

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

薬価基準記載

ヒト化抗 ANGPTL3 モノクローナル抗体

エビナクマブ（遺伝子組換え）注射液

エブキーザ[®] 点滴静注液 345mgEvkeeza[®] for Intravenous Infusion生物由来製品、処方箋医薬品^注 注）注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	注射剤（バイアル）
製剤の規制区分	生物由来製品 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1 バイアル（2.3mL）中にエビナクマブ（遺伝子組換え）345mg 含有
一般名	和名：エビナクマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Evinacumab (Genetical Recombination) (JAN)
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：2024年1月18日
薬価基準記載・ 販売開始年月日	薬価基準記載年月日：2024年4月17日 販売開始年月日：2024年4月17日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：Ultragenyx Japan 株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	Ultragenyx Japan 株式会社 おくすり相談窓口 フリーダイヤル 0120-635-111 受付時間：9：00～17：00（土・日・祝日及び会社休日を除く）

本 I F は 2024 年 5 月 作成 の 電子化 された 添付 文書 の 記載 に 基づき 作成 した。

最新の情報、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の「医薬品情報検索ページ」で確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、

I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	3
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMP の概要	3
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名（命名法）又は本質	6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	7
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	8
2. 製剤の組成	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	9
5. 混入する可能性のある夾雑物	9
6. 製剤の各種条件下における安定性	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	10
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10
9. 溶出性	10
10. 容器・包装	10
11. 別途提供される資材類	10
12. その他	11
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	12
2. 効能又は効果に関連する注意	12
3. 用法及び用量	12
4. 用法及び用量に関連する注意	13
5. 臨床成績	14
VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	29
2. 薬理作用	29
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移	35
2. 薬物速度論的パラメータ	37
3. 母集団（ポピュレーション）解析	38
4. 吸収	40
5. 分布	40
6. 代謝	40
7. 排泄	41
8. トランスポーターに関する情報	41
9. 透析等による除去率	41
10. 特定の背景を有する患者	41
11. その他	42
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
1. 警告内容とその理由	43
2. 禁忌内容とその理由	43
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	43
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	43
5. 重要な基本的注意とその理由	43
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	44
7. 相互作用	45
8. 副作用	45
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	49
10. 過量投与	49
11. 適用上の注意	49
12. その他の注意	50
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	51
2. 毒性試験	51
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	55
2. 有効期間	55
3. 包装状態での貯法	55
4. 取扱い上の注意	55
5. 患者向け資材	55
6. 同一成分・同効薬	55
7. 国際誕生年月日	55
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日	55
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	55
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	55
11. 再審査期間	55
12. 投薬期間制限に関する情報	56
13. 各種コード	56
14. 保険給付上の注意	56
XI. 文献	
1. 引用文献	57
2. その他の参考文献	58
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	59
2. 海外における臨床支援情報	60
XIII. 備考	
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	63
2. その他の関連資料	63

略 語 表

略語	英語	略語内容（日本語）
ADCC	Antibody-dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANGPTL3	Angiopoietin-like 3	アンジオポエチン様タンパク質 3
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
Apo B	Apolipoprotein B	アポリポタンパク B
Apo CII	Apolipoprotein CII	アポリポタンパク CII
Apo E	Apolipoprotein E	アポリポタンパク E
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body Mass Index	体格指数
CDC	Complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DBTP	Double-blind Treatment Period	二重盲検投与期間
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate	推算糸球体濾過量
EL	Endothelial lipase	血管内皮リパーゼ
FcRn	Neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
FOCE-I	First-order conditional estimation method with interaction	相互作用を考慮した条件付一次近似
GFR	Glomerular Filtration Rate	糸球体濾過量
HDL-C	High-density lipoprotein cholesterol	高比重リポタンパク (HDL) コレステロール
HoFH	Homozygous familial hypercholesterolemia	ホモ接合体家族性高コレステロール血症
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IMPMAP	Monte-Carlo importance sampling assisted by mode a posteriori	
LDL	Low-density lipoprotein	低比重リポタンパク
LDL-C	Low-density lipoprotein cholesterol	低比重リポタンパク (LDL) コレステロール
LDLR	Low-density lipoprotein receptor	LDL 受容体
<i>LDLRAP1</i>	Low-density lipoprotein receptor adaptor protein 1(gene)	LDLR アダプタータンパク 1 遺伝子
Lp(a)	Lipoprotein(a)	リポタンパク (a)
LPL	Lipoprotein lipase	リポタンパクリパーゼ
LS	least squares	最小二乗
mAbs	Monoclonal antibodies	モノクローナル抗体
MMRM	Mixed-model repeated measures	反復測定混合効果モデル
OL	Open-label	非盲検
OLTTP	Open-label Treatment Period	非盲検投与期
PCSK9	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9	プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン 9 型
PMM	Pattern Mixture Model	パターン混合モデル
POC	proof-of-concept	
RFU	Relative fluorescence unit	相対蛍光単位
TC	Total cholesterol	総コレステロール
TG	Triglyceride	トリグリセリド
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
VLDL	Very low-density lipoprotein	超低比重リポタンパク
V_{max}	Maximum rate of metabolism	最大消失速度

イタリック表記は遺伝子表記であることを示す

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エブキーザ点滴静注液 345mg [エビナクマブ (遺伝子組換え) 注射液、以下、本剤] は、常染色体遺伝性疾患で、高 LDL-C 血症、早発性冠動脈疾患及び腱・皮膚黄色腫を主徴とする家族性高コレステロール血症のうち^{1,2)}、HoFH を適応症とする ANGPTL3 モノクローナル抗体である。

HoFH は、極めて稀な遺伝性疾患であり、重度の高コレステロール血症 (LDL-C の値が、>500mg/dL [13mmol/L]) が引き起こされ、早発性の心血管系疾患 (CVD) や未治療の患者における若年死亡に結び付くことがある。本邦において HoFH は指定難病のひとつとされ、2022 年度の特定医療費 (指定難病) 受給者証所持者は 398 人と報告されている³⁾。HoFH は、主に低比重リポタンパク質受容体 [LDL 受容体 (LDLR)] 遺伝子、プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシシン 9 型 (PCSK9) 遺伝子、アポリポタンパク B (Apo B) 遺伝子、LDL 受容体アダプタータンパク質 1 (LDLRAP1) 遺伝子の変異から生じる¹⁾。

HoFH 患者に対して LDL-C を低下させるため、複数の脂質低下治療薬が投与されるが、スタチンや PCSK9 阻害剤といった薬剤は LDLR 活性の増加に依存するため、LDLR 変異を有する HoFH 患者は治療に対し抵抗性である。そのため、現行の治療には限界があり、LDL-C を低下させ、早発性のアテローム動脈硬化性心血管疾患 (ASCVD) に対するリスクを低下させる新たな治療選択肢が求められていた。

本剤は、ANGPTL3 に特異的に結合して阻害する遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体である。ANGPTL3 は、肝臓で合成される血中タンパク質で、リポタンパクリパーゼ (LPL) 及び内皮リパーゼ (EL) を阻害することにより脂質代謝の調節に重要な役割を果たす。本剤は、ANGPTL3 を阻害することで、LDL 形成の上流に位置する VLDL のプロセッシング及びクリアランスを促し、LDL-C を低下させると考えられている。

本剤は、HoFH 患者を対象とした 3 つの第Ⅲ相試験を実施しており、成人及び青年 HoFH 患者 (12 歳以上) を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (R1500-CL-1629 試験)⁴⁾、成人及び青年 HoFH 患者 (12 歳以上) を対象とした国際共同第Ⅲ相長期継続試験 (R1500-CL-1719 試験)⁵⁾、並びに小児 HoFH 患者 (5 歳以上 12 歳未満) を対象とした海外第 I b/Ⅲ相小児試験 (R1500-CL-17100 試験)⁶⁾ において、本剤の有効性及び安全性が検討された。

これらのデータに基づき、本剤は、成人及び青年 HoFH 患者 (12 歳以上) の治療薬として、食事療法及び他の LDL-C 低下療法と併用することとして、2021 年 2 月に米国、2021 年 6 月に欧州連合、2022 年 8 月に英国でそれぞれ承認され、米国では、2023 年 3 月に、小児 HoFH 患者 (5 歳以上) への適応拡大が承認された。その後、2023 年 9 月にカナダにおいて本剤は、成人及び 5 歳以上の小児 HoFH 患者の治療薬として、同様の使用方法で承認されている。本邦では、2024 年 1 月に「ホモ接合体家族性高コレステロール血症」の効能又は効果で承認され、成人、青年及び小児患者 (5 歳以上) がその治療対象とされていたが、2024 年 5 月に医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請が承認され、6 ヶ月以上 5 歳未満の小児患者も治療対象とされた。

2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤は、HoFH 患者に対する脂質低下薬として開発された、ヒト化抗 Angiopoietin Like Protein 3 (ANGPTL3)モノクローナル抗体である。

(「I.1. 開発の経緯」の項参照)

(2) 本剤は、ANGPTL3 と特異的に結合して、ANGPTL3 による LPL 活性及び EL 活性抑制を阻害することにより、LDL 形成の上流工程である超低比重リポタンパク (VLDL) から低比重リポタンパクコレステロール (LDL-C) への移行を抑制する。

(「VI.2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)

(3) 本剤は、成人及び青年 HoFH 患者 (12 歳以上) を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (日本人 10 例を含む R1500-CL-1629 試験) において、プラセボと比較して有意に LDL-C を低下させた。

- 主要評価項目である、ベースラインから投与 24 週後の LDL-C の変化率の LS 平均値は、本剤群 -47.1%、プラセボ群 1.9%で、LS 平均値の群間差 (95%CI) は、-49.0% (-65.0, -33.1) であった。本剤群では、プラセボ群と比較して統計的に有意な LDL-C の低下が検証された ($p < 0.0001$ 、MMRM^a)。

(「V.5. (4) 検証的試験」の項参照)

(4) 本剤は、小児 HoFH 患者 (5 歳以上 12 歳未満) を対象とした海外第 I b/Ⅲ相小児試験 (R1500-CL-17100 試験) ^bにおいて、投与 24 週後の LDL-C を低下させた。

- パート B の主要評価項目である、ベースラインから投与 24 週後の LDL-C の変化率の平均値は、本剤群-48.3%であった (PMM)。

(「V.5. (4) 検証的試験」の項参照)

(5) 本剤は、成人及び青年 HoFH 患者 (12 歳以上) を対象とした国際共同第Ⅲ相長期継続試験 (日本人 11 例を含む R1500-CL-1719 試験) ^cにおいて、投与 24 週後の LDL-C を低下させた。

- 副次評価項目である、LDL-C のベースラインからの経時的な変化率及び絶対変化量の平均値は、投与 24 週後において、本剤群-43.64%及び-132.0mg/dL (ベースライン時 LCL-C : 261.0mg/dL) であった。

(「V.5. (4) 検証的試験」の項参照)

(6) 重大な副作用として、Infusion reaction があらわれることがある。主な副作用 (発現頻度 1~10%未満) として、上咽頭炎が報告されている。

(「VIII.8. 副作用」の項参照)

a : 投与群、層別因子 (LDL アフェレシスの実施及び地域)、時点、治療-時点間交互作用、層別因子-時点間交互作用を固定効果、ベースラインの LDL-C 値、ベースライン値-時点間交互作用を共変量とした。

b : 中間データカットオフ日 (2022 年 1 月 31 日) までの累積結果に基づく。

c : 中間データカットオフ日 (2022 年 4 月 25 日) までの累積結果に基づく。

エブキーザの効能又は効果に関連する注意 [2024 年 5 月改訂 (第 3 版) の電子化された添付文書]

5. 効能又は効果に関連する注意

HMG-CoA 還元酵素阻害剤で効果不十分又は忍容性が不良な場合に本剤投与の可否を検討すること。

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材等一覧

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画 (RMP)	有	(「I. 6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	—
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

21. 1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
 21. 2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
infusion reaction	・ 胚・胎児毒性	・ 長期使用時 (2 年を超える投与など) の安全性 ・ 15 歳未満の幼児及び小児への投与
有効性に関する検討事項		
実臨床における長期投与時の有効性		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常 of 医薬品安全性監視活動 ・ 副作用の自発報告、文献・学会情報及び外国における安全性措置情報等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行
追加 of 医薬品安全性監視活動 ・ 市販直後調査 ・ 一般使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常 of リスク最小化活動 ・ 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加 of リスク最小化活動 ・ 市販直後調査に基づく情報提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページにてご確認ください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

エブキーザ[®]点滴静注液 345mg

(2) 洋名

EVKEEZA[®] for Intravenous Infusion

(3) 名称の由来

不明

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

エビナクマブ (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Evinacumab (Genetical Recombination) (JAN)、evinacumab (INN)

(3) ステム

モノクローナル抗体 : -mab

ヒト型モノクローナル抗体 : -umab

3. 構造式又は示性式

エビナクマブは、アミノ酸残基 453 個の H 鎖 (γ 4 鎖) 2 本とアミノ酸残基 214 個の L 鎖 (κ 鎖) 2 本からなる糖タンパク質である。

アミノ酸配列及びジスルフィド結合:

Evinacumab Light Chain

DIQMTQSPST LSASVGDRVT ITCRASQSIR SWLAWYQQKP GKAPKLLIYK
ASSLESGVPS RFSGSGSGTE FTLTISSLQP DDFATYYCQQ YNSYSYTFGQ
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEN

Evinacumab Heavy Chain

EVQLVESGGG VIQPGGSLRL SCAASGFTFD DYAMNWRQG PGKGLEWVSA
ISGDGGSTYY ADSVKGRFTI SRDNSKNSLY LQMNSLRAED TAFFYCAKDL
RNTIFGVVIP DAFDIWGQGT MVTVSSASTK GPSVFPLAPC SRSTSESTAA
LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS
SLGTKTYTCN VDHKPSNTKV DKRVESKYGP PCPPCPAPEF LGGPSVFLFP
PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSQEDPEVQ FNWYVDGVEV HNAKTKPREE
QFNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKGLPSSIEK TISKAKGQPR
EPQVYTLPPS QEEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT
PPVLDSDGSF FLYSRLTVDK SRWQEGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSL
LGK

H鎖 E1 : 部分的ピログルタミン酸 ; H鎖 N303 : 糖鎖結合 ; H鎖 K453 : 部分的プロセッシング ; L鎖 C214-
H鎖 C140、H鎖 C232-H鎖 C232、H鎖 C235-H鎖 C235 : ジスルフィド結合

4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{6480}H_{9992}N_{1716}O_{2042}S_{46}$

分子量 : 約 149,000 (グリコシル化型)

5. 化学名（命名法）又は本質

本質：エビナクマブは、ANGPTL3に対する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体であり、H鎖234番目のアミノ酸残基がプロリンに置換されている。エビナクマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生され、453個のアミノ酸残基からなるH鎖（ γ 4鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（ κ 鎖）2本で構成される。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：REGN1500

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

澄明～僅かに乳白色、無色～淡黄色の液であり、本質的に目視可能な微粒子を含まない

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

pH : 5.7 - 6.3

浸透圧 : 464 - 567 mmol/kg

吸光係数 : $1.41 \text{ AU} \times \text{cm}^2 \times \text{mg}^{-1}$

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	-30 ± 10°C	48 ヶ月	ポリカーボネイト製容器、ポリプロピレン製スクリーキャップ	規格内
加速試験	25 ± 2°C	6 ヶ月	ポリカーボネイト製容器、ポリプロピレン製スクリーキャップ	規格内

試験項目：性状、pH、総タンパク質、力価等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：ペプチドマップ法

定量法：紫外分光光度法（波長：280nm、320nm）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（バイアル）

(2) 製剤の外観及び性状

無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.7～6.3

浸透圧比：1.7～2.1

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	エブキーザ®点滴静注液 345mg
有効成分	1 バイアル（2.3mL）中 エビナクマブ（遺伝子組換え）* 345mg
添加剤	1 バイアル（2.3mL）中 L-ヒスチジン 1.7mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 2.5mg ポリソルベート 80 2.3mg L-プロリン 69mg L-アルギニン塩酸塩 34mg

* エビナクマブはチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

5. 混入する可能性のある夾雑物

製造工程由来不純物及び目的物質由来不純物

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5 ± 3℃	48 ヶ月	ガラスバイアル (ゴム栓、キャップ付き)	全ロットが規格を満たし、重要な変化はほとんど又は全く認められなかった。
加速試験	25 ± 2℃	6 ヶ月	ガラスバイアル (ゴム栓、キャップ付き)	純度の低下とそれに対応する分子ヴァリエーションの増加に伴い、色及び濁度に若干の変動が認められた。
苛酷試験	45 ± 3℃	3 ヶ月	ガラスバイアル (ゴム栓、キャップ付き)	純度及び力価の低下、電荷バリエーションの移動及び不溶性異物のわずかな増加が認められた。
光安定性試験	総照度 1200klux・hr, 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² , 25℃		ガラスバイアル (ゴム栓、キャップ付き)	分析の結果、エビナクマブは光感受性であり、保存中は遮光する必要性が示されている。

試験項目：性状、pH、総タンパク質、力価等

7. 調製法及び溶解後の安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
0.9%塩化ナトリウム注射液及び5%ブドウ糖注射液による希釈後の製剤の安定性	2 - 8℃ 25℃ 室温	5℃ 24 時間保持 25℃ 8 時間以上 インキュベーター 室温 1 時間保持	点滴静注 バッグ	0.5mg/mL 又は 20mg/mL のいずれかの濃度まで希釈したエビナクマブ製剤 150mg/mL は、用量範囲内及び投与条件で検討した全ての条件下で、物理的及び化学的に安定していた。

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

（1）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

（2）包装

<エヴキーザ[®]点滴静注液 345mg>

2.3mL × 1 バイアル

（3）予備容量

該当しない

（4）容器の材質

容器・施栓系	材質
バイアル	タイプ I ガラス（透明）
ゴム栓	シリコンコーティング及び FluroTec [®] フィルムでラミネートされたクロロブチル製のゴム栓
シールキャップ	アルミニウム製シール、フリップオフボタン

11. 別途提供される資材類

「X. 5. 患者向け資材」の項参照

12. その他

本剤との適合性が確認された材質

医療機器	材質
輸液バック	ポリ塩化ビニル ポリオレフィン（ポリプロピレン、ポリアミド、及びポリオキシメチレン含有ポリエチレン） ポリオレフィン（ポリエチレン含有ポリプロピレン） エチレン-酢酸ビニル共重合体
輸液セット	ポリ塩化ビニル ポリエチレン被覆ポリ塩化ビニル ポリウレタン ポリブタジエン
フィルター	ポリエーテルスルホン ポリアミド ポリスルホン

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

ホモ接合体家族性高コレステロール血症

(設定理由)

HoFH は超希少疾患であるため、HoFH 治療におけるエビナクマブの有効性を示す主要な証拠は、単一のピボタル第3相試験 (R1500-CL-1629) から得られたものしかない。特に R1500-CL-1629 の 24 週間 DBTP は、成人及び青年患者における有効性の主要な裏付けとなっている。また、その後 24 週間の OLTP により、有効性の持続性が示されている。これを裏付ける証拠は、HoFH 患者を対象とした POC 試験の OL 部分である R1500-CL-1331 試験、R1500-CL-1629 試験の OL 部分、エビナクマブ治療歴のある成人及び青年患者と治療歴のない患者を含む OL 試験である進行中の R1500-CL-1719 試験及び小児患者を対象として実施した R1500-CL-17100 試験から得られている。

(「V. 5. (3) 用量反応探索試験」及び「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

HMG-CoA 還元酵素阻害剤で効果不十分又は忍容性が不良な場合に本剤投与の要否を検討すること。

(解説)

本剤は、LDLR 非依存的に LDL-C を低下させる製剤として開発された。最大耐用量の脂質低下療法を受けている 5 歳以上の HoFH 患者を対象とした臨床試験 (CL-1629 試験及び CL-17100 試験) において、本薬の有効性及び安全性が確認され、本薬投与により LDL-C の管理目標値に到達した症例も認められたことから、本剤は、5 歳以上の HoFH 患者の治療において新たな選択肢になると期待できる。5 歳未満又は体重 15kg 未満の患者は臨床試験に組み入れていないが、その後実施したモデリング&シミュレーションの結果から、本剤は 5 歳未満又は 15kg 未満の患者においても 15mg/kg の 4 週に 1 回静脈内投与の用法及び用量で 5 歳以上の患者とほぼ同様の有効性及び安全性を示すと考えられる。本剤は、スタチン等の脂質低下療法で効果不十分な HoFH 患者において、既存の脂質低下療法との併用で使用されるものとする。なお、HoFH 患者は既存の脂質低下療法を複数組み合わせても十分な効果が得られないことが多いことから、本剤投与に先行してスタチン以外の脂質低下剤の投与又は LDL アフェレシスの施行を必須とする必要はないと考えられる。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、エビナクマブ (遺伝子組換え) として 15mg/kg を 4 週に 1 回、60 分以上かけて点滴静注する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

