

市販直後調査

令和6年4月～令和6年10月

総合製品情報概要

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

薬価基準収載

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345mg

Evkeeza[®] for Intravenous Infusion

新発売

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

本冊子で使用している主な略語

| 略語 | 英語 | 日本語 |
|--------------------|---|--------------------------|
| ANGPTL3 | Angiopoietin-like 3 | アンジオポエチン様タンパク質3 |
| Apo B | Apolipoprotein B | アポリポタンパクB |
| <i>APOB</i> (gene) | <i>Apolipoprotein B</i> (gene) | <i>APOB</i> 遺伝子 |
| AUC | Area under the concentration-time curve | 血漿中濃度 - 時間曲線下面積 |
| CI | Confidence interval | 信頼区間 |
| C_{max} | Maximum concentration | 最高血中濃度 |
| EU | European Union | 欧州連合 |
| FDA | Food and Drug Administration (US) | 米国食品医薬品局 |
| HDL-C | High-density lipoprotein cholesterol | 高比重リポタンパクコレステロール |
| HoFH | Homozygous familial hypercholesterolemia | ホモ接合体家族性高コレステロール血症 |
| ITT | Intent-to-Treat | 包括解析 |
| IV | Intravenous (ly) | 静脈内 |
| 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 |
| mABs | Monoclonal antibodies | モノクローナル抗体 |
| LS | Least squares | 最小二乗 |
| MMRM | Mixed-model repeated measures | 反復測定混合効果モデル |
| 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 |
| PK | Pharmacokinetic (s) | 薬物動態 |
| SMQ | Standard MedDRA query | MedDRA標準検索式 |
| TC | Total cholesterol | 総コレステロール |
| TG | Triglyceride | トリグリセリド |
| VLDL | Very low-density lipoprotein | 超低比重リポタンパク |

イタリック表記は遺伝子表記であることを示す

目次

| | |
|--|----|
| 開発の経緯 | 4 |
| 特性 | 5 |
| 製品情報(ドラッグインフォメーション) | 6 |
| 臨床成績 | 10 |
| 1. 国際共同第Ⅲ相試験(R1500-CL-1629試験) | 10 |
| 2. 国際共同第Ⅲ相長期継続試験(R1500-CL-1719試験) | 22 |
| 3. 海外第Ⅰb/Ⅲ相小児試験(R1500-CL-17100試験)(海外データ) | 30 |
| 薬物動態 | 40 |
| 1. 血中濃度 | 40 |
| 2. 吸収(外国人データを含む母集団薬物動態解析) | 45 |
| 3. 分布(外国人データを含む母集団薬物動態解析) | 45 |
| 4. 代謝 | 45 |
| 5. 排泄(外国人データを含む母集団薬物動態解析) | 45 |
| 6. 特定の背景を有する患者 | 46 |
| 薬効薬理 | 48 |
| 1. 作用機序 | 48 |
| 2. 臨床薬理試験 | 49 |
| 3. 非臨床試験 | 51 |
| 安全性薬理試験及び毒性試験 | 58 |
| 1. 安全性薬理試験(ラット、サル) | 58 |
| 2. 毒性試験 | 58 |
| 有効成分に関する理化学的知見 | 64 |
| 製剤学的事項 | 64 |
| 製剤の安定性 | 64 |
| 取扱い上の注意 | 65 |
| 包装 | 65 |
| 関連情報 | 65 |
| 主要文献 | 66 |
| 製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む) | 67 |

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コレステロール(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⁾、「ホモ接合体家族性高コレステロール血症(HoFH)」を適応症とする、ヒト化抗アンジオポエチン様タンパク質3(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/ケキシン9型(PCSK9)遺伝子、アポリタンパクB(APOB)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)及び血管内皮リパーゼ(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超低比重リポタンパク(VLDL)のプロセッシング及びクリアランスを促し、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Ⅰb/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か月以上5歳未満の小児患者も治療対象とされた。

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3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(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(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(CTD 2.7.6.2.10) [承認時評価資料]

特性

- 1 エヴキーザは、HoFH患者に対する脂質低下薬として開発された、ヒト化抗Angiotensin Like Protein 3 (ANGPTL3) モノクローナル抗体である。(48頁)
- 2 エヴキーザは、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。(48頁)
- 3 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、65例のうち日本人10例) において、エヴキーザはプラセボと比較して有意にLDL-Cを低下させた。(10頁)
 - ・ 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 [最小二乗 (LS) 平均値] は、エヴキーザ群-47.1%、プラセボ群1.9%で、LS平均値の群間差 [95%信頼区間 (CI)] は、-49.0% (-65.0, -33.1) であった。エヴキーザ群では、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 [$p < 0.0001$ 、反復測定混合効果モデル (MMRM)]^{a)}。
- 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、116例のうち日本人11例)^{b)} において、エヴキーザは投与24週後のLDL-Cを低下させた。(22頁)
 - ・ 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 (平均値) 及び絶対変化量 (平均値) は、投与24週後において、エヴキーザ群-43.64%及び-132.0mg/dL (ベースライン時LCL-C: 261.0mg/dL) であった。
- 5 小児HoFH患者 (5歳以上12歳未満) を対象とした海外第Ⅰb/Ⅲ相小児試験 (R1500-CL-17100試験、20例)^{c)} において、エヴキーザは投与24週後のLDL-Cを低下させた。(30頁)
 - ・ 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 (平均値) は、エヴキーザ群-48.3%であった [パターン混合モデル (PMM)]。
- 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。詳細は、電子化された添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照。(7,20,29,38頁)

a: 投与群、層別因子 [LDLアフェレシスの実施 (あり、なし) 及び地域 (日本、日本以外)]、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。

b: 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。

c: 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。

エヴ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。

製品情報(ドラッグインフォメーション)

2024年5月改訂(第3版)の電子化された添付文書に基づき作成

2. 禁忌

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

3. 組成・性状

3.1 組成

| | |
|------|--|
| 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。

3.2 製剤の性状

| | |
|------|-------------------------------|
| 販売名 | エブキーザ [®] 点滴静注液345mg |
| 剤形 | 注射剤(バイアル) |
| 性状 | 無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液 |
| pH | 5.7～6.3 |
| 浸透圧比 | 1.7～2.1 |

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可否を検討すること。

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。

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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。

9.7 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]

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。

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。

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 |

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。

15. その他の注意

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。

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¹⁾。[9.4、9.5参照]

1) 社内資料：生殖発生毒性試験(CTD 2.6.6.6.2.3)

開発の経緯

特性

製品情報
(下ラッグイン
フォームシヨウ)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見／
製剤学的事項

取扱い上の注意／
包装／関連情報

主要文献

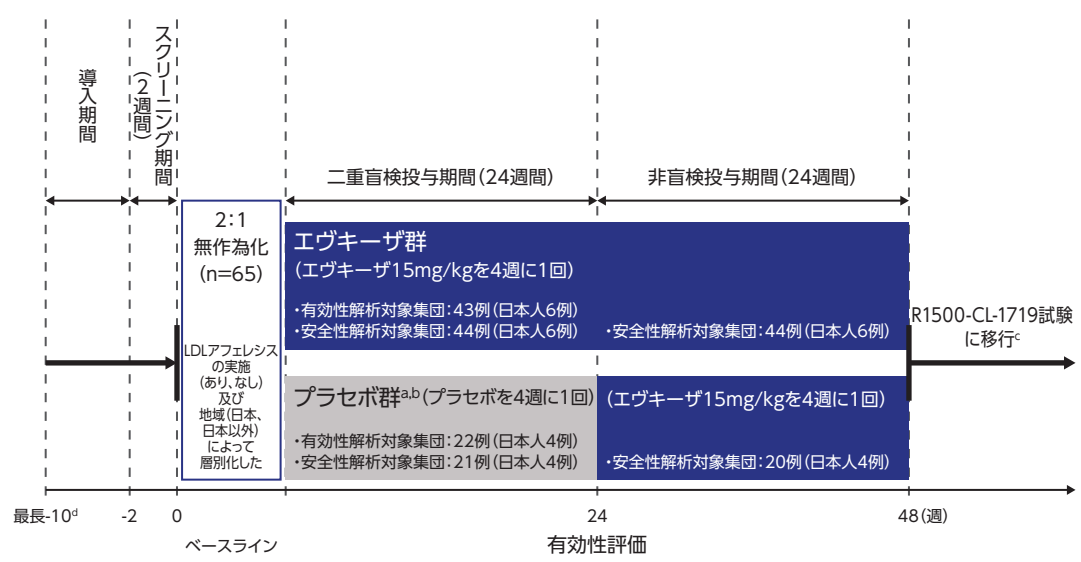
製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

臨床成績

1. 国際共同第Ⅲ相試験 (R1500-CL-1629試験)⁴⁾

4) 社内資料：R1500-CL-1629試験／国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 2.7.6.2.6) [承認時評価資料]

(1) 試験概要

| | |
|--------|---|
| 目的 | HoFH患者におけるエブキーザ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) |
| 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。 ※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> 患者を2：1の割合で、エブキーザ15mg/kgを4週に1回、静脈内投与群(エブキーザ群)、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> 二重盲検投与期間完了後、全患者を非盲検投与期間に移行して、非盲検下でエブキーザ15mg/kgを4週に1回、24週間静脈内投与した。</p> <p>■ R1500-CL-1629試験のデザイン</p>  <p>最長-10^d -2 0 24 48(週)</p> <p>ベースライン 有効性評価</p> <p>2:1 無作為化 (n=65)</p> <p>エブキーザ群 (エブキーザ15mg/kgを4週に1回) ・有効性解析対象集団: 43例(日本人6例) ・安全性解析対象集団: 44例(日本人6例)</p> <p>プラセボ群^{a,b}(プラセボを4週に1回) (エブキーザ15mg/kgを4週に1回) ・有効性解析対象集団: 22例(日本人4例) ・安全性解析対象集団: 21例(日本人4例)</p> <p>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>R1500-CL-1719試験に移行^c</p> <p>a: プラセボ群の1例で、6回投与時に誤ってエブキーザが投与されたため、安全性データはエブキーザ群に含めた。 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。 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。 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> |

併用薬の用法及び用量等の詳細は各製品の電子化された添付文書をご確認ください。

方法(続き)

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

▶遺伝子検査:

◇両低比重リポタンパク受容体(LDLR)対立遺伝子に機能的変異が1つ又は2つ以上確認されている

又は

◇アポリポタンパクB(APOB)遺伝子又はプロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシシ9型(PCSK9)

遺伝子に、ホモ接合体性変異又は複合ヘテロ接合体性変異が確認されている

注:ダブルヘテロ接合体性変異患者、すなわち異なる遺伝子(例:LDLR/PCSK9等)に変異のある患者、及びLDLRアダプタータンパク1(LDLRAP1)遺伝子のホモ接合体性変異のある患者は適格とした。

▶臨床的基準:

◇未治療で、総コレステロール(TC)が500mg/dL超(12.93mmol/L超)かつトリグリセリド(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

・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(Lp)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ヵ月以内に体重が安定していない者

・無作為化前3ヵ月以内に糖尿病と診断された者

・スクリーニング前3ヵ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

評価項目

<有効性評価項目(主要評価項目:検証的な解析項目)>

・ベースラインから投与24週後のLDL-Cの変化率^a

<有効性評価項目(主要な副次評価項目)>

・ベースラインから投与24週後のアポリポタンパクB(Apo B)の変化率、非高比重リポタンパクコレステロール(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

<有効性評価項目(その他の副次評価項目)>

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

<安全性評価項目>

有害事象 等

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。

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]。

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]。

解析計画

<有効性評価項目>

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 [Intent-to-Treat] 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)。

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LDLR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。

副次評価項目の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。

本試験では、主要評価項目及び主要な副次評価項目全体の第1種の過誤率を0.05に制御するため、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。

<安全性評価項目>

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。

a: LDLR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と定義した。

(2) 患者背景

■ 患者背景 (ITT集団)

| | エブキーザ群 (N=43) | プラセボ群 (N=22) | 全体集団 (N=65) |
|--------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| 年齢、歳 | | | |
| 平均値±標準偏差 | 44.3±16.78 | 36.7±11.52 | 41.7±15.54 |
| 中央値(最小値, 最大値) | 41.0(15, 75) | 39.5(12, 55) | 41.0(12, 75) |
| 年齢層、n(%) | | | |
| 12歳以上65歳未満 | 35(81.4) | 22(100) | 57(87.7) |
| 65歳以上 | 8(18.6) | 0 | 8(12.3) |
| 性別、n(%) | | | |
| 男性 | 19(44.2) | 11(50.0) | 30(46.2) |
| 女性 | 24(55.8) | 11(50.0) | 35(53.8) |
| 人種、n(%) | | | |
| 白人 | 31(72.1) | 17(77.3) | 48(73.8) |
| 黒人又はアフリカ系アメリカ人 | 2(4.7) | 0 | 2(3.1) |
| アジア人 | 6(14.0) | 4(18.2) | 10(15.4) |
| その他 | 2(4.7) | 1(4.5) | 3(4.6) |
| 報告なし | 2(4.7) | 0 | 2(3.1) |
| 体重、kg | | | |
| 平均値±標準偏差 | 73.3±19.28 | 71.5±23.32 | 72.7±20.57 |
| 中央値(最小値, 最大値) | 71.0(42, 124) | 66.7(48, 151) | 70.0(42, 151) |
| BMI、kg/m ² | | | |
| 平均値±標準偏差 | 26.1±5.86 | 24.6±5.69 | 25.6±5.80 |
| 中央値(最小値, 最大値) | 25.5(18, 46) | 23.6(16, 40) | 24.3(16, 46) |
| ベースラインのLDL-C値、mg/dL | | | |
| 平均値±標準偏差 | 259.5±172.40 | 246.5±153.71 | 255.1±165.21 |
| 中央値(最小値, 最大値) | 208.0(46, 907) | 198.5(39, 605) | 202.0(39, 907) |
| ベースラインのLDL-C値、mmol/L | | | |
| 平均値±標準偏差 | 6.7±4.47 | 6.4±3.98 | 6.6±4.28 |
| 中央値(最小値, 最大値) | 5.4(1, 23) | 5.1(1, 16) | 5.2(1, 23) |
| HoFHの遺伝子変異型、n(%) | | | |
| ネガティブ/ネガティブ型変異 ^a あり | 5(11.6) | 7(31.8) | 12(18.5) |
| ネガティブ/ネガティブ型変異 ^a なし | 38(88.4) | 15(68.2) | 53(81.5) |
| ヌル/ヌル型変異 ^b あり | 15(34.9) | 6(27.3) | 21(32.3) |
| ヌル/ヌル型変異 ^b なし | 28(65.1) | 16(72.7) | 44(67.7) |
| 基礎治療としての脂質低下療法、n(%) | | | |
| スタチン | 41(95.3) | 20(90.9) | 61(93.8) |
| エゼチミブ | 33(76.7) | 16(72.7) | 49(75.4) |
| PCSK9阻害薬 | 34(79.1) | 16(72.7) | 50(76.9) |
| ロミタピド | 11(25.6) | 3(13.6) | 14(21.5) |
| LDLアフェレシス | 14(32.6) | 8(36.4) | 22(33.8) |

a: LDLR遺伝子又はLDLRAP1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。

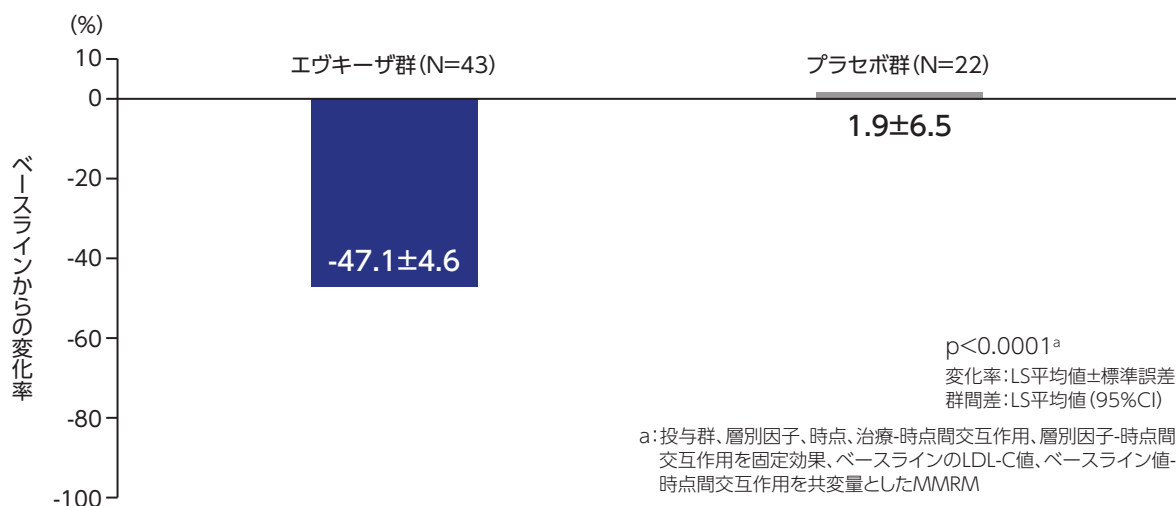
b: LDLR遺伝子又はLDLRAP1遺伝子に変異があり、LDLR活性が15%未満と定義した。

