全体群：エビナクマブ新規投与群と継続投与群の合計

本試験の被験者には、OL 下でエビナクマブを 15 mg/kg IV Q4W で投与した。データカットオフ日時点で 116 例が登録され治験薬の投与を受け、76 例（65.5%）が投与期間を完了した。23 例（19.8%）は投与期間を継続中であり、17 例（14.7%）は投与期間中に試験を中止した。データカットオフ日時点で 83 例（71.6%）が試験を完了し、23 例（19.8%）は試験を継続中であった。他の 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%）］であった。

エビナクマブ未投与の被験者はエビナクマブ新規投与群に含め、エビナクマブ投与歴のある被験者はエビナクマブ継続投与群に含めた。エビナクマブ継続投与群は、R1500-CL-1629 試験から移行した 61 例（52.6%）及び R1500-CL-1331 試験から移行した 9 例（7.8%）で構成された。

本試験の中間 CSR は Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719、本試験の概要は Module 2.7.6 に示す。

曝露

エビナクマブ投与全体群のエビナクマブ投与回数の平均値（SD）は、26.07 回（7.900）、曝露期間の平均値（SD）は 105.65 週間（31.294）であった。

エビナクマブ新規投与群のエビナクマブ投与回数の平均値（SD）は、25.20 回（7.045）、曝露期間の平均値（SD）は 101.65 週間（28.011）であった。エビナクマ曝露期間は 95.7%の被験者で 52 週間以上、34.8%の被験者で 104 週間以上であった。

エビナクマブ継続投与群のエビナクマブ投与回数の平均値（SD）は、26.64 回（8.415）、曝露期間の平均値（SD）は 108.28 週間（33.209）であった。エビナクマブ曝露期間は 94.3%の被験者で 52 週間以上、57.1%の被験者で 104 週間以上であった。

有害事象

TEAE の概要を Table 5 に示し、安全性に関する結論を後述する。

Table 5: R1500-CL-1719 – Overview of Adverse Events in Patients Receiving 15 mg/kg IV Q4W Evinacumab (Safety Analysis Set)

	New Evinacumab (N=46)	Continue Evinacumab (N=70)	Total (N=116)
Patients with at least one TEAE	32 (69.6%)	60 (85.7%)	92 (79.3%)
Patients with at least one serious TEAE	5 (10.9%)	19 (27.1%)	24 (20.7%)
Patients with at least one TEAE resulting in discontinuation of treatment	0	3 (4.3%)	3 (2.6%)[a]
Patients with any TEAE resulting in death	1 (2.2%)	1 (1.4%)	2 (1.7%)

AESI = adverse event of special interest; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] In 2 of the 3 patients, study drug discontinuation was for reported pregnancy that was a protocol-defined AESI for the study
Source: Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Table 27

R1500-CL-1719 試験における安全性に関する結論

- 本試験における安全性プロファイルは、ピボタル第 3 相試験（R1500-CL-1629 試験）を含む先行するエビナクマブの各臨床試験でみられたプロファイルと一致した。最長約 188 週間にわたるエビナクマブへの長期曝露時にも、青年及び成人患者において一貫して良好な安全性プロファイルを示した。
- 全体集団のうち 92 例（79.3%）で TEAE が 1 件以上発現した。
  - エビナクマブ投与全体群で最も多く（被験者の 10%超で）報告された TEAE は PT 別に上咽頭炎（19.8%）、頭痛（16.4%）、インフルエンザ様疾患（13.8%）、コロナウイルス感染（11.2%）、関節痛（11.2%）、悪心（10.3%）及び背部痛（10.3%）であり、いずれも非重篤であった。
  - 2 例以上の被験者で報告された TEAE のうち、治験薬と関連ありとされた事象は、無力症及び頭痛［各 2 例（1.7%）］のみであった。

- 死亡に至った TEAE が 2 例で発現した（心筋梗塞及び心停止）。いずれの TEAE も基礎疾患として HoFH を有していることから、治験薬と関連なしと評価された。
- 1 例では、治験薬の投与中止に至った非重篤な TEAE として頭痛（報告者の用語：右半球の頭痛）が治験薬投与中に発現した。頭痛には非重篤な感覚鈍麻（報告者の用語：右上肢及び右顔面のしびれ感）を合併したが、治験薬と関連なしと評価された。これらの事象について他の疑われる原因として、頭痛の事象の約 2 ヵ月前に発現した基礎／併存疾患（重篤な右シルビウス裂の虚血性脳卒中の TEAE）が考えられた。
- 全体集団のうち 24 例（20.7%）で SAE が発現した。最も多い（2 例以上の被験者で報告された）SAE は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）器官別大分類（SOC）では心臓障害であり、狭心症、不安定狭心症、大動脈弁疾患、冠動脈疾患及び胸痛［各 2 例（1.7%）］が含まれた。いずれの SAE も治験薬と関連なしと評価された。
- アナフィラキシー反応、症候性の治験薬過量投与、追加の検査／処置、及び／又は専門医への紹介を要した神経系事象、膵炎又は免疫複合体疾患といった特に注目すべき有害事象（AESI）が発現した被験者はいなかった。
- 他の AESI［診察及び／又は治療を要したアレルギー反応及び／又は局所注射部位反応を含む一般的なアレルギー事象、注入に伴う反応、トランスアミナーゼ上昇、妊娠、神経認知事象、NOD、糖尿病合併症（既存疾患のある被験者）、筋肉関連事象、白内障］を解析した結果、エビナクマブ投与による新たな安全性上の懸念は特定されなかった。1 例で重篤な急性心筋梗塞が発現し、治験担当医師により注入に伴う反応であると記録されたが、本事象は注入との時間的関連がないことから、治験実施計画書に規定された注入に伴う反応の基準には該当せず、治験薬と関連なしと評価された。
- 妊娠の転帰はすべて健康児の出産であった。妊娠初期（第 1 三半期）に治験薬の投与を受けた可能性のある 3 例及び被験者のパートナー1 例は正期産で健康児を出産し、いずれも先天性異常は報告されなかった。
- 安全性に関連する臨床検査値、バイタルサイン、身体検査所見及び ECG を評価した結果、エビナクマブ関連の臨床的意義のある変化はみられなかった。
- 青年患者集団では、体重及び身長の測定により評価した成長及び発達は、試験登録時点で 12 歳から 18 歳未満の子どもにおいて予測される成長や発達の程度と同様であった。タナー段階によって評価した思春期の発達も、試験対象の青年患者集団の成熟と発達の継続と同程度であった。評価可能な男児患者 7 例中 5 例が Week 72 までにタナー段階第 5 期に達したが、ベースライン時には 1 例であった。評価可能な女児患者 4 例全例が Week 72 までにタナー段階第 4 期に達したが、ベースライン時には 1 例であった。性ステロイドホルモン値及び性腺刺激ホルモン値［卵胞刺激ホルモン（FSH）、黄体形成ホ

ルモン（LH）、エストラジオール及びテストステロン］の変化は、年齢及び性別で予測された値であった。神経認知に関連する TEAE はみられなかった。

1.1.4.4. R1500-CL-17100 試験（3 パートから成る第 3 相、単群、非盲検試験）

R1500-CL-17100 試験は、小児 HoFH 患者（5 歳から 12 歳未満）におけるエビナクマブの有効性、安全性及び PK を評価する進行中の第 3 相、単群、OL 試験で 3 つのパートから成る。この第 3 相試験の主要目的は、小児 HoFH 患者におけるエビナクマブによる LDL-C の低下を示すことである。本試験に登録された被験者は、任意の脂質低下療法を併用することが可能であり、かつ、遺伝子又は臨床基準のいずれかで HoFH の確定診断を受けることで参加可能であった。本試験は以下の 3 つのパートから構成された。

- パート A：第 1b 相、単回投与、PK／薬力学試験［導入期間、スクリーニング期間、単回投与 OLTP と 16 週間の観察期間、及び追跡調査期間の最大 4 期間で構成された（追跡調査期間はパート C に移行しない被験者のみ）］
- パート B：第 3 相、OL、有効性及び安全性試験［導入期間、スクリーニング期間、24 週間の OLTP 及び追跡調査期間の最大 4 期間で構成された（追跡調査期間はパート C に移行しない被験者のみ）］
- パート C：パート A 及びパート B からの継続試験としての第 3 相、OLE、有効性及び安全性試験［48 週間の OLTP 及び 24 週間の追跡調査期間の 2 期間で構成された］

パート A、パート B 及びパート C の以下のデータカットオフ時点の安全性データを以下に示す（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）。

本試験のパート A には計 6 例が登録され、治験薬の投与を受け、パート A を完了した。6 例全例がパート C に移行した。本試験のパート B には計 14 例が登録され、治験薬の投与を受け、パート B を完了した。パート B から計 13 例（92.9%）の被験者がパート C に移行し、他の 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。計 20 例（パート A から 6 例、パート B から 14 例）がパート C において治験薬の投与を受けた。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日時点で 6 例（30.0%）の被験者がパート 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。全体では 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。

本試験の安全性の結果は、パート A については別途報告し、パート B とパート C を併合して報告する。パート B とパート C を併合した結果は累積して報告し、パート A からの被験者のパート C への参加中のデータ及びパート B からの被験者のパート B とパート C への参加中のデータを含める。

本試験の中間 CSR は Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 First- and Second-Step Analysis CSR、本試験の概要は Module 2.7.6 に示す。

曝露

パート A の 6 例全例（100%）が、エビナクマブ 15 mg/kg の単回 IV 投与を受けた。パート B の被験者の治験薬投与回数の平均値（SD）は 6.00 回（0.000）、曝露期間の平均値（SD）は 24.17 週間（0.639）であった。併合集団では、治験薬投与回数の平均値（SD）は 12.75 回（1.482）、曝露期間平均値（SD）は 51.63 週間（5.283）であった。

有害事象

本試験のパート A では、計 6 例中 5 例（83.3%）に TEAE が 1 件以上発現した。SAE、投与中止に至った TEAE、又は死亡が発現した被験者はいなかった。

パート B とパート C の併合データは、パート A からの被験者のパート C への参加中のデータ及びパート B からの被験者のパート B とパート C への参加中のデータを含む。併合集団では計 20 例中 19 例（95.0%）に TEAE が 1 件以上発現した。1 例（5.0%）では SAE が発現したが、投与中止に至った TEAE、又は死亡が発現した被験者はいなかった。

R1500-CL-17100 試験における安全性に関する結論

- パート A において 2 例以上で報告された PT は、ビタミン D 欠乏、咳嗽、口腔咽頭痛及びアレルギー性鼻炎（各 2 例）であった。SAE、治験薬に関連する TEAE、投与中止に至った TEAE、又は死亡が発現した被験者はいなかった。重度と判断された TEAE が発現した被験者もいなかった。
- 全体として、併合集団では 20 例中 19 例（95.0%）に TEAE が 1 件以上発現した。これらの被験者の大多数（80.0%）において、TEAE はエビナクマブとの関連はなかった。1 例（5.0%）では SAE が発現したが、本事象（扁桃炎）は治験薬と関連なしと判断された。投与中止に至った TEAE や死亡が発現した被験者はいなかった。最も多く報告された PT は、COVID-19［20 例中 15 例（75.0%）］及び発熱［20 例中 5 例（25.0%）］であった。
- 3 例（15.0%）に一般的なアレルギー反応の TEAE が発現した。MedDRA 標準検索式（SMQ）による TEAE は発疹［2 例（10.0%）］、アレルギー性結膜炎［1 例（5.0%）］、接触皮膚炎［1 例（5.0%）］及びアレルギー性鼻炎［1 例（5.0%）］であった。一般的なアレルギー反応の TEAE はいずれも非重篤で、治験薬の投与中止に至った事象はみられなかった。接触皮膚炎及び発疹の事象は治験担当医師により治験薬と関連ありと判断され、いずれの事象も追加の評価のために別の医師の診察を受ける必要があったか、治療が必要であった。
- エビナクマブ投与は、アナフィラキシー反応や注入に伴う反応、肝臓に関連する TEAE、神経認知事象、膵炎、NOD 又は代謝機能、腎機能、肝機能の臨床検査値異常といった安全性上の懸念のいずれとも関連はなかった。

- 安全性に関連する臨床検査値、バイタルサイン及び ECG を評価した結果、安全性に関する問題は特定されなかった。
- 体重及び身長の測定により評価した成長及び発達は、5～11 歳の小児で予想される成長や発達の程度と同様であった。タナー段階によって評価した思春期の発達も、予想される程度と同様であり、試験期間中に 20 例中 9 例（45.0%）でタナー段階が 1 段階以上進行した。性ステロイドホルモン値及び性腺刺激ホルモン値（FSH、LH、エストラジオール及びテストステロン）の変化は、年齢及び性別で予想される値であった。神経認知に関連する TEAE はみられなかった。

1.1.5. 他の適応症（難治性高コレステロール血症及び重度高 TG 血症）対象とした試験の要約

他の適応症を対象に実施した 3 試験（R1500-CL-1643 試験、R1500-HTG-1522 試験及び R1500-HTG-20118 試験）について、以下の項目に記述する。これらの試験のデザイン、対象集団、被験者数及び投与レジメンを Table 2 に要約する。

1.1.5.1. R1500-CL-1643 試験（難治性高コレステロール血症患者を対象とした 24 週間の第 2 相、二重盲検、プラセボ対照、用量設定試験）

R1500-CL-1643 試験は、成人原発性高コレステロール血症患者（最大耐量の脂質改善療法にもかかわらず、臨床的 ASCVD を伴う HeFH 又は非 HeFH 患者）におけるエビナクマブの安全性及び有効性を評価した、完了済みの第 2 相、無作為化、DB、プラセボ対照、用量設定試験であった。難治性高コレステロール血症は、臨床的 ASCVD を伴う患者の場合は LDL-C が 70 mg/dL（1.81 mmol/L）以上、臨床的 ASCVD を伴わない患者の場合は LDL-C が 100 mg/dL（2.59 mmol/L）以上と定義する。HoFH 患者と同様に、HeFH 患者における LDL-C 上昇の主な理由は LDLR の機能障害である。本試験は IV（グループ B）及び SC（グループ A）投与レジメンから構成された。IV 投与群（グループ B）の試験デザインは、24 週間の DBTP、48 週間の OLTP 及び治験薬最終投与後の 24 週間の追跡調査期間であった。

グループ B では、106 例中 35 例をエビナクマブ 5 mg/kg IV（Q4W）群、38 例をエビナクマブ 15 mg/kg IV（Q4W）群、33 例をプラセボ IV（Q4W）群に無作為化し、DBTP において投与した。9 例（8.3%）が、DBTP を早期中止した［AE（5 例）、治験実施計画書の不遵守（2 例）、同意の撤回（1 例）及び追跡不能（1 例）］。DBTP 中、エビナクマブ 15 mg/kg 群の 1 例が、DBTP 中のすべての来院時に誤ってエビナクマブ 5 mg/kg の投与を受けた。したがって安全性解析対象集団の被験者数は、15 mg/kg 群で 38 例から 37 例に、5 mg/kg 群で 35 例から 36 例に変更された。

OLTP では、計 96 例が OL 下でエビナクマブ 15 mg/kg Q4W の投与を受けた。CRF によると、計 88 例（91.7%）が OLTP を完了した。OLTP を早期中止した理由は、同意の撤回［4 例（4.2%）］、治験担当医師／治験依頼者の判断［3 例（3.1%）］及び治験実施計画書の不遵守［1 例（1.0%）］で

あった。4 例（4.2%）は、COVID-19 により OLTP を完了しなかった。OLTP において投与を受けた計 96 例中 92 例（95.8%）が試験を完了した。

グループ B（IV 投与群）の被験者における 24 週間の DBTP 中及び OLTP 中の安全性データを以下に示す。24 週間の DBTP 終了時までの IV 投与群全例のデータの第 1 段階解析の詳細な結果を、Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643 IV DBTP CSR に示す。20 週間の追跡調査期間終了時までの OLTP 中の全データを含む IV 投与群全例のデータの第 3 段階解析の詳細な結果を、Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643 IV OLTP CSR Final に示す。本試験の DBTP 中のデータの第 1 段階解析、及び OLTP 中のデータの第 3 段階解析の概要を、Module 2.7.6 に示す。

曝露

DBTP 中の投与回数及び曝露期間の平均値は、グループ B の各投与群間で概ね一致し、15 mg/kg 群では 5.6 回で 22.7 週間、5 mg/kg 群では 5.5 回で 22.2 週間、プラセボ群では 5.8 回で 23.2 週間であった。

エビナクマブ投与全体群の OLTP 中の投与回数の平均値（SD）は 11.41 回（1.593）、治験薬投与期間の平均値（SD）は 45.82 週間（6.428）であった。OLTP 中の最小投与回数は 2 回、治験薬最短投与期間は 8.1 週間であった。

DB エビナクマブ群の被験者の DBTP 中及び OLTP 中の投与回数の平均値（SD）は、DB エビナクマブ 5 mg/kg 群で 15.33 回（5.048）、DB エビナクマブ 15 mg/kg 群で 15.76 回（4.839）であった。DBTP 及び OLTP を通しての治験薬曝露期間の平均値（SD）は、DB エビナクマブ 5 mg/kg 群で 56.56 週間（19.138）、DB エビナクマブ 15 mg/kg 群で 58.28 週間（18.736）であった。

有害事象

TEAE の概要を Table 6（DBTP）及び Table 7（OLTP）に示し、安全性に関する結論を以下に示す。

Table 6: R1500-CL-1643 - Overview of Adverse Events During the DBTP (Double-blind Safety Analysis Set)

	Placebo IV Q4W (N=33)	Evinacumab 5 mg/kg IV Q4W (N=36)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=37)	All Evinacumab (N=73)
Patients with any TEAE	23 (69.7%)	27 (75.0%)	31 (83.8%)	58 (79.5%)
Patients with at least one serious TEAE	1 (3.0%)	2 (5.6%)	6 (16.2%)	8 (11.0%)
Patients with at least one TEAE resulting in discontinuation of treatment	1 (3.0%)	2 (5.6%)	2 (5.4%)	4 (5.5%)
Patients with any TEAE resulting in death	0	0	0	0

Source: Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643 DBTP Table 27

Table 7: R1500-CL-1643 – Overview of Adverse Events During Treatment with Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W in the OLTP (Open-label Safety Analysis Set)

	DB Placebo IV Q4W (N=31)	DB Evinacumab 5 mg/kg IV Q4W (N=32)	DB Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=33)	Total OL Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=96)
Patients with any TEAE	25 (80.6%)	25 (78.1%)	28 (84.8%)	78 (81.3%)
Patients with at least one serious TEAE	4 (12.9%)	3 (9.4%)	2 (6.1%)	9 (9.4%)
Patients with at least one TEAE resulting in discontinuation of treatment	0	0	0	0
Patients with any TEAE resulting in death	0	0	0	0

DB, treatment received in the previous Double-blind Period; IV, intravenous(ly) OL, open-label; OLTP, Open-label Q4W, every 4 weeks; Treatment Period; TEAE, treatment-emergent adverse event
Source: Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643 OLTP Table 11

R1500-CL-1643 試験の 24 週間の二重盲検投与期間における安全性に関する結論

- DBTP 中、エビナクマブ投与全体群の 79.5%（5 mg/kg IV 群の 75.0%及び 15 mg/kg IV 群の 83.8%）、プラセボ群の 69.7%に TEAE が 1 件以上発現した。
- エビナクマブ投与全体群で最も多く報告された TEAE は、上咽頭炎（12.3%：エビナクマブ 5 mg/kg IV 投与群で 8.3%、エビナクマブ 15 mg/kg IV 投与群で 16.2%）、頭痛（9.6%：エビナクマブ 5 mg/kg IV 投与群で 5.6%、エビナクマブ 15 mg/kg IV 投与群で

13.5%）及び筋肉痛（8.2%：エビナクマブ 5 mg/kg IV 投与群で 11.1%、エビナクマブ 15 mg/kg IV 投与群で 5.4%）であった。他の PT はすべてエビナクマブ投与全体群の 5 例以下で報告された。

- プラセボ群で最も多く報告された TEAE は、頭痛（18.2%）、インフルエンザ様疾患及び関節痛（各 9.1%）であった。他の PT はすべて 2 例以下で報告された。
- 死亡に至った TEAE が発現した被験者はいなかった。エビナクマブ 15 mg/kg IV 投与群の 2 例で治験薬を中止した（1 例は神経膠芽細胞腫の重篤な TEAE、1 例はアナフィラキシー反応の重篤な TEAE であった）。エビナクマブ 5 mg/kg IV 群の 2 例で、頭痛及び発疹（各 1 例）の非重篤な TEAE により治験薬を中止した。プラセボ群の 1 例でカルシウム欠乏、関節痛、筋肉痛、頭痛及びそう痒症の TEAE により治験薬を中止した。
- エビナクマブ 15 mg/kg 群の 6 例（16.2%）で、重篤な TEAE が 7 件発現した。エビナクマブ 5 mg/kg 群の 2 例（5.6%）で重篤な TEAE が 4 件発現し、プラセボ群の 1 例（3.0%）で重篤な TEAE が 1 件発現した。重篤な TEAE の PT はすべて、いずれかの投与群の 1 例のみで報告された。エビナクマブ投与全体群で報告された PT は、冠動脈疾患（2 例における 2 件）のほか、腱断裂、高血圧性脳症、失神、末梢動脈閉塞性疾患、脛骨骨折、神経膠芽細胞腫、アナフィラキシー反応、心房細動、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（各 1 例における 1 件）であった。プラセボ群では 1 例で労作性呼吸困難の SAE が報告された（Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643 DBTP Post-text Listing 16.2.7.2a）。
- アナフィラキシー反応がエビナクマブ 15 mg/kg IV 群の 1 例で報告された。失神、動悸、喘息、肥満及び季節性アレルギーの既往のある 5[redacted] 歳女性被験者に、Day 28 におけるエビナクマブ 15 mg/kg の 2 回目の投与時にアナフィラキシー反応が発現した。投与開始後 5 分以内に動悸とめまい感があり、その後胸部圧迫感、腕や脚のピリピリ感、息切れ、そう痒感、温感及び嗜眠が発現した。著しい顔面潮紅や胸部の発赤もみられた。投与は中止された。そう痒が持続したため、併用薬*を経口投与した。本事象は同日に消失したと判断された。治験担当医師により、本事象は中等度で、治験薬と関連ありと評価された。治験薬投与は永続的に中止となった。本事象の詳細を Section 2.1.7.2.1 に示す。
- 注入に伴う反応は軽度から中等度であった。注入に伴う反応はエビナクマブ投与全体群の 8.2%（エビナクマブ 5 mg/kg IV 群の 8.3%、エビナクマブ 15 mg/kg IV 群の 8.1%）で報告され、プラセボ群の 3.0%で報告された。いずれも軽度又は中等度であり、アナフィラキシー反応の 1 件を除き、非重篤と判断された。投与中止に至った事象は、エビナクマブ 5 mg/kg IV 群の 1 例の発疹、及びエビナクマブ 15 mg/kg IV 群の 1 例のアナフィラキシー反応であった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

- エビナクマブ投与は、肝臓に関連する TEAE 又は臨床検査値異常、筋肉関連事象、CK の上昇、膵炎、神経認知事象、神経系事象、白内障、NOD、糖尿病合併症又は免疫複合体疾患といった安全性上の懸念のいずれとも関連はなかった。
- 安全性に関連する臨床検査値、バイタルサイン及び ECG を評価した結果、エビナクマブ群とプラセボ群間に有意差はなかった。

R1500-CL-1643 試験の 48 週間の非盲検投与期間中の安全性に関する結論

- 48 週間の安全性データを評価した結果、エビナクマブの安全性プロファイルは DBTP 中にみられた安全性プロファイルと一致した。
- OLTP 中に TEAE が 1 件以上発現した被験者は 78 例（81.3%）であった。OL エビナクマブ投与全体群の 5%以上の被験者で報告された PT は、上咽頭炎（12.5%）、尿路感染（11.5%）、頭痛（10.4%）、インフルエンザ様疾患（8.3%）、上気道感染（8.3%）、胸痛（5.2%）、疲労（5.2%）、関節痛（5.2%）及び背部痛（5.2%）であった。
- 死亡又は治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した被験者はいなかった。
- OLTP 中に SAE が 1 件以上発現した被験者は 9 例（9.4%）であった。SAE はすべて回復／消失したと報告され、治験薬と関連なしと判断された。
- 3 例に注入に伴う反応が発現したが、すべて重症度は軽度であった。これらの注入に伴う反応のいずれも、被験者が投与を完了するにあたって影響を及ぼさなかった。
- エビナクマブの投与は、アナフィラキシー反応やアレルギー関連事象、肝臓に関連する TEAE もしくは臨床検査値異常、筋肉に関連する事象もしくは CK の上昇、膵炎、神経認知事象、神経系事象、白内障、NOD、糖尿病合併症、又は免疫複合体疾患といった安全性上の懸念のいずれとも関連はなかった。
- 安全性に関連する臨床検査値、バイタルサイン及び ECG を評価した結果、エビナクマブ関連の臨床的意義のある変化は認められなかった。

1.1.5.2. R1500-HTG-1522 試験（重度高 TG 血症患者を対象とした 12 週間の第 2 相、二重盲検、プラセボ対照試験）

R1500-HTG-1522 試験は、AP のリスクがある重度高 TG 血症（HTG）の成人患者におけるエビナクマブの安全性及び有効性を評価した、完了済みの第 2 相、無作為化、プラセボ対照試験であった。本試験には、TG 値が極めて高値で膵炎のリスクがある患者を登録した。試験参加にあたり、2 回以上の評価時点で空腹時血清 TG が 1000 mg/dL（11.3 mmol/L）以上であり、スクリーニング時の空腹時 TG がすべて 500 mg/dL（5.6 mmol/L）以上と記録されていることが必要であった。本試験は、コホート 1 – LPL 経路関連遺伝子のホモ接合体性又は複合ヘテロ接合体性 LOF 型変異保有患者、コホート 2 – LPL 経路関連遺伝子のヘテロ接合体性 LOF 型変異保有患者、コホート 3 – LPL 経

路関連遺伝子の LOF 型変異非保有患者の 3 コホートから構成された。本試験の被験者は、12 週間の DBTP においてエビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W 群又はプラセボ Q4W 群に無作為化された後、全例が 12 週間の単盲検投与期間（SBTP）にエビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W の投与を受け、次に 24 週間の投与終了後追跡調査期間に移行した。

12 週間の DBTP における全例の安全性データ、及び SBTP で継続投与を受け、追跡調査期間に移行した被験者の最終データカットオフ日（2020 年 8 月 25 日）までの安全性データを以下に示す。

全例が DBTP は完了したが SBTP は継続中の時点で、第 1 段階解析を実施した。第 1 段階解析の CSR（2020 年 5 月 31 日に承認済み）の最終化後、コホート割り付けを誤った 2 例について、実際に即して修正を加えた：コホート 2［非家族性高カイロミクロン血症症候群（FCS）］の 1 例をコホート 1（FCS）に移動し、コホート 3（非 FCS、LPL 経路関連遺伝子変異なし）の 1 例をコホート 2（非 FCS、LPL 経路関連遺伝子の一部欠損）に移動した。いずれの被験者も DBTP ではエビナクマブの投与を受けたため、プラセボ群に関する結果に変更はなかった。遺伝子型に基づくこれらの被験者の再割り付けは、第 1 段階解析の CSR に大きな影響を及ぼすことはなく、本試験の全体的な結論の変更にも至らなかった。

計 51 例（98.1%）（エビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W 群が 35 例、プラセボ群が 16 例）が無作為化され、DBTP において治験薬の投与を受けた。うち 4 例（7.8%）は DBTP を完了せず、SBTP に移行しなかった［エビナクマブ群の 2 例は AE により中止し、2 例（各投与群の 1 例ずつ）は追跡不能となった］。

SBTP に登録した 47 例中 43 例（91.5%）が試験を完了した。他 4 例（8.5%）は、SBTP に移行したが、同意の撤回により試験を中止した（追跡調査期間を完了しなかった）。

詳細な試験結果を Module 5.3.5.1 R1500-HTG-1522 First Step Analysis CSR 及び Module 5.3.5.1 R1500-HTG-1522 Final CSR に示す。本試験データの第 1 段階解析及び最終解析の概要を Module 2.7.6 に示す。

曝露

DBTP 中の投与回数及び曝露期間の平均値（SD）は、投与群間で一致し、エビナクマブ群では 2.8 回（0.57）で 11.36 週間（2.340）、プラセボ群では 2.8 回（0.58）で 11.42 週間（2.303）であった。SBTP 中の投与回数及び投与期間の平均値（SD）は、2.7 回（0.67）で 10.78 週間（2.790）であった。

SBTP 中のエビナクマブ投与回数の平均値（SD）は 2.9 回（0.25）、曝露期間の平均値（SD）は 11.93 週間（1.192）であった。投与回数及び曝露期間は、DB 期間の投与群にかかわらず同程度であった。

DB／単盲検下でエビナクマブ投与を受けた被験者群のうち、試験期間（すなわち DBTP 及び SBTP）を通してエビナクマブ 15 mg/kg の投与を受けた被験者のエビナクマブ投与期間の平均値

は、22.4 週間（5.82）であった。DB／単盲検下でエビナクマブ投与を受けた被験者の投与回数及び投与期間は、3 コホートすべてで同程度であった。

有害事象

TEAE の概要を、DBTP については Table 8 に、SBTP については Table 9 に示す。安全性に関する結論を以下に示す。

Table 8: R1500-HTG-1522 – Overview of Adverse Events During the Double-blind Treatment Period (Double-blind Safety Analysis Set)

	Placebo IV Q4W (N=16)	**Evinacumab IV 15 mg/kg Q4W (N=35)**
Patients with at least one TEAE	11 (68.8%)	25 (71.4%)
Patients with at least one serious TEAE	3 (18.8%)	4 (11.4%)
Patients with at least one TEAE resulting in discontinuation of treatment	0	2 (5.7%)
Patients with any TEAE resulting in death	0	0

IV, intravenous(ly); Q4W, every 4 weeks; TEAE, treatment-emergent adverse event
Source: Module 5.3.5.1 R1500-HTG-1522 Table 1

Table 9: R1500-HTG-1522 - Overview of Adverse Events During the Single-blind Treatment Period (Single-blind Safety Analysis Set)

	DB Placebo/SB Evinacumab| IV 15 mg/kg Q4W (N=15)	**DB Evinacumab/ SB Evinacumab IV 15 mg/kg Q4W (N=32)**	**SB Evinacumab Total (N=47)**
Patients with at least one TEAE	13 (86.7%)	25 (78.1%)	38 (80.9%)
Patients with at least one serious TEAE	4 (26.7%)	11 (34.4%)	15 (31.9%)
Patients with at least one TEAE resulting in discontinuation of treatment	0	0	0
Patients with any TEAE resulting in death	0	0	0

DB, Double-blind Period treatment received; IV, intravenous; Q4W, every 4 weeks; SB, Single-blind Period treatment received, TEAE, treatment-emergent adverse event.
Single-blind TEAE period was defined from the day of the first single-blind study treatment administration to the day of the last single-blind study treatment administration + 168 days (24 weeks).
Source: Module 5.3.5.1 R1500-HTG-1522 Table 34

安全性に関する結論

<u>二重盲検投与期間</u>

- エビナクマブ群の計 25 例（71.4%）、及びプラセボ群の 11 例（68.8%）に TEAE が 1 件以上発現した。エビナクマブ群の 2 例以上に発現し、プラセボ群と比べて発現頻度が高

かった（差が 2 例以上であった）TEAE は、腹痛（35 例中 5 例 vs 16 例中 2 例）、頭痛（35 例中 4 例 vs 16 例中 1 例）、便秘（35 例中 3 例 vs 16 例中 0 例）及び腹部不快感、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、背部痛、挫傷、浮動性めまい、帯状疱疹、副鼻腔炎（それぞれ 35 例中 2 例 vs 16 例中 0 例）であった。

- エビナクマブ群の 35 例中 2 例に、投与中止に至った TEAE が発現した（PT 別：インフルエンザ様疾患及び急性膵炎）。プラセボ群では TEAE により投与を中止した被験者はいなかった。
- 死亡に至った TEAE が発現した被験者はいなかった。
- エビナクマブ群の 35 例中 4 例［PT 別：急性膵炎（3 例）、腹痛（1 例）］、及びプラセボ群の 16 例中 3 例［PT 別：急性膵炎（2 例）、腹痛（1 例）］に SAE が発現した。SAE はすべて回復／消失したと報告された。SAE は、急性膵炎 1 件を除き、治験薬と関連なしと判断された。
- TG 値が高値の膵炎患者を対象とした試験では、5 例に膵炎の（AESI でもある）SAE が発現した。これらの事象はすべて 7 日以内に消失した。1 件の事象は治験薬の投与中止に至り、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。その他の事象はすべて治験薬と関連なしと判断された。膵炎が発現した被験者全例において、AP 発現時又は発現直前の TG が 1000 mg/dL 以上であった。これは HTG による AP と一致する。これらの膵炎の事象の詳細については、Module 5.3.5.1 R1500-HTG-1522 Section 5.2.1.1.6.1 を参照のこと。膵炎が発現した被験者の詳細な叙述は Module 5.3.5.1 R1500-HTG-1522 Section 8 に示す。
- 一般的なアレルギー事象のうち重篤又は重度の事象はなく、治験薬の投与中止に至った事象もなかった。
- 注入に伴う反応がエビナクマブ群の 35 例中 1 例、プラセボ群の 16 例中 2 例に発現した。これらの事象のいずれも、被験者が投与を完了するにあたって影響を及ぼさなかった。
- エビナクマブ投与は、アナフィラキシー反応、神経認知事象、妊娠又は症候性の治験薬過量投与といった安全性上の懸念のいずれとも関連はなかった。
- 安全性に関連する臨床検査値、バイタルサイン及び ECG を評価した結果、エビナクマブ関連の臨床的意義のある変化は認められなかった。

単盲検投与期間

- 38 例（80.9%）に TEAE が 1 件以上発現した。被験者の 10%超で報告された PT は、急性膵炎（25.5%）、腹痛（12.8%）及び尿路感染（10.6%）であった。
- 死亡又は投与中止に至った TEAE は発現しなかった。
- 15 例（31.9%）に SAE が 1 件以上発現した。1 例以上で報告された PT は、急性膵炎［12 例（25.5%）］のみであった。いずれの SAE もすべて消失し、治験薬と関連なしと判断された。
- 膵炎の AESI が報告された被験者は 12 例であった。20 件の事象のうち 13 件は、エビナクマブ最終投与の 4 週間後に開始された追跡調査期間中に報告された。事象は独立して判定されず、すべての事象が AP の一般的な診断基準に該当するわけではなかった。エビナクマブ投与から 4 週間以内に発現した AP 症例 7 件中 4 件は、古典的診断基準に該当しなかった。エビナクマブ投与から 4 週間以内に発現し、AP の古典的診断基準に該当した 2 例における 3 件中 1 件は、エビナクマブに対する臨床的意義のある反応がみられなかった FCS 患者において発現した。他の 2 件の AP 事象は、AP 事象の発現前後に TG 値が極めて高値（7406 mg/dL 及び 7814 mg/dL）であり、TG 値を大幅に低下させたとしても AP 事象発現のリスクが高かった同一被験者において発現した。これらの膵炎事象の詳細については Module 5.3.5.1 R1500-HTG-1522 Section 5.2.2.1.6.1 を参照のこと。膵炎が発現した被験者の詳細な叙述は Module 5.3.5.1 R1500-HTG-1522 Section 8 に示す。
- エビナクマブ投与は、一般的なアレルギー事象や注入に伴う反応の安全性上の懸念とは関連しておらず、アナフィラキシー反応、神経認知事象、妊娠、症候性の治験薬過量投与又は NOD は発現しなかった。
- 安全性に関連する臨床検査値、バイタルサイン及び ECG を評価した結果、エビナクマブ関連の臨床的意義のある変化は認められなかった。

1.1.5.3. R1500-HTG-20118 試験（重度高 TG 血症患者を対象とした 52 週間の第 2b 相、二重盲検、プラセボ対照試験）

R1500-HTG-20118 試験は、高 TG 血症に関連する AP を最近発症した高 TG 血症患者を対象とした第 2b 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、国際共同臨床試験である。本臨床試験の主要評価項目は、52 週間の DBTP 中に AP 事象が発現したと 1 回以上判定された被験者の割合である。本臨床試験の被験者は、15 mg/kg Q4W の用量でエビナクマブの IV 投与を受ける。

2022 年 8 月 11 日時点で入手可能であったのは、盲検下で治験薬投与を受けた 4 例のデータのみであった。

被験者の登録が難航していたことから、2022 年 8 月 29 日に治験依頼者は、計 21 例の無作為化後に登録を終了することを決定した。被験者は追跡調査期間に移行した。

1.1.6. 安全性評価計画

安全性評価は、エビナクマブ（5 mg/kg 及び 15 mg/kg）を Q4W で IV 投与したときの併合安全性データを中心とする。エビナクマブの両方の IV 用量を解析に含めて、エビナクマブ投与被験者数を増やし、及びエビナクマブの安全性プロファイルを正確に把握する。15 mg/kg IV Q4W の用法用量は、HoFH の適応に対し今回申請を行う用量であるため、この用法用量のみを対象とした解析も実施する。

1.1.6.1. 統合解析計画

上述の第 2 相及び第 3 相試験は、以下に記載、また Table 10 に要約するとおり、統合データプールに含まれる（R1500-HTG-1522 試験、R1500-HTG-20118 試験及び R1500-CL-17100 試験を除く）。

Table 10: Listing of Studies Contributing to the Integrated (Pooled) Analysis

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

DBTP, Double-blind Treatment Period; IV, intravenous; OLTP, Open-label Treatment Period
[a] The global pool includes exposure data from all IV dose regimens.
[b] Only data from Group B (IV treatment groups) of R1500-CL-1643 are included in this marketing application.

R1500-CL-1643 試験のパート B（IV 投与群）の安全性データは、この試験の DBTP と R1500-CL-1629 試験の DBTP の試験デザイン要素（評価項目、評価スケジュール、共通の CRF など）が類似しているため、統合データプールに含めた。これは、データ統合の一助とすることを目的に事前に計画したことであった。また、HoFH 患者の安全性プロファイルは、難治性高コレステロール血症患者の安全性プロファイルと同様であると予想される。したがって、R1500-CL-1643 試験の累積安全性データから、エビナクマブの安全性プロファイルを理解するための追加データが得られる。

R1500-HTG-1522 試験の安全性データは、HoFH 患者を対象とした本承認申請資料としての統合データプールには含めなかった。本試験の被験者は重度の HTG であり、膵炎のリスクを有する。この

ように疾患特性や併存疾患が異なるため、R1500-HTG-1522 試験の被験者の安全性プロファイルはエビナクマブプログラムの他の試験の被験者における安全性プロファイルとは異なることが予想される。したがって、HoFH 患者集団の統合安全性データの解釈が交絡しないよう、本試験の安全性データは他の試験の安全性データと統合しなかった。本試験の安全性データの概要を Section 1.1.5.2 に示す。

R1500-HTG-20118 試験の安全性データは、患者集団（高 TG 血症に関連する AP）が HoFH とは全く異なるため、HoFH 患者を対象とした本承認申請資料の統合データプールには含めなかった。さらに、データカットオフ日時点で入手可能なデータは限られており、4 例のデータのみであった。本試験の安全性データの概要を Section 1.1.5.3 に示す。

併合データは 12 歳以上の被験者を中心とするが、R1500-CL-17100 試験は 5～11 歳の小児患者を対象としているため、R1500-CL-17100 試験の安全性データは HoFH 患者を対象とした本承認申請資料の統合データプールには含めなかった。本試験の安全性データの概要を Section 1.1.4.4 に示す。

プール 1 - グローバルプール

このプールの目的は、被験者が 1 件以上の試験に参加したことを考慮に入れた上で、各被験者が受けたエビナクマブ IV 投与の累積曝露を正確に把握することであった。このプールに含めた試験は、R1500-CL-1331 試験、R1500-CL-1629 試験（DBTP 及び OLTP）、R1500-CL-1643 試験（グループ B の DBTP 及び OLTP）、並びに R1500-CL-1719 試験であった（Table 10）。

このグローバルプールでは、試験デザインが互いに異なるため、安全性解析は実施しなかった。具体的には、デザインの要素（並行群間比較 vs クロスオーバー、プラセボ対照設定 vs 非設定、投与期間、投与レジメン）が異なるため、報告バイアスが発生して併合安全性解析の解釈に影響を及ぼす可能性があった。

プール 2 - プラセボ対照試験プール

このプールは、安全性統合解析のための主要なプールであった。このプールの目的は、併合プラセボ群のデータをベースとなる有害事象発生率の推定値として用い、薬剤に関連する潜在的な事象を特定することであった。このプールは、治験担当医師、被験者及び治験依頼者が投与群及び脂質の値に対して盲検化されていたこと、曝露期間が投与群間で同程度であったことから、報告バイアスが最も少ないデータを含むと考えられた。

プラセボ対照試験プールは、HoFH 患者を対象とした第 3 相試験（R1500-CL-1629 試験）と、難治性高コレステロール血症患者を対象とした第 2 相試験（R1500-CL-1643 試験）の 24 週間の DBTP のデータを統合したものであった（Table 10）。これら 2 試験の DBTP の試験デザインの要素（評価項目、評価スケジュール、共通の CRF など）は類似しているが、これはデータ統合の目的で事前に計画したことであった。

このプールの安全性データは以下の 3 つの投与群別に要約する。

- プラセボ IV Q4W
- エビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W
- エビナクマブ IV 投与全体群（R1500-CL-1643 試験の 5 mg/kg IV Q4W 投与データ＋R1500-CL-1643 試験と R1500-CL-1629 試験の DBTP の 15 mg/kg IV Q4W 投与データ）

エビナクマブの曝露を受けた被験者数を多く確保し、安全性をより詳細に評価するため、エビナクマブの両 IV 用量をプール 2 に含めた。15 mg/kg IV Q4W の用法用量は HoFH の適応に対し今回申請を行う用量であるため、この用法用量のみを対象とした解析も実施した。

プール 3 – 非対照試験プール

このプールの目的は、OL 下でエビナクマブ投与を受けた被験者の安全性データを組み込み、長期安全性データを示すことであった。

非対照試験プールは、HoFH 患者（R1500-CL-1629 試験及び R1500-CL-1719 試験）、又は難治性高コレステロール血症患者（R1500-CL-1643 試験）の OL 下でのエビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W 投与データを統合したものである（Table 10）。R1500-CL-1629 試験及び R1500 CL-1643 試験の OLTP と、OL 試験である R1500-CL-1719 試験とは試験デザインの要素（評価項目、評価スケジュール、共通の CRF など）が類似しているが、これは OL データ統合の目的で事前に計画したことであった。

OL 試験である R1500-CL-1331 試験から R1500-CL-1719 試験に移行した被験者のデータは、R1500-CL-1331 試験の試験デザインが不均衡なクロスオーバーデザインであり、投与間のウォッシュアウト期間も不十分であったためプール 3 から除外した。そのため各投与経路及びエビナクマブの持ち越し効果を定量化することができなかった。したがって、R1500-CL-1331 試験から R1500-CL-1719 試験に移行した 9 例のデータは、プール 3 に含めなかった。R1500-CL-1331 試験から移行した被験者を含む R1500-CL-1719 試験の全例の安全性データは、R1500-CL-1719 試験の CSR に記載する。R1500-CL-17100 試験の被験者データは、この試験が小児患者集団（5～11 歳の被験者）を対象としているため、プール 3 に含めなかった。

プール 3 の安全性データは以下の投与群別に要約する。

- **エビナクマブ新規投与群**：DBTP ではプラセボ群に無作為化され、R1500-CL-1629 試験及び R1500-CL-1643 試験の OLTP において初めてエビナクマブの投与を受けた被験者、並びに過去のエビナクマブの試験に登録されたことがない R1500-CL-1719 試験の被験者
- **エビナクマブ継続投与群**：R1500-CL-1629 試験又は R1500-CL-1643 試験の DBTP においてエビナクマブの IV 投与を受けていた被験者
- **エビナクマブ 15 mg/kg IV 投与全体群**：上記の 2 群を統合した被験者

プール 3 のエビナクマブ新規投与群の定義は、R1500-CL-1719 試験のエビナクマブ新規投与群とは異なる（Section 1.1.4.3 を参照）。

群の定義が異なる理由は、R1500-CL-1719 試験とプール 3 では解析期間が異なるためである。すなわち、R1500-CL-1719 試験ではこの試験のベースラインからデータカットオフ日までの OL データを解析するため、群の定義は R1500-CL-1719 試験開始時の被験者の状況に基づいている。プール 3 の解析期間には、R1500-CL-1629 試験又は R1500-CL-1643 試験の OLTP 中にエビナクマブの投与を初めて受けた被験者の OL データが含まれるため、群の定義はこれらの試験の OLTP 開始時の被験者の状況に基づいている。

プール 1 及びプール 3 については、登録した全例（全体集団）、スクリーニング時に 18 歳以上の被験者（成人患者集団）及びスクリーニング時に 12 歳以上 18 歳未満の被験者（青年患者集団）の試験結果を、別々の表や図、一覧表（TFL）として作成した。様々な患者集団に共通の TFL には同一の番号を付したが、青年患者集団の TFL の末尾には「A」の文字、成人患者集団の TFL の末尾には「B」の文字を付した。

1.1.6.2. 解析計画

1.1.6.2.1. 安全性解析対象集団

二重盲検安全性解析対象集団（プール 2）：

安全性解析の対象とする DB 安全性解析対象集団には、無作為化された被験者集団のうち、治験薬又はその用量の一部の投与を DB 下で 1 回以上受けた被験者を含めた。被験者の解析は受けた投与（プラセボ IV、エビナクマブ 5 mg/kg IV 又は 15 mg/kg IV Q4W）に従って実施した。さらに：

- 無作為化された被験者のうち、治験薬投与を受けたかどうか不明確な被験者は、無作為化された投与群の安全性解析対象集団に含めた。
- DBTP 中に複数の投与群において治験薬投与を受けた被験者は、実際の投与に基づく解析時にはエビナクマブ群に含めた。エビナクマブの両用量（5 mg/kg IV 及び 15 mg/kg IV）を受けた被験者は、実際の投与に基づく解析時にはエビナクマブ投与回数が最も多かった群に含めた。

非盲検安全性解析対象集団（プール 3）：

安全性解析の対象とする OL 安全性解析対象集団には、無作為化された被験者集団（R1500-CL-1643 試験及び R1500-CL-1629 試験のみが該当）のうち、治験薬又はその用量の一部の投与を OL 下で 1 回以上受けた被験者を含めた。

上述のとおり（Section 1.1.6.1）、R1500-CL-17100 試験の安全性データは HoFH 患者を対象とした本承認申請資料の統合データプールには含めなかった。本試験の安全性データについては、適宜、別途記載する。

1.1.6.2.2. 解析期間

安全性の観察期間は、被験者から同意を取得した時点から始まり、以下の期間を通して継続した。

- **投与前期間**とは、同意文書への署名日から治験薬初回投与の前日までと定義した。
- 該当する場合、**DB TEAE 期間**とは、DB 下での治験薬初回投与日から、OLTP に移行しない被験者の場合は DB 下での治験薬最終投与日の 168 日（24 週間）後まで、又は OLTP に移行する被験者の場合は OL 下での治験薬初回投与の前日までと定義した。
- **OL TEAE 期間**とは、OL 下での治験薬初回投与から OL 下での治験薬最終投与日の 168 日（24 週間）後までと定義した。R1500-CL-1629 試験から OL 試験である R1500-CL-1719 試験に移行する被験者の場合、OL TEAE 期間は R1500-CL-1719 試験での治験薬初回投与の前日で打ち切りとした。
- **投与後期間**とは、各々の TEAE 期間終了の翌日から試験の最終来院日までと定義する。

1.1.6.2.3. 内因性要因の解析

電子 CRF の記録に基づき、以下の内因性要因についてベースライン時の被験者サブグループ別に定義した。

- 性別（男女）
- 人種（白人、黒人、アフリカ系アメリカ人、アジア人、アメリカ先住民又はアラスカ先住民、ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島住民、報告なし、その他）
- 年齢（12 歳～18 歳未満、18 歳以上～65 歳未満、65 歳以上～75 歳未満及び 75 歳以上）
- HoFH

1.1.6.3. 安全性評価及び解析の概要

エビナクマブの非臨床安全性プロファイルを、Module 2.4 非臨床に関する概括評価に要約する。非臨床試験の結果、及び ANGPTL3 の選択的阻害に関する理論上の懸念に基づくと、臨床試験の安全性評価に用いた標準的な手法は、エビナクマブの包括的な安全性評価として妥当と考えられた。安全性は、死亡、その他の SAE 及び AESI を含む AE／個々の試験における中止の理由／臨床検査値（血液学的検査値、血液生化学検査値及び尿検査値）／バイタルサイン／理学的検査所見／ECG の情報を収集することにより評価した。

独立データモニタリング委員会（DMC）は、治験依頼者や治験担当医師から独立した立場の委員で構成され、投与群について盲検化された累積安全性データの正式なレビューを行うことにより、被験者の安全をモニタリングした。必要な場合には、DMC はベネフィット・リスク評価の目的で割り付けコードやその他の必要なデータにアクセスすることが可能であった。DMC は臨床試験の実施

に関する適切な推奨事項を治験依頼者に提供し、試験に登録された被験者の保護と安全の確保、又は試験実施中の試験結果の完全性を確保した。

安全性変数及び各臨床試験を対象に実施した解析を、各試験の CSR に示す。統合安全性データベースに含めた安全性変数を以下に記述し、実施した統計解析を統合安全性概要（ISS）統計解析計画書（Module 5.3.5.3 ISS SAP）に記載する。

1.1.6.3.1. 有害事象

SAE 及び AESI を含む有害事象を、同意文書への署名時から試験終了時まで収集した。治験担当医師が報告したすべての AE を CV イベントも含めて（判断結果にかかわらず）報告し、要約した。

統合臨床データベースの AE の用語は、各試験の CSR で使用したものと同じバージョンの MedDRA バージョン 22.0 を用いてコード化した。AE はすべて下層語、PT、高位語（HLT）、高位グループ語（HLGT）及び関連するプライマリーSOC にコード化した。AE の観察期間を以下のように定義した。各定義は、事象率が誤って高くなる（重複計算する等）リスクを軽減するため、隣接する異なる期間が重複しないことを目的としていた。

- **投与前の AE** は、投与前期間中に発現、悪化又は重篤化した AE である。
- **DB 下及び OL 下の TEAE** は、DBTP 中又は OL TEAE 期間中に発現、悪化又は重篤化した AE である。
- **投与後の AE** は、投与後期間中に発現、悪化又は重篤化した AE である。

AE の統計解析を Module 5.3.5.3 ISS SAP Section 6.6.1 に記述する。

1.1.6.3.2. 特に注目すべき有害事象

文献レビュー、規制当局との協議及び他の脂質低下療法に関する安全性情報の評価に基づき、以下の事象はエビナクマブプログラムにおける潜在的な AESI であると判断した。

- アナフィラキシー反応
- 一般的なアレルギー事象
- 注入に伴う反応
- 肝障害
- 妊娠
- 症候性の治験薬過量投与
- 神経認知事象
- 神経系事象
- 糖尿病の新規発症（NOD）
- 糖尿病又は糖尿病合併症 [a]
- 膵炎
- 白内障
- 免疫複合体疾患
- 筋肉関連事象／CK の上昇

[a] 既往歴に準じて、ベースライン時に糖尿病を有していた被験者

AESI の統計解析を Module 5.3.5.3 ISS SAP Section 6.6.2 に記述する。

1.1.6.3.3. 心血管イベント

臨床イベント委員会（CEC）は、事前に規定された CV イベント及びすべての死亡を（盲検下で）定義、検証及び分類する責任を負った。CEC は、治験依頼者及び治験担当医師から独立した立場の CVD 分野の専門医で構成されていた。治験薬初回投与時から追跡調査来院時までに発現した CV イベントと疑われる事象は、CEC に提出して判定を求めた。CV AE であると判定されたすべての事象は CV イベントと判定された。以下のカテゴリーは CV イベントと判定された事象の転帰の可能性である。

- 冠動脈疾患（CHD）死
- 非致死性心筋梗塞（MI）
- 致死性及び非致死性虚血性脳卒中
- 入院を要する不安定狭心症
- 入院を要するうっ血性心不全
- 虚血による冠動脈血行再建術

1.1.6.3.4. バイタルサイン

バイタルサインには体重、心拍数、呼吸数、体温、収縮期血圧及び拡張期血圧を含めた。実測値、ベースライン値からの変化量及び臨床的に重要な可能性のある異常値（PCSV）を集計した。バイタルサインの統計解析を Module 5.3.5.3 ISS SAP Section 6.6.4 に記述する。

