参考文献は、Module 2.7.1、Module 2.7.2、Module 2.7.3 及び Module 2.7.4 の参考文献の項にそれぞれ示した。

目次

1. 臨床試験の一覧表 4
2. 個々の試験の概要 12
2.1. R1500-HV-1214 試験（参考資料） 12
2.1.1. R1500-HV-1214 試験の概要 12
2.2. R1500-CL-1642 試験（評価資料） 26
2.2.1. R1500-CL-1642 試験の概要 26
2.2.1.1. R1500-CL-1642 試験の安全性評価 32
2.3. R1500-CL-1321 試験（参考資料） 37
2.3.1. R1500-CL-1321 試験の概要 37
2.4. R1500-CL-1643 試験の二重盲検投与期間（評価資料） 43
2.4.1. R1500-CL-1643 試験の二重盲検投与期間の概要 43
2.4.1.1. R1500-CL-1643 試験、二重盲検投与期間の安全性評価 55
2.5. R1500-CL-1643 試験の非盲検投与期間（評価資料） 63
2.5.1. R1500-CL-1643 試験の非盲検投与期間の概要 63
2.5.1.1. R1500-CL-1643 試験、非盲検投与期間の安全性評価 78
2.6. R1500-CL-1629 試験の二重盲検投与期間（評価資料） 85
2.6.1. R1500-CL-1629 試験の二重盲検投与期間の概要 85
2.6.1.1. R1500-CL-1629 試験、二重盲検投与期間の安全性評価 97
2.7. R1500-CL-1629 試験の非盲検投与期間（評価資料） 104
2.7.1. R1500-CL-1629 試験の非盲検投与期間の概要 104
2.7.1.1. R1500-CL-1629 試験、非盲検投与期間の安全性評価 116
2.8. R1500-CL-1331 試験（評価資料） 122
2.8.1. R1500-CL-1331 試験の概要 122
2.8.1.1. R1500-CL-1331 試験の安全性評価 130
2.9. R1500-CL-1719 試験（評価資料） 135
2.9.1. R1500-CL-1719 試験の概要 135
2.9.1.1. R1500-CL-1719 試験の安全性評価 157
2.10. R1500-CL-17100 試験（評価資料） 176
2.10.1. R1500-CL-17100 試験の概要 176
2.10.1.1. R1500-CL-17100 試験の安全性評価 190
2.11. R1500-HTG-1522 試験（参考資料） 195
2.11.1. R1500-HTG-1522 試験の二重盲検投与期間の概要 195
2.11.2. R1500-HTG-1522 試験の単盲検投与期間の概要 208
3. 参考文献 222

表一覧

Table 1: Human Pharmacokinetic (PK) Studies....4
Table 2: Human Pharmacodynamic (PD) Studies....6
Table 3: Efficacy and Safety Studies [Homozygous Familial Hypercholesterolemia]....7
Table 4: Efficacy and Safety Studies [Hypertriglyceridemia]....10
Table 5: Summary of TEAEs by SOC and PT by Ethnic Group – IV (Safety Analysis Set) (R1500-CL-1642)....33
Table 6: Summary of TEAEs by SOC and PT by Ethnic Group – SC (Safety Analysis Set) (R1500-CL-1642)....34
Table 7: Overview of Adverse Events During the DBTP (R1500-CL-1643)....50
Table 8: Number (%) of Patients with TEAEs by Primary SOC and PT – DBTP –Double-blind Safety Analysis Set (R1500-CL-1643)....56
Table 9: Number (%) of Patients with Related TEAEs by Primary SOC and PT – DBTP – Double-blind Safety Analysis Set (R1500-CL-1643)....60
Table 10: Overview of Adverse Events During the OLTP (R1500-CL-1643)....71
Table 11: Number (%) of Patients with TEAEs by Primary SOC and PT – OLTP –Open-label Safety Analysis Set (R1500-CL-1643)....78
Table 12: Number (%) of Patients with Related TEAEs by Primary SOC and PT – OLTP – Open-label Safety Analysis Set (R1500-CL-1643)....83
Table 13: Overview of Adverse Events During the DBTP (R1500-CL-1629)....91
Table 14: Number (%) of Patients with TEAEs by Primary SOC and PT – DBTP –Double-blind Safety Analysis Set (R1500-CL-1629)....98
Table 15: Number (%) of Patients with TEAEs by Primary SOC and PT in the Japanese Population – Double-blind Safety Analysis Set (R1500-CL-1629)....100
Table 16: Number (%) of Patients with Related TEAEs by Primary SOC and PT – DBTP – Double-blind Safety Analysis Set (R1500-CL-1629)....102
Table 17: Overview of Adverse Events During the OLTP (R1500-CL-1629)....110
Table 18: Number (%) of Patients with TEAEs by Primary SOC and PT – OLTP –Open-label Safety Analysis Set (R1500-CL-1629)....117
Table 19: Number (%) of Patients with Related TEAEs by Primary SOC and PT – OLTP – Open-label Safety Analysis Set (R1500-CL-1629)....120
Table 20: Summary of TEAEs by Primary SOC and PT – Overall Study Period – Safety Analysis Set (R1500-CL-1331)....131
Table 21: Number (%) of Patients with Related TEAEs by Primary SOC and PT – Overall Study Period – Safety Analysis Set (R1500-CL-1331)....133
Table 22: Number (%) of Patients with TEAEs by Primary SOC and PT in the Total Population – Safety Analysis Set (R1500-CL-1719)....157
Table 23: Number (%) of Patients with TEAEs by Primary SOC and PT in the Adolescent Population – Safety Analysis Set (R1500-CL-1719)....167
Table 24: Number (%) of Patients with TEAEs by Primary SOC and PT in the Japanese Population – Safety Analysis Set (R1500-CL-1719)....169
Table 25: Number (%) of Patients with Related TEAEs by Primary SOC and PT in the Total Population – Safety Analysis Set (R1500-CL-1719)....172
Table 26: Number (%) of Patients with TEAEs for Part A by Primary SOC and PT – Safety Analysis Set (R1500-CL-17100)....190

Table 27: Number (%) of Patients with TEAEs for Pooled Parts B and C by Primary SOC and PT – Pooled Safety Analysis Set (R1500-CL-17100) 191
Table 28: Number (%) of Patients with Related TEAEs for Pooled Parts B and C by Primary SOC and PT – Pooled Safety Analysis Set (R1500-CL-17100) 194
Table 29: Overview of Adverse Events During the DBTP (R1500-HTG-1522) 201
Table 30: Overview of Adverse Events During the SBTP (R1500-HTG-1522) 203
Table 31: Overview of Adverse Events – SBTP and Off-Drug Follow-up Period – Single-Blind Safety Analysis Set (R1500-HTG-1522) 215

1. 臨床試験の一覧表

Table 1: Human Pharmacokinetic (PK) Studies

試験、資料番号、試験の進行状況、報告書の種類	主な目的	試験デザイン、対照の種類、投与期間	被験薬、用法用量、投与方法	被験者／患者数	健康な被験者又は患者の診断名	評価／参考の区別
健康被験者を対象とした PK 及び初期忍容性に関する試験の報告書						
R1500-HV-1214 Module 5.3.3.1 完了 最終 CSR	単回投与の安全性と忍容性を評価する	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与用量漸増試験	エビナクマブ又はプラセボ（溶解用の凍結乾燥製剤） **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	**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：**中等度の TG 上昇及び／又は LDL-C 上昇が認められる健康な成人被験者 **グループ B：**TG が 450 mg/dL（5.1 mmol/L）以上の成人被験者 **グループ C：**TG が 1000 mg/dL（11.3 mmol/L）超で脂質改善療法を受けている成人被験者	参考資料
R1500-CL-1642 Module 5.3.3.1	健康な日本人及び白人被験者を対象にエビナクマブを	無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	エビナクマブ又はプラセボ（溶解用の凍結乾燥製剤）	エビナクマブ：72 例 プラセボ：24 例	軽度の LDL-C 上昇及び TG 上昇を呈している可能性があること以外は	評価資料

試験、資料番号、試験の進行状況、報告書の種類	主な目的	試験デザイン、対照の種類、投与期間	被験薬、用法用量、投与方法	被験者／患者数	健康な被験者又は患者の診断名	評価／参考の区別
完了 最終 CSR	SC 投与及び IV 投与したときの安全性及び忍容性を比較する	単回及び反復投与試験（8 週間）	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		健康な白人及び日本人一世の成人被験者	
患者を対象とした PK 及び初期忍容性に関する試験の報告書						
R1500-CL-1321 Module 5.3.3.2 完了 最終 CSR	SC 及び IV で反復投与用量漸増投与したときの安全性及び忍容性を評価する	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与用量漸増試験 8 週間	エビナクマブ又はプラセボ（溶解用の凍結乾燥製剤） 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 の SC QW×8 回 20 mg/kg の IV Q4W×2 回 プラセボ IV 又は SC	エビナクマブ：38 例 プラセボ：14 例	中等度の TG 上昇（150～500 mg/dL、1.7～5.6 mmol/L）及び LDL-C 上昇（100 mg/dL 以上、2.6 mmol/L 以上）を呈すること以外は健康な成人被験者	参考資料

[a] コホート 5 には被験者を登録しなかった。
CSR：治験総括報告書、HoFH：ホモ接合体家族性高コレステロール血症、IV：静脈内、LDL-C：低比重リポタンパクコレステロール、SC：皮下、PK：薬物動態、PD：薬力学、TG：トリグリセリド

Table 2:　Human Pharmacodynamic (PD) Studies

試験、資料番号、試験の進行状況、報告書の種類	主な目的	試験デザイン、対照の種類、投与期間	被験薬、用法用量、投与方法	被験者／患者数	健康な被験者又は患者の診断名	評価／参考の区別
患者を対象とした PD 及び PK／PD 試験の報告書						
R1500-CL-1643 DBTP R1500-CL-1643 OLTP Module 5.3.4.2 ***グループ B*** DBTP：完了 OLTP：完了 ***グループ A*** DBTP：完了 R1500-CL-1643 DBTP：グループ B のみを対象とした第一段階の解析での CSR R1500-CL-1643 OLTP：グループ B のみを対象とした第三段階の解析での（最終）CSR	エビナクマブ投与による LDL-C 低下効果をプラセボと比較し、評価する	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定試験（IV 投与群を対象とした非盲検継続期間を含む） ***グループ B：IV 投与群*** DBTP：24 週間 OLTP：48 週間 ***グループ A：SC 投与群*** DBTP：16 週間	バイアル入りエビナクマブ又はプラセボ溶液 ***グループ B：IV 投与群*** 24 週間の二重盲検投与期間： 5 mg/kg IV Q4W、15 mg/kg IV Q4W、又はプラセボ IV Q4W 48 週間の非盲検投与期間： 15 mg/kg IV Q4W ***グループ A：SC 投与群*** 16 週間の二重盲検投与期間： 300 mg SC QW、300 mg SC Q2W、450 mg SC QW、又はプラセボ SC QW	***グループ B：*** エビナクマブ：73 例 プラセボ：33 例 ***グループ A：*** エビナクマブ：122 例 プラセボ：41 例	難治性高コレステロール血症があり、基礎治療としてスタチン及び PCSK9 阻害薬を投与している成人患者（3 分の 2 は HeFH 患者）	評価資料

CSR：治験総括報告書、DBTP：二重盲検投与期間、HeFH：ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症、HoFH：ホモ接合体家族性高コレステロール血症、IV：静脈内、LDL：低比重リポタンパク、OLTP：非盲検投与期間、QW：1 週間に 1 回、Q2W：2 週間に 1 回、Q4W：4 週間に 1 回、SC：皮下

Table 3:　Efficacy and Safety Studies [Homozygous Familial Hypercholesterolemia]

試験、資料番号、試験の進行状況、報告書の種類	主な目的	試験デザイン、対照の種類、投与期間	被験薬、用法用量、投与方法	被験者／患者数	健康な被験者又は患者の診断名	評価／参考の区別
予定する適応症に関連する対照試験の報告書						
R1500-CL-1629 DBTP R1500-CL-1629 OLTP Module 5.3.5.1 DBTP：完了 OLTP：完了 R1500-CL-1629 DBTP：第一段階の解析での CSR R1500-CL-1629 OLTP：第二段階の解析、最終 CSR	HoFH 患者にエビナクマブ 15 mg/kg を 24 週間 IV 投与したときの LDL-C 低下効果をプラセボと比較し、評価する	無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（非盲検延長期間を含む） DBTP：24 週間 OLTP：24 週間	バイアル入りエビナクマブ又はプラセボ溶液 15 mg/kg IV Q4W 又はプラセボ	エビナクマブ：44 例（日本人 6 例） プラセボ：21 例（日本人 4 例）	成人及び 12 歳以上の青年 HoFH 患者	評価資料
非対照試験の報告書						
R1500-CL-1331 Module 5.3.5.2 完了 最終 CSR	LDL-C 低下を評価する	非盲検、単群、proof-of-concept 試験 主試験期間：最長 34 週間	エビナクマブ又はプラセボ（溶解用の凍結乾燥製剤） **主試験期間：** Day 1：250 mg SC、 Day 15：15 mg/kg IV、及び	エビナクマブ：9 例 [b]	成人 HoFH 患者	評価資料

試験、資料番号、試験の進行状況、報告書の種類	主な目的	試験デザイン、対照の種類、投与期間	被験薬、用法用量、投与方法	被験者／患者数	健康な被験者又は患者の診断名	評価／参考の区別
		非盲検継続期間：最長 4 年	Day 85：450 mg SC QW×4 回 [a] **非盲検延長期間：** Week 26：300 mg SC QW×4 回 Week 38：20 mg/kg IV×1 回 Week 58：20 mg/kg IV Q12W			
R1500-CL-1719 Module 5.3.5.2 進行中 中間 CSR	HoFH 患者にエビナクマブ 15 mg/kg を Q4W IV 投与したときの長期の安全性及び忍容性を評価する	R1500-CL-1331 試験と R1500-CL-1629 試験から移行した患者、及びエビナクマブ未投与の HoFH 患者を対象とする非盲検、単群試験	エビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W	エビナクマブ：116 例（日本人 11 例）	HoFH を有する成人及び 12 歳以上の青年患者	評価資料
R1500-CL-17100 Module 5.3.5.2 進行中 第一段階及び第二段階の解析での CSR	小児 HoFH 患者におけるエビナクマブの PK（パート A）及び有効性（パート B）を評価する	3 パート、単群、非盲検試験 パート A：第 1b 相、単群、単回投与 PK／PD 試験 パート B：第 3 相、単群、24 週間、非盲検、有効性及び安全性試験	エビナクマブ パート A：15 mg/kg IV パート B、C：15 mg/kg IV Q4W	パート A：6 例 パート B：14 例 パート C（A＋B）：20 例	5 歳から 11 歳の小児 HoFH 患者	評価資料

試験、資料番号、試験の進行状況、報告書の種類	主な目的	試験デザイン、対照の種類、投与期間	被験薬、用法用量、投与方法	被験者／患者数	健康な被験者又は患者の診断名	評価／参考の区別
		パートC：第3相、48週間の投与期間及び24週間の追跡調査期間[c]				

[a] 本試験は、治験実施計画書改訂により、450 mg SCの投与レジメンが削除された。この投与レジメンで投与を受けた患者は2例のみであった。
[b] 9例を登録し、9例すべてが主試験期間を完了した。R1500-CL-1331試験の非盲検継続期間には8例が登録され、うち7例が非盲検継続期間からR1500-CL-1719試験に移行し、残り1例はR1500-CL-1331試験の非盲検継続期間において中止した。R1500-CL-1331試験の非盲検継続期間に移行しなかった1例及びR1500-CL-1331試験の非盲検継続期間を中止した1例は、後にR1500-CL-1719試験に登録された。
[c] コンパッショネート・ユース又はアーリーアクセスプログラムに入った患者については、パートCの最終投与後、24週間の追跡調査期間に移行しなくてもよいこととした。この場合、投与終了時（EOT）来院が最終来院であった。
CSR：治験総括報告書、DBTP：二重盲検投与期間、HeFH：ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症、HoFH：ホモ接合体家族性高コレステロール血症、IV：静脈内、LDL：低比重リポタンパク、OLTP：非盲検投与期間、PD：薬力学、PK：薬物動態、QW：1週間に1回、Q2W：2週間に1回、Q4W：4週間に1回、SC：皮下、SBTP：単盲検投与期間

Table 4:　Efficacy and Safety Studies [Hypertriglyceridemia]

試験、資料番号、試験の進行状況、報告書の種類	主な目的	試験デザイン、対照の種類、投与期間	被験薬、用法用量、投与方法	被験者／患者数	健康な被験者又は患者の診断名	評価／参考の区別
予定する適応症に関連する対照試験の報告書						
R1500-HTG-1522 Module 5.3.5.1 完了 第一段階の解析及び最終 CSR	様々な原因の sHTG 患者にエビナクマブを 12 週間反復 IV 投与したときの TG 値の変化を測定する	無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 DBTP：12 週間 SBTP：12 週間	バイアル入りエビナクマブ又はプラセボ溶液 15 mg/kg IV Q4W 又はプラセボ	コホート 1（非盲検）：16 例 コホート 2：盲検 15 例 コホート 3：盲検 20 例	急性膵炎のリスクを有する成人 sHTG 患者： コホート 1：LPL 経路関連遺伝子にホモ接合体又は複合ヘテロ接合体 LOF 型変異のある患者 コホート 2：LPL 経路関連遺伝子にヘテロ接合体 LOF 型変異のあの患者 コホート 3：LPL 経路関連遺伝子に LOF 型変異のない患者	参考資料
R1500-HTG-20118 進行中 [a]	sHTG 患者を対象に、AP の再発予防におけるエビナクマブの有効性及び安全性を評価する	無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	エビナクマブ 20 mg/kg IV Q4W 又はプラセボ	21 例 [a]	ベースライン時に空腹時 TG の上昇と AP が認められる、LPL の LOF 型変異を原因とする FCS のない成人患者	提出しない [b]

AP：急性膵炎、CSR：治験総括報告書、DBTP：二重盲検投与期間、FCS：家族性カイロミクロン血症症候群、HoFH：ホモ接合体家族性高コレステロール血症、IV：静脈内、LOF：機能喪失、LPL：リポタンパクリパーゼ、Q4W：4 週間に 1 回、SBTP：単盲検投与期間、sHTG：重度の高トリグリセリド血症、TG：トリグリセリド

[a] 本試験は進行中であるが、被験者登録は終了している。登録率が低かったため、登録は早期に中止した。登録終了時、21 例の患者が無作為化されていた。

[b] 高 TG 血症を伴う急性膵炎の患者集団は HoFH 患者集団と大きく異なるため、R1500-HTG-20118 試験の安全性データは、HoFH 患者を対象とする承認申請用の統合データのいずれにも含めなかった。また、データカットオフ日時点で得られていたデータは、4 例のみと限定的であった。よって、R1500-HTG-20118 試験は「提出しない」と分類した。

2. 個々の試験の概要

2.1. R1500-HV-1214 試験（参考資料）

2.1.1. R1500-HV-1214 試験の概要

治験の標題	REGN1500 を皮下投与又は静脈内投与したときの安全性、忍容性及び生物学的作用を検討する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与用量漸増試験
治験実施施設 **治験責任医師**	5 施設（米国） [redacted]
治験期間： **2012 年 12 月 4 日～2015 年 12 月 11 日**	**開発の相：** **第 1 相**
目的	本試験の主な目的は、トリグリセリド（TG）上昇（150～450 mg/dL）及び／又は低比重リポタンパクコレステロール（LDL-C）上昇（100 mg/dL 以上）が認められる健康な被験者に REGN1500 を漸増用量で単回皮下（SC）又は静脈内（IV）投与したときの安全性及び忍容性を評価すること、並びに 450 mg/dL 以上の TG 上昇及び 1000 mg/dL を超える TG 上昇が認められる被験者に REGN1500 を単回 SC 及び IV 投与したときの安全性及び忍容性を評価することであった。 本試験の副次的目的は、以下の通りであった： • REGN1500 を単回 SC 又は IV 投与したときの薬物動態（PK）プロファイルを明らかにする • 血清中アンジオポエチン様タンパク質 3（ANGPTL3）濃度を評価する • REGN1500 を単回 SC 又は IV 投与したときの免疫原性を評価する
治験デザイン	本試験は、以下の 3 グループに REGN1500 を SC 又は IV 投与したときの安全性、忍容性及び生物学的作用を評価する第 1 相、ヒト初回投与、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、単回投与用量漸増試験であった。 • グループ A：TG 上昇（150～450 mg/dL）及び／又は LDL-C 上昇（100 mg/dL 以上）が認められる被験者 • グループ B：450 mg/dL 以上の TG 上昇が認められる被験者

- グループ C：1000 mg/dL を超える TG 上昇が認められる被験者

グループ A：TG 及び／又は LDL-C 上昇が認められる被験者において、連続する計 6 つの漸増用量（75 mg SC、150 mg SC、250 mg SC、及び 5 mg/kg IV、10 mg/kg IV、20 mg/kg IV）を計画した。各用量は 2 つのコホートに分け（TG 及び／又は LDL-C 上昇に基づく）、計 12 コホートとした。被験者を 3：1（REGN1500 群：プラセボ群）の割合で無作為化した。

この被験者集団においては、本試験をスクリーニング期間、ベースライン来院、投与／観察期間で構成された。被験者は、Day -21 から Day -2 まで、適格性確認のためのスクリーニングを受けた。適格となった被験者は、投与前の試験手順のため、Day -1 に治験実施施設に入院した。Day 1（ベースライン／Visit 3）に無作為化され、治験薬（REGN1500 又はプラセボ）の投与を実施した。被験者は Day 4（Visit 6）の評価が完了するまで入院を継続し、その後は外来にて試験来院及び臨床検査値の評価を実施した。最初の 4 用量（75 mg SC、150 mg SC、250 mg SC、及び 5 mg/kg IV）では、外来での試験来院及び臨床検査値の評価を Day 8、Day 11、Day 15、Day 22、Day 29、Day 43、Day 64、Day 85 及び Day 106／試験終了時（EOS）（Visit 7～15）に実施した。5 つ目及び 6 つ目の用量（10 mg/kg IV 及び 20 mg/kg IV）では、外来での試験来院及び臨床検査値の評価を Day 8、Day 11、Day 15、Day 22、Day 29、Day 43、Day 64、Day 85 及び Day 126／EOS（Visit 7～15）に実施した。外来での試験来院は、±2 日の許容範囲が設定された。

グループ B：450 mg/dL 以上の TG 上昇が認められる被験者では、1 つの単回 IV 投与コホートを計画した。被験者は、2：1（REGN1500 群：プラセボ群）の割合で無作為化され、10 mg/kg IV での治験薬の投与を受けた。

この被験者集団では、以下の被験者を組み入れた：

1. スクリーニング前 28 日以上、脂質低下療法（LLT）又は許容されるレジメンによるスタチン単独療法を受けていない場合、又は
2. 1～3 種類の LLT（オメガ-3 脂肪酸、フィブラート、スタチン、ナイアシン）を受けている場合

LLT 又は許容されるレジメンによるスタチン単独療法を受けていない者は、Day -21 から Day -1 まで、適格性確認のためのスクリーニングを受けた。スクリーニング時の TG 値は、450 mg/dL 以上とした。被験者は、下記の通り、Day -1 に治験実施施設に入院した。本被験者集団において、スクリーニング時に許容されるレジメンでのスタチン投与を受けていた者は、試験期間中を通して、そのスタチン投与を継続することとした。

スクリーニング時に規定の LLT（オメガ-3 脂肪酸、フィブラート、スタチン、ナイアシン）を 1～3 種類受けており、スクリーニング時の TG 値が 450 mg/dL 未満であった者は、初期スクリーニングを受けた後、それまでに受けていた LLT を中止する 4 週間のウォッシュアウト期間 1（WOP1）に移行した。スタチンを使用して

おり、TG が 450 mg/dL 以上 1500 mg/dL 未満の者は、試験中を通じて、安定したスタチンレジメンを継続した。スタチンを使用しており、TG が 450 mg/dL 未満の者は、スタチン投与を中止し、ウォッシュアウト期間に移行した。これらの被験者は、4 週間の WOP1 を終えた後、外来での試験来院（Visit 1a）のために再来院し、脂質パネル及び安全性に関する臨床検査を実施した。Visit 1a 時の TG は、450 mg/dL 以上 1500 mg/dL 未満とした。TG が 1500 mg/dL を超える場合は、本試験に不適格とした。TG が 450 mg/dL 未満の場合は、4 週間のウォッシュアウト期間 2（WOP2）に再移行した後、外来での試験来院（Visit 1b）のために再来院し、脂質パネル及び安全性に関する臨床検査を実施した。本試験を継続するための、Visit 1b 時の TG は 450 mg/dL 以上 1500 mg/dL 未満とした。適格であった被験者は、下記の通り、その後 Day -1 に治験実施施設に入院した。

すべての被験者は Day -1 に治験実施施設に入院し、投与前の試験手順を実施した。Day 1（ベースライン／Visit 3）に無作為化され、治験薬（REGN1500 又はプラセボ）を投与された。被験者は Day 4（Visit 6）の評価が完了するまで治験実施施設への入院を継続し、その後は外来にて試験来院及び臨床検査を行った。外来での試験来院及び臨床検査は、Day 8、Day 11、Day 15、Day 22、Day 29、Day 43、Day 64、Day 85 及び Day 126／EOS（Visit 7～15）に実施した。外来での試験来院は、±2 日の許容範囲が設定された。

スタチンを中止した者は、最終投与 30 日後にスタチン投与を再開してもよいこととした。

グループ C：1000 mg/dL を超える TG 上昇が認められる被験者では、以下の 2 コホートを計画した。

- コホート 1C：REGN1500 250 mg の SC 投与又はプラセボの SC 投与
- コホート 2C：REGN1500 20 mg/kg の IV 投与又はプラセボの IV 投与

グループ C に組み入れた被験者においては、本試験をスクリーニング期間、ベースライン期間、投与／観察期間で構成された。被験者は、Day -21 から Day -1 まで、適格性確認のためのスクリーニングを受けた。スクリーニング時の TG 値は、1000（±100） mg/dL を超えることとした。適格であった被験者は Day 1（ベースライン／Visit 3）に無作為化され、REGN1500 又はプラセボの投与を受けた。グループ C に組み入れた被験者は、Day -1 に治験実施施設に入院し、投与 8 時間後に退院した。被験者は、安全性及び臨床検査の評価を行う試験来院を、Day 2、Day 3、Day 4、Day 8、Day 11、Day 15、Day 22、Day 29、Day 43、Day 64 及び Day 85 に外来で実施した。Day 8 以降の試験来院は、±2 日の許容範囲が設定された。EOS 来院は、Day 126（Visit 15）に実施した。

グループ A－TG 上昇（150～450 mg/dL）及び／又は LDL-C 上昇（100 mg/dL 以上）が認められる被験者：

各用量において、LDL-C 及び／又は TG の上昇が認められる被験者を 2 コホートずつ、計 12 コホートを割り付けた。各用量において、TG 上昇（「コホート T」）、LDL-C 上昇（「コホート L」）又はその両方が認められるかどうかによって、1 つのコホート又は両方のコホートに被験者を割り付けた。組み入れの目標は、各用量において、軽度の TG 上昇が認められる被験者 8 例、軽度の LDL-C 上昇が認められる被験者 8 例、最大 16 例であった。各用量に組み入れる被験者数の合計は、アダプティブデザインとして、LDL-C と TG の両上昇が認められる被験者数で決定した。例えば、ある用量で 3 例に TG と LDL-C の両上昇が認められた場合、これらの被験者を両コホートにカウントし、各コホートに追加で 5 例を組み入れた（計 13 例）。

各用量では、コホート L のセンチネル被験者 2 例の組み入れから開始した。すべてのコホート L において、最初の被験者 2 例のうち 1 例に REGN1500 を投与し、もう 1 例にプラセボを投与した。コホート L のセンチネル被験者が 2 例とも Day 4 の評価を安全に完了した後、組み入れを続行した。

現行の用量群で 8 例以上が投与を受け、Day 15 の安全性評価を完了し、データをレビューした後、次の用量群への組み入れを開始した。複数の用量群で被験者登録が行われている場合は、登録を開始している最も高用量の群への被験者登録を優先した。登録を開始している最高用量のコホートへの被験者登録が完了している場合又は安全性データ解析のため保留となっている場合は、登録を開始している低用量群で被験者登録を継続した。

グループ B－450 mg/dL 以上の TG 上昇が認められる被験者

450 mg/dL 以上の TG 上昇が認められる 12 例の被験者を 1 つの IV 投与のコホートに登録することとした（REGN1500 群：プラセボ群に 8：4 の割合で無作為化）。コホート 5（「コホート L」又は「コホート T」）において 8 例が投与を受け、Day 15（Visit 9）の安全性評価を完了し、データをレビューした後、グループ B への被験者登録を開始した。このコホートは、追加の安全性又は薬力学（PD）データが必要な場合、18 例（REGN1500 群：プラセボ群 12：6 の割合で無作為化）に増やす可能性があった。非盲検チームによってグループ B の被験者の TG 値における個々の反応を逐次レビューした結果、現行の試験目的は達成したと判断され、グループ B への更なる被験者登録は中止した。グループ B には計 7 例（プラセボ群 2 例、REGN 1500 10 mg/kg 群 5 例）を組み入れた。

グループ C－1000 mg/dL を超える TG 上昇が認められる被験者：

コホート 1 の 250 mg SC 用量から開始し、最初のセンチネル被験者 2 例を登録し、1 例に REGN1500、もう 1 例にプラセボを投与することとした。残り 4 例の登録は、センチネル被験者 2 例が Day 4 の評価を完了した後に続行することとした。これらの被験者 4 例は、3：1（REGN1500 群：プラセボ群）の割合で無作為化することとした。6 例が 250 mg SC の投与を受け、少なくとも 4 例が Day 15（Visit 9）の安全性評価を完了し、データをレビューした後、コホート 2C の被験者登録を開始することとした。

	次の用量 20 mg/kg IV を投与するコホート 2C では、最初に 3 例のセンチネル被験者を登録し、2 例に REGN1500、もう 1 例にプラセボを投与することとした。残り 7 例の登録は、センチネル被験者 3 例が Day 4 の評価を完了した後に続行することとした。これらの被験者 7 例は、6：1（REGN1500 群：プラセボ群）の割合で、1 週目に週 3 例以下、その翌週に残り 4 例を無作為化することとした。非盲検チームによってコホート 1C 及び 2C の TG 値における個々の反応を逐次レビューした結果、現行の試験目的は達成したと判断され、コホート 2C への更なる被験者登録は中止した。この時、コホート 1C に 6 例、コホート 2C に 3 例（20 mg/kg IV 群 2 例、プラセボ IV 群 1 例）が登録されていた。
被験者集団	
被験者数：	計画時：　　解析時： ***グループ A：***最大 96 例　　***グループ A：***83 例 ***グループ B：***最大 18 例　　***グループ B：***7 例 ***グループ C：***最大 16 例　　***グループ C：***9 例
対象集団：	***グループ A－TG 上昇（150～450 mg/dL）及び／又は LDL-C 上昇（100 mg/dL 以上）が認められる被験者：*** グループ A の試験対象集団は、TG 上昇（150～450 mg/dL）及び LDL-C 上昇（100 mg/dL 以上）が認められる 18～65 歳の健康な男女から構成された。 ***グループ B－450 mg/dL 以上の TG 上昇が認められる被験者：*** グループ B の試験対象集団は、450 mg/dL 以上の TG 上昇が認められ、膵臓疾患及び心イベントの既往がない 18～70 歳の男女から構成された。 ***グループ C－1000 mg/dL を超える TG 上昇が認められる被験者：*** グループ C の試験対象集団は、1000 mg/dL を超える TG 上昇が認められ、スクリーニング前 6 カ月以内に膵臓疾患及び心イベントの既往がない 18～70 歳の男女から構成された。
治療	
治験薬 **用量／投与経路／スケジュール：**	***グループ A－TG 上昇（150～450 mg/dL）及び／又は LDL-C 上昇（100 mg/dL 以上）が認められる被験者：*** REGN1500 を 75 mg SC、150 mg SC、250 mg SC、5 mg/kg IV、10 mg/kg IV、20 mg/kg IV で単回投与した。 ***グループ B－450 mg/dL 以上の TG 上昇が認められる被験者：*** REGN1500 を 10 mg/kg IV で単回投与した。 ***グループ C－1000 mg/dL を超える TG 上昇が認められる被験者：*** ● コホート 1C：REGN1500 を 250 mg SC で単回投与した

- コホート 2C：REGN1500 を 20 mg/kg IV で単回投与した

プラセボ

プラセボは、REGN1500 と同じ処方で、タンパクを含有せずに調製された。REGN1500 と同じ経路及びスケジュールで投与した。

投与経路／スケジュール：

グループ A－TG 上昇（150～450 mg/dL）及び／又は LDL-C 上昇（100 mg/dL 以上）が認められる被験者：

プラセボを単回 IV 又は SC 投与した。

グループ B－450 mg/dL 以上の TG 上昇が認められる被験者：

プラセボを単回 IV 投与した。

グループ C－1000 mg/dL を超える TG 上昇が認められる被験者：

コホート 1C では、プラセボを単回 SC 投与した。コホート 2C では、プラセボを単回 IV 投与した。

基礎治療

グループ A：併存疾患に必要な薬剤のみ使用可能とした。

用量／投与経路／スケジュール：

グループ B：試験参加時に許容された用量のスタチンを投与していた者は、試験期間を通じて、同じ用量のスタチンを使用することとした。治験責任医師又は被指名者、及び Regeneron 社メディカルモニターによって事前に協議及び承認された場合を除き、スクリーニング時から試験終了来院まで、他の処方薬及び市販薬は使用不可とした。

グループ C：スクリーニング来院［Visit 1（Day -21～Day -1）］前 28 日間以上投与に変更がなく安定している限りにおいて、過去に使用していた薬物療法レジメンを継続した。

試験中に LLT を受けていた者は、スクリーニング来院［Visit 1（Day -21～Day -1）］の 28 日前から Visit 15（Day 126）まで、安定したレジメンを維持することとした。

評価項目

主要評価項目：

本試験の主要評価項目は、REGN1500 又はプラセボを投与した被験者における EOS 来院又は最終来院までに認められた、試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の発現率及び重症度であった。

副次的評価項目：

副次的評価項目は、以下の通りであった。

- 経時的な血清中総 REGN1500 濃度及び PK パラメータ（薬物濃度及び PK パラメータの要約統計量）
- 血清中 ANGPTL3 濃度
- 経時的な抗 REGN1500 抗体の有無及び抗体価

手順及び評価

安全性及び忍容性は、身体検査、バイタルサイン、心電図（ECG）及び臨床検査により評価した。同意取得から EOS 来院ま

	でに発現したすべての有害事象（AE）について被験者にモニタリングを依頼した。 薬力学的作用は、TG、LDL-C、高比重リポタンパクコレステロール（HDL-C）、超低比重リポタンパクコレステロール（VLDL-C）、総コレステロール（TC）、リポタンパク(a)（Lp (a)）、アポリポタンパク A1（Apo A1）、アポリポタンパク B（Apo B）及びアポリポタンパク CIII（Apo CIII、別途報告）を含む脂質パラメータの解析により評価した。その他の評価には、核磁気共鳴によるリポタンパク粒子数（LP NMR）解析及び HDL を介したコレステロール放出に関する解析を含めた。 REGN1500 の薬物濃度、抗薬物抗体（ADA）、ANGPTL3 濃度及び探索的試験のため、血清検体を採取した。
統計解析計画	各用量の安全性を評価するため、各用量で 6 例以上の被験者に投与することが適当であると判断した。 **グループ A：**TG 及び／又は LDL-C の上昇が認められる被験者については、Day 8 における LDL-C のベースラインからの変化率を各用量でプラセボ群と比較したときの投与群間差 25%［標準偏差（SD）22%］を両側有意水準 0.05 及び検出力 53%で検出するには、REGN1500 の各用量で 6 例ずつ、各用量全体でプラセボ群 12 例を登録が必要と考えられた。投与群間差 30%（SD 19%）の場合、検出力は 81%であった。検出力の計算は TG にも適用した。データは、Omacor（オメガ-3 脂肪酸エチルエステル）の生物製剤承認申請（BLA）に基づいた。 **グループ B：**450 mg/dL 以上の TG 上昇が認められる患者における単一コホートについては、Day 8 における TG 又は LDL-C のベースラインからの変化率をプラセボ群と比較したときの投与群間差 25%［標準偏差（SD）22%］を両側有意水準 0.05、検出力 38%で検出するには、REGN1500 10 mg/IV 群 8 例、プラセボ群 4 例の登録が必要と考えられた。投与群間差 30%（SD 19%）の場合は検出力 64%、投与群間差 40%（SD 19%）の場合は検出力 87%であった。 グループ A で TG 及び／又は LDL-C の上昇が認められたすべてのプラセボ投与被験者は、用量を問わず、1 つのプラセボコホートとして統合した。 グループ C で 1000 mg/dL を超える TG 上昇が認められたコホート 1C 及びコホート 2C のプラセボ投与被験者は、PD 解析において統合した。 グループ B で 450 mg/dL 以上の TG 上昇が認められた被験者とグループ C で 1000 mg/dL を超える TG 上昇が認められた被験者は、別々に解析した。 この第 1 相用量漸増試験において、正式な統計的仮説は不要であった。 安全性解析対象集団（SAF）は、無作為化され、治験薬の投与を受けたすべての被験者を対象とした。SAF の被験者は、実際に投与された治験薬に基づいて解析した。治療の遵守状況／投与、PD

変数及びすべての臨床的な安全性評価項目は、SAF を用いて解析した。SAF は、無作為化された群ではなく、投与を受けた治験薬（治療）に基づく。

PK 解析対象集団は、被験薬又はプラセボの投与を受け（SAF）、総 REGN1500（エビナクマブ）濃度の統計解析に適格な（欠測値のない）投与後の血液検体が 1 つ以上得られているすべての被験者を対象とした。

連続変数については、記述統計量に以下の情報を含めた：算出対象例数（n）、平均値、中央値、SD、最小値及び最大値。

カテゴリカルデータ又は順序データについては、カテゴリー毎に頻度及び割合を提示する。

グループ A のすべてのプラセボ被験者は、用量を問わず、投与方法に基づき、SC 又は IV プラセボコホートとして統合した。

安全性及び忍容性は、身体検査、バイタルサイン、心電図（ECG）及び臨床検査により評価した。同意取得から EOS 来院までに発現したすべての有害事象（AE）について被験者にモニタリングを依頼した。

PK 濃度の要約は、用量及び名目上（nominal）の時点別に示した。記述統計量には、平均値、SD、SE、CV%、最小値、第 1 四分位値、中央値、第 3 四分位値、及び最大値を含めたが、これらに限らない。本解析では、定量下限（LLOQ）未満の濃度はゼロと設定した。

個々の総 REGN1500 濃度のプロットは、経時的に示した（線形及び対数目盛）。総 REGN1500 濃度の平均値及び幾何平均のプロットは、経時的に示した（線形及び対数目盛）。線形目盛の場合、LLOQ 未満の濃度はゼロと設定した。対数目盛の図においては、LLOQ 未満の濃度を LLOQ/2 と補完するか、欠測値と設定した。

PK パラメータの要約は、PK 濃度と同様の方法で示した。

結果

被験者：

グループ A －TG 上昇（150～450 mg/dL）及び／又は LDL-C 上昇（100 mg/dL 以上）が認められる被験者

本試験のグループ A には、以下の通り、計 83 例を組み入れた：プラセボ SC 群、250 mg SC 群及び 10 mg/kg IV 群各 9 例、5 mg/kg IV 群 10 例、75 mg SC 群及び 20 mg/kg IV 群各 11 例、150 mg SC 群及びプラセボ IV 群各 12 例。59 例は治験実施計画書の初版、8 例は改訂第 1 版、16 例は改訂第 2 版において登録した。全体で 83 例（100%）が治験薬の投与を受け、SAF の対象となった。計 70 例（84.3%）が本試験を完了し、13 例（15.7%）は本試験を完了しなかった。試験中止の理由は、同意撤回（8 例）又は追跡不能（5 例）のいずれかであった。

グループ B －450 mg/dL 以上の TG 上昇が認められる被験者

本試験のグループ B には、以下の通り、計 7 例を組み入れた：プラセボ群 2 例、10 mg/kg IV 群 5 例。グループ B の全 7 例は、治験実施計画書の改訂第 2 版において登録した。全 7 例（100%）が治験薬の

投与を受け、SAF の対象となった。計 5 例（71.4%）が本試験を完了し、2 例（28.6%）が同意撤回により本試験を完了しなかった。

グループ C －1000 mg/dL を超える TG 上昇が認められる被験者

本試験のグループ C には、以下の通り、計 9 例を組み入れた：プラセボ IV 群 1 例、プラセボ SC 群及び 20 mg/kg IV 群各 2 例、250 mg SC 群 4 例。グループ C の全 9 例は、治験実施計画書の改訂第 4 版において登録した。全 9 例が治験薬の投与を受け、SAF の対象となり、本試験を完了した。

安全性：

グループ C において、REGN1500 群全 6 例中 3 例（50.0%）［REGN1500 250 mg SC 群 4 例中 1 例（25.0%）、REGN1500 20 mg/kg 群 2 例中 2 例（100%）］及びプラセボ群全 3 例中 0 例（0%）で 1 件以上の重篤な TEAE が発現した。グループ C の REGN1500 群 6 例中 3 例では、重篤な TEAE として急性膵炎が発現した。3 例すべてに膵炎の既往歴があり（2 例は過去に複数回にわたり発現）、すべての事象は治験薬投与の 70 日後以降に発現した。1 例はアルコール摂取に伴って発現し、もう 1 例は単核症の疑いがある中で発現したが、すべての症例が急性膵炎から回復し、EOS 来院を完了した。1 例は Day 41 に一過性脳虚血発作が発現し、Day 77、Day 140 及び Day 153 に膵炎の再発で 3 回入院した。すべての重篤な TEAE は、治験薬との関連はないと考えられた。グループ A 及びグループ B において、重篤な TEAE の基準を満たす TEAE は認められなかった。

アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加及び／又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加の発現率は、プラセボ群と比較して REGN1500 群で高かった。グループ A における ALT 増加又は AST 増加の TEAE は、プラセボ群全体（ALT 及び AST 0 例）と比較して REGN1500 群全体［ALT 62 例中 7 例（11.3%）、AST 62 例中 4 例（6.5%）］で多かった。AST 増加の TEAE が発現した全 4 例には、ALT 増加の TEAE も認められた。ALT 増加の TEAE が発現した 7 例中 1 例は中等度であったが、その他の ALT 増加はすべて軽度であった。AST 増加の TEAE 4 件は、すべて軽度であった。ALT 増加の TEAE が発現した 7 例のうち、REGN1500 群全 62 例中 2 例（3.2%）に正常値上限（ULN）の 3 倍を超えるが 5 倍を下回る ALT 増加が認められた：REGN1500 250 mg SC 群 9 例中 1 例（11.1%）、REGN1500 10 mg/kg IV 群 9 例中 1 例（11.1%）。ALT 増加が発現した 7 例中 2 例は、ULN の 2 倍を超えるが 3 倍を下回る事象であった。ALT 増加の TEAE が発現した 7 例のうち、残り 3 例は ULN の 2 倍を下回る ALT 増加であった。これらの被験者の多くは、ベースライン及び／又はスクリーニング時に ALT 異常があった。

AST 増加の TEAE が発現した 4 例のうち、AST が ULN の 3 倍を超えた被験者はいなかった。AST 増加の TEAE が発現した 4 例中 1 例は、ULN の 2 倍を超えるが 3 倍を下回る AST 値であった。AST 増加の TEAE が発現した 4 例のうち、残りの 3 例は ULN の 2 倍を下回る AST 増加であった。

ALT 増加又は AST 増加が認められた被験者のうち、ULN の 1.5 倍を超えるアルカリホスファターゼ増加が発現した者はおらず、ULN の 1.5 倍を超える総ビリルビン増加が認められた者もいなかった。ALT 増加又は AST 増加が発現した被験者のうち、Hy's Law の基準を満たした被験者又はこれらの事象により試験を中止した被験者はいなかった。グループ B 又はグループ C において、肝機能に関連する TEAE は認められなかった。全体として、肝機能に関連する TEAE 又は臨床的に重要な可能性のある異常値（PCSV）において、用量依存的な安全性の傾向は認められなかった。

治験薬との関連がある TEAE の発現率は、プラセボ群全体と比較して REGN1500 群全体で高く、グループ A の REGN1500 群全の 62 例中 15 例（24.2%）、プラセボ群全 21 例中 1 例（4.8%）で試験中に 1 件以上の治験薬との関連がある TEAE が発現した。すべての投与群全体で 2 例以上に認められた治験薬との関連性がある基本語（PT）別 TEAE は、ALT 増加［REGN1500 群全 62 例中 7 例（11.3%）、プラセボ群全 21 例中 0 例（0%）］、AST 増加［REGN1500 群全 62 例中 4 例（6.5%）、プラセボ群全 21 例中 0 例（0%）］及び頭痛［REGN1500 群全 62 例中 4 例（6.5%）、プラセボ群全 21 例中 0 例（0%）］であった。その他のすべての治験薬との関連がある PT 別 TEAE は、1 例のみで認められた。グループ

C では、REGN1500 群全 6 例中 5 例（83.3%）、プラセボ群全 3 例中 3 例（100%）に 1 件以上の TEAE が発現した。

REGN1500 群で発現した治験薬との関連性がある TEAE において、用量依存的な傾向は認められなかった。

グループ A でグレード 3 又は重度の TEAE が 1 件以上発現した被験者は、REGN1500 群全 62 例中 2 例（3.2%）［REGN1500 20 mg/kg IV 群 11 例中 2 例（18.2%）］、プラセボ群の 21 例中 0 例（0%）であった。TEAE は、悪寒、皮膚炎（Day 64）及び接触性皮膚炎であった。3 件の事象はすべて治験薬との関連なしと判断された。その他のすべての TEAE は、軽度、中等度、グレード 1 又はグレード 2 であった。グループ C でグレード 3 又は重度の事象が発現した被験者は、REGN1500 群全 6 例中 3 例（50.0%）［REGN1500 250 mg SC 群 4 例中 2 例（50.0%）、REGN1500 20 mg/kg IV 群 2 例中 1 例（50.0%）］であった。治験薬の投与との関連なしと判断された TEAE が発現した被験者は、REGN1500 群全 6 例中 2 例（33.3%）［REGN1500 250 mg SC 群 4 例中 1 例（25.0%）、REGN1500 20 mg/kg IV 群 2 例中 1 例（50.0%）］、統合したプラセボ群 3 例中 0 例（0%）であった。これらの被験者は全員、膵炎の既往歴があった。

血液生化学的検査に関連する PCSV の発現率は、REGN1500 群とプラセボ群で同程度であり、明らかな用量に関連する傾向は認められなかった。

グループ A における血液学的検査に関連する PCSV の発現率は、プラセボ群全体［21 例中 1 例（4.8%）］と比較して REGN1500 群全体［62 例中 11 例（17.7%）］で高かった。血液学的検査の PCSV において、明らかな用量に関連する傾向は認められなかった。血液学的検査に関連するすべての PCSV は、RBC 又は血小板、及び WBC に関連するものであった。

- ヘモグロビンがベースラインから 20 g/L 以上減少した被験者は、REGN1500 群全 62 例中 4 例（6.5%）、プラセボ群全 21 例中 1 例（4.8%）であった。
- 好中球の減少［1.0 Giga/L 未満かつベースライン時 1.0 Giga/L 以上（黒人）又は 1.5 Giga/L 未満かつベースライン時 1.5 Giga/L 以上（黒人以外）］が認められた被験者は、REGN1500 群全 62 例中 1 例（1.6%）、プラセボ群全 21 例中 0 例（0%）であった。
- 好酸球の増加［0.5 Giga/L 超又は ULN 超（ULN が 0.5 Giga/L 以上の場合）かつベースライン時 0.5 Giga/L 以下又は ULN 以下（ULN が 0.5 Giga/L 以上の場合）］が認められた被験者は、REGN1500 群全 62 例中 6 例（9.7%）、プラセボ群全 21 例中 0 例（0%）であった。
- グループ B において、試験中に血液学的検査パラメータに 1 つ以上の PCSV が認められた被験者は、REGN1500 10 mg/kg IV 群 0 例、プラセボ群 2 例中 1 例（50.0%）であった。
- グループ C において、血液学的検査パラメータに 1 つ以上の PCSV が認められた被験者は、全体 9 例中 5 例（55.6%）であり、REGN1500 群全 6 例中 4 例（66.7%）、プラセボ群全 3 例中 1 例（33.3%）であった。すべての PCSV は、RBC 及び血小板、又は WBC に関連するものであり、各群 0～2 例の発現率で認められた。

すべての群において、バイタルサインに関連する PCSV の発現率は、プラセボ群全体と比較して REGN1500 群全体で高かった。グループ A でバイタルサインに関連する PCSV が認められた被験者は、REGN1500 群全 62 例中 25 例（40.3%）、プラセボ群全 21 例中 2 例（9.5%）であった。最も発現率の高かったバイタルサインに関連する PCSV は、REGN1500 群全 62 例中 12 例（19.4%）及びプラセボ群全 21 例中 0 例（0%）に発現した収縮期血圧（SBP）の低下（140 mm Hg 以上かつベースラインから 10 mm Hg 以上の低下）、REGN1500 群全 62 例中 9 例（14.5%）及びプラセボ群全 21 例中 0 例（0%）に発現した拡張期血圧（DBP）の上昇（90 mm Hg 以上かつベースラインから 10 mm Hg 以上の上昇）であった。これらの被験者に高血圧の既往歴はなかったが、ベースライン時又はスクリーニング中、大半の被験者に血圧上昇又は境界域高血圧があった。全体で 5 例以上に認められたその他のバイタルサインに関連する PCSV はなく、バイタルサイン PCSV に明らかな用量依存的な傾向は認められなかった。

グループ B で試験中にバイタルサインに関連する PCSV が 1 つ以上認められた被験者は、7 例中 1 例（14.3%）であった。当該被験者はREGN1500 10 mg/kg IV群に無作為化され、スクリーニング時にLLTを受けていた。PCSV は心拍数（HR）の減少（50 bpm 以下かつベースラインから 20 bpm 以上の減少）であった。グループ C で試験中にバイタルサインに関連する PCSV が 1 つ以上認められた被験者は、9 例中 3 例（33.3%）［REGN1500 250 mg SC 群 4 例中 3 例（75.0%）］であった。バイタルサインに関連する PCSV は、REGN1500 250 mg SC 群 4 例中 1 例（25.0%）にみられた SBP の上昇（160 mm Hg 以上かつベースラインから 10 mm Hg 以上の上昇）、REGN1500 250 mg SC 群 4 例中 2 例（50.0%）でみられた体重の減少（ベースラインから 5%以上の減少）であった。

代謝機能、電解質、脂質パネル又は尿検査パラメータに関する PCSV において、REGN1500 群とプラセボ群の間でその他の特記すべき差は認められなかった。

REGN1500 群では、PD 脂質パラメータを除き、すべての臨床検査パラメータにおけるベースラインからの平均変化量は最小限であり、すべての投与群において、平均値／中央値は経時的にほぼ一定であった。

薬物動態：

REGN1500 の PK プロファイルは、明らかな非線形であり、標的分子介在性の消失と一致していた。濃度は、用量比例性を上回って上昇した。REGN1500 濃度の低下は、用量の増加に伴って緩やかになった。検討した最高用量である 20 mg/kg IV の投与後、REGN1500 濃度は 18 週間にわたって検出可能であった。REGN1500 濃度の要約に基づき、グループ A とグループ B で 10 mg/kg IV を投与された被験者間、グループ A とグループ C で 250 mg SC 又は 20 mg/kg IV を投与された被験者間において、意義のある差は認められなかった。

投与後に ADA 陽性であった被験者はいなかった。プラセボ群 1 例がベースライン時に ADA 陽性と判定されたが、抗体価は 50 と低く、結果は投与前の免疫反応と分類された。

PK/PD 解析では、REGN1500 濃度と ANGPTL3 及び TG に及ぼす効果との間に直接的な関係が示された。REGN1500 の作用機序から予想された通り、TG に及ぼす効果は、ANGPTL3 に及ぼす効果と一致、及び直接関連していることが示された。薬物濃度 100 mg/L が標的飽和の閾値と考えられ、TG の最大低下率と関連していた。

薬力学：

グループ A において、ベースライン時に TG 上昇（150～450 mg/dL）及び／又は LDL-C 上昇（100 mg/dL 以上）を呈する以外は健康な被験者に REGN1500 を SC 及び IV 投与した結果、TG、LDL-C、VLDL-C、HDL-C、TC、非高比重リポタンパクコレステロール（non-HDL-C）、ApoA1 及び ApoB の速やかかつ持続的な低下が起こった。主に 250 mg SC 群、10 mg/kg IV 群及び 20 mg/kg IV 群において、各パラメータのベースラインからの低下率の平均値／中央値が最大となった。

- TG 値のベースラインからの最大低下は、効果が認められた群において Day 4 頃に認められた。より高用量の 2 つの IV 投与群で認められた最大効果は、ベースラインから約 80%の TG 低下であった。効果の持続期間は用量依存的であると考えられ、10 mg/kg IV 群では Day 64 頃まで、20 mg/kg IV 群では Day 85 頃まで持続した。
- LDL-C 値の最大低下は、効果が認められた群において Day 11 から Day 15 までに認められた。20 mg/kg IV 群で認められた最大効果は、ベースラインから約 25%の LDL-C 低下であった。効果の持続期間は用量依存的であると考えられた。
- VLDL-C 値のベースラインからの最大低下は、150 mg SC 群及び 10 mg/kg IV 群において Day 2 頃、5 mg/kg IV 群及び 20 mg/kg IV 群において Day 4、250 mg SC 群において Day 11 に認められた。より高用量の 2 つの IV 投与群で認められた最大効果は、ベースラインから

約 75%の VLDL-C 低下であった。効果の持続期間は用量依存的であると考えられ、10 mg/kg IV 群では試験終了頃まで、20 mg/kg IV 群では Day 85 頃まで持続した。

- HDL-C 値の最大低下は、効果が認められた群において Day 15 頃に認められた。10 mg/kg IV 群で認められた最大効果は、ベースラインから約 25%の HDL-C 低下であった。250 mg SC 群及び 10 mg/kg IV 群における HDL-C の低下率は、試験終了時点までプラセボ群と比較して高いままであった。

- TC 値のベースラインからの最大低下は、効果が認められたすべての群において Day 8 から Day 15 までに認められた。より高用量の 2 つの IV 投与群において認められた最大効果は、ベースラインから約 30%の TC 低下であった。TC における効果の持続期間は用量依存的であり、TC の低下は 20 mg/kg IV 群では Day 85 まで、10 mg/kg IV 群では試験終了後も持続した。

- Non-HDL-C 値のベースラインからの最大低下は、効果が認められた群において Day 4 から Day 15 までに認められた。最高用量の IV 投与群で認められた最大効果は、ベースラインから約 37%の non-HDL-C 低下であった。効果の持続期間は用量依存的であり、20 mg/kg IV 群で Day 85 まで持続した。

- ApoA1 値のベースラインからの最大低下は、効果が認められた群において Day 4 から Day 15 までに認められた。10 mg/kg IV 群で認められた最大効果は、ベースラインから約 30%の ApoA1 低下であった。効果の持続期間は用量依存的であり、20 mg/kg IV 群で試験終了頃まで持続した。

- ApoB 値のベースラインからの最大低下は、効果が認められた群において Day 4 から Day 15 までに認められた。最高用量の IV 投与群で認められた最大効果は、ベースラインから約 25%の ApoB 低下であった。効果の持続期間は用量依存的であり、20 mg/kg IV 群で Day 64 頃まで持続した。

REGN1500 において、Lp(a)、ApoB/ApoA1 又は高感度 C-反応性タンパク（Hs-CRP）に対する一貫した用量依存的な効果は認められなかった。

グループ B では、ベースライン時に 450 mg/dL 以上の TG 上昇が認められた被験者への REGN1500 の 10 mg/kg IV 投与により、TG、VLDL-C、HDL-C、TC、non-HDL-C 及び ApoA1 の速やかかつ持続的な低下が起こった。また、REGN1500 の 10 mg/kg IV 投与により、速やかな初期の LDL-C 上昇が引き起こされた。ApoB、Lp(a)、ApoB/ApoA1 又は Hs-CRP に対する明らかな効果は認められなかった。

- TG 値の最大低下率は約 80%であり、Day 4 に認められた。TG 低下は、少なくとも Day 43 まで持続した。

- VLDL-C 値の最大低下率は約 80%であり、Day 4 に認められた。VLDL-C 低下は、Day 64 頃まで持続した。

- HDL-C 値の最大低下率は約 15%であり、Day 15 に認められた。ばらつきが大きいため、Day 15 以降の効果持続期間は不明であった。

- TC 値の最大低下率は約 30%であり、Day 15 に認められた。TC 低下は、Day 43 頃まで持続した。

- Non-HDL-C 値の最大低下率は約 30%であり、Day 8 から Day 15 までに認められた。non-HDL-C 低下は、Day 43 頃まで持続した。

- LDL-C 値について、ベースラインから約 65%の上昇が Day 4 に認められた。LDL-C 上昇は、少なくとも Day 29 まで持続した。

- ApoA1 値の最大低下率は約 20%であり、Day 4 から Day 15 までに認められた。ApoA1 低下は、少なくとも Day 85 まで持続した。

グループ C では、一部の被験者で速やかかつ大幅で持続的な TG 低下が認められたが（グループ A 及びグループ B と同様）、症例数が少ないため、この有効性データについて明確な解釈はできない。

グループ A で認められた LDL-C 低下は、ベースライン時の LDL が低値であったグループ C［20 mg/kg IV 群の 13.50（4.950）mg/dL から統合プラセボ群の 45.50（3.536）mg/dL の範囲］では認められなかった。TG 値が非常に高く、このような脂質プロファイルを生じ得る遺伝子異常を伴った本被験者集団において、LDL-C の低値は想定される結果であった。

20 mg/kg IV 群では、プラセボ群と比較し、Day 8～Day 22 において TC、non-HDL-C 及び VLDL-C の低下率に数値上の差が認められ、これは REGN1500 の TG 低下効果を反映している可能性があった。

結論

- REGN1500 の SC 及び IV 投与において、検討した 3 群において用量依存性の AE は認められず、良好な忍容性が示された。
  - 本試験のグループ A において、REGN1500 は安全、かつ良好な忍容性を示した。41 例［REGN1500 群 32 例（51.6%）、プラセボ群 9 例（42.9%）］に 1 件以上の TEAE が発現した。重篤な TEAE は認められず、TEAE による中止例はなかった。最も発現率の高かった TEAE は、ALT 増加［REGN1500 群 7 例（11.3%）、プラセボ群 0 例（0%）］及び頭痛［REGN1500 群 7 例（11.3%）、プラセボ群 0 例（0%）］であった。REGN1500 群全体の 2 例に ULN の 3 倍を超える ALT が認められたが、Hy's Law の基準を満たした被験者はいなかった。用量に関連する安全性の傾向は認められなかった。
  - グループ B において、REGN1500 は安全、かつ良好な忍容性を示した。REGN1500 10 mg/kg IV 群 5 例中 4 例（80.0%）及びプラセボ群 2 例中 2 例（100%）に 1 件以上の TEAE が発現した。重篤な TEAE の基準を満たした事象はなく、グレード 3 又は重度の事象、死亡又は投与中止に至った事象もなかった。
  - グループ C の REGN1500 群全 6 例中 3 例（33%）に重篤な TEAE である急性膵炎が発現した。3 例はすべて膵炎の既往歴があった。
- グループ A では、ベースライン時に TG 上昇（150～450 mg/dL）及び／又は LDL-C 上昇（100 mg/dL 以上）を呈する以外は健康な被験者に REGN1500 を SC 及び IV 投与した結果、TG、LDL-C、VLDL-C、HDL-C、TC、non-HDL-C、ApoA1 及び ApoB の速やかかつ持続的な低下が起こった。主に 250 mg SC 群、10 mg/kg IV 群及び 20 mg/kg IV 群において、各パラメータのベースラインからの低下率の平均値／中央値が最大となった。
  - グループ A において、REGN1500 投与は、TG における用量依存的な低下と関連していた。TG の最大低下は、Day 4 頃に認められ、最高用量群で約 80%の低下率であった。TG 低下の持続期間は用量依存的であり、20 mg/kg 群では REGN1500 投与の少なくとも 85 日後まで持続したと考えられた。LDL-C（直接測定）の最大低下は、Day 11 から Day 15 までに認められ、最大 27%まで用量依存的に低下した。LDL-C 低下の持続期間は用量依存的であり、20 mg/kg 群では REGN1500 投与の少なくとも 43 日後まで持続したと考えられた。250 mg SC、10 mg/kg IV 及び 20 mg/kg IV の用量では、プラセボ群に対する統計的有意差が示された。HDL-C の最大低下は、Day 15 頃に認められ、最大 25%まで用量依存的に低下した。HDL-C 低下の持続期間は用量依存的であり、試験終了まで持続したと考えられた。
  - HDL-C 及び ApoA1 の両方に認められた低下は、REGN1500 による内皮リパーゼの賦活化作用に関連している可能性がある。

- グループ B では、ベースライン時に 450 mg/dL 以上の TG 上昇が認められた被験者に REGN1500 10 mg/kg を IV 投与をしたところ、TG、VLDL-C、HDL-C、TC、non-HDL-C、及び ApoA1 の速やかかつ持続的な低下が起こった。また、REGN1500 の 10 mg/kg IV 投与によって、LDL-C の速やかな上昇が引き起こされ、VLDL 又は中間比重リポタンパク（IDL）の LDL 粒子への変換が促進された可能性が考えられた。
  - REGN1500 投与は、TG 値の数値上の低下と関連性があった。TG の最大低下率は約 80%であり、Day 4 頃に認められた。TG 低下の持続期間は、少なくとも Day 43 までであった。LDL-C においては、ベースラインから約 65%の上昇が Day 4 に認められ、この上昇は少なくとも Day 29 まで持続した。HDL-C における約 15%の最大低下率は、Day 15 頃に認められた。ばらつきが大きいため、Day 15 以降の効果持続期間は不明であった。
  - グループ B で認められた LDL-C の一時的な上昇は、VLDL 又は IDL の LDL-C への変換に関連している可能性がある。
  - HDL-C 及び ApoA1 の両方に認められた低下は、REGN1500 による内皮リパーゼの賦活化作用に関連している可能性がある。
- グループ C では、症例数が少ないため、TG 値が非常に高い当該被験者集団における REGN1500 の有効性及び安全性プロファイルを明確に特徴づけることはできないが、本試験の結果、TG 値が 1000 mg/dL を超える患者において REGN1500 の反復投与をさらに検討することが支持された。
- REGN1500 の PK プロファイルは、明らかな非線形であり、標的分子介在性の消失と一致していた。
  - 総 ANGPTL3 濃度の用量依存的な上昇は、標的に結合していることを示唆していた。100 mg/L を超える REGN1500 濃度において、時限的な標的分子の飽和を示すいくつかのエビデンスが認められた。
  - PK/PD 解析では、TG 低下が REGN1500 の曝露量と直接的に関連していることが示された。TG の最大低下率は、100 mg/L 以上の薬物濃度で認められると考えられた。
- 抗 REGN1500 抗体が陽性と判定された者はいなかった。
- 総じて、本試験の結果、REGN1500 の臨床試験の継続が支持された。

