

Ultragenyx Japan

治験実施計画書

家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者を対象にエビナクマブの長期
安全性を評価するオープンラベル試験（拡大治験）

化合物： エビナクマブ（UX858）

開発のフェーズ： III（拡大治験）

治験実施計画書番号： UX858-IST240

治験実施計画書の版： 1.1 版

発行日： 2023 年 2 月 16 日

Medical/Study Director:

槇野 久士

国立循環器病研究センター

糖尿病・脂質代謝内科

大阪府吹田市岸部新町 6 - 1

機密保持に関する供述：

本治験実施計画書に含まれる情報は、本治験に直接係る者及び治験審査委員会の委員以外に開示してはならない。また、本情報は事前の書面による治験調整委員会代表の承諾なしに本試験の実施及び評価以外の目的に利用してはならない。

略号一覧及び用語の定義

AE	Adverse event	有害事象
AESI	Adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
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 3 因子
Apo A-1	Apolipoprotein A-1	アポリポ蛋白 A-1
Apo B	Apolipoprotein B	アポリポ蛋白 B
Apo CIII	Apolipoprotein CIII	アポリポ蛋白 CIII
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CAD	Coronary artery disease	冠動脈疾患
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチン・ホスホキナーゼ
CRF	Case report form (electronic or paper)	症例報告書 (電子あるいは紙ベース)
CV	Cardiovascular	心血管
CVD	Cardiovascular disease	心血管疾患
NOD	New onset diabetes	糖尿病の新規発現
EC	Ethics Committee	倫理委員会
ECG	Electrocardiogram	心電図
EDC	Electronic data capture	電子データ収集
EOS	End of study	治験終了
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HDL	High-density lipoprotein	高比重リポ蛋白
HDL-C	High-density lipoprotein cholesterol	高比重リポ蛋白コレステロール
FH	Familial hypercholesterolemia	家族性高コレステロール血症
FSH	Follicle-stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン

HoFH	Homozygous familial hypercholesterolemia	家族性高コレステロール血症ホモ接合体
ICF	Informed consent form	同意説明文書
ICH	International Council for Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IRB	Institutional Review Board	治験審査委員会
IV	Intravenous	静脈内
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDL	Low-density lipoprotein	低比重リポ蛋白
LDL-C	Low-density lipoprotein cholesterol	低比重リポ蛋白コレステロール
LDLR	Low-density lipoprotein receptor	低比重リポ蛋白受容体
LDLRAP1	Low-density lipoprotein receptor adaptor protein 1	低比重リポ蛋白受容体アダプター蛋白 1
LMT	Lipid-modifying therapy	脂質改善療法
LOF	Loss-of-function	機能欠失
mAb	Monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
Non-HDL-C	Non-high-density lipoprotein cholesterol	非高比重リポ蛋白コレステロール
OLTP	Open-label treatment period	非盲検投与期間
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
PCSV	Potentially clinically significant value	臨床的に重要と考えられる可能性のある異常値
POC	Proof-of-concept	概念実証
PT	Preferred term	基本語
Q4W	Every 4 weeks	4 週に 1 回
RBC	Red blood cell	赤血球
Regeneron	Regeneron Pharmaceuticals, Inc.	Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SAF	Safety analysis set	安全性解析対象集団
SAP	Statistical analysis plan	統計解析計画書

SC	Subcutaneous	皮下
SOC	System organ class	器官別大分類
SUSAR	Suspected unexpected serious adverse reaction	予期せぬ重篤な副作用の 疑い
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験治療下で発現した有 害事象
TC	Total cholesterol	総コレステロール
TG	Triglycerides	トリグリセリド
TSH	Thyroid-stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
WBC	White blood cell	白血球
WOCBP	Women of childbearing potential	妊娠可能な女性

目次

略号一覧及び用語の定義.....	2
1. 緒言	10
2. 治験の目的	13
3. 仮説及び根拠	14
3.1. 仮説	14
3.2. 根拠	14
3.2.1. 治験デザインの根拠	14
3.2.2. 用量選択の根拠	15
3.2.3. リスク／ベネフィット評価	15
4. 評価項目	18
4.1. 人口統計学的特性及びベースライン特性	18
4.2. 評価項目	18
5. 4 治験デザイン	18
5.1. 治験の内容及び期間	18
5.1.1. 治験終了の定義	21
5.2. 中間解析の計画	21
5.2.1. 独立安全性評価委員会	21
6. 被験者の選択、脱落、及び補充	21
6.1. 計画症例数	21
6.2. 治験対象集団	21
6.2.1. 選択基準	22
6.2.2. 除外基準	23
6.3. 治験の早期中止	24
6.4. 被験者の補充	25
6.5. 患者の再スクリーニング	25
7. 治験治療	25
7.1. 治験薬及び対照薬	25
7.2. 基礎治療	25
7.3. 用量変更及び治験治療中止に関する規定	26

7.3.1.	用量変更	26
7.3.2.	治験薬の中止	26
7.3.2.1.	治験薬の永続的な中止の理由	26
7.3.2.2.	治験薬の一時的な中止の理由	26
7.4.	急性反応の管理	26
7.4.1.	急性静脈内注入反応	26
7.4.1.1.	静脈内注入の中断	26
7.4.1.2.	静脈内注入の中止	27
7.4.2.	急性注射反応	28
7.4.2.1.	全身注射反応	28
7.4.2.2.	局所注射部位反応	28
7.5.	投与群への割付方法	28
7.5.1.	盲検化	28
7.6.	治験薬の提供及び管理	28
7.6.1.	包装、表示及び保管	28
7.6.2.	治験薬の供給及び廃棄	28
7.6.3.	治験薬の管理	28
7.7.	併用薬及び併用療法	29
7.7.1.	併用可能薬及び併用可能療法	29
7.7.2.	併用禁止薬及び併用禁止療法	30
8.	治験スケジュール及び治験手順	30
8.1.	治験の評価及び手順を、各治験期間及び来院毎に、表 1 及び表 2 に示す。	31
8.1.1.	治験スケジュール表 1 の脚注	33
8.1.2.	治験スケジュール表 2 の脚注	33
8.1.3.	早期中止来院	34
8.1.4.	規定外来院	34
8.2.	治験手順	34
8.2.1.	スクリーニング／ベースライン来院時のみに実施する手順	34
8.2.2.	安全性評価手順	34

8.2.2.1.	バイタルサイン	34
8.2.2.2.	身体診察	34
8.2.2.3.	心電図	35
8.2.2.4.	臨床検査	35
8.2.2.5.	妊娠検査	37
8.2.3.	その他の評価項目	37
8.2.3.1.	食事法の確認	37
9.	安全性の定義、報告、及びモニタリング	37
9.1.	治験責任医師の責務	37
9.2.	治験調整委員会の責務	37
9.3.	定義	38
9.3.1.	有害事象	38
9.3.2.	重篤な有害事象	38
9.3.3.	特に注目すべき有害事象	39
9.3.4.	注入に伴う反応	39
9.4.	有害事象の記録及び報告	39
9.4.1.	有害事象	39
9.4.2.	重篤な有害事象	39
9.4.3.	報告を要するその他の事象	40
9.4.4.	治験中止に至った有害事象の報告	41
9.4.5.	臨床検査値、バイタルサイン、又は心電図の異常	41
9.4.6.	追跡調査	42
9.5.	重症度及び因果関係の評価	42
9.5.1.	重症度の評価	42
9.5.2.	因果関係の評価	43
9.6.	安全性の評価	46
9.7.	治験責任医師への通知	46
10.	統計的考察	46
10.1.	統計的仮説	46
10.2.	症例数の設定根拠	46