1.1.6.3.5. 12 誘導心電図

心拍数、PR、QRS、RR、補正 QT（間隔）、Fridericia 法で補正した QT 間隔（QTcF）、Bazett 式を用い心拍数で補正した QT 間隔（QTcB）及び QT 間隔を記録した。心電図を評価し、部位ごとに正常又は異常として報告した。ECG パラメータ及び PCSV について要約した。ECG の統計解析を Module 5.3.5.3 ISS SAP Section 6.6.5 に記述する。

1.1.6.3.6. 臨床検査評価

臨床検査として血液分析（血液学的検査、臨床生化学検査及びその他を含む）を実施した。臨床検査値は国際単位系及び米国従来単位系に変換して解析し、関連する正常範囲は中央検査室から提供された。実際の検査値、ベースライン値からの変化量及び PCSV を集計した。PCSV の範囲が設定されていない臨床検査については、中央検査室の正常範囲を適用して範囲外の値を PCSV とした。臨床検査評価の統計解析を Module 5.3.5.3 ISS SAP Section 6.6.3 に記述する。

1.1.6.3.7. その他の変数

統合 SAP に含まれるその他の評価項目を、以下に示す。HbA1c のベースラインからの変化量を除き、これらの評価項目は各試験の CSR に示し、本書では要約しない。

- ベースラインからベースライン後の来院時までの HbA1c（%）の変化率。これらのデータは AESI の結果の項において「糖尿病」の項で考察する。
- 高感度 C-反応性タンパクのベースラインからの経時的な変化率

- HDL-C のベースラインからの経時的な変化率
- アポリポタンパク A1（Apo A1）のベースラインからの経時的な変化率
- アポリポタンパク CIII のベースラインからの経時的な変化率
- Apo B/Apo A1 比のベースラインからの経時的な変化率

1.1.6.3.8. ISS SAP に記載されていない変数

R1500-CL-1719 試験の青年患者、及び R1500-CL-17100 試験の小児患者に関しては、小児及び青年の発達に及ぼすエビナクマブの潜在的影響を、タナー段階、性ホルモン及び全体的な成長（体重及び身長）の評価によってモニタリングした。

1.1.7. 臨床的安全性の概要の構成

エビナクマブプログラムの各試験［R1500-CL-1629 試験（DBTP 及び OLTP）、R1500-CL-1643 試験（IV 投与、DBTP 及び OLTP）、R1500-CL-1719 試験、R1500-CL-17100 試験、R1500-HTG-1522 試験、R1500-CL-1331 試験、並びに R1500-HTG-20118 試験］の安全性の結果を、それぞれ Section 1.1.4.2, Section 1.1.5.1, Section 1.1.4.3, Section 1.1.4.4, Section 1.1.5.2, Section 1.1.4.1 及び Section 1.1.5.3 に簡潔に要約する。

全般的な曝露状況、人口統計学的特性、ベースライン疾患特性、AE 及び他のすべての安全性パラメータに関する各項では、以下から得られたデータの概要を最初に示す。

- R1500-CL-1629 試験（HoFH 患者対象）の DBTP
- R1500-CL-1629 試験（HoFH 患者対象）の OLTP
- プラセボ対照 R1500-CL-1629 試験及び R1500-CL-1643 試験（難治性高コレステロール血症を伴う HeFH 又は非 HeFH 患者対象）の DBTP の統合データであるプール 2
- R1500-CL-1629 試験及び R1500-CL-1643 試験（難治性高コレステロール血症を伴う HeFH 又は非 HeFH 患者対象）の OLTP、及び HoFH 患者を対象とした OL 試験である R1500-CL-1719 試験の統合データであるプール 3。Section 1.1.6.1 に記述するように、R1500-CL-1331 試験から R1500-CL-1719 試験に移行した 9 例のデータは、プール 3 の解析から除外した。
- R1500-CL-1331 試験、R1500-CL-1629 試験（DBTP 及び OLTP）、R1500-CL-1643 試験（グループ B の DBTP 及び OLTP）、並びに R1500-CL-1719 試験の被験者へのエビナクマブ IV 投与による累積曝露量を考慮に入れた統合データであるプール 1。

安全性解析では、エビナクマブ IV 投与全体群（5 mg/kg IV 及び 15 mg/kg IV）とプラセボ群間の差を中心に比較する。安全性プロファイルをより詳細に評価し、潜在的な副作用（ADR）の可能性を特定するため、2 つのエビナクマブ IV 投与群を統合した。全体的な安全性プロファイルは 2 つの

エビナクマブ投与群間で概ね一致したが、5 mg/kg 群の被験者では 15 mg/kg 群の被験者ではみられなかった AE がいくつか発現した。エビナクマブ 15 mg/kg 群のみを対象とした解析も実施したが、プラセボ群と比較してエビナクマブ 15 mg/kg 群にのみ起因する特定の懸念はみられなかった。

プール 3 の OL 安全性データの解析では、エビナクマブ投与全体群のデータ（すなわち DBTP においてプラセボ又はエビナクマブのいずれの投与を受けたかどうか、又は R1500-CL-1719 試験への移行時に未治療であったかどうかにかかわらず、全例のデータ）を中心として実施した。

以下の各項では、プール 3 の結果を、概ね全体集団及び青年患者集団について要約した。被験者のほとんどが成人であったことから、全体集団は成人患者集団の試験結果を概ね反映していた。したがって、全体集団と比較して成人患者集団において意義のある差があった場合のみ考察した。

R1500-CL-17100 試験の所定の安全性パラメータの解析結果も、以下の各項で要約する。

また、日本人患者の安全性データを Section 2.2 に示す。

1.2. 全般的な曝露状況

1.2.1. 内訳

1.2.1.1. R1500-CL-1629 試験

R1500-CL-1629 試験の DBTP では、65 例（100%）の HoFH 患者が無作為化され治験薬の投与を受けた（エビナクマブ群 43 例、プラセボ群 22 例）。プラセボ群の 1 例（1.5%）は中止（同意の撤回）し、64 例（98.5%）は 24 週間の DBTP を完了した（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Table 3）。

R1500-CL-1629 試験の OLTP では、64 例（100%）が OLTP に移行した（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Table 3）。うち 62 例（96.9%）が 24 週間の OLTP を完了した。1 例は OLTP にエビナクマブの投与を 1 回受けた後、妊娠により中止し、1 例は治験実施計画書の不遵守により中止した。

1.2.1.2. プール 1

プール 1 の目的は、被験者が 1 件以上の試験に参加したことを考慮に入れた上で、各被験者が受けたエビナクマブ IV 投与の累積曝露を正確に把握することであった。このプールに含めた試験は、R1500-CL-1331 試験、R1500-CL-1629 試験（DBTP 及び OLTP）、R1500-CL-1643 試験（グループ B の DBTP 及び OLTP）、並びに R1500-CL-1719 試験であった。プール 1 は計 223 例で構成され、内訳はエビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W 投与群 219 例、及びエビナクマブ 5 mg/kg IV Q4W 投与群 36 例であった（Table 14）。

1.2.1.3. プール 2

プール 2 は、無作為化され治験薬の投与を受けたエビナクマブ IV 投与全体群の 116 例で構成され、うち 81 例は 15 mg/kg IV Q4W 投与群であった。プラセボ群は 55 例であった（Table 11）。被験者の大多数は 24 週間の DBTP を完了した。エビナクマブ IV 投与全体群の計 7 例（うち 4 例は 15 mg/kg IV Q4W 投与群）、及びプラセボ群の 3 例は DBTP を完了しなかった。早期中止の理由は、治験実施計画書の不遵守、AE、同意の撤回及び追跡不能であった。

Table 11: Overview of Patient Disposition – Pool 2 Placebo-controlled Studies (All Patients)

	Placebo IV Q4W (N=56)	**Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=82)**	**All Evinacumab IV Doses [1] (N=118)**	**Total (N=362)**
Patients screened (signed informed consent form)				362 (100%)
Screen failure				188 (51.9%)
Patients randomized (IVRS/IWRS)	56 (100%)	82 (100%)	118 (100%)	
Randomized and not treated	1 (1.8%)	1 (1.2%)	2 (1.7%)	
Randomized and treated	55 (98.2%)	81 (98.8%)	116 (98.3%)	
Completed the DBTP (as per CRF)	52 (92.9%)	77 (93.9%)	109 (92.4%)	
Did not complete the DBTP	3 (5.4%)	4 (4.9%)	7 (5.9%)	
Reason for treatment period early discontinuation				
Noncompliance with protocol by the subject	0	2 (2.4%)	2 (1.7%)	
Adverse event	1 (1.8%)	2 (2.4%)	4 (3.4%)	
Pregnancy	0	0	0	
Lack of efficacy	0	0	0	
Decision by the investigator/sponsor	0	0	0	
Withdrawal of consent by subject	1 (1.8%)	0	1 (0.8%)	
Lost to follow-up	1 (1.8%)	0	0	
Death	0	0	0	

DBTP, Double-blind Treatment Period
Double-blind treatment periods of placebo-controlled studies: 1629 and 1643
[1] Evinacumab doses include 5 mg/kg (1643 only) and 15 mg/kg
Source: Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.1.1

1.2.1.4. プール 3

1.2.1.4.1. 全体集団

プール 3 は、HoFH 患者（R1500-CL-1629 試験及び R1500-CL-1719 試験）、又は難治性高コレステロール血症患者（R1500-CL-1643 試験）の OL 下でのエビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W 投与データを統合したものである。プール 3 の全体集団は計 206 例で構成され、エビナクマブ新規投与群は 97 例、エビナクマブ継続投与群は 109 例であった（Table 12）。（CRF によると）被験者の大多数［157 例（76.2%）］は OLTP を完了し、23 例（11.2%）は OLTP を継続中であった。被験者の大多数［168 例（81.6%）］は試験を完了し、23 例（11.2%）は試験を継続中であった。

Table 12: Overview of Patient Disposition – Pool 3 Uncontrolled Studies (All Patients)

n (%)	New Evin [1] (N=97)	Continue Evin [2] (N=109)	Total Evin 15 mg/kg (N=206)
Patients receiving open-label study treatment	97 (100%)	109 (100%)	206 (100%)
Completed the OLTP (as per CRF)	74 (76.3%)	83 (76.1%)	157 (76.2%)
Did not complete the OLTP (as per CRF)	9 (9.3%)	17 (15.6%)	26 (12.6%)
Ongoing in the OLTP	14 (14.4%)	9 (8.3%)	23 (11.2%)
Reason for early discontinuation in open-label treatment period (as per CRF)			
Noncompliance with protocol by the subject	3 (3.1%)	0	3 (1.5%)
Adverse event	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Pregnancy	0	2 (1.8%)	2 (1.0%)
Lack of efficacy	0	0	0
Decision by the investigator/sponsor	5 (5.2%)	9 (8.3%)	14 (6.8%)
Withdrawal of consent by subject	0	4 (3.7%)	4 (1.9%)
Lost to follow-up	0	0	0
Death	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (1.0%)
Study completion status			
Completed the study	78 (80.4%)	90 (82.6%)	168 (81.6%)
Did not complete the study	5 (5.2%)	10 (9.2%)	15 (7.3%)
Ongoing in the study	14 (14.4%)	9 (8.3%)	23 (11.2%)
Reason for early discontinuation from study			
Noncompliance with protocol by the subject	2 (2.1%)	1 (0.9%)	3 (1.5%)

n (%)	New Evin [1] (N=97)	Continue Evin [2] (N=109)	Total Evin 15 mg/kg (N=206)
Adverse event	0	0	0
Pregnancy	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Lack of efficacy	0	0	0
Decision by the investigator/sponsor	2 (2.1%)	3 (2.8%)	5 (2.4%)
Withdrawal of consent by subject	0	3 (2.8%)	3 (1.5%)
Lost to follow-up	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Death	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (1.0%)
Patients from the R1500-CL-1629 study	20 (20.6%)	44 (40.4%)	64 (31.1%)
Patients from the R1500-CL-1643 study	31 (32.0%)	65 (59.6%)	96 (46.6%)
Patients from the R1500-CL-1719 study	46 (47.4%)	0	46 (22.3%)

CRF, Case Report Form; DBTP, double-blind treatment period; OLTP, open-label treatment period.
Open-label periods of studies: 1629, 1643, and 1719 (excluding patients who participated in the 1331 parent study).
[1] Patients who were randomized to placebo in 1629/1643 DBTP and then received evinacumab in OLTP, or evin-naive patients enrolled in 1719.
[2] Patients who were randomized to evinacumab in 1629/1643 DBTP and also received evinacumab in OLTP.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.1.1

1.2.1.4.2. 青年患者集団

プール 3 の青年患者集団は計 14 例で構成され、エビナクマブ新規投与群が 13 例、エビナクマブ継続投与群が 1 例であった（Table 13）。（CRF によると）青年患者の半数［7 例（50.0%）］が OLTP を完了し、5 例（35.7%）は OLTP を継続中であった。計 8 例（57.1%）が試験を完了し、5 例（35.7%）は試験を継続中であった。

Table 13: Overview of Patient Disposition – Pool 3 Uncontrolled Studies (Adolescent Patients)

n (%)	New Evin [1] (N=13)	Continue Evin [2] (N=1)	Total Evin 15 mg/kg (N=14)
Patients receiving open-label study treatment	13 (100%)	1 (100%)	14 (100%)
Completed the OLTP (as per CRF)	7 (53.8%)	0	7 (50.0%)
Did not complete the OLTP (as per CRF)	2 (15.4%)	0	2 (14.3%)
Ongoing in the OLTP	4 (30.8%)	1 (100%)	5 (35.7%)
Reason for early discontinuation in open-label treatment period (as per CRF)			
Noncompliance with protocol by the subject	0	0	0
Adverse event	0	0	0
Pregnancy	0	0	0

n (%)	New Evin [1] (N=13)	Continue Evin [2] (N=1)	Total Evin 15 mg/kg (N=14)
Lack of efficacy	0	0	0
Decision by the investigator/sponsor	2 (15.4%)	0	2 (14.3%)
Withdrawal of consent by subject	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Death	0	0	0
Study completion status			
Completed the study	8 (61.5%)	0	8 (57.1%)
Did not complete the study	1 (7.7%)	0	1 (7.1%)
Ongoing in the study	4 (30.8%)	1 (100%)	5 (35.7%)
Study completion status			
Reason for early discontinuation from study			
Noncompliance with protocol by the subject	0	0	0
Adverse event	0	0	0
Pregnancy	0	0	0
Lack of efficacy	0	0	0
Decision by the investigator/sponsor	1 (7.7%)	0	1 (7.1%)
Withdrawal of consent by subject	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Death	0	0	0
Patients from the R1500-CL-1629 study	1 (7.7%)	1 (100%)	2 (14.3%)
Patients from the R1500-CL-1643 study	0	0	0
Patients from the R1500-CL-1719 study	12 (92.3%)	0	12 (85.7%)

CRF, Case Report Form; DBTP, double-blind treatment period; OLTP, open-label treatment period.
Open-label periods of studies: 1629, 1643, and 1719 (excluding patients who participated in the 1331 parent study).
[1] Patients who were randomized to placebo in 1629/1643 DBTP and then received evinacumab in OLTP, or evin-naive patients enrolled in 1719.
[2] Patients who were randomized to evinacumab in 1629/1643 DBTP and also received evinacumab in OLTP.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.1.1A

1.2.1.5. R1500-CL-17100 試験

本試験のパート A には計 6 例が登録され、治験薬の投与を受け、パート A を完了した。6 例全例がパート C に移行した（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 5.1）。本試験のパート B には計 14 例が登録され、治験薬の投与を受け、パート B を完了した。計 13 例（92.9%）がパート C に移行し、1 例はパート B のデータカットオフ日以降にパート C に移行した。20 例（パート A から移行した 6 例及びパート B から移行した 14 例）がパート C において治験薬の投与を受けた。CRF による

と、中間データカットオフ日（2022 年 6 月 2 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 の投与期間を継続中であった。3 例（15.0%）が本試験を完了し、17 例は本試験を継続中であった。

1.2.2. 曝露

1.2.2.1. R1500-CL-1629 試験

R1500-CL-1629 試験の DBTP 中の治験薬投与回数の平均値（SD）は、エビナクマブ群［5.95 回（0.211）］とプラセボ群［5.62 回（1.161）］で同程度であり、同様に治験薬への曝露期間の平均値（SD）もエビナクマブ群［24.14 週間（1.003）］とプラセボ群［22.78 週間（4.633）］で同程度であった。エビナクマブ群の 38 例（86.4%）及びプラセボ群の 17 例（81.0%）が DBTP を完了し、治験薬への投与期間は 24 週間であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Table 14）。

R1500-CL-1629 試験の OLTP 中の投与回数の平均値（SD）は 5.83 回（0.808）、投与期間の平均値（SD）は 23.49 週間（3.302）であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Post-text Table 14.5.1b）。DBTP 中にエビナクマブ投与を受け、OLTP 中も継続投与を受けた被験者の投与回数の平均値（SD）は 11.82 回（0.786）、投与期間の平均値（SD）は 47.80 週間（3.382）であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Post-text Table 14.5.1c）。

1.2.2.2. プール 1

プール 1 の治験薬への曝露の概要を、Table 14 及び Table 15 に示す。計 223 例がエビナクマブ IV 投与を受け、総投与期間は 4825.1 ヵ月、すなわち 402.1 人年であった。投与回数の平均値（SD）は 23.3 回（11.48）、投与期間の平均値（SD）は 94.08 週間（46.397）であった（Module 5.3.5.3 Pool 1 Table 1.2.1.4）。これらの被験者の大多数［175 例（78.5%）］において、投与期間は 52 週間以上であり、78 例（35.0%）では 104 週間以上、28 例（12.6%）では 156 週間以上であった。これら 223 例のうち 119 例（53.4%）が HoFH を有していた（Module 5.3.5.3 Pool 1 Table 1.1.1.2）。計 113 例（95.0%）の HoFH 患者にエビナクマブを 15 mg/kg IV Q4W で 52 週間以上投与し、78 例（65.5%）に 104 週間以上、28 例（23.5%）に 156 週間以上投与した（Module 5.3.5.3 Pool 1 Table 1.2.4.2）。

Table 14: Patient Exposure by Evinacumab Regimen - Pool 1 Global Pool (Double-blind and Open-label Safety Analysis Set)

	5 mg/kg IV Q4W [1]	15 mg/kg IV Q4W [2]	Any Evinacumab IV
Patients	36	219	223
Total duration of exposure months	183.6	4641.4	4825.1
Total duration of exposure patient-years	15.3	386.8	402.1

Q4W, every 4 weeks.
Double-blind and open-label periods of Phase 2 and 3 studies: 1331, 1629, 1643, and 1719.

Patients from study 1643 can contribute to more than one dose regimen.
Patients from study 1331 are assigned to 15 mg/kg Q4W.
[1] Double-blind period in study 1643.
[2] Double-blind period in studies 1629 and 1643. Open-label period in studies 1331, 1629, 1643, and 1719.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 1 Table 1.2.1.1

Table 15: Duration of Cumulative Evinacumab Exposure – Pool 1 Global Pool (Double-blind and Open-label Safety Analysis Set)

	5 mg/kg IV Q4W [1] (N=36)	**15 mg/kg IV Q4W [2] (N=219)**	**Any Evinacumab IV (N=223)**
Patient-years	15.3	386.8	402.1
Duration of evinacumab exposure			
≥1 day	36 (100%)	219 (100%)	223 (100%)
≥4 weeks	36 (100%)	219 (100%)	223 (100%)
≥8 weeks	34 (94.4%)	218 (99.5%)	220 (98.7%)
≥12 weeks	34 (94.4%)	214 (97.7%)	217 (97.3%)
≥16 weeks	32 (88.9%)	214 (97.7%)	216 (96.9%)
≥20 weeks	32 (88.9%)	213 (97.3%)	216 (96.9%)
≥24 weeks	28 (77.8%)	213 (97.3%)	216 (96.9%)
≥28 weeks	N/A	211 (96.3%)	213 (95.5%)
≥32 weeks	N/A	210 (95.9%)	212 (95.1%)
≥36 weeks	N/A	210 (95.9%)	211 (94.6%)
≥40 weeks	N/A	207 (94.5%)	210 (94.2%)
≥44 weeks	N/A	201 (91.8%)	208 (93.3%)
≥48 weeks	N/A	189 (86.3%)	202 (90.6%)
≥52 weeks	N/A	145 (66.2%)	175 (78.5%)
≥104 weeks	N/A	78 (35.6%)	78 (35.0%)
≥156 weeks	N/A	28 (12.8%)	28 (12.6%)

IV, intravenous(ly); N/A, not applicable; Q4W, every 4 weeks
Double-blind and open-label periods of Phase 2 and 3 studies: 1331, 1629, 1643, and 1719.
Patients from study 1643 can contribute to more than one dose regimen.
Patients from study 1331 were assigned to 15 mg/kg Q4W.
[1] Double-blind period in study 1643.
[2] Double-blind period in studies 1629 and 1643. Open-label period in studies 1331, 1629, 1643, and 1719.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 1 Table 1.2.1.2

1.2.2.3. プール 2

プール 2 の治験薬投与の概要を Table 16 に示す。治験薬の投与回数及び治験薬への投与期間の平均値は、投与群間で同程度であった。DBTP（24 週間の投与期間）を完了した被験者の割合は、エビナクマブ IV 投与全体群では 81.2%、エビナクマブ 15 mg/kg IV 投与群では 82.7%、プラセボ群では 81.5%であった。

Table 16: Summary of Study Treatment Exposure – Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set)

	Placebo IV Q4W (N=54)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=81)	All Evinacumab IV Doses [1] (N=117)
Total number of study treatment infusions			
n	54	81	117
Mean (SD)	5.70 (1.057)	5.80 (0.843)	5.71 (1.018)
Median	6.00	6.00	6.00
Min : Max	1.0 : 6.0	1.0 : 6.0	1.0 : 6.0
Duration of study drug exposure (weeks)			
n	54	81	117
Mean (SD)	23.03 (4.232)	23.50 (3.415)	23.09 (4.105)
Median	24.14	24.14	24.14
Min : Max	4.1 : 25.7	4.1 : 25.7	4.1 : 25.7
Duration of study drug exposure by category [patient, n (%)]			
>=1 day to <4 weeks	0	0	0
>=4 weeks to <8 weeks	2 (3.7%)	1 (1.2%)	3 (2.6%)
>=8 weeks to <12 weeks	0	2 (2.5%)	2 (1.7%)
>=12 weeks to <16 weeks	1 (1.9%)	0	2 (1.7%)
>=16 weeks to <20 weeks	1 (1.9%)	0	0
>=20 weeks to <24 weeks	6 (11.1%)	11 (13.6%)	15 (12.8%)
>=24 weeks	44 (81.5%)	67 (82.7%)	95 (81.2%)

Double-blind treatment periods of placebo-controlled studies: 1629 and 1643
[1] Evinacumab doses include 5 mg/kg (1643 only) and 15 mg/kg
Source: Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.3.1

1.2.2.4. プール 3

1.2.2.4.1. 全体集団

プール 3 の全体集団における治験薬投与の概要を、Table 17 に示す。エビナクマブ投与全体群の治験薬の投与回数の平均値（SD）は 20.04 回（10.166）、治験薬への投与期間の平均値（SD）は 80.97 週間（41.189）であった。計 103 例（50.0%）の投与期間は 52 週間以上、67 例（32.5%）では 104 週間以上であった。

Table 17: Summary of Study Treatment Exposure – Pool 3 Uncontrolled Studies Total Population (Open-label Safety Analysis Set)

	New Evin [1] (N=97)	Continue Evin [2] (N=109)	Total Evin 15 mg/kg (N=206)
Total number of study treatment infusions			
n	97	109	206
Mean (SD)	21.26 (9.325)	18.95 (10.787)	20.04 (10.166)
Median	21.00	12.00	13.50
Min : Max	2.0 : 39.0	2.0 : 41.0	2.0 : 41.0
Duration of study drug exposure (weeks)			
n	97	109	206
Mean (SD)	85.91 (37.648)	76.57 (43.806)	80.97 (41.189)
Median	84.14	48.29	53.57
Min : Max	8.1 : 156.0	8.1 : 163.9	8.1 : 163.9
Duration of study drug exposure by category [patient, n (%)]			
≥ 24 weeks	96 (99.0%)	105 (96.3%)	201 (97.6%)
≥ 52 weeks	61 (62.9%)	42 (38.5%)	103 (50.0%)
≥ 104 weeks	30 (30.9%)	37 (33.9%)	67 (32.5%)
≥ 156 weeks	1 (1.0%)	5 (4.6%)	6 (2.9%)

Max, maximum; min, minimum; SD, standard deviation.
Open-label periods of studies: 1629, 1643, and 1719 (excluding patients who participated in the 1331 parent study).
[1] Patients who were randomized to placebo in 1629/1643 DBTP and then received evinacumab in OLTP, or evin-naive patients enrolled in 1719.
[2] Patients who were randomized to evinacumab in 1629/1643 DBTP and also received evinacumab in OLTP.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.3.1

1.2.2.4.2. 青年患者集団

プール 3 の青年患者集団における治験薬投与の概要を、Table 18 に示す。エビナクマブ投与全体群の治験薬の投与回数の平均値（SD）は 24.07 回（6.391）、治験薬への投与期間の平均値（SD）は 97.22 週間（25.362）であった。

Table 18: Summary of Study Treatment Exposure – Pool 3 Uncontrolled Studies Adolescent Population (Open-label Safety Analysis Set)

	New Evin [1] (N=13)	Continue Evin [2] (N=1)	Total Evin 15 mg/kg (N=14)
Total number of study treatment infusions			
n	13	1	14
Mean (SD)	22.92 (4.924)	39.00 (.)	24.07 (6.391)
Median	22.00	39.00	22.00
Min : Max	18.0 : 36.0	39.0 : 39.0	18.0 : 39.0
Duration of study drug exposure (weeks)			
n	13	1	14
Mean (SD)	92.63 (19.395)	157.00 (.)	97.22 (25.362)
Median	88.29	157.00	88.29
Min : Max	75.3 : 145.1	157.0 : 157.0	75.3 : 157.0
Duration of study drug exposure by category [patient, n (%)]			
≥24 weeks	13 (100%)	1 (100%)	14 (100%)
≥52 weeks	13 (100%)	1 (100%)	14 (100%)
≥104 weeks	2 (15.4%)	1 (100%)	3 (21.4%)
≥156 weeks	0	1 (100%)	1 (7.1%)

Evin, evinacumab; max, maximum; min, minimum; SD, standard deviation
Open-label periods of studies: 1629, 1643, and 1719 (excluding patients who participated in the 1331 parent study).
[1] Patients who were randomized to placebo in 1629/1643 DBTP and then received evinacumab in OLTP, or evin-naive patients enrolled in 1719.
[2] Patients who were randomized to evinacumab in 1629/1643 DBTP and also received evinacumab in OLTP.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.3.1A

1.2.2.5. R1500-CL-17100 試験

パート A の 6 例全例（100%）が、エビナクマブ 15 mg/kg の単回 IV 投与を受けた（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 5.6）。パート B とパート C の併合データには、パート A の被験者のパート C への参加中のデータが含まれ、パート B の被験者のパート B とパート C への参加中のデータが含まれた。併合集団の被験者の投与回数の平均値（SD）は 12.75 回（1.482）、治験薬への投与期間の平均値（SD）は 51.63 週間（5.283）であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Table 17）。

1.3. 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1. ベースライン時の人口統計学的特性

1.3.1.1. R1500-CL-1629 試験

R1500-CL-1629 試験の DBTP では、投与群間で男性被験者と女性被験者は均等に分布していた（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Table 6）。無作為化した被験者のベースライン時の年齢の平均（SD）は 41.7 歳（15.54）、範囲は 12～75 歳、中央値は 41.0 歳であった。各投与群で 1 例ずつ、計 2 例が青年であった。エビナクマブの投与を受けた 8 例（18.6%）は 65 歳以上であったが、プラセボの投与を受けた被験者は全員 65 歳未満であった。人種別では白人［48 例（73.8%）］が多く、次にアジア人［10 例（15.4%）］であり、非ヒスパニック又は非ラテン系は 58 例（89.2%）であった。

R1500-CL-1629 試験の OLTP では、64 例中 30 例が男性、34 例が女性であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Table 6）。無作為化した被験者のベースライン時の年齢の平均（SD）は 41.7 歳（15.66）、範囲は 12～75 歳、中央値は 40.5 歳であった。2 例が青年であった。被験者の大半（87.5%）は 65 歳未満であった。人種別では白人［47 例（73.4%）］が多く、次に本邦からのアジア人被験者［10 例（15.4%）］であり、非ヒスパニック又は非ラテン系は 57 例（89.1%）であった。体重の平均（SD）は 73.0 kg（20.53）、体格指数（BMI）の平均（SD）は 25.7 kg/m^2（5.79）であった。

1.3.1.2. プール 2

プール 2 についてベースライン時の人口統計学的特性を Table 19 に示す。無作為化した被験者のベースライン時の年齢の平均（SD）は 49.7 歳（14.32）、範囲は 12～76 歳、中央値は 52.0 歳であった。青年患者は 2 例であり、エビナクマブ 15 mg/kg 群とプラセボ群で各 1 例であった。65 歳以上の被験者は 27 例（15.8%）であった。人種別では白人が多く［142 例（83.0%）］、非ヒスパニック又は非ラテン系は 152 例（88.9%）、欧州からの被験者は 83 例（48.5%）、北米からの被験者は 55 例（32.3%）であった。人口統計学的特性はいずれも投与群間で均衡がとれていた。

Table 19: Summary of Demographics – Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set)

	Placebo IV Q4W (N=54)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=81)	All Evinacumab IV Doses [1] (N=117)	Total (N=171)
Age (years)				
n	54	81	117	171
Mean (SD)	48.3 (14.78)	47.8 (15.07)	50.3 (14.13)	49.7 (14.32)

	Placebo IV Q4W (N=54)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=81)	All Evinacumab IV Doses [1] (N=117)	Total (N=171)
Median	50.0	49.0	53.0	52.0
Min : Max	12 : 76	15 : 75	15 : 75	12 : 76
Age group (years) [n (%)]				
n	54	81	117	171
>=12 to <18	1 (1.9%)	1 (1.2%)	1 (0.9%)	2 (1.2%)
>=18 to <45	21 (38.9%)	31 (38.3%)	35 (29.9%)	56 (32.7%)
>=45 to <65	25 (46.3%)	37 (45.7%)	61 (52.1%)	86 (50.3%)
>=65 to <75	5 (9.3%)	11 (13.6%)	19 (16.2%)	24 (14.0%)
>=75	2 (3.7%)	1 (1.2%)	1 (0.9%)	3 (1.8%)
Age group (years) [n (%)]				
N	54	81	117	171
<65	47 (87.0%)	69 (85.2%)	97 (82.9%)	144 (84.2%)
>=65	7 (13.0%)	12 (14.8%)	20 (17.1%)	27 (15.8%)
Sex [n (%)]				
n	54	81	117	171
Male	25 (46.3%)	39 (48.1%)	52 (44.4%)	77 (45.0%)
Female	29 (53.7%)	42 (51.9%)	65 (55.6%)	94 (55.0%)
Race [n (%)]				
n	54	81	117	171
White	43 (79.6%)	66 (81.5%)	99 (84.6%)	142 (83.0%)
Black or African American	2 (3.7%)	2 (2.5%)	2 (1.7%)	4 (2.3%)
Asian	5 (9.3%)	6 (7.4%)	7 (6.0%)	12 (7.0%)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
Not Reported	0	2 (2.5%)	2 (1.7%)	2 (1.2%)
Other	4 (7.4%)	5 (6.2%)	7 (6.0%)	11 (6.4%)
Ethnicity [n (%)]				
n	54	81	117	171
Hispanic or Latino	3 (5.6%)	4 (4.9%)	11 (9.4%)	14 (8.2%)
Not Hispanic or Latino	50 (92.6%)	73 (90.1%)	102 (87.2%)	152 (88.9%)

	Placebo IV Q4W (N=54)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=81)	All Evinacumab IV Doses [1] (N=117)	Total (N=171)
Not Reported	1 (1.9%)	4 (4.9%)	4 (3.4%)	5 (2.9%)
Site region				
n	54	81	117	171
Europe	28 (51.9%)	41 (50.6%)	55 (47.0%)	83 (48.5%)
Japan	4 (7.4%)	6 (7.4%)	6 (5.1%)	10 (5.8%)
North America	16 (29.6%)	22 (27.2%)	39 (33.3%)	55 (32.2%)
Rest of World	6 (11.1%)	12 (14.8%)	17 (14.5%)	23 (13.5%)
Weight (kg)				
n	54	81	117	171
Mean (SD)	77.6 (18.58)	78.1 (17.86)	79.1 (17.09)	78.6 (17.53)
Median	76.1	76.3	77.8	76.3
Min : Max	48 : 151	42 : 124	42 : 124	42 : 151
Height (cm)				
n	54	81	117	171
Mean (SD)	169.0 (10.89)	167.7 (8.93)	167.7 (8.84)	168.1 (9.52)
Median	166.0	167.0	167.0	166.0
Min : Max	151 : 199	148 : 187	148 : 190	148 : 199
BMI (kg/m^2)				
n	54	81	117	171
Mean (SD)	27.2 (5.78)	27.6 (5.66)	27.9 (5.35)	27.7 (5.48)
Median	25.7	27.2	27.4	27.1
Min : Max	16 : 40	18 : 46	18 : 46	16 : 46
BMI group (kg/m^2)				
n	54	81	117	171
<30	39 (72.2%)	56 (69.1%)	79 (67.5%)	118 (69.0%)
>=30	15 (27.8%)	25 (30.9%)	38 (32.5%)	53 (31.0%)

Double-blind treatment periods of placebo-controlled studies: 1629 and 1643.
[1] Evinacumab doses include 5 mg/kg (1643 only) and 15 mg/kg.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.2.1

1.3.1.3. プール 3

1.3.1.3.1. 全体集団

プール 3 の全体集団についてベースライン時の人口統計学的特性を Table 20 に示す。被験者のベースライン時の年齢の平均（SD）は 46.2 歳（16.10）、範囲は 12～76 歳、中央値は 49.0 歳であった。青年患者は 14 例であり、エビナクマブ継続投与群で 1 例、エビナクマブ新規投与群で 13 例であった。65 歳以上の被験者は 27 例（13.1%）であった。人種別では白人が多く［164 例（79.6%）］、非ヒスパニック又は非ラテン系は 180 例（87.4%）、欧州からの被験者は 102 例（49.5%）、北米からの被験者は 61 例（29.6%）であった。

Table 20: Summary of Demographics – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Total Population)

	New Evin [1] (N=97)	**Continue Evin [2] (N=109)**	**Total Evin 15 mg/kg (N=206)**
Age (years)			
n	97	109	206
Mean (SD)	41.8 (16.70)	50.1 (14.55)	46.2 (16.10)
Median	43.0	53.0	49.0
Min : Max	12 : 76	15 : 75	12 : 76
Age group (years) [n (%)]			
n	97	109	206
≥12 to <18	13 (13.4%)	1 (0.9%)	14 (6.8%)
≥18 to <45	42 (43.3%)	35 (32.1%)	77 (37.4%)
≥45 to <65	35 (36.1%)	53 (48.6%)	88 (42.7%)
≥65 to <75	6 (6.2%)	19 (17.4%)	25 (12.1%)
≥75	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (1.0%)
Age group (years) [n (%)]			
n	97	109	206
<65	90 (92.8%)	89 (81.7%)	179 (86.9%)
≥65	7 (7.2%)	20 (18.3%)	27 (13.1%)
Sex [n (%)]			
n	97	109	206
Male	50 (51.5%)	50 (45.9%)	100 (48.5%)
Female	47 (48.5%)	59 (54.1%)	106 (51.5%)
Race [n (%)]			
n	97	109	206

	New Evin [1] (N=97)	Continue Evin [2] (N=109)	Total Evin 15 mg/kg (N=206)
White	71 (73.2%)	93 (85.3%)	164 (79.6%)
Black or African American	4 (4.1%)	2 (1.8%)	6 (2.9%)
Asian	8 (8.2%)	6 (5.5%)	14 (6.8%)
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0
Not Reported	7 (7.2%)	2 (1.8%)	9 (4.4%)
Other	7 (7.2%)	6 (5.5%)	13 (6.3%)
Ethnicity [n (%)]			
n	97	109	206
Hispanic or Latino	4 (4.1%)	10 (9.2%)	14 (6.8%)
Not Hispanic or Latino	85 (87.6%)	95 (87.2%)	180 (87.4%)
Not Reported	8 (8.2%)	4 (3.7%)	12 (5.8%)
Unknown	0	0	0
Site Region [n (%)]			
North America	25 (25.8%)	36 (33.0%)	61 (29.6%)
South America	0	0	0
Europe	53 (54.6%)	49 (45.0%)	102 (49.5%)
Asia and Pacific	8 (8.2%)	10 (9.2%)	18 (8.7%)
Africa	11 (11.3%)	13 (11.9%)	24 (11.7%)
Rest of World	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Weight (kg)			
n	97	109	206
Mean (SD)	74.5 (18.78)	78.0 (16.50)	76.3 (17.66)
Median	72.4	76.0	75.0
Min : Max	44 : 151	42 : 124	42 : 151
Height (cm)			
n	97	109	206
Mean (SD)	168.9 (10.70)	167.7 (8.78)	168.3 (9.73)
Median	168.0	167.0	167.3
Min : Max	146 : 199	148 : 190	146 : 199
BMI (kg/m^2)			
n	97	109	206

	New Evin [1] (N=97)	Continue Evin [2] (N=109)	Total Evin 15 mg/kg (N=206)
Mean (SD)	26.01 (5.658)	27.57 (5.118)	26.83 (5.422)
Median	24.60	27.30	26.05
Min : Max	16.3 : 39.8	17.7 : 46.4	16.3 : 46.4
BMI group (kg/m^2) [n(%)]			
n	97	109	206
<30	74 (76.3%)	77 (70.6%)	151 (73.3%)
≥30	23 (23.7%)	32 (29.4%)	55 (26.7%)

BMI, body mass index; DBTP, double-blind treatment period; max, maximum; min, minimum; OLTP, open-label treatment period; SD, standard deviation
Open-label periods of studies: 1629, 1643, and 1719 (excluding patients who participated in the 1331 parent study).
[1] Patients who were randomized to placebo in 1629/1643 DBTP and then received evinacumab in OLTP, or evin-naive patients enrolled in 1719.
[2] Patients who were randomized to evinacumab in 1629/1643 DBTP and also received evinacumab in OLTP.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.2.1

1.3.1.3.2. 青年患者集団

プール 3 の青年患者集団についてベースライン時の人口統計学的特性を Table 21 に示す。被験者のベースライン時の年齢の平均（SD）は 14.4 歳（1.82）、範囲は 12～17 歳、中央値は 15.0 歳であった。人種別では白人が多く［7 例（50.0%）］、非ヒスパニック又は非ラテン系は 12 例（85.7%）、欧州からの被験者は 8 例（57.1%）であった。

Table 21: Summary of Demographics – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Adolescent Population)

	New Evin [1] (N=13)	Continue Evin [2] (N=1)	Total Evin 15 mg/kg (N=14)
Age (years)			
N	13	1	14
Mean (SD)	14.3 (1.89)	1[redacted] (.)	14.4 (1.82)
Median	15.0	1[redacted]	15.0
Min : Max	12 : 17	1[redacted] : 1[redacted]	12 : 17
Age group (years) [n (%)]			
N	13	1	14
>=12 to <18	13 (100%)	1 (100%)	14 (100%)
Age group (years) [n (%)]			
N	13	1	14
<65	13 (100%)	1 (100%)	14 (100%)

	New Evin [1] (N=13)	Continue Evin [2] (N=1)	Total Evin 15 mg/kg (N=14)
Sex [n (%)]			
N	13	1	14
Male	[redacted]	[redacted]	9 (64.3%)
Female	[redacted]	[redacted]	5 (35.7%)
Race [n (%)]			
N	13	1	14
White	[redacted]	[redacted]	7 (50.0%)
Black or African American	[redacted]	[redacted]	1 (7.1%)
Asian	[redacted]	[redacted]	3 (21.4%)
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0
Not Reported	[redacted]	[redacted]	1 (7.1%)
Other	[redacted]	[redacted]	2 (14.3%)
Ethnicity [n (%)]			
N	13	1	14
Hispanic or Latino	0	0	0
Not Hispanic or Latino	[redacted]	[redacted]	12 (85.7%)
Not Reported	[redacted]	[redacted]	2 (14.3%)
Unknown	0	0	0
Site Region [n (%)]			
North America	0	0	0
South America	0	0	0
Europe	[redacted]	[redacted]	8 (57.1%)
Asia and Pacific	[redacted]	[redacted]	2 (14.3%)
Africa	[redacted]	[redacted]	4 (28.6%)
Rest of World	0	0	0
Weight (kg)			
N	13	1	14
Mean (SD)	57.6 (13.88)	[redacted]	58.3 (13.54)
Median	54.8	[redacted]	57.3
Min : Max	45 : 94	[redacted]	45 : 94
Height (cm)			

	New Evin [1] (N=13)	Continue Evin [2] (N=1)	Total Evin 15 mg/kg (N=14)
N	13	1	14
Mean (SD)	166.7 (12.22)	[redacted]	167.6 (12.27)
Median	166.0	[redacted]	168.0
Min : Max	146 : 191	[redacted]	146 : 191
BMI (kg/m^2)			
N	13	1	14
Mean (SD)	20.36 (3.206)	[redacted]	20.39 (3.082)
Median	20.20	[redacted]	20.25
Min : Max	16.3 : 28.9	[redacted]	16.3 : 28.9
BMI group (kg/m^2) [n(%)]			
N	13	1	14
<30	13 (100%)	1 (100%)	14 (100%)

BMI, body mass index; DBTP, double-blind treatment period; max, maximum; min, minimum; OLTP, open-label treatment period; SD, standard deviation
Open-label periods of studies: 1629, 1643, and 1719 (excluding patients who participated in the 1331 parent study).
[1] Patients who were randomized to placebo in 1629/1643 DBTP and then received evinacumab in OLTP, or evin-naive patients enrolled in 1719.
[2] Patients who were randomized to evinacumab in 1629/1643 DBTP and also received evinacumab in OLTP.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.2.1A

1.3.1.4. R1500-CL-17100 試験

R1500-CL-17100 試験において、8 例（40.0%）が男児、12 例（60.0%）が女児であった。併合集団のベースラインでの年齢の平均（SD）は 9.0 歳（1.84）、範囲は 5 歳以上 12 歳未満、中央値は 9.0 歳であった。5 歳以上 10 歳未満は 11 例（55.0%）、10 歳以上 12 歳未満は 9 例（45.0%）であった。

人種別では白人［14 例（70.0%）］及び非ヒスパニック又は非ラテン系が多かった。体重の平均（SD）は 37.9 kg（13.08）、BMI の平均（SD）は 18.8 kg/m^2（4.19）であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1700 Table 7）。

1.3.2. ベースライン時の疾患特性

1.3.2.1. ベースライン時の脂質パラメータ

1.3.2.1.1. R1500-CL-1629 試験

R1500-CL-1629 試験に参加した被験者全体において、ベースライン時の LDL-C 計算値の平均値（SD）は 255.1 mg/dL（165.21）（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Table 8）又は 6.6 mmol/L（4.28）（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.4.13）であった。

ほとんどの被験者（90.7%）で LDL-C が 100 mg/dL 以上（2.59 mmol/L 以上）であり、55.4%の被験者では 190 mg/dL 以上（4.91 mmol/L 以上）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、投与群間で大きな差はなかった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Table 8, Table 9）。

1.3.2.1.2. プール 2

プール 2 の被験者全体において、ベースライン時の LDL-C 計算値の平均値（SD）は 186.5 mg/dL（122.37）（Module 5.3.5.3. Pool 2 Table 1.2.3）又は 4.8 mmol/L（3.17）であった。ほとんどの被験者（84.8%）は LDL-C が 100 mg/dL 以上（2.59 mmol/L 以上）であり、33.3%の被験者は 190 mg/dL 以上（4.91 mmol/L 以上）であった（Module 5.3.5.3. Pool 2 Table 1.2.4）。ベースライン時の定量的及び定性的脂質パラメータに、投与群間で大きな差はなかった。

1.3.2.1.3. プール 3

1.3.2.1.3.1. 全体集団

プール 3 の全体集団において、ベースライン時の LDL-C 計算値の平均値（SD）は 205.7 mg/dL（126.35）（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.2.3.1）又は 5.3 mmol/L（3.27）であり（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.2.3.2）、エビナクマブ継続投与群では 190.3 mg/dL（129.67）［4.9 mmol/L（3.36）］、エビナクマブ新規投与群では 223.2 mg/dL（120.76）［5.8 mmol/L（3.13）］であった。

1.3.2.1.3.2. 青年患者集団

プール 3 の青年集団全体において、ベースライン時の LDL-C 計算値の平均値（SD）は 300.4 mg/dL（100.49）（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.2.3.1A）又は 7.8 mmol/L（2.60）（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.2.3.2A）であり、エビナクマブ継続投与群では 401.0 mg/dL（10.4 mmol/L）、エビナクマブ新規投与群では 292.7 mg/dL（100.17）［7.6 mmol/L（2.59）］であった。

1.3.2.1.4. R1500-CL-17100 試験

パート A では、ベースライン時の LDL-C 計算値の平均値（SD）は 391.0（222.14）mg/dL（10.1［5.75］mmol/L）、併合集団（パート B とパート C）では 301.9 mg/dL（149.10）［7.8（3.86）mmol/L］であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1700 Table 8, Table 9）。

1.3.2.2. 高コレステロール血症の既往歴

1.3.2.2.1. R1500-CL-1629 試験

R1500-CL-1629 試験では、すべての被験者が試験登録前に HoFH と診断されており、遺伝子型に基づく診断は 44 例（67.7%）、臨床基準に基づく診断は 21 例（32.3%）であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Table 11）。*LDLR* 又は *LRLDAP1* 対立遺伝子がヌル／ヌル変異と分類された被験者は 21 例（32.3%）、ネガティブ／ネガティブ変異と分類された被験者は 12 例（18.5%）であっ

た（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Table 10）。ほとんどの被験者がベースライン時にスタチンを使用しており（エビナクマブ群で 95.3%、プラセボ群で 90.9%）、ほとんどが高用量のスタチンによる治療を受けていた（エビナクマブ群で 79.1%、プラセボ群で 72.7%）（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Table 13）。スタチン以外で使用率が高かった脂質低下療法は、PCSK9 阻害薬［50 例（76.9%）］、エゼチミブ［49 例（75.4%）］、アフェレシス［22 例（33.8%）］であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.4.9a）。14 例はベースラインでロミタピドを使用していた（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Table 13）。投与群間で、脂質低下療法の種類に実質的な差はなかった。

被験者は、DBTP と OLTP を通じて安定した基礎治療としての脂質低下療法を受けていることが求められた。DBTP の 65 例中 64 例が 24 週間の OLTP に移行したため、この集団ではベースライン時の脂質低下療法は同じであった。

1.3.2.2.2. プール 2

プール 2 では、HeFH、HoFH 及び非 FH の診断を受けていた被験者はそれぞれ 50.3%、38.0%及び 11.7%であった（Table 22）。

Table 22: Summary of Disease Characteristics – Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set)

	Placebo IV Q4W (N=54)	**Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=81)**	**All Evinacumab IV Doses [1] (N=117)**	**Total (N=171)**
Type of hypercholesterolemia				
Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH)	26 (48.1%)	31 (38.3%)	60 (51.3%)	86 (50.3%)
Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH)	21 (38.9%)	44 (54.3%)	44 (37.6%)	65 (38.0%)
Non-Familial Hypercholesterolemia (non-FH)	7 (13.0%)	6 (7.4%)	13 (11.1%)	20 (11.7%)
Time from hypercholesterolemia diagnosis (years)				
n	47	75	104	151
Mean (SD)	11.4 (12.97)	12.4 (13.51)	12.4 (13.48)	12.1 (13.29)
Median	5.5	6.0	6.1	6.1
Q1 : Q3	1.3 : 21.1	1.4 : 22.8	1.5 : 21.9	1.4 : 21.1
Min : Max	0 : 41	0 : 48	0 : 50	0 : 50

Double-blind treatment periods of placebo-controlled studies: 1629 and 1643
[1] Evinacumab doses include 5 mg/kg (1643 only) and 15 mg/kg
Source: Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.2.2

プール 2 では、ベースライン時に 87.1%の被験者がスタチンを使用しており、61.4%は高用量のスタチンによる治療を受けていた（Table 23）。ほとんどの被験者では PCSK9 阻害薬（88.9%）やエゼチミブ（52.0%）などの、スタチン以外の脂質低下療法が追加されていた。

Table 23: Lipid-Lowering Treatments at Baseline - Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set)

Number of patients with	Placebo IV Q4W (N=54)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=81)	All Evinacumab IV Doses [1] (N=117)	Total (N=171)
Any statin	47 (87.0%)	74 (91.4%)	102 (87.2%)	149 (87.1%)
Taking high intensity statin	30 (55.6%)	57 (70.4%)	75 (64.1%)	105 (61.4%)
Atorvastatin daily dose (mg)				
10	0	2 (2.5%)	2 (1.7%)	2 (1.2%)
20	1 (1.9%)	0	0	1 (0.6%)
40	9 (16.7%)	12 (14.8%)	15 (12.8%)	24 (14.0%)
80	5 (9.3%)	21 (25.9%)	25 (21.4%)	30 (17.5%)
Other doses	0	2 (2.5%)	3 (2.6%)	3 (1.8%)
Rosuvastatin daily dose (mg)				
5	0	1 (1.2%)	1 (0.9%)	1 (0.6%)
10	1 (1.9%)	0	1 (0.9%)	2 (1.2%)
20	6 (11.1%)	8 (9.9%)	11 (9.4%)	17 (9.9%)
40	10 (18.5%)	15 (18.5%)	23 (19.7%)	33 (19.3%)
Other doses	5 (9.3%)	2 (2.5%)	4 (3.4%)	9 (5.3%)
Any non-statin LLT	52 (96.3%)	81 (100%)	116 (99.1%)	168 (98.2%)
Any LLT	52 (96.3%)	81 (100%)	116 (99.1%)	168 (98.2%)
Ezetimibe	28 (51.9%)	46 (56.8%)	61 (52.1%)	89 (52.0%)
Lomitapide	3 (5.6%)	11 (13.6%)	11 (9.4%)	14 (8.2%)
PCSK9 inhibitor [2]	47 (87.0%)	71 (87.7%)	105 (89.7%)	152 (88.9%)

Double-blind treatment periods of placebo-controlled studies: 1629 and 1643
Note: High intensity statin corresponds to atorvastatin 40 or 80 mg daily or rosuvastatin 20 to 40 mg daily.
[1] Evinacumab doses include 5 mg/kg (1643 only) and 15 mg/kg
[2] Praluent (alirocumab) or Repatha (evolocumab)
Source: Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.2.10

1.3.2.2.3. プール 3

1.3.2.2.3.1. 全体集団

プール 3 では、HeFH、HoFH 及び非 FH の診断を受けていた被験者はそれぞれ 38.3%、53.4%及び 8.3%であった（Table 24）。

Table 24: Summary of Disease Characteristics – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Total Population)

	New Evin [1] (N=97)	**Continue Evin [2] (N=109)**	**Total Evin 15 mg/kg (N=206)**
Type of hypercholesterolemia			
Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH)	25 (25.8%)	54 (49.5%)	79 (38.3%)
Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH)	66 (68.0%)	44 (40.4%)	110 (53.4%)
Non-Familial Hypercholesterolemia (non-FH)	6 (6.2%)	11 (10.1%)	17 (8.3%)
Time from hypercholesterolemia diagnosis (years)			
n	91	98	189
Mean (SD)	13.1 (12.65)	12.9 (13.72)	13.0 (13.18)
Median	9.0	7.6	8.1
Q1 : Q3	2.3 : 21.4	1.4 : 23.1	2.0 : 21.8
Min : Max	0 : 48	0 : 50	0 : 50

Max, maximum; min, minimum; SD, standard deviation
Open-label periods of studies: 1629, 1643, and 1719 (excluding patients who participated in the 1331 parent study).
[1] Patients who were randomized to placebo in 1629/1643 DBTP and then received evinacumab in OLTP, or evin-naive patients enrolled in 1719.
[2] Patients who were randomized to evinacumab in 1629/1643 DBTP and also received evinacumab in OLTP.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.2.2

プール 3 では、ベースライン時に 89.8%の被験者がスタチンを使用しており、67.0%は高用量のスタチンによる治療を受けていた（Table 25）。ほとんどの被験者では PCSK9 阻害薬（79.1%）やエゼチミブ（59.7%）などの、スタチン以外の脂質低下療法が追加されていた。

Table 25: Lipid-Lowering Treatments at Baseline – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Total Population)