(3)有効性

1) ベースラインから投与24週後のLDL-Cの変化率<主要評価項目>

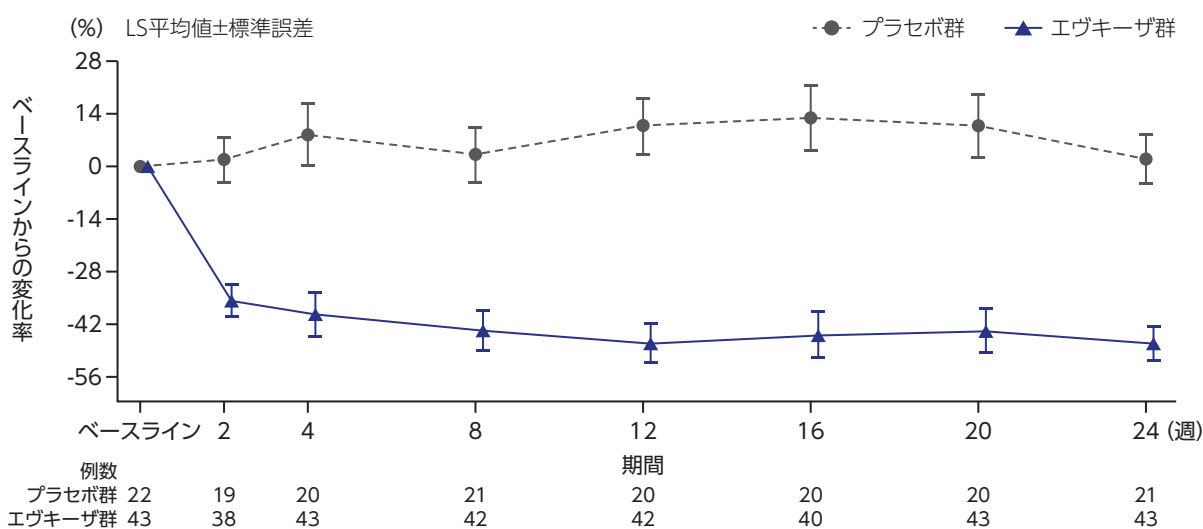
ベースラインから投与24週後のLDL-Cの変化率 (LS平均値) は、エブキーザ群-47.1%、プラセボ群1.9%で、LS平均値の群間差(95%CI)は、-49.0%(-65.0, -33.1)であった。エブキーザ群では、プラセボ群と比較して統計的に有意なLDL-Cの低下が検証された(p<0.0001、MMRM)。

■ ベースラインから投与24週後のLDL-Cの変化率(ITT estimand) <主要評価項目> (検証的解析結果)

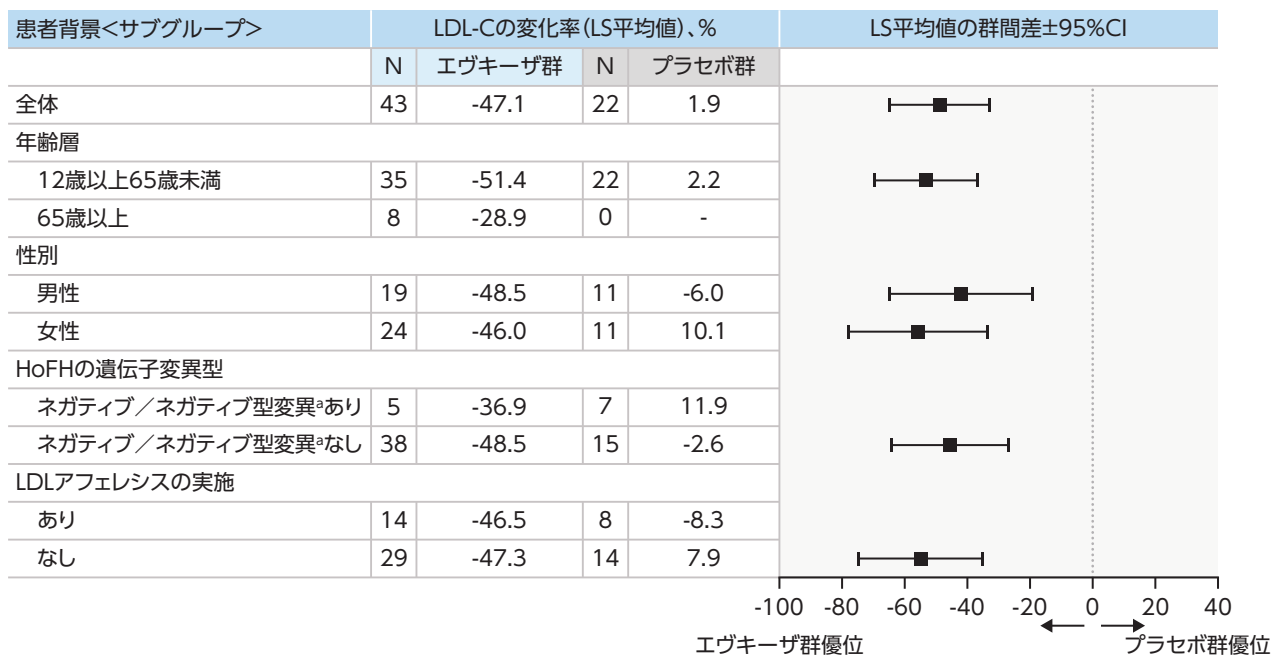


| | LDL-C値(平均値±標準偏差)、mg/dL | |
|---------|------------------------|---------------------|
| | エブキーザ群 (N=43) | プラセボ群 (N=22) |
| ベースライン時 | 259.5±172.40 (N=43) | 246.5±153.71 (N=22) |
| 投与24週後 | 122.6±79.65 (N=43) | 227.9±150.95 (N=21) |

■ LDL-Cの変化率の推移(ITT estimand)



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



10例未満の項目は図示していない。

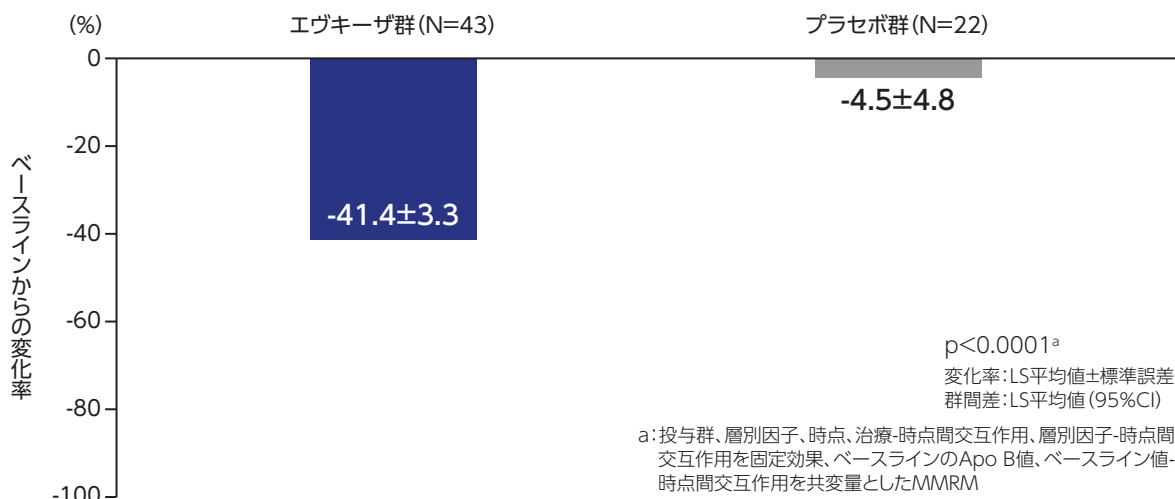
MMRM [投与群、層別因子 (LDLアフェレシスの実施及び地域)、サブグループ、時点 (投与後2、4、8、12、16、20、24週)、治療-時点間交互作用、層別因子-時点間交互作用、サブグループ-時点間交互作用、投与群-サブグループ間交互作用、投与群-サブグループ-時点間交互作用を固定効果、ベースラインのLDL-C値、ベースライン値-時点間交互作用を共変量とした]

a: LDLR遺伝子又はLDLRAP1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。

2) ベースラインから投与24週後のApo Bの変化率<主要な副次評価項目>

ベースラインから投与24週後のApo Bの変化率 (LS平均値) は、エブキーザ群-41.4%、プラセボ群-4.5%で、LS平均値の群間差 (95%CI) は、-36.9% (-48.6, -25.2) であった。エブキーザ群では、プラセボ群と比較してApo Bの変化率が有意に高かった (p<0.0001, MMRM)。

■ ベースラインから投与24週後のApo Bの変化率 (ITT estimand) <主要な副次評価項目>

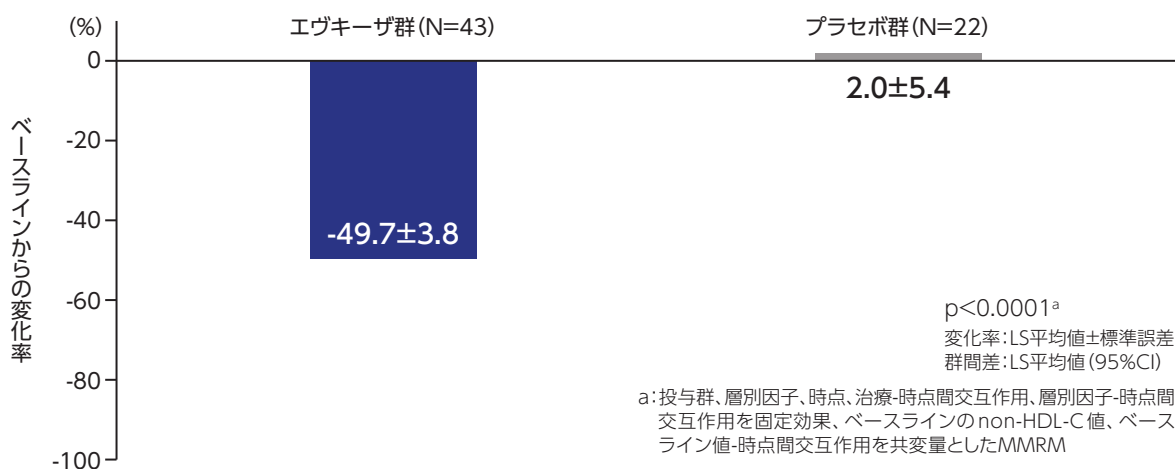


| | Apo B値, mg/dL | |
|----------------------|---------------|---------------|
| | エブキーザ群 (N=43) | プラセボ群 (N=22) |
| ベースライン時 (平均値 ± 標準偏差) | 169.1 ± 82.75 | 175.9 ± 98.76 |
| 投与24週後 (平均値 ± 標準誤差) | 92.6 ± 6.3 | 159.0 ± 9.1 |

3) ベースラインから投与24週後のnon-HDL-Cの変化率<主要な副次評価項目>

ベースラインから投与24週後のnon-HDL-Cの変化率 (LS平均値) は、エブキーザ群-49.7%、プラセボ群2.0%で、LS平均値の群間差 (95%CI) は、-51.7% (-64.8, -38.5) であった。エブキーザ群では、プラセボ群と比較してnon-HDL-Cの変化率が有意に高かった (p<0.0001, MMRM)。

■ ベースラインから投与24週後のnon-HDL-Cの変化率 (ITT estimand) <主要な副次評価項目>

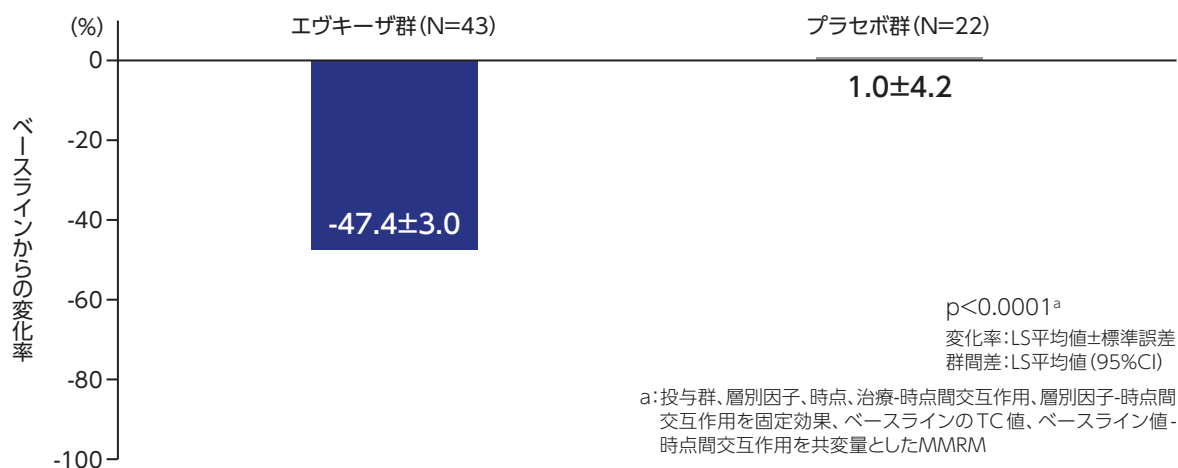


| | non-HDL-C値, mg/dL | |
|----------------------|-------------------|----------------|
| | エブキーザ群 (N=43) | プラセボ群 (N=22) |
| ベースライン時 (平均値 ± 標準偏差) | 281.9 ± 172.61 | 269.9 ± 157.81 |
| 投与24週後 (平均値 ± 標準誤差) | 129.9 ± 12.3 | 277.4 ± 17.4 |

4) ベースラインから投与24週後のTCの変化率<主要な副次評価項目>

ベースラインから投与24週後のTCの変化率(LS平均値)は、エブキーザ群-47.4%、プラセボ群1.0%で、LS平均値の群間差(95%CI)は、-48.4%(-58.7, -38.1)であった。エブキーザ群では、プラセボ群と比較してTCの変化率が有意に高かった($p<0.0001$ 、MMRM)。

■ ベースラインから投与24週後のTCの変化率(ITT estimand)<主要な副次評価項目>



| | TC値, mg/dL | |
|-------------------|---------------|--------------|
| | エブキーザ群 (N=43) | プラセボ群 (N=22) |
| ベースライン時(平均値±標準偏差) | 325.6±170.76 | 315.9±150.44 |
| 投与24週後(平均値±標準誤差) | 160.6±12.2 | 321.9±17.2 |

5) 投与24週後にLDL-Cが30%以上低下した患者の割合<主要な副次評価項目>

投与24週後にLDL-Cが30%以上低下した患者の割合は、エブキーザ群83.7%、プラセボ群18.2%で、オッズ比(95%CI)は25.2(5.7, 110.5)であった(ITT estimand)。エブキーザ群では、プラセボ群と比較してLDL-Cが30%以上低下した患者の割合が有意に高かった($p<0.0001$ 、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)。