10.3.	解析対象集団	46
10.4.	統計手法	46
10.4.1.	被験者の内訳	47
10.4.2.	人口統計学的特性及びベースライン特性	47
10.4.3.	安全性解析	47
10.4.3.1.	有害事象	47
10.4.3.2.	その他の安全性データ	48
10.4.3.3.	治験治療への曝露	49
10.4.3.4.	治療の遵守状況	49
11.	データマネジメント及び電子システム	50
11.1.	データマネジメント	50
11.2.	電子システム	50
12.	治験モニタリング	50
12.1.	治験実施施設のモニタリング	50
12.2.	原資料に関する要件	50
12.3.	症例報告書に関する要件	51
13.	監査及び査察	51
14.	倫理及び規制に関する考慮事項	51
14.1.	医薬品の臨床試験の実施の基準	51
14.2.	被験者の機密保持とデータの保護	53
14.3.	治験審査委員会／倫理委員会	53
15.	治験実施計画書の改訂	54
16.	治験の早期中止又は治験実施施設の治験終了	54
16.1.	治験の早期中止	54
16.2.	治験実施施設の治験終了	54
17.	治験の記録	55
17.1.	データの正確性の保証	55
17.2.	記録の保管	55
18.	データ品質保証	55
19.	機密保持	56

20.	費用及び保険	56
20.1.	資金源及び利益相反	56
20.2.	健康被害の補償と被験者への支払い	56
20.3.	予定される治験費用及び被験者への支払い	57
21.	公表方針	57
22.	参考文献	58
23.	治験責任医師の合意	60

付録一覧

付録 1	高コレステロールのための THERAPEUTIC LIFESTYLE CHANGES DIET の概要	61
------	--	----

1. 緒言

家族性高コレステロール血症（FH）は、早期の重度の心血管疾患（CVD）の素因となる、脂質代謝の遺伝性疾患である¹⁾。家族性高コレステロール血症は、低比重リポ蛋白受容体（LDLR）又は3種類の関連する遺伝子（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]、アポリポ蛋白 B [APOB] 及び低比重リポ蛋白 [LDL] 受容体アダプター蛋白 1 [LDLRAP1]）の変異の結果生じる常染色体の優性遺伝疾患又は劣性遺伝疾患のいずれかであり、表現型は似ているが重症度は様々である。

家族性高コレステロール血症ホモ接合体（HoFH）は稀に認められる重篤な状態であり、LDL 受容体の両対立遺伝子の機能欠失変異により引き起こされることが多く、血漿中の LDL 分子のクリアランス低下に至る。HoFH 患者は重度の高コレステロール血症（500～1000 mg/dL）を示し、生涯にわたり高濃度の血漿中 LDL に曝露され、アテローム性動脈硬化症発現のリスクが増加する。

アテローム性動脈硬化症が進行することで早期の CVD をきたし、心血管イベントのリスクが増す。この希少な疾患集団を対象にした二重盲検試験での心血管系の転帰に関するデータはないものの、観察研究により、家族性高コレステロール血症患者においてスタチン療法により低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）を下げることで、冠動脈性心疾患のリスクが 50～80%低下することが示唆された²⁾⁻⁵⁾。

成人の FH 患者に対する薬物療法の目標は 50%以上の LDL-C 低下を達成することだが⁶⁾、HoFH 患者において、上昇した LDL-C を管理することは、現時点での既存の治療法の選択肢では困難である。HoFH 患者は LDL 受容体機能が低下又は欠損している。スタチンの作用機序は、肝臓の LDL 受容体のアップレギュレーションにより LDL-C 濃度を全体的に低下させることであるため、HoFH 患者はスタチンに対して治療抵抗性を示す傾向がある。

スタチンはその他の高コレステロール血症患者の LDL-C を 50%以上低下させるが、HoFH 患者では 15%未満～30%しか低下させないと考えられる⁷⁾⁻⁹⁾。スタチンにエゼチミブを追加すると LDL-C が 21～27%低下する場合があるが¹⁰⁾、高用量のスタチン及びエゼチミブの投与を受けた HoFH 患者の多くは、目標と LDL 受容体する LDL-C 値にはやはり遠く及ばない。HoFH 患者においては LDL 受容体機能がほぼすべて失われているが、スタチンは残った受容体活性を最大に高めるため、第一選択療法として依然として使用されている¹¹⁾⁻¹³⁾。

Mipomersen 及びロミタピドは、HoFH 患者への使用が幾つかの国で承認されており、他の脂質改善療法（LMT）と併用した場合、LDL-C をそれぞれ約 25%及び 40%さらに低下させる。しかし、こうした新しい治療薬はすべての国々で市販されているわけではなく、肝脂肪蓄積や肝機能検査値の上昇、及び忍容性に影響を及ぼしうる注射部位反応（mipomersen）や消化管副作用（lomitapide）が頻繁に発現することと関連する^{14),15)}。

PCSK9 阻害抗体療法は、高コレステロール血症を示す多くの HoFH 患者に対する治療において若干の有効性を示すと考えられるが、LDL 受容体活性が低下した患者（特に、

両 LDLR 対立遺伝子にヌル受容体変異が認められる患者) に対してはわずかな効果しか示さないと考えられる¹⁶⁾。

HoFH 患者において、スタチンにエボロクマブ投与 (エゼチミブの併用あり又はなし) を加えた場合を比較した最近の TESLA 試験では、week 12 での LDL-C の平均低下率は 23.1%であった¹⁶⁾。エボロクマブ投与は、両対立遺伝子の LDL 受容体完全欠損型変異が認められる患者の LDL-C を低下させなかった^{16),17)}。

高用量のスタチン、エゼチミブ、PCSK9 阻害抗体、mipomersen 及びロミタピドは HoFH 患者の一部には効果を示すことがあるが、患者の多くは依然として脂質アフェレシスを必要とする。脂質アフェレシスは効果的であるが、1~2 週に 1 回の治療を必要とし、治療は数時間にわたり、コストがかかるうえに、感染リスクとも関連する^{18),19)}。またすべての地域で定期的に利用できるわけではない²⁰⁾。

薬剤投与などの脂質改善療法や脂質アフェレシスによる機械的除去の実施にも関わらず HoFH 患者の多くは LDL-C 治療目標に遠く及ばない。そのため、HoFH、特に 2 つのヌル変異がある患者のためのより強力な治療が依然として必要である。

アンジオポエチン様因子 3 (ANGPTL3) は最近、CVD 発現の因子であるトリグリセリド (TG) 値及び LDL-C 値の増加に対する治療の潜在的な標的として注目されている。ANGPTL3 はリポタンパク質リパーゼ (LPL) の天然阻害剤で、超低比重リポ蛋白 (VLDL) 及びカイロミクロンに含まれる TG の加水分解に関わる内皮型結合酵素である。ANGPTL3 における機能欠失 (LOF) 変異のあるホモ接合型の患者は LDL-C 値が低い (対照の家族に対して平均 48%の差)。ANGPTL3 LOF 変異の方が LDL-C 値の低下をきたす機序は完全には理解されていないが、TG への効果とは無関係と思われる。1 つ又は 2 つの ANGPTL3 LOF 変異が対立遺伝子に認められる患者に関して、血清高比重リポ蛋白コレステロール (HDL-C) 値が低下することも報告されているが、これは注目に値する。その機序は内皮リパーゼ (EL) に対する ANGPTL3 の阻害効果と関連している可能性がある。内皮リパーゼは HDL リン脂質の加水分解に関与する。ANGPTL3 LOF 変異がホモ接合型の患者については、比較的少数においては健康上の問題が報告されていないことは重要である。こうしたデータから、ANGPTL3 を阻害することは血清 LDL-C 及び TG を低下させるのに有用で忍容性の高い戦略であると考えられる。

Regeneron Pharmaceuticals, Inc (以下、リジェネロン社) が開発したエビナクマブ (UX858) は完全なヒトモノクローナル抗体 (mAb) で、Regeneron の VelocImmune 技術プラットフォームにより創薬されており、ANGPTL3 に特異的に結合する。

エビナクマブ (UX858) は完全なヒトモノクローナル抗体で、Regeneron の VelocImmune® 技術プラットフォームにより創薬されており、ANGPTL3 に特異的に結合してそのリポタンパク質リパーゼの阻害を防ぎ、それにより TG の加水分解を促進する。動物実験ではエビナクマブの投与により血清 LDL-C 及び血清 TG の減少をもたらすことが証明されている。