Number of patients with	New Evin [1] (N=97)	Continue Evin [2] (N=109)	Total Evin 15 mg/kg (N=206)
Any statin	88 (90.7%)	97 (89.0%)	185 (89.8%)
Taking high intensity statin	66 (68.0%)	72 (66.1%)	138 (67.0%)
Atorvastatin daily dose (mg)			
10	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
20	2 (2.1%)	0	2 (1.0%)
40	8 (8.2%)	15 (13.8%)	23 (11.2%)
80	17 (17.5%)	25 (22.9%)	42 (20.4%)
Other doses	0	2 (1.8%)	2 (1.0%)
Rosuvastatin daily dose (mg)			
5	1 (1.0%)	3 (2.8%)	4 (1.9%)
10	3 (3.1%)	1 (0.9%)	4 (1.9%)
20	14 (14.4%)	9 (8.3%)	23 (11.2%)
40	24 (24.7%)	23 (21.1%)	47 (22.8%)
Other doses	6 (6.2%)	2 (1.8%)	8 (3.9%)
Any non-statin LLT	92 (94.8%)	108 (99.1%)	200 (97.1%)
Any LLT other than nutraceuticals	92 (94.8%)	108 (99.1%)	200 (97.1%)
Ezetimibe	64 (66.0%)	59 (54.1%)	123 (59.7%)
Lomitapide	11 (11.3%)	11 (10.1%)	22 (10.7%)
PCSK9 inhibitor [3]	66 (68.0%)	97 (89.0%)	163 (79.1%)
Nutraceuticals	0	0	0

DBTP, double-blind treatment period; LLT, lipid-lowering treatment; OLTP, open-label treatment period.
Open-label periods of studies: 1629, 1643, and 1719 (excluding patients who participated in the 1331 parent study).
Note: High-intensity statin corresponds to atorvastatin 40 or 80 mg daily or rosuvastatin 20 to 40 mg daily.
[1] Patients who were randomized to placebo in 1629/1643 DBTP and then received evinacumab in OLTP, or evin-naive patients enrolled in 1719.
[2] Patients who were randomized to evinacumab in 1629/1643 DBTP and also received evinacumab in OLTP.
[3] Praluent (alirocumab) or Repatha (evolocumab).
Source: Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.2.11

1.3.2.2.3.2. 青年患者集団

プール 3 の青年患者集団では、100%の被験者が HoFH の診断を受けていた（Table 26）。

Table 26: Summary of Disease Characteristics – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Adolescent Population)

	New Evin [1] (N=13)	Continue Evin [2] (N=1)	Total Evin 15 mg/kg (N=14)
Type of hypercholesterolemia			
Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH)	0	0	0
Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH)	13 (100%)	1 (100%)	14 (100%)
Non-Familial Hypercholesterolemia (non-FH)	0	0	0
Time from hypercholesterolemia diagnosis (years)			
n	13	1	14
Mean (SD)	9.1 (4.01)	15.4 (.)	9.6 (4.20)
Median	11.0	15.4	11.1
Q1 : Q3	5.1 : 11.8	15.4 : 15.4	5.1 : 12.3
Min : Max	3 : 15	15 : 15	3 : 15

DBTP, double-blind treatment period; OLTP, open-label treatment period; SD, standard deviation.
Open-label periods of studies: 1629, 1643, and 1719 (excluding patients who participated in the 1331 parent study).
[1] Patients who were randomized to placebo in 1629/1643 DBTP and then received evinacumab in OLTP, or evin-naive patients enrolled in 1719.
[2] Patients who were randomized to evinacumab in 1629/1643 DBTP and also received evinacumab in OLTP.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.2.2A

プール 3 の青年患者集団では、ベースライン時に 100%の被験者がスタチンを使用しており、71.4%が高用量のスタチンによる治療を受けていた（Table 27）。ほとんどの被験者では PCSK9 阻害薬（42.9%）やエゼチミブ（71.4%）などの、スタチン以外の脂質低下療法が追加されていた。

Table 27: Lipid-Lowering Treatments at Baseline – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Adolescent Population)

Number of patients with	New Evin [1] (N=13)	Continue Evin [2] (N=1)	Total Evin 15 mg/ kg (N=14)
Any statin	13 (100%)	1 (100%)	14 (100%)
Taking high intensity statin	9 (69.2%)	1 (100%)	10 (71.4%)
Atorvastatin daily dose (mg)			
10	0	0	0
20	0	0	0
40	0	1 (100%)	1 (7.1%)
80	3 (23.1%)	0	3 (21.4%)
Other doses	0	0	0
Rosuvastatin daily dose (mg)			
5	1 (7.7%)	0	1 (7.1%)
10	2 (15.4%)	0	2 (14.3%)
20	3 (23.1%)	0	3 (21.4%)
40	1 (7.7%)	0	1 (7.1%)
Other doses	2 (15.4%)	0	2 (14.3%)
Any non-statin LLT	12 (92.3%)	1 (100%)	13 (92.9%)
Any LLT other than nutraceuticals	12 (92.3%)	1 (100%)	13 (92.9%)
Ezetimibe	9 (69.2%)	1 (100%)	10 (71.4%)
Lomitapide	1 (7.7%)	0	1 (7.1%)
PCSK9 inhibitor [3]	5 (38.5%)	1 (100%)	6 (42.9%)
Nutraceuticals	0	0	0

DBTP, double-blind treatment period; LLT, lipid-lowering treatment; OLTP, open-label treatment period.
Open-label periods of studies: 1629, 1643, and 1719 (excluding patients who participated in the 1331 parent study).
Note: High intensity statin corresponds to atorvastatin 40 or 80 mg daily or rosuvastatin 20 to 40 mg daily.
[1] Patients who were randomized to placebo in 1629/1643 DBTP and then received evinacumab in OLTP, or evin-naive patients enrolled in 1719.
[2] Patients who were randomized to evinacumab in 1629/1643 DBTP and also received evinacumab in OLTP.
[3] Praluent (alirocumab) or Repatha (evolocumab)
Source: Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.2.11A

1.3.2.2.4. R1500-CL-17100 試験

R1500-CL-17100 試験では、100%の被験者が HoFH と診断されていた（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 5.4.3.6）。

パート A では、ベースライン時に 6 例全例（100%）がスタチンを使用しており、6 例中 4 例（66.7%）は高用量のスタチンによる治療を受けていた。スタチン以外の脂質低下療法で使用率が高かったのはエゼチミブ［6 例（100%）］であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Table 14）。

併合集団（パート B とパート C）では、ベースライン時に 20 例中 18 例（90.0%）が何らかのスタチンを使用しており、20 例中 10 例（50.0%）が高用量のスタチンによる治療を受けていた。スタチン以外の脂質低下療法で使用率が高かったのはエゼチミブ［19 例（95.0%）］であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Table 14）。

1.3.2.3. 心血管疾患の既往歴

1.3.2.3.1. R1500-CL-1629 試験

R1500-CL-1629 試験では、既往歴は HoFH 集団と一致しており、報告が多かった既往歴は CVD に関連していた。計 59 例（90.8%）に HoFH の他に CV の既往歴及び／又は CVD のリスク因子があり、HoFH 患者の重症度と一致していた（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.4.30）。半数強の被験者（52.3%）に CHD［急性 MI、無症候性 MI、（慢性安定もしくは不安定）狭心症又は冠動脈血行再建術と定義］の既往があった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Table 12）。全体として投与群間に、HoFH 以外の CVD 及び／又はリスク因子の有無、若しくは重症度分類に実質的な差はなかった。

1.3.2.3.2. プール 2

プール 2 では、90.6%の被験者に HoFH の他に CV の既往歴及び／又は CVD のリスク因子があった（Table 28）。半数以上の被験者（58.5%）に、CHD［急性 MI、無症候性 MI、（慢性安定もしくは不安定）狭心症、又は冠動脈血行再建術と定義］の既往があった。過去もしくは直近で喫煙習慣があった被験者、又は直近で飲酒習慣があった被験者の割合は投与群間で均衡がとれていた（Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.2.6）。

Table 28: Medical History of Specific Interest: Coronary Heart Disease and Coronary Disease Risk Equivalents – Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set)

	Placebo IV Q4W (N=54)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=81)	All Evinacumab IV Doses [1] (N=117)	Total (N=171)
Patients with any cardiovascular history/risk factors	51 (94.4%)	72 (88.9%)	104 (88.9%)	155 (90.6%)
Coronary heart disease (CHD)	37 (68.5%)	43 (53.1%)	63 (53.8%)	100 (58.5%)
Acute myocardial infarction	19 (35.2%)	20 (24.7%)	30 (25.6%)	49 (28.7%)
Silent myocardial infarction	0	0	0	0
Angina (chronic stable or unstable)	21 (38.9%)	28 (34.6%)	44 (37.6%)	65 (38.0%)
Coronary revascularization procedure	31 (57.4%)	35 (43.2%)	50 (42.7%)	81 (47.4%)
CHD risk equivalents	8 (14.8%)	19 (23.5%)	24 (20.5%)	32 (18.7%)
Peripheral arterial disease (PAD)	1 (1.9%)	11 (13.6%)	14 (12.0%)	15 (8.8%)
Ischemic stroke	2 (3.7%)	5 (6.2%)	6 (5.1%)	8 (4.7%)
Chronic kidney disease (CKD)	1 (1.9%)	1 (1.2%)	1 (0.9%)	2 (1.2%)
Known history of diabetes mellitus (type 1 or 2) and 2 or more additional risk factors	5 (9.3%)	4 (4.9%)	6 (5.1%)	11 (6.4%)
History of ankle-brachial index <= 0.9	0	0	0	0
History of hypertension	5 (9.3%)	4 (4.9%)	6 (5.1%)	11 (6.4%)
History of microalbuminuria or macroalbuminuria	0	0	1 (0.9%)	1 (0.6%)
History of proliferative diabetic retinopathy	0	0	0	0
Known family history of premature CHD	5 (9.3%)	4 (4.9%)	6 (5.1%)	11 (6.4%)
Categorization of cardiovascular (CV) risk factors				
Very high CV risk [2]	39 (72.2%)	47 (58.0%)	69 (59.0%)	108 (63.2%)
High CV risk [3]	15 (27.8%)	34 (42.0%)	48 (41.0%)	63 (36.8%)

Double-blind treatment periods of placebo-controlled studies: 1629 and 1643
[1] Evinacumab doses include 5 mg/kg (1643 only) and 15 mg/kg.
[2] Very high CV risk patients are defined as patients with CHD or CHD risk equivalents.
[3] High CV risk patients are defined as patients without very high CV risk.

1.3.2.3.3. プール 3

1.3.2.3.3.1. 全体集団

プール 3 では、92.7%の被験者に HoFH の他に CV の既往歴及び／又は CVD のリスク因子があった（Table 29）。半数以上の被験者（54.9%）に、CHD［急性 MI、無症候性 MI、（慢性安定もしくは不安定）狭心症、又は冠動脈血行再建術と定義］の既往があった。半数以上の被験者（61.2%）は喫煙歴がなく、54.9%は直近の飲酒習慣がなかった（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.2.6）。

Table 29: Medical History of Specific Interest: Coronary Heart Disease and Coronary Disease Risk Equivalents – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Total Population)

n (%)	New Evin [1] (N=97)	Continue Evin [2] (N=109)	Total Evin 15 mg/kg (N=206)
Patients with any cardiovascular history/risk factors	93 (95.9%)	98 (89.9%)	191 (92.7%)
CHD	55 (56.7%)	58 (53.2%)	113 (54.9%)
Acute myocardial infarction	23 (23.7%)	28 (25.7%)	51 (24.8%)
Silent myocardial infarction	0	0	0
Angina (chronic stable or unstable)	28 (28.9%)	41 (37.6%)	69 (33.5%)
Coronary revascularization procedure	48 (49.5%)	45 (41.3%)	93 (45.1%)
CHD risk equivalents	13 (13.4%)	24 (22.0%)	37 (18.0%)
Peripheral arterial disease	4 (4.1%)	13 (11.9%)	17 (8.3%)
Ischemic stroke	3 (3.1%)	7 (6.4%)	10 (4.9%)
Chronic kidney disease	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (1.0%)
Known history of diabetes mellitus (type1 or 2) and 2 or more additional risk factors	6 (6.2%)	6 (5.5%)	12 (5.8%)
History of ankle-brachial index ≤0.9	0	0	0
History of hypertension	6 (6.2%)	6 (5.5%)	12 (5.8%)
History of microalbuminuria or macroalbuminuria	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
History of proliferative diabetic retinopathy	0	0	0
Known family history of premature CHD	6 (6.2%)	6 (5.5%)	12 (5.8%)
Categorization of CV risk factors			
Very high CV risk [3]	59 (60.8%)	64 (58.7%)	123 (59.7%)
High CV risk [4]	38 (39.2%)	45 (41.3%)	83 (40.3%)

CHD, coronary heart disease; CV, cardiovascular; DBTP, double-blind treatment period; OLTP, open-label treatment period.
Open-label periods of studies: 1629, 1643, and 1719 (excluding patients who participated in the 1331 parent study).
[1] Patients who were randomized to placebo in 1629/1643 DBTP and then received evinacumab in OLTP, or evin-naive patients enrolled in 1719.
[2] Patients who were randomized to evinacumab in 1629/1643 DBTP and also received evinacumab in OLTP.
[3] Very high CV risk patients are defined as patients with CHD or CHD risk equivalents.
[4] High CV risk patients are defined as patients without very high CV risk.

Source: Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.2.9

1.3.2.3.3.2. 青年患者集団

プール 3 の青年患者集団では、85.7%の被験者に HoFH の他に CV の既往歴及び／又は CVD のリスク因子があり（Table 30）、21.4%に CHD があった。ほとんどの被験者（92.9%）は喫煙歴がなく、92.9%は直近の飲酒習慣がなかった（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.2.6A）。

Table 30: Medical History of Specific Interest: Coronary Heart Disease and Coronary Disease Risk Equivalents – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Adolescent Population)

n (%)	New Evin [1] (N=13)	Continue Evin [2] (N=1)	Total Evin 15 mg/kg (N=14)
Patients with any cardiovascular history/risk factors	12 (92.3%)	0	12 (85.7%)
CHD	3 (23.1%)	0	3 (21.4%)
Acute myocardial infarction	1 (7.7%)	0	1 (7.1%)
Silent myocardial infarction	0	0	0
Angina (chronic stable or unstable)	1 (7.7%)	0	1 (7.1%)
Coronary revascularization procedure	3 (23.1%)	0	3 (21.4%)
CHD risk equivalents	0	0	0
Peripheral arterial disease	0	0	0
Ischemic stroke	0	0	0
Chronic kidney disease (CKD)	0	0	0
Known history of diabetes mellitus (type 1or 2) and 2 or more additional risk factors	0	0	0
History of ankle-brachial index ≤0.9	0	0	0
History of hypertension	0	0	0
History of microalbuminuria or macroalbuminuria	0	0	0
History of proliferative diabetic retinopathy	0	0	0
Known family history of premature CHD	0	0	0
Categorization of CV risk factors			
Very high CV risk [3]	3 (23.1%)	0	3 (21.4%)

High CV risk [4]	10 (76.9%)	1 (100%)	11 (78.6%)

CHD, coronary heart disease; CV, cardiovascular; DBTP, double-blind treatment period; OLTP, open-label treatment period.
Open-label periods of studies: 1629, 1643, and 1719 (excluding patients who participated in the 1331 parent study).
[1] Patients who were randomized to placebo in 1629/1643 DBTP and then received evinacumab in OLTP, or evin-naive patients enrolled in 1719.
[2] Patients who were randomized to evinacumab in 1629/1643 DBTP and also received evinacumab in OLTP.
[3] Very high CV risk patients are defined as patients with CHD or CHD risk equivalents.
[4] High CV risk patients are defined as patients without very high CV risk.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.2.9A

1.3.2.3.4. R1500-CL-17100 試験

R1500-CL-17100 では CVD の既往歴のデータは収集しなかった。

1.3.3. 併用薬

1.3.3.1. R1500-CL-1629 試験

R1500-CL-1629 試験では、すべての被験者が併用薬の使用歴があるか又は試験時に併用していた。最も使用率の高い薬物療法は脂質低下療法であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Tables 14.4.38, 14.4.41a, 14.4.42a）。本試験に参加した被験者は複数の治療を受けている患者集団であり、ほとんどの被験者は 3 種類以上の脂質低下療法を使用していた。被験者が使用していた脂質低下療法の種類について投与群間で特筆すべき差はなかった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.4.41a）。

1.3.3.2. プール 2

プール 2 では、ほぼすべての被験者が併用薬を使用しており、最も使用率の高い薬物療法は脂質低下療法であった［エビナクマブ IV 投与全体群で 116 例（99.1%）、エビナクマブ 15 mg/kg IV 投与群で 81 例（100%）、プラセボ群で 53 例（98.1%）］（Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.2.14）。使用率の高い併用脂質低下療法は、アリロクマブ、エゼチミブ及びエボロクマブであった。被験者が使用していた脂質低下療法の種類について投与群間で特筆すべき差はなかった。

1.3.3.3. プール 3

1.3.3.3.1. 全体集団

プール 3 では、ほぼすべての被験者が併用薬を使用しており、最も使用率の高い薬物療法は脂質改善療法であった（エビナクマブ投与全体群で 99.0%）（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.2.13, Table 1.2.14）。使用率の高い併用脂質低下療法は、エゼチミブ（63.1%）、アリロクマブ（52.4%）、ロスバスタチン（36.9%）、アトルバスタチン（31.6%）及びエボロクマブ（29.1%）であった。

1.3.3.3.2. 青年患者集団

プール 3 の青年患者集団では、すべての被験者が併用薬を使用しており、最も使用率が高い薬物療法は脂質改善療法であった（エビナクマブ投与全体群で 100%）（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.2.13A, Table 1.2.14A）。使用率の高い併用脂質低下療法は、エゼチミブ（100%）、ロスバスタチン（64.3%）及びエボロクマブ（42.9%）であった。

1.3.3.4. R1500-CL-17100 試験

パート A では、6 例全員（100%）が併用薬を使用していた。最も使用率が高い薬物療法は脂質改善療法で、ロスバスタチン（50%）が最も多かった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 5.5）。併合集団［パート A の被験者がパート C 参加中のデータ（パート C のデータのみ）及びパート B の被験者がパート B とパート C 参加中のデータ］では、20 例全例（100%）が試験中に少なくとも 1 種類の併用薬を使用していた。使用率が高い薬物療法はその他の脂質改善薬であり（100%）、エゼチミブが最も多かった（95.0%）。

2. 有害事象

2.1. 有害事象の解析

2.1.1. 有害事象の概要

2.1.1.1. R1500-CL-1629 試験

R1500-CL-1629 試験の DBTP で 1 件以上の TEAE が発現した被験者は、エビナクマブ群で 29 例（65.9%）、プラセボ群で 17 例（81.0%）であった。死亡又は治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した被験者はいなかったが、重篤な TEAE がエビナクマブ群の 2 例（4.5%）に各 1 件発現した（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Table 35）。いずれの SAE も治験薬と関連なしと判断され、治験薬の投与中止には至らなかった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Listing 16.2.7.2a）。

R1500-CL-1629 試験の OLTP では、1 件以上の TEAE が発現した被験者は 47 例（73.4%）であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Table 12）。死亡又は治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した被験者はいなかった。1 件以上の重篤な TEAE が発現した被験者は 7 例（10.9%）であったが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。1 例が妊娠し治験薬が中止された。治験実施計画書に従い妊娠は TEAE とは判断されないが、データの適切な収集のために AE として収集されたため TEAE 要約表に報告する。

2.1.1.2. プール 2

プール 2 では、TEAE が発現した被験者の割合は投与群間で均衡がとれていた（各投与群で約 74%）（Table 31）。重篤な TEAE が 1 件以上発現した被験者の割合は、エビナクマブ IV 投与全体群で 8.5%、15 mg/kg IV 投与群で 9.9%、プラセボ群で 1.9%であった。重篤な TEAE については Section 2.1.6 で考察する。治験薬の投与中止に至った TEAE が 1 件以上発現した被験者の割合はエビナクマブ IV 投与全体群で 3.4%、15 mg/kg IV 投与群で 2.5%、プラセボ群で 1.9%であった。治験薬の永続的な中止に至った TEAE については Section 2.1.7.1 で考察する。

Table 31: Overview of Treatment-Emergent Adverse Events – Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set)

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

Double-blind treatment periods of placebo-controlled studies: 1629 and 1643

MedDRA (Version 22.0) coding dictionary applied. TEAE: Treatment Emergent Adverse Events
[1] Evinacumab doses include 5 mg/kg (1643 only) and 15 mg/kg.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.4.1.1

2.1.1.3. プール 3

2.1.1.3.1. 全体集団

プール 3 の全体集団では、1 件以上の TEAE が発現した被験者はエビナクマブ投与全体群で 166 例（80.6%）であった（Table 32）。TEAE が発現した被験者の割合は、エビナクマブ継続投与群（86.2%）と、プール 2 のプラセボ群（74.1%）及びエビナクマブ IV 投与全体群（74.4%）の間で同等であった（Table 31）。治験薬の投与中止に至った TEAE が 3 例に発現し、死亡は 2 例に発現した。3 例が妊娠し治験薬の投与中止に至った。1 件以上の重篤な TEAE が発現した被験者は 34 例（16.5%）であったが、いずれも治験薬と関連なしと判断された（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Listing 16.2.7.1b; Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643 OLTP Listing 16.2.7.2b; Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Listing 16.2.7.1）。

Table 32: Overview of Treatment-Emergent Adverse Events – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Total Population)

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

DBTP, double-blind treatment period; OLTP, open-label treatment period; TEAE, treatment-emergent adverse event.
Open-label periods of studies: 1629, 1643, and 1719 (excluding patients who participated in the 1331 parent study).
[1] Patients who were randomized to placebo in 1629/1643 DBTP and then received evinacumab in OLTP, or evin-naive patients enrolled in 1719.
[2] Patients who were randomized to evinacumab in 1629/1643 DBTP and also received evinacumab in OLTP.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.1.1

2.1.1.3.2. 青年患者集団

プール 3 の青年患者集団では、1 件以上の TEAE が発現した被験者はエビナクマブ投与全体群で 12 例（85.7%）であった（Table 33）。死亡又は治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した被験者はいなかったが、1 件以上の重篤な TEAE が 1 例（7.1%）に発現した。

Table 33: Overview of Treatment-Emergent Adverse Events – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Adolescent Population)

n (%)	New Evin [1] (N=13)	Continue Evin [2] (N=1)	Total Evin 15 mg/kg (N=14)
Patients with any TEAE	11 (84.6%)	1 (100%)	12 (85.7%)
Patients with at least one serious TEAE	1 (7.7%)	0	1 (7.1%)
Patients with at least one TEAE resulting in discontinuation of treatment	0	0	0
Patients with any TEAE resulting in death	0	0	0

DBTP, double-blind treatment period; OLTP, open-label treatment period; TEAE, treatment-emergent adverse event.
Open-label periods of studies: 1629, 1643, and 1719 (excluding patients who participated in the 1331 parent study).
[1] Patients who were randomized to placebo in 1629/1643 DBTP and then received evinacumab in OLTP, or evin-naive patients enrolled in 1719.
[2] Patients who were randomized to evinacumab in 1629/1643 DBTP and also received evinacumab in OLTP.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.1.1A

2.1.1.4. R1500-CL-17100 試験

R1500-CL-17100 試験のパート A では、1 件以上の TEAE が発現した被験者は 6 例中 5 例（83.3%）であった。SAE、投与中止に至った TEAE、又は死亡が発現した被験者はいなかった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.1.1）。

併合集団（パート B とパート C）では、1 件以上の TEAE が発現した被験者は 20 例中 19 例（95.0%）であった。SAE が発現した被験者は 1 例（5.0%）であったが、投与中止に至った TEAE 又は死亡が発現した被験者はいなかった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.1.11）。

2.1.2. 比較的よくみられる有害事象

2.1.2.1. 試験治療下で発現した有害事象

2.1.2.1.1. R1500-CL-1629 試験

R1500-CL-1629 試験の DBTP では、エビナクマブ群で 5.0%以上に発現し、プラセボ群よりも頻度が高かった TEAE（PT 別）はインフルエンザ様疾患（11.4% vs 0%）、鼻漏（6.8% vs 0%）であった。プラセボ群で 5%以上に発現し、エビナクマブ群よりも頻度が高かった TEAE（PT 別）は頭痛（9.1% vs 23.8%）、上咽頭炎（15.9% vs 23.8%）、歯痛（4.5% vs 9.5%）、尿路感染（0% vs 9.5%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（0% vs 9.5%）及び筋肉痛（0% vs 9.5%）であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Table 36）。

R1500-CL-1629 試験の OLTP では、試験全体集団で 2 例以上（3.1%以上）に発現した TEAE（PT 別）は上咽頭炎、頭痛［各 6 例（9.4%）］、背部痛、悪心［各 3 例（4.7%）］、歯痛、無力症、イ

ンフルエンザ様疾患、上気道感染及び筋痙縮［各 2 例（3.1%）］であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Table 13）。

2.1.2.1.2. プール 2

プール 2 で、エビナクマブ IV 投与全体群の 5.0%以上に発現し、プラセボ群よりも発現した例数が多かった（2.0%以上の差があった）TEAE（PT 別）は、悪心、インフルエンザ様疾患、四肢痛及び浮動性めまいであった（Table 34）。インフルエンザ様疾患を除き、これらの事象が発現した被験者はエビナクマブ 15 mg/kg 群においてプラセボ群より多かった（2.0%以上の差）。上咽頭炎については、エビナクマブ 15 mg/kg 群においてプラセボ群よりも割合が高かった（2.0%以上の差）。この差は、エビナクマブ IV 投与全体群とプラセボ群の間ではみられなかった。悪心、インフルエンザ様疾患、四肢痛及び浮動性めまいの TEAE はいずれも重度又は重篤ではなかった（Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.4.1.6, 1.4.2.4）。

プラセボ群の 5.0%以上に発現し、エビナクマブ群よりも発現した例数が多かった（2.0%以上の差があった）TEAE（PT 別）は、下痢、筋肉痛、関節痛、頭痛及び高血圧であった（Table 34）。

Table 34: Number (%) of Patients with TEAEs (by Primary SOC and PT) that Occurred in ≥5% of Patients – Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set)

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

Double-blind treatment periods of placebo-controlled studies: 1629 and 1643
MedDRA (Version 22.0) coding dictionary applied. TEAE: Treatment Emergent Adverse Events; SOC: System organ class, PT: preferred term.
A patient who reported 2 or more TEAEs with the same preferred term is counted only once for that term.
A patient who reported 2 or more TEAEs with different preferred terms within the same system organ class is counted only once in that system organ class.
SOC is sorted alphabetically and PT sorted by decreasing frequency of the All Evinacumab IV Doses group.
[1] Evinacumab doses include 5 mg/kg (1643 only) and 15 mg/kg.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.4.1.4

プール 2 から得られたデータをさらに解析し、エビナクマブ群とプラセボ群間の TEAE のリスクの差を検討した。この解析では、エビナクマブ IV 投与全体群とプラセボ群の比較、エビナクマブ 15 mg/kg IV 投与群とプラセボ群の比較を行った。大半の PT について、リスクの差の 95%信頼区間（CI）は 0 を含んでおり（Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.4.1.3）、これらの TEAE のリスクについてエビナクマブ群とプラセボ群間で差がないことが示された。ただし PT の便秘、四肢痛、浮動性めまい及び鼻漏は例外であった（Table 35）。これらの PT について、エビナクマブ IV 投与全体群とプ

ラセボ群間で、リスクの差の 95% CI の下限は 0.1%以上であった。エビナクマブ 15 mg/kg IV 群とプラセボ群間では、浮動性めまいを除いてリスクの差の 95% CI は 0 を含んでおり、浮動性めまいについてはリスクの差の 95% CI の下限は 1.1%であった。

一方、エビナクマブとプラセボのリスクの差について、95% CI の上限が 0%未満の事象はなかった。

便秘、浮動性めまい及び鼻漏は ADR の基準にも一致しており、Section 2.1.9 で詳細に考察する。

Table 35: Treatment-Emergent Adverse Event Risk Difference vs Placebo for Preferred Terms of Constipation, Pain in Extremity, Dizziness, and Rhinorrhea - Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set)

				Risk Difference (95% CI)[2]	
Preferred Term	**Placebo IV Q4W (N=54)**	**Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=81)**	**All Evinacumab IV Doses[1] (N=117)**	**15 mg/kg vs Placebo**	**All Evin vs Placebo**
浮動性めまい	0	5 (6.2%)	7 (6.0%)	6.5% (1.1%, 12.0%)	6.0% (1.7%, 10.3%)
四肢痛	0	3 (3.7%)	6 (5.1%)	4.0% (-0.3%, 8.3%)	5.1% (1.1%, 9.1%)
鼻漏	0	4 (4.9%)	4 (3.4%)	4.6% (-0.1%, 9.2%)	3.5% (0.2%, 6.8%)
便秘	0	2 (2.5%)	4 (3.4%)	2.5% (-1.0%, 6.0%)	3.4% (0.1%, 6.7%)

Double-blind treatment periods of placebo-controlled studies: 1629 and 1643
MedDRA (Version 22.0) coding dictionary applied.
A patient who reported 2 or more TEAEs with the same preferred term is counted only once for that term.
A patient who reported 2 or more TEAEs with different preferred terms within the same system organ class is counted only once in that system organ class.
Preferred term is by decreasing frequency of the All Evinacumab IV Doses group.
[1] Evinacumab doses include 5 mg/kg (1643 only) and 15 mg/kg.
[2] Risk difference and confidence interval (CI) were calculated based on the study-adjusted proportions between evinacumab and placebo groups.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.4.1.3

2.1.2.1.3. プール 3

2.1.2.1.3.1. 全体集団

プール 3（非対照試験）でみられた AE プロファイルは、プール 2（プラセボ対照試験）でみられたプロファイルと同様であった。プール 3 で、いずれかの投与群で 5%以上に発現した TEAE の割合を Table 36 に示す。上咽頭炎、背部痛、筋肉痛及び頭痛が発現した被験者の割合は、エビナクマブ投与全体群と、プール 2 のエビナクマブ IV 投与全体群とで同様であった（Table 34）。

TEAE のうち、プール 3 のいずれかの投与群で 5%以上に発現し、プール 2 のいずれの投与群でも頻度が 5%以下であった事象は、腹痛、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、胸痛、コロナウイルス感染、咳嗽、胃腸炎、口腔咽頭痛、発熱、歯痛、上気道感染及び尿路感染であった（Table 36）。これらの TEAE の大半は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、胸痛及び胃腸炎（各 1 例）を除いては軽度又は中等度で、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。血中クレアチンホスホキナーゼ増加、胸痛及び胃腸炎は重度と評価されたが、治験薬と関連なしと判断された（Module 5.3.5.3. Pool 3 Table 1.4.1.5, Table 1.4.1.6; 社内資料）。

Table 36: Number (%) of Patients with TEAEs (by Primary SOC and PT) that Occurred in ≥ 5% of Patients in Any Group – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Total Population)

Primary System Organ Class Preferred Term	**New Evin [1] (N=97)**	**Continue Evin [2] (N=109)**	**Total Evin 15 mg/kg (N=206)**
Patients with at least one TEAE	72 (74.2%)	94 (86.2%)	166 (80.6%)
胃腸障害	26 (26.8%)	28 (25.7%)	54 (26.2%)
悪心	8 (8.2%)	5 (4.6%)	13 (6.3%)
下痢	4 (4.1%)	8 (7.3%)	12 (5.8%)
歯痛	7 (7.2%)	4 (3.7%)	11 (5.3%)
腹痛	6 (6.2%)	3 (2.8%)	9 (4.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	33 (34.0%)	29 (26.6%)	62 (30.1%)
インフルエンザ様疾患	9 (9.3%)	13 (11.9%)	22 (10.7%)
胸痛	5 (5.2%)	3 (2.8%)	8 (3.9%)
発熱	5 (5.2%)	3 (2.8%)	8 (3.9%)
感染症および寄生虫症	50 (51.5%)	62 (56.9%)	112 (54.4%)
上咽頭炎	18 (18.6%)	15 (13.8%)	33 (16.0%)
尿路感染	8 (8.2%)	12 (11.0%)	20 (9.7%)
コロナウイルス感染	9 (9.3%)	7 (6.4%)	16 (7.8%)
上気道感染	7 (7.2%)	9 (8.3%)	16 (7.8%)
胃腸炎	7 (7.2%)	6 (5.5%)	13 (6.3%)
臨床検査	16 (16.5%)	15 (13.8%)	31 (15.0%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (5.2%)	2 (1.8%)	7 (3.4%)

Primary System Organ Class Preferred Term	New Evin [1] (N=97)	Continue Evin [2] (N=109)	Total Evin 15 mg/kg (N=206)
筋骨格系および結合組織障害	24 (24.7%)	29 (26.6%)	53 (25.7%)
関節痛	11 (11.3%)	5 (4.6%)	16 (7.8%)
背部痛	7 (7.2%)	9 (8.3%)	16 (7.8%)
筋肉痛	5 (5.2%)	3 (2.8%)	8 (3.9%)
四肢痛	7 (7.2%)	1 (0.9%)	8 (3.9%)
神経系障害	18 (18.6%)	21 (19.3%)	39 (18.9%)
頭痛	14 (14.4%)	11 (10.1%)	25 (12.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (19.6%)	19 (17.4%)	38 (18.4%)
咳嗽	7 (7.2%)	5 (4.6%)	12 (5.8%)
口腔咽頭痛	5 (5.2%)	3 (2.8%)	8 (3.9%)

MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE, treatment-emergent adverse event; PT: Preferred Term; SOC, System Organ Class
Open-label periods of studies: 1629, 1643, and 1719 (excluding patients who participated in the 1331 parent study).
MedDRA (Version 22.0) coding dictionary applied.
A patient who reported 2 or more TEAEs with the same preferred term is counted only once for that term.
A patient who reported 2 or more TEAEs with different preferred terms within the same system organ class is counted only once in that system organ class.
SOC is sorted alphabetically and PT sorted by decreasing frequency of the Total Evin doses group.
[1] Patients who were randomized to placebo in 1629/1643 DBTP and then received evinacumab in OLTP, or evin-naive patients enrolled in 1719.
[2] Patients who were randomized to evinacumab in 1629/1643 DBTP and also received evinacumab in OLTP.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.1.4

2.1.2.1.3.2. 青年患者集団

プール 3 の青年患者集団で観察された AE プロファイルは、全体集団で観察されたプロファイルと同様であった。プール 3 のいずれかの投与群で 10%以上に発現した TEAE の割合を Table 37 に示す。

Table 37: Number (%) of Patients with TEAEs (by Primary SOC and PT) that Occurred in ≥ 10% of Patients in Any Group – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Adolescent Population)

Primary System Organ Class Preferred Term	New Evin [1] (N=13)	Continue Evin [2] (N=1)	Total Evin 15 mg/kg (N=14)
Patients with at least one TEAE	11 (84.6%)	1 (100%)	12 (85.7%)
胃腸障害	3 (23.1%)	0	3 (21.4%)
悪心	3 (23.1%)	0	3 (21.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (23.1%)	0	3 (21.4%)
発熱	2 (15.4%)	0	2 (14.3%)
感染症および寄生虫症	8 (61.5%)	1 (100%)	9 (64.3%)
上咽頭炎	6 (46.2%)	0	6 (42.9%)
胃腸炎	2 (15.4%)	1 (100%)	3 (21.4%)
コロナウイルス感染	2 (15.4%)	0	2 (14.3%)
鼻炎	2 (15.4%)	0	2 (14.3%)
臨床検査	3 (23.1%)	1 (100%)	4 (28.6%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (23.1%)	0	3 (21.4%)
大動脈雑音	0	1 (100%)	1 (7.1%)
神経系障害	2 (15.4%)	0	2 (14.3%)
頭痛	2 (15.4%)	0	2 (14.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (23.1%)	0	3 (21.4%)
咳嗽	2 (15.4%)	0	2 (14.3%)
呼吸困難	2 (15.4%)	0	2 (14.3%)

DBTP, double-blind treatment period; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; OLTP, open-label treatment period; PT, Preferred Term; SOC, System Organ Class; TEAE, treatment-emergent adverse event
Open-label periods of studies: 1629, 1643, and 1719 (excluding patients who participated in the 1331 parent study).
MedDRA (Version 22.0) coding dictionary applied.
A patient who reported 2 or more TEAEs with the same PT is counted only once for that term.
A patient who reported 2 or more TEAEs with different PTs within the same SOC is counted only once in that SOC.
SOC is sorted alphabetically and PT sorted by decreasing frequency of the Total Evin doses group.
[1] Patients who were randomized to placebo in 1629/1643 DBTP and then received evinacumab in OLTP, or evin-naive patients enrolled in 1719.
[2] Patients who were randomized to evinacumab in 1629/1643 DBTP and also received evinacumab in OLTP.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.1.4A

2.1.2.1.4. R1500-CL-17100 試験

R1500-CL-17100 試験でよくみられた AE は、プール 2 とプール 3 で観察された事象と概ね同様であった。

パート A では、PT 別でビタミン D 欠乏、咳嗽、口腔咽頭痛及びアレルギー性鼻炎が各 2 例（33.3%）で報告された（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.1.2）。

併合集団（パート B とパート C）で最も多く報告された PT は、COVID-19［20 例中 15 例（75.0%）］、発熱［20 例中 5 例（25.0%）］であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.1.12）。

2.1.3. 試験治療下で発現した有害事象の重症度

2.1.3.1. R1500-CL-1629 試験

R1500-CL-1629 試験の DBTP では、大半の TEAE が軽度又は中等度に分類された（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.7.1.6A）。重度の TEAE が発現した被験者は、エビナクマブ群で 2 例（4.5%）、プラセボ群で 0 例であった。これらの重度の TEAE は SAE として報告された。1 例（2.3%）は自殺企図、1 例（2.3%）は尿路性敗血症であった。これらの事象は治験薬と関連なしと判断され、治験薬の投与中止には至らなかった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Listing 16.2.7.2a）。

R1500-CL-1629 試験の OLTP では、大半の TEAE が軽度又は中等度に分類された（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Post-text Table 14.7.1.6b）。1 件以上の重度の TEAE が 5 例（7.8%）に発現し、いずれも重篤と分類された。PT 別では各 1 例に不安定狭心症、うっ血性心不全及び冠動脈疾患、1 例に腎盂腎炎と腎石灰沈着症、別の 1 例に心臓処置合併症、大動脈狭窄及び急性心筋梗塞が発現した。

2.1.3.2. プール 2

プール 2 では、大半の TEAE が軽度又は中等度に分類された（Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.4.1.6）。重度の TEAE が発現した被験者は、エビナクマブ IV 投与全体群で 5 例（4.3%）［うち 4 例（4.9%）は 15 mg/kg IV 投与群］、プラセボ群で 1 例（1.9%）であった。重度に分類され、いずれかの投与群で 2 例以上に発現した TEAE は失神のみであった。重度の TEAE の失神は、エビナクマブ IV 投与全体群の 2 例に発現し、うち 1 例は 15 mg/kg IV 投与群であった。5 mg/kg IV 投与群の 1 例で発現した失神の事象は重篤な TEAE と判断された（Section 2.1.6.1 を参照）。いずれの失神の事象も治験薬と関連なしと判断された（Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.4.1.5）。軽度又は中等度と判断された失神の事象はエビナクマブ IV 投与全体群では報告されておらず、失神の事象はプラセボ群では報告されなかった。

2.1.3.3. プール 3

2.1.3.3.1. 全体集団

プール 3 では、大半の TEAE が軽度又は中等度に分類された（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.1.6）。エビナクマブ投与全体群では 25 例（12.1%）に 1 件以上の重度の TEAE が発現した（Table 38）。重度に分類され、いずれかの投与群で 1 例超に発現した TEAE は、急性心筋梗塞及び冠動脈疾患のみであった。

Table 38: Number (%) of Patients with Severe TEAEs (by Primary SOC and PT) – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Total Population)

Primary System Organ Class Preferred Term	New Evin [1] (N=97)	Continue Evin [2] (N=109)	Total Evin 15 mg/kg (N=206)
Patients with at least one severe TEAE	7 (7.2%)	18 (16.5%)	25 (12.1%)
心臓障害	3 (3.1%)	10 (9.2%)	13 (6.3%)
急性心筋梗塞	0	2 (1.8%)	2 (1.0%)
狭心症	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
不安定狭心症	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
大動脈弁疾患	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
心房細動	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
心停止	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
慢性心不全	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
うっ血性心不全	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
冠動脈疾患	0	2 (1.8%)	2 (1.0%)
心筋梗塞	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
動悸	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
大動脈弁上狭窄	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
胃腸障害	0	2 (1.8%)	2 (1.0%)
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
腸管虚血	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (1.0%)
無力症	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
胸痛	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)

Primary System Organ Class Preferred Term	New Evin [1] (N=97)	Continue Evin [2] (N=109)	Total Evin 15 mg/kg (N=206)
感染症および寄生虫症	1 (1.0%)	3 (2.8%)	4 (1.9%)
胃腸炎	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
食道カンジダ症	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
肺炎	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
腎盂腎炎	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.1%)	3 (2.8%)	5 (2.4%)
動静脈瘻部位合併症	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
心臓処置合併症	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
処置による疼痛	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
肋骨骨折	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
肩甲骨骨折	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
外傷性肝損傷	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
血管偽動脈瘤	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
臨床検査	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
代謝および栄養障害	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
低ナトリウム血症	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
出血性関節症	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
関節滲出液	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
神経系障害	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
虚血性脳卒中	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
精神障害	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
精神状態変化	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
腎および尿路障害	0	2 (1.8%)	2 (1.0%)
急性腎障害	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
腎石灰沈着症	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
腎梗塞	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (1.8%)	2 (1.0%)

Primary System Organ Class Preferred Term	New Evin [1] (N=97)	Continue Evin [2] (N=109)	Total Evin 15 mg/kg (N=206)
呼吸困難	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
肺塞栓症	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
蕁麻疹	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
血管障害	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
大動脈狭窄	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)

DBTP, double-blind treatment period; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; OLTP, open-label treatment period; PT, Preferred Term; SOC, System Organ Class; TEAE, treatment-emergent adverse events
Open-label periods of studies: 1629, 1643, and 1719 (excluding patients who participated in the 1331 parent study).
MedDRA (Version 22.0) coding dictionary applied.
A patient who reported 2 or more TEAEs with the same PT is counted only once for that term.
A patient who reported 2 or more TEAEs with different PT within the same system organ class is counted only once in that system organ class.
SOC and PT are sorted alphabetically.
[1] Patients who were randomized to placebo in 1629/1643 DBTP and then received evinacumab in OLTP, or evin-naive patients enrolled in 1719.
[2] Patients who were randomized to evinacumab in 1629/1643 DBTP and also received evinacumab in OLTP.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.1.6

2.1.3.3.2. 青年患者集団

青年患者集団では、重度の TEAE である動静脈瘻部位合併症及び血管偽動脈瘤が 1 例に発現した（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.1.6A）。他の TEAE はいずれも軽度又は中等度に分類された。

2.1.3.3.3. R1500-CL-17100 試験

パート A では、すべての TEAE が軽度又は中等度に分類された（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.1.4）。

併合集団（パート B とパート C）では、20 例中 4 例（20.0%）に 1 件以上の重度の TEAE が発現した。重度の TEAE は大動脈弁狭窄、片耳難聴、ウイルス性胃腸炎及び扁桃炎であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.1.14）。

2.1.4. 試験治療下で発現した治験薬投与に関連する有害事象

2.1.4.1. R1500-CL-1629 試験

R1500-CL-1629 試験の DBTP では、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE が発現した被験者は、エビナクマブ群で 5 例（11.4%）、プラセボ群で 1 例（4.8%）であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.7.1.5A）。治験薬投与に関連した TEAE は、エビナクマブ群では注入部位そう痒感（2 例）、発熱、血管痛及び筋力低下（1 例）、胃腸炎、上咽

頭炎及び鼻出血（1 例）、上気道の炎症と上咽頭炎（1 例）であり（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Listing 16.2.7.1a）、プラセボ群では顔面浮腫と注入部位知覚低下（1 例）であった。

R1500-CL-1629 試験の OLTP では、治験担当医師が治験薬と関連ありと判断した TEAE が 1 件以上発現した被験者は 4 例（6.3%）であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Post-text Table 14.7.1.5b）。3 例に注入に伴う反応と考えられる事象が発現した。注入に伴う反応はいずれも非重篤で重度ではなく、治験薬の投与中止に至った事象もなかった。4 番目の被験者には筋痙縮の TEAE が発現したが、非重篤で重度ではなく、1 日以内に消失した。

2.1.4.2. プール 2

プール 2 では、大半の TEAE について治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された（Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.4.1.5）。治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE が発現した被験者は、エビナクマブ IV 投与全体群で 12 例（10.3%）［15 mg/kg IV 投与群の 9 例（11.1%）を含む］、プラセボ群で 4 例（7.4%）であった。治験薬と関連ありと判断され、いずれかの投与群で 2 例以上に発現した TEAE（PT 別）は、注入部位そう痒感、上咽頭炎（いずれもエビナクマブ 15 mg/kg IV 投与群）及び頭痛（プラセボ群）であった。

- 治験薬投与に関連のある、注入部位そう痒感の TEAE が発現した被験者は、エビナクマブ IV 投与全体群で 2 例（1.7%）、プラセボ群で 0 例であった。エビナクマブ群の 2 例はいずれも 15 mg/kg IV 投与群であった。
- 治験薬投与に関連のある、上咽頭炎の TEAE が発現した被験者は、エビナクマブ IV 投与全体群で 2 例（1.7%）、プラセボ群で 0 例であった。エビナクマブ群の 2 例はいずれも 15 mg/kg IV 投与群であった。
- 治験薬投与に関連のある、頭痛の TEAE が発現した被験者はプラセボ群で 2 例（3.7%）、エビナクマブ IV 投与全体群では 0 例であった。

2.1.4.3. プール 3

2.1.4.3.1. 全体集団

プール 3 では、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE が 1 件以上発現した被験者は、エビナクマブ投与全体群で 16 例（7.8%）であった（Table 39）。治験薬投与に関連した事象は、無力症、頭痛及び筋痙縮［各 2 例（1.0%）］を除いてはいずれも 1 件のみの発現であった。注入に伴う反応に分類された治験薬投与に関連した TEAE が発現した被験者は 16 例中 9 例で、内訳は各 1 例にみられた薬物過敏症、頭痛、注入部位紅斑、倦怠感、筋痙縮及び全身性そう痒症、1 例でみられた無力症、感覚鈍麻及び注入に伴う反応、1 例でみられた熱感、頭痛、錯感覚及び顔面腫脹、1 例でざ瘡、無力症、血中ブドウ糖減少及びそう痒症であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Listing 16.2.7.1b; Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643 OLTP Listing 16.2.7.8b; Module 5.3.5.2 R1500-CL-

1719 Listing 16.2.7.1）。注入に伴う反応については Section 2.1.7.2.3 に詳述する。治験薬投与に関連した TEAE は、重度の無力症 1 件を除き、いずれも軽度又は中等度であった。治験薬投与に関連した TEAE は、3 件（1 例でみられた口腔内色素沈着と 2 型糖尿病、1 例でみられた全身性そう痒症）を除いていずれも回復した。治験薬投与に関連した TEAE はいずれも投与中止には至らなかった。

Table 39: Number (%) of Patients with Treatment-emergent, Treatment-related Adverse Events by Primary SOC and PT – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Analysis Set Total Population)

Primary System Organ Class Preferred Term [n (%)]	**New Evin [1] (N=97)**	**Continue Evin [2] (N=109)**	**Total Evin 15 mg/kg (N=206)**
Patients with at least one treatment-related TEAE	8 (8.2%)	8 (7.3%)	16 (7.8%)
胃腸障害	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (1.0%)
軟便	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
排便回数増加	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
口腔内色素沈着	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (3.1%)	3 (2.8%)	6 (2.9%)
無力症	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (1.0%)
熱感	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
インフルエンザ様疾患	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
注入部位紅斑	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
倦怠感	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
肝胆道系障害	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
肝機能異常	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
免疫系障害	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
薬物過敏症	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
感染症および寄生虫症	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
上気道感染	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
注入に伴う反応	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
臨床検査	2 (2.1%)	0	2 (1.0%)
血中ブドウ糖減少	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)

Primary System Organ Class Preferred Term [n (%)]	New Evin [1] (N=97)	Continue Evin [2] (N=109)	Total Evin 15 mg/kg (N=206)
低比重リポ蛋白増加	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
代謝および栄養障害	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
2 型糖尿病	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (1.0%)
筋痙縮	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (1.0%)
神経系障害	2 (2.1%)	1 (0.9%)	3 (1.5%)
頭痛	2 (2.1%)	0	2 (1.0%)
感覚鈍麻	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
錯感覚	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
皮膚および皮下組織障害	3 (3.1%)	0	3 (1.5%)
ざ瘡	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
そう痒症	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
全身性そう痒症	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
顔面腫脹	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)

MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; DBTP, double-blind treatment period; OLTP, open-label treatment period; TEAE, treatment-emergent adverse events; SOC, System Organ Class; PT: Preferred Term
Open-label periods of studies: 1629, 1643, and 1719 (excluding patients who participated in the 1331 parent study).
MedDRA (Version 22.0) coding dictionary applied.
A patient who reported 2 or more TEAEs with the same preferred term is counted only once for that term.
A patient who reported 2 or more TEAEs with different preferred terms within the same system organ class is counted only once in that system organ class.
SOC and PT are sorted alphabetically.
[1] Patients who were randomized to placebo in 1629/1643 DBTP and then received evinacumab in OLTP, or evin-naive patients enrolled in 1719.
[2] Patients who were randomized to evinacumab in 1629/1643 DBTP and also received evinacumab in OLTP.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.1.5

2.1.4.3.2. 青年患者集団

青年患者集団では、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE が発現した被験者はいなかった（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.1.5A）。

2.1.4.3.3. R1500-CL-17100 試験

パート A では、治験薬と関連ありと判断された注入部位血管外漏出の TEAE が 6 例中 1 例（16.7%）に発現した（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.1.3）。

併合集団（パート B とパート C）では、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE が発現した被験者は 3 例（15.0%）であった。1 例（5.0%）で疲労、1 例（5.0%）で腹痛と悪心、1 例（5.0%）で接触皮膚炎と発疹が発現した（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.1.13）。

2.1.5. 死亡

2.1.5.1. R1500-CL-1629 試験

R1500-CL-1629 試験では、死亡は報告されなかった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 Table 12）。

2.1.5.2. プール 2

プール 2 では、死亡は報告されなかった（Module 5.3.5.3 Pool 2 Listing 16.2.7.4）。

2.1.5.3. プール 3

2.1.5.3.1. 全体集団

プール 3 では心臓死が 2 件発現した（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.2.1, Table 1.4.2.2）。

- エビナクマブ継続投与群の 5[redacted]歳の女性被験者（1719 - #[redacted]）は、治験薬の 8 回目の投与から 22 日後（Day 367）に、心筋梗塞（によると推定される）により死亡した。この被験者には HoFH における重要な既往歴として、複数回の MI、冠動脈バイパス、血管形成、頚動脈閉塞、頚動脈内膜剥離術及び頚動脈雑音の既往があった。トロポニン値は極めて高く［16773 ng/L（正常値は 0.04 ng/L 未満）］、MI との診断と合致していた。これ以上の情報は得られていない。本事象は治験薬と関連なしと評価された。
- エビナクマブ新規投与群の 5[redacted]歳の男性被験者（1719 - #[redacted]）は、治験薬の 8 回目の投与から 6 日後（Day 235）に心停止が発現し、死亡した。この被験者には HoFH における重要な既往歴として黄色腫、角膜環、冠動脈疾患、大動脈弁疾患、狭心症、高血圧及び冠動脈バイパス術の既往があった。本事象は治験薬と関連なしと評価された。

これらの 2 例についての叙述は Appendix 1 及び Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Section 8、死亡の一覧は Appendix 2 に示す。

2.1.5.3.2. 青年患者集団

青年患者集団では、死亡は報告されなかった（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.2.1A, Table 1.4.2.2A）。

2.1.5.4. R1500-CL-17100 試験

R1500-CL-17100 試験では、死亡は報告されなかった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.1.15）。

2.1.6. その他の重篤な有害事象

2.1.6.1. 試験治療下で発現した重篤な有害事象

すべての重篤な TEAE の叙述を Appendix 1、SAE の一覧を Appendix 3 に示す。

2.1.6.1.1. R1500-CL-1629 試験

R1500-CL-1629 試験の DBTP では重篤な TEAE が発現した被験者は 2 例であった。いずれの事象もエビナクマブ群（4.5%）で発現し、内訳は尿路性敗血症が 1 例、自殺企図が 1 例であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.7.2.4a）。いずれの重篤な TEAE も治験薬との関連なしと判断された（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Listing 16.2.7.2a）。