成人及び青年HoFH患者を対象とした第Ⅲ相試験 (R1500-CL-1629試験、R1500-CL-1719試験) におけるエビナクマブの用法及び用量は、第Ⅰ相試験 (R1500-HV-1214試験、R1500-CL-1321試験、R1500-CL-1642試験) 及び第Ⅱ相試験 (R1500-CL-1331試験、R1500-CL-1643試験、R1500-HTG-1522試験) か

ら得られた全てのデータに基づき、15mg/kgの4週に1回静脈内投与に決定した。また、小児HoFH患者を対象とした第I b/III相試験（R1500-CL-17100試験）では、上記の第I相、第II相に加えて、成人及び青年HoFH患者を対象とした第III相試験から得られたデータに基づき、同用法及び用量に決定した。

（「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照）

その後に実施したモデリング&シミュレーションの結果から、5歳未満又は15kg未満の患者においても15mg/kgの4週に1回静脈内投与の用法及び用量で5歳以上の患者とほぼ同様の有効性及び安全性を示すと考えられることから、生後6ヵ月以上5歳未満の患者における本剤の用法及び用量として妥当であると判断された。

（「VII. 3. (1) 3) バーチャル小児及び成人患者における母集団 PK/PD 解析（薬物動態シミュレーション）」の項参照）

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

HMG-CoA 還元酵素阻害剤等による治療が適さない場合を除き、他の脂質低下療法と併用すること。

（解説）

臨床試験において、スタチン服用患者では、エビナクマブ投与前後でスタチン濃度に有意な変化が見られなかった。他の脂質低下療法施行患者とそうでないHoFH患者でも、エビナクマブの濃度は同等であった。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験名	Phase	試験デザイン	対象	主な目的	資料
R1500-HV-1214 ⁷⁾ (海外)	I	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単回投与用量漸増	グループ A: 中等度の TG 上昇及び/又は LDL-C 上昇を呈する健康成人 83 例 グループ B: TG が 450mg/dL 以上の成人 7 例 グループ C: TG が 1000mg/dL 超の成人 9 例	単回投与の安全性及び忍容性	○
R1500-CL-1321 ⁸⁾ (海外)	I	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、反復投与用量漸増	中等度の TG 上昇及び LDL-C 上昇を呈する健康成人 52 例	皮下投与及び静脈内投与による反復投与の安全性及び忍容性	○
R1500-CL-1642 ⁹⁾ (海外)	I	二重盲検、無作為化、プラセボ対照	健康成人 96 例 (白人及び日本人一世)	皮下投与及び静脈内投与の安全性及び忍容性	◎
R1500-CL-1331 ¹⁰⁾ (海外)	II	単群、非盲検	成人 HoFH 患者 9 例	有効性	◎
R1500-CL-1643 ¹¹⁾ (海外)	II	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、用量設定(非盲検継続期間を含む)	成人の難治性高コレステロール血症患者 グループ A (皮下投与): 163 例 グループ B (静脈内投与): 106 例	有効性	◎
R1500-HTG-1522 ¹²⁾ (海外)	II	二重盲検、無作為化、プラセボ対照	急性膵炎のリスクを有する成人 重度の高トリグリセリド血症患者 51 例	有効性	○
R1500-CL-1629 ⁴⁾ (国際共同)	III	二重盲検、無作為化、プラセボ対照(非盲検延長期間を含む)	成人及び 12 歳以上の青年 HoFH 患者 65 例(日本人 10 例)	有効性	◎
R1500-CL-17100 ⁶⁾ (海外) [パート C 進行中]	I b/ III	単群、非盲検 パート A: 第 I b 相、単群、単回投与、非盲検 パート B: 第 III 相、単群、非盲検 パート C: パート A 及びパート B の継続投与	5~11 歳の小児 HoFH 患者 パート A: 6 例 パート B: 14 例 パート C (A+B): 20 例	パート A: 薬物動態 パート B: 有効性 パート C: 有効性(探索的目的)	◎
R1500-CL-1719 ⁵⁾ (国際共同)	III	単群、非盲検	成人及び 12 歳以上の青年 HoFH 患者 116 例 (日本人 11 例)	長期安全性及び忍容性	◎

◎: 評価資料、○: 参考資料

(2) 臨床薬理試験

1) 総 ANGPTL3 濃度に対する作用を検討した薬力学的試験 (海外データ)¹³⁾

遊離 ANGPTL3 が過剰な状態において、エビナクマブは遊離 ANGPTL3 と急速に複合体を形成するため、ANGPTL3 は主に ANGPTL3-エビナクマブ複合体として循環する。この複合体の形成が消失よりも速い場合に、総 ANGPTL3 (遊離 ANGPTL3 及び ANGPTL3-エビナクマブ複合体) 濃度が上昇するため、総 ANGPTL3 濃度をエビナクマブの ANGPTL3 に対する作用の指標とした。

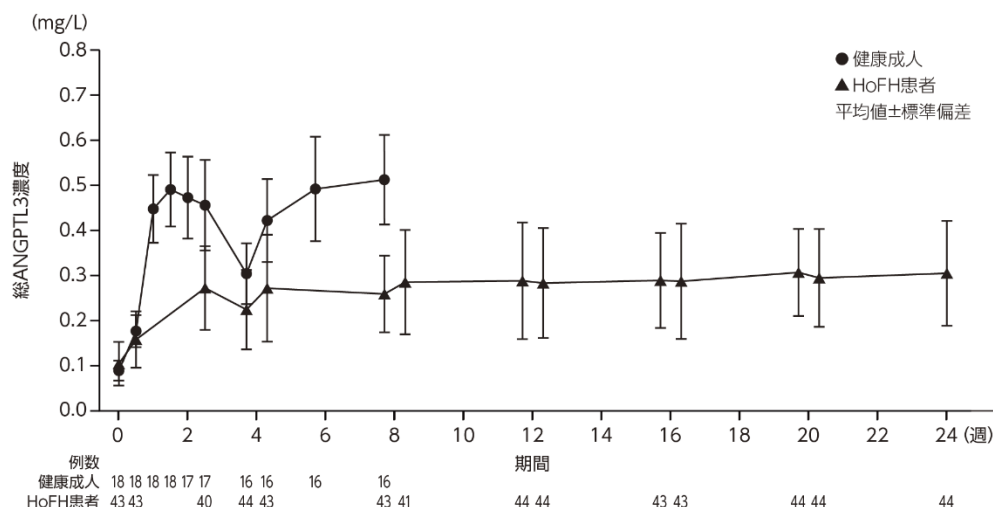
健康成人を対象とした第 I 相試験 (R1500-CL-1642 試験、96 例) 及び 12 歳以上の HoFH 患者を対象とした第 III 相試験 (R1500-CL-1629 試験、65 例) において、総 ANGPTL3 濃度の経時的な変化を評価した。ベースラインの総 ANGPTL3 濃度は、健康成人と HoFH 患者で以下のとおりであり (表)、HoFH 患者で ANGPTL3 に異常がないことが示唆された。本剤 15mg/kg を 4 週に 1 回静脈内投与したとき、総 ANGPTL3 濃度は以下のとおりであった。

健康成人及び HoFH 患者におけるベースラインの総 ANGPTL3 濃度 (R1500-CL-1642 試験、R1500-CL-1629 試験)

	健康成人 (N=96)	HoFH 患者 (N=64)
総 ANGPTL3 濃度 (mg/L)	0.0937±0.0228	0.101±0.0420

平均値±標準偏差

健康成人及び HoFH 患者における総 ANGPTL3 濃度の推移 (R1500-CL-1642 試験、R1500-CL-1629 試験)



2) TG に対する作用を検討した薬力学的試験 (海外データ)¹³⁾

エビナクマブは、ANGPTL3 を阻害することにより LPL 活性を回復させ、TG 値が低下するため、TG 値のベースラインからの経時的な変化を薬力学的マーカーとした。

健康成人を対象とした第 I 相試験 (R1500-CL-1642 試験) 及び 12 歳以上の HoFH 患者を対象とした第 III 相試験 (R1500-CL-1629 試験) において、本剤 15mg/kg を 4 週に 1 回静脈内投与したときの、TG 値の経時的な変化を評価した。ベースラインから投与後 8 週時点までの TG の変化率はいずれも -40% を下回ったことから、エビナクマブの TG に対する作用が示された。

対象：第 I 相試験 (R1500-CL-1642 試験) における健康成人 18 例、及び第 III 相試験 (R1500-CL-1629 試験) における 12 歳以上の HoFH 患者 44 例

方法：本剤 15mg/kg を 4 週に 1 回静脈内投与したときの、TG 値の経時的な変化を評価した。

3) 免疫原性試験 (海外データ)¹⁴⁾

成人及び青年 HoFH 患者 (12 歳以上) を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (R1500-CL-1719 試験) において、本剤 15mg/kg を 4 週に 1 回静脈内投与したとき、試験治療下で低力価の抗エビナクマブ抗体が 1.7% (2/116 例) に発現した。また、中和抗体陽性が 3.4% (4/116 例) に認められた (データカットオフ日: 2022 年 4 月 25 日)。

小児 HoFH 患者 (5 歳以上 11 歳以下) を対象とした海外第 I b/Ⅲ相試験 (R1500-CL-17100 試験) において、本剤 15mg/kg を 4 週に 1 回静脈内投与したとき、試験治療下で低力価の抗エビナクマブ抗体が 5.0% (1/20 例) に発現した (データカットオフ日: 2022 年 6 月 2 日)。

なお、これらの患者において、抗エビナクマブ抗体又は中和抗体が、本剤の安全性、有効性又は血中濃度に及ぼす明らかな影響はみられなかった。

(3) 用量反応探索試験¹⁵⁾

成人及び青年 HoFH 患者 (12 歳以上) を対象とした第Ⅲ相試験 (R1500-CL-1629 試験、R1500-CL-1719 試験) におけるエビナクマブの用法及び用量は、第 I 相試験 (R1500-HV-1214 試験、R1500-CL-1321 試験、R1500-CL-1642 試験) 及び第Ⅱ相試験 (R1500-CL-1331 試験、R1500-CL-1643 試験、R1500-HTG-1522 試験) から得られた全てのデータに基づき、15mg/kg の 4 週に 1 回静脈内投与に決定した。また、小児 HoFH 患者を対象とした第 I b/Ⅲ相試験 (R1500-CL-17100 試験) では、上記の第 I 相、第Ⅱ相に加えて、成人及び青年 HoFH 患者を対象とした第Ⅲ相試験から得られたデータに基づき、同用法及び用量に決定した。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国際共同第Ⅲ相試験 (R1500-CL-1629 試験) ⁴⁾

目的：HoFH 患者における本剤の有効性及び安全性をプラセボと比較して評価する。

試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	成人及び青年 HoFH 患者 (12 歳以上) 65 例 (日本人 10 例を含む)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 遺伝子検査又は臨床的基準に基づいて HoFH と診断された者 遺伝子検査： <ul style="list-style-type: none"> 両 <i>LDLR</i> 対立遺伝子に機能的変異が 1 つ又は 2 つ以上確認されている 又は <i>APOB</i> 遺伝子又は <i>PCSK9</i> 遺伝子にホモ接合体性変異又は複合ヘテロ接合体性変異が確認されている 注：ダブルヘテロ接合体性変異患者、すなわち異なる遺伝子 (例：<i>LDLR/PCSK9</i> 等) に変異のある患者、及び <i>LDLRAP1</i> 遺伝子のホモ接合体性変異のある患者は適格とした。 臨床的基準： <ul style="list-style-type: none"> 未治療で TC が 500mg/dL 超 (12.93mmol/L 超) かつ TG が 300mg/dL 未満 (3.39mmol/L 未満) かつ 両親の TC 値が 250mg/dL (6.47mmol/L) 超である、又は 10 歳になる前に皮膚黄色腫又は腱黄色腫が認められている ・ 18 歳以上の成人男女 (欧州の一部の国では、12 歳以上の青年男女も参加可能とした)
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ LDL アフェレシスを含む基礎治療としての脂質低下療法がスクリーニング前の十分な期間にわたり安定していない者 ・ 血清脂質又はリポタンパクに影響を及ぼすことが知られている、臨床的に重要な内分泌疾患等がコントロール不良の者 ・ スクリーニング前 2 ヶ月以内に体重が安定していない者 ・ 無作為化前 3 ヶ月以内に糖尿病と診断された者 ・ スクリーニング前 3 ヶ月以内に重要な心血管イベント (心筋梗塞、入院に至った不安定狭心症、冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈インターベンション、コントロール不良の不整脈等) が発生した者 ・ eGFR が 30mL/min/1.73m² 未満の腎機能障害者 ・ ALT 又は AST が正常値上限 (ULN) の 3 倍を超える肝機能障害者 ・ 性的に活発な妊娠可能な女性及び性的に活発な男性で、効果の高い避妊法を用いる意思がない者
試験方法	<p>本試験は、24 週間の二重盲検投与期間と 24 週間の非盲検投与期間で構成された。患者は、過去に不耐又は効果不十分等があった場合を除いて、基礎治療として他の脂質低下療法 [スタチン*最大耐用量、エゼチミブ、PCSK9 阻害薬 {エボロクマブ又はアリロクマブ (国内販売停止)}、ロミタピド、LDL アフェレシス等] を併用した。</p> <p>※HMG-CoA 還元酵素阻害剤は「スタチン」として記載した。(以下、スタチン)</p> <p><二重盲検投与期間></p> <p>患者を 2 : 1 の割合で、本剤 15mg/kg を 4 週に 1 回、静脈内投与群 (本剤群)、又はプラセボを 4 週に 1 回、静脈内投与群 (プラセボ群) に無作為化し、治験薬を 24 週間投与した。無作為化時には、LDL アフェレシスの実施 (あり、なし) 及び地域 (日本、日本以外) によって層別化した。</p> <p><非盲検投与期間></p> <p>二重盲検投与期間完了後、すべての患者を非盲検投与期間に移行して、非盲検下で本剤 15mg/kg を 4 週に 1 回、24 週間静脈内投与した。</p> <p style="text-align: center;">R1500-CL-1629 試験のデザイン</p> <p style="text-align: center;">a : プラセボ群の 1 例で、6 回投与時に誤って本剤が投与されたため、安全性データは本剤群に含めた。 b : プラセボ群の 1 例は、1 回投与後に同意を撤回し、本試験を早期中止した。</p>

	<p>c : 国際共同第Ⅲ相長期継続試験 (R1500-CL-1719 試験) に移行しない患者には、治験薬の最終投与後 24 週間の追跡調査期間を設けた。</p> <p>d : HoFH の遺伝子型判定が必要な患者、基礎治療の脂質低下療法がスクリーニング前に安定していない患者、LDL 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患者に設けた。</p>
主要評価項目	<p><有効性評価項目></p> <p>ベースラインから投与 24 週後の LDL-C の変化率^a (検証的な解析項目)</p> <p>a : [(投与後 24 週時点の LDL-C 値 - ベースラインの LDL-C 値) / ベースラインの LDL-C 値] × 100 と定義した。</p>
主な副次評価項目	<p><有効性評価項目></p> <p>ベースラインから投与 24 週後の Apo B の変化率、non-HDL-C の変化率及び TC の変化率、投与 24 週後に LDL-C が 30% 以上低下した患者の割合及び LDL-C が 50% 以上低下した患者の割合、ベースラインから投与 24 週後の LDL-C の絶対変化量、投与 24 週後に米国の LDL アフェレシス適格性基準^bを満たした患者の割合、LDL-C 値が 100mg/dL (2.59mmol/L) 未満の患者の割合、EU の LDL アフェレシス適格性基準^cを満たした患者の割合。</p> <p>b : LDL-C 値 300mg/dL (7.77mmol/L) 以上であれば、基準を満たすと定義した [米国脂質協会 (2014) を参照]。</p> <p>c : 心血管疾患の一次予防のために治療が必要で、LDL-C 値 160mg/dL (4.2mmol/L) 超、又は心血管疾患の二次予防のために治療が必要で、LDL-C 値 120mg/dL (3.1mmol/L) 超であれば、基準を満たすと定義した [German Apheresis Working Group (2010) を参照]。</p>
その他の副次評価項目	<p><有効性評価項目></p> <p>ベースラインから投与 24 週後の TG の変化率及び Lp(a) の変化率 等</p>
安全性評価項目	<p>有害事象 等</p>
解析計画	<p><有効性評価項目></p> <p>有効性解析対象集団は、無作為化され、治験薬の投与を 1 回以上受けた全患者 (ITT 集団) として、投与後 24 週の有効性解析時点までの投与期間中及び投与後に収集したすべての脂質パラメータ値を含めた (ITT estimand)。</p> <p>主要評価項目は、MMRM を用いて解析し、投与群、層別因子 (LDL アフェレシスの実施及び地域)、時点 (投与後 2、4、8、12、16、20、24 週)、治療-時点間交互作用、層別因子-時点間交互作用を固定効果、ベースラインの LDL-C 値、ベースライン値-時点間交互作用を共変量とした。欠測値は MMRM によって補完した。なお、事前規定されたサブグループ解析として、年齢層 (12 歳以上 65 歳未満、65 歳以上)、性別 (男性、女性)、HoFH の遺伝子変異型 [両 <i>LDLR</i> 対立遺伝子におけるネガティブ/ネガティブ型変異^a (あり、なし)]、LDL アフェレシスの実施 (あり、なし) 別に解析した。</p> <p>副次評価項目は、正規分布を示すと予想される連続変数 [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 を用いて解析した。二値変数は、多重代入法で欠測値を考慮し、投与群を固定効果、ベースライン値を共変量とした層別ロジスティック回帰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変数 [TG 及び Lp(a)] は、多重代入法で欠測値を考慮し、投与群、層別因子を固定効果、ベースライン値を共変量としたロバスト回帰モデルを用いて解析した。</p> <p>本試験では、主要評価項目及び主な副次評価項目全体の第 1 種の過誤率を 0.05 に制御するため、前述の評価項目の順序による階層検定を実施した。各仮説検定は、先行する仮説が両側有意水準 0.05 で評価し有意であった場合に限り正式に実施した。その他の副次評価項目については、名目上の p 値を記述的目的で示した。</p> <p><安全性評価項目></p> <p>安全性解析対象集団は、無作為化され、治験薬の投与を 1 回以上受けた全患者 (SAF) とした。安全性データは、記述的に要約した。有害事象名は MedDRA version 22.0 でコーディングした。</p> <p>a : <i>LDLR</i> 遺伝子に、未成熟終止コドン、スプライス部位の変化、フレームシフト、挿入/欠失、コピー数多型等の変異があり、両 <i>LDLR</i> 対立遺伝子が機能欠損に至ることが予想されるものと定義した。</p>

<患者背景 (ITT) >

全体集団 (N=65) の平均年齢は 41.7 歳 (範囲: 12~75 歳) で、65 歳以上は 12.3% (8 例) であった。性別は男性が 46.2%、女性が 53.8%、人種は白人が 73.8%、アジア人が 15.4%、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 3.1%、その他の人種又は報告なしが 7.7% であった。平均体重は 72.7kg で、平均 BMI は 25.6kg/m² であった。

ベースラインの LDL-C 平均値は 255.1mg/dL (6.6mmol/L) であった。基礎治療としての脂質低下療法は、スタチンが 93.8%、PCSK9 阻害薬が 76.9%、エゼチミブが 75.4%、ロミタピドが 21.5% であり、LDL アフェレシスを受けていた患者は 33.8% であった。