そこで、リジェネロン社は、エビナクマブに関する以下の研究開発を行った。

遺伝子検査により確認された HoFH 患者を対象にした、非盲検、単群、概念実証 (POC) 試験 (R1500-CL-1331 試験) において、9 名の被験者にエビナクマブを投与した結果、week 4 でのベースラインからの LDL-C の平均低下率 (主要評価項目) は 49.2%であった。Week 6 に最大平均 52.1%の低下率が認められた。R1500-CL-1331 試験に登録された 3 名の被験者は LDLR にヌル変異があるホモ接合型の患者である。この 3 名のヌル/ヌル HoFH 患者では、エビナクマブにより week 4 の時点で LDL-C が 37.3% (範囲: 26~44%) 低下した。この POC 試験で、エビナクマブの忍容性は良好であった。

R1500-CL-1331 において認められたエビナクマブによる LDL-C 低下作用は、R1500-CL-1629 (HoFH 患者を対象にエビナクマブを評価したピボタル試験であり、ここからほとんどの患者が今回の試験 R1500-CL-1719 へと継続した、親試験) において確認された。R1500-CL-1629 は、成人及び青年期の HoFH 患者を登録したランダム化二重盲検プラセボ対照試験であった。24 週間の二重盲検投与期間が完了しており、結果をここに簡潔に記述する。平均すると、最大耐用量のスタチン、PCSK9 阻害剤、エゼチミブ、LDL アフェレシス、及びロミタピドなど他の脂質低下療法による治療にもかかわらず、治験参加時、患者の平均ベースライン LDL-C は 255 mg/dL であった。試験は主要評価項目を満たし、他の脂質低下療法にエビナクマブを追加すると、プラセボに比べ、ベースラインから week 24 までに LDL-C は平均 49%低下した (エビナクマブ群で 47%低下、それに対しプラセボ群で 2%上昇、 $p < 0.0001$)。この低下は、プラセボに比べ、ベースラインからの LDL-C の平均絶対変化 132 mg/dL に相当する (エビナクマブ群で 135 mg/dL 低下、それに対しプラセボ群で 3 mg/dL 低下、 $p < 0.0001$)。LDL-C の低下は week 2 の最初の脂質評価で認められ、24 週間の二重盲検投与期間を通して維持された。重要な点として、最も治療が難しいヌル/ヌル、すなわちネガティブ/ネガティブ患者において同様なレベルの LDL-C 低下が認められた。この顕著な LDL-C の低下により、エビナクマブによる治療を受けた患者の 47%が LDL-C 値 100 mg/dL 未満を達成し、それに対しプラセボの投与を受けた患者では 23%であった (名目上の $p = 0.0203$)。エビナクマブは、プラセボと比べ、アポリポ蛋白 B (ApoB)、非高比重リポ蛋白 (HDL) コレステロール (non-HDL-C)、総コレステロール (TC) も有意に低下させた。

R1500-CL-1629 試験におけるこの良好な有効性データには、許容可能な安全性プロファイルが伴っていた。エビナクマブの忍容性は概ね良好であった。二重盲検投与期間中、エビナクマブ群の 66%及びプラセボ群の 81%に有害事象 (AE) が発現した。患者の少なくとも 5%に発現し、エビナクマブ群のほうで高頻度であった AE は、インフルエンザ様疾患 (エビナクマブ群 11%、プラセボ群 0%) 及び鼻漏 (エビナクマブ群 7%、プラセボ群 0%) であった。二重盲検投与期間中、死亡又は治験治療の中止に至った AE は認められなかった。患者 2 名 (4.5%) (両名ともエビナクマブ群) に重篤な TEAE (SAE) がそれぞれ 1 件認められたが (尿路性敗血症及び自殺企図)、いずれの事象も、治療と関連ありとは判断されず、治験治療の中止には至らず、両事象とも回復したと報告された。エビナクマブによる治療は、肝臓の TEAE 又は臨床検査パラメータ、筋肉の事象又は CK 上昇、膵炎、認知神経科学的事象、神経学的事象、白内障、糖尿病の新規発現 (NOD)、糖尿病性合併症、又は免疫複合体疾患に関連する安全性の懸念とは関

連していなかった。安全性に関する臨床検査、バイタルサイン、及び ECG を確認したところ、エビナクマブの投与とプラセボとの間で有意差は認められなかった。

R1500-CL-1719 治験では、エビナクマブの投与を受けたことがない、又は他のエビナクマブ試験（すなわち、R1500-CL-1331、R1500-CL-1629）に参加したことがある、HoFH を有する参加者におけるエビナクマブの長期安全性及び有効性を評価した。すべての参加者がエビナクマブ 15 mg/kg の IV 投与を 4 週毎（Q4W）に受けた。本結果をもって、日本およびカナダを含む複数の地域で、当該適応の承認申請を行う予定である。

リジェネロン社は、本治験薬（エビナクマブ）について米国以外の国での開発および製造販売の権利を Ultragenyx 社（以下、U 社）に譲渡するライセンス契約締結を行ったため、日本国内においては、U 社の日本法人である Ultragenyx Japan 社（以下、UJ 社）より製造販売にかかる承認申請を行う予定である。UJ 社の承認申請の予定は 2023 年第二四半期以降であり、その間、本治験薬が有効であった R1500-CL-1719 試験の参加者への提供が滞ることを鑑み、人道的見地から、R1500-CL-1719 試験（以下、主たる治験）の終了から本治験薬の薬事承認取得までの間、拡大治験を実施することを計画した。

拡大治験は、主たる治験に参加し追跡終了となった日本国内の 11 名を対象として実施する。

2. 治験の目的

本治験の目的は以下のとおりである。

- HoFH 患者を対象に、エビナクマブ 15 mg/kg を 4 週に 1 回（Q4W）静脈内（IV）投与したときの長期安全性及び忍容性を評価すること。
- 主たる治験の終了後、日本国内における薬事承認取得、あるいは製造販売された医薬品が当該医療機関において採用され、被験者に投与することが可能になるまでの間、被験者への人道的見地から、主たる治験への参加者に本治験薬の継続投与を提供すること。

3. 仮説及び根拠

3.1. 仮説

エビナクマブは ANGPTL3 を遮断することにより、HoFH 患者の LDL-C を長期にわたって持続的に低下させ、許容可能な安全性プロファイルを示す。

3.2. 根拠

3.2.1. 治験デザインの根拠

本治験は、HoFH 患者を対象に実施されており、主たる治験 (R1500-CL-1719) に参加し、追跡終了した HoFH 患者は参加することができる。本治験は、成人及び青年期の HoFH 患者の治療におけるエビナクマブの長期安全性についての情報を得ること及び、人道的見地から、主たる治験参加症例に対し、薬事承認取得まで、あるいは製造販売された医薬品が当該医療機関において採用され、被験者に投与することが可能になるまでの期間、本治験薬の投与継続の機会を提供することを意図している。治験対象集団には 12 歳以上の者が含まれる。この疾患は、出生後からの重度の高コレステロール血症、その後の小児期における早期の CVD 発症を特徴とするため、HoFH 集団には小児及び青年が含まれる。12 歳以上の者が本治験に登録できることで、治験対象集団が青年期及び成人期に疾患が現れる患者集団を反映できるようにしている。

疾患の重症度を考慮して、スタチン、エゼチミブ及び PCSK9 阻害剤などの被験者の基礎治療の脂質改善療法に、エビナクマブを追加する。基礎治療として ASCVD のリスクを軽減することが証明されている脂質改善療法 (例: スタチン、エゼチミブ、PCSK9 阻害抗体) を受けている被験者は、全治験実施期間にわたり一定のレジメンを継続するよう努める必要がある。この指示は、被験者が治療から最大限のベネフィットを得ることができるようにするためのものである。

本治験は、単群、非盲検試験デザインを使用する。本治験の目的は、長期安全性の確認及び人道的見地からの治験治療の継続提供であるため、これは適切な方法である。

本治験対象集団は、別のエビナクマブの治験から本治験に参加するため、LDL-C の参加基準を満たしている必要はない。こうした被験者の大半は、以前に参加していたエビナクマブの治験において、LDL-C が 70 mg/dL 以上という参加基準を満たしていなければならなかったため、この対象集団には基準を適用しない。これらの被験者は、脂質改善療法レジメン (エビナクマブを含む) を継続して受け、これにより LDL-C を維持することを目的として本治験に移行している。こうして一定に維持されていることにより、HoFH 患者におけるエビナクマブの長期安全性を評価することができる。