2.2. R1500-CL-1642 試験（評価資料）

2.2.1. R1500-CL-1642 試験の概要

治験の標題	日本人及び白人の健康被験者を対象にエビナクマブの安全性、忍容性及び薬物動態を検討する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
治験実施施設 **治験責任医師**	1 施設（米国） [redacted]
治験期間： 2017 年 4 月 25 日～2018 年 6 月 14 日	**開発の相：** 第 1 相
目的	本試験の主な目的は、日本人及び白人の健康被験者を対象に、エビナクマブの SC 及び IV 投与における安全性及び忍容性を比較することであった。 本試験の副次的目的は、以下の通りであった： • 日本人及び白人の健康被験者にエビナクマブを SC 又は IV 投与したときの総エビナクマブの PK プロファイルを明らかにする • 日本人及び白人の健康被験者にエビナクマブを SC 又は IV 投与したときのエビナクマブの PD 反応を明らかにする（空腹時の脂質及び総 ANGPTL3 における変化を含む） • 日本人及び白人の健康被験者にエビナクマブを SC 又は IV 投与したときのエビナクマブの免疫原性を評価する
治験デザイン	本試験は、健康な日本人一世及び白人の被験者にエビナクマブを SC 又は IV 投与したときの安全性、忍容性、PK 及び PD を比較する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。日本人一世とは、日本で生まれ、生物学上の両親がいずれも民族的に日本人であり、日本食の入手が可能な環境であること及び日本の食生活を維持していることを含め、日本を離れてから日本の生活様式が著しく変わらない者と定義した。 米国 1 施設において、約 104 例を本試験に無作為化した。被験者を 5 つのコホートのうち 1 つに組み入れる計画とした。用量漸増の検討会議が行われ、試験の継続が安全と判断されるまで、次のコホートにおける被験者登録は開始しなかった。日本の規制当局（医薬品医療機器総合機構／PMDA）から日本人集団の凍結乾燥製剤（C1）／液剤（C2）の同等性に関するデータを求められた場合に備え、エビナクマブ 450 mg SC（単回）投与するコホート 5 に日本人被験者 8 例を組み入れ、C1 と C2 を比較する計画とした。PMDA との協議後、C1／C2 同等性のデータは不要と判断されたため、コホート

	5 の被験者登録を行わないことが決定し、当該コホートでの被験者登録は中止された。 本試験は、スクリーニング期間、投与期間、及び追跡調査期間で構成された。最長 3 週間のスクリーニング期間を含め、被験者あたりの本試験の合計期間は、コホート 1 で最長 24 週間、コホート 2 及びコホート 3 で最長 28 週間、コホート 4 で最長 31 週間の予定であった。 被験者は、書面による同意後、Day -21 から Day -2 まで適格性確認のためのスクリーニングを受けた。適格被験者は、Day -1 に治験実施施設に入院し、3 日間（Day -1、Day 1、Day 2）滞在した。Day 1／ベースライン時に、いずれかの治験薬群（エビナクマブ又はプラセボ）に被験者を無作為化した。治験薬の投与後、安全性の観察及び PK 検体採取のため治験実施施設に滞在し、Day 3 に退院した。 コホート 1 及びコホート 5 の被験者は、外来で定期的な試験来院を実施し、治験薬の追加投与は行わないこととした。コホート 5 の被験者登録は行わなかった。コホート 4 の被験者は、外来で定期的な試験来院を実施し、Day 8、Day 15、Day 22、Day 29、Day 36、Day 43 及び Day 50 に計 8 回、治験薬の SC 投与を受けた。治験薬の最終投与後、コホート 1、コホート 4 及びコホート 5 の被験者には 24 週間の追跡調査を行うこととした。コホート 2 及びコホート 3 の被験者は、外来で定期的な試験来院を実施し、Day 29 に 2 回目の治験薬 IV 投与を受け、その後 24 週間の追跡調査を行った。
被験者集団	
被験者数：	計画時：96 例　　登録時：104 例　　解析時：96 例
対象集団：	試験対象集団は、スクリーニング来院時に 18 歳以上 55 歳以下の日本人及び白人の健康男女被験者で構成された。
治療	
治験薬 **用量／投与経路／スケジュール：**	エビナクマブは、滅菌済み単回使用 20 mL ガラス製バイアルに入った溶解用の凍結乾燥粉末として IV 又は SC 投与用に供給された。各バイアルは、エビナクマブ 287 mg を含有した。 コホート 2 はエビナクマブ 5 mg/kg を 4 週間に 1 回（Q4W）（計 2 回）で IV 投与、コホート 3 はエビナクマブ 15 mg/kg を Q4W（計 2 回）で IV 投与した。 コホート 1 はエビナクマブ 300 mg を単回 SC 投与、コホート 4 はエビナクマブ 300 mg を 1 週間に 1 回（QW）（計 8 回）で SC 投与した。 注記：450 mg 単回 SC 投与のために液剤として供給する予定であったエビナクマブは、コホートで被験者登録を中止したため、投与されなかった（コホート 5）。
プラセボ	エビナクマブ IV 及び SC に対応するプラセボは、エビナクマブと同じ処方で、タンパクを添加せずに調製された。

投与経路／スケジュール：

評価項目：

主要評価項目：　本試験の主要評価項目は、TEAE の発現率及び重症度、その他の安全性評価項目であった。

副次的評価項目：　副次的評価項目は、以下の通りであった。

- エビナクマブの PK パラメータ、単回投与コホートにおける日本人集団と白人集団の C_{max} 及び AUC_{last}、並びに反復投与コホートにおける初回投与後の AUC_{tau} の幾何平均の比
- PD 変数［LDL-C、TC、HDL-C、トリグリセリド、non-HDL-C、Lp(a）、ApoB、ApoA1、ApoCIII、Hs-CRP］及び総 ANGPTL3 におけるベースラインからの経時的な絶対変化量及び変化率
- 経時的な抗エビナクマブ抗体の有無及び抗体価

手順及び評価：

エビナクマブの安全性及び忍容性は、身体検査、バイタルサイン、ECG、妊娠検査（約 4 週ごと）、及び臨床検査により評価した。同意取得から Week 24［コホート 1（300 mg 単回投与）］、Week 28［コホート 2（5 mg/kg Q4W）及びコホート 3（15 mg/kg Q4W）］及び Week 31［コホート 4（300 mg QW）］の EOS 来院までに発現したすべての AE についてモニタリングし、報告することを被験者に依頼した。コホート 1 から被験者登録を開始した。用量漸増の検討会議で Regeneron 社メディカルモニター及びリスク管理責任者又は被指名者が Day 15 のすべての安全性データをレビューした後に、次のコホートにおける被験者登録を開始した。併用薬に関する情報は、同意取得時から各コホートの試験終了時まで収集した。

血液検体は、PK 評価、抗エビナクマブ抗体の判定、臨床安全性評価及び研究目的のために採取した。PK 評価用の血液検体は、SC 及び IV 投与前と IV 投与終了時に採取した。ADA 解析用の血液検体は、Day 1 の試験評価手順実施後及び治験薬投与前（全コホート）及び Week 16（全コホート）に採取し、EOS／早期中止来院を実施する被験者からは Week 24（コホート 1）、Week 28（コホート 2 及びコホート 3）及び Week 31（コホート 4）に採取した。

薬力学的評価項目（TC、LDL-C 計算値、HDL-C、TG、non-HDL-C、Lp(a)、ApoA1、ApoB 及び ApoCIII）のための血液検体は、IV 又は SC 投与前 8 時間以上の絶食後に採取した。

コホート 1 からコホート 4 の被験者において、主試験に参加するための DNA 検体の採取は不要であった。すべての被験者は、任意のゲノミクスサブスタディへの参加が可能であった。ゲノミクスサブスタディへの参加を選択した被験者は、別途、同意説明文書（ICF）に書面で同意した。参加するすべての被験者から DNA 解析用の血液検体を採取した。

統計解析計画

この第 1 相試験において、正式な統計的仮説は検討しなかった。

SAF は、無作為化され、治験薬の投与を受けたすべての被験者を対象とし、実際に投与された治験薬（治療）に基づく集団とした。治療の遵守状況／投与及びすべての臨床的な安全性評価項目は、SAF を用いて解析した。

PK 解析対象集団は、無作為化され、治験薬の投与を受け（SAF）、治験薬投与後に血中薬物濃度の測定値（欠測値なし）が 1 回以上得られているエビナクマブ群の全被験者を対象とした。

ADA 解析対象集団は、治験薬の投与を受け、治験薬投与後に欠測値のない ADA 結果が 1 回以上得られているすべての被験者を対象とした。

PD 解析対象集団は、PD 変数のうちいずれか 1 つにおいてベースライン時の測定値とベースライン後 1 回以上の測定値が得られているすべての SAF 被験者と定義した。実際に投与を受けた治験薬（治療）に基づく集団とした。

安全性及び忍容性は、エビナクマブ又はプラセボの投与を受けた被験者において、同意取得から各コホートの試験終了時までに報告された TEAE の発現率及び重症度により評価した。CRF（症例報告書）から抽出した TEAE、重篤な有害事象（SAE）、試験治療下で発現した特に注目すべき有害事象（AESI）、試験治療下で発現した過敏症反応［統計解析計画書（SAP）で規定した MedDRA 標準検索式（SMQ）検索を用いて特定］、死亡、試験中止に至った TEAE、重度の TEAE、治験薬との関連がある TEAE、注射部位反応に関連する TEAE 及び注入反応に関連する TEAE の発現率（%）を CSR 中のすべての表で器官別大分類（SOC）及び PT 別に要約した。特に明記しない限り、エビナクマブ全 SC 投与群の SOC 及び PT は、発現率の高い順に提示した。

臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導 ECG の結果は、ベースライン時とベースラインからベースライン後の各来院時までの変化量で要約した。いずれかの器官で異常な身体検査結果が認められた被験者数（n）及び割合（%）は、各規定来院時で要約した。

薬物濃度の要約は、名目上（nominal）の時点別に示した。エビナクマブ濃度のプロットは、経時的に示した（線形及び対数目盛）。線形目盛の場合、LLOQ 未満の濃度はゼロと設定した。対数目盛の図においては、LLOQ 未満の濃度を LLOQ/2 と補完した。正式な統計解析は行わなかった。適宜、総 ANGPTL3 及び／又はエビナクマブ濃度と関連する脂質パネル分析物濃度との関係を検討した。ノンコンパートメント解析を実施し、エビナクマブの PK パラメータの要約に算術平均及び SD を含めた。PK パラメータは、用量コホート別（300 mg SC 単回コホート、300 mg SC QW コホート、5 mg/kg IV Q4W コホート、15 mg/kg IV Q4W コホート）及び民族別（日本人、白人）に要約し、個々の被験者のパラメータを各用量コホート別に示した。日本人と白人被験者における初回投与後の C_{max} 及び AUC の幾何平均の比及び 90%信頼区間（CI）を推定し、報告した。

	血清中総 ANGPTL3 濃度-時間プロファイルは、用量コホート別（300 mg SC 単回、300 mg SC QW、5 mg/kg IV Q4W、15 mg/kg IV Q4W）及び民族別（日本人、白人）に記述的に要約した。個々の濃度のプロットは、実際の時間で示した（線形及び対数目盛）。エビナクマブ濃度の平均値又は中央値のプロットは、名目上（nominal）の日で示した（線形及び対数目盛）。 ADA の有無及び抗体価の一覧は、被験者別、時点別及び用量コホート／投与群別に示した。試験治療下で発現した ADA 反応及び試験治療下で増大した ADA 反応の発現率は、用量コホート／投与群別にまとめた絶対発現例数（N）及び被験者の割合（%）で評価した。 脂質及び Hs-CRP パラメータにおける中央検査機関の臨床検査値、ベースラインからの変化率及びベースラインからの絶対変化量は、PD 解析対象集団を用い、ベースライン後の各来院時において記述的に要約した。エビナクマブの各用量群及びプラセボ群についての要約は、各コホートで民族別（日本人、白人）に示した。標準的な記述統計量は、非正規分布を示すことが予想された TG、Lp(a)及び Hs-CRP の中央値及び四分位数を含め、観察されたデータを用いて算出した。LDL-C におけるベースラインから各規定来院時までの平均変化率及び平均絶対変化量の 95% CI は、各コホートのエビナクマブ被験者について示した。

結果

被験者：

IV 群及び SC 群からなる全体試験対象集団において、計 96 例（エビナクマブ IV 群 36 例、エビナクマブ SC 群 36 例、プラセボ SC 群及びプラセボ IV 群各 12 例）を無作為化し、すべての被験者（100%）を SAF 及び PD 解析対象集団の対象とした。

エビナクマブの IV 投与を受けた 36 例中 31 例（86.1%）が EOS 来院を完了した。計 5 例（13.9%）は、追跡不能［3 例（8.3%）］及び被験者による同意撤回［2 例（5.6%）］で EOS 来院前に試験を早期中止した。試験を早期中止した 5 例のうち、計 3 例（8.3%）は早期に投与を中止した［追跡不能 1 例（2.8%）、被験者による同意撤回 2 例（5.6%）］。試験を早期中止した残り 2 例は、投与期間を完了した。IV 群で試験及び治験薬投与を早期中止した被験者はすべて白人であった。

エビナクマブの SC 投与を受けた 36 例中 33 例（91.7%）が EOS 来院を完了した。計 3 例（8.3%）は、追跡不能［1 例（2.8%）］及び被験者による同意撤回［2 例（5.6%）］で EOS 来院前に試験を早期中止した。試験を早期中止した 3 例のうち、計 1 例（2.8%）は被験者による同意撤回で早期に投与を中止した。SC 群で試験及び治験薬を早期中止した被験者は、日本人と白人であった。

安全性：

全体集団の IV 群において、エビナクマブ群の計 15 例（41.7%）［5 mg/kg Q4W 群 8 例（44.4%）、15 mg/kg Q4W 群 7 例（38.9%）］及びプラセボ群 6 例（50.0%）に TEAE が発現した。最も発現率の高い TEAE は、上気道感染、背部痛及び頭痛であった。エビナクマブ IV 群で TEAE が発現した 15 例のうち、5 例（27.8%）は日本人、10 例（55.6%）は白人であった。上気道感染の発現率は、日本人と白人で同程度であった。エビナクマブ 15 mg/kg Q4W 群及びプラセボ群の各 1 例において、それぞれ過敏症反応である斑状皮疹及び発疹が認められた。過敏症反応は、プラセボ群の白人 1 例（16.7%）、エビナクマブ 15 mg/kg Q4W 群の白人 1 例（11.1%）に認められた。

IV 群において、SAE、重度の TEAE、試験治療下で発現した AESI、死亡、治験薬の中止に至る TEAE、治験薬との関連がある TEAE、重篤又は重度の過敏症反応又は注入に伴う反応は認められなかった。

全体集団の SC 群において、エビナクマブ群の計 19 例（52.8%）［300 mg 単回投与群 5 例（27.8%）、及び 300 mg QW 群 14 例（77.8%）］及びプラセボ群 3 例（25.0%）に TEAE が発現した。最も発現率の高い TEAE は、注射部位発疹、注射部位紅斑、鼻炎及び上気道感染であった。エビナクマブ SC 群で TEAE が発現した 19 例のうち、8 例（44.4%）は日本人、11 例（61.1%）は白人であった。注射部位紅斑、上気道感染及び注射部位発疹の発現率は、白人と日本人で同程度であった。過敏症反応は、エビナクマブ SC 群の 6 例（16.7%）［300 mg 単回投与群 1 例（5.6%）、300 mg QW 群 5 例（27.8%）］に認められた。過敏症反応は、注射部位発疹［300 mg QW 群 5 例（27.8%）］及び発疹［300 mg 単回投与群 1 例（5.6%）］であった。

SC 群において、SAE、重度の TEAE、試験治療下で発現した AESI、死亡、重篤又は重度の過敏症の AE、治験薬の中止に至る TEAE は認められなかった。

IV 群及び SC 群の日本人被験者及び白人被験者で、血液学的検査、血液生化学的検査又は尿検査パラメータのベースラインからの変化量の平均値及び中央値に明らかな傾向は認められなかった。エビナクマブ IV 群及びエビナクマブ SC 群の日本人被験者と白人被験者間で、PCSV における特記すべき差は認められず、臨床的意義のある PCSV も認められなかった。バイタルサインの PCSV は最小限であり、用量依存的ではなく、日本人被験者と白人被験者間で顕著な差はなく、臨床的意義のある PCSV はなかった。

IV 群及び SC 群のいずれにおいても、日本人被験者及び白人被験者の大半がベースライン時及び試験終了時において正常な ECG 値であった。ECG パラメータの PCSV は、IV 群及び SC 群のいずれにおいても、日本被験者と白人被験者で同様であり、臨床的意義のある PCSV はなかった。

薬物動態：

エビナクマブの PK プロファイルは、日本人被験者と白人被験者で同様であった。エビナクマブ濃度及び PK パラメータは、人種間及び投与群間で同様であった。エビナクマブの既知の PK 特性から予想された通り、標的介在性のクリアランスが全体の薬物消失プロセスに寄与している。エビナクマブを投与したコホートにおいて、エビナクマブ投与後に総 ANGPTL3 濃度のベースラインからの上昇が認められ、標的に対する作用が示唆された。総 ANGPTL3 濃度は、日本人被験者と白人被験者で同程度であった。ADA 陽性と判定された被験者おらず、血清 ADA 陽性検体はなかった。

有効性：

健康被験者を対象としたこの第 1 相試験では、有効性を評価しなかった。

薬力学：

健康な日本人及び白人被験者にエビナクマブを IV 投与した結果、いずれの被験者においても、LDL-C 計算値、TG、non-HDL-C、TC、Apo-B、ApoA1、ApoCIII の速やかかつ持続的な低下が起こった。5 mg/kg IV 群では、日本人被験者と白人被験者におけるこれらパラメータの変化の程度は概ね同様であり、15 mg/kg IV 群では白人被験者における低下が概ね大きかった。HDL-C の低下についても、5 mg/kg Q4W 群では日本人被験者と白人被験者で同程度であり、15 mg Q4W 群では日本人被験者と比較して白人被験者で高かった。試験終了時点（Week 28）までの追跡調査期間中、HDL-C の低下及び／又は上昇は民族群間で同程度であった。Lp(a)の低下は、5 mg/kg Q4W 群の日本人被験者と白人被験者間ではばらつきがあり、15 mg Q4W 群では低下の中央値が日本人被験者と比較して白人被験者において高かった。Hs-CRP の低下は、日本人被験者と白人被験者間でばらつきがあった。

健康な日本人及び白人被験者にエビナクマブを SC 投与した結果、日本人被験者と白人被験者のいずれにおいても、算出 LDL-C、TG、non-HDL-C、TC、Apo-B、ApoA1、ApoCIII の低下が起こった。300

mg 単回投与群では、日本人被験者と白人被験者における変化の程度は概ね同様であった。300 mg QW 群では、日本人被験者と白人被験者における変化の程度にばらつきがあった。HDL-C における最大平均低下率は、いずれの SC 群においても、日本人被験者と比較して白人被験者において概ね高かった。

結論

エビナクマブの IV 及び SC 投与は、健康な日本人及び白人被験者において、投与した最高用量（IV 15 mg Q4W 及び SC 300 mg QW）まで良好な忍容性を示した。両民族群における安全性プロファイルは、同様であると考えられた。

エビナクマブの投与を受けた日本人及び白人被験者のいずれにおいても、対応するプラセボ群と比較して、脂質パラメータの低下が示された。IV 投与において、エビナクマブは用量依存的に LDL-C 及び TG を低下させた。日本人及び白人被験者のいずれにおいても、対応するプラセボ群と比較して、エビナクマブ群において LDL-C 計算値の低下効果が示された。LDL-C 計算値の低下は投与経路と用量の間でばらつきが認められ、（プラセボ群を含め）被験者数が少なく、標準偏差（SD）が大きいことが要因であった可能性がある。

総エビナクマブ PK と、総 ANGPTL3 濃度の上昇によって示された標的に対する作用は、日本人と白人被験者で同様であった。ADA 陽性例は認められなかった。

2.2.1.1.　R1500-CL-1642 試験の安全性評価

2.2.1.1.1.　R1500-CL-1642 試験における有害事象及び治験薬との関連がある有害事象

2.2.1.1.1.1.　有害事象

全体集団の IV 群において、いずれかの用量群で 2 例以上に認められた PT 別 TEAE は、上気道感染［5 mg/kg Q4W 群 18 例中 4 例（22.2%）、15 mg/kg Q4W 群 18 例中 0 例、プラセボ群 12 例中 1 例（8.3%）］、背部痛［5 mg/kg Q4W 群 18 例中 2 例（11.1%）、15 mg/kg Q4W 群 18 例中 1 例（5.6%）、プラセボ群 12 例中 1 例（8.3%）］、頭痛［5 mg/kg Q4W 群 18 例中 2 例（11.1%）、15 mg/kg Q4W 群 18 例中 1 例（5.6%）、プラセボ群 12 例中 2 例（16.7%）］であった。その他のすべての TEAE は、エビナクマブ全 IV 投与群 36 例中 1 例（2.8%）、プラセボ群 12 例中 1 例（8.3%）のみで認められた（Module 5.3.3.1 R1500-CL-1642 Post-text Table 14.3.1.2a）。

民族群別では、エビナクマブの IV 投与を受けた白人 18 例中 10 例（55.6%）、日本人 18 例中 5 例（27.8%）に 1 件以上の TEAE が発現した。5 mg/kg IV 群における上気道感染の発現率は、日本人被験者と白人被験者で同じであった［それぞれ 9 例中 2 例（22.2%）］（Table 5）。

全体集団の SC 群において、いずれかの用量群で 2 例以上に認められた PT 別 TEAE は、注射部位発疹［300 mg 単回投与群 18 例中 0 例、300 mg QW 群 18 例中 5 例（27.8%）、プラセボ群 12 例中 0 例］、注射部位紅斑［300 mg 単回投与群 18 例中 0 例、300 mg QW 群 18 例中 3 例（16.7%）、プラセボ群 12 例中 0 例］、鼻炎［300 mg 単回投与群 18 例中 0 例、300 mg QW 群 18 例中 2 例（11.1%）、プラセボ群 12 例中 0 例］、上気道感染［300 mg 単回投与群 18 例中 0 例、300 mg QW 群 18 例中 2 例（11.1%）、プラセボ群 12 例中 0 例］及び頭痛［300 mg 単回投与群 18 例中 1 例（5.6%）、300 mg QW 群 18 例中 1 例（5.6%）、プラセボ群 12 例中 1 例（8.3%）］であった。その

他のすべての TEAE は、エビナクマブ全 SC 投与群 36 例中 1 例（2.8%）、プラセボ群 12 例中 1 例（8.3%）のみで認められた（Module 5.3.3.1 R1500-CL-1642 Post-text Table 14.3.1.2a）。

民族群別では、エビナクマブの SC 投与を受けた白人 18 例中 11 例（61.1%）、日本人 18 例中 8 例（44.4%）に 1 件以上の TEAE が発現した。300 mg QW SC 群では、注射部位紅斑が白人 9 例中 2 例（22.2%）、日本人 9 例中 1 例（11.1%）に認められた。注射部位発疹は日本人 9 例中 3 例（33.3%）及び白人 9 例中 2 例（22.2%）、上気道感染は白人 9 例中 2 例（22.2%）及び日本人 0 例に認められた。鼻炎の発現率は、日本人と白人で同じであった［それぞれ 9 例中 1 例（11.1%）］（Table 6）。

Table 5: Summary of TEAEs by SOC and PT by Ethnic Group - IV (Safety Analysis Set) (R1500-CL-1642)

	Placebo		Evinacumab IV 5 mg/kg Q4W		Evinacumab IV 15 mg/kg Q4W		Total Evinacumab IV	
System Organ Class MedDRA Preferred Term	**Japanese (N=6)**	**Caucasian (N=6)**	**Japanese (N=9)**	**Caucasian (N=9)**	**Japanese (N=9)**	**Caucasian (N=9)**	**Japanese (N=18)**	**Caucasian (N=18)**
Number of TEAEs	8	5	3	9	7	8	10	17
Number of subjects with at least one TEAE	3 (50.0%)	3 (50.0%)	2 (22.2%)	6 (66.7%)	3 (33.3%)	4 (44.4%)	5 (27.8%)	10 (55.6%)
感染症および寄生虫症	2 (33.3%)	1 (16.7%)	2 (22.2%)	3 (33.3%)	1 (11.1%)	1 (11.1%)	3 (16.7%)	4 (22.2%)
上気道感染	1 (16.7%)	0	2 (22.2%)	2 (22.2%)	0	0	2 (11.1%)	2 (11.1%)
インフルエンザ	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.6%)
上咽頭炎	0	1 (16.7%)	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (5.6%)
副鼻腔炎	0	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (5.6%)
胃腸炎	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.6%)	0
神経系障害	1 (16.7%)	2 (33.3%)	0	2 (22.2%)	1 (11.1%)	2 (22.2%)	1 (5.6%)	4 (22.2%)
頭痛	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	2 (22.2%)	0	1 (11.1%)	0	3 (16.7%)
片頭痛	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.6%)
緊張性頭痛	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.6%)
失神寸前の状態	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.6%)	0
失神	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.6%)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (33.3%)	0	0	2 (22.2%)	1 (11.1%)	1 (11.1%)	1 (5.6%)	3 (16.7%)
背部痛	1 (16.7%)	0	0	2 (22.2%)	0	1 (11.1%)	0	3 (16.7%)
滑液包炎	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格不快感	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.6%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	0	2 (11.1%)
鼻出血	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.6%)
鼻中隔潰瘍	0	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (5.6%)

	Placebo		Evinacumab IV 5 mg/kg Q4W		Evinacumab IV 15 mg/kg Q4W		Total Evinacumab IV	
System Organ Class MedDRA Preferred Term	**Japanese (N=6)**	**Caucasian (N=6)**	**Japanese (N=9)**	**Caucasian (N=9)**	**Japanese (N=9)**	**Caucasian (N=9)**	**Japanese (N=18)**	**Caucasian (N=18)**
胃腸障害	1 (16.7%)	0	1 (11.1%)	0	2 (22.2%)	1 (11.1%)	3 (16.7%)	1 (5.6%)
胃炎	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.6%)
便秘	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.6%)	0
下痢	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (5.6%)	0
悪心	1 (16.7%)	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.6%)	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.6%)
斑状皮疹	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.6%)
発疹	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7%)	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.6%)	0
疲労	1 (16.7%)	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.6%)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0
四肢損傷	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0

MedDRA (Version 21.0) coding dictionary applied.
TEAE = Treatment Emergent Adverse Event.
A subject who reported 2 or more TEAEs with the same preferred term was counted only once for that term.
A subject who reported 2 or more TEAEs with different preferred terms within the same system organ class was counted only once in that system organ class.
Events were sorted by decreasing frequency of SOC and PT based on incidence in the Total IV Caucasian group
Source: Module 5.3.3.1 R1500-CL-1642 Post-text Table 14.3.1.2b

Table 6: Summary of TEAEs by SOC and PT by Ethnic Group - SC (Safety Analysis Set) (R1500-CL-1642)

	Placebo		Evinacumab SC 300 mg Single-Dose		Evinacumab SC 300 mg QW		Total Evinacumab SC	
System Organ Class MedDRA Preferred Term	**Japanese (N=6)**	**Caucasian (N=6)**	**Japanese (N=9)**	**Caucasian (N=9)**	**Japanese (N=9)**	**Caucasian (N=9)**	**Japanese (N=18)**	**Caucasian (N=18)**
Number of TEAEs	1	2	9	3	15	17	24	20
Number of subjects with at least one TEAE	1 (16.7%)	2 (33.3%)	2 (22.2%)	3 (33.3%)	6 (66.7%)	8 (88.9%)	8 (44.4%)	11 (61.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	3 (33.3%)	4 (44.4%)	3 (16.7%)	4 (22.2%)
注射部位紅斑	0	0	0	0	1 (11.1%)	2 (22.2%)	1 (5.6%)	2 (11.1%)
注射部位発疹	0	0	0	0	3 (33.3%)	2 (22.2%)	3 (16.7%)	2 (11.1%)
疲労	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.6%)
注射部位変色	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.6%)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (11.1%)	0	2 (22.2%)	4 (44.4%)	3 (16.7%)	4 (22.2%)
上気道感染	0	0	0	0	0	2 (22.2%)	0	2 (11.1%)
気管支炎	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.6%)
鼻炎	0	0	0	0	1 (11.1%)	1 (11.1%)	1 (5.6%)	1 (5.6%)
上咽頭炎	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.6%)	0

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Placebo		Evinacumab SC 300 mg Single-Dose		Evinacumab SC 300 mg QW		Total Evinacumab SC	
	Japanese (N=6)	Caucasian (N=6)	Japanese (N=9)	Caucasian (N=9)	Japanese (N=9)	Caucasian (N=9)	Japanese (N=18)	Caucasian (N=18)
副鼻腔炎	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (5.6%)	0
胃腸障害	0	0	0	2 (22.2%)	0	0	0	2 (11.1%)
便秘	0	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (5.6%)
下痢	0	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (5.6%)
神経系障害	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)	2 (11.1%)
頭痛	1 (16.7%)	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	0	2 (11.1%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0
緊張性頭痛	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (5.6%)	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.6%)
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.6%)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	1 (11.1%)	2 (11.1%)	1 (5.6%)
背部痛	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.6%)
関節痛	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (5.6%)	0
筋肉痛	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.6%)	0
精神障害	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.6%)
不眠症	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.6%)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (11.1%)	0	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)	1 (5.6%)
皮膚刺激	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.6%)
発疹	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (5.6%)	0
眼障害	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0
眼そう痒症	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (5.6%)	0
挫傷	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (5.6%)	0
頭部損傷	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (5.6%)	0
外傷後疼痛	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (5.6%)	0
上肢骨折	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (5.6%)	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	2 (22.2%)	0	2 (11.1%)	0
食欲減退	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.6%)	0
低血糖	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.6%)	0

MedDRA (Version 21.0) coding dictionary applied.
TEAE = Treatment Emergent Adverse Event.
A subject who reported 2 or more TEAEs with the same preferred term was counted only once for that term.
A subject who reported 2 or more TEAEs with different preferred terms within the same system organ class was counted only once in that system organ class.
Events were sorted by decreasing frequency of SOC and PT based on incidence in the Total SC Caucasian group
Source: Module 5.3.3.1 R1500-CL-1642 Post-text Table 14.3.1.2c

投与中止に至った有害事象

全体集団では、IV 群又は SC 群のいずれにおいても、治験薬の中止に至る TEAE は認められなかった（Module 5.3.3.1 R1500-CL-1642 Post-text Table 14.3.2.4a）。

2.2.1.1.1.2. 治験薬との関連がある有害事象

試験中、全体集団の IV 群において、治験薬との関連性がある TEAE は認められなかった（Module 5.3.3.1 R1500-CL-1642 Post-text Table 14.3.1.4a）。

全体集団の SC 群では、300 mg QW 群 18 例中 2 例（11.1%）において、治験薬との関連性がある TEAE として注射部位発疹［18 例中 1 例（5.6%）］及び注射部位紅斑［18 例中 1 例（5.6%）］が認められた。いずれの SC 群においても、他に治験薬との関連がある TEAE は認められなかった（Module 5.3.3.1 R1500-CL-1642 Post-text Table 14.3.1.4a）。

エビナクマブの SC 投与を受けた被験者の民族群別分類において、治験薬との関連性がある TEAE の発現率は日本人と白人で同じであった［日本人 9 例中 1 例（11.1%）で注射部位発疹、白人 9 例中 1 例（11.1%）で注射部位紅斑］（Module 5.3.3.1 R1500-CL-1642 Post-text Table 14.3.1.4c）。

2.2.1.1.2. R1500-CL-1642 試験における死亡及び重篤な有害事象の説明

2.2.1.1.2.1. 死亡

全体集団の IV 群又は SC 群のいずれにおいても、死亡例は認められなかった（Module 5.3.3.1 R1500-CL-1642 Post-text Table 14.3.2.5a）。

2.2.1.1.2.2. 重篤な有害事象

全体集団の IV 群又は SC 群のいずれにおいても、試験治療下で発現した SAE は認められなかった（Module 5.3.3.1 R1500-CL-1642 Post-text Table 14.3.2.1a）。

2.3. R1500-CL-1321 試験（参考資料）

2.3.1. R1500-CL-1321 試験の概要

治験の標題	REGN1500 の安全性、忍容性、薬物動態、免疫原性及び薬力学的作用を検討する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与用量漸増試験
治験実施施設 **治験責任医師**	6 施設（米国） [redacted]
治験期間： 2014 年 4 月 9 日～2015 年 9 月 14 日	**開発の相：** 第 1 相
目的	本試験の主な目的は、TG 上昇（150～500 mg/dL）及び LDL-C 上昇（100 mg/dL 以上）が認められる患者に REGN1500 を漸増用量で反復 SC 及び IV 投与したときの安全性及び忍容性を評価することであった。 本試験の副次的目的は、以下の通りであった： • TG 上昇（150～500 mg/dL）及び LDL-C 上昇（100 mg/dL 以上）が認められる患者に REGN1500 を反復 SC 及び IV 投与したときの PK プロファイルを明らかにする • REGN1500 を反復 SC 及び IV 投与したときの免疫原性と、安全性、曝露及び PD 作用に対する潜在的な影響を評価する • 血清 TG 濃度に及ぼす REGN1500 の影響を評価する • LDL-C（及び亜分画）に及ぼす REGN1500 の影響を評価する • HDL-C（及び亜分画）、VLDL-C（及び亜分画）、TC、Lp(a)、ApoA1 及び ApoB などの血中脂質及びリポタンパク値に及ぼす REGN1500 の影響を評価する
治験デザイン	本試験は、TG 上昇（150～500 mg/dL）及び LDL-C 上昇（100 mg/dL 以上）が認められる被験者に REGN1500 を投与したときの安全性、忍容性、PK、免疫原性及び PD 作用を検討する、第 1 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与用量漸増試験であった。 本試験は、スクリーニング期間、ベースライン来院、投与／追跡調査期間で構成された。計 5 つの SC 投与コホートと 1 つの IV 投与コホートを計画した。各コホートにおいて、被験者を 6：2（REGN1500 群：プラセボ群）の割合で無作為化した。被験者は、Day -21 から Day -2 まで、適格性確認のためのスクリーニングを受けた。適格被験者は、投与前の試験手順のため、Day -1 に治験実施施設に入院した。被験者は Day 1（ベースライン／Visit 3）に無作為化

	され、治験薬（REGN1500 又はプラセボ）の投与を開始した。Day 3（Visit 5）の評価が完了するまで入院を継続し、その後は外来にて Day 8、Day 15、Day 22、Day 29、Day 36、Day 43、Day 50、Day 57、Day 78、Day 99、Day 120、Day 141、Day 162 及び Day 183／試験終了（Visit 6～19）に試験来院及び臨床検査の評価を実施した。治験薬の投与は、コホート 1、コホート 3 及びコホート 5 では Day 50、コホート 2 及びコホート 4 では Day 43、コホート 6 では Day 29 に終了した。外来での試験来院は、±2 日の許容範囲が設定された。 試験期間中を通じて被験者の安全性と忍容性をモニタリングした。試験中は、規定された時点において PK、PD 及び免疫原性の評価も実施した。
被験者集団	
被験者数：	計画時：最大 48 例　　解析時：52 例
対象集団：	試験対象集団は、TG 上昇（150～500 mg/dL）及び LDL-C 上昇（100 mg/dL 以上）を呈する以外は健康な男女から構成された。
治療	
治験薬	REGN1500
用量／投与経路／スケジュール：	150 mg QW SC 投与（8 回）、300 mg 2 週間に 1 回（Q2W） SC 投与（4 回）、300 mg QW SC 投与（8 回）、450 mg Q2W SC 投与（4 回）、450 mg QW SC 投与（8 回）、20 mg/kg Q4W IV 投与（2 回）
プラセボ：	REGN1500 の処方に対応させた、タンパクを含有しないプラセボ
投与経路／スケジュール：	プラセボは、REGN1500 と同じ経路及び投与スケジュールで投与した。
評価項目	
主要評価項目：	本試験の主要評価項目は、REGN1500 又はプラセボを投与した被験者における EOS 来院又は最終来院までに認められた TEAE の発現率及び重症度であった。
副次的評価項目：	副次的評価項目は、以下の通りであった： • 経時的な血清中 REGN1500 濃度及びその他の PK パラメータ • 経時的な血清中総 ANGPTL3 濃度 • 経時的な抗 REGN1500 抗体の有無及び抗体価 • Visit 13（Day 57）における TG のベースラインからの変化量

- Visit 13（Day 57）における LDL-C（計算値及びベータ定量法による測定値）のベースラインからの変化量
- Visit 13（Day 57）における HDL-C のベースラインからの変化量
- Visit 13（Day 57）における VLDL-C のベースラインからの変化量
- Visit 13（Day 57）における TC のベースラインからの変化量
- Visit 13（Day 57）における non-HDL-C のベースラインからの変化量
- Visit 13（Day 57）における Lp(a)のベースラインからの変化量
- Visit 13（Day 57）における ApoA1 のベースラインからの変化量
- Visit 13（Day 57）における ApoB のベースラインからの変化量
- LP NMR で測定した LDL、HDL 及び VLDL の亜分画と粒子数の実測値と、経時的な絶対変化量及び変化率、並びに Vertical Auto Profile（VAP）法で測定した ApoCIII などの実測値と、経時的な絶対変化量及び変化率
- 非エステル化脂肪酸／遊離脂肪酸（NEFA／FFA）の実測値と、経時的な絶対変化量及び変化率

PK 変数には、血清中 REGN1500 及び総 ANGPTL3 濃度を含めた。抗 REGN1500 抗体の有無又は抗体価は、被験者別に示した。

手順及び評価

安全性及び忍容性は、身体検査、バイタルサイン、ECG 及び臨床検査により評価した。同意取得から EOS 来院までに発現したすべての AE について被験者にモニタリングを依頼した。

PD 作用は、TG、ApoA1、ApoB 及び Hs-CRP を含む空腹時脂質パラメータの解析、VLDL やカイロミクロン粒子の濃度、LDL 粒子の濃度、HDL 粒子の濃度及び平均粒子径を測定するための LP NMR の解析、核磁気共鳴（NMR）で算出した脂質により評価した。VAP 法は、HDL、LDL、IDL、VLDL 及び Lp(a)のコレステロール濃度、HDL2、HDL3、LDL1、LDL2、LDL3、LDL4、VLDL1+2 及び VLDL3 を含むサブクラスのコレステロール濃度、TC、non-HDL-C、レムナントリポタンパク、ApoA1 及び ApoB 計算値、ApoCIII、NEFA／FFA、空腹時血糖、インスリン値及び C ペプチドを測定するために実施した。Hs-CRP も測定した。

血清検体は、REGN1500 の薬物濃度、ADA 及び ANGPTL3 濃度測定のために採取した。

被験薬が標的調節及び疾患経過に及ぼす影響を検討するため、研究用の血清及び血漿検体を採取した。未使用の血清検体は、探索的

	バイオマーカー研究や予期しない AE 評価のために使用する可能性があった。 任意のゲノミクスサブスタディ用の DNA 検体は、サブスタディへの参加に同意し、別途ゲノミクス同意書に署名した被験者から、将来的な解析のために採取した。
統計解析計画	統計解析計画は、Module 5.3.3.2 R1500-CL-1321 の最終 SAP に記載する。 症例数は、実務面にも配慮して決定した。各用量及び投与間隔の安全性を評価するため、各用量及び投与間隔において 6 例の被験者に REGN1500 を投与することが適当であると判断した。 SAF は、無作為化され、治験薬の投与を受けたすべての被験者を対象とした。SAF の被験者は、実際に投与された治験薬に基づいて解析した。治療の遵守状況／投与、ADA、PD 変数及びすべての臨床的な安全性評価項目は、SAF を用いて解析した。 PK 解析対象集団は、被験薬又はプラセボの投与を受け（SAF）、統計解析に適格な（欠測値のない）検体が 1 つ以上得られているすべての被験者を対象とした。 PK/PD 解析対象集団は、PK 解析対象集団において、総 ANGPTL3、TG 又は LDL-C 濃度の適格な（欠測値のない）測定値が 1 つ以上得られているすべての被験者を対象とした（プラセボ群を除く）。 ADA 解析対象集団は、被験薬又はプラセボの投与を受け（SAF）、統計解析に適格な（欠測値のない）ADA 測定値が 1 つ以上得られているすべての被験者を対象とした。 連続変数については、記述統計量に以下の情報を含めた：算出対象例数（n）、平均値、中央値、SD、最小値及び最大値。 カテゴリカルデータ又は順序データについては、カテゴリー毎に頻度及び割合を提示する。 SC 投与コホートにおけるすべてのプラセボ被験者は、用量を問わず、1 つのプラセボ SC 群として統合した。 IV コホートの被験者における安全性データは、別途解析した。

結果

患者／被験者：

本試験では、計 56 例（SC 投与 46 例、IV 投与 10 例）を無作為化し、うち 52 例（SC 投与 43 例、IV 投与 9 例）が治験薬の投与を受けた。無作為化されたが、治験薬の投与を受けなかった 4 例は、プラセボ SC 群（被験者[redacted]）、300 mg Q2W SC 群（被験者[redacted]）、450 mg SC Q2W 群（被験者[redacted]）及び 20 mg/kg IV Q4W 群（被験者[redacted]）であった（各群 1 例）。4 例すべてで、治験担当医師によって初回投与前に治験薬を投与しないことが判断された。

SC 投与を受けた計 39 例（84.8%）、IV 投与を受けた 8 例（80.0%）が本試験を完了した。計 9 例は試験を早期中止した［SC 投与 7 例（15.2%）、IV 投与 2 例（20.0%）］。試験中止の主な理由は、治

験担当医師／治験依頼者による判断［SC 投与 3 例（6.5%）］及び被験者による同意撤回［IV 投与 1 例（10.0%）］であった。

妊娠可能な女性（WOCBP）は、改訂第 2 版において、試験から除外した。試験中、プラセボ群の被験者 ID[redacted] が WOCBP であると確認された。当該被験者は試験を完了したが、治験薬の投与は 1 回のみであった。

SC レジメンの被験者 ID[redacted] は、改訂第 2 版において WOCBP が除外されたため、早期中止した。

有効性：

安全性及び忍容性を検討する本試験において、REGN1500 の有効性は探索的であり、PD 変数を用いて評価した。

安全性：

曝露：

SC 投与における投与回数の平均値（SD）は、150 mg QW 群で 8 回（0.00）、300 mg Q2W 群で 3.5 回（1.22）、300 mg QW 群で 8.0 回（0.00）、450 mg Q2W 群で 3.6 回（1.13）、450 mg QW 群で 7.7 回（0.82）及びプラセボ群で 5.5 回（2.81）であり、曝露期間の平均値は統合 REGN1500 群で 53.7 日、プラセボ群で 50.0 日であった。観察期間は、統合 REGN1500 群とプラセボ群のいずれにおいても、大半の被験者（それぞれ 90.4%、91.6%）で 162 日から 183 日以上であった。観察期間の平均値は、150 mg QW 群で 183.3 日、300 mg Q2W 群で 165.8 日、300 mg QW 群で 182.3 日、450 mg Q2W 群で 170.7 日、450 mg QW 群で 162.7 日、プラセボ群で 171.8 日であった。

IV 投与における投与回数の平均値（SD）は、20 mg/kg Q4W IV 群で 1.9 回（0.38）、プラセボ群で 2.0 回（0.00）であり、曝露期間の平均値は REGN1500 20 mg/kg Q4W 群で 53.3 日、プラセボ群で 57.0 日であった。観察期間は、REGN1500 20 mg/kg Q4W 群とプラセボ群のいずれにおいても、大半の被験者（それぞれ 85.7%、100%）で 162 日から 183 日以上であった。観察期間の平均値は、20 mg/kg Q4W 群で 157.4 日、プラセボ群で 182.5 日であった。

用量制限毒性：

本試験のいずれの用量漸増コホートにおいても用量制限毒性（DLT）は認められなかった。

有害事象：

SC 投与において、TEAE の大半はグレード 1［統合 REGN1500 群 17 例（54.8%）、プラセボ群 5 例（41.7%）］又はグレード 2［統合 REGN1500 群 4 例（12.9%）、プラセボ群 4 例（33.3%）］であった。グレード 1 の TEAE 発現率は、プラセボ群［5 例（41.7%）］、150 mg QW 群［2 例（33.3%）］、300 mg Q2W 群［3 例（50.0%）］、300 mg QW 群［4 例（66.7%）］及び 450 mg Q2W 群［2 例（28.6%）］と比較して、450 mg QW 群［6 例（100%）］で高かった。グレード 2 の TEAE が認められた SOC は、神経系障害、感染症および寄生虫症、皮膚および皮下組織障害、腎および尿路障害、血液およびリンパ系障害であった。グレード 3、グレード 4 又はグレード 5 の TEAE は認められなかった。

IV 投与において、TEAE の大半はグレード 1［20 mg/kg Q4W 群 5 例（71.4%）、プラセボ群 1 例（50.0%）］であった。20 mg/kg Q4W 群の 1 例のみにグレード 2 の TEAE として頭痛が認められた。グレード 3、グレード 4 又はグレード 5 の TEAE は認められなかった。

全体として、SC 投与では、治験薬との関連がある TEAE の発現率は、統合 REGN1500 群でプラセボ群と比較して高かった［それぞれ 11 例（35.5%）、2 例（16.7%）］。いずれかの群で 2 例以上に認められた最も発現率の高い治験薬との関連がある TEAE は、注射部位反応［統合 REGN1500 群 8 例（25.8%）、プラセボ群 1 例（8.3%）］及び悪心［統合 REGN1500 群 2 例（6.5%）、プラセボ群 0 例］

であった。IV 投与では、REGN1500 群の計 2 例に治験薬との関連がある TEAE として頭痛及び浮動性めまいが認められた。

試験中、試験治療下で発現した SAE は認められず、TEAE による試験中止及び死亡はなかった。

薬物動態：

REGN1500 は、標的介在性の薬物消失と一致した非線形性の PK プロファイルを示した。治験薬の投与後に認められた総 ANGPTL3 濃度の用量依存的な上昇により、標的への結合が示唆された。反復投与後、450 mg SC QW 及び 20 mg/kg IV の用量において標的分子の飽和を示すいくつかのエビデンスが示されたが、意義のある期間の標的分子の飽和は認められなかった。用量依存的な TG 低下は、薬物濃度と直接関連していた。LDL-C 低下は薬物濃度の変化から遅れて認められ、PK/PD との直接的な関係性が低いことが示された。20 mg/kg IV では、40%を超える最大低下率が認められた。

抗 REGN1500 抗体が陽性と判定された被験者はいなかった。

その他（PD）：

ベースライン時に 150～500 mg/dL の TG 上昇及び 100 mg/dL 以上の LDL-C 上昇を呈する以外は健康な被験者に REGN1500 を SC 及び IV 投与した結果、TG、LDL-C、VLDL-C、TC、non-HDL-C、ApoA1 及び ApoB におけるベースラインから Day 57 にかけての速やかかつ持続的な低下が起こった。これらの脂質パラメータのベースラインからの最大平均低下は、主に 300 mg QW SC 群及び 20 mg/kg IV 群で認められた。NEFA／FFA の最大平均低下は、SC 群の最高用量（450 mg QW）及び 20 mg/kg IV 群で Day 43 に認められた。REGN1500 において、Lp(a)、血糖値、インスリン又は C ペプチドに対する一貫した用量依存的な効果は認められず、HDL-C への影響も最小であった。

結論

ベースライン時に 150～500 mg/dL の TG 上昇及び 100 mg/dL 以上の LDL-C 上昇を呈する以外は健康な被験者において REGN1500 を SC 及び IV 投与したとき、投与した最高用量まで良好な忍容性を示した。本試験の用量漸増による検討において、DLT は認められなかった。

REGN1500 の SC 及び IV 投与によって、TG、LDL-C、VLDL-C、TC、non-HDL-C、ApoA1、ApoB 及び NEFA／FFA におけるベースラインからの速やかかつ持続的な低下が起こった。Day 57 における TG のベースラインからの変化率の中央値は、より高用量の 2 つの SC 群と IV 群で約-70%であった。Day 57 における LDL-C 最大平均低下率は、300 mg QW 群（33.42%）及び 20 mg/kg IV 群（34.68%）で認められた。

HDL-C の最大平均低下率は、SC 群の最高用量で約 30%であり、IV 群で認められた低下率（約 13%）の 2 倍を超えていた。

REGN1500 は、標的介在性の薬物消失と一致した非線形性の PK を示した。標的への結合は用量依存的であり、反復投与後、高用量において一時的な標的分子の飽和を示すいくつかのエビデンスが示された。抗 REGN1500 抗体が陽性と判定された被験者はいなかった。

本試験の結果、REGN1500 の臨床試験の継続が支持された。

2.4. R1500-CL-1643 試験の二重盲検投与期間（評価資料）

2.4.1. R1500-CL-1643 試験の二重盲検投与期間の概要

治験の標題：最大耐量の脂質改善療法を受けているにもかかわらず難治性高コレステロール血症を有する患者を対象として、エビナクマブの異なる用量及び投与方法の安全性及び有効性を評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験

開発の相：第 2 相

治験実施施設数及び実施国数：本試験は、欧州、アフリカ、アジア、北米及びオーストラレーシア（オーストラリア、ニュージーランドとその周辺の諸島）の 15 カ国において 40 の治験実施施設で実施した。

治験期間：2017 年 11 月 10 日（最初の被験者の初回来院日）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（IV 投与群全体での、Week 24 時点の最後の被験者の最終来院日）

方法：本試験は、最大耐量の安定した脂質改善療法（LMT）を受けているにもかかわらず LDL-C 値が 70 mg/dL（1.81 mmol/L）以上である原発性高コレステロール血症［ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症（HeFH）、又は HeFH ではない（non-HeFH）が臨床的なアテローム動脈硬化性心血管疾患（ASCVD）の既往がある］と診断された患者を対象に、エビナクマブを複数の用量で SC 及び IV 投与し評価する、第 2 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定試験であった。

本試験は 4 期［グループ A（SC 投与群）］又は 5 期［グループ B（IV 投与群）］で構成された：導入期間［基礎治療としての LMT がスクリーニング前に一定でなかった患者、プロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型（PCSK9）阻害薬による治療をまだ受けていなかった患者、又は基礎治療としての LMT が最適化されていなかった患者］、2 週間のスクリーニング期間、SC 投与群を対象とした 16 週間の二重盲検投与期間、又は IV 投与群を対象とした 24 週間の二重盲検投与期間、IV 投与群のみを対象とした約 48 週間の非盲検投与期間、及び治験薬の最終投与後 24 週間の追跡調査期間。

エビナクマブの有効性は、試験期間を通して事前に規定した時点で行われた臨床検査で得た脂質パラメータの値により評価した。

全体的な安全性は、試験期間を通して事前に規定した時点で行われた TEAE、身体検査、バイタルサイン、ECG 及び安全性に関連する臨床検査のモニタリング／評価により評価した。

第 1 段階の解析結果をまとめた本概要には、IV 投与群のすべての被験者（グループ B の被験者）の 24 週間の二重盲検投与期間（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）終了までのデータを示す。これは、グループ B の被験者の主要評価項目及び副次的評価項目についての有効性の最終解析である。安全性解析には、第 1 段階の解析時点のグループ B の被験者から収集し、検証した二重盲検投与期間からのすべての安全性データを含める。エビナクマブの申請予定の投与経路は IV 投与で

あるため、グループ A の被験者についての詳細な成績は本申請から除外し、本項及び後述の Section 2.5 の概要には含めていない。

被験者数（計画時及び解析時）：IV 投与群（グループ B）において予定した被験者数は 108 例であった。実際にグループ B に無作為化された被験者数は 109 例であった。治験担当医師の判断（2 例）及び薬剤師の注射剤調製の過誤（1 例）により、3 例が治験薬投与を受けなかった。したがって、106 例が二重盲検投与期間（DBTP）において投与を受けた。

有効性解析対象集団［intent-to-treat（ITT）集団及び modifired ITT（mITT）集団］には 106 例が含まれた。

SAF には 106 例が含まれた。

PD 解析対象集団には 106 例が含まれた。

診断並びに主な選択基準及び除外基準：本試験集団は、最大耐量の LMT を受けているにもかかわらず高コレステロール血症が持続する、原発性高コレステロール血症（HeFH、又は臨床的な ASCVD の既往を有する non-HeFH）の 18～80 歳の男女患者から構成された。持続性の高コレステロール血症は、臨床的な ASCVD の既往を有する患者では LDL-C 値が 70 mg/dL（1.81 mmol/L）以上、臨床的な ASCVD の既往のない患者では LDL-C 値が 100 mg/dL（2.59 mmol/L）以上と定義した。試験集団の約 25%においてベースラインの LDL-C 値が 100 mg/dL（2.59 mmol/L）以上であることを目標とし、LDL-C 値が 130 mg/dL（3.37 mmol/L）以上の患者を最低でも 25%組み入れるために最善を尽くした。各用量群において十分な HeFH 被験者数を確保するために、無作為化にあたっては各用量群内で HeFH と non-HeFH を 2：1 に層別化した（それぞれ 24 例、12 例）。基礎治療としての LMT には、HeFH 患者又は臨床的な ASCVD の既往を有する non-HeFH 患者に対する最大耐量の安定したスタチン、及び安定した PCSK9 阻害薬が含まれた。スタチン投与を受けていない HeFH 患者は、筋肉症状のため 2 種類以上のスタチンに対する忍容性がないことが確認されている場合には参加が認められた。スタチンに対する忍容性がない理由について、緊張や外傷が原因の症状ではなく、疼痛、痛み、虚弱又は痙攣など、スタチンによる治療を開始すると症状が発現又は悪化し、中止すると症状が消失する、筋骨格関連の症状が原因である必要があった。

治験薬の用量及び投与方法：適格性が確認された被験者は、まずグループ B に組み入れた。グループ B への組み入れが完了した時点で、被験者をグループ A に組み入れた。組み入れた被験者は Day 1（ベースライン）に無作為化され、以下の投与を受けた：

グループ A（SC 投与群）

- エビナクマブ 300 mg SC QW、又は
- エビナクマブ 300 mg SC Q2W（プラセボと交互に隔週投与）、又は
- エビナクマブ 450 mg SC QW、又は

- プラセボ SC QW

グループ B（IV 投与群）

- エビナクマブ 5 mg/kg IV Q4W、又は
- エビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W、又は
- プラセボ IV Q4W

DBTP 後、グループ B のすべての被験者が非盲検投与期間（OLTP）に移行し、エビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W で投与を受けた。

治験薬の投与期間：グループ A の DBTP は 16 週間であった。グループ B の DBTP は 24 週間であり、OLTP は 48 週間であった。

目的、estimand／評価項目及び統計手法

以下は、本報告書に記載した目的及び評価項目の一覧である。

目的	評価項目	統計解析
主要		
• 最大耐量の LMT を受けているにもかかわらず、難治性高コレステロール血症を有する原発性高コレステロール血症患者（HeFH 又は臨床的な ASCVD の既往を有する non-HeFH 患者）を対象に、エビナクマブを 16 週間投与後の LDL-C の低下をプラセボと比較し、評価する。難治性高コレステロール血症は、臨床的な ASCVD の既往のある患者については LDL-C 70 mg/dL（1.81 mmol/L）以上、臨床的な ASCVD の既往のない患者については LDL-C 100 mg/dL（2.59 mmol/L）以上と定義した。	• ITT estimand（投与及びその後の治療への遵守状況にかかわらず、すべての LDL-C 値と定義）を用いた、ITT 解析対象集団におけるベースラインから Week 16 までの LDL-C 計算値の変化率	• 反復測定混合効果モデル（MMRM）法
副次的		
• 原発性高コレステロール血症患者を対象に、エビナクマブが他の脂質パラメータ（Apo B、non-HDL-C、TC、Lp(a)、TG、Apo CIII）及び総 ANGPTL3 に与える用量反応作用を評価すること。	• ベースラインから Week 16 までの Apo B の変化率（ITT estimand） • ベースラインから Week 16 までの non-HDL-C の変化率（ITT estimand） • ベースラインから Week 16 までの TC の変化率（ITT estimand） • Week 16 時点で LDL-C 計算値が 30%以上低下した被験者の割合（ITT estimand） • Week 16 時点で LDL-C 計算値が 50%以上低下した被験者の割合（ITT estimand）	• 正規分布を示すと予想される連続型副次的評価項目（TG 及び Lp(a)以外の脂質パラメータ）は主要評価項目と同一の MMRM モデルを用いて解析した。 • 非正規分布を示すと予想される連続型副次的有効性評価項目（TG 及び Lp(a)）はロバスト回帰モデル（すなわち、M 推定量のオプションを伴う ROBUSTREG SAS プロシジャ）を用いて解析した。

目的	評価項目	統計解析
	• ベースラインから Week 16 までの TG の変化率（ITT estimand） • ベースラインから Week 16 までの Lp(a)の変化率（ITT estimand） • Week 16 時点で LDL-C 計算値が 50 mg/dL（1.30 mmol/L）未満であった被験者の割合（ITT estimand） • ベースラインから Week 24 までの LDL-C 計算値、Apo B、non-HDL-C、TC、TG 及び Lp(a)の変化率（IV で治験薬投与を受けた被験者のみに適用された）（ITT estimand） • 事前に規定された検体採取時点における血清中の総 ANGPTL3 濃度	• 二値の副次的有効性評価項目は、層別ロジスティック回帰（SAS ロジスティックプロシジャの階層オプションを使用）を用いて解析した。 • PD 解析対象集団に基づく記述統計
• 原発性高コレステロール血症患者を対象としてエビナクマブの SC 及び IV 投与の安全性及び忍容性を評価すること	• 試験治療下で発現した有害事象の発現率	• TEAE を 1 件以上発現した被験者数（%）
• 原発性高コレステロール血症を有する患者を対象にエビナクマブの血中濃度を評価すること	• 規定されたサンプル採取時点での血清中の総エビナクマブ濃度	• PK 解析対象集団に基づく記述統計
• 抗エビナクマブ抗体の発現可能性を評価すること	• 各時点で採取、分析した検体の ADA ステータス（陽性又は陰性）、抗体価及び中和抗体（NAb）ステータス	• ADA 解析対象集団に基づく記述統計

結果及び結論の要約

DBTP において無作為化され、投与を受けた 106 例のうち、35 例がエビナクマブ 5 mg/kg IV Q4W 群、38 例がエビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W 群、33 例がプラセボ IV Q4W 群に無作為化された。

9 例（8.3%）が、以下の理由で二重盲検投与を早期に中止した：有害事象（5 例）、治験実施計画書の不遵守（2 例）、同意の撤回（1 例）、追跡不能（1 例）。

人口統計学的特性及びベースライン特性：

無作為化され、投与を受けた被験者（106 例、ベースラインの平均年齢 54.6 歳）は主に白人／非ヒスパニック系又はラテン系であった［94 例（88.7%）］。すべての被験者の平均（SD）体重は 82.3kg（14.28）であり、平均（SD）BMI は 29.0kg/m^2（4.87）であった。

全体として、投与群に意義のある差はなかったが、エビナクマブ 5 mg/kg IV 群では女性被験者の割合が高かった（22 例、62.9%）。また、エビナクマブ 5 mg/kg IV 群では、プラセボ群（9.1%）及びエビナクマブ 15 mg/kg IV 群（5.3%）と比較して、ヒスパニック系又はラテン系の被験者が多く含まれた（20.0%）。

本試験の約 80%の被験者が HeFH の診断を受けていた。残り 20%は臨床的な ASCVD を有する non-HeFH と診断されていた。

試験集団全体のベースラインの平均（SD）LDL-C 計算値は 144.5mg/dL（53.98）［3.7 mmol/L（1.40）］であった。大多数の被験者（81%）では LDL-C 値が 100 mg/dL（2.59 mmol/L）以上で、被験者の約 50%では LDL-C が 130 mg/dL（3.37 mmol/L）以上であった。

曝露：

24 週間の DBTP において、グループ B の 3 投与群すべてで曝露は同程度であった。DBTP（治験薬への曝露が 24 週間以上）を完了した被験者の大多数で、治験薬投与の遵守率は高く、エビナクマブ群の被験者の 78.1%（5 mg/kg IV 群の 77.8%、15 mg/kg IV 群の 78.4%）及びプラセボ群の被験者の 81.8%であった。

有効性の結果：

主要評価項目

Week 16 時点で、100 例から有効性主要評価項目に関するデータ（ベ―スラインから Week 16 までの LDL-C 計算値の変化率）が得られた（エビナクマブ 15 mg/kg IV 群の 38 例、エビナクマブ 5 mg/kg IV 群の 31 例、及びプラセボ群の 31 例）。

Week 16 時点でのベースラインからの LDL-C 計算値の変化率について、エビナクマブ 15 mg/kg での投与では最小二乗（LS）平均値が-49.9%であり、プラセボ群（LS 平均値= 0.6%）と比較して統計学的に有意な低下をもたらした。プラセボ群との LS 平均値の差は-50.5%（p <0.0001）であった。

感度解析は、主要解析と一致した。

副次的評価項目

注：すべての副次的評価項目に対する p 値は、多重性を調整しなかったため、記述的目的で示す［p 値（nominal）］。

- ベースラインから Week 24 までの LDL-C 計算値の変化率の解析から、エビナクマブ 15 mg/kg IV 群において大きな低下が示され、プラセボ群との LS 平均値の差は-54.5%（p <0.0001）であった。エビナクマブ 5 mg/kg IV 群でも低下が認められ、プラセボ群との LS 平均値の差は-32.5%（p = 0.0059）であった。
- ITT 解析に基づく Week 16 時点で LDL-C 計算値が 30%以上低下した被験者の割合は、エビナクマブ群（5 mg/kg IV 群で 57.9%、15 mg/kg IV 群で 86.8%）においてプラセボ群（15.5%）よりも高かった（p = 0.0007 及び p <0.0001）。
- ITT 解析に基づく Week 16 時点で LDL-C 計算値が 50%以上低下した被験者の割合は、エビナクマブ群（5 mg/kg IV 群で 24.6%、15 mg/kg IV 群で 63.2%）においてプラセボ群（12.3%）よりも高かった（p =0.3185 及び p <0.0001）。
- ITT 解析に基づく Week 16 時点の LDL-C 計算値が 50 mg/dL（1.30 mmol/L）未満であった被験者の割合は、エビナクマブ群（5 mg/kg IV 群で 13.2%、15 mg/kg IV 群で 39.5%）においてプラセボ群（9.3%）よりも高かった（p = 0.5270 及び p = 0.0047）。
- ITT 解析に基づくベースラインから Week 16 までの Apo B の LS 平均値の変化率は、エビナクマブ群（5 mg/kg IV 群で-20.4%、15 mg/kg IV 群で-43.2%）においてプラセボ群（-3.8%）よりも大きかった（p = 0.0132 及び p <0.0001）。Week 24 時点でも一貫した結果が得られた。
- ITT 解析に基づくベースラインから Week 16 までの non-HDL-C の LS 平均値の変化率は、エビナクマブ群（5 mg/kg IV 群で-24.8%、15 mg/kg IV 群で-52.0%）においてプラセボ群（-1.1%）よりも大きかった（p = 0.0042 及び p <0.0001）。Week 24 時点でも一貫した結果が得られた。
- ITT 解析に基づくベースラインから Week 16 までの TC の LS 平均値の変化率は、エビナクマブ群（5 mg/kg IV 群で-22.6%、15 mg/kg IV 群で-46.8%）においてプラセボ群（-0.4%）よりも大きかった（p = 0.0006 及び p<0.0001）。Week 24 時点でも一貫した結果が得られた。
- Week 16 時点の空腹時 TG のベースラインからの変化率は、エビナクマブ群（5 mg/kg IV 群で-32.1%、15 mg/kg IV 群で-52.8%）においてプラセボ群（-6.9%）よりも大きかった（p = 0.0001 及び p <0.0001）。Week 24 時点でも一貫した結果が得られた。

- ITT 解析に基づくベースラインから Week 16 までの Lp(a)の LS 平均値の変化率は、エビナクマブ群（5 mg/kg IV 群で-15.7%、15 mg/kg IV 群で-15.7%）においてプラセボ群（0.8%）と比較して大きかった（p = 0.0017 及び p = 0.0009）。Week 24 時点でも一貫した結果が得られた。

安全性の結果：

エビナクマブの忍容性は概ね良好であり、DBTP 中にみられた TEAE（Table 7）、臨床検査パラメータ、又は AESI に臨床的に重要な差は認められなかった。

Table 7:　Overview of Adverse Events During the DBTP (R1500-CL-1643)

	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

有害事象

エビナクマブ群全体において被験者の 5%超に発現し、プラセボ群と比較して発現頻度の高かった TEAE には以下が含まれた：悪心（6.8% vs 0）、腹痛（5.5% vs 0）、疲労（6.8% vs 6.1%）、上咽頭炎（12.3% vs 6.1%）、背部痛（6.8% vs 6.1%）、四肢痛（6.8% vs 0）及び浮動性めまい（6.8% vs 0）。

エビナクマブ 5 mg/kg 群において、プラセボ群に比べて発現頻度が高く、報告が最も多かった（3 例以上）TEAE は、疲労（11.1% vs 6.1%）、上咽頭炎（8.3% vs 6.1%）、脱水（8.3% vs 0）、背部痛（8.3% vs 6.1%）、四肢痛（8.3% vs 0）及び高血圧（8.3% vs 6.1%）であった。その他の PT はいずれも 2 例以下の被験者で報告されるか、その頻度はプラセボ群でより高かった。