<主要評価項目>

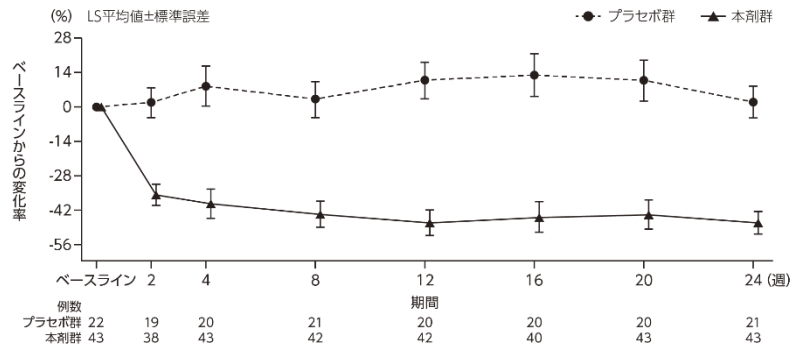
ベースラインから投与 24 週後の LDL-C の変化率: 検証的解析結果

ベースラインから投与 24 週後の LDL-C の変化率 (LS 平均値) は、本剤群-47.1%、プラセボ群 1.9% で、LS 平均値の群間差 (95%CI) は、-49.0% (-65.0, -33.1) であった。本剤群では、プラセボ群と比較して統計的に有意な LDL-C の低下が検証された (p<0.0001、MMRM)。

	LDL-C 値	
	本剤群 (N=43)	プラセボ群 (N=22)
ベースライン時 (平均値±標準偏差)、mg/dL	259.5±172.40 (N=43)	246.5±153.71 (N=22)
投与 24 週後 (平均値±標準偏差)、mg/dL	122.6±79.65 (N=43)	227.9±150.95 (N=21)
ベースラインから投与 24 週後の LS 平均変化率	-47.1%	+1.9%
p 値	<0.0001 ^a	

a: 投与群、層別因子、時点、治療-時点間交互作用、層別因子-時点間交互作用を固定効果、ベースラインの LDL-C 値、ベースライン値-時点間交互作用を共変量とした MMRM

LDL-C の変化率の推移



結果

ベースラインから投与 24 週後の LDL-C の変化率<サブグループ解析>

患者背景<サブグループ>	LDL-C の変化率 (LS 平均値)、%				LS 平均値の群間差±95%CI
	N	本剤群	N	プラセボ群	
全体	43	-47.1	22	1.9	
年齢層					
12歳以上65歳未満	35	-51.4	22	2.2	
65歳以上	8	-28.9	0	-	
性別					
男性	19	-48.5	11	-6.0	
女性	24	-46.0	11	10.1	
HoFH の遺伝子変異型					
ネガティブ/ネガティブ型変異あり	5	-36.9	7	11.9	
ネガティブ/ネガティブ型変異なし	38	-48.5	15	-2.6	
LDL アフェレシスの実施					
あり	14	-46.5	8	-8.3	
なし	29	-47.3	14	7.9	

10例未満の項目は図示していない。

MMRM (投与群、層別因子、サブグループ、時点、治療-時点間交互作用、層別因子-時点間交互作用、サブグループ-時点間交互作用、投与群-サブグループ間交互作用、投与群-サブグループ-時点間交互作用を固定効果、ベースラインの LDL-C 値、ベースライン値-時点間交互作用を共変量とした)

a: LDLR 遺伝子又は LDLR1 遺伝子に、未成熟終止コドン、スプライス部位の変化、フレームシフト、挿入/欠失、コピー数多型等の変異があり、両 LDLR 対立遺伝子が機能欠損に至ることが予想されるものと定義した。

<主な副次評価項目>

ベースラインから投与 24 週後の Apo B、non-HDL-C 及び TC の変化率、投与 24 週後に LDL-C が 30%以上又は 50%以上低下した患者の割合、ベースラインから投与 24 週後の LDL-C の絶対変化量及び米国の LDL アフェレシス適格性基準を満たした患者の割合は、以下のとおりであった。

脂質パラメータの変化 (ITT estimand)

	ベースラインから投与 24 週後の変化率 (LS 平均値)		プラセボ群との差 LS 平均値 (95%CI)	p 値
	本剤群 (N=43)	プラセボ群 (N=22)		
Apo B の変化率、%	-41.4	-4.5	-36.9 (-48.6~-25.2)	<0.0001 ^a
non-HDL-C の変化率、%	-49.7	2.0	-51.7 (-64.8~-38.5)	<0.0001 ^a
TC の変化率、%	-47.4	1.0	-48.4 (-58.7~-38.1)	<0.0001 ^a
	投与 24 週後		オッズ比 (95%CI)	p 値
	本剤群 (N=43)	プラセボ群 (N=22)		
LDL-C が 30%以上低下した患者の割合、%	83.7	18.2	25.2 (5.7~110.5)	<0.0001 ^b
LDL-C が 50%以上低下した患者の割合、%	55.8	4.5	24.2 (3.0~195.6)	=0.0028 ^b
	ベースラインから投与 24 週後の変化量 (LS 平均値)		プラセボ群との差 LS 平均値 (95%CI)	p 値
	本剤群 (N=43)	プラセボ群 (N=22)		
LDL-C の絶対変化量、 mg/dL (mmol/L)	-134.7 (-3.49)	-2.6 (-0.07)	-132.1 (-175.3~-88.9)	<0.0001 ^a
	投与 24 週後		オッズ比 (95%CI)	p 値
	本剤群 (N=43)	プラセボ群 (N=22)		
米国の LDL アフェレシス適格性基準を満たした患者の割合 ^c 、%	7.0	22.7	0.1 (0.0~1.3)	=0.0845 ^b

a: 投与群、層別因子、時点、治療-時点間交互作用、層別因子-時点間交互作用を固定効果、ベースライン値、ベースライン値-時点間交互作用を共変量とした MMRM

b: 投与群を固定効果、ベースライン値を共変量とした層別ロジスティック回帰モデル

c: LDL-C 値 300mg/dL (7.77mmol/L) 以上であれば、基準を満たすと定義した。

<安全性>

【二重盲検投与期間】

有害事象が 1 件以上発現した患者は、本剤群で 44 例中 29 例 (65.9%)、プラセボ群で 21 例中 17 例 (81.0%) であった (SAF)。主な有害事象 (発現率 5%以上) は、本剤群では、上咽頭炎 7 例 (15.9%)、インフルエンザ様疾患 5 例 (11.4%)、頭痛 4 例 (9.1%)、鼻漏 3 例 (6.8%) であり、プラセボ群では、上咽頭炎、頭痛各 5 例 (23.8%)、歯痛、尿路感染、AST 増加、筋肉痛各 2 例 (9.5%) であった。重篤な有害事象が発現した患者は、本剤群で 2 例 (4.5%) であり、尿路性敗血症、自殺企図が各 1 例 (2.3%) に認められた。これらの有害事象は、いずれも治験担当医師が本剤との関連があると判断した有害事象ではなかった。本試験では有害事象により治験薬の投与中止に至った患者及び死亡例はいなかった。

【非盲検投与期間】

有害事象が 1 件以上発現した患者は、全体集団で 64 例中 47 例 (73.4%) であった (SAF)。主な有害事象 (発現率 5%以上) は、上咽頭炎、頭痛各 6 例 (9.4%) であった。重篤な有害事象が発現した患者は 7 例 (10.9%) であり、狭心症、不安定狭心症、うっ血性心不全、冠動脈疾患、頸動脈再狭窄、腎盂腎炎/腎石灰沈着症、急性心筋梗塞/心臓処置合併症/大動脈狭窄が各 1 例 (1.6%) に認められた。これらの有害事象は、いずれも治験担当医師が本剤との関連があると判断した有害事象ではなかった。本試験では有害事象により治験薬の投与中止に至った患者^a及び死亡例はいなかった。

a: 1 例が妊娠のため治験薬の投与中止に至ったが、本試験では、妊娠を試験治療下で発現した有害事象とみなさなかった。

②海外第 I b/Ⅲ相小児試験 (R1500-CL-17100 試験) (海外データ) ⁶⁾

目的：小児 HoFH 患者におけるエビナクマブの薬物動態 (パート A)、有効性及び安全性 (パート B) を評価する。

試験デザイン	多施設共同、3 パート、単群、非盲検試験
対象	小児 HoFH 患者 (5 歳以上 11 歳以下) 20 例 パート A : 6 例、パート B : 14 例、パート C : 20 例
主な選択基準	・遺伝子検査又は臨床的基準に基づいて HoFH と診断された者 ・5 歳以上 12 歳未満の小児男女
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・LDL アフェレシスを含む基礎治療としての脂質低下療法がスクリーニング前の十分な期間にわたり安定していない者 ・血清脂質又はリポタンパクに影響を及ぼすことが知られている、臨床的に重要な内分泌疾患等がコントロール不良の者 ・ベースライン前 3 ヶ月以内に糖尿病と診断された者 ・スクリーニング前 3 ヶ月以内に重要な心血管イベント (心筋梗塞、経皮的冠動脈インターベンション、コントロール不良の不整脈等) が発生した者 ・ALT 又は AST が ULN の 3 倍を超える肝機能障害者 ・性的に活発な妊娠可能な女性及び性的に活発な男性で、効果の高い避妊法を用いる意思がない者
試験方法	<p>本試験は、本剤単回投与後の薬物動態を評価するパート A、24 週間の非盲検投与期間を有するパート B、パート A 及びパート B の継続投与試験で 48 週間の非盲検投与期間を有するパート C の 3 パートで構成された。患者は基礎治療として他の脂質低下療法 [スタチン最大耐用量、エゼチミブ、PCSK9 阻害薬 {エボロクマブ又はアリロクマブ (国内販売停止)}、ロミタピド、LDL アフェレシス等] を併用した。</p> <p><パート A> 非盲検下で本剤 15mg/kg を単回静脈内投与した (本剤群)。パート A の完了後、患者はパート C に移行して継続投与を受けるか選択可能とした。</p> <p><パート B> 非盲検下で本剤 15mg/kg を 4 週に 1 回、24 週間静脈内投与した (本剤群)。パート B の完了後、患者はパート C に移行して継続投与を受けるか選択可能とした。</p> <p><パート C> パート A 又はパート B 完了後、本パートに移行した患者に、非盲検下で本剤 15mg/kg を 4 週に 1 回、48 週間静脈内投与した (本剤群)。</p> <p style="text-align: center;">R1500-CL-17100 試験のデザイン</p> <p>a: パート C に移行しない患者には、治験薬の最終投与後 8 週間 (パート A) 又は 20 週間 (パート B) の追跡調査期間を設けた (早期中止した患者には 24 週間)。 b: HoFH の遺伝子型判定が必要な患者、基礎治療の脂質低下療法がスクリーニング前に安定していない患者、LDL 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患者に設けた。 c: パート C の患者は、パート A 又はパート B から直接移行した。パート C の初回来院は、パート A 又はパート B の投与終了時来院と同日でも可能とした。</p>

<p>主要評価項目</p>	<p><有効性評価項目>パートB ベースラインから投与 24 週後の LDL-C の変化率^a (検証的な解析項目) <薬物動態評価項目>パートA 本剤単回投与後の薬物動態パラメータ a: [(投与後 24 週時点の LDL-C 値-ベースラインの LDL-C 値) / ベースラインの LDL-C 値] ×100 と定義した。</p>
<p>副次評価項目</p>	<p><有効性評価項目>パートB ベースラインから投与 24 週後の Apo B の変化率、non-HDL-C の変化率及び TC の変化率、 投与 24 週後に LDL-C が 50%以上低下した患者の割合、ベースラインから投与 24 週後の LDL-C の絶対 変化量及び Lp(a) の変化率 等 <安全性評価項目>パートA・パートB 有害事象 等</p>
<p>解析計画</p>	<p><中間解析> 試験開始から中間データカットオフ日 (パートA: 2021 年 2 月 11 日、パートB: 2022 年 1 月 31 日、 パートC: 2022 年 6 月 2 日) までの累積結果を報告する。 <有効性評価項目>パートB 有効性解析対象集団は、治験薬の投与を 1 回以上受けた全患者 (ITT 集団) として、投与後 24 週の有 効性解析時点までの投与期間中及び投与後に収集したすべての脂質パラメータ値を含めた (ITT estimand)。 脂質パラメータの変化率及び絶対量は記述的に要約した。主要評価項目は、PMM を用いて解析し、投 与期間中及び投与後の欠測値には、異なる補完戦略を適用した。投与期間中の欠測値は他の測定値、 投与後 (治験薬の投与中止後) の欠測値はベースライン値に基づいて補完した。なお、事前規定され たサブグループ解析として、年齢層 (5 歳以上 10 歳未満、10 歳以上 12 歳未満)、性別 (男性、女 性)、HoFH の遺伝子変異タイプ [両 <i>LDLR</i> 対立遺伝子又は <i>LDLRAP1</i> 対立遺伝子におけるネガティブ/ネ ガティブ型変異^a (あり、なし)], LDL アフェレシスの実施 (あり、なし) 別に解析した。 副次評価項目は、正規分布を示すと予想される連続変数 [Lp(a) 以外の脂質パラメータ] 及び二値変 数は、主要評価項目と同一の PMM を用いて解析した。非正規分布を示すと予想される連続変数 [Lp(a)] は、多重代入法で欠測値を考慮し、ベースライン値を共変量としたロバスト回帰モデルを 用いて解析した。 <薬物動態評価項目> (パートA) 薬物動態解析対象集団は、治験薬の投与を受け、エビナクマブ濃度のデータが 1 回以上得られた全患 者とした。エビナクマブ濃度及び薬物動態パラメータは記述的に要約した。 <安全性評価項目> 安全性解析対象集団は、治験薬の投与を 1 回以上受けた全患者 (SAF) とした。安全性データは、記 述的に要約した。有害事象名は MedDRA version 24.0 でコーディングした。 a: <i>LDLR</i> 遺伝子又は <i>LDLRAP1</i> 遺伝子における、未成熟終止コドン、スプライス部位の変化、フレームシフト、挿入 /欠失の変異と定義した。</p>

<患者背景>

全体集団 (N=20) の平均年齢は 9.0 歳 (範囲: 5~11 歳) で、性別は男性が 40%、女性が 60% であった。人種は白人が 70%、アジア人が 10%、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 5%、その他の人種が 15% であった。平均体重は 37.9kg (範囲: 20~69kg) で、平均 BMI は 18.8kg/m² であった。ベースラインの LDL-C 平均値は 301.9mg/dL (7.8mmol/L) で、基礎治療としての脂質低下療法はスタチンが 90%、エゼチミブが 95%、ロミタピドが 10% であり、LDL アフェレシスを受けていた患者は 60% であった。

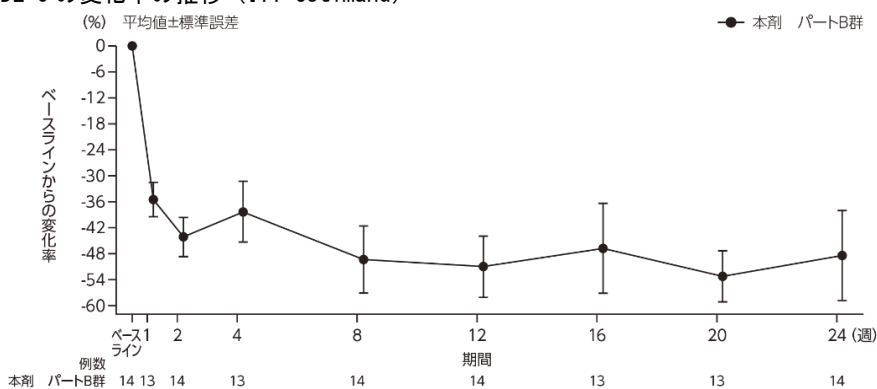
<主要評価項目>有効性: パート B

ベースラインから投与 24 週後の LDL-C の変化率: 検証的解析結果

ベースラインから投与 24 週後の LDL-C の変化率 [平均値 (95%CI)] は、本剤群 -48.3% (-68.8, -27.8) であった。

	本剤群 (N=14)
ベースライン時の LDL-C 値 (平均値±標準偏差)、mg/dL	263.7±90.97
ベースラインから投与 24 週後の LDL-C の平均変化率 (平均値) (95%CI)	-48.3% (10.4) (-68.8~-27.8)

LDL-C の変化率の推移 (ITT estimand)



結果

ベースラインから投与 24 週後の LDL-C の変化率<サブグループ解析>

患者背景<サブグループ>	N	LDL-C の変化率、%	平均値±95%CI
全体	14	-48.3(-68.8, -27.8)	■
性別			
男性	6	-31.4(-75.6, 12.9)	
女性	8	-61.0(-71.3, -50.8)	
年齢層			
5歳以上10歳未満	7	-65.7(-72.3, -59.2)	
10歳以上12歳未満	7	-30.9(-68.1, 6.3)	
LDLアフェレシスの実施			
あり	7	-47.9(-72.3, -23.4)	
なし	7	-48.8(-83.7, -13.9)	
本剤の遺伝子変異型			
ネガティブ/ネガティブ型変異あり	3	-67.7(-80.5, -54.9)	
ネガティブ/ネガティブ型変異なし	11	-43(-68.2, -17.8)	■

10例未満の項目は図示していない。

PMM

a: *LDLR* 遺伝子又は *LDLRAP1* 遺伝子における、未成熟終止コドン、スプライス部位の変化、フレームシフト、挿入/欠失の変異と定義した。

<副次評価項目>有効性: パート B

ベースラインから投与 24 週後の Apo B、non-HDL-C、TC および Lp(a) の変化率は、以下のとおりであった (ITT estimand)。

	(N=14)			
	Apo B ^a	non-HDL-C ^a	TC ^a	Lp(a) ^b
ベースライン平均値	168.2mg/dL	282.2mg/dL	315.5mg/dL	158.6nmol/L
ベースラインからの 変化率平均値 (95%CI)	-41.3% (-58.9, -23.8)	-48.9% (-68.1, -29.7)	-49.1% (-64.9, -33.2)	-37.3% (-42.2, -32.3)

a: PMM b: ベースライン値を固定連続共変量としたロバスト回帰モデル

・LDL-C が 50%以上低下した患者の割合 (ITT estimand)

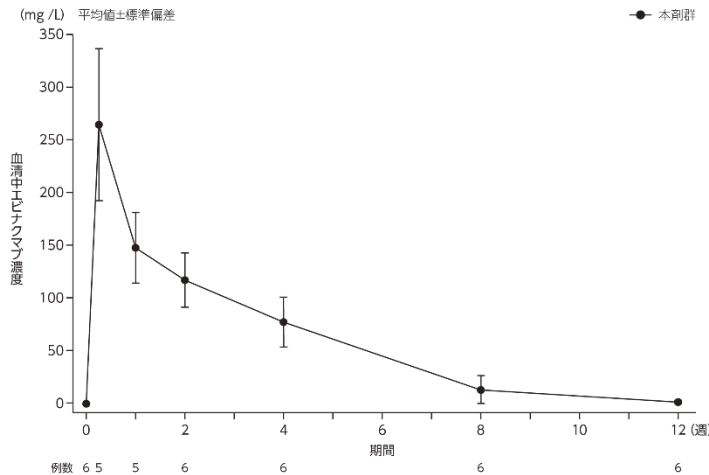
投与 24 週後に LDL-C が 50%以上低下した患者の割合 (95%CI) は、本剤群 78.6% (49.2, 95.3) であった。

・LDL-C の絶対変化量 (ITT estimand)

ベースラインから投与 24 週後の LDL-C の絶対変化量の平均値は、本剤群 -131.9mg/dL (-3.416mmol/L) であった。

<主要評価項目>薬物動態：パート A

小児 HoFH 患者 6 例に、本剤 15mg/kg を単回静脈内投与したときの血清中エビナクマブ濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。



小児 HoFH 患者に本剤 15mg/kg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ (薬物動態解析対象集団)

	本剤群 (N=6)
C _{max} (mg/L)	238 ± 90.8
AUC _{last} (mg·day/L)	4576 ± 1568

平均値 ± 標準偏差

C_{max} : 最高血中濃度、AUC_{last} : 投与後 0 時間から定量可能な濃度が検出された最終時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

<安全性>

パート A

データカットオフ日時点 (2021 年 2 月 11 日) までに、有害事象が 1 件以上発現した患者 (SAF) は、本剤群で 6 例中 5 例 (83.3%) であった。主な有害事象 (2 例以上に発現) は、ビタミン D 欠乏、咳嗽、口腔咽頭痛、アレルギー性鼻炎各 2 例 (33.3%) であった。パート A において、重篤な有害事象が発現した患者、有害事象により治験薬の投与中止に至った患者及び死亡例はなかった。