R1500-CL-1629 試験の OLTP では、1 件以上の重篤な TEAE が発現した被験者は 7 例（10.9%）であった。SAE について PT 別の内訳は、狭心症、頚動脈再狭窄、うっ血性心不全、不安定狭心症及び冠動脈疾患が各 1 例、1 例で腎盂腎炎と腎石灰沈着症、1 例で心臓処置合併症、大動脈狭窄及び急性心筋梗塞であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Listing 16.2.7.2b）。大半の SAE は回復／消失と報告されたが、うっ血性心不全の 1 件は軽快と報告され、頚動脈再狭窄の 1 件の転帰は報告されなかった。SAE はいずれも治験薬と関連なしと判断された。

2.1.6.1.2. プール 2

プール 2 では、13 件の重篤な TEAE が、エビナクマブ IV 投与全体群の 10 例（8.5%）で発現した。15 mg/kg IV 投与群の 8 例（9.9%）で 9 件、プラセボ群の 1 例（1.9%）で 1 件の重篤な TEAE が発現した（Table 40）。これらの事象が発現した被験者についての叙述は Appendix 1 に示す。

- エビナクマブ 15 mg/kg の投与を受けた被験者#[redacted]（R1500-CL-1643 試験）で、アナフィラキシー反応の重篤な TEAE が発現し、中等度と報告され、治験薬と関連ありと判断された。本事象は治験薬の 2 回目の投与中（Day 28）に発現した。治験薬は中止され、当該事象は同日に消失した。また、本事象は AESI と判断された。詳細は Section 2.1.7.2.1 で考察する。

その他の重篤な TEAE についてはエビナクマブと関連なしと考えられた。ほとんどの事象は被験者の基礎疾患、併用薬又は怪我と関連があると考えられた。

- 3 例［#[redacted]、#[redacted] 及び#[redacted]（いずれも R1500-CL-1643 試験）］で心臓障害の SOC に分類される重篤な TEAE が発現し、このうち 2 例にはエビナクマブ 15 mg/kg、1 例には 5 mg/kg の投与を受けていた。これらの事象（冠動脈疾患 2 件、心房細動 1 件）は、本試験に登録された患者集団を反映していた。
- エビナクマブ 5 mg/kg の投与を受けた被験者#[redacted]（R1500-CL-1643 試験）で、3 件の重篤な TEAE が発現した。内訳は失神、高血圧性脳症、左臀部の腱断裂が各 1 件であ

った。この被験者には失神とコントロール不良の高血圧の既往があった。また当該被験者は腱断裂の発現前に臀部に問題を有していた。

- エビナクマブ 15 mg/kg の投与を受けた被験者#[redacted]（R1500-CL-1643 試験）に、末梢動脈閉塞性疾患の重篤な TEAE が発現した。この被験者には末梢動脈疾患の既往があった。
- 事象発現前にエビナクマブ 15 mg/kg の投与を中止した被験者#[redacted]（R1500-CL-1643 試験）で、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が発現したが、本事象の発現の直前に使用した併用薬であるメロキシカムに関連すると判断された。メロキシカムの中止により本事象は消失した。
- エビナクマブ 15 mg/kg の投与を受けた被験者#[redacted]（R1500-CL-1643 試験）で、[redacted]中の事故による脛骨骨折の事象が発現した。
- エビナクマブ 15 mg/kg の投与を受けた被験者#[redacted]（R1500-CL-1629 試験）で、[redacted]企図の事象が発現した。この被験者は本事象について話す意思はなく、追加情報は得られなかった。治験薬は継続され、データカットオフ時点で当該事象は回復／消失したと判断された。
- エビナクマブ 15 mg/kg の投与を受けた被験者#[redacted]（R1500-CL-1629 試験）で、尿路性敗血症の事象が発現した。治験薬は継続され、データカットオフ時点で当該事象は回復／消失したと判断された。
- エビナクマブ 15 mg/kg の投与を受けた被験者#[redacted]（R1500-CL-1643 試験）で、神経膠芽細胞腫の事象が発現し治験薬が中止された。データカットオフ時点で当該事象は回復／消失していなかった。
- プラセボの投与を受けた被験者#[redacted]（R1500-CL-1643 試験）で、重度の労作性呼吸困難の重篤な TEAE が発現した。治験薬は継続され、当該事象は翌日に回復／消失したと判断された。

Table 40: Number (%) of Patients with Serious TEAEs by Primary SOC and PT – Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set)

Primary System Organ Class Preferred Term	**Placebo IV Q4W (N=54)**	**Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=81)**	**All Evinacumab IV Doses [1] (N=117)**
Patients with at least 1 serious TEAE	1 (1.9%)	8 (9.9%)	10 (8.5%)
心臓障害	0	2 (2.5%)	3 (2.6%)
冠動脈疾患	0	1 (1.2%)	2 (1.7%)

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo IV Q4W (N=54)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=81)	All Evinacumab IV Doses [1] (N=117)
心房細動	0	1 (1.2%)	1 (0.9%)
免疫系障害	0	1 (1.2%)	1 (0.9%)
アナフィラキシー反応	0	1 (1.2%)	1 (0.9%)
感染症および寄生虫症	0	1 (1.2%)	1 (0.9%)
尿路性敗血症	0	1 (1.2%)	1 (0.9%)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (1.2%)	2 (1.7%)
腱断裂	0	0	1 (0.9%)
脛骨骨折	0	1 (1.2%)	1 (0.9%)
臨床検査	0	1 (1.2%)	1 (0.9%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.2%)	1 (0.9%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (1.2%)	1 (0.9%)
神経膠芽細胞腫	0	1 (1.2%)	1 (0.9%)
神経系障害	0	0	1 (0.9%)
高血圧性脳症	0	0	1 (0.9%)
失神	0	0	1 (0.9%)
精神障害	0	1 (1.2%)	1 (0.9%)
自殺企図	0	1 (1.2%)	1 (0.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.9%)	0	0
労作性呼吸困難	1 (1.9%)	0	0
血管障害	0	1 (1.2%)	1 (0.9%)
末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (1.2%)	1 (0.9%)

Double-blind treatment periods of placebo-controlled studies: 1629 and 1643
MedDRA (Version 22.0) coding dictionary applied. TEAE: Treatment Emergent Adverse Events; SOC: System organ class, PT: preferred term.
A patient who reported 2 or more TEAEs with the same preferred term is counted only once for that term.
A patient who reported 2 or more TEAEs with different preferred terms within the same system organ class is counted only once in that system organ class.
SOC is sorted alphabetically and PT sorted by decreasing frequency of the All Evinacumab IV Doses group.
[1] Evinacumab doses include 5 mg/kg (1643 only) and 15 mg/kg.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.4.2.4

2.1.6.1.3. プール 3

2.1.6.1.3.1. 全体集団

プール 3 では、エビナクマブ投与全体群の 34 例（16.5%）に重篤な TEAE が発現した（Table 41）。これらの事象についての叙述は Appendix 1 に示す。いずれの重篤な TEAE も治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された（社内資料）。大半の重篤な TEAE は CV に関連している又は心臓イベントに関連して発現しており、被験者の基礎疾患を反映していた：

- プール 3 では、19 例に 29 件の重篤な CV 関連の TEAE が発現した（社内資料）。2 例以上で報告された PT は、心房細動と冠動脈疾患（各 3 例）、急性心筋梗塞、狭心症、不安定狭心症、大動脈狭窄及び大動脈弁疾患（各 2 例）であった。CV 関連の重篤な TEAE の転帰はいずれも回復／消失であったが、1 例で発現したうっ血性心不全の 2 件は軽快、心臓弁膜疾患の 1 件は未回復と報告され、心停止と心筋梗塞の 2 件は致死的な事象であった。
- プール 3 では呼吸困難の重篤な TEAE が 1 例に発現し、同時に動悸の重篤な TEAE も発現した。これらの事象の転帰は回復／消失で、当該事象は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。
- 2 例に胸痛の重篤な TEAE が報告された。

この他の重篤な TEAE は 1 件のみの報告であり、事象間で共通性はみられなかった。

Table 41: Number (%) of Patients with Serious TEAEs by Primary SOC and PT – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Total Population)

Primary System Organ Class Preferred Term	New Evin [1] (N=97)	Continue Evin [2] (N=109)	Total Evin 15 mg/kg (N=206)
Patients with at least one serious TEAE	12 (12.4%)	22 (20.2%)	34 (16.5%)
心臓障害	5 (5.2%)	13 (11.9%)	18 (8.7%)
心房細動	2 (2.1%)	1 (0.9%)	3 (1.5%)
冠動脈疾患	0	3 (2.8%)	3 (1.5%)
急性心筋梗塞	0	2 (1.8%)	2 (1.0%)
狭心症	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (1.0%)
不安定狭心症	0	2 (1.8%)	2 (1.0%)
大動脈弁疾患	0	2 (1.8%)	2 (1.0%)
心停止	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
慢性心不全	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
うっ血性心不全	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)

Primary System Organ Class Preferred Term	New Evin [1] (N=97)	Continue Evin [2] (N=109)	Total Evin 15 mg/kg (N=206)
心臓弁膜疾患	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
冠動脈狭窄	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
心筋梗塞	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
動悸	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
大動脈弁上狭窄	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
眼障害	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
白内障	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
緑内障	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
胃腸障害	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (1.0%)
消化管運動障害	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
腸管虚血	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (1.0%)
胸痛	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (1.0%)
肝胆道系障害	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
胆嚢ポリープ	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
感染症および寄生虫症	3 (3.1%)	2 (1.8%)	5 (2.4%)
コロナウイルス感染	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
胃腸炎	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
食道カンジダ症	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
肺炎	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
腎盂腎炎	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.1%)	2 (1.8%)	4 (1.9%)
動静脈瘻部位合併症	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
心臓処置合併症	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
頚動脈再狭窄	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
頚椎骨折	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
肋骨骨折	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
肩甲骨骨折	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
血管偽動脈瘤	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)

Primary System Organ Class Preferred Term	New Evin [1] (N=97)	Continue Evin [2] (N=109)	Total Evin 15 mg/kg (N=206)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
関節滲出液	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (1.0%)
前立腺癌	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
移行上皮癌	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
神経系障害	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (1.0%)
頚動脈狭窄	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
虚血性脳卒中	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
精神障害	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
精神状態変化	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
腎および尿路障害	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
腎石灰沈着症	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
腎梗塞	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
生殖系および乳房障害	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
卵巣嚢胞破裂	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (1.8%)	2 (1.0%)
呼吸困難	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
肺塞栓症	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
血管障害	1 (1.0%)	2 (1.8%)	3 (1.5%)
大動脈狭窄	0	2 (1.8%)	2 (1.0%)
末梢動脈狭窄	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)

MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; DBTP, double-blind treatment period; OLTP, open-label treatment period; TEAE, treatment-emergent adverse event; SOC, System Organ Class; PT, preferred term
Open-label periods of studies: 1629, 1643, and 1719 (excluding patients who participated in the 1331 parent study).
MedDRA (Version 22.0) coding dictionary applied.
A patient who reported 2 or more TEAEs with the same preferred term is counted only once for that term.
A patient who reported 2 or more TEAEs with different preferred terms within the same system organ class is counted only once in that system organ class.
SOC is sorted alphabetically and PT sorted by decreasing frequency of the Total Evin doses group.
[1] Patients who were randomized to placebo in 1629/1643 DBTP and then received evinacumab in OLTP, or evin-naïve patients enrolled in 1719.
[2] Patients who were randomized to evinacumab in 1629/1643 DBTP and also received evinacumab in OLTP.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.2.4

2.1.6.1.3.2. 青年患者集団

青年患者集団では、重篤な TEAE がエビナクマブ新規投与群の 1 例で 3 件（動静脈瘻部位合併症及び血管偽動脈瘤の合併、並びに胃腸炎）発現したが、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断した（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.2.4A; Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Table 14.7.2.3A, 14.7.2.4A, Listing 16.2.7.2A）。

2.1.6.1.4. R1500-CL-17100 試験

パート A では、SAE は発現しなかった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.1.6）。併合集団（パート B とパート C）では、扁桃炎の SAE が 1 例（5.0%）に発現し、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.1.16）。

2.1.6.1.5. 結論

全体として、治験薬と関連ありと判断されたアナフィラキシー反応の 1 件を除いては、治験薬と関連ありと考えられる重篤な TEAE はみられなかった。重要なこととして、この患者集団における基礎的な医学的状態を反映していた心臓事象を除いて、事象間には共通性はなかった。

2.1.7. その他の重要な有害事象

2.1.7.1. 治験薬の投与中止に至った試験治療下で発現した有害事象

治験薬の投与中止に至ったすべての TEAE について、叙述を Appendix 1 に示す。

2.1.7.1.1. R1500-CL-1629 試験

R1500-CL-1629 試験の DBTP 又は OLTP 中に、TEAE により治験薬を中止した被験者はいなかった。

R1500-CL-1629 試験の OLTP の 1 例が妊娠し、治験薬の投与中止に至った（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Post-text Table 14.7.2.8b）。この被験者は DBTP においてエビナクマブ 15 mg/kg IV 投与群に属し（Section 2.1.7.2.4.2）、OL 下での治験薬の初回投与を受けてから約 2 週間後に妊娠が確認された。同被験者は治験薬を中止したが、試験参加は継続した。満期まで妊娠を継続し、合併症はなく、健康児を出産した。また、胚・胎児毒性や胎児奇形の報告もなかった。妊娠は治験実施計画書に従って TEAE とはみなされないが、適切なデータ収集を行うために AE として情報を収集し、TEAE の要約表で報告する。

2.1.7.1.2. プール 2

プール 2 で TEAE のために治験薬を中止した被験者の数を Table 42 に示す。2 例以上に発現した PT はなく、事象間に共通性もみられなかった。

Table 42: Number (%) of Patients with TEAEs Resulting in Permanent Treatment Discontinuation by Primary SOC and PT – Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set)

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo IV Q4W (N=54)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=81)	All Evinacumab IV Doses [1] (N=117)
Patients with at least one TEAE resulting in permanent treatment discontinuation	1 (1.9%)	2 (2.5%)	4 (3.4%)
免疫系障害	0	1 (1.2%)	1 (0.9%)
アナフィラキシー反応	0	1 (1.2%)	1 (0.9%)
代謝および栄養障害	1 (1.9%)	0	0
カルシウム欠乏	1 (1.9%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.9%)	0	0
関節痛	1 (1.9%)	0	0
筋肉痛	1 (1.9%)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (1.2%)	1 (0.9%)
神経膠芽細胞腫	0	1 (1.2%)	1 (0.9%)
神経系障害	1 (1.9%)	0	1 (0.9%)
頭痛	1 (1.9%)	0	1 (0.9%)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.9%)	0	1 (0.9%)
発疹	0	0	1 (0.9%)
そう痒症	1 (1.9%)	0	0

Double-blind treatment periods of placebo-controlled studies: 1629 and 1643
MedDRA (Version 22.0) coding dictionary applied. TEAE: Treatment Emergent Adverse Events; SOC: System organ class, PT: preferred term.
A patient who reported 2 or more TEAEs with the same preferred term is counted only once for that term.
A patient who reported 2 or more TEAEs with different preferred terms within the same system organ class is counted only once in that system organ class.
SOC is sorted alphabetically and PT sorted by decreasing frequency of the All Evinacumab IV Doses group.
[1] Evinacumab doses include 5 mg/kg (1643 only) and 15 mg/kg.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.4.2.6

2.1.7.1.3. プール 3

2.1.7.1.3.1. 全体集団

治験薬の投与中止に至った TEAE は、エビナクマブ投与全体群で 3 例に発現した（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.2.6）。1 例で頭痛の TEAE が発現し（Section 2.1.7.2.3.2 も参照）、2 例が妊娠により治験実施計画書に従って治験薬を中止した（Section 2.1.7.2.4.2 も参照）。

2.1.7.1.3.2. 青年患者集団

青年患者集団では、治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した被験者はいなかった（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.2.6A）。

2.1.7.1.4. R1500-CL-17100 試験

試験中、治験薬投与の永続的な中止に至った TEAE が発現した被験者はいなかった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.1.7, 6.5.1.17）。

2.1.7.2. 特に注目すべき有害事象

AESI は治験実施計画書に定義された AE（重篤又は非重篤）であり、治験担当医師は情報を得てから 24 時間以内に治験依頼者に規定の方法で報告する必要があった。

R1500-CL-1629 試験、R1500-CL-1643 試験、R1500-CL-1719 試験及び R1500-CL-17100 試験の各治験実施計画書で定義された AESI は次のとおりである：アナフィラキシー反応、別の医師による追加評価のための診察又は治療が必要となったアレルギー反応及び／又は局所注射部位反応、ALT もしくは AST が正常値上限（ULN）の 3 倍以上に増加（ベースラインで ULN 未満の場合）又はベースライン値の 2 倍以上に増加（ベースラインで ULN 以上の場合）、妊娠、症候性の治験薬過量投与、神経認知事象、追加の検査／処置及び／又は専門医への紹介が必要となった神経系事象、白内障、NOD 及び膵炎。

これらの AESI の分類は、エビナクマブ（モノクローナル抗体）の物理化学的性質、新薬における一般的な懸念事項（過量投与や妊娠への影響など）、又はその他脂質低下療法による理論上の懸念事項に基づき選択した。これらの AESI については、治験担当医師の報告の詳細が個々の試験の CSR に記載されている。エビナクマブの安全性評価を目的とした AESI 解析を（Table 43）に示す。

Table 43: Summary of AESIs and the Methods of Data Collection and Derivations

AESI	データの収集と導出の方法
アナフィラキシー反応	治験担当医師の報告による
一般的なアレルギー事象	SMQ「過敏症」（広域及び狭域）、ただし局所注射部位反応に関連する以下の PT（「注入部位皮膚炎」「注入部位過敏反応」「注入部位発疹」「注入部位蕁麻疹」「注射部位皮膚炎」「注射部位過敏反応」「注射部位発疹」「注射部位蕁麻疹」「注射部位血管炎」）及び「特発性血管浮腫」を除く
注入に伴う反応	治験担当医師の報告による
肝障害	SMQ「薬剤に関連する肝障害」 PCSV[a] Hy’s law Evaluation of Drug-Induced Serious Hepatotoxicity（eDISH）プロット

AESI	データの収集と導出の方法
妊娠	治験担当医師の報告による
症候性の治験薬過量投与	治験担当医師の報告による
神経認知事象	別の脂質低下プログラムに対する規制当局の要請に基づき定義された神経認知事象の CMQ[b]
神経系事象	治験担当医師の報告による
糖尿病の新規発症（NOD）	eCRF の「心血管疾患の既往歴及び心血管リスク因子」のページに記載された糖尿病の既往歴がない かつ、 以下のいずれかの基準に一致： 臨床検査に基づいた基準：TEAE が発現している期間に 2 回以上の HbA1c 測定値が 6.5%以上であった。 注：TEAE が発現している期間に HbA1c 測定値が 1 回しか得られなかった場合、その 1 回の値が 6.5%以上であった場合にはデフォルトで NOD の要件を満たすと判断した。複数回の測定値があって最終測定値のみが 6.5%以上の場合、この値を考慮しデフォルトで NOD の要件を満たすと判断した。 又は 臨床検査に基づいた基準：2 回以上の空腹時血糖測定値が 126 mg/dL（7.0 mmol/L）以上であった。 注：TEAE が発現している期間に測定値が 1 回しか得られなかった場合、その 1 回の値が 126 mg/dL（7.0 mmol/L）以上であってもこの値は考慮せず、NOD の要件を満たすとは判断しなかった。複数回の空腹時血糖測定値があって最終測定値のみが 126 mg/dL（7.0 mmol/L）以上の場合、この値は考慮せず NOD の要件を満たすとは判断しなかった。 又は HLT「真性糖尿病（亜型を含む）」 又は 治験薬投与期間中に高血糖に対する新たな併用薬を開始した場合
糖尿病又は糖尿病合併症	HLGT「糖尿病合併症」（HLGT に含まれるセカンダリー SOC に関連する PT を含む）、HLT「真性糖尿病（亜型を含む）」、及び HLT「炭水化物耐性検査（糖尿病を含む）」。ただし HLT「高血糖 NEC」から、PT「血中ブドウ糖減少」及び「グリコヘモグロビン減少」は除外し、PT「高血糖」「高血糖性意識消失」及び「高血糖性痙攣」は含める。 糖尿病薬物療法の用法用量の変更（具体的には用量の増加）又は追加の糖尿病薬物療法の開始。

AESI	データの収集と導出の方法
膵炎	治験担当医師の報告による
白内障	HLT「白内障状態」
免疫複合体疾患	SMQ（狭域）「全身性エリテマトーデス」 SMQ（狭域）「血管炎」 SMQ（狭域）「ギラン・バレー症候群」
筋肉関連事象／CK の上昇	• 臨床検査データの解析（PCSV[a] など） • SOC「筋骨格系および結合組織障害」の下にあるすべての PT • 横紋筋融解症／ミオパチー（狭域 SMQ）

[a] PCSV 基準は M5.3.5.3 ISS SAP Appendix 10.3 に示す。
[b] 用語の一覧は M5.3.5.3 ISS SAP Table 4 に示す。
CMQ＝企業が作成した MedDRA 検索式、eCRF＝電子症例報告書、HLGT＝高位グループ語、HLT＝高位語、MedDRA＝ICH 国際医薬用語集、NOD＝糖尿病の新規発症、PCSV＝臨床的に重要な可能性のある異常値、PT＝基本語、SAP＝統計解析計画書、SMQ＝MedDRA 標準検索式、SOC＝器官別大分類
Source: M5.3.5.3 Table 3 of the ISS SAP

R1500-CL-1629 試験

R1500-CL-1629 試験の DBTP では、エビナクマブと関連のある重篤又は重度の過敏症反応はみられなかった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Section 5.2.2）。注入に伴う反応は軽度から中等度であり、投与群間で概ね均衡がとれていた（エビナクマブ群で 6.8%、プラセボ群で 4.8%）。いずれの注入に伴う反応も重篤ではなく、被験者が投与を完了するにあたって影響を及ぼさなかった。アナフィラキシー反応、妊娠、症候性の治験薬過量投与もなかった。エビナクマブの投与は、肝臓に関連する TEAE もしくは臨床検査パラメータ、筋肉関連事象又は CK もしくは上昇増加、膵炎、神経認知事象、神経系事象、白内障、NOD、糖尿病合併症、又は免疫複合体疾患などの安全性上の懸念のいずれとも関連はなかった。

R1500-CL-1629 試験の OLTP での AESI は Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Section 5.2.2 に要約する。重篤、重度、又は治験薬の投与中止に至った一般的なアレルギー事象はみられなかった。注入に伴う反応は 3 例に発現したが、いずれも軽度から中等度であった。1 例を除き（以下の、被験者#[redacted] を参照）、いずれの注入に伴う反応も被験者が投与を完了するにあたって影響を及ぼさなかった。アナフィラキシー反応、症候性の治験薬過量投与、神経認知事象、神経系事象、白内障、膵炎、免疫複合体に関連する TEAE、NOD 又はベースライン時に糖尿病を有していた被験者での糖尿病合併症はみられなかった。エビナクマブの投与は、肝臓に関連する TEAE 又は臨床検査パラメータ、筋肉関連事象又は CK 増加に関する安全性上の懸念のいずれとも関連はなかった。妊娠が 1 件報告された（Section 2.1.7.2.4）。

プール 2

プール 2 では、妊娠、症候性の治験薬過量投与、神経認知事象、膵炎又は免疫複合体に関連する TEAE はみられなかった。プール 2 で事象が発現した他の AESI についてはサブセクションに記述する。

プール 3

プール 3 では、アナフィラキシー反応、症候性の治験薬過量投与、神経系事象、膵炎又は免疫複合体に関連する TEAE はみられなかった。プール 3 で事象が発現した他の AESI についてはサブセクションに記述する。

R1500-CL-17100 試験

R1500-CL-17100 では、アナフィラキシー反応、症候性の治験薬過量投与、注入に伴う反応、妊娠、NOD、筋肉関連事象、神経系事象、神経認知事象、膵炎又は免疫複合体に関連する TEAE はみられなかった。R1500-CL-17100 試験で事象が発現した他の AESI についてはサブセクションに記述する。

2.1.7.2.1. アナフィラキシー反応

2.1.7.2.1.1. プール 2

治験担当医師の報告によれば、アナフィラキシー反応の TEAE が 1 例に発現した。本事象（以下に記述）は非致死的、重篤であり、治験実施計画書に従い治験薬の投与中止に至った（Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643 DBTP Listing 16.2.7.2a）。

5[redacted] 歳の女性被験者（1643 - #[redacted]）で、エビナクマブ 15 mg/kg の 2 回目投与中（Day 28）にアナフィラキシー反応が発現した。この被験者には、失神、動悸、喘息、肥満及び季節性アレルギーの既往があった。被験者は注入開始 5 分以内にめまいと動悸を感じ、その後胸部圧迫感、四肢のピリピリ感、息切れ、そう痒、熱感及び嗜眠が発現した。明らかな顔面の潮紅があり、胸部の発赤がみられた。注入は中止された。投与前のバイタルサインでは血圧 126/83 mmHg、脈拍数 87 bpm であったが、78/57 mmHg と 90 bpm に変化していた。注入中止後数分以内に状態は改善し、身体を仰臥位に動かした。注入中止から 11 分後の血圧と脈拍数は 115/87 mmHg と 81 bpm であった。注入中止から 30 分以内には、血圧と脈拍数は 138/91 mmHg と 79 bpm になった。そう痒感が継続していたため、併用薬*が経口投与された。注入中止から 1 時間後には、血圧は 115/86 mmHg、脈拍数は 79 bpm となったが、被験者はまだ正常な状態に戻ったとは感じていなかった。その後 2 時間医療機関に留まった後、治験担当医師により帰宅可能と判断された。本事象は同日のうちに消失したと考えられた。治験担当医師は本事象を中等度で、治験薬と関連ありと評価した。

R1500-CL-1629 試験の OLTP では、アナフィラキシー反応の TEAE が発現した被験者はいなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.1.7.2.1.2. プール 3

プール 3 では、アナフィラキシー反応の TEAE が発現した被験者はいなかった（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.4.1）。

2.1.7.2.1.3. R1500-CL-17100 試験

R1500-CL-17100 試験では、アナフィラキシー反応の TEAE が発現した被験者はいなかった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.1.8, Section 6.5.1.18）。

2.1.7.2.1.4. 結論

エビナクマブ 15 mg/kg IV の投与を受けた 1 例で、アナフィラキシー反応の報告が 1 件あった。アナフィラキシー反応の徴候及び症状発現までの時間が治験薬の 2 回目の投与から 5 分以内であったことから、エビナクマブとの因果関係が示唆された。本事象は重度症ではなく、免疫学的なの注入に伴う反応ではなかった可能性もあるが、必要な治療は最小限であったが、アナフィラキシー反応であった可能性は排除できなかった。

2.1.7.2.2. 一般的なアレルギー事象

2.1.7.2.2.1. プール 2

一般的なアレルギーの TEAE が報告された被験者は、エビナクマブ IV 投与全体群で 13 例（11.1%）［エビナクマブ 15 mg/kg IV 投与群の 9 例（11.1%）を含む］、プラセボ群で 6 例（11.1%）であった（Table 44）。重篤な一般的なアレルギーの TEAE は 1 件のみで、エビナクマブ 15 mg/kg IV の投与を受けた 1 例で報告されたアナフィラキシー反応であった（Section 2.1.7.2.1）。一般的なアレルギーの TEAE のために治験薬を中止した被験者は、エビナクマブ IV 投与全体群で 2 例（1.7%）、プラセボ群で 1 例（1.9%）であった。内訳は、エビナクマブ 15 mg/kg IV 投与群で 1 件（アナフィラキシー反応）、エビナクマブ 5 mg/kg IV 投与群で 1 件（発疹）、プラセボ群で 1 件（そう痒症）であった。5 mg/kg IV 投与群の発疹の事象は治験薬初回投与から約 11 日後に発現し、中等度であった（Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643 DBTP Listing 16.2.7.3a）。いずれの群でも死亡に至った一般的なアレルギーの TEAE が発現した被験者はいなかった。

Table 44: Overview of Treatment Emergent Adverse Events of Special Interest - General Allergic Events – Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set)

	Placebo IV Q4W (N=54)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=81)	All Evinacumab IV Doses [1] (N=117)
Patients with any general allergic TEAE	6 (11.1%)	9 (11.1%)	13 (11.1%)
Patients with at least 1 serious general allergic TEAE	0	1 (1.2%)	1 (0.9%)
Patients with at least 1 general allergic TEAE resulting in discontinuation of treatment	1 (1.9%)	1 (1.2%)	2 (1.7%)
Patients with any general allergic TEAE resulting in death	0	0	0

Double-blind treatment periods of placebo-controlled studies: 1629 and 1643
MedDRA (Version 22.0) coding dictionary applied. TEAE: Treatment Emergent Adverse Events
Note: General allergic events TEAE(s) defined by using SMQ =hypersensitivity| (broad and narrow) excluding the following preferred terms linked to local injection site reactions (=infusion site dermatitis|,¬ =infusion site hypersensitivity|,¬ =infusion site rash|,¬ =infusion site urticaria|,¬ =injection site dermatitis|,¬ =injection site hypersensitivity|,¬ =injection site rash|,¬ =injection site urticaria|,¬ =injection site vasculitis|) plus =idiopathic angioedema|
[1] Evinacumab doses include 5 mg/kg (1643 only) and 15 mg/kg
Source: Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.4.4.3

いずれの TEAE（PT 別）についても投与群間で明らかな差はなかった。いずれかの投与群の 2 例以上で報告された一般的なアレルギーの TEAE は、喘息（エビナクマブ IV 投与全体群 1.7% vs プラセボ群 0%）、結膜炎（1.7% vs 0%）、発疹（1.7% vs 0%）及びそう痒症（0.9% vs 3.7%）であった（Table 45）。

一般的なアレルギーの TEAE のほとんどが軽度であった。中等度と判断された一般的なアレルギーの TEAE は、結膜炎［エビナクマブ IV 投与全体群で 2 例（1.7%）］、アナフィラキシー反応［エビナクマブ IV 投与全体群で 1 例（0.9%）］、喘息［エビナクマブ IV 投与全体群で 1 例（0.9%）］、蕁麻疹［エビナクマブ IV 投与全体群で 1 例（0.9%）］及び薬物過敏症［プラセボ群で 1 例（0.9%）］であった（Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.4.1.6）。重度の一般的なアレルギーの TEAE は報告されなかった。

Table 45: Number (%) of Patients with AESI: General Allergic Events TEAE(s) by CMQ and PT – Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set)

Preferred Term	Placebo IV Q4W (N=54)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=81)	All Evinacumab IV Doses [1] (N=117)
Patients with at least one general allergic event TEAE	6 (11.1%)	9 (11.1%)	13 (11.1%)
喘息	0	2 (2.5%)	2 (1.7%)
結膜炎	0	1 (1.2%)	2 (1.7%)
発疹	0	1 (1.2%)	2 (1.7%)
アナフィラキシー反応	0	1 (1.2%)	1 (0.9%)
薬物過敏症	1 (1.9%)	1 (1.2%)	1 (0.9%)
口唇腫脹	0	0	1 (0.9%)
そう痒症	2 (3.7%)	1 (1.2%)	1 (0.9%)
アレルギー性鼻炎	0	1 (1.2%)	1 (0.9%)
季節性アレルギー	0	0	1 (0.9%)
蕁麻疹	0	1 (1.2%)	1 (0.9%)
皮膚炎	1 (1.9%)	0	0
接触皮膚炎	1 (1.9%)	0	0
顔面浮腫	1 (1.9%)	0	0
全身性浮腫	1 (1.9%)	0	0

Double-blind treatment periods of placebo-controlled studies: 1629 and 1643
MedDRA (Version 22.0) coding dictionary applied. TEAE: Treatment-emergent adverse event. SMQ: standard MedDRA query,¬ PT: preferred term.
Note: 一般的なアレルギーの TEAE は SMQ の「過敏症」（広域及び狭域）を使用して定義した。ただし、局所注射部位反応に関連する基本語（「注入部位皮膚炎」「注入部位過敏反応」「注入部位発疹」「注入部位蕁麻疹」「注射部位皮膚炎」「注射部位過敏反応」「注射部位発疹」「注射部位蕁麻疹」「注射部位血管炎」）及び「特発性血管浮腫」を除いた。
A patient who reported 2 or more TEAEs with the same preferred term is counted only once for that term.
PT sorted by decreasing frequency of severe AEs in all evinacumab doses group.
[1] Evinacumab doses include 5 mg/kg (1643 only) and 15 mg/kg.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.4.4.4

2.1.7.2.2.2. プール 3

全体集団

一般的なアレルギーの TEAE はエビナクマブ投与全体群の 28 例（13.6%）で報告された（Table 46）。いずれの事象も非重篤で、致死的ではなく、エビナクマブ投与中止に至った事象もなかった。

Table 46: Overview of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest – General Allergic Events – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set)

n (%)	New Evin [1] (N=97)	Continue Evin [2] (N=109)	Total Evin 15 mg/kg (N=206)
Patients with any general allergic TEAE	14 (14.4%)	14 (12.8%)	28 (13.6%)
Patients with at least one serious general allergic TEAE	0	0	0
Patients with at least one general allergic TEAE resulting in discontinuation of treatment	0	0	0
Patients with any general allergic TEAE resulting in death	0	0	0

DBTP, double-blind treatment period; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; OLTP, open-label treatment period; SMQ, standardised MedDRA query; TEAE, treatment-emergent adverse event.
Open-label periods of studies: 1629, 1643, and 1719 (excluding patients who participated in the 1331 parent study).
Note: General allergic event TEAE(s) defined by using SMQ 'hypersensitivity' (broad and narrow) excluding the following preferred terms linked to local injection site reactions ('infusion site dermatitis', 'infusion site hypersensitivity', 'infusion site rash', 'infusion site urticaria', 'injection site dermatitis', 'injection site hypersensitivity', 'injection site rash', 'injection site urticaria', 'injection site vasculitis') plus 'idiopathic angioedema'.
[1] Patients who were randomized to placebo in 1629/1643 DBTP and then received evinacumab in OLTP, or evin-naive patients enrolled in 1719.
[2] Patients who were randomized to evinacumab in 1629/1643 DBTP and also received evinacumab in OLTP.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.4.3

報告された一般的なアレルギーの TEAE のうち、3 例以上で報告された PT はそう痒症、接触皮膚炎及び発疹のみであった（Table 47）。一般的なアレルギーの TEAE のほとんどが軽度であった（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.1.6）。中等度と判断された一般的なアレルギーの TEAE は、喘息、接触皮膚炎、薬物過敏症、湿疹、口唇浮腫、口腔内潰瘍形成、そう痒症、全身性そう痒症、発疹、季節性アレルギー及び慢性蕁麻疹であった。重度と報告された一般的なアレルギーの TEAE は蕁麻疹のみであった。

Table 47: Number (%) of Patients with AESI: General Allergic Events TEAEs by SMQ and PT – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set)

Preferred Term [n (%)]	New Evin [1] (N=97)	Continue Evin [2] (N=109)	Total Evin 15 mg/ kg (N=206)
そう痒症	2 (2.1%)	3 (2.8%)	5 (2.4%)
接触皮膚炎	3 (3.1%)	1 (0.9%)	4 (1.9%)
発疹	1 (1.0%)	2 (1.8%)	3 (1.5%)
喘息	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (1.0%)
湿疹	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (1.0%)
注入に伴う反応	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (1.0%)
口腔内潰瘍形成	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (1.0%)
アレルギー性鼻炎	2 (2.1%)	0	2 (1.0%)
季節性アレルギー	2 (2.1%)	0	2 (1.0%)
蕁麻疹	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (1.0%)
アレルギー性浮腫	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
胞隔炎	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
皮膚炎	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
水疱性皮膚炎	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
薬物過敏症	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
顔面浮腫	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
口唇浮腫	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
全身性そう痒症	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
皮膚剥脱	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
顔面腫脹	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
慢性蕁麻疹	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)

DBTP, double-blind treatment period; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; OLTP, open-label treatment period; PT, preferred term SMQ, Standard MedDRA Query; TEAE, treatment-emergent adverse event.
Open-label periods of studies: 1629, 1643, and 1719 (excluding patients who participated in the 1331 parent study).
MedDRA (Version 22.0) coding dictionary applied.
Note:一般的なアレルギーの TEAE は SMQ の「過敏症」（広域及び狭域）を使用して定義した。ただし、局所注射部位反応に関連する基本語（「注入部位皮膚炎」「注入部位過敏反応」「注入部位発疹」「注入部位蕁麻疹」「注射部位皮膚炎」「注射部位過敏反応」「注射部位発疹」「注射部位蕁麻疹」「注射部位血管炎」）及び「特発性血管浮腫」を除いた。
A patient who reported 2 or more TEAEs with the same PT is counted only once for that term.
PT sorted by decreasing frequency of the Total Evin group.

[1] Patients who were randomized to placebo in 1629/1643 DBTP and then received evinacumab in OLTP, or evin-naive patients enrolled in 1719.
[2] Patients who were randomized to evinacumab in 1629/1643 DBTP and also received evinacumab in OLTP.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.4.4

5 例（2.4%）において治験担当医師により治験薬と関連があると判断された一般的なアレルギーの TEAE が発現した（社内資料）。これらの TEAE は、薬物過敏症、注入に伴う反応、そう痒症、全身性そう痒症及び顔面腫脹であった。

青年患者集団

青年患者集団では、1 例（7.1%）に一般的なアレルギーの TEAE の接触皮膚炎及び季節性アレルギーが発現した。いずれの TEAE も中等度であった。いずれも治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.4.4A; Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Listing 16.2.7.7A）。

2.1.7.2.2.3. R1500-CL-17100 試験

パート A では、6 例中 2 例（33.3%）で一般的なアレルギーの TEAE が発現した。いずれの被験者も軽度のアレルギー性鼻炎であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.1.8.2）。

併合集団（パート B とパート C）では、3 例（15.0%）に一般的なアレルギーの TEAE が発現した。内訳は発疹［2 例（10.0%）］、アレルギー性結膜炎［1 例（5.0%）］、接触皮膚炎［1 例（5.0%）］及びアレルギー性鼻炎［1 例（5.0%）］であった。いずれの一般的なアレルギーの TEAE も重度ではなく、治験薬の投与中止に至った事象もなかった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.1.18.2）。

2.1.7.2.2.4. 結論

プール 2 では、各投与群で 11.1%に一般的なアレルギーの TEAE が報告され、投与群間で差はなかった。個別の PT 又は一般的なアレルギーの TEAE の重症度についても、投与群間で意義のある差はなかった。重篤な一般的なアレルギーの TEAE の報告は、エビナクマブ 15 mg/kg IV の投与を受けた被験者で発現した 1 件のみ（アナフィラキシー反応、Section 2.1.7.2.1）であった。

プール 3 では、一般的なアレルギーの TEAE が報告された被験者の割合（13.6%）はプール 2 の投与群（11.1%）と同程度であった。いずれの一般的なアレルギーの TEAE も非重篤で、治験薬の投与中止に至った事象もなかった。

アナフィラキシー反応の 1 件を除いては、エビナクマブと一般的なアレルギー事象について安全性上の懸念は特定されなかった。しかしエビナクマブはモノクローナル抗体であるため、過敏症反応（重篤な過敏症反応を含む）が発現する可能性はある。

2.1.7.2.3. 注入に伴う反応

2.1.7.2.3.1. プール 2

注入に伴う反応の TEAE が報告された被験者は、エビナクマブ IV 投与全体群で 9 例（7.7%）［エビナクマブ 15 mg/kg IV 投与群の 6 例（7.4%）を含む］、プラセボ群で 2 例（3.7%）であった（Table 48）。重篤な注入に伴う反応の TEAE は、エビナクマブ 15 mg/kg IV の投与を受けた 1 例で報告されたアナフィラキシー反応のみであった（Section 2.1.7.2.1）。注入に伴う反応の TEAE のため治験薬を中止した被験者は、エビナクマブ IV 投与全体群で 2 例（1.7%）、プラセボ群では 0 例であった。これらの TEAE はエビナクマブ 15 mg/kg IV 投与群の 1 件（アナフィラキシー反応）、5 mg/kg IV 投与群の 1 件（発疹）であった。いずれの群でも死亡に至った注入に伴う反応の TEAE が発現した被験者はいなかった。

Table 48: Overview of AESI Profile: Infusion Reactions TEAE(s) – Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set)

	Placebo IV Q4W (N=54)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=81)	All Evinacumab IV Doses [1] (N=117)
Patients with any infusion reaction TEAE	2 (3.7%)	6 (7.4%)	9 (7.7%)
Patients with at least one serious infusion reaction TEAE	0	1 (1.2%)	1 (0.9%)
Patients with at least one infusion reaction TEAE resulting in discontinuation of treatment	0	1 (1.2%)	2 (1.7%)
Patients with any infusion reaction TEAE resulting in death	0	0	0

Double-blind treatment periods of placebo-controlled studies: 1629 and 1643
MedDRA (Version 22.0) coding dictionary applied. TEAE: Treatment-emergent adverse event.
Infusion reactions TEAE(s) reported from the AE eCRF.
[1] Evinacumab doses include 5 mg/kg (1643 only) and 15 mg/kg.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.4.4.5

注入に伴う反応の TEAE（PT 別）について、投与群間で明らかな差はなかった。いずれかの投与群で 2 例以上に報告された注入に伴う反応の TEAE（PT 別）は、注入部位そう痒感（エビナクマブ IV 投与全体群で 2 例［1.7%］、プラセボ群で 0 例）のみであった（Table 49）。注入部位そう痒感が発現した被験者にはいずれもエビナクマブ 15 mg/kg IV の投与を受けていた。

重度の注入に伴う反応の TEAE は報告されなかった（Table 50）。中等度の注入に伴う反応の TEAE が報告された被験者は、エビナクマブ IV 投与全体群で 4 例（3.4%）、プラセボ群で 0 例であった。これらの中等度の注入に伴う反応の TEAE は、エビナクマブ 15 mg/kg の投与を受けた被験者におけるアナフィラキシー反応（Section 2.1.7.2.1）、鼻閉及び注入部位そう痒感、並びに 5 mg/kg IV の投与を受けた被験者における発疹の各 1 件であった（Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.4.1.6）。この他の注入に伴う反応の TEAE はいずれも軽度であった。

注入に伴う反応の TEAE のため注入が中断されたのは 2 回のみであった。内訳は、1 例に発現し

たアナフィラキシー反応（Section 2.1.7.2.1）及び別の 1 例（1629 - #[redacted]）に発現した非重篤な注入部位そう痒感であった。注入部位そう痒感が発現した被験者では注入が再開され、その後のエビナクマブ投与は中断なく継続された。

Table 49: Number (%) of Patients with AESI: Infusion Reactions TEAE(s) by Primary SOC and PT – Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set)

Primary System Organ Class Preferred Term	**Placebo IV Q4W (N=54)**	**Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=81)**	**All Evinacumab IV Doses [1] (N=117)**
Patients with at least one infusion related reaction TEAE	2 (3.7%)	6 (7.4%)	9 (7.7%)
眼障害	0	0	1 (0.9%)
視力障害	0	0	1 (0.9%)
胃腸障害	0	1 (1.2%)	1 (0.9%)
悪心	0	1 (1.2%)	1 (0.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.9%)	3 (3.7%)	4 (3.4%)
注入部位そう痒感	0	2 (2.5%)	2 (1.7%)
疲労	0	0	1 (0.9%)
発熱	0	1 (1.2%)	1 (0.9%)
顔面浮腫	1 (1.9%)	0	0
注入部位知覚低下	1 (1.9%)	0	0
免疫系障害	0	1 (1.2%)	1 (0.9%)
アナフィラキシー反応	0	1 (1.2%)	1 (0.9%)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.2%)	1 (0.9%)
筋力低下	0	1 (1.2%)	1 (0.9%)
神経系障害	1 (1.9%)	0	0
頭痛	1 (1.9%)	0	0
傾眠	1 (1.9%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1.2%)	1 (0.9%)
鼻閉	0	1 (1.2%)	1 (0.9%)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (0.9%)
発疹	0	0	1 (0.9%)
血管障害	0	1 (1.2%)	1 (0.9%)
血管痛	0	1 (1.2%)	1 (0.9%)

Double-blind treatment periods of placebo-controlled studies: 1629 and 1643
MedDRA (Version 22.0) coding dictionary applied. TEAE: Treatment Emergent Adverse Events; SOC: System organ class, PT: preferred term.
Infusion reactions TEAE(s) reported from the AE eCRF.
A patient who reported 2 or more TEAEs with the same preferred term is counted only once for that term.
A patient who reported 2 or more TEAEs with different preferred terms within the same system organ class is counted only once in that system organ class.
SOC is sorted alphabetically and PT sorted by decreasing frequency of the All Evinacumab IV Doses group.
[1] Evinacumab doses include 5 mg/kg (1643 only) and 15 mg/kg.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.4.4.6

Table 50: Summary of Treatment-Emergent AESI: Infusion Reactions – Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set)

	Placebo IV Q4W (N=54)	**Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=81)**	**All Evinacumab IV Doses [1] (N=117)**
Patient with highest Intensity of infusion reactions [2]			
Mild	2 (3.7%)	3 (3.7%)	5 (4.3%)
Moderate	0	3 (3.7%)	4 (3.4%)
Severe	0	0	0

Double-blind treatment periods of placebo-controlled studies: 1629 and 1643
[1] Evinacumab doses include 5 mg/kg (1643 only) and 15 mg/kg.
[2] If a patient with multiple treatment-emergent infusion relation events, the event with highest intensity will be summarized.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.4.4.7

2.1.7.2.3.2. プール 3

全体集団

注入に伴う反応の TEAE はエビナクマブ投与全体群の 13 例（6.3%）で報告された（Table 51）。いずれの事象も致死的ではなかった（Section 2.1.5.3.1）。急性心筋梗塞の 1 件は重篤で、頭痛の 1 件はエビナクマブ投与中止に至った（Table 41 及び Section 2.1.7.1.3.1）。

Table 51: Overview of AESI Profile: Infusion Reactions TEAEs – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Total Population)

n (%)	New Evin [1] (N=97)	Continue Evin [2] (N=109)	Total Evin 15 mg/kg (N=206)
Patients with any infusion reaction TEAE	7 (7.2%)	6 (5.5%)	13 (6.3%)
Patients with at least one serious infusion reaction TEAE	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Patients with at least one infusion reaction TEAE resulting in discontinuation of treatment	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Patients with any infusion reaction TEAE resulting in death	0	0	0

AE, adverse event; DBTP, double-blind treatment period; eCRF, electronic Case Report Form; OLTP, open-label treatment period; TEAE, treatment-emergent adverse event.
Open-label periods of studies: 1629, 1643, and 1719 (excluding patients who participated in the 1331 parent study).
Infusion reactions TEAE(s) reported from the AE eCRF.
[1] Patients who were randomized to placebo in 1629/1643 DBTP and then received evinacumab in OLTP, or evin-naive patients enrolled in 1719.
[2] Patients who were randomized to evinacumab in 1629/1643 DBTP and also received evinacumab in OLTP.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.4.5

報告された注入に伴う反応の TEAE のうち、2 例以上で報告された PT は無力症及び頭痛のみであった（Table 52）。注入に伴う反応の TEAE のほとんどは軽度又は中等度であった（Table 53）。中等度の注入に伴う反応の TEAE は、無力症、薬物過敏症、頭痛、感覚鈍麻、筋痙縮及び全身性そう痒症であった（社内資料）。重度の注入に伴う反応の TEAE は、急性心筋梗塞及び無力症（各 1 例）であった。重篤かつ重度の TEAE である急性心筋梗塞については、治験担当医師は注入に伴う反応と記録したが、本事象は 17 回目の治験薬投与から 17 日後に発現しており治験実施計画書に定義された注入に伴う反応の基準（注入完了後 2 時間以内に発現）を満たしていなかった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Section 3.7.3, Section 5.2.2.3 を参照）。治験薬投与の中断に至った注入に伴う反応の TEAE は 3 件（咳嗽、薬物過敏症及び呼吸困難）のみであり、1 件の注入に伴う反応の TEAE（頭痛）では、治験薬の投与中止に至った（社内資料）。

Table 52: Number (%) of Patients with AESI: Infusion Reactions TEAEs by Primary SOC and PT - Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Total Population)

Primary System Organ Class Preferred Term [n (%)]	New Evin [1] (N=97)	Continue Evin [2] (N=109)	Total Evin 15 mg/kg (N=206)
Patients with at least one infusion related reaction TEAE	7 (7.2%)	6 (5.5%)	13 (6.3%)
心臓障害	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
急性心筋梗塞	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (3.1%)	4 (3.7%)	7 (3.4%)
無力症	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (1.0%)
疲労	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
熱感	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
注入部位紅斑	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
注入部位そう痒感	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
倦怠感	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
疼痛	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
免疫系障害	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
薬物過敏症	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
注入に伴う反応	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
臨床検査	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
血中ブドウ糖減少	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
筋痙縮	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
神経系障害	2 (2.1%)	1 (0.9%)	3 (1.5%)
頭痛	2 (2.1%)	1 (0.9%)	3 (1.5%)
感覚鈍麻	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
錯感覚	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
咳嗽	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
呼吸困難	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)

Primary System Organ Class Preferred Term [n (%)]	New Evin [1] (N=97)	Continue Evin [2] (N=109)	Total Evin 15 mg/kg (N=206)
皮膚および皮下組織障害	3 (3.1%)	0	3 (1.5%)
ざ瘡	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
そう痒症	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
全身性そう痒症	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
顔面腫脹	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)

AE, adverse event; eCRF, electronic case report form; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, Preferred Term; SOC, System Organ Class; TEAE, treatment-emergent adverse event.
Open-label periods of studies: 1629, 1643, and 1719 (excluding patients who participated in the 1331 parent study).
MedDRA (Version 22.0) coding dictionary applied.
Infusion reactions TEAE(s) reported from the AE eCRF.
A patient who reported 2 or more TEAEs with the same preferred term is counted only once for that term.
A patient who reported 2 or more TEAEs with different preferred terms within the same system organ class is counted only once in that system organ class.
SOC is sorted alphabetically and PT sorted by decreasing frequency of the Total Evin group.
[1] Patients who were randomized to placebo in 1629/1643 DBTP and then received evinacumab in OLTP, or evin-naive patients enrolled in 1719.
[2] Patients who were randomized to evinacumab in 1629/1643 DBTP and also received evinacumab in OLTP.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.4.6

Table 53: Summary of Treatment-Emergent AESI: Infusion Reactions - Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Total Population)

n (%)	New Evin [1] (N=97)	Continue Evin [2] (N=109)	Total Evin 15 mg/kg (N=206)
Patients with infusion reactions of highest intensity [3]			
Mild	4 (4.1%)	3 (2.8%)	7 (3.4%)
Moderate	2 (2.1%)	2 (1.8%)	4 (1.9%)
Severe	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (1.0%)

Open-label periods of studies: 1629, 1643, and 1719 (excluding patients who participated in the 1331 parent study).
[1] Patients who were randomized to placebo in 1629/1643 DBTP and then received evinacumab in OLTP, or evin-naive patients enrolled in 1719.
[2] Patients who were randomized to evinacumab in 1629/1643 DBTP and also received evinacumab in OLTP.
[3] If a patient had multiple treatment-emergent infusion reaction events, the event with the highest intensity was summarized.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.4.7

9 例（4.4%）に治験担当医師が治験薬と関連ありと判断した注入に伴う反応の TEAE が発現した（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Listing 16.2.7.8b; Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643 OLTP Listing 16.2.7.8b; Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Listing 16.2.7.8）。これらの注入に伴う反応の TEAE の内訳はざ瘡、無力症、血中ブドウ糖減少、薬物過敏症、熱感、頭痛、感覚鈍麻、注入に伴う反応、注入部位紅斑、倦怠感、筋痙縮、錯感覚、そう痒症、全身性そう痒症及び顔面腫脹であった。

青年患者集団

青年患者集団では、1 例（7.1%）で注入に伴う反応が発現した（咳嗽と呼吸困難の TEAE 2 件）。これらの事象は 13 回目の注入開始から 20 分以内に発現し、注入中止に至った。いずれの事象も非重篤で軽度であり、治験薬と関連なしと評価された。これらの事象について治療の必要はなく、20 分で回復した。本被験者は翌月に治験薬注入を問題なく再開し、投与が継続された（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Section 5.2.2.3）。

2.1.7.2.3.3. R1500-CL-17100 試験

試験中、注入に伴う反応 AESI が発現した被験者はいなかった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.1.8.3, 6.5.1.18.3）。

2.1.7.2.3.4. 結論

プール 2 では、注入に伴う反応の TEAE の報告頻度はエビナクマブ群においてプラセボ群より高かった（エビナクマブ IV 投与全体群で 7.7%、15 mg/kg IV 投与群で 7.4%、プラセボ群で 3.7%）。重篤な注入に伴う反応の TEAE（アナフィラキシー反応、Section 2.1.7.2.1）1 件は、エビナクマブ 15 mg/kg IV 投与群でのみ報告された。注入中断に至った注入に伴う反応の TEAE は 2 件のみであった（アナフィラキシー反応と注入部位そう痒感）。重度の注入に伴う反応の TEAE はいずれの投与群でも報告されなかった。中等度の注入に伴う反応の TEAE が報告された被験者は、エビナクマブ IV 投与全体群で 3.4%であり、プラセボ群では報告されなかった。