エビナクマブ 15 mg/kg 群において、プラセボ群に比べて発現頻度が高く、最も多く報告された（3 例以上）TEAE は、悪心（8.1% vs 0）、無力症（8.3% vs 0）、上咽頭炎（16.2% vs 6.1%）及び浮

動性めまい（8.1% vs 0）であった。その他の PT はいずれも 2 例以下の被験者で報告されるか、その頻度はプラセボ群においてより高かった。

プラセボ群では、最も多く報告された（3 例以上）TEAE は、頭痛（18.2%）、筋肉痛（12.1%）、インフルエンザ様疾患（9.1%）及び関節痛（9.1%）であった。その他の PT はいずれも 2 例以下で報告された。

多くの TEAE は、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。エビナクマブ群全体で計 7 例（9.6%）［5 mg/kg IV 群で 3 例（8.3%）及び 15 mg/kg IV 群で 4 例（10.8%）］及びプラセボ群 3 例（9.1%）に、治験薬と関連ありとされた TEAE が発現した。

エビナクマブ群全体の 8 例（11.0%）［5 mg/kg IV 群で 2 例（5.6%）、15 mg/kg IV 群で 6 例（16.2%）］及びプラセボ群の 1 例（3.0%）に SAE が報告された。すべての PT はいずれかの投与群で 1 例のみの報告であった。エビナクマブ群全体で報告された PT には以下が含まれた：冠動脈疾患（2 例）、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増加。プラセボ群では、1 例に労作性呼吸困難の SAE が発現した。

エビナクマブ群全体の 4 例（5.5%）［5 mg/kg IV 群で 2 例（5.6%）、15 mg/kg IV 群で 2 例（5.4%）］及びプラセボ群の 1 例（3.0%）に中止に至った AE が発現した。

特に注目すべき有害事象

1 例（エビナクマブ 15 mg/kg IV 群、SAE でもあった）に報告されたアナフィラキシー反応及び 7 例（エビナクマブ 5 mg/kg IV 群 3 例、エビナクマブ 15 mg/kg IV 群 3 例及びプラセボ群 1 例）に報告された注入に伴う反応（すべて軽度又は中等度）を除き、投与群間に大きな差は認められなかった。

臨床検査パラメータ及びその他の安全性評価

全体として、すべての代謝パラメータのベースラインの平均値は正常範囲内であり、経時的な平均値の推移は投与群間で同様であり、正常範囲内であった。

電解質値の推移は投与群間で同様であり、意義のある傾向は認められなかった。

クレアチニンについて、臨床的に重要な可能性のある異常値がエビナクマブ群全体の 11.0%及びプラセボ群の 3.0%にみられ、尿酸についてはエビナクマブ群全体の 17.8%及びプラセボ群の 9.1%に認められた。しかし、ほとんどが一時的であり、AE との時間的な関連性はなく、いずれも中止に至る AE とは関連がなかった。

血液学的パラメータについては、ベースラインから以後のすべての来院までの変化量は投与群間で同程度であり、明らかな傾向はみられなかった。

ほとんどの経時的なバイタルサイン測定値（DBP、SBP、脈拍、呼吸数、体重、体温）は、投与群間で同様であった。エビナクマブ群の被験者において、プラセボ群と比べて高い割合で臨床的に重要な可能性のある SBP の上昇が認められた（エビナクマブ 5 mg/kg IV 群、エビナクマブ 15 mg/kg IV 群、プラセボ群でそれぞれ 22.2%、8.1%、3.0%）。しかし、ほとんどの SBP 上昇は一過性で、試験期間中 1 例あたり 1 回の発現であり、さまざまな来院及び時点で発現した。

ECG 検査結果の判読から、ベースライン又は Week 24 時点で異常な、臨床的意義があるとの評価を受けた被験者はいないことが示され、ベースラインから Week 24 までに異常な、臨床的意義があるとの評価を受けた被験者の割合に増加はみられなかった。

Hs-CRP 値は、ベースライン及び Week 24 まで投与群間で同程度であり、重要な経時的な変化は認められなかった。

薬物動態の結果：

エビナクマブの IV 投与後、濃度－時間プロファイルは、標的介在性クリアランスと一致して非線形と特徴付けられた。定常状態の総エビナクマブ濃度には、2～3 回投与後の Week 8～12 の間に到達した。

定常状態において、エビナクマブ 15 mg/kg IV 群の Week 24 時点のトラフ濃度（C_{trough}）は、エビナクマブ 5 mg/kg IV 群の 10 倍であった（それぞれ 246 mg/L、24.0 mg/L）。トラフ濃度の解析に基づき、エビナクマブ 15 mg/kg IV 群の蓄積は 6 回目の投与後（Week 24 時点）で Week 4 時点の最初の C_{trough} と比較して 1.95 倍であった（それぞれ 246 mg/L、126 mg/L）。しかし、エビナクマブ 5 mg/kg IV 群が示した蓄積は 1.4 倍であった（Week 24 時点及び Week 4 時点でそれぞれ 24.0 mg/L 及び 17.0 mg/L）。

薬力学の結果：

ベースラインの平均総 ANGPTL3 濃度は、エビナクマブ群とプラセボ群間で同程度であり、0.109～0.132 mg/L であった。エビナクマブ投与後、両投与量において総 ANGPTL3 の増加が認められた。平均総 ANGPTL3 濃度は、5 mg/kg 群でも 15 mg/kg 群でも 2～3 回の投与後に定常状態のプラトーに達した。エビナクマブ 5 mg/kg IV 群では、ベースラインから Week 16 時点で 0.064 mg/L の上昇が認められた。同様に、エビナクマブ 15 mg/kg IV 群では、ベースラインから Week 16 時点で 0.236 mg/L の上昇が認められた。

免疫原性：

DBTP において、エビナクマブの投与を受けた被験者に試験治療下で発現した ADA 反応がみられた被験者はいなかった。プラセボ群の 1 例が、Week 4 時点でのみ、ADA アッセイにおいて試験治療下で発現した陽性反応を示したが、一過性で低抗体価であった。

結論：

有効性

- Week 16 時点のエビナクマブ 15 mg/kg IV 群とプラセボ群間の LDL-C 計算値の LS 平均値の差は -50.5%（p <0.0001）であった。主要有効性解析から、エビナクマブ 15 mg/kg IV 群（LS 平均値 = -49.9%）における Week 16 時点のベースラインからの LDL-C 計算値の変化率について、プラセボ群（LS 平均値 = 0.6%）と比較して統計学的に有意な低下が示された。
- Week 16 時点でのエビナクマブ 5 mg/kg 群とプラセボ群間の LDL-C 計算値の LS 平均値の差は-24.2%であった［p 値 = 0.0109（nominal）］。主要有効性解析から、Week 16 時点でベースラインからの LDL-C 計算値の変化率に、エビナクマブ 5 mg/kg IV 群（LS 平均 = -23.5%）のプラセボ群（LS 平均 = 0.6%）と比較した名目上の有意な低下が示された。
- IV 投与群間で認められた LDL-C 計算値低下の用量反応は、Week 16 時点まで維持された。
- さまざまなレスポンダー解析（Week 16 時点で、LDL-C 値の 30%以上の低下を達成した被験者の割合、LDL-C 値の 50%以上の低下を達成した被験者の割合、LDL-C 値が 50 mg/dL 以下の被験者の割合）は、一貫してプラセボよりもエビナクマブ両群（15 mg/kg IV 群及び 5 mg/kg IV 群）を支持した。
- エビナクマブ群のプラセボ群と比較したベースラインからの LDL-C 計算値の変化率の顕著な低下は、ベースライン後の初回測定時点である DBTP の Week 2 時点で認められ、この低下は 24 週間の DBTP を通して維持された。
- 主要解析で認められた全体的なパターン（エビナクマブ群において、ベースラインから Week 24 時点までの LDL-C 計算値の LS 平均値がプラセボ群と比べて大きく低下した）は、部分集団（年齢、性別、民族性、無作為化時の層別化因子である高用量スタチンの有無、無作為化時の層別化因子である HeFH ステータス、実際の HeFH ステータス）及びベースラインの LDL-C 計算値（100 mg/dL 未満、100 mg/dL 以上）におけるすべてのカテゴリーで認められた。
- Apo B、non-HDL-C、TC、トリグリセリド及び Lp(a)の変化は、本試験の副次的評価項目であった。各評価項目は、ITT 集団においてプラセボ群と比較してエビナクマブ群において、Week 16 時点及び Week 24 時点のベースラインからの変化率の大きな低下を示した。

安全性

- TEAE が 1 件以上発現した被験者は、エビナクマブ群全体で 58 例（79.5%）（5 mg/kg IV 群の 75.0%、及び 15 mg/kg IV 群の 83.8%）及びプラセボ群で 23 例（69.7%）であった。
  - エビナクマブ群全体の 4 例（5.5%）（各群 2 例ずつ）及びプラセボ群の 1 例（3.0%）が、1 件以上の TEAE により治験薬の投与を中止した。
  - 死亡に至った TEAE が発現した被験者はいなかった。
  - エビナクマブ群全体の 8 例（11.0%）［5 mg/kg IV 群 2 例（5.6%）及び 15 mg/kg IV 群 6 例（16.2%）］及びプラセボ群 1 例（3.0%）に 1 件以上の重篤な TEAE（SAE）が発現した。1 件のアナフィラキシー反応が、治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された唯一の SAE であった。
- エビナクマブ 15 mg/kg IV 群に無作為化された被験者 1 例にアナフィラキシー反応が報告された。本事象は中等度で、2 回目の治験薬投与中に発現した。本事象は同日に消失した。治験薬の投与は永続的に中止された。治験担当医師は本事象を治験薬との関連ありと判断した。
- 注入に伴う反応は軽度～中等度であった。注入に伴う反応は、エビナクマブ群全体で被験者の 8.2%（5 mg/kg IV 群の 8.3%、15 mg/kg IV 群の 8.1%）及びプラセボ群の被験者の 3.0%で報告された。1 件のアナフィラキシー反応の事象を除き、重症度はすべて軽度又は中等度であり、非重篤と判断された。エビナクマブ 5 mg/kg IV 群の 1 例における発疹、及びエビナクマブ 15 mg/kg IV 群の 1 例におけるアナフィラキシー反応により、2 例で投与が中止された。
- エビナクマブの投与は、肝臓に関連する TEAE もしくは臨床検査値の異常、筋肉に関連する事象もしくはクレアチンキナーゼ（CK）増加、膵炎、神経認知事象、神経系事象、白内障、糖尿病の新規発症（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。
- 安全性に関する臨床検査、バイタルサイン及び ECG 検査のレビューから、エビナクマブ投与とプラセボ投与群間に重要な差は認められなかった。

薬物動態／薬力学

- エビナクマブの IV 投与後、エビナクマブ全体の濃度－時間プロファイルから、標的介在性の性質と一致した用量依存的な PK が示された。定常状態の濃度は、両投与群（5 mg/kg Q4W 及び 15 mg/kg Q4W）とも、Week 8～12 の間（治験薬の 2～3 回の投与後）に到達した。

- 総 ANGPTL3 濃度は両投与群（5 mg/kg Q4W 及び 15 mg/kg Q4W）において上昇し、エビナクマブを 2～3 回投与後にプラトーに達したが、低用量群（5 mg/kg Q4W）でプラトーに達した濃度では、標的に対する作用が不完全であることが示唆された。

免疫原性

- エビナクマブを投与した被験者に、試験治療下で発現した ADA 反応がみられた被験者はいなかった。

2.4.1.1. R1500-CL-1643 試験、二重盲検投与期間の安全性評価

2.4.1.1.1. R1500-CL-1643 試験、二重盲検投与期間における有害事象及び治験薬との関連がある有害事象

2.4.1.1.1.1. 有害事象

R1500-CL-1643 試験の DBTP において、エビナクマブ群全体で 58 例（79.5%）（5 mg/kg IV 群の 75%及び 15 mg/kg IV 群の 83.8%）及びプラセボ群で 23 例（69.7%）に 1 件以上の TEAE が発現した。本試験の DBTP の各投与群において発現した有害事象を Table 8 に要約する。

エビナクマブ群全体において被験者の 5%超に発現し、プラセボ群と比較して発言頻度の高かった TEAE には以下が含まれた：悪心（6.8% vs 0）、腹痛（5.5% vs 0）、疲労（6.8% vs 6.1%）、上咽頭炎（12.3% vs 6.1%）、背部痛（6.8% vs 6.1%）、四肢痛（6.8% vs 0）、及び浮動性めまい（6.8% vs 0）。

エビナクマブ 5 mg/kg 群において、プラセボ群に比べて発現頻度が高く、最も多く報告された（3 例以上）TEAE は、疲労（11.1% vs 6.1%）、上咽頭炎（8.3% vs 6.1%）、脱水（8.3% vs 0）、背部痛（8.3% vs 6.1%）、四肢痛（8.3% vs 0）及び高血圧（8.3% vs 6.1%）であった。その他の PT はいずれも 2 例以下の被験者で報告されるか、その頻度はプラセボ群においてより高かった。

エビナクマブ 15 mg/kg 群において、プラセボ群に比べて発現頻度が高く、最も多く報告された（3 例以上）TEAE は、悪心（8.1% vs 0）、無力症（8.1% vs 0）、上咽頭炎（16.2% vs 6.1%）、及び浮動性めまい（8.1% vs 0）であった。その他の PT はいずれも 2 例以下の被験者から報告されるか、その頻度はプラセボ群においてより高かった。

プラセボ群では、最も多く報告された（3 例以上）TEAE は、頭痛（18.2%）、筋肉痛（12.1%）、インフルエンザ様疾患（9.1%）及び関節痛（9.1%）であった。その他の PT はいずれも 2 例以下の被験者で報告された。

Table 8: Number (%) of Patients with TEAEs by Primary SOC and PT – DBTP –Double-blind Safety Analysis Set (R1500-CL-1643)

Primary System Organ Class Preferred Term	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 at least one TEAE	23 (69.7%)	27 (75.0%)	31 (83.8%)	58 (79.5%)
血液およびリンパ系障害	1 (3.0%)	0	0	0
貧血	1 (3.0%)	0	0	0
心臓障害	0	2 (5.6%)	3 (8.1%)	5 (6.8%)
冠動脈疾患	0	1 (2.8%)	2 (5.4%)	3 (4.1%)
心房細動	0	1 (2.8%)	1 (2.7%)	2 (2.7%)
大動脈弁閉鎖不全症	0	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
変性大動脈弁疾患	0	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
動悸	0	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
耳および迷路障害	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
回転性めまい	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
眼障害	1 (3.0%)	1 (2.8%)	2 (5.4%)	3 (4.1%)
白内障	0	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
ドライアイ	0	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
視力障害	0	1 (2.8%)	0	1 (1.0%)
霧視	1 (3.0%)	0	0	0
胃腸障害	6 (18.2%)	11 (30.6%)	10 (27.0%)	21 (28.8%)
悪心	0	2 (5.6%)	3 (8.1%)	5 (6.8%)
腹痛	0	2 (5.6%)	2 (5.4%)	4 (5.5%)
便秘	0	2 (5.6%)	1 (2.7%)	3 (4.1%)
上腹部痛	0	2 (5.6%)	0	2 (2.7%)
消化不良	2 (6.1%)	1 (2.8%)	1 (2.7%)	2 (2.7%)
下痢	2 (6.1%)	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
小腸炎	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
硬便	0	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
軟便	0	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
胃食道逆流性疾患	2 (6.1%)	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
口唇腫脹	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
直腸出血	0	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
胃障害	1 (3.0%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (18.2%)	8 (22.2%)	10 (27.0%)	18 (24.7%)
疲労	2 (6.1%)	4 (11.1%)	1 (2.7%)	5 (6.8%)
インフルエンザ様疾患	3 (9.1%)	3 (8.3%)	1 (2.7%)	4 (5.5%)
無力症	0	0	3 (8.1%)	3 (4.1%)
胸痛	0	1 (2.8%)	2 (5.4%)	3 (4.1%)
熱感	0	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
注入部位紅斑	0	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)

Primary System Organ Class Preferred Term	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)
注射部位紅斑	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
注射部位腫脹	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
非心臓性胸痛	0	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
全身性浮腫	1 (3.0%)	0	0	0
免疫系障害	1 (3.0%)	1 (2.8%)	2 (5.4%)	3 (4.1%)
アナフィラキシー反応	0	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
薬物過敏症	1 (3.0%)	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
季節性アレルギー	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
感染症および寄生虫症	4 (12.1%)	10 (27.8%)	14 (37.8%)	24 (32.9%)
上咽頭炎	2 (6.1%)	3 (8.3%)	6 (16.2%)	9 (12.3%)
結膜炎	0	1 (2.8%)	1 (2.7%)	2 (2.7%)
副鼻腔炎	0	1 (2.8%)	1 (2.7%)	2 (2.7%)
上気道感染	0	1 (2.8%)	1 (2.7%)	2 (2.7%)
尿路感染	0	2 (5.6%)	0	2 (2.7%)
蜂巣炎	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
膀胱炎	0	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
帯状疱疹	0	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
インフルエンザ	0	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
口腔ヘルペス	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
気道感染	0	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
ウイルス性気道感染	0	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
扁桃炎	0	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
胃腸炎	1 (3.0%)	0	0	0
外耳炎	1 (3.0%)	0	0	0
パラインフルエンザウイルス感染	1 (3.0%)	0	0	0
歯膿瘍	1 (3.0%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	4 (11.1%)	1 (2.7%)	5 (6.8%)
動物咬傷	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
挫傷	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
転倒	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
肉離れ	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
肋骨骨折	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
皮膚擦過傷	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
腱断裂	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
脛骨骨折	0	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
臨床検査	3 (9.1%)	0	3 (8.1%)	3 (4.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
血圧低下	0	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
心雑音	0	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
血中ブドウ糖増加	1 (3.0%)	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term	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)
体重減少	1 (3.0%)	0	0	0
体重増加	1 (3.0%)	0	0	0
代謝および栄養障害	4 (12.1%)	5 (13.9%)	0	5 (6.8%)
脱水	0	3 (8.3%)	0	3 (4.1%)
痛風	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
低カリウム血症	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
カルシウム欠乏	1 (3.0%)	0	0	0
食欲減退	1 (3.0%)	0	0	0
体液貯留	1 (3.0%)	0	0	0
2 型糖尿病	1 (3.0%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	9 (27.3%)	11 (30.6%)	10 (27.0%)	21 (28.8%)
筋肉痛	4 (12.1%)	4 (11.1%)	2 (5.4%)	6 (8.2%)
背部痛	2 (6.1%)	3 (8.3%)	2 (5.4%)	5 (6.8%)
四肢痛	0	3 (8.3%)	2 (5.4%)	5 (6.8%)
関節痛	3 (9.1%)	2 (5.6%)	1 (2.7%)	3 (4.1%)
側腹部痛	1 (3.0%)	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
椎間板突出	0	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
四肢不快感	0	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
頚部痛	0	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
肩回旋筋腱板症候群	1 (3.0%)	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
変形性脊椎症	0	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
滑液包炎	1 (3.0%)	0	0	0
椎間関節症候群	1 (3.0%)	0	0	0
筋不快感	1 (3.0%)	0	0	0
筋力低下	1 (3.0%)	0	0	0
筋骨格痛	1 (3.0%)	0	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	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
神経膠芽細胞腫	0	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
神経系障害	7 (21.2%)	6 (16.7%)	9 (24.3%)	15 (20.5%)
頭痛	6 (18.2%)	2 (5.6%)	5 (13.5%)	7 (9.6%)
浮動性めまい	0	2 (5.6%)	3 (8.1%)	5 (6.8%)
失神	0	1 (2.8%)	1 (2.7%)	2 (2.7%)
高血圧性脳症	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
末梢性ニューロパチー	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
錯感覚	0	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
坐骨神経痛	0	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
感覚鈍麻	1 (3.0%)	0	0	0
傾眠	1 (3.0%)	0	0	0
精神障害	0	2 (5.6%)	2 (5.4%)	4 (5.5%)
不眠症	0	2 (5.6%)	0	2 (2.7%)

Primary System Organ Class Preferred Term	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)
うつ病	0	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
落ち着きのなさ	0	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
腎および尿路障害	1 (3.0%)	0	2 (5.4%)	2 (2.7%)
排尿困難	0	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
頻尿	1 (3.0%)	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
生殖系および乳房障害	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
前立腺症	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (9.1%)	4 (11.1%)	4 (10.8%)	8 (11.0%)
呼吸困難	0	1 (2.8%)	1 (2.7%)	2 (2.7%)
喘息	0	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
咳嗽	2 (6.1%)	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
鼻出血	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
鼻閉	0	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
口腔咽頭痛	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
鼻漏	0	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
上気道うっ血	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
労作性呼吸困難	1 (3.0%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (9.1%)	2 (5.6%)	1 (2.7%)	3 (4.1%)
多汗症	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
そう痒症	1 (3.0%)	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
発疹	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
脱毛症	1 (3.0%)	0	0	0
接触皮膚炎	1 (3.0%)	0	0	0
血管障害	3 (9.1%)	4 (11.1%)	3 (8.1%)	7 (9.6%)
高血圧	2 (6.1%)	3 (8.3%)	0	3 (4.1%)
大動脈狭窄	0	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
動脈硬化症	0	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
低血圧	1 (3.0%)	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
起立性低血圧	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
末梢動脈閉塞性疾患	0	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)

DB, 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 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 group.
Source: Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643 DBTP Post-text Table 14.7.1.4a

投与中止に至った有害事象

本試験の DBTP において、エビナクマブ群全体で 4 例（5.5%）［5 mg/kg IV 群で 2 例（5.6%）及び 15 mg/kg IV 群で 2 例（5.4%）］及びプラセボ群の 1 例（3.0%）に投与中止に至った AE が発現した（Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643 DBTP Post-text Table 14.7.2.8a, 14.7.2.9a）。

エビナクマブ 15 mg/kg IV 群の 2 例の TEAE（神経膠芽細胞腫及びアナフィラキシー反応）は重篤と判断された（Section 2.4.1.1.2.2 参照）。

エビナクマブ 5 mg/kg IV 群において投与中止に至った非重篤な AE は頭痛及び発疹であり、プラセボ群では、カルシウム欠乏、関節痛、筋肉痛、頭痛及びそう痒症であった（すべて 1 例で発現、Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643 DBTP Post-text Listing 16.2.7.3a）。エビナクマブ 15 mg/kg IV 群において投与中止に至った非重篤な TEAE はみられなかった。

治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した被験者の詳細な叙述を Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643 DBTP Section 8 に記載する。

2.4.1.1.1.2.　治験薬との関連がある有害事象

多くの TEAE は治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。エビナクマブ群全体で計 7 例（9.6%）［5 mg/kg IV 群で 3 例（8.3%）及び 15 mg/kg IV 群で 4 例（10.8%）］、及びプラセボ群で 3 例（9.1%）に治験薬との関連ありと判断された TEAE が発現した（Table 9; Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643 DBTP Post-text Table 14.7.1.5a も参照）。いずれのエビナクマブ群においても 2 例以上で報告された、投与との関連のある TEAE はなかった。

Table 9:　Number (%) of Patients with Related TEAEs by Primary SOC and PT - DBTP - Double-blind Safety Analysis Set (R1500-CL-1643)

Primary System Organ Class Preferred Term	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 at least one related TEAE	3 (9.1%)	3 (8.3%)	4 (10.8%)	7 (9.6%)
眼障害	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
視力障害	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
胃腸障害	1 (3.0%)	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
下痢	1 (3.0%)	0	0	0
悪心	0	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (2.8%)	1 (2.7%)	2 (2.7%)
疲労	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)

Primary System Organ Class Preferred Term	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)
免疫系障害	0	0	2 (5.4%)	2 (2.7%)
アナフィラキシー反応	0	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
薬物過敏症	0	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
代謝および栄養障害	1 (3.0%)	0	0	0
カルシウム欠乏	1 (3.0%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.0%)	0	0	0
関節痛	1 (3.0%)	0	0	0
筋肉痛	1 (3.0%)	0	0	0
神経系障害	2 (6.1%)	0	0	0
頭痛	2 (6.1%)	0	0	0
傾眠	1 (3.0%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
鼻閉	0	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
皮膚および皮下組織障害	1 (3.0%)	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
そう痒症	1 (3.0%)	0	0	0
発疹	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)

DB, 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 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 group.
Source: Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643 DBTP Post-text Table 14.7.1.5a

2.4.1.1.2.　R1500-CL-1643 試験、二重盲検投与期間における死亡及び重篤な有害事象の説明

2.4.1.1.2.1.　死亡

本試験の DBTP において死亡例はいなかった（Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643 DBTP Post-text Tables 14.7.2.1a, 14.7.2.2a）。

2.4.1.1.2.2.　重篤な有害事象

本試験の DBTP において、試験治療下で発現した SAE はエビナクマブ群全体で 8 例（11.0%）［5 mg/kg IV 群で 2 例（5.6%）及び 15 mg/kg IV 群で 6 例（16.2%）］及びプラセボ群で 1 例（3.0%）に報告された。すべての PT は、いずれかの投与群において 1 例のみの報告であった。

エビナクマブ 5 mg/kg IV 群では、1 例に心血管疾患の既往歴を反映する冠動脈疾患の SAE が発現し、1 例に腱断裂、高血圧性脳症及び失神の SAE が発現した。この被験者は、失神及びコントロール不良の高血圧の既往歴があり、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 IV 群では、末梢動脈疾患の既往のある被験者 1 例に末梢動脈閉塞性疾患の SAE、1 例に落馬事故が原因の脛骨骨折の SAE、1 例に心血管疾患の既往歴を反映する冠動脈疾患の SAE、1 例に神経膠芽細胞腫の SAE、1 例にアナフィラキシー反応の SAE、1 例に心房細動の SAE（当該被験者の心血管の既往歴を反映）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の SAE が発現した。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は、本事象の発現直前に投与された併用薬のメロキシカムに関連するとみなされた。メロキシカムの中止により本事象は消失した。

プラセボ群では、1 例に労作性呼吸困難の SAE が発現した。これは当被験者の心血管疾患の既往歴を反映するものであった。

以上の SAE のうち、エビナクマブ 15 mg/kg IV 群の被験者に発現した冠動脈疾患は、治験薬の中断に至り、神経膠芽細胞腫及びアナフィラキシー反応は治験薬の中止に至った。他のすべての SAE は、被験者が治験薬の投与を継続している間に消失した。冠動脈疾患及び神経膠芽細胞腫は、報告時点で回復していなかった（Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643 DBTP Post-text Tables 14.7.2.3a, 14.7.2.4a, 14.7.2.5a, 14.7.2.6a, 14.7.2.7a 及び Post-text Listing 16.2.7.2a）。

治験薬と関連ありと判断された唯一の SAE は、アナフィラキシー反応の TEAE であった。エビナクマブ 15 mg/kg IV 群に無作為化された 1 例に、治験薬の 2 回目の投与中にアナフィラキシー反応が発現した。注入開始から 5 分以内に、被験者はめまいを発現し、動悸、胸部圧迫感、手足のピリピリ感、息切れ、そう痒、熱感及び嗜眠を伴った。被験者は明らかな顔面の潮紅があり、胸部の発赤がみられた。血圧（BP）は 78/57、脈拍数は 90 であった。注入は中止され、横臥した後 5 分以内に気分が改善した。注入が中止されてから 11 分後にバイタルサインは BP 115/87、脈拍数 81 に改善した。30 分以内に BP 138/91、脈拍数 79 となった。そう痒が継続したため、Benadryl（ジフェンヒドラミン）が経口投与された。注入中止から 1 時間後、BP 115/86、脈拍数 79 となった。被験者は医療機関にさらに 2 時間留まり、その後治験担当医師により帰宅を許可された。本事象は同日に消失したと判断された。治験薬の投与は永続的に中止された。治験担当医師は本事象を、中等度で、治験薬との関連ありと判断した。

本試験の DBTP における SAE の一覧を Module 2.7.4 Appendix 3 に示し、SAE が発現したすべての被験者の詳細な叙述を Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643 DBTP Section 8 に記載する。

2.5. R1500-CL-1643 試験の非盲検投与期間（評価資料）

2.5.1. R1500-CL-1643 試験の非盲検投与期間の概要

治験の標題：最大耐量の脂質改善療法を受けているにもかかわらず難治性高コレステロール血症を有する患者を対象として、エビナクマブの異なる用量及び投与方法の安全性及び有効性を評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験

開発の相：第 2 相

治験実施施設数及び実施国数：本試験は、欧州、アフリカ、アジア、北米及びオーストラリアの 15 カ国において 38 の治験実施施設にて実施した。

治験期間：最終の OLTP からのデータ－2017 年 11 月 10 日（最初の被験者の初回来院日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（IV 投与群の最後の被験者の最終来院日）

方法：本試験は、原発性高コレステロール血症（HeFH 又は臨床的な ASCVD の既往を有する non-HeFH）と診断され、最大耐量の安定した LMT を受けているにもかかわらず、臨床的な ASCVD の既往のある患者においては LDL-C 値が 70 mg/dL（1.81 mmol/L）以上、又は臨床的な ASCVD の既往のない患者においては LDL-C 値が 100 mg/dL（2.59 mmol/L）以上である患者を対象に、エビナクマブを複数の用量で SC 及び IV 投与し評価する、第 2 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定試験であった。

本試験は 4 期［グループ A（SC 投与群）］又は 5 期［グループ B（IV 投与群）］で構成された：導入期間［基礎治療としての LMT がスクリーニング前に一定でなかった患者、PCSK9 阻害薬による治療をまだ受けていなかった患者、又は基礎治療としての LMT が最適化されていなかった患者］、2 週間のスクリーニング期間、SC 投与群を対象とした 16 週間の二重盲検投与期間、又は IV 投与群を対象とした 24 週間の二重盲検投与期間、IV 投与群のみを対象とした約 48 週間の非盲検投与期間、及び治験薬の最終投与後 24 週間の追跡調査期間。

エビナクマブの有効性は、試験期間を通して事前に規定した時点での臨床検査で得た脂質値により評価した。

全体的な安全性は、試験期間を通して事前に規定した時点で行われた TEAE、身体検査、バイタルサイン、ECG 及び安全性に関連する臨床検査のモニタリング／評価により評価した。

第 1 段階の解析（IV 投与群、グループ B）：

第 1 段階の解析の結果は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ日までの 24 週間の DBTP における主要及び副次的有効性評価項目の最終解析で構成されており、Section 2.5 に要約する。

OLTP 解析（IV 投与群、グループ B）：

第 3 段階の解析は、グループ B の被験者について本試験の終了時点で実施し、OLTP 及び追跡調査期間におけるグループ B のすべての被験者の最終安全性解析から構成された。グループ B の被験者に対するこの解析の結果は、本項の中で提示する。

SC 投与群（グループ A）：

エビナクマブの申請予定の投与経路は IV 投与であるため、グループ A の被験者についての詳細な成績は本申請から除外し、本項及び前述の Section 2.5 の概要には含めていない。

被験者数（計画時及び解析時）：IV 投与群（グループ B）において予定した被験者数は 108 例であった。

OLTP におけるすべての被験者の最終的な内訳を示す。計 109 例を無作為化し、DBTP で治験薬を投与した。計 96 例が OLTP に非盲検（OL）でエビナクマブ 15 mg/kg の IV 投与を受け、したがって非盲検 SAF に含まれた。CRF の情報から、計 88 例（91.7%）が OLTP を完了した。OLTP の早期中止の理由は、同意撤回［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 が原因で OLTP を完了しなかった。計 96 例中 92 例（95.8%）が OLTP において治験薬投与を受け、本試験を完了した。

診断並びに主な選択基準及び除外基準：本試験集団は、最大耐量の LMT を受けているにもかかわらず高コレステロール血症が持続する原発性高コレステロール血症（HeFH、又は臨床的な ASCVD の既往を有する non-HeFH）の 18～80 歳の男女患者から構成された。持続性の高コレステロール血症は、臨床的な ASCVD の既往を有する患者では LDL-C 値が 70 mg/dL（1.81 mmol/L）以上、臨床的な ASCVD の既往のない患者では LDL-C 値が 100 mg/dL（2.59 mmol/L）以上と定義した。試験集団の約 25%においてベースラインの LDL-C 値が 100 mg/dL（2.59 mmol/L）以上であることを目標とし、LDL-C 値が 130 mg/dL（3.37 mmol/L）以上の患者を最低でも 25%組み入れるために最善を尽くした。各用量群に適切な HeFH 被験者数を確保するために、無作為化にあたっては各用量群内で HeFH と non-HeFH を 2：1 に層別化した（それぞれ 24 例、12 例）。基礎治療としての LMT には、最大耐量の安定したスタチン、及び安定した PCSK9 阻害薬が含まれた。スタチン投与を受けていない HeFH 患者は、筋肉症状のため 2 種類以上のスタチンに対する忍容性がないことが確認されている場合には参加が認められた。スタチンに対する忍容性がない理由について、緊張や外傷が原因の症状ではなく、疼痛、痛み、虚弱又は痙攣など、スタチンによる治療を開始すると症状が発現又は悪化し、中止すると症状が消失する、筋骨格関連の症状が原因である必要があった。

治験薬の用量及び投与方法：適格性が確認された被験者は、まずグループ B に組み入れた。グループ B への組み入れが完了した時点で、被験者をグループ A に組み入れた。組み入れた被験者は Day 1（ベースライン）に無作為化され、以下の投与を受けた：

グループ A（SC 投与群）

- エビナクマブ 300 mg SC QW、又は
- エビナクマブ 300 mg SC Q2W（プラセボと交互に隔週投与）、又は
- エビナクマブ 450 mg SC QW、又は
- プラセボ SC QW 投与

グループ B（IV 投与群）

- エビナクマブ 5 mg/kg IV Q4W、又は
- エビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W、又は
- プラセボ IV Q4W 投与

DBTP 後、グループ B のすべての被験者が OLTP に移行し、エビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W 投与を受けた。

治験薬の投与期間：グループ A の DBTP は 16 週間であり、追跡調査期間は 23 週間であった。グループ B については、DBTP が 24 週間、OLTP が 48 週間、追跡調査期間が 20 週間であった。

目的、estimand／評価項目及び統計手法

以下に示す目的及び評価項目／estimand は、エビナクマブの 2 用量群（15 mg/kg 又は 5 mg/kg の IV 投与）又は対応するプラセボを評価した 24 週間の DBTP 試験のもので、Section 2.4 にて前述したとおりである。本 OLTP のみに該当する個別の目的はない。前述のとおり、本概要は最終的な OLTP 及び追跡投与期間［すなわち、2017 年 11 月 10 日（最初の被験者の初回来院日）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（IV 投与群における最後の被験者の最終来院日）］のデータを示す。OLTP のデータについて正式な検定は実施していない。

目的	評価項目	統計解析
主要		
• 最大耐用量の LMT を受けているにもかかわらず、難治性高コレステロール血症を有する原発性高コレステロール血症患者（HeFH 又は臨床的な ASCVD の既往のある non-HeFH 患者）を対象に、エビナクマブを 16 週間投与後の LDL-C の低下をプラセボと比較し、評価する。難治性高コレステロール血症は、臨床的な ASCVD の既往のある患者については LDL-C 70 mg/dL（1.81 mmol/L）以上、臨床的な ASCVD の既往のない患者については LDL-C 100 mg/dL（2.59 mmol/L）以上と定義した。	• ITT estimand（投与及びその後の治療への遵守状況にかかわらず、すべての LDL-C 値と定義）を用いた、ITT 解析対象集団におけるベースラインから Week 16 までの LDL-C 計算値の変化率	• MMRM 法
副次的		
• 原発性高コレステロール血症患者を対象に、エビナクマブが他の脂質パラメータ（Apo B、non-HDL-C、TC、Lp(a)、TG、Apo CIII）及び総 ANGPTL3 に与える用量反応作用を評価すること。	• ベースラインから Week 16 までの Apo B の変化率（ITT estimand） • ベースラインから Week 16 までの non-HDL-C の変化率（ITT estimand） • ベースラインから Week 16 までの TC の変化率（ITT estimand）	• 正規分布を示すと予想される連続型副次的評価項目（TG 及び Lp(a)以外］は主要評価項目と同一の MMRM モデルを用いて解析した。 • 非正規分布を示すと予想される連続型有効性副次的評価項目［TG 及び Lp(a)］はロバスト回帰モデル（すなわち、M 推定量のオプションを伴う

目的	評価項目	統計解析
	• Week 16 時点で LDL-C の計算値が 30%以上低下した被験者の割合（ITT estimand） • Week 16 時点で LDL-C の計算値が 50%以上低下した被験者の割合（ITT estimand） • ベースラインから Week 16 までの TG の変化率（ITT estimand） • ベースラインから Week 16 までの Lp(a)の変化率（ITT estimand） • Week 16 時点で LDL-C の計算値が 50 mg/dL（1.30 mmol/L）未満であった被験者の割合（ITT estimand） • ベースラインから Week 24 までの LDL-C 計算値、Apo B、non-HDL-C、TC、TG 及び Lp(a)の変化率（IV で治験薬投与を受けた被験者のみに適用された）（ITT estimand） • 事前に規定された検体採取時点における血清中の総 ANGPTL3 濃度	ROBUSTREG SAS プロシジャ）を用いて解析した。 • 二値の有効性副次的有効性評価項目は、層別ロジスティック回帰（SAS ロジスティックプロシジャの階層オプションを使用）を用いて解析した。 • PD 解析対象集団に基づく記述統計
• 原発性高コレステロール血症を有する患者を対象にエビナクマブの SC 及び IV 投与の安全性及び忍容性を評価すること	• 試験治療下で発現した有害事象の発現率	• TEAE が 1 件以上発現した被験者数（%）
• 原発性高コレステロール血症を有する患者を対象に血清中のエビナクマブの血中濃度を評価すること	• 規定された検体採取時点での血清中総エビナクマブ濃度	• PK 解析対象集団に基づく記述統計
• 抗エビナクマブ抗体の発現可能性を評価すること	• 各時点で採取、分析した検体の ADA ステータス（陽性又は陰性）、抗体価及び NAb ステータス	• ADA 解析対象集団に基づく記述統計

結果及び結論の要約

OL SAF の 96 例（88.1%）を対象に有効性を評価した。

OLTP 全体集団（96 例）のデータに加え、DBTP で割り付けられた群に従った安全性データも提示する：

- DBTP でプラセボの投与を受け、OLTP でエビナクマブ 15 mg/kg の投与を受けた被験者 31 例：以後「DB プラセボ」とする
- DBTP でエビナクマブ 5 mg/kg の投与を受け、OLTP でエビナクマブ 15 mg/kg の投与を受けた被験者 32 例：以後「DB エビナクマブ 5 mg/kg」とする
- DBTP でエビナクマブ 15 mg/kg の投与を受け、OLTP でも引き続きエビナクマブ 15 mg/kg の投与を受けた被験者 33 例：以後「DB エビナクマブ 15 mg/kg」とする

人口統計学的特性及びベースライン特性：

96 例のうち、44 例が男性、52 例が女性であった。被験者の大多数（81.3%）が 65 歳未満であった。ベースライン時の年齢の平均（SD）は 54.4 歳（11.31）であり、年齢範囲は 27～76 歳、年齢中央値は 55.0 歳であった。

被験者は主に白人［86 例（89.6%）］で、非ヒスパニック系又は非ラテン系［86 例（89.6%）］であった。体重の平均（SD）は 81.5kg（13.62）で、BMI の平均（SD）は 28.7kg/m^2（4.62）であった。

全体として、OLTP の被験者の 82.3%が試験登録時に HeFH と診断されており（遺伝子基準又は臨床基準に基づく）、17.7%が臨床的 ASCVD の既往を有する non-HeFH と診断されていた。高コレステロール血症の診断からの経過期間の平均は 10.60 年であった。

ベースライン時の LDL-C 計算値の平均（SD）は 145.9mg/dL（55.19）［3.8mmol/L（1.43）］であった。ほとんどの被験者（81.2%）の LDL-C 値が 100 mg/dL（2.59 mmol/L）以上であり、被験者の約 50%の LDL-C 値が 130 mg/dL（3.37 mmol/L）以上であった。

曝露：

治験薬の全体的な平均投与遵守率は高かった。OLTP における投与回数の平均（SD）は 11.41 回（1.593）で、治験薬曝露期間の平均（SD）は 45.82 週間（6.428）であった。OLTP における最低投与回数は 2 回、最短曝露期間は 8.1 週間であった。

有効性の結果：

本概要には、IV 投与群全体（グループ B の被験者）の有効性の最終的な累積結果である OLTP 解析（有効性及び安全性の評価）を記述し、20 週間の追跡調査期間の終了時までのデータを含めた。

OL SAF の 96 例（88.1%）を対象に有効性を評価した。ベースラインの脂質パラメータの値は、DBTP における治験薬の初回投与前の最後の値と定義した。

全体として、LDL-C への効果について、OLTP におけるエビナクマブ 15 mg/kg の投与は、DBTP においてエビナクマブ 15 mg/kg を投与した被験者でみられた効果と一致した：

- エビナクマブ 15 mg/kg を継続した被験者は、DBTP でみられた LDL-C の低下効果が持続し、ベースラインから Week 72 までの低下率の平均値（SD）は 42.96%（29.488）であった。
- エビナクマブ 5 mg/kg からエビナクマブ 15 mg/kg に切り替えた被験者は、LDL-C の低下効果が DBTP でみられた効果と比較して増大し、ベースラインから Week 72 までの低下率の平均値（SD）は 49.89%（23.326）であった。
- プラセボからエビナクマブ 15 mg/kg に切り替えた被験者は、OLTP での LDL-C の低下効果が OLTP に他の群で認められた効果と一致し、ベースラインから Week 72 までの低下率の平均値（SD）は 43.80%（32.906）であった。

OL 全体集団において、エビナクマブの投与によりベースラインから Week 72 までに LDL-C 値の低下が認められ、絶対低下量の平均値（SD）は 72.2 mg/dL（55.42）［1.871 mmol/L（1.4346）］であり、45.50%（28.746）の低下率に相当した（77 例）。追跡調査期間 4 週目（FU-W4）までの LDL-C 低下効果の持続が DB エビナクマブ群全体［-31.06（37.519）］及び DB プラセボ群［-20.05（52.438）］で認められたが、OLTP でエビナクマブ 15 mg/kg の投与を継続した被験者で最も顕著であり、追跡調査期間の 20 週を超えて持続した［-22.39（74.804）］。

OL 全体集団における他の脂質パラメータでも同程度の低下が認められた：

- エビナクマブの投与によりベースラインから Week 72 までに Apo B の低下が認められ、平均値（SD）は 45.6 mg/dL（30.26）［0.456 g/L（0.3026）］であった。これは 37.99%（22.121）の低下率に相当した（75 例）。
- エビナクマブの投与によりベースラインから Week 72 までに non-HDL-C の低下が認められ、平均値（SD）は 87.7 mg/dL（54.98）［2.271 mmol/L（1.4236）］であった。これは 48.44%（23.183）の低下率に相当した（77 例）。
- エビナクマブの投与によりベースラインから Week 72 までに TC の低下が認められ、平均値（SD）は 101.2 mg/dL（56.75）［2.621 mmol/L（1.4699）］であった。これは 42.56%（17.491）の低下率に相当した（77 例）。
- エビナクマブの投与によりベースラインから Week 72 までに空腹時 TG の低下が認められ、平均値（SD）は 77.6 mg/dL（47.74）［0.877 mmol/L（0.5395）］［低下中央値 68.5

mg/dL（0.770 mmol/L）］であった。これは 53.75%（17.484）の低下率に相当した（76 例）。

- エビナクマブの投与によりベースラインから Week 72 までに Lp(a) の低下が認められ、平均値（SD）は 8.17 nmol/L（24.276）（低下中央値 4.00 nmol/L）であった。これは 13.10%（29.159）の低下率に相当した（75 例）。
- エビナクマブの投与によりベースラインから Week 72 までに HDL-C の低下が認められ、平均値（SD）は 13.5 mg/dL（12.31）［0.350 mmol/L（0.3190）］であった。これは 23.83%（19.797）の低下率に相当した（77 例）。
- エビナクマブの投与によりベースラインから Week 72 までに Apo A1 の低下が認められ、平均値（SD）は 44.5 mg/dL（23.31）［0.445 g/L（0.2331）］であった。これは 28.01%（13.199）の低下率に相当した（74 例）。
- エビナクマブの投与によりベースラインから Week 72 までに Apo B/Apo A1 比の低下が認められ、平均値（SD）は 0.105（0.2826）であった。その結果、Week 72 時点での比平均値（SD）は 0.656（0.2990）であった（75 例）。
- エビナクマブの投与によりベースラインから Week 72 までに Apo CIII の低下が認められ、平均値（SD）は 7.436 mg/dL（3.0847）［0.07436 g/L（0.030847）］であった。これは 70.85%（20.033）の低下率に相当した（74 例）。

HDL-C 及び Apo B/Apo A1 比を除く脂質パラメータの変化から、OLTP においてエビナクマブ 15 mg/kg の投与を継続した被験者は DBTP で認められた効果が持続したこと、エビナクマブ 5 mg/kg からエビナクマブ 15 mg/kg に切り替えた被験者は、試験開始当初からエビナクマブ 15 mg/kg を投与した被験者においてみられた程度まで脂質低下効果の幅が増大したこと、プラセボからエビナクマブ 15 mg/kg に切り替えた被験者は OLTP において他群の被験者と一致した効果が得られたことが示された。

安全性の結果：

本概要には、IV 投与群全体（グループ B の被験者）の安全性の最終的な累積データを記述し、20 週間の追跡調査期間終了時までのデータを含めた。ベースライン値は、DBTP において治験薬の初回投与前の最後に得られた利用可能な測定値と定義した。本最終 OLTP 解析の安全性成績は、R1500-CL-1643 試験の DBTP の CSR の主要解析で認められた成績と概ね同等であった。安全性の新たなシグナルは認められなかった。

<u>有害事象</u>

エビナクマブの忍容性は概ね良好で、OLTP でみられた TEAE の臨床検査パラメータ、又は AESI に臨床的に重要な差は認められなかった。

OLTP において、78 例（81.3%）に 1 件以上の TEAE が発現した。死亡に至った TEAE が発現した被験者はいなかった。9 例（9.4%）に 1 件以上の重篤な TEAE が発現した。SAE はすべて消失／回復したと報告され、治験薬との関連はないと判断された。TEAE が原因で投与中止に至った被験者はいなかった（Table 10）。

Table 10:　Overview of Adverse Events During the OLTP (R1500-CL-1643)

	DB Placebo IV Q4W (N=31)	DB Evinacumab 5 mg/kg IV Q4W (N=32)	DB Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=33)	DB All Evinacumab (N=65)	Total (N=96)
Patients with any TEAE	25 (80.6%)	25 (78.1%)	28 (84.8%)	53 (81.5%)	78 (81.3%)
Patients with at least one serious TEAE	4 (12.9%)	3 (9.4%)	2 (6.1%)	5 (7.7%)	9 (9.4%)
Patients with at least one TEAE resulting in discontinuation of treatment	0	0	0	0	0
Patients with any TEAE resulting in death	0	0	0	0	0

TEAE: Treatment-emergent adverse event. DB=Double-blind period treatment received.
Note: Safety data presented according to the original treatment assignment in the DBTP (DB Placebo IV Q4W, DB Evinacumab 5 mg/kg IV Q4W, DB 15 mg/kg IV Q4W) groups, and for the overall OLTP population (Total OL Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W).

最も多く（5%以上）に報告された PT は以下のとおりであった：上咽頭炎（12 例、12.5%）、尿路感染（11 例、11.5%）、頭痛（10 例、10.4%）、インフルエンザ様疾患（8 例、8.3%）、上気道感染（8 例、8.3%）、胸痛（5 例、5.2%）、疲労（5 例、5.2%）、関節痛（5 例、5.2%）、背部痛（5 例、5.2%）。OLTP において、計 4 例（4.2%）に治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された TEAE が 1 件以上発現した：

- DB プラセボ群の 1 例に、OL のエビナクマブの 4 回目の投与（Day 255）後に、治験薬との関連ありと判断された、中等度の非重篤な低比重リポ蛋白増加が発現した。当該被験者のベースラインの LDL-C 値は 121 mg/dL（3.13 mmol/L）であった。LDL-C 値は Week 36 時点で 232 mg/dL（6.01 mmol/L）であった。本事象は、84 日後の Week 48 時点で回復／消失した［105 mg/dL（2.72 mmol/L）］。治験薬の投与に対する変更は行われなかった。
- DB エビナクマブ 5 mg/kg 群の 1 例に、OL での初回投与後、Day 169 に軽度の軟便及び排便回数増加の非重篤な事象が発現し、治験薬との関連ありと判断された。いずれの事象もデータカットオフ時点で消失しており、治験薬に対する変更は行われなかった。
- DB エビナクマブ 15 mg/kg 群の 1 例に、非重篤な事象である倦怠感が発現し（Day 309 に 1 回、Day 337 に 1 回）、これは注入に伴う反応とみなされた。

- DB エビナクマブ 15 mg/kg 群の 1 例に、非重篤な事象である軽度のインフルエンザ様疾患が発現した（Day 180 に 1 回、Day 203 に 1 回発現）。OL エビナクマブは、Day 169 及び Day 197 に投与した。いずれの事象も 4 日以内に消失し、治験薬の投与に対する変更は行われなかった。

OLTP 中に発現した TEAE の大多数について、重症度は軽度又は中等度に分類された。計 6 例の（6.3%）に 1 件以上の重度の TEAE が発現した。いずれの事象も治験薬との関連はなく、すべて回復／消失した。

特に注目すべき有害事象

OLTP 中に重篤な AESI は報告されず、エビナクマブの投与は安全性上の懸念と関連はなかった。

- 詳細な評価のために別の医師による診察を要するアレルギー反応事象が発現した被験者はいなかった。
- 一般的なアレルギー事象も SMQ により評価した。計 4 例（4.2%）の被験者に一般的なアレルギー反応が発現した。DB エビナクマブ 5 mg/kg 群の 2 例（6.3%）に一般的なアレルギーの TEAE である皮膚炎及び口腔内潰瘍形成が発現した。DB エビナクマブ 15 mg/kg 群の 2 例（6.1%）に、OLTP 中に一般的なアレルギーの TEAE であるそう痒症が発現した。すべての事象の重症度は軽度で、治験担当医師によりエビナクマブとの関連はないと判断された。一般的なアレルギーの TEAE はいずれも重篤ではなく、治験薬の投与中止には至らなかった。計 3 例（3.1%）に注入に伴う反応の TEAE が発現した：
  - DB エビナクマブ 5 mg/kg 群の 1 例（3.1%）に、非盲検投与の初回投与中に疲労の TEAE が発現した。本事象は軽度で、消失し、エビナクマブとの関連なしと判断された。
  - DB エビナクマブ 15 mg/kg 群の 1 例（3.0%）に、OL エビナクマブの 6 回目及び 7 回目の投与中に軽度の倦怠感の TEAE が 2 回発現した。2 回とも 2 日後に消失し、エビナクマブとの関連ありと判断された。
  - DB エビナクマブ 15 mg/kg 群の 1 例（3.0%）に、OL エビナクマブの 8 回目の投与後に軽度の疼痛の TEAE が発現した。この疼痛は 19 日後に消失し、治験薬投与に対する変更は行われなかった。本事象は治験担当医師によりエビナクマブとの関連なしと判断された。
- OLTP 中に、追加の処置や神経科医による診察に至った神経系の TEAE が発現した被験者はいなかった。
- 5 例（6.0%）が、NOD の基準を満たした。これは、SAP に規定した MedDRA 用語の分類（エビナクマブ 5 mg/kg 群の 1 例）、又は臨床検査値［2 時点の空腹時血糖が 126

mg/dL（7.0 mmol/L）以上、又は 2 時点以上の HbA1c 値が 6.5%以上］（4 例）のいずれかに基づいていた。しかし、OLTP では NOD に関連する TEAE の新たな報告はなかった。

- DB プラセボ群の 1 例に、空腹時血糖 126 mg/dL（7.0 mmol/L）以上が 2 回以上確認された。当該被験者の空腹時血糖は、Week 48 時点で 106 mg/dL（5.9 mmol/L）、Week 60 時点で 111 mg/dL（6.2 mmol/L）、Week 92 時点で 88 mg/dL（4.9 mmol/L）であった。HbA1c 値は正常なままであった。SAP の定義により、この被験者はベースライン時点で既往歴に糖尿病がないため NOD の基準を満たすが、ベースライン時の空腹時血糖はすでに高値であった［129 mg/dL（7.2 mmol/L）］。
- DB エビナクマブ 5 mg/kg 群の 1 例で、空腹時血糖 126 mg/dL（7.0 mmol/L）以上が 2 回以上確認された。この被験者のベースラインの空腹時血糖は 123 mg/dL（6.8 mmol/L）であり、HbA1C は 5.7%であった。空腹時血糖の PCSV は、Week 72 時点［127 mg/dL（7.0 mmol/L）］と Week 76 時点［148 mg/dL （8.2 mmol/L）］で記録された。Week 72 時点の HbA1c は 6.3%であった。Week 84 時点の最終試験評価時点で、当該被験者の空腹時血糖は 120 mg/dL（6.7 mmol/L）であった。
- DB エビナクマブ 5 mg/kg 群の 1 例で、ベースライン時に 5.7%であった HbA1c が、次に予定された Week 36 時点の評価時点で 6.3%に上昇した。Week 72 時点の最終 HbA1c 測定時まで上昇が継続した（6.5%）。空腹時血糖はベースラインで 86 mg/dL であり、すべての時点で正常範囲内のままであった。治験担当医師は、軽度の 2 型糖尿病の PT を報告、これを治験薬との関連なしと判断した。本事象に対して是正措置は行われなかった。
- DB エビナクマブ 15 mg/kg 群の 1 例で、空腹時血糖 126 mg/dL（7.0 mmol/L）以上が 2 回以上確認された。Week 36 時点で、空腹時血糖は 129 mg/dL（7.2 mmol/L）であり、Week 48 と Week 56 の間の規定外来院時には 134 mg/dL（7.4 mmol/L）であった。HbA1c は引き続き正常であった。カットオフ日前の最終評価時点（Week 84）で、当該被験者の空腹時血糖は 91 mg/dL（5.1 mmol/L）であった。
- DB プラセボ群からの 1 例で、HbA1c 6.5%以上が 2 回以上確認された。当被験者のベースライン値は 6.2%であった。DBTP 中は HbA1c の評価は実施されなかったが、OLTP の Week 48 及び Week 60 時点では、HbA1c は両時点とも 6.5%であり、Week 72 時点では 6.6%であった。Week 92 の EOS 時点では 6.5%であった。ベースラインの空腹時血糖は 98 mg/dL（正常範囲：60～115 mg/dL）であり、Week 92 時点の試験終了時の値が 153 mg/dL であったことを除き、すべての評価は正常範囲内のままであった。

- ベースラインで糖尿病であった 12 例のうち、1 例（DB エビナクマブ 15 mg/kg 群）が、新たな糖尿病治療薬を開始したため、糖尿病合併症のカテゴリーに該当するとみなされた。当被験者は Day 221 にメトホルミン 500 mg 1 日 2 回（BID）を開始した。
- DB プラセボ群の糖尿病の既往のある 1 例（1.1%）で、事前に規定された HbA1c の PCSV に該当する臨床検査値の異常が OLTP 中に発現した。当該被験者の HbA1c は DBTP のベースラインの 6.4%から、Week 48 時点では 8.3%まで上昇した。ベースラインの空腹時血糖は 130 mg/dL（7.2 mmol/L）であり、すべての来院時点で高値であった［範囲：Week 28 時点の 140 mg/dL（7.8 mmol/L）～Week 32 時点の 244 mg/dL（13.5 mmol/L）］。糖尿病の増悪は TEAE として報告された。OLTP の Week 28 頃に、当該被験者はリラグルチドの投与を開始した。本試験前に開始し、試験期間中を通して継続した他の治療薬は、Novolog［インスリン アスパルト（遺伝子組換え）］、Lantus［インスリン グラルギン（遺伝子組換え）］及びセマグルチドであった。OLTP 中に報告された HbA1c の PCSV には、Week 36 時点の 8.1%、Week 48 時点の 8.3%、Week 60 時点及び Week 72 時点で 7.4%、並びに Week 84 時点の 6.6%が含まれた。
- 全体として、高血糖を示す PCSV が発現したのは 10 例（10.4%）であった。ほとんどの被験者（6 例）で、上昇は孤発の一過性のものであり、次の来院時には正常範囲内に戻った。
- 20 例（20.8%）に SOC が筋骨格系および結合組織障害である TEAE が報告された。2 例以上に発現した PT は、関節痛、背部痛、筋肉痛、変形性脊椎症、及び腱障害であった。1 例における関節滲出液の SAE を除き、筋肉に関連する事象は非重篤であり、大多数が軽度／中等度であった。治験薬の投与中止に至った事象はなかった。
- 5 例で、事前に規定された PCSV に該当する CK の臨床検査値の異常が発現した：
  - DB プラセボ群の 1 例に、重量挙げによる ULN の 10 倍を上回る CK 上昇が発現した（Week 60 時点で 11288 U/L）。当該被験者はこの上昇により、血中クレアチンホスホキナーゼ増加の TEAE であるとされた。CK 値は Week 72 時点でベースライン値（262 U/L）に戻った。
  - DB プラセボ群の 1 例で CK の上昇が ULN の 10 倍を上回った（Week 76 時点で 2274 U/L）。この上昇は TEAE（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）として報告されが、治験担当医師によりエビナクマブとの関連ありとは判断されなかった。1 週間後、CK 値は 158 U/L に低下しており、TEAE は消失していた。
  - DB エビナクマブ 5 mg/kg 群 1 例に、運動とアミノ酸サプリメントの服用による CK 値の ULN の 5～10 倍の上昇がみられた（Week 44 時点で 1462 U/L）。Week 60 時点に CK はベースライン前の値（228 U/L）に戻っていた。

– DB エビナクマブ 15 mg/kg 群の 1 例に、CK 値の ULN の 5～10 倍の上昇がみられた（Week 28 時点で 1074 U/L）。治験担当医師によると、当該被験者のベースラインの CK 値は激しい運動のため高く、DBTP を通して高値のままであった。Week 84 の最終評価時点で当該被験者の CK 値は 576 U/L であった。

– DB エビナクマブ 15 mg/kg 群の 1 例に、CK 値の ULN の 5～10 倍の上昇がみられた（Week 76 時点で 1704 U/L）。Week 92 の最終評価時点で当該被験者の CK 値は 258 U/L であった。

臨床検査パラメータ及びその他の安全性評価

肝機能パラメータには、アルカリホスファターゼ、ALT、AST 及びビリルビンが含まれた。OLTP 中の各パラメータの経時的な平均値は、正常範囲内のままであった。

肝機能パラメータについては、4 例で、事前に規定した PCSV に該当する臨床検査値の異常を示した。

– DB エビナクマブ 5 mg/kg IV 群からの被験者 1 例で AST 値が上昇した（ULN の 3 倍超かつ ULN の 5 倍以下、及び ULN の 3 倍以下）。当該被験者のベースライン値は 21 U/L（正常範囲：9～34 U/L）であり、DBTP 中の値は、Day 16／Week 2 の 1 回の高値［61 U/L（ULN の 1.8 倍）］を除き、すべて正常値の範囲内であった。この被験者は、OLTP 中に ULN を超える高値が複数回発生し、ピーク値は Day 532／Week 76 の 113 U/L（ULN の 3.3 倍）であった。Week 84 時点の最終評価では 60 U/L であった。ALT は、DBTP 及び OLTP のすべての来院時点で正常範囲内であった。AST 上昇について、既知又は疑われる原因は報告されなかった。

– DB エビナクマブ 15 mg/kg 群の 1 例でビリルビンが上昇した。当該被験者のベースライン値は 1.41 mg/dL（正常範囲：0.10～1.10 mg/dL）に上昇しており、DBTP 及び OLTP の複数の来院時点で ULN を上回って継続的に上昇し、ピーク値 Week 48 時点では 1.86 mg/dL（ULN の 1.7 倍）であった。その後の値は正常値の範囲内であった。AST 及び ALT はすべての試験来院時で正常値であった。本事象の既知又は疑われる原因は報告されなかった。

– DB プラセボ群からの 1 例でベースラインの ALT が 73 U/L（正常範囲：6～41 U/L）に上昇しており、DBPT 及び OLTP の各試験来院時点で ULN を上回る高値を示し、ピーク値は Day 433／Week 60 の 175 U/L（ULN の 4.3 倍）であった。同様に、AST もベースラインで 46 U/L（正常範囲：9～34 U/L）に上昇しており、DBTP 及び OLTP の各試験来院時点で ULN を上回る高値のままであり、ピーク値は Day 422／Week 60 時点の 91 U/L（ULN の 2.7 倍）であった。この ALT 及び AST の上昇は、TEAE として Day 478 にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、及び Day 480 にア

スパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が報告された。いずれの事象の重症度も軽度であり、治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。両事象とも消失／回復した。本 TEAE 又は AST/ALT 異常値の既知又は疑われる原因は報告されなかった。

– DB プラセボ群の 1 例では、ベースラインの AST 値が 23 U/L（正常範囲：9～34 U/L）であり、その後 1 回の来院時に AST 値の上昇がみられた（Week 60 時点：147 U/L）。DBTP の他のすべての来院時の AST は正常範囲内であった。同時に、この被験者では、重量挙げによる血中クレアチンホスホキナーゼ増加の TEAE が発現した。AST の増加については、TEAE としての報告はされなかった。次の来院時（Week 72）には、AST は正常（20 U/L）であった。

心血管イベント（動悸の SAE）が 1 例で発現し、虚血による冠動脈血行再建術の実施が積極的に判断された。治験担当医師は、本事象を治験薬との関連ありとは判断しなかった。

ベースラインの QTcF が 500 msec 未満であった DB エビナクマブ 5 mg/kg 群の 2 例及び DB プラセボ群の 1 例において、QTcF 間隔が 500 msec 以上の延長を示した。この変化は、治験担当医師により臨床的に重要とは判断されなかった。

経時的なバイタルサイン（DBP、SBP、脈拍、呼吸数、体重及び体温）の変化は投与群間で同様であり、バイタルサインに傾向はみられなかった。

薬物動態の結果：

DBTP 中にプラセボ又は 5 mg/kg IV Q4W を投与していた被験者では、OLTP レジメン下で 15 mg/kg IV Q4W を 3 回投与後に、総エビナクマブ及び総 ANGPTL3 濃度が定常状態に達した。一方、DBTP 中にエビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W を投与していた被験者では、OLTP を通して定常状態が維持された。投与が行われない追跡調査期間中ではエビナクマブ濃度の低下が認められ、エビナクマブの既知の標的介在性クリアランス及び非線形薬物動態と一致した。

エビナクマブを 15 mg/kg IV Q4W で投与した被験者に、OLTP における明らかな濃度－反応関係は認められず、これは標的に対する薬剤の飽和的な結合と一致した。このことから、本集団において 15 mg/kg IV Q4W で達成したよりも高い曝露によって、意味のある、より大きな LDL-C 又は TG 反応が達成されることはない可能性が示唆された。

OLTP で、試験治療下で発現した ADA が検出された被験者はいなかった。DBTP では、2 例で低抗体価の試験治療下で発現した ADA が検出され、そのうち 1 例は NAb 検査陽性であった。免疫原性が陽性であったことが、OLTP にこれらの被験者におけるエビナクマブの薬物動態又は LDL-C 及び TG の反応プロファイルに影響を及ぼしたとは考えられなかった。

OLTP においてエビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W を投与した被験者に対するエビナクマブの薬物動態及び総 ANGPTL3 濃度は、DBTP と概ね一致した。

免疫原性：

OLTP で、試験治療下で発現した ADA が検出された被験者はいなかった。

結論：

有効性

- エビナクマブ 15 mg/kg IV 投与の有効性は Week 72 まで持続し、ベ―スラインからの LDL-C 値の平均低下率は 45.5%であった。脂質パラメータのベースライン値は、DBTP の治験薬の初回投与前に得られた最後の値と定義した。
- OLTP 中のエビナクマブ投与による LDL-C 値の低下は、DBTP でどの投与群に無作為化されていたかにかかわらず、一貫していた。
- Apo B、non-HDL-C、TC、空腹時 TG、Lp(a)、HDL-C、Apo CIII のベースラインからの平均変化率を含め、他のすべての脂質パラメータでも低下が認められた。