本治験の LDL-C に関する登録基準について考慮していることは、高コレステロール血症患者のうち極めて極端な値となっている重度の患者対象集団は、LDL-C 値をできるだけ低く管理すべきことである。上述のとおり、HoFH 患者は重度の高コレステロール血症 (500 mg/dL 以上) を示す。LDL-C の血漿中濃度は出生後から高く、HoFH を有する小児では 4 倍を超えて高いことが報告されている。その結果、生涯にわたり高い血漿

中濃度の LDL-C に曝露され、アテローム性動脈硬化症の発現リスクが著しく増加する。このようにアテローム性動脈硬化症が進行することで早期の CVD をきたし、心血管イベントのリスクが増す。LDL-C 値の極端な上昇による、これら長期の続発症を管理するため、HoFH 患者は LDL-C を可能な限り下げ、できるだけ長く維持する必要がある²¹⁾。

この希少な疾患集団を対象にした二重盲検試験での心血管系の転帰に関するデータはないものの、観察研究により、FH 患者においてスタチン療法により LDL-C を下げることによって、冠動脈性心疾患のリスクが 50~80%低下することが示唆された²⁾⁻⁵⁾。加えて、高コレステロール血症患者の高リスク患者を対象に、CVD の一次及び二次予防としてエゼチミブ、エボロクマブ及びアリロクマブを投与した最近の結果から、スタチンと同様に、他の脂質改善薬も CHD リスクを顕著に低減することがさらに示された。これらの最近のアウトカム試験で達成した LDL-C 値は、エボロクマブのアウトカム試験 (FOURIER) での 30 mg/dL (中央値)²²⁾から、エゼチミブの試験 (IMPROVE-IT)²³⁾及びアリロクマブの試験 (ODYSSEY OUTCOMES)²⁴⁾の約 50 mg/dL の範囲であった。重要な点として、これらの LDL-C 値は、心血管イベント 7~15%の低減と関連した²²⁾⁻²⁴⁾これらのデータを本治験の中で位置付けると、記載した LDL-C の参加基準を裏付ける追加のエビデンスが得られる。

3.2.2. 用量選択の根拠

本治験で評価することになっているエビナクマブ 15 mg/kg を 4 週に 1 回 IV 投与するレジメンは、HoFH 患者を対象にした、ピボタルな、二重盲検プラセボ対照第 3 相試験 (R1500-CL-1629) で評価された用量レジメンである。同用量は、第 1 相及び第 2 相試験での安全性ならびに R1500-CL-1331 試験で HoFH 患者において同用量により LDL-C の顕著な減少が認められたことから選択された。本治験では、HoFH 患者における申請予定用量での長期安全性の情報を得るため、4 週間毎の 15 mg/kg IV 投与レジメンが引き続き評価される。

3.2.3. リスク/ベネフィット評価

上記のとおり、HoFH 患者は、生涯にわたり LDL-C 値が非常に高くなる。このような生涯にわたる重度の高コレステロール血症に対する曝露は、血管内皮細胞の損傷及び早期のアテローム性動脈硬化症の直接的な原因となり、早期の冠動脈疾患 (CAD)、末梢動脈疾患及び弁膜症 (特に大動脈弁狭窄症) のリスクが非常に高くなる。血管、並びに腱や皮膚などの血管周囲の組織にコレステロールが沈着すると黄色腫が生じ、角膜に脂質が沈着すると角膜環や眼圧上昇が引き起こされる。治療を受けないと、HoFH 患者の大半は 20 歳までにアテローム性動脈硬化症を発症し、総じて 30 代以降生存できない^{25),26)}。

こうした患者に対する治療の目標は、アテローム性動脈硬化症の進行を遅らせることであり、CV イベントの発生及び死亡のリスクを下げることを意図している。この目標を達成するため、HoFH 患者に対して積極的な治療を行う必要がある。エボロクマブ、ロミタピド及び mipomersen を含む新しい薬が承認されたにも関わらず、より強力な治療

が依然として必要である。エビナクマブは、HoFH 患者の LDL-C 低下をもたらす脂質低下療法の新たな選択肢になり得る。

FH に対する ACC/AHA 及び EAS のガイドラインはいずれも、CVD リスクを低減するため、最初の目標として FH 患者の LDL-C を少なくとも 50% 下げることが推奨している^{21), 26)}。EAS Consensus Panel は、HoFH 患者に対して脂質低下療法をできるだけ早く開始することを推奨している。これは、治療を早く開始することで、臨床的に明らかな ASCVD の開始を遅らせることができるというエビデンスに基づいている。LDL-C の 50% 低減を達成した場合、ACC/AHA 及び EAS のガイドラインでは、CAD やその他の主要なリスク因子がない場合は LDL-C 値が 100 mg/dL (2.5 mmol/L) 未満になるまで、ASCVD やその他のリスク因子が存在する場合は 70 mg/dL (1.8 mmol/L) 未満になるまで、さらに LDL-C 値を下げるよう加えて推奨している^{21), 26)}。これらは FH 以外の患者を対象とした臨床試験に基づいており、FH 患者を対象にした真の長期アウトカム試験が実施されていないため、推奨には限界がある。実際、前述のように極端に上昇した LDL-C 値が長期にわたって合併することにより、HoFH 患者が両ガイドラインで規定された目標値に到達することは最低限必要であるが、できるだけ長期間、LDL-C 値をできるだけ低下させるために、より積極的な治療を行うことは有益なことと考えられる²¹⁾

以前は、利用可能な治療法の選択肢では、こうした LDL-C の目標値の達成は困難であった。その理由の一つとして、患者集団の遺伝子変異のため、主要なクラスの脂質低下療法が効果を示さないか、低い有効性しか示さないことがある。しかし、新しいクラスの薬物療法が加わり、これらの目標値の達成やそれ以上の LDL-C の低減さえ徐々に実現可能になってきている。さらに、最近の複数のアウトカム試験により、現在の推奨目標値より LDL-C 値を下げることで、より多くの CV におけるベネフィットが得られることが示唆された。エゼチミブ、エボロクマブ及びアリロクマブのアウトカム試験で達成した LDL-C 値は、エボロクマブのアウトカム試験 (FOURIER) での 30 mg/dL (中央値²²⁾から、エゼチミブの試験 (IMPROVE-IT)²³⁾及びアリロクマブの試験 (ODYSSEY OUTCOMES)²⁴⁾の約 50 mg/dL の範囲であった。これらの LDL-C 値は、心血管イベント 7~15% の低減と関連した²²⁾⁻²⁴⁾。さらに安全性プロファイルも、3 試験すべてで認められた LDL-C 値について、許容可能なものであった。

積極的な LDL-C 治療を支持するエビデンスが増加していることを考えると、HoFH 患者が LDL-C の「目標値」(すなわち 70 mg/dL) に達していると思なす者がいるかもしれない状況においても、エビナクマブを追加投与し、LDL-C をより下げることのベネフィットが認められてきている。他のエビナクマブの治験から本治験に参加する被験者に対しては、本治験への参加前に、少なくとも 24 週間エビナクマブの投与を受け、最大の脂質低下効果を達成したと考えられるため、LDL-C の参加基準を設けない。

HoFH 患者を対象にした概念実証試験の予備データは、患者対象集団において、さらに最も治療が難しい LDLR 遺伝子のヌル/ヌル変異患者においてもエビナクマブの有効性を示した。成人及び青年期の HoFH 患者を対象とした R1500-CL-1629 試験からの最近のデータは、他の脂質低下療法にエビナクマブを追加することにより、ベースラインから week 24 までに LDL-C が平均 49% 低下したことを示した。この有効性データには許容可

能な安全性プロファイルが伴っている。患者の少なくとも 5%に発現し、エビナクマブ群のほうで高頻度であった AE は、インフルエンザ様疾患（エビナクマブ群 11%、プラセボ群 0%）及び鼻漏（エビナクマブ群 7%、プラセボ群 0%）であった。完了した治験及び進行中の治験から蓄積された安全性情報では、（アナフィラキシー及び注入反応を含む）全身性過敏症反応のリスクが特定された。重大な潜在的リスク（前臨床評価又は一般的なモノクローナル抗体に関連するリスクに基づく）として、胚胎児毒性及び免疫原性が挙げられる。慎重に被験者を選択し、定期的にモニタリングし、安全性情報を完全に開示することで、こうしたリスクに対応する。