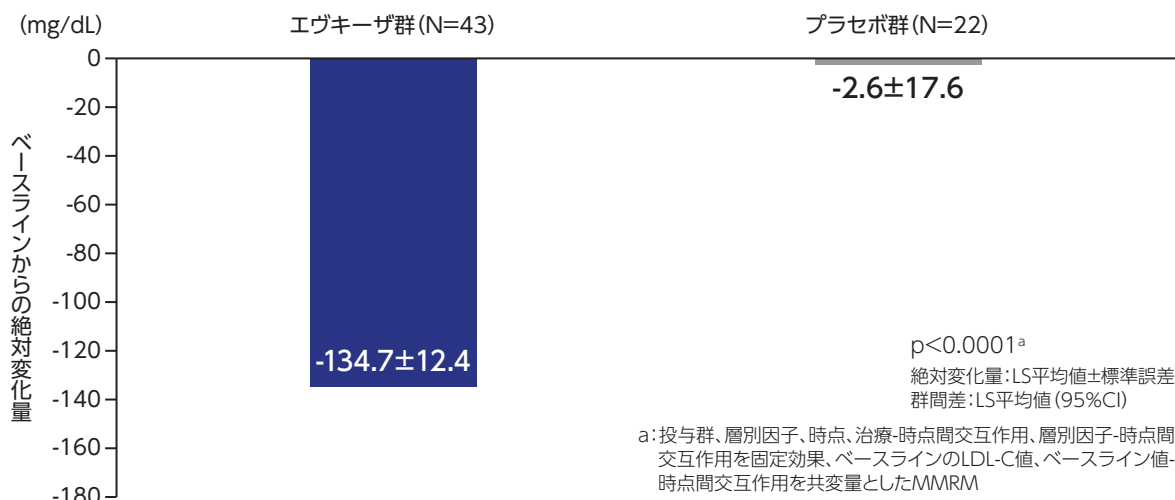
6) 投与24週後にLDL-Cが50%以上低下した患者の割合<主要な副次評価項目>

投与24週後にLDL-Cが50%以上低下した患者の割合は、エブキーザ群55.8%、プラセボ群4.5%で、オッズ比(95%CI)は24.2(3.0, 195.6)であった(ITT estimand)。エブキーザ群では、プラセボ群と比較してLDL-Cが50%以上低下した患者の割合が有意に高かった($p=0.0028$ 、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)。

7) ベースラインから投与24週後のLDL-Cの絶対変化量<主要な副次評価項目>

ベースラインから投与24週後のLDL-Cの絶対変化量(LS平均値)は、エブキーザ群-134.7mg/dL(-3.49mmol/L)、プラセボ群-2.6mg/dL(-0.07mmol/L)で、LS平均値の群間差(95%CI)は、-132.1mg/dL(-175.3, -88.9)であった。エブキーザ群では、プラセボ群と比較してLDL-Cの絶対変化量が有意に大きかった(p<0.0001、MMRM)。

■ ベースラインから投与24週後のLDL-Cの絶対変化量 (ITT estimand) <主要な副次評価項目>



| | LDL-C値 | |
|--------------------------|---------------|--------------|
| | エブキーザ群 (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 | 246.5±153.71 |
| 投与24週後(平均値±標準誤差)、mg/dL | 120.4±12.4 | 252.5±17.6 |
| ベースライン時(平均値±標準偏差)、mmol/L | 6.721±4.4651 | 6.386±3.9807 |
| 投与24週後(平均値±標準誤差)、mmol/L | 3.118±0.322 | 6.539±0.455 |

8) 投与24週後に米国のLDLアフェレンス適格性基準を満たした患者の割合<主要な副次評価項目>

投与24週後に米国のLDLアフェレンス適格性基準を満たした患者の割合^aは、エブキーザ群7.0%、プラセボ群22.7%で、オッズ比(95%CI)は0.1(0.0, 1.3)であった(ITT estimand)。エブキーザ群とプラセボ群において、米国のLDLアフェレンス適格性基準を満たした患者の割合に有意差はなく(p=0.0845、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)、統計的仮説検定は終了した。

a: 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。

9) 投与24週後にLDL-C値が100mg/dL(2.59mmol/L)未満の患者の割合<主要な副次評価項目>

投与24週後にLDL-C値が100mg/dL(2.59mmol/L)未満の患者の割合は、エブキーザ群46.5%、プラセボ群22.7%で、オッズ比(95%CI)は5.7(1.3, 24.9)であった(ITT estimand)。

10) 投与24週後にEUのLDLアフェレンス適格性基準を満たした患者の割合<主要な副次評価項目>

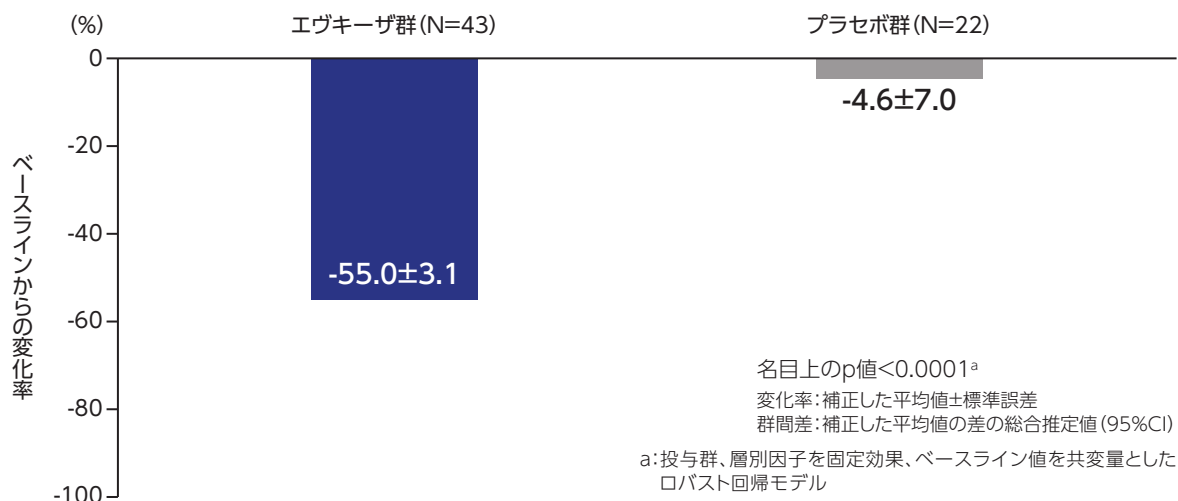
投与24週後にEUのLDLアフェレンス適格性基準を満たした患者の割合^aは、エブキーザ群32.6%、プラセボ群77.3%で、オッズ比(95%CI)は0.1(0.0, 0.3)であった(ITT estimand)。

a: 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。

11) ベースラインから投与24週後のTGの変化率<その他の副次評価項目>

ベースラインから投与24週後の空腹時TGの変化率(補正した平均値)は、エブキーザ群-55.0%、プラセボ群-4.6%で、群間差(95%CI)は、-50.4%(-65.6, -35.2)であった。

■ ベースラインから投与24週後のTGの変化率(ITT estimand)<その他の副次評価項目>

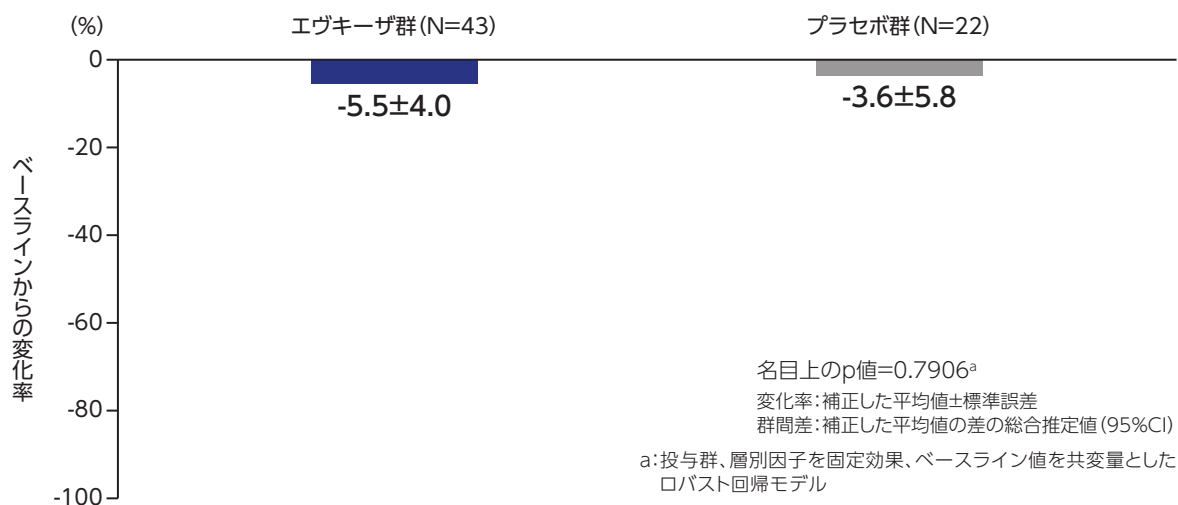


| | TG値(平均値±標準誤差)、mg/dL | |
|---------|---------------------|-------------|
| | エブキーザ群(N=43) | プラセボ群(N=22) |
| ベースライン時 | 113.1±10.43 | 144.1±30.81 |
| 投与24週後 | 49.6±2.41 | 77.7±4.29 |

12) ベースラインから投与24週後のLp(a)の変化率<その他の副次評価項目>

ベースラインから投与24週後のLp(a)の変化率(補正した平均値)は、エブキーザ群-5.5%、プラセボ群-3.6%で、群間差(95%CI)は、-1.9%(-15.7, 12.0)であった。

■ ベースラインから投与24週後のLp(a)の変化率(ITT estimand)<その他の副次評価項目>



| | Lp(a)値、nmol/L | |
|-------------------|---------------|-------------|
| | エブキーザ群(N=43) | プラセボ群(N=22) |
| ベースライン時(平均値±標準偏差) | 111.3±17.45 | 103.4±23.33 |
| 投与24週後(平均値±標準誤差) | 93.3±3.19 | 94.2±4.61 |

(4)安全性

<二重盲検投与期間>

二重盲検投与期間において、有害事象が1件以上発現した患者は、エブキーザ群で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、エブキーザ群では、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、エブキーザ群で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エブキーザ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はいなかった。死亡例はなかった。

<非盲検投与期間>

非盲検投与期間において、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エブキーザ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はいなかった^a。死亡例はなかった。

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。

開発の経緯

特性

製品情報
(ドラッグイン
フォームション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見/
製剤学的事項

取扱い上の注意/
包装/関連情報

主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

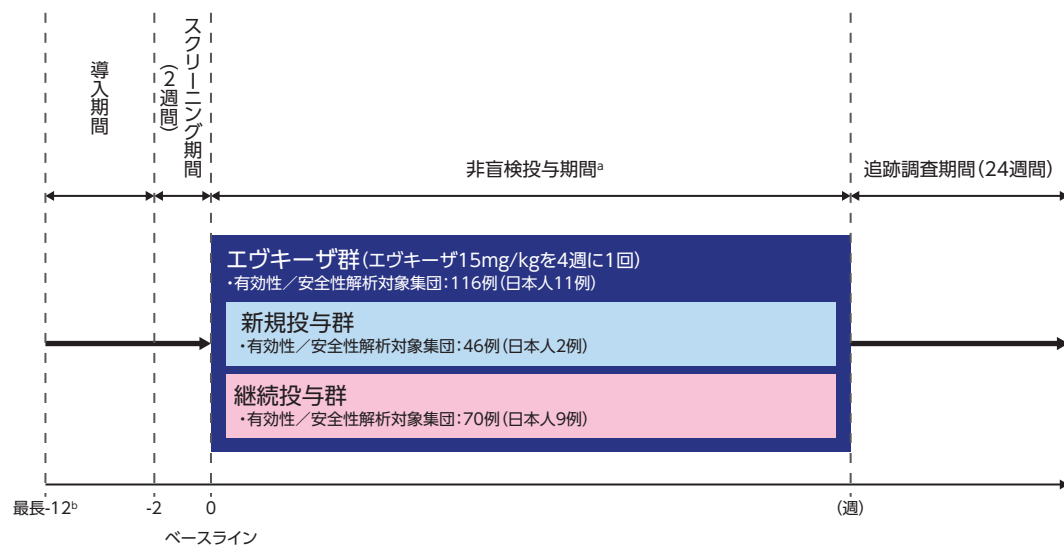
2. 国際共同第Ⅲ相長期継続試験(R1500-CL-1719試験)⁵⁾

5)社内資料：R1500-CL-1719試験／国際共同第Ⅲ相試験(CTD 2.7.6.2.9) [承認時評価資料]

(1) 試験概要

| | |
|--------|--|
| 目的 | HoFH患者におけるエブキーザ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) |
| 方法 | <p>本試験は、すべての患者に非盲検下でエブキーザ15mg/kgを4週に1回、静脈内投与した(エブキーザ群)。エブキーザ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>エブキーザ群には、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> |

■ R1500-CL-1719試験のデザイン



a: 以下が発生するまで投与を継続した。

エブキーザの臨床開発が中止される、本試験の患者集団においてエブキーザのリスク・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エブキーザが承認される、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。

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。

方法(続き)

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(定義は11頁参照)
- ・12歳以上の成人及び青年の男女

主な除外基準

- ・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LpI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ヵ月以内に糖尿病と診断された者
- ・ベースライン前3ヵ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

評価項目

<有効性評価項目(副次評価項目)>

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

<安全性評価項目(主要評価項目)>

有害事象 等

解析計画

<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。

<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。

(2) 患者背景

■ 患者背景(SAF)

| | エブキーザ群(N=116) | | |
|------------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| | 新規投与群(N=46) | 継続投与群(N=70) | |
| 年齢、歳 | | | |
| 平均値±標準偏差 | 38.8±15.92 | 35.2±16.45 | 41.2±15.21 |
| 中央値(最小値, 最大値) | 39.0(12, 75) | 35.5(12, 70) | 40.5(12, 75) |
| 年齢層、n(%) | | | |
| 12歳以上18歳未満 | 14(12.1) | 12(26.1) | 2(2.9) |
| 18歳以上 | 102(87.9) | 34(73.9) | 68(97.1) |
| 性別、n(%) | | | |
| 男性 | 59(50.9) | 26(56.5) | 33(47.1) |
| 女性 | 57(49.1) | 20(43.5) | 37(52.9) |
| 人種、n(%) | | | |
| 白人 | 80(69.0) | 31(67.4) | 49(70.0) |
| 黒人又はアフリカ系アメリカ人 | 4(3.4) | 2(4.3) | 2(2.9) |
| アジア人 | 12(10.3) | 3(6.5) | 9(12.9) |
| その他 | 9(7.8) | 3(6.5) | 6(8.6) |
| 報告なし | 11(9.5) | 7(15.2) | 4(5.7) |
| 体重、kg | | | |
| 平均値±標準偏差 | 73.1±20.78 | 70.3±18.17 | 75.0±22.26 |
| 中央値(最小値, 最大値) | 70.2(42, 158) | 67.0(44, 116) | 71.0(42, 158) |
| BMI、kg/m ² | | | |
| 平均値±標準偏差 | 25.7±5.82 | 24.5±5.15 | 26.4±6.12 |
| 中央値(最小値, 最大値) | 24.3(16, 46) | 23.2(17, 37) | 25.1(16, 46) |
| ベースラインのLDL-C値 ^a 、mg/dL | | | |
| 平均値±標準偏差 | 261.0±160.05 | 269.4±121.75 | 255.6±181.09 |
| 中央値(最小値, 最大値) | 212.0(39, 907) | 263.0(78, 559) | 197.5(39, 907) |
| ベースラインのLDL-C値 ^a 、mmol/L | | | |
| 平均値±標準偏差 | 6.8±4.15 | 7.0±3.15 | 6.6±4.69 |
| 中央値(最小値, 最大値) | 5.5(1, 23) | 6.8(2, 14) | 5.1(1, 23) |
| HoFHの遺伝子変異型、n(%) | | | |
| ネガティブ/ネガティブ型変異 ^b あり | 19(16.4) | 8(17.4) | 11(15.7) |
| ネガティブ/ネガティブ型変異 ^b なし | 93(80.2) | 37(80.4) | 56(80.0) |
| ヌル/ヌル型変異 ^c あり | 36(31.0) | 13(28.3) | 23(32.9) |
| ヌル/ヌル型変異 ^c なし | 76(65.5) | 32(69.6) | 44(62.9) |
| 基礎治療としての脂質低下療法、n(%) | | | |
| スタチン | 107(92.2) | 44(95.7) | 63(90.0) |
| エゼチミブ | 93(80.2) | 36(78.3) | 57(81.4) |
| PCSK9阻害薬 | 72(62.1) | 22(47.8) | 50(71.4) |
| ロミタピド | 22(19.0) | 8(17.4) | 14(20.0) |
| LDLアフェレシス | 45(38.8) | 22(47.8) | 23(32.9) |