プール 3 では、注入に伴う反応の TEAE は 6.3%で報告された。重篤な注入に伴う反応の TEAE は心筋梗塞の 1 件であり、治験担当医師により注入に伴う反応と報告されたが、治験実施計画書で定義された注入に伴う反応の基準（注入完了後 2 時間以内に発現）を満たしていなかった。頭痛の 1 件では治験薬の投与中止に至った。

エビナクマブについて、アナフィラキシー反応の重篤な症例を含む注入に伴う反応が報告された。ほとんどの症例で、当該反応によるエビナクマブ注入の中断には至らなかった。

2.1.7.2.4. 妊娠

2.1.7.2.4.1. プール 2

プール 2 では妊娠は報告されなかった。

2.1.7.2.4.2. プール 3

4 例で 5 件の妊娠が発現した。3 例は女性被験者、1 例は男性被験者の女性パートナーであった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Section 5.2.2.3; Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Section 5.2.2.4）。

- 女性被験者 1 例は R1500-CL-1629 試験に登録され妊娠初期（第 1 三半期）に治験薬の投与を受け、その後 R1500-CL-1719 試験に登録され、再度妊娠して妊娠初期（第 1 三半期）にエビナクマブの投与を受けた。
- 女性被験者 2 例は、R1500-CL-1719 試験においてエビナクマブ投与中に妊娠した。
- R1500-CL-1719 試験でエビナクマブの投与を受けた男性被験者の女性パートナー1 例が妊娠した。

これらの 5 件の妊娠では、いずれもエビナクマブへの曝露は妊娠初期（第 1 三半期）に起こった。すべての妊娠の転帰は正期産での健康児の出産であり、胚・胎児毒性又は胎児の異常は報告されなかった。

2.1.7.2.5. 糖尿病

2.1.7.2.5.1. 糖尿病の新規発症

ベースライン時に糖尿病を有していなかった被験者を対象に、TEAE、臨床検査パラメータ及び高血糖に対する併用薬に基づいて NOD の有無を評価した。

プール 2

ベースライン時に糖尿病を有していなかった被験者は、エビナクマブ IV 投与全体群で 107 例（91.5%）、プラセボ群で 47 例（87.0%）であった（Table 54）。これらの被験者のうち NOD の基準を満たした被験者は、エビナクマブ IV 投与全体群で 2 例（1.9%）、プラセボ群で 0 例であった。

エビナクマブ 15 mg/kg IV の投与を受けた 1 例（1629 - #[redacted]）が、NOD の 2 つの基準（HbA1c 6.5%以上が 2 回、空腹時血糖 126 mg/dL 以上が 2 回）を満たした。本被験者の HbA1c は Week 12 で 6.7%、Week 24 で 7.1%であり、空腹時血糖は Week 12 で 127 mg/dL、Week 24 で 142 mg/dL であった。この被験者はベースラインでは糖尿病の病歴はなかったが、ベースライン時の HbA1c は 6.5%であったことから、治験薬開始前に糖尿病を有していたことが示唆された（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Listing 16.2.8.10a）。

エビナクマブ 5 mg/kg IV の投与を受けた 1 例（1643 - #[redacted]）で、空腹時血糖 126 mg/dL 以上が 2 回測定された。空腹時血糖はベースラインで 109 mg/dL、Week 20 で 130 mg/dL、Week 24 で 129 mg/dL であった。なお、HbA1c はベースラインで 5.6%、Week 12 と Week 24 のいずれも 5.9%であった（Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643 DBTP Listing 16.2.8.10a）。

いずれの投与群でも NOD の TEAE が発現した被験者及び NOD のために治験薬を中止した被験者はいなかった。

Table 54: Number (%) of Patients with AESI: New Onset Diabetes for Patients without Diabetes Mellitus at Baseline – Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set)

	Placebo IV Q4W (N=54)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=81)	All Evinacumab IV Doses [1] (N=117)
Patients without diabetes mellitus at baseline	47 (87.0%)	74 (91.4%)	107 (91.5%)
Patients with NOD [2]	0	1 (1.4%)	2 (1.9%)
HbA1c			
Only one single measurement available and HbA1c>=6.5%	0	0	0
Only the last measurement HbA1c >=6.5%	0	0	0
At least 2 values of HbA1c >=6.5%	0	1 (1.4%) [3]	1 (0.9%) [3]
Fasting glucose			
At least 2 values of fasting glucose >=126 mg/dL (7.0 mmol/L)	0	1 (1.4%)	2 (1.9%)
Any HLT Diabetes Mellitus (including subtypes)	0	0	0
Initiation of new concomitant medication for hyperglycemia	0	0	0

Double-blind treatment periods of placebo-controlled studies: 1629 and 1643
Note: TEAE period in DBTP is from the day of the first dose of double-blind study treatment administration up to the day of the last dose of double-blind study treatment administration+168 days for patients not proceeding into the open-label treatment period (OLTP) or up to the day before the first dose of open-label study treatment administration for those patients proceeding into the OLTP.
[1] Evinacumab doses include 5 mg/kg (1643 only) and 15 mg/kg.
[2] Each percentage calculation including all sub-categories is based on the number of patients without diabetes mellitus at baseline in each treatment group.
[3] Patient had baseline HbA1c=6.5%.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.4.4.17

プール 3

全体集団

エビナクマブ投与全体群でベースライン時に糖尿病を有していなかった被験者は 188 例（91.3%）であった（Table 55）。このうち 8 例（4.3%）が NOD の基準を満たした。

空腹時血糖に基づき、5 例が NOD の基準を満たした。

- R1500-CL-1643 試験の DBTP でエビナクマブ 15 mg/kg の投与を受けた成人被験者 1 例（1643 - #[redacted]）では、空腹時血糖がベースライン時に 110 mg/dL、Week 36 に 129 mg/dL、Day 365 の規定外来院時に 134 mg/dL、Week 60 に 97 mg/dL であった。この被験

者の HbA1c は、ベースライン時に 5.2%、Week 60 に 5.8%であった。本被験者について、血糖値に関連する TEAE は報告されなかった。

- R1500-CL-1643 試験の DBTP でプラセボの投与を受けた成人被験者 1 例（1643 - #[redacted]）では、空腹時血糖がベースライン時に 129 mg/dL、Week 28 に 151 mg/dL、Week 36 に 159 mg/dL、Week 44 に 147 mg/dL であった。これら時点の間では、空腹時血糖は 126 mg/dL 未満であった。HbA1c はベースライン時に 5.0%、Week 32 と Week 60 にはいずれも 5.2%であった。本被験者について血糖に関連する TEAE は報告されなかった。SAP の定義に従い、本被験者はベースライン時の既往歴として糖尿病を有していなかったため NOD の基準を満たしたが、ベースライン時の空腹時血糖は高値であった。
- R1500-CL-1643 試験の DBTP でエビナクマブ 5 mg/kg IV の投与を受けた成人被験者 1 例（1643 - #[redacted]）では、空腹時血糖がベースライン時に 123 mg/dL、Week 72 に 127 mg/dL、Week 76 に 148 mg/dL、Week 84 の試験最終評価時に 120 mg/dL であった。
- 成人患者集団でエビナクマブ新規投与群の成人被験者 1 例（1719 - #[redacted]）では、空腹時血糖がベースライン時［102 mg/dL（5.7 mmol/L）：正常範囲 60～115 mg/dL（3.3～6.4 mmol/L）］から上昇し、PCSV が Week 104［141 mg/dL（7.8 mmol/L）、本被験者で確認された最高値］、Week 112［134 mg/dL（7.4 mmol/L）］及び Week 136［126 mg/dL（7.0 mmol/L）］に記録された。空腹時血糖の変化は空腹時血中ブドウ糖不良の TEAE として記録され、非重篤で治験薬と関連なしと評価された。本事象を是正するための治療は行われず、本事象はこの被験者の試験終了時に未回復と判断された。この時点での空腹時血糖は 116 mg/dL（6.4 mmol/L）であった。この被験者の HbA1c 値はいずれも 6%未満であった。
- エビナクマブ継続投与群の成人被験者 1 例（1719 - #[redacted]）では、空腹時血糖がベースライン時から上昇した［116 mg/dL（6.4 mmol/L）：正常範囲は 60～115 mg/dL（3.3～6.4 mmol/L）］。PCSV が Week 16［134 mg/dL（7.4 mmol/L）、本被験者で確認された最高値］、Week 24［127 mg/dL（7.0 mmol/L）］、Week 32［129 mg/dL（7.2 mmol/L）］に記録された。本被験者の試験参加終了時には、空腹時血糖は 123 mg/dL（6.8 mmol/L）であった。HbA1c 値はいずれも 7%未満であり、空腹時血糖のベースラインからの一過性の上昇に伴う TEAE はみられなかった。

HbA1c に基づき、2 例が NOD の基準を満たした。

- R1500-CL-1643 試験の DBTP でプラセボの投与を受けた 1 例（1643 - #[redacted]）では、HbA1c はベースライン時に 6.2%、Week 48 と Week 60 に 6.5%、Week 72 に 6.6%であった。血糖値に関連する TEAE は報告されなかった。

- エビナクマブ継続投与群の成人被験者 1 例（1719 - #[redacted]）では、HbA1c がベースライン時の 5.6%から、Week 72（投与期間最終来院日）に 6.5%、追跡調査期間の Week 4 来院時（試験参加終了時）に 6.6%に上昇した。この被験者の投与後の HbA1c 値はいずれも 6%以上であった。空腹時血糖に関する PCSV は記録されなかった。既往歴として甲状腺がん及び甲状腺機能低下症があり、試験中の 20%の体重増加が TEAE として記録されているが、治験薬と関連なしと報告された。

Table 55: Number (%) of Patients with AESI: New Onset Diabetes for Patients without Diabetes Mellitus at Baseline - Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set)

n (%)	New Evin [1] (N=97)	Continue Evin [2] (N=109)	Total Evin 15 mg/kg (N=206)
Patients without diabetes mellitus at baseline	89 (91.8%)	99 (90.8%)	188 (91.3%)
Patients with NOD [3]	3 (3.4%)	5 (5.1%)	8 (4.3%)
HbA1c			
Only one single measurement available and HbA1c ≥6.5%	0	0	0
Only the last measurement HbA1c ≥6.5%	0	0	0
At least 2 values of HbA1c ≥6.5%	1 (1.1%)	1 (1.0%)	2 (1.1%)
Fasting glucose			
At least 2 values of fasting glucose ≥126 mg/dL (7.0 mmol/L)	2 (2.2%)	3 (3.0%)	5 (2.7%)
Any HLT Diabetes mellitus (including subtypes)	0	1 (1.0%)	1 (0.5%)
Initiation of new concomitant medication for hyperglycemia	0	0	0

DBTP, double-blind treatment period; HbA1c, hemoglobin A1c; HLT, High Level Term; NOD, new onset diabetes; OLTP, open-label treatment period.
Open-label periods of studies: 1629, 1643, and 1719 (excluding patients who participated in the 1331 parent study).
[1] Patients who were randomized to placebo in 1629/1643 DBTP and then received evinacumab in OLTP, or evin-naive patients enrolled in 1719.
[2] Patients who were randomized to evinacumab in 1629/1643 DBTP and also received evinacumab in OLTP.
[3] Each percentage calculation including all sub-categories is based on the number of patients without diabetes mellitus at baseline in each treatment group
Source: Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.4.17

青年患者集団

青年患者集団では、ベースライン時に糖尿病を有していなかった被験者は 14 例（100%）であり、いずれの被験者も NOD の基準を満たさなかった（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.4.17A）。

R1500-CL-17100 試験

R1500-CL-17100 試験では、いずれの被験者もベースライン時に糖尿病を有しておらず、試験中に NOD を呈した被験者もいなかった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.1.8.10, 6.5.1.18.10）。

2.1.7.2.5.2. 糖尿病合併症

糖尿病合併症は、ベースライン時に糖尿病を有していた被験者を対象として、TEAE の検討及び糖尿病に対する薬物療法の変更に基づいて評価した。

プール 2

ベースライン時の既往歴に基づき糖尿病を有していた被験者（投与群別）は、エビナクマブ IV 投与全体群で 10 例（8.5%）［エビナクマブ 15 mg/kg IV 投与群の 7 例（8.6%）を含む］、プラセボ群で 7 例（13.0%）であった（Table 56）。これらの被験者のうち糖尿病合併症の TEAE が発現した被験者は、エビナクマブの投与を受けた 1 例（1629 - #[redacted]）と、プラセボの投与を受けた 1 例（1643 - #[redacted]）であった。これらの TEAE について報告者が使用した用語は、エビナクマブ 15 mg/kg の投与を受けた被験者では「糖尿病の悪化」、プラセボの投与を受けた被験者では「2 型糖尿病の悪化」であった。いずれの TEAE も非重篤で、投与中止にも死亡にも至らなかった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Listing 16.2.7.1a; Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643 DBTP Listing 16.2.7.1a）。

さらに、ベースライン時に糖尿病を有し、糖尿病に対する薬物療法の用法用量が変更された、又は糖尿病に対する薬物療法が追加された被験者は、プラセボ群で 2 例（1643 - #[redacted] 及び 1643 - #[redacted]）、エビナクマブ IV 投与全体群で 0 例であった（Table 57）。これらのうち 1 例（#[redacted]）では、Day 15 に血中ブドウ糖増加の TEAE が発現した。

Table 56: Overview of AESI Profile: Diabetes Complication TEAEs for Patients with Diabetes Mellitus at Baseline – Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set)

	Placebo IV Q4W (N=54)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=81)	All Evinacumab IV Doses [1] (N=117)
Patients with diabetes mellitus at baseline	7 (13.0%)	7 (8.6%)	10 (8.5%)
Patients with any TEAE	1 (14.3%)	1 (14.3%)	1 (10.0%)
Patients with at least one serious TEAE	0	0	0
Patients with at least one TEAE resulting in discontinuation of treatment	0	0	0
Patients with any TEAE resulting in death	0	0	0

Double-blind treatment periods of placebo-controlled studies: 1629 and 1643
MedDRA (Version 22.0) coding dictionary applied. TEAE: Treatment-emergent adverse event.
Note: Diabetic complication defined through HLGT Diabetic complications, HLT Diabetes mellitus (incl subtypes), and PTs Blood glucose increases, Glycosylated haemoglobin increased,¬ Hyperglycaemia,¬ Hyperglycaemic unconsciousness,¬ and Hyperglycaemic seizure.
[1] Evinacumab doses include 5 mg/kg (1643 only) and 15 mg/kg.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.4.4.25

Table 57: Number (%) of Patients with Treatment-Emergent AESI: Diabetes Complication for Patients with Diabetes Mellitus at Baseline – Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set)

	Placebo IV Q4W (N=54)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=81)	All Evinacumab IV Doses [1] (N=117)
Patients with diabetes mellitus at baseline	7 (13.0%)	7 (8.6%)	10 (8.5%)
Patients with a diabetic complication	3 (42.9%)	1 (14.3%)	1 (10.0%)
HLGT, HLT: and PTs[2]	1 (14.3%)	1 (14.3%)	1 (10.0%)
Changes in diabetic dosage or initiation of additional diabetic medication	2 (28.6%)	0	0

Double-blind treatment periods of placebo-controlled studies: 1629 and 1643
MedDRA (Version 22.0) coding dictionary applied. TEAE: Treatment-emergent adverse event. HLGT: high level group term. HLT: high level term. PT: preferred term.
[1] Evinacumab doses include 5 mg/kg (1643 only) and 15 mg/kg.
[2] HLGT Diabetic complications, HLT Diabetes mellitus (incl subtypes), and PTs Blood glucose increases,¬ Glycosylated haemoglobin increased,¬ Hyperglycaemia,¬ Hyperglycaemic unconsciousness,¬ and Hyperglycaemic seizure.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.4.4.26

プール 3

全体集団

エビナクマブ投与全体群では、既往歴に基づきベースライン時に糖尿病を有していた被験者は 18 例（8.7%）であった（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.4.25）。このうち 4 例で糖尿病合併症の TEAE が発現した（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.4.26）。

- エビナクマブ新規投与群の成人被験者 1 例（1719 - #[redacted]）で、Day 5 に軽度の高血糖が発現した。本事象において治験薬に対する措置は行われなかった。なお、本被験者の空腹時血糖はベースライン時に 116 mg/dL、Day 1 に 155 mg/dL であった。TEAE 発現時点での空腹時血糖値は報告されなかった。HbA1c はベースライン時及び Week 12 のいずれでも 7.5%であった。
- エビナクマブ継続投与群の成人被験者 1 例（1643 - #[redacted]）で、糖尿病に対する薬物療法（メトホルミン）が追加されたが、関連する TEAE はみられなかった（Module 5.3.5.3. Pool 3 Table 1.4.4.26）。
- エビナクマブ継続投与群の成人被験者 1 例（1719 - #[redacted]）で、2 型糖尿病の TEAE が発現した。ベースライン時の空腹時血糖は ULN を超えており、HbA1c は 7.2%であった。事象発現時（Day 155）の血糖及び HbA1c の値は得られなかった。本事象のため糖尿病に対する薬物療法が調節された。血糖値は投与期間中、継続して ULN を超えており、一部は PCSV として記録された。しかしほとんどの値は報告されたベースライン値未満であり、HbA1c は 6%の範囲に低下した。本事象は非重篤で治験薬と関連なしと評価されたが、本被験者の試験参加終了時に未回復と判断された。
- エビナクマブ新規投与群の成人患者集団で、2 型糖尿病の既往のある成人被験者 1 例（1719 - #[redacted]）が、試験期間中に糖尿病に対する薬物療法の用量を変更した。本被験者の空腹時血糖はベースライン時に 148 mg/dL（8.2 mmol/L）［正常範囲：60～115 mg/dL（3.3～6.4 mmol/L）］であった。ベースライン後はすべての値が PCSV として記録され、最高値は 176 mg/dL（9.8 mmol/L）であった。本被験者は HbA1c 高値についても PCSV が記録された。この糖尿病合併症に関連する TEAE は報告されなかった。

青年患者集団

青年患者集団では、ベースライン時に糖尿病を有していた被験者はいなかった（Module 5.3.5.3. Pool 3 Table 1.4.4.25A）

R1500-CL-17100 試験

R1500-CL-17100 試験では、ベースライン時に糖尿病を有していた被験者はいなかった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.1.8.10, 6.5.1.18.10）。

2.1.7.2.5.3. HbA1c

プール 2

ベースライン時の HbA1c の平均値は、エビナクマブ IV 投与全体群で 5.57%、エビナクマブ 15 mg/kg IV 投与群で 5.51%、プラセボ群で 5.63%であった（Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.6.3.3）。全体として、投与期間中に HbA1c についてベースライン時から意義のある変化はなかった。ベースライン時から Week 24 までの平均変化量はエビナクマブ投与全体群で 0.05、エビナクマブ 15 mg/kg 投与群で 0.03 及びプラセボ群で-0.05 であった。

すべての投与群のうち 1 例（1643 - #[redacted]）のみが、HbA1c についてあらかじめ定義された PCSV 基準を満たす HbA1c 値を示した。本被験者はプラセボ群であり、HbA1c はスクリーニング時に 6.5%、ベースライン時に 6.4%、Week 12 に 7.9%、Week 24 に 8.3%であった（Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643 DBTP Listing 16.2.8.10a）。さらに上記のように糖尿病合併症の TEAE（「2 型糖尿病の悪化」）も発現した。

プール 3

全体集団

エビナクマブ投与全体群で、ベースライン時の HbA1c の平均値は 5.55%であった（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.5.3.2）。全体として、投与期間中に HbA1c についてベースライン時から意義のある変化はなかった。エビナクマブ投与全体群での HbA1c の平均値は、Week 24 に 5.59%、Week 48 に 5.65%であった。

エビナクマブ投与全体群で 4 例（2.0%）の HbA1c 値が、あらかじめ定めた PCSV 基準を満たした（Table 59）。

- R1500-CL-1629 試験の DBTP でプラセボの投与を受けた 1 例（1629 - #[redacted]）では、HbA1c がベースライン時に 7.2%、Week 36 に 8.2%、Week 48 に 7.3%であった。プラセボの投与を受けた DBTP の期間の HbA1c は Week 12 に 7.5%、Week 24 に 7.9%であった。R1500-CL-1629 試験において、本被験者において血糖に関連する TEAE は報告されなかった。R1500-CL-1719 試験では、本被験者（1719 - #[redacted]）の HbA1c は Week 24 に 8.2%となり、糖尿病合併症の TEAE が報告された。
- R1500-CL-1643 試験の DBTP でプラセボの投与を受けた 1 例（1643 - #[redacted]）では、HbA1c がベースライン時に 6.4%、Week 36 に 8.1%、Week 48 に 8.3%であった。プラセボの投与を受けた DBTP 中、本被験者の HbA1c は Week 12 に 7.9%、Week 24 に 8.3%であり、Week12 に「2 型糖尿病の悪化」の TEAE が発現した。
- 上記の被験者の他にも、R1500-CL-1719 試験で 2 例（1719 - #[redacted], [redacted]）に HbA1c 高値（8%超）の PCSV が発現した。いずれの被験者も糖尿病の既往があった。

PCSV は 1 例では 1 時点で記録され、もう 1 例の PCSV は経時的に消失した。これらの被験者のうち 1 例では糖尿病合併症に関連した TEAE が報告された。

青年患者集団

青年患者集団では、ベースライン時の HbA1c の平均値は 5.28%であった（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.5.3.2A）。全体として、投与期間中に HbA1c についてベースライン時からの意義のある変化はなかった。エビナクマブ投与全体群の HbA1c の平均値は Week 24 に 5.15%、Week 48 に 5.28%であった。

HbA1c 値についてあらかじめ定義した PCSV 基準を満たした被験者はいなかった（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.5.3.4A）。

R1500-CL-1700 試験

パート A では、ベースライン時の HbA1c の平均値は 5.13%であった。ベースライン時から Week 16 までの変化量の平均値（SD）は-0.07%（0.103）であった。パート A で PCSV の基準を満たした被験者はいなかった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.1.8.11）。

併合集団（パート B とパート C）では、ベースライン時の HbA1c の平均値は 5.21%であった。HbA1c についてベースライン時から意義のある変化はなく、ベースライン時から Week 24 までの変化量の平均値（SD）は 0.06%（0.241）であった。HbA1C の PCSV はみられなかった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.1.18.11）。

2.1.7.2.5.4. 血糖

プール 2

ベースライン時の空腹時血糖の平均値は、エビナクマブ IV 投与全体群で 95.2 mg/dL、エビナクマブ 15 mg/kg IV 投与群で 93.5 mg/dL、プラセボ群で 97.9 mg/dL であった（Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.5.3.2）。全体として、空腹時血糖についてベースライン時から意義のある変化はなかった。ベースライン時から Week 24 までの変化量の平均値（SD）はエビナクマブ投与全体群で 3.4 mg/dL（12.08）、エビナクマブ 15 mg/kg 投与群で 3.6 mg/dL（13.56）、プラセボ群で 1.5 mg/dL（20.37）であった。

すべての投与群のうち 1 例（1643 - #[redacted]）のみが、低血糖に関してあらかじめ定義した PCSV 基準を満たした（Table 58）。本被験者はエビナクマブ 15 mg/kg IV 投与群で、空腹時血糖はベースライン時で 80 mg/dL であり、投与中に 2 回 70 mg/dL 以下となった（Week 2 に 44 mg/dL、Week 24 に 58 mg/dL）（Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643 DBTP Listing 16.2.8.10a）。なお、この被験者ではスクリーニング時（ベースラインの 2 週間前）の空腹時血糖が 53 mg/dL であり、空腹時血糖が PCSV になった時点付近で TEAE はみられなかった。

高血糖の PCSV がみられた被験者は、エビナクマブ IV 投与全体群で 11 例（9.4%）［エビナクマブ 15 mg/kg IV 投与群の 7 例（8.6%）を含む］、プラセボ群で 2 例（3.8%）であった（Table 58）。これらの被験者のほとんどは、血糖高値は単回のみで、一過性であり、次の来院時には正常範囲内に戻っていた（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Listing 16.2.8.10a; Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643 DBTP Listing 16.2.8.10a）。11 例中 3 例のみ（エビナクマブ 5 mg/kg 投与群の 1 例、15 mg/kg 投与群の 2 例）で、空腹時血糖が 2 回以上 126 mg/dL 超となった。これらの 3 例のうち 2 例は NOD の項の考慮基準を満たした（Section 2.1.7.2.5）。もう 1 例（1643 - #[redacted]）はベースライン時に糖尿病を有しており、糖尿病合併症の TEAE はみられなかった。

Table 58: Metabolic Function - Number (%) of Patients with Treatment-Emergent PCSV During TEAE Period (Conventional Units) – Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set)

Parameter Treatment-emergent PCSV Category	Placebo IV Q4W (N=54)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=81)	All Evinacumab IV Doses [1] (N=117)
Glucose			
Hypoglycaemia: (<=70 mg/dL and <LLN) and (>70 mg/dL or >=LLN) at baseline	0/53	1/81 (1.2%)	1/117 (0.9%)
Hyperglycaemia: >=126 mg/dL and <126 mg/dL at baseline (fasted); >=200 mg/dL and <200 mg/dL at baseline (unfasted)	2/53 (3.8%)	7/81 (8.6%)	11/117 (9.4%)
Hemoglobin A1C			
>8% and <= 8% at baseline	1/52 (1.9%)	0/81	0/116

Double-blind treatment periods of placebo-controlled studies: 1629 and 1643
LLN: lower limit of normal; PCSV: Potentially clinically significant value. TEAE: Treatment-emergent adverse event.
Note: The number (n) represents the subset of the total number of patients who met the criterion at least once during the TEAE period. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients who had that parameter assessed post-baseline (not missing) during the TEAE period. For PCSV including condition based only on change from baseline, the denominator is restricted on patients having (not missing) baseline and a post-baseline values during the TEAE period.
A patient who had 2 or more post-baseline PCSVs for the same test criteria is counted only once and presented by the worst PCSV.
Patients can be counted in more than one category within a laboratory test.
Double-blind TEAE period is defined from the day of the first dose of double-blind study treatment administration to the day of the last dose of double-blind study treatment administration + 168 days (24 weeks) for those patients not proceeding into the OLTP, or up to the day before the first dose of open-label study treatment administration for those patients proceeding into the OLTP.
[1] Evinacumab doses include 5 mg/kg (1643 only) and 15 mg/kg.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.5.3.4

プール 3

全体集団

エビナクマブ投与全体群では、ベースライン時の空腹時血糖の平均値は 95.4 mg/dL であった（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.5.3.2）。全体として、投与期間中に空腹時血糖についてベースライン時から意義のある変化はなかった。エビナクマブ投与全体群での空腹時血糖の平均値（SD）は、Week 52 に 100.4 mg/dL（18.90）、Week 104 に 101.6 mg/dL（41.06）であった。

エビナクマブ投与全体群では、低血糖についてあらかじめ定めた PCSV 基準を満たした血糖値がみられた被験者は 3 例（1.5%）、高血糖についてあらかじめ定めた PCSV 基準を満たした値がみられた被験者は 19 例（9.3%）であった（Table 59）。これらの被験者の PCSV を検討したところ、臨床的に懸念されるパターンはみられなかった。ほとんどの PCSV は単回のみで、かつ一過性であり、次の来院時には正常範囲内に戻っていた。血糖高値の PCSV が複数回みられた被験者は少数であったが、そのほとんどは糖尿病の既往があったか又はベースライン時の血糖が ULN を超えていた。

Table 59: Metabolic Function – Number (%) of Patients with Treatment-Emergent PCSV During TEAE Period (Conventional Units) - Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Total Population)

Parameter Treatment-emergent PCSV Category [n/N1 (%)]	New Evin [1] (N=97)	Continue Evin [2] (N=109)	Total Evin 15 mg/kg (N=206)
Glucose			
Hypoglycaemia: (≤70 mg/dL and <LLN) and (>70 mg/dL or ≥LLN) at baseline	2/96 (2.1%)	1/109 (0.9%)	3/205 (1.5%)
Hyperglycaemia: ≥126 mg/dL and <126 mg/dL at baseline (fasted); ≥200 mg/dL and <200 mg/dL at baseline (unfasted)	6/96 (6.3%)	13/109 (11.9%)	19/205 (9.3%)
Hemoglobin A1C			
>8% and ≤8% at baseline	4/96 (4.2%)	0/108	4/204 (2.0%)

DBTP, double-blind treatment period; LLN, lower limit of normal; OLTP, open-label treatment period; PCSV, potentially clinically significant value; TEAE, treatment-emergent adverse event.
Open-label periods of studies: 1629, 1643, and 1719 (excluding patients who participated in the 1331 parent study).
Note: The numerator (n) represents the number of patients who met the criterion at least once during the TEAE period. The denominator (N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients who had that parameter assessed post baseline (non-missing) during the TEAE period. For PCSV including condition based only on change from baseline, the denominator is restricted on patients having (not missing) baseline and a post-baseline values during the TEAE period.
TEAE period is defined from the day of the first dose of open-label study treatment administration to the day of the last dose of open-label study treatment administration + 168 days (24 weeks).

A patient who had 2 or more post-baseline PCSVs for the same test criteria is counted only once and presented by the worst PCSV.
Patients can be counted in more than one category within a laboratory test.
[1] Patients who were randomized to placebo in 1629/1643 DBTP and then received evinacumab in OLTP, or evin-naive patients enrolled in 1719.
[2] Patients who were randomized to evinacumab in 1629/1643 DBTP and also received evinacumab in OLTP.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.5.3.4

青年患者集団

青年集団では、空腹時血糖の平均値は 88.9 mg/dL であった（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.5.3.2A）。全体として、投与期間中に空腹時血糖についてベースライン時から意義のある変化はなかった。空腹時血糖の平均値は Week 52 に 87.0 mg/dL、Week 104 に 99.3 mg/dL であった。

エビナクマブ新規投与群の 1 例で低血糖の PCSV が発現した。高血糖の PCSV が発現した被験者はいなかった（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.5.3.4A）。

R1500-CL-17100 試験

パート A では、1[redacted] 歳の白人男児被験者が Week 12 の来院時に血糖 200 mg/dL 以上（随時）、126 mg/dL 以上（空腹時）［11.1 mmol/L（随時）、7 mmol/L 以上（空腹時）］の PCSV 基準を満たした。131 mmol/L の高値は 1 回みられたのみであり、NOD の基準は満たさなかった。4 週間後には正常範囲の 91 mmol/L に戻り、AE は伴わなかった。この被験者の血糖値はベースライン時に 102 mg/dL であり、投与終了時（EOT）来院時に 99 mg/dL と記録された（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.1.8.10.1）。

併合集団（パート B とパート C）では、2 例（10.0%）が血糖 70 mg/dL 以下かつ正常範囲下限（LLN）未満の PCSV 基準を満たした（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.1.18.10.1）。

- [redacted] 歳の白人女児被験者では、Week 12 の来院時に血糖 62 mmol/L と記録された。ベースライン時の血糖は 82 mg/dL であった。次の来院時（Week 16）は 117 mg/dL で正常値であった。血糖低値に関連する TEAE はみられなかった。
- [redacted] 歳の白人女児被験者では、Week 16 の来院時に血糖 64 mg/dL と記録された。ベースライン時の血糖は 85 mg/dL であった。次の来院時（Week 24）は 97 mg/dL で正常値であったが、Week 40 には再度 65 mg/dL と低値となり、次の来院時（Week 48）には正常に戻った。これらの所見に関連する TEAE はみられなかった。

2.1.7.2.5.5. 結論

プール 2 では、NOD の TEAE が発現した被験者はいなかった。プール 3 では NOD の TEAE が 1 例で発現した。

プール 2 の臨床検査データについて、NOD の可能性を検討したところ、2 例のみ（いずれもエビナクマブの投与を受けた）が特定された。しかしこのうち 1 例はベースライン時の HbA1c が 6.5%

で糖尿病であったことが示唆され、別の 1 例は空腹時血糖 126 mg/dL 超が 2 回観察されたが（Week 20 と Week 24）、HbA1c のベースライン時から Week 24 までの変化はごくわずかであった（5.6%から 5.9%）。いずれの症例も真の NOD を反映していない可能性があった。

プール 3 の臨床検査データについて NOD の可能性を検討したところ、8 例が特定された。

プール 2、プール 3 のいずれにおいても、ベースライン時に糖尿病を有していた被験者について、糖尿病合併症の TEAE 又は併用薬物療法の変更はほとんど報告されなかった。

プール 2 のエビナクマブ群とプラセボ群及びプール 3 のエビナクマブ群において、HbA1c 又は空腹時血糖の平均値に臨床的意義のある変化はなかった。

プール 2 とプール 3 で、高血糖に関する PCSV のほとんどが単回のみ、かつ一過性であり、次の来院時には正常範囲に戻っていた。

全体として、エビナクマブについて、ベースライン時の糖尿病の有無に関わらず、血糖コントロール又は糖尿病に関連する安全性上の懸念はなかった。

2.1.7.2.6. 筋肉関連事象

2.1.7.2.6.1. 筋肉関連事象の TEAE（SOC 別）

プール 2

筋骨格系および結合組織障害の SOC の TEAE が報告された被験者は、エビナクマブ IV 投与全体群で 28 例（23.9%）［エビナクマブ 15 mg/kg IV 投与群の 17 例（21.0%）を含む］、プラセボ群で 11 例（20.4%）であった（Table 60）。いずれの投与群でもこの SOC で重篤な TEAE が発現した被験者はいなかった。すべての投与群のうち、この SOC で TEAE のために治験薬を中止した被験者は 1 例のみであった。この被験者はプラセボ群で、筋肉痛と関節痛のために治験薬を中止した（Table 42）。

この SOC において、いずれかのエビナクマブ群の 3%以上で報告され、プラセボ群よりも頻度が高かった TEAE は、背部痛（エビナクマブ投与全体群 5.1%、エビナクマブ 15 mg/kg 投与群 3.7%、プラセボ群 3.7%）及び四肢痛（それぞれ 5.1%、3.7%、0%）であった。対照的にプラセボ群の 3%以上で報告され、いずれかのエビナクマブ群よりも頻度が高かったこの SOC の TEAE は、筋肉痛（エビナクマブ投与全体群 5.1%、エビナクマブ 15 mg/kg 投与群 2.5%、プラセボ群 11.1%）及び関節痛（それぞれ 3.4%、2.5%、5.6%）であった。

この SOC で重度の TEAE が発現した被験者は 1 例のみであった（Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.4.1.6）。この被験者はエビナクマブ 5 mg/kg IV の投与を受けており、Day 41 に重度の筋肉痛の 1 件が発現した（Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643 DBTP Listing 16.2.7.1a）。治験担当医師は本事象について治験薬と関連なしと判断し、治験薬の投与中止には至らなかった。この SOC で中等度の TEAE が報告された被験者は、エビナクマブ IV 投与全体群で 9 例（7.7%）［エビナクマブ 15 mg/kg

IV 投与群の 5 例（6.2%）を含む］、プラセボ群で 6 例（11.1%）であった。これらの中等度の TEAE の個別の PT について、群間で明らかな差はなかった。

Table 60: Number (%) of Patients with AESI: Muscle Event TEAE(s) by Primary SOC and PT – Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set)

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo IV Q4W (N=54)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=81)	All Evinacumab IV Doses [1] (N=117)
Patients with at least one musculoskeletal and connective tissue disorders TEAE	11 (20.4%)	17 (21.0%)	28 (23.9%)
筋骨格系および結合組織障害	11 (20.4%)	17 (21.0%)	28 (23.9%)
背部痛	2 (3.7%)	3 (3.7%)	6 (5.1%)
筋肉痛	6 (11.1%)	2 (2.5%)	6 (5.1%)
四肢痛	0	3 (3.7%)	6 (5.1%)
関節痛	3 (5.6%)	2 (2.5%)	4 (3.4%)
頚部痛	0	2 (2.5%)	2 (1.7%)
側腹部痛	1 (1.9%)	1 (1.2%)	1 (0.9%)
椎間板突出	0	1 (1.2%)	1 (0.9%)
四肢不快感	0	1 (1.2%)	1 (0.9%)
筋痙縮	0	1 (1.2%)	1 (0.9%)
筋力低下	1 (1.9%)	1 (1.2%)	1 (0.9%)
筋骨格系胸痛	0	1 (1.2%)	1 (0.9%)
肋間筋肉痛	0	1 (1.2%)	1 (0.9%)
肩回旋筋腱板症候群	1 (1.9%)	0	1 (0.9%)
変形性脊椎症	0	1 (1.2%)	1 (0.9%)
滑液包炎	1 (1.9%)	0	0
椎間関節症候群	1 (1.9%)	0	0
筋不快感	1 (1.9%)	0	0
筋骨格痛	1 (1.9%)	0	0

Double-blind treatment periods of placebo-controlled studies: 1629 and 1643
MedDRA (Version 22.0) coding dictionary applied. TEAE: Treatment-emergent adverse event.
Note: 筋肉関連事象の TEAE は、SOC「筋骨格系および結合組織障害」の PT 別に定義した。
A patient who reported 2 or more TEAEs with the same preferred term is counted only once for that term.
A patient who reported 2 or more TEAEs with different preferred terms within the same system organ class is counted only once in that system organ class.
SOC is sorted alphabetically and PT sorted by decreasing frequency of the All Evinacumab IV Doses group.
[1] Evinacumab doses include 5 mg/kg (1643 only) and 15 mg/kg.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.4.4.28

プール 3

全体集団

筋骨格系および結合組織障害の SOC の TEAE が報告された被験者は、エビナクマブ投与全体群で 53 例（25.7%）であった（Table 61）。この SOC で、治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した被験者はいなかった（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.2.5）。

関節滲出液の重篤な TEAE が 1 例に発現したが、治験薬と関連なしと判断された（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.2.3, Table 1.4.1.5）。この SOC で重度の TEAE は関節滲出液と出血性関節症のみ（各 1 例）であった（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.1.6）。

この SOC で中等度の TEAE が報告された被験者は 28 例（13.6%）であった。2 例以上に報告され中等度と評価された PT は背部痛（10 例）、関節痛（7 例）、並びに滑液包炎、筋痙縮、筋骨格痛、筋肉痛、四肢痛及び腱鞘炎（各 2 例）であった（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.1.6）。

この SOC でエビナクマブ投与全体群の 5%以上に報告された TEAE は、関節痛（7.8%）と背部痛（7.8%）であった（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.1.3）。

Table 61: Number (%) of Patients with AESI: Muscle Event TEAEs by Primary SOC and PT - Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Total Population)

Primary SOC PT [n (%)]	New Evin [1] (N=97)	Continue Evin [2] (N=109)	Total Evin 15 mg/kg (N=206)
Patients with at least one musculoskeletal and connective tissue disorders TEAE	24 (24.7%)	29 (26.6%)	53 (25.7%)
筋骨格系および結合組織障害	24 (24.7%)	29 (26.6%)	53 (25.7%)
関節痛	11 (11.3%)	5 (4.6%)	16 (7.8%)
背部痛	7 (7.2%)	9 (8.3%)	16 (7.8%)
筋肉痛	5 (5.2%)	3 (2.8%)	8 (3.9%)
四肢痛	7 (7.2%)	1 (0.9%)	8 (3.9%)
筋骨格痛	4 (4.1%)	3 (2.8%)	7 (3.4%)
筋痙縮	2 (2.1%)	3 (2.8%)	5 (2.4%)
変形性関節症	1 (1.0%)	3 (2.8%)	4 (1.9%)
変形性脊椎症	3 (3.1%)	1 (0.9%)	4 (1.9%)
関節炎	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (1.0%)
滑液包炎	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (1.0%)
関節腫脹	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (1.0%)

Primary SOC PT [n (%)]	New Evin [1] (N=97)	Continue Evin [2] (N=109)	Total Evin 15 mg/kg (N=206)
筋骨格系胸痛	0	2 (1.8%)	2 (1.0%)
頚部痛	0	2 (1.8%)	2 (1.0%)
肩回旋筋腱板症候群	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (1.0%)
腱障害	0	2 (1.8%)	2 (1.0%)
腱炎	2 (2.1%)	0	2 (1.0%)
腱鞘炎	2 (2.1%)	0	2 (1.0%)
肋軟骨炎	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
線維筋痛	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
側腹部痛	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
出血性関節症	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
椎間板障害	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
関節滲出液	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
中足骨痛	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
筋骨格硬直	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
骨粗鬆症	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
関節周囲炎	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
乾癬性関節症	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
脊柱管狭窄症	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
滑液嚢腫	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
滑膜炎	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
斜頚	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)

DBLT, double-blind treatment period; Evin, evinacumab; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; OLTP, open-label treatment period; PT, Preferred Term; SOC, System Organ Class; TEAE, treatment-emergent adverse event,
Open-label periods of studies: 1629, 1643, and 1719 (excluding patients who participated in the 1331 parent study).
MedDRA (Version 22.0) coding dictionary applied.
Note: 筋肉関連事象の TEAE は、SOC「筋骨格系および結合組織障害」の PT 別に定義した。
A patient who reported 2 or more TEAEs with the same preferred term is counted only once for that term.
A patient who reported 2 or more TEAEs with different preferred terms within the same system organ class is counted only once in that system organ class.
SOC is sorted alphabetically and PT sorted by decreasing frequency of the Total Evin doses group.
[1] Patients who were randomized to placebo in 1629/1643 DBTP and then received evinacumab in OLTP, or evin-naive patients enrolled in 1719.
[2] Patients who were randomized to evinacumab in 1629/1643 DBTP and also received evinacumab in OLTP.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.4.28

青年患者集団

青年患者集団では、筋骨格系および結合組織障害の SOC の TEAE が発現した被験者は 3 例であった（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.4.28A）。関節痛、関節炎、筋骨格痛及び筋肉痛が各 1 例で報告された。関節痛と関節炎の事象はいずれも中等度と報告された。治験担当医師によりいずれの事象についても治験薬と関連なしと判断された（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.1.5A, Table 1.4.1.6A）。

R1500-CL-17100 試験

パート A では、筋骨格系および結合組織障害の SOC の TEAE が発現した被験者はいなかった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.1.2）。

併合集団（パート B とパート C）では、1 例（5.0%）に四肢痛の TEAE が発現した（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.1.12）。

2.1.7.2.6.2. 筋肉関連事象の TEAE（MedDRA 標準検索式別）

プール 2

いずれの投与群でも、SMQ の「横紋筋融解症／ミオパチー」に該当する TEAE が発現した被験者はいなかった。

プール 3

SMQ の「横紋筋融解症／ミオパチー」に該当する TEAE が発現した被験者はいなかった（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.4.29）。

R1500-CL-17100 試験

R1500-CL-17100 試験では、「横紋筋融解症／ミオパチー」の TEAE が発現した被験者はいなかった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.1.2, Section 6.5.1.12）。

2.1.7.2.6.3. クレアチンキナーゼ

プール 2

ベースライン時の CK 平均値はエビナクマブ IV 投与全体群で 133.3 U/L、エビナクマブ 15 mg/kg IV 投与群で 134.7 U/L、プラセボ群で 137.4 U/L であった（Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.5.3.1）。全体として、CK にベースライン時から意義のある変化はなく、ベースライン時から Week 24 までの平均変化量（SD）は、エビナクマブ IV 投与全体群で 5.0 U/L（96.04）、エビナクマブ 15 mg/kg IV 投与群で 4.4 U/L（104.09）、プラセボ群で-10.1 U/L（176.74）であった。

CK の PCSV について、投与群間で臨床的意義のある差はなかった（Table 62）。CK 上昇の PCSV はいずれも一過性で運動と関連があったが、1 例（1643 - #[redacted]）では、CK 上昇は椎間板突出と同時に発現した。

Table 62: Metabolic Function - Number (%) of Patients with Treatment-Emergent PCSV During TEAE Period (Conventional Units) – Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set)

Parameter Treatment-emergent PCSV Category	Placebo IV Q4W (N=54)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=81)	All Evinacumab IV Doses [1] (N=117)
Creatine Kinase			
>3 ULN and <=5 ULN and <=3 ULN at baseline	0/53	1/81 (1.2%)	1/117 (0.9%)
>5 ULN and <=10 ULN and CPK =< 5 ULN at baseline	1/53 (1.9%)	2/81 (2.5%)	2/117 (1.7%)
>10 ULN and <=10 ULN at baseline	1/53 (1.9%)	1/81 (1.2%)	1/117 (0.9%)

Double-blind treatment periods of placebo-controlled studies: 1629 and 1643
CPK: creatine phosphokinase; PCSV: Potentially clinically significant value. TEAE: Treatment-emergent adverse event.
Note: The number (n) represents the subset of the total number of patients who met the criterion at least once during the TEAE period. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients who had that parameter assessed post-baseline (not missing) during the TEAE period. For PCSV including condition based only on change from baseline, the denominator is restricted on patients having (not missing) baseline and a post-baseline values during the TEAE period.
A patient who had 2 or more post-baseline PCSVs for the same test criteria is counted only once and presented by the worst PCSV.
Patients can be counted in more than one category within a laboratory test.
Double-blind TEAE period is defined from the day of the first dose of double-blind study treatment administration to the day of the last dose of double-blind study treatment administration + 168 days (24 weeks) for those patients not proceeding into the OLTP, or up to the day before the first dose of open-label study treatment administration for those patients proceeding into the OLTP.
[1] Evinacumab doses include 5 mg/kg (1643 only) and 15 mg/kg.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.5.3.4

プール 3

全体集団

ULN の 5 倍超かつ 10 倍以下の CK の上昇が発現した被験者は 10 例、ULN の 10 倍超の CK の上昇が発現した被験者は 6 例であった（Table 63）。ULN の 10 倍超の CK の上昇が発現した被験者について以下に考察する。

- DBTP でプラセボの投与を受けた 1 例（1643 - #[redacted]）では、重量挙げが原因で ULN の 10 倍超の CK の上昇が発現した（Week 60 に 11288 U/L）。またこの被験者では、この増加について血中クレアチンホスホキナーゼ増加の TEAE も発現した。CK 値は Week 72 にベースライン値（262 U/L）に戻った。この TEAE の転帰は回復であった。
- DBTP でプラセボの投与を受けた 1 例（1643 - #[redacted]）で、ULN の 10 倍超の CK の上昇が発現した（Week 76 に 2274 U/L）。この上昇について、血中クレアチンホスホキ

ナーゼ増加の TEAE も発現した。1 週間後には CK 値は 158 U/L に低下した。この TEAE の転帰は回復であった。

- DBTP 中にエビナクマブの投与を受けた 1 例（1629 - #[redacted]）は、OLTP 終了時来院（Week 48）において定義に合致し、CK が ULN の 16.3 倍（3423 U/L）となった。この被験者のベースライン時の CK は正常範囲内であった。同日、ALT 上昇（103 U/L、ULN の 2.5 倍）及び AST 上昇（84 U/L、ULN の 2.5 倍）も発現した。治験担当医師によれば、この上昇は慣れない強度の運動を行ったためであり、治験薬と関連はなかった。これらの上昇は、R1500-CL-1629 試験の試験終了時来院でもみられた。この被験者はその後 R1500-CL-1719 試験に移行し、エビナクマブの投与が継続されたが値は正常に戻った（社内資料）。
- 成人被験者 1 例（1719 #[redacted]）で、Day 285 に CK 上昇（5564 U/L）が発現し、CK の PCSV 定義に一致した。本事象に対する治療は行われなかった。Day 338 には 95 U/L の正常範囲に戻った。その後は試験期間を通じて、当該被験者の CK 値は正常範囲内であった。
- 成人被験者 1 例（1719 #[redacted]）は、ベースライン時に CK 高値（285 U/L）であった。Day 449 には 2750 U/L（ピーク値）となり、PCSV の定義に一致した。これらの臨床検査所見に対する薬物療法は行わなかった。Day 505 には CK 値は改善したが依然として 279 U/L と高値であった。その後は、Day 784（209 U/L）を除き試験期間を通じて CK 高値が継続した。
- 青年被験者 1 例（1719 #[redacted]）は、ベースライン時では CK は正常値であった。Day 393 にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加と血中クレアチンホスホキナーゼ増加の TEAE が発現したが、いずれも軽度であった。臨床検査値は AST 113 U/L、CK 9407 U/L（ピーク値）であり、CK の PCSV の定義に一致した。いずれの事象についても治療は行われなかった。Day 510 の臨床検査の結果、AST は 18 U/L、CK は 224 U/L と正常であった。同日、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中クレアチンホスホキナーゼの事象の転帰は不明と報告された。Day 561 には CK 値は再度上昇し 3616 U/L となった。この臨床検査所見に対し治療は行われなかった。治験薬最終投与（22 回目）から 12 日後の Day 629 には、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加の AESI が発現したがいずれも軽度であった。臨床検査の結果は ALT 96 U/L（ベースライン時の 2.2 倍）、AST 112 U/L（ULN の 2.9 倍）及び CK 9358 U/L であった。被験者は無症候性で筋肉症状もなく、来院前に強度の運動を行っており、これらの事象の原因となった可能性があると報告された。いずれの事象についても治療は行われなかった。Day 645 の ALT、AST 及び CK 値はほぼ正常（値の報告なし）と報告された。

Table 63: Metabolic Function – Number (%) of Patients with Treatment-Emergent PCSV During TEAE Period (Conventional Units) - Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Total Population)

Parameter Treatment-emergent PCSV Category [n/N1 (%)]	New Evin [1] (N=97)	Continue Evin [2] (N=109)	Total Evin 15 mg/kg (N=206)
Creatine kinase			
>3 ULN and ≤5 ULN and ≤3 ULN at baseline	2/96 (2.1%)	5/109 (4.6%)	7/205 (3.4%)
>5 ULN and ≤10 ULN and CPK ≤5 ULN at baseline	5/96 (5.2%)	5/109 (4.6%)	10/205 (4.9%)
>10 ULN and ≤10 ULN at baseline	3/96 (3.1%)	3/109 (2.8%)	6/205 (2.9%)

CPK: creatine phosphokinase; DBTP, double-blind treatment period; Evin, evinacumab; OLTP, open-label treatment period; PCSV, potentially clinically significant value; TEAE, treatment-emergent adverse event; ULN, upper limit of normal.
Open-label periods of studies: 1629, 1643, and 1719 (excluding patients who participated in the 1331 parent study).
Note: The numerator (n) represents the number of patients who met the criterion at least once during the TEAE period. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients who had that parameter assessed post-baseline (non-missing) during the TEAE period. For PCSV including condition based only on change from baseline, the denominator is restricted on patients having (not missing) baseline and a post-baseline values during the TEAE period.
TEAE period is defined from the day of the first dose of open-label study treatment administration to the day of the last dose of open-label study treatment administration + 168 days (24 weeks).
A patient who had 2 or more post-baseline PCSVs for the same test criteria is counted only once and presented by the worst PCSV.
Patients can be counted in more than one category within a laboratory test.
[1] Patients who were randomized to placebo in 1629/1643 DBTP and then received evinacumab in OLTP, or evin-naive patients enrolled in 1719.
[2] Patients who were randomized to evinacumab in 1629/1643 DBTP and also received evinacumab in OLTP.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.5.3.4

青年患者集団

青年患者集団では、ULN の 3 倍超、かつ ULN の 5 倍以下の CK 上昇が発現した被験者は 2 例、ULN の 5 倍超、かつ ULN の 10 倍未満の CK 上昇が発現した被験者は 2 例、ULN の 10 倍超の CK の上昇が発現した被験者は 1 例であった（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.5.3.4A）。

R1500-CL-17100 試験

R1500-CL-17100 試験では、CK の PCSV は報告されなかった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.2.1, 6.5.5.1.1）。

2.1.7.2.6.4. 結論

プール 2 では、筋骨格系および結合組織障害の SOC の TEAE が発現した被験者の頻度は投与群間で概ね同程度であった。いずれかのエビナクマブ群の 3%以上で報告され、プラセボ群より頻度が

高かった事象は、背部痛と四肢痛の 2 事象のみであった。しかしプラセボ群では同様の TEAE（PT は異なる）の発現率がエビナクマブ群より高かった（具体的には筋肉痛と関節痛）。プール 3 では、筋骨格系および結合組織障害の SOC の TEAE が発現した被験者の割合は同程度であった。3%超で報告された TEAE は、関節痛（7.8%）、背部痛（7.8%）、筋肉痛（3.9%）、四肢痛（3.9%）及び筋骨格痛（3.4%）であった。

プール 2 又は 3 のいずれの投与群でも、重篤な筋肉関連の TEAE 又は SMQ の「横紋筋融解症／ミオパチー」に該当する TEAE は報告されなかった。プール 3 では、この SOC で SAE が 1 件（関節滲出液）のみ報告されたが、筋肉関連事象ではみられなかった。

プール 2 又は 3 で、エビナクマブの投与を受けた被験者で筋肉関連事象のために治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