本治験に参加する患者は、一定した基礎治療の脂質改善療法（スタチン、エゼチミブ、PCSK9 阻害剤を含めることができる）を受けている必要がある。PCSK9 阻害剤は多くの国々で 2 種類市販されており、エボロクマブは大多数の国々で HoFH 患者の治療薬として承認され、アリロクマブは現在、二重盲検プラセボ対照第 3 相試験により HoFH 患者を対象として評価中である（R727-CL-1628 試験、ODYSSEY HoFH）。しかしながら、日本においてはアリロクマブは使用が不可であり、本治験においては、エボロクマブの投与を受けている可能性がある。

エビナクマブとアリロクマブを含む PCSK9 阻害剤では作用機序が異なり、両剤の併用は互いの作用に影響を及ぼさないと予想される。むしろ、両剤は作用部位が異なるため、異なる作用機序により相補的に LDL-C を低下させると考えられる。さらに、それぞれの薬剤の安全性プロファイルは良好で、この 2 剤の併用は潜在的な AE を増加又は悪化させるものではないと考えられる。薬物相互作用の観点からは、エビナクマブと PCSK9 阻害剤及びその他の想定される基礎治療の脂質改善療法（スタチン、エゼチミブなど）を併用することで、これらの薬剤間の相互作用は生じないと考えられる。したがって、エビナクマブとアリロクマブを含む PCSK9 阻害剤と併用した場合、許容できるベネフィット／リスクプロファイルを有すると考えられる。

安全性モニタリングには、独立安全性評価委員会、治験薬提供者による継続的な評価が含まれる。独立安全性評価委員会あるいは治験薬提供者により重大な安全性上の傾向又は所見が確認された場合は、最善の対応策を検討するために提議して適切に評価する。

まとめると、HoFH 患者において、エビナクマブ投与のベネフィット／リスクプロファイルは良好と考えられ、LDL-C をさらに下げることが、顕著な臨床的ベネフィットになると考えられる。

「新型コロナウイルス感染症 2019」（COVID-19）パンデミックは、臨床試験の実施に影響を及ぼす可能性があるが、各実施医療機関の現在までの診療体制の整備により、COVID-19 パンデミックの影響が管理可能であり、患者は本治験に安全に参加することができると治験調整委員会は判断した。

4. 評価項目

4.1. 人口統計学的特性及びベースライン特性

ベースライン特性には、各被験者の標準的な人口統計学的特性（年齢、人種、体重、身長など）、治療歴及び手術歴を含む疾患の特性、薬歴及びアフェレシススケジュール（該当する場合）、飲酒及び喫煙の習慣を含める。

4.2. 評価項目

主要評価項目は、エビナクマブ 15 mg/kg を 4 週に 1 回 IV 投与した患者において、非盲検投与期間中に認められた治験治療下で発現した有害事象（TEAE）の発現及び重症度、並びにその他の安全性評価項目である。

ベースラインからの変化率を計算するためのベースライン値の定義は、10.4.2 項に記載した。

5. 治験デザイン

5.1. 治験の内容及び期間

本治験は、HoFH 患者を対象にエビナクマブの長期安全性を評価する非盲検試験であり、かつ、主たる治験の終了後、日本国内における薬事承認取得、あるいは製造販売された医薬品が当該医療機関において採用され、被験者に投与することが可能になるまでの期間、被験者への人道的見地から本治験薬の投与継続を行うための拡大治験である。

本治験に適格な患者は、一定した脂質改善療法を受けている、男性及び女性の HoFH 患者である。脂質改善療法には、最大耐用量のスタチン、エゼチミブ、PCSK9 阻害抗体、又はリポ蛋白アフェレシスなどのその他の脂質低下療法が含まれる。本治験の主たる治験（R1500-CL-1719）に参加し、追跡期間が終了した HoFH 患者を対象とする。

本治験は、スクリーニング期間及び非盲検投与期間で構成される。

スクリーニング期間：

以下の患者は 2 週間のスクリーニング期間に移行する必要がある。

- 主たる治験に参加した患者で、主たる治験終了（EOS）の来院から 7 日以内に本治験に参加できない患者。

非盲検投与期間：

本非盲検試験のベースライン／Day 1 から 7 日前以内に主たる治験の EOS 来院を完了した患者は、スクリーニングのために来院する必要はなく、すべての選択基準を満たしており、除外基準に当てはまらない限り、本治験に直接登録することができる。

主たる治験の EOS 来院を本非盲検試験のベースライン／Day 1 の来院とすることができ、本治験で重複する評価を再実施する必要はない。主たる治験の EOS 来院で実施する評価と重複しないベースラインの評価及び手順については、主たる治験の EOS 評価及び手順がすべて終了した後に実施する。

Day 1 (ベースライン) 以降、患者には治験実施施設でエビナクマブ 15 mg/kg を 4 週間毎 (Q4W) (±10 日) に IV 投与する。投与後は被験者の容体変化がないことを一定時間確認する。治験実施施設に来院できない患者については、現地の法に従って、訓練を受けた看護師又は他の医療従事者による患者の自宅での投与など、代替の場所でエビナクマブを投与してよい。

主たる治験で治験依頼者より提供されたアリロクマブ 150 mg の皮下 (SC) 投与は、本治験では提供を行わない。継続投与が必要な場合は、通常診療として処方を行う。

治験薬投与前に臨床検査検体を採取し、治験評価を実施しなければならない。

アフェレシス又は血漿交換を受けている患者は、処置を実施する前に臨床検査検体の採取及び治験評価を実施しなければならない。患者がアフェレシス処置の完了後すぐに治験薬の投与を受けるようにあらゆる努力を払う必要があるが、患者はアフェレシス処置の 1 日前に治験薬投与を受けることができる。血漿交換を受けている患者は、処置の完了後すぐに治験薬投与を受ける必要がある。

被験者は、ベースラインの来院時から非盲検投与期間の終了時までの治験期間にわたり、一定して心臓に良い食事と運動療法を継続する必要がある。

以下のうちいずれか一つが認められるまで、投与を継続する。

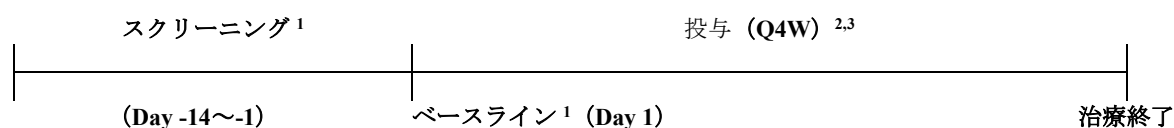
- 本治験実施計画書に記載された適応を目指したエビナクマブの臨床開発が中止される。
- エビナクマブの臨床開発が終了する。
- 本治験の患者集団におけるエビナクマブのリスク／ベネフィットが好ましくないと判断される。
- 治験実施施設を管轄する規制当局がエビナクマブを承認する。
- 一部の地域での治験の中止：治験が実施されている規制地域において、HoFH 患者への治療適応の承認を申請しない (又は、そうした承認を得るための活動を中止する) という決定がなされる。

総合的な安全性は、治験治療下で発現した有害事象 (TEAE)、身体診察、心電図 (ECG)、あらかじめ特定した時点での臨床安全性検査のモニタリング／評価によって

評価する。治験終了日に重篤な有害事象（SAE）が継続している被験者は事象が消失、安定するまで、又は転帰とそれに関連するデータが収集されるまで追跡調査する。

被験者が治験薬投与を早期に中止する場合、治療終了来院による評価のため、治験実施施設（可能であれば5日以内）に来る必要がある。治験薬の最終投与から最終のEOS来院では、EOS来院で規定された評価を実施する。

図 1 : 治験の流れ



¹ 前のエビナクマブの治験から移行した患者で、本非盲検試験のベースライン/Day 1の来院より7日前以内に治験終了来院を終えた患者を除き、一定した基礎治療の脂質改善療法を受けているすべての患者は、2週間のスクリーニング期間に移行する。