a: エブキーザ群115例、新規投与群45例、継続投与群70例

b: LDLR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と定義した。

c: LDLR遺伝子に変異があり、LDLR活性が15%未満と定義した。

(3)有効性

1)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<副次評価項目>

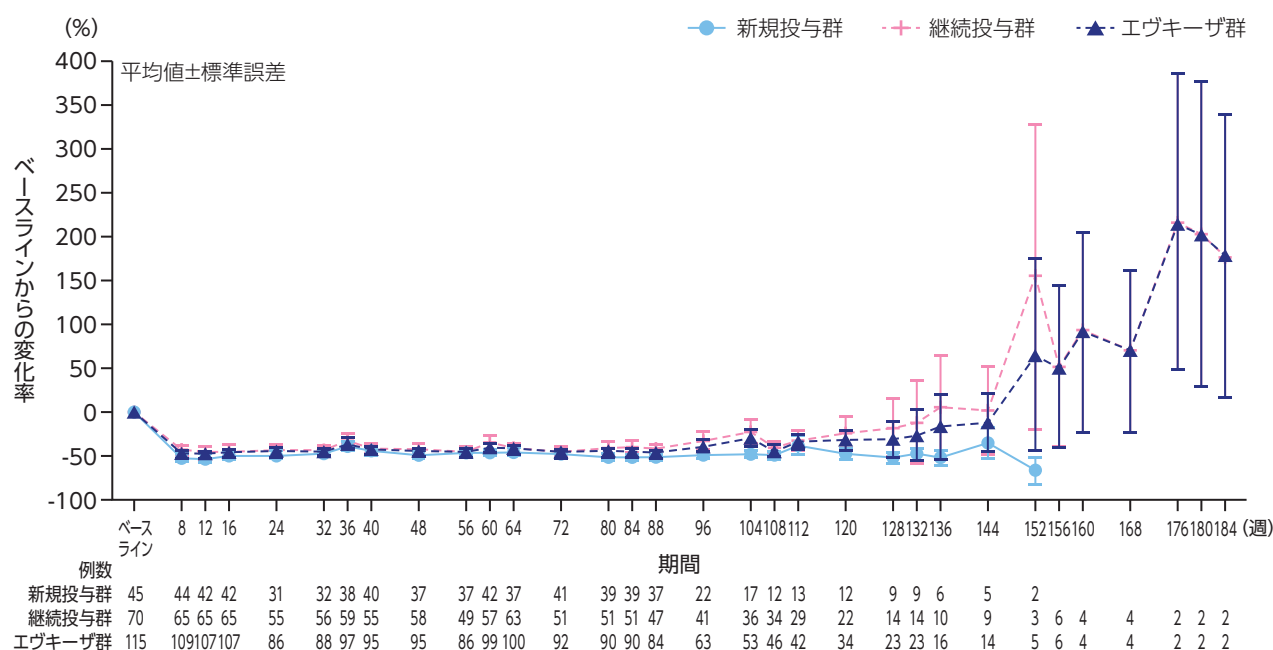
ベースラインから投与24週後のLDL-Cの変化率(平均値)はエヴキーザ群-43.64%、ベースラインからのLDL-Cの絶対変化量(平均値)はエヴキーザ群-132.0mg/dLであった。

■ 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)<副次評価項目>

| | エヴキーザ群(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)



試験全体集団におけるベースラインから試験後半時点の変化率がばらついた主な要因は、データが得られたエヴキーザ継続投与群の患者数が少なかったこと及び親試験での治験薬最終投与から本試験(R1500-CL-1719試験)での治験薬初回投与までの期間によるものであった。また、投与128週時以降はエヴキーザ新規投与群が10例未満であり、結果は中間解析を示している。

エヴキーザの重要な基本的注意[2024年5月改訂(第3版)の電子化された添付文書]

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。

■ 青年患者(12歳以上18歳未満)における、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 (SAF) <サブグループ解析>

| | エブキーザ群(N=14) | | 新規投与群(N=12) | | 継続投与群(N=2) | |
|----------------------------------|--------------|---------------|-------------|---------------|------------|---------------|
| | n | | n | | n | |
| ベースラインのLDL-C値、mg/dL | 14 | 300.4±100.49 | 12 | 305.4±93.00 | 2 | 270.5±184.55 |
| 投与24週後のLDL-C値、mg/dL | 12 | 123.5±46.79 | 10 | 122.7±49.06 | 2 | 127.5±48.79 |
| ベースラインから投与24週後のLDL-Cの変化率、% | 12 | -55.36±25.288 | 10 | -60.32±11.912 | 2 | -30.55±65.423 |
| ベースラインから投与24週後のLDL-Cの絶対変化量、mg/dL | 12 | -180.5±96.88 | 10 | -188.0±71.03 | 2 | -143.0±233.35 |

平均値±標準偏差

2) 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<副次評価項目>

ベースラインから投与24週後のApo Bの変化率(平均値)はエブキーザ群-36.98%、ベースラインからのApo Bの絶対変化量(平均値)はエブキーザ群-70.5mg/dLであった。

■ 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(SAF)<副次評価項目>

| | エブキーザ群(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Apo B値、mg/dL | 115 | 172.6±83.65 | 45 | 179.8±65.82 | 70 | 168.0±93.50 |
| 投与24週後のApo B値、mg/dL | 86 | 100.6±48.75 | 31 | 102.4±38.07 | 55 | 99.6±54.15 |
| ベースラインから投与24週後のApo B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Apo Bの絶対変化量、mg/dL | 86 | -70.5±61.96 | 31 | -82.5±56.02 | 55 | -63.7±64.57 |

平均値±標準偏差

3) 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<副次評価項目>

ベースラインから投与24週後のnon-HDL-Cの変化率(平均値)はエブキーザ群-46.14%、ベースラインからのnon-HDL-Cの絶対変化量(平均値)はエブキーザ群-143.9mg/dLであった。

■ 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(SAF)<副次評価項目>

| | エブキーザ群(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non-HDL-C値、mg/dL | 115 | 282.5±162.07 | 45 | 290.6±121.34 | 70 | 277.2±184.23 |
| 投与24週後のnon-HDL-C値、mg/dL | 86 | 137.7±78.36 | 31 | 141.1±58.90 | 55 | 135.7±87.90 |
| ベースラインから投与24週後のnon-HDL-C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non-HDL-Cの絶対変化量、mg/dL | 86 | -143.9±125.03 | 31 | -159.7±100.07 | 55 | -135.0±137.18 |

平均値±標準偏差

4) 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<副次評価項目>

ベースラインから投与24週後のTCの変化率(平均値)はエブキーザ群-44.17%、ベースラインからのTCの絶対変化量(平均値)はエブキーザ群-157.4mg/dLであった。

■ 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(SAF)<副次評価項目>

| | エブキーザ群(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TC値,mg/dL | 115 | 325.0±158.38 | 45 | 332.8±116.66 | 70 | 320.1±180.83 |
| 投与24週後のTC値,mg/dL | 86 | 166.0±77.60 | 31 | 168.3±59.65 | 55 | 164.7±86.59 |
| ベースラインから投与24週後のTC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TCの絶対変化量,mg/dL | 86 | -157.4±125.93 | 31 | -174.0±102.91 | 55 | -148.0±137.21 |

平均値±標準偏差

5) 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<副次評価項目>

ベースラインから投与24週後の空腹時TGの変化率(平均値)はエブキーザ群-46.93%、ベースラインからの空腹時TGの絶対変化量(平均値)はエブキーザ群-68.1mg/dLであった。

■ 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)<副次評価項目>

| | エブキーザ群(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TG値,mg/dL | 114 | 113.3±93.30 | 45 | 107.6±81.85 | 69 | 117.0±100.47 |
| 投与24週後のTG値,mg/dL | 85 | 50.8±34.26 | 30 | 46.2±18.55 | 55 | 53.4±40.29 |
| ベースラインから投与24週後のTG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TG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

(4)安全性<主要評価項目>

データカットオフ日時点までに、有害事象が1件以上発現した患者は、エヴキーザ群で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、エヴキーザ群では、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、エヴキーザ群で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エヴキーザ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、エヴキーザ群で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エヴキーザ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、エヴキーザ群で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エヴキーザとの関連があると判断した有害事象ではなかった。

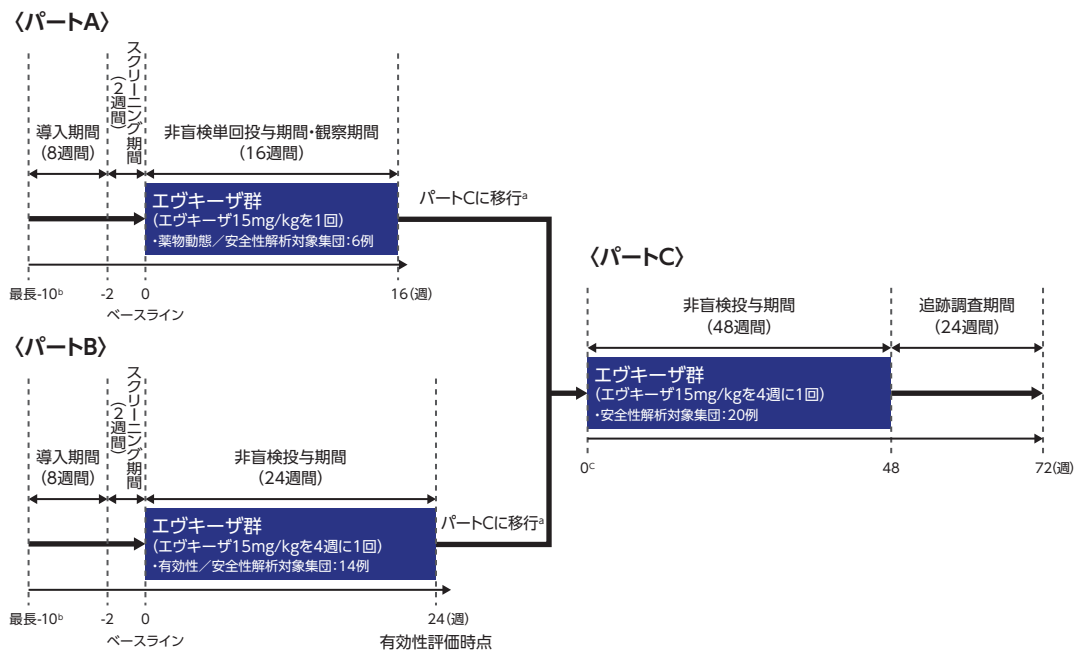
3. 海外第Ib/Ⅲ相小児試験 (R1500-CL-17100試験) (海外データ)⁶⁾

6) 社内資料：R1500-CL-17100試験／海外第Ib/Ⅲ相試験 (CTD 2.7.6.2.10) [承認時評価資料]

(1) 試験概要

| | |
|--------|--|
| 目的 | 小児HoFH患者におけるエブキーザの長期安全性、有効性及び薬物動態を評価する。 |
| 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 |
| 方法 | <p>本試験は、エブキーザ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アフェリシス等] を併用した。</p> <p><パートA> 非盲検下でエブキーザ15mg/kgを単回静脈内投与した (エブキーザ[®] パートA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> 非盲検下でエブキーザ15mg/kgを4週に1回、24週間静脈内投与した (エブキーザ[®] パートB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、非盲検下でエブキーザ15mg/kgを4週に1回、48週間静脈内投与した (エブキーザ[®] パートC群)。</p> |

■ R1500-CL-17100試験のデザイン



- 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アフェリシスの設定及び/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。

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要否を検討すること。

方法(続き)

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(定義は11頁を参照)
- ・5歳以上12歳未満の小児男女

主な除外基準

- ・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LpI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ヵ月以内に糖尿病と診断された者
- ・スクリーニング前3ヵ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

評価項目

<有効性評価項目(パートBの主要評価項目:検証的な解析項目)>

ベースラインから投与24週後のLDL-Cの変化率^a

<有効性評価項目(パートBの副次評価項目)>

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

<薬物動態評価項目(パートAの主要評価項目)>

エブキーザ単回投与後の薬物動態パラメータ

<安全性評価項目(パートA・パートBの副次評価項目)>

有害事象 等

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。

解析計画

<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、パターン混合モデル(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の遺伝子変異型[両LDLR対立遺伝子又はLDLRAP1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: 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。

(2) 患者背景

■ 患者背景(SAF)

| | エブキーザ <パートA>群 (N=6) | エブキーザ <パートB>群 (N=14) | 全体集団 (N=20) |
|--------------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------|
| 年齢、歳 | | | |
| 平均値±標準偏差 | 8.8±1.72 | 9.1±1.94 | 9.0±1.84 |
| 中央値(最小値, 最大値) | 8.0(7, 11) | 9.5(5, 11) | 9.0(5, 11) |
| 年齢層、n(%) | | | |
| 5歳以上10歳未満 | 4 | 7(50.0) | 11(55.0) |
| 10歳以上12歳未満 | 2 | 7(50.0) | 9(45.0) |
| 性別、n(%) | | | |
| 男性 | 2 | 6(42.9) | 8(40.0) |
| 女性 | 4 | 8(57.1) | 12(60.0) |
| 人種、n(%) | | | |
| 白人 | 6 | 8(57.1) | 14(70.0) |
| 黒人又はアフリカ系アメリカ人 | 0 | 1(7.1) | 1(5.0) |
| アジア人 | 0 | 2(14.3) | 2(10.0) |
| その他 | 0 | 2(14.3) | 2(10.0) |
| 報告なし | 0 | 0 | 0 |
| 体重、kg | | | |
| 平均値±標準偏差 | 32.8±13.34 | 40.1±12.82 | 37.9±13.08 |
| 中央値(最小値, 最大値) | 27.1(21, 55) | 36.9(20, 69) | 35.3(20, 69) |
| BMI、kg/m ² | | | |
| 平均値±標準偏差 | 17.3±2.76 | 19.5±4.61 | 18.8±4.19 |
| 中央値(最小値, 最大値) | 16.6(15, 22) | 18.1(14, 30) | 17.5(14, 30) |
| ベースラインのLDL-C値、mg/dL | | | |
| 平均値±標準偏差 | 391.0±222.14 | 263.7±90.97 | 301.9±149.10 |
| 中央値(最小値, 最大値) | 306.0(217, 793) | 235.0(147, 431) | 240.0(147, 793) |
| ベースラインのLDL-C値、mmol/L | | | |
| 平均値±標準偏差 | 10.1±5.75 | 6.8±2.35 | 7.8±3.86 |
| 中央値(最小値, 最大値) | 7.9(6, 21) | 6.1(4, 11) | 6.2(4, 21) |
| HoFHの遺伝子変異型、n(%) | | | |
| ネガティブ/ネガティブ型変異 ^a あり | 2 | 3(21.4) | 5(25.0) |
| ネガティブ/ネガティブ型変異 ^a なし | 4 | 11(78.6) | 15(75.0) |
| ヌル/ヌル型変異 ^b あり | 2 | 1(7.1) | 3(15.0) |
| ヌル/ヌル型変異 ^b なし | 4 | 13(92.9) | 17(85.0) |
| 基礎治療としての脂質低下療法、n(%) | | | |
| スタチン | 6 | 12(85.7) | 18(90.0) |
| エゼチミブ | 6 | 13(92.9) | 19(95.0) |
| PCSK9阻害薬 | 0 | 0 | 0 |
| ロミタピド | 0 | 2(14.3) | 2(10.0) |
| LDLアフェレシス | 5 | 7(50.0) | 12(60.0) |