CK についての PCSV は、プール 2 の投与群間で均衡がとれていた。プール 3 では、ULN の 10 倍超の CK の上昇のほとんどが、強度の運動が原因であった。

背部痛が ADR として特定された（Section 2.1.9）。全体として、筋肉関連事象について特定されたその他の安全性上の懸念はなかった。四肢痛は筋肉や関節の痛みを反映しており、筋肉痛と関節痛はプラセボ群において発現率が高かったことから、四肢痛の報告の不均衡が治験薬に関連している可能性が低いことを示唆している。したがって四肢痛は ADR ではないと判断された。

2.1.7.2.7. 肝機能に関する安全性評価

2.1.7.2.7.1. 肝障害の TEAE

プール 2

いずれの投与群でも SMQ の「肝障害」に該当する TEAE が発現した被験者はいなかった。

SMQ には含まれていないが、PT としてアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［プラセボの投与を受けた 2 例（3.7%）、エビナクマブの投与を受けた 0 例］及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加［それぞれ 0 例と 1 例（0.9%）］が報告され、留意が必要である（Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.4.1.3）。

プラセボ群で報告されたアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の TEAE は軽度で、治験薬投与に変更はなかった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Listing 16.2.7.1a）。

エビナクマブ 15 mg/kg IV の投与を受けた 1 例でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の TEAE が報告された。この被験者（1643 - #[redacted]）は治験薬を 2 回受けただけで、最後の投与は Day 29 であった。Day 135 にメロキシカムが開始され、その後の Day 141 に ALT が 267 U/L となった。AST も 209 U/L と高値であったが、TEAE としては報告されなかった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の TEAE は重篤と判断され（医学的に重要な事象）、中等度で、治験担当医師により治験薬と関連なしと評価された。メロキシカムは中止され、ALT と AST は正常範囲内に戻った。

プール 3

全体集団

SMQ の「肝障害」に該当する TEAE が発現した被験者はいなかった（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.4.8）。

SMQ には含まれていないが、PT としてアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 5 例（2.4%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 5 例（2.4%）及び肝機能検査値上昇が 1 例（0.5%）で報告された（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.1.3）。いずれの TEAE も重篤ではなく、治験薬に対してとられた措置はなかった（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.2.3）。

青年患者集団

青年患者集団では、PT としてアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 1 例（7.1%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 1 例（7.1%）で報告された（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.1.3A）。

R1500-CL-17100 試験

パート A 又は併合集団（パート B とパート C）で、肝障害の AESI が発現した被験者はいなかった。SMQ には含まれていないが、パート A の 1 例及び併合集団の 1 例に、肝機能に関連のあるアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の TEAE が発現した（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.1.8.4, 6.5.1.18.4）。

2.1.7.2.7.2. 肝機能の変化

プール 2

肝臓パラメータは、アルカリホスファターゼ（ALP）、ALT、AST 及びビリルビンであった。各パラメータのベースライン時の平均値は各投与群で正常範囲内であり、経時的な平均値の変化も投与群間で同程度であり、投与期間を通じて正常範囲内であった。

これらのパラメータについて PCSV は以下のとおりであった（Table 64）：

- ULN の 2 倍超、かつ ULN の 3 倍以下の ALT 上昇が報告された被験者は、エビナクマブ IV 投与全体群で 2 例（1.7%）［エビナクマブ 15 mg/kg IV 投与群の 1 例（1.2%）を含む］、プラセボ群で 1 例（1.9%）であった。ULN の 3 倍超、かつ ULN の 5 倍以下の ALT 上昇が発現した被験者は、エビナクマブの投与を受けた被験者で 0 例、プラセボ群で 1 例（1.9%）であった。
- ULN の 2 倍超、かつ ULN の 3 倍以下の AST 上昇が報告された被験者は、エビナクマブ IV 投与全体群で 2 例（1.7%）［エビナクマブ 15 mg/kg IV 投与群の 2 例（2.5%）を含む］、プラセボ群で 1 例（1.9%）であった。ULN の 3 倍超、かつ ULN の 5 倍以下の

AST 上昇が発現した被験者は、エビナクマブの投与を受けた被験者で 0 例、プラセボ群で 2 例（3.8%）であった。

- すべての投与群で ULN の 5 倍超、かつ ULN の 10 倍以下の ALT 上昇又は AST 上昇が発現した被験者は 1 例のみであった。この被験者はエビナクマブ 15 mg/kg IV の投与を受けていたが、ALT と AST が上昇した時点で投与はすでに中止されていた。ALT 及び AST の上昇はメロキシカム投与開始と同時に発現しており、メロキシカムを中止すると消失した（肝障害の TEAE に関する前項を参照）。
- いずれの投与群でも、ALT 又は AST が ULN の 10 倍超に上昇した被験者、ビリルビンがベースライン時に ULN の 2 倍以下であったが ULN の 2 倍超に上昇した被験者、ALT がベースライン時に ULN の 1.5 倍以下であったが ULN の 1.5 倍超に上昇した被験者はいなかった。

Table 64: Liver Function - Number (%) of Patients with Treatment-Emergent PCSV During TEAE Period (Conventional Units) – Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set)

Parameter **Treatment-emergent PCSV Category**	**Placebo IV Q4W (N=54)**	**Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=81)**	**All Evinacumab IV Doses [1] (N=117)**
Alanine Aminotransferase			
>2 ULN and <=3 ULN and <=2 ULN at baseline	1/53 (1.9%)	1/81 (1.2%)	2/117 (1.7%)
>3 ULN and <=5 ULN and <=3 ULN at baseline	1/53 (1.9%)	0/81	0/117
>5 ULN and <=10 ULN and <=5 ULN at baseline	0/53	1/81 (1.2%)	1/117 (0.9%)
>10 ULN and <=20 ULN and <=10 ULN at baseline	0/53	0/81	0/117
>20 ULN and <=20 ULN at baseline	0/53	0/81	0/117
Aspartate Aminotransferase			
>2 ULN and <=3 ULN and <=2 ULN at baseline	1/53 (1.9%)	2/81 (2.5%)	2/117 (1.7%)
>3 ULN and <=5 ULN and <=3 ULN at baseline	2/53 (3.8%)	0/81	0/117
>5 ULN and <=10 ULN and <=5 ULN at baseline	0/53	1/81 (1.2%)	1/117 (0.9%)
>10 ULN and <=20 ULN and <=10 ULN at baseline	0/53	0/81	0/117
>20 ULN and <=20 ULN at baseline	0/53	0/81	0/117

Parameter Treatment-emergent PCSV Category	Placebo IV Q4W (N=54)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=81)	All Evinacumab IV Doses [1] (N=117)
Bilirubin			
>1.5 ULN - <=2 ULN and =< 1.5 ULN at baseline	1/53 (1.9%)	1/81 (1.2%)	1/117 (0.9%)
>2 ULN and <=2 ULN at baseline	0/53	0/81	0/117
Alkaline Phosphatase			
>1.5 ULN and <=1.5 ULN at baseline	0/53	0/81	0/117
ALT and Total Bilirubin			
(ALT >3 ULN and Total Bilirubin >2 ULN) and (ALT <=3 ULN or Total Bilirubin <=2 ULN) at baseline	0/53	0/81	0/117

Double-blind treatment periods of placebo-controlled studies: 1629 and 1643
PCSV: Potentially clinically significant value. TEAE: Treatment-emergent adverse event.
Note: The number (n) represents the subset of the total number of patients who met the criterion at least once during the TEAE period. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients who had that parameter assessed post-baseline (not missing) during the TEAE period. For PCSV including condition based only on change from baseline¬ the denominator is restricted on patients having (not missing) baseline and a post-baseline values during the TEAE period.
A patient who had 2 or more post-baseline PCSVs for the same test criteria is counted only once and presented by the worst PCSV.
Patients can be counted in more than one category within a laboratory test.
Double-blind TEAE period is defined from the day of the first dose of double-blind study treatment administration to the day of the last dose of double-blind study treatment administration + 168 days (24 weeks) for those patients not proceeding into the OLTP¬ or up to the day before the first dose of open-label study treatment administration for those patients proceeding into the OLTP.
[1] Evinacumab doses include 5 mg/kg (1643 only) and 15 mg/kg.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.5.6.4

プール 3

全体集団

各パラメータ（ALP、ALT、AST 及びビリルビン）のベースライン時の平均値は正常範囲内であり、投与期間を通じて継続して正常範囲内であった（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.5.6.2）。

これらのパラメータについて PCSV を Table 65 に示す。

ULN の 3 倍超の ALT 上昇が発現した被験者は 6 例、ULN の 3 倍超の AST 上昇が発現した被験者は 4 例であった。ビリルビンに関する PCSV として、ULN の 2 倍超のビリルビンが 2 例でみられた。ほとんどの PCSV は一過性で、経時的に消失した。

肝機能に関連する TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［各 5 例（2.4%）］、肝機能異常、肝障害及び肝機能検査値上昇［各 1 例（0.5%）］などであった（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.1）。

Table 65: Liver Function – Number (%) of Patients with Treatment-Emergent PCSV During TEAE Period (Conventional Units) - Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Total Population)

Parameter **Treatment-emergent PCSV Category**	**New Evin [1] (N=97)**	**Continue Evin [2] (N=109)**	**Total Evin 15 mg/kg (N=206)**
ALT			
>2 ULN and ≤3 ULN and ≤2 ULN at baseline	7/96 (7.3%)	3/109 (2.8%)	10/205 (4.9%)
>3 ULN and ≤5 ULN and ≤3 ULN at baseline	3/96 (3.1%)	1/109 (0.9%)	4/205 (2.0%)
>5 ULN and ≤10 ULN and ≤5 ULN at baseline	0/96	1/109 (0.9%)	1/205 (0.5%)
>10 ULN and ≤20 ULN and ≤10 ULN at baseline	1/96 (1.0%)	0/109	1/205 (0.5%)
>20 ULN and ≤20 ULN at baseline	0/96	0/109	0/205
AST			
>2 ULN and ≤3 ULN and ≤2 ULN at baseline	4/96 (4.2%)	4/109 (3.7%)	8/205 (3.9%)
>3 ULN and ≤5 ULN and ≤3 ULN at baseline	1/96 (1.0%)	2/109 (1.8%)	3/205 (1.5%)
>5 ULN and ≤10 ULN and ≤5 ULN at baseline	0/96	0/109	0/205
>10 ULN and ≤20 ULN and ≤10 ULN at baseline	1/96 (1.0%)	0/109	1/205 (0.5%)
>20 ULN and ≤20 ULN at baseline	0/96	0/109	0/205
Bilirubin			
>1.5 ULN - ≤2 ULN and ≤ 1.5 ULN at baseline	2/96 (2.1%)	2/109 (1.8%)	4/205 (2.0%)
>2 ULN and ≤2 ULN at baseline	1/96 (1.0%)	1/109 (0.9%)	2/205 (1.0%)
Alkaline Phosphatase			
>1.5 ULN and <=1.5 ULN at baseline	1/96 (1.0%)	0/109	1/205 (0.5%)
ALT and total bilirubin			
(ALT > 3 ULN and total bilirubin > 2 ULN) and (ALT ≤3 ULN or total bilirubin ≤2 ULN) at baseline	0/95	0/109	0/204

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; DBTP, double-blind treatment period; Evin, evinacumab; OLTP, open-label treatment period; PCSV, potentially clinically significant value, TEAE, treatment-emergent adverse event; ULN, upper limit of normal.
Open-label periods of studies: 1629, 1643, and 1719 (excluding patients who participated in the 1331 parent study).

Note: The numerator (n) represents the number of patients who met the criterion at least once during the TEAE period. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients who had that parameter assessed post-baseline (non-missing) during the TEAE period. For PCSV including condition based only on change from baseline, the denominator is restricted on patients having (not missing) baseline and a post-baseline values during the TEAE period.
TEAE period is defined from the day of the first dose of open-label study treatment administration to the day of the last dose of open-label study treatment administration + 168 days (24 weeks).
A patient who had 2 or more post-baseline PCSVs for the same test criteria is counted only once and presented by the worst PCSV.
Patients can be counted in more than one category within a laboratory test.
[1] Patients who were randomized to placebo in 1629/1643 DBTP and then received evinacumab in OLTP, or evin-naive patients enrolled in 1719.
[2] Patients who were randomized to evinacumab in 1629/1643 DBTP and also received evinacumab in OLTP.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.5.6.4

青年患者集団

青年患者集団では、ULN の 3 倍超の ALT 上昇が発現した被験者は 1 例（7.1%）であった。ULN の 3 倍超の AST 上昇又は ULN の 2 倍超のビリルビン上昇が発現した被験者はいなかった（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.5.6.4A）。

R1500-CL-17100 試験

パート A では、1[redacted] 歳の白人男児被験者が ALT の PCSV の基準（ベースライン時に ULN の 2 倍以下であった値が ULN の 2 倍超に上昇）を満たし、パート A の Week 1 来院時に 83+U/L、Week 12 来院時に 70+U/L であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.1.8.5）。

パート A の 2 回の来院時点で ALT の PCSV の基準（ベースライン時に ULN の 2 倍以下であった値が ULN の 2 倍超に上昇）を満たした被験者は、パート C でも Week 8 来院時を除いたすべての来院時で ALT の PCSV の基準を満たした。この被験者のベースライン時の ALT は 57 U/L（正常範囲：5 U/L～30 U/L）であった。

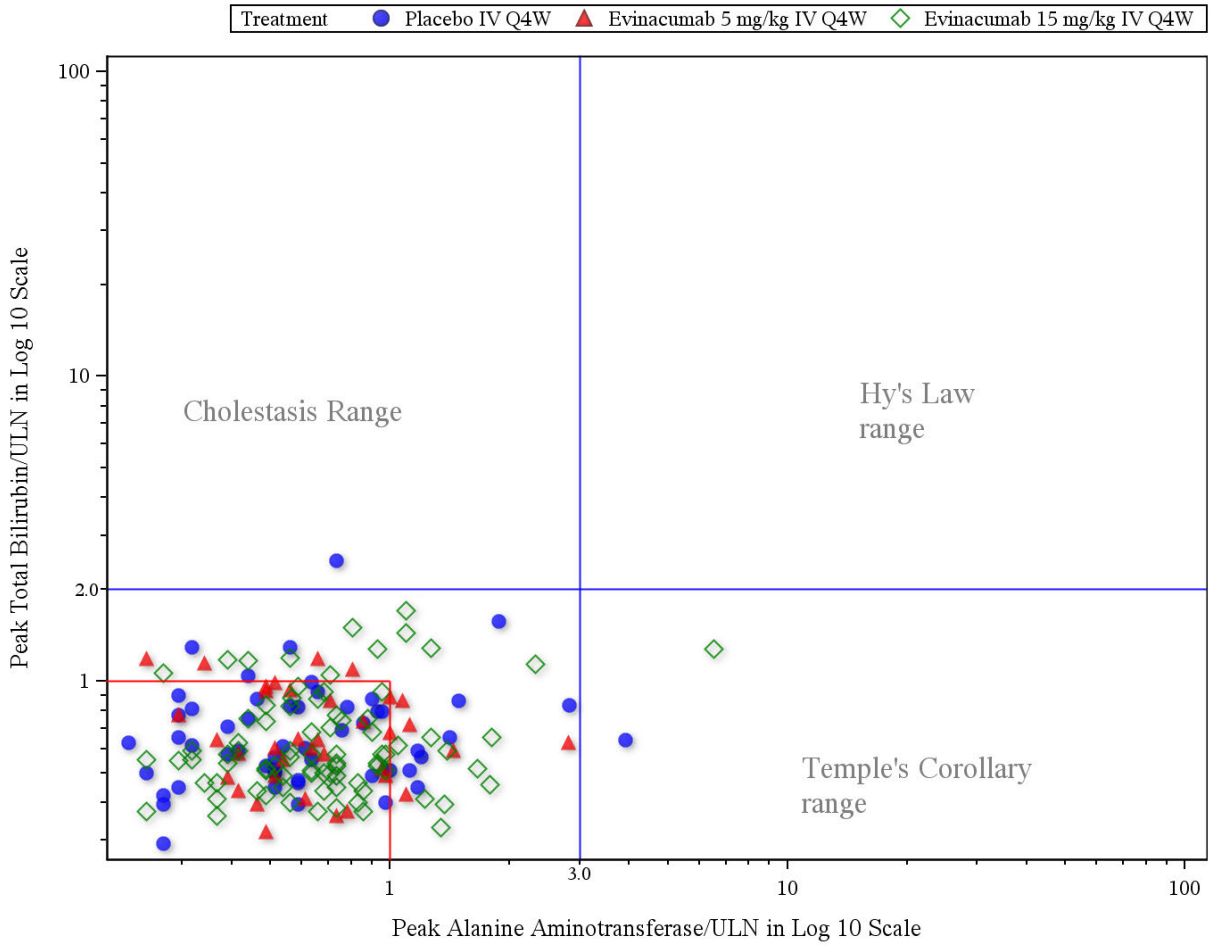
この被験者では、パート A の EOT 来院時の ALT は 54 U/L と記録された。パート C の Week 24 来院時には、ALT は 145 U/L と記録された。これに伴い、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の TEAE がみられたが、この TEAE については、治験担当医師はエビナクマブ投与と関連なしと判断した。ALT は Week 32、40 及び 48 の来院時にもそれぞれ 62、74 及び 73 U/L と継続して軽度に上層しており、この TEAE は消失と報告された（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.1.18.5）。

Hy's Law の評価

プール 2

いずれの投与群でも Hy's law の基準を満たした被験者はいなかった（Figure 2）。

Figure 2: Drug-induced Liver Injury – eDISH Like Plot (Peak Total Bilirubin/ULN vs Peak ALT/ULN on Log/Log Scale) - Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set)



Double-blind treatment periods of placebo-controlled studies:1629 and 1643

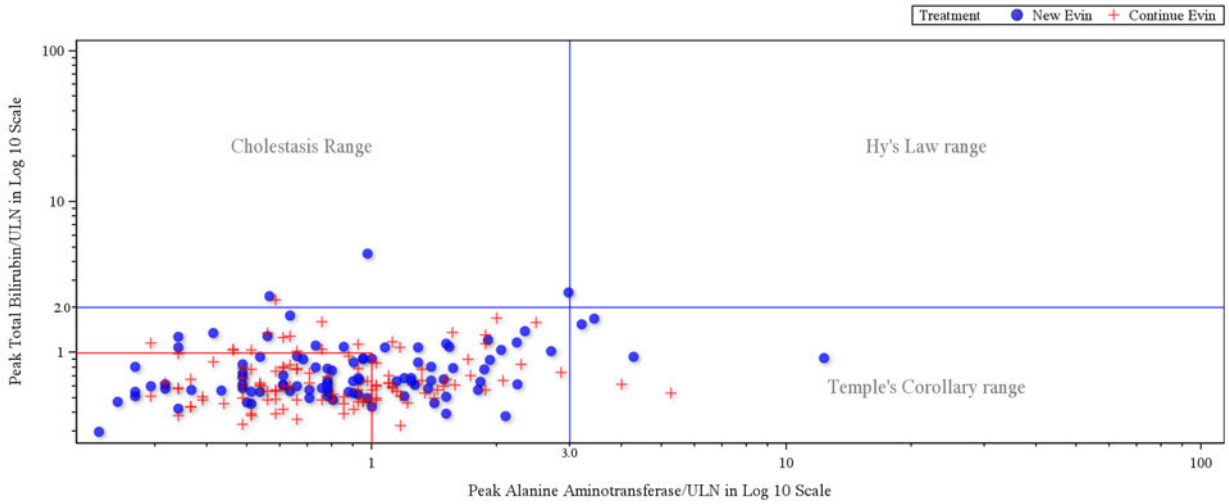
Source: Module 5.3.5.3 Pool 2 Figure 1.5.6.9

プール 3

全体集団

Hy's law の基準を満たした被験者はいなかった（Figure 3）。1 例（1719 - #[redacted]）で、ALT とビリルビンの値が Hy's law の基準に近似し、ビリルビン値は ULN の 2.0 倍であった。この被験者のビリルビン値はベースライン時も高かった［ULN の 1.9 倍（2.13 µmol/L）］。ビリルビン値は Week 8 で 2.75 µmol/L、Week 24 で 2.03 µmol/L であった。ALT 値もベースライン時に高値（77 U/L）であり、投与中さらに上昇し（最高値は Day 141 に 122 U/L）、その後ベースライン値未満まで戻ったが、治験薬投与に変更はなかった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Listing 16.2.8.20）。

Figure 3: Drug-Induced Liver Injury – eDISH Like Plot (Peak Total Bilirubin/ULN vs Peak ALT/ULN on Log/Log Scale) - Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Total Population)



Open-label periods of studies: 1629, 1643, and 1719 (excluding patients who participated in the 1331 parent study).
Source: Module 5.3.5.3 Pool 3 Figure 1.5.6.9

青年患者集団

青年患者集団では、潜在的な Hy's law の生化学的基準を満たした被験者はいなかった（Module 5.3.5.3 Pool 3 Figure 1.5.6.9A）。

R1500-CL-17100 試験

R1500-CL-17100 試験では、潜在的な Hy's law の生化学的基準を満たした被験者はいなかった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.1.8.6, 6.5.1.18.6）。

2.1.7.2.7.3. 結論

プール 2 又は 3 のいずれの投与群でも、SMQ の「肝障害」に該当する TEAE が発現した被験者はいなかった。

プール 2 では、投与期間を通じて AST、ALT、ビリルビン及び ALP といった肝臓パラメータの平均値について投与群間で臨床的意義のある差はなかった。プール 3 では、これらのパラメータの平均値に意義のある変化はみられなかった。

プール 2 では、これらの肝臓パラメータに関する PCSV の報告はほとんどなく、頻度は投与群間で同程度であった。プール 3 では、肝臓パラメータに関する PCSV が少数の被験者で報告された。

プール 2 又は 3 のいずれにおいても、Hy's Law の基準を満たした被験者はいなかった。

全体として、エビナクマブに関連した、肝臓関連の TEAE 又は臨床検査値異常に関する安全性上の懸念はなかった。

2.1.7.2.8. 神経系事象

2.1.7.2.8.1. プール 2

治験担当医師が神経系事象の AESI として報告した TEAE が発現した被験者は 1 例のみであった（Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.4.4.15）。この被験者はエビナクマブ 15 mg/kg IV の投与を受けており、Day 128 に錯感覚が発現した（Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643 DBTP Listing 16.2.7.13a）。被験者は左顔面に下唇の痙攣を伴う錯感覚が発現したが、神経又は感覚の障害はみられなかった。救急室で脳の CT スキャンを含む評価が行われたが、異常は認められなかった。本事象は非重篤で 2 日後に消失し、治験担当医師は中等度で治験薬と関連なしと判断した。

2.1.7.2.8.2. プール 3

<u>全体集団</u>

プール 3 では神経系事象の AESI として報告された TEAE はなかった（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.4.15）。

2.1.7.2.8.3. R1500-CL-17100 試験

R1500-CL-17100 試験では神経系事象は報告されなかった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100）。

2.1.7.2.8.4. 結論

非重篤な神経系事象の AESI が 1 件あったが、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。本事象は、エビナクマブに関連した神経系事象に関する安全性上の懸念を示唆するものではなかった。

2.1.7.2.9. 神経認知事象

2.1.7.2.9.1. プール 2

プール 2 では神経認知 AESI として報告された TEAE はなかった（Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.4.4.13）。

2.1.7.2.9.2. プール 3

プール 3 の成人患者 1 例で精神状態変化の重篤な TEAE が発現したが、治験担当医師は治験薬と関係なしと判断した（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.4.14; Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Section 5.2.2.5）。

2.1.7.2.9.3. R1500-CL-17100 試験

R1500-CL-17100 試験では神経認知事象はみられなかった。

2.1.7.2.9.4. 結論

神経認知事象の AESI が 1 件発現したが、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。本事象は、エビナクマブに関連した神経認知に関する安全性上の懸念を示唆するものではなかった。

2.1.7.2.10. 白内障

2.1.7.2.10.1. プール 2

白内障の TEAE が発現した被験者は 1 例のみであった（Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.4.4.21）。この被験者は 6[redacted] 歳で、エビナクマブ 15 mg/kg IV の投与を受けており、Day 50 に非重篤な TEAE として両側白内障が報告された（Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643 DBTP Listing 16.2.7.16a）。この被験者では治験薬投与開始前に視力障害の既往があった。両眼の水晶体再建術を行い、合併症はなかった。本事象は消失し、治験薬の変更を伴わず、中等度であり、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

2.1.7.2.10.2. プール 3

全体集団

エビナクマブ継続投与群の 1 例で中等度の白内障 TEAE が発現したが、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.1.1, Table 1.4.4.22）。

青年患者集団

青年患者集団では、白内障の TEAE が発現した被験者はいなかった（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.4.21A）。

2.1.7.2.10.3. R1500-CL-17100 試験

R1500-CL-17100 試験では、白内障の事象の発現はなかった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.1.2, Section 6.5.1.12）。

2.1.7.2.10.4. 結論

白内障の 2 件はすでに罹患していた可能性があり、治験担当医師により治験薬との関連はないと判断された。これらの事象はエビナクマブに関連した白内障に関する安全性上の懸念を示唆するものではなかった。

2.1.7.3. 心血管イベントと判定された事象

2.1.7.3.1. R1500-CL-1629 試験

R1500-CL-1629 試験の DBTP では、CV イベントと判定された事象はなかった。

R1500-CL-1629 試験の OLTP では、CV イベントと判定された事象は 2 例に発現した（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Post-text Tables 14.7.3.1b, 14.7.3.2b, 14.7.3.3b）。1 例で心臓処置合併症及び急性心筋梗塞の TEAE が発現し、冠動脈バイパス移植と経皮的冠インターベンションが行われ、非致死性心筋梗塞及び虚血による冠動脈血行再建術と判定された。別の被験者では冠動脈疾患の TEAE が発現し、冠動脈バイパス移植が行われ、虚血による冠動脈血行再建術と判定された。いずれの事象も重篤かつ重度であったが、治験薬と関連なしと判断され、回復と記録された（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Listing 16.2.7.5b）。うっ血性心不全の TEAE が 1 例に発現したが、CV イベントとは判定されなかった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Post-text Table 14.7.3.2b）。

2.1.7.3.2. プール 2

プール 2 では、CV イベントと判定された事象が 2 例で発現した（エビナクマブ 5 mg/kg IV 投与群と 15 mg/kg IV 投与群で各 1 事象）（Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.4.3.3）。いずれの事象も、虚血性心疾患の既往歴のある被験者における虚血による冠動脈血行再建術であった（Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.4.3.3）。いずれの事象も治験薬の投与中止には至らなかった（Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643 DBTP Listing 16.2.7.5a）。

2.1.7.3.3. プール 3

2.1.7.3.3.1. 全体集団

プール 3 では、CV イベントと判定された事象はエビナクマブ投与全体群の 13 例で発現した（Table 66）。いずれの事象についても治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された（社内資料）。ほとんどの事象は回復／消失と報告されたが、うっ血性心不全の 1 件は軽快と報告され、2 件は致死的な事象であった（心停止及び心筋梗塞、Section 2.1.5.3.1）。CV と判定された事象のほとんどについて、治験薬に対してとられた措置はなかった。冠動脈疾患の 1 件では治験薬の投与中止に至った。

Table 66: Number (%) of Patients with Adjudicated Positive Cardiovascular Treatment-Emergent Events by Primary SOC and PT – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Total Population)

Primary System Organ Class Preferred Term	**New Evin [1] (N=97)**	**Continue Evin [2] (N=109)**	**Total Evin 15 mg/kg (N=206)**
Patients with at least one positive CV TEAE	2 (2.1%)	11 (10.1%)	13 (6.3%)
心臓障害	2 (2.1%)	11 (10.1%)	13 (6.3%)
冠動脈疾患	0	3 (2.8%)	3 (1.5%)

Primary System Organ Class Preferred Term	New Evin [1] (N=97)	Continue Evin [2] (N=109)	Total Evin 15 mg/kg (N=206)
急性心筋梗塞	0	2 (1.8%)	2 (1.0%)
狭心症	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (1.0%)
不安定狭心症	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
大動脈弁疾患	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
心停止	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
うっ血性心不全	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
冠動脈狭窄	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
心筋梗塞	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
動悸	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
心臓処置合併症	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)

DBTP, double-blind treatment period, Evin, evinacumab; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; OLTP, open-label treatment period; PT, Preferred Term; SOC, System Organ Class; TEAE, treatment-emergent adverse events.
Open-label periods of studies: 1629, 1643, and 1719 (excluding patients who participated in the 1331 parent study).
MedDRA (Version 22.0) coding dictionary applied.
A patient who reported 2 or more TEAEs with the same PT is counted only once for that term.
A patient who reported 2 or more TEAEs with different PTs within the same SOC is counted only once in that SOC.
SOC is sorted alphabetically and PT sorted by decreasing frequency of the Total Evin doses group.
[1] Patients who were randomized to placebo in 1629/1643 DBTP and then received evinacumab in OLTP, or evin-naive patients enrolled in 1719.
[2] Patients who were randomized to evinacumab in 1629/1643 DBTP and also received evinacumab in OLTP.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.3.3

2.1.7.3.3.2. 青年患者集団

青年患者集団では、CV イベントと判定された事象が発現した被験者はいなかった（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.3.3A）。

2.1.7.3.4. R1500-CL-17100 試験

R1500-CL-17100 試験では、CV イベントと判定された事象は発現しなかった。

2.1.8. 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.1.8.1. R1500-CL-1629 試験

R1500-CL-1629 試験の DBTP では、いずれかの群で 10%以上に TEAE が発現した SOC は、感染症および寄生虫症（エビナクマブ群で 27.3% vs プラセボ群で 28.6%）、一般・全身障害および投与部位の状態（20.5% vs 14.3%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（18.2% vs 4.8%）、胃腸障害（15.9% vs

23.8%）、筋骨格系および結合組織障害（15.9% vs 9.5%）及び神経系障害（11.4% vs 23.8%）であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.7.1.4A）。

- 一般・全身障害および投与部位の状態の SOC に該当する TEAE が発現した被験者の割合はエビナクマブ群においてプラセボ群よりも高かったが（20.5% vs 14.3%）、これは主に、エビナクマブ群でインフルエンザ様疾患が発現した被験者が多かったためであった（11.4% vs 0%）。
- 呼吸器、胸郭および縦隔障害の SOC に該当する TEAE が発現した被験者の割合はエビナクマブ群においてプラセボ群よりも高かったが（18.2% vs 4.8%）、これは主に、エビナクマブ群で鼻漏が発現した被験者が多かったためであった（6.8% vs 0%）。
- 胃腸障害の SOC に該当する TEAE が発現した被験者の割合はエビナクマブ群において低かったが（15.9% vs 23.8%）、これは主に、エビナクマブ群では歯痛が発現した被験者が少なかったためであった（4.5% vs 9.5%）。
- 神経系障害の SOC に該当する TEAE が発現した被験者の割合はエビナクマブ群において低かったが（11.4% vs 23.8%）、これは主に、エビナクマブ群では頭痛が発現した被験者が少なかったためであった（9.1% vs 23.8%）。

R1500-CL-1629 試験の OLTP では、全体集団で 10%以上に TEAE が発現した SOC は、感染症および寄生虫症［18 例（28.1%）］、傷害、中毒および処置合併症［10 例（15.6%）］、胃腸障害［9 例（14.1%）］及び臨床検査［7 例（10.9%）］であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Post-text Table 14.7.1.2b）。

- 胃腸障害の SOC では、全体集団で 3 例以上に発現した TEAE（PT 別）は悪心［3 例（4.7%）］と歯痛［2 例（3.1%）］であった。
- 感染症および寄生虫症の SOC では、全体集団で 3 例以上に発現した TEAE（PT 別）は上咽頭炎［6 例（9.4%）］と上気道感染［2 例（3.1%）］であった。
- 傷害、中毒および処置合併症又は臨床検査の SOC では、全体集団で 3 例以上に発現した TEAE（PT 別）はなかった。

2.1.8.2. プール 2

プール 2 で報告された TEAE を検討し、TEAE が発現した被験者の割合がエビナクマブ IV 投与全体群においてプラセボ群より 5.0%以上高かった SOC、及びプラセボ群においてエビナクマブ IV 投与全体群より 5.0%以上高かった SOC を特定した。エビナクマブ IV 投与全体群においてプラセボ群より TEAE が発現した被験者の割合が 5.0%以上高かった SOC は、一般・全身障害および投与部位の状態、感染症および寄生虫症及び呼吸器、胸郭および縦隔障害であった（Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.4.1.3）。これらの SOC について以下に考察する。

プラセボ群においてエビナクマブ IV 投与全体群より TEAE が発現した被験者の割合が 5.0%以上高かった SOC は臨床検査、神経系障害及び皮膚および皮下組織障害であった。これらの SOC に分類される PT 別の被験者数は少なかった（いずれかの投与群で 1～2 例）。ただし、頭痛が発現した被験者の割合は、プラセボ群においてエビナクマブ IV 投与全体群よりも顕著に高かった［11 例（20.4%） vs 11 例（9.4%）］。

<u>一般・全身障害および投与部位の状態</u>

一般・全身障害および投与部位の状態の SOC に該当する TEAE が発現した被験者は、エビナクマブ IV 投与全体群で 27 例（23.1%）［15 mg/kg 投与群の 19 例（23.5%）を含む］、プラセボ群で 9 例（16.7%）であった。

TEAE（PT 別）のうち、エビナクマブ IV 投与全体群で 3 例以上に発現し、発現した被験者がプラセボ群よりも多かった AE は、インフルエンザ様疾患、疲労、胸痛及び無力症であった。インフルエンザ様疾患が発現した被験者は、エビナクマブ IV 投与全体群で 9 例（7.7%）［15 mg/kg 投与群の 6 例（7.4%）を含む］、プラセボ群で 3 例（5.6%）であった。疲労はエビナクマブ IV 投与全体群で 5 例（4.3%）［15 mg/kg 投与群の 1 例（1.2%）を含む］、プラセボ群で 2 例（3.7%）であった。胸痛はエビナクマブ IV 投与全体群で 3 例（2.6%）［15 mg/kg 投与群の 2 例（2.5%）を含む］、プラセボ群で 1 例（1.9%）であった。無力症はエビナクマブ IV 投与全体群で 3 例（2.6%）（すべて 15 mg/kg 投与群）であり、プラセボ群では報告されなかった。

この他に、エビナクマブ IV 投与全体群のみで報告された PT は 7 事象（各 1～2 例）、プラセボ群のみで報告された PT は 4 事象であった。

<u>感染症および寄生虫症</u>

感染症および寄生虫症の SOC に該当する TEAE が発現した被験者は、エビナクマブ IV 投与全体群で 36 例（30.8%）［15 mg/kg 投与群の 26 例（32.1%）を含む］、プラセボ群で 10 例（18.5%）であった。

TEAE（PT 別）のうち、エビナクマブ IV 投与全体群で 3 例以上に発現し、発現した被験者がプラセボ群よりも多かった AE は、上咽頭炎と上気道感染であった。最も報告が多かった PT は上咽頭炎であり、エビナクマブ全 IV 群で 16 例（13.7%）［15 mg/kg 投与群の 13 例（16.0%）を含む］、プラセボ群で 7 例（13.0%）であった。上気道感染はエビナクマブ IV 投与全体群で 3 例（2.6%）［15 mg/kg IV 投与群の 2 例（2.5%）を含む］、プラセボ群では報告されなかった。

この他に、エビナクマブ IV 投与全体群のみで報告された PT は 15 事象（各 1～2 例）、プラセボ群のみで報告された PT は 3 事象であった。

呼吸器、胸郭および縦隔障害

呼吸器、胸郭および縦隔障害の SOC に該当する TEAE が発現した被験者は、エビナクマブ IV 投与全体群で 16 例（13.7%）［15 mg/kg 投与群の 12 例（14.8%）を含む］、プラセボ群で 4 例（7.4%）であった。

TEAE（PT 別）のうち、エビナクマブ IV 投与全体群で 3 例以上に発現し、発現した被験者がプラセボ群よりも多かった AE は咳嗽及び鼻漏であった。鼻漏は、エビナクマブ IV 投与全体群で 4 例（3.4%）［すべて 15 mg/kg IV 投与群：4 例（4.9%）］、プラセボ群では報告されなかった。

この他に、エビナクマブ IV 投与全体群のみで報告された PT は 8 事象（各 1～2 例）、プラセボ群のみで報告された PT は 2 事象であった。

2.1.8.3. プール 3

2.1.8.3.1. 全体集団

プール 3 で報告された TEAE を検討し、エビナクマブ投与全体群で 10%以上に TEAE が発現した SOC を特定した。これらの SOC を Table 67 に要約する。エビナクマブ投与全体群の 3%以上でみられた TEAE（PT 別）を、SOC 別に一覧にする。心臓障害及び皮膚および皮下組織障害の SOC については、エビナクマブ投与全体群で 3%以上に発現した TEAE はなかった。悪心、インフルエンザ様疾患、上咽頭炎及び背部痛は ADR であると判断された（Section 2.1.9）。

Table 67: Tabular Listing of System Organ Classes with TEAEs Experienced by ≥10% of Patients and Associated PTs Occurring in ≥3% of Patients – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Total Population)

Primary System Organ Class Preferred Term [n (%)]	New Evin [1] (N=97)	Continue Evin [2] (N=109)	Total Evin 15 mg/kg (N=206)
心臓障害	8 (8.2%)	17 (15.6%)	25 (12.1%)
胃腸障害	26 (26.8%)	28 (25.7%)	54 (26.2%)
悪心	8 (8.2%)	5 (4.6%)	13 (6.3%)
下痢	4 (4.1%)	8 (7.3%)	12 (5.8%)
歯痛	7 (7.2%)	4 (3.7%)	11 (5.3%)
腹痛	6 (6.2%)	3 (2.8%)	9 (4.4%)
胃食道逆流性疾患	4 (4.1%)	5 (4.6%)	9 (4.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	33 (34.0%)	29 (26.6%)	62 (30.1%)
インフルエンザ様疾患	9 (9.3%)	13 (11.9%)	22 (10.7%)
胸痛	5 (5.2%)	3 (2.8%)	8 (3.9%)

Primary System Organ Class Preferred Term [n (%)]	New Evin [1] (N=97)	Continue Evin [2] (N=109)	Total Evin 15 mg/kg (N=206)
発熱	5 (5.2%)	3 (2.8%)	8 (3.9%)
感染症および寄生虫症	50 (51.5%)	62 (56.9%)	112 (54.4%)
上咽頭炎	18 (18.6%)	15 (13.8%)	33 (16.0%)
尿路感染	8 (8.2%)	12 (11.0%)	20 (9.7%)
コロナウイルス感染	9 (9.3%)	7 (6.4%)	16 (7.8%)
上気道感染	7 (7.2%)	9 (8.3%)	16 (7.8%)
胃腸炎	7 (7.2%)	6 (5.5%)	13 (6.3%)
傷害、中毒および処置合併症	15 (15.5%)	26 (23.9%)	41 (19.9%)
挫傷	3 (3.1%)	4 (3.7%)	7 (3.4%)
臨床検査	16 (16.5%)	15 (13.8%)	31 (15.0%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (5.2%)	2 (1.8%)	7 (3.4%)
筋骨格系および結合組織障害	24 (24.7%)	29 (26.6%)	53 (25.7%)
関節痛	11 (11.3%)	5 (4.6%)	16 (7.8%)
背部痛	7 (7.2%)	9 (8.3%)	16 (7.8%)
筋肉痛	5 (5.2%)	3 (2.8%)	8 (3.9%)
四肢痛	7 (7.2%)	1 (0.9%)	8 (3.9%)
筋骨格痛	4 (4.1%)	3 (2.8%)	7 (3.4%)
神経系障害	18 (18.6%)	21 (19.3%)	39 (18.9%)
頭痛	14 (14.4%)	11 (10.1%)	25 (12.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (19.6%)	19 (17.4%)	38 (18.4%)
咳嗽	7 (7.2%)	5 (4.6%)	12 (5.8%)
口腔咽頭痛	5 (5.2%)	3 (2.8%)	8 (3.9%)
皮膚および皮下組織障害	13 (13.4%)	11 (10.1%)	24 (11.7%)

DBTP, double-blind treatment period; Evin, evinacumab; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; OLTP, open-label treatment period; PT, Preferred Term; SOC, System Organ Class; TEAE, treatment-emergent adverse events.
Open-label periods of studies: 1629, 1643, and 1719 (excluding patients who participated in the 1331 parent study).
MedDRA (Version 22.0) coding dictionary applied.
A patient who reported 2 or more TEAEs with the same PT is counted only once for that term.
A patient who reported 2 or more TEAEs with different PTs within the same SOC is counted only once in that SOC.
SOC is sorted alphabetically and PT sorted by decreasing frequency of the Total Evin doses group.
[1] Patients who were randomized to placebo in 1629/1643 DBTP and then received evinacumab in OLTP, or evin-naive patients enrolled in 1719.
[2] Patients who were randomized to evinacumab in 1629/1643 DBTP and also received evinacumab in OLTP.

Source: Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.1.3

2.1.8.3.2. 青年患者集団

プール 3 の青年患者集団で発現した TEAE を検討し、エビナクマブ投与全体群で 10%以上に TEAE が発現した SOC を特定した。これらの SOC を Table 68 に要約する。

Table 68: Tabular Listing of System Organ Classes with TEAEs Experienced by ≥10% of Patients and Associated PTs – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Adolescent Population)

Primary System Organ Class Preferred Term	New Evin [1] (N=13)	Continue Evin [2] (N=1)	Total Evin 15 mg/kg (N=14)
眼障害	2 (15.4%)	0	2 (14.3%)
角膜障害	1 (7.7%)	0	1 (7.1%)
マイボーム腺機能不全	1 (7.7%)	0	1 (7.1%)
胃腸障害	3 (23.1%)	0	3 (21.4%)
悪心	3 (23.1%)	0	3 (21.4%)
腹痛	1 (7.7%)	0	1 (7.1%)
歯痛	1 (7.7%)	0	1 (7.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (23.1%)	0	3 (21.4%)
発熱	2 (15.4%)	0	2 (14.3%)
インフルエンザ様疾患	1 (7.7%)	0	1 (7.1%)
ワクチン接種部位疼痛	1 (7.7%)	0	1 (7.1%)
感染症および寄生虫症	8 (61.5%)	1 (100%)	9 (64.3%)
上咽頭炎	6 (46.2%)	0	6 (42.9%)
胃腸炎	2 (15.4%)	1 (100%)	3 (21.4%)
コロナウイルス感染	2 (15.4%)	0	2 (14.3%)
鼻炎	2 (15.4%)	0	2 (14.3%)
ウイルス性胃腸炎	1 (7.7%)	0	1 (7.1%)
インフルエンザ	1 (7.7%)	0	1 (7.1%)
爪囲炎	1 (7.7%)	0	1 (7.1%)
傷害、中毒および処置合併症	4 (30.8%)	0	4 (28.6%)
動静脈瘻部位合併症	1 (7.7%)	0	1 (7.1%)
脳振盪	1 (7.7%)	0	1 (7.1%)

Primary System Organ Class Preferred Term	New Evin [1] (N=13)	Continue Evin [2] (N=1)	Total Evin 15 mg/kg (N=14)
肉離れ	1 (7.7%)	0	1 (7.1%)
歯牙破折	1 (7.7%)	0	1 (7.1%)
血管偽動脈瘤	1 (7.7%)	0	1 (7.1%)
臨床検査	3 (23.1%)	1 (100%)	4 (28.6%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (23.1%)	0	3 (21.4%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.7%)	0	1 (7.1%)
大動脈雑音	0	1 (100%)	1 (7.1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.7%)	0	1 (7.1%)
筋骨格系および結合組織障害	3 (23.1%)	0	3 (21.4%)
関節痛	1 (7.7%)	0	1 (7.1%)
関節炎	1 (7.7%)	0	1 (7.1%)
筋骨格痛	1 (7.7%)	0	1 (7.1%)
筋肉痛	1 (7.7%)	0	1 (7.1%)
神経系障害	2 (15.4%)	0	2 (14.3%)
頭痛	2 (15.4%)	0	2 (14.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (23.1%)	0	3 (21.4%)
咳嗽	2 (15.4%)	0	2 (14.3%)
呼吸困難	2 (15.4%)	0	2 (14.3%)
口腔咽頭痛	1 (7.7%)	0	1 (7.1%)
皮膚および皮下組織障害	2 (15.4%)	0	2 (14.3%)
ざ瘡	1 (7.7%)	0	1 (7.1%)
接触皮膚炎	1 (7.7%)	0	1 (7.1%)

DBTP, double-blind treatment period; Evin, evinacumab; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; OLTP, open-label treatment period; PT, Preferred Term; SOC, System Organ Class; TEAE, treatment-emergent adverse event.
Open-label periods of studies: 1629, 1643, and 1719 (excluding patients who participated in the 1331 parent study).
MedDRA (Version 22.0) coding dictionary applied.
A patient who reported 2 or more TEAEs with the same PT is counted only once for that term.
A patient who reported 2 or more TEAEs with different PT within the same SOC is counted only once in that SOC.
SOC is sorted alphabetically and PT sorted by decreasing frequency of the Total Evin doses group.
[1] Patients who were randomized to placebo in 1629/1643 DBTP and then received evinacumab in OLTP, or evin-naive patients enrolled in 1719.
[2] Patients who were randomized to evinacumab in 1629/1643 DBTP and also received evinacumab in OLTP.