² 本非盲検試験のベースライン/Day 1から7日前以内に前のエビナクマブの治験の治験終了来院を完了した患者は、スクリーニングのために来院する必要はなく、本治験に直接登録することができる。前の治験のEOS来院を本非盲検試験のベースライン/Day 1の来院とすることができ、本治験で重複する評価を再実施する必要はない。前の治験で実施していない評価及び手順のみ、ベースライン来院時に実施する必要がある。すべての被験者に対して行う予定のこれらの特定の評価を、表2の治験スケジュールに示す。

³ 被験者は、Day 1 (ベースライン) から、4週に1回のエビナクマブ 15 mg/kg の IV 投与を開始する。

5.1.1. 治験終了の定義

治験終了は「最後の被験者の最終来院」と定義する。

5.2. 中間解析の計画

本治験では中間解析を実施しない。

5.2.1. 独立安全性評価委員会

独立安全性評価委員会は、治験調整委員会代表及び治験責任医師、治験薬提供者等から独立した委員で構成され、集積された安全性情報を評価することにより、被験者の安全性をモニタリングする。

独立安全性評価委員会は、本治験に登録された被験者の保護と安全性を確保するため、治験調整委員会代表に対し、治験の実施に関する適切な勧告を行う。

独立安全性評価委員会の運営については別途手順書に規定する。

6. 被験者の選択、脱落、及び補充

6.1. 計画症例数

本治験は、主たる治験に参加した HoFH 患者を組み入れるオープンラベル試験である。最大 11 名を登録する。

6.2. 治験対象集団

治験対象集団は、HoFH 患者で、一定の脂質改善療法を実施している 12 歳以上の男性及び女性とする。脂質改善療法には、最大耐用量で毎日投与するスタチン、エゼチミブ、PCSK9 阻害抗体、又はリポ蛋白アフェレンスなどのその他の脂質低下療法が含まれる。青年期患者の組入れに規制当局による承認が得られた参加国においてのみ青年期の患者

を登録する。青年期患者の登録に規制当局による承認が得られていない国においては18歳以上の患者のみを登録する。

HoFH は以下のうち 1 つでも認められた場合と定義する（ジェノタイピング又は臨床基準）：

ジェノタイピング：

1. 両 LDLR 対立遺伝子に、機能的変異が 1 つ又は 2 つ以上確認されている。
 - 注記：両 LDLR 対立遺伝子にヌル受容体変異（ダブルヌル）が認められる患者は適格である。

又は

2. Apo B 又は PCSK9 にホモ接合体又は複合ヘテロ接合体の変異が確認されている。
 - 注記：ダブルヘテロ接合体の患者、すなわち異なる遺伝子（LDLR/PCSK9 など）に変異がある患者、及びホモ接合体の LDLRAP1 変異がある患者は適格性がある。

臨床基準：

未治療で TC が 500 mg/dL（12.93 mmol/L）を超えかつ TG が 300 mg/dL（3.39 mmol/L）未満である。

かつ

両親の TC が 250 mg/dL（6.47 mmol/L）を超える、又は 10 歳になる前から皮膚又は臍黄色腫が認められている。

6.2.1. 選択基準

下記の基準を満たす患者を本治験に適格とする。

1. 12 歳以上の HoFH 患者の男性及び女性。規制当局及び治験審査委員会（IRB）又は倫理委員会（EC）により許可された国においてのみ 12 歳以上の患者を登録する。
2. 以下のジェノタイピング又は臨床基準の少なくとも 1 つにより機能性 HoFH と診断できる。
 - a. 両 LDLR 対立遺伝子に、機能的変異が 1 つ又は 2 つ以上確認されている。
 - 注記：両 LDLR 対立遺伝子にヌル受容体変異（ダブルヌル）が認められる患者は適格である。
 - b. Apo B 又は PCSK9 にホモ接合体又は複合ヘテロ接合体の変異が存在している。
 - 注記：ダブルヘテロ接合体の患者、すなわち異なる遺伝子（LDLR/PCSK9 など）に変異がある患者、及びホモ接合体の LDLRAP1 変異がある患者は適格性がある。

- c. 未治療で TC が 500 mg/dL (12.93 mmol/L) を超えかつ TG が 300 mg/dL (3.39 mmol/L) 未満である。

かつ

両親の TC が 250 mg/dL (6.47 mmol/L) を超えることが確認されている。
又は 10 歳になる前から皮膚又は臍黄色腫が認められている。

3. 主たる治験に参加し、治験を完了した患者。
4. 治験来院及び治験関連手順を遵守する意思があり、遵守することができる患者。
5. 署名済みの同意説明文書を提出する。

6.2.2. 除外基準

下記の基準のいずれかに該当する患者は、本治験から除外する：

1. 治験責任医師等の判断に基づく、以前の治験での著しい治験実施計画書からの逸脱（被験者による不遵守など）。
2. ベースライン来院前の併用薬及び併用療法が一定していない（併用薬及び併用療法、並びに関連する必要な治療期間については、7.7 項を参照）。
3. 以前の治験での中止に至る有害事象の発現。
4. 被験者が登録に適さなくなる、又は被験者が治験に参加したり完了したりする障害となり得ると治験責任医師等により判断された新たな状態の発生、又は既存の状態の悪化。
5. 治験実施施設の治験チームメンバー及び／又はその近親である患者。
6. 妊娠中又は授乳中の女性。
7. 妊娠可能な女性*で、初回投与／初回治療開始の前、治験期間中及び治験薬の最終投与後少なくとも 24 週間、効果の高い避妊法を実施する意思がない患者。効果の高い避妊法とは以下を含む：
 - a. スクリーニングの 2 月経周期以上前から開始する、排卵を阻害する複合ホルモン避妊法（エストロゲン及びプロゲステゲンを含む）（経口、膈内、経皮）又はプロゲステゲン単剤のホルモン避妊法（経口、注射剤、埋め込み型）を安定して使用していること
 - b. 子宮内避妊具（IUD）、子宮内ホルモン放出システム（IUS）
 - c. 両側卵管結紮
 - d. 精管切除済みのパートナー
 - e. 及び／又は性的禁欲 †, ‡

*閉経後の女性は、妊娠可能と判断されないためには少なくとも 12 か月間、無月経でなければならない。子宮摘出、及び／又は卵巣摘出を確認できる女性については、妊娠検査及び避妊は不要である。

治験中及び治験薬の最終投与後 24 週間、卵母細胞提供は禁止する。

† 性的禁欲は、治験治療に関連するリスクがある期間全体にわたり異性間性交を避ける場合に限り、効果の高い避妊法とみなされる。真の禁欲：患者が望む通常的生活習慣に沿う場合。

‡ 周期的禁欲法（カレンダー法、徴候体温（symptothermal）法、排卵後法）、膣外射精（性交中絶）、殺精子剤のみの使用、及び授乳性無月経（LAM）は避妊法として認められない。女性用及び男性用のコンドームを同時に使用してはならない。

8. 治験薬投与期間中及び治験薬の最終投与後 24 週間、以下に挙げる、医学的に許容可能な避妊法を使用する意思がなく、WOCBP をパートナーとする性的に活発な男性：手術成功の医学的評価を伴う精管切除術、又は、コンドームの継続的使用。治験中及び治験薬の最終投与後最大 24 週間、精子提供は禁止する。
9. スクリーニング来院時に 12 歳未満である。
10. スクリーニング来院時にタナー段階 2 未満である。

6.3. 治験の早期中止

被験者はいつでも、理由に関わらず、何ら不利益を被ることなく、本治験への参加を中止する権利を有する。

治験責任医師等は、治験参加の継続が被験者の利益とならなくなった場合、又は被験者の治験参加の継続が治験の科学的成果に影響を与える場合（例：被験者が治験手順に従わない、もしくは従うことができない場合）には、被験者の治験参加を中止する権利を有する。治験中止例数が過度に多くなると治験結果が解釈不能なものになることから、不要な中止は避けるべきである。