エブキーザ<パートA>群は10例未満のため割合は記載していない。

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。

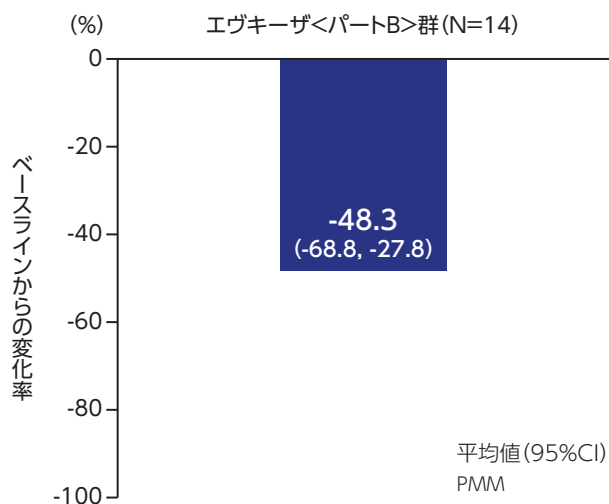
b: LDLR遺伝子又はLDLRAP1遺伝子に変異があり、LDLR活性が15%以下と定義した。

(3)有効性<パートB>

1)ベースラインから投与24週後のLDL-Cの変化率<主要評価項目>

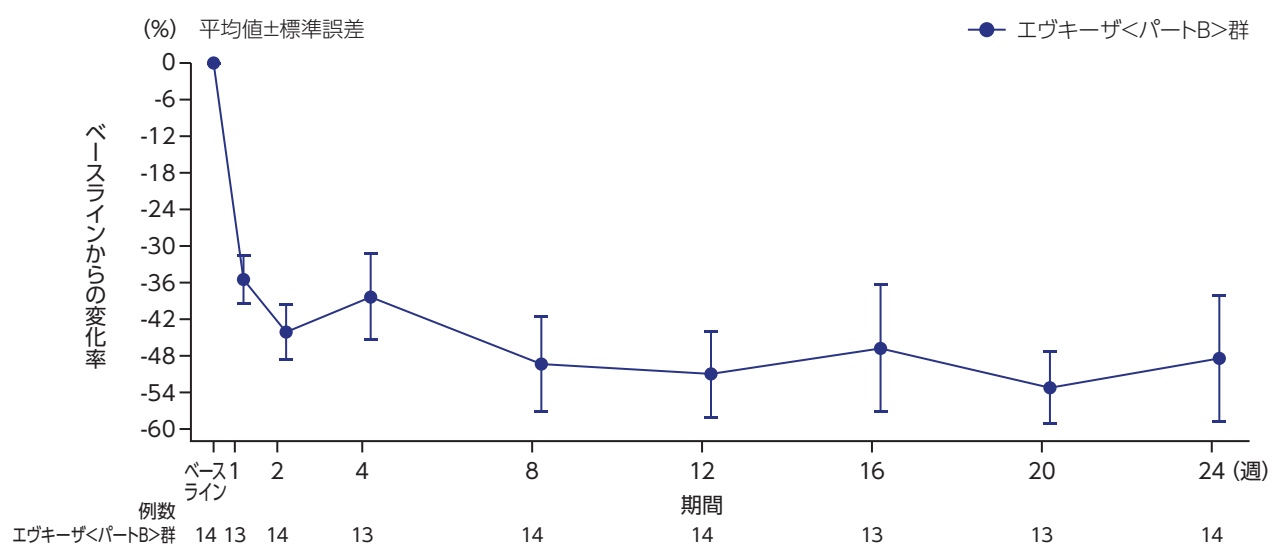
ベースラインから投与24週後のLDL-Cの変化率[平均値(95%CI)]は、エヴキーザ<パートB>群-48.3%(-68.8, -27.8)であった。

■ ベースラインから投与24週後のLDL-Cの変化率(ITT estimand)<主要評価項目>(検証的解析結果)

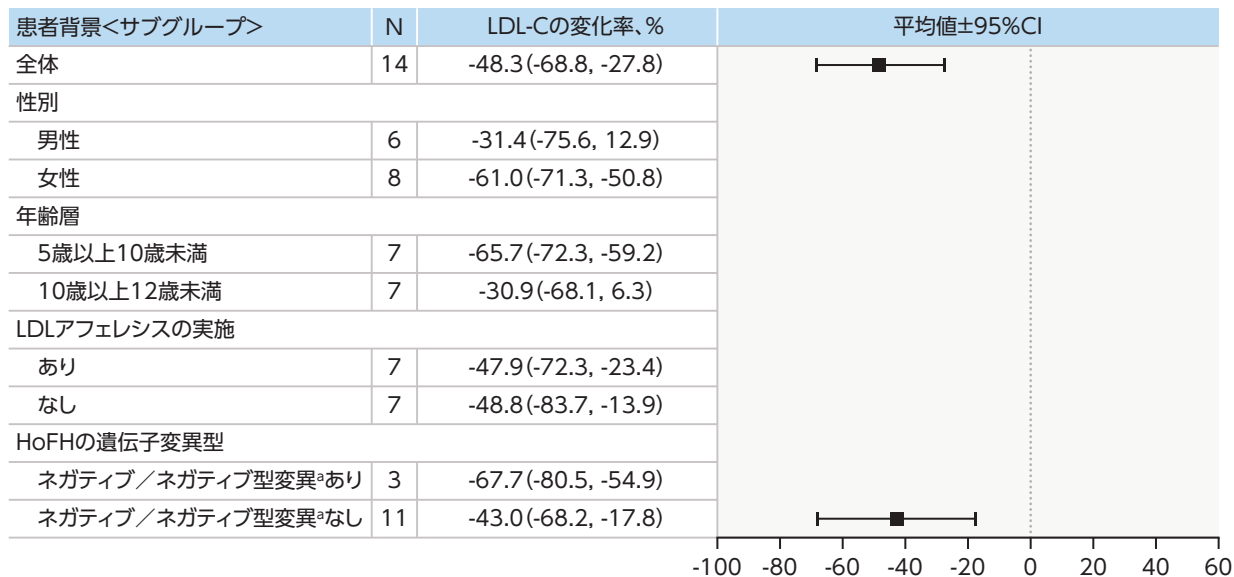


| | LDL-C値, mg/dL |
|-----------------------|---------------------|
| | エヴキーザ<パートB>群 (N=14) |
| ベースライン時 (平均値±標準偏差) | 263.7±90.97 |
| 投与24週後 (平均値±標準誤差) | 131.8±29.4 |

■ LDL-Cの変化率の推移(ITT estimand)



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



10例未満の項目は図示していない。

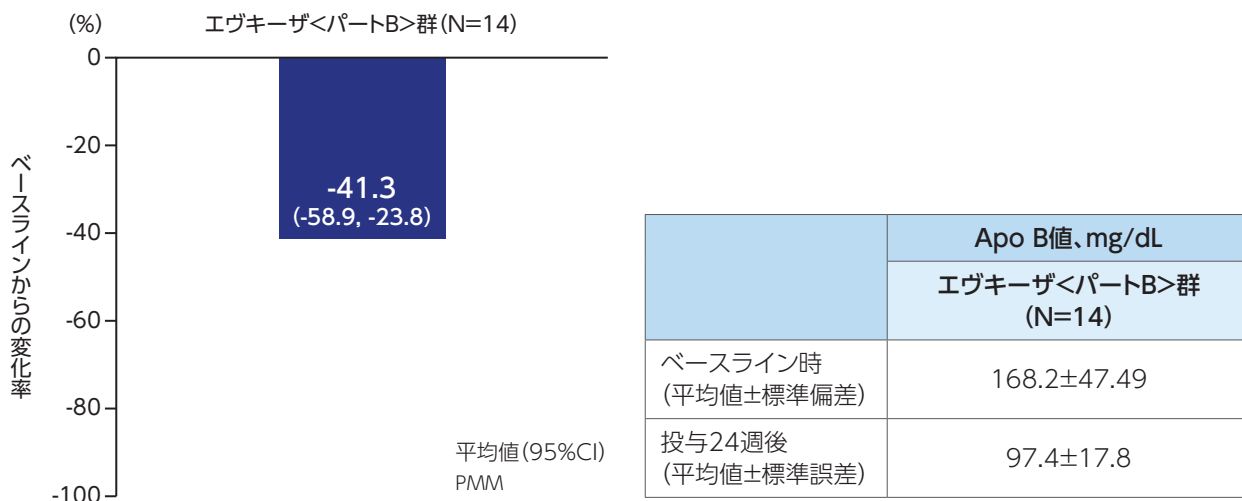
PMM

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。

2) ベースラインから投与24週後のApo Bの変化率<副次評価項目>

ベースラインから投与24週後のApo Bの変化率[平均値(95%CI)]は、エブキーザ<パートB>群-41.3%(-58.9, -23.8)であった。

■ ベースラインから投与24週後のApo Bの変化率 (ITT estimand) <副次評価項目>

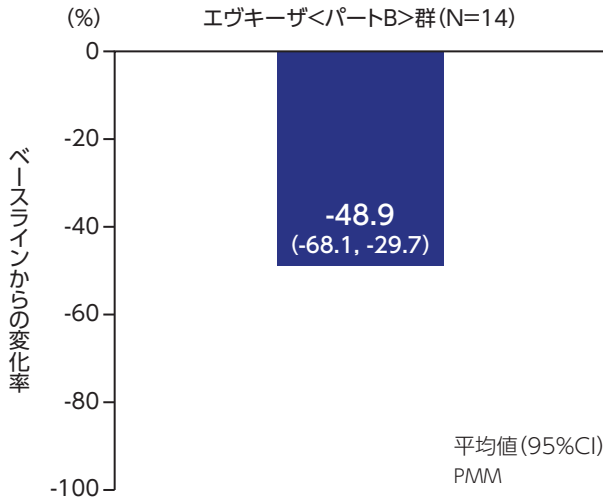


グラフは、承認範囲内の症例群のみに限定し、一部改変した。

3) ベースラインから投与24週後のnon-HDL-Cの変化率<副次評価項目>

ベースラインから投与24週後のnon-HDL-Cの変化率[平均値(95%CI)]は、エブキーザ<パートB>群-48.9% (-68.1, -29.7)であった。

■ ベースラインから投与24週後のnon-HDL-Cの変化率(ITT estimand)<副次評価項目>

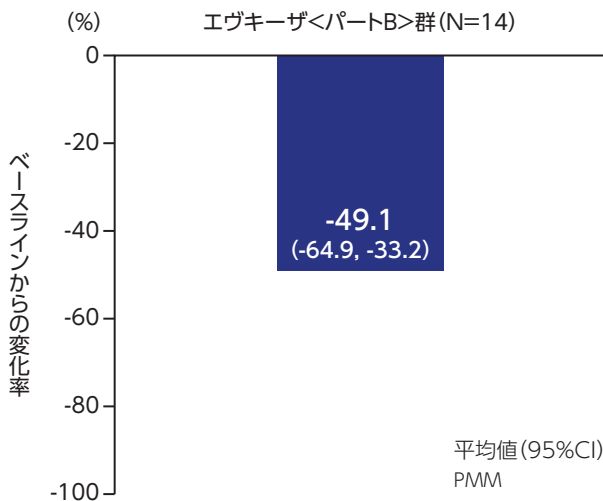


| | non-HDL-C値、mg/dL |
|-----------------------|---------------------|
| | エブキーザ<パートB>群 (N=14) |
| ベースライン時 (平均値±標準偏差) | 282.2±97.59 |
| 投与24週後 (平均値±標準誤差) | 140.1±30.1 |

4) ベースラインから投与24週後のTCの変化率<副次評価項目>

ベースラインから投与24週後のTCの変化率[平均値(95%CI)]は、エブキーザ<パートB>群-49.1% (-64.9, -33.2)であった。

■ ベースラインから投与24週後のTCの変化率(ITT estimand)<副次評価項目>



| | TC値、mg/dL |
|-----------------------|---------------------|
| | エブキーザ<パートB>群 (N=14) |
| ベースライン時 (平均値±標準偏差) | 315.5±88.33 |
| 投与24週後 (平均値±標準誤差) | 159.6±30.1 |

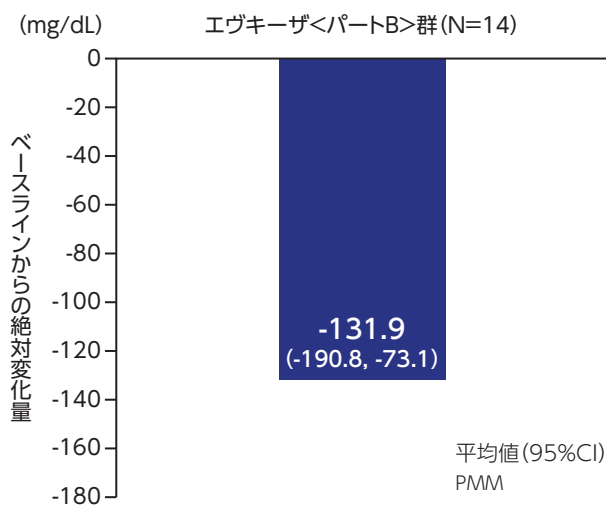
5) 投与24週後にLDL-Cが50%以上低下した患者の割合<副次評価項目>

投与24週後にLDL-Cが50%以上低下した患者の割合 (95%CI) は、エブキーザ<パートB>群78.6% (49.2, 95.3)であった (ITT estimand)。

6) ベースラインから投与24週後のLDL-Cの絶対変化量<副次評価項目>

ベースラインから投与24週後のLDL-Cの絶対変化量 (平均値) は、エブキーザ<パートB>群-131.9mg/dL (-3.416mmol/L)であった。

■ ベースラインから投与24週後のLDL-Cの絶対変化量 (ITT estimand) <副次評価項目>

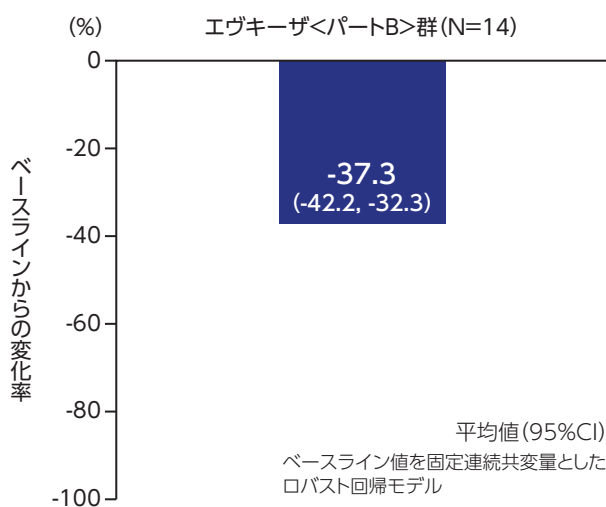


| | LDL-C値 |
|---------------------------|---------------------|
| | エブキーザ<パートB>群 (N=14) |
| ベースライン時 (平均値±標準偏差)、mg/dL | 263.7±90.97 |
| 投与24週後 (平均値±標準誤差)、mg/dL | 131.8±29.4 |
| ベースライン時 (平均値±標準偏差)、mmol/L | 6.830±2.3539 |
| 投与24週後 (平均値±標準誤差)、mmol/L | 3.414±0.761 |