パート B とパート C の併合集団^a

データカットオフ日時点 (パート B : 2022 年 1 月 31 日、パート C : 2022 年 6 月 2 日) までに、有害事象が 1 件以上発現した患者 (SAF) は、併合集団で 20 例中 19 例 (95.0%) であった。主な有害事象 (4 例以上に発現) は、COVID-19 15 例 (75.0%)、発熱 5 例 (25.0%)、頭痛、口腔咽頭痛各 4 例 (20.0%) であった。

重篤な有害事象が発現した患者は 1 例 (5.0%) であり、扁桃炎が 1 例 (5.0%) に認められた。この有害事象は、治験担当医師が本剤との関連があると判断した有害事象ではなかった。パート B とパート C の併合集団において、有害事象により治験薬の投与中止に至った患者及び死亡例はいなかった。

a : パート B とパート 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 に移行した患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 に移行した患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。

2) 安全性試験

国際共同第Ⅲ相長期継続試験 (R1500-CL-1719 試験)⁵⁾

目的：HoFH 患者における本剤の長期安全性及び有効性を評価する。

試験デザイン	多施設共同、単群、非盲検試験
対象	成人及び青年 HoFH 患者 (12 歳以上) 116 例 (日本人 11 例を含む)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 遺伝子検査又は臨床的基準に基づいて HoFH と診断された者 ・ 12 歳以上の成人及び青年の男女
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ LDL アフェレシスを含む基礎治療としての脂質低下療法がベースライン前の十分な期間にわたり安定していない者 ・ 血清脂質又はリポタンパクに影響を及ぼすことが知られている、臨床的に重要な内分泌疾患等がコントロール不良の者 ・ スクリーニング前 3 ヶ月以内に糖尿病と診断された者 ・ ベースライン前 3 ヶ月以内に重要な心血管イベント (心筋梗塞、入院に至った不安定狭心症、冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈インターベンション、コントロール不良の不整脈等) が発生した者 ・ eGFR が 30mL/min/1.73m² 未満の腎機能障害者 ・ ALT 又は AST が ULN の 3 倍を超える肝機能障害者 ・ 性的に活発な妊娠可能な女性及び性的に活発な男性で、効果の高い避妊法を用いる意思がない者
試験方法	<p>本試験は、すべての患者に非盲検下で本剤 15mg/kg を 4 週に 1 回、静脈内投与した (本剤群)。本剤の臨床開発の中止等が発生するまで、投与を継続した。患者は基礎治療として他の脂質低下療法 [スタチン最大耐用量、エゼチミブ、PCSK9 阻害薬 {エボロクマブ又はアリロクマブ (国内販売停止)}、ロミタピド、LDL アフェレシス等] を併用した。</p> <p>本剤群には、本剤未治療患者及び本剤の前試験 [国際共同第Ⅲ相試験 (R1500-CL-1629 試験) 又は海外第Ⅱ相試験 (R1500-CL-1331 試験)] から移行した患者が含まれており、それぞれ新規投与群及び継続投与群とした。</p> <div style="text-align: center;"> <p>R1500-CL-1719 試験のデザイン</p> </div> <p>a：以下が発生するまで投与を継続した。 本剤の臨床開発が中止される、本試験の患者集団において本剤のリスク・ベネフィットが好ましくないと判断される、実施地域の規制当局により本剤が承認される、実施地域において適応症の承認を求めない決定がなされたため本試験が中止される 等。</p> <p>b：HoFH の遺伝子型判定が必要な患者、基礎治療の脂質低下療法がスクリーニング前に安定していない患者、LDL 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患者に設けた。</p>
主要評価項目	<p><安全性評価項目> 有害事象 等</p>
副次評価項目	<p><有効性評価項目> LDL-C のベースラインからの経時的な変化率及び絶対変化量、Apo B のベースラインからの経時的な変化率及び絶対変化量、non-HDL-C のベースラインからの経時的な変化率及び絶対変化量、TC のベースラインからの経時的な変化率及び絶対変化量、TG のベースラインからの経時的な変化率及び絶対変化量</p>
解析計画	<p><中間解析> 試験開始から中間データカットオフ日 (2022 年 4 月 25 日) までの累積結果を報告する。</p> <p><有効性評価項目> 有効性解析対象集団は、治験薬の投与を 1 回以上受けた全患者 (SAF) とした。 脂質パラメータの変化率及び絶対変化量は記述的に要約した。欠測値は補完しなかった。なお、事前規定されたサブグループ解析として、LDL-C のベースラインからの経時的な変化率について、年齢層 (12 歳以上 18 歳未満、18 歳以上) 別に解析した。 解析に使用するベースライン値は、新規投与群では、本試験において治験薬の初回投与前に最後に得</p>

られた値と定義した。継続投与群では、R1500-CL-1629 試験から移行した患者は、R1500-CL-1629 試験の二重盲検投与期間において治験薬の初回投与前に最後に得られた値と定義し、R1500-CL-1331 試験から移行した患者は、本試験において治験薬の初回投与前に最後に得られた値と定義した。

<安全性評価項目>

安全性解析対象集団は、治験薬の投与を1回以上受けた全患者 (SAF) とした。安全性データは、記述的に要約した。有害事象名は MedDRA version 22.0 でコーディングした。

<患者背景>

本剤群 (N=116) の平均年齢は 38.8 歳 (範囲: 12~75 歳) で、18 歳以上が 87.9% であった。性別は男性が 50.9%、女性が 49.1%、人種は白人が 69.0%、アジア人が 10.3%、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 3.4%、その他の人種又は報告なしが 17.3% であった。平均体重は 73.1kg で、平均 BMI は 25.7kg/m² であった。

HoFH の遺伝子変異タイプは、36 例 (31.0%) が LDLR 遺伝子にヌル/ヌル型変異^a、19 例 (16.4%) がネガティブ/ネガティブ型変異^b を有していた。

ベースラインの LDL-C 平均値は 261.0mg/dL (6.8mmol/L) であった。基礎治療としての脂質低下療法は、スタチンが 92.2%、エゼチミブが 80.2%、PCSK9 阻害薬が 62.1%、ロミタピドが 19.0% であり、LDL アフェレシスを受けていた患者は 38.8% であった。

a: LDLR 遺伝子又は LDLRAP1 遺伝子に変異があり、LDLR 活性が 15% 以下と定義した。

b: LDLR 遺伝子又は LDLRAP1 遺伝子における、未成熟終止コドン、スプライス部位の変化、フレームシフト、挿入/欠失の変異と定義した。

<副次評価項目>有効性

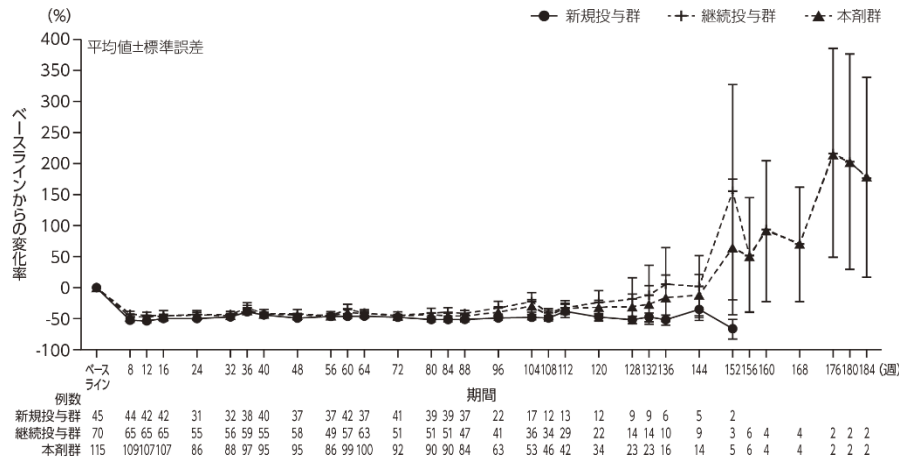
投与 24 週後において、ベースラインからの LDL-C の変化率 (平均値) は、本剤群-43.64%、ベースラインからの LDL-C の絶対変化量 (平均値) は本剤群-132.0mg/dL であった。

LDL-C のベースラインからの経時的な変化率及び絶対変化量 (SAF)

	本剤群 (N=116)		新規投与群 (N=46)		継続投与群 (N=70)	
	N		N		N	
ベースラインの LDL-C 値、 mg/dL	115	261.0 ± 160.05	45	269.4 ± 121.75	70	255.6 ± 181.09
投与 24 週後の LDL-C 値、 mg/dL	86	127.5 ± 75.38	31	131.8 ± 57.09	55	125.0 ± 84.36
ベースラインから投与 24 週後の LDL-C の変化率、%	86	-43.64 ± 37.606	31	-47.85 ± 23.609	55	-41.27 ± 43.595
ベースラインから投与 24 週後の LDL-C の絶対変化 量、mg/dL	86	-132.0 ± 124.37	31	-148.1 ± 102.97	55	-122.9 ± 135.00

平均値 ± 標準偏差

LDL-C の変化率の推移 (SAF)



結果

・ Apo B、non-HDL-C、TC 及び TG のベースラインからの経時的な変化率及び絶対変化量 (SAF)
 ベースラインから投与 24 週後の Apo B、non-HDL-C、TC 及び TG の変化率及び絶対変化量は、以下のとおりであった。

	本剤群 (N=116)		新規投与群 (N=46)		継続投与群 (N=70)	
	N		N		N	
Apo B						
ベースラインの Apo B 値、 mg/dL	115	172.6 ± 83.65	45	179.8 ± 65.82	70	168.0 ± 93.50
ベースラインから投与 24 週後の変化率、%	86	-36.98 ± 27.574	31	-41.19 ± 20.408	55	-34.60 ± 30.814
ベースラインから投与 24 週後の絶対変化量、mg/dL	86	-70.5 ± 61.96	31	-82.5 ± 56.02	55	-63.7 ± 64.57
non-HDL-C						
ベースラインの non-HDL- C 値、mg/dL	115	282.5 ± 162.07	45	290.6 ± 121.34	70	277.2 ± 184.23
ベースラインから投与 24 週後の変化率、%	86	-46.14 ± 29.117	31	-49.56 ± 19.318	55	-44.21 ± 33.416
ベースラインから投与 24 週後の絶対変化量、mg/dL	86	-143.9 ± 125.03	31	-159.7 ± 100.07	55	-135.0 ± 137.18
TC						
ベースラインの TC 値、 mg/dL	115	325.0 ± 158.38	45	332.8 ± 116.66	70	320.1 ± 180.83
ベースラインから投与 24 週後の変化率、%	86	-44.17 ± 24.224	31	-47.54 ± 18.992	55	-42.27 ± 26.704
ベースラインから投与 24 週後の絶対変化量、mg/dL	86	-157.4 ± 125.93	31	-174.0 ± 102.91	55	-148.0 ± 137.21
TG						
ベースラインの TG 値、 mg/dL	114	113.3 ± 93.30	45	107.6 ± 81.85	69	117.0 ± 100.47
ベースラインから投与 24 週後の変化率、%	84	-46.93 ± 24.582	30	-46.13 ± 22.549	54	-47.38 ± 25.837
ベースラインから投与 24 週後の絶対変化量、mg/dL	84	-68.1 ± 97.29	30	-62.1 ± 90.85	54	-71.4 ± 101.37

平均値 ± 標準偏差

<安全性>

データカットオフ日時点 (2022 年 4 月 25 日) までに、有害事象が 1 件以上発現した患者は、本剤群で 116 例中 92 例 (79.3%)、新規投与群で 46 例中 32 例 (69.6%)、継続投与群で 70 例中 60 例 (85.7%) であった (SAF)。

主な有害事象 (発現率 10%以上) は、本剤群では、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、関節痛各 13 例 (11.2%)、悪心、背部痛各 12 例 (10.3%) であった。重篤な有害事象が発現した患者は、本剤群で 24 例 (20.7%) であり、主な重篤な有害事象 (2 例以上に発現) は、狭心症、不安定狭心症、大動脈弁疾患、冠動脈疾患、胸痛各 2 例 (1.7%) であった。重篤な有害事象は、いずれも治験担当医師が本剤との関連があると判断した有害事象ではなかった。有害事象により治験薬の投与中止に至った患者は、本剤群で 3 例 (2.6%) であり、妊娠が 2 例 (1.7%)、頭痛が 1 例 (0.9%) に認められた。これらの有害事象は、いずれも治験担当医師が本剤との関連があると判断した有害事象ではなかった。死亡例は、本剤群で 2 例 (1.7%) であり、心筋梗塞、心停止が各 1 例 (0.9%) に認められた。これらの有害事象は、いずれも治験担当医師が本剤との関連があると判断した有害事象ではなかった。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

①一般使用成績調査

該当資料なし(実施予定)

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

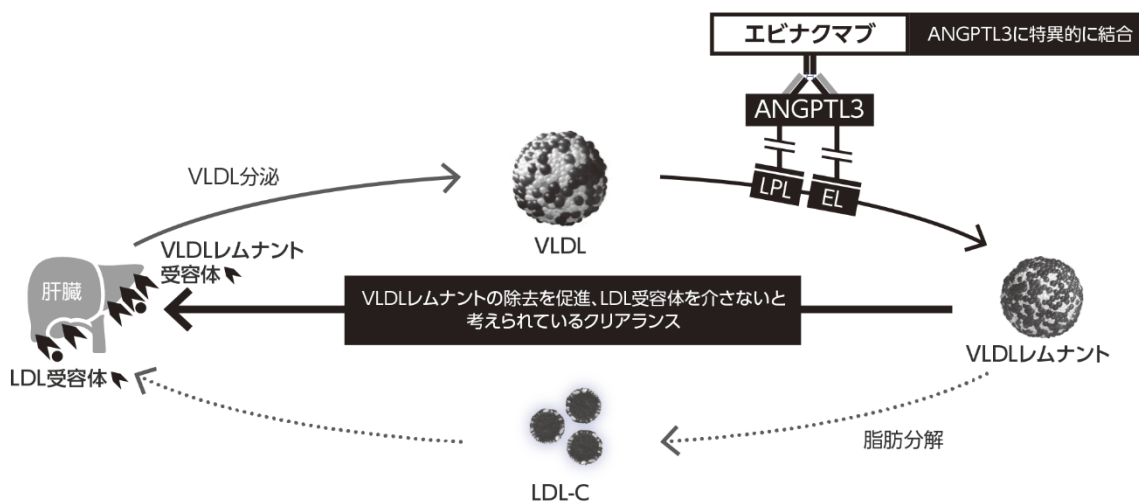
該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁶⁾

本剤は、ANGPTL3 に特異的に結合して阻害する遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体である。ANGPTL3 は主に肝臓に発現するアンジオポエチン様タンパク質ファミリーの 1 つであり、LPL 及び EL を阻害することにより脂質代謝の調節に重要な役割を果たす。ヒトを対象とした遺伝子研究において、ANGPTL3 に機能喪失型変異のある者は、これらの変異がない者と比較して LDL-C、HDL-C 及び TG の値が低く、冠動脈疾患のリスクが低かった。本剤による ANGPTL3 の阻害は LDL-C、HDL-C 及び TG の値の低下につながり、このことは機能喪失型 ANGPTL3 のヒトでみられる脂質表現型を反映している。本剤は、LDL 形成の上流工程である VLDL のプロセッシング及びクリアランスを促すことにより、LDLR の有無と関係なく LDL-C 値を低下させる。本剤による ANGPTL3 の阻害は、LPL 活性を回復させることにより TG 値を、また、EL 活性を回復させることにより HDL-C 値をそれぞれ低下させる。

エビナクマブの作用機序（イメージ図）



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ANGPTL3 との結合性 (*in vitro*)¹⁷⁾

His6、His10 又は mmH タグを有するヒト、サル、ラット及びマウス由来の ANGPTL3 タンパク質、並びに mFc タグを有するヒト及びウサギ由来の ANGPTL3 タンパク質を用いて、エビナクマブとの結合性を評価した。エビナクマブと各種 ANGPTL3 タンパク質との平衡解離定数は 0.26~1.28nM であった。

エビナクマブと各種 ANGPTL3 タンパク質との結合性 (*in vitro*)

ANGPTL3 タンパク質	平衡解離定数 (M)	ANGPTL3 タンパク質	平衡解離定数 (M)
hANGPTL3 (S17-K170)-His6	1.28×10^{-9}	mANGPTL3 (S17-D240)-His6	4.35×10^{-10}
hANGPTL3 (S17-P220)-His6	4.42×10^{-10}	mANGPTL3 (S17-T455)-His6	3.44×10^{-10}
hANGPTL3 (S17-E460)-His10	9.15×10^{-10}	hANGPTL3 (S17-K170)-mFc	4.86×10^{-10}
MfANGPTL3 (S17-K170)-mmH	2.61×10^{-10}	rbANGPTL3 (S17-Q170)-mFc	3.65×10^{-10}
rANGPTL3 (S17-D240)-mmH	3.85×10^{-10}		

hANGPTL3: ヒト ANGPTL3、MfANGPTL3: サル (カニクイザル) ANGPTL3、rANGPTL3: ラット ANGPTL3、mANGPTL3: マウス ANGPTL3、rbANGPTL3: ウサギ ANGPTL3、His6: ヘキサヒスチジン、His10: デカヒスチジン、mmH: myc-myc-ヘキサヒスチジン、mFc: マウス Fc γ ドメイン

対象・方法: His6、His10、mmH 及び mFc タグを付けて作成したヒト、サル、ウサギ、ラット及びマウス由来の ANGPTL3 タンパク質に対するエビナクマブの結合性を測定した。25℃、pH7.4 の条件下で、0.39~25nM の濃度のエビナクマブを注入し、その後、解離フェーズとした。各種 ANGPTL3 タンパク質に対するエビナクマブの結合特性は、表面プラズモン共鳴 (SPR) -Biacore™ アッセイを用いて評価した。動的結合パラメータは、マストランスポートリミテーションを含む 1:1 結合モデルで決定した。

2) ANGPTL3 媒介性の LPL 活性阻害に対する作用 (*in vitro*)¹⁷⁾

ヒト、サル、ウサギ、ラット及びマウス由来の ANGPTL3 タンパク質を用いて、ANGPTL3 が媒介する LPL 活性阻害に対するエビナクマブの作用を評価した。各種 ANGPTL3 タンパク質は LPL 活性を阻害し、エビナクマブは ANGPTL3 媒介性の LPL 活性阻害を遮断した。LPL 活性阻害に対するエビナクマブの IC₅₀ は 5.4~105.5nM であった。

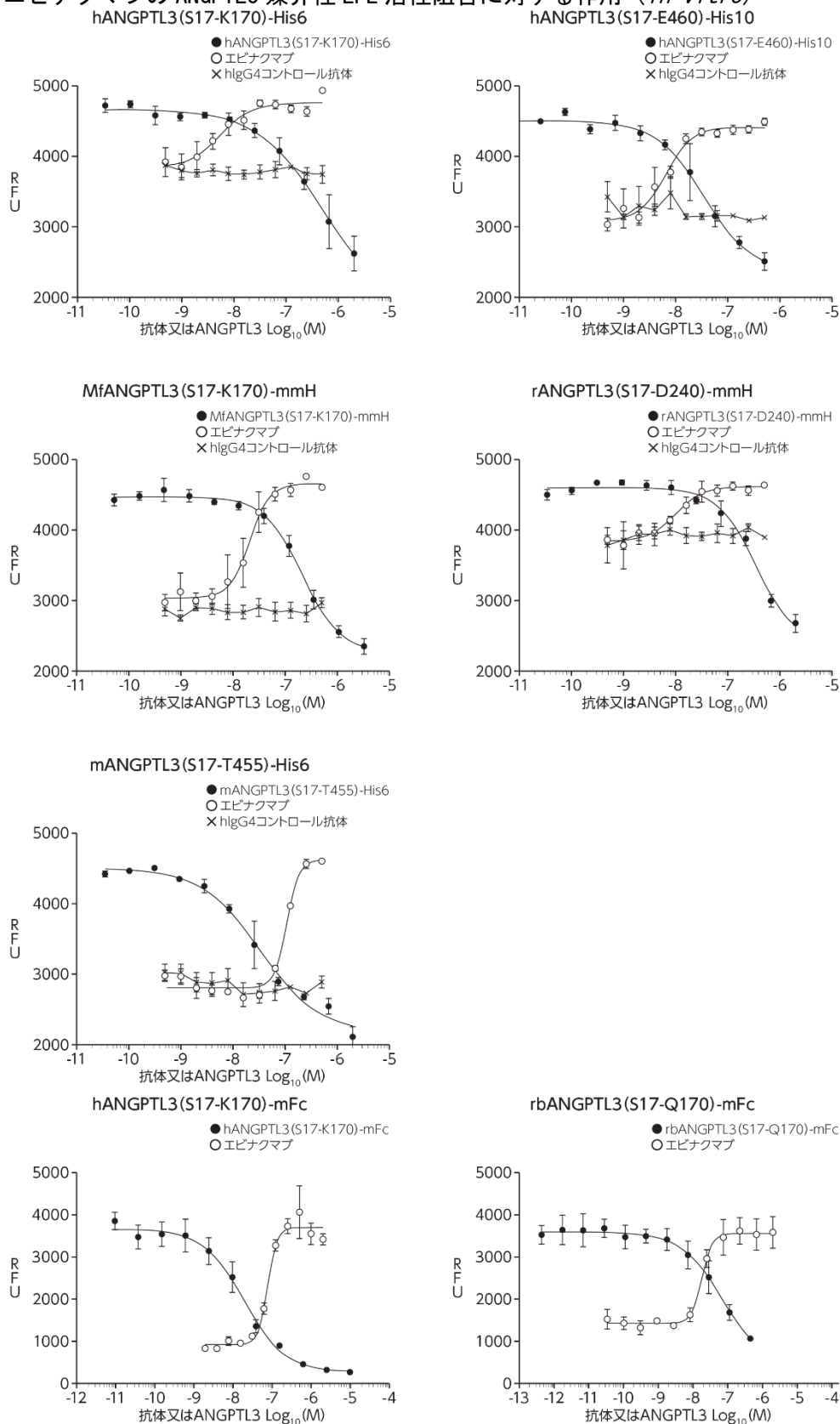
各種 ANGPTL3 タンパク質による LPL 活性阻害及びエビナクマブの作用 (*in vitro*)