早期に治験を中止する被験者にも 8.1.3 項に記載の治験評価を完了するよう求める。治験治療の（永続的又は一時的）中止に関する規定は 7.3.2 項に記載する。

治験の早期中止

被験者が治験薬投与を早期に中止する場合、治療終了来院の評価のため、治験実施施設（可能であれば 5 日以内）に来院する必要がある。完了すべき評価には、妊娠可能な女性に対する妊娠検査も含めること。規定されているすべての治験来院を実施し、治験薬の投与を除き、すべての評価を完了する必要がある。

治験責任医師等は、治験実施施設に来院しない全ての被験者に連絡を取り（被験者の家族又はかかりつけ医への連絡、利用可能な登録情報や医療データベースの確認など）、健康状態を確認するよう最大限の努力を払う。このような被験者への連絡の試みは、被験者記録に記載すること（電話連絡を試みた時間及び日付、書留郵便送付の領収書など）。

6.4. 被験者の補充

治験薬の投与を早期に中止した被験者の補充は行わない。

6.5. 患者の再スクリーニング

最初のスクリーニング中に適格基準を満たさない患者は、1回のみ再スクリーニングを受けることができる。スクリーニング許容範囲終了後に再スクリーニングを受ける患者は、治験参加に再度同意しスクリーニング手順すべてを再度実施しなければならない。

最初のスクリーニング中に適格基準すべてを満たさず、それでもスクリーニング許容範囲内の患者は、適格基準を満たさなかった評価については1回再検査することができる。

7. 治験治療

7.1. 治験薬及び対照薬

適格な被験者には、Day 1 から投与を開始し、非盲検でエビナクマブ 15 mg/kg を4週間に1回 IV 投与する。被験者は、毎回 IV 注入完了後、被験者の容体変化がないことを一定時間確認する。

IV 投与は患者の直近の体重を用いて調製する。用量調製に関するさらなる手順は、治験薬管理手順書に記載する。

投与は±10 日の許容範囲内に行う必要がある。14 日超が経過した場合は、その投与は省いて元のスケジュールに戻る。

注入反応及び注射部位反応の管理についての指示は 7.4 項に示す。

7.2. 基礎治療

アフェレシス療法を実施している患者は、スクリーニング前少なくとも3か月前に LDL アフェレシスを開始し、スクリーニング前少なくとも8週間、毎週（7±2日毎）アフェレシスを一定で実施するか、又はその他の一定のレジメン（±2日）及び／又は一定の設定で実施している必要がある。基礎治療として ASCVD のリスクを軽減することが証明されている脂質改善療法（例：スタチン、エゼチミブ、PCSK9 阻害抗体）を受けている患者は、week 24 以降についても一定のレジメンを継続するよう努める必要がある。

その他の脂質改善療法（例：アフェレシス、ロミタピド）を受けている患者は、LDL-C、CV リスク因子及び治験責任医師等の判断に基づき、week 24 以降に脂質改善療法を調整する場合がある。

主たる治験で治験依頼者より提供されたアリロクマブ 150 mg の SC 投与を受けていたすべての患者は、本治験は通常診療の範囲内でアリロクマブの投与を可能とする。

7.3. 用量変更及び治験治療中止に関する規定

7.3.1. 用量変更

各被験者に対する用量の変更は認められない。

7.3.2. 治験薬の中止

治験薬を永続的に中止する被験者は、中止時の検査を実施するために来院後、本治験への参加を終了する。

7.3.2.1. 治験薬の永続的な中止の理由

以下に該当する場合、治験薬の投与を永続的に中止する。

- 妊娠が判明した。
- AE（アナフィラキシー、喉頭／咽頭浮腫、重度の気管支痙攣、胸痛、発作又は重度の低血圧を含むがこれに限定しない）を伴う急性全身性注入反応が認められた。
- 治験薬に関連すると考えられる重篤又は重度のアレルギー反応が認められた。
- 被験者が同意を撤回した。

治験責任医師等は、治験薬投与をいつでも永続的に中止できる。

7.3.2.2. 治験薬の一時的な中止の理由

治験責任医師等は、治験薬投与をいつでも一時的に中止できる。一時的な中止をした場合はその理由を症例報告書へ記載する。重篤な有害事象が原因の場合で、再開の判断が難しい場合は、治験調整委員会に相談する。

7.4. 急性反応の管理

7.4.1. 急性静脈内注入反応

注入反応治療用の非常用設備及び治療薬を、即時使用可能な状態にしておかなければならない。注入反応はすべて AE（9.4.1 項に定義）として報告しなければならず、9.5.1 項に記載の重症度分類基準に従ってグレード分類しなければならない。

7.4.1.1. 静脈内注入の中断

以下の AE のいずれかが認められた場合は、注入を中断すること。

- 咳嗽
- 寒気／悪寒
- 発疹、そう痒症（そう痒）

- 蕁麻疹（じんましん、みみず腫れ、膨疹）
- 発汗
- 低血圧
- 呼吸困難（息切れ）
- 嘔吐
- 潮紅

このような反応は対症療法的に治療し、その後、元の 50%の速度で注入を再開してもよい。

上記以外の治療又は注入中止が医学的に必要であると治験担当医師が判断した場合、臨床的判断に基づき通常の臨床診療に従って適切に対応する。

7.4.1.2. 静脈内注入の中止

以下の AE のいずれかが発現した場合は、注入を中止し、再開しないこと。

- アナフィラキシー*
- 喉頭／咽頭浮腫
- 重度の気管支痙攣
- 胸痛
- 発作
- 重度の低血圧
- その他の神経学的症状（錯乱、意識消失、錯感覚、麻痺など）
- 静脈内注入の中止が必要であると治験責任医師等が判断した、その他の症状又は徴候

*以下が認められた場合、アナフィラキシーの可能性を検討する²⁷⁾：皮膚、粘膜組織又はその両方に影響を及ぼす疾患（全身性じんましん、そう痒症又は潮紅、口唇、舌、口蓋垂の腫脹など）の急性発症（数分から数時間）が認められ、かつ少なくとも以下の 1 つに該当する。

- 呼吸障害（呼吸困難、喘鳴性気管支痙攣、上気道性喘鳴、最大呼気流量減少、低酸素血症など）
- 血圧低下又は終末器官機能障害の随伴症状 [筋緊張低下（虚脱）、失神、失禁など]

7.4.2. 急性注射反応

7.4.2.1. 全身注射反応

治験薬投与後に急性全身反応が生じた場合、臨床的判断に基づき通常の臨床診療に従って適切に対応する。

7.4.2.2. 局所注射部位反応

局所注射部位反応は AE として報告しなければならない、食品医薬品局（FDA）の Guidance for Industry, Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials（2007年9月）に従ってグレード分類しなければならない。

7.5. 投与群への割付方法

本治験はオープンラベル試験である。すべての被験者は、Day 1 から 4 週に 1 回、非盲検でエビナクマブ 15 mg/kg の IV 投与を受ける。

7.5.1. 盲検化

本オープンラベル試験では、治験治療は盲検化しない。

7.6. 治験薬の提供及び管理

7.6.1. 包装、表示及び保管

オープンラベル試験の治験薬は、ラベルに製剤のロット番号を示す。

治験薬は治験実施施設において 2~8°C で保管される。保管手順は治験薬管理手順書に記載される。

7.6.2. 治験薬の供給及び廃棄

治験薬は、治験期間中定期的に、又は必要に応じて、治験責任医師等又は被指名者に宛てて、2~8°C の温度下で輸送される。治験中の所定期間（例：治験実施中の施設モニタリング時）、治験実施施設への治験終了訪問時、及び施設担当モニターによる治験薬の照合と記録の確認後、施設にて治験薬を廃棄する。

7.6.3. 治験薬の管理

治験薬管理記録はすべて、最新の状態で維持しなければならない。

治験責任医師等は、開封済み及び未開封のすべての治験薬を管理する義務を負う。治験薬管理記録には、日付、数量、及び以下の治験薬を含めること。

- 各被験者に交付した治験薬
- （該当する場合は）各被験者から返却された治験薬

- 治験実施施設にて廃棄された治験薬

すべての治験薬管理記録は、治験調整委員会及び規制当局の査察官による査察に際して閲覧可能な状態でなければならない。治験の終了時にはそのコピーを治験調整委員会に提供しなければならない。