安全性

- 48 週間の OLTP からの安全性データのレビュー後、エビナクマブの安全性プロファイルは、DBTP でみられたプロファイルと引き続き一致し、新たな安全性上のシグナルは認められなかった。
- OLTP に、78 例（81.3%）に TEAE が 1 件以上発現した。OL エビナクマブ全体集団の 5%超に報告された PT は以下のとおりであった：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%）、背部痛（5.2%）。
- 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 に 9 例（9.4%）に 1 件以上の SAE が発現した。いずれの SAE も回復／消失と報告され、治験薬とは関連なしと判断された。
- 3 例に注入に伴う反応が発現し、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、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、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などの安全性上の懸念のいずれとも関連はなかった。
- 安全性に関する臨床検査、バイタルサイン及び ECG 検査のレビューから、エビナクマブに関連する臨床的に重要な変化は認められなかった

薬物動態／免疫原性

- 追加の 48 週間の PK 及び免疫原性の結果のレビュー後、OLTP においてエビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W 投与を受けた被験者のエビナクマブの薬物動態及び総 ANGPTL3 濃度は、DBTP と一致した。

2.5.1.1. R1500-CL-1643 試験、非盲検投与期間の安全性評価

2.5.1.1.1. R1500-CL-1643 試験、非盲検投与期間における有害事象及び治験薬との関連がある有害事象

2.5.1.1.1.1. 有害事象

OLTP 中、78 例（81.3%）に 1 件以上の TEAE が発現した。OLTP に発現した試験治療下で発現した AE を Table 11 に要約する。OLTP 全体で、最も多く（5%以上）報告された PT は以下のとおりである：上咽頭炎（12 例、12.5%）、尿路感染（11 例、11.5%）、頭痛（10 例、10.4%）、インフルエンザ様疾患（8 例、8.3%）、上気道感染（8 例、8.3%）、胸痛（5 例、5.2%）、疲労（5 例、5.2%）、関節痛（5 例、5.2%）、背部痛（5 例、5.2%）。

Table 11: Number (%) of Patients with TEAEs by Primary SOC and PT – OLTP –Open-label Safety Analysis Set (R1500-CL-1643)

Primary System Organ Class Preferred Term	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 at least one TEAE	25 (80.6%)	25 (78.1%)	28 (84.8%)	78 (81.3%)
血液およびリンパ系障害	1 (3.2%)	0	0	1 (1.0%)
赤血球増加症	1 (3.2%)	0	0	1 (1.0%)
心臓障害	1 (3.2%)	2 (6.3%)	1 (3.0%)	4 (4.2%)
心房細動	1 (3.2%)	0	1 (3.0%)	2 (2.1%)
動悸	0	1 (3.1%)	1 (3.0%)	2 (2.1%)
徐脈	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (3.2%)	0	0	1 (1.0%)
耳および迷路障害	0	0	1 (3.0%)	1 (1.0%)
耳痛	0	0	1 (3.0%)	1 (1.0%)
眼障害	1 (3.2%)	2 (6.3%)	0	3 (3.1%)
ドライアイ	1 (3.2%)	0	0	1 (1.0%)
眼刺激	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
硝子体浮遊物	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
胃腸障害	6 (19.4%)	7 (21.9%)	6 (18.2%)	19 (19.8%)
下痢	0	3 (9.4%)	1 (3.0%)	4 (4.2%)
歯痛	2 (6.5%)	1 (3.1%)	1 (3.0%)	4 (4.2%)

Primary System Organ Class Preferred Term	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)
消化不良	1 (3.2%)	0	2 (6.1%)	3 (3.1%)
腹痛	1 (3.2%)	1 (3.1%)	0	2 (2.1%)
下腹部痛	1 (3.2%)	1 (3.1%)	0	2 (2.1%)
胃食道逆流性疾患	1 (3.2%)	1 (3.1%)	0	2 (2.1%)
悪心	0	1 (3.1%)	1 (3.0%)	2 (2.1%)
腹部不快感	1 (3.2%)	0	0	1 (1.0%)
上腹部痛	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
慢性胃炎	1 (3.2%)	0	0	1 (1.0%)
軟便	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
排便回数増加	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
消化管運動障害	1 (3.2%)	0	0	1 (1.0%)
血便排泄	0	0	1 (3.0%)	1 (1.0%)
口腔内潰瘍形成	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (25.8%)	6 (18.8%)	8 (24.2%)	22 (22.9%)
インフルエンザ様疾患	1 (3.2%)	3 (9.4%)	4 (12.1%)	8 (8.3%)
胸痛	3 (9.7%)	1 (3.1%)	1 (3.0%)	5 (5.2%)
疲労	3 (9.7%)	2 (6.3%)	0	5 (5.2%)
倦怠感	0	1 (3.1%)	1 (3.0%)	2 (2.1%)
疼痛	0	1 (3.1%)	1 (3.0%)	2 (2.1%)
発熱	0	1 (3.1%)	1 (3.0%)	2 (2.1%)
無力症	1 (3.2%)	0	0	1 (1.0%)
胸部不快感	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
悪寒	0	0	1 (3.0%)	1 (1.0%)
肝胆道系障害	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
胆嚢ポリープ	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
感染症および寄生虫症	15 (48.4%)	19 (59.4%)	18 (54.5%)	52 (54.2%)
上咽頭炎	5 (16.1%)	4 (12.5%)	3 (9.1%)	12 (12.5%)
尿路感染	2 (6.5%)	6 (18.8%)	3 (9.1%)	11 (11.5%)
上気道感染	2 (6.5%)	3 (9.4%)	3 (9.1%)	8 (8.3%)
気管支炎	0	3 (9.4%)	1 (3.0%)	4 (4.2%)
胃腸炎	0	2 (6.3%)	2 (6.1%)	4 (4.2%)
コロナウイルス感染	2 (6.5%)	1 (3.1%)	0	3 (3.1%)
インフルエンザ	1 (3.2%)	0	2 (6.1%)	3 (3.1%)
口腔ヘルペス	1 (3.2%)	2 (6.3%)	0	3 (3.1%)
気道感染	0	0	3 (9.1%)	3 (3.1%)
副鼻腔炎	1 (3.2%)	2 (6.3%)	0	3 (3.1%)
膀胱炎	2 (6.5%)	0	0	2 (2.1%)
耳感染	1 (3.2%)	1 (3.1%)	0	2 (2.1%)
鼻炎	0	1 (3.1%)	1 (3.0%)	2 (2.1%)
カンピロバクター感染	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
ウイルス性胃腸炎	1 (3.2%)	0	0	1 (1.0%)
ウイルス性消化管感染	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)

Primary System Organ Class Preferred Term	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)
歯肉炎	1 (3.2%)	0	0	1 (1.0%)
単純ヘルペス	0	0	1 (3.0%)	1 (1.0%)
帯状疱疹	1 (3.2%)	0	0	1 (1.0%)
喉頭炎	0	0	1 (3.0%)	1 (1.0%)
骨髄炎	0	0	1 (3.0%)	1 (1.0%)
肺炎	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
扁桃炎	0	0	1 (3.0%)	1 (1.0%)
歯膿瘍	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.2%)	7 (21.9%)	2 (6.1%)	10 (10.4%)
挫傷	0	2 (6.3%)	0	2 (2.1%)
処置による疼痛	0	1 (3.1%)	1 (3.0%)	2 (2.1%)
足関節部骨折	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
節足動物咬傷	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
上顆炎	0	0	1 (3.0%)	1 (1.0%)
転倒	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
手骨折	1 (3.2%)	0	0	1 (1.0%)
筋損傷	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
皮膚裂傷	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
熱傷	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
歯牙破折	0	0	1 (3.0%)	1 (1.0%)
外傷性関節炎	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
臨床検査	6 (19.4%)	1 (3.1%)	3 (9.1%)	10 (10.4%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (6.5%)	0	1 (3.0%)	3 (3.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.2%)	0	0	1 (1.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.2%)	0	0	1 (1.0%)
血圧上昇	0	0	1 (3.0%)	1 (1.0%)
心拍数不整	1 (3.2%)	0	0	1 (1.0%)
肝機能検査値上昇	1 (3.2%)	0	0	1 (1.0%)
低比重リポ蛋白増加	1 (3.2%)	0	0	1 (1.0%)
体重減少	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
体重増加	0	0	1 (3.0%)	1 (1.0%)
尿中白血球陽性	1 (3.2%)	0	0	1 (1.0%)
代謝および栄養障害	3 (9.7%)	4 (12.5%)	1 (3.0%)	8 (8.3%)
糖尿病	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
高カルシウム血症	1 (3.2%)	0	0	1 (1.0%)
高カリウム血症	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
低カリウム血症	0	0	1 (3.0%)	1 (1.0%)
鉄欠乏	1 (3.2%)	0	0	1 (1.0%)
2型糖尿病	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
ビタミンB群欠乏	1 (3.2%)	0	0	1 (1.0%)

Primary System Organ Class Preferred Term	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)
ビタミンD欠乏	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
筋骨格系および結合組織障害	6 (19.4%)	10 (31.3%)	4 (12.1%)	20 (20.8%)
関節痛	3 (9.7%)	2 (6.3%)	0	5 (5.2%)
背部痛	2 (6.5%)	3 (9.4%)	0	5 (5.2%)
筋肉痛	2 (6.5%)	1 (3.1%)	0	3 (3.1%)
変形性脊椎症	1 (3.2%)	0	1 (3.0%)	2 (2.1%)
腱障害	0	1 (3.1%)	1 (3.0%)	2 (2.1%)
関節炎	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
線維筋痛	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
側腹部痛	1 (3.2%)	0	0	1 (1.0%)
出血性関節症	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
椎間板障害	0	0	1 (3.0%)	1 (1.0%)
関節滲出液	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
関節腫脹	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
筋痙縮	1 (3.2%)	0	0	1 (1.0%)
筋骨格系胸痛	0	0	1 (3.0%)	1 (1.0%)
筋骨格痛	1 (3.2%)	0	0	1 (1.0%)
筋骨格硬直	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
頚部痛	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
変形性関節症	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
骨粗鬆症	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
四肢痛	1 (3.2%)	0	0	1 (1.0%)
乾癬性関節症	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
肩回旋筋腱板症候群	0	0	1 (3.0%)	1 (1.0%)
脊柱管狭窄症	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
斜頚	1 (3.2%)	0	0	1 (1.0%)
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）	1 (3.2%)	2 (6.3%)	1 (3.0%)	4 (4.2%)
膀胱新生物	1 (3.2%)	0	0	1 (1.0%)
メラノサイト性母斑	0	0	1 (3.0%)	1 (1.0%)
皮膚有棘細胞癌	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
移行上皮癌	1 (3.2%)	0	0	1 (1.0%)
腟癌	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
神経系障害	5 (16.1%)	5 (15.6%)	6 (18.2%)	16 (16.7%)
頭痛	4 (12.9%)	2 (6.3%)	4 (12.1%)	10 (10.4%)
頚動脈狭窄	1 (3.2%)	0	0	1 (1.0%)
頚髄神経根障害	0	0	1 (3.0%)	1 (1.0%)
浮動性めまい	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
感覚鈍麻	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
反射減弱	0	0	1 (3.0%)	1 (1.0%)
錯感覚	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
痙攣発作	1 (3.2%)	0	0	1 (1.0%)

Primary System Organ Class Preferred Term	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)
精神障害	2 (6.5%)	3 (9.4%)	1 (3.0%)	6 (6.3%)
不安	0	2 (6.3%)	1 (3.0%)	3 (3.1%)
不眠症	1 (3.2%)	2 (6.3%)	0	3 (3.1%)
うつ病	1 (3.2%)	1 (3.1%)	0	2 (2.1%)
腎および尿路障害	1 (3.2%)	1 (3.1%)	0	2 (2.1%)
排尿困難	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
血尿	1 (3.2%)	0	0	1 (1.0%)
生殖系および乳房障害	0	0	2 (6.1%)	2 (2.1%)
乳房痛	0	0	1 (3.0%)	1 (1.0%)
骨盤痛	0	0	1 (3.0%)	1 (1.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (12.9%)	4 (12.5%)	3 (9.1%)	11 (11.5%)
咳嗽	1 (3.2%)	2 (6.3%)	0	3 (3.1%)
鼻閉	2 (6.5%)	1 (3.1%)	0	3 (3.1%)
呼吸困難	1 (3.2%)	0	1 (3.0%)	2 (2.1%)
口腔咽頭痛	0	2 (6.3%)	0	2 (2.1%)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	1 (3.0%)	1 (1.0%)
咽喉乾燥	0	0	1 (3.0%)	1 (1.0%)
肺塞栓症	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
鼻漏	1 (3.2%)	0	0	1 (1.0%)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (6.3%)	3 (9.1%)	5 (5.2%)
そう痒症	0	0	2 (6.1%)	2 (2.1%)
皮膚炎	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
斑状出血	0	0	1 (3.0%)	1 (1.0%)
乾癬	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
血管障害	1 (3.2%)	1 (3.1%)	1 (3.0%)	3 (3.1%)
深部静脈血栓症	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
高血圧	1 (3.2%)	0	0	1 (1.0%)
高血圧クリーゼ	0	0	1 (3.0%)	1 (1.0%)

DB, Double-blind period treatment received; IV, intravenous; OLTP, Open-label Treatment Period; 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 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 group.
Note: Safety data presented according to the original treatment assignment in the DBTP (DB Placebo IV Q4W, DB Evinacumab 5 mg/kg IV Q4W, DB 15 mg/kg IV Q4W) groups, and for the overall OLTP population (Total OL Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W).
Source: Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643 OLTP Post-text Table 14.7.1.4b

投与中止に至った有害事象

本試験の OLTP 中に、治験薬の永続的な投与中止に至った TEAE が発現した被験者はいなかった（Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643 OLTP Post-text Table 14.7.2.8b, Post-text Table 14.7.2.9b）。

2.5.1.1.1.2.　治験薬との関連がある有害事象

OLTP 中に発現した TEAE の大多数について、治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。計 4 例（4.2%）に、治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された TEAE が 1 件以上発現した（Table 12; Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643 OLTP Post-text Table 14.7.1.5b, Post-text Listing 16.2.7.1b も参照）。2 例以上に報告された治験薬との関連のある TEAE はなかった。4 例で発現した治験薬に関連する TEAE の要約は Section 2.5.1 に記載する。

Table 12:　Number (%) of Patients with Related TEAEs by Primary SOC and PT – OLTP – Open-label Safety Analysis Set (R1500-CL-1643)

Primary System Organ Class Preferred Term	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 at least one related TEAE	1 (3.2%)	1 (3.1%)	2 (6.1%)	4 (4.2%)
胃腸障害	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
軟便	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
排便回数増加	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2 (6.1%)	2 (2.1%)
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (3.0%)	1 (1.0%)
倦怠感	0	0	1 (3.0%)	1 (1.0%)
臨床検査	1 (3.2%)	0	0	1 (1.0%)
低比重リポ蛋白増加	1 (3.2%)	0	0	1 (1.0%)

DB, Double-blind period treatment received; IV, intravenous; OLTP, Open-label Treatment Period; 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 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 group.
Note: Safety data presented according to the original treatment assignment in the DBTP (DB Placebo IV Q4W, DB Evinacumab 5 mg/kg IV Q4W, DB 15 mg/kg IV Q4W) groups, and for the overall OLTP population (Total OL Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W).
Source: Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643 OLTP Post-text Table 14.7.1.5b

2.5.1.1.2. R1500-CL-1643 試験、非盲検投与期間における死亡及び重篤な有害事象の説明

2.5.1.1.2.1. 死亡

本試験の OLTP に死亡は発現しなかった（Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643 OLTP Post text Tables 14.7.2.1b, 14.7.2.2b）。

2.5.1.1.2.2. 重篤な有害事象

本試験の OLTP 中、計 9 例（9.4%）に 1 件以上の SAE が発現した（Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643 OLTP Post-text Tables 14.7.2.3b, 14.7.2.4b）：

- DB プラセボ群の 4 例（12.9%）に以下の SAE が発現した：心房細動及び移行上皮癌（1 例）、消化管運動障害（1 例）、コロナウイルス感染（1 例）、並びに頚動脈狭窄（1 例）。
- DB エビナクマブ 5 mg/kg 群の 3 例（9.4%）に以下の SAE が発現した：胆嚢ポリープ（1 例）、関節滲出液（1 例）、肺塞栓症（1 例）。
- DB エビナクマブ 15 mg/kg 群の 2 例（6.1%）に以下の SAE が発現した：心房細動、動悸及び呼吸困難（1 例）、並びに胸痛（1 例）

すべての SAE は回復／消失と報告され、治験薬との関連なしと判断された（Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643 OLTP Post-text Table 14.7.2.5b, Post-text Listing 16.2.7.2b）。これらの SAE のいずれも治験薬の永続的な投与中止には至らなかった（Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643 OLTP Post-text Listing 16.2.7.2b）。

本試験の OLTP 中に発現した SAE の一覧を Module 2.7.4 Appendix 3 に示す。本試験の OLTP に SAE が発現したすべての患者の詳細な叙述は Module 5.3.4.2 R1500-CL-1643 OLTP Section 8 に記載する。

2.6. R1500-CL-1629 試験の二重盲検投与期間（評価資料）

2.6.1. R1500-CL-1629 試験の二重盲検投与期間の概要

治験の標題：ホモ接合体家族性高コレステロール血症患者を対象として、エビナクマブの有効性及び安全性を評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

開発の相：第 3 相

PIP 番号：EMEA002298-PIP01-17

治験実施施設数及び実施国数：本試験は、欧州、アジア（日本を含む）、北米及びオーストラリアの 11 カ国において、30 の治験実施施設で行われた

治験期間：本試験は 2018 年 1 月 18 日に開始された。有効性の主要有効性評価項目及び副次的有効性評価項目（Week 24 まで）、及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終来院）のカットオフ日までの安全性とその他の結果の最終解析結果を提示する。安全性解析は、解析時点までに収集及び検証したすべての安全性データについて行った。本試験の OLTP の結果については別の報告書で提示する。

方法：本試験は次の期間で構成された：最長 8 週間の導入期間（HoFH のジェノタイピングが必要な被験者、及び基礎治療の LMT がスクリーニング前に安定していない、アフェレシスの設定及び／又はスケジュールがスクリーニング前少なくとも 8 週間安定していない被験者のために設けた）、2 週間のスクリーニング期間、24 週間の DBTP、24 週間の OLTP、及びオプションである長期非盲検 R1500-CL-1719 試験に移行しない被験者では治験薬の最終投与後 24 週間の追跡調査期間。

被験者を 2:1 の割合で、エビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W 投与群、又は対応するプラセボの IV Q4W 投与群に無作為化し、Day 1 に投与開始した。無作為化はアフェレシスの実施有無（あり、なし）によって層別化し、アフェレシスにより起こりうる脂質パラメータの変動を緩和した。また、無作為化は地域［日本、その他の国（ROW）］によって層別化し、日本人患者に対する投与群割り付けのバランスをとった。DB 下での治験薬の最終投与は Week 20 に行った。DBTP 完了後、すべての被験者が 24 週間の OLTP に移行して、非盲検下でエビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W が投与された。

エビナクマブの有効性は、試験期間を通してあらかじめ規定した時点で臨床検査を行い、脂質パラメータを測定して評価した。全体的な安全性は、あらかじめ規定した時点で TEAE、身体検査、ECG 及び安全性に関連する臨床検査値のモニタリングを行って評価した。抗エビナクマブ抗体が検出される可能性も評価した。

被験者数（計画時及び解析時）：

無作為化する予定被験者数は約 57 例であり、実際に無作為化した被験者数は 65 例であった。

有効性解析対象集団は ITT 集団及び mITT 集団とし、いずれにも無作為化した 65 例全員（100.0%）を含めた。

二重盲検安全性解析対象集団（DB SAF）には、65 例全員を含めた。

PK 解析対象集団には、65 例を含めた。

ADA 解析対象集団には、65 例を含めた。

診断並びに主な選択基準及び除外基準：

試験対象集団は主に、遺伝子基準又は臨床的基準に基づいて HoFH と診断された 18 歳以上の男女患者で構成された。欧州の一部の国では、12 歳以上の青年患者も参加可能であった。

過去に忍容性の問題があった、治療反応性をほとんど又は全く示さないなどの理由が記録されている場合を除き、最大耐量でのスタチン、エゼチミブの連日投与や PCSK9 阻害薬（エボロクマブ又はアリロクマブ）投与などが被験者に求められた。LMT には、LDL アフェレシスなど、その他の脂質低下療法も含まれる可能性があった。

治験薬の用量及び投与方法：

治験薬はエビナクマブ 15 mg/kg 又は対応するプラセボであり、Q4W で IV 投与した。

治験薬の投与期間：

DBTP は 24 週間で、初回投与はベースライン時（Day 1）、最終投与は Week 20 に行った。OLTP は 24 週間であり、別に報告する。

目的、estimand／評価項目、統計手法、及び結果

本報告書に記載する目的及び estimand／評価項目の一覧を以下に示す。

目的	estimand／評価項目	統計解析	結果
主要	有効性の主要評価項目		
本試験の主要目的は、エビナクマブ 15 mg/kg を HoFH 患者に IV 投与したときの 24 週間投与後の LDL-C の低下を、プラセボとの比較により示すことであった。	• LDL-C 計算値のベースラインから Week 24 までの変化率 主要評価項目の定義は以下のとおりである：100×（Week 24 時点の LDL-C 計算値－ベースライン時の LDL-C 計算値）／ベースライン時の LDL-C 計算値（ITT estimand）	MMRM 法	エビナクマブ群（LS 平均値-47.1%）においてプラセボ群（LS 平均値 1.9%）と比較して、Week 24 時点の LDL-C 計算値が統計学的に有意に低下した。 プラセボ群との LS 平均値の差は-49%であった（$p < 0.0001$）。この低下は、ベースラインから Week 24 までの LDL-C の絶対変化量の平均値として 132.1 mg/dL に相当する。
副次的	有効性の主な副次的評価項目		
HoFH 患者を対象にエビナクマブ 15 mg/kg を IV 投与したときの、他の脂質パラメータ（Apo B、non-HDL-C、TC）に対する影響を評価すること。	• ベースラインから Week 24 までの Apo B の変化率（ITT estimand） • ベースラインから Week 24 までの non-HDL-C の変化率（ITT estimand） • ベースラインから Week 24 までの TC の変化率（ITT estimand）	正規分布を示すと予想される二次連続変数（TG 及び Lp(a)以外の脂質パラメータ）は、主要評価項目と同一の MMRM モデルを用いて解析した。	各評価項目を達成し、ITT 集団におけるベースラインから Week 24 までのこれらパラメータの変化率について、プラセボ群と比較してエビナクマブ群では統計学的に有意に低下した。
LDL-C 目標値の達成に対するエビナクマブの効果を評価すること。	• Week 24 時点で LDL-C 計算値が 30%以上低下した被験者の割合、及び 50%以上低下した被験者の割合（ITT estimand）	二値の有効性副次的評価項目は、層別ロジスティック回帰（SAS ロジスティックプロシジャの階層オプションを使用）を用いて解析した。	各評価項目を達成し、ITT 集団におけるベースラインから Week 24 までのこれらのパラメータの変化率について、プラセボ群と比較し

	• Week 24 時点で LDL-C が 100 mg/dL（2.59 mmol/L）未満になった被験者の割合（ITT estimand）		てエビナクマブ群で統計学的に有意に低下した。
アフェレシス療法の適格性に対するエビナクマブの影響を評価すること（ドイツ及び米国のアフェレシス基準を使用）。	• Week 24 時点で、EU のアフェレシス適格性基準（German Apheresis Working Group を参照）に合致した被験者の割合（ITT estimand） • Week 24 時点で、米国のアフェレシス適格性基準［米国脂質協会の脂質アフェレシス基準を参照］に合致した被験者の割合（ITT estimand）	二値の有効性副次的評価項目は、層別ロジスティック回帰（SAS ロジスティックプロシジャの階層オプションを使用）を用いて解析した。	米国又は EU のアフェレシス適格性基準に合致した被験者の割合に関するレスポンダー解析では、エビナクマブ群において良好な成績であり、エビナクマブ投与によりアフェレシスの必要性が最小化される可能性が示唆された。 階層検定では、この差は統計的有意には至らなかった。

結果及び結論の要約

無作為化され治験薬が投与された 65 例中 64 例（98.5%）が 24 週間の DBTP を完了した。プラセボ群の 1 例（1.5%）は治験薬の投与を 1 回受けた後、同意を撤回し、試験を早期に終了した。死亡に至った TEAE 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。重篤な TEAE（SAE）がエビナクマブ群の 2 例（4.5%）で 1 事象ずつ発現した。

プラセボ群の被験者 1 例で、DBTP の Week 20 来院時に誤ってエビナクマブが投与された。この被験者の安全性データはエビナクマブ群に含めて解析したため、安全性解析対象集団の被験者数は、プラセボ群は 22 例から 21 例に減少し、エビナクマブ群は 43 例から 44 例に増加した。

人口統計学的特性及びベースライン特性：

計 65 例（ベースライン時の平均年齢は 41.7 歳）を 2:1 の割合（エビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W 投与 43 例、プラセボ IV Q4W 投与 22 例）で無作為化した。人種別では白人が多くを占め［48 例（73.8%）］、非ヒスパニック系又は非ラテン系の被験者が多かった［58 例（89.2%）］。アジア系被験者については、日本からは 10 例の（15.4%）が参加した。体重の平均（SD）は 72.7kg（20.57）、BMI の平均（SD）は 25.6 kg/m^2（5.80）であった。2 例（各投与群で 1 例）が青年患者であった。全体として投与群間に有意差はなかった。エビナクマブ群には 65 歳以上の被験者が 8 例（18.6%）いたが、プラセボ群の被験者は全て 65 歳未満であった。そのため、65 歳未満と 65 歳以上の人口統計学的特性については不均等であった（$p = 0.0436$）。

本試験では、LDL 受容体（LDLR）の状態にかかわらずすべての HoFH 患者を含めたため、ヌル／ヌル変異［LDLR 又は LDLR アダプタータンパク 1（LDLRAP1）に変異があり LDLR 活性がほとんどない（15%未満）と定義］を有する被験者、及びネガティブ／ネガティブ変異［LDLR 又は LDLRAP1 に未成熟終止コドン、フレームシフト、スプライス部位の変化、大小の挿入／欠失、及びコピー数多型（CNV）などの変異があり、両 LDLR 対立遺伝子が LOF に至ると予想されると定義］を有する被験者も含まれていた。

LDLR 対立遺伝子又は LRLDAP1 対立遺伝子がヌル／ヌル変異に分類された被験者は 21 例（32.3%）、ネガティブ／ネガティブ変異に分類された被験者は 12 例（18.5%）であった。ヌル／ヌル変異又はネガティブ／ネガティブ変異と判断された被験者はヌル／ヌル変異又はネガティブ／ネガティブ変異を有していない被験者及び試験全体集団と比べ、ベースライン時の LDL-C 計算値の平均値が高く、それぞれ 311.5 mg/dL（8.07 mmol/L）と 289.4 mg/dL（7.50 mmol/L）であった。

曝露：

平均曝露量と曝露期間は投与群間で全般的に一致しており、エビナクマブ群では 24.1 週間にわたり 5.95 回の投与、プラセボ群では 22.8 週間にわたり 5.62 回の投与が行われた。投与が中断された被験者は、エビナクマブ群で 3 例、プラセボ群で 2 例であった。

有効性の結果：

主要評価項目

プラセボ群の 1 例（4.5%）は Week 2 に同意を撤回し試験を早期中止したため、この被験者の Week 24 時点の LDL-C 計算値は得られなかった。MMRM モデルにより、この欠測値を考慮した。

エビナクマブ投与により、ベースラインから Week 24 までの LDL-C 計算値の変化率は統計的に有意に低下した。エビナクマブによる LDL-C の低下はベースライン後の初回測定時点である Week 2 でみられ、低下は 24 週間の DBTP を通して持続した。

感度分析の結果も主要解析の結果と一致した。

副次的評価項目

1. ITT 解析に基づくと、ベースラインから Week 24 までの Apo B の LS 平均値は、エビナクマブ群（-41.4%）においてプラセボ群（-4.5%）よりも統計的に有意に低下した（$p < 0.0001$）。
2. ITT 解析に基づくと、ベースラインから Week 24 までの non-HDL-C の LS 平均値は、エビナクマブ群（-49.7%）においてプラセボ群（2.0%）よりも統計的に有意に低下した（$p < 0.0001$）。
3. ITT 解析に基づくと、ベースラインから Week 24 までの TC の LS 平均値は、エビナクマブ群（-47.4%）においてプラセボ群（1.0%）よりも統計的に有意に低下した（$p < 0.0001$）。
4. ITT 解析に基づくと、Week 24 時点での LDL-C 計算値が 30%以上低下した被験者の割合は、エビナクマブ群（83.7%）においてプラセボ群（18.2%）よりも有意に高かった（$p < 0.0001$）。
5. ITT 解析に基づくと、Week 24 時点での LDL-C 計算値が 50%以上低下した被験者の割合は、エビナクマブ群（55.8%）においてプラセボ群（4.5%）よりも有意に高かった（$p = 0.0028$）。
6. ITT 解析に基づくと、LDL-C 計算値のベースラインから Week 24 までの LS 平均値は、エビナクマブ群［-134.7 mg/dL（-3.48 mmol/L）］においてプラセボ群［-2.6 mg/dL（-0.07 mmol/L）］よりも統計的に有意に低下した［$p < 0.0001$］。
7. ITT 解析に基づくと、Week 24 時点で米国のアフェレシス適格性基準に合致した被験者の割合は、エビナクマブ群（7.0%）においてプラセボ群（22.7%）よりも低かった（$p = 0.0845$）。
   注：統計的有意性には達しなかったため、この評価項目において統計的仮説検定は終了した。
8. ITT 解析に基づくと、LDL-C が 100 mg/dL（2.59 mmol/L）未満になった被験者の割合は、エビナクマブ群（46.5%）においてプラセボ群（22.7%）よりも高かった（$p = 0.0203$）。この評価項目の検定前に統計的仮説検定が終了したため、p 値は名目上（nominal）である。
9. ITT 解析に基づくと、EU のアフェレシス適格性基準に合致した被験者の割合は、エビナクマブ群（32.6%）においてプラセボ群（77.3%）よりも低かった（$p = 0.0004$）。この評価項目の検定前に統計的仮説検定が終了したため、p 値は名目上（nominal）である。

10. On-treatment 解析の結果は ITT 解析の結果と一致していた。

安全性の結果：

エビナクマブの忍容性は概ね良好で、TEAE（Table 13）、臨床検査パラメータ、AESI に臨床的意義のある差はなかった。

Table 13: Overview of Adverse Events During the DBTP (R1500-CL-1629)

	Placebo IV Q4W (N = 21)	**Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N = 44)**
All treatment-emergent adverse events	17 (81.0%)	29 (65.9%)
Treatment-related AEs	1 (4.8%)	5 (11.4%)
Fatal AEs	0	0
SAEs	0	2 (4.5%)
Treatment-related SAEs	0	0
AEs leading to discontinuation of IP	0	0
AEs leading to discontinuation from study	0	0

有害事象

治験担当医師が治験薬との関連があると判断した 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。治験薬との関連がある TEAE（PT 別）は、エビナクマブ群で注入部位そう痒感及び上咽頭炎（各 2 例）、プラセボ群で顔面浮腫と注入部位知覚低下（1 例で 1 件ずつ）、及びエビナクマブ群で発熱、胃腸炎、鼻出血、上気道の炎症、血管痛、筋力低下が各 1 例であった。

いずれかの群で 10%以上の被験者に TEAE が発現した SOC は、「感染症および寄生虫症」（プラセボ群で 28.6%、エビナクマブ群で 27.3%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（14.3%、20.5%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（4.8%、18.2%）、「胃腸障害」（23.8%、15.9%）、「筋骨格系および結合組織障害」（9.5%、15.9%）、「神経系障害」（23.8%、11.4%）、及び「臨床検査」（14.3%、0%）であった。

DBTP 中に発現した TEAE の大半は軽度又は中等度と分類された。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%）で自殺企図及び 1 例（2.3%）で尿路性敗血症が発現した。いずれの事象も治験薬の投与中止には至らず、回復／消失と報告された。

特に注目すべき有害事象

重篤な AESI の報告はなく、エビナクマブ投与に関連する安全性の懸念はなかった。

- 一般的なアレルギー事象が発現した被験者は合計 7 例であった［エビナクマブ群で 4 例（9.1%）、プラセボ群で 3 例（14.3%）］。いずれの事象も PT 別では 1 例のみであった。重篤及び重度な事象はなく、治験薬の投与中止に至った事象もなかった。

- エビナクマブ群で発現した注入に伴う反応（PT 別）は、注入部位そう痒感が 2 例（4.5%）、発熱、筋力低下、血管痛が各 1 例（2.3%）であり、プラセボ群では、顔面浮腫と注入部位知覚低下が各 1 例（4.8%）であった。1 例（注入部位そう痒感）のみで治験薬の投与が中断されたが、同日に再開された。注入に伴う反応はいずれも非重篤で、軽度又は中等度と分類された。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ず、いずれの例でも治験薬は完全に投与された。

- 病歴に基づきベースライン時に糖尿病の合併がない被験者［エビナクマブ群で 41 例（93.2%）、プラセボ群で 20 例（95.2%）］について、試験中の NOD を評価した。これらの被験者で DBTP 中に NOD が 1 件発現した。この被験者はエビナクマブ群で、投与後に HbA1c 6.5%以上が 2 回（Week 12 に 6.5%、Week 24 に 7.1%）、投与後に空腹時血糖 126 mg/dL（7.0 mmol/L）以上が 2 回［Week 12 に 127 mg/dL（7.0 mmol/L）、Week 24 に 142 mg/dL（7.9 mmol/L）］測定された。この被験者は登録時の病歴に糖尿病はなかったがベースライン時の HbA1c は 6.5%であり、治験薬開始前に糖尿病であったことが示唆された。

- ベースライン時に糖尿病であった被験者は、エビナクマブ群で 3 例（6.8%）、プラセボ群で 1 例（4.8%）であった。このうちエビナクマブ群の 1 例は、糖尿病悪化の TEAE のため糖尿病合併症の AESI に該当すると判断された。この被験者の HbA1c はベースラインの 6.7%から Week 12 時点では 7.3%に上昇した（その後メトホルミンが投与され Week 24 時点では HbA1c は 6.8%に低下した）。プラセボ群の 1 例は糖尿病薬の用量が変更されたため、糖尿病合併症の AESI に該当すると判断された。この被験者のインスリングラルギンが 2 IU 増量された。

- ベースラインで空腹時血糖が 126 mg/dL 未満であり DBTP 中に PCSV に該当する高血糖（126 mg/dL 以上）となった被験者は、エビナクマブ群で 2 例（4.5%）、プラセボ群で 2 例（10.0%）であった。いずれの被験者もベースライン時に糖尿病の病歴はなかった。いずれの例でも高値は孤発性かつ一過性であり、次の来院時には正常範囲内に戻った。上記のように、DBTP 中に 2 回高値がみられ NOD の定義に合致した被験者はエビナクマブ群の 1 例のみであった。

- SOC「筋骨格系および結合組織障害」に該当する TEAE が報告された被験者は、エビナクマブ群で 7 例（15.9%）、プラセボ群で 2 例（9.5%）であった。PT 別では、いずれかの投与群で 2 例以上に発現した事象はなかった。すべての筋肉関連事象は非重篤で軽度であった。プラセボ群での筋肉痛 1 例の転帰は不明であったが、この症例を除くすべての症例は回復／消失と報告された。

- ベースライン時の CK が ULN 超であり、CK についてあらかじめ定義された PCSV（US Conventional Units）に該当する臨床検査値異常が生じた被験者は 2 例であった。これら

の被験者は無症候性であり、クレアチンキナーゼ値の上昇は運動によるものと判断された。いずれの被験者も、次の来院時にはベースライン値に戻った。

臨床検査パラメータ及びその他の安全性評価

全体として、代謝パラメータ、電解質、血液学的パラメータ、腎機能パラメータ、肝機能パラメータのベースラインでの平均値はいずれも正常範囲内であり、DBTP を通して平均値は両投与群の間で概ね同様で正常範囲内で推移した。

肝機能パラメータについては、あらかじめ定義された PCSV カテゴリーに該当する臨床検査値異常が生じた被験者は、投与群全体で 5 例であった。このうちプラセボ群の 2 例（9.5%）で、関連する TEAE 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発現した。いずれの被験者もこの TEAE に関連する徴候や症状はなかった。いずれの症例でもベースライン値は正常範囲内であったが、AST は ULN の 3～5 倍となった。このうち 1 例では同時に ALT が ULN の 3～5 倍となった。いずれの TEAE も治験薬との関連はないと判断された。これら 5 例の上昇はいずれも一過性で、治験薬の投与は継続されたが、値は正常範囲に戻った。

バイタルサイン（DBP、SBP、脈拍数、呼吸数、体重、体温）は投与群間で経時的にほぼ同様に推移し、バイタルサインに特定の傾向はみられなかった。

薬物動態の結果

24 週間の DBTP 中、エビナクマブ濃度の蓄積がみられた。Week 12 以降に平均濃度が定常状態に近づいたと考えられた。アフェレシスありの被験者とアフェレシスなしの被験者を合わせて、Week 20 の平均 C_{max} は 680 mg/L、Week 24 の平均 C_{trough} は 273 mg/L であった。Week 4 と Week 24 の C_{trough} に基づくと、蓄積比は 2.9 であった。

アフェレシスありの被験者となしの被験者間で C_{max} を比較したところ、明らかな差はみられなかった。アフェレシスなしの被験者の投与前のエビナクマブ濃度と、アフェレシスをありの被験者のアフェレシス前のエビナクマブ濃度を比較したところ、明らかな差はみられず、エビナクマブの血中濃度はアフェレシスの実施有無にかかわらず概ね同程度であることが示された。

モノクローナル抗体の治療薬においては、用量を体重で補正すると、体重が増えるにつれて曝露量が増える傾向が予想されるが、総エビナクマブの平均濃度-時間プロファイルは全般的に 40 kg から 80 kg 超（42～151 kg）の体重範囲全体で概ね同様であった。エビナクマブを投与した青年 1 例（15 歳、66.5 kg）では、総エビナクマブの濃度は成人被験者で観察された濃度の範囲内であった。

ベースライン時の ANGPTL3 の濃度は約 0.1 mg/L であり、エビナクマブ群とプラセボ群の間で概ね同程度であり、アフェレシスが必要であった被験者と必要でなかった被験者の間でも概ね同程度であった。投与開始後、総 ANGPTL3 濃度はエビナクマブ群では上昇し、標的結合が示唆されたが、プラセボ群ではほぼ変化しなかった。Week 8 以降にプラトーに達したと考えられ、エビナクマブ濃度の変化に関連して、投与前のサンプルと投与終了時のサンプルとの間で総 ANGPTL3 濃度の

変動は最小となった。これらの所見から、15 mg/kg の IV 投与により標的に対する作用が最大化したことが示唆された。

アフェレシスありの被験者とアフェレシスなしの被験者間で比較すると、総 ANGPTL3 濃度はアフェレシスを使用していた被験者のほうが使用していなかった被験者よりも低かった。この差は、総エビナクマブよりも総 ANGPTL3 をより大きく除去するアフェレシスの作用によるものと考えられた。同じ理由で、投与終了時の濃度はアフェレシス前のトラフ濃度よりも低い可能性があった。

LDL-C の経時的な低下は、エビナクマブの濃度が第 2～第 4 四分位（90～540 mg/L）であった被験者の間で一貫して概ね同様であり、効果が最大となったことが示された。血清中エビナクマブ濃度が第 1 四分位であった被験者では、Week 2～24 のほぼすべての時点でベースラインからの LDL-C 低下が少ない傾向がみられた。第 1 四分位と第 2～第 4 四分位間での反応の違いは、Week 20 と Week 24 には小さくなったと考えられた。

免疫原性

DBTP 中、試験治療下で発現した又は試験治療下で増強された ADA はなかった。

結論：

有効性

- エビナクマブ群とプラセボ群との間で、LDL-C の LS 平均値の差は-49.0%（$p < 0.0001$）であった。有効性の主要解析では、エビナクマブ群（-47.1%）ではプラセボ群（1.9%）に比べ、LDL-C 計算値のベースラインから Week 24 までの変化率が統計的に有意に低下した。LS 平均値の差が 49%低下したことは、Week 24 における LDL-C 絶対変化量の LS 平均値の差として-132.1 mg/dL（3.42 mmol/L）に相当する（$p < 0.0001$）。
- 種々のレスポンダー解析［Week 24 時点で LDL-C が 30%以上低下した被験者の割合、50%以上低下した被験者の割合、LDL-C が 70 mg/dL（1.81 mmol/L）未満になった被験者の割合、100 mg/dL（2.59 mmol/L）以下になった被験者の割合］では、一貫してエビナクマブにおいてプラセボより良好な結果であった。
- エビナクマブによる LDL-C の LS 平均値の低下（LDL-C 計算値のベースラインからの変化率）は、DBTP 中のベースライン後の初回測定時点である Week 2 時点からみられ、24 週間の DBTP の間、持続した。
- ベースラインから Week 24 までの LDL-C 計算値の LS 平均値の低下がプラセボ群と比べてエビナクマブ群で大きいという主要解析で認められた全般的なパターンは、いずれのサブグループ［性別、民族、無作為化した地域（日本、ROW）、及びベースライン時の LDL-C 計算値が 130 mg/dL（3.36 mmol/L）未満と 130 mg/dL（3.37 mmol/L）以上］でもみられた。

- HoFH 患者へのエビナクマブ投与により、基礎治療の LDL-C 低下療法（スタチン、エゼチミブ、PCSK9 阻害薬、ロミタピド、LDL アフェレシスなど）にかかわらず、有意かつ臨床的意義のある LDL-C 低下がみられた。
- エビナクマブ投与により、遺伝子変異型（治療が最も困難なネガティブ／ネガティブ変異及びヌル／ヌル変異を含む）にかかわらず、LDL-C の有意かつ臨床的意義のある低下がみられた。
- 本試験で行った階層検定では、Apo B、non-HDL-C、TC の変化の 3 項目を最初の主要な副次的評価項目とした。各評価項目を達成し、ITT 集団における Week 24 時点でのこれらのパラメータのベースラインからの変化率について、プラセボ群と比較してエビナクマブ群で統計的に有意な低下を示した。
- 米国又は EU のアフェレシス適格性基準のいずれかに合致した被験者の割合についてレスポンダー解析を行ったところ、エビナクマブの結果のほうが良好であったが、統計的有意水準には至らなかった。得られたデータから、エビナクマブ投与によりアフェレシスの必要性が最小化されることが示唆されたが、結論付けることはできなかった。
- 同様に、エビナクマブ投与により TG 及び Apo CIII も低下した［p 値 < 0.05（nominal）］。

安全性

- 少なくとも 1 件の 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。死亡に至った TEAE 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。少なくとも 1 件の SAE（尿路性敗血症、自殺企図）が発現した被験者は 2 例（4.5%、いずれもエビナクマブ群）であった。いずれの SAE も治験薬との関連はないと判断された。
- エビナクマブ群で 5%以上の被験者に報告され、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。
- プラセボ群で 5%以上の被験者に報告され、エビナクマブ群より頻度が高かった TEAE（PT 別）は、頭痛、上咽頭痛、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増加、筋肉痛であった。
- エビナクマブに関連した重篤又は重度の過敏症反応はなかった。
- 注入に伴う反応は軽度から中等度で、頻度は投与群間で概ね同程度であった（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はなかった。

- エビナクマブ投与は、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 値の上昇、膵炎、神経認知事象、神経系事象、白内障、NOD、糖尿病合併症、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。
- 一般的なアレルギー事象はいずれ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なかった。
- 安全性に関する臨床検査、バイタルサイン、ECG の評価では、エビナクマブ群とプラセボ群との間に有意差はなかった。

薬物動態

- エビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W を投与したときのエビナクマブ濃度は Week 12（3 回目の投与）後に定常状態に達するまで上昇し、C_{trough} に基づいた蓄積比は約 3 であった。
- 血中エビナクマブ濃度はアフェレシスによって平均約 20%低下したが、この程度の低下が臨床的意義のある可能性はないと考えられた。
- 体重が少ないと曝露量も少なくなる傾向がみられたものの、ベースライン時の体重が異なる被験者（青年 1 例を含む）において、血中エビナクマブ濃度は概して同程度であった。
- 日本人被験者における血中エビナクマブ濃度は日本以外の国の被験者で観察された濃度の範囲内であった。その他の患者特性（抗 PCSK9 療法の併用、高用量スタチンの併用など）は、Week 24 の投与前濃度に影響を及ぼさなかった。
- 標的に対する作用は、エビナクマブ投与後に総 ANGPTL3 濃度が増加し、本試験で観察されたエビナクマブ濃度の範囲内でプラトーに達したとみられたことにより、示された。
- 濃度-反応解析では、LDL-C 低下が最大となったこと及び本試験でみられた範囲未満の曝露量では有効性が低い可能性があることが示唆された。
- エビナクマブは、併用されたロスバスタチン及びアトルバスタチンの濃度に影響を及ぼさなかった。

免疫原性

- 試験治療下で発現した ADA 反応はなかった。

2.6.1.1. R1500-CL-1629 試験、二重盲検投与期間の安全性評価

2.6.1.1.1. R1500-CL-1629 試験、二重盲検投与期間における有害事象及び治験薬との関連がある有害事象

2.6.1.1.1.1. 有害事象

少なくとも 1 件の 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。試験治療下で発現した有害事象（SOC と PT 別）を Table 14 に要約する。

全般的に、投与群間で TEAE（SOC 別及び PT 別）の頻度に大きな差はなかった。

いずれかの群で 10%以上の被験者に発現した TEAE の SOC は「感染症および寄生虫症」（プラセボで 28.6%、エビナクマブで 27.3%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（14.3%、20.5%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（4.8%、18.2%）、「胃腸障害」（23.8%、15.9%）、「筋骨格系および結合組織障害」（9.5%、15.9%）、「神経系障害」（23.8%、11.4%）、及び「臨床検査」（臨床検査所見）（14.3%、0%）であった（Table 14）。

SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」に該当する TEAE が発現した被験者は、エビナクマブ群においてプラセボ群よりも多かった（20.5% vs. 14.3%）。これは主にエビナクマブ群ではインフルエンザ様疾患の有害事象が発現した被験者が多かったためである（11.4% vs. 0%）（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.7.1.4a）。

SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に該当する TEAE が発現した被験者は、エビナクマブ群においてプラセボ群よりも多かった（18.2% vs. 4.8%）。これは主にエビナクマブ群では鼻漏が発現した被験者が多かったためである（6.8% vs. 0%）（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.7.1.4a）。

SOC「胃腸障害」に該当する TEAE が発現した被験者は、エビナクマブ群においてプラセボ群よりも少なかった（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る（4.5% vs. 9.5%）（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.7.1.4a）。

SOC「神経系障害」に該当する TEAE が発現した被験者は、エビナクマブ群においてプラセボ群よりも少なかった（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る（9.1% vs. 23.8%）（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.7.1.4a）。

Table 14: Number (%) of Patients with TEAEs by Primary SOC and PT – DBTP –Double-blind Safety Analysis Set (R1500-CL-1629)

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo IV Q4W (N=21)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=44)
Patients with at least one TEAE	17 (81.0%)	29 (65.9%)
血液およびリンパ系障害	2 (9.5%)	0
貧血	1 (4.8%)	0
リンパ節症	1 (4.8%)	0
心臓障害	1 (4.8%)	0
うっ血性心不全	1 (4.8%)	0
耳および迷路障害	1 (4.8%)	0
突発性難聴	1 (4.8%)	0
内分泌障害	1 (4.8%)	0
副甲状腺機能亢進症	1 (4.8%)	0
胃腸障害	5 (23.8%)	7 (15.9%)
齲歯	0	2 (4.5%)
下痢	1 (4.8%)	2 (4.5%)
消化不良	0	2 (4.5%)
歯痛	2 (9.5%)	2 (4.5%)
便秘	0	1 (2.3%)
悪心	1 (4.8%)	1 (2.3%)
腹痛	1 (4.8%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (14.3%)	9 (20.5%)
インフルエンザ様疾患	0	5 (11.4%)
注入部位そう痒感	0	2 (4.5%)
発熱	1 (4.8%)	2 (4.5%)
末梢腫脹	0	1 (2.3%)
胸痛	1 (4.8%)	0
顔面浮腫	1 (4.8%)	0
注入部位知覚低下	1 (4.8%)	0
末梢性浮腫	1 (4.8%)	0
感染症および寄生虫症	6 (28.6%)	12 (27.3%)
上咽頭炎	5 (23.8%)	7 (15.9%)
胃腸炎	0	2 (4.5%)
気管支炎	0	1 (2.3%)
蜂巣炎	0	1 (2.3%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (2.3%)
上気道感染	0	1 (2.3%)
尿路性敗血症	0	1 (2.3%)
尿路感染	2 (9.5%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo IV Q4W (N=21)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=44)
傷害、中毒および処置合併症	2 (9.5%)	3 (6.8%)
靭帯断裂	0	1 (2.3%)
皮膚裂傷	0	1 (2.3%)
移植血管狭窄	0	1 (2.3%)
アフェレーシス関連合併症	1 (4.8%)	0
処置による疼痛	1 (4.8%)	0
臨床検査	3 (14.3%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (9.5%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (4.8%)	0
代謝および栄養障害	0	2 (4.5%)
食欲減退	0	1 (2.3%)
糖尿病	0	1 (2.3%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (9.5%)	7 (15.9%)
関節痛	0	1 (2.3%)
背部痛	0	1 (2.3%)
筋痙縮	0	1 (2.3%)
筋力低下	0	1 (2.3%)
筋骨格系胸痛	0	1 (2.3%)
肋間筋肉痛	0	1 (2.3%)
頚部痛	0	1 (2.3%)
四肢痛	0	1 (2.3%)
筋肉痛	2 (9.5%)	0
神経系障害	5 (23.8%)	5 (11.4%)
頭痛	5 (23.8%)	4 (9.1%)
浮動性めまい	0	2 (4.5%)
坐骨神経痛	1 (4.8%)	0
精神障害	0	1 (2.3%)
自殺企図	0	1 (2.3%)
生殖系および乳房障害	0	1 (2.3%)
月経困難症	0	1 (2.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.8%)	8 (18.2%)
鼻漏	0	3 (6.8%)
咳嗽	0	2 (4.5%)
喘息	0	1 (2.3%)
鼻出血	0	1 (2.3%)
鼻閉	0	1 (2.3%)
アレルギー性鼻炎	0	1 (2.3%)

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo IV Q4W (N=21)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=44)
上気道の炎症	0	1 (2.3%)
鼻中隔弯曲	1 (4.8%)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (9.5%)	2 (4.5%)
発疹	0	1 (2.3%)
蕁麻疹	0	1 (2.3%)
皮膚炎	1 (4.8%)	0
そう痒症	1 (4.8%)	0
血管障害	1 (4.8%)	2 (4.5%)
充血	0	1 (2.3%)
血管痛	0	1 (2.3%)
高血圧	1 (4.8%)	0

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 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 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.7.1.4a

R1500-CL-1629 試験の日本人集団で、DBTP 中に 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。最も多くみられた TEAE（PT 別）は上咽頭炎であり、エビナクマブ群の 3 例（50%）、プラセボ群の 4 例（100%）でみられた（Table 15）。

Table 15: Number (%) of Patients with TEAEs by Primary SOC and PT in the Japanese Population – Double-blind Safety Analysis Set (R1500-CL-1629)

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%)

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo IV Q4W (N=4)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=6)
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%)
そう痒症	1 (25.0%)	0
血管障害	0	1 (16.7%)
血管痛	0	1 (16.7%)

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

投与中止に至った有害事象

本試験の DBTP では、AE による治験薬の投与中止はなかった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.7.2.8a）。

2.6.1.1.1.2.　治験薬との関連がある有害事象

治験担当医師が治験薬との関連があると判断した 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（Table 16; Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.7.1.5a も参照のこと）。エビナクマブ群における治験薬との関連がある TEAE は、注入部位そう痒感と上咽頭炎（各 2 例）、発熱、胃腸炎、筋力低下、鼻出血、上気道の炎症、血管痛（各 1 例）であった。プラセボ群における治験薬との関連がある TEAE は、1 例に発現した顔面浮腫と注入部位知覚低下であった。

Table 16:　Number (%) of Patients with Related TEAEs by Primary SOC and PT – DBTP – Double-blind Safety Analysis Set (R1500-CL-1629)

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo IV Q4W (N=21)	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=44)
Patients with at least one related TEAE	1 (4.8%)	5 (11.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.8%)	3 (6.8%)
注入部位そう痒感	0	2 (4.5%)
発熱	0	1 (2.3%)
顔面浮腫	1 (4.8%)	0
注入部位知覚低下	1 (4.8%)	0
感染症および寄生虫症	0	2 (4.5%)
上咽頭炎	0	2 (4.5%)
胃腸炎	0	1 (2.3%)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (2.3%)
筋力低下	0	1 (2.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (4.5%)
鼻出血	0	1 (2.3%)
上気道の炎症	0	1 (2.3%)
血管障害	0	1 (2.3%)
血管痛	0	1 (2.3%)

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 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 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Table 14.7.1.5a

治験担当医師が治験薬との関連があると判断した TEAE が発現したエビナクマブ群 5 例のうち 3 例は日本人であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Listing 16.2.7.1a）。これらの日本人で発現した関連のある TEAE（PT 別）は、発熱と血管痛（同時に発現）、及び筋力低下（治験

担当医師はいずれについても注入に伴う反応と分類）（1 例）、胃腸炎、上咽頭炎、及び鼻出血（1 例）、上咽頭炎及び上気道の炎症（1 例）であった。これらの TEAE で重篤又は重度と判断された事象はなく、治験薬の投与中止に至ったものもなかった。プラセボ群の日本人患者では、治験担当医師が治験薬との関連があると判断した TEAE はなかった。

2.6.1.1.2. R1500-CL-1629 試験、二重盲検投与期間における死亡及び重篤な有害事象の説明

2.6.1.1.2.1. 死亡

本試験の DBTP では死亡は発現しなかった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Tables 14.7.2.1a, 14.7.2.2a）。

2.6.1.1.2.2. 重篤な有害事象

DBTP では 2 件の SAE が発現し、いずれもエビナクマブ群（4.5%）であった。1 例は尿路性敗血症、1 例は自殺企図であり、いずれの被験者も日本人ではなかった（Module 2.7.4 Section 2.2.4.1.1）。いずれの SAE も治験薬の投与中止には至らず、回復／消失と報告された（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Post-text Tables 14.7.2.3a, 14.7.2.8a, Post-text Listing 16.2.7.2a）。

本試験の DBTP における SAE の一覧を Module 2.7.4 Appendix 3 に示し、各事象の叙述を Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 DBTP Section 8 に提示する。

2.7. R1500-CL-1629 試験の非盲検投与期間（評価資料）

2.7.1. R1500-CL-1629 試験の非盲検投与期間の概要

治験の標題：ホモ接合体家族性高コレステロール血症患者を対象として、エビナクマブの有効性及び安全性を評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

開発の相：第 3 相

PIP 番号：EMEA002298-PIP01-17

治験実施施設数及び実施国数：本試験は、欧州、アジア（日本を含む）、南アフリカ、北米、オーストラリアの 11 カ国において、30 の治験実施施設で行われた。

治験期間：本試験は 2018 年 1 月 18 日に開始された。試験は 24 週間のプラセボ対照 DBTP と 24 週間の単群 OLTP で構成された。第 2 段階の解析（OLTP から得た最終的な有効性と安全性の評価）の結果を提示する。解析は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータベースロック日に基づく。最後の被験者の最終来院は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。DBTP の第 1 段階の解析（有効性の主要評価項目及び副次的評価項目、安全性、その他の評価項目の最終解析）については、別の報告書で提示する。

方法：本試験は 2 部構成の試験で、目的は HoFH 患者を対象としてエビナクマブの有効性及び安全性を評価することであった。本試験は次の期間で構成された：最長 8 週間の導入期間（HoFH のジェノタイピングが必要な被験者、基礎治療の LMT がスクリーニング前に安定していない又はアフェレシスの設定及び／又はスケジュールがスクリーニング前少なくとも 8 週間安定していない被験者のために設けた）、2 週間のスクリーニング期間、24 週間の DBTP、24 週間の OLTP、及びオプションである長期非盲検 R1500-CL-1719 試験に移行しない被験者では治験薬の最終投与後 24 週間の追跡調査期間。

DBTP では、被験者を 2:1 の割合でエビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W 投与群、又は対応するプラセボの IV Q4W 投与群に無作為化し、Day 1 に投与開始した。無作為化はアフェレシスの実施有無（あり、なし）によって層別化し、アフェレシスにより起こりうる脂質パラメータの変動を考慮した。また、無作為化は地域（日本、ROW）によって層別化し、日本人患者に対する投与群割り付けのバランスをとった。DB 下での治験薬の最終投与は Week 20 に行った。DBTP 完了後、すべての被験者が 24 週間の OLTP に移行して OL 下でエビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W が投与された。

エビナクマブの有効性は、試験期間を通して、あらかじめ規定した時点で臨床検査を行い、脂質パラメータを測定して評価した。全体的な安全性は、あらかじめ規定した時点で TEAE、身体検査、ECG 及び安全性に関連する臨床検査値のモニタリングを行って評価した。抗エビナクマブ抗体が検出される可能性も評価した。

被験者数（計画時及び解析時）：

無作為化する予定被験者数は約 57 例、DBTP で実際に無作為化した被験者数は 65 例であった。プラセボ群の 1 例は治験薬の投与を 1 回受けた後、同意を撤回し試験を早期中止した。そのため、OL 安全性解析対象集団（OL SAF）に含まれる被験者は 64 例となった。

診断並びに主な選択基準及び除外基準：

試験対象集団は主に、遺伝子基準又は臨床基準に基づいて HoFH と診断された 18 歳以上の男女患者で構成された。欧州の一部の国では、12 歳以上の青年患者も参加可能であった。

過去に忍容性の問題があった、治療反応性をほとんど又は全く示さないなどの理由が記録されている場合を除き、最大耐量でのスタチン、エゼチミブの連日投与や PCSK9 阻害薬（エボロクマブ又はアリロクマブ）投与などが被験者に求められた。LMT には、LDL アフェレシスなど、その他の脂質低下療法も含まれる可能性があった。

治験薬の用量及び投与方法：

治験薬は OL エビナクマブ 15 mg/kg Q4W であり、IV 投与した。

治験薬の投与期間：

OLTP は 24 週間で、OL エビナクマブの初回投与は Week 24（Day 169）、最終投与は Week 44 に行った。

目的、estimand／評価項目、統計手法、及び結果

以下に示す目的、評価項目／estimand は本試験の DBTP のものであり、この結果は Section 2.6 に要約する。OLTP の第 2 段階の解析（Week 48 時点の最終的な有効性と安全性の評価）は本項で報告する。

目的	estimand／評価項目	統計解析
主要	有効性の主要評価項目	
本試験の主要目的は、エビナクマブ 15 mg/kg を HoFH 患者に IV 投与したときの 24 週間投与後の LDL-C の低下を、プラセボとの比較により示すことであった。	• LDL-C 計算値のベースラインから Week 24 までの変化率 主要評価項目の定義は以下のとおりである：100×（Week 24 時点の LDL-C 計算値－ベースライン時の LDL-C 計算値）／ベースライン時の LDL-C 計算値（ITT estimand）	MMRM 法
副次的	有効性の主な副次的評価項目	
HoFH 患者を対象にエビナクマブ 15 mg/kg を IV 投与したときの、他の脂質パラメータ（Apo B、non-HDL-C、TC）に対する影響を評価すること。	• ベースラインから Week 24 までの Apo B の変化率（ITT estimand） • ベースラインから Week 24 までの non-HDL-C の変化率（ITT estimand） • ベースラインから Week 24 までの TC の変化率（ITT estimand） • ベースラインから Week 24 までの TG の変化率（ITT estimand） • ベースラインから Week 24 までの Lp(a)の変化率（ITT estimand） • ベースラインから Week 24 までの Apo CIII の変化率（ITT estimand）	正規分布を示すと予想される二次連続変数（TG 及び Lp(a)以外の脂質パラメータ）は、主要評価項目と同一の MMRM モデルを用いて解析した。

結果及び結論の要約

第 2 段階の最終的な安全性と有効性の解析は、Week 48 までのすべての OL データが収集及び検証された時点で行われた。OLTP の有効性と安全性の解析結果は、DBTP で割り当てた投与群別（DB プラセボ IV Q4W、DB エビナクマブ IV Q4W）及び OL エビナクマブを投与した被験者全体（64 例）について提示する。

全体で 62 例（96.9%）が 24 週間の OLTP を完了した。DB エビナクマブ群の 1 例が OLTP でエビナクマブを 1 回投与した後に妊娠のため中止し、DB プラセボ群の 1 例が治験実施計画書不遵守のため中止した。

人口統計学的特性及びベースライン特性：

OLTP に参加した被験者は男性 30 例、女性 34 例であった。大半の被験者（87.5%）が 65 歳未満であり、2 例が青年患者であった。無作為化した被験者について、ベースライン時の年齢の平均値（SD）は 41.7 歳（15.66）、範囲は 12～75 歳、年齢中央値は 40.5 歳であった。人種別では白人が多く［47 例（73.4%）］、非ヒスパニック系又は非ラテン系の被験者が多かった［57 例（89.1%）］。アジア系被験者については、日本からは 10 例（15.4%）が参加した。体重の平均（SD）は 73.0kg（20.53）、BMI の平均（SD）は 25.7kg/m^2（5.79）であった。

本試験では、LDLR の状態にかかわらずすべての HoFH 患者を含めたため、ヌル／ヌル変異［LDLR 又は LDLRAP1 に変異があり LDLR 活性がほとんどない（15%未満）と定義］を有する被験者、及びネガティブ／ネガティブ変異［LDLR 又は LDLRAP1 に未成熟終止コドン、フレームシフト、スプライス部位の変化、大小の挿入／欠失、及び CNV などの変異があり、両 LDLR 対立遺伝子が LOF になると予想されると定義］を有する被験者も含まれていた。

LDLR 対立遺伝子又は LRLDAP1 対立遺伝子がヌル／ヌル変異に分類された被験者は 21 例（32.8%）、ネガティブ／ネガティブ変異に分類された被験者は 12 例（18.8%）であった。ヌル／ヌル変異又はネガティブ／ネガティブ変異と判断された被験者は、ヌル／ヌル変異又はネガティブ／ネガティブ変異を有していない被験者や試験対象集団全体と比べ、ベースライン時の LDL-C 計算値の平均値が高く、それぞれ 311.5 mg/dL（8.07 mmol/L）と 289.4 mg/dL（7.50 mmol/L）であった。

曝露：

OLTP における投与回数の平均（SD）は 5.83 回（0.808）、治験薬曝露期間の平均（SD）は 23.49 週間（3.302）であった。DB でエビナクマブが投与され OLTP に移行した被験者（44 例）では、投与回数の平均（SD）は 11.82 回（0.786）、治験薬曝露期間の平均（SD）は 47.80 週間（3.382）であった。未投与が 4 例で生じ、理由は休暇、治験実施計画書不遵守のため OLTP を完了しなかった、CAD の SAE のため入院、OLTP における治験薬初回投与後の妊娠が各 1 例であった。TEAE（薬物過敏症）による投与の中断が 1 例で生じた。さらに 3 例が機器の故障のため投与を中断し、このうち 1 例では Week 28 の投与が不完全であった。

有効性の結果：

OL 全体集団（64 例）では、エビナクマブ投与によるベースラインから Week 48 までの LDL-C 低下の絶対値の平均（SD）は 134.3 mg/dL（117.33）［3.479 mmol/L（3.0386）］であり、これは 46.3%の低下に相当する。エビナクマブ投与によるベースラインから Week 48 までの LDL-C 低下率は、DB エビナクマブ群（44 例）では 42.70%、OLTP で Week 24 にエビナクマブの投与が開始された DB プラセボ群（20 例）では 55.80%であった。

日本から参加した被験者（10 例）では、ベースラインから Week 48 までの LDL-C 低下の絶対値の平均（SD）は、DB エビナクマブ群で 75.2 mg/dL（33.41）［1.947 mmol/L（0.8610）］、DB プラセボ群で 132.0 mg/dL（87.94）［3.418 mmol/L（2.2743）］であり、これは DB エビナクマブ群（6 例）で 39.38%、DB プラセボ群（4 例）で 44.53%の低下率に相当する。一方 ROW で参加した被験者では（54 例）、ベースラインから Week 48 までの LDL-C 低下の絶対値の平均（SD）は、DB エビナクマブ群で 139.5 mg/dL（131.58）［3.612 mmol/L（3.4076）］、DB プラセボ群で 149.3 mg/dL（106.70）［3.868 mmol/L（2.7645）］であり、これは DB エビナクマブ群（38 例）で 43.25%、DB プラセボ群（16 例）で 59.56%の低下に相当する。DB でエビナクマブ投与を受けた被験者について、LDL-C 計算値の平均値のベースラインから Week 48 までの低下率を日本人集団、ROW 集団、試験全体集団との間で比較すると、それぞれ-39.38%、-43.25%、-42.70%であり、低下の程度は概ね同程度であった。