Source: Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.1.3A

2.1.8.4. R1500-CL-17100 試験

R1500-CL-17100 の併合集団で発現した TEAE を検討し、全体群で 10%以上に TEAE が発現した SOC を特定した。これらの SOC を Table 69 に要約する。

Table 69: Tabular Listing of System Organ Classes with TEAEs Experienced by ≥10% of Patients and Associated PTs Occurring in ≥3% of Patients – R1500-CL-17100 (Pooled Safety Analysis Set)

Primary System Organ Class Preferred Term	Part A Patients Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=6)	Part B Patients Evinacumab 15mg/Kg IV Q4W (N=14)	Total (N=20)
心臓障害	1 (16.7%)	1 (7.1%)	2 (10.0%)
大動脈弁狭窄	0	1 (7.1%)	1 (5.0%)
心嚢液貯留	1 (16.7%)	0	1 (5.0%)
眼障害	2 (33.3%)	0	2 (10.0%)
アレルギー性結膜炎	1 (16.7%)	0	1 (5.0%)
網膜肥厚	1 (16.7%)	0	1 (5.0%)
胃腸障害	2 (33.3%)	9 (64.3%)	11 (55.0%)
上腹部痛	1 (16.7%)	2 (14.3%)	3 (15.0%)
下痢	0	3 (21.4%)	3 (15.0%)
嘔吐	1 (16.7%)	2 (14.3%)	3 (15.0%)
腹痛	0	2 (14.3%)	2 (10.0%)
悪心	0	2 (14.3%)	2 (10.0%)
腹部不快感	0	1 (7.1%)	1 (5.0%)
便秘	0	1 (7.1%)	1 (5.0%)
消化不良	0	1 (7.1%)	1 (5.0%)
胃炎	0	1 (7.1%)	1 (5.0%)
歯痛	0	1 (7.1%)	1 (5.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (33.3%)	5 (35.7%)	7 (35.0%)
発熱	2 (33.3%)	3 (21.4%)	5 (25.0%)
疲労	1 (16.7%)	2 (14.3%)	3 (15.0%)
胸痛	1 (16.7%)	0	1 (5.0%)

Primary System Organ Class Preferred Term	Part A Patients Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=6)	Part B Patients Evinacumab 15mg/Kg IV Q4W (N=14)	Total (N=20)
インフルエンザ様疾患	0	1 (7.1%)	1 (5.0%)
感染症および寄生虫症	6 (100%)	11 (78.6%)	17 (85.0%)
COVID-19	4 (66.7%)	11 (78.6%)	15 (75.0%)
上咽頭炎	0	3 (21.4%)	3 (15.0%)
鼻炎	2 (33.3%)	1 (7.1%)	3 (15.0%)
耳感染	1 (16.7%)	0	1 (5.0%)
ウイルス性胃腸炎	1 (16.7%)	0	1 (5.0%)
ウイルス性消化管感染	1 (16.7%)	0	1 (5.0%)
口腔ヘルペス	1 (16.7%)	0	1 (5.0%)
中耳炎	0	1 (7.1%)	1 (5.0%)
扁桃炎	0	1 (7.1%)	1 (5.0%)
尿路感染	0	1 (7.1%)	1 (5.0%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (16.7%)	2 (14.3%)	3 (15.0%)
転倒	1 (16.7%)	0	1 (5.0%)
四肢損傷	0	1 (7.1%)	1 (5.0%)
処置による疼痛	1 (16.7%)	0	1 (5.0%)
皮膚擦過傷	1 (16.7%)	0	1 (5.0%)
サンバーン	0	1 (7.1%)	1 (5.0%)
臨床検査	3 (50.0%)	1 (7.1%)	4 (20.0%)
体温上昇	1 (16.7%)	1 (7.1%)	2 (10.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7%)	0	1 (5.0%)
ビタミン D 減少	1 (16.7%)	0	1 (5.0%)
神経系障害	1 (16.7%)	3 (21.4%)	4 (20.0%)
頭痛	1 (16.7%)	3 (21.4%)	4 (20.0%)
末梢性ニューロパチー	0	1 (7.1%)	1 (5.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (33.3%)	3 (21.4%)	5 (25.0%)
口腔咽頭痛	1 (16.7%)	3 (21.4%)	4 (20.0%)
咳嗽	2 (33.3%)	1 (7.1%)	3 (15.0%)

Primary System Organ Class Preferred Term	Part A Patients Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=6)	Part B Patients Evinacumab 15mg/Kg IV Q4W (N=14)	Total (N=20)
アレルギー性鼻炎	0	1 (7.1%)	1 (5.0%)
皮膚および皮下組織障害	2 (33.3%)	1 (7.1%)	3 (15.0%)
発疹	1 (16.7%)	1 (7.1%)	2 (10.0%)
接触皮膚炎	0	1 (7.1%)	1 (5.0%)
汗疹	1 (16.7%)	0	1 (5.0%)
血管障害	0	2 (14.3%)	2 (10.0%)
大動脈狭窄	0	1 (7.1%)	1 (5.0%)
高血圧	0	1 (7.1%)	1 (5.0%)

PT, Preferred Term; SOC, System Organ Class; TEAE, treatment-emergent adverse event.
Open-label periods of studies: 1629, 1643, and 1719 (excluding patients who participated in the 1331 parent study).
MedDRA (Version 24.0) coding dictionary applied.
A patient who reported 2 or more TEAEs with the same PT is counted only once for that term.
A patient who reported 2 or more TEAEs with different PT within the same SOC is counted only once in that SOC.
SOC is sorted alphabetically and PT sorted by decreasing frequency.
Patients enrolled in Part A contribute only Part C data to the pool.
All post-baseline visit data from Part B and Part C are included in the pool.
Source: Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Table 14.7.1.4d

2.1.8.5. 結論

SOC の検討ではエビナクマブ群とプラセボ群の間に臨床的意義のある差はなかった。不均衡がみられたが、主に少数の個別の PT によるものであり、そのほとんどが最終的には ADR と判断された（Section 2.1.9 参照）。

2.1.9. 副作用

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

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

ナクマブ 15 mg/kg IV 投与群とプラセボ群との間でリスクの差を評価し、95% CI の下限が 0.1%以上の TEAE を特定した。

同様に、プール 3 の安全性データについても以下の方法でスクリーニングを行った。まず AESI を評価した。プール 3 では被験者数が多いため、エビナクマブ投与全体群で 5.0%以上に発現したすべての TEAE（PT レベル）を評価して、報告が多かった TEAE の中から ADR である可能性のある事象を特定した。

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

R1500-CL-17100 試験のパート B とパート C の併合データのスクリーニングを行い、新たな ADR の可能性のある事象を以下の方法で特定した。まず、エビナクマブのモノクローナル抗体としての性質又は脂質低下療法に伴う理論的な安全性上の懸念に基づいて、注目すべき事象としての AESI を評価した。次に、SAE を評価して重篤な ADR の可能性のある事象を特定した。最後に、2 例（10%）以上に発現したすべての TEAE（PT レベル）を評価した。これらの安全性データは OL 下で得られたデータであることから、背景情報を得るために 12 歳超の被験者から得た併合プラセボ対照データも評価した。

2.1.9.1. 特に注目すべき有害事象（プール 2）

Section 2.1.7.2 に示した解析（AESI）では、肝障害／肝酵素の上昇、神経認知事象、神経系事象、白内障、NOD、糖尿病合併症、膵炎、及び免疫複合体疾患について、エビナクマブ群とプラセボ群間で差はみられなかった。そのため、これらの事象のいずれも ADR と判断されなかった。

エビナクマブ 15 mg/kg の投与を受けた 1 例に 1 件のアナフィラキシー反応が発現し、エビナクマブと関連ありと判断された。さらに、注入に伴う反応の TEAE は、エビナクマブの投与を受けた被験者においてプラセボの投与を受けた被験者よりも頻度が高かった。エビナクマブの投与を受けた被験者で 2 例以上に報告された注入に伴う反応の TEAE（PT レベル）は、注入部位そう痒感［2 例（1.7%）］のみであった。報告された一般的なアレルギー事象の頻度はエビナクマブ群とプラセボ群間で同程度であったが、エビナクマブの投与を受けた被験者ではアナフィラキシー反応として報告された事象があること、及び注入に伴う反応の頻度がプラセボ群よりも高かったことから、過敏症反応（アナフィラキシー反応及び注入に伴う反応を含む）のリスクが示唆される。したがって、これらは ADR と判断された。

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

全体として、筋肉関連事象に関する安全性上の懸念は特定されなかった。四肢痛は筋肉や関節の痛みを反映しており、筋肉痛及び関節痛はプラセボ群において発現率が高かったことから、四肢痛（PT）の報告の不均衡が治験薬に関連している可能性は低い。したがって、四肢痛は ADR ではないと考えられる。また、背部痛は ADR と考えられた。

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

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

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

エビナクマブ投与全体群とプラセボ群間の TEAE の比較において、エビナクマブ 15 mg/kg 投与群のみでみられた ADR の可能性のある事象が見落とされる可能性があるため、エビナクマブ 15 mg/kg 投与群とプラセボ群の間でも同様の比較を実施した。以下に結果を示す：

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

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

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

2.1.9.3. リスクの差（95% CI）（プール 2）

エビナクマブ 15 m g/kg 投与群とプラセボ群間にリスクに差があり、95% CI の下限が 0.1%以上であった TEAE（PT レベル）は、浮動性めまいのみであった。エビナクマブ投与全体群とプラセボ群間にリスク差があり 95% CI の下限が 0.1%以上であった TEAE（PT レベル）は、便秘、四肢痛、浮動性めまい、及び鼻漏であった（Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.4.1.3）。

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

2.1.9.4. 特に注目すべき有害事象（プール 3）

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

2.1.9.5. エビナクマブ投与全体群で 5.0%以上にみられた基本語（プール 3）

エビナクマブ投与全体群で 5.0%以上に発現した TEAE（PT レベル）は以下のとおりである（Table 67）：

- 上咽頭炎［33 例（16.0%）］
- 頭痛［25 例（12.1%）］

- インフルエンザ様疾患［22 例（10.7%）］
- 尿路感染［20 例（9.7%）］
- 関節痛［16 例（7.8%）］
- 背部痛［16 例（7.8%）］
- コロナウイルス感染［16 例（7.8%）］
- 上気道感染［16 例（7.8%）］
- 胃腸炎［13 例（6.3%）］
- 悪心［13 例（6.3%）］
- 咳嗽［12 例（5.8%）］
- 下痢［12 例（5.8%）］
- 歯痛［11 例（5.3%）］

これらの TEAE のうち上咽頭炎、インフルエンザ様疾患、背部痛、及び悪心はプラセボ対照試験プール（プール 2）で ADR と特定された。

コロナウイルス感染及び上気道感染を除いた TEAE（頭痛、尿路感染、関節痛、胃腸炎、咳嗽、下痢、及び歯痛）は、プール 2 においてプラセボ群でエビナクマブ群よりも頻度が高かったため、ADR とは判断されなかった（Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.4.1.3）。

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

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

2.1.9.6. 副作用（R1500-CL-17100 試験）

2.1.9.6.1. 特に注目すべき有害事象（R1500-CL-17100 試験）

R1500-CL-17100 試験では、アナフィラキシー反応（Section 2.1.7.2.1.3）、注入に伴う反応（Section 2.1.7.2.3.3）、膵炎（Section 2.1.7.2）、神経認知事象（Section 2.1.7.2.9）又は NOD（Section 2.1.7.2.5.1）が発現した被験者はいなかった。

一般的なアレルギーの TEAE は 3 例（15.0%）で報告され、これらのいずれも非重篤で、重度ではなかった（Section 2.1.7.2.2.3; Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Listing 16.2.7.1 も参照）。治験担当医師によりエビナクマブと関連ありと判断された一般的なアレルギーの TEAE は 1 例のみで発現した。この被験者では軽度の発疹が 2 回、及び接触皮膚炎が 1 回発現したが、発疹についてはシャツに使用されていた洗濯のり、接触皮膚炎についてはツタウルシへの接触という別の病因が原因の可能性がある。他に、治験薬に関連のない一般的なアレルギーの TEAE として、1 例でアレルギー性結膜炎と鼻炎が、1 例で発疹が報告された。全体として、これらの TEAE はアレルギー性事象とエビナクマブの関連について新たな安全性上の懸念を示唆するものではなかった。

SMQ による肝障害の TEAE は確認されておらず、ALT/ULN のピーク値と総ビリルビン/ULN のピーク値を評価したところ Hy's Law の範囲（ALT 及び AST が ULN の 3 倍超、ALP が ULN の 2 倍未満、ビリルビンが ULN の 2 倍以上）に含まれる症例はなかった（Section 2.1.7.2.7.1; Section 2.1.7.2.7.2; Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Sections 6.5.1.8.4, 6.5.1.18.4 も参照）。SMQ では特定されなかったが、1 例に注意すべき肝臓に関連する TEAE が発現した。パート A でベースライン時の ALT 値が 57 U/L であった 1[redacted] 歳の白人男児被験者が、一過性に PCSV の基準を満たした（ベースライン時に ULN の 2 倍以下であり、その後 ULN の 2 倍超になった）。パート A の投与終了時来院では、本被験者の ALT は 54 U/L と記録された。パート C の Week 24 来院時では、本被験者の ALT は 145 U/L と記録された。これ伴いアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の TEAE がみられたが、治験担当医師によりエビナクマブ投与と関連なしと判断された。Week 32、40 及び 48 の被験者の ALT はそれぞれ 62、74 及び 73 U/L と軽度に増加したが、この TEAE は消失したと判断された（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.1.18.5）。全体として、肝障害について安全性上の懸念は特定されず、これらの事象は ADR ではないと判断された。

2.1.9.6.2. 重篤な有害事象（R1500-CL-17100 試験）

SAE が発現した被験者は 1 例（5.0%）のみであった。この SAE は 1[redacted] 歳の女児被験者に発現した扁桃炎であったが、治験担当医師によりエビナクマブと関連なしと判断された。SAE からは安全性上の懸念は特定されなかった（Section 2.1.6.1.4; Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.1.16 も参照）。

2.1.9.6.3. パート B とパート C のプールで 2 例以上（10.0%以上）にみられた基本語（R1500-CL-17100 試験）

2 例以上（10.0%以上）で報告された TEAE（PT レベル）は以下のとおりである（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Table 14.7.1.2d）：

- COVID-19：15 例（75.0%）
- 発熱：5 例（25.0%）
- 頭痛：4 例（20.0%）

- 口腔咽頭痛：4 例（20.0%）
- 上腹部痛：3 例（15.0%）
- 咳嗽：3 例（15.0%）
- 下痢：3 例（15.0%）
- 疲労：3 例（15.0%）
- 上咽頭炎：3 例（15.0%）
- 鼻炎：3 例（15.0%）
- 嘔吐：3 例（15.0%）
- 腹痛：2 例（10.0%）
- 体温上昇：2 例（10.0%）
- 発疹：2 例（10.0%）
- 悪心：2 例（10.0%）

これらの TEAE のうち腹痛（及び上腹部痛）、上咽頭炎及び悪心は、すでに 12 歳以上の被験者で ADR と特定されており、これ以上の解析は必要ではないと判断された。

2 例（10.0%）以上で発現したその他の TEAE を検討した（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Table 14.7.1.4d, Listing 16.2.7.1）：

- COVID-19：エビナクマブは全般に感染症とは関連がなく、COVID-19 に感染しやすくなるという生物学的な妥当性もない。R1500-CL-17100 試験には、SARS-CoV-2 の著しい感染拡大が継続していた COVID-19 パンデミック中の数ヵ月にわたって収集されたデータが含まれている。
- 発熱及び体温上昇：これらの事象は類似しているためまとめて評価を行った。合計で 6 例にこれらの事象（計 7 事象）のうち 1 つが発現したが、治験担当医師によりいずれの事象についてもエビナクマブと関連なしと判断された。いずれの事象も注入に伴う反応ではなかった。全体として、これらの事象は感染症を示唆する他の事象と共に発現していることが多く、エビナクマブ投与期間中に再発はなく、小児患者で典型的にみられる事象と一致していた。エビナクマブの ADR とは考えられなかった。
  - 1 例では試験中に発熱と体温上昇の両事象が発現した。この被験者は[redacted]歳の女児で、Day 126 に体温上昇が発現し、同日に口腔咽頭痛及び鼻炎が発現した。その後 Day 297 に発熱が発現し、同日に咳嗽、口腔咽頭痛が発現した。
  - 1[redacted]歳の女児被験者では Day 257 に発熱が発現し、Day 259 に COVID-19 が発現した。

- 1[redacted]歳の女児被験者では Day 237 に発熱が発現し、同日に頭痛が発現した。
- [redacted]歳の女児被験者では Day 108 に体温上昇が発現したが、それより以前の Day 96 に咳嗽が発現しており、その後 Day 122 に上咽頭痛が発現した。
- [redacted]歳の女児被験者では Day 364 に発熱が発現したが、それより以前の Day 361 に頭痛が発現していた。
- [redacted]歳の男児被験者では Day 138 に発熱が発現し、同日に口腔咽頭痛、耳痛が発現した。

- 頭痛： 4 例（20.0%）に 6 件の頭痛が発現した。いずれの事象についても治験担当医師によりエビナクマブと関連なしと判断された。2 件は発熱がみられた被験者で発現した（上述）。2 例（1 例は Day 6、1 例は Day 1 及び Day 54）では頭痛と共に発現した他の事象はなかった。注入に伴う反応として報告された頭痛の事象はなかった。プラセボ対照試験プール（プール 2）では、頭痛はエビナクマブの投与を受けた被験者の 9.4%、プラセボの投与を受けた被験者の 20.4%で報告された（Table 34）。したがって頭痛はエビナクマブの ADR ではないと考えられた。
- 口腔咽頭痛：4 例（20.0%）に 7 件の口腔咽頭痛が発現した。いずれの事象についても治験担当医師によりエビナクマブと関連なしと判断された。2 件は同日に発熱がみられた被験者で発現した（上記）。他の 3 例中 1 例では、口腔咽頭痛と咳嗽、鼻炎が繰り返された。2 例では口腔咽頭痛と共に発現した他の事象はなかった。プラセボ対照試験プール（プール 2）では、口腔咽頭痛が発現した被験者は、エビナクマブの投与を受けた被験者の 0.9%、プラセボの投与を受けた被験者では 0 例であった（Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.4.1.3）。全体としてこれらの事象は小児患者で典型的な事象と考えられ、エビナクマブの ADR であるとは示唆されなかった。
- 下痢：3 例（15.0%）に 3 件の下痢が発現した。いずれの事象も注入に伴う反応ではなく、治験担当医師によりエビナクマブと関連なしと判断された。3 件の下痢（Day 28、130 及び 222）のすべてで、共に発現した他の事象はなかった。プラセボ対照試験プールでは（プール 2）、下痢が発現した被験者はエビナクマブの投与を受けた被験者の 2.6%、プラセボの投与を受けた被験者の 5.6%であった（Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.4.1.3）。したがって下痢はエビナクマブの ADR ではないと判断された。
- 嘔吐：3 例（15.0%）に 4 件の嘔吐が発現した。1 例では、Day 60 に嘔吐が報告され、同日に上腹部痛が発現した。2 例では、嘔吐（Day 1、350 及び 377）が報告され、共に発現した他の事象はなかった。いずれの事象も注入に伴う反応ではなく、治験担当医師によりエビナクマブと関連なしと判断された。プラセボ対照試験プールでは（プール 2）、嘔吐はエビナクマブの投与を受けた被験者又はプラセボの投与を受けた被験者のいずれ

でも報告されなかった（Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.4.1.3）。嘔吐とエビナクマブの間に明らかな関連はないことから、ADR ではないと判断された。

- 疲労：3 例（15.0%）に 4 件の疲労が発現した。3 例全例で、疲労と共に発現した他の事象はかった。いずれの事象も注入に伴う反応としての報告ではなかった。1 例で発現した 2 件（Day 141 と 176）については、治験担当医師によりエビナクマブと関連ありと判断され、別の被験者で発現した 1 件（Day 1）は「注入後の疲労」と報告された。プラセボ対照試験プールでは（プール 2）、疲労はエビナクマブの投与を受けた被験者の 4.3%、プラセボの投与を受けた被験者の 3.7%で報告された（Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.4.1.3）。この情報に基づき、疲労とエビナクマブの間には潜在的な因果関連があることから、ADR と判断された。
- 鼻炎：3 例（15.0%）に 3 件の鼻炎が発現した。3 例全例で、鼻炎は感染の可能性を示唆する事象と共に報告され、1 例では鼻炎と咳嗽が Day 361、1 例では鼻炎、体温上昇及び口腔咽頭痛が Day 126、1 例では鼻炎と口腔咽頭痛が Day 218 に発現した。いずれの事象についても治験担当医師によりエビナクマブと関連なしと判断された。全体として、鼻漏はすでに ADR と判断されているが、上記の事象は小児患者における典型的な感染症に関連していると考えられることから、エビナクマブの新たな ADR であるとは示唆されなかった。
- 咳嗽：3 例（15.0%）に 6 件の咳嗽が発現した。これらの事象のほとんどは同日に他の事象と共に報告された：
  - 1 例で咳嗽と鼻炎が Day 361 に発現した。
  - 1 例で咳嗽、口腔咽頭痛及び発熱が Day 297 に発現した。
  - 1 例で咳嗽のみが Day 96、咳嗽と口腔咽頭痛が Day 136、咳嗽と大動脈狭窄が Day 162、咳嗽と口腔咽頭痛が Day 277 に発現した。

    いずれの事象についても治験担当医師によりエビナクマブと関連なしと判断された。プラセボ対照試験プール（プール 2）では、咳嗽はエビナクマブの投与を受けた被験者の 2.6%、プラセボの投与を受けた被験者の 3.7%で報告された（Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.4.1.3）。全体として、これらの事象は小児患者に多くみられる感染症に関連していると考えられ、エビナクマブの新たな ADR を示唆していない。
- 発疹：2 例（10.0%）に 3 件の発疹が発現した。1 例では 2 件の発疹が発現し、治験担当医師によりエビナクマブと関連があるが、別の病因の可能性もあると判断された（Section 2.1.9.6.1）。もう 1 例では Day 290 に発疹が発現し、治験担当医師によりエビナクマブと関連なしと判断された。エビナクマブと発疹の間に明らかな関係は特定されなかったことから、皮疹は ADR ではないと判断された。

結論として、R1500-CL-17100 試験の TEAE を検討した結果、エビナクマブによる新たな ADR として疲労（15.0%）のみが特定された。

2.1.9.7. 副作用に関する結論

Table 70 に、エビナクマブを投与したプラセボ対照臨床試験における 117 例の併合データから得られた ADR の発現率の一覧を、SOC 別及び頻度別に示す。頻度の定義は以下のとおりである：極めて高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上、1/10 未満）、低頻度（1/1,000 以上 1/100 未満）、まれ（1/10,000 以上 1/1,000 未満）、非常にまれ（1/10,000 未満）、不明（得られているデータから推定できず）。各頻度別のグループ内では、ADR を重篤度の順に示した。

Table 70: Adverse Drug Reactions in Patients Treated with Evinacumab in Placebo-controlled Studies

MedDRA System Organ Class	Preferred Term	Frequency Categories	Evinacumab Rate[a]	Placebo Rate
感染症および寄生虫症	上咽頭炎	極めて高頻度	13.7%	13%
免疫系障害	アナフィラキシー反応	低頻度	0.9%	0%
神経系障害	浮動性めまい	高頻度	6.0%	0%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻漏	高頻度	3.4%	0%
胃腸障害	悪心	高頻度	5.1%	1.9%
	腹痛	高頻度	3.4%	1.9%
	便秘	高頻度	3.4%	0%
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	高頻度	5.1%	3.7%
一般・全身障害および投与部位の状態	インフルエンザ様疾患	高頻度	7.7%	5.6%
	無力症	高頻度	2.6%	0%
	注入部位そう痒感	高頻度	1.7%	0%

[a] Includes patients treated with 15 mg/kg Q4W or 5 mg/kg Q4W IV.
MedDRA (Version 22.0) coding dictionary applied.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.4.1.2

この併合データの表の集団全体（R1500-CL-1629 試験の HoFH 患者を含む）で、同じ種類及び重症度の ADR が観察された（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.7.1.6A; Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.4.1.6）。

エビナクマブについて全身性過敏症反応（アナフィラキシー反応及び注入に伴う反応を含む）が報告されている（Section 2.1.7.2.1; Section 2.1.7.2.3）。

小児患者 20 例（5～11 歳）を対象としてエビナクマブの安全性を評価した。これらの被験者で観察されたエビナクマブの安全性プロファイルは成人患者及び 12 歳以上の青年患者で観察された安全性プロファイルと一致していたが、小児患者では疲労が追加の ADR としてみられた。疲労は 3 例（15%）で報告された（Section 2.1.9.6.3; Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Table 14.7.1.2d）。

2.1.10. 有害事象のまとめ

- プール 2 において、エビナクマブ IV 投与全体群の 5%以上で報告され、エビナクマブ IV 投与全体群においてプラセボ群より頻度が 2%以上高かった TEAE（PT 別）は悪心、インフルエンザ様疾患、四肢痛及び浮動性めまいであった。いずれの TEAE も非重篤で、重度ではなかった。
- プール 2 において、プラセボ群の 5%以上で報告され、プラセボ群においてエビナクマブ IV 投与全体群よりも頻度が 2%以上高かった TEAE（PT 別）は下痢、筋肉痛、関節痛、頭痛及び高血圧であった。
- プール 3（非対照試験）で観察された AE プロファイルは、プール 2（プラセボ対照試験）で観察された AE プロファイルと類似していた。プール 3 のいずれかの投与群の 5%以上で報告され、プール 2 ではいずれの投与群でも 5%未満での発現であった TEAE（PT 別）は腹痛、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、胸痛、コロナウイルス感染、咳嗽、胃腸炎、口腔咽頭痛、発熱、歯痛、上気道感染及び尿路感染であった。
- プール 2 では死亡に至った TEAE はなかった。プール 3 では心臓死が 2 件発現した。
- エビナクマブ 15 mg/kg IV の投与を受けた 1 例に、非致死的で重篤なアナフィラキシー反応の TEAE が発現した。治験担当医師は本事象を中等度で、治験薬と関連ありと評価した。治験実施計画書に従って治験薬は中止され、本事象は同日に消失した。
- プール 2 とプール 3 で、心房細動、冠動脈疾患、急性心筋梗塞、狭心症、不安定狭心症、大動脈弁疾患及び胸痛を除いては、重篤な TEAE はいずれも 1 例のみの発現であり、事象間に明らかな共通性はなかった。
- プール 2 では、注入に伴う反応の TEAE は軽度から中等度で、エビナクマブ IV 投与全体群で 9 例（7.7%）［エビナクマブ 15 mg/kg IV 投与群の 6 例（7.4%）を含む］、プラセボ群で 2 例（3.7%）に報告された。重篤な注入に伴う反応の TEAE は、エビナクマブ 15 mg/kg の投与を受けた 1 例で報告されたアナフィラキシー反応のみであった。注入に伴う反応の TEAE により治験薬を中止した被験者は、エビナクマブ IV 投与全体群で 2 例（1.7%）、プラセボ群で 0 例であった。これらの TEAE は、エビナクマブ 15 mg/kg 投与

群におけるアナフィラキシー反応の 1 件、及びエビナクマブ 5 mg/kg 投与群における発疹の 1 件であった。

- プール 3 では、注入に伴う反応の TEAE はエビナクマブ投与全体群で 13 例（6.3%）が報告された。1 件の注入に伴う反応の TEAE は重篤であった。この TEAE は心筋梗塞で、治験担当医師により注入に伴う反応と記載されたが、本事象は治験実施計画書に定義した注入に伴う反応の基準（注入完了後 2 時間以内に発現）を満たしていなかった。頭痛の 1 件では、投与中止に至った。
- エビナクマブの投与を受けた女性被験者 3 例で 4 件の妊娠が報告された。男性被験者の女性パートナー1 例で 1 件の妊娠が報告された。これらの妊娠は満期まで継続され、合併症はなく、健康児を出産した。胚・胎児毒性や胎児奇形の報告はなかった。
- プール 2 又はプール 3 のいずれにおいても、血糖コントロール又は糖尿病（ベースライン時の糖尿病の有無に関わらない）、筋肉関連事象又は CK の上昇、肝臓に関連する TEAE 又は臨床検査値異常、神経系事象、神経認知事象、白内障について、エビナクマブに関連した安全性上の懸念はみられなかった。
- プール 2 又はプール 3 のいずれでも、症候性の治験薬過量投与、膵炎又は免疫複合体の TEAE は報告されなかった。
- プール 2 とプール 3 の TEAE を検討した結果、以下の ADR が特定された：
  - 全身性過敏症反応（アナフィラキシー反応と注入に伴う反応を含む）
  - その他の ADR：上咽頭炎、インフルエンザ様疾患、浮動性めまい、背部痛、悪心、腹痛、便秘、鼻漏及び無力症
- 小児を対象とした OL 試験である R1500-CL-17100 試験でみられた TEAE を検討したところ、5～11 歳までの小児患者のみにおける ADR として疲労が特定された。

2.2. 日本人患者における有害事象

以下に、R1500-CL-1629 試験及び R1500-CL-1719 試験に参加した日本人患者の TEAE を要約する。これらの日本人患者の人口統計学的データは Module 2.7.3 Section 3.3.2 に要約する。

2.2.1. 有害事象の概要

2.2.1.1. R1500-CL-1629 試験

R1500-CL-1629 試験の DBTP の日本人患者で 1 件以上の TEAE が発現した被験者は、エビナクマブ群で 5 例（83.3%）、プラセボ群で 4 例（100.0%）であった。重篤な TEAE、若しくは死亡又は治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した被験者はいなかった（Table 71）。

Table 71: Overview of Adverse Event Profile for Japan Patients: TEAEs (Double-blind Safety Analysis Set – DBTP)

n (%)	Placebo IV Q4W (N=4)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=6)
Patients with any TEAE	4 (100%)	5 (83.3%)
Patients with at least one serious TEAE	0	0
Patients with at least one TEAE resulting in discontinuation of treatment	0	0
Patients with any TEAE resulting in death	0	0

DBTP, Double-blind treatment period. IV, intravenous. Q4W, every 4 weeks. TEAE, treatment-emergent adverse event.
Source: Module 5.3.5.3 R1500-CL-1629 Japan post-hoc Table 9

2.2.1.2. R1500-CL-1719 試験

R1500-CL-1719 試験の日本人患者で 1 件以上の TEAE が発現した被験者は 11 例（100%）であった。重篤な TEAE が発現した被験者は 3 例（27.3%）であった。死亡又は治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した被験者はいなかった（Table 72）。

Table 72: Overview of Treatment-Emergent Adverse Events – Japan Patients (R1500-CL-1719 Safety Analysis Set)

n (%)	New Evin (N=2)	Continue Evin (N=9)	Total Evin 15 mg/kg (N=11)
Patients with any TEAE	2 (100%)	9 (100%)	11 (100%)
Patients with at least one serious TEAE	0	3 (33.3%)	3 (27.3%)
Patients with at least one TEAE resulting in discontinuation of treatment	0	0	0
Patients with any TEAE resulting in death	0	0	0

Evin, evinacumab; TEAE, treatment-emergent adverse event.
Source: Module 5.3.5.3 R1500-CL-1719 Japan post-hoc Table 13

2.2.2. 比較的よくみられる有害事象

2.2.2.1. 試験治療下で発現した有害事象

2.2.2.1.1. R1500-CL-1629 試験

R1500-CL-1629 試験の DBTP の日本人患者において、最も多く発現した TEAE（PT 別）は上咽頭炎であり、エビナクマブ群で 3 例（50%）、プラセボ群で 4 例（100%）に発現した（Table 73）。

Table 73: Number (%) of Patients with TEAEs by Primary SOC and PT for Japan Patients (Double-blind Safety Analysis Set – DBTP)

Primary System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo IV Q4W (N=4)**	**Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=6)**
Patients with at least one TEAE	4 (100%)	5 (83.3%)
血液およびリンパ系障害	1 (25.0%)	0
リンパ節症	1 (25.0%)	0
心臓障害	1 (25.0%)	0
うっ血性心不全	1 (25.0%)	0
耳および迷路障害	1 (25.0%)	0
突発性難聴	1 (25.0%)	0
胃腸障害	1 (25.0%)	2 (33.3%)
下痢	0	2 (33.3%)
齲歯	0	1 (16.7%)
悪心	1 (25.0%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (25.0%)	1 (16.7%)
発熱	0	1 (16.7%)
胸痛	1 (25.0%)	0
末梢性浮腫	1 (25.0%)	0
感染症および寄生虫症	4 (100%)	3 (50.0%)
上咽頭炎	4 (100%)	3 (50.0%)
胃腸炎	0	1 (16.7%)
尿路感染	1 (25.0%)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (16.7%)
筋力低下	0	1 (16.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	3 (50.0%)
喘息	0	1 (16.7%)
鼻出血	0	1 (16.7%)
上気道の炎症	0	1 (16.7%)
皮膚および皮下組織障害	1 (25.0%)	1 (16.7%)
蕁麻疹	0	1 (16.7%)

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo IV Q4W (N=4)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=6)
そう痒症	1 (25.0%)	0
血管障害	0	1 (16.7%)
血管痛	0	1 (16.7%)

DBTP, Double-blind treatment period; IV, intravenous; PT, preferred term; Q4W, every 4 weeks; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.
MedDRA (Version 22.0) coding dictionary applied.
A patient who reported 2 or more TEAEs with the same PT is counted only once for that term.
A patient who reported 2 or more TEAEs with different PTs within the same SOC is counted only once in that SOC.
SOC is sorted alphabetically and PT sorted by decreasing frequency of the evinacumab group.
Source: Module 5.3.5.3 R1500-CL-1629 Japan post-hoc Table 10

2.2.2.1.2. R1500-CL-1719 試験

R1500-CL-1719 試験の日本人患者において、最も多く発現した TEAE（PT 別）は上咽頭炎で、4 例（36.4%）に発現した（Table 74）。

Table 74: Number (%) of Patients with TEAEs (by Primary SOC and PT) – Japan Patients (R1500-CL-1719 Safety Analysis Set)

Primary System Organ Class Preferred Term	New Evin (N=2)	Continue Evin (N=9)	Total Evin 15 mg/kg (N=11)
Patients with at least one TEAE	2 (100%)	9 (100%)	11 (100%)
心臓障害	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
狭心症	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
耳および迷路障害	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
突発性難聴	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
眼障害	2 (100%)	2 (22.2%)	4 (36.4%)
白内障	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
角膜障害	1 (50.0%)	0	1 (9.1%)
緑内障	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
マイボーム腺機能不全	1 (50.0%)	0	1 (9.1%)
硝子体浮遊物	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
胃腸障害	0	2 (22.2%)	2 (18.2%)
下痢	0	2 (22.2%)	2 (18.2%)
胃炎	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)

Primary System Organ Class Preferred Term	New Evin (N=2)	Continue Evin (N=9)	Total Evin 15 mg/kg (N=11)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (50.0%)	3 (33.3%)	4 (36.4%)
発熱	1 (50.0%)	2 (22.2%)	3 (27.3%)
胸痛	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
倦怠感	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
ワクチン接種部位疼痛	1 (50.0%)	0	1 (9.1%)
肝胆道系障害	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
肝機能異常	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
免疫系障害	1 (50.0%)	0	1 (9.1%)
季節性アレルギー	1 (50.0%)	0	1 (9.1%)
感染症および寄生虫症	1 (50.0%)	4 (44.4%)	5 (45.5%)
上咽頭炎	1 (50.0%)	3 (33.3%)	4 (36.4%)
コロナウイルス感染	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
胃腸炎	1 (50.0%)	0	1 (9.1%)
鼻炎	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (100%)	5 (55.6%)	7 (63.6%)
ワクチン接種後症候群	0	2 (22.2%)	2 (18.2%)
頚椎骨折	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
圧迫骨折	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
靭帯捻挫	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
肉離れ	1 (50.0%)	0	1 (9.1%)
処置による疼痛	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
肋骨骨折	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
肩甲骨骨折	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
熱傷	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
歯牙破折	1 (50.0%)	0	1 (9.1%)
臨床検査	0	3 (33.3%)	3 (27.3%)
血圧低下	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
血圧上昇	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
心電図異常	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)

Primary System Organ Class Preferred Term	New Evin (N=2)	Continue Evin (N=9)	Total Evin 15 mg/kg (N=11)
代謝および栄養障害	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
高コレステロール血症	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (50.0%)	4 (44.4%)	5 (45.5%)
関節痛	0	2 (22.2%)	2 (18.2%)
背部痛	0	2 (22.2%)	2 (18.2%)
関節炎	1 (50.0%)	0	1 (9.1%)
筋骨格痛	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
筋肉痛	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
変形性関節症	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
四肢痛	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
関節周囲炎	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
神経系障害	0	2 (22.2%)	2 (18.2%)
頭痛	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
肋間神経痛	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
腎および尿路障害	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
尿路結石	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
生殖系および乳房障害	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
月経困難症	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (22.2%)	2 (18.2%)
口腔咽頭痛	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
皮膚および皮下組織障害	1 (50.0%)	2 (22.2%)	3 (27.3%)
水疱性皮膚炎	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
接触皮膚炎	1 (50.0%)	0	1 (9.1%)
湿疹	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
発疹	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
血管障害	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
静脈炎	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)

Evin, evinacumab; PT: Preferred Term; SOC, System Organ Class; TEAE, treatment emergent adverse events.
MedDRA (Version 22.0) coding dictionary applied.
A patient who reported 2 or more TEAEs with the same PT is counted only once for that term.
A patient who reported 2 or more TEAEs with different PTs within the same SOC is counted only once in that SOC.

SOC is sorted alphabetically and PT is sorted by decreasing frequency of the total group in the Japanese patients.
Source: Module 5.3.5.3 R1500-CL-1719 Japan post-hoc Table 14

2.2.3. 死亡

R1500-CL-1629 試験（Module 5.3.5.3 R1500-CL-1629 Japan post-hoc Table 11）又は R1500-CL-1719 試験（Module 5.3.5.3 R1500-CL-1719 Japan post-hoc Table 13）において、死亡した日本人患者はいなかった。

2.2.4. その他の重篤な有害事象

2.2.4.1. 試験治療下で発現した重篤な有害事象

2.2.4.1.1. R1500-CL-1629 試験

R1500-CL-1629 試験の日本人患者で、重篤な TEAE が発現した被験者はいなかった（Module 5.3.5.3 R1500-CL-1629 Japan post-hoc Table 12）。

2.2.4.1.2. R1500-CL-1719 試験

R1500-CL-1719 試験では日本人患者 3 例に重篤な TEAE が発現した（Table 75）。2 例以上の日本人患者に発現した重篤な TEAE はなかった。

Table 75: Number (%) of Patients with Serious TEAEs (by Primary SOC and PT) – Japan Patients (R1500-CL-1719 Safety Analysis Set)

Primary System Organ Class Preferred Term	New Evin (N=2)	Continue Evin (N=9)	Total Evin 15 mg/kg (N=11)
Patients with at least one TEAE	0	3 (33.3%)	3 (27.3%)
心臓障害	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
狭心症	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
眼障害	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
白内障	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
緑内障	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (22.2%)	2 (18.2%)
頚椎骨折	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
肋骨骨折	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
肩甲骨骨折	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)

Evin, evinacumab; PT: Preferred Term; SOC, System Organ Class; TEAE, treatment emergent adverse events.
MedDRA (Version 22.0) coding dictionary applied.
A patient who reported 2 or more TEAEs with the same PT is counted only once for that term.

A patient who reported 2 or more TEAEs with different PTs within the same SOC is counted only once in that SOC.
SOC is sorted alphabetically and PT is sorted by decreasing frequency of the total group in the Japanese patients.
Source: Module 5.3.5.3 R1500-CL-1719 Japan post-hoc Table 16

2.2.5. その他の重要な有害事象

2.2.5.1. 治験薬の永続的な投与中止に至った試験治療下で発現した有害事象

2.2.5.1.1. R1500-CL-1629 試験

R1500-CL-1629 試験又は R1500-CL-1719 試験において、治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した日本人患者はいなかった（Module 5.3.5.3 R1500-CL-1629 Japan post-hoc Table 13; Module 5.3.5.3 R1500-CL-1719 Japan post-hoc Table 17）。

2.2.5.2. 特に注目すべき有害事象

2.2.5.2.1. 一般的なアレルギー事象

2.2.5.2.1.1. R1500-CL-1629 試験

R1500-CL-1629 試験では、日本人患者 2 例に一般的なアレルギー事象の AESI が発現した（Table 76）。

Table 76: Number (%) of Patients AESI: General Allergic Events TEAE(s) by SMQ and PT (Double-blind Safety Analysis Set – DBTP)

Preferred Term	Placebo IV Q4W (N=4)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=6)
Patients with at least one general allergic event TEAE	1 (25.0%)	2 (33.3%)
喘息	0	1 (16.7%)
蕁麻疹	0	1 (16.7%)
そう痒症	1 (25.0%)	0

AESI, adverse events of special interest; DBTP, Double-blind treatment period; IV, intravenous; PT, preferred term; Q4W, every 4 weeks; SMQ: standardized MedDRA Queries; TEAE, treatment-emergent adverse event.
MedDRA (Version 22.0) coding dictionary applied.
Note: 一般的なアレルギーの TEAE は SMQ の「過敏症」（広域及び狭域）を使用して定義した。ただし、局所注射部位反応に関連する基本語（「注入部位皮膚炎」「注入部位過敏反応」「注入部位発疹」「注入部位蕁麻疹」「注射部位皮膚炎」「注射部位過敏反応」「注射部位発疹」「注射部位蕁麻疹」「注射部位血管炎」）及び「特発性血管浮腫」を除いた。
A patient who reported 2 or more TEAEs with the same preferred term is counted only once for that term.
A patient who reported 2 or more TEAEs with different preferred terms within the same SMQ is counted only once in that SMQ.
SMQ is sorted alphabetically and PT sorted by decreasing frequency of the evinacumab group.
Source: Module 5.3.5.3 R1500-CL-1629 Japan post-hoc Table 16

2.2.5.2.1.2. R1500-CL-1719 試験

R1500-CL-1719 試験では、日本人患者 3 例に一般的なアレルギー事象の AESI が発現した（Table 77）。

Table 77: Number (%) of Patients AESI: General Allergic Events TEAE(s) by CMQ and PT – for Japan Patients (R1500-CL-1719 Safety Analysis Set)

Preferred Term	New Evinacumab (N=2)	Continue Evinacumab (N=9)	Total (N=11)
Patients with at least one general allergic event TEAE	1 (50.0%)	2 (22.2%)	3 (27.3%)
水疱性皮膚炎	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
接触皮膚炎	1 (50.0%)	0	1 (9.1%)
湿疹	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
発疹	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
季節性アレルギー	1 (50.0%)	0	1 (9.1%)

CMQ, company MedDRA query; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE, treatment-emergent adverse event, PT, preferred term.
MedDRA (Version 22.0) coding dictionary applied.
Note: 一般的なアレルギーの TEAE は SMQ の「過敏症」（広域及び狭域）を使用して定義した。ただし、局所注射部位反応に関連する基本語（「注入部位皮膚炎」「注入部位過敏反応」「注入部位発疹」「注入部位蕁麻疹」「注射部位皮膚炎」「注射部位過敏反応」「注射部位発疹」「注射部位蕁麻疹」「注射部位血管炎」）及び「特発性血管浮腫」を除いた。
A patient who reported 2 or more TEAEs with the same preferred term is counted only once for that term.
PT is sorted by decreasing frequency of the total group in Japanese patients.
Source: Module 5.3.5.3 R1500-CL-1719 Japan post-hoc Table 19

2.2.5.2.2. 注入に伴う反応

2.2.5.2.2.1. R1500-CL-1629 試験

R1500-CL-1629 試験では、日本人患者 1 例に注入に伴う反応の AESI が発現した（Table 78）。

Table 78: Number (%) of Patients AESI for Japan Patients: Infusion Reactions TEAE(s) by Primary SOC and PT (Double-blind Safety Analysis Set – DBTP)

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo IV Q4W (N=4)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=6)
Patients with at least one infusion related reaction TEAE	0	1 (16.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (16.7%)
発熱	0	1 (16.7%)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (16.7%)
筋力低下	0	1 (16.7%)
血管障害	0	1 (16.7%)
血管痛	0	1 (16.7%)

AESI, adverse events of special interest; DBTP, Double-blind treatment period; IV, intravenous; PT, preferred term; Q4W, every 4 weeks; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.
Infusion reactions TEAE(s) reported from the AE eCRF.
MedDRA (Version 22.0) coding dictionary applied.
A patient who reported 2 or more TEAEs with the same preferred term is counted only once for that term.
A patient who reported 2 or more TEAEs with different preferred terms within the same system organ class is counted only once in that system organ class.
SOC is sorted alphabetically and PT sorted by decreasing frequency of the evinacumab group.
Source: Module 5.3.5.3 R1500-CL-1629 Japan post-hoc Table 15

2.2.5.2.2.2. R1500-CL-1719 試験

R1500-CL-1719 試験では、注入部位反応の AESI が発現した日本人患者はいなかった（Module 5.3.5.3 R1500-CL-1719 Japan post-hoc Table 20）。

2.2.5.2.3. 糖尿病

2.2.5.2.3.1. 糖尿病の新規発症

R1500-CL-1629 試験

R1500-CL-1629 試験の日本人患者 8 例はベースライン時に糖尿病を有していなかった（Table 79）。試験中に NOD の基準を満たした被験者はいなかった。

Table 79: Number (%) of Patients with Treatment-Emergent AESI for Japan Patients: NOD for Patients without Diabetes Mellitus at Baseline During TEAE Period (Double-blind Safety Analysis Set – DBTP)

	Placebo IV Q4W (N=4)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=6)
Patients without diabetes mellitus at baseline	4 (100%)	4 (66.7%)
Patients with NOD [1]	0	0
HbA1c	0	0
Only one single measurement available and HbA1c ≥6.5%	0	0
Only the last measurement HbA1c ≥6.5%	0	0
At least 2 values of HbA1c ≥6.5%	0	0
Fasting glucose	0	0
At least 2 values of fasting glucose ≥126 mg/dL (7.0 mmol/L)	0	0
Any HLT Diabetes mellitus (including subtypes)	0	0
Initiation of new concomitant medication for hyperglycemia	0	0

AESI, adverse events of special interest; DBTP, double-blind treatment period; HbA1c, hemoglobin A1c; HLT, high-level term; IV, intravenous; NOD, new onset diabetes; OLTP, open-label treatment period; Q4W, every 4 weeks.
[1] Each percentage calculation including all sub-categories is based on the number of patients without diabetes mellitus at baseline in each treatment group.
TEAE period in DBTP is from the day of the first dose of double-blind study treatment administration up to the day of the last dose of double-blind study treatment administration+168 days for patients not proceeding into the open-label treatment period (OLTP) or up to the day before the first dose of open-label study treatment administration for those patients proceeding into the OLTP.
Source: Module 5.3.5.3 R1500-CL-1629 Japan post-hoc Table 17

R1500-CL-1719 試験

R1500-CL-1719 試験の日本人患者の 9 例はベースライン時に糖尿病を有していなかった（Table 80）。試験中に NOD の基準を満たした被験者もいなかった。

Table 80: Number (%) of Patients with Treatment-Emergent AESI for Japan Patients: NOD for Patients without Diabetes Mellitus at Baseline During TEAE Period (R1500-CL-1719 Safety Analysis Set)

	New Evinacumab (N=2)	Continue Evinacumab (N=9)	Total (N=11)
Patients without diabetes mellitus at baseline	2 (100%)	7 (77.8%)	9 (81.8%)
Patients with NOD [1]	0	0	0
HbA1c			
Only one single measurement available and HbA1c ≥6.5%	0	0	0
Only the last measurement HbA1c ≥6.5%	0	0	0
At least 2 values of HbA1c ≥6.5%	0	0	0
Fasting glucose			
At least 2 values of fasting glucose ≥126 mg/dL (7.0mmol/L)	0	0	0
Any HLT Diabetes Mellitus (including subtypes)	0	0	0
Initiation of new concomitant medication for hyperglycemia	0	0	0

AESI, adverse event of special interest; HbA1c, hemoglobin A1c; HLT, High-Level Term; NOD, new onset diabetes; TEAE, treatment-emergent adverse event
[1] Each percentage calculation including all sub-categories is based on the number of patients without diabetes mellitus at baseline in each patient group.
TEAE period is from the day of the first dose of study treatment administration up to the day of the last dose of study treatment administration+168 days.
Source: Module 5.3.5.3 R1500-CL-1719 Japan post-hoc Table 25

2.2.5.2.3.2. 糖尿病合併症

R1500-CL-1629 試験

R1500-CL-1629 試験の日本人患者 2 例は、ベースライン時に糖尿病を有していた（Table 81）。試験中に糖尿病合併症が発現した被験者はいなかった。

Table 81: Number (%) of Patients with Treatment-Emergent AESI for Japan Patients: Diabetes Complication TEAE(s) for Patients with Diabetes Mellitus at Baseline During TEAE Period (Double-blind Safety Analysis Set – DBTP)

	Placebo IV Q4W (N=4)	**Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=6)**
Patients with diabetes mellitus at baseline	0	2 (33.3%)
Patients with a diabetic complication [1]	0	0
HLGT, HLT: and PTs [2]	0	0
Changes in diabetic dosage or initiation of additional diabetic medication	0	0

AESI, adverse events of special interest; DBTP, double-blind treatment period; HLGT, High Level Group Term; HLT, High-Level Term; IV, intravenous; OLTP, open-label treatment period; PT, preferred term; Q4W, every 4 weeks; TEAE, treatment-emergent adverse event.
[1] Each percentage calculation including all sub-categories is based on the number of patients with diabetes mellitus at baseline in each treatment group
[2] HLGT Diabetic complications, HLT Diabetes mellitus (incl subtypes), and PTs Blood glucose increases, Glycosylated haemoglobin increased, Hyperglycaemia, Hyperglycaemic unconsciousness, and Hyperglycaemic seizure
TEAE period in DBTP is from the day of the first dose of double-blind study treatment administration up to the day of the last dose of double-blind study treatment administration+168 days for patients not proceeding into the open-label treatment period (OLTP) or up to the day before the first dose of open-label study treatment administration for those patients proceeding into the OLTP.
Source: Module 5.3.5.3 R1500-CL-1629 Japan post-hoc Table 18

R1500-CL-1719 試験

R1500-CL-1719 試験の日本人患者の 2 例はベースライン時に糖尿病を有していた（Table 82）。試験中に糖尿病合併症が発現した被験者はいなかった。

Table 82: Number (%) of Patients with Treatment-Emergent AESI for Japan Patients: Diabetes Complication TEAE(s) for Patients with Diabetes Mellitus at Baseline During TEAE Period (R1500-CL-1719 Safety Analysis Set)

	New Evinacumab (N=2)	Continue Evinacumab (N=9)	Total (N=11)
Patients with diabetes mellitus at baseline	0	2 (22.2%)	2 (18.2%)
Patients with a diabetic complication [1]	0	0	0
HLGT, HLT: and PTs [2]	0	0	0
Changes in diabetic dosage or initiation of additional diabetic medication	0	0	0

HLGT, High Level Group Term; HLT, High Level Term; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, Preferred Term; TEAE, treatment-emergent adverse event.
MedDRA (Version 22.0) coding dictionary applied.
[1] Each percentage calculation including all sub-categories is based on the number of patients with diabetes mellitus at baseline in each patient group
[2] HLGT Diabetic complications, HLT Diabetes mellitus (incl subtypes), and PTs Blood glucose increases, Glycosylated haemoglobin increased, Hyperglycaemia, Hyperglycaemic unconsciousness, and Hyperglycaemic seizure
TEAE period is from the day of the first dose of study treatment administration up to the day of the last dose of study treatment administration +168 days.
Source: Module 5.3.5.3 R1500-CL-1719 Japan post-hoc Table 22

2.2.5.2.4. 筋肉関連事象

2.2.5.2.4.1. R1500-CL-1629 試験

R1500-CL-1629 試験の DBTP では、エビナクマブ群の日本人患者 1 例に筋力低下が発現した（Table 83）。

Table 83: Number (%) of Patients with Treatment-Emergent AESI for Japan Patients: Muscle Events by SOC and PT (Double-blind Safety Analysis Set – DBTP)

Primary System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo IV Q4W (N=4)**	**Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=6)**
Patients with at least one musculoskeletal and connective tissue disorders TEAE	0	1 (16.7%)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (16.7%)
筋力低下	0	1 (16.7%)

AESI, adverse events of special interest; DBTP, Double-blind treatment period; IV, intravenous; PT, preferred term; Q4W, every 4 weeks; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.
Note: 筋肉関連事象は SOC「筋骨格系および結合組織障害」の下にあるすべての基本語と定義した。
MedDRA (Version 22.0) coding dictionary applied.
A patient who reported 2 or more TEAEs with the same preferred term is counted only once for that term.
A patient who reported 2 or more TEAEs with different preferred terms within the same system organ class is counted only once in that system organ class.
SOC is sorted alphabetically and PT sorted by decreasing frequency of the evinacumab group.
Source: Module 5.3.5.3 R1500-CL-1629 Japan post-hoc Table 19

2.2.5.2.4.2. R1500-CL-1719 試験

R1500-CL-1719 試験では、日本人患者 5 例に筋肉関連事象の AESI が発現した（Table 84）。

Table 84: Number (%) of Patients with Treatment-Emergent AESI for Japan Patients: Muscle Events by SOC and PT (R1500-CL-1719 Safety Analysis Set)

Primary System Organ Class Preferred Term	New Evinacumab (N=2)	Continue Evinacumab (N=9)	Total (N=11)
Patients with at least one musculoskeletal and connective tissue disorders TEAE	1 (50.0%)	4 (44.4%)	5 (45.5%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (50.0%)	4 (44.4%)	5 (45.5%)
関節痛	0	2 (22.2%)	2 (18.2%)
背部痛	0	2 (22.2%)	2 (18.2%)
関節炎	1 (50.0%)	0	1 (9.1%)
筋骨格痛	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
筋肉痛	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
変形性関節症	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
四肢痛	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
関節周囲炎	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)

SOC, system organ class; PT, preferred term.
MedDRA (Version 22.0) coding dictionary applied.
Note: 筋肉関連事象は SOC「筋骨格系および結合組織障害」の下にあるすべての基本語と定義した。
A patient who reported 2 or more TEAEs with the same preferred term is counted only once for that term.
A patient who reported 2 or more TEAEs with different preferred terms within the same system organ class is counted only once in that system organ class.
SOC is sorted alphabetically and PT is sorted by decreasing frequency of the total group in the Japanese patients.
Source: Module 5.3.5.3 R1500-CL-1719 Japan post-hoc Table 23

2.2.5.3. 心血管イベントと判定された事象

2.2.5.3.1. R1500-CL-1629 試験

R1500-CL-1629 試験の DBTP では、CV イベントと判定された事象が発現した日本人患者はいなかった（Module 5.3.5.3 R1500-CL-1629 Japan post-hoc Table 14）。

2.2.5.3.2. R1500-CL-1719 試験

R1500-CL-1719 試験では、CV イベントと判定された事象が日本人患者 1 例で発現した（Table 85）。

Table 85: Number (%) of Patients with Cardiovascular (CV) Adjudicated Events - Japan Patients (R1500-CL-1718 Safety Analysis Set)

	New Evinacumab (N=2)	Continue Evinacumab (N=9)	Total (N=11)
陽性と判定された被験者の数（転帰カテゴリー別）			
すべてのクラス	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
CHD 死	0	0	0
非致死的 MI	0	0	0
致死的及び非致死的虚血性脳卒中	0	0	0
入院が必要な不安定狭心症	0	0	0
入院が必要なうっ血性心不全	0	0	0
虚血による冠動脈血行再建術	0	1 (11.1%)	1 (9.1%)
心血管イベントの疑い	0	2	2
陰性の判定	0	1	1
陽性の判定	0	1	1
判定中	0	0	0

CHD＝冠動脈性心疾患、MI＝心筋梗塞
Source: Module 5.3.5.3 R1500-CL-1719 Japan post-hoc Table 18

2.2.6. 日本人患者における有害事象のまとめ

日本人患者から得たデータからは、新たな安全性上の懸念は確認されなかった。これらの被験者の安全性データは、グローバル集団の安全性データと同等であった。

2.3. 有害事象の叙述

治験薬の投与中止に至った SAE 及び AE の叙述を各 CSR に示し、一覧を Appendix 1 に示す。一部の AESI についての叙述も含まれる（詳細は Appendix 1 の脚注を参照）。これらのカテゴリーに含まれる AE が 1 例に複数回発現した場合は、それらの事象は当該被験者の 1 つの叙述にまとめた。

3. 臨床検査値の評価

3.1. 血液学的検査

3.1.1. ベースラインからの変化の平均値／中央値

3.1.1.1. R1500-CL-1629 試験

R1500-CL-1629 試験の DBTP（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.8.1.1a, 14.8.2.1a）又は R1500-CL-1629 試験の OLTP（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Post-text Table 14.8.1.1b, 14.8.2.1b, 14.8.2.2b）において、いずれの血液学的パラメータ［赤血球（RBC）、血小板又は白血球（WBC）］にも臨床的意義のあるベースラインからの変化はなかった。

3.1.1.2. プール 2

プール 2 では、血液学的パラメータ（RBC、血小板又は WBC）に臨床的意義のあるベースラインからの変化はなかった（Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.5.1.1, 1.5.2.1）。

3.1.1.3. プール 3

プール 3 では、血液学的パラメータ（RBC、血小板又は WBC）に臨床的意義のあるベースラインからの変化はなかった（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.5.1.1, 1.5.2.1）。

3.1.1.4. R1500-CL-17100 試験

試験中、血液学的パラメータに明らかな傾向はなかった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.2.2, 6.5.5.2）。

3.1.2. 臨床的意義のある値

3.1.2.1. R1500-CL-1629 試験

R1500-CL-1629 試験の DBTP では、RBC、血小板又は WBC についてあらかじめ定義された PCSV カテゴリーに分類される血液学的検査の異常値がみられた被験者の数について、エビナクマブ群とプラセボ群の間で臨床的意義のある差はなかった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Tables 14.8.1.3a, 14.8.2.3a）。

R1500-CL-1629 試験の OLTP では、あらかじめ定義された PCSV に分類され、持続的である又は AE と関連がある血液学的パラメータはなかった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Post-text Tables 14.8.1.3b, 14.8.1.5b, 14.8.1.6b, 14.8.1.7b, 14.8.1.8b, 14.8.2.3b, 14.8.2.5b, 14.8.2.6b, 14.8.2.7b, 14.8.2.8b）。

3.1.2.2. プール 2

プール 2 では、RBC、又は血小板についてあらかじめ定義された PCSV カテゴリーに分類される血液学的検査の異常値がみられた被験者の数について、エビナクマブ群とプラセボ群の間で臨床的意義のある差はなかった（Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.5.1.3, 1.5.1.4）。これには、ヘモグロビンのベースライン時からの 1.5 g/dL 以上の減少も含まれていた。この減少はエビナクマブ IV 投与全体群で 12.9%、プラセボ IV 投与群で被験者の 22.5%で報告された（Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.5.1.3, Table 1.5.1.4）。WBC、好塩基球、好酸球、リンパ球又は好中球においても臨床的意義のある差はなかった（Table 86; Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.5.2.3）。

単球に関連する PCSV がみられた被験者は、エビナクマブ IV 投与全体群で 14 例（12%）［このうち 11 例（13.6%）は 15 mg/kg 投与群］、プラセボ群で 3 例（5.7%）であった（Table 86）。単球の増加のほとんどは単発的又は一過性の事象で、エビナクマブ投与は継続されたものの、ベースライン時の値に戻り消失した。したがって、単球の増加はエビナクマブ投与とは関連がないと考えられた。

Table 86: White Blood Cells – Number (%) of Patients with Treatment-Emergent PCSVs During the TEAE Period (Conventional Units) – Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set)