ANGPTL3 タンパク質	ANGPTL3 の EC ₅₀ (nM)	ANGPTL3 タンパク質の濃度 (nM)	エビナクマブの IC ₅₀ (nM)
hANGPTL3 (S17-K170)-His6	484.8	200	5.4
hANGPTL3 (S17-E460)-His10	34.2	80	6.4
MfANGPTL3 (S17-K170)-mmH	208.1	784	20.7
rANGPTL3 (S17-D240)-mmH	344.0	304	9.8
mANGPTL3 (S17-T455)-His6	32.3	500	105.5
hANGPTL3 (S17-K170)-mFc	77.6	200	67.6
rbANGPTL3 (S17-Q170)-mFc	17.9	200	19.3

EC₅₀: LPL 活性を最大活性レベルの 50% に低下させるために必要な ANGPTL3 タンパク質の濃度、IC₅₀: 一定濃度の ANGPTL3 タンパク質の存在下で LPL 活性を最大活性レベルの 50% に回復させるために必要な抗体の濃度

hANGPTL3: ヒト ANGPTL3、MfANGPTL3: サル (カニクイザル) ANGPTL3、rANGPTL3: ラット ANGPTL3、mANGPTL3: マウス ANGPTL3、rbANGPTL3: ウサギ ANGPTL3、His6: ヘキサヒスチジン、His10: デカヒスチジン、mmH: myc-myc-ヘキサヒスチジン、mFc: マウス Fc γ ドメイン

エビナクマブの ANGPTL3 媒介性 LPL 活性阻害に対する作用 (*in vitro*)



RFU : 相対蛍光単位

平均値±標準偏差

対象・方法 : ANGPTL3 タンパク質による LPL 活性の阻害を評価するアッセイでは、ヒト、サル、ラット及びマウス由来の ANGPTL3 タンパク質 (mFc タグを有する ANGPTL3 タンパク質を除く) の段階希釈液に、一定濃度のウシ LPL (20nM) と LPL の補酵素であるヒト Apo CII (0.23 μM) を混合したものを添加した。mFc タグを有するヒト及びウサギ由来の ANGPTL3 タンパク質の場合は、段階希釈液に一定濃度のウシ LPL (24U/mL) を添加した。

抗体による ANGPTL3 媒介性の LPL 活性阻害に対する作用を評価するアッセイでは、エビナクマブ又は hIgG4 コントロール抗体の段階希釈液に、一定濃度の各種 ANGPTL3 タンパク質 (mFc タグを有する ANGPTL3 タンパク質を除く) (80~784nM) を添加した。mFc タグを有する ANGPTL3 タンパク質の場合は、エビナクマブの段階希釈液に LPL を添加し、さらに一定濃度の各種 ANGPTL3 タンパク質 (200nM) を添加した。

いずれも、リパーゼ依存蛍光アッセイ (CONFLUOLIP™ Continuous Fluorometric Lipase Test) を用いて評価した。蛍光は、FlexStation 3 Microplate Reader を用いて、342/400nm (励起/発光) で測定した。すべてのデータは、GraphPad Prism ソフトウェアを用いて、シグモイド型用量反応曲線から 4 パラメータロジスティック方程式で解析した。

3) ANGPTL3 媒介性の EL 活性阻害に対する作用 (*in vitro*)¹⁷⁾

ヒト、サル、ラット及びマウス由来の ANGPTL3 を用いて、ANGPTL3 が媒介する EL 活性阻害に対するエビナクマブの作用を評価した。各種 ANGPTL3 タンパク質は EL 活性を阻害し、エビナクマブは ANGPTL3 媒介性の EL 活性阻害を遮断した。EL 活性阻害に対するエビナクマブの IC₅₀ は 30.15~95.76nM であった。

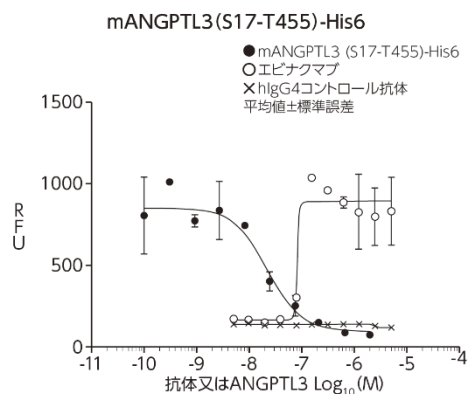
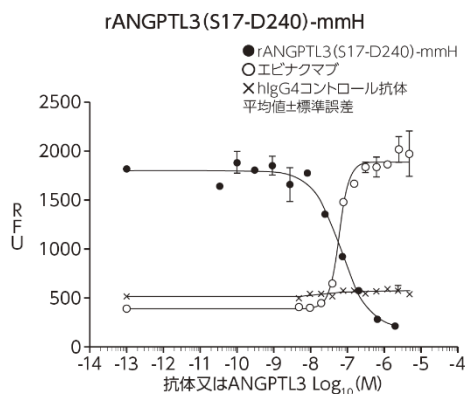
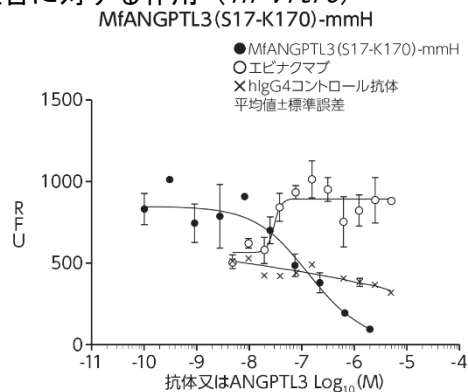
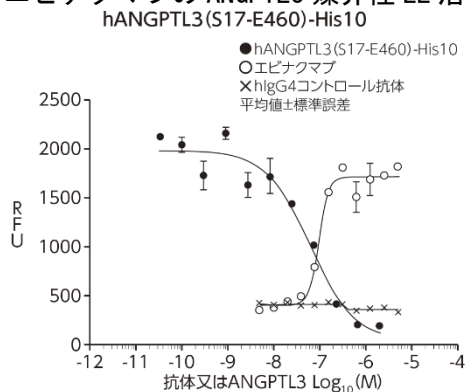
各種 ANGPTL3 タンパク質による EL 活性阻害及びエビナクマブの作用 (*in vitro*)

ANGPTL3 タンパク質	ANGPTL3 の EC ₅₀ (nM)	エビナクマブの IC ₅₀ (nM)
hANGPTL3 (S17-E460)-His10	62.99	95.76
MfANGPTL3 (S17-K170)-mmH	135.2	30.15
rANGPTL3 (S17-D240)-mmH	66.37	61.06
mANGPTL3 (S17-T455)-His6	22.06	83.55

EC₅₀ : EL 活性を最大活性レベルの 50% に低下させるために必要な ANGPTL3 タンパク質の濃度、IC₅₀ : 一定濃度の ANGPTL3 タンパク質の存在下で EL 活性を最大活性レベルの 50% に回復させるために必要な抗体の濃度

hANGPTL3 : ヒト ANGPTL3、MfANGPTL3 : サル (カニクイザル) ANGPTL3、rANGPTL3 : ラット ANGPTL3、mANGPTL3 : マウス ANGPTL3、His10 : デカヒスチジン、mmH : myc-myc-ヘキサヒスチジン、His6 : ヘキサヒスチジン

エビナクマブの ANGPTL3 媒介性 EL 活性阻害に対する作用 (*in vitro*)



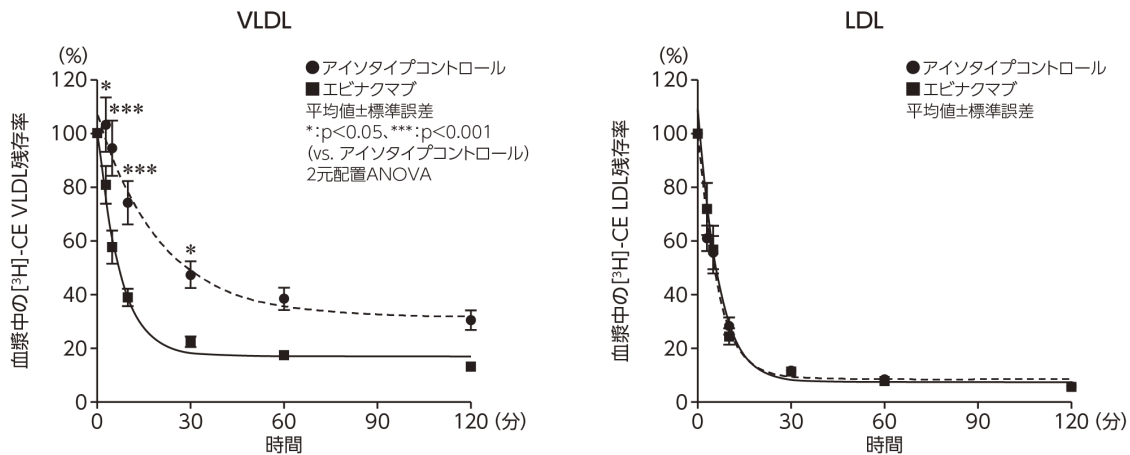
RFU : 相対蛍光単位

対象・方法 : ANGPTL3 タンパク質による EL 活性阻害を評価するアッセイでは、ヒト、サル、ラット及びマウス由来の ANGPTL3 タンパク質の段階希釈液 (200nM) に、精製ヒト EL (200nM) と EnzChek®ホスホリパーゼ A1 蛍光基質を添加した。抗体による ANGPTL3 媒介性の EL 活性阻害に対する作用を評価するアッセイでは、エビナクマブ又は hIgG4 コントロール抗体の段階希釈液と、一定濃度 (200nM) の各種 ANGPTL3 タンパク質をブレインキュベートした後、ヒト EL (200nM) を添加し、さらに蛍光基質を添加した。いずれも、リパーゼ依存蛍光アッセイを用いて評価した。蛍光は、Spectra Max M5 Microplate Reader を用いて、460/515/495nm (励起/発光/カットオフ) で測定した。

4) VLDL 及び LDL のクリアランスに及ぼす影響 (マウス)¹⁸⁾

ApoE^{-/-}マウスを用いて、エビナクマブが肝臓から循環中のVLDL及びLDLのクリアランスに及ぼす影響を評価した。VLDLのクリアランスにおいて、エビナクマブの投与は、アイソタイプコントロールに比べて、クリアランス速度が速まること示された。一方、LDLのクリアランスにおいては、エビナクマブの影響は認められなかった。エビナクマブのLDL-C低下作用は、LDL形成の上流にあるVLDLのクリアランスが加速したことによるものであることが示唆された。

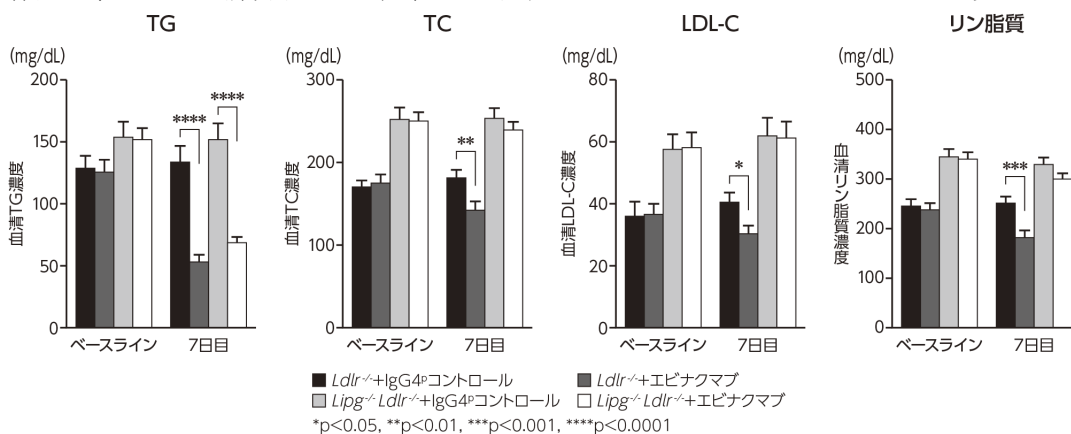
エビナクマブのVLDL及びLDLのクリアランスに及ぼす影響 (マウス)



対象・方法: *ApoE*^{-/-}ドナーマウス (24~29匹/群) に、エビナクマブ (10mg/kg) 又はアイソタイプ (IgG4^P) コントロール (10mg/kg) を週1回 (計2回) 皮下投与した。2回投与の5日後に各群からVLDL及びLDLを精製し、[³H]-コレステリルエーテル (CE) で標識した。次に、[³H]-CE VLDL又はLDLを、未処置の*ApoE*^{-/-}レシピエントマウス (10例/群) に静脈内投与し、循環中からのVLDLとLDLの消失速度をモニタリングした。血漿中の[³H]-CE VLDL及びLDL残存率は、投与30秒後の血漿中[³H]-放射能 (初期濃度) を100%として、割合を算出した。リボタンバクの半減期は、時間に対してプロットした減衰曲線に指数関数を当てはめて算出した。データはSidakの多重比較による2元配置ANOVAを用いて解析した。

5) 循環中脂質に及ぼす影響 (マウス)¹⁸⁾

Ldlr^{-/-}マウス及び*Lipg*^{-/-} *Ldlr*^{-/-}マウスを用いて、LDLR非存在下でエビナクマブが循環中のTG、TC、LDL-C及びリン脂質におけるELの影響を評価した。エビナクマブの投与はアイソタイプコントロールに比べて、*Ldlr*^{-/-}マウスでは循環中のTG、TC、LDL-C及びリン脂質値の低下が示された。一方、*Lipg*^{-/-} *Ldlr*^{-/-}マウスではエビナクマブのTC、LDL-C及びリン脂質に対する脂質低下作用は認められなかった。この結果から、エビナクマブのLDLRから独立した、コレステロールとリン脂質低下作用は、ANGPTL3媒介性のEL阻害を遮断することによるものであることが示唆された。



対象・方法: *Ldlr*^{-/-}マウス又は*Lipg*^{-/-} *Ldlr*^{-/-}マウス (n=14~18匹/群) に、エビナクマブ (10mg/kg) 又はアイソタイプ (IgG4^P) コントロール (10mg/kg) を単回皮下投与した。投与7日後に採血し、ADVIA Chemistry XPT血液化学分析装置を用いて、血清TG、TC及びLDL-Cを測定した。リン脂質はリン脂質Cコリンオキシダーゼアッセイを用いて測定した。データは平均値±標準誤差で表し、Sidakの多重比較による2元配置ANOVAを用いて解析した。

6) ADCC/CDC 活性 (*in vitro*)¹⁷⁾

ヒト肝細胞癌細胞株の HepG2 細胞と Hep3B 細胞を用いて、*in vitro*セルベースアッセイを行い、可溶性ヒト ANGPTL3 の存在下又は非存在下で、エビナクマブが標的細胞の ADCC 及び CDC を媒介する可能性を評価した。エビナクマブは 8pM から 500nM の濃度において、ADCC 及び CDC のいずれも媒介しなかった。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

①成人 HoFH 患者における血中濃度（外国人データを含む母集団薬物動態解析）¹⁹⁾

成人 HoFH 患者（18 歳以上）を含む母集団薬物動態解析において、本剤 15mg/kg を 4 週に 1 回静脈内投与したときに推定される曝露指標及び単回投与の指標となる初回投与時の薬物動態パラメータは、成人患者で以下のとおりであった。

成人 HoFH 患者に本剤 15mg/kg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析）

薬物動態パラメータ	初回投与（単回投与）(N=84)
C _{min} (mg/L)	95.4±31.1
C _{max} (mg/L)	453±96.7
C _{avg} (mg/L)	184±43.3
AUC _{tau} (mg・day/L)	5165±1212

平均値±標準偏差

C_{min}：最低血中濃度、C_{max}：最高血中濃度、C_{avg}：平均血中濃度、AUC_{tau}：投与間隔ごとの血中濃度-時間曲線下面積（母集団薬物動態解析の解析方法は、「VII. 3. (1) 解析方法」の項参照）

②青年 HoFH 患者における血中濃度（外国人データを含む母集団薬物動態解析）¹⁹⁾

青年 HoFH 患者（12～17 歳）を含む母集団薬物動態解析において、本剤 15mg/kg を 4 週に 1 回静脈内投与したときに推定される曝露指標及び単回投与の指標となる初回投与時の薬物動態パラメータは、青年患者で以下のとおりであった。

青年 HoFH 患者に本剤 15mg/kg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析）

薬物動態パラメータ	初回投与（単回投与）(N=3)
C _{min} (mg/L)	76.4±21.5
C _{max} (mg/L)	454±182
C _{avg} (mg/L)	167±46.4
AUC _{tau} (mg・day/L)	4664±1299

平均値±標準偏差

C_{min}：最低血中濃度、C_{max}：最高血中濃度、C_{avg}：平均血中濃度、AUC_{tau}：投与間隔ごとの血中濃度-時間曲線下面積

③小児 HoFH 患者における血中濃度（外国人データを含む母集団薬物動態解析）¹⁹⁾

小児 HoFH 患者（5～11 歳）を含む母集団薬物動態解析において、本剤 15mg/kg を 4 週に 1 回静脈内投与したときに推定される曝露指標及び単回投与の指標となる初回投与時の薬物動態パラメータは、小児患者で以下のとおりであった。

小児 HoFH 患者に本剤 15mg/kg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析）

薬物動態パラメータ	初回投与（単回投与）(N=20)
C _{min} (mg/L)	54.8±19.8
C _{max} (mg/L)	270±49.9
C _{avg} (mg/L)	110±25.9
AUC _{tau} (mg・day/L)	3092±725

平均値±標準偏差

C_{min}：最低血中濃度、C_{max}：最高血中濃度、C_{avg}：平均血中濃度、AUC_{tau}：投与間隔ごとの血中濃度-時間曲線下面積

2) 反復投与

①成人 HoFH 患者における血中濃度（外国人データを含む母集団薬物動態解析）¹⁹⁾

成人及び青年 HoFH 患者（12 歳以上）を含む母集団薬物動態解析において、本剤 15mg/kg を 4 週に 1 回静脈内投与したとき、4 回の投与後には定常状態に到達し、蓄積比は 2 であった。なお、推定される定常状態における薬物動態パラメータは、成人患者で以下のとおりであった。

成人 HoFH 患者に本剤 15mg/kg を 4 週に 1 回反復静脈内投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析）

薬物動態パラメータ	定常状態 (N=84)
C _{min} (mg/L)	266±120
C _{max} (mg/L)	718±183
C _{avg} (mg/L)	401±139
AUC _{tau} (mg・day/L)	11222±3887