アフェレシスありの被験者では、ベースラインから Week 48 までの LDL-C 低下の絶対値の平均（SD）は、DB エビナクマブ群で 116.8 mg/dL（80.22）［3.025 mmol/L（2.0784）］、DB プラセボ群で 103.3 mg/dL（74.70）［2.674 mmol/L（1.9317）］であり、これは DB エビナクマブ群で 44.26%、DB プラセボ群で 43.07%の低下率に相当する。アフェレシスなしの被験者では、ベースラインから Week 48 までの LDL-C 低下の絶対値の平均（SD）は、DB エビナクマブ群で 136.3 mg/dL（140.43）［3.531 mmol/L（3.6364）］、DB プラセボ群で 177.4 mg/dL（108.52）［4.597 mmol/L（2.8118）］であり、これは DB エビナクマブ群で 42.00%、DB プラセボ群で 65.70%の低下に相当する。DB でエビナクマブ投与を受けた被験者について、LDL-C 計算値の平均値のベースラインから Week 48 までの低下率を、アフェレシスありの被験者、なしの被験者、試験全体集団との間で比較すると、それぞれ-44.26%、-42.00%、-42.70%であり、低下の程度は概ね同程度であった。

ネガティブ／ネガティブ変異を有する被験者では、ベースラインから Week 48 までの LDL-C 低下の絶対値の平均（SD）は、DB エビナクマブ群で 136.3 mg/dL（65.73）［3.525 mmol/L（1.7035）］、DB プラセボ群で 146.0 mg/dL（85.51）［3.782 mmol/L（2.2132）］であり、これは DB エビナクマブ群で 42.70%、DB プラセボ群で 49.27%の低下に相当する。

ヌル／ヌル変異を有する被験者では、ベースラインから Week 48 までの LDL-C 低下の絶対値の平均（SD）は、DB エビナクマブ群で 160.2 mg/dL（138.66）［4.149 mmol/L（3.5922）］、DB プラセ

ボ群で 153.4 mg/dL（120.35）［3.974 mmol/L（3.1155）］であり、これは DB エビナクマブ群で 45.45%、DB プラセボ群で 52.06%の低下に相当する。

青年被験者は 2 例で（DB エビナクマブ群と DB プラセボ群で各 1 例）いずれもヌル／ヌル変異を有しており、OLTP でエビナクマブの投与を受けた。ベースラインから Week 48 までの LDL-C の低下率は DB プラセボ群から移行した被験者で 35.71%、DB エビナクマブ群から移行した被験者で 72.32%であり、この結果は本試験の DBTP でみられた低下と一致する。

全体として、エビナクマブ投与によるベースラインから Week 48 までの Apo B 低下の平均（SD）は 75.6 mg/dL（59.36）［0.756 g/L（0.5936）］であり、これは 40.83%の低下に相当する。ベースラインから Week 48 までの Apo B の低下率は、DB エビナクマブ群では 37.10%、OLTP でエビナクマブ投与を受けた DB プラセボ群では 49.92%であった。

エビナクマブ投与によるベースラインから Week 48 までの non-HDL-C 低下の平均（SD）は 146.9 mg/dL（117.42）［3.805 mmol/L （3.0413）］であり、48.93%の低下に相当する。ベースラインから Week 48 までの non-HDL-C 低下率は、DB エビナクマブ群で 45.84%、OLTP でエビナクマブ投与を受けた DB プラセボ群では 57.05%であった。

エビナクマブ投与によるベースラインから Week 48 までの TC 低下の平均（SD）は 160.8 mg/dL（116.71）［4.166 mmol/L（3.0225）］であり、46.99%の低下に相当する。ベースラインから Week 48 までの TC 低下率は、DB エビナクマブ群で 44.86%、OLTP でエビナクマブ投与を受けた DB プラセボ群では 52.58%であった。

エビナクマブ投与によるベースラインから Week 48 までの空腹時 TG 低下の平均（SD）は 74.7 mg/dL（99.30）［0.845 mmol/L（1.1218）］であり、50.28%の低下に相当する。ベースラインから Week 48 までの TG 低下率は、DB エビナクマブ群で 47.69%、OLTP でエビナクマブ投与を受けた DB プラセボ群では 56.91%であった。

エビナクマブの投与によるベースラインから Week 48 までの Lp(a)低下の平均（SD）は 14.6 nmol/L（34.06）であり、11.37%の低下に相当する。ベースラインから Week 48 までの Lp(a)の低下率は、DB エビナクマブ群で 10.28%、OLTP でエビナクマブ投与を受けた DB プラセボ群では 14.02%であった。

エビナクマブ投与によるベースラインから Week 48 までの HDL-C 低下の平均（SD）は 13.9 mg/dL（8.67）［0.359 mmol/L（0.2244）］であり、30.36%の低下に相当する。ベースラインから Week 48 までの HDL-C の低下率は、DB エビナクマブ群で 31.97%、OLTP でエビナクマブ投与を受けた DB プラセボ群では 26.13%であった。

エビナクマブ投与によるベースラインから Week 48 までの Apo CIII 低下の平均（SD）は 7.58 mg/dL（3.84）［0.07583 g/L（0.0384）］であり、80.47%の低下に相当する。ベースラインから

Week 48 までの Apo CIII の低下率は、DB エビナクマブ群で 81.24%、OLTP でエビナクマブ投与を受けた DB プラセボ群では 78.61%であった。

安全性の結果：

エビナクマブの忍容性は概ね良好で、TEAE（Table 17）、臨床検査パラメータ、AESI に臨床的意義のある差はなかった。

Table 17:　Overview of Adverse Events During the OLTP (R1500-CL-1629)

	DB Placebo IV Q4W (N = 20)	**DB Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N = 44)**	**Total (N=64)**
All treatment-emergent adverse events	12 (60.0%)	35 (79.5%)	47 (73.4%)
Treatment-related AEs	1 (5.0%)	3 (6.8%)	4 (6.3%)
Fatal AEs	0	0	0
SAEs	0	7 (15.9%)	7 (10.9%)
Treatment-related SAEs	0	0	
AEs leading to discontinuation of IP	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
AEs leading to discontinuation from study	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)

有害事象

1 件以上の TEAE が発現した被験者は計 47 例（73.4%）であった。死亡に至った TEAE、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 例が妊娠による治験薬の投与中止に至り、7 例（10.9%）に 1 件以上の SAE が発現した。なお、妊娠については治験実施計画書に従って TEAE とは判断されないが、データを適切に収集するために AE として情報を収集し、TEAE の要約表で報告している。

5%以上の被験者に 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%）］、「臨床検査」［7 例（10.9%）］、「筋骨格系および結合組織障害」［6 例（9.4%）］、「神経系障害」［6 例（9.4%）］、「腎および尿路障害」［4 例（6.3%）］であった。PT 別でエビナクマブ全 OL 投与群の 5%以上に報告された TEAE は、上咽頭炎及び頭痛であった。

大半の TEAE は軽度又は中等度と分類されたが、1 件以上の重度の TEAE が 5 例（7.8%）に発現し、これらはいずれも SAE と分類された。PT 別では、不安定狭心症、うっ血性心不全、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、急性心筋梗塞であった。

治験担当医師が治験薬との関連ありと判断した TEAE が 1 件以上発現した被験者は、計 4 例（6.3%）であった：

- DB エビナクマブ群の 1 例で、OL エビナクマブの初回投与中に非重篤で中等度の薬物過敏症が発現し、治験薬との関連があると判断された。本事象は注入に伴う反応と分類された。投与は中断の後再開され、同日中に完了して完全な用量が投与された。眼、顔、手に軽度の腫脹と中等度のそう痒感が発現したため、併用薬（dexchlorpheniramine）による治療が必要となった。そのため、本事象は診察又は治療が必要であったアレルギー事象として、治験実施計画書に定義された AESI と判断された。本事象の転帰は、翌日に回復／消失であった。治験薬投与に対する変更はなかった。
- DB エビナクマブ群の 1 例で、OL エビナクマブ初回投与後に 2 件の非重篤な事象として注入に伴う反応（腹部のそう痒症と発疹と報告された）、OL エビナクマブの 4 回目と 6 回目の投与後に 3 件の別々の非重篤な事象である無力症が発現した。いずれの事象も軽度で、治験薬との関連がある、注入に伴う反応と判断された。いずれの事象も投与の中断に至らず、被験者が完全な用量の投与を受けるにあたって影響はなく、治療は必要なく、治験薬投与の変更も行われなかった。いずれの事象も回復／消失と判断された。
- DB プラセボ群の 1 例で、OL エビナクマブの 2 回目投与後に非重篤な中等度の全身性そう痒症、OL エビナクマブの 4 回目の投与後に軽度の全身性そう痒症が発現した。これらの事象は注入に伴う反応と分類され、治験薬との関連があると判断された。いずれの事象も併用薬（bepotastine、外用 betamethasone）による治療が行われたが、治験担当医師は AESI とは判断しなかった。いずれの事象も投与の中断に至らず、被験者が完全な用量の投与を受けるにあたって影響はなく、治験薬投与の変更も行われなかった。全身性そう痒症は、1 回目は回復／消失と判断されたが、2 回目はデータベースロック時点で継続中と記載された。
- DB エビナクマブ群の 1 例で、Day 193 に軽度の TEAE である筋痙縮が発現したが、非重篤で 1 日以内に回復／消失と判断された。

1 例が妊娠のため治験薬投与を中止した。この被験者は DB エビナクマブ群であり、OL 治験薬の初回投与から約 7 日後に妊娠が確認された。被験者は治験薬投与を中止したが試験は継続した。妊娠は満期まで継続し、合併症はなく、健康児を出産した。

<u>特に注目すべき有害事象</u>

重篤な AESI の報告はなく、エビナクマブの投与に関連する安全性上の懸念はなかった。

- 治験担当医師により 1 件のアレルギー関連の AESI（PT：薬物過敏症）が報告された。この事象は DB エビナクマブ群で発現し、注入に伴う反応と判断された。この非重篤な事象は OL 初回投与中に発現し、中等度で、治験薬との関連ありと判断された。
- さらに、SMQ で一般的なアレルギー事象を評価したところ、5 例（7.8%）で発現していた。いずれの事象も PT 別では 1 例のみで発現し、重篤な事象及び重度な事象はなく、

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、薬物過敏症、全身性そう痒症の事象は別々の被験者に発現し、治験薬との関連があると判断された。また、これらの事象は注入に伴う反応であると判断された。その他の事象は治験薬との関連はなしと判断された。

- 合計 3 例（4.7%）で注入に伴う反応が発現し、治験担当医師は治験薬との関連があると判断した（上記）。
- 1 例で AESI である妊娠が確認された（本事象の記述は上記）。
- OLTP 中、NOD はなく、糖尿病合併症のカテゴリーに該当した被験者もいなかった。
- 糖尿病の合併がありベースライン時の HbA1c が 7.2%であった 1 例で、OLTP 中に HbA1c が 8.2%となった。この事象に関連する TEAE の報告はなかった。この他には、HbA1c についてあらかじめ定義した PCSV に該当する臨床検査値異常が生じた被験者はいなかった。
- 全体で 4 例（6.3%）に、高血糖の PCSV［ベースラインで 126 mg/dL（7.0 mmol/L）未満であった空腹時血糖が 126 mg/dL（7.0 mmol/L）以上に上昇と定義］が OLTP 中に生じた。いずれの被験者もベースライン時に糖尿病の合併はなかった。いずれの上昇も孤発性かつ一過性であり、次の来院時には正常範囲に戻った。値の上昇によって NOD の定義に一致した被験者はいなかった。
- SOC「筋骨格系および結合組織障害」に該当する TEAE は、6 例（9.4%）で報告された。PT 別で 2 例以上に報告された事象は背部痛と筋痙縮のみであった。いずれの筋肉事象も非重篤で軽度／中等度であり、治験薬の投与中止に至ったものはなかった。
- CK（US Conventional Units）について、あらかじめ定義された PCSV に該当する臨床検査値異常が 2 例に生じたが、ベースラインの値は ULN 超であった。1 例では治験薬投与が継続されたが値は正常範囲に戻った。もう 1 例ではベースライン時の値は正常範囲内であったが、OLTP 終了時の来院（Week 48）で CK が PCSV の定義［16.3× ULN（3423 U/L）］に合致した。同日の ALT（103 U/L、2.5×ULN）と AST（84 U/L、2.5×ULN）も高値であった。治験担当医師によれば、この被験者における値の上昇は慣れない強度の運動を行ったためであり、治験薬との関連はなかった。値の上昇が本被験者の EOS 来院で生じたため、本試験ではその後の臨床検査評価は得られておらず、記録されていない。

<u>臨床検査パラメータ及びその他の安全性評価</u>

肝機能パラメータはアルカリホスファターゼ、ALT、AST、ビリルビンなどであった。いずれのパラメータもベースライン時の平均値は正常範囲内であり、OLTP 中の平均値も正常範囲内で推移した。

肝機能パラメータについては、ALT と AST についてあらかじめ定義された PCSV カテゴリーに該当する臨床検査値異常が 3 例で生じた。1 例では、ALT は次の臨床検査評価で正常範囲内に戻った。もう 1 例では ALT と AST の上昇に加え CK の上昇（上記）も生じた。しかし、治験担当医師によるとこれは慣れない強度の運動によるものであり、治験薬との関連はないと判断された。この値の上昇はこの被験者の EOS 来院時にみられたため、その後の臨床検査評価は行われなかった。3 例目の被験者はベースライン時と Week 48 に ALT が高値であった。値の上昇はこの被験者の EOS 来院時にみられたため、その後の臨床検査評価は行われなかった。

さらに、別の 2 例が肝機能検査異常についてあらかじめ定義された PCSV に一致した。1 例はビリルビンの PCSV、もう 1 例はアルカリホスファターゼの PCSV であった。いずれの事象についても無症候性かつ一過性で、治験薬投与は継続されたが値は正常範囲に戻った。

2 例で心血管（CV）イベントと判定された事象が発現した。1 例では心臓処置合併症と急性心筋梗塞の TEAE が発現し、冠動脈バイパス移植及び経皮的冠インターベンションが行われた。本事象は非致死的心筋梗塞と虚血による冠動脈血行再建術と判定された。別の 1 例では冠動脈疾患の 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、治験薬との関連はないと判断され、回復／消失と報告された。また 1 例ではうっ血性心不全の TEAE が発現し、データカットオフ時点で判定はまだ保留中である。

LDLR の非ネガティブ／ネガティブ変異保有者 39 例（60.9%）、ネガティブ／ネガティブ変異保有者 8 例（12.5%）で TEAE が発現した。

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体重）は、DB エビナクマブ群であっても DB プラセボ群であっても概ね同様に推移し、特定の傾向はなかった。ECG の変化はいずれも一過性で、その時点で AE との関連はなかった。

<u>薬物動態の結果</u>

予想されたように、DB エビナクマブ群は DB プラセボ群に比べ、OL エビナクマブの初回投与後の C_{max} 濃度が高かったが、投与を継続すると Week 24～48 には差が小さくなり、DB プラセボ群でも定常状態の濃度に近づいた。

DB エビナクマブ群では、Week 24 と Week 36 の投与終了時の濃度（C_{max}）、及び Week 36 と Week 48 の投与前の濃度は、各サンプリング時点で概ね一定であった。この安定した濃度は、DBTP 中に定常状態の濃度に達したことと一致している。DB プラセボ群では、投与前の濃度は Week 36 と Week 48 で概ね同程度であり、OL エビナクマブ開始から 12 週間後に定常状態に達したことが示唆された。

アフェレシスありの被験者とアフェレシスなしの被験者との間で同じサンプリング時点でのエビナクマブ濃度を比較したところ、アフェレシスありの被験者では全般的に濃度が低い傾向があっ

た。この軽度の低下は、アフェレシスによって血中からエビナクマブが除去されたためだと考えられる。この除去作用について、各被験者についてアフェレシス前／後の濃度比によって定量化したところ、比は平均で 0.8 であり、平均で 20%低下したことが示された。このアフェレシスの除去作用は小さく、治療に対する臨床的な結果と関連する可能性は低い。

日本人被験者におけるエビナクマブ濃度は ROW の被験者における濃度と一致していた。また、投与終了時の濃度について、1 回の測定値が成人患者での値より大きかったことを除いては青年患者 2 例での濃度は成人患者で観察された値の範囲内であった。

DB プラセボ群では、総 ANGPTL3 濃度は Week 24～36 において上昇し、エビナクマブ投与によって標的に対する作用が生じたことが示された。Week 36～48 の変化はごくわずかであり、エビナクマブ投与開始から 12 週間後の Week 36 までに定常状態に達したことが示された。

アフェレシスを使用していない DB エビナクマブ群では、総 ANGPTL3 の定常状態の濃度はベースライン（0.1 mg/L）の 3～4 倍であり、DBTP 中の標的に対する作用と定常状態の濃度と一致した。Week 36 と Week 48 のアフェレシス前後で比較すると、アフェレシスによって総 ANGPTL3 が血中から 46%除去された。この作用により、アフェレシスを使用している被験者では使用していない被験者と比べ、総 ANGPTL3 が低濃度となった。

総 ANGPTL3、LDL-C、Apo B、non-HDL-C、TC、TG に対するエビナクマブの作用について、濃度-反応関係を総エビナクマブ濃度の四分位値ごとに評価した。Week 36 と Week 48 のデータを使用して解析を行ったところ、エビナクマブ濃度の四分位値間で上記パラメータの反応に差はなく、OLTP 中に観察された曝露量の範囲内では濃度-反応関係はほぼ一定であったことが示された。

<u>免疫原性</u>

OLTP 中、試験治療下で発現した、又は試験治療下で増強された ADA はなかった。

結論：

有効性

- 全体集団において、ベースラインから Week 48 までの LDL-C の低下率は 46.3%であった。ベースラインから Week 48 までの LDL-C の低下率の平均値は OLTP でエビナクマブの投与を継続した被験者（44 例）では 42.70%であり、DBTP における低下が OLTP でも維持されていた。OLTP でプラセボからエビナクマブに切り替えた被験者（20 例）では、ベースラインから Week 48 までの LDL-C の低下率は 55.80%であり、DBTP でみられた効果と一致していた。
- 日本人サブグループと ROW を比較したところ、LDL-C の低下は一貫していた。低下率は日本人サブグループでは DB エビナクマブ群（6 例）で 39.38%、DB プラセボ群（4

例）で 44.53%。ROW では DB エビナクマブ群（38 例）で 43.25%、DB プラセボ群（16 例）で 59.56%であった。

- アフェレシスありのサブグループとなしのサブグループを比較したところ、LCL-C の低下は一貫していた。低下率はアフェレシスありの被験者においては DB エビナクマブ群（14 例）で 44.26%、DB プラセボ群（8 例）で 43.07%であり、アフェレシスなしの被験者（42 例）においては、DB エビナクマブ群で 42.00%、DB プラセボ群で 65.70%であった。
- 基礎治療の LDL-C 低下療法（スタチン、エゼチミブ、PCSK9 阻害薬、ロミタピド、LDL アフェレシス）にかかわらず、HoFH 被験者において LDL-C が低下した。
- エビナクマブの投与により、遺伝子変異のタイプ（治療が最も困難なネガティブ／ネガティブ変異とヌル／ヌル変異を含む）にかかわらず、LDL-C が有意かつ臨床的意義のある低下を示した。
- 他のすべての脂質パラメータも低下し、DBTP で観察された低下と概ね同程度の低下であった（Apo B、non-HDL-C、TC、空腹時 TG、Lp(a)、HDL-C、Apo CIII のベースラインからの平均変化率を含む）。

安全性

- 24 週間の OLTP 中に得られた安全性データを検討したところ、エビナクマブの安全性プロファイルは DBTP で観察された安全性プロファイルと一致していた。
- OLTP では、1 件以上の TEAE が 47 例（73.4%）に発現した。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 例は妊娠のため治験薬の投与中止に至ったが、試験は継続した。この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。
- 計 7 例（10.9%）で 1 件以上の SAE が発現した（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 SAE は回復／消失と報告され、いずれの SAE も治験薬との関連はないと判断された。
- 一般的なアレルギー事象はいずれも重篤、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。
- 注入に伴う反応が 3 例に発現し、いずれも軽度又は中等度であった。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。

- エビナクマブの投与は、アナフィラキシー、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 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、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、バイタルサイン、ECG を評価した結果、エビナクマブ投与による臨床的意義のある変化はみられなかった。

薬物動態

- エビナクマブ濃度及び総 ANGPTL3 濃度は、DBTP 及び OLTP いずれにおいてもエビナクマブ投与を受けた被験者において定常状態が維持された。DBTP でプラセボ投与を受け OLTP でエビナクマブに切り替えた被験者では、エビナクマブ投与開始から 12 週間後の Week 36 までに定常状態の濃度に達した。
- アフェレシスによる総エビナクマブ濃度の低下の程度は小さく（20%）、この低下が臨床的意義のあるとは結論づけられなかった。
- 日本人の HoFH 患者におけるエビナクマブ濃度は ROW の患者における濃度と一致していた。青年患者 2 例における濃度は成人患者で観察された濃度の範囲内であった。
- 総 ANGPTL3、LDL-C、及びその他のいくつかの脂質パラメータについて濃度-反応解析を行ったところ、エビナクマブ濃度の四分位値間で概ね同様であり、エビナクマブ 15 mg/kg Q4W の IV 投与後、OLTP 中の濃度-反応関係は一定であることが示された。

免疫原性

- 試験治療下で抗薬物抗体は発現しなかった。

2.7.1.1. R1500-CL-1629 試験、非盲検投与期間の安全性評価

2.7.1.1.1. R1500-CL-1629 試験、非盲検投与期間における有害事象及び治験薬との関連がある有害事象

2.7.1.1.1.1. 有害事象

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。OLTP 中の試験治療下で発現した AE を Table 18 に要約する。OLTP 中に最も報告が多かった TEAE は、上咽頭炎と頭痛［各 6 例（9.4%）］であった。

Table 18: Number (%) of Patients with TEAEs by Primary SOC and PT – OLTP –Open-label Safety Analysis Set (R1500-CL-1629)

Primary System Organ Class Preferred Term	DB Placebo IV Q4W (N=20)	DB Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=44)	Total Evinacumab (N=64)
Patients with at least one TEAE	12 (60.0%)	35 (79.5%)	47 (73.4%)
血液およびリンパ系障害	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
貧血	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
心臓障害	0	6 (13.6%)	6 (9.4%)
急性心筋梗塞	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
狭心症	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
不安定狭心症	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
うっ血性心不全	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
冠動脈疾患	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
洞性徐脈	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
眼障害	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
近視	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
胃腸障害	3 (15.0%)	6 (13.6%)	9 (14.1%)
悪心	0	3 (6.8%)	3 (4.7%)
歯痛	1 (5.0%)	1 (2.3%)	2 (3.1%)
腹部不快感	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
便秘	1 (5.0%)	0	1 (1.6%)
齲歯	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
下痢	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
胃食道逆流性疾患	1 (5.0%)	0	1 (1.6%)
大腸ポリープ	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
嘔吐	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	6 (13.6%)	6 (9.4%)
無力症	0	2 (4.5%)	2 (3.1%)
インフルエンザ様疾患	0	2 (4.5%)	2 (3.1%)
悪寒	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
穿刺部位疼痛	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
発熱	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
免疫系障害	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
薬物過敏症	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
感染症および寄生虫症	3 (15.0%)	15 (34.1%)	18 (28.1%)
上咽頭炎	1 (5.0%)	5 (11.4%)	6 (9.4%)
上気道感染	0	2 (4.5%)	2 (3.1%)
膀胱炎	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
耳感染	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
胃腸炎	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)

Primary System Organ Class Preferred Term	DB Placebo IV Q4W (N=20)	DB Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=44)	Total Evinacumab (N=64)
ウイルス性胃腸炎	1 (5.0%)	0	1 (1.6%)
帯状疱疹	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
インフルエンザ	1 (5.0%)	0	1 (1.6%)
限局性感染	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
口腔ヘルペス	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
爪囲炎	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
腎盂腎炎	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
歯膿瘍	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
尿路感染	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
ウイルス性上気道感染	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (10.0%)	8 (18.2%)	10 (15.6%)
心臓処置合併症	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
頚動脈再狭窄	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
挫傷	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
足骨折	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
注入に伴う反応	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
四肢損傷	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
処置による頭痛	1 (5.0%)	0	1 (1.6%)
皮膚擦過傷	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
脊椎圧迫骨折	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
ワクチン接種合併症	1 (5.0%)	0	1 (1.6%)
臨床検査	1 (5.0%)	6 (13.6%)	7 (10.9%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
大動脈雑音	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
細菌検査陽性	1 (5.0%)	0	1 (1.6%)
血圧上昇	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
心電図 PR 短縮	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
足脈拍減少	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
血清フェリチン減少	1 (5.0%)	0	1 (1.6%)
体重減少	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
代謝および栄養障害	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
2 型糖尿病	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
筋骨格系および結合組織障害	0	6 (13.6%)	6 (9.4%)
背部痛	0	3 (6.8%)	3 (4.7%)
筋痙縮	0	2 (4.5%)	2 (3.1%)
筋骨格痛	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
頚部痛	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
神経系障害	1 (5.0%)	5 (11.4%)	6 (9.4%)
頭痛	1 (5.0%)	5 (11.4%)	6 (9.4%)

Primary System Organ Class Preferred Term	DB Placebo IV Q4W (N=20)	DB Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=44)	Total Evinacumab (N=64)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
妊娠	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
精神障害	2 (10.0%)	0	2 (3.1%)
全般性不安障害	1 (5.0%)	0	1 (1.6%)
不眠症	1 (5.0%)	0	1 (1.6%)
腎および尿路障害	1 (5.0%)	3 (6.8%)	4 (6.3%)
血尿	1 (5.0%)	0	1 (1.6%)
腎石灰沈着症	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
腎結石症	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
頻尿	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
生殖系および乳房障害	1 (5.0%)	0	1 (1.6%)
月経不快感	1 (5.0%)	0	1 (1.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.0%)	2 (4.5%)	3 (4.7%)
喘息	1 (5.0%)	0	1 (1.6%)
咳嗽	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
労作性呼吸困難	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
皮膚および皮下組織障害	2 (10.0%)	0	2 (3.1%)
接触皮膚炎	1 (5.0%)	0	1 (1.6%)
全身性そう痒症	1 (5.0%)	0	1 (1.6%)
蕁麻疹	1 (5.0%)	0	1 (1.6%)
血管障害	1 (5.0%)	1 (2.3%)	2 (3.1%)
大動脈狭窄	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
高血圧	1 (5.0%)	0	1 (1.6%)

DB, Double-blind period treatment received; IV, intravenous; OLTP, Open-label Treatment Period; 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 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 evinacumab group.
Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Post-text Table 14.7.1.4b

R1500-CL-1629 試験の OLTP で 1 件以上の TEAE が発現した 47 例（73.4%）のうち 7 例が日本人であり、1 例が DB プラセボ群、6 例が DB エビナクマブ群であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Post-text Listing 16.2.7.1b）。この 7 例では本試験の OLTP で 16 件の TEAE が発現した。治験担当医師はこれらの事象のほとんどについて非重篤で軽度又は中等度であり、治験薬との関連はないと判断した。日本人被験者で発現した TEAE のうち、投与中止に至ったものはなかった。日本人被験者で重篤（しかし治験薬との関連がない）と判断された 3 件の TEAE を以下の

Section 2.7.1.1.2.2 に要約する。日本人 2 例で発現し治験薬との関連がある TEAE を以下の Section 2.7.1.1.1.2 に要約する。

2.7.1.1.1.2.　治験薬との関連がある有害事象

治験担当医師は OLTP 中のほとんどの TEAE について治験薬との関連はないと判断したが、4 例（6.3%）では、1 件以上の治験薬との関連があると判断された TEAE が発現した（Table 19; Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Post-text Table 14.7.1.5b, Post-text Listings 16.2.7.1b, 16.2.5.1b～16.2.5.3b も参照）。治験薬との関連があると判断された TEAE で 2 例以上に発現したものはなかった。治験薬との関連があるとされた、無力症、薬物過敏症、注入に伴う反応、筋痙縮、全身性そう痒症の事象の詳細は上記の Section 2.7.1 に記述する。

Table 19:　Number (%) of Patients with Related TEAEs by Primary SOC and PT – OLTP – Open-label Safety Analysis Set (R1500-CL-1629)

Primary System Organ Class Preferred Term	DB Placebo IV Q4W (N=20)	DB Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=44)	Total Evinacumab (N=64)
Patients with at least one related TEAE	1 (5.0%)	3 (6.8%)	4 (6.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
無力症	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
免疫系障害	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
薬物過敏症	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
注入に伴う反応	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
代謝および栄養障害	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
2 型糖尿病	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
筋痙縮	0	1 (2.3%)	1 (1.6%)
皮膚および皮下組織障害	1 (5.0%)	0	1 (1.6%)
全身性そう痒症	1 (5.0%)	0	1 (1.6%)

DB, Double-blind period treatment received; IV, intravenous; OLTP, Open-label Treatment Period; 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 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 evinacumab group.
Source: Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Post-text Table 14.7.1.5b

治験担当医師が治験薬との関連があると判断した TEAE が発現した 4 例のうち、2 例は日本人であった。1 例は DB プラセボ群で、全身性そう痒症の TEAE が 2 回発現し（治験担当医師はいずれの

事象についても注入に伴う反応と判断した）、1 例は DB エビナクマブ群の被験者で、筋痙縮の TEAE が発現した。これらの日本人患者における治験薬に関連する TEAE で重篤又は重度と判断された事象はなく、治験薬の投与中止に至ったものもなかった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Post-text Listing 16.2.7.1b）。上記のように、これらの治験薬との関連がある TEAE の詳細は上記の Section 2.7.1 に記述する。

2.7.1.1.2. R1500-CL-1629 試験、非盲検投与期間における死亡及び重篤な有害事象の説明

2.7.1.1.2.1. 死亡

R1500-CL-1629 試験の OLTP で死亡は発現しなかった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Post-text Tables 14.7.2.1b, 14.7.2.2b）。

2.7.1.1.2.2. 重篤な有害事象

R1500-CL-1629 試験の OLTP では、7 例（10.9%）に 1 件以上の SAE が発現した。これらの SAE（PT 別）には以下が含まれる（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Post-text Listing 16.2.7.2b）：

- 狭心症、頚動脈再狭窄（いずれも中等度）、うっ血性心不全、不安定狭心症、冠動脈疾患（いずれも重度）が各 1 例
- 1 例で腎盂腎炎及び腎石灰沈着症（いずれも重度）
- 1 例で心臓処置合併症、大動脈狭窄、急性心筋梗塞（いずれも重度）

SAE が発現した 7 例のうち 3 例（狭心症、頚動脈再狭窄、うっ血性心不全が各 1 例）が日本人であった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Post-text Listing 16.2.7.2b）。

これらの 7 例で発現した SAE の大半は回復／消失と報告されたが、うっ血性心不全 1 件は軽快と報告され、頚動脈再狭窄 1 件については転帰の報告はなかった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Post-text Listing 16.2.7.2b）。いずれの SAE も治験薬との関連はないと判断された。治験薬の投与中止に至った SAE もなかった（Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Post-text Listing 16.2.7.2b）。

本試験の OLTP での SAE の一覧を Module 2.7.4 Appendix 3 に示し、これらの事象の叙述を Module 5.3.5.1 R1500-CL-1629 OLTP Section 8 に提示する。

2.8. R1500-CL-1331 試験（評価資料）

2.8.1. R1500-CL-1331 試験の概要

治験の標題	ホモ接合体家族性高コレステロール血症患者に REGN1500 を単回投与及び反復投与し、安全性及び有効性を評価する非盲検、単群、proof-of-concept 試験
治験実施施設	米国、カナダ、オランダ
治験責任医師	[redacted]

治験期間：	**開発の相：**
2015 年 2 月 4 日～2018 年 7 月 23 日	第 2 相

目的

本試験の主要目的は、HoFH 患者を対象として、エビナクマブによる LDL-C の低下を評価することであった。

本試験の副次的目的は以下のとおりであった：

- HoFH 患者を対象として、エビナクマブの複数の用法用量が他の脂質パラメータに与える作用を評価する：Apo B、non-HDL-C、TC、Lp(a)、HDL-C、TG、及び ApoA1
- エビナクマブの安全性及び忍容性を評価する
- HoFH 患者を対象としてエビナクマブの複数の用量及びレジメンの PK 及び PD を評価する
- 抗エビナクマブ抗体が検出される可能性を評価する
- エビナクマブを非盲検下で被験者に投与したときの長期的安全性に関する知見を得る

本試験のその他の目的は以下のとおりであった：

- すべての被験者に対してジェノタイピングを行い、HoFH の原因となる変異の特徴及び LDLR 機能を解析して、有効性と安全性の潜在的な差を探索する。

治験デザイン

本試験は HoFH 患者を対象とした第 2 相、非盲検、単群試験であった。本試験は 6 つの期間で構成された：

- 導入期間（スクリーニング前に LMT が安定していない被験者、又はスクリーニング前 4 週間以内に脂質アフェレシスを受けた被験者）
- スクリーニング
- 主試験の非盲検投与期間
- 観察期間

- OLE 投与期間（OLE）
- OLE 追跡調査期間

この試験のスクリーニング期間は、主試験と OLE の 2 回であった。

導入期間：

基礎治療の LMT がスクリーニング来院（Week -2）前少なくとも 4 週間（フィブラートの場合は 6 週間）安定していない被験者、又はスクリーニング来院（Week -2）前 4 週間以内にアフェレシスを受けている被験者に対しては、スクリーニング前に導入期間を設けた（導入期間は、フィブラート以外の LMT の場合は 4 週間。フィブラートによる LMT の場合は 6 週間として LMT を安定させ、アフェレシスを受けている場合はウォッシュアウトのために 4 週間とする）。

スクリーニング期間：

スクリーニング来院（Week -2）前 4 週間（フィブラートの場合は 6 週間）以上、基礎治療の LMT が安定している被験者、又はスクリーニング来院（Week -2）前 4 週間以内にアフェレシスを受けていない被験者は、2 週間のスクリーニング期間を直接開始した。再スクリーニングは、のメディカルモニターによる綿密な検討及び承認を受けたうえで、ケースバイケースで許可された。再スクリーニングに適格となった被験者からは再度同意を取得し、すべてのスクリーニング評価を行った。

主試験の非盲検投与期間の Visit 17／Week 26 から OLE 期間に直接移行しなかった被験者は、OLE 期間に移行する前に Visit E1a で再度スクリーニングを行った（改訂第 5 版で OLE が追加される前に試験を中止した被験者が OLE に参加するために試験に戻る場合）。

主試験の非盲検投与期間：

すべての選択基準を満たし、いずれの除外基準も満たさなかった被験者を登録し、次の用法用量でエビナクマブを投与した：

Week 0（Day1）：250 mg SC、1 回投与

Week 2（Day 15）：15 mg/kg IV、1 回投与

Week 12（Day 85）以降：450 mg SC、週 1 回、4 回投与

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

主要評価項目は、ベースラインから Week 4 までの LDL-C の変化率であった。

観察期間：

主試験期間の治験薬最終投与後 24 週間［Week 26（Day 183）まで］にわたり、被験者を追跡調査した。

OLE 期間：

治験実施計画書に規定された OLE 期間は、本報告書の OLE 期間と同じである。

OLE期間の適格性基準を満たす被験者に対しては、最長4年間にわたって投与を継続した。治験実施計画書では、試験はエビナクマブが市販されるまで又は治験依頼者がエビナクマブの開発プログラムを終了するまで継続すると規定されている。

適格性基準を満たす被験者に対し、次のレジメンで投与した：

Week 26／Day 183：エビナクマブ 300 mg SC QW

Week 27／Day 190：エビナクマブ 300 mg SC QW

Week 28／Day 197：エビナクマブ 300 mg SC QW

Week 29／Day 204：エビナクマブ 300 mg SC QW

Week 38／Day 267：エビナクマブ 20 mg/kg IV、1 回投与

Week 58／Day 407：エビナクマブ 20 mg/kg IV、12 週に 1 回投与（Q12W）

OLE 追跡調査期間：

OLE 期間の治験薬最終投与後、24 週間［Week 214（Day 1499）］にわたり、被験者を追跡調査することとした。

2018 年に第 3 相の非盲検試験（R1500-CL-1719 試験）が開始された。R1500-CL-1331 試験に参加した被験者全員が新しい R1500-CL-1719 試験に登録され、R1500-CL-1331 試験は終了した。

被験者集団

被験者数：	計画時：8 例	登録時：9 例	解析時：9 例

対象集団：

本試験の対象集団は、HoFH と診断され、現在LDLアフェレシスを実施していない男女の成人（スクリーニング来院時に 18 歳以上）患者であった。

治療

治験薬

用量／投与経路／スケジュール：

エビナクマブは、無菌の凍結乾燥製剤として、5 mL 単回使用ガラスバイアルに入れて提供された。エビナクマブ濃度は SC 投与の場合は 100 mg/mL、IV 投与の場合は 50 mg/mL となるよう調製された。

主試験期間は次のレジメンで投与した：Day 1 に 250 mg SC、Week 2（Day 15）に 15 mg/kg IV、Week 12、13、14、15（週 1 回）に 450 mg SC（最初の 2 例のみ）

OLE 期間は次のレジメンで投与した：Week 26、27、28、29（週 1 回）に 300 mg SC

Week 38 に 20 mg/kg IV

	Week 58（Day 407）から Week 178（Day 1247）まで 20 mg/kg を 12 週に 1 回
対照薬 **用量／投与経路／スケジュール：**	該当せず
プラセボ **投与経路／スケジュール：**	該当せず
導入治療 **用量／投与経路／スケジュール：**	LMT の安定化が必要な被験者、及びアフェレシスのウォッシュアウトが必要な被験者に対して 4～6 週間の導入期間を設けた。
基礎治療 **用量／投与経路／スケジュール：**	ロミタピド、及び血清中脂質パラメータを変化させることが知られているすべての医薬品及び栄養補助製品。以下を含むがこれらに限らない：スタチン、エゼチミブ、フィブラート、ナイアシン、胆汁酸レジン、紅麹、ロミタピド、ミポメルセン、PCSK9 阻害薬。スクリーニング前 4 週間以上（フィブラートについては 6 週間、ミポメルセンについては 6 ヵ月間）安定していること。チロキシンの用量がスクリーニング前 12 週間以上安定していれば、甲状腺ホルモン補充療法も許容された。基礎治療の LMT が安定している場合には、スクリーニングから OLE 期間終了時まで LMT を継続することができた。

評価項目

主要評価項目： 本試験の主要評価項目は、ベースライン（Week 0）から Week 4 までの LDL-C の変化率であった。

副次的評価項目： 副次的評価項目は以下のとおりであった：

- Week 2 から Week 4 までの LDL-C の変化率及び変化量の絶対値
- 主試験期間中、LDL-C のベースラインからの変化率及び変化量の絶対値の推移
- ベースラインから Week 38 までの規定来院時、Week 42、Week 46、Week 50、Week 54、Week 58、その後 OLE 期間の 24 週に 1 回の規定来院時までの LDL-C の変化率及び変化量の絶対値
- ベースライン（Week 0）から Week 4 までの LDL-C の変化量の絶対値
- 主試験期間中の Apo B、non-HDL-C、TC、及び Lp(a)の変化率及び変化量の絶対値の推移

- OLE 期間中のベースラインから各規定来院時までの専門的な脂質パネルのスケジュールに基づいた Apo B、non-HDL-C、TC、Lp(a)の変化率及び変化量の絶対値
- 主試験期間中及び OLE 中に、LDL-C がベースラインから 25%以上低下した被験者の割合
- 主試験期間中及び OLE 期間中に、LDL-C がベースラインから 50%以上低下した被験者の割合
- 主試験期間中の HDL-C、TG、Apo A-1 の変化率及び変化量の絶対値の推移
- OLE 期間中のベースラインから各規定来院時までの専門的な脂質パネルのスケジュールに基づいた HDL-C、TG、Apo A-1 の変化率及び変化の絶対値
- 主試験期間中の Apo CIII の変化率及び変化量の絶対値の推移
- OLE 期間中のベースラインから各規定来院時までの専門的な脂質パネルのスケジュールに基づいた Apo CIII の変化率及び変化量の絶対値

探索的評価項目は以下のとおりであった：

- 主試験期間及び OLE における受容体変異の関数としての脂質パラメータ（LDL-C、HDL-C、non-HDL-C、TC、TG、Lp(a)、Apo A-1、Apo B、Apo CIII）の最大低下率（%）
- 主試験期間及び OLE における受容体活性の関数としての脂質パラメータ（LDL-C、HDL-C、non-HDL-C、TC、TG、Lp(a)、Apo A-1、Apo B、Apo CIII）の最大低下率（%）

手順及び評価

本集団におけるエビナクマブの有効性は、試験期間を通じ、あらかじめ規定された時点の臨床検査で脂質値を測定して評価した。

エビナクマブの全般的な安全性及び忍容性は、あらかじめ規定した時点での TEAE、身体検査、併用薬、脈拍数、血圧、ECG 及び安全性に関連する臨床検査のモニタリングによって評価した。抗エビナクマブ抗体が検出される可能性も評価した。

血清中脂質パラメータを変化させることが知られているすべての医薬品及び栄養補助製品（以下を含むがこれらに限らない：スタチン、エゼチミブ、フィブラート、ナイアシン、胆汁酸レジン、紅麹、ロミタピド、ミポメルセン及び PCSK9 阻害薬など）は、スクリーニング来院（Week -2）前 4 週間（フィブラートについては 6 週間、ミポメルセンについては 6 ヵ月間）以上安定していることを条件として、許容された。これらの基礎治療の LMT は、スクリーニングから投与終了時来院まで継続することとした。

	被験者は試験中、普段の食事を維持し、スクリーニング前4週間以内に新しい食事療法を開始したり従前の食事を大幅に変えたりしてはならないとした。 スクリーニングから投与終了時の来院までの試験期間中、運動レジメンは安定していることとした。 脂質パネル（LDL-C 計算値、HDL-C、non-HDL-C、TC、TG）及び専門的な脂質パネル（Apo B、Apo A-1、Apo B/Apo A-1 の比、Lp(a)、Apo CIII）のための血液サンプルを空腹時（10 時間以上の絶食後）に採取した。 PK 評価、総 ANGPTL3 濃度の測定、抗 REGN1500 抗体の測定、安全性に関連する臨床検査の評価、及びジェノタイピングと LDLR の機能の測定のための非空腹時血液サンプルを採取した。血液サンプルは治験薬投与日の投与前に採取した。PK サンプルは投与前及び投与終了後2時間の時点で採取した。アフェレシスを実施している被験者では、血液サンプルはアフェレシスの直前に採取した。 ADA 評価のための検体は、治験薬投与日の投与前に採取した。 オプションのゲノミクスサブスタディは、ANGPTL3 阻害、高脂血症、心血管疾患に対する臨床的反応又はバイオマーカーの反応との関連を特定するために行った。必要であれば、検体を用いて毒性に関連するマーカーを特定した。ゲノミクスサブスタディへの参加に同意した被験者は、ゲノミクスのための別の同意説明文書に署名することが求められた。被験者全員について DNA 解析のための血液サンプルを採取した。
統計解析計画	主試験期間と OLE 期間の解析には、有効性解析対象集団をそれぞれ用いた。主試験期間の有効性解析対象集団は、SAF のうち、主試験期間のベースライン時点とベースライン後の1時点以上で脂質パネル測定値が得られているすべての被験者と定義した。OLE 期間の有効性解析対象集団は、SAF のうち、OLE 期間のベースラインとベースライン後の1時点以上で脂質パネル測定値が得られているすべての被験者と定義した。 主試験期間と OLE 期間の解析には、SAF をそれぞれ用いた。主試験期間の SAF は、試験に登録し、主試験期間に 1 回以上の投与又は部分的な投与を受けたすべての被験者とした。OLE 期間の SAF は、試験に登録し、OLE 期間 1 回以上の投与又は部分的な投与を受けたすべての被験者とした。両試験期間の SAF は、受けた投与に基づく（as treated）。主試験期間と OLE 期間について、すべての安全性解析は SAF に基づく。 薬物動態解析対象集団（PKAS）には、エビナクマブが 1 回以上投与され、エビナクマブ初回投与後に薬物濃度が評価できる血液サンプルが1回以上得られているすべての被験者を含めた。 PK／PD 解析対象集団には、PKAS のうち、治験薬初回投与後に 1 回以上の総 ANGPTL3 測定値又は LDL-C 測定値が得られているすべての被験者を含めた。

ADA 解析対象集団には、治験薬が投与され、ベースライン後に 1 回以上 ADA の結果が得られているすべての被験者を含めた。

ベースラインから Week 4 までの LDL-C の変化率について、記述統計量［被験者数（n）、平均値、中央値、SD、第 1 四分位値、第 3 四分位値、最小値、最大値］を全体集団及びレジメン群別に提示した。ベースラインから Week 4 までの LDL-C の集団の平均変化率について、95%信頼区間を全体群のみについて提示した。

禁止されている薬物療法を Week 4 より前に使用し、その後にデータを収集した場合は、禁止薬物療法を使用する直前に観察された LDL-C の値を Week 4 の LDL-C 値として解析に使用した。

連続変数（LDL-C、Apo B、Apo A-1、Apo CIII、HDL-C、non-HDL-C、TC、Lp (a)の変化率及び変化量の絶対値）については、変化の記述統計量とベースラインからの経時的な変化率を提示した。

カテゴリカル変数［LDL-C がベースラインから 25%以上（元の治験実施計画書では 15%以上）低下した被験者の割合、及び LDL-C がベースラインから 50%以上（元の治験実施計画書では 30%以上）低下した被験者の割合］の結果は、レジメン群ごと及び全体集団の被験者の数と割合を提示して解析した。全体群については、集団の割合について 95%スコアの信頼区間（又は Wilson 信頼区間）を提示した。対応する来院時に欠測値がある被験者、又は対応する来院の前に禁止薬物療法を使用した被験者は、ノンレスポンダーとしてカウントした。計画した統計解析について、治験実施計画書からの変更はなかった。

探索的評価項目については、解析はすべての被験者について観察されたジェノタイプと変異に依存した。ジェノタイプと変異の具体的なカテゴリーは後ろ向きに決定した。

安全性解析は、報告された AE 及びその他の安全性情報（臨床検査の評価、バイタルサイン、12 誘導 ECG）に基づいて行った。臨床検査の連続変数については、ベースラインからの変化量と変化率の推移を要約した。

臨床検査パラメータ、バイタルサイン、ECG について試験治療下で発現した臨床的に重要な可能性がある異常値（TEPCSV）を判断する閾値を治験実施計画書及び SAP に定義した。

PK 濃度及び総エビナクマブと総 ANGPTL3 のパラメータは、用量別及び名目上（nominal）の時点（治験実施計画書で規定した時点）別に要約して提示した。記述統計量には、平均、SD、SE、CV%、最小値、第 1 四分位値、中央値、第 3 四分位値、最大値を含めた。この解析では、LLOQ 未満の濃度は 0 とした。総エビナクマブの個別の濃度を経時的にプロットして提示した（線形スケール及び対数スケール）。経時的な総エビナクマブ濃度の平均又は幾何平均をプロットして提示した（線形スケール及び対数スケール）。線形スケールでは、LLOQ の濃度は 0 とし、対数スケールの図では LLOQ 未満の濃度は LLOQ/2 として補完するか欠測値とした。

正式な統計解析は行っていない。

ADA 陽性、試験治療下で検出した ADA、及び抗体価は、被験者、時点、及び投与群別に一覧にして提示した。試験治療下で検出した ADA の有病率を検出の絶対数（N）及び検出した被験者の割合（%）として、試験コホート及び ADA 抗体価別に評価した。

薬物濃度のプロットを検討し、ADA が個別の PK プロファイルに与える影響を評価した。

結果

被験者：

主試験期間中にスクリーニングされた被験者は 12 例、スクリーニング不適格となった被験者は 3 例であり、残りの 9 例を試験に登録した。9 例全員が Week 0 にエビナクマブ 250 mg SC を 1 回投与され、Week 2 に 15 mg/kg IV を 1 回投与された。改訂第 4 版より前の治験実施計画書に従って 4 回（Week 12、13、14、15）にわたってエビナクマブ 450 mg SC の週 1 回投与された被験者は、最初に登録された 2 例（[redacted]、[redacted]）のみであった。すべての被験者が試験の主期間を完了した。

OLE 期間には合計 8 例を登録した。OLE 期間の最長 4 年の計画とした。治験実施計画書では、試験はエビナクマブが市販されるまで又は治験依頼者が開発プログラムを終了するまで継続することと規定した。OLE 期間に登録した 8 例中 7 例は医師の判断により試験を中止し、HoFH 患者を対象とした非盲検第 3 相試験（R1500-CL-1719 試験）に登録された。1 例（[redacted]）は同意を撤回した。R1500-CL-1331 試験に残った被験者がいなくなったため、試験は終了した。

有効性：

エビナクマブ 250 mg SC を Week 0、15 mg/kg IV を Week 2 に投与したところ、HoFH 患者全体集団での Week 4 における LDL-C の低下率の平均値は 49.2%であり、低下は Week 6 に最大低下率の平均値は 52.1%となった。

両 LDLR 対立遺伝子にヌル／ヌル変異を有する 3 例では、Week 4 における LDL-C の低下率の平均値は 37.3%（範囲：25.4～43.9%）であり、低下量の絶対値としては 215.8 mg/dL（範囲：131.5～322.8 mg/dL）に相当した。

OLE 期間では、全体集団でも変異のタイプ別に集団を解析した場合でも、すべての投与レジメンで LDL-C の低下が持続していた。

その他の脂質パラメータについても、エビナクマブの投与により主試験期間及び OLE 試験期間にすべてのパラメータが低下し、低下は、全体集団でも変異タイプ別に解析した場合でもみられた。

安全性：

エビナクマブは十分な安全性プロファイルを示し、忍容性は概ね良好であった。9 例全員で 1 件以上の TEAE が報告されたが、いずれの事象も治験薬の投与中止には至らなかった。試験中に 3 例において SAE が発現したが、いずれの SAE についても治験薬又は試験手順との関連はないと判断された。死亡の報告はなかった。

報告が多かった TEAE（3 例以上で報告）は、悪心（9 例中 6 例）、背部痛（9 例中 5 例）、下痢（9 例中 4 例）及び鼻咽頭炎（9 例中 3 例）、筋骨格痛（9 例中 3 例）、インフルエンザ様疾患（9 例中 3 例）であった。安全性に関連する臨床検査、バイタルサイン、ECG を評価したが、エビナクマブがこれらのパラメータに悪影響を及ぼすことを示す傾向はみられなかった。

薬物動態：

総エビナクマブの濃度-時間プロファイルは、約 100 mg/L 未満の濃度で標的介在性のクリアランスを示した。9 例の患者間でみられた総エビナクマブ濃度のばらつきは、100 mg/L 超の濃度では少なく、これより低濃度ではより顕著であった。総 ANGPTL3 濃度はエビナクマブ投与後に上昇し、標的への結合が示された。LDL-C 低下の反応は被験者間で著しく異なっていた。抗エビナクマブ抗体陽性となった被験者はいなかった。

HoFH 患者 9 例（LDLR 活性がない 3 例を含む）にエビナクマブを投与したところ、LDL-C は未治療時から大幅に低下した。この低下は、ベースライン時に安定した高用量の脂質低下療法ですでに達成されていた効果に対して追加的にみられた効果であった。

結論

エビナクマブ投与により LDL-C が低下し、全 HoFH 患者での Week 4 における低下率の平均値は 49.2%、最大低下率の平均値は 52.1%であった。

両 LDLR 対立遺伝子がヌル／ヌル変異であった 3 例では、Week 4 における LDL-C 低下率の平均値は 37.3%、最大低下率は 33.4～64.8%であった。

OLE 期間では、全体集団でも変異タイプ別に解析した場合でも、すべての投与レジメンで LDL-C の低下が持続していた。

その他の脂質パラメータについても、エビナクマブの投与により主試験期間及び OLE 試験期間にすべてのパラメータが低下し、この低下は全体集団でも変異タイプ別に解析した場合でもみられた。

エビナクマブは十分な安全性プロファイルを示し、忍容性は概ね良好であった。

2.8.1.1.　R1500-CL-1331 試験の安全性評価

2.8.1.1.1.　R1500-CL-1331 試験における有害事象及び治験薬との関連がある有害事象

2.8.1.1.1.1.　有害事象

9 例全員に少なくとも 1 件の TEAE が発現した（Table 20）。報告が多かった（3 例以上で報告）TEAE（PT 別）は、悪心（6 例）、背部痛（5 例）、下痢（4 例）、鼻咽頭痛（3 例）、筋骨格痛（3 例）、インフルエンザ様疾患（3 例）であった。

なお、SOC「胃腸障害」に該当する TEAE が発現した 7 例中 4 例では、TEAE 発症時にロミタピドが併用されていた（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1331 Listing 16.2.7.1/1, Listing 16.2.7.1/2, Listing 16.2.4.3/5, Listing 16.2.4.3/6）。ロミタピドは下痢、悪心、嘔吐、消化不良、腹痛などの胃腸の副作用と関連がある（Juxtapid, 2012）。治験担当医師がエビナクマブとの関連があると判断した事象はなかった。

Table 20: Summary of TEAEs by Primary SOC and PT – Overall Study Period – Safety Analysis Set (R1500-CL-1331)

System Organ Class [1] **MedDRA Preferred Term**	**Total** **(N=9)**
Number of TEAEs	130
Patients with at least one TEAE	9 (100%)
胃腸障害	7 (77.8%)
悪心	6 (66.7%)
下痢	4 (44.4%)
嘔吐	2 (22.2%)
腹痛	1 (11.1%)
変色便	1 (11.1%)
感染症および寄生虫症	7 (77.8%)
鼻咽頭炎	3 (33.3%)
胃腸炎	2 (22.2%)
副鼻腔炎	2 (22.2%)
上気道感染	2 (22.2%)
インフルエンザ	1 (11.1%)
咽頭炎	1 (11.1%)
鼻炎	1 (11.1%)
尿路感染	1 (11.1%)
筋骨格系および結合組織障害	7 (77.8%)
背部痛	5 (55.6%)
筋骨格痛	3 (33.3%)
筋肉痛	2 (22.2%)
頚部痛	2 (22.2%)
筋痙縮	1 (11.1%)
四肢痛	1 (11.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (66.7%)
インフルエンザ様疾患	3 (33.3%)
胸部不快感	2 (22.2%)
胸痛	1 (11.1%)
疲労	1 (11.1%)
注射部位血腫	1 (11.1%)
注射部位出血	1 (11.1%)
局所腫脹	1 (11.1%)
末梢性浮腫	1 (11.1%)
発熱	1 (11.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (55.6%)
気管支痙攣	1 (11.1%)
咳嗽	1 (11.1%)
呼吸困難	1 (11.1%)
鼻出血	1 (11.1%)
口腔咽頭痛	1 (11.1%)

System Organ Class [1] MedDRA Preferred Term	Total (N=9)
鼻痛	1 (11.1%)
上気道咳症候群	1 (11.1%)
皮膚および皮下組織障害	5 (55.6%)
脱毛症	1 (11.1%)
斑状出血	1 (11.1%)
全身紅斑	1 (11.1%)
アレルギー性そう痒症	1 (11.1%)
発疹	1 (11.1%)
臨床検査	4 (44.4%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (22.2%)
尿中結晶陽性	1 (11.1%)
肝機能検査異常	1 (11.1%)
トランスアミナーゼ上昇	1 (11.1%)
神経系障害	4 (44.4%)
浮動性めまい	2 (22.2%)
頭痛	1 (11.1%)
記憶障害	1 (11.1%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (33.3%)
挫傷	1 (11.1%)
挫滅	1 (11.1%)
処置による低血圧	1 (11.1%)
熱傷	1 (11.1%)
血液およびリンパ系障害	2 (22.2%)
貧血	2 (22.2%)
心臓障害	2 (22.2%)
冠動脈疾患	1 (11.1%)
冠動脈狭窄	1 (11.1%)
眼障害	2 (22.2%)
角膜混濁	1 (11.1%)
眼の炎症	1 (11.1%)
免疫系障害	1 (11.1%)
食物アレルギー	1 (11.1%)
代謝および栄養障害	1 (11.1%)
低カリウム血症	1 (11.1%)
精神障害	1 (11.1%)
不眠症	1 (11.1%)

System Organ Class [1] MedDRA Preferred Term	Total (N=9)
腎および尿路障害	1 (11.1%)
慢性腎不全	1 (11.1%)
血管障害	1 (11.1%)
潮紅	1 (11.1%)

[1] MedDRA (Version 17.0) coding dictionary applied.
TEAE = Treatment Emergent Adverse Event.
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.
Source: Module 5.3.5.2 R1500-CL-1331 Post-text Table 14.3.2.1/3

投与中止に至った有害事象

試験中、投与中止に至った TEAE はなかった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1331 Post-text Table 14.3.5.1/1, Post-text Table 14.3.5.1/2）。

2.8.1.1.1.2.　治験薬との関連がある有害事象

試験期間全体で、治験担当医師が治験薬との関連があると判断した TEAE は 5 例において 9 件報告された（Table 21; Module 5.3.5.2 R1500-CL-1331 Post-text Table 14.3.4.1/3, Post-text Listings 16.2.7.1/1, 16.2.7.2/2 も参照）。いずれの事象も軽度又は中等度であったが、鼻出血は重度と判断された。治験薬との関連がある鼻出血（非重篤と判断された）は、急性貧血及び鼻痛と同時に発現した。治験薬との関連がある事象である鼻出血については Module 5.3.5.2 R1500-CL-1331 Section 9.2.4 に簡単に記述する。

Table 21:　Number (%) of Patients with Related TEAEs by Primary SOC and PT – Overall Study Period – Safety Analysis Set (R1500-CL-1331)

System Organ Class [1] MedDRA Preferred Term	Total (N=9)
Patients with at least one related TEAE	5 (55.6%)
感染症および寄生虫症	
鼻咽頭炎	1 (11.1%)
鼻炎	1 (11.1%)
筋骨格系および結合組織障害	
筋肉痛	1 (11.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	
注射部位出血	1 (11.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
鼻出血	1 (11.1%)

System Organ Class [1] MedDRA Preferred Term	Total (N=9)
血管障害	
潮紅	1 (11.1%)

[1] MedDRA (Version 17.0) coding dictionary applied.
TEAE = Treatment Emergent Adverse Event.
A patient who reported 2 or more TEAEs with the same preferred term and at least 1 TEAE related to the study drug is counted only once as treatment related to study drug 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.
Source: Module 5.3.5.2 R1500-CL-1331 Post-text Table 14.3.4.1/3

2.8.1.1.2.　R1500-CL-1331 試験における死亡及び重篤な有害事象の説明

2.8.1.1.2.1.　死亡

本試験では死亡は発現しなかった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1331 Post-text Table 14.3.6.1/6）。

2.8.1.1.2.2.　重篤な有害事象

試験中 3 例に SAE が発現したが、治験担当医師はいずれについても治験薬又は試験手順との関連はないと判断した（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1331 Post-text Table 14.3.6.1/3, Post-text Listings 16.2.7.2/1, 16.2.7.2/2）。主試験では冠動脈疾患の SAE 1 件（重度の左冠動脈主幹部及び三枝病変）が報告され、OLE 期間では SAE 2 件（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による気管支痙攣）が報告された。いずれの SAE も治験薬の投与中止には至らず、すべての SAE が回復／消失した。

本試験の主試験期間と OLE 期間における SAE の一覧を Module 2.7.4 Appendix 3 に示し、これらの SAE に関する叙述の一覧を Module 5.3.5.2 R1500-CL-1331 Section 14 に示す。

2.9. R1500-CL-1719 試験（評価資料）

2.9.1. R1500-CL-1719 試験の概要

治験の標題

ホモ接合体家族性高コレステロール血症患者を対象とした、エビナクマブの長期安全性及び有効性を評価する非盲検試験

開発の相

第 3 相

PIP 番号及び／又は PSP 番号（該当する場合）

EMEA002298-PIP01-17

治験実施施設数及び実施国数

本試験では、12 カ国（オーストラリア、オーストリア、カナダ、チェコ共和国、フランス、ギリシャ、イタリア、日本、オランダ、南アフリカ、ウクライナ及び米国）の 38 の治験実施施設で参加者を登録し、投与した。

治験期間

本試験は 2018 年 3 月 13 日に開始した。2022 年 4 月 25 日のカットオフ日までの有効性、安全性及び他の結果を提示する。

目的及び評価項目

目的	評価項目
主要	
• HoFH 患者を対象に、エビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W を投与したときの長期安全性及び忍容性を評価すること。 • 青年 HoFH 患者を対象に、エビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W を投与したときの長期安全性及び忍容性を評価すること。	• エビナクマブ 15 m/kg IV Q4W を投与した被験者に非盲検投与期間中に試験治療下で発現した有害事象の発現及び重症度、並びにその他の安全性評価項目。
副次	
• HoFH 患者において、エビナクマブ 15 mg/kg の IV 投与が脂質パラメータ（すなわち LDL-C、Apo B、non-HDL-C、TC 及び TG）に及ぼす影響を評価すること。 • 青年 HoFH 患者を対象に、エビナクマブ 15 mg/kg の IV 投与が脂質パラメータ（すな	• LDL-C のベースラインからの変化率の経時的変化 • LDL-C のベースラインからの絶対変化量の経時的変化 • Apo B のベースラインからの変化率の経時的変化

わち LDL-C、Apo B、non-HDL-C、TC 及び TG）に及ぼす影響を評価すること。	• Apo B のベースラインからの絶対変化量の経時的変化 • Non-HDL-C のベースラインからの変化率の経時的変化 • Non-HDL-C のベースラインからの絶対変化量の経時的変化 • TC のベースラインからの変化率の経時的変化 • TC のベースラインからの絶対変化量の経時的変化 • TG のベースラインからの変化率の経時的変化 • TG のベースラインからの絶対変化量の経時的変化
• 抗エビナクマブ抗体が発現する可能性を評価すること。	• ADA ステータス（陽性又は陰性）、抗体価及び NAb ステータス（ADA アッセイで陽性を示した検体）
三次／探索的	
• 画像技術を用いて血管の変化を探索すること。	• 頸動脈超音波検査による頸動脈内膜中膜肥厚度（単位：mm）（実施可能な施設で青年患者を対象とする）

Apo B：アポリポタンパク B、HDL-C：高比重リポタンパクコレステロール、HoFH：ホモ接合体家族性高コレステロール血症、IV：静脈内、LDL-C：低比重リポタンパクコレステロール、Q4W：4 週間に 1 回、TC：総コレステロール、TEAE：試験治療下で発現した有害事象、TG：トリグリセリド

方法

本試験は、最長 10 週間の導入期間（HoFH のジェノタイピングが必要と考えられた被験者、スクリーニング前に基礎治療の LMT が一定でなかった被験者、又はスクリーニング前にアフェレシスの設定及び／又はスケジュールが一定ではなかった被験者を対象）、2 週間のスクリーニング期間、非盲検投与期間及び 24 週間の追跡調査期間から構成された。

すべての被験者に、Day 1 からエビナクマブ 15 mg/kg の IV Q4W 投与を開始した。

被験者数（計画時及び解析時）

本試験は約 120 例の被験者を登録する計画であった。データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で本試験は進行中であったが、登録は完了していた。計 116 例を組み入れ、エビナクマブを投与し（全体集団）、そのうち 12 歳以上 18 歳未満の被験者は 14 例であった（青年患者集団）。全体集団（116 例）及び青年患者集団（14 例）を構成するすべての被験者を SAF（安全性及び有効性の評価に使用）、PK 解析対象集団、標的（総 ANGPTL3）解析対象集団及び免疫原性解析対象集団に含めた。

診断並びに主な選択基準及び除外基準

本試験は、12 歳以上の男女の HoFH 患者で構成した。HoFH は遺伝子基準又は臨床基準のいずれかにより診断した。

遺伝子基準：

1. 両 *LDLR* 対立遺伝子にヌル変異を有する（ダブルヌル）患者を含め、両 *LDLR* 対立遺伝子に機能的変異又は変異があること記録されている

   又は

2. *APOB* 又は *PCSK9* にホモ接合体性又は複合ヘテロ接合体性変異があることが記録されている。ダブルヘテロ接合体性［すなわち、異なる遺伝子に変異がある（例：*LDLR/PCSK9*）］及びホモ接合体性 *LDLRAP1* 変異のある患者は適格とした