7) ベースラインから投与24週後のLp(a)の変化率<副次評価項目>

ベースラインから投与24週後のLp(a)の変化率 [平均値 (95%CI)] は、エブキーザ<パートB>群-37.3% (-42.2, -32.3)であった。

■ ベースラインから投与24週後のLp(a)の変化率 (ITT estimand) <副次評価項目>



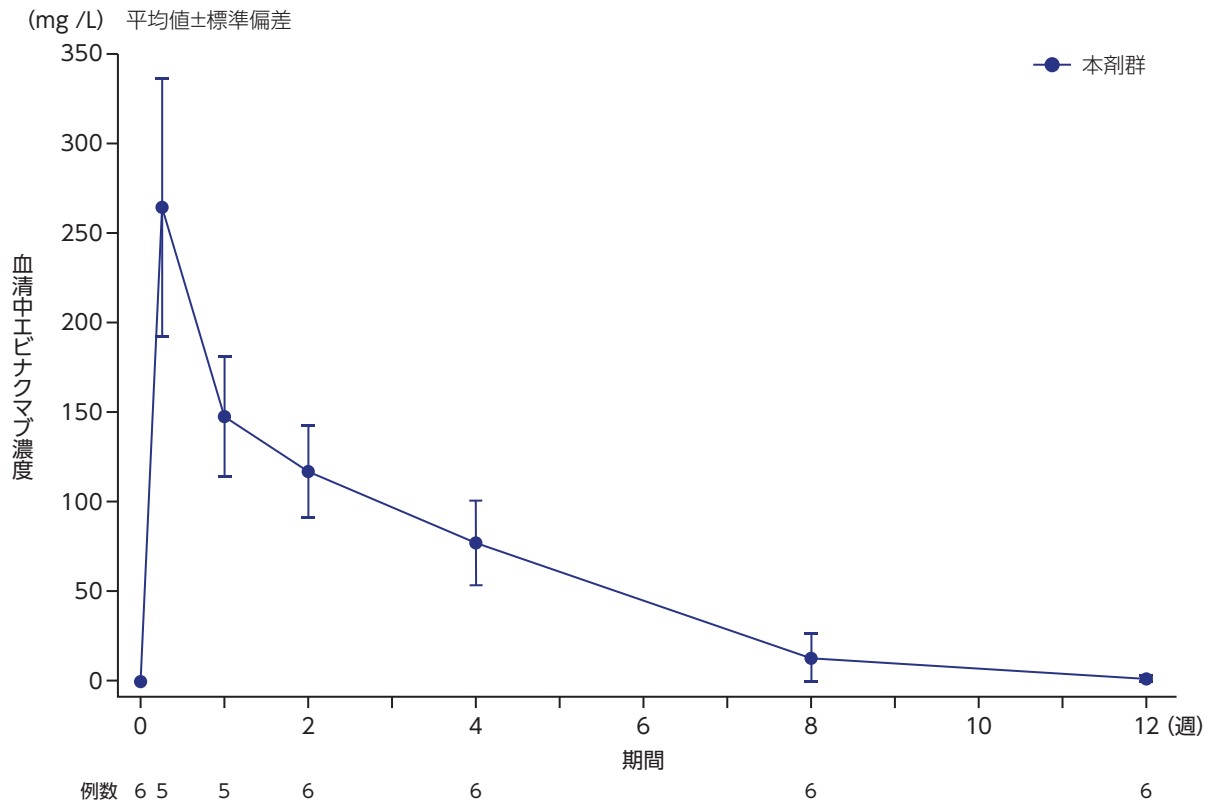
| | Lp(a)値 (平均値±標準誤差)、nmol/L |
|---------|--------------------------|
| | エブキーザ<パートB>群 (N=14) |
| ベースライン時 | 158.6±38.09 |
| 投与24週後 | 114.7±4.82 |

(4) 薬物動態<パートA>

本剤単回投与後の薬物動態パラメータ<主要評価項目>

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通りであった。

■ 小児HoFH患者に本剤15mg/kgを単回静脈内投与したときの血清中エビナクマブ濃度 (薬物動態解析対象集団)



■ 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

エグキーザの用法及び用量[2024年5月改訂(第3版)の電子化された添付文書]

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。

(5)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、エヴキーザ<パートA>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はいなかった。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、治験担当医師がエヴキーザ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はいなかった。死亡例はなかった。

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。

開発の経緯

特性

製品情報
(ドラッグイン
フォームシヨン)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見/
製剤学的事項

取扱い上の注意/
包装/関連情報

主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

1. 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)⁷⁾

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、成人患者で以下の通りであった。

■ 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

対象: 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、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

方法: 6試験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、相互作用を考慮した条件付一次近似(first-order conditional estimation method with interaction: FOCE-I)法又はMonte-Carlo importance sampling assisted by mode a posteriori (IMPMAP)法にて実施した。

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)⁷⁾

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、青年患者で以下の通りであった。

■ 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

対象・方法は1)成人HoFH患者における血中濃度参照

エブキーザの用法及び用量[2024年5月改訂(第3版)の電子化された添付文書]

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。

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)⁷⁾

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、小児患者で以下の通りであった。

■ 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

対象: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、第II相試験(R1500-CL-1331試験)、第III相試験(R1500-CL-1629試験、R1500-CL-1719試験)及びR1500-CL-17100試験のパートAとパートBに参加した小児HoFH患者で本剤を投与された5~11歳のHoFH患者20例

方法:6試験から得られたデータ及びR1500-CL-17100試験のパートAとパートBに参加した小児HoFH患者のデータを用いて母集団薬物動態モデルを構築した。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。

開発の経緯

特性

製品情報
(ドラッグイン
フォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見
/ 製剤学的事項

取扱上の注意
/ 包装
/ 関連情報

主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

(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)⁸⁾**

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、成人患者で以下の通りであった。

■ 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

対象: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

方法:6試験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) 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)⁸⁾

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、青年患者で以下の通りであった。

■ 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

対象・方法は1)成人HoFH患者における血中濃度参照

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)⁸⁾

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、小児患者で以下の通りであった。

■ 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

対象: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、第II相試験(R1500-CL-1331試験)、第III相試験(R1500-CL-1629試験、R1500-CL-1719試験)及びR1500-CL-17100試験のパートAとパートBに参加した小児HoFH患者で本剤を投与された5~11歳のHoFH患者20例

方法:6試験から得られたデータ及びR1500-CL-17100試験のパートAとパートBに参加した小児HoFH患者のデータを用いて母集団薬物動態モデルを構築した。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。

開発の経緯

特性

製品情報
(ドラッグイン
フォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見
製剤学的事項

取扱上の注意
包装
関連情報

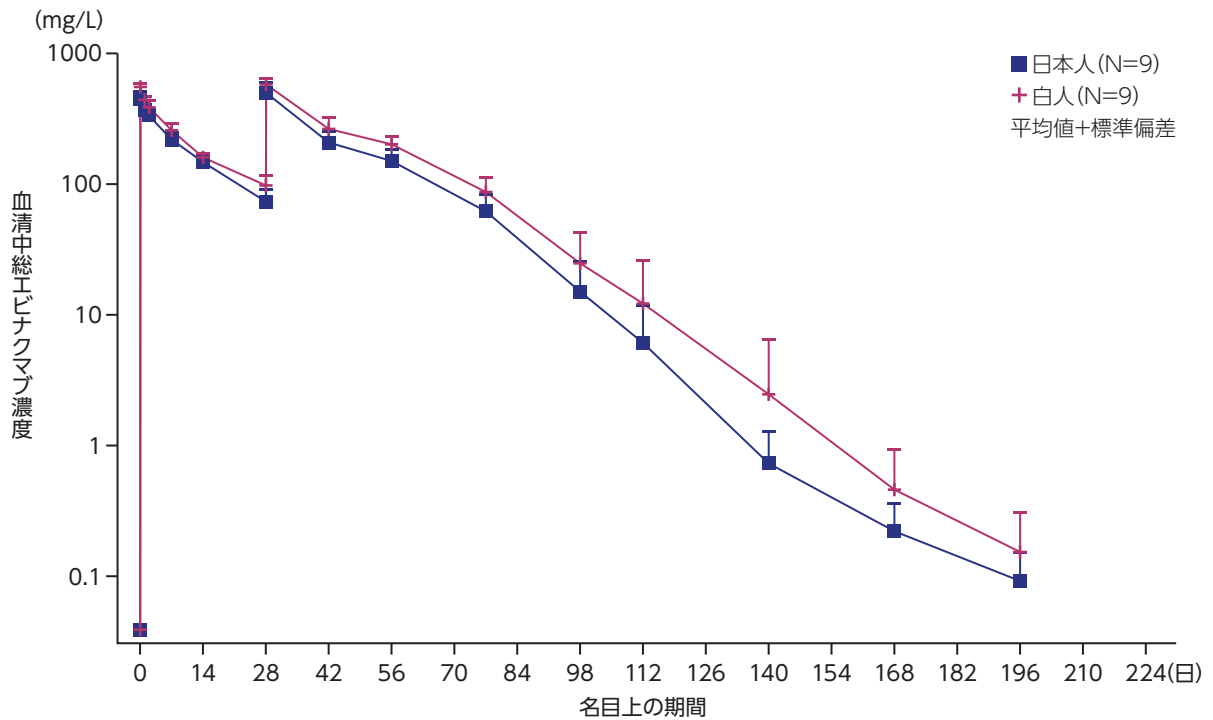
主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

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)⁹⁾

健康成人を対象とした海外第I相試験(R1500-CL-1642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日本人及び白人の血清中総エビナクマブ濃度の推移は、以下の通りであった。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)



対象：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

方法：目標とする平均年齢(±10年)と平均体重(±20%)を一致させた、日本人及び白人の健康成人に、本剤15mg/kgを4週に1回(計2回)静脈内投与したときの、薬物動態パラメータを評価した。

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。

5) 初回投与後時間に対するエビナクマブシミュレーション濃度中央値(薬物動態シミュレーション)¹⁰⁾

6ヵ月以上5歳未満の小児HoFH患者における本剤の用法及び用量を設定するために、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、予測されたエビナクマブ曝露中央値は、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。

エブキーザの用法及び用量[2024年5月改訂(第3版)の電子化された添付文書]

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。

エブキーザの特定の背景を有する患者に関する注意[2024年5月改訂(第3版)の電子化された添付文書]

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。

2. 吸収(外国人データを含む母集団薬物動態解析)¹¹⁾

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、成人患者95例に本剤15mg/kgを1時間かけて静脈内投与したとき、投与終了時点でピーク濃度に達した。本剤を4週に1回反復投与した際の平均C_{max}は689mg/Lと予測された。

3. 分布(外国人データを含む母集団薬物動態解析)¹¹⁾

本剤の有効成分であるエビナクマブ(遺伝子組換え)はモノクローナル抗体であるため、組織分布試験は実施していない^a。

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、推定される定常状態の分布容積は成人患者で約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。

a: ICHのガイドライン「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価S6(R1)」に基づいて妥当性を判断した。

参考 血液-胎盤関門通過性(ウサギ)¹²⁾

胚・胎仔発生試験において、妊娠NZW(New Zealand White)ウサギ(20匹/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、毒性を評価した。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の2.0×10⁻⁵倍に相当した。

4. 代謝¹³⁾

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^a。本剤はチャ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予測される。また、本剤はモノクローナル抗体であるため、チトクロームP450による代謝を受けない。

a: ICHのガイドライン「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価S6(R1)」に基づいて妥当性を判断した。

5. 排泄(外国人データを含む母集団薬物動態解析)¹⁴⁾

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。

6. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害を有する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)¹⁵⁾

腎機能障害がエビナクマブの薬物動態に及ぼす影響について検討した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、腎機能障害を有する患者が含まれていたため、ベースラインの糸球体ろ過率(GFR)をもとに、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。その結果、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トラフ濃度は以下の通りであった。

■ 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

対象：第Ⅲ相試験(R1500-CL-1629試験、R1500-CL-1719試験)における12歳以上のHoFH患者のうち、ベースラインのGFRを評価した60例

方法：患者をベースラインのGFRをもとに、正常(GFR \geq 90mL/min)、軽度腎機能障害(90>GFR \geq 60mL/min)、中等度腎機能障害(60>GFR \geq 30mL/min)に分け、本剤15mg/kgを4週に1回静脈内投与したときの、24週時の投与前の定常状態における血清中総エビナクマブ濃度を比較した。

(2) 小児HoFH患者における血中濃度(反復投与、外国人データによる母集団薬物動態解析)⁷⁾

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通りであった。

■ 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 \pm 74.1 |
| C _{max} (mg/L) | 444 \pm 111 |
| C _{avg} (mg/L) | 257 \pm 86.4 |
| AUC _{tau} (mg \cdot day/L) | 7187 \pm 2419 |

平均値 \pm 標準偏差

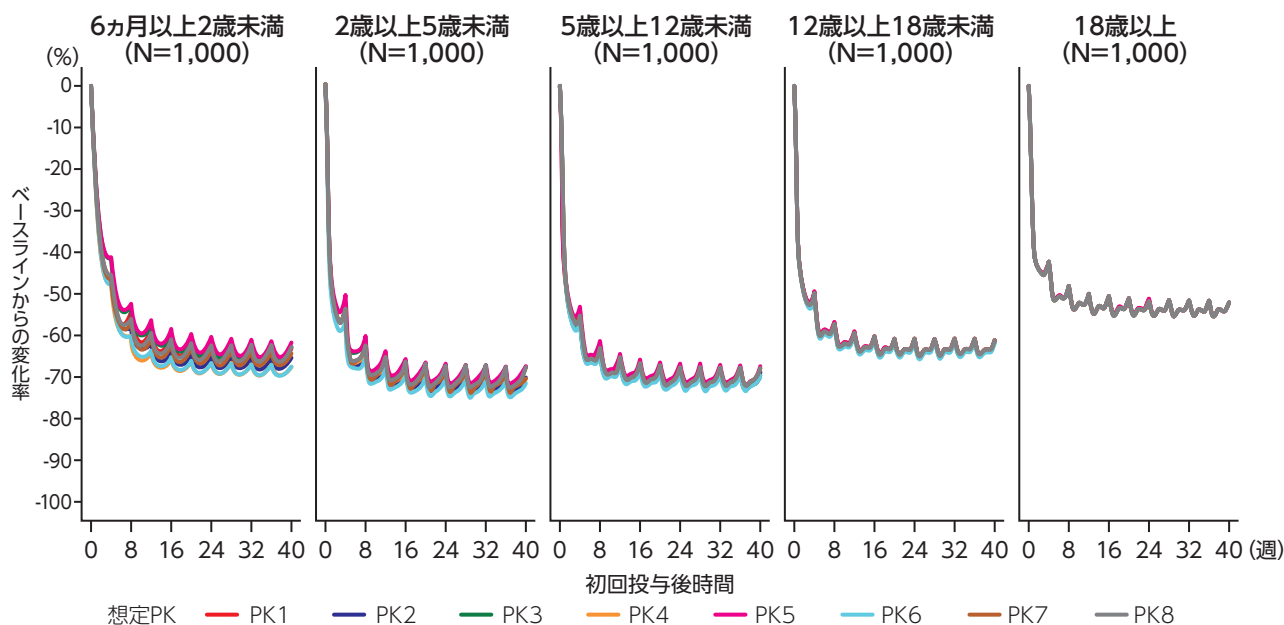
C_{min}：最低血中濃度、C_{max}：最高血中濃度、C_{avg}：平均血中濃度、AUC_{tau}：投与間隔ごとの血中濃度-時間曲線下面積

対象・方法：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Ⅱb/Ⅲ相試験(R1500-CL-17100試験)で本剤を投与された5歳以上12歳未満の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HoFH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)¹⁰⁾

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、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か月以上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の静脈内投与を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。 | 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。 |
| 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。 | 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か月とした (Robbie et al., 2012)。 |
| 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。 | 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。 |
| 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か月以上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。 | 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

エヴキーズの用法及び用量[2024年5月改訂(第3版)の電子化された添付文書]

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。

エヴキーズの特定の背景を有する患者に関する注意[2024年5月改訂(第3版)の電子化された添付文書]