平均値±標準偏差

C_{min}：最低血中濃度、C_{max}：最高血中濃度、C_{avg}：平均血中濃度、AUC_{tau}：投与間隔ごとの血中濃度-時間曲線下面積

②青年 HoFH 患者における血中濃度（外国人データを含む母集団薬物動態解析）¹⁹⁾

青年 HoFH 患者（12～17 歳）を含む母集団薬物動態解析において、本剤 15mg/kg を 4 週に 1 回静脈内投与したときに推定される定常状態における薬物動態パラメータは、青年患者で以下のとおりであった。

青年 HoFH 患者に本剤 15mg/kg を 4 週に 1 回反復静脈内投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析）

薬物動態パラメータ	定常状態 (N=3)
C _{min} (mg/L)	182±81.5
C _{max} (mg/L)	635±179
C _{avg} (mg/L)	308±86.8
AUC _{tau} (mg・day/L)	8611±2431

平均値±標準偏差

C_{min}：最低血中濃度、C_{max}：最高血中濃度、C_{avg}：平均血中濃度、AUC_{tau}：投与間隔ごとの血中濃度-時間曲線下面積

③小児 HoFH 患者における血中濃度（外国人データを含む母集団薬物動態解析）¹⁹⁾

小児 HoFH 患者（5～11 歳）を含む母集団薬物動態解析において、本剤 15mg/kg を 4 週に 1 回静脈内投与したときに推定される定常状態における薬物動態パラメータは、小児患者で以下のとおりであった。

小児 HoFH 患者に本剤 15mg/kg を 4 週に 1 回反復静脈内投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析）

薬物動態パラメータ	定常状態 (N=20)
C _{min} (mg/L)	174±74.1
C _{max} (mg/L)	444±111
C _{avg} (mg/L)	257±86.4
AUC _{tau} (mg・day/L)	7187±2419

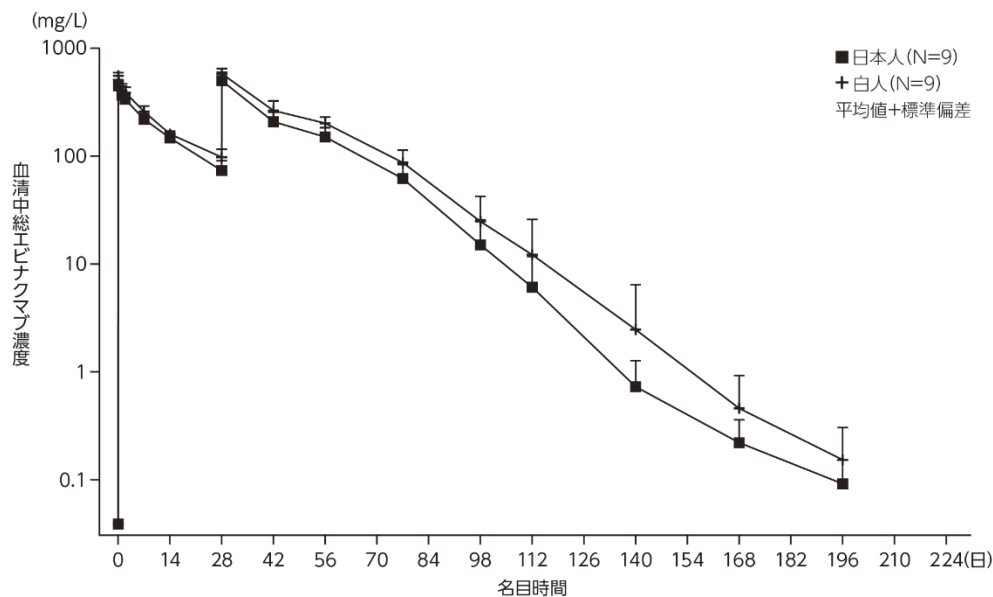
平均値±標準偏差

C_{min}：最低血中濃度、C_{max}：最高血中濃度、C_{avg}：平均血中濃度、AUC_{tau}：投与間隔ごとの血中濃度-時間曲線下面積

④日本人及び白人の健康成人における血中濃度（外国人データを含む、R1500-CL-1642 試験）²⁰⁾

LDL-C 高値（100mg/dL 以上 160mg/dL 未満）であり、かつ TG 高値（150mg/dL 以上 500mg/dL 未満）又は TG 高値ではない、日本人及び白人の健康成人 18 例を対象とした海外第 I 相試験（R1500-CL-1642 試験）において薬物動態パラメータを評価した。本剤 15mg/kg を 4 週に 1 回（計 2 回）静脈内投与したときの血清中総エビナクマブ濃度の推移は、以下のとおりであった。初回投与後の C_{max} 及び AUC_{tau} の幾何平均比（90%CI）は、それぞれ 0.806（0.736～0.883）及び 0.839（0.758～0.928）であった。

日本人及び白人の健康成人に本剤 15mg/kg を 4 週に 1 回反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ (R1500-CL-1642 試験)



本試験では、一部承認外の成績が含まれていたため、承認の範囲内の症例群にのみ限定し、一部改変した。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

該当資料なし

<参考²¹⁻²⁴⁾> 本剤はモノクローナル抗体であるため CYP 酵素によって代謝されることはなく、CYP 又は薬物トランスポーターとの相互作用はないと考えられた。また、作用機序に基づく、サイトカインの濃度を調節して CYP の発現や活性を変化させることも予想されなかった。本剤は標的介在性の分布を示し、胎児性 Fc 受容体 (FcRn) と相互作用するが、一般的に HoFH 患者に対して、FcRn を阻害する^{21,22)} 又は標的介在性の分布に影響を及ぼす薬剤^{23,24)} を使用することはないと考えられた。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

(「VII. 3. (1) 解析方法」の項参照)

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

(「VII. 3. (2) パラメータ変動要因」の項参照)

(5) 分布容積

(「VII. 3. (2) パラメータ変動要因」の項参照)

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

1) 成人患者における母集団薬物動態解析²⁵⁾

第 I 相試験 (R1500-HV-1214 試験、R1500-CL-1321 試験、R1500-CL-1642 試験) に参加した健康成人 183 例、並びに第 II 相試験 (R1500-CL-1331 試験) 及び第 III 相試験 (R1500-CL-1629 試験、R1500-CL-1719 試験) で本剤を投与された 12 歳以上の HoFH 患者 95 例から得られた統合データを用いて母集団薬物動態モデルを構築した。基本モデルとして、線形性の消失過程及び非線形性の消失過程が並行する、様々な 2-コンパートメント薬物動態モデルを評価した。母集団薬物動態解析は、NONMEM®を用いて、FOCE-I 法又は IMPMAP 法にて実施した。

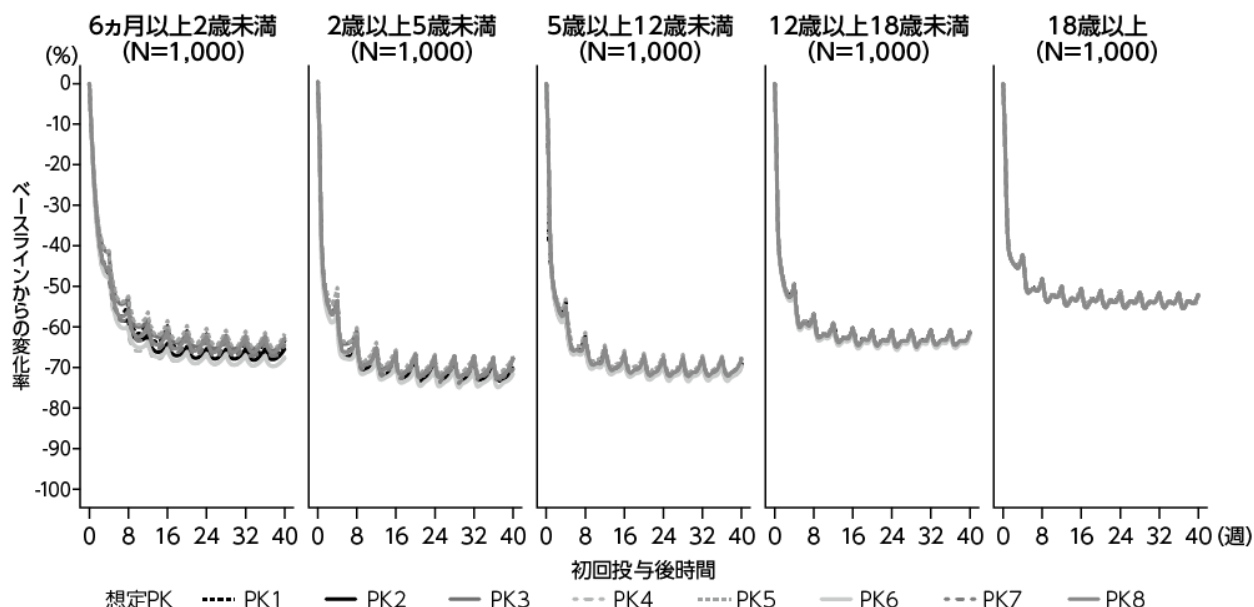
2) 小児患者における母集団薬物動態解析¹⁹⁾

既存の成人及び青年の母集団薬物動態モデルを用いて、第 III 相試験 (R1500-CL-17100 試験) で本剤を投与された 5 歳以上 11 歳以下の HoFH 患者 20 例における薬物動態について、外部視覚的事後予測性能評価を行い、既存のモデルで小児データを適切に予測できるかを判定した。小児 HoFH 患者を対象とした母集団薬物動態解析は、NONMEM®を用いて、非線形混合効果モデリングで評価した。

3) バーチャル小児及び成人患者における母集団 PK/PD 解析 (薬物動態シミュレーション)²⁶⁾

身体の成長及び成熟を考慮した 8 つのモデルに基づく薬物動態シミュレーションを実施した結果は以下のとおりであった。予測されたエビナクマブ曝露中央値及び LDL-C 変化率シミュレーション中央値は、どの外挿想定内容と年齢・体重群でも概ね一致した。5 歳未満の患者に本剤 15mg/kg を 4 週に 1 回投与した際の曝露量が 5 歳以上の患者の曝露量を超える可能性は低く、5 歳未満の患者に投与した際に曝露量の観点から新たな安全性の懸念が認められる可能性は低いと考えられた。

ベースラインからの LDL-C 変化率シミュレーション中央値（年齢及び外挿想定内容別）



対象：バーチャル小児及び成人患者 5,000 例 [N=1,000 シミュレーションに使用した 5 つの年齢層別 (6 ヶ月以上 2 歳未満、2 歳以上 5 歳未満、5 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 18 歳未満、18 歳以上)]
 方法：エビナクマブの薬物動態について小児 HoFH 患者 (5 歳未満) に外挿するモデルベース解析を行った。モデルに基づくシミュレーションを実施し、各バーチャル患者が本剤 15mg/kg 静脈内投与を 4 週に 1 回、連続 10 回受けたと仮定して、8 通りの想定 PK に基づいて求めた初回投与後時間に対する LDL-C 変化率シミュレーション中央値を評価した。

PK モデルは成長と成熟を考慮するため、以下の 8 つの想定事項の評価に基づいて適応させた。

PK1	Conventional fixed allometric exponents を仮定した (Anderson and Holford, 2008)。 $\theta_{\text{weight, CL}}$ と $\theta_{\text{weight, Q}}$ は 0.75、 $\theta_{\text{weight, V}_C}$ と $\theta_{\text{weight, V}_P}$ は 1 とした。 このモデルのパラメータ化では成熟を想定していない。
PK2	ヒト試験設計における mAbs の allometric scaling のために提案した別の fixed allometric exponents を仮定した (Deng et al., 2011)。 $\theta_{\text{weight, CL}}$ と $\theta_{\text{weight, Q}}$ は 0.85、 $\theta_{\text{weight, V}_C}$ と $\theta_{\text{weight, V}_P}$ は 1 とした。 このモデルのパラメータ化では成熟を想定していない。
PK3	小児患者における治療用タンパク (mAbs を含む) の投与量設定のために提案した、細胞外 water fraction の体重依存性変化に基づく別の fixed allometric exponents を仮定した (Malik, 2021)。 $\theta_{\text{weight, CL}}$ と $\theta_{\text{weight, Q}}$ は 0.75、 $\theta_{\text{weight, V}_C}$ と $\theta_{\text{weight, V}_P}$ は 0.8 とした。 このモデルのパラメータ化では成熟を想定していない。
PK4	PK1 モデルに類似しているが、CL として年齢特異的な allometric exponents を使用した (Mahmood, 2020)。 生後 3 ヶ月以上 2 歳未満の患者では 1.0、2 歳以上 5 歳未満の患者では 0.9、5 歳以上の患者では 0.75 とした。
PK5	エビナクマブ PK モデルの allometric exponent 推定値に基づいている。 このモデルのパラメータ化では成熟を想定していない。
PK6	PK1 モデルで使用したものと同様の allometric scaling を実施したが、Robbie らが提案した maturation function を導入することにより、CL が経時的に変化することを想定した。30 歳までに CL が 99% 成熟すると予測し、成熟の half-life を 62.3 ヶ月とした (Robbie et al., 2012)。
PK7	PK6 と同様であったが、5 歳までに CL 成熟度が 99% に達するとして成熟 half-life を設定した。
PK8	PK6 と同様であったが、2 歳までに CL 成熟度が 99% に達するとして成熟 half-life を設定した。

$\theta_{\text{weight, CL}}$ 、 $\theta_{\text{weight, V}_C}$ 、 $\theta_{\text{weight, Q}}$ 、 $\theta_{\text{weight, V}_P}$ ：それぞれ CL、 V_C 、Q、 V_P に対する体重の影響の allometric scaling 指数の推定値

CL：線形クリアランス、 V_C ：中心コンパートメントの分布容積、Q：分布クリアランス、 V_P ：末梢コンパートメントの分布容積

(2) パラメータ変動要因^{27, 28)}

成人及び青年 HoFH 患者における母集団薬物動態解析の結果、体重が 74.1kg の HoFH 患者におけるクリアランスは 95.0mL/day と推定された。推定される定常状態の分布容積は約 4.7L であり、本剤は主

に血管系に分布することが示された。体重は線形クリアランスと分布容積に対する共変量、ベースラインの ANGPTL3 及び疾患の状態は V_{max} に対する共変量であることが明らかになったが、これらの共変量の影響は限られており、いずれもエビナクマブの曝露量に臨床的意義のある影響を及ぼすことはないと予想された。人種、年齢、スタチン又は LDL アフェレシスの併用も曝露量に対して影響は及ぼさなかった。

4. 吸収

(1) バイオアベイラビリティ (外国人データ) ²⁷⁾

該当資料なし

<参考>

健康被験者に本剤を皮下投与したときのバイオアベイラビリティは 71% と推定された。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考 ²⁹⁾>

一般的に、治療用分子は油溶性で分子量が 400～600Da 未満でなければ、脳への浸透は限られることから、分子量約 150kDa であるエビナクマブは、血液脳関門を通過する可能性は低いと考えられた。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考 ³⁰⁾> 血液－胎盤関門通過性 (ウサギ)

胚・胎仔発生試験において、妊娠 NZW ウサギ (20 例/群) に、エビナクマブ (1、5、10、30mg/kg) を、器官形成期間である妊娠 7～19 日目に 3 日ごとに皮下投与 (計 5 回) し、TK を評価した。その結果、10 及び 30mg/kg 投与群の胎仔の血清中エビナクマブ濃度が母動物の血清中濃度以上に上昇していたことから、母動物から胎仔へ移行する可能性が示唆された。なお、ウサギに 1mg/kg を投与したときの曝露量は、ヒトで推定される曝露量 ^a の 2.0×10^{-5} 倍に相当した。

a : HoFH 患者にエビナクマブ 15mg/kg を 4 週に 1 回 (計 6 回) 静脈内投与したときの推定曝露量

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考 ³¹⁻³³⁾>

本剤のヒト乳汁中への移行性、母乳栄養児への影響及び乳汁分泌への影響については不明であるが、ヒト IgG は乳汁中に排出されることが知られている ³¹⁻³³⁾。したがって、本剤が乳汁中に移行する可能性はあるが、公表データにおいて、乳汁中の抗体は新生児及び乳児の循環血中に実質的な量では移行しないことが示唆されている。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

<参考 ³⁴⁾>

本剤と同様のモノクローナル抗体に関する文献データに基づき、脳脊髄液中のエビナクマブ濃度は低い (血漿中濃度の 1000 分の 1 未満) と予想された。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路³⁵⁾

本剤の有効成分であるエビナクマブ（遺伝子組換え）はタンパク質であるため、特定の代謝試験は実施していない。本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造したヒト化抗 ANGPTL3 モノクローナル抗体であり、ヒトモノクローナル IgG4 抗体として、内因性 IgG と同様に、異化経路を介して小さなペプチド及びアミノ酸に分解されると考えられる。また、本剤はモノクローナル抗体であるため、チトクロム P450 (CYP) による代謝を受けない。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄³⁶⁾

本剤は線形及び非線形経路の双方により排泄される。本剤の排泄は、高濃度では、主に線形の非飽和性タンパク質分解経路を介して行われ、低濃度では非線形の飽和性 ANGPTL3 標的を介して行われる排泄が優勢である。消失半減期は本剤の血清中濃度に依存し、一定ではない。

成人及び青年 HoFH 患者（12 歳以上）を含む母集団薬物動態解析において、HoFH 患者に本剤 15mg/kg を 4 週に 1 回反復静脈内投与したとき、定常状態での最終投与後から本剤の濃度が検出下限 (78ng/mL) 未満に低下するまでの平均期間は、約 21 週間と推定された。

（母集団薬物動態解析の解析方法は、「VII. 3. (1) 解析方法」の項参照）

8. トランスポーターに関する情報

本剤はモノクローナル抗体であるため、薬物トランスポーターとの相互作用は予想されなかった。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害

HoFH 患者における血中濃度（反復投与、外国人データを含む、R1500-CL-1629 試験、R1500-CL-1719 試験）³⁷⁾

腎機能障害がエビナクマブの薬物動態に及ぼす影響を評価するための臨床試験は実施していない。成人及び青年 HoFH 患者（12 歳以上）を対象とした国際共同第 III 相試験（R1500-CL-1629 試験、R1500-CL-1719 試験）では、軽度の腎機能障害（ $90 > \text{GFR} \geq 60 \text{ mL/min}$ ）又は中等度の腎機能障害（ $60 > \text{GFR} \geq 30 \text{ mL/min}$ ）を有する患者が含まれていたため、腎機能障害別の血清中総エビナクマブ濃度について検討した。HoFH 患者に本剤 15mg/kg を 4 週に 1 回反復静脈内投与したときの、24 週時の定常状態における血清中トラフ濃度は以下のとおりであった。また、母集団薬物動態解析に基づいて事後的に推定した定常状態での C_{max} 、 C_{trough} 及び AUC_{tau} は、腎機能障害患者と腎機能が正常な患者間で同様であった。

腎機能障害のある HoFH 患者に本剤 15mg/kg を 4 週に 1 回反復静脈内投与したときの定常状態における血清中総エビナクマブ濃度 (R1500-CL-1629 試験、R1500-CL-1719 試験)

薬物動態パラメータ	正常 (GFR \geq 90mL/min) (N=45)	軽度腎機能障害 (90>GFR \geq 60mL/min) (N=13)	中等度腎機能障害 (60>GFR \geq 30mL/min) (N=2)
血清中総エビナクマブ濃度 (mg/L)	242 \pm 105	254 \pm 151	210 \pm 48.8

平均値 \pm 標準偏差

C_{max} : 最高血中濃度、C_{trough} : 血漿中トラフ濃度、AUC_{tau} : 投与間隔ごとの血中濃度-時間曲線下面積

(2) 小児

小児 HoFH 患者における血中濃度 (反復投与、外国人データを含む、母集団薬物動態解析)¹⁹⁾

小児 HoFH 患者 (5~11 歳) の母集団薬物動態解析において、本剤 15mg/kg を 4 週に 1 回静脈内投与したときの定常状態における薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

小児 HoFH 患者に本剤 15mg/kg を 4 週に 1 回反復静脈内投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ (母集団薬物動態解析)

薬物動態パラメータ	C _{min} (mg/L)	C _{max} (mg/L)	C _{avg} (mg/L)	AUC _{tau} (mg \cdot day/L)
定常状態 (N=20)	174 \pm 74.1	444 \pm 111	257 \pm 86.4	7187 \pm 2419

平均値 \pm 標準偏差

C_{min} : 最低血中濃度、C_{max} : 最高血中濃度、C_{avg} : 平均血中濃度、AUC_{tau} : 投与間隔ごとの血中濃度-時間曲線下面積
(母集団薬物動態解析の解析方法は、「VII. 3. (1) 解析方法」の項参照)