臨床基準：

1. 未治療で TC が 500 mg/dL（12.93 mmol/L）超、かつ TG が 300 mg/dL（3.39 mmol/L）未満である

   かつ

2. 両親の TC が 250 mg/dL（6.47 mmol/L）超であることが記録されている、又は 10 歳までに皮膚黄色腫もしくは腱黄色腫が認められている

治験薬の用量及び投与方法

治験薬はエビナクマブ 15 mg/kg Q4W の IV 投与であった。

治験薬の投与期間

以下のいずれかが発生するまで投与を継続した：

- 治験実施計画書に記載されている適応症を対象としたエビナクマブの臨床開発が中止される
- エビナクマブの臨床開発が中止される
- 試験に参加している患者集団におけるエビナクマブのリスク／ベネフィットが好ましくないと判断される
- 治験実施施設の地域を管轄する規制当局によりエビナクマブが承認される
- 本試験が実施されている規制当局下の地域において HoFH 患者の治療を対象とした適応症の承認を求めない（又は、承認取得に向けた取り組みを中止する）決定がなされたため、本試験が中止される

評価基準

エビナクマブの有効性は、本試験を通して事前に規定された時点での脂質値の臨床検査により評価した。青年患者を対象とした探索的評価として、頸動脈内膜中膜肥厚度（cIMT）の評価をするため、頸動脈超音波検査が利用可能であった医療機関では、（改訂第 6 版の承認に伴い）頸動脈超音波検査も追加した。全体的な安全性は、事前に規定された時点での TEAE、身体検査、ECG 及び安全性に関連する臨床検査のモニタリングにより評価した。また、ADA 及び NAb が検出される可能性についても評価した。

統計手法

中間報告書には、試験開始から中間データカットオフ日である 2022 年 4 月 25 日までの累積結果が記載されている。

中間報告書では、組み入れたすべての参加者（すなわち、全体集団）、スクリーニング時点で 18 歳以上であった参加者（成人集団）及びスクリーニング時点で 12 歳以上 18 歳未満であった参加者（青年患者集団）について試験結果を報告した。これらの各集団について、以下の群の結果を報告した：

- エビナクマブ新規投与群：本試験に直接参加した被験者で、エビナクマブの試験に参加したことがない被験者
- エビナクマブ継続投与群：R1500-CL-1629 試験又は R1500-CL-1331 試験を終了後に本試験に参加した被験者で、親試験でエビナクマブを投与したことがある被験者
- エビナクマブ投与全体群：エビナクマブ新規投与群とエビナクマブ継続投与群を併せた群

エビナクマブ継続投与群は、以前に R1500-CL-1629 試験に参加していた 61 例（52.6%）及び以前に R1500-CL-1331 試験に参加していた 9 例（7.8%）で構成された。残る 46 例（39.7%）はエビナクマブ未投与であった。

試験結果は、全体集団及び青年患者集団について全体的に要約する。ほとんどの試験参加者が成人で（116 例中 102 例）、主に成人集団の試験結果が全体集団に反映されていた。

各参加者群の解析に使用するベースライン値は以下のように定義した：

- エビナクマブ新規投与群：本試験（R1500-CL-1719 試験）において治験薬の初回投与前に最後に得られた値
- エビナクマブ継続投与群：

- エビナクマブのピボタル第 3 相試験（R1500-CL-1629 試験）に参加した被験者については、ベースライン値を R1500-CL-1629 試験において二重盲検下での治験薬の初回投与前に最後に得られた値と定義した
- 第 2 相、proof-of-concept 試験（R1500-CL-1331 試験）に参加した被験者については、ベースライン値を R1500-CL-1719 試験において治験薬の初回投与前に得られた最後の値と定義した。R1500-CL-1719 試験のベースラインを用いたのは、R1500-CL-1331 試験での治験薬の最終投与と R1500-CL-1719 試験の治験薬の初回投与との間隔が長くなることが予測されたためであった。R1500-CL-1331 試験から組み入れた 9 例では、R1500-CL-1331 試験での治験薬の最終投与と R1500-CL-1719 試験の治験薬の初回投与との間隔は 42～629 日の範囲であり、9 例のうち 5 例では投与間隔が 90 日以下であった。試験間の投与間隔が短いこれらの被験者の一部では、ベースライン値に残存するエビナクマブの投与効果が交絡し、本試験の脂質パラメータの結果に影響を及ぼした。

計画した解析及び症例数の決定についての詳細は、2022 年 5 月 25 日の中間データベースロック時点で有効な SAP の最終版（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の第[redacted] 版）に記載する（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Appendix 16.1.9）。

結果及び結論の要約

内訳

データカットオフ日時点で、本試験は進行中であったが、登録は完了していた。計 118 例を本試験への組み入れに向けてスクリーニングし、そのうち 116 例が組み入れられ、投与を受けた。残り 2 例はスクリーニング不適格であった。

データカットオフ時点で、計 83 例（71.6%）が本試験を完了していた。23 例（19.8%）は本試験を継続中であった。残りの 10 例（8.6%）は本試験を中止した。試験中止の最も多かった理由は、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。治験担当医師／治験依頼者による試験中止の判断はすべて、複数の国の患者が別の方法でエビナクマブによる治療を受けられるためであった。

人口統計学的特性及びベースライン特性

全体集団：

全体集団においては、性別の点から被験者を等しく分けた（男性 50.9%、女性 49.1%）。年齢の平均（SD）は 38.8 歳（15.92）であった。14 例（12.1%）は 12 歳以上 18 歳未満で、9 例（7.8%）は 65 歳以上であった。被験者は主に白人（69.0%）及び非ヒスパニック系又は非ラテン系（86.2%）であった。12 例（10.3%）がアジア人であった。ベースラインの LDL-C 計算値の平均値（SD）は 261.0 mg/dL（160.05）［6.8 mmol/L（4.15）］であった。

全体集団においては、ヌル／ヌル変異［*LDLR* 又は *LDLRAP1* 遺伝子に変異があり、その結果 LDLR 活性が極めて低い（15%以下）］を有すると分類された被験者が 36 例（31.0%）、及びネガティブ／ネガティブ変異（*LDLR* 又は *LDLRAP1* 遺伝子における未成熟終止コドン、フレームシフト、スプライス部位の変化、大小の挿入／欠失、及び CNV などの変異があり、両 *LDLR* 対立遺伝子が LOF に至ると予想されると定義）を有すると分類された被験者が 19 例（16.4%）であった。*LDLR* 対立遺伝子にヌル／ヌル変異又はネガティブ／ネガティブ変異があるとみなされた被験者は、ベースラインの LDL-C 計算値の平均値（SD）がそれぞれ 358.3mg/dL（166.31）及び 364.3 mg/dL（171.65）であり、これらの変異のない被験者［218.1mg/dL（139.71）及び 242.8 mg/dL（152.92）］及び全体集団の被験者と比較して高値であった。

全体集団の被験者は、欧州、北米、アフリカ、アジア及びオーストラリアの 12 カ国から組み入れられた。

青年患者集団：

青年患者集団の被験者の年齢の平均（SD）は 14.4 歳（1.82）であった。男性被験者（64.3%）のが女性被験者（35.7%）よりも多く、エビナクマブ新規投与群の大半（66.7%）が男性被験者で構成された。最も報告の多かった人種は白人［6 例（42.9%）］であり、アジア人は 3 例（21.4%）であった。被験者の大多数が非ヒスパニック系又は非ラテン系（85.7%）であった。ベースラインの LDL-C 計算値の平均値（SD）は 300.4 mg/dL（100.49）［7.8 mmol/L（2.60）］であった。

青年患者集団において、*LDLR* 対立遺伝子にヌル／ヌル変異を有すると分類された 4 例（28.6%）は、ベースラインの LDL-C 計算値の平均値（SD）［342.0 mg/dL（80.90）］であり、これらの変異をもたない被験者［296.2 mg/dL（104.93）］及び青年患者集団全体と比較して高値であった。*LDLR* 対立遺伝子にネガティブ／ネガティブ変異を有すると分類された 4 例（28.6%）では、ベースラインの LDL-C 計算値の平均値（SD）［308.0 mg/dL（126.75）］は、これらの変異のない被験者［311.3 mg/dL（90.35）］及び青年患者集団全体と同程度であった。

青年患者集団の被験者は、欧州、アフリカ及びアジアの 6 カ国から組み入れられた。

曝露

全体集団：

データカットオフ日時点で、R1500-CL-1719 試験内でのエビナクマブの投与回数の平均（SD）は 26.07 回（7.900）であり、曝露期間の平均（SD）は 105.65 週間（31.294）（範囲：28.3～188.1 週間）であった。全体集団に組み入れ、投与したすべての被験者が R1500-CL-1719 試験期間中に 24 週間以上エビナクマブに曝露し、大多数の被験者［110 例（94.8%）］が 52 週間以上曝露した。56 例（48.3%）は本試験期間中にエビナクマブに 104 週間以上曝露した。エビナクマブ継続投与群の 70 例中 6 例が本試験において 156 週間以上エビナクマブに曝露し、2 例がデータカットオフ日時点で 184 週間以上曝露した。

青年患者集団：

データカットオフ時点で、R1500-CL-1719 試験内での青年患者集団に対するエビナクマブの投与回数の平均（SD）は 23.21 回（5.132）であり、曝露期間の平均（SD）は 93.80 週間（20.278）（範囲：75.3～145.1 週間）であった。青年患者集団に組み入れ、投与したすべての被験者が、R1500-CL-1719 試験期間中にエビナクマブに 52 週間以上曝露した。このうち 2 例（エビナクマブ新規投与群及び継続投与群各 1 例）では、曝露期間は 104 週間以上であった。

有効性の結果

全体集団

全体集団において、本非盲検試験の少なくとも Week 120 までは、さまざまな脂質パラメータのベースラインからの低下がみられた。

- LDL-C：
  - Week 24 時点で、LDL-C 計算値のベースラインからの絶対変化量の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-132.0 mg/dL（124.37）［-3.419 mmol/L（3.2217）］及び-91.5 mg/dL（-196.0：-50.0）［-2.365 mmol/L（-5.080：-1.300）］であった。Week 24 時点のベースラインからの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）はそれぞれ-43.64%（37.606）及び-53.14%（-65.16：-34.99）であった。
  - Week 24 時点で、LDL-C 計算値のベースラインからの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）の低下は、エビナクマブ新規投与群［-47.85%（23.609）及び-52.91%（-65.16：-39.41）］とエビナクマブ継続投与群［-41.27%（43.595）及び-53.38%（-65.99：-32.91）］で同程度であり、LDL-C の低下は、エビナクマブ新規投与群ではベースライン後の最初の測定時点である Week 8 時点でみられた。
  - Week 120 時点で、エビナクマブ投与全体群の LDL-C のベースラインからの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-30.78%（69.693）及び-49.71%（-64.03：-32.96）であった。
  - 実施したサブグループ解析において、通常治療が最も困難であると考えられているネガティブ／ネガティブ変異及びヌル／ヌル変異を有する被験者における LDL-C のベースラインからの低下がみられた。Week 120 時点で、ヌル／ヌル変異のある 12 例（エビナクマブ投与全体群）における LDL-C のベースラインからの変化率の平均値（SD）は-52.14%（18.294）、ネガティブ／ネガティブ変異のある 11 例（エビナクマブ投与全体群）における LDL-C のベースラインからの変化率の平均値（SD）は-43.04%（19.601）であった。

- 実施したサブグループ解析において、使用されていた基礎治療の LDL-C 低下療法（スタチン類、PCSK9 阻害薬、エゼチミブ、ロミタピド、アフェレシス）にかかわらず、LDL-C のベースラインからの低下がみられた。アフェレシスを受けていた被験者のサブグループでは、LDL-C 計算値のベースラインからの全体的な変化率の平均値（SD）は Week 24 時点で-38.98%（27.450）（31 例）、Week 48 時点で-41.01%（22.828）（36 例）、Week 120 時点で-49.49%（20.584）（18 例）で、アフェレシスを受けていなかった被験者では、LDL-C 計算値のベースラインからの全体的な変化率の平均値（SD）は Week 24 時点で-46.27%（42.285）（55 例）、Week 48 時点で-45.63%（42.214）（59 例）、及び Week 120 時点で-9.74%（96.506）（16 例）であった。
- 年齢、性別、人種及び民族性のすべてのカテゴリーのサブグループ解析において、エビナクマブの投与により、LDL-C 計算値の平均値に低下がみられた。

- Apo B：
  - Week 24 時点で、Apo B のベースラインからの絶対変化量の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-70.5 mg/dL（61.96）［-0.705 g/L（0.6196）］及び-54.5 mg/dL（-116.0：-30.0)［-0.545 g/L（-1.160：-0.300）］であった。Week 24 時点のベースラインからの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-36.98%（27.574）及び-43.28%（-53.68：-28.45）であった。
  - Week 24 時点で、Apo B におけるベースラインからの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）の低下は、エビナクマブ新規投与群［-41.19%（20.408）及び-44.53%（-55.91：-36.09）］においてエビナクマブ継続投与群［-34.60%（30.814）及び-40.74%（-52.43：-22.39）］と比べてわずかに大きく、Apo B における低下は、エビナクマブ新規投与群ではベースライン後の最初の測定時点である Week 8 時点でみられた。
  - Week 120 時点で、エビナクマブ投与全体群の Apo B のベースラインからの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-26.46%（54.541）及び-40.77%（-53.18：-21.13）であった。

- Non-HDL-C：
  - Week 24 時点で、non-HDL-C におけるベースラインからの絶対変化量の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-143.9 mg/dL（125.03）［-3.727 mmol/L（3.2387）］及び-99.5 mg/dL（-199.0:-64.0）［-2.580 mmol/L（-5.150：-1.660）］であった。Week 24 時点のベースラインからの変化率の平均値（SD）及び中央値

（Q1：Q3）は、それぞれ-46.14%（29.117）及び-53.65%（-64.17：-39.06）であった。

- Week 24 時点で、non-HDL-C のベースラインからの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）の低下は、エビナクマブ新規投与群［-49.56%（19.318）及び-53.70%（-64.17：-40.31）］とエビナクマブ継続投与群［-44.21%（33.416）及び-53.55%（-65.51：-36.11）］で同程度であり、non-HDL-C の低下は、エビナクマブ新規投与群ではベースライン後の最初の測定時点である Week 8 時点でみられた。
- Week 120 時点で、エビナクマブ投与全体群の non-HDL-C におけるベースラインからの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-33.82%（61.699）及び-49.22%（-64.19:-32.88）であった。

- TC：
  - Week 24 時点で、TC におけるベースラインからの絶対変化量の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-157.4 mg/dL（125.93）［-4.077 mmol/L（3.2616）］及び-113.5 mg/dL（-227.0：-80.0）［-2.945 mmol/L（-5.880：-2.070）であった。Week 24 時点のベースラインからの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-44.17%（24.224）及び-49.11%（-62.53：-36.61）であった。
  - Week 24 時点で、TC のベースラインからの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）の低下は、エビナクマブ新規投与群［-47.54%（18.992）及び-49.62%（-63.71：-38.84）］とエビナクマブ継続投与群［-42.27（26.704）及び-47.70%（-60.77：-35.75）］で同程度であり、TC の低下は、エビナクマブ新規投与群ではベースライン後の最初の測定時点である Week 8 時点でみられた。
  - Week 120 時点で、エビナクマブ投与全体群の TC におけるベースラインからの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-35.13%（49.966）及び-49.26%（-60.70：-35.00）であった。

- TG：
  - Week 24 時点で、空腹時 TG におけるベースラインからの絶対変化量の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-68.1 mg/dL（97.29）［-0.770 mmol/L（1.0987）］及び-44.5 mg/dL（-76.5:-20.0）［-0.505 mmol/L（-0.860：-0.230）］であった。Week 24 時点のベースラインからの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-46.93%（24.582）及び-51.73%（-62.29：-36.18）であった。
  - Week 24 時点で、空腹時 TG のベースラインからの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）の低下は、エビナクマブ新規投与群［-46.13%（22.549）及び-50.88%（-58.49：-36.36）］とエビナクマブ継続投与群［-47.38%（25.837）及び-51.90%（-

65.93:-36.00）］で同程度であった。空腹時 TG の低下は、エビナクマブ新規投与群ではベースライン後の最初の測定時点である Week 8 時点でみられた。

– Week 120 時点で、エビナクマブ投与全体群の TG におけるベースラインからの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-39.41%（37.967）及び-48.44%（-63.36：-36.09）であった。

全体集団において、ベースラインからの低下は、本試験で評価した他の脂質パラメータ（すなわち HDL-C、Apo A1、Apo B/Apo A1 比、Lp(a)及び Apo CIII）でもみられた。

全体集団では、試験のより後半の時点（Week 120 を超える時点）でのすべての脂質パラメータで結果のばらつきが大きく、考えられる理由として、データが得られた被験者数が少ないこと、R1500-CL-1331 試験から被験者を組み入れたことなどがあげられた。R1500-CL-1331 試験から組み入れた一部の被験者のベースラインの脂質パラメータについては、R1500-CL-1331 試験から残存するエビナクマブの投与効果による交絡があった。これは、LDL-C の変化率の平均値は Week 24 時点と比較して Week 120 時点のほうが低いものの、変化率の中央値は概ね同程度であるという事実により説明された。R1500-CL-1331 試験から R1500-CL-1719 試験に移行した被験者におけるベースラインの選択が脂質パラメータの結果に及ぼす影響は、R1500-CL-1719 試験のベースラインを用いた場合と比較して、R1500-CL-1331 試験のベースライン（変化率の平均値及び中央値がそれぞれ-61.2%及び-60.00%）を用いて R1500-CL-1719 試験のベースラインから最終評価までの LDL-C の変化率をみると、さらに説明された。

<u>青年患者集団</u>

青年患者集団では被験者数は少なかったものの、脂質パラメータ全体の変化は全体集団の結果と同様であり、本非盲検試験では複数の脂質パラメータについて少なくとも Week 88 までベースラインからの低下がみられた。

- LDL-C：
  - Week 24 時点で、LDL-C 計算値のベースラインからの絶対変化量の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-180.5 mg/dL（96.88）［-4.676 mmol/L（2.5113）］及び-178.0 mg/dL（-264.0:-134.0）［-4.615 mmol/L（-6.840:-3.47）］であった。Week 24 時点でのベースラインからの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-55.36%（25.288）及び-61.44%（-71.13:-49.96）であった。
  - Week 24 時点で、LDL-C のベースラインからの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）の低下は、エビナクマブ新規投与群［-60.32%（11.912）及び-61.44%（-69.11：-52.91）、10 例］がエビナクマブ継続投与群［-30.55%（65.423）及び-30.55%（-76.81：15.71）、2 例］と比べて大きかった。LDL-C の低下は、エビナクマブ新規投与群ではベースライン後の最初の測定時点である Week 8 時点でみられた。

- Week 88 時点で、エビナクマブ投与全体群における LDL-C のベースラインからの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-44.95%（39.078）及び-57.72%（-62.72：-36.14）であった。
- 実施したサブグループ解析において、通常は治療が最も困難であると考えられているネガティブ／ネガティブ変異及びヌル／ヌル変異を有する被験者で LDL-C のベースラインからの低下がみられた。Week 88 時点で、ヌル／ヌル変異のある 4 例（エビナクマブ投与全体群）のベースラインからの LDL-C の平均値（SD）変化率は-63.25%（9.789）であった。ネガティブ／ネガティブ変異のある 4 例（エビナクマブ投与全体群）のベースラインからの変化率の平均値（SD）は-22.21%（52.302）であった。
- 実施したサブグループ解析において、使用された基礎治療の LDL-C 低下療法（スタチン類、PCSK9 阻害薬、エゼチミブ、ロミタピド、アフェレシス）にかかわらず、LDL-C のベースラインからの経時的な低下がみられた。アフェレシスを受けていた被験者のサブグループでは、LDL-C 計算値のベースラインからの全体的な変化率の平均値（SD）は、Week 24 時点で-46.05%（29.890）（7 例）、Week 48 時点で-38.43%（31.959）（7 例）、Week 88 時点で-33.23%（51.562）（5 例）であった。
- エビナクマブの投与により、性別及び人種のサブグループ解析で観察されたすべてのカテゴリーで LDL-C 計算値の平均はベースラインから低下した。本集団の被験者はすべての青年（治験実施計画書で定義された）であり、ヒスパニック系又はラテン系の被験者はいなかったため、年齢及び民族性のサブグループ解析の結果が有益であるとは考えられなかった。

- Apo B：
  - Week 24 時点で、Apo B のベースラインからの絶対変化量の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-99.0 mg/dL（48.36）［-0.990 g/L（0.4836）］及び-95.0 mg/dL（-133.0：-67.0）［-0.950 g/L（-1.330：-0.670）］であった。Week 24 時点でのベースラインからの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-49.80%（16.366）及び-50.42%（-60.65：-40.46）であった。
  - Week 24 時点で、Apo B のベースラインからの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）の低下は、エビナクマブ新規投与群［-51.59%（11.077）及び-50.42%（-57.27：-40.82）、10 例）においてエビナクマブ継続投与群［-40.83%（40.606）及び-40.83%（-69.55：-12.12）、2 例］と比較してわずかに大きく、Apo B の低下は、エビナクマブ新規投与群ではベースライン後の最初の測定時点である Week 8 時点でみられた。

- Week 88 時点で、エビナクマブ投与全体群における Apo B のベースラインからの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-43.96%（21.652）及び-50.00%（-52.11：-30.67）であった。

- Non-HDL-C：
  - Week 24 時点で、non-HDL-C のベースラインからの絶対変化量の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-190.8 mg/dL（92.49）［-4.942 mmol/L（2.3966）］及び-184.0 mg/dL（-273.0：-140.5）［-4.760 mmol/L（-7.065：-3.640）］であった。Week 24 時点のベースラインからの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）はそれぞれ-57.00%（18.943）及び-60.38%（-69.94:-50.11）であった。
  - Week 24 時点で、non-HDL-C のベースラインからの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）の低下は、エビナクマブ新規投与群［-59.91%（11.311）及び-60.38%（-68.38：-53.59）、10 例］においてエビナクマブ継続投与群［-42.48%（47.848）及び-42.48%（-76.32：-8.65）、2 例］と比較して大きかった。non-HDL-C の低下は、エビナクマブ新規投与群ではベースライン後の最初の測定時点である Week 8 時点でみられた。
  - Week 88 時点で、エビナクマブ投与全体群における non-HDL-C のベースラインからの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-48.31%（28.921）及び-56.12%（-61.89：-35.89）であった。

- TC：
  - Week 24 時点で、TC のベースラインからの絶対変化量の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-209.4 mg/dL（90.81）［-5.428 mmol/L（2.3516）］及び-196.0 mg/dL（-287.5：-156.0）［-5.080 mmol/L（-7.450：-4.040）］であった。Week 24 時点でのベースラインからの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、-55.78%（16.542）及び-59.38%（-67.93：-48.03）であった。
  - Week 24 時点で、TC のベースラインからの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）の低下は、エビナクマブ新規投与群［-58.04%（10.845）及び-59.38%（-65.07：-50.00）、10 例］がエビナクマブ継続投与群［-44.46%（40.549）及び-44.46%（-73.13：-15.79）、2 例］と比べて大きかった。TC の低下は、エビナクマブ新規投与群ではベースライン後の最初の測定時点である Week 8 時点でみられた。
  - Week 88 時点で、エビナクマブ投与全体群における TC のベースラインからの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は，それぞれ-48.78%（23.871）及び-55.79%（-60.06：-38.18）であった。

- TG：
  - Week 24 時点で、空腹時 TG のベースラインからの絶対変化量の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-52.1 mg/dL（48.76）［-0.588 mmol/L（0.5517）］及び-35.0 mg/dL（-63.5：-22.5）［-0.395 mmol/L（-0.720：-0.250）］であった。Week 24 時点でのベースラインからの変化率の平均（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-53.16%（17.026）及び-54.74%（-64.59：-39.64）であった。
  - Week 24 時点で、空腹時 TG のベースラインからの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）の低下は、エビナクマブ継続投与群［-74.37%（14.873）及び-74.37%（-84.89：-63.86）、2 例］においてエビナクマブ新規投与群［-48.92%（14.483）及び-51.52%（-61.36：-38.46）、10 例］と比較して大きかった。空腹時 TG の低下は、エビナクマブ新規投与群ではベースライン後の最初の測定時点である Week 8 時点でみられた。
  - Week 88 時点で、エビナクマブ投与全体群における TG のベースラインからの変化率の平均値（SD）及び中央値（Q1：Q3）は、それぞれ-48.40%（27.535）及び-55.88%（-63.86：-27.27）であった。

青年患者集団では、本試験で評価した他の脂質パラメータ（すなわち HDL-C、Apo A1、Apo B/Apo A1 比、Lp(a)、Apo CIII）についてもベースラインからの低下がみられた。

青年患者集団では、試験のより後半の時点（Week 88 以降）での脂質パラメータの結果はばらつきが大きかった。後半の時点での結果のばらつきは、データが得られた被験者数が少ない（エビナクマブ新規投与群及び継続投与群から各 1 例）ことによるものであった。

データカットオフ日時点で、頸動脈超音波検査の結果を要約するにはデータが不十分であった（利用できるデータは青年患者 1 例の 1 時点のデータのみ）。この評価の結果は、最終の CSR で提示する予定である。

安全性の結果

有害事象

<u>AE の概略－全体集団</u>

全体集団において、92 例（79.3%）に TEAE が発現した［エビナクマブ継続投与群の 60 例（85.7%）及びエビナクマブ新規投与群の 32 例（69.6%）］。計 24 例（20.7%）［エビナクマブ継続投与群の 19 例（27.1%）及びエビナクマブ新規投与群の 5 例（10.9%）］に重篤な TEAE が発現した。3 例（2.6%、すべてエビナクマブ継続投与群）で治験薬の投与中止に至る TEAE が記録された。1 例は非重篤な頭痛の TEAE により治験薬の投与を中止した。残りの 2 例は、妊娠の報告によ

り治験薬の投与が中止された。2 例（エビナクマブ新規投与群及びエビナクマブ継続投与群で各 1 例）で死亡に至る TEAE が発現し、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

最も報告された頻度が高かった（エビナクマブ投与全体群の被験者の 10%超）TEAE は、PT 別に、上咽頭炎［23 例（19.8%）］、頭痛［19 例（16.4%）］、インフルエンザ様疾患［16 例（13.8%）］、コロナウイルス感染［13 例（11.2%）］、関節痛［13 例（11.2%）］、悪心［12 例（10.3%）］及び背部痛［12 例（10.3%）］であった。

AE の概略－青年患者集団

青年患者集団における試験治療下で発現した AE のプロファイルは、全体集団と概ね同様であった。青年患者集団では、11 例（78.6%）に TEAE が発現した。1 例（7.1%）に重篤な TEAE が発現した。青年患者集団に治験薬の投与中止又は死亡に至った TEAE が発現した被験者はいなかった。

PT 別に最も高い頻度で報告された（エビナクマブ投与全体群で被験者の 10%超）TEAE は、上咽頭炎［5 例（35.7%）］、悪心［3 例（21.4%）］、血中クレアチンホスホキナーゼ増加［3 例（21.4%）］、発熱［2 例（14.3%）］、コロナウイルス感染［2 例（14.3%）］、胃腸炎［2 例（14.3%）］、鼻炎［2 例（14.3%）］、頭痛［2 例（14.3%）］、咳嗽［2 例（14.3%）］及び呼吸困難［2 例（14.3%）］であった。

治験薬との関連がある AE：

10 例（8.6%）に計 20 件の治験薬との関連あり（治験担当医師による評価）とされた TEAE が報告された。治験薬との関連がある TEAE は、エビナクマブ新規投与群の 4 例（8.7%）及びエビナクマブ継続投与群の 6 例（8.6%）で報告された。治験薬との関連がある TEAE はすべて成人患者集団で報告された。治験薬との関連がある TEAE のいずれも重篤と判断されず、大多数は軽度又は中等度であり、1 件のみ（無力症）が重度と判断された。2 例以上に発現した治験薬との関連がある TEAE は、無力症及び頭痛のみであった［それぞれ 2 例（1.7%）、エビナクマブ新規投与群及び継続投与群の各 1 例］。6 例に発現した治験薬との関連がある 16 件の TEAE は、本試験の AESI である注入に伴う反応の基準を満たした。

SAE：

計 24 例（20.7%）（うち 1 例は青年患者集団の被験者）に試験治療下で発現した SAE が発現した。エビナクマブ新規投与群の 5 例（10.9%）及びエビナクマブ継続投与群の 19 例（27.1%）に計 40 件の試験治療下で発現した SAE が発現した。最も多く報告された（2 例以上）試験治療下で発現した SAE は、ほとんどが心臓障害の SOC で、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%）、すべてエビナクマブ継続投与群］であった。2 件の心臓死（心停止及び心筋梗塞、2 例とも成人患者集団のエビナクマブ新規投与群及び継続投与群の各 1 例）が報告された。試験治療下で発現した SAE のいずれも（致死的転帰に至った SAE を含め）治験薬と関連なしと判断された。

AESI：

AESI である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、膵炎又は潜在的な免疫複合体疾患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などの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］から、エビナクマブの投与による新たな安全性上の懸念は特定されなかった。

- 全体の 2 例以上で報告された一般的なアレルギー事象［カスタマイズした MedDRA 検索式（CMQ）により特定］は、そう痒症［4 例（3.4%）］；接触皮膚炎、湿疹及び発疹［各 3 例（2.6%）］；アレルギー性鼻炎及び季節性アレルギー［各 2 例（1.7%）］であった。一般的なアレルギー事象のいずれも重篤ではなく、治験薬の永続的な投与中止には至らなかった。治験担当医師（又は治験依頼者）の報告によると、計 3 例の診察及び／又は薬剤の投与を要するアレルギー事象が発現した。このうち 1 例に発現した事象は、治験薬と関連ありと判断された：
  - 1 例に、頭痛（報告者の用語：右半球の頭痛）及び感覚鈍麻（報告者の用語：右上肢及び右顔面のしびれ感）のアレルギー反応が発現した。いずれの事象も非重篤、中等度の注入に伴う反応と判断された。頭痛にはパラセタモールによる治療が行われ、両事象とも 2 日（頭痛）～3 日（感覚鈍麻）で消失した。 頭痛は治験薬と関連なしと判断され、感覚鈍麻は治験薬と関連ありと判断された。これらの事象について他の疑われる原因として、本事象の約 2 ヵ月前に発現した基礎／既存の疾患（重篤な右シルビウス裂の虚血性脳卒中）が考えられた。この頭痛の結果、治験薬の投与は永続的に中止された。
- 注入に伴う反応が全体で 10 例（8.6%）に報告された。2 例以上に発現した注入に伴う反応には、頭痛［3 例（2.6%）］並びに無力症及び注入部位紅斑［各 2 例（1.7%）］が含まれた。注入に伴う反応の大多数が非重篤であり、軽度又は中等度であった。1 例に、治験担当医師により注入に伴う反応と記録された重篤な急性心筋梗塞が発現したが、本事象は注入との時間的関連がないことから、治験実施計画書にあらかじめ規定された注入に伴う反応の基準を満たさず、治験薬との関連なしと判断された。大半が投与の中断には至らず、永続的な投与中止に至ったものは 1 件（頭痛）のみであった。注入に伴う反応はすべて一過性であり、回復／消失した。
- 「薬剤に関連する肝障害」の SMQ により特定された TEAE はなかった。肝機能パラメータについての PCSV のほとんどが一過性であり、経時的に消失した。試験参加者の PCSV は、ほとんどの場合、ALT では ULN の 2 倍超かつ ULN の 3 倍以下（ベースラインで ULN の 2 倍以下）、AST では、ULN の 2 倍超かつ ULN の 3 倍以下（ベースライン

で ULN の 2 倍以下）のカテゴリー内であった。2 例のみがベースラインから ALT 及び／又は AST が ULN の 5 倍超に上昇し、PCSV 及び TEAE として記録された（以下に要約）：

– エビナクマブ新規投与群（成人患者集団）の 1 例で、Week 96 時点で ALT 及び AST が ULN の 10 倍を超えて上昇した。ベースラインの ALT（6 U/L、正常範囲：6 ～41 U/L）及び AST（12 U/L、正常範囲：9～34 U/L）から、Week 96 時点でそれぞれ 321 U/L 及び 339 U/L に上昇した。規定外のフォローアップ評価において、当初は ALT 及び AST がそれぞれ 504 U/L 及び 516 U/L へとさらに上昇したが、その後、次の規定外のフォローアップ評価時点では正常範囲内に戻った（ALT：32 U/L、AST：28 U/L）。この被験者は、Week 96 時点で乳酸脱水素酵素も正常範囲外であった（344 U/L、正常範囲：113～226 U/L）。これらすべての上昇は、非重篤、治験薬と関連なし、及びアトルバスタチンとの関連が否定できないと判断された TEAE と記録された。本事象はすべて一過性であり、エゼチミブ及び pantoprazole の投与中止により消失した。

– 慢性肝炎の既往のあるエビナクマブ継続投与群（成人患者集団）の 1 例に、Week 56 時点で ALT について ULN の 5 倍を超える上昇が認められ、同時に AST の上昇もみられた。ベースラインの ALT（68 U/L、正常範囲 6～41 U/L）及び AST（54 U/L、正常範囲：9～34 U/L）は ULN を超えており、Week 56 時点でそれぞれ 216 U/L 及び 163 U/L に上昇した。次の試験規定評価時点で、ALT 及び AST はベースライン値を下回る値に戻った（ALT が 54 U/L、AST が 43 U/L）。いずれの上昇も、治験薬との関連あり、及び脂質低下治療薬であるロミタピドとの関連が否定できないと判断された非重篤な TEAE（肝機能異常）と記録された。本事象は一過性であり、消失した。治験薬は一時的に中断された。ロミタピドに対する変更は行われなかった。

SMQ には含まれていなかったが、マニュアルでのレビューにより、肝機能関連の PT であるトランスアミナーゼ上昇が追加で特定された。本事象は、ALT 及び AST の ULN の 3 倍未満の上昇を特徴とした。本事象は免疫グロブリン A（IgA）腎症及び慢性腎臓病の既往があり、またアルコール摂取歴も記録されていた 1 例で発現した。この非重篤な事象は、治験薬との関連あり、ロスバスタチンとの関連が否定できないと判断された。

- 妊娠の転帰として、正期産での健康児の出産が含まれた。妊娠初期の 3 ヵ月間に治験薬に曝露した可能性があり、健康児を出産した 3 例及び 1 例のパートナーに、先天性異常は報告されなかった。
- 1 例に、重篤（入院を要した）かつ重度の急性の精神状態変化（報告者の用語：精神状態の変化）が発現した。この被験者の既往歴には、ラクナ梗塞、認知障害及びアルコール摂取があった。頭部のコンピュータ断層撮影及び脳の磁気共鳴画像検査を含め、複数

の画像検査が実施されたが、目立った点はみられなかった。神経科を受診したが、本事象は代謝性（アルコール乱用）の可能性が高く、虚血性脳卒中の可能性は低いと判断された。治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。本事象の他の疑わしい原因はアルコール摂取の可能性であった。この被験者の治験薬投与は継続され、本事象は回復／消失した。

- 全体集団においてベースライン時点で糖尿病（1 型又は 2 型）のない 109 例のうち、計 3 例が、投与後の HbA1c が 2 回以上 6.5%以上である（1 例）又は投与後の空腹時血糖が 2 回以上 126 mg/dL（7.0 mmol/L）以上である（2 例）ことに基づき、NOD の基準を満たした。このうち 1 例のみがこれらの臨床検査値の変化と関連する TEAE（空腹時血中ブドウ糖不良）を発現し、これは非重篤で、治験薬と関連なしと判断された。高位語（HLT）の真性糖尿病又は PT 別での糖尿病の TEAE に基づき NOD の基準を満たした被験者、又は高血糖に対して新たな薬物治療を開始した被験者はいなかった。
- 全体集団においてベースライン時に糖尿病の既往歴がある 7 例のうち、計 3 例に本試験期間中に糖尿病合併症が発現した。このうち 2 例では、糖尿病合併症は TEAE［高血糖及び 2 型糖尿病（報告者の用語：2 型糖尿病の増悪）］と記録された。いずれの事象も重篤ではなく、治験薬と関連なしと判断された。
- 本試験において、横紋筋融解症／ミオパチーの狭域の SMQ で筋肉関連事象の TEAE を発現した被験者はいなかった。筋骨格系および結合組織障害の SOC に該当する全体集団の TEAE のうち、10%超の被験者に報告された PT は関節痛及び背部痛のみであり、TEAE のいずれも重篤又は重度ではなく、治験薬の投与中止には至らなかった。全体として、本試験期間中に CK にベースラインからの意味のある変化は認められなかった。ベースライン及び試験期間中に一部の被験者にみられた CK 上昇は、試験下で HoFH の臨床的管理のために主としてスタチンの投与を受けていた集団と一致した。4 例では試験治療下で発現した CK の PCSV が TEAE として記録された。これらの TEAE のいずれも重篤ではなく、治験薬との関連なしと判断され、治験薬投与の変更にも至らなかった。
- 1 例に白内障の増悪が発現し、重篤（入院又は入院の延長が必要）で、治験薬との関連なしと判断された。この被験者への治験薬の投与は継続され、本事象は回復／消失した。この被験者には白内障及び緑内障の既往があった。

臨床検査パラメータ及びその他の安全性評価

全体として、本試験期間中に、エビナクマブと関連する臨床検査パラメータ、身体検査所見、バイタルサイン又は ECG パラメータに臨床的意義のある変化はみられなかった。本試験に参加した HoFH 集団にみられた ECG の異常所見は、本疾患に関連する心臓合併症を考慮すると予想された範囲内であった。

青年患者集団においては、体重及び身長の測定によって評価した成長、及びタナー段階により評価した思春期の発達は、試験登録時点で 12 歳から 18 歳未満であった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。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、黄体形成ホルモン、エストラジオール及びテストステロン）の変化は、年齢及び性別に対して予測される通りであり、神経認知に関連する TEAE はみられなかった。

薬物動態の結果

成人集団でのエビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W 投与後、アフェレシスを受けていないエビナクマブ新規投与群における投与前の総エビナクマブ濃度の平均値（SD）は、ベースライン時の定量下限未満（BLOQ）（17 例）から Week 4 時点で 107 mg/L（51.1）（18 例）及び Week 24 時点で 277 mg/L（131）（12 例）に上昇した。アフェレシスを受けていないエビナクマブ継続投与群では、投与前の総エビナクマブ濃度の平均値（SD）はベースライン時で 167 mg/L（104）（39 例）であり、その後 Week 4 時点で 257 mg/L（161）（43 例）、Week 24 時点で 216 mg/L（90.9）（34 例）に上昇した。

青年患者集団でのエビナクマブ 15 mg/kg Q4W の IV 投与後、アフェレシスを受けていないエビナクマブ新規投与群における投与前の総エビナクマブ濃度の平均値（SD）は、ベースライン時の BLOQ（5 例）から Week 4 時点で 117mg/L（12.6）、Week 24 時点で 315 mg/L（70.6）（5 例）に上昇した。アフェレシスを受けていない青年患者集団のエビナクマブ継続投与群において、データの得られた被験者はいなかった。

本試験期間中にデータが得られた被験者数に変動があったため成人集団ではかなりばらつきがあったが、青年患者集団ではデータが得られた被験者数が相対的に少なかった（5 例）ことから、Week 4、Week 24 及びその後 Week 84 までの時点（青年患者集団については本報告書のデータカットオフ日時点で評価された最終時点）で、青年患者集団のエビナクマブ新規投与群における投与前の総エビナクマブ濃度範囲は、成人患者集団のエビナクマブ新規投与群（アフェレシスなし）の総エビナクマブ濃度範囲と概ね重なっていた。データのばらつきは大きかったが、エビナクマブへの曝露はすべての群で長期間維持されたと考えられた。青年患者集団においてアフェレシスを受けていない被験者数は少なかったものの、青年患者集団のデータの平均値は成人患者集団の範囲内であった。

全体群（アフェレシスを受けていないエビナクマブ新規投与群と継続投与群の併合群）の投与前の総エビナクマブ濃度の平均値（SD）は、Week 24 時点、Week 48 時点及び Week 72 時点でそれぞれ 240 mg/L（105）（51 例）、243 mg/L（138）（54 例）及び 262 mg/L（128）（56 例）であった。後半の一部の時点ではデータが得られた被験者数が少なかったため、当該時点の結果はばらつきが大きかったが、データが入手可能であった各群及び患者集団で総エビナクマブ濃度は概ねプラトーに達し、最終時点まで維持された。

また、アフェレシスを受けている被験者についてもエビナクマブ濃度を評価した。入手可能なデータに基づくと、全体（43 例）のアフェレシス後／前の濃度比の平均値は、複数の時点において約 0.8 であり、アフェレシスにより総エビナクマブ濃度の約 20%が除去されたことが示唆されたが、臨床的に重要である可能性は低い。

アフェレシスを受けていない日本人被験者と非日本人被験者の総エビナクマブ濃度の比較は、得られた日本人被験者のデータが少ないことから限界があった［非日本人被験者（69 例：エビナクマブ新規投与群 23 例、エビナクマブ継続投与群 46 例）と比較するデータが得られた日本人被験者は 2 例（エビナクマブ新規投与群及び継続投与群で各 1 例）に過ぎなかった］。アフェレシスを受けていないこの 2 例の日本人被験者では、総エビナクマブ濃度は、アフェレシスを受けていない非日本人被験者のエビナクマブ新規及び継続投与群で報告された結果の範囲内であった。結果にかなりのばらつきがあるものの、アフェレシスを受けている日本人被験者（全 9 例：エビナクマブ新規投与群 1 例、エビナクマブ継続投与群 8 例）における総エビナクマブ濃度は、概ねアフェレシスを受けている非日本人被験者（全 36 例：エビナクマブ新規投与群 21 例、エビナクマブ継続投与群 15 例）で報告された結果の範囲内であった。以上のデータから、検討した日本人集団と非日本人集団における総エビナクマブ濃度は同程度であることが裏付けられた。

薬力学の結果

成人患者集団にエビナクマブ 15 mg/kg を IV Q4W 投与後、アフェレシスを受けていないエビナクマブ新規投与群の投与前の総 ANGPTL3 濃度の平均値（SD）は、ベースラインの 0.0872 mg/L（0.0297）（17 例）から Week 4 時点で 0.167 mg/L（0.0435）（18 例）、Week 24 時点で 0.299 mg/L（0.0939）（12 例）に上昇した。アフェレシスを受けていないエビナクマブ継続投与群では、投与前の総 ANGPTL3 濃度の平均値（SD）がベースライン時点［0.287 mg/L（0.108）（39 例）］においてエビナクマブ新規投与群に比べて高く、その後、Week 4 時点で 0.383 mg/L（0.163）（43 例）、Week 24 時点で 0.316 mg/L（0.145）（34 例）に上昇した。

青年患者集団にエビナクマブ 15 mg/kg を IV Q4W 投与後、アフェレシスを受けていないエビナクマブ新規投与群の投与前の総 ANGPTL3 濃度の平均値（SD）は、ベースライン時点の 0.0634 mg/L（0.0161）（5 例）から Week 4 時点の 0.174 mg/L（0.0242）（5 例）及び Week 24 時点の 0.233 mg/L（0.0164）（5 例）まで上昇した。アフェレシスを受けていない青年患者集団では、エビナクマブ継続投与群のデータが得られた被験者はいなかった。

アフェレシスを受けていないエビナクマブ新規投与群の成人患者集団と青年患者集団間で、ベースライン時点、Week 4 時点、Week 24 時点及びその後の Week 84 時点（本報告書のデータカットオフ日時点の青年患者集団について評価した最終時点）までの投与前の総 ANGPTL3 濃度の平均値は同程度であった。アフェレシスを受けていない青年患者集団に含まれた被験者数（5 例）は少なかったが、この集団における総 ANGPTL3 濃度の平均値はアフェレシスを受けていない成人患者集団

で報告された結果の範囲内であり、検討した成人及び青年患者集団の総 ANGPTL3 濃度が同程度であることが裏付けられた。

全体群（アフェレシスを受けていないエビナクマブ新規投与群と継続投与群の併合群）の投与前の総 ANGPTL3 濃度の平均値（SD）は、Week 24 時点、Week 48 時点及び Week 72 時点でそれぞれ 0.304 mg/L（0.129）（51 例）、0.279 mg/L（0.120）（54 例）及び 0.307 mg/L（0.124）（56 例）であった。これらの試験後半の一部の時点ではデータが得られた被験者数が少なかったため、当該時点の結果はばらつきが大きかったが、データが得られた各群及び集団で総 ANGPTL3 濃度は概ねプラトーに達し、最終時点まで維持された。

アフェレシスを受けていた成人及び青年患者集団のいずれかの群（エビナクマブ新規投与群又は継続投与群）の被験者を対象に、アフェレシスの直前及び直後に採取した検体の総 ANGPTL3 濃度を定期的に評価し、循環血中から総 ANGPTL3 を除去するアフェレシスの影響を定量的に評価した。全体として、入手可能なデータに基づくと、全体（43 例）でのアフェレシスの後／前の濃度比の平均値は複数の時点で約 0.5 であり、アフェレシスにより総 ANGPTL3 の約 50%が除去されたことが示唆された。したがって、アフェレシスは、総エビナクマブを除去する（約 20%の除去）よりも多く総 ANGPTL3 を除去する（約 50%を除去）。

アフェレシスを受けていない日本人被験者と非日本人被験者との総 ANGPTL3 濃度の比較は、日本人被験者の入手可能なデータにより限界があった［非日本人被験者 69 例（エビナクマブ新規投与群 23 例及びエビナクマブ継続投与群 46 例）と比較するデータが得られた日本人被験者は 2 例のみ（エビナクマブ新規及び継続投与群各 1 例）であった］。エビナクマブ新規投与群のアフェレシスを受けていない日本人被験者 1 例の総 ANGPTL3 濃度は、概ね、エビナクマブ新規及び継続投与群のアフェレシスを受けていない非日本人被験者で報告された結果の範囲内であった。エビナクマブ継続投与群の 1 例の日本人被験者は、ベースライン時点で総 ANGPTL3 濃度がエビナクマブ新規及び継続投与群のアフェレシスを受けていない非日本人被験者と比べて高く、この被験者の非日本人被験者と比較して高い濃度は投与期間中にわたり維持された。結果にかなりのばらつきがあったものの、アフェレシスを受けていた日本人被験者［全 9 例（エビナクマブ新規投与群 1 例及びエビナクマブ継続投与群 8 例）］における総 ANGPTL3 濃度は、概ね、アフェレシスを受けていた非日本人被験者［全 36 例（エビナクマブ新規投与群 21 例及びエビナクマブ継続投与群 15 例）］に報告された結果の範囲内であった。まとめると、以上のデータから、検討した日本人及び非日本人集団において総 ANGPTL3 濃度は同程度であることが裏付けられる。

免疫原性

本試験の 116 例のうち、計 5 例［エビナクマブ新規投与群の 1 例（2.2%）及びエビナクマブ継続投与群の 4 例（5.7%）］が、既存の免疫反応が陽性であった。本試験の 2 例［エビナクマブ新規投与群の 1 例（2.2%）及びエビナクマブ継続投与群の 1 例（1.4%）］に、抗体価 50 の試験治療下で発現した一過性の ADA 反応がみられた。本試験の計 4 例［エビナクマブ新規投与群の 2 例（4.3%）

及びエビナクマブ継続投与群の 2 例（2.9%）］が NAb 陽性であった。NAb 陽性であった 4 例のうち 3 例で、ベースライン（Day 1）の結果が入手可能であった。1 例（エビナクマブ継続投与群）は、最初に得られた結果が Week 24 時点のものであった。

試験治療下で発現した ADA 又は NAb がエビナクマブの PK に及ぼす明らかな影響はみられなかった。被験者が ADA（又は NAb）陽性であった時点での血清中濃度は、概ね、同様の患者集団でありアフェレシスの実施状況も同様の、ADA（又は NAb）陰性であった被験者の範囲内であった。NAb の発現と有効性の欠如との間に明らかな関係性は認められず、アフェレシスの実施状況が ADA 又は NAb の発現に影響するとは考えられなかった。

結論

安全性

- 本試験における安全性プロファイルは、HoFH 患者を対象とした先行するエビナクマブ臨床試験においてみられた安全性プロファイルと一致した。ピボタル第 3 相試験（R1500-CL-1629 試験）を含め、最長約 188 週（3 年超）の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た良好な安全性プロファイルであった。

有効性

- 全体として、有効性の中間データから、CV リスクと関連するさまざまな脂質パラメータ（LDL-C、Apo B、non-HDL-C、TC 及び空腹時 TG を含めるが、これらに限定されない）を低下させるエビナクマブの潜在的な治療効果が裏付けられた。全体集団ではベースラインから少なくとも Week 120 まで、青年患者集団では少なくとも Week 88 まで低下させ、それ以降の結果にはばらつきがあった。全体集団及び青年患者集団の双方で、後半の時点の結果はばらつきが大きく、これは被験者数が少ないことも一因であった。全体集団では、後半の時点の結果のばらつきは R1500-CL-1331 試験から組み入れた被験者にも起因した。R1500-CL-1331 試験から組み入れた複数の被験者の ベースラインの脂質パラメータの結果については、R1500-CL-1331 試験から残存したエビナクマブ投与効果による交絡があった。これは、LDL-C の変化率の平均値が Week 24 時点と比較して Week 120 時点のほうが低いものの、変化率の中央値が概ね同程度であるという事実により説明された。R1500-CL-1331 試験から R1500-CL-1719 試験に移行した被験者におけるベースラインの選択が脂質パラメータの結果に及ぼす影響は、R1500-CL-1719 試験のベースラインを用いた場合と比較して、R1500-CL-1331 試験のベースライン（変化率の平均値及び中央値がそれぞれ-61.2%及び-60.00%）を用いて R1500-CL-1719 におけるベースラインから最終評価時点までの LDL-C の変化率をみると、さらに説明された。

- 全体集団及び青年患者集団の双方で、エビナクマブ投与により、最も治療が困難なネガティブ／ネガティブ変異及びヌル／ヌル変異のある被験者を含め、遺伝子変異型にかかわらず、有意かつ臨床的意義のある LDL-C 低下がみられた。
- 全体集団及び青年患者集団の双方で、エビナクマブ投与により、基礎治療として使用されている LDL-C 低下療法（スタチン、PCSK9 阻害薬、エゼチミブ、ロミタピド、アフェレシス）にかかわらず、ベースラインからの LDL-C 計算値の平均値の低下がみられた。
- 全体集団及び青年患者集団の双方で、エビナクマブ投与により、性別及び人種のサブグループ解析のすべてのカテゴリーでベースラインからの LDL-C 計算値の平均値の低下がみられた。また、全体集団では、エビナクマブ投与により、年齢及び民族性のサブグループ解析において観察されたすべてのカテゴリーでもベースラインからの LDL-C 計算値の平均が低下した。

薬物動態

- データが得られた被験者数の経時的な変動によってデータにかなりのばらつきがあり、さらに青年患者集団においては被験者数が相対的に少数（5 例）であったものの、青年患者集団のエビナクマブ濃度は概ね検討した成人患者集団の範囲内であった。
- 日本人被験者と非日本人被験者において、総エビナクマブ濃度の明らかな差は認められなかった。Week 24 時点での全体群（アフェレシスを受けていない、エビナクマブ新規投与群と継続投与群の併合群）における投与前の総エビナクマブ濃度の平均値（SD）は 240 mg/L（105）であった。
- 成人患者集団及び青年患者集団の双方において、エビナクマブの投与後、総 ANGPTL3 の上昇により、標的に対する作用が示された。
- アフェレシスは、概ねエビナクマブの濃度を約 20%低下させた（臨床的に重要である可能性は低い）。

免疫原性

- 2 例において試験治療下で発現した ADA 反応がみられた。しかし、いずれの反応も抗体価 50 で一過性であった。4 例が NAb 陽性であった。試験治療下で発現した ADA 又は NAb がエビナクマブの PK に及ぼす明らかな影響はみられず、NAb の発現と有効性の欠如との間に明らかな関係性はみられなかった。

2.9.1.1.　R1500-CL-1719 試験の安全性評価

2.9.1.1.1.　R1500-CL-1719 試験における有害事象及び治験薬との関連がある有害事象

2.9.1.1.1.1.　有害事象

全体集団

Table 22 に全体集団で報告された TEAE を SOC 及び PT 別に要約する。最も高い頻度（エビナクマブ投与全体群の被験者の 10%超）で報告された TEAE は、PT 別で以下のとおりである（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Table 14.7.1.7）：

- 上咽頭炎［全 23 例（19.8%）：エビナクマブ新規投与群 11 例（23.9%）、エビナクマブ継続投与群 12 例（17.1%）］
- 頭痛［全 19 例（16.4%）：エビナクマブ新規投与群 7 例（15.2%）、エビナクマブ継続投与群 12 例（17.1%）］
- インフルエンザ様疾患［全 16 例（13.8%）：エビナクマブ新規投与群 4 例（8.7%）、エビナクマブ継続投与群 12 例（17.1%）］
- コロナウイルス感染［全 13 例（11.2%）：エビナクマブ新規投与群 4 例（8.7%）、エビナクマブ継続投与群 9 例（12.9%）］
- 関節痛［全 13 例（11.2%）：エビナクマブ新規投与群 6 例（13.0%）、エビナクマブ継続投与群 7 例（10.0%）］
- 悪心［全 12 例（10.3%）：エビナクマブ新規投与群 4 例（8.7%）、エビナクマブ継続投与群 8 例（11.4%）］
- 背部痛 ［全 12 例（10.3%）：エビナクマブ新規投与群 4 例（8.7%）、エビナクマブ継続投与群 8 例（11.4%）］

Table 22:　Number (%) of Patients with TEAEs by Primary SOC and PT in the Total Population - Safety Analysis Set (R1500-CL-1719)

Primary System Organ Class Preferred Term	New Evinacumab (N=46)	Continue Evinacumab (N=70)	Total Evinacumab (N=116)
Patients with at least one TEAE	32 (69.6%)	60 (85.7%)	92 (79.3%)
血液およびリンパ系障害	2 (4.3%)	3 (4.3%)	5 (4.3%)
貧血	1 (2.2%)	3 (4.3%)	4 (3.4%)
内出血発生の増加傾向	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
心臓障害	6 (13.0%)	15 (21.4%)	21 (18.1%)
狭心症	0	4 (5.7%)	4 (3.4%)

Primary System Organ Class Preferred Term	New Evinacumab (N=46)	Continue Evinacumab (N=70)	Total Evinacumab (N=116)
不安定狭心症	0	3 (4.3%)	3 (2.6%)
動悸	1 (2.2%)	2 (2.9%)	3 (2.6%)
大動脈弁疾患	0	2 (2.9%)	2 (1.7%)
心房細動	1 (2.2%)	1 (1.4%)	2 (1.7%)
慢性心不全	1 (2.2%)	1 (1.4%)	2 (1.7%)
冠動脈疾患	0	2 (2.9%)	2 (1.7%)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (2.2%)	1 (1.4%)	2 (1.7%)
頻脈	2 (4.3%)	0	2 (1.7%)
急性心筋梗塞	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
心房拡大	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
第二度房室ブロック	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
心停止	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
心不全	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
うっ血性心不全	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
心臓弁膜疾患	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
冠動脈狭窄	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
拡張機能障害	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
左室肥大	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
心筋梗塞	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
洞性徐脈	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
大動脈弁上狭窄	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
耳および迷路障害	1 (2.2%)	5 (7.1%)	6 (5.2%)
耳垢栓塞	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
片耳難聴	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
耳痛	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
聴力低下	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
中耳滲出液	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
突発性難聴	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
内分泌障害	2 (4.3%)	3 (4.3%)	5 (4.3%)
甲状腺機能低下症	1 (2.2%)	3 (4.3%)	4 (3.4%)
高プロラクチン血症	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
眼障害	3 (6.5%)	5 (7.1%)	8 (6.9%)
白内障	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
結膜出血	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)

Primary System Organ Class Preferred Term	New Evinacumab (N=46)	Continue Evinacumab (N=70)	Total Evinacumab (N=116)
角膜障害	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
緑内障	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
マイボーム腺機能不全	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
眼充血	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
霧視	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
視力障害	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
硝子体浮遊物	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
胃腸障害	11 (23.9%)	29 (41.4%)	40 (34.5%)
悪心	4 (8.7%)	8 (11.4%)	12 (10.3%)
下痢	3 (6.5%)	7 (10.0%)	10 (8.6%)
腹痛	4 (8.7%)	3 (4.3%)	7 (6.0%)
歯痛	2 (4.3%)	5 (7.1%)	7 (6.0%)
胃食道逆流性疾患	1 (2.2%)	5 (7.1%)	6 (5.2%)
嘔吐	1 (2.2%)	4 (5.7%)	5 (4.3%)
齲歯	2 (4.3%)	1 (1.4%)	3 (2.6%)
腹部不快感	1 (2.2%)	1 (1.4%)	2 (1.7%)
食中毒	1 (2.2%)	1 (1.4%)	2 (1.7%)
胃炎	0	2 (2.9%)	2 (1.7%)
直腸出血	1 (2.2%)	1 (1.4%)	2 (1.7%)
下腹部痛	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
上腹部痛	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
便秘	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
口内乾燥	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
十二指腸炎	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
消化不良	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
小腸炎	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
鼓腸	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
消化器痛	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
歯肉出血	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
痔核	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
口の感覚鈍麻	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
腸管虚血	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
口唇浮腫	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
口腔内潰瘍形成	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)

Primary System Organ Class Preferred Term	New Evinacumab (N=46)	Continue Evinacumab (N=70)	Total Evinacumab (N=116)
口腔内色素沈着	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
舌潰瘍	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
歯の障害	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (37.0%)	27 (38.6%)	44 (37.9%)
インフルエンザ様疾患	4 (8.7%)	12 (17.1%)	16 (13.8%)
発熱	3 (6.5%)	5 (7.1%)	8 (6.9%)
無力症	2 (4.3%)	2 (2.9%)	4 (3.4%)
胸痛	0	4 (5.7%)	4 (3.4%)
末梢性浮腫	2 (4.3%)	2 (2.9%)	4 (3.4%)
倦怠感	2 (4.3%)	1 (1.4%)	3 (2.6%)
疲労	1 (2.2%)	1 (1.4%)	2 (1.7%)
冷感	2 (4.3%)	0	2 (1.7%)
注入部位紅斑	1 (2.2%)	1 (1.4%)	2 (1.7%)
ワクチン接種部位疼痛	1 (2.2%)	1 (1.4%)	2 (1.7%)
投与部位漏出	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
医療機器関連心臓合併症	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
カテーテル留置部位刺激感	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
胸部不快感	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
悪寒	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
顔面浮腫	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
熱感	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
注入部位不快感	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
注入部位そう痒感	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
注入部位腫脹	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
非心臓性胸痛	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
肝胆道系障害	2 (4.3%)	4 (5.7%)	6 (5.2%)
非アルコール性脂肪性肝炎	1 (2.2%)	2 (2.9%)	3 (2.6%)
肝機能異常	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
肝障害	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
非アルコール性脂肪性肝疾患	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
免疫系障害	2 (4.3%)	2 (2.9%)	4 (3.4%)
季節性アレルギー	2 (4.3%)	0	2 (1.7%)
アレルギー性浮腫	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
食物アレルギー	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)

Primary System Organ Class Preferred Term	New Evinacumab (N=46)	Continue Evinacumab (N=70)	Total Evinacumab (N=116)
感染症および寄生虫症	24 (52.2%)	37 (52.9%)	61 (52.6%)
上咽頭炎	11 (23.9%)	12 (17.1%)	23 (19.8%)
コロナウイルス感染	4 (8.7%)	9 (12.9%)	13 (11.2%)
胃腸炎	7 (15.2%)	2 (2.9%)	9 (7.8%)
尿路感染	3 (6.5%)	6 (8.6%)	9 (7.8%)
上気道感染	3 (6.5%)	5 (7.1%)	8 (6.9%)
鼻炎	2 (4.3%)	2 (2.9%)	4 (3.4%)
歯膿瘍	1 (2.2%)	2 (2.9%)	3 (2.6%)
蜂巣炎	0	2 (2.9%)	2 (1.7%)
耳感染	0	2 (2.9%)	2 (1.7%)
インフルエンザ	2 (4.3%)	0	2 (1.7%)
喉頭炎	0	2 (2.9%)	2 (1.7%)
口腔ヘルペス	0	2 (2.9%)	2 (1.7%)
肺炎	1 (2.2%)	1 (1.4%)	2 (1.7%)
副鼻腔炎	1 (2.2%)	1 (1.4%)	2 (1.7%)
歯感染	2 (4.3%)	0	2 (1.7%)
四肢膿瘍	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
ダニ皮膚炎	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
気管支炎	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
膀胱炎	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
憩室炎	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
毛包炎	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
せつ	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
ウイルス性消化管感染	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
麦粒腫	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
膿痂疹	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
限局性感染	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
食道カンジダ症	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
中耳炎	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
爪囲炎	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
唾液腺炎	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
皮膚感染	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)

Primary System Organ Class Preferred Term	New Evinacumab (N=46)	Continue Evinacumab (N=70)	Total Evinacumab (N=116)
扁桃炎	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
傷害、中毒および処置合併症	8 (17.4%)	22 (31.4%)	30 (25.9%)
挫傷	2 (4.3%)	4 (5.7%)	6 (5.2%)
ワクチン接種後症候群	1 (2.2%)	5 (7.1%)	6 (5.2%)
靭帯捻挫	1 (2.2%)	3 (4.3%)	4 (3.4%)
アフェレーシス関連合併症	0	3 (4.3%)	3 (2.6%)
動静脈瘻部位合併症	1 (2.2%)	1 (1.4%)	2 (1.7%)
脳振盪	1 (2.2%)	1 (1.4%)	2 (1.7%)
肉離れ	1 (2.2%)	1 (1.4%)	2 (1.7%)
処置による疼痛	0	2 (2.9%)	2 (1.7%)
皮膚裂傷	0	2 (2.9%)	2 (1.7%)
熱傷	1 (2.2%)	1 (1.4%)	2 (1.7%)
動静脈グラフト部位出血	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
動静脈グラフト部位狭窄	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
節足動物咬傷	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
背部損傷	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
頚椎骨折	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
圧迫骨折	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
熱射病	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
注入に伴う反応	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
四肢損傷	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
筋断裂	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
処置による頭痛	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
放射線損傷	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
肋骨骨折	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
肩甲骨骨折	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
皮膚擦過傷	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
滑膜断裂	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
歯牙破折	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
外傷性肝損傷	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
血管偽動脈瘤	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
臨床検査	7 (15.2%)	13 (18.6%)	20 (17.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (6.5%)	1 (1.4%)	4 (3.4%)

Primary System Organ Class Preferred Term	New Evinacumab (N=46)	Continue Evinacumab (N=70)	Total Evinacumab (N=116)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (6.5%)	1 (1.4%)	4 (3.4%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (6.5%)	1 (1.4%)	4 (3.4%)
体重増加	0	2 (2.9%)	2 (1.7%)
抗凝固薬濃度治療量以下	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
大動脈雑音	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
血中ブドウ糖減少	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
血圧低下	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
血圧上昇	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
C-反応性蛋白増加	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
頚動脈雑音	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
心電図異常T波	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
心電図異常	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
国際標準比増加	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
リポ蛋白異常	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
代謝および栄養障害	2 (4.3%)	5 (7.1%)	7 (6.0%)
ビタミンD欠乏	0	2 (2.9%)	2 (1.7%)
葉酸欠乏	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
高コレステロール血症	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
高血糖	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
低ナトリウム血症	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
空腹時血中ブドウ糖不良	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
鉄欠乏	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
2型糖尿病	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
筋骨格系および結合組織障害	15 (32.6%)	23 (32.9%)	38 (32.8%)
関節痛	6 (13.0%)	7 (10.0%)	13 (11.2%)
背部痛	4 (8.7%)	8 (11.4%)	12 (10.3%)
筋肉痛	2 (4.3%)	6 (8.6%)	8 (6.9%)
四肢痛	3 (6.5%)	5 (7.1%)	8 (6.9%)
筋骨格痛	2 (4.3%)	5 (7.1%)	7 (6.0%)
筋痙縮	1 (2.2%)	3 (4.3%)	4 (3.4%)
変形性関節症	1 (2.2%)	2 (2.9%)	3 (2.6%)