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。

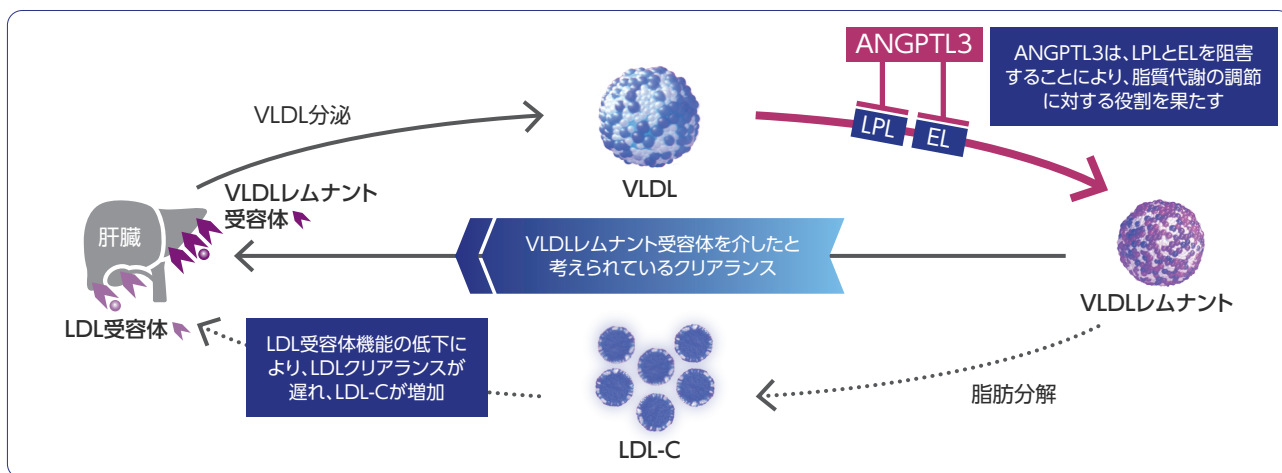
薬効薬理

1. 作用機序¹⁶⁾

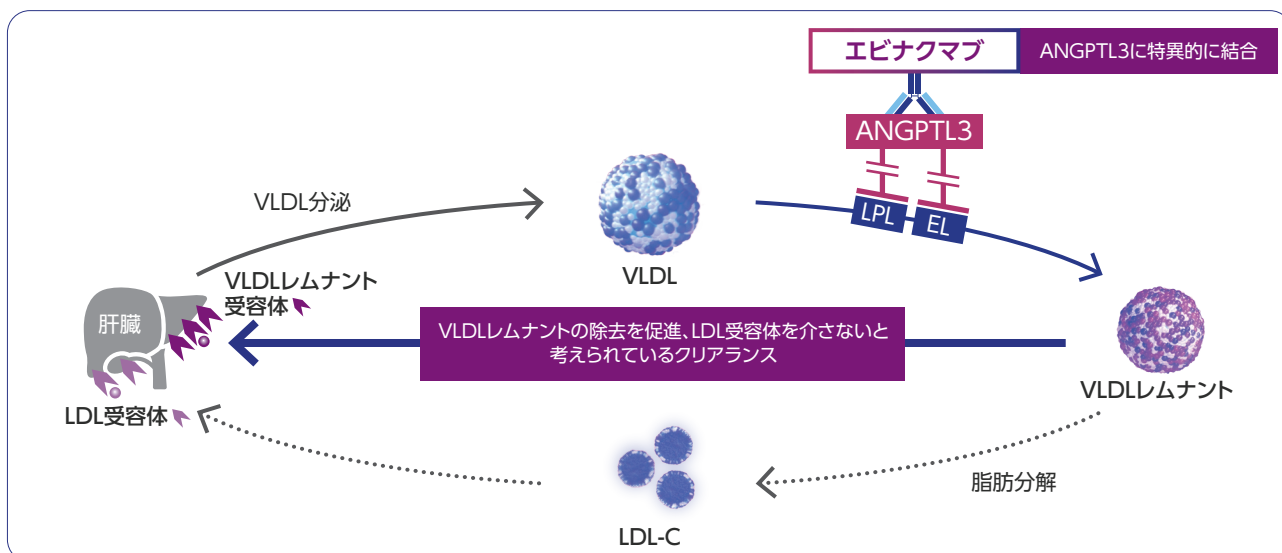
エビナクマブは、ANGPTL3に特異的に結合して阻害する遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体である。ANGPTL3は主に肝臓に発現するアンジオポエチン様タンパク質ファミリーの1つであり、リポタンパクリパーゼ(LPL)及び内皮リパーゼ(EL)を阻害することにより脂質代謝の調節に重要な役割を果たす。

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。エビナクマブによる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。エビナクマブは、LDL形成の上流工程である超低比重リポタンパク(VLDL)のプロセッシング及びクリアランスを促すことにより、LDL受容体の有無と関係なくLDL-C値を低下させる。エビナクマブによるANGPTL3の阻害は、LPL活性を回復させることによりTG値を、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。

■ ANGPTL3の脂質代謝(イメージ図)



■ エビナクマブの作用(イメージ図)



2. 臨床薬理試験

(1) 総ANGPTL3濃度に対する作用 (海外データ)¹⁷⁾

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。

ベースラインの総ANGPTL3濃度は、健康成人とHoFH患者で以下の通りであり、HoFH患者でANGPTL3に異常がないことが示唆された。

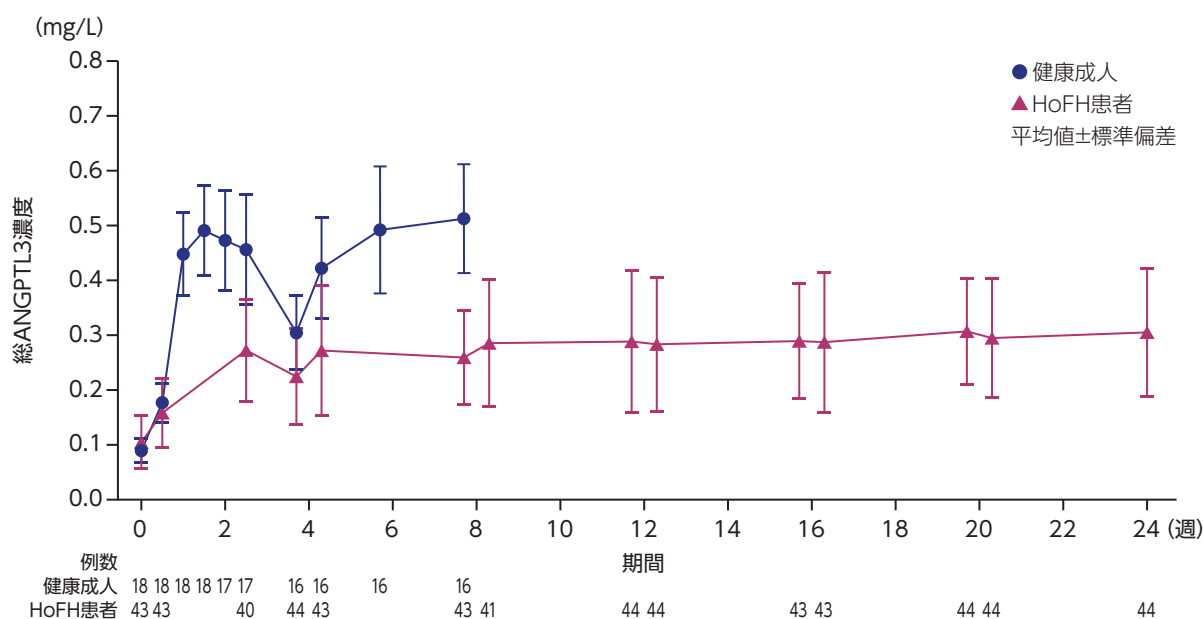
健康成人及びHoFH患者に、本剤15mg/kgを4週に1回静脈内投与したときの総ANGPTL3濃度は以下の通りであった。

■ 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)



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) の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、総ANGPTL3濃度の経時的な変化を評価した。

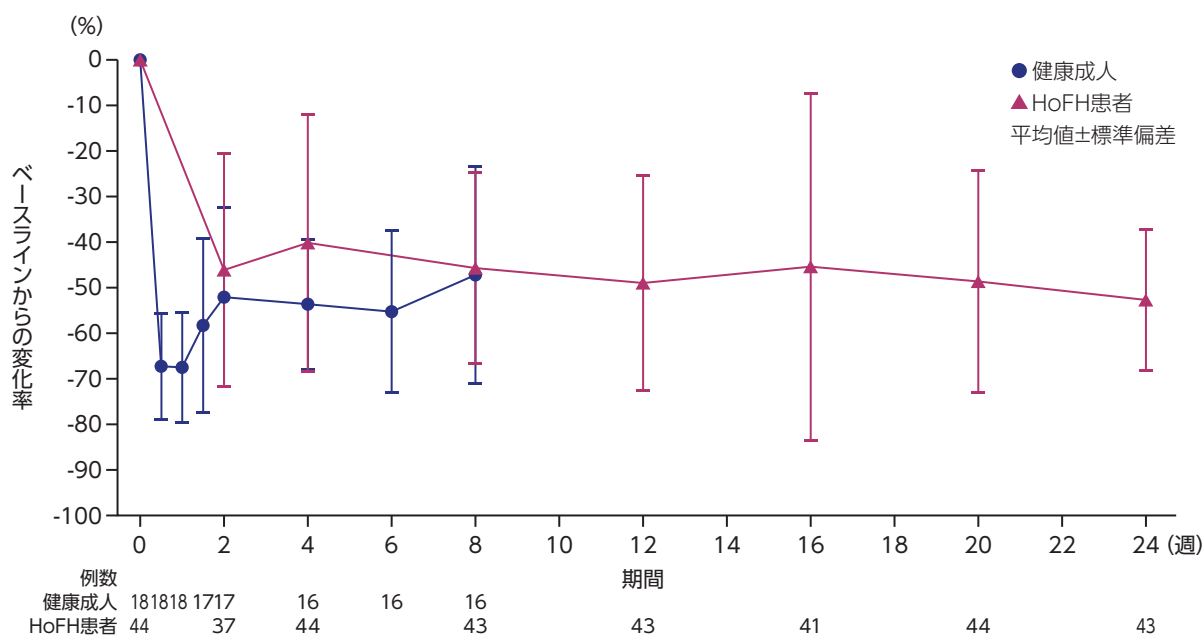
グラフは、承認範囲内の症例群のみに限定し、一部改変した。

(2) TGIに対する作用(海外データ)¹⁷⁾

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。

健康成人及びHoFH患者に、本剤15mg/kgを4週に1回静脈内投与したとき、ベースラインから投与後8週時点までのTGの変化率は以下の通りであった。

■ 健康成人及びHoFH患者におけるTGの変化率の推移(R1500-CL-1642試験、R1500-CL-1629試験)



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(海外データ)¹⁸⁾

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12歳未満)を対象とした海外第Ib/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)。

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。

グラフは、承認範囲内の症例群のみに限定し、一部改変した。

3. 非臨床試験

(1) ANGPTL3との結合性 (*in vitro*)¹⁹⁾

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) |
|--------------------------|------------------------|
| hANGPTL3(S17-K170)-His6 | 1.28×10 ⁻⁹ |
| hANGPTL3(S17-P220)-His6 | 4.42×10 ⁻¹⁰ |
| hANGPTL3(S17-E460)-His10 | 9.15×10 ⁻¹⁰ |
| MfANGPTL3(S17-K170)-mmH | 2.61×10 ⁻¹⁰ |
| rANGPTL3(S17-D240)-mmH | 3.85×10 ⁻¹⁰ |
| mANGPTL3(S17-D240)-His6 | 4.35×10 ⁻¹⁰ |
| mANGPTL3(S17-T455)-His6 | 3.44×10 ⁻¹⁰ |
| hANGPTL3(S17-K170)-mFc | 4.86×10 ⁻¹⁰ |
| rbANGPTL3(S17-Q170)-mFc | 3.65×10 ⁻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Fcγ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SPORT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*)¹⁹⁾

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。

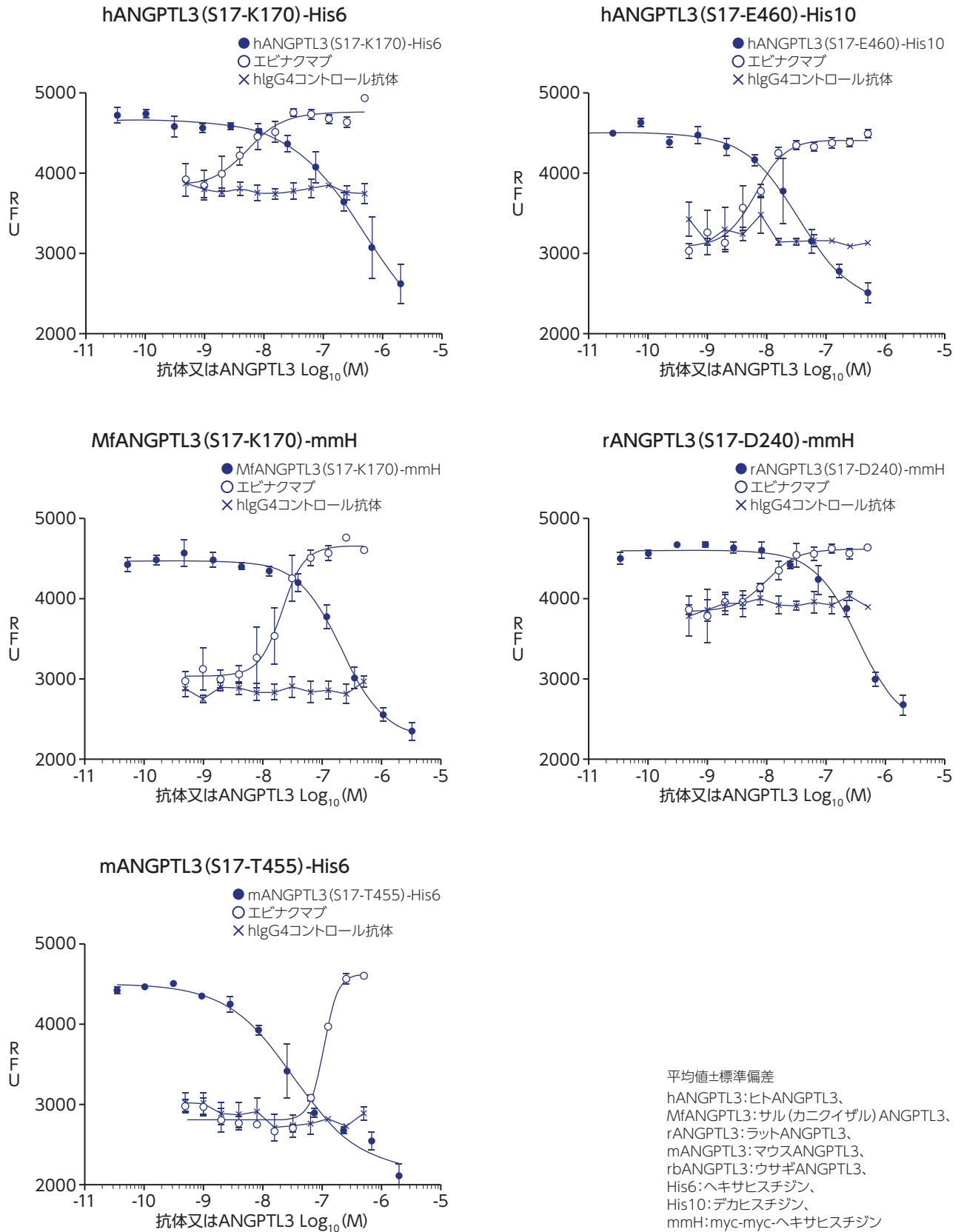
各種ANGPTL3タンパク質はLPL活性を阻害し、エビナクマブはANGPTL3媒介性のLPL活性阻害を遮断した。LPL活性阻害に対するエビナクマブのIC₅₀は5.4~105.5nMであった。

■ 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 |

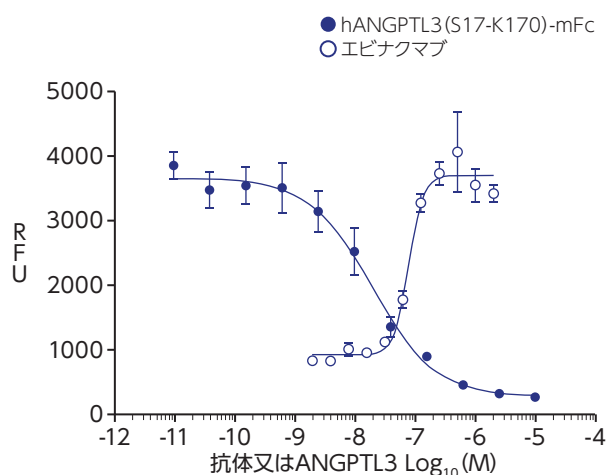
EC₅₀：LPL活性を最大活性レベルの50%に低下させるために必要なANGPTL3タンパク質の濃度、IC₅₀：一定濃度のANGPTL3タンパク質の存在下でLPL活性を最大活性レベルの50%に回復させるために必要な抗体の濃度、hANGPTL3：ヒトANGPTL3、MfANGPTL3：サル(カニクイザル)ANGPTL3、rANGPTL3：ラットANGPTL3、mANGPTL3：マウスANGPTL3、rbANGPTL3：ウサギANGPTL3、His6：ヘキサヒスチジン、His10：デカヒスチジン、mmH：myc-myc-ヘキサヒスチジン、mFc：マウスFcγドメイン