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

エビナクマブはモノクローナル抗体であるため、過敏性反応（重篤な症状を含む）が発現する可能性がある。エビナクマブには、アナフィラキシー及びインフュージョンリアクション（注入部位その痒感等）を含む過敏性反応が報告されている。重篤な過敏性反応の徴候や症状が現れた場合は、エビナクマブ投与を中止して標準治療を行い、徴候と症状が消失するまで経過を観察する。エビナクマブの企業中核データシート（CCDS）に基づき、患者の安全性を考慮して禁忌を設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

投与中は血中脂質値を定期的に検査し、本剤に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。

（解説）

臨床試験では本薬投与により十分な有効性が認められない症例も一定数認められているため本薬投与により有効性が認められない場合は、漫然と投与を継続すべきでないことから、本薬の投与中は血中脂質値を定期的に検査し、本薬に対する反応が認められない場合には投与を中止するよう注意喚起する必要がある。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後少なくとも5ヵ月間は、適切な避妊法を用いるように指導すること。[9.5、15.2 参照]

(解説)

ヒト IgG 抗体は胎盤関門を通過することが知られているため、エビナクマブは母体から発育中の胎児に移行する可能性がある。エビナクマブを用いた臨床試験では妊娠が5件報告されたが、合併症及び胚・胎児毒性は認められず、健康な満期乳児が出産された。エビナクマブを妊婦に投与した場合、胎児に有害となる可能性があるため、臨床的利益が潜在的リスクを上回らない限り、妊娠中の女性や有効な方法で避妊を行っていない妊娠可能な女性への投与は推奨されない。

HoFH 患者にエビナクマブ 15 mg/kg を4週に1回反復静脈内投与した場合、PopPK 解析結果では定常状態で最終投与した後にエビナクマブの全身濃度が定量下限値を下回る濃度に低下するまで約19週間かかると推定される。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ウサギを用いた生殖発生毒性試験において胎児の奇形が認められており、母動物の血中脂質濃度の減少に起因した影響と考えられている。なお、妊娠中のウサギでは本剤の薬理作用に対して感受性が高く、当該所見のヒトへの外挿性は低いと考えられる。ヒト IgG は胎盤を通過することが知られている。[9.4、15.2 参照]

(解説)

エビナクマブを妊婦に投与したデータは限られている。動物生殖試験では、妊娠中のウサギの器官形成期（妊娠7日目から19日目まで）にエビナクマブを3日に1回30 mg/kg までの用量で皮下投与した。母体毒性（早期新生児死亡、胎児喪失及び/又は早産）は全ての用量で、胎児所見（軟組織及び骨格奇形）は最低用量（1 mg/kg）以外の全ての用量で認められた。ウサギの妊娠期間中に測定された平均全身曝露量は、ヒト最高推奨用量である15 mg/kg Q4W で測定された値を下回った。ウサギの脂質プロファイルはヒトと大きく異なる（特に妊娠中）ため、これら結果の臨床的意義は不明である。

エビナクマブを妊娠6日目から18日目までラット器官形成期に3日に1回、100 mg/kg までの用量で皮下投与した場合、胚・胎児発育に影響は認められなかった。ラットの妊娠期間中に測定された平均全身曝露量は、ヒト最高推奨用量（15 mg/kg Q4W）で測定された値を下回った。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は不明である。ヒト IgG は乳汁中に移行することが知られている。

(解説)

エビナクマブがヒト乳汁中に移行する場合、乳児消化管における局所曝露及び乳児における潜在的な限定的曝露の影響がどんなものであるかは不明である。

(7) 小児等

9.7 小児等

新生児、乳児、5歳未満又は体重 15kg 未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.2 参照]

(解説)

5歳未満又は体重 15 kg 未満の幼児はエビナクマブの臨床試験に組み入れていない。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction (4.8%)

アナフィラキシー、注入部位そう痒感を含む infusion reaction があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、注入速度の減速、投与の中断又は中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

CL-1629 試験及び CL-17100 試験において、infusion reaction は、エビナクマブ IV 投与量群 84 例中 4 例 (4.8%) で報告された。2 例以上報告された TEAE は、注入部位そう痒感であった (84 例中 2 例 (2.4%))。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1～10%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症	上咽頭炎	
神経系障害		浮動性めまい
呼吸器、胸郭および縦隔障害		鼻漏
胃腸障害		悪心、腹痛、便秘
筋骨格系および結合組織障害		背部痛
一般・全身障害および投与部位の状態		インフルエンザ様疾患

(解説)

CL-1629 試験及び CL-17100 試験において、エビナクマブ IV 全投与量群 84 例中 9 例 (10.7%) に治験薬関連性 TEAE が認められた。2 例以上報告された TEAE は、注入部位そう痒感及び上咽頭炎 (84 例中各 2 例 (2.4%)) であった。

副作用発現頻度一覧等

国際共同第Ⅲ相試験 (R1500-CL-1629 試験)【二重盲検投与期間】の治験薬と関連がある有害事象の発現状況

	エビナクマブ 15mg/kg (N=44)
器官別大分類／基本語	発現症例数 (%)
治験薬との関連がある有害事象	5 (11.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (6.8%)
注入部位そう痒感	2 (4.5%)
発熱	1 (2.3%)
感染症および寄生虫症	2 (4.5%)
上咽頭炎	2 (4.5%)
胃腸炎	1 (2.3%)

MedDRA (Version 22.0)

	エビナクマブ 15mg/kg (N=44)
器官別大分類／基本語	発現症例数 (%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.3%)
筋力低下	1 (2.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (4.5%)
鼻出血	1 (2.3%)
上気道の炎症	1 (2.3%)
血管障害	1 (2.3%)
血管痛	1 (2.3%)

国際共同第Ⅲ相試験 (R1500-CL-1629 試験)【非盲検投与期間】の治験薬と関連がある有害事象の発現状況

	エビナクマブ 15mg/kg (N=44)
器官別大分類／基本語	発現症例数 (%)
治験薬との関連がある有害事象	3 (6.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.3%)
無力症	1 (2.3%)
免疫系障害	1 (2.3%)
薬物過敏症	1 (2.3%)

MedDRA (Version 22.0)

	エビナクマブ 15mg/kg (N=44)
器官別大分類／基本語	発現症例数 (%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.3%)
注入に伴う反応	1 (2.3%)
代謝および栄養障害	1 (2.3%)
2型糖尿病	1 (2.3%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.3%)
筋痙縮	1 (2.3%)

海外第Ⅰb/Ⅲ相小児試験 (R1500-CL-17100 試験)【パートBとパートCの併合集団】の治験薬と関連がある有害事象の発現状況

	エビナクマブ 15mg/kg (N=20)
器官別大分類／基本語	発現症例数 (%)
治験薬との関連がある有害事象	3 (15.0%)
胃腸障害	1 (5.0%)
腹痛	1 (5.0%)
悪心	1 (5.0%)

MedDRA (Version 24.0)

	エビナクマブ 15mg/kg (N=20)
器官別大分類／基本語	発現症例数 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.0%)
疲労	1 (5.0%)
皮膚および皮下組織障害	1 (5.0%)
発疹	1 (5.0%)
接触皮膚炎	1 (5.0%)

海外第Ⅰb/Ⅲ相小児試験 (R1500-CL-17100 試験)【パートA】の治験薬と関連がある有害事象の発現状況

	エビナクマブ 15mg/kg (N=6)
器官別大分類／基本語	発現症例数 (%)
治験薬との関連がある有害事象	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%)

MedDRA (Version 24.0)

国際共同第Ⅲ相長期継続試験（R1500-CL-1719 試験）の治験薬と関連がある有害事象の発現状況

器官別大分類／基本語	エビナクマブ群 (N=116)		
	新規投与群 (N=46)	継続投与群 (N=70)	
発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)
治験薬との関連がある有害事象	10 (8.6%)	4 (8.7%)	6 (8.6%)
胃腸障害	1 (0.9%)	0	1 (1.4%)
口腔内色素沈着	1 (0.9%)	0	1 (1.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (3.4%)	3 (6.5%)	1 (1.4%)
無力症	2 (1.7%)	1 (2.2%)	1 (1.4%)
熱感	1 (0.9%)	1 (2.2%)	0
注入部位紅斑	1 (0.9%)	1 (2.2%)	0
肝胆道系障害	1 (0.9%)	0	1 (1.4%)
肝機能異常	1 (0.9%)	0	1 (1.4%)
感染症および寄生虫症	1 (0.9%)	0	1 (1.4%)
上気道感染	1 (0.9%)	0	1 (1.4%)
臨床検査	2 (1.7%)	1 (2.2%)	1 (1.4%)
血中ブドウ糖減少	1 (0.9%)	1 (2.2%)	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.9%)	0	1 (1.4%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.9%)	1 (2.2%)	0
筋痙縮	1 (0.9%)	1 (2.2%)	0
神経系障害	3 (2.6%)	1 (2.2%)	2 (2.9%)
頭痛	2 (1.7%)	1 (2.2%)	1 (1.4%)
感覚鈍麻	1 (0.9%)	0	1 (1.4%)
錯感覚	1 (0.9%)	1 (2.2%)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (1.7%)	2 (4.3%)	0
ざ瘡	1 (0.9%)	1 (2.2%)	0
そう痒症	1 (0.9%)	1 (2.2%)	0
顔面腫脹	1 (0.9%)	1 (2.2%)	0

MedDRA (Version 22.0)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 無菌操作により本剤のバイアルから必要量を抜き取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液の点滴バッグ内に注入する。点滴バッグを静かに転倒混和し、希釈液の最終濃度を0.5～20mg/mLとする。点滴バッグは振とうしないこと。

14.1.2 調製後は速やかに使用すること。希釈液を保存する場合、冷蔵（2～8℃）保存では調製から24時間以内、室温（最高25℃）保存では調製から6時間以内に投与を完了すること。希釈液を冷蔵（2～8℃）保存した場合は、室温（最高25℃）に戻してから投与すること。希釈液を凍結させないこと。

14.1.3 本剤のバイアルは1回使い切りであり、保存剤を含まない。開封後は速やかに希釈し、残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与前に濁りや変色、不溶性微粒子がないことを目視により確認し、濁り、変色又は不溶性微粒子が認められる場合は使用しないこと。

14.2.2 本剤は、無菌のインラインフィルター又はアドオン式の0.2～5ミクロンのフィルターを含む点滴ラインを使用して点滴静注するものとし、IVプッシュ法又は急速静注で投与しないこと。

14.2.3 本剤と他の薬剤を混合しないこと。また、同じ点滴ラインを用いて他の薬剤と同時に投与しないこと。

（解説）

14.1.1 使用中の安定性と細菌増殖データを含む適合性試験の結果は、エビナクマブ投与液調製とそのIV投与を支持するものである。

14.1.2 使用中の安定性と細菌増殖データを含む適合性試験の結果は、エビナクマブ投与液調製とそのIV投与を支持するものである。

14.1.3 本剤は単回使用品であり、防腐剤は配合されていない。

14.2.1 本剤は目に見える粒子状物質を含有せず、無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液でなければならない。

14.2.2 エビナクマブは、HoFH患者に1時間をかけてIV点滴投与した場合、その濃度は注入終了時点でピークに到達する。HoFH患者に15 mg/kgをIVでQ4W投与した場合の定常時平均推定 C_{max} は89 mg/Lである。使用中の安定性と細菌増殖データを含む適合性試験の結果は、エビナクマブ投与液調製とそのIV投与を支持するものである。

14.2.3 本剤と他剤の注入ライン中での相互作用の可能性に関しては、評価が行われていないため、この注意書きを追加した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

12歳以上のホモ接合体家族性高コレステロール血症（以下、「HoFH」）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相長期投与試験において、1.7%（2/116例）に本剤に対する抗薬物抗体が認められた。5歳以上11歳以下のHoFH患者を対象とした海外第Ⅰb/Ⅲ相試験において、5%（1/20例）に本剤に対する抗薬物抗体が認められた。

（解説）

エビナクマブを投与した試験において、治療中に発生したADA（通常、低力価）が低頻度で検出されたが、これら患者では、エビナクマブの安全性、有効性、濃度に対する明らかな影響は認められなかった。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

妊娠ウサギに妊娠7日目から19日目まで本剤を1、5、10、30mg/kgの用量で3日に1回皮下投与した。すべての用量で流産・血中脂質濃度の減少等の母動物毒性が認められ、胚胎児の生存率低下・胎児の外表及び軟組織の奇形等の胎児の所見は最低用量（1mg/kg）を除くすべての用量で認められた。ウサギに本剤1mg/kgを投与した曝露量の平均は、ヒトでの最高推奨用量である本剤15mg/kgを4週に1回投与した場合の 2.0×10^{-5} 倍であった。脂質プロファイルはウサギとヒトで大幅に異なる（特に妊娠期間中）ため、これらの結果の臨床的関連性は不明である³⁰⁾。[9.4、9.5参照]

（解説）

妊婦及び妊娠が疑われる女性に対しては、本剤は臨床上の有益性が潜在的危険性を上回る場合に投与すべきである。本剤を妊婦に投与したデータは限られているが、動物実験により生殖毒性が示されている。ヒトIgG抗体は胎盤関門を通過することが知られているため、本剤は母体から胎児に移行する可能性がある。本剤の妊婦に対する投与は、胎児に有害となる可能性がある。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験（ラット、サル）³⁸⁾

エビナクマブの中樞神経系、心血管系及び呼吸器系に対する影響は、反復投与毒性試験で評価した。

SD ラット及びカニクイザルに、エビナクマブを最大 100mg/kg の用量で週 1 回、ラットは 5 週間、サルは 26 週間、静脈内又は皮下投与したところ、中樞神経系^a、心血管系（心拍数、血圧及び心電図）^b及び呼吸器系（1 分あたりの呼吸数及びパルスオキシメトリー）^bにエビナクマブに関連した変化はみられなかった。

a：ラット及びサルで評価 b：サルで評価

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

エビナクマブはモノクローナル抗体であり、急性毒性所見はまれであるため、単回投与毒性試験は実施していない。

(2) 反復投与毒性試験

1) 反復投与毒性試験（ラット、サル）³⁹⁾

動物種	投与期間、回復期間	投与経路	投与量 (mg/kg/回)	無毒性量 (mg/kg/回)	主な所見等
SD ラット (雌雄各群 N=15、 回復用雌雄各群 N=5、TK 用雌雄各群 N=3 又は 9)	週 1 回× 5 週間、 10 週間	静脈内投与	0、10、30、100	100	エビナクマブに関連した有害作用は認められなかった。
		皮下投与	0、100	100	
SD ラット (雌雄各群 N=15、 回復用雌雄各群 N=5、TK 用雌雄各群 N=3 又は 9)	週 1 回× 13 週間、 13 週間	静脈内投与	0、100	100 [3.1 倍] ^a	エビナクマブに関連した有害作用は認められなかった。
		皮下投与	0、10、30、100	100	
カニクイザル (2.6~4.9 歳) (雌雄各群 N=6、 回復用雌雄各群 N=2)	週 1 回× 5 週間、 10 週間	静脈内投与	0、10、30、100	100	エビナクマブに関連した有害作用は認められなかった。
		皮下投与	0、100	100	
カニクイザル (2.4~4.4 歳) (雌雄各群 N=6、 回復用雌雄各群 N=2)	週 1 回× 13 週間、 13 週間	静脈内投与	0、100	100	エビナクマブに関連した有害作用は認められなかった。
		皮下投与	0、10、30、100	100	
カニクイザル (性成熟) (雌雄各群 N=6、 回復用雌雄各群 N=2)	週 1 回× 26 週間、 13 週間	静脈内投与	0、100	100 [18.1 倍] ^a	皮下注射部位の皮下組織に、ごくわずかから軽度で、可逆的なリンパ球浸潤物が認められたが、有害ではないと判断された。エビナクマブに関連した有害作用は認められなかった。
		皮下投与	0、10、30、100	100	

a：ヒト推定曝露量 [HoFH 患者にエビナクマブ 15mg/kg を 4 週に 1 回 (計 6 回) 静脈内投与] との比較

2) 幼若動物を用いた反復投与毒性試験（ラット、ウサギ）⁴⁰⁾

動物種	投与期間、回復期間	投与経路	投与量 (mg/kg/回)	無毒性量 (mg/kg/回)	主な所見等
SD ラット (雌雄各群 N=30、 回復用雌雄各群 N=10、 TK用雌雄各群 N=24)	週 1 回 (出生後 21～ 84 日目) (計 10 回)、 少なくとも 56 日間	静脈内投与	100	100	皮下注射部位に、可逆的な混合細胞浸潤物、線維症、出血が認められたが、有害ではないと判断された。 エビナクマブに関連した有害作用は認められなかった。
		皮下投与	0、30、100	100	
NZW ウサギ (雌雄各群 N=20、 回復用雌雄各群 N=6)	5 日に 1 回 (出生後 21～141 日目) (計 25 回)、 223 日間	静脈内投与	0、30、100、 300	300	エビナクマブに関連した有害作用は認められなかった。

(3) 遺伝毒性試験

エビナクマブはモノクローナル抗体であり、エビナクマブと DNA 及び他の染色体物質との直接相互作用は予想されないため、遺伝毒性試験は実施していない。

(4) がん原性試験

エビナクマブはモノクローナル抗体であり、エビナクマブと DNA 及び他の染色体物質との直接相互作用は予想されないため、がん原性試験は実施していない。

SD ラット及びカニクイザルを用いたエビナクマブの反復投与毒性試験、並びに ANGPTL3 阻害の潜在的な生物学的作用に関する公表文献に基づき、がん原性について科学的根拠の重要度評価を行ったところ、エビナクマブ投与によりがんのリスクは増加しないことが支持された。

(5) 生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ）³⁰⁾

試験の種類	動物種	投与期間、投与経路	投与量 (mg/kg/回)	無毒性量 (mg/kg/回)	主な所見等
受胎能及び着床までの初期胚発生、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能	妊娠 SD ラット (雌各群 N=20、 TK 用雌各群 N=9 又は 4)	毒性及び母動物 TK : 3 日に 1 回 (ペアリング前-2 週間～授乳 21 日目) (計 25 回) 胚・胎仔 TK : 3 日に 1 回 (ペアリング前-2 週間～妊娠 21 日目) (計 17 回)、 皮下投与	0、30、 100	母動物 : 100 胚・胎仔 : 100	母動物 : エビナクマブに関連した有害作用は認められなかった。 胚・胎仔 : エビナクマブに関連した有害作用は認められなかった。
受胎能及び着床までの初期胚発生	NZW ウサギ (雄各群 N=20)	5 日に 1 回 (交配前-40～0 日目、 ペアリング 2 日目、 ペアリング後 1～26 日目) (計 16 回)、 静脈内投与	0、100、 300	雄の親動物 : 確立できず 交配・受胎能 : 300 [11.4 倍] ^a	雄の親動物 : 100mg/kg/回及び 300mg/kg/回の群で、各群 3 匹を抗エビナクマブ抗体に関連した炎症反応による瀕死状態のため早期に安楽死させた。 100mg/kg/回以上の群で、心臓重量の減少、肝臓のグリコーゲン増加と小葉中心空胞化が認められたが、有害ではな

					<p>いと判断された。100mg/kg/回群におけるメサンギウム増殖性糸球体腎炎、300mg/kg/回群における間質性腎炎は有害と判断された。</p> <p>100mg/kg/回以上の群の精液サンプルでエビナクマブが検出された。交配、受胎能、繁殖指数、精子に対してエビナクマブに関連した影響は認められなかった。</p> <p>交配させた未投与雌、胎仔、仔動物： 雌では、検出可能なエビナクマブは認められなかった。 胎仔では、エビナクマブに関連した尾椎の未骨化が生じたが、有害ではないと判断された。 仔動物に催奇形性は認められなかった。</p>
胚・胎児発生	妊娠 SD ラット (雌各群 N=22、TK 用雌各群 N=6)	3 日に 1 回 (妊娠 6~18 日目) (計 5 回)、 皮下投与	0、5、 10、30、 100	母動物： 30 胚・胎仔： 100 [0.2 倍] ^a	母動物： 100mg/kg/回群で、原因不明の早期死亡が 2 匹に認められた。 胚・胎仔： エビナクマブに関連した有害作用は認められなかった。
胚・胎児発生	妊娠 NZW ウサギ (雌各群 N=20)	3 日に 1 回 (妊娠 7~19 日目) (計 5 回)、 皮下投与	0、1、 5、10、 30	母動物： 確立できず 胚・胎仔： 1 [2.0×10 ⁻⁵ 倍] ^a	母動物： 1mg/kg/回以上の群で、エビナクマブに関連した毒性（早期死亡、早産及び/又は流産、一般状態、体重増加、摂餌量に対する影響）が認められた。 胚・胎仔： 5mg/kg/回以上の群で、エビナクマブに関連した体重減少、10mg/kg/回以上の群で、エビナクマブに関連した同腹仔数と生存胎仔数の減少、平均吸収と着床後胚損失の割合の増加が認められた。 5mg/kg/回以上の群で、エビナクマブに関連した前足の屈曲、骨化中手骨数の減少、10mg/kg/回以上の群で、エビナクマブに関連したドーム頭の増加、小さい舌、口蓋裂、脊柱側弯症、頸椎の弓の不完全な骨化、脊柱の弓の不整合が認められた。 胎盤通過性： 妊娠 29 日目時点で、10mg/kg/回以上の群では、胎仔の一部においてエビナクマ