Primary System Organ Class Preferred Term	New Evinacumab (N=46)	Continue Evinacumab (N=70)	Total Evinacumab (N=116)
滑液包炎	1 (2.2%)	1 (1.4%)	2 (1.7%)
変形性脊椎症	2 (4.3%)	0	2 (1.7%)
腱炎	2 (4.3%)	0	2 (1.7%)
腱鞘炎	2 (4.3%)	0	2 (1.7%)
関節炎	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
肋軟骨炎	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
関節腫脹	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
中足骨痛	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
筋骨格系胸痛	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
頚部痛	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
関節周囲炎	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
肩回旋筋腱板症候群	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
滑液嚢腫	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
滑膜炎	0	1 (1.4%)	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 (1.4%)	1 (0.9%)
前立腺癌	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
神経系障害	9 (19.6%)	19 (27.1%)	28 (24.1%)
頭痛	7 (15.2%)	12 (17.1%)	19 (16.4%)
浮動性めまい	0	7 (10.0%)	7 (6.0%)
錯感覚	3 (6.5%)	0	3 (2.6%)
体位性めまい	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
感覚鈍麻	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
肋間神経痛	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
虚血性脳卒中	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
片頭痛	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
痙攣発作	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
失神	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
緊張性頭痛	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	3 (4.3%)	3 (2.6%)
妊娠	0	3 (4.3%)	3 (2.6%)
精神障害	2 (4.3%)	6 (8.6%)	8 (6.9%)
不安	1 (2.2%)	1 (1.4%)	2 (1.7%)
うつ病	0	2 (2.9%)	2 (1.7%)

Primary System Organ Class Preferred Term	New Evinacumab (N=46)	Continue Evinacumab (N=70)	Total Evinacumab (N=116)
不眠症	0	2 (2.9%)	2 (1.7%)
急性ストレス反応	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
大うつ病	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
精神状態変化	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
睡眠障害	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
ストレス	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
腎および尿路障害	1 (2.2%)	4 (5.7%)	5 (4.3%)
急性腎障害	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
アルブミン尿	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
尿路結石	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
腎結石症	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
蛋白尿	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
腎仙痛	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
腎梗塞	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
生殖系および乳房障害	3 (6.5%)	5 (7.1%)	8 (6.9%)
月経困難症	1 (2.2%)	1 (1.4%)	2 (1.7%)
機能不全性子宮出血	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
月経過多	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
卵巣嚢胞	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
卵巣嚢胞破裂	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
多嚢胞性卵巣	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
前立腺炎	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (28.3%)	15 (21.4%)	28 (24.1%)
咳嗽	6 (13.0%)	5 (7.1%)	11 (9.5%)
口腔咽頭痛	5 (10.9%)	1 (1.4%)	6 (5.2%)
呼吸困難	2 (4.3%)	1 (1.4%)	3 (2.6%)
鼻漏	1 (2.2%)	2 (2.9%)	3 (2.6%)
睡眠時無呼吸症候群	2 (4.3%)	1 (1.4%)	3 (2.6%)
労作性呼吸困難	2 (4.3%)	0	2 (1.7%)
鼻閉	0	2 (2.9%)	2 (1.7%)
アレルギー性鼻炎	1 (2.2%)	1 (1.4%)	2 (1.7%)
胞隔炎	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
喘息	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
鼻出血	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)

Primary System Organ Class Preferred Term	New Evinacumab (N=46)	Continue Evinacumab (N=70)	Total Evinacumab (N=116)
上気道うっ血	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
皮膚および皮下組織障害	9 (19.6%)	12 (17.1%)	21 (18.1%)
そう痒症	2 (4.3%)	2 (2.9%)	4 (3.4%)
接触皮膚炎	1 (2.2%)	2 (2.9%)	3 (2.6%)
湿疹	0	3 (4.3%)	3 (2.6%)
発疹	1 (2.2%)	2 (2.9%)	3 (2.6%)
ざ瘡	2 (4.3%)	0	2 (1.7%)
脱毛症	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
水疱	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
水疱性皮膚炎	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
皮膚乾燥	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
嵌入爪	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
点状出血	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
膿疱性乾癬	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
皮膚剥脱	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
日光黒子	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
顔面腫脹	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
蕁麻疹	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
慢性蕁麻疹	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
社会環境	0	2 (2.9%)	2 (1.7%)
男性更年期	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
パートナーの妊娠	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
血管障害	2 (4.3%)	7 (10.0%)	9 (7.8%)
大動脈狭窄	1 (2.2%)	1 (1.4%)	2 (1.7%)
高血圧	0	2 (2.9%)	2 (1.7%)
大動脈硬化症	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
動脈硬化症	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
本態性高血圧症	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
低血圧	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
間欠性跛行	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
末梢動脈狭窄	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
静脈炎	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
四肢静脈血栓症	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)

PT, preferred term; 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 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.
Source: Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Table 14.7.1.4

青年患者集団

Table 23 に青年患者集団で報告された TEAE を SOC 及び PT 別に要約する。最も高い頻度（エビナクマブ投与全体群の被験者の 10%超）で報告された TEAE は、PT 別で以下のとおりである（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Table 14.7.1.7A）：

- 上咽頭炎［全 5 例（35.7%）：すべてエビナクマブ新規投与群］
- 悪心［全 3 例（21.4%）：エビナクマブ新規投与群 2 例（16.7%）及びエビナクマブ継続投与群 1 例（50.0%）］
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加［全 3 例（21.4%）：すべてエビナクマブ新規投与群］
- 発熱［全 2 例（14.3%）：すべてエビナクマブ新規投与群］
- コロナウイルス感染［全 2 例（14.3%）：エビナクマブ新規投与群 1 例及びエビナクマブ継続投与群 1 例（50.0%）］
- 胃腸炎［全 2 例（14.3%）：すべてエビナクマブ新規投与群］
- 鼻炎［全 2 例（14.3%）：すべてエビナクマブ新規投与群］
- 頭痛［全 2 例（14.3%）：すべてエビナクマブ新規投与群］
- 咳嗽［全 2 例（14.3%）：すべてエビナクマブ新規投与群］
- 呼吸困難［全 2 例（14.3%）：すべてエビナクマブ新規投与群］

Table 23: Number (%) of Patients with TEAEs by Primary SOC and PT in the Adolescent Population - Safety Analysis Set (R1500-CL-1719)

Primary System Organ Class **Preferred Term**	**New Evinacumab (N=12)**	**Continue Evinacumab (N=2)**	**Total Evinacumab (N=14)**
Patients with at least one TEAE	10 (83.3%)	1 (50.0%)	11 (78.6%)
眼障害	2 (16.7%)	0	2 (14.3%)
角膜障害	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
マイボーム腺機能不全	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
胃腸障害	2 (16.7%)	1 (50.0%)	3 (21.4%)
悪心	2 (16.7%)	1 (50.0%)	3 (21.4%)
腹痛	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)

Primary System Organ Class Preferred Term	New Evinacumab (N=12)	Continue Evinacumab (N=2)	Total Evinacumab (N=14)
歯痛	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (25.0%)	0	3 (21.4%)
発熱	2 (16.7%)	0	2 (14.3%)
インフルエンザ様疾患	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
ワクチン接種部位疼痛	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
免疫系障害	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
季節性アレルギー	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
感染症および寄生虫症	7 (58.3%)	1 (50.0%)	8 (57.1%)
上咽頭炎	5 (41.7%)	0	5 (35.7%)
コロナウイルス感染	1 (8.3%)	1 (50.0%)	2 (14.3%)
胃腸炎	2 (16.7%)	0	2 (14.3%)
鼻炎	2 (16.7%)	0	2 (14.3%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (50.0%)	1 (7.1%)
インフルエンザ	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
爪囲炎	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
傷害、中毒および処置合併症	4 (33.3%)	0	4 (28.6%)
動静脈瘻部位合併症	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
脳振盪	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
肉離れ	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
歯牙破折	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
血管偽動脈瘤	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
臨床検査	3 (25.0%)	0	3 (21.4%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (25.0%)	0	3 (21.4%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (8.3%)	0	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 (8.3%)	0	1 (7.1%)
筋骨格系および結合組織障害	3 (25.0%)	0	3 (21.4%)
関節痛	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
関節炎	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
筋骨格痛	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
筋肉痛	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
神経系障害	2 (16.7%)	0	2 (14.3%)
頭痛	2 (16.7%)	0	2 (14.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (25.0%)	0	3 (21.4%)

Primary System Organ Class Preferred Term	New Evinacumab (N=12)	Continue Evinacumab (N=2)	Total Evinacumab (N=14)
咳嗽	2 (16.7%)	0	2 (14.3%)
呼吸困難	2 (16.7%)	0	2 (14.3%)
口腔咽頭痛	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
皮膚および皮下組織障害	2 (16.7%)	0	2 (14.3%)
ざ瘡	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
接触皮膚炎	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)

PT, preferred term; 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 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.
Source: Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Table 14.7.1.4A

日本人集団

R1500-CL-1719 試験の日本人被験者において、11 例（100%）に 1 件以上の TEAE が発現した。PT 別で最も多かった TEAE は上咽頭炎であり、4 例（36.4%）に発現した（Table 24）。

Table 24: Number (%) of Patients with TEAEs by Primary SOC and PT in the Japanese Population - Safety Analysis Set (R1500-CL-1719)

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%)
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%)

Primary System Organ Class Preferred Term	New Evin (N=2)	Continue Evin (N=9)	Total Evin 15 mg/kg (N=11)
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%)
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%)

Primary System Organ Class Preferred Term	New Evin (N=2)	Continue Evin (N=9)	Total Evin 15 mg/kg (N=11)
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.
Source: Module 5.3.5.3 R1500-CL-1719 Japan post-hoc Table 14

投与中止に至った有害事象

計 3 例（2.6%）（いずれも日本人被験者ではない）に、治験薬投与の永続的な中止に至った TEAE が記録された（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Tables 14.7.2.8, 14.7.2.9; Post-text Listings 16.2.1.1, 16.2.7.3 も参照）。1 例（成人患者集団のエビナクマブ継続投与群）は、感覚鈍麻と併せて発現した注入に伴う反応の頭痛（報告者の用語：右半球の頭痛）により治験薬の投与を中止した。この事象は非重篤で治験薬と関連なしと判断された（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Listings 16.2.5.2B, 16.2.7.1B, 16.2.7.3B）。これらの事象の他の疑われる原因は、本事象の約 2 ヵ月前に発現した基礎／既存の疾患（重篤な右シルビウス裂の虚血性脳卒中）であった。他の 2 例では、治験実

施計画書で定義されている本試験の AESI である妊娠が報告されたため、治験薬の投与が中止された（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Appendix 16.1.1 Protocol Amendment 6 Section 9.4.3）。

R1500-CL-1719 試験において TEAE が原因で治験薬の投与を中止した上記の 3 例についての叙述は Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Section 8 に記載する。

2.9.1.1.1.2.　治験薬との関連がある有害事象

計 20 件の投与と関連のある TEAE（治験担当医師による評価）が、全体の 10 例（8.6%）で報告された［エビナクマブ新規投与群の 4 例（8.7%）及びエビナクマブ継続投与群の 6 例（8.6%）］（Table 25; Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Table 14.7.1.5, Post-text Listing 16.2.7.1 も参照）。投与と関連のある TEAE はすべて、成人患者集団で報告され（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Table 14.7.1.5B）、青年患者集団では報告されなかった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Table 14.7.1.5A）。投与と関連のある TEAE のいずれも重篤とは判断されず、大多数の事象について重症度は軽度又は中等度であった。1 件（無力症）のみが重度と判断された。2 例以上に発現した投与と関連のある TEAE は、無力症と頭痛のみであった［各 2 例（1.7%）、エビナクマブ新規投与群及び継続投与群で各 1 例］。6 例で発現した 16 件の投与と関連のある TEAE は注入に伴う反応の基準を満たしており（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Listing 16.2.7.1）、さらに Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Section 5.2.2.3 で考察する。4 件の投与と関連のある TEAE（上気道感染、口腔内色素沈着、肝機能異常及びトランスアミナーゼ上昇）（すべて成人患者集団のエビナクマブ継続投与群で発現）は、注入に伴う反応の基準を満たさなかった。これらについては Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Section 5.2.1.3 に要約する。また、肝機能異常及びトランスアミナーゼ上昇の事象は、併用薬（肝機能異常についてはロミタピド、トランスアミナーゼ上昇についてはロスバスタチン）に関連あるかもしれないと判断された。トランスアミナーゼ上昇が発現した被験者では、IgA 腎症及び慢性腎臓病（ステージ G1 A3）の既往歴が重要であり、ベースラインにおける ALT 及び AST は ULN を超えていた。当該被験者にはアルコール摂取歴も記録され、1 週間あたりの平均飲酒数は 10 杯と報告された。

Table 25:　Number (%) of Patients with Related TEAEs by Primary SOC and PT in the Total Population - Safety Analysis Set (R1500-CL-1719)

Primary System Organ Class Preferred Term	New Evinacumab (N=46)	Continue Evinacumab (N=70)	Total Evinacumab (N=116)
Patients with at least 1 related TEAE	4 (8.7%)	6 (8.6%)	10 (8.6%)
胃腸障害	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
口腔内色素沈着	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (6.5%)	1 (1.4%)	4 (3.4%)
無力症	1 (2.2%)	1 (1.4%)	2 (1.7%)
熱感	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)

Primary System Organ Class Preferred Term	New Evinacumab (N=46)	Continue Evinacumab (N=70)	Total Evinacumab (N=116)
注入部位紅斑	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
肝胆道系障害	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
肝機能異常	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
感染症および寄生虫症	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
上気道感染	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
臨床検査	1 (2.2%)	1 (1.4%)	2 (1.7%)
血中ブドウ糖減少	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
筋痙縮	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
神経系障害	1 (2.2%)	2 (2.9%)	3 (2.6%)
頭痛	1 (2.2%)	1 (1.4%)	2 (1.7%)
感覚鈍麻	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
錯感覚	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
皮膚および皮下組織障害	2 (4.3%)	0	2 (1.7%)
ざ瘡	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
そう痒症	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)
顔面腫脹	1 (2.2%)	0	1 (0.9%)

PT, preferred term; 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 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 treatment related AEs in the total group.
Source: Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Table 14.7.1.5

投与と関連のある TEAE が発現した 10 例のうち 1 例は日本人であった。エビナクマブ継続投与群（成人患者集団）のこの日本人被験者に、投与と関連のある TEAE である肝機能異常が発現した（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Listing 16.2.7.1）。当被験者は慢性肝炎の既往があり、Week 56 時点で AST の上昇と同時に ALT が ULN の 5 倍超に上昇し、PCSV と記録された（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Listing 16.2.8.20B）。ベースラインの ALT（68 U/L、正常範囲 6～41 U/L）及び AST（54 U/L、正常範囲：9～34 U/L）は ULN を超えており、Week 56 時点でそれぞれ 216 U/L 及び 163 U/L に上昇した。次に予定された試験評価時点で、ALT 及び AST はベースライン未満に戻った（ALT 及び AST はそれぞれ 54 U/L 及び 43 U/L）。いずれの上昇も非重篤な TEAE（肝機能異常）と記録され、治験薬投与との関連ありとされ、脂質低下治療薬のロミタピドと関連があるかもしれないと判断された。本事象は一過性であり、消失した。本事象のために治験薬の投与は一次的に中断された（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Listing 16.2.7.1B）。ロミタピドの

投与に対する変更は行われなかった。本事象（本試験の AESI）の叙述は Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Section 8 に記載する。

2.9.1.1.2. R1500-CL-1719 試験における死亡及び重篤な有害事象の説明

2.9.1.1.2.1. 死亡

データカットオフ日時点で、本試験において 2 件の死亡［いずれも成人患者集団（エビナクマブ新規投与群及びエビナクマブ継続投与群で各 1 例）］が報告された（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Tables 14.7.2.1, 14.7.2.1B, 14.7.2.2 及び 14.7.2.2B）。

- HoFH 患者における重要な既往歴として、複数回の心筋梗塞、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のあるエビナクマブ継続投与群の 5[redacted] 歳の女性被験者が、治験薬の 8 回目の投与から 22 日後の Day 367 に死亡（心筋梗塞によると推定される）した。トロポニン値は極めて高く［16773 ng/L（正常値：<0.04 ng/L）］、心筋梗塞との診断と合致した。これ以上の情報は提供されなかった。本事象は治験薬の投与とは関連なしと判断された（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Listings 16.2.5.1B, 16.2.7.1B, 16.2.7.4B）。
- HoFH 患者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、冠動脈バイパス術（CABG）の既往のあるエビナクマブ新規投与群の 5[redacted] 歳の男性被験者に治験薬の 8 回目の投与から 6 日後の Day 235 に心停止が発現し、死亡した。本事象は治験薬の投与と関連なしと判断された（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Listings 16.2.5.1B, 16.2.7.1B, 16.2.7.4B）。

R1500-CL-1719 試験において死亡した被験者はいずれも日本人ではなかった（Module 5.3.5.3 R1500-CL-1719 Japan post-hoc Table 13）。

本試験における死亡例の一覧を Module 2.7.4 Appendix 2 に示し、本試験期間中に死亡した 2 例についての叙述を Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Section 8 に記載する。

2.9.1.1.2.2. 重篤な有害事象

全体集団において計 24 例（20.7%）に試験治療下で発現した SAE が発生した。エビナクマブ新規投与群の 5 例（10.9%）及びエビナクマブ継続投与群の 19 例（27.1%）に計 40 件の試験治療下で発現した SAE が発現した（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 In-text Table 33; Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Table 14.7.2.3, Post-text Listing 16.2.7.2 も参照）。青年患者集団においては、エビナクマブ新規投与群の 1 例（7.1%）に計 3 件の試験治療下で発現した SAE（血管偽動脈瘤及び動静脈瘻部位合併症の同時発現、並びに胃腸炎）が発現した（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Tables 14.7.2.3A, 14.7.2.4A; Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Listing 16.2.7.2A も参照）。日本人集団においては、3 例（27.3%）に狭心症、白内障、緑内障、頚骨骨折、肋骨骨折及び肩甲骨骨折を含む重

篤な TEAE が発現した（Module 2.7.4 Section 2.2.4.1.2）。日本人集団において 2 例以上に発現した重篤な TEAE はなかった。

全体集団で最も多かった試験治療下で発現した SAE（2 例以上で発現）は、主に心臓障害の SOC で発現し、狭心症、不安定狭心症、大動脈弁疾患、冠動脈疾患及び胸痛であった［各 2 例（1.7%）、すべてエビナクマブ継続投与群］。試験治療下で発現した SAE のいずれも治験薬の投与と関連ありとは判断されなかった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Tables 14.7.2.5, 14.7.2.5A）。2 件の SAE は致死的転帰であった（心停止及び心筋梗塞）。3 例における 4 件の SAE により、治験薬の投与が中断された（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Listing 16.2.7.2）が、いずれも永続的な投与中止には至らなかった。致死的転帰の SAE を別として、SAE は回復／消失又は軽快のいずれかであった（心臓弁膜疾患及び前立腺癌を除く）（Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Post-text Listing 16.2.7.2）。

Section 2.9.1.1.2.1 に致死的転帰に至った SAE についての詳細を記載する。重篤な TEAE である食物アレルギーは、診察及び／又は治療を要するアレルギー反応（本試験の AESI）の基準を満たしており、Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Section 5.2.2.1 で考察する。重篤な TEAE である急性心筋梗塞は、注入に伴う反応（本試験の AESI）として記録し、Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Section 5.2.2.3 で考察する。重篤な TEAE である精神状態変化は本試験の神経認知 AESI の基準を満たしており、Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Section 5.2.2.5 で考察する。重篤な TEAE である白内障は、本試験の白内障 AESI の基準を満たしており、Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Section 5.2.2.8 で考察する。

本試験の SAE の一覧を Module 2.7.4 Appendix 3 に示し、重篤な TEAE が発現したすべての被験者の叙述を Module 5.3.5.2 R1500-CL-1719 Section 8 に記載する。

2.10. R1500-CL-17100 試験（評価資料）

2.10.1. R1500-CL-17100 試験の概要

治験の標題

ホモ接合体家族性高コレステロール血症の小児患者を対象として、エビナクマブの有効性、安全性及び薬物動態を評価する、3 パート、単群、非盲検試験

開発の相：第 1b/3 相

治験実施施設数及び実施国数

本試験はオーストリア、オーストラリア、オランダ、台湾、米国の治験実施施設において 20 例を登録した。

治験期間

パート A から得た最終データ：パート A の 2020 年 6 月 29 日（最初の被験者の初回来院日）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の最終来院／最後の被験者の最終観察）

パート B から得た最終データ：パート B の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の初回来院日）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の最終来院／最後の被験者の最終観察）

パート C から得た中間データ：20[redacted] 年[redacted] 月 27 日（最初の被験者の初回来院日）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（パート C の最後の被験者の最終来院／最後の被験者の最終観察）

目的、estimand 及び評価項目

目的	評価項目
パート A の主要目的	**パート A の主要評価項目**
• 小児 HoFH 患者を対象として、エビナクマブの PK を評価すること	• エビナクマブの PK パラメータ［エビナクマブ単回投与後の C_{max}、AUC、及び線形の半減期（$t_{1/2}$）などを含む］
パート B の主要目的	**パート B の主要評価項目**
• 小児 HoFH 患者（5～11 歳）を対象として、エビナクマブによる LDL-C の低下を示すこと	• パート B における LDL-C 計算値のベースラインから Week 24 までの変化率（ITT estimand）。主要評価項目の定義は以下のとおりである：100×［Week 24 時点の LDL-C 計算値］－ベースライン時の LDL-C 計算値］／ベースライン時の LDL-C 計算値
パート A の副次的目的	**パート A の副次的評価項目**
• 小児 HoFH 患者を対象として、エビナクマブ IV 投与の安全性及び忍容性を評価すること	• TEAE 及びその他の安全性変数の発現率の経時的推移

目的	評価項目
パート B の副次的目的	**パート B の副次的評価項目**
• 小児 HoFH 患者を対象として、エビナクマブがその他の脂質パラメータ（Apo B、non-HDL-C、TC、Lp(a)）に及ぼす影響を評価すること	• ベースラインから Week 24 までの Apo B の変化率（ITT estimand） • ベースラインから Week 24 までの non-HDL-C の変化率（ITT estimand） • ベースラインから Week 24 までの TC の変化率（ITT estimand） • Week 24 時点で、LDL-C 計算値が 50%以上低下した被験者の割合（ITT estimand） • ネガティブ／ネガティブ変異及びヌル／ヌル変異を有する被験者において、ベースラインから Week 24 までの LDL-C 計算値の変化率（ITT estimand） • ベースラインから Week 24 までの Lp(a)の変化率（ITT estimand） • Week 24 時点の LDL-C の変化量の絶対値（ITT estimand）
• 小児 HoFH 患者を対象として、エビナクマブ IV 投与の安全性及び忍容性を評価すること	• TEAE 及びその他の安全性変数の発現率の経時的推移
• 小児 HoFH 患者を対象として、エビナクマブの PK を評価すること	• 総エビナクマブ濃度の経時的推移 • $C_{max.ss}$、$AUC_{tau.ss}$、$C_{trough.ss}$ などの PK パラメータ
• 小児 HoFH 患者を対象として、エビナクマブの免疫原性を経時的に評価すること	• 試験治療下で発現した ADA の発現率及び抗体価の経時的推移
• 遺伝子変異型別の有効性を評価すること	• パート B における LDL-C 計算値のベースラインから Week 24 までの変化率（ITT estimand）をヌル／ヌル変異保有者と非保有者間で比較し、ネガティブ／ネガティブ変異保有者と非保有者間で比較する。 本副次的評価項目の定義は以下のとおりである： 100×（Week 24 時点の LDL-C 計算値－ベースライン時の LDL-C 計算値）／ベースライン時の LDL-C 計算値
探索的目的	**探索的評価項目**
• 小児 HoFH 患者を対象として、継続投与期間（パート C）のエビナクマブの有効性を評価すること	• LDL-C、Apo B、non-HDL-C、TC、Lp(a)のベースラインからの経時的な変化率
• 画像技術を使用し血管の変化を探索すること	• 臨床的に適応がある場合は、ベースライン時及びその後 6 ヵ月ごとの頸動脈内膜中膜肥厚度による血管の変化（同一被験者内での比較）

方法

R1500-CL-17100 試験は 3 パート構成の単群非盲検試験であり、パート A、B、C は以下のとおりであった：

- パート A：単群、単回投与で PK/PD を評価する第 1b 相試験
- パート B：単群、非盲検で有効性及び安全性を評価する 24 週間の第 3 相試験
- パート C：48 週間の投与期間と 24 週間の追跡調査期間で構成される第 3 相試験
  - なお、コンパッショネート・ユース又はアーリーアクセスプログラムを利用する被験者については、パート C の最終投与後に設定されている 24 週間の追跡調査期間を省略することができた。この場合、EOT 来院が最後の来院となった。

パート A

パート A は、小児 HoFH 患者（5～11 歳）6 例を対象とし、エビナクマブ 15 mg/kg IV を単回投与したときの安全性、PK 及び PD を評価する、単回投与、非盲検、第 1b 相試験であった。パート A における被験者の体重に偏りがないようにするため、25 kg 未満の被験者と 25 kg 以上の被験者を 3 例ずつ登録するよう努め、年齢にも偏りがないようにするため、10 歳未満の被験者 2 例を登録するように努めた。パート A を問題なく完了したすべての被験者は、パート C に移行してエビナクマブ投与を継続可能であった。当初、パート A からパート C に移行した被験者にはエビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W を投与した。その後、パート A のすべての被験者から得た PK データを十分に解析し、エビナクマブについてこれまでに得られている累積的なデータ及びパート A から得たデータを用いてパート B の用量を決定した。6 例から得たデータでは不十分な場合には、さらに 4 例まで登録してパート B の用量を確認可能であったが、これは必要ではないと考えられた。またパート B の用量はパート C の最終用量とした。パート B の用量（及びパート C の最終用量）は 15 mg/kg IV Q4W から変更はなかった。

パート A は導入期間、スクリーニング期間、非盲検単回投与期間と投与後 16 週間の観察期間、及び追跡調査期間（パート C に移行しない被験者のみ）の最大 4 期間で構成された。被験者はパート A を完了した時点で引き続きパート C に移行することができた。

パート B

パート B は、小児 HoFH 患者（5～11 歳）を対象とし、エビナクマブの有効性及び安全性を評価する単群、非盲検、第 3 相試験であった。パート B は、パート B の用量選択の完了後に開始した。パート B には小児患者 14 例を登録したが、パート A からの被験者は含まれなかった。パート B 完了後、すべての被験者がパート C に移行した。

パート B は導入期間、スクリーニング期間、24 週間の非盲検投与期間、及び追跡調査期間の最大 4 期間で構成された（すべての被験者がパート C に移行したため、パート B の追跡調査期間は実施されなかった）。

パート C

パート C はパート A とパート B の 20 例が移行した継続投与期間で、現在も継続中である。パート C は 48 週間の投与期間、及び治験薬の最終投与後 24 週間の追跡調査期間の 2 期間で構成されている。パート C の被験者は、パート A 又はパート B から直接移行した。パート C の初回来院（Visit 1）は、パート A の EOT 来院（Visit 11）又はパート B の EOT 来院（Visit 11）と同日でも可能とした。EOT 来院とパート C の Visit 1 で重複している評価項目については、EOT 来院で評価が完了していればパート C の Visit 1 としての評価を行う必要はなかった。

パート A からパート C に移行したすべての被験者に対して、まず非盲検下でエビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W の投与を受けた。パート C の最終用量はパート B の用量と同じ 15 mg/kg IV Q4W であった。

パート C のエビナクマブ投与は治験実施施設で行った。アフェレシスを実施している場合は、アフェレシス完了後 1 日以内にエビナクマブを投与するよう努めた。

被験者数（計画時及び解析時）

パート A には計 6 例、パート B には計 14 例を登録する予定であった。パート C はパート A 又はパート B を完了した被験者の継続投与試験として計画された。

計 23 例について試験参加の適格性のスクリーニングを行った。うち 3 例がスクリーニング不適格となり、理由は同意撤回が 2 例、その他の理由（COVID-19）が 1 例であった。

パート A には計 6 例が登録され、投与を受けてパート A を完了し、全員がパート C に移行した。

パート B には計 14 例が登録され、投与を受けてパート B を完了した。パート B のデータカットオフ時点で 13 例（92.9%）が続いてパート C に移行し、残りの 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。

パート C では 20 例（パート A から 6 例、パート B から 14 例）に投与が行われた。CRF によると 2022 年 6 月 2 日の中間データカットオフ時点で 6 例（30.0%）がパート C の投与期間を完了し、14 例（70.0%）がパート C の投与期間を継続している。全体で 3 例（15%）が試験を完了し、17 例が試験を継続している。

診断並びに主な選択基準及び除外基準

本試験には、遺伝子基準又は臨床的基準に基づいて HoFH と診断され、何らかの脂質低下療法を受けている 5～11 歳の男女の HoFH 患者を登録した。遺伝子基準は、両 *LDLR* 対立遺伝子に機能的変異もしくは変異があること［両 *LDLR* 対立遺伝子にヌル受容体変異（ダブルヌル）がある患者が

適格］、*LDLRAP1* にホモ接合体性変異があること、又は *Apo B* 又は *PCSK9* にホモ接合体性もしくは複合ヘテロ接合体性変異がある［ダブルヘテロ接合体性、すなわち異なる遺伝子（*LDLR/PCSK9*、*LDLR/Apo B*）に変異がある患者が適格］ことが記録されていることなどであった。

治験薬の用量及び投与方法

パート A に登録した被験者にはエビナクマブ 15 mg/kg を単回投与し、パート B に登録した被験者には 15 mg/kg Q4W を投与し、パート A 又はパート B から移行した被験者にはエビナクマブ 15 mg/kg Q4W を投与した。

治験薬の投与期間

パート A では非盲検投与期間と観察期間が 16 週間、パート B では非盲検投与期間が 24 週間、パート C では非盲検投与期間が 48 週間と追跡調査期間が 24 週間であった。コンパッショネート・ユース又はアーリーアクセスプログラムを利用する被験者は、24 週間の追跡調査期間を省略可能であった。

統計解析

計画された解析と被験者数の決定は、SAP の最終版（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Appendix 16.1.9.1）及び／又は治験実施計画書（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Appendix 16.1.1 Protocol Amendment 2 Section 11）に記述する。

結果及び結論の要約

人口統計学的特性及びベースライン特性

パート A（6 例）では、オーストリア（2 例）、オランダ（1 例）、米国（3 例）で投与が行われた。これらの 6 例のうち 2 例（33.3%）が男児、4 例（66.7%）が女児であった。登録された被験者のベースライン時の年齢の平均（SD）は 8.8 歳（1.72）、範囲は 7～11 歳、中央値は 8.0 歳で、4 例（66.7%）は 5 歳以上 10 歳未満であった。6 例全員（100%）が白人で、非ヒスパニック又は非ラテン系は 5 例（83.3%）、ヒスパニック又はラテン系は 1 例（16.7%）であった。体重の平均（SD）は 32.8 kg（13.34）、BMI の平均（SD）は 17.3 kg/m^2（2.76）であり、2 例（33.3%）は 25 kg 未満、4 例（66.7%）は 25 kg 以上であった。

パート B（14 例）では、オーストラリア（2 例）、オーストリア（3 例）、オランダ（3 例）、台湾（2 例）、米国（4 例）で投与が行われた。これらの 14 例のうち 6 例（42.9%）が男児、8 例（57.1%）が女児であった。登録された被験者のベースライン時の年齢の平均（SD）は 9.1 歳（1.94）、範囲は 5～11 歳未満、中央値は 9.5 歳で、7 例（50.0%）は 5 歳以上 10 歳未満であった。人種は白人が 8 例（57.1%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 1 例（7.1%）、アジア系が 2 例（14.3%）、アメリカ先住民又はアラスカ先住民が 1 例（7.1%）、その他が 2 例（14.3%）であっ

た。民族に関しては非ヒスパニック又は非ラテン系が 13 例（92.9%）であり、1 例（7.1%）については民族の報告はない。体重の平均（SD）は 40.1 kg（12.82）、BMI の平均（SD）は 19.5 kg/m^2（4.61）であり、1 例（7.1%）は 25 kg 未満、13 例（92.9%）は 25 kg 以上であった。

併合集団では 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時の年齢の平均（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、11 例（55.0%）が 10 歳未満であった。人種は白人が 14 例（70.0%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 1 例（5.0%）、アジア系が 2 例（10.0%）、アメリカ先住民又はアラスカ先住民が 1 例（5.0%）、その他が 2 例（10.0%）、非ヒスパニック又は非ラテン系が 18 例（90.0%）、ヒスパニック又はラテン系が 1 例（5.0%）、報告なしが 1 例（5.0%）であった。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）であり、3 例（15.0%）は 25 kg 未満、17 例（85.0%）は 25 kg 以上であった。

併合集団のベースラインでの LDL-C 計算値の平均（SD）は 301.9 mg/dL（149.10）［7.8 mmol/L（3.86）］、パート A では 391.0 mg/dL（222.14）［10.1 mmol/L（5.75）］、パート B では 263.7 mg/dL（90.97）｛6.8 mmol/L（2.35）］と高値であった。Apo-B、non-HDL-C、TC 及び Lp(a)などの他の脂質パラメータも高値で、HoFH における脂質異常と一致していた。

曝露

パート A に参加した 6 例全員（100%）に、エビナクマブ 15 mg/kg を単回 IV 投与した。パート B に参加した被験者の投与回数の平均（SD）は 6.00 回（0.000）、治験薬への曝露期間の平均（SD）は 24.17 週間（0.639）であり、併合集団ではそれぞれ 12.75 回（1.482）と 51.63 週間（5.283）であった。

有効性の結果

パート A の有効性の主要評価項目

パート A の 16 週間の投与及び観察期間にエビナクマブ 15 mg/kg IV を単回投与したところ、LDL-C の平均値は経時的に低下した。LDL-C のベースラインからの変化は Week 1 時点でみられ、Week 8 まで継続し、変化率の平均（SD）は Week 1 で-34.40%（20.314）、Week 8 で-41.57%（18.266）であった。

パート B の有効性の主要評価項目

パート B でエビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W を投与したところ、ベースラインから Week 24 までの LDL-C 計算値の変化率の平均は-48.3%（95% CI：-68.8、-27.8）であった。欠測値があった場合の補完手順はあらかじめ規定されていたが、Week 24 時点での有効性の主要評価項目の解析について、すべての LDL-C データが得られた。

パート B の有効性の副次的評価項目

ITT estimand の解析に基づくと、エビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W の投与による他の脂質パラメータのベースラインからの変化率の平均値は以下のとおりである：

- Apo B のベースラインから Week 24 までの変化率の平均値は-41.3%（95% CI：-58.9、-23.8）であった。
- Non-HDL-C のベースラインから Week 24 までの変化率の平均値は-48.9%（95% CI：-68.1、-29.7）であった。
- TC のベースラインから Week 24 までの変化率の平均値は-49.1%（95% CI：-64.9、-33.2）であった。
- Week 24 時点の LDL-C 計算値が 50%以上低下した被験者は 78.6%であった。
- Week 24 時点の LDL-C 計算値のベースラインからの変化率の平均（SE）は、LDLR 活性が 15%未満（ヌル／ヌル変異保有者）の 1 例で-57.2%、非ヌル／ヌル変異保有者で-47.6%（11.1）であった。
- Lp(a)のベースラインから Week 24 までの変化率の平均値は-37.3%（-42.2～-32.3）であった。
- LDL-C のベースラインから Week 24 までの低下量の絶対値の平均（SE）は-131.9 mg/dL（30.0）［-3.416 mmol/L（0.778）］であった。

パート B とパート C の併合集団における有効性

ITT estimand の解析に基づくと、併合集団ではエビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W の投与による他の脂質パラメータにおけるベースラインからの変化率の平均の推移は以下のとおりである：

- LDL-C 計算値は Week 4 から低下し、低下は Week 48 まで維持された。LDL-C 計算値のベースラインから Week 48 までの変化率の平均（SD）は-39.71%（19.850）であった。
- Apo B は Week 4 から低下し、低下は Week 48 まで維持された。Apo B のベースラインから Week 48 までの変化率の平均（SD）は-33.73%（18.100）であった。
- Non-HDL-C のベースラインから Week 48 までの変化率の平均（SD）は-40.65%（18.535）であった。
- TC のベースラインから Week 48 までの変化率の平均（SD）は-40.83%（17.248）であった。
- Lp(a)のベースラインから Week 44 までの変化率の平均（SD）は-23.61%（27.679）であった。

安全性の結果

有害事象はパートAと、パートB＋パートCの併合データとで別々に報告する。パートB＋パートCの併合データの結果は累積的に報告し、パートAからパートCに移行した被験者についてはパートC参加時のデータのみ、パートBからパートCに移行した被験者についてはパートB及びパートC参加時のデータを含めた。

パートAにおける有害事象

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が発現した被験者、又は死亡した被験者はいなかった。治験担当医師により治験薬との関連がないと判断されたTEAEが発現した被験者は6例中4例（66.7%）、治験薬との関連があると判断されたTEAEが発現した被験者は1例（16.7%。注入部位血管外漏出）であった。

各2例（33.3%）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であった。

パートBとパートCの併合集団における有害事象

併合集団では、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。1例（5.0%）にSAEが発現したが、投与中止に至ったTEAEが発現した被験者、又は死亡した被験者はいなかった。

試験中、1件以上のTEAEが発現した被験者は全体で20例中19例（95.0%）であり、報告頻度が高かったPTはCOVID-19［20例中15例（75.0%）］、発熱［20例中5例（25.0%）］であった。

患者-年あたりで頻度が高かったTEAEは、全体で報告頻度が高かったTEAEと概ね同様であり、COVID-19、発熱、頭痛、口腔咽頭痛、疲労、上咽頭炎、鼻炎及び咳嗽であった。

治験担当医師により治験薬と関連があると判断されたTEAEが発現した被験者は3例（15.0%）であり、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報告された。

- 1例でDay 59に非重篤な事象として軽度の接触皮膚炎（期間は不明）、Day 81に軽度の発疹（3日間継続）、及びDay 89に体幹、背部、腕、臍周囲に軽度の発疹（11日間継続）が発現し、いずれの事象も治験薬との関連ありと判断された。しかし、接触皮膚炎についてはツタウルシへの接触、最初の発疹（直前の投与から3週間超経過した時点で発現）についてはシャツに使用されていた洗濯のりへの接触など別の病因が疑われた。これらの3件の事象について、治験薬に対する措置は行われなかった。いずれの事象も回復／消失した。

- 1 例で非重篤な TEAE として軽度の疲労が Day 141 と、その約 1 ヵ月後の Day 176 に発現し、いずれも 1 日続いた。いずれの事象についても治験担当医師により治験薬との関連がある、投与に伴う反応と判断された。これらの事象について、治験薬に対する措置は行われなかった。いずれの事象も回復／消失した。
- 1 例で Day 1 に非重篤な TEAE として軽度の腹痛と悪心が発現し、いずれの事象も治験担当医師により治験薬との関連があると判断された。これらの事象について、治験薬に対する措置は行われなかった。いずれの事象も継続しており、軽快と報告された。

1 件以上の重度の TEAE が発現した被験者は 4 例（20.0%）であった。

- 1 例（5.0%）で Day 446 に非重篤な TEAE として重度のウイルス性胃腸炎が発現し、2 日間継続した。本事象は治験担当医師により治験薬との関連はなしと判断され、事象は回復／消失した。
- 1 例（5.0%）で Day 71 に重度の TEAE として大動脈弁狭窄が発現した。本事象は治験担当医師により治験薬との関連はなしと判断された。治験薬の投与に対する変更はなかったが、事象は未回復／未消失である。
- 1 例（5.0%）で非重篤な重度の TEAE として片耳難聴が発現した（発現日不明）。本事象は治験担当医師により治験薬との関連はなしと判断された。治験薬の投与に対する変更はなかったが、事象は未回復／未消失である。難聴は初回投与後に診断されたが、治験担当医師は初回投与前から聴力に問題があったと報告している。
- 1 例（5.0%）で Day 95 に重度の TEAE として扁桃炎が報告され、SAE と分類された。本事象は 6 日間継続した。この事象は治験担当医師により治験薬との関連はなしと判断され、事象は回復／消失した。

パート A における特に注目すべき有害事象

アナフィラキシー反応、注入に伴う反応、症候性の治験薬過量投与、神経認知事象、又は膵炎などの AESI が発現した被験者はいなかった。6 例全員がベースラインで糖尿病を有していないことが確認され、また NOD が発現した被験者もいなかった。HbA1C について、PCSV の基準に合致した被験者もいなかった。

- 1[redacted] 歳の白人男児 1 例は、Week 12 来院時に PCSV 基準である随時血糖 200 mg/dL（11.1 mmol/L）以上、空腹時血糖値 126 mg/dL（7 mmol/L）以上に合致した。この高値（131 mmol/L）は 1 回のみで、糖尿病の新規発症の基準には合致せず、4 週間後には正常値（91 mmol/L）に戻り、関連する AE もなかった。
- 肝障害の AESI が発現した被験者はいなかったが、1[redacted] 歳の白人男児 1 例で、関連する TEAE であるアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が発現した。Week 1 と Week 12 に

ALT の PCSV 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）に合致し、値はそれぞれ 83 + U/L と 70 + U/L であった。この被験者のスクリーニング時とベースライン時の ALT はそれぞれ 56 U/L と 57 U/L であった。この「アラニンアミノトランスフェラーゼ値（ALAT）の上昇」については、治験担当医師によりエビナクマブ投与とは関連がないと判断された。

パート B とパート C の併合集団における特に注目すべき有害事象

アナフィラキシー反応、注入に伴う反応、症候性の治験薬過量投与、神経認知事象又は膵炎などの AESI が発現した被験者はいなかった。併合集団では、20 例全員がベースラインで糖尿病を有していないことが確認され、NOD が発現した被験者もいなかった。

併合集団では、一般的なアレルギーの TEAE が発現した被験者は 3 例（15.0%）であり、内訳は発疹が 2 例（10.0%）、アレルギー性結膜炎、接触皮膚炎、アレルギー性鼻炎が各 1 例（5.0%）であった。一般的なアレルギーの TEAE はいずれも重篤ではなく、治験薬の投与中止に至ったものもなかった。接触皮膚炎と発疹の事象はいずれも別の医師による診察や治療が必要となった。

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、1 例で関連する TEAE であるアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が発現した。

- 1[redacted] 歳の白人男児 1 例は、パート A の 2 回の来院時点で ALT の PCSV 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）に合致し、パート C でも Week 8 の来院を除いた各来院時に ALT の PCSV 基準に合致した。この被験者のベースライン時の ALT は 57 U/L であったが、パート A の EOT 来院では 54 U/L、パート C の Week 24 の来院では 145 U/L と記録された。これに伴い「ALAT の上昇」（PT：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）の TEAE もみられたが、本事象は治験担当医師によりエビナクマブ投与との関連はないと判断された。ALT の軽度な上昇は持続し Week 32、40、48 の来院時にもそれぞれ 62、74、73 U/L と軽度に高値であったが、この TEAE は消失と記録された。

血糖値について 70 mg/dL 以下、LLN 未満（3.9 mmol/L 以下、LLN 未満）の PCSV 基準に合致した被験者は 2 例（10.0%）であった。

- [redacted] 歳の白人女児 1 例で、Week 12 の来院時に血糖 62 mmol/L と記録された。この被験者のベースライン時の血糖は 82 mg/dL であった。次の来院である Week 16 での血糖は 117 mg/dL と正常であった。これに伴う TEAE はなかった。
- [redacted] 歳の白人女児 1 例で、Week 16 来院時に血糖 64 mg/dL と記録された。この被験者のベースライン時の血糖は 85 mg/dL であった。次の来院である Week 24 での血糖値は 97 mg/dL と正常であった。Week 40 には再度低値となり 65 mg/dL と記録されたが、その次の来院である Week 48 には正常に戻った。これらの所見に関連する TEAE はなかった。

パート A 及び併合集団を対象として、対数スケールを用いて ALT/ULN のピーク値と総ビリルビン/ULN のピーク値の分布をプロットし、薬剤誘発性の重篤な肝毒性を評価したところ、ほとんどの被験者が正常範囲内であり、Hy's law の範囲に含まれる症例はなかった。

パート A における臨床検査パラメータ及びその他の安全性評価

上記の血糖値と ALT 値上昇の PCSV 基準に合致した 2 例を除いては、すべての代謝機能パラメータのベースライン時の平均値は全般的に正常範囲内であり、パート A 期間中も正常範囲内で推移した。パート A では、重炭酸塩について範囲外の値（LLN 未満）が 6 例中 3 例（50.0%）でみられた。腎機能パラメータについては経時的に有意な変化はなかった。

血液学的パラメータの値に明らかな経時的な傾向はなかった。[redacted] 歳の白人男児 1 例ではヘマトクリット（及びヘモグロビン）が減少し、ベースラインは 38 であったが Week 12（Day 55）に 33 となった。7 日後に鉄欠乏の AE と診断された。次の来院時にヘマトクリットは 36 に増加した。1[redacted] 歳の白人男児 1 例では、ヘマトクリットがベースラインの 39 から試験終了時に 37 とわずかに減少したが、この減少に伴う TEAE はなかった。

パート B とパート C の併合集団における臨床検査パラメータとその他の安全性評価

併合集団では、すべての代謝機能パラメータのベースライン時の平均値は全般的に正常範囲内であり、試験期間中も正常範囲内で推移した。

20 例中 6 例（30.0%）でヘマトクリットが減少し、3 例（15.0%）でヘモグロビンがベースラインから 2.0 g/dL 以上（20 g/L 以上）減少したが、ほとんどは軽微な変動であった。ただし、[redacted] 歳の白人女児 1 例では、ベースラインとパート B の Week 8、12、16、24 にヘマトクリットがそれぞれ 37B、27、27、33、23 と大きく変動し、対応するヘモグロビンは 12.4、9.2、9.1、11.0、7.6 g/L であった。これらの変動は、治験担当医師によりアフェレシスと血液量の変化によるものと判断され、これらの変動に伴う TEAE はなかった。

PCSV が白血球（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）でみられたが、ほとんどは一過性であった。1 例では、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。いくつかの来院では、これらの所見は接触皮膚炎、発疹、高血圧、耳痛、発熱、咽頭痛及び COVID-19 の TEAE と関連していた。いずれの TEAE も回復／消失し、好中球数は正常に戻った。

パート A でも併合集団でも全般的に、バイタルサインに明らかな傾向はなかった。性腺刺激ホルモン［黄体ホルモン（LH）、卵胞刺激ホルモン（FSH）、エストラジオール（女児）、及びテストステロン（男児）］のベースライン値と変動は 5～11 歳で予想される範囲内であった。身長と体重の増加は全体に 5～11 歳の小児の適切な成長と発達に一致しており、タナー段階もこの年齢の小児の適切な思春期の発達に一致していた。

薬物動態の結果

パートA

小児 HoFH 患者 6 例（アフェレシスを実施していた被験者は 5 例、実施していなかった被験者は 1 例）にエビナクマブ 15 mg/kg IV を単回投与したとき、総エビナクマブの血清中最高濃度の平均（SD）は 238 mg/L（90.8）（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100-CP-01V1 Table 8）であった。その後の濃度-時間プロファイルは全体として、短期の分布相、次に線形の消失相、終末相の標的介在性の消失期により記述された。

エビナクマブ 15 mg/kg IV の単回投与後、総 ANGPTL3 の濃度-時間プロファイルはエビナクマブとその標的である ANGPTL3 の複合体が形成され徐々に消失することを示した。ANGPTL3 の濃度はエビナクマブ投与後 2 週間の間に上昇し、その後徐々にベースラインに戻った。

パートB

小児 HoFH 患者 14 例（アフェレシスを実施していた被験者と実施していなかった被験者各 7 例）で、24 週間の各時点における平均エビナクマブ濃度は、アフェレシスを実施していた被験者では実施していなかった被験者に比べやや低い傾向（約 10～25%）を示した。

パート B でエビナクマブ 15 mg/kg Q4W を投与したときの濃度-時間プロファイルは、Week 8～12 の間にエビナクマブの濃度が定常状態に達することを示唆した。初回投与後と定常状態でのトラフ濃度を比較すると、Q4W 投与レジメンではアフェレシス実施の有無にかかわらず約 2 倍の蓄積がみられた。

パート B でエビナクマブ 15 mg/kg Q4W を投与している間、ANGPTL3 濃度は上昇した。ANGPTL3 の濃度-時間プロファイルは、平均 ANGPTL3 濃度が約 Week 12 まで経時的に上昇する傾向を示した。これはエビナクマブが蓄積することと相応しており、各投与後には投与前より顕著に上昇した。

エビナクマブ投与中の ANGPTL3 濃度は、アフェレシスを実施している 7 例では実施していない 7 例に比べ低い傾向であった。

免疫原性の結果

パート A の 1 例とパート B の 1 例で、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 が検出され、パート B の 1 例では試験治療下で低抗体価の ADA が検出された。ADA が検出されたいずれの被験者も NAb の結果は陰性であった。

パート A では、ベースラインで ADA 陽性であった 1 例におけるエビナクマブのプロファイルは ADA 陰性被験者のプロファイルの範囲内であった。パート B では、ADA 陽性被験者 2 例の総エビナクマブ濃度-時間プロファイルは ADA 陰性被験者の濃度-時間プロファイルとほぼ同じであり、ADA 陽性であってもエビナクマブの薬物動態に影響はないことが示唆された。

ADA 陽性被験者 1 例の LDL-C 反応プロファイルは ADA 陰性被験者の LDL-C 反応プロファイルの分布内であり、これらの被験者で ADA 陽性であっても LDL-C 反応に影響はないことが示唆された。

結論

有効性

- パート A の有効性の解析では、16 週間の投与及び観察期間においてエビナクマブ 15 mg/kg IV を単回投与したとき、LDL-C の平均値は経時的に低下することが示された。ベースラインからの LDL-C の変化は Week 1 時点からみられ Week 8 まで継続し、変化率の平均（SD）は Week 1 で-34.40%（20.314）、Week 8 で-41.57%（18.266）であった。
- パート B の有効性の主要解析では、24 週間の投与期間にエビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W を投与したとき、LDL-C の平均値は経時的に低下することが示された。ベースラインから Week 24 までの LDL-C 計算値の変化率の平均は-48.3%（95% CI：-68.8、-27.8）であった。
- 24 週間のパート B の投与期間中、LDL-C 計算値は Week 1 から低下し、Week 24 までの各時点で低下していた。LDL-C の低下はパート C の 48 週間にわたって維持され、Week 48 での低下率は-37.59%であった。パート B に比べ、パート C ではベースラインからの変化率はわずかに下がったが、これは治験実施計画書に従いパート C では許容されたアフェレシスの頻度が低下したためであり、脂質改善療法を遵守しなかった 1 例では LDL-C は Week 48 に 90%上昇した。
- ベースラインから Week 24 までの LDL-C 変化率の平均についての主要解析でみられた全般的な関係が、すべてのサブグループにおいてみられた。
- LDL-C 計算値が 50%以上低下した被験者の割合に関するレスポンダー解析では、50%以上低下した被験者は 78.6%であった。
- 遺伝子変異型にかかわらず、エビナクマブ投与により LDL-C の臨床的意義のある低下を示した。
- Apo B、non-HDL-C、TC、Lp(a)についてもベースラインから Week 24 までの変化率は概ね同程度であり、変化は Week 48 まで維持された。

安全性

- パート A では、各 2 例のみに報告された PT はビタミン D 欠乏、咳嗽、口腔咽頭痛、アレルギー性鼻炎であった。SAE、治験薬との関連がある TEAE、投与中止に至った TEAE が発現した被験者又は死亡した被験者はいなかった。重度と分類された TEAE が発現した被験者もいなかった。

- 併合集団では、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。これらの被験者のほとんどの TEAE（80.0%）はエビナクマブとの関連はなかった。1 例（5.0%）で SAE（扁桃炎）が発現したが、治験薬とは関連がないと判断された。投与の中止に至った TEAE が発現した被験者又は死亡した被験者はいなかった。報告頻度が高かった 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。
- SMQ による一般的なアレルギーの TEAE が発現した被験者は 3 例（15.0%）であり、内訳は発疹が 2 例（10.0%）、アレルギー性結膜炎、接触皮膚炎、アレルギー性鼻炎が各 1 例（5.0%）であった。一般的なアレルギーの TEAE はいずれも重篤ではなく、治験薬の投与中止に至った事象もなかった。接触皮膚炎と発疹の事象については、治験担当医師により治験薬との関連があると判断され、別の医師による診察や治療が必要となった。
- アナフィラキシー反応、注入に伴う反応、肝臓に関連する TEAE、神経認知事象、膵炎、NOD、並びに代謝機能、腎機能、及び肝機能の臨床検査パラメータについて、エビナクマブ投与に関連する安全性の懸念はなかった。
- 安全性に関する臨床検査、バイタルサイン、ECG を検討したところ、安全性上の懸念はなかった。
- 体重と身長で測定した成長と発達は 5～11 歳の小児で予想される増加と一致していた。タナー段階で評価した思春期の発達も予想されるとおりであり、20 例中 9 例（45.0%）で試験中にタナー段階が 1 段階以上進行した。性ステロイドホルモン及び性腺刺激ホルモン（FSH、LH、エストラジオール、テストステロン）の変化は年齢と性別で予想されるとおりであった。神経認知に関連する TEAE はなかった。

薬物動態

- パート A でエビナクマブ 15 mg/kg を単回投与したとき、総エビナクマブの濃度-時間プロファイルは非線形の標的介在性クリアランスと一致していた。
- パート B でエビナクマブ 15 mg/kg Q4W を投与したとき、血清中総エビナクマブ濃度は Week 8～12 の間に定常状態に達した。
- パート B でエビナクマブ 15 mg/kg Q4W を投与したとき、初回投与から定常状態までに総エビナクマブのトラフ濃度は約 2 倍となった。

免疫原性

- エビナクマブの免疫原性の可能性は低い。試験治療下で ADA 反応が検出された被験者は 1 例のみであり、パート B で Q4W の投与中に検出されたが、抗体価は低く NAb 陰性であった。ADA 反応が陽性であってもエビナクマブの濃度又は PD に影響はなかった。

- エビナクマブ投与中、総 ANGPTL3 濃度は上昇した。

2.10.1.1. R1500-CL-17100 試験の安全性評価

2.10.1.1.1. R1500-CL-17100 試験における有害事象及び治験薬との関連がある有害事象

2.10.1.1.1.1. 有害事象

パート A

パート A 中に試験治療下で発現した有害事象を Table 26 に要約する。各 2 例（33.3%）で報告された PT はビタミン D 欠乏、咳嗽、口腔咽頭痛、アレルギー性鼻炎であった。

Table 26: Number (%) of Patients with TEAEs for Part A by Primary SOC and PT – Safety Analysis Set (R1500-CL-17100)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Part A Total Evinacumab 15mg/Kg IV (N=6)
Patients with at least one TEAE	5 (83.3%)
眼障害	1 (16.7%)
視神経乳頭浮腫	1 (16.7%)
胃腸障害	2 (33.3%)
腹部不快感	1 (16.7%)
便秘	1 (16.7%)
嘔吐	1 (16.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7%)
注入部位血管外漏出	1 (16.7%)
感染症および寄生虫症	3 (50.0%)
COVID-19	1 (16.7%)
上咽頭炎	1 (16.7%)
鼻炎	1 (16.7%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (16.7%)
アフェレーシス関連合併症	1 (16.7%)
代謝および栄養障害	2 (33.3%)
ビタミン D 欠乏	2 (33.3%)
鉄欠乏	1 (16.7%)
神経系障害	1 (16.7%)
頭痛	1 (16.7%)
製品の問題	1 (16.7%)
医療機器機能不良	1 (16.7%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Part A Total Evinacumab 15mg/Kg IV (N=6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (66.7%)
咳嗽	2 (33.3%)
口腔咽頭痛	2 (33.3%)
アレルギー性鼻炎	2 (33.3%)

MedDRA (Version 24.0) coding dictionary applied. TEAE: Treatment-emergent adverse event.
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.
Source: Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Post-text Table 14.7.1.4a

パート B とパート C の併合集団

パート B とパート C の併合集団には、パート A の被験者のパート C 参加中のデータ及びパート B の被験者のパート B とパート C 参加中のデータを含めた。併合集団では、試験中 1 件以上の TEAE が発現した被験者は 20 例中 19 例（95.0%）であり（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Post-text Table 14.7.1.1d）、報告頻度が高かった PT は COVID-19［20 例中 15 例（75.0%）］と発熱［20 例中 5 例（25.0%）］であった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Post-text Table 14.7.1.4d）。併合集団全体において試験治療下で発現した TEAE を Table 27 に提示する。

Table 27: Number (%) of Patients with TEAEs for Pooled Parts B and C by Primary SOC and PT – Pooled Safety Analysis Set (R1500-CL-17100)

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	Part A Patients Evinacumab 15mg/Kg IV Q4W (N=6)	Part B Patients Evinacumab 15mg/Kg IV Q4W (N=14)	Total (N=20)
Patients with at least one TEAE	6 (100%)	13 (92.9%)	19 (95.0%)
血液およびリンパ系障害	1 (16.7%)	0	1 (5.0%)
変形赤血球症	1 (16.7%)	0	1 (5.0%)
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%)
耳および迷路障害	0	1 (7.1%)	1 (5.0%)
片耳難聴	0	1 (7.1%)	1 (5.0%)
耳痛	0	1 (7.1%)	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%)
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	4 (66.7%)	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%)
代謝および栄養障害	0	1 (7.1%)	1 (5.0%)
鉄欠乏	0	1 (7.1%)	1 (5.0%)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (7.1%)	1 (5.0%)
四肢痛	0	1 (7.1%)	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%)
製品の問題	1 (16.7%)	0	1 (5.0%)
医療機器機能不良	1 (16.7%)	0	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%)
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%)

MedDRA (Version 24.0) coding dictionary applied. TEAE: Treatment-emergent adverse event.
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.
Patients enrolled in Part A only contributed Part C data to the pool.
All post-baseline visit data from Part B and Part C were included in the pool.
Source: Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Post-text Table 14.7.1.4d

投与中止に至った有害事象

本試験のパート A において、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 Post-text Table 14.7.2.9a）。同様に、本試験の併合集団（パート B とパート C）のいずれにおいても、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 Post-text Table 14.7.2.9d）。

2.10.1.1.1.2.　治験薬との関連がある有害事象

パート A

パート A では、治験担当医師が治験薬との関連ありと評価した TEAE は 6 例中 1 例（16.7%。注入部位血管外漏出）に発現した（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Post-text Table 14.7.1.5a）。

パート B とパート C の併合集団

併合集団では、治験担当医師が治験薬との関連があると判断した TEAE は 3 例（15.0%）に発現した。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報告された（Table 28; Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Post-text Table 14.7.1.5d も参照）。接触皮膚炎と発疹の事象については、ツタウルシへの接触（接触皮膚炎）及びシャツに使用されていた洗濯のりへの接

触（直前の投与後 3 週間超経過してから発現した発疹）という別の病因が疑われた。これらの 3 例でみられた関連する TEAE の詳細は Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 6.5.1.13 に要約する。

Table 28: Number (%) of Patients with Related TEAEs for Pooled Parts B and C by Primary SOC and PT – Pooled Safety Analysis Set (R1500-CL-17100)

Primary System Organ Class **Preferred Term**	**Part A Patients Evinacumab 15mg/kg IV Q4W (N=6)**	**Part B Patients Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W (N=14)**	**Total Patients (N=20)**
Patients with at least 1 related TEAE	1 (16.7%)	2 (14.3%)	3 (15.0%)
胃腸障害	0	1 (7.1%)	1 (5.0%)
腹痛	0	1 (7.1%)	1 (5.0%)
悪心	0	1 (7.1%)	1 (5.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7%)	0	1 (5.0%)
疲労	1 (16.7%)	0	1 (5.0%)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (7.1%)	1 (5.0%)
発疹	0	1 (7.1%)	1 (5.0%)
接触皮膚炎	0	1 (7.1%)	1 (5.0%)

PT, preferred term; SOC, System Organ Class; TEAE, treatment-emergent adverse event.
MedDRA (Version 24.0) 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.
Patients enrolled in Part A only contributed Part C data to the pool.
All post-baseline visit data from Part B and Part C were included in the pool.
Source: Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Post-text Table 14.7.1.5d

2.10.1.1.2. R1500-CL-17100 試験における死亡及び重篤な有害事象の説明

2.10.1.1.2.1. 死亡

試験のパート A、パート B、及びパート C で死亡は発現しなかった（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Post-text Tables 14.7.2.1d, 14.7.2.2d）。

2.10.1.1.2.2. 重篤な有害事象

併合集団では、パート B に参加した 1 例（5.0%）でパート B 中に扁桃炎の SAE が発現したが、治験担当医師により治験薬との関連はないと評価された（Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Post-text Tables 14.7.2.4d, 14.7.2.5d）。

中間解析のカットオフ日までに本試験で発現した SAE（1 件）の一覧を Module 2.7.4 Appendix 3 に示し、叙述を Module 5.3.5.2 R1500-CL-17100 Section 9 に示す。

2.11. R1500-HTG-1522 試験（参考資料）

2.11.1. R1500-HTG-1522 試験の二重盲検投与期間の概要

治験の標題：急性膵炎のリスクを有する重度の高トリグリセリド血症（sHTG）患者にエビナクマブ（抗 ANGPTL3）を反復投与したときの安全性及び有効性を評価する無作為化、プラセボ対照、第 2 相試験

開発の相：第 2 相

治験実施施設数及び実施国数：本試験は、イタリア、カナダ、英国、米国の 17 カ所の治験実施施設で行われた。

治験期間：2018 年 8 月 14 日（最初の被験者の初回来院）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（中間データカットオフ）

方法：本試験は、多施設共同、部分盲検、プラセボ導入、無作為化、プラセボ対照、固定順序試験であった。AP のリスクがある sHTG 患者を最大約 50 例登録し、2：1 の割合でエビナクマブとプラセボに無作為化することとした。被験者は、LPL の完全欠損による家族性カイロミクロン血症症候群（FCS）患者、LPL の部分的欠損による多因子性カイロミクロン血症患者、及び上記 2 コホートに含まれない多因子性カイロミクロン血症患者の 3 つのコホートに登録された。

これらの患者とエビナクマブ臨床開発プログラムで行われた他の試験の患者との間では疾患の特性や併存疾患が異なるため、安全性プロファイルも異なると予想される。したがって本申請においては、この試験からは PK データを提供し、安全性の情報は参考資料とする。

本試験は、最長 37 日間のスクリーニング期間、ベースライン時の脂質パラメータのデータをさらに得るための 4 週間のベースライン／単盲検プラセボ導入期間、12 週間の二重盲検投与期間（DBTP）、12 週間の単盲検投与期間（SBTP）、及び投与終了後の追跡調査期間で構成された。単盲検プラセボ導入期間では、エビナクマブに無作為化した被験者における TG のベースラインからの変化を測定した。DBTP では、プラセボとの比較でエビナクマブの安全性をバイアスなく評価した。被験者による患者報告アウトカムをバイアスなく収集するために、SBTP は非盲検投与よりも好ましいと考えられた。

エビナクマブの有効性は、試験中のあらかじめ規定した時点で臨床検査を行い、脂質値を測定して評価した。

全体的な安全性は、試験期間を通じてあらかじめ規定した時点で行った TEAE、身体検査、バイタルサイン、ECG 及び安全性に関連する臨床検査に基づいて評価した。

この第 1 段階の解析の要約では、12 週間の DBTP 終了時までにすべての被験者から得た有効性と安全性のデータを提示する（データカットオフ日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。プラセボ群の被験者全員が 12 週間の SBTP を完了したわけではなく、本試験には DBTP においてエビナクマブ投与の治療効

果がプラセボに比べ統計的に有意であることを検定する検出力はないため、この第 1 段階の解析は、最終的な有効性の主要解析ではなかった。

被験者数（計画時及び解析時）：被験者数は最大 50 例を予定したが、無作為化し DBTP で投与を行った被験者数は 51 例であり、この 51 例全員を最大の解析対象集団（FAS）、SAF 及び PK 解析対象集団に含めた。このうち 4 例（7.7%）は DBTP を完了せず、SBTP に移行しなかったため、SBTP の SAF は 47 例となった。

診断並びに主な選択基準及び除外基準：本試験には、空腹時血清中 TG が 2 回以上 1000 mg/dL 以上となった既往があり、空腹時 TG が 500 mg/dL 以上で、過去 10 年間に入院歴があり AP の診断を受けている成人（18～75 歳）を登録した。被験者には、安定した脂質改善食事療法を行い（薬物療法は使用していてもいなくてもよい）、BMI が 18～40 kg/m^2 で、試験手順に従う意思があることを条件とした。