Parameter **Treatment-emergent PCSV Category**	**Placebo IV Q4W (N=54)**	**Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=81)**	**All Evinacumab IV Doses [1] (N=117)**
Leukocytes			
<2.0 10^3/uL and >=2.0 10^3/uL at baseline (Black); <3.0 10^3/uL and >=3.0 10^3/uL at baseline (Non-Black)	3/53 (5.7%)	2/81 (2.5%)	2/117 (1.7%)
>=16.0 10^3/uL and <16 10^3/uL at baseline	0/53	0/81	0/117
Basophils			
>0.1 10^3/uL and <=0.1 10^3/uL at baseline	1/53 (1.9%)	0/81	0/117
Eosinophils			
(>0.5 10^3/uL and >ULN) and (<=0.5 10^3/uL or <=ULN at baseline)	0/53	1/81 (1.2%)	2/117 (1.7%)
Lymphocytes			
>4.0 10^3/uL and <=4.0 10^3/uL at baseline	0/53	2/81 (2.5%)	2/117 (1.7%)
Monocytes			
>0.7 10^3/uL and <=0.7 10^3/uL at baseline	3/53 (5.7%)	11/81 (13.6%)	14/117 (12.0%)
Neutrophils			
<1.0 10^3/uL and >=1.0 10^3/uL at baseline (Black); <1.5 10^3/uL and >=1.5 10^3/uL at baseline (Non-Black)	0/53	0/81	0/117

Double-blind treatment periods of placebo-controlled studies: 1629 and 1643
PCSV: Potentially clinically significant value. TEAE: Treatment-emergent adverse event.
Note: The number (n) represents the subset of the total number of patients who met the criterion at least once during the TEAE period. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients who had that parameter assessed post-baseline (not missing) during the TEAE period. For PCSV including condition based only on change from baseline,¬ the denominator is restricted on patients having (not missing) baseline and a post-baseline values during the TEAE period.
A patient who had 2 or more post-baseline PCSVs for the same test criteria is counted only once and presented by the worst PCSV.
Patients can be counted in more than one category within a laboratory test.
Double-blind TEAE period is defined from the day of the first dose of double-blind study treatment administration to the day of the last dose of double-blind study treatment administration + 168 days (24 weeks) for those patients not proceeding into the OLTP,¬ or up to the day before the first dose of open-label study treatment administration for those patients proceeding into the OLTP.
[1] Evinacumab doses include 5 mg/kg (1643 only) and 15 mg/kg.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.5.2.4

3.1.2.3. プール 3

3.1.2.3.1. 全体集団

プール 3 では、多くの被験者でヘモグロビンの PCSV がみられた。具体的には、エビナクマブ投与全体群の 14.3%でヘモグロビンがベースライン時から 1.5 g/dL 以上減少した（Table 87）。ヘモグロビン減少のほとんどは一過性で、その後の評価では消失しており、ヘモグロビン異常値に関する SOC「臨床検査」で報告された TEAE はなかった（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.1.3）。なお、プール 2 では、ヘモグロビンがベースライン時から 1.5 g/dL 以上減少した被験者の割合はプラセボ群においてエビナクマブ IV 投与全体群よりも高かった（Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.5.1.3）。

Table 87: Red Blood Cells and Platelets - Number (%) of Patients with Treatment-Emergent PCSVs During the TEAE Period (Conventional Units) – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set)

Parameter Treatment-emergent PCSV Category	New Evin [1] (N=97)	Continue Evin [2] (N=109)	Total Evin 15 mg/kg (N=206)
Hemoglobin			
≤11.5 g/dL and >11.5 g/dL at baseline (Male); ≤9.5 g/dL and >9.5 g/dL at baseline (Female)	5/96 (5.2%)	9/109 (8.3%)	14/205 (6.8%)
≥18.5 g/dL and <18.5 g/dL at baseline (Male); ≥16.5 g/dL and <16.5 g/dL at baseline (Female)	1/96 (1.0%)	0/109	1/205 (0.5%)
Decrease from baseline ≥1.5 g/dL	15/95 (15.8%)	14/108 (13.0%)	29/203 (14.3%)
Decrease from baseline ≥2 g/dL	12/95 (12.6%)	16/108 (14.8%)	28/203 (13.8%)

Parameter Treatment-emergent PCSV Category	New Evin [1] (N=97)	Continue Evin [2] (N=109)	Total Evin 15 mg/kg (N=206)
Hematocrit			
≤0.37 v/v and >0.37 v/v at baseline for Male; ≤0.32 v/v and >0.32 v/v at baseline for Female	19/96 (19.8%)	10/109 (9.2%)	29/205 (14.1%)
≥0.55 v/v and <0.55 v/v at baseline for Male; ≥0.5 v/v and <0.5 v/v at baseline for Female	2/96 (2.1%)	0/109	2/205 (1.0%)
Erythrocytes			
≥6×10^6/uL	1/96 (1.0%)	2/109 (1.8%)	3/205 (1.5%)
Platelets			
<100×10^3/uL and ≥100×10^3/uL at baseline	0/96	1/109 (0.9%)	1/205 (0.5%)
≥700×10^3/uL and <700×10^3/uL at baseline	0/96	0/109	0/205

DBTP: double-blind treatment period; Evin, evinacumab; OLTP: open-label treatment period; PCSV: potentially clinically significant value; TEAE: treatment-emergent adverse event.
Open-label periods of studies: 1629, 1643, and 1719 (excluding patients who participated in the 1331 parent study).
Note: The numerator (n) represents the number of patients who met the criterion at least once during the TEAE period. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients who had that parameter assessed post-baseline (non-missing) during the TEAE period. For PCSV including condition based only on change from baseline, the denominator is restricted on patients having (not missing) baseline and a post-baseline values during the TEAE period.
TEAE period is defined from the day of the first dose of open-label study treatment administration to the day of the last dose of open-label study treatment administration + 168 days (24 weeks).
A patient who had 2 or more post-baseline PCSVs for the same test criteria is counted only once and presented by the worst PCSV.
Patients can be counted in more than one category within a laboratory test.
[1] Patients who were randomized to placebo in 1629/1643 DBTP and then received evinacumab in OLTP, or evin-naive patients enrolled in 1719.
[2] Patients who were randomized to evinacumab in 1629/1643 DBTP and also received evinacumab in OLTP.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.5.1.4

プール 3 では、多くの被験者で単球の PCSV がみられた（Table 88）。エビナクマブ投与全体群では単球の増加に関連する PCSV が被験者の 17.6%にみられたが、値は一過性で概ね 1.0×10^9/L 未満であった。重要なこととして、単球値異常について SOC「臨床検査」で報告された TEAE はなかった（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.1.3）。1 例での単球数増加は重篤かつ重度の肺炎の TEAE と同時に発現しており、値は AE 消失後に正常に戻った（Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643 OLTP Listing 16.2.7.2）。

Table 88: White Blood Cells – Number (%) of Patients with Treatment-Emergent PCSV During the TEAE Period (Conventional Units) – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set)

Parameter **Treatment-emergent PCSV Category**	**New Evin [1] (N=97)**	**Continue Evin [2] (N=109)**	**Total Evin 15 mg/kg (N=206)**
Leukocytes			
$<2.0\times10^3$/μL and $\geq2.0\times10^3$/μL at baseline (Black); $<3.0\times10^3$/uL and $\geq3.0\times10^3$/μL at baseline (Non-Black)	5/96 (5.2%)	5/109 (4.6%)	10/205 (4.9%)
$\geq16.0\times10^3$/μL and $<16\times10^3$/μL at baseline	0/96	2/109 (1.8%)	2/205 (1.0%)
Basophils			
$>0.1\times10^3$/μL and $\leq0.1\times10^3$/μL at baseline	2/96 (2.1%)	7/109 (6.4%)	9/205 (4.4%)
Eosinophils			
[$>0.5\times10^3$/μL or > ULN (if ULN $\geq0.5\times10^3$/μL] and [$\leq0.5\times10^3$/μL or ≤ULN (if ULN $\geq0.5\times10^3$/μL)] at baseline	3/96 (3.1%)	2/109 (1.8%)	5/205 (2.4%)
Lymphocytes			
$>4.0\times10^3$/μL and $\leq4.0\times10^3$/μL at baseline	2/96 (2.1%)	3/109 (2.8%)	5/205 (2.4%)
Monocytes			
$>0.7\times10^3$/μL and $\leq0.7\times10^3$/μL at baseline	17/96 (17.7%)	19/109 (17.4%)	36/205 (17.6%)
Neutrophils			
$<1.0\times10^3$/μL and $\geq1.0\times10^3$/μL at baseline (Black); $<1.5\times10^3$/μL and $\geq1.5\times10^3$/μL at baseline (Non-Black)	0/96	0/109	0/205

DBTP, Double-blind Treatment Period; Evin, evinacumab; OLTP, Open-label Treatment Period; PCSV, Potentially clinically significant value; TEAE, treatment-emergent adverse event.
Open-label periods of studies: 1629, 1643, and 1719 (excluding patients who participated in the 1331 parent study).
Note: The numerator (n) represents the number of patients who met the criterion at least once during the TEAE period. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients who had that parameter assessed post-baseline (non-missing) during the TEAE period. For PCSV including condition based only on change from baseline, the denominator is restricted on patients having (not missing) baseline and a post-baseline values during the TEAE period.
TEAE period is defined from the day of the first dose of open-label study treatment administration to the day of the last dose of open-label study treatment administration + 168 days (24 weeks).
A patient who had 2 or more post-baseline PCSVs for the same test criteria is counted only once and presented by the worst PCSV.
Patients can be counted in more than one category within a laboratory test.

[1] Patients who were randomized to placebo in 1629/1643 DBTP and then received evinacumab in OLTP, or evin-naive patients enrolled in 1719.
[2] Patients who were randomized to evinacumab in 1629/1643 DBTP and also received evinacumab in OLTP.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.5.2.4

3.1.2.3.2. 青年患者集団

プール 3 の青年患者集団では、エビナクマブ投与全体群の 14 例中 2 例（14.3%）でヘモグロビンがベースライン時から 1.5 g/dL 以上減少し、エビナクマブ継続投与群の 1 例でヘモグロビンがベースライン時から 2 g/dL 以上減少した（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.5.1.4A）。

青年患者 1 例で WBC の PCSV がみられたが、この集団で WBC に関する他の PCSV 値はなかった（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.5.2.3A）。

3.1.2.4. R1500-CL-17100 試験

R1500-CL-17100 試験のパート A では、1 例にヘマトクリット（及びヘモグロビン）減少が発現し、7 日後に鉄欠乏の AE と診断された。次の来院時にはヘマトクリットは増加していた（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.2.2）。1 例でヘマトクリットが軽度に減少したが、これに伴う TEAE はなかった。4 例で好中球減少が発現したが一過性であり、1～2 回の来院後に正常値に戻った。

R1500-CL-17100 試験の併合集団（パート B とパート C）では、計 20 例中 6 例（30.0%）でヘマトクリットが減少した（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.5.2）。3 例（15.0%）でヘモグロビンがベースライン時から 2.0 g/dL 以上（20 g/L 以上）減少した。ほとんどは軽度な変動であったが、1 例ではヘマトクリットが著しく変動し、ヘモグロビン値もこれに対応し変動した。治験担当医師は、これらの変動はアフェレシスと血液量の変化が原因であるとし、関連する TEAE の報告はなかった。

PCSV が WBC（2 例）、好塩基球（2 例）、好中球（6 例）、リンパ球（1 例）、単球（2 例）及び好酸球（1 例）でみられた（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.5.2）。これらのほとんどは一過性であった。1 例で 4 カ月間にわたる 4 回の来院のうち 3 回で好中球減少がみられた。これらの所見は接触皮膚炎、発疹、高血圧、耳痛、発熱、咽喉痛及び COVID-19 の TEAE と関連していた。いずれの TEAE も回復／消失と報告され、好中球数は正常に戻った。

3.2. 生化学的検査

3.2.1. ベースラインからの変化の平均値／中央値

3.2.1.1. R1500-CL-1629 試験

R1500-CL-1629 試験の DBTP（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.8.3.1a, 14.8.4.1a, 18.4.5.1a, 14.8.6.1a）又は R1500-CL-1629 試験の OLTP（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629

OLTP Post-text Table 14.8.3.1a, 14.8.4.1a, 18.4.5.1a, 14.8.6.1a）において、代謝機能、電解質、腎機能又は肝機能のパラメータに、臨床的意義のあるベースラインからの変化はなかった。

3.2.1.2. プール 2

プール 2 では、代謝機能、電解質、腎機能又は肝機能のパラメータに、臨床的意義のあるベースラインからの変化はなかった（Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.5.3.2, 1.5.4.2, 1.5.5.2, 1.5.6.2）。

3.2.1.3. プール 3

プール 3 では、代謝機能、電解質、腎機能又は肝機能のパラメータに、臨床的意義のあるベースラインからの変化はなかった（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.5.3.1, 1.5.3.2, 1.5.4.1, 1.5.4.2, 1.5.5.1, 1.5.5.2, 1.5.6.1, 1.5.6.2）。

3.2.1.4. R1500-CL-17100 試験

R1500-CL-17100 試験のパート A では、代謝機能又は腎機能のパラメータに、臨床的意義のあるベースラインからの変化はなかった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.2.1）。重炭酸塩について、範囲外の値（LLN 未満）が 6 例中 3 例（50.0%）にみられた。

併合集団（パート B とパート C）では、代謝機能又は腎機能のパラメータのベースライン時の平均値は概ね正常範囲内であり、平均値の経時的な推移も正常範囲内であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.5.1）。1 例（5.0%）で総タンパクが範囲外の値（LLN 未満）となった。試験中、重炭酸塩とカルシウムについて、範囲外の値（LLN 未満）が、20 例中 4 例（20.0%）にみられた。

3.2.2. 臨床的意義のある値

3.2.2.1. R1500-CL-1629 試験

R1500-CL-1629 試験では、代謝機能、電解質又は腎機能のパラメータに対しあらかじめ定義した PCSV カテゴリーに分類される生化学的検査値の異常が発現した被験者数について、エビナクマブ群とプラセボ群の間で臨床的意義のある差はなかった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.8.3.3b, 14.8.4.3a, 14.8.5.3a）。

R1500-CL-1629 試験の OLTP では、生化学パラメータに特筆すべき PCSV の結果はなかった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Post-text Table 14.8.3.3b, 14.8.4.3b, 14.8.4.4b, 14.8.4.5b, 14.8.4.6b, 14.8.5.3b）。

3.2.2.2. プール 2

プール 2 では、代謝機能、電解質又は腎機能のパラメータに対しあらかじめ定義した PCSV カテゴリーに分類される生化学的検査値の異常が発現した被験者数について、エビナクマブ群とプラセボ群の間で臨床的意義のある差はなかった（Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.5.3.3, 1.5.4.3, 1.5.5.3）。

3.2.2.3. プール 3

プール 3 では、代謝機能、電解質又は腎機能に特筆すべき PCSV はなかったが、カリウムとクレアチニンについて PCSV がみられた（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.5.4.3, 1.5.5.3, 1.5.5.4, 1.5.5.5, 1.5.5.6）。エビナクマブ投与全体群では、9.3%でカリウムの上昇（ベースライン時で 5.5 mEq/L 未満であり、5.5 mEq/L 以上に上昇）、15.2%でクレアチニンの上昇（ベースラインからの変化率が 30%以上 100%未満）が発現した。これらの事象は一過性で経時的に消失した。いずれの PCSV も TEAE としては報告されなかった。

血糖と HbA1c については糖尿病との関連で詳細に考察する（Section 2.1.7.2.5）。クレアチンキナーゼについては筋肉関連事象との関連で詳細に考察する（Section 2.1.7.2.6）。肝機能パラメータについては肝機能に関する評価（Section 2.1.7.2.7）で詳細に考察する。

3.2.2.4. R1500-CL-17100 試験

R1500-CL-17100 試験のパート A では、ナトリウム、カリウム又はクロールについて PCSV 基準を満たした被験者はいなかった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.2.1）。

R1500-CL-17100 試験の併合集団（パート B とパート C）では、1 例がナトリウム 129 mEq/L 以下（129 mmol/L 以下）の PCSV 基準を満たしたが、この所見に関連した TEAE はなかった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.5.1）。

3.3. 臨床検査評価のまとめ

エビナクマブの投与を受けた被験者（日本人患者を含む）では、臨床検査所見に臨床的意義のある傾向はみられなかった。R1500-CL-1719 試験の日本人患者 2 例で、試験参加中にほとんどの時点で、乳酸脱水素酵素が ULN を超えていた（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Listing 16.2.8.22）。しかしいずれの被験者でも上昇は軽度で、他に寄与因子があり（2 例ともスタチンを使用しており、肝機能酵素の上昇に関連があることが知られている既往があった）、これらの臨床検査所見に関連した TEAE はなかった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Listing 16.2.7.1）。

4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1. バイタルサインと体重

4.1.1. R1500-CL-1629 試験

R1500-CL-1629 試験の DBTP では、経時的なバイタルサインと体重は投与群間で同程度であり、バイタルサインの値に特定の傾向はみられなかった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.9.1.1a）。収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数又は体重について、あらかじめ定義された PCSV カテゴリーに分類されたバイタルサインの値がみられた被験者数について、エビナクマブ群とプラセボ群の間に臨床的意義のある差はなかった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.9.1.5a）。

R1500-CL-1629 試験の OLTP では、バイタルサイン又は体重に臨床的意義のある経時的な傾向はみられなかった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Post-text Table 14.9.1.1b）。バイタルサインに関する PCSV はいずれも一過性で、その時点で関連する TEAE はみられなかった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Post-text Table 14.9.1.6b）。体重に関する PCSV は一過性で、その時点で関連する TEAE はなかったが、1 例（1629 - #[redacted]）で体重減少が TEAE として報告された。この被験者における体重減少は継続したが軽度と判断され、治験薬と関連なしと判断された。本事象は試験終了時点で継続していた（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Listing 16.2.7.1b）。

4.1.2. プール 2

プール 2 では、経時的なバイタルサインと体重は投与群間で同程度であり、バイタルサインの値に特定の傾向はなかった（Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.6.1.1）。収縮期血圧の上昇に関する PCSV が、エビナクマブ IV 投与全体群で 13 例（11.1%）［エビナクマブ 15 mg/kg 投与群の 5 例（6.2%）を含む］、プラセボ群で 2 例（3.7%）にみられた（Table 89）。ほとんどの収縮期血圧の上昇は一過性であり、各被験者で 1 回のみ発現した。試験中に収縮期血圧の PCSV が 1 日以上の時点でみられた被験者はエビナクマブの投与を受けた 2 例（1643 - #[redacted]、1629 - #[redacted]）のみであった。いずれの被験者も収縮期血圧は試験を通じて変動しており、投与期間中ベースラインを下回ることもあった。

全体として、これらの上昇は投与前、投与後 30 分、投与後 60 分と様々な時点で発生し、基本的には孤発性であることから、収縮期血圧に関する安全性上の懸念は示唆されなかった。

Table 89: Vital Signs – Number (%) of Patients with Treatment-Emergent PCSVs During the TEAE Period – Pool 2 Placebo-controlled Studies (Double-blind Safety Analysis Set)

Parameter Treatment-emergent PCSV Category	Placebo IV Q4W (N=54)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=81)	All Evinacumab IV Doses [1] (N=117)
Systolic Blood Pressure (mmHg)			
<=95 mmHg and decrease from baseline >=20 mmHg	5/54 (9.3%)	7/81 (8.6%)	7/117 (6.0%)
>=160 mmHg and increase from baseline >=20 mmHg	2/54 (3.7%)	5/81 (6.2%)	13/117 (11.1%)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)			
<=45 mmHg and decrease from baseline >=10 mmHg	2/54 (3.7%)	5/81 (6.2%)	5/117 (4.3%)
>=110 mmHg and increase from baseline >=10 mmHg	0/54	1/81 (1.2%)	2/117 (1.7%)
Pulse Rate (beats/min)			
<=50 bpm and decrease from baseline >=20 bpm	0/54	1/81 (1.2%)	2/117 (1.7%)
>=120 bpm and increase from baseline >=20 bpm	0/54	0/81	1/117 (0.9%)
Weight (kg)			
>=5% decrease from baseline	6/53 (11.3%)	6/81 (7.4%)	10/117 (8.5%)
>=5% increase from baseline	8/53 (15.1%)	6/81 (7.4%)	8/117 (6.8%)

Double-blind treatment periods of placebo-controlled studies: 1629 and 1643
PCSV: Potentially clinically significant value. TEAE: Treatment-emergent adverse event.
Note: The number (n) represents the subset of the total number of patients who met the criterion at least once during the TEAE period. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients who had that parameter assessed post-baseline (not missing) during the TEAE period. For PCSV including condition based only on change from baseline, the denominator is restricted on patients having (not missing) baseline and a post-baseline values during the TEAE period.
A patient who had 2 or more post-baseline PCSVs for the same test criteria is counted only once and presented by the worst PCSV.
Patients can be counted in more than one category within a laboratory test.
Double-blind TEAE period is defined from the day of the first dose of double-blind study treatment administration to the day of the last dose of double-blind study treatment administration + 168 days (24 weeks) for those patients not proceeding into the OLTP, or up to the day before the first dose of open-label study treatment administration for those patients proceeding into the OLTP.
[1] Evinacumab doses include 5 mg/kg (1643 only) and 15 mg/kg.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.6.1.2

4.1.3. プール 3

4.1.3.1. 全体集団

プール 3 の全体集団では、バイタルサイン又は体重に臨床的意義のある経時的な傾向はみられなかった（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.6.1.1）。収縮期血圧の低下又は上昇に関する PCSV は、エビナクマブ投与全体群でそれぞれ 16.5%及び 16.0%にみられた（Table 90）。血圧と脈拍数の変化に関する PCSV はいずれも一過性で、TEAE として報告された事象はなかった。

体重の変化に関する PCSV は、体重の増加及び減少のいずれでも観察された（Table 90）。2 例では体重減少に関する PCSV が TEAE としても報告された。上記以外の 1 例（1643 - #[redacted]）では体重減少が持続したが、軽度であり治験薬と関連なしと判断された。本事象の転帰は回復／消失であった（Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643 OLTP Listing 16.2.7.1b）。

Table 90: Vital Signs – Number (%) of Patients with Treatment-Emergent PCSV During the TEAE Period – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Total Population)

Parameter **Treatment-emergent PCSV Category**	**New Evin [1] (N=97)**	**Continue Evin [2] (N=109)**	**Total Evin 15 mg/kg (N=206)**
Systolic blood pressure (mmHg)			
≤95 mmHg and decrease from baseline ≥20 mmHg	15/97 (15.5%)	19/109 (17.4%)	34/206 (16.5%)
≥160 mmHg and increase from baseline ≥20 mmHg	16/97 (16.5%)	17/109 (15.6%)	33/206 (16.0%)
Diastolic blood pressure (mmHg)			
≤45 mmHg and decrease from baseline ≥10 mmHg	17/97 (17.5%)	11/109 (10.1%)	28/206 (13.6%)
≥110 mmHg and increase from baseline ≥10 mmHg	0/97	0/109	0/206
Pulse rate (beats/min)			
≤50 bpm and decrease from baseline ≥20 bpm	3/97 (3.1%)	4/109 (3.7%)	7/206 (3.4%)
≥120 bpm and increase from baseline ≥20 bpm	1/97 (1.0%)	0/109	1/206 (0.5%)
Weight (kg)			
≥5% decrease from baseline	29/97 (29.9%)	38/109 (34.9%)	67/206 (32.5%)
≥5% increase from baseline	44/97 (45.4%)	35/109 (32.1%)	79/206 (38.3%)

Evin, evinacumab; PCSV, potentially clinically significant value.
Open-label periods of studies: 1629, 1643, and 1719 (excluding patients who participated in the 1331 parent study).

Note: The numerator (n) represents the number of patients who met the criterion at least once during the TEAE period. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients who had that parameter assessed post-baseline (non-missing) during the TEAE period. For PCSV including condition based only on change from baseline, the denominator is restricted on patients having (not missing) baseline and a post-baseline values during the TEAE period.
TEAE period is defined from the day of the first dose of open-label study treatment administration to the day of the last dose of open-label study treatment administration + 168 days (24 weeks).
A patient who had 2 or more post-baseline PCSVs for the same test criteria is counted only once and presented by the worst PCSV.
Patients can be counted in more than one category within a laboratory test.
[1] Patients who were randomized to placebo in 1629/1643 DBTP and then received evinacumab in OLTP, or evin-naive patients enrolled in 1719.
[2] Patients who were randomized to evinacumab in 1629/1643 DBTP and also received evinacumab in OLTP.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.6.1.2

4.1.3.2. 青年患者集団

プール 3 の青年患者集団では、バイタルサインに臨床的意義のある経時的な傾向はなかった（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.6.1.1A）。拡張期血圧の低下に関する PCSV は、エビナクマブ投与全体群の 50.0%でみられた（Table 91）。血圧と脈拍数の変化に関する PCSV はいずれも一過性で、TEAE として報告された事象はなかった。

体重の変化に関する PCSV は、体重の増加及び減少のいずれでも観察された（Table 91）。ほとんどの被験者（78.6%）でベースラインからの 5%以上の体重増加という PCSV が発現したが、これは青年患者集団で予想された成長及び発達と一致していた。

Table 91: Vital Signs – Number (%) of Patients with Treatment-Emergent PCSV During the TEAE Period – Pool 3 Uncontrolled Studies (Open-label Safety Analysis Set Adolescent Population)

Parameter **Treatment-emergent PCSV Category**	**New Evin [1] (N=13)**	**Continue Evin [2] (N=1)**	**Total Evin 15 mg/kg (N=14)**
Systolic blood pressure (mmHg)			
≤95 mmHg and decrease from baseline ≥20 mmHg	2/13 (15.4%)	0/1	2/14 (14.3%)
≥160 mmHg and increase from baseline ≥20 mmHg	2/13 (15.4%)	0/1	2/14 (14.3%)
Diastolic blood pressure (mmHg)			
≤45 mmHg and decrease from baseline ≥10 mmHg	6/13 (46.2%)	1/1 (100%)	7/14 (50.0%)
≥110 mmHg and increase from baseline ≥10 mmHg	0/13	0/1	0/14
Pulse rate (beats/min)			

Parameter Treatment-emergent PCSV Category	New Evin [1] (N=13)	Continue Evin [2] (N=1)	Total Evin 15 mg/kg (N=14)
≤50 bpm and decrease from baseline ≥20 bpm	0/13	0/1	0/14
≥120 bpm and increase from baseline ≥20 bpm	1/13 (7.7%)	0/1	1/14 (7.1%)
Weight (kg)			
≥5% decrease from baseline	1/13 (7.7%)	0/1	1/14 (7.1%)
≥5% increase from baseline	10/13 (76.9%)	1/1 (100%)	11/14 (78.6%)

Evin, evinacumab; PCSV, Potentially clinically significant value.
Open-label periods of studies: 1629, 1643, and 1719 (excluding patients who participated in the 1331 parent study).
Note: The numerator (n) represents the number of patients who met the criterion at least once during the TEAE period. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients who had that parameter assessed post-baseline (non-missing) during the TEAE period. For PCSV including condition based only on change from baseline, the denominator is restricted on patients having (not missing) baseline and a post-baseline values during the TEAE period.
TEAE period is defined from the day of the first dose of open-label study treatment administration to the day of the last dose of open-label study treatment administration + 168 days (24 weeks).
A patient who had 2 or more post-baseline PCSVs for the same test criteria is counted only once and presented by the worst PCSV.
Patients can be counted in more than one category within a laboratory test.
[1] Patients who were randomized to placebo in 1629/1643 DBTP and then received evinacumab in OLTP, or evin-naive patients enrolled in 1719.
[2] Patients who were randomized to evinacumab in 1629/1643 DBTP and also received evinacumab in OLTP.
Source: Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.6.1.2A

4.1.4. R1500-CL-17100 試験

R1500-CL-17100 試験では、試験中にバイタルサインに特筆すべき傾向はみられなかった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.10.1, 6.5.13.1）。

R1500-CL-17100 試験のパート A では、バイタルサインと体重の PCSV は一過性で、ほとんどの PCSV では関連する TEAE はみられなかった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.10.1）。

R1500-CL-17100 試験の併合集団（パート B とパート C）では、体重に関して最も顕著な PCSV がみられた。計 20 例中 19 例（95.0%）で体重がベースラインから 5%以上増加したが、これは小児患者集団で予想された成長及び発達と一致していた（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.13.1）。

また、収縮期血圧［20 例中 6 例（30.0%）］、拡張期血圧［20 例中 4 例（20.0%）］及び脈拍数［15 例中 3 例（15.0%）］に関する PCSV がみられた。これらの PCSV のほとんどは孤発性で一過性の低下であり、低血圧や頻脈の症状とは関連がなかった。頻度が高い、又は TEAE と関連があった PCSV は Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.13.1 に記述する。

4.2. 心電図

4.2.1. R1500-CL-1629 試験

R1500-CL-1629 試験の DBTP（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Table 46）又は R1500-CL-1629 試験の OLTP（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Table 22）において、心室拍動数、PR 間隔、QRS 間隔又は QTcF に関してあらかじめ定義された PCSV カテゴリーに分類される ECG 値がみられた被験者数について、エビナクマブ群とプラセボ群の間に臨床的意義のある差はなかった。

4.2.2. プール 2

プール 2 では、心室拍動数、PR 間隔、QRS 間隔又は QTcF に関してあらかじめ定義された PCSV カテゴリーに分類される ECG 値がみられた被験者数について、エビナクマブ群とプラセボ群の間に臨床的意義のある差はなかった（Module 5.3.5.3 Pool 2 Table 1.6.2.1）。

4.2.3. プール 3

プール 3 では、ECG パラメータの変化はいずれも一過性で、関連する TEAE はみられなかった（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.6.2.1, 1.6.2.3）。

4.2.4. R1500-CL-17100 試験

R1500-CL-17100 試験のパート A では、6 例中 4 例（66.7%）が、ベースライン時及び Week 16 に ECG は正常と判断された（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.10.2）。2 例では Week 16 に ECG 異常所見があったが、これらの所見について 1 例のみで治験担当医師により臨床的意義があると判断された。治験担当医師はこの 1 例について、パート A のスクリーニング時来院と EOT 来院時に「QT 間隔延長 QTc 464 ms 超でボーダーライン」とした。これに関連する AE は報告されなかった。

R1500-CL-17100 試験の併合集団（パート B とパート C）では、パート A からの 1 例（16.7%）でベースライン時、パート B からの 1 例（7.1%）で、Week 28 に臨床的意義のある心電図異常が報告された。追跡調査期間の Week 24 には、心電図異常の報告はなかった。

4.3. 免疫原性

R1500-CL-1629 試験又はプール 2 では、試験治療下で発現した抗薬物抗体（ADA）反応又は治療により促進された ADA 反応はなかった。

プール 3（R1500-Cl-1719 試験）では、ほとんどの被験者において ADA 陰性であった。R1500-Cl-1719 試験の 116 例中、計 5 例において既存の免疫反応が陽性であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Section 5.4）。2 例では試験治療下で一過性の ADA 反応が発現し、抗体価は 50 であった。ADA 検査の結果と同様に、この試験に参加した被験者のほとんどは NAb 陰性であった。計 4 例で

NAb 陽性であった。NAb 陽性であった 4 例中 3 例ではベースライン（Day 1）の結果が得られており、1 例では Week 24 に最初の結果が得られた。

試験治療下で発現した ADA 又は NAb が、エビナクマブの PK に及ぼす明らかな影響は認められなかった。これらの被験者が ADA（又は NAb）陽性になった時点での血清中濃度は、概ね同じ被験者群でアフェレシス実施状況が同じである ADA（又は NAb）陰性被験者における血清中濃度の範囲内であった。NAb 発現と有効性の欠如に明らかな関連はなく、アフェレシスの有無が ADA 又は NAb の有無に影響を及ぼすこともないと考えられた。

R1500-CL-17100 試験ではパート A 及びパート B の 1 例ずつで、投与開始時にエビナクマブに対する検出可能な既存の ADA があり、パート B の 1 例では試験治療下で低抗体価の ADA が発現した（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.7）。ADA がみられた被験者はいずれも Nab は陽性ではなかった。

4.4. タナー段階、性ステロイドホルモン及びゴナドトロピン

4.4.1. R1500-CL-1719 試験

R1500-CL-1719 試験では、青年患者集団のタナー段階はこれらの若い患者における継続的な成熟及び発達と一致していた（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Section 5.2.6.4）。ベースライン時のホルモン値とその後の変動は、試験登録時に 12 歳から 18 歳未満であった小児において予想される範囲内であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Section 5.2.6.5, 5.2.6.6）。

4.4.2. R1500-CL-17100 試験

R1500-CL-17100 試験では、タナー段階の変化は 5～11 歳の思春期小児の適切な発達と一致していた（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.10.3, 6.5.13.4）。ベースライン時のホルモン値とその後の変動は、5～11 歳の小児で予想される範囲内であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.6.1, 6.5.6.2）。

4.5. バイタルサイン、心電図及び安全性に関連する他の観察のまとめ

エビナクマブの投与により、バイタルサインや ECG パラメータに臨床的意義のある変化はみられなかった（日本人患者を含む）（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Listings 16.2.8.25, 16.2.8.26）。プール 3 の青年患者集団及び R1500-CL-17100 試験の小児患者集団で観察された体重増加は、これらの患者集団で予想される成長及び発達と一致していた。本邦から R1500-CL-1719 試験に参加した青年患者 2 例（試験参加時に 1[redacted] 歳と 1[redacted] 歳）では（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 16.2.4.1A）、1 例では試験の最終評価時までベースライン時の体重がほぼ維持され、1 例では増加していた（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Listing 16.2.8.25A）。

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1. 内因性要因

ISS SAP にあらかじめ規定したように、プール 2 とプール 3 について AE の発現率を年齢サブグループ（Section 5.1.2）及び性別サブグループ（Section 5.1.1）別に評価した。日本人患者を対象として TEAE を事後解析し、Section 2.2 に要約する。R1500-CL-1719 試験に参加した日本人患者について実施された他の安全性評価も検討したところ、この患者集団においてエビナクマブ投与期間を通じ、臨床的安全性に関する臨床検査値（Section 3.3）、バイタルサイン及び ECG パラメータ（Section 4.5）、又は体重（Section 4.5）に関する臨床的意義のある変化は示唆されなかった。

5.1.1. 試験治療下で発現した有害事象の頻度（性別）

5.1.1.1. 男性被験者

5.1.1.1.1. プール 2

プール 2 の全 171 例のうち 77 例が男性であった。このうちエビナクマブ IV 投与全体群は 52 例（エビナクマブ 15 mg/kg 投与群の 39 例を含む）、プラセボ群は 25 例であった（Module 5.3.5.3 Pool 2 Post-Text Table 1.4.1.8）。1 件以上の TEAE が報告された男性被験者は、エビナクマブ IV 投与全体群で 32 例（61.5%）［15 mg/kg 投与群の 24 例（61.5%）を含む］、プラセボ群で 17 例（68.0%）であった。

エビナクマブ IV 投与全体群の男性被験者においてプラセボ群よりも報告の割合が高かった PT は、プール 2 の全体集団でみられた事象と同様であった（上咽頭炎、インフルエンザ様疾患及び背部痛）。この他に、消化不良が報告された男性被験者はエビナクマブ IV 投与全体群で 3 例（5.8%）［15 mg/kg IV 投与群の 2 例（5.1%）を含む］であったが、プラセボ群の男性被験者では 0 例であった。一方女性被験者では、消化不良が報告された被験者はエビナクマブ IV 投与全体群で 1 例（1.5%）［15 mg/kg IV 投与群の 1 例（2.4%）］、プラセボ群で 2 例（6.9%）であった。

プラセボ群の男性被験者においてエビナクマブ IV 投与全体群よりも報告の割合が高かった PT は、プール 2 の全体集団でみられた事象と同様であった（頭痛及び筋肉痛）

5.1.1.1.2. プール 3

プール 3 の全 206 例のうち 100 例（48.5%）が男性であった（Table 20）。男性被験者でみられた TEAE プロファイルは、プール 3 の全体集団でみられたプロファイルと同様であり、性差はみられなかった（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.1.9）。

5.1.1.2. 女性被験者

5.1.1.2.1. プール 2

プール 2 の全 171 例のうち 94 例（55.0%）が女性であった（Table 19）。このうちエビナクマブ IV 投与全体群は 65 例（エビナクマブ 15 mg/kg IV 投与群の 42 例を含む）、プラセボ群は 29 例であった（Module 5.3.5.3 Pool 2 Post-Text Table 1.4.1.8）。1 件以上の TEAE が報告された女性被験者は、エビナクマブ IV 投与全体群で 55 例（84.6%）［15 mg/kg 投与群の 36 例（85.7%）を含む］、プラセボ群で 23 例（79.3%）であった。

エビナクマブ IV 投与全体群の女性被験者においてプラセボ群よりも報告の割合が高かった PT は、プール 2 の全体集団でみられた事象と同様であった（悪心、浮動性めまい、四肢痛、便秘、腹痛、胸痛、上気道感染及び関節痛）。

プラセボ群の女性被験者においてエビナクマブ IV 投与全体群よりも報告の割合が高かった PT は、プール 2 の全体集団でみられた事象と同様であった（頭痛及び筋肉痛）。

5.1.1.2.2. プール 3

プール 3 の全 206 例のうち、106 例（51.5%）は女性であった（Table 20）。女性被験者でみられた TEAE プロファイルは、プール 3 の全体集団でみられたプロファイルと同様であり、性差はみられなかった（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.1.9）。

5.1.2. 試験治療下で発現した有害事象の頻度（年齢別）

年齢を 12 歳以上 18 歳未満、18 歳以上 65 歳未満及び 65 歳以上 75 歳未満のサブグループに分けて解析した。

75 歳以上の被験者は、プール 2 では全 171 例のうち 3 例、プール 3 では全 206 例のうち 2 例であった。75 歳以上の被験者についてサブグループ解析は行わなかった。

5.1.2.1. プール 2

プール 2 の全 171 例のうち 142 例が 18 歳以上 65 歳未満であった。このサブグループのうちエビナクマブ IV 投与全体群は 96 例、エビナクマブ 15 mg/kg IV 投与群は 68 例、プラセボ群は 46 例であった（Module 5.3.5.3 Pool 2 Post-Text Table 1.4.1.9）。1 件以上の TEAE が報告された被験者は、エビナクマブ IV 投与全体群で 68 例（70.8%）［15 mg/kg 投与群の 48 例（70.6%）を含む］、プラセボ群で 35 例（76.1%）であった。エビナクマブ IV 投与全体群の被験者においてプラセボ群よりも報告の割合が高かった PT は、プール 2 の全体集団でみられた事象と同様であった（上咽頭炎、浮動性めまい、四肢痛、背部痛、悪心、疲労、鼻漏、腹痛、便秘、胸痛及び上気道感染）。プラセボ群の被験者においてエビナクマブ IV 投与全体群よりも報告の割合が高かった PT は、プール 2 の全体集団でみられた事象と同様であった（頭痛、筋肉痛、高血圧及び下痢）。

プール 2 の全体 71 例のうち 24 例が 65 歳以上 75 歳未満であった。このサブグループのうちエビナクマブ IV 投与全体群が 19 例、エビナクマブ 15 mg/kg IV 投与群が 11 例、プラセボ群が 5 例であった。1 件以上の TEAE が報告された被験者は、エビナクマブ IV 投与全体群で 17 例（89.5%）［15 mg/kg 投与群の 10 例（90.9%）を含む］、プラセボ群で 3 例（60.0%）であった。65 歳以上の被験者におけるこれらの TEAE について、安全性上の懸念は特定されなかった。

プール 2 の全 171 例のうち、2 例のみが 12 歳以上 18 歳未満であり、エビナクマブ 15 mg/kg 投与群の 1 例でインフルエンザ様疾患の TEAE が 1 件発現し、プラセボ群の 1 例で腹痛、上咽頭炎及び頭痛の TEAE（合計 3 件）が発現した。

5.1.2.2. プール 3

プール 3 の全 206 例のうち 12 歳以上 18 歳未満は 14 例、18 歳以上 65 歳未満は 165 例、65 歳以上 75 歳未満は 25 例であった（Table 20）。各年齢サブグループで観察された TEAE プロファイルはプール 3 の全体集団で観察された TEAE プロファイルと同様であり、差はみられなかった（Module 5.3.5.3 Pool 3 Table 1.4.1.10）。

5.1.2.3. R1500-CL-17100 試験

R1500-CL-17100 試験では、5 歳以上 10 歳未満は 11 例、10 歳以上 12 歳未満は 9 例であった（Section 1.3.1.4）。この試験では安全性データのサブグループ解析は実施されなかった。全体として、5 歳以上 12 歳未満の小児患者全体でみられた TEAE プロファイルはプール 3 の全体集団と同様であった（Section 2）。

5.2. 外因性要因

外因性要因の評価は実施していない。

5.3. 薬物相互作用

エビナクマブはモノクローナル抗体であるため、チトクロム P450 又は薬物トランスポーターとの相互作用は予想されず、エビナクマブと他の薬剤との薬物相互作用は想定されなかった。したがって、これまでに薬物相互作用試験は実施していない（Module 2.7.2 Section 3.1.6.も参照）。

5.4. 妊娠及び授乳時の使用

女性被験者（又は試験に参加した男性被験者の女性パートナー）が妊娠した場合には、AESI として報告することとした。女性被験者の場合には治験薬を中止し、妊娠転帰が確認されるまで追跡調査する必要があった。

エビナクマブについて計 5 件の妊娠が報告され、これらの妊娠はいずれも臨床試験における報告だった（Section 2.1.7.2.4）。試験に登録しエビナクマブに曝露した女性 3 例における 4 件の妊娠、及び試験に登録しエビナクマブに曝露した男性被験者の女性パートナーにおける 1 件の妊娠は満期

まで継続され、健康児を出産し、胚・胎児毒性や胎児奇形は報告されなかった。5 件の妊娠のいずれにおいても、エビナクマブへの曝露は妊娠初期（第 1 三半期）であった。

女性 1 例では 2 件の妊娠が報告された。1 件目は R1500-CL-1629 試験で治験薬を使用している間の妊娠初期（第 1 三半期）に報告された。この被験者は出産後 R1500-CL-1719 試験に登録し、2 回目の妊娠が報告された［当該試験でエビナクマブに曝露している間であり、妊娠初期（第 1 三半期）であった）。

エビナクマブ使用中に乳児に授乳したという報告はないが、授乳は乳児のリスクとなる可能性がある。

5.5. 過量投与

健康被験者を対象とした第 1 相単回投与用量漸増試験（R1500-HV-1214 試験）では、最高で 20 mg/kg IV 及び 250 mg SC を単回投与したところ忍容性は良好であった。第 1 相反復投与用量漸増試験（R1500-CL-1321 試験）では、TG と LDL-C が高値であること以外は健康な被験者を対象として、最高で 20 mg/kg Q4W IV、450 mg QW SC までの投与レジメンを評価した。この試験でもエビナクマブの忍容性は良好で、プラセボ又はこれより低用量のエビナクマブを投与したときと比べ、明らかな安全性シグナルは検出されなかった。

本概要で考察したエビナクマブの試験では、治験担当医師は偶発的又は意図的に、規定された治療域内で規定された投与量の 2 倍以上の治験薬が投与された場合の症候性の治験薬過量投与について、AE を伴う場合には報告するように指示されていた。エビナクマブについてこのような過量投与の報告はなかった。

5.6. 薬物乱用

エビナクマブの分子構造、PK、既知の作用機序及び臨床試験における作用に基づき、エビナクマブが依存性を起こす可能性は低いと考えられる。さらにプール 2 の TEAE プロファイルに基づくと、エビナクマブの投与を受けた被験者では薬物乱用の可能性がある AE に関して特定の傾向又はパターンは確認されず、被験者による治験薬の乱用もなかった。

エビナクマブは有資格者が IV 注入で投与することを予定している。したがって薬物乱用の可能性は低いと考えられる。

5.7. 離脱症状及び反跳現象

エビナクマブの離脱作用及び反跳現象作用の評価を目的とした試験は実施されていない。

5.8. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

エビナクマブが自動車運転又は機械操作能力に与える影響、又は知的能力の障害を評価することを目的とした試験は実施されていない。エビナクマブは完全ヒトモノクローナル抗体で分子量が約

147 kDA であることから、大幅に血液脳関門を通過する可能性は低いと考えられる（Jones and Shusta, 2007）。

プール 2 で報告された TEAE に基づくと、エビナクマブが自動車運転又は機械操作能力に影響を及ぼすことは示唆されなかった。

6. 市販後データ

市販後データを解析したところ（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、追加の安全性上の懸念は示されなかった。

7. 結論

本文書では、これまでに実施されたエビナクマブの臨床開発プログラムを要約した。全体として被験者 243 例に対し、プラセボ対照試験又は OL 試験で何らかのエビナクマブ IV 投与が行われた。このうち 139 例が HoFH を有し、このうちエビナクマブ 15 mg/kg を Q4W、24 週間以上投与した被験者は 138 例、52 週間以上投与した被験者は 120 例、104 週間以上投与した被験者は 78 例であった。

評価したいずれの試験対象集団（HoFH 患者を含む）でもエビナクマブの忍容性は概ね良好であった：

- プラセボ対照試験プール：
  - 1 件以上の TEAE が発現した被験者の割合は、エビナクマブ群とプラセボ群で同程度であった（各投与群の 74%）。
  - 治験薬の投与中止に至った TEAE が報告された被験者はエビナクマブ投与全体群で 4 例（3.4%）、プラセボ群で 1 例（1.9%）であり、TEAE の種類に特定の傾向は認められなかった。
  - 投与群間で、TEAE の重症度に臨床的意義のある差は認められなかった。
  - 24 週間の DBTP 中にみられた安全性プロファイルは、その後の 24 週間の OLTP 中にみられた安全性プロファイルと一致しており、安全性プロファイルは長期間にわたる曝露により変化しないことが示された。
- エビナクマブに曝露した被験者の重篤な TEAE については、心イベントを除いて共通性はみられなかった。なお、心イベントについては HoFH 患者集団の基礎疾患が反映されており、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。
- プール 3 で 2 件の心臓死が発現した。いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された。
- プール 3 で 3 例に治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した。1 例では注入に伴う反応の AESI である頭痛が発現し、2 例では妊娠が報告され、治験薬を中止した。
- 臨床検査パラメータ、バイタルサイン又は ECG に、臨床的意義のある傾向はみられなかった。プール 3 の青年患者集団と R1500-CL-17100 試験の小児患者で発現した体重増加は、これらの患者集団で予想される成長及び発達と一致していた。
- AESI の分類は、エビナクマブ（モノクローナル抗体）の物理化学的性質、新薬における一般的な懸念事項（過量投与や妊娠への影響など）、又はその他脂質低下療法による理論上の懸念事項に基づき選択した。アナフィラキシー反応、一般的なアレルギー事象、注入に伴う反応、肝障害、症候性の治験薬過量投与、神経認知事象、神経系事象、

NOD、糖尿病合併症、膵炎、白内障、免疫複合体疾患、及び筋肉関連事象／CK の上昇などが含まれた。

- アナフィラキシー反応が 1 例で報告され、中等度でエビナクマブと関連ありと判断された。この被験者には 併用薬*を経口投与し、本事象は同日消失した。また、プラセボ対照試験プールでは注入に伴う反応の TEAE の頻度はエビナクマブ投与群においてプラセボ群よりも高く［9 例（7.7%） vs 2 例（3.7%）］、投与中止に至った被験者はエビナクマブ群で 2 例（1.7%）、プラセボ群で 0 例であった。一般的なアレルギー事象の報告の割合は各群で同程度であった。したがってアナフィラキシー反応と注入に伴う反応を含む全身性過敏症反応は ADR と考えられる。
- 上記の他に以下の ADR が特定された：上咽頭炎、インフルエンザ様疾患、浮動性めまい、背部痛、悪心、腹痛、便秘、鼻漏及び無力症。疲労は 5～11 歳までの小児患者のみにおける ADR として特定された。
- エビナクマブは、ベースライン時の糖尿病の有無にかかわらず、血糖コントロールや糖尿病に関する安全性上の懸念とは関連がなかった。また、筋肉関連事象又は CK の上昇、肝臓に関連する TEAE 又は臨床検査値異常、神経系事象、神経認知事象、白内障に関する安全性上の懸念とも関連がなかった。
- 症候性の治験薬過量投与、膵炎又は免疫複合体に関連する TEAE は報告されなかった。
- 5 件の妊娠（女性被験者 3 例で 4 件、男性被験者の女性パートナーで 1 件）が報告されたが、満期まで妊娠を継続し、合併症はなく、健康児を出産した。また、胚・胎児毒性や胎児奇形の報告もなかった。しかし妊娠中は、患者に対するエビナクマブのベネフィットが胎児に対する潜在的なリスクを上回る場合のみ使用すべきである。乳児に授乳したという報告はなく、授乳は乳児のリスクとなる可能性がある。
- CVD を発症しやすい HoFH 患者集団において、エビナクマブと CVD の因果関係を示唆すると判定された CV イベントはなかった。
- プール 3 の青年患者集団で観察された安全性プロファイルは、プール 3 の全体集団で観察された安全性プロファイルと同様であった。
- 5～11 歳までの小児患者における安全性は、成人及び青年患者でみられた安全性と同様であった。成人と青年を対象としたプログラムでは特定されず、小児プログラムで特定された新たな安全性所見は疲労の ADR のみであった。
- 日本人患者のデータを事後的に解析したところ、安全性上の懸念は特定されなかった。これらの被験者の安全性データはグローバル集団のデータと一致していた。

*新薬承認情報提供時に置き換え

- *ANGPTL3* の LOF 型変異保有者を対象としたヒト遺伝学的研究の結果から、自然発生的な遺伝子変異による ANGPTL3 の長期的な阻害は、有害な臨床アウトカムの増加には関連がないことが示唆された。

8. 参考文献

Alonso R, Cuevas A and Mata P (2019) Lomitapide: a review of its clinical use, efficacy, and tolerability. *Core Evid* 14: 19-30.

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.

Besseling J, Kastelein JJ, Defesche JC, et al. (2015) Association between familial hypercholesterolemia and prevalence of type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 313(10): 1029-1036.

Bonnefont-Rousselot D, Condat B, Sassolas A, et al. (2009) Cryptogenic cirrhosis in a patient with familial hypocholesterolemia due to a new truncated form of apolipoprotein B. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 21(1): 104-108.

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

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

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

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

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

Di Filippo M, Moulin P, Roy P, et al. (2014) Homozygous MTTP and APOB mutations may lead to hepatic steatosis and fibrosis despite metabolic differences in congenital hypocholesterolemia. *J Hepatol* 61(4): 891-902.

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, Robinson JG, Brook RD, et al. (2016) Variation in PCSK9 and HMGCR and Risk of Cardiovascular Disease and Diabetes. *N Engl J Med* 375(22): 2144-2153.

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

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

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

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

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

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

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

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

Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. (2019) 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 73(24): e285-e350.

Gusarova V, O'Dushlaine C, Teslovich TM, et al. (2018) Genetic inactivation of ANGPTL4 improves glucose homeostasis and is associated with reduced risk of diabetes. *Nat Commun* 9(1): 2252.

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.

Heeks LV, Hooper AJ, Adams LA, et al. (2013) Non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis in a patient with APOB L343V familial hypobetalipoproteinaemia. *Clin Chim Acta* 421: 121-125.

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.

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

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

Koster A, Chao YB, Mosior M, et al. (2005) Transgenic angiopoietin-like (angptl)4 overexpression and targeted disruption of angptl4 and angptl3: regulation of triglyceride metabolism. *Endocrinology* 146(11): 4943-4950.

KYNAMRO® (2015) Package Insert. Carlsbad, CA: Genzyme Corporation.

Liu DJ, Peloso GM, Yu H, et al. (2017) Exome-wide association study of plasma lipids in >300,000 individuals. *Nat Genet* 49(12): 1758-1766.

Lotta LA, Gulati P, Day FR, et al. (2017) Integrative genomic analysis implicates limited peripheral adipose storage capacity in the pathogenesis of human insulin resistance. *Nat Genet* 49(1): 17-26.

Lotta LA, Sharp SJ, Burgess S, et al. (2016) Association Between Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Genetic Variants and Risk of Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA* 316(13): 1383-1391.

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.

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.

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.

Rojas-Fernandez CH, Goldstein LB, Levey AI, et al. (2014) An assessment by the Statin Cognitive Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 8(3 Suppl): S5-16.

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.

Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. (2010) Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 375(9716): 735-742.

Schmidt AF, Swerdlow DI, Holmes MV, et al. (2017) PCSK9 genetic variants and risk of type 2 diabetes: a mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5(2): 97-105.

Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, et al. (2015) HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet* 385(9965): 351-361.

Tanoli T, Yue P, Yablonskiy D, et al. (2004) Fatty liver in familial hypobetalipoproteinemia: roles of the APOB defects, intra-abdominal adipose tissue, and insulin sensitivity. *J Lipid Res* 45(5): 941-947.

Timmers PR, Mounier N, Lall K, et al. (2019) Genomics of 1 million parent lifespans implicates novel pathways and common diseases and distinguishes survival chances. *Elife* 8.

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

Widhalm K, Binder CB, Kreissl A, et al. (2011) Sudden death in a 4-year-old boy: a near-complete occlusion of the coronary artery caused by an aggressive low-density lipoprotein receptor mutation (W556R) in homozygous familial hypercholesterolemia. *J Pediatr* 158(1): 167.

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

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