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

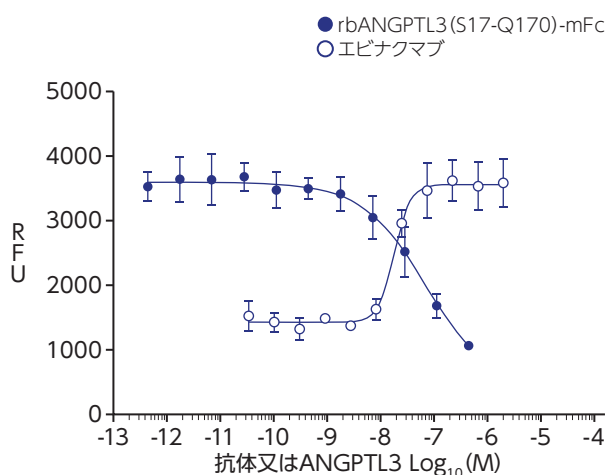


RFU: 相対蛍光単位

hANGPTL3(S17-K170)-mFc



rbANGPTL3(S17-Q170)-mFc



平均値±標準偏差

hANGPTL3:ヒトANGPTL3、
rbANGPTL3:ウサギANGPTL3、
mFc:マウスFcγドメイン

RFU: 相対蛍光単位

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ApoCII(0.23 μ M)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、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)¹⁹⁾

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。

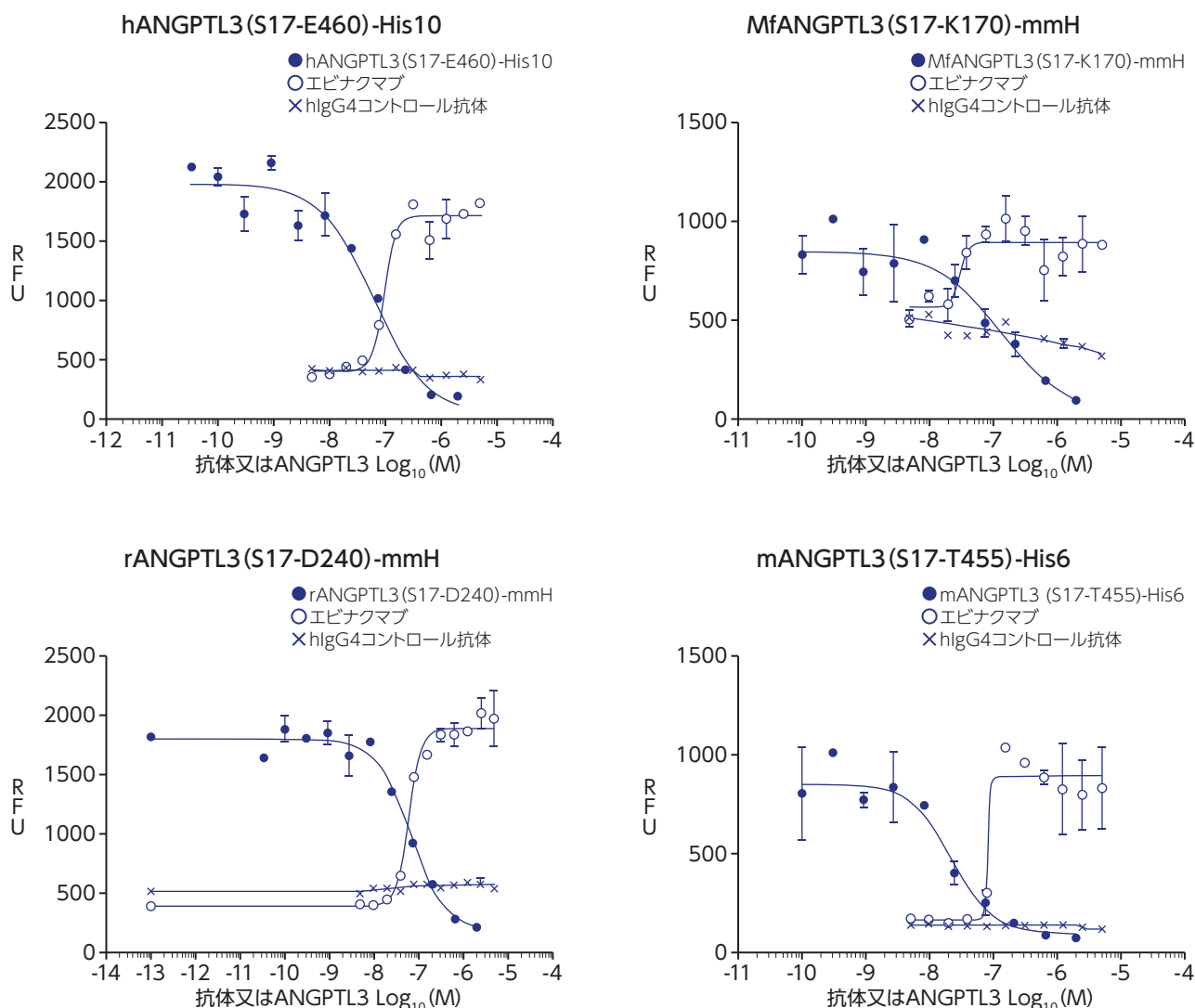
EL活性阻害に対するエビナクマブのIC₅₀は30.15~95.76nMであった。

■ 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)



平均値±標準誤差

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

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タンパク質をプ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。

開発の経緯

特性

製品情報
(ドッキング
イン
フォーム
ション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び
毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見
／
製剤学的事項

取扱上の注意
／
包装
／
関連情報

主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

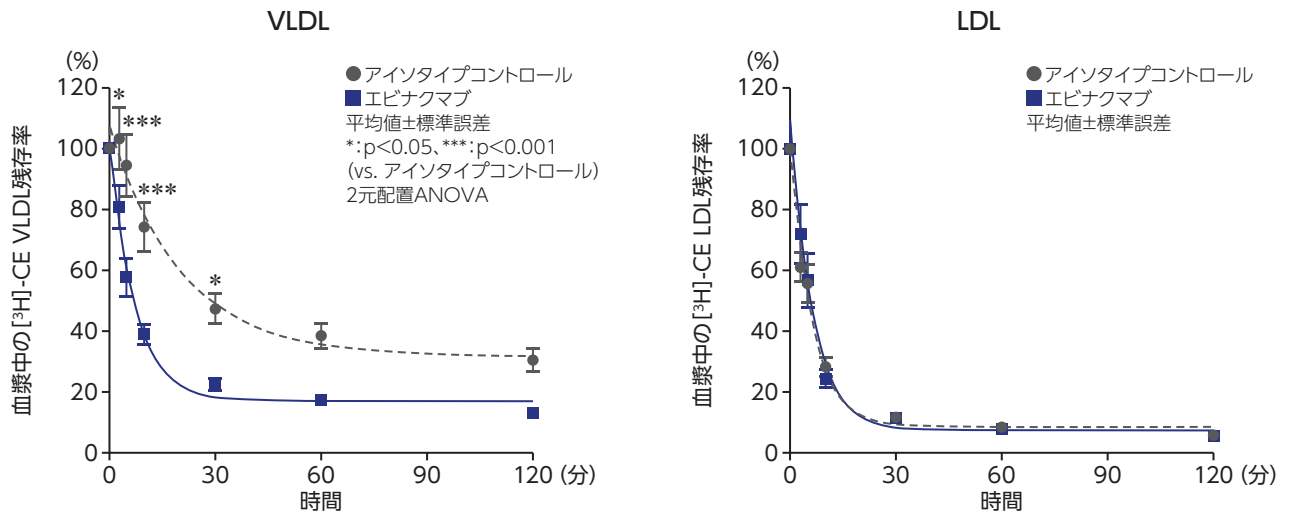
(4) VLDL及びLDLのクリアランスに及ぼす影響(マウス)²⁰⁾

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が示された。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。

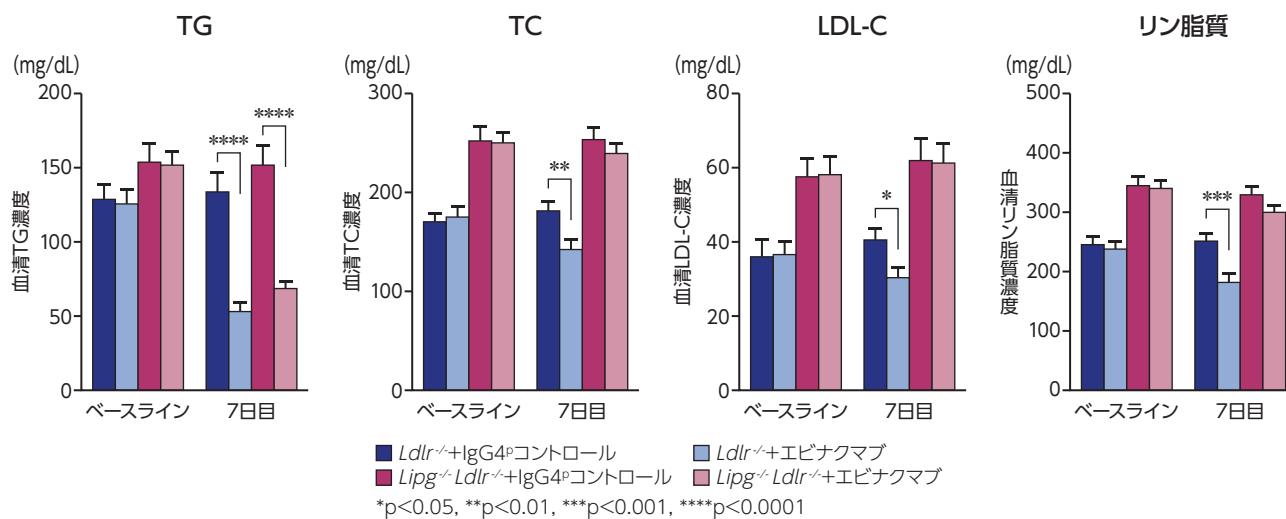
³H]-CE VLDL又はLDLを、未処置の*ApoE*^{-/-}レシピエントマウス(10匹/群)に静脈内投与し、循環中のVLDLとLDLの消失速度をモニタリングした。血漿中の³H]-CE VLDL及びLDL残存率は、投与30秒後の血漿中³H]-放射能量(初期濃度)を100%として、割合を算出した。リポタンパクの半減期は、時間に対してプロットした減衰曲線に指数関数を当てはめて算出した。データはSidakの多重比較による2元配置ANOVAを用いて解析した。

(5) 循環中脂質に及ぼす影響(マウス)²⁰⁾

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) 抗体依存性細胞傷害(ADCC)／補体依存性細胞傷害(CDC)活性(*in vitro*)¹⁹⁾

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。

安全性薬理試験及び毒性試験

1. 安全性薬理試験(ラット、サル)²¹⁾

エビナクマブの中枢神経系、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、中枢神経系^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

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(ラット、サル)²²⁾

| 動物種 (性別[n]) | 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

(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)²³⁾

| 試験の種類 | 動物種 (性別[n]) | 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・胎子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・胎子： 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・胎子： 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日 (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/回以上群で、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。 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。 交配させた未投与雌、胎子、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。 胎子では、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。 |
| 胚・胎子発生 | 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・胎子： 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・胎子： エビナクマブに関連した有害作用は認められなかった。 |

| 試験の種類 | 動物種 (性別[n]) | 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 |
|--------|-----------------------------|--|------------------|--|--|
| 胚・胎仔発生 | 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

開発の経緯

特性

製品情報
(ドラッグイン
フォームシジョン)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び
毒性試験

有効成分に関する
製剤化学的知見
/ 事項

取扱上の注意
/ 包装
/ 関連情報

主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

(6) 幼若動物を用いた試験(ラット、ウサギ)²⁴⁾

| 動物種 (性別 [n]) | 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。 |

(7) 局所刺激性試験(ラット、サル、ウサギ)²⁵⁾

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。

(8) その他の毒性試験

1) 組織交差反応性試験(ex vivo)²⁶⁾

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。

開発の経緯

特性

製品情報
(ドラッグイン
フォームシヨン)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見／
製剤学的事項

取扱い上の注意／
包装／関連情報

主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

有効成分に関する理化学的知見

一般名：エビナクマブ(遺伝子組換え)(JAN)

Evinacumab(genetical recombination)

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)

構造式：アミノ酸残基453個のH鎖(γ 鎖)2本とアミノ酸残基214個のL鎖(κ 鎖)2本から成る糖タンパク質
[分子量 約149,000(グリコシル化型)]

製剤学的事項

製剤の安定性

| 試験の種類 | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 主な所見等 |
|--------|---|------|-------------------------|--|
| 長期保存試験 | 5±3℃ | 48ヵ月 | 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ヵ月 | 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アントの増加に伴い、色及び濁度に若干の変動が認められた。 |
| 苛酷試験 | 45±3℃ | 3ヵ月 | 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 200W・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

取扱い上の注意

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）
貯法：冷蔵（2～8℃）で保存
有効期間：36ヵ月
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。

包装

<エヴキーザ®点滴静注液345mg>2.3mL×1バイアル



関連情報

承認番号：30600AMX00011000

承認年月：2024年1月

国際誕生年月：2021年2月（米国）

薬価基準収載年月：2024年4月

販売開始年月：2024年4月

再審査期間満了年月：2034年1月（10年）

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。

開発の経緯

特性

製品情報
（ドラッグイン
フォーメーション）

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
製剤学的知見
の事項

取扱い上の注意
／
包装／関連情報

主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

主要文献

- 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3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(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(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Ⅱb/Ⅲ相試験(CTD 2.7.6.2.10) [承認時評価資料]
- 7) 社内資料: 母集団PK試験報告書(CTD 2.7.2.2.4.2)
- 8) 社内資料: 母集団PK試験報告書(CTD 2.7.2.2.4.1)
- 9) 社内資料: R1500-CL-1642試験/海外第Ⅰ相試験(CTD 2.7.2.3.1.6.3) [承認時評価資料]
- 10) 社内資料: 母集団PK/PDシミュレーション報告書
- 11) 社内資料: 母集団PK試験報告書(CTD 2.7.2.3.1.2)
- 12) 社内資料: 生殖発生毒性試験(CTD 2.6.6.6.2.3)
- 13) 社内資料: 代謝(CTD 2.6.4.5)
- 14) 社内資料: 母集団PK試験報告書(CTD 2.7.2.3.1.3)
- 15) 社内資料: 母集団PK試験報告書(CTD 2.7.2.3.1.6.6)
- 16) 社内資料: 効力を裏付ける試験(CTD 2.6.2)
- 17) 社内資料: 臨床試験における薬力学に関する結果(CTD 2.7.2.3.2)
- 18) 社内資料: 免疫原性(CTD 2.7.2.4.1.2)
- 19) 社内資料: *in vitro*薬理試験(CTD 2.6.2.3.1)
- 20) 社内資料: *in vivo*薬理試験(CTD 2.6.2.3.2)
- 21) 社内資料: 安全性薬理試験(CTD 2.6.2.5.1)
- 22) 社内資料: 反復投与毒性試験(CTD 2.6.6.3)
- 23) 社内資料: 生殖発生毒性試験(CTD 2.6.6.6)
- 24) 社内資料: 幼若動物を用いた試験(CTD 2.6.6.7)
- 25) 社内資料: 局所刺激性試験(CTD 2.6.6.8)
- 26) 社内資料: 組織交差反応性試験(CTD 2.6.6.9.1)

製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)

製造販売元：

Ultragenyx Japan株式会社

〒135-0063 東京都江東区有明三丁目7番26号 有明フロンティアビルB棟9階

文献請求先及び問い合わせ先：

Ultragenyx Japan株式会社

おくすり相談窓口

〒135-0063 東京都江東区有明三丁目7番26号 有明フロンティアビルB棟9階

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)

開発の経緯

特性

製品情報
(ドラッグイン
フォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見
／
製剤学的事項

取扱い上の注意
／
包装／関連情報

主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