治験薬の用量及び投与方法：4 週間のベースライン／単盲検プラセボ導入期間後、被験者をエビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W 投与群又はプラセボ投与群に無作為化した。

治験薬の投与期間：ベースライン／導入期間は 4 週間、DBTP と SBTP はそれぞれ 12 週間であった。

目的、評価項目及び統計手法

以下に、本項で記載した本試験の目的と評価項目の一覧を示す。

目的	評価項目	統計解析
主要		
• sHTG［TG が 1000 mg/dL（11.3 mmol/L）以上］の病歴が記録されており、スクリーニング時の TG が 500 mg/dL（5.6 mmol/L）以上であり、AP の既往があり、LPL 経路関連遺伝子に LOF 型変異がないサブグループに、エビナクマブを 12 週間にわたり反復 IV 投与し、TG の変化を測定すること。 • ベースラインのプラセボ期間から TG が 40%以上低下したかどうかを評価すること。	• sHTG［TG が 1000 mg/dL（11.3 mmol/L）以上］の病歴が記録されており、スクリーニング時の TG が 500 mg/dL（5.6 mmol/L）以上であり、AP の既往があり、LPL 経路関連遺伝子の LOF 変異がないサブグループ（コホート 3）に、エビナクマブを 12 週間にわたり反復 IV 投与したときの TG のベースラインからの低下率	• 記述統計で評価した。
副次的		
• 全体集団、及び LPL 経路関連遺伝子に、ホモ接合体性又は複合ヘテロ接合体性 LOF 型変異を有するサブグループ、ヘテロ接合体性 LOF 型変異を有するサブグループ、LOF 型変異がないサブグループにエビナクマブを 2～24 週間にわたり反復 IV 投与し、TG のベースラインからの変化率を測定すること。	• 全体集団、及び LPL 経路関連遺伝子に、ホモ接合体性又は複合ヘテロ接合体性 LOF 型変異を有するサブグループ、ヘテロ接合体性 LOF 型変異を有するサブグループ、LOF 型変異がないサブグループにエビナクマブを 2～24 週間にわたり反復 IV 投与したときのベースラインからの TG 低下率	• 記述統計で評価した。
• 患者報告による腹部及び GI 症状、食事習慣、及び症状／食事の影響に関する測定の変化を評価すること。	• 患者報告による腹部と GI の症状、食事習慣、症状／食事の影響に関する測定の変化	• PRO 変数について記述統計で評価した。

目的	評価項目	統計解析
• ベースライン時（プラセボ導入）に ^{18}F-FDG-PET で膵臓の損傷／炎症の程度を評価し、12 週間のエビナクマブ投与後のベースラインからの変化を ^{18}F-FDG 標準化取り込み値の SUVmax と SUVmean に基づいて評価すること。	• ^{18}F-FDG 標準化取り込み値の SUVmax と SUVmean で評価した、ベースライン時（プラセボ導入）の ^{18}F-FDG-PET で確認した膵臓の損傷／炎症の程度、及び 12 週間のエビナクマブ投与後におけるベースラインからの変化。	• ^{18}F-FDG-PET 変数について記述統計で評価した。
• ベースライン時に DW-MRI で膵臓の損傷／炎症の程度を評価し、12 週間及び 24 週間のエビナクマブ投与後のベースラインからの変化を ADC に基づいて評価すること。	• ADC で評価した、ベースライン時（プラセボ導入期間）の DW-MRI で確認した膵臓の損傷／炎症の程度、及び 12 週間及び 24 週間のエビナクマブ投与後のベースラインからの変化。	• DW-MRI 変数について記述統計で評価した。
• エビナクマブ投与中及び追跡調査期間中の総エビナクマブ濃度、総 ANGPTL3 濃度及び ADA を評価すること。	• エビナクマブ投与中及び追跡調査期間中の総エビナクマブ濃度、総 ANGPTL3 濃度及び ADA	• ADA 及び免疫原性変数について記述統計で評価した。
• エビナクマブの安全性及び忍容性を評価すること。	• エビナクマブを投与した被験者における TEAE、SAE、臨床検査値異常、その他の安全性変数の発現率及び重症度	• 安全性について記述統計を行った： 1 件以上の TEAE／SAE／臨床検査値異常が発現した被験者の数（%）

ADA：抗薬物抗体、ADC：見かけの拡散係数、ANGPTL：アンジオポエチン様タンパク質、C：コレステロール、DW-MRI：拡散強調磁気共鳴画像法、^{18}F-FDG-PET：^{18}F-2-デオキシ-2-フルオロ-D-グルコース陽電子放射断層撮影、GI：消化器、LOF：機能喪失、LPL：リポタンパクリパーゼ、MRI：磁気共鳴画像法、PRO：患者報告によるアウトカム、SAE：重篤な有害事象、sHTG：重度の高トリグリセリド血症、SUVmax：標準化取り込み値の最大値、SUVmean：標準化取り込み値の平均値、TEAE：試験治療下で発現した有害事象、TG(s)：トリグリセリド

結果及び結論の要約

無作為化され DBTP で投与を受けた 51 例のうち、15 mg/kg IV（Q4W）群は 35 例、プラセボ IV（Q4W）群は 16 例であった。

二重盲検投与を早期中止したのは 4 例（7.8%）で、理由は AE と追跡不能が各 2 例であった。

人口統計学的特性及びベースライン特性：無作為化され投与を受けた被験者（51 例、ベースライン時の平均年齢は 47.8 歳）のほとんどは白人［41 例（80.4%）］であり、非ヒスパニック又は非ラテン系［45 例（88.2%）］であった。体重の平均（SD）は 83.2 kg（18.40）、BMI は 28.6 kg/m^2（4.82）であった。

投与群間で被験者の性別は均等に分布していた。ベースラインでの年齢の平均（SD）は 47.8 歳（11.13）、範囲は 24～69 歳、中央値は 48.0 歳であり、平均年齢は両投与群で概ね同程度であった。

遺伝子型別のコホート分布は、コホート 1（LPL の完全欠損による FCS）が 16 例、コホート 2（LPL の部分的欠損による多因子性カイロミクロン血症）が 15 例、コホート 3（LPL に LOF 型変異がない）が 21 例であった。

ベースライン時の空腹時 TG 計算値の中央値（Q1：Q3）は、エビナクマブ群で 2341.0 mg/dL（1196.0：3704.3）［26.5 mmol/L（13.5：41.9）］、プラセボ群で 1741.5 mg/dL（993.8：3924.8）［19.7 mmol/L（11.2：44.4）］であった。

曝露：DBTP 中の曝露は投与群間で概ね一致していた。投与回数及び治験薬への曝露期間はいずれも両群の間でほぼ同程度であり、投与回数［平均（SD）］はエビナクマブ群で 2.8 回（0.57）、プラセボ群で 2.8 回（0.58）、治験薬への曝露期間はそれぞれ 11.36 週間（2.340）と 11.42 週間（2.303）であった。DBTP を完了した被験者はエビナクマブ群で 26 例（74.3%）、プラセボ群で 12 例（75.0%）であり、治験薬への曝露期間は 12 週間以上であった。SBTP について、データカットオフ時点までの投与回数［平均（SD）］は 2.7 回（0.67）、治験薬への曝露期間は 10.78 週間（2.790）であった。

有効性の結果：

ベースラインからのトリグリセリド低下率：

DBTP では、エビナクマブを投与した被験者（合計－全コホート）において空腹時 TG のベースライン後各来院時の変化率の中央値は臨床的に意義のある低下（40%超の低下）を示し、Week 12 時点での累積の低下率の中央値は 56.59%であった。プラセボ群では Week 12 の空腹時 TG の変化率の中央値は 1.84%の上昇であった。ただし、Q1 と Q3 はベースライン後のほとんどの来院時で、エビナクマブ群とプラセボ群との間で重複しており、空腹時 TG 測定値のばらつきが大きいことを示した。

- コホート 1 でエビナクマブを投与した被験者では、空腹時 TG の低下率の中央値は、臨床的意義のある閾値として規定されていた値（40%）に合致せず、Week 12 の低下率の中央値は 20.57%であった。プラセボ群でも中央値は概ね同程度（22.86%）であった。さらに、四分位値はベースライン後のすべての来院時でエビナクマブ群とプラセボ群との間で重複しており、エビナクマブの投与が空腹時 TG に及ぼす作用は、プラセボとほぼ区別がつかないことを示唆していた。
- コホート 2 でエビナクマブを投与した被験者では、ベースライン後の各来院時の空腹時 TG の変化率の中央値は臨床的意義のある低下（40%超の低下）を示し、Week12 時点での累積の低下率の中央値は 83.44%であった。プラセボ群では Week 12 の空腹時 TG の変化率（上昇）の中央値は 9.43%であった。ベースライン後のいずれの来院時でも、四分位値はエビナクマブ群とプラセボ群との間で重複しなかった。
- コホート 3 でエビナクマブを投与した被験者では、ベースライン後の各来院時の空腹時 TG の変化率の中央値は臨床的意義のある低下（40%超の低下）を示し、Week 12 時点での累積の低下率の中央値は 78.85%であった。プラセボ群では、Week 12 の空腹時 TG の変化率（上昇）の中央値は 80.93%であった。Week 8 を除き、四分位値はエビナクマブ群とプラセボ群との間で重複しなかった。

DBTP でプラセボを投与した被験者では、SBTP でエビナクマブを 8 週間投与した後（Week 20、12 例）に、TG の変化率中央値は臨床的意義のある低下（40%超の低下）を示した。DBTP でプラセボを投与し SBTP を完了した 7 例では、Week 24 の TG 低下率の中央値は 68.40%であった。

<u>ベースライン（プラセボ導入）での ^{18}F-FDG-PET と DW-MRI による膵臓の損傷／炎症の程度、及び 12 週間投与後でのベースラインからの変化</u>

^{18}F-2-デオキシ-2-フルオロ-D-グルコース陽電子放射断層撮影（^{18}F-FDG-PET）と拡散強調磁気共鳴画像法（DW-MRI）で膵臓の損傷／炎症の存在を確認することは、試験参加の要件ではなかった。ベースラインでは、すべての標準化取り込み値（SUV）及びすべての見かけの拡散係数（ADC）はほぼ生理学的な正常範囲内にあり、試験中まれに軽度に上昇したが変動の範囲内であり、臨床的に意義があるとは判断されなかった。

<u>患者報告による腹部及び消化器症状、食事習慣、及び症状／食事の影響に関する測定の変化</u>

選択基準では、AP に関連する徴候又は症状、食事習慣を示すことは要件ではなかった。Hypertriglyceridemia and Acute Pancreatitis Symptom Scale（HAP-SS）及び Hypertriglyceridemia and Acute Pancreatitis Dietary Behavior（HAP-DB）では、ベースライン時の患者報告アウトカム（PRO）について顕著な症候は示されなかった。したがって、ベースラインから Week 12 までの HAP-SS に関し、プラセボ群とエビナクマブ群との間に明らかな差はみられなかった。また、いずれの HAP-SS ドメインについてもベースラインから Week 24 までに大きな変化はなく、同様に HAP-DB の 6 項

目についてもベースラインからの Week 12 まで大きな変化はなかった。ベースラインから Week 24 までに、項目や合計スコアに大きな変化はなかった。

脂質パラメータのベースラインからの変化率

DBTP のすべての時点でエビナクマブ群はプラセボ群と比べ、その他の脂質パラメータである ApoB、TC、non-HDL、ApoCIII 及び Apo1（いずれも探索的／三次的評価項目）がより大きく低下した。LDL-C と ApoB/ApoA1 比の平均変化率は、プラセボに比べエビナクマブ投与では上昇し、DBTP のすべての時点で上昇が観察された（TG が低下した sHTG 患者では典型的な変化であった）。

DBTP のエビナクマブでみられた ApoB、TC、non-HDL、ApoCIII、ApoA1 の低下は SBTP でも維持され、LDL-C と Apo/ApoA1 比の上昇も維持されていた。

安全性の結果（DBTP）：

エビナクマブの忍容性は全般的に良好で、DBTP 中に TEAE（Table 29）、臨床検査パラメータ、又は AESI に臨床的意義のある差はなかった。

Table 29:　Overview of Adverse Events During the DBTP (R1500-HTG-1522)

	Placebo IV Q4W (N=16)	**Evinacumab IV 15 mg/kg Q4W (N=35)**
Patients with at least 1 TEAE	11 (68.8%)	25 (71.4%)
Patients with at least 1 serious TEAE	3 (18.8%)	4 (11.4%)
Patients with at least 1 TEAE resulting in discontinuation of treatment	0	2 (5.7%)
Patients with any TEAE resulting in death	0	0

有害事象：1 件以上の TEAE が発現した被験者は、エビナクマブ群で 25 例（71.4%）、プラセボ群で 11 例（68.8%）であった。エビナクマブ群で 2 例以上に発現し、プラセボ群より頻度が高かった 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、帯状疱疹及び副鼻腔炎（それぞれ 35 例中 2 例 vs 16 例中 0 例）などであった。

プラセボ群で 2 例以上に発現した TEAE は腹痛と急性膵炎（それぞれ 16 例中 2 例）のみであった。

ほとんどの TEAE について、治験担当医師により治験薬との関連はないと評価された。治験薬と関連ありと評価された TEAE が発現した被験者は、エビナクマブ群で 35 例中 4 例、プラセボ群で 16 例中 3 例であった。

SAE が報告された被験者はエビナクマブ群で 35 例中 4 例、プラセボ群で 16 例中 3 例であった。エビナクマブ群で報告された PT は急性膵炎（3 例）と腹痛（1 例）であり、1 件の急性膵炎の SAE は治験薬と関連ありと評価され、治験薬の投与は中止された。プラセボ群で報告された PT は急性膵炎（2 例）と腹痛（1 例）であった。

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群で 35 例中 2 例（インフルエンザ様疾患及び急性膵炎）であった。

死亡に至った TEAE はなかった。

特に注目すべき有害事象：治験実施計画書で定義された AESI については、アレルギー事象、注入に伴う反応、及び NOD が報告された。再発性 AP の発現率は本試験の探索的評価項目であった。

DBTP 中に AP が発現した被験者は、エビナクマブ群で 35 例中 3 例、プラセボ群で 16 例中 2 例であった。いずれの被験者も急性膵炎エピソードがあった際又はその直前に TG が 1000 mg/dL 超であった。AP はいずれも重度の SAE と判断され、エビナクマブ群の 1 例では治験薬との関連がある再発性膵炎が発現し、治験薬の投与中止に至った。これらの 5 例の試験治療下の AP はいずれも DBTP 中に発現した（治験実施計画書の選択基準に規定されているとおり、ベースライン時に継続中の AP はなかった）。

DBTP 中に、別の医師による診察や治療を要するアレルギー反応はいずれの投与群でも報告されなかった。一般的なアレルギー事象（SMQ 検索で評価）が発現した被験者はエビナクマブ群で 35 例中 4 例、プラセボ群で 16 例中 2 例であった。報告された事象はいずれも SAE とは判断されず、治験薬の投与中止に至ったものもなかった。いずれも軽度又は中等度で、エビナクマブ及びプラセボのいずれとも関連はなかった。

注入に伴う反応が報告された被験者はエビナクマブ群で 35 例中 1 例、プラセボ群で 16 例中 2 例であった。報告された事象はいずれも SAE とは判断されず、治験薬の投与中止に至ったものもなかった。報告された注入に伴う反応はいずれも治験薬との関連ありと判断された。

治験実施計画書では、NOD はベースラインで糖尿病の既往歴がない被験者における AESI と定義した。ベースライン時に糖尿病を有していない被験者は、エビナクマブ群で 35 例中 12 例、プラセボ群で 16 例中 7 例であった。DBTP 中に空腹時血糖が 2 回以上 126 mg/dL（7.0 mmol/L）以上となった被験者は、それぞれ 35 例中 2 例と 16 例中 2 例であった。

プラセボ群の 2 例では関連する TEAE（糖尿病及び 2 型糖尿病が各 1 例）が報告されたが、いずれも治験薬との関連はないと判断された。エビナクマブ群の 2 例では NOD に関連する TEAE の報告はなかった。

臨床検査パラメータ及びその他の安全性評価：

電解質値は投与群間でほぼ同様に推移し、意義のある傾向はなかった。

代謝機能については、ベースライン時に正常値又は欠測値であった被験者で報告が多かったPCSVは、空腹時血糖の上昇であった。その他の代謝機能のPCSVについて、投与群間で臨床的意義のある差はなかった。

腎機能については、ベースライン時の正常値又は欠測値であった被験者で報告が多かったPCSVは尿酸の上昇（408 umol/L超）であり、エビナクマブ群で28例中6例、プラセボ群で13例中1例に報告された。腎機能のPCSVについて投与群間で臨床的意義のある差はなかった。

血液学的パラメータについては、ベースラインからベースライン後来院までの変化はいずれも投与群間で概ね同程度であり、特に傾向はなかった。

ほとんどのバイタルサイン値（DBP、SBP、脈拍数、及び体重）は、投与群間で概ね同様に推移した。

あらかじめ定義したPCSVに該当した心電図は、臨床的意義はなく、投与群間で明らかな差はなかった。

肝機能パラメータについては、経時的な平均値は投与群間で概ね同様であり、全体に正常範囲内で推移した。エビナクマブ群では35例中2例、プラセボ群では0例で、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（ベースライン時にULN未満であった値がULNの3倍以上に上昇、又はベースライン時にULN以上であった値がベースラインの2倍以上に上昇）のTEAEが1件以上発現した。

安全性の結果（SBTP）：

SBTPにおけるエビナクマブの忍容性は概ね良好で、TEAE（Table 30）、臨床検査パラメータ、及びAESIに臨床的意義のある差はなかった。

Table 30:　Overview of Adverse Events During the SBTP (R1500-HTG-1522)

	DB Placebo IV Q4W (N=15)	**DB Evinacumab IV 15 mg/kg Q4W (N=32)**	**Evinacumab (N=47)**
Patients with at least 1 TEAE	12 (80.0%)	22 (68.8%)	34 (72.3%)
Patients with at least 1 serious TEAE	1 (6.7%)	9 (28.1%)	10 (21.3%)
Patients with at least 1 TEAE resulting in discontinuation of treatment	0	0	0
Patients with any TEAE resulting in death	0	0	0

有害事象：SBTP中、報告が多かったTEAE（PT別）は、急性膵炎（17.0%）、腹痛（12.8%）、尿路感染（10.6%）、上咽頭炎（8.5%）であった。

SBTP で頻度が高かった（被験者の 10%以上）TEAE は、尿路感染（10.6%）、AP（急性膵炎として報告。17.0%）及び腹痛（12.8%）などであった。

ほとんどの TEAE について、治験担当医師によりエビナクマブとの関連はないと判断されたが、SBTP 中の 2 例（4.3%）の TEAE は治験薬との関連ありと判断された。報告された TEAE は疲労、胆石症、注入に伴う反応、及び背部痛（各 1 例）であった。

SBTP 中に SAE は 10 例（21.3%）で報告され、7 例（14.9%）では重度の SAE として AP（急性膵炎として報告）が報告された。その他の SAE が発現した被験者は各 1 例であり、肝損傷、クロストリジウム・ディフィシレ感染、高トリグリセリド血症、代謝性アシドーシス、前立腺癌、虚血性脳卒中であった。これらの事象のうちエビナクマブと関連があると判断されたものはなかった。

特に注目すべき有害事象：SBTP 中、治験実施計画書に定義された AESI の症例はなく、別の医師による診察や治療を要するアレルギー事象の報告もなかった。3 例（6.4%）で一般的なアレルギー事象が報告された。いずれの事象も SAE とは判断されず、治験薬の投与中止に至ったものもなかった。2 例（4.3%）では注入に伴う反応が報告されたが、いずれも投与中止には至らなかった。8 例（17.0%）に AP が発現し、このうち 7 例は膵炎の SAE であった。

臨床検査パラメータ及びその他の安全性評価：全体で代謝パラメータのベースライン時の平均値はいずれも正常範囲内であり、平均値はその後も正常範囲内で推移した。

代謝機能については、各パラメータの平均値は正常範囲内で推移した。SBTP で代謝機能の PCSV として報告が多かったものは血糖の上昇で、9 例（37.5%）に報告されたが、いずれも NOD の基準には合致しなかった。次に多かった代謝機能の PCSV は C-反応性タンパク質（CRP）の上昇で、3 例（11.8%）に報告された。

腎機能については、報告が多かった PCSV は尿酸の上昇［6.86 mg/dL（408 umol/L）超］で 10 例（23.8%）に報告された。9 例（21.4%）にクレアチニンの上昇（ベースラインから 30%以上 100%未満の上昇）が発現した。

血液学的パラメータについては、SBTP で観察されたヘモグロビンとヘマトクリットの減少のほとんどは、1 回又は 2 回の来院時に観察されたのみであった。1 例におけるヘマトクリット低値を除き、赤血球パラメータは次の来院時に正常に戻った。

肝機能パラメータについては、1 件以上の TEAE としてアラニンアミノトランスフェラーゼ増加又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 2 例（4.3%）に発現した。肝損傷の SAE、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 1 例に発現したが、いずれもエビナクマブとの関連はないと判断された。

薬物動態の結果：エビナクマブ IV 投与後の濃度-時間プロファイルは非線形の特徴を示し、標的介在性のクリアランスと一致した。総エビナクマブ濃度は DBTP の Week 8～12 の間（3～4 回の投与後）に定常状態に達し、Week 12 と Week 24 のトラフ濃度は同程度であった。関連する蓄積比は 1.8

であった（Week 24/Week 4 C_{trough}）。定常状態に達すると、平均トラフ濃度は SBTP の終了まで 120～160 mg/L の間で推移した。

薬力学の結果：ベースライン時の血清中総 ANGPTL3 濃度は投与群間で均衡がとれていると考えられ、約 0.1 mg/L であった。DBTP での投与開始後、総 ANGPTL3 濃度はベースラインから上昇し、エビナクマブの標的に対する作用が示された。エビナクマブの濃度上昇にもかかわらず総標的濃度が一定であることから、Week 8～12 に総 ANGPTL3 の上昇が最大となったことが示唆された。
SBTP で実薬投与を開始すると、DBTP でプラセボ群に無作為化された被験者における総標的濃度は上昇し、Week 20（投与終了時）にピークに達し、DBTP で実薬投与群に無作為化された被験者のピーク値と同程度になった。血清中総 ANGPTL3 濃度は試験期間を通じて 3 つの患者コホート間で概ね同程度であった。実薬投与群に無作為化された被験者の間では、コホート 3 でベースライン時の濃度が他のコホートよりもわずかに高く、DBTP と比べ SBTP ではばらつきが大きかった。

その他の結果：1 例（DBTP）では、試験治療下で発現した判定不能な（SBTP でその後採取したサンプルを考慮すると一過性であった）低抗体価の ADA 反応が Week 12 に検出されたが、エビナクマブの血清中濃度-時間プロファイルに影響はなかった。ADA 反応は NAb アッセイでは陰性であった。DBTP で実薬が投与された 4 例では、既存の ADA 陽性であったが、いずれも中和抗体は陰性であった。

結論：

有効性

- DBTP では、エビナクマブを投与した被験者において空腹時 TG のベースライン後各来院時の変化率の中央値は臨床的意義のある低下（40%超の低下）を示し、Week 12 時点での累積の低下率の中央値は 56.59%であった。ただし Q1 と Q3 はベースライン後のほとんどの来院時で、エビナクマブ群とプラセボ群との間で重複しており、空腹時 TG 測定値のばらつきが大きいことを示した。
  - コホート 1 のエビナクマブ群では、空腹時 TG の低下率の中央値は、臨床的意義のある閾値として規定されていた値（40%）に合致しなかった（Week 12 の低下率はエビナクマブ群で 20.57%、プラセボ群で 22.86%）。
  - コホート 2 でエビナクマブを投与した被験者では、ベースライン後の各来院時の空腹時 TG の変化率の中央値は臨床的意義のある低下（40%超の低下）を示し、Week 12 での低下率の中央値は 83.44%であった。プラセボ群では、Week 12 の空腹時 TG の変化率（上昇）の中央値は 9.43%であった。
  - コホート 3 でエビナクマブを投与した被験者では、ベースライン後の各来院時の空腹時 TG の変化率の中央値は臨床的意義のある低下（40%超の低下）を示し、Week

12 での低下率の中央値は 78.85%であった。プラセボ群では、Week 12 の空腹時 TG の変化率（上昇）の中央値は 80.93%であった。

- 治験実施計画書において食事療法の安定化をはかる期間がなかったことが、特にコホート 1 で TG のばらつきに寄与した可能性があった。
- エビナクマブ投与による脂質バイオマーカーの低下（non-HDL-C、ApoCIII、ApoB など）は TG よりばらつきが少なく、この作用はすべてのコホートでみられた。
- 画像所見では、膵臓の無症候性炎症又は肝臓の脂肪分画に対して、エビナクマブの臨床的意義のある作用はみられなかった。ただし、ベースラインでは被験者における膵臓の炎症の程度は低かった。
- エビナクマブはいずれの PRO にも影響はなかったが、被験者における AP の影響はベースラインでもほとんどない、又は全くなかった。

安全性

<u>二重盲検投与期間</u>

- 1 件以上の TEAE が発現した被験者は、エビナクマブ群で 25 例（71.4%）、プラセボ群で 11 例（68.8%）であった。エビナクマブ群で 2 例以上に発現し、プラセボ群より頻度が高かった TEAE（2 例以上の差）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）、並びに腹部不快感、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、帯状疱疹及び副鼻腔炎（それぞれ 35 例中 2 例 vs 16 例中 0 例）などであった。
- 投与中止に至った TEAE が発現した被験者はエビナクマブ群で 35 例中 2 例（PT 別ではインフルエンザ様疾患と急性膵炎）であり、プラセボ群では TEAE のために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。
- SAE が発現した被験者は、エビナクマブ群で 35 例中 4 例［PT 別では急性膵炎（3 例）、腹痛（1 例）］、プラセボ群で 16 例中 3 例［PT 別では急性膵炎（2 例）、腹痛（1 例）］であった。SAE はいずれも回復／消失と報告された。急性膵炎 1 件を除いては、SAE は治験薬とは関連がないと判断された。
- 膵炎の AESI（すべて SAE）が 5 例で発現した。これらの事象はいずれも 7 日以内に消失した。1 件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の関連ありと判断されたが、その他の事象についてはいずれも治験薬とは関連がないと判断された。膵炎

が発現した被験者はいずれも AP が発現した時点又はその直前に TG が 1000 mg/dL 超であり、高 TG 血症による AP と一致した。

- 一般的なアレルギー事象はいずれも重篤ではなく、重度の事象又は治験薬の投与中止に至った事象もなかった。
- 注入に伴う反応はエビナクマブ群で 35 例中 1 例、プラセボ群で 16 例中 2 例に発現した。いずれの事象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、神経認知事象、妊娠、症候性の治験薬過量投与について、エビナクマブとの関連がある安全性上の懸念はなかった。
- 安全性に関連する臨床検査、バイタルサイン、ECG を検討したところ、エビナクマブに関連する臨床的意義のある変化はみられなかった。

単盲検投与期間

- 1 件以上の TEAE が発現した被験者は 34 例（72.3%）であった。5%超の被験者で報告された PT は急性膵炎（17.0%）、腹痛（12.8%）、尿路感染（10.6%）、上咽頭炎（8.5%）、上腹部痛（6.4%）、頭痛（6.4%）、悪心（6.4%）、嘔吐（6.4%）であった。
- 死亡に至った TEAE、投与中止に至った TEAE はなかった。
- 1 件以上の SAE が発現した被験者は 10 例（21.3%）であり、PT 別では急性膵炎が 7 例（8 件）、及び肝損傷、クロストリジウム・ディフィシレ感染、高トリグリセリド血症、代謝性アシドーシス、前立腺癌、虚血性脳卒中が各 1 例であった。クロストリジウム・ディフィシレ感染と前立腺癌を除いた SAE は回復／消失と報告され、いずれの SAE も治験薬との関連がないと判断された。
- 膵炎の AESI は 8 例で発現し、7 件は SAE、1 件は非重篤な TEAE であった。いずれの事象も 16 日以内に消失し、いずれの症例についても治験担当医師によりエビナクマブと関連はないと判断された。8 例中 4 例では AP が発現した時点で治験薬の最終投与後 6 週間を超えており、残りの 4 例では AP が発現した時点の TG 値が 1000 mg/dL 超であり、高 TG 血症による AP と一致した。
- 一般的なアレルギー事象はいずれも重篤ではなく、重度な事象も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 2 例（4.3%）に発現した。肝損傷は追跡調査期間中に発現し、58 日後に消失した。他の事象（注入に伴う反応）は軽度であり、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、神経認知事象、妊娠、症候性の治験薬過量投与、又は NOD について、エビナクマブとの関連がある安全性上の懸念はなかった。

- 安全性に関連する臨床検査、バイタルサイン、ECG についてもエビナクマブとの関連がある臨床的に意義のある変化はなかった。

薬物動態／薬力学／免疫原性

- 総エビナクマブ濃度は治験薬の 3～4 回投与後に定常状態に達し、定常状態での総エビナクマブのトラフ濃度は 120～160 mg/L であった。DBTP でプラセボ群（SBTP で実薬）であった被験者でも血清中総エビナクマブの定常状態での濃度は最終投与後に、DBTP のエビナクマブ群で達成された濃度に近くなった。
- 総標的濃度の上昇は治験薬の 3～4 回投与後に定常状態に達したと考えられ、ピークとトラフの間の変動が最小となった。最高標的濃度は、実薬投与群とプラセボ群との間で同程度であった。
- 投与を中止すると、いずれの投与群でも総エビナクマブの濃度は十分なウォッシュアウト期間を経て試験終了時までに LLOQ まで低下した。同様に総 ANGPTL3 濃度も試験終了までにベースライン値まで低下した。
- 患者コホート別に層別化すると、試験期間を通じて血清中総エビナクマブ濃度は各コホート間で同程度であり、同様に、各コホート内で総 ANGPTL3 の濃度も同程度であった。
- 実薬を投与した 1 例で、試験治療下で ADA 反応が陽性となった（この反応は NAb 陰性であった）。しかし、ADA 反応の陽性はこの被験者の総エビナクマブ濃度-時間プロファイルに影響を及ぼさなかった。

2.11.2. R1500-HTG-1522 試験の単盲検投与期間の概要

治験の標題：急性膵炎のリスクを有する sHTG 患者にエビナクマブ（抗 ANGPTL3）を反復投与したときの安全性及び有効性を評価する無作為化、プラセボ対照、第 2 相試験

治験番号：R1500-HTG-1522

開発の相：第 2 相

治験実施施設数及び実施国数：本試験はイタリア、カナダ、英国、米国の 17 カ所（SBTP は 15 カ所）の治験実施施設で行われた。

治験期間：2018 年 8 月 14 日（最初の被験者の初回来院）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の最終来院）

方法：本試験は、多施設共同、部分盲検、プラセボ導入、無作為化、プラセボ対照、固定順序試験であった。AP のリスクがある sHTG 患者を最大約 50 例登録し、2：1 の割合でエビナクマブとプラセボに無作為化することとした。被験者は、コホート 1（LPL 経路の両対立遺伝子に LOF 型変異が

あることによる FCS 患者）、コホート 2（LPL 経路の遺伝子にヘテロ接合体性 LOF 型変異がある多因子性カイロミクロン血症患者）、及びコホート 3（LPL 経路に LOF 型変異がない患者）の 3 つのコホートに登録された。

これらの患者とエビナクマブ臨床開発プログラムで行われた他の試験の患者との間では疾患の特性や併存疾患が異なるため、安全性プロファイルも異なると予想される。したがって本申請においては、この試験からは PK データを提供し、安全性の情報は参考資料とする。

本試験は、最長 37 日間のスクリーニング期間、ベースライン時の脂質パラメータのデータをさらに得るための 4 週間のベースライン／単盲検プラセボ導入期間、12 週間の DBTP、12 週間の SBTP、及び投与終了後の 20 週間の追跡調査期間で構成された。単盲検プラセボ導入期間では、DBTP でエビナクマブに無作為化した被験者におけるベースラインからの TG の変化を測定した。DBTP では、プラセボとの比較でエビナクマブの安全性をバイアスなく評価した。被験者による患者報告アウトカムをバイアスなく収集するために、SBTP は非盲検期投与よりも好ましいと考えられた。

エビナクマブの有効性は、試験中のあらかじめ規定した時点で臨床検査を行い、脂質値を測定して評価した。

全体的な安全性は、試験期間を通じてあらかじめ規定した時点で行った TEAE、身体検査、バイタルサイン、ECG 及び安全性に関連する臨床検査に基づいて評価した。

本項では、SBTP 中にすべての被験者から得た有効性及び安全性のデータを要約する。12 週間の二重盲検投与期間終了時までにすべての被験者から得た有効性及び安全性のデータは Section 2.11.1 に提示する（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

被験者数（計画時及び解析時）：被験者数は最大 50 例を予定したが、無作為化し DBTP で投与を行った被験者数は 51 例であった。このうち 4 例（7.7%）は DBTP を完了せず、SBTP に移行しなかった。したがって、単盲検安全性解析対象集団は 47 例から構成される。

診断並びに主な選択基準及び除外基準：本試験には、空腹時血清中 TG が 2 回以上 1000 mg/dL 以上となった既往があり、スクリーニング時の空腹時 TG が 500 mg/dL 以上で、過去 10 年間に入院歴があり AP の診断を受けている成人（18～75 歳）を登録した。被験者には、安定した脂質改善食事療法を行い（薬物療法は使用していてもいなくてもよい）、BMI が 18～40 kg/m^2 で、試験手順に従う意思があることを条件とした。

治験薬の用量及び投与方法：4 週間のベースライン／単盲検プラセボ導入期間後、被験者をエビナクマブ 15 mg/kg IV Q4W 投与群又はプラセボ投与群に無作為化した。

治験薬の投与期間：ベースライン／導入期間は 4 週間、DBTP と SBTP はそれぞれ 12 週間であった。

目的、評価項目及び統計手法

以下に、本項で記載した本試験の目的と評価項目の一覧を示す。

目的	評価項目	統計解析
主要		
• sHTG［TG が 1000 mg/dL（11.3 mmol/L）以上］の病歴が記録されており、スクリーニング時の TG が 500 mg/dL（5.6 mmol/L）以上であり、AP の既往があり、LPL 経路関連遺伝子に LOF 型変異がないサブグループに、エビナクマブを 12 週間にわたり反復 IV 投与し、TG の変化を測定すること。 • ベースラインのプラセボ期間から TG が 40%以上低下したかどうかを評価すること。	• sHTG［TG が 1000 mg/dL（11.3 mmol/L）以上］の病歴が記録されており、スクリーニング時の TG が 500 mg/dL（5.6 mmol/L）以上であり、AP の既往があり、LPL 経路関連遺伝子の LOF 変異がないサブグループ（コホート 3）に、エビナクマブを 12 週間にわたり反復 IV 投与したときの TG のベースラインからの低下率	• 最大の解析対象集団を使用し、プラセボ期間と各観察週間の間の TG 変化率の点推定値を MMRM 法で算出した。
副次的		
• 全体集団、及び LPL 経路関連遺伝子に、ホモ接合体性又は複合ヘテロ接合体性 LOF 型変異を有するサブグループ、ヘテロ接合体性 LOF 型変異を有するサブグループ、LOF 型変異がないサブグループにエビナクマブを 2～24 週間にわたり反復 IV 投与し、TG のベースラインからの変化率を測定すること。	• 全体集団、及び LPL 経路関連遺伝子に、ホモ接合体性又は複合ヘテロ接合体性 LOF 型変異を有するサブグループ、ヘテロ接合体性 LOF 型変異を有するサブグループ、LOF 型変異がないサブグループにエビナクマブを 2～24 週間にわたり反復 IV 投与したときのベースラインからの TG 低下率	• 記述統計で評価した。
• 患者報告による腹部及び GI 症状、食事習慣、及び症状／食事の影響に関する測定の変化を評価すること。	• 患者報告による腹部と GI の症状、食事習慣、症状／食事の影響に関する測定の変化	• PRO 変数について記述統計で評価した。

目的	評価項目	統計解析
• ベースライン時（プラセボ導入）に ^{18}F-FDG-PET で膵臓の損傷／炎症の程度を評価し、12 週間のエビナクマブ投与後のベースラインからの変化を ^{18}F-FDG 標準化取り込み値の SUVmax と SUVmean に基づいて評価すること。	• ^{18}F-FDG 標準化取り込み値の SUVmax と SUVmean で評価した、ベースライン時（プラセボ導入）の ^{18}F-FDG-PET で確認した膵臓の損傷／炎症の程度、及び 12 週間のエビナクマブ投与後におけるベースラインからの変化［1］	• ^{18}F-FDG-PET 変数について記述統計で評価した。
• ベースライン時に DW-MRI で膵臓の損傷／炎症の程度を評価し、12 週間及び 24 週間のエビナクマブ投与後のベースラインからの変化を ADC に基づいて評価すること。	• ADC で評価した、ベースライン時（プラセボ導入期間）の DW-MRI で確認した膵臓の損傷／炎症の程度、及び 12 週間及び 24 週間のエビナクマブ投与後のベースラインからの変化。	• DW-MRI 変数について記述統計で評価した。
• エビナクマブ投与中及び追跡調査期間中の総エビナクマブ濃度、総 ANGPTL3 濃度及び ADA を評価すること。	• エビナクマブ投与中及び追跡調査期間中の総エビナクマブ濃度、総 ANGPTL3 濃度及び ADA	• ADA 及び免疫原性変数について記述統計で評価した。
• エビナクマブの安全性及び忍容性を評価すること。	• エビナクマブを投与した被験者における TEAE、SAE、臨床検査値異常、その他の安全性変数の発現率及び重症度	• 安全性について記述統計を行った： 1 件以上の TEAE／SAE／臨床検査値異常が発現した被験者の数（%）

［1］この目的及び評価項目については、R1500-HTG-1522 試験の第 1 段階の解析に関する CSR で評価し、本項では評価しない。
ADA：抗薬物抗体、ADC：見かけの拡散係数、ANGPTL：アンジオポエチン様タンパク質、C：コレステロール、DW-MRI：拡散強調磁気共鳴画像法、^{18}F-FDG-PET FDG：^{18}F-2-デオキシ-2-フルオロ-D-グルコース陽電子放射断層撮影、GI：消化器、LOF：機能喪失、LPL：リポタンパクリパーゼ、MRI：磁気共鳴画像法、PRO：患者報告によるアウトカム、SAE：重篤な有害事象、sHTG：重度の高トリグリセリド血症、SUVmax：標準化取り込み値の最大値、SUVmean：標準化取り込み値の平均値、TEAE：試験治療下で発現した有害事象、TG(s)：トリグリセリド

DBTP の結果の要約

DBTP では、エビナクマブの TG 低下効果は遺伝子型によって異なっていた。エビナクマブはコホート 1（FCS）の被験者では効果がなかったが、非 FCS の被験者では空腹時 TG の変化率の中央値は、臨床的意義のある低下を示し、TG の変化率の中央値はコホート 1 で-27.74%［p 値（対プラセボ群）＝0.9495（nominal）］、コホート 2 で-64.83%［p 値（対プラセボ群）＝0.0076（nominal）］、コホート 3 で-81.66%［p 値（対プラセボ群）＝0.0418（nominal）］であった。

エビナクマブの忍容性は概ね良好で、TEAE、臨床検査パラメータ、AESI について投与群間で臨床的意義のある差はなかった。

SBTP の結果及び結論の要約

SBTP では被験者全員がエビナクマブ 15 mg/kg の IV 投与を受けたが、以下の項では DBTP で受けた投与別にデータを示し、DBTP でプラセボを投与した被験者については「DB プラセボ／SB エビナクマブ」、DBTP でエビナクマブを投与した被験者は「DB エビナクマブ／SB エビナクマブ」とした。

SBTP で投与した 47 例では、DB エビナクマブ／SB エビナクマブ群に 32 例、DB プラセボ／SB エビナクマブ群に 15 例を無作為化した。47 例中 4 例（8.5%）は SBTP 中に同意撤回し試験を中止した（追跡調査期間を完了しなかった）。

人口統計学的特性及びベースライン特性：無作為化し SBTP で投与を受けた 47 例のベースライン時の年齢の平均（SD）は 48.3 歳（11.45）であり、人種別では白人が多く［40 例（85.1%）］、非ヒスパニック又は非ラテン系が多かった［42 例（89.4%）］。全被験者の体重の平均（SD）は 83.3 kg（18.20）、BMI の平均（SD）は 28.6 kg/m^2（4.61）であった。

投与群間で被験者の性別は均等に分布していた。ベースラインでの年齢の平均（SD）は 48.3 歳（11.45）、範囲は 24～69 歳、中央値は 48.0 歳であり、平均年齢は両投与群で同程度であった。

遺伝子型別のコホート分布は、コホート 1（LPL 経路に関連する両対立遺伝子に LOF 型変異があることによる FCS 患者）が 15 例、コホート 2（LPL 経路に関連する遺伝子にヘテロ接合体性 LOF 型変異がある多因子性カイロミクロン血症患者）が 15 例、コホート 3（LPL 経路関連する遺伝子に LOF 型変異なし）が 17 例であった。2 例のコホート割り当ては R1500-HTG-1522 試験の第 1 段階の解析 CSR 以降に修正され、コホート 2 の 1 例がコホート 1 に移り、コホート 3 の 1 例がコホート 2 に移った。

ベースライン時の空腹時 TG 測定値のばらつきを抑えるために、DBTP でエビナクマブに無作為化した被験者のベースラインは Day -28、-14、及び Week 0 の 3 時点の測定値の対数変換値の平均とし、DBTP でプラセボ群に無作為化した被験者のベースラインは Week 6、8、12（すなわちプラセボが投与されていた DBTP）の 3 時点の測定値の対数変換値の平均とした。SBTP のベースライン時

の空腹時 TG 計算値の中央値（Q1：Q3）は、DB エビナクマブ／SB エビナクマブ群で 2304.0 mg/dL（1217.0：3464.0）［26.0 mmol/L（13.8：39.1）］、DB プラセボ／SB エビナクマブ群で 1737.0 mg/dL（966.0：3918.3）［19.6 mmol/L（10.9：44.3）］であった。コホート 3 では、ベースライン時の空腹時 TG 計算値の中央値（Q1：Q3）は、DB エビナクマブ／SB エビナクマブ群で 1917.3 mg/dL（1251.0：2688.3）［21.7 mmol/L（14.1：30.4）］、DB プラセボ／SB エビナクマブ群で 1030.7 mg/dL（1021.7：1495.7）［11.6 mmol/L（11.5：16.9）］であった。

曝露：SBTP 中の曝露は概ね投与群間で一致していた。投与回数の平均（SD）は 2.9 回（0.25）、エビナクマブへの曝露期間の平均（SD）は 11.93 週間（1.192）であり、DB での投与群の割り当てにかかわらず、曝露は概ね同程度であった。DB エビナクマブ／SB エビナクマブ群（試験中に DBTP でも SBTP でもエビナクマブ 15 mg/kg が投与された被験者）では、エビナクマブ曝露期間の平均値は 22.4 週間（5.83）であった。DB エビナクマブ／SB エビナクマブ群の被験者は 3 つのコホートすべてで曝露が概ね同程度であった。

有効性の結果：

有効性の主要評価項目：エビナクマブを 12 週間反復 IV 投与したときのベースラインからの TG 低下率（コホート 3）

LPL 経路関連遺伝子に LOF 型変異がない被験者では、エビナクマブ 15 mg/kg を 12 週間にわたって IV 投与したとき、ベースラインからの TG の低下率はあらかじめ定義した臨床的意義のある低下（40%超の低下）に合致せず、LS 平均（SE）は-27.1%（37.4%）であった。MMRM モデルでは、ベースライン時の TG、試験来院、ベースライン時の TG と試験来院の交互作用を考慮に入れ、同一被験者内で投与を比較した（無構造共分散行列を用いた）。TG 値と TG 低下作用は予想より大きなばらつきがあった。被験者数が少なく外れ値の影響を受けることを踏まえると、TG 変化の中央値に関するデータは、sHTG 患者においてエビナクマブが TG を低下させる可能性を検討するために役立つ追加情報となった。さらに、変化の中央値を使用することで、記述統計量で TG 変化の中央値を報告した DBTP との間で一貫した尺度で比較することが可能になる。モデルで解析したベースラインからの変化率の中央値は、エビナクマブへの 12 週間にわたる曝露後は-68.8%であった。

有効性の副次的評価項目

エビナクマブを 4～12 週間にわたり反復 IV 投与したときのベースラインからの TG 低下率（コホート 3）

MMRM 解析ではいずれの時点でもあらかじめ定義した臨床的意義のある低下である LS 平均低下率（40%超）に合致しなかったが、空腹時 TG の中央値は、4、8、12 週間のエビナクマブ投与後に 40%超低下した。

エビナクマブを 12 週間にわたり反復 IV 投与したときのベースラインからの TG 低下率（コホート 2）

コホート 2 では、エビナクマブ 15 mg/kg を 12 週間にわたり投与したときの TG のベースラインからの低下率は、あらかじめ定義した臨床的意義のある低下である LS 平均低下率（40%超の低下）に合致せず、LS 平均（SE）は 30.2%（38.1%）であった。

モデルで解析したところ、エビナクマブへの 12 週間にわたる曝露後のベースラインからの変化率の中央値は-70.1%であった。

エビナクマブを 4～12 週間にわたり反復 IV 投与したときのベースラインからの TG 低下率（コホート 2）

MMRM 解析では、いずれの時点でもあらかじめ定義した臨床的意義のある低下である LS 平均低下率（40%超の低下）に合致しなかったが、空腹時 TG の中央値は、4、8、12 週間のエビナクマブ投与後に 40%超低下した。

エビナクマブを 12 週間にわたり反復 IV 投与したときのベースラインからの TG 低下率（コホート 1）

コホート 1 では、エビナクマブ 15 mg/kg を 12 週間にわたり投与したとき TG のベースラインからの低下率はあらかじめ定義した臨床的意義のある低下である 40%超に合致せず、LS 平均（SE）は-31.7%（22.4%）であった。

モデルで解析したところ、エビナクマブへの 12 週間にわたる曝露後のベースラインからの変化率中央値は-57.8%であった。

エビナクマブを 4～12 週間にわたり反復 IV 投与したときのベースラインからの TG 低下率（コホート 1）

MMRM 解析ではいずれの時点でもあらかじめ定義した臨床的意義のある低下である LS 平均低下率（40%超）に合致しなかったが、空腹時 TG の中央値は、4、8、12 週間のエビナクマブ投与後に 40%超低下した。

エビナクマブを 2～24 週間にわたり反復 IV 投与したときのベースラインからの TG 低下率

SBTP では、コホート 2 とコホート 3 で DBTP でもエビナクマブを投与した被験者では、空腹時 TG の変化率の中央値（未加工値）は低下を維持していた。

ベースライン時（プラセボ導入）に DW-MRI で評価した膵臓の損傷／炎症の程度と、24 週間投与後のベースラインからの変化

ベースラインでは、ADC はいずれも生理学的に正常で、試験中にみられた軽度の低下は変動の範囲内であった。

患者報告による腹部及び消化器症状、食事習慣、症状／食事の影響に関する測定の変化

選択基準では、AP に関連する徴候又は症状、食事習慣を示すことは要件ではなかった。SBTP 中の HAP-SS 及び HAP-DB は、ベースライン時に PRO について顕著な症候を示さず、またベースラインから Week 24 までに HAP-SS に大きな変化はなかった。

同様に、HAP-DB の 6 項目についても、ベースラインから Week 24 までの変化に大きな差はなかった。

安全性の結果（SBTP）：

SBTP 及び投与終了後の追跡調査期間中の TEAE の概要を Table 31 に示す。単盲検 TEAE 期間は、単盲検下の治験薬初回投与日から単盲検下の治験薬最終投与日＋168 日間（24 週間）と定義し、表ではこの単盲検 TEAE 期間の結果をまとめた。したがって、投与終了後 20 週間の追跡調査期間の安全性データも含まれている。

Table 31: Overview of Adverse Events – SBTP and Off-Drug Follow-up Period – Single-Blind Safety Analysis Set (R1500-HTG-1522)

	DB Placebo/ SB Evinacumab IV 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 treatment period received; SBTP, single-blind treatment period; TEAE, treatment-emergent adverse event.
Single-blind TEAE period is 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).

有害事象：

SBTP と治験薬を投与しない追跡調査期間中に 1 件以上の TEAE が発現した被験者は 38 例（80.9%）であった。このうち DBTP にエビナクマブを投与した被験者は 25 例（78.1%）、プラセボを投与した被験者は 13 例（86.7%）であった。SBTP と投与終了後の追跡調査期間で報告が多かった TEAE は、急性膵炎（25.5%）、腹痛（12.8%）、及び尿路感染（10.6%）であった。

SBTP と投与終了後の追跡調査期間中に治験薬に関連があると判断された TEAE が発現した被験者は 2 例（4.3%）であった。1 例では治験薬に関連する TEAE が 3 件（疲労、胆石症、背部痛）、もう 1 例では治験薬に関連する TEAE が 3 件（注入に伴う反応）発現した。

1 件以上の SAE が発現した被験者は 15 例（31.9%）、重度の SAE として急性膵炎が発現した被験者は 12 例（25.5%）であった。AESI の詳細は以下を参照のこと。この他の SAE はいずれも各 1 例で発現し、肝損傷、上腹部痛、イレウス、クロストリジウム・ディフィシレ感染、ウイルス感染、高トリグリセリド血症、代謝性アシドーシス、前立腺癌、虚血性脳卒中、及び急性呼吸不全であった。いずれの事象もエビナクマブとの関連はないと判断され、SAE の転帰はいずれも回復／消失であった。

SBTP と投与終了後の追跡調査期間中に、投与中止に至った TEAE 又は死亡に至った TEAE が発現した被験者はいなかった。

特に注目すべき有害事象：SBTP と治験薬を投与しない追跡調査期間に、以下の AESI が報告された：アレルギー事象、注入に伴う反応、膵炎、NOD、及び神経認知事象。なお、再発性 AP の発現率は本試験の探索的評価項目であった。

SBTP 中に、12 例（25.5%）で 20 件の急性膵炎が発現した。この 12 例の膵炎はいずれも SAE であり、2 例では非重篤な急性膵炎エピソードもあった。SBTP 中に報告された急性膵炎 20 件のうち 13 件は投与終了後の追跡調査期間中に発現し、エビナクマブの最終投与から 4 週間超経過していた。急性膵炎は試験実施施設から報告され、独立した判定は受けておらず、急性膵炎の典型的な診断基準に合致する必要もなかった。中には、客観的データ（画像及び／又は臨床検査所見）で急性膵炎の病態を示していない症例もあった。エビナクマブ投与から 4 週間以内に発現した急性膵炎 7 件のうち 4 件では、典型的な診断基準に一致していなかった。エビナクマブ投与から 4 週間以内に発現した 3 件（2 例）は典型的な急性膵炎の診断基準に合致しており、1 件はエビナクマブに対して臨床的意義のある反応を示していなかった FCS 患者で発現した。同じ被験者で発現した他の急性膵炎 2 件については、急性膵炎発現日直近の TG 測定値が非常に高く（7406 mg/dL、7814 mg/dL）、TG 値が大幅に低下したとしても急性膵炎のリスクは依然として高かったと考えられる。

SBTP と投与終了後の追跡調査期間中に、別の医師による診察や治療を要するアレルギー事象の報告はなかった。

一般的なアレルギー事象が 6 例（12.8%）で報告され、内訳は急性呼吸不全、接触皮膚炎、湿疹、注入に伴う反応（報告された用語：投与中の背部痛）、発疹、アレルギー性鼻炎が各 1 例で、アレルギー性鼻炎以外の事象は消失した。急性呼吸不全の 1 件は重篤であり、SMQ には含まれているが非アレルギー性の事象であった。本事象はエビナクマブの最終投与から 3 ヵ月超経過してから発現しており、急性膵炎のため入院している間に発現したが、急性腎障害と昇圧剤での治療を要する低血圧も合併していた。進行性の呼吸窮迫が発現し、2 日間挿管したのちに事象は消失した。注入に伴う反応（報告された用語：投与中の背部痛。この被験者については DBTP 中のプラセボ投与中も背部痛が報告された）を除き、これらの一般的なアレルギー事象はエビナクマブとは関連がなかった。

注入に伴う反応は 2 例（4.3%）で報告されたが、いずれも投与中止には至らなかった。1 例では追跡調査期間中に肝損傷の重篤な TEAE が発現した。治験担当医師はこの SAE についても注入に伴う反応と判断したが、治験実施計画書の定義（投与中又は投与完了後 2 時間以内に発症）には一致していなかった。この SAE は Week 20 の最終投与から 55 日後である Day 196 に報告され、膵仮性嚢胞による二次的な胆管閉塞が原因であった。これに関連し、Day 174 の臨床検査値は ALT が 102 U/L、AST が 85 U/L、ALP が 91 U/L であった。これらの異常は Day 204 にいずれも悪化し、ビリルビンは 1.36 mg/dL（ULN：0.9 mg/dL）であった。事象は Day 253 に消失と判断された。この被験者では肝損傷の重篤な TEAE が発現する 11 日前の Day 185 に急性膵炎が発現しており、膵仮性嚢胞は急性膵炎においてよくみられる合併症である。

治験実施計画書では、NOD はベースラインで糖尿病の既往歴がない被験者における AESI と定義した。SBTP と投与終了後の追跡調査期間中に、NOD を示唆する TEAE や臨床検査評価はなかった。すべての糖尿病の TEAE はベースライン時に糖尿病であった被験者において報告された。

神経認知の TEAE については AE に関する eCRF にチェックを入れる専用欄が設けられていたが、SBTP と投与終了後の追跡調査期間中に報告された神経認知の TEAE はなかった。なお、追跡調査期間中に軽度で非重篤な TEAE である譫妄が 1 例に発現したが、消失した。

臨床検査パラメータ及びその他の安全性評価：

電解質値は投与群間でほぼ同様に推移し、意義のある傾向はなかった。

代謝機能については、ベースライン時に正常値又は欠測値であった被験者において報告が多かった PCSV は、28 例中 12 例（42.9%）でみられた空腹時血糖の上昇であったが、いずれも NOD の基準には合致しなかった。この他の代謝機能 PCSV について投与群間で臨床的に意義のある差はなかった。

腎機能については、ベースライン時に正常値又は欠測値であった被験者において最も報告が多かった PCSV は、47 例中 11 例（23.4%）でみられたクレアチニンの上昇であった。腎機能 PCSV について、投与群間に臨床的に意義のある差はなかった。

血液学的パラメータについては、SBTP と投与終了後の追跡調査期間中にヘモグロビンとヘマトクリットの減少が観察されたが、ほとんどは 1 回か 2 回の来院時に観察されたのみであった。赤血球について、ベースライン時に正常値又は欠測値であった被験者で報告が多かった PCSV はヘモグロビン値の減少［1.5 g/dL（15 g/L）以上の低下］が 34 例中 4 例（11.8%）、ヘマトクリット低値［男性では 37%（0.37 v/v）以下、女性では 32%（0.32 v/v）以下］が 45 例中 5 例（11.1%）で報告された。白血球については、ベースライン時に正常値又は欠測値であった被験者で報告が多かった PCSV は好塩基球増加［0.10×10^3/uL（0.1 Giga/L）］超が 47 例中 4 例（8.5%）、単球増加［0.70×10^3/uL（0.7 Giga/L）超］が 44 例中 4 例（9.1%）で報告された。

肝機能パラメータについては eCRF にチェックを入れる欄が設けられており、それによると 2 例（4.3%）に 1 件以上の TEAE としてアラニンアミノトランスフェラーゼ増加又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が発現した。1 例で肝損傷の SAE、1 例でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が発現した。これらの事象はエビナクマブには関連がないと判断された。試験の最終来院時では、膵仮性嚢胞による二次的な肝損傷の SAE が発現した被験者で ALT 値と AST 値は低下し、それぞれ 43 U/L（ULN 41 U/L）、28 U/L（ULN：34 U/L）となった。ALT 値の上昇が発現した 1 例では、値はピークの 229 U/L から低下傾向であったが、最終来院時でも 94 U/L（ULN：41U/L）と高値のままであった。なお、この被験者の ALT 値は、エビナクマブ投与前のスクリーニング時と無作為化時にも ULN 超（51～57 U/L）であった。

SBTP と投与終了後の追跡調査期間中に、バイタルサインは投与群間で同程度の推移であり、特定の傾向はみられなかった。あらかじめ定義した PCSV に該当する心電図の値について、臨床的意義はなかった。

薬物動態の結果：

SBTP で実薬投与を開始すると、DBTP でプラセボ群に無作為化された被験者でも Week 20 の総エビナクマブの投与終了時（EOI）濃度は、DBTP で実薬に無作為化された被験者と同程度となった。最終投与後の血清中の平均エビナクマブ EOI 濃度は、2 つの投与群間で同様（675 mg/L vs 608 mg/L）であった。

投与終了後の追跡調査期間では（OTFUP。Week 24 に開始）、血清中総エビナクマブ濃度は Week 20 の最終投与後低下し、いずれの投与群でも OTFUP 終了までに LLOQ 未満となった。濃度が低下すると濃度低下率は上昇し、標的介在性の消失を示した。

試験中、血清中の総エビナクマブ濃度は 3 つのコホート間でほぼ同じであった。

薬力学の結果：

SBTP で実薬投与を開始すると、DBTP でプラセボ群に無作為化された被験者でも総 ANGPTL3 濃度は Week 20 の EOI まで上昇し、DBTP で実薬に無作為化された被験者と同様の濃度となった。いずれの群でも総 ANGPTL3 平均濃度は Week 24 以降概ね低下し、OTFUP 終了までにベースライン値まで戻った。

試験期間中、血清中総 ANGPTL3 濃度は全般的に 3 つの患者コホート間で概ね同程度であった。

免疫原性：

エビナクマブの免疫原性は低かった。DBTP 実薬投与群の 1 例では、試験治療下で発現した判定不能な（SBTP でその後採取したサンプルを考慮すると一過性であった）低抗体価の ADA 反応が Week 12 に検出された。この反応は NAb アッセイでは陰性であった。DBTP で実薬が投与された 4

例では既存の ADA 陽性であったが、いずれも NAb 陽性ではなかった。DBTP でプラセボが投与された 1 例では既存の ADA 陽性であったが、NAb アッセイは陰性であった。ADA 陽性サンプルの抗体価はいずれも低力価であった。

DBTP 中にエビナクマブが投与され試験治療下で ADA 陽性となった被験者の総エビナクマブの濃度-時間プロファイルは、ADA 陰性被験者の濃度-時間プロファイルの分布内であり、この被験者でエビナクマブの PK に対する ADA 陽性の影響はないことが示唆された。

濃度-反応：

エビナクマブの投与中、データ全体の四分位値に明らかな序列があり、全般的に総エビナクマブ濃度が高ければこれに対応して総 ANGPTL3 濃度も高いことが示唆された。これは観察された濃度では総 ANGPTL3 が飽和していないことを示唆する。

同様に、総エビナクマブの四分位値の推移と TG 反応の間でも全般的に序列がみられ、総エビナクマブ平均濃度が高ければこれに対応して TG のベースラインからの平均低下率も高かった。この関係は、データをコホートに層別化したとき、TG 反応の中央値と、中央値超又は中央値未満の総エビナクマブの時間-濃度の間でも観察された。

さらに、濃度-反応（C-R）解析対象集団においてすべての時点で各被験者について TG のベースラインからの変化率を散布図にプロットすると、曝露量が多ければ TG 反応も大きいというエビデンスを示した。これらを総合すると、血漿中 TG の C-R 解析により、血清中総エビナクマブ濃度が高ければこれに対応して TG 反応がより大きくなることが示唆された。

結論：

有効性

- エビナクマブ 15 mg/kg を 12 週間にわたり反復 IV 投与したとき、ベースラインからの TG 低下率の平均は、LPL 経路関連遺伝子に LOF 型変異のない被験者では、臨床的意義のある低下である 40%超の低下という、あらかじめ規定した主要評価項目を達成せず（LS 平均：-27.1%）、LPL 経路関連遺伝子に LOF 型変異がある被験者でも同じ結果で、LS 平均はコホート 1 で-31.7%、コホート 2 で-30.2%であった。
  - エビナクマブへの 12 週間にわたる曝露後の TG の変化の中央値は、コホート 2 とコホート 3 でそれぞれ-70.1%と-68.8%であり、DBTP でみられた臨床的意義のある低下と一致した。
- 画像所見では、膵臓の無症候性炎症又は肝臓の脂肪分画に対して、臨床的意義のあるエビナクマブの効果はみられなかった。なお、ベースラインでは、被験者の膵臓の炎症の程度は低かった。

- エビナクマブは腹部の徴候と症状及び食事習慣で評価した PRO に影響はなかったが、ベースラインでも腹部の徴候又は症状はほとんどなかった。

安全性

- 1 件以上の TEAE が発現した被験者は 38 例（80.9%）であった。10%超の被験者にみられた PT は急性膵炎（25.5%）、腹痛（12.8%）、及び尿路感染（10.6%）であった。
- 死亡に至った TEAE、投与中止に至った TEAE はなかった。
- 1 件以上の SAE が発現した被験者は 15 例（31.9%）であったが、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。SAE はいずれも消失し、治験薬との関連はないと判断された。
- 膵炎の AESI が発現した被験者は 12 例で、20 件中 13 件は投与終了後の追跡期間中に発現し、エビナクマブの最終投与から 4 週間超経過していた。急性膵炎について独立判定は受けておらず、すべての事象が急性膵炎の典型的な診断基準に合致しているわけではなく、エビナクマブ投与から 4 週間以内に発現した急性膵炎の 7 件のうち 4 件では典型的な診断基準に合致していなかった。エビナクマブ投与から 4 週間以内に発現した 3 件（2 例）は急性膵炎の典型的な診断基準に合致しており、1 件はエビナクマブに対して臨床的意義のある反応を示していなかった FCS 患者で発現した。同一被験者で発現した他の 2 件の急性膵炎については、急性膵炎発現日付直前の TG 測定値が非常に高く（7406 mg/dL、7814 mg/dL）、TG 値が大幅に低下していたとしても急性膵炎のリスクは依然として高かったと考えられた。
- 一般的なアレルギー事象又は注入に伴う反応について、エビナクマブ投与に関連する安全性上の懸念はなく、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、NOD の事象はなかった。
- 安全性に関する臨床検査、バイタルサイン、ECG についてもエビナクマブに関連した臨床的意義のある変化はなかった。

薬物動態／薬力学／免疫原性

- 総エビナクマブの濃度は、Q4W の投与スケジュールで治験薬を投与したとき、3～4 回投与後に定常状態に達し、対応する定常状態での総エビナクマブのトラフ濃度は 120～160 mg/L であった。DBTP プラセボ群（SBTP で実薬群）における血清中総エビナクマブの定常状態での濃度は、最終投与後に、エビナクマブ群で達成された濃度に近くなった。

- 総標的濃度は上昇し治験薬の 3～4 回投与後にプラトーに達したと考えられ、ピークとトラフの間の変動が最小となった。最高標的濃度は、実薬投与群とプラセボ群との間で同程度であった。
- OTFUP では、総エビナクマブ濃度は Week 44 までにほとんどの被験者で LLOQ 未満に低下した。同様に、総 ANGPTL3 濃度も OTFUP 終了時にほとんどの被験者でベースライン値に向かって低下した。
- 患者コホート別に層別化すると、血清中総エビナクマブ濃度は試験中、各コホート内で同程度であり、同様に、総 ANGPTL3 の濃度も各コホート内で同程度であった。
- 実薬を投与した 1 例で、試験治療下で ADA 反応が低力価であるが陽性となった（この反応は NAb アッセイでは陰性であった）。しかし、ADA 反応が陽性であってもこの被験者の総エビナクマブ-時間プロファイルに影響はなかった。
- 総 ANGPTL3 の濃度-反応解析では、全般的に総エビナクマブ濃度が上昇するとこれに対応して総 ANGPTL3 も上昇することが示唆された。これは、観察された総エビナクマブの濃度では総 ANGPTL3 が飽和していないことを示している。
- 血漿中 TG の濃度-反応解析では、血清中総エビナクマブ濃度が高ければこれに対応して TG 反応が大きくなることが示唆された。

3. 参考文献

Juxtapid (lomitapide). (2012). Prescribing Information. Retrieved 24 January 2023 from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/203858s019lbl.pdf