					ブが検出され、血清中エビナクマブ濃度は母動物の血清中濃度以上であった。
--	--	--	--	--	-------------------------------------

a : ヒト推定曝露量 [HoFH 患者にエビナクマブ 15mg/kg を 4 週に 1 回 (計 6 回) 静脈内投与] との比較

(6) 局所刺激性試験 (ラット、サル、ウサギ) ⁴¹⁾

エビナクマブの局所忍容性は、反復投与毒性試験及び幼若動物を用いた試験で評価した。

SD ラット、カニクイザル及び NZW ウサギに、エビナクマブを反復投与して肉眼及び顕微鏡で観察したところ、静脈内注入部位と皮下注射部位のいずれにおいても、エビナクマブに関連した有害な所見はみられなかった。

(7) その他の毒性試験

1) 組織交差反応性試験 (*ex vivo*) ⁴²⁾

正常なヒト、カニクイザル及び SD ラットの組織の凍結切片 (各動物種で 30~34 組織) を用いて、エビナクマブの結合能を測定したところ、評価したいずれの組織においても、エビナクマブが標的及び標的外へ結合する可能性は示されなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：エヴキーザ[®]点滴静注液 345mg 生物由来製品 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：エビナクマブ（遺伝子組換え）

2. 有効期間

有効期間：36 ヶ月

3. 包装状態での貯法

冷蔵（2～8℃）で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避け、2～8℃で保存すること。

20.2 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.3 激しく振とうしないこと。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：「エヴキーザによる治療を開始されるみなさまとご家族の方へ」

「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：該当しない

同効薬：ロミタピドメシル酸塩

7. 国際誕生年月日

2021年2月11日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2024年1月18日

承認番号：30600AMX00011000

薬価基準収載年月日：2024年4月17日

販売開始年月日：2024年4月17日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準記載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算 処理システム用 コード
エブキーザ [®] 点滴静注液 345mg	2189404A1020	2189404A1020	199291501	629929101

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 日本動脈硬化学会（編）：成人家族性高コレステロール血症診療ガイドライン 2022 日本動脈硬化学会，2022.
- 2) 日本小児科学会 日本動脈硬化学会（編）：小児家族性高コレステロール血症診療ガイドライン 2022 日本動脈硬化学会，2022.
- 3) 難病情報センター 特定医療費（指定難病）受給者証所持者数
(<https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/2024/01/koufu20231.pdf> 2024年4月現在) から引用
- 4) 社内資料：R1500-CL-1629 試験／国際共同第Ⅲ相試験（承認年月：2024年1月18日、CTD 2.7.6.2.6）[承認時評価資料]
- 5) 社内資料：R1500-CL-1719 試験／国際共同第Ⅲ相試験（承認年月：2024年1月18日、CTD 2.7.6.2.9）[承認時評価資料]
- 6) 社内資料：R1500-CL-17100 試験／海外第Ⅰb/Ⅲ相試験（承認年月：2024年1月18日、CTD 2.7.6.2.10）[承認時評価資料]
- 7) 社内資料：R1500-HV-1214 試験／海外第Ⅰ相試験（承認年月：2024年1月18日、CTD 2.7.6.2.1）[承認時参考資料]
- 8) 社内資料：R1500-CL-1321 試験／海外第Ⅰ相試験（承認年月：2024年1月18日、CTD 2.7.6.2.3）[承認時参考資料]
- 9) 社内資料：R1500-CL-1642 試験／海外第Ⅰ相試験（承認年月：2024年1月18日、CTD 2.7.6.2.2）[承認時評価資料]
- 10) 社内資料：R1500-CL-1331 試験／海外第Ⅱ相試験（承認年月：2024年1月18日、CTD 2.7.6.2.8）[承認時評価資料]
- 11) 社内資料：R1500-CL-1643 試験／海外第Ⅱ相試験（承認年月：2024年1月18日、CTD 2.7.6.2.4）[承認時評価資料]
- 12) 社内資料：R1500-HTG-1522 試験／海外第Ⅱ相試験（承認年月：2024年1月18日、CTD 2.7.6.2.11）[承認時参考資料]
- 13) 社内資料：臨床試験における薬力学に関する結果（承認年月：2024年1月18日、CTD 2.7.2.3.2）
- 14) 社内資料：免疫原性（承認年月：2024年1月18日、CTD 2.7.2.4.1.2）
- 15) 社内資料：用法・用量の根拠（承認年月：2024年1月18日、CTD 2.7.2.1.7）
- 16) 社内資料：効力を裏付ける試験（承認年月：2024年1月18日、CTD 2.6.2）
- 17) 社内資料：*in vitro* 薬理試験（承認年月：2024年1月18日、CTD 2.6.2.3.1）
- 18) 社内資料：*in vivo* 薬理試験（承認年月：2024年1月18日、CTD 2.6.2.3.2）
- 19) 社内資料：母集団 PK 試験報告書（承認年月：2024年1月18日、CTD 2.7.2.2.4.2）
- 20) 社内資料：R1500-CL-1642 試験／海外第Ⅰ相試験における薬物動態（承認年月：2024年1月18日、CTD 2.7.2.3.1.6.3）[承認時評価資料]
- 21) Brill V, et al.: *Neurology*. 2021; 96 (6) : e853-65. (PMID: 33219142)
- 22) Heo YA.: *Drugs*. 2022; 82 (3) : 341-8. (PMID : 35179720)
- 23) Abuqayyas L, et al.: *AAPS J*. 2012; 14 (3) : 445-55. (PMID : 22528507)
- 24) Pastuskovas CV, et al.: *Mol Cancer Ther*. 2012; 11 (3) : 752-62. (PMID : 22222630)
- 25) 社内資料：母集団 PK 試験報告書（承認年月：2024年1月18日、CTD 2.7.2.2.4.1）
- 26) 社内資料：母集団 PK/PD シミュレーション報告書
- 27) 社内資料：母集団 PK 試験報告書（承認年月：2024年1月18日、CTD 2.7.2.3.1.2）
- 28) 社内資料：母集団 PK 試験報告書（承認年月：2024年1月18日、CTD 2.7.2.3.1.6）
- 29) Jones AR, et al.: *Pharm Res*. 2007; 24 (9) : 1759-71. (PMID : 17619996)
- 30) 社内資料：生殖発生毒性試験（承認年月：2024年1月18日、CTD 2.6.6.6）
- 31) Czosnykowska-Lukacka M, et al.: *Front Pediatr*. 2020; 8: 428. (PMID: 32850542)
- 32) Matro R, et al.: *Gastroenterology*. 2018; 155 (3) : 696-704. (PMID : 29857090)
- 33) LaHue SC, et al.: *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020; 7 (4) : e769. (PMID : 32461351)
- 34) Tabrizi M, et al.: *AAPS J*. 2010; 12 (1) : 33-43. (PMID : 19924542)

- 35) 社内資料：代謝（承認年月：2024年1月18日、CTD 2.6.4.5)
- 36) 社内資料：母集団 PK 試験報告書（承認年月：2024年1月18日、CTD 2.7.2.3.1.3)
- 37) 社内資料：母集団 PK 試験報告書（承認年月：2024年1月18日、CTD 2.7.2.3.1.6.6)
- 38) 社内資料：安全性薬理試験（承認年月：2024年1月18日、CTD 2.6.2.5.1)
- 39) 社内資料：反復投与毒性試験（承認年月：2024年1月18日、CTD 2.6.6.3)
- 40) 社内資料：幼若動物を用いた試験（承認年月：2024年1月18日、CTD 2.6.6.7)
- 41) 社内資料：局所刺激性試験（承認年月：2024年1月18日、CTD 2.6.6.8)
- 42) 社内資料：組織交差反応性試験（承認年月：2024年1月18日、CTD 2.6.6.9.1)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、米国で「HoFHの成人及び12歳以上の小児患者に対するその他のLDL-C低下療法の補助療法」を適応として、2021年2月11日に最初の承認を取得し、その後、5歳以上12歳未満の患者に適応を拡大するための生物製剤承認一部変更申請（sBLA）を行い、「HoFHの成人及び5歳以上の小児患者に対するその他のLDL-C低下剤の補助療法」として、2023年3月21日に承認を取得した。欧州及び英国では「HoFHの成人および12歳以上の青少年患者に対する食事療法およびその他のLDL-C低下療法の補助療法」を適応として欧州では2021年6月17日に承認を取得し、英国では2022年8月26日に承認を取得した。

なお、本邦におけるエヴキーザの効能又は効果、効能又は効果に関連する注意、用法及び用量、用法及び用量に関連する注意は以下のとおりである。

4. 効能又は効果

ホモ接合体家族性高コレステロール血症

5. 効能又は効果に関連する注意

HMG-CoA還元酵素阻害剤で効果不十分又は忍容性が不良な場合に本剤投与の要否を検討すること。

6. 用法及び用量

通常、エビナクマブ（遺伝子組換え）として15mg/kgを4週に1回、60分以上かけて点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

HMG-CoA還元酵素阻害剤等による治療が適さない場合を除き、他の脂質低下療法と併用すること。

海外における承認状況（2024年4月時点）

国名	米国
販売者名	Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
剤形・規格	EVKKEEZA 345mg/2.3mL(150mg/mL)/バイアル 1,200mg/8mL(150mg/mL)/バイアル
承認年月	2021年2月11日
効能又は効果	EVKKEEZAはANGPTL3（アンジオポエチン様蛋白3）阻害薬で、ホモ接合体家族性高コレステロール血症（HoFH）の成人及び5歳以上の小児患者に対するその他の低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）低下療法の補助としての使用を適応とする。
用法及び用量	<ul style="list-style-type: none">推奨用量は15mg/kg、月1回（4週に1回）点滴静注。点滴静注液の調製方法については処方情報全文を参照。希釈溶液を、ライン内又は追加滅菌フィルター（0.2～5μm）装着静注ラインを使用し、60分かけて点滴静注する。本薬を他剤と混合したり、同じ静注ラインで他剤と同時に投与したりしないこと。患者に何らかの副作用徴候（インフュージョンリアクション、過敏症反応を含む）が発現した場合は、点滴速度を遅らせたり、投与を中断又は中止する。

国名	欧州／英国
販売者名	Ultragenyx UK
剤形・規格	Evkeeza 345mg/2.3mL(150mg/mL)/バイアル 1,200mg/8mL(150mg/mL) /バイアル
承認年月	2021年6月17日（欧州）、2022年8月26日（英国）
効能又は効果	Evkeezaは、ホモ接合体家族性高コレステロール血症（HoFH）の成人及び12歳以上の青少年患者に対する食事療法及びその他の低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）低下療法の補助として用いる。

用法及び用量	<p>患者に対しては、エビナクマブ投与開始前に最善のLDL-C低下療法を施行すること。エビナクマブ投与は、脂質障害治療の経験豊富な医師が開始しモニタリングすること。</p> <p>用量 推奨用量としては、15mg/kgを月1回（4週に1回）、60分かけて点滴静注する。投与を忘れた場合は可及的速やかに投与し、その後の投与は最終投与日から月1回とする。患者に何らかの副作用徴候（注入関連症状を含む）が発現した場合は、点滴速度を遅らせた後、投与を中断又は中止する。</p> <p>Evkeezaは、リポ蛋白アフェレシスの施行に関わらず投与できる。</p> <p>高齢者 高齢患者に対する用量調節は必要ない。</p> <p>腎機能障害 腎機能障害患者に対する用量調節は必要ない。</p> <p>肝機能障害 肝機能障害患者に対する用量調節は必要ない。</p> <p>小児集団 12～17歳の小児患者に対する用量調節は必要ない。12歳未満の小児における本薬の安全性と有効性は確立されておらず、データが得られていない。</p> <p>投与方法 本薬は点滴静注専用である。</p> <p>投与</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 溶液を冷蔵した場合は、投与前に室温に戻すこと（25℃以下）。 ・ 本薬は、0.2～5μmの滅菌ライン内又は追加フィルターを装着した静注ラインを使用し、60分かけて点滴静注すること。本薬を静脈内注射したり、ボラス投与したりしないこと。 ・ 本薬を他剤と混合したり、同じ静注ラインで他剤と同時に投与したりしないこと。 <p>患者に何らかの副作用徴候（注入関連症状を含む）が発現した場合は、点滴速度を遅らせた後、投与を中断又は中止する。</p>
--------	--

2. 海外における臨床支援情報

<妊婦への投与に関する情報>

本邦における妊婦、授乳婦及び生殖能を有する者の記載は以下のとおりであり、米国、欧州及び英国とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ウサギを用いた生殖発生毒性試験において胎児の奇形が認められており、母動物の血中脂質濃度の減少に起因した影響と考えられている。なお、妊娠中のウサギでは本剤の薬理作用に対して感受性が高く、当該所見のヒトへの外挿性は低いと考えられる。ヒトIgGは胎盤を通過することが知られている。[9.4、15.2 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は不明である。ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている。

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後少なくとも5ヵ月間は、適切な避妊法を用いるように指導すること。[9.5、15.2 参照]

米国添付文書における妊婦・授乳婦及び生殖能を有する者の記載は以下のとおりである。

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on data from animal reproduction studies, EVKKEZA may cause fetal harm when administered to pregnant patients. Available human data are insufficient to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes.

Evinacumab-dgnb is a human IgG4 monoclonal antibody [see Description (1)], and human IgG is known to cross the placental barrier; therefore, evinacumab-dgnb has the potential to be transmitted from the mother to the developing fetus.

Subcutaneous administration of evinacumab-dgnb to pregnant rabbits during the period of organogenesis resulted in fetal malformations (domed head, hydrocephalus, and flexed limbs) at doses below the maximum recommended human dose (MRHD). No adverse embryofetal effects were observed with subcutaneous administration of evinacumab-dgnb to pregnant rats during the period of organogenesis at doses below the MRHD. Measurable evinacumab-dgnb serum concentrations were observed in fetal rabbit and rat sera at birth, indicating that evinacumab-dgnb, like other IgG antibodies, crosses the placental barrier (*see Data*). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population are unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

If a patient becomes pregnant while receiving EVKKEEZA, healthcare providers should report EVKKEEZA exposure by calling 1-833-385-3392.

Data

Animal Data

In an embryo-fetal development study in pregnant rabbits, evinacumab-dgnb was administered subcutaneously at doses of 1, 5, 10 and 30 mg/kg every 3 days (Q3D) during the period of organogenesis from gestation day 7 to day 19. Evinacumab-dgnb was teratogenic in rabbits, causing domed head, dilation of the lateral and third ventricles of the brain, and flexed fore/hind paws at maternal evinacumab-dgnb exposures below human exposure at the MRHD of 15 mg/kg every 4 weeks, based on AUC. Other fetal malformations, consisting of irregular and abnormal ossification in the skull, palate, and metacarpal, and enlarged anterior and/or posterior fontanelles occurred and were consistent with significant maternal toxicity (including early deaths due to abortion and premature delivery at all doses, reduction in maternal body weight gains, and reduced maternal food consumption). Increased incidences of post-implantation losses, resorptions (total, early, and late), and decreased fetal body weight were also consistent with maternal toxicity. Evinacumab-dgnb was present in the sera of fetuses born from mothers at 10 and 30 mg/kg/Q3D at levels higher than in maternal serum.

In an embryo-fetal development study in pregnant rats, evinacumab-dgnb was administered subcutaneously at doses of 5, 10, 30 and 100 mg/kg/Q3D during the period of organogenesis from gestation day 6 to day 18. Maternal exposures to evinacumab-dgnb were below the human exposure measured at the MRHD. Evinacumab-dgnb resulted in unexplained maternal deaths at 100 mg/kg/Q3D. Evinacumab-dgnb crossed the placenta and was present at ratios ($C_{\text{Fetal}}/C_{\text{Maternal}}$) ranging from 0.42 to 0.65. No adverse effects on embryofetal development were observed at any dose.

In a combined fertility, embryofetal, and pre- and postnatal development study, female rats were administered evinacumab-dgnb via subcutaneous injection at doses of 30 and 100 mg/kg/Q3D beginning 2 weeks prior to mating and continuing to gestation day 21 or lactation day 21. Mean maternal systemic exposures were below the human exposure at the MRHD throughout the study. No maternal or developmental toxicity was observed.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of evinacumab-dgnb in human milk or animal milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Maternal IgG is known to be present in human milk. The effects of local gastrointestinal exposure and limited systemic exposure in the breastfed infant to evinacumab-dgnb are unknown. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for EVKKEEZA and any potential adverse effects on the breastfed infant from EVKKEEZA or from the underlying maternal condition.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

Consider pregnancy testing in patients who may become pregnant prior to starting treatment with EVKKEEZA [*see Warnings and Precautions (5.2) and Use in Specific Populations (8.1)*].

Contraception

Females

Based on animal studies, EVKKEEZA may cause fetal harm when administered to pregnant patients [*see Use in Specific Populations (8.1)*]. Patients who may become pregnant should use effective contraception during treatment with EVKKEEZA and for at least 5 months following the last dosage of EVKKEEZA.

(2023年3月)

欧州添付文書における妊婦・授乳婦及び生殖能を有する者の記載は以下のとおりである。

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential should use effective contraception during treatment with evinacumab and for at least 5 months after the last dose of evinacumab.

Pregnancy

There is a limited amount of data from the use of evinacumab in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Human IgG antibodies are known to cross the placenta barrier; therefore, evinacumab has the potential to be transmitted from the mother to the developing foetus. Evinacumab may cause foetal harm when administered to a pregnant woman and it is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using effective contraception unless the expected benefit to the patient outweighs the potential risk to the foetus.

Breast-feeding

It is unknown whether evinacumab is excreted in human milk. Human IgGs are known to be excreted in breast milk during the first few days after birth, which decrease to low concentrations soon afterwards; consequently, a risk to the breast-fed infant cannot be excluded during this short period.

Afterwards, Evkeeza could be used during breast-feeding if clinically needed.

Fertility

No human data on the effect of evinacumab on fertility are available. Animal studies do not indicate harmful effects with respect to male and female fertility (see section 5.3).

(2024年1月)

<小児等への投与に関する情報>

本邦における小児の記載は以下のとおりであり、米国、欧州及び英国とは異なる。

9.7 小児等

新生児、乳児、5歳未満又は体重15kg未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

[16.6.2参照]

米国添付文書における小児の記載は以下のとおりである。

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of EVKEEZA as an adjunct to other LDL-C-lowering therapies for the treatment of HoFH have been established in pediatric patients aged 5 years and older. Use of EVKEEZA for this indication is supported by evidence from adequate and well-controlled trials in adults with additional efficacy and safety data in pediatric patients aged 5 years and older [see *Adverse Reactions (6.1) and Clinical Studies (14)*]. The safety profile of EVKEEZA in pediatric patients aged 5 to 11 years was similar to the safety profile in adults and pediatric patients aged 12 years and older, with the additional adverse reaction of fatigue.

(2023年3月)

欧州添付文書における小児の記載は以下のとおりである。

4.2 Posology and method of administration

Paediatric population

No dose adjustment is required for paediatric patients aged 12 to 17 years (see sections 4.8, 5.1 and 5.2). The safety and efficacy of Evkeeza in children aged less than 12 years have not been established. No data are available.

(2024年1月)

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

- ・医療従事者向け資料：適正使用ガイド
- ・患者向け資料：「エブキーザによる治療を開始されるみなさまとご家族の方へ」

Ultragenyx Japan 株式会社

MRCP-UX858-00460