投薬遵守記録はすべて最新の状態で維持しなければならない。且つ、治験調整委員会及び規制当局の査察官による査察時に閲覧可能な状態にしておく。

7.7. 併用薬及び併用療法

同意取得時から治療期間／最終治験来院の終了時までの、アフェレシス及び血漿交換を含む投薬はすべて併用薬物療法と見なす。これには治験前に開始され、治験中も継続して使用される薬剤も含まれる。

7.7.1. 併用可能薬及び併用可能療法

血清脂質を変化させることが知られる薬剤及び栄養サプリメント（スタチン、エゼチミブ、フィブラート系薬剤、ナイアシン、胆汁酸樹脂、紅麹、ロミタピド、及び PCSK9 阻害抗体を含むがこれに限定しない）はすべて、ベースライン来院（Day 1）前に治療が開始しており、少なくとも4週間（フィブラート系薬剤は6週間、PCSK9 阻害抗体は8週間、ロミタピドは12週間）治療が一定している限り、使用可能とする。

以前のエビナクマブの治験から移行する被験者で、基礎治療の脂質改善療法を受けている者又はアフェレシスを受けている者は、いかなる調整も行わず、前の治験の EOS 来院時と同じ一定の脂質改善療法を受け、一定のアフェレシスのスケジュールに従うこと（該当する場合）。

ロミタピドの使用は、ベースライン来院（Day 1）前の12週間に最大耐用量での治療が一定して実施された場合に限り許容される。ベースライン（Day 1）前にロミタピドの投与を中止した場合、ベースライン来院前に少なくとも8週間のウォッシュアウト期間を設ける必要がある。

リポ蛋白アフェレシスは、被験者のスケジュール及び設定がベースライン来院前に少なくとも8週間安定している場合に限り許容される。リポ蛋白アフェレシスを受けているすべての被験者は、週1回（7 ± 2 日毎）の一定したレジメン又はその他の一定したレジメン（± 2 日）及び／又は一定した設定を継続するよう努力する必要がある。ベースライン（Day 1）前にリポ蛋白アフェレシスを中止した場合、ベースライン来院前に少なくとも6週間のウォッシュアウト期間を設ける必要がある。

血漿交換も許容される。患者は一定したスケジュールに従う必要があり、治験薬投与は処置後に実施する必要がある。

基礎治療として ASCVD のリスクを軽減することが証明されている脂質改善療法（例：スタチン、エゼチミブ、PCSK9 阻害抗体）を受けている患者は、治験実施期間中及び week 24 以降は一定のレジメンを継続するよう努める必要がある。

7.7.2. 併用禁止薬及び併用禁止療法

治験期間中、以下の併用薬及び併用療法を禁じる（ベースライン来院前に既に一定して投与又は処置が実施されている場合を除く）。

- ベースライン（Day 1）前 24 週間（6 か月）一定でない基礎治療の mipomersen 投与
- ベースライン（Day 1）前少なくとも 4 週間用量が一定でない、血清脂質に影響を及ぼすことが知られている栄養補助食品及びすべての薬剤
- 甲状腺ホルモン補充療法 [補充療法の用量がベースライン（Day 1）前少なくとも 12 週間一定の場合は除く]
- ベースライン（Day 1）前の 12 週間一定ではなかった基礎治療の最大耐用量のロミタピド。登録前にロミタピド投与を中止した場合、ベースライン（Day 1）前の 8 週間未満のウォッシュアウト期間。本治験への参加期間中、week 24 以前のロミタピド投与の変更。
- ベースライン（Day 1）前少なくとも 8 週間一定でない基礎治療の PCSK9 阻害抗体投与
- ベースライン来院前の少なくとも 8 週間一定でないリポ蛋白アフェレシス。7 日（±2 日）アフェレシス毎又はその他の一定したスケジュール（±2 日）以外のアフェレシスのスケジュール。week 24 以前に行われたアフェレシスのスケジュール又は設定の変更。登録前にアフェレシスを中止した場合、ベースライン（Day 1）前の 6 週間未満のウォッシュアウト期間。
- 本治験への参加期間中、少なくとも week 24 以前に行われた基礎治療の脂質改善療法の変更。

注記：以前のエビナクマブの治験から移行する被験者で、基礎治療の脂質改善療法を受けている者又はアフェレシスを受けている者は、いかなる調整も行わず、前の治験の EOS 来院時と同じ一定の脂質改善療法を受け、一定のアフェレシスのスケジュールに従うこと（該当する場合）。

8. 治験スケジュール及び治験手順

COVID-19 と関連する公衆衛生上の緊急事態を踏まえ、臨床試験の実施及び監督の継続には一時的な、又は代替の機構が必要と考えられる。こうした機構の例としては次に挙げるものがあるが、これらに限られるものではない：電話連絡、バーチャル来院、遠隔医療診療、オンライン会議、非侵襲的遠隔モニタリング装置、地元のクリニック又は検査機関の利用、熟練したスタッフによる訪問看護など。また、COVID-19 に起因する、治験実施計画書の組入れ基準からの逸脱に対する適用除外は許可されない。利用する一時的機構、及び計画された治験手順からの逸脱はすべて、COVID-19 に関連しているものとして記録することとし、また、公衆衛生上の緊急事態の期間中のみ有効とする。

8.1. 治験の評価及び手順を、各治験期間及び来院毎に、表 1 及び表 2 に示す。

表 1：治験スケジュール-スクリーニング

治験手順	スクリーニング ¹
来院	1A
Day	-14~-1
来院許容範囲（日）	
Week	-2~-1
スクリーニング：	
インフォームド・コンセント	X
選択／除外基準	X
病歴／手術歴	X
飲酒／喫煙習慣	X
薬歴	X
人口統計学的情報	X
治療：	
併用薬及び併用療法（脂質改善療法及びアフレススを含む） ²	X
安全性：	
有害事象	X
身体診察	X
身長測定	X
体重	X
バイタルサイン	X
心電図 ³	X
避妊法の使用についての注意喚起	X
臨床検査	
血液学的検査	X
血液生化学的検査	X
血清妊娠検査 ⁴	X
尿妊娠検査 ⁴	
尿検査	X
その他：	
食事法の確認	X

表 2： 治験スケジュール - 非盲検投与期間

治験手順	ベース ライン ¹	非盲検投与期間 4週毎の来院の順序 ⁸						治療終了 (最終投 与4週間 後) / 早 期中止来 院 ⁹
		A	B	C	D	E	F	
来院	1	A	B	C	D	E	F	
来院許容範囲 (日)		±10	±10	±10	±10	±10	±10	
ベースライン：								
インフォームド・コン セント	X							
治療：								
非盲検治療薬の静脈内 投与 ³	X	X	X	X	X	X	X	
併用薬及び併用療法 (脂質改善療法及びア プフェレスを含む) ³	X	X	X	X	X	X	X	X
安全性：								
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X
身体診察	X							
身長 ⁵ の測定	X						X	X
体重	X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン ⁴	X	X	X	X	X	X	X	X
心電図 ⁶	X						X	X
避妊法の使用につい ての注意喚起	X	X	X	X	X	X	X	X
臨床検査²：								
血液学的検査	X		X		X		X	X
血液生化学的検査	X		X		X		X	X
血清妊娠検査 ⁷								X
尿妊娠検査 ⁷	X	X	X	X	X	X	X	
尿検査	X		X		X		X	X
その他：								
食事法の確認	X	X	X	X	X	X	X	X
脂質改善療法の遵守に ついての注意喚起	X	X	X	X	X	X	X	X

8.1.1. 治験スケジュール表 1 の脚注

1. 前のエビナクマブの治験から移行した患者で、前の治験の EOS 来院から 7 日以内に本治験に参加していない患者は、スクリーニング期間に移行しなければならない。
2. アフェレシスを実施中の被験者について：治験評価を実施し、血液検体はリポ蛋白アフェレシス処置の直前に採取する。
3. 心電図は、採血が必要な来院の際に採血前に実施する。
4. 妊娠可能な女性のみ必要な避妊法の使用を確認し、妊娠を報告し忘れないよう注意喚起する。スクリーニング時に妊娠可能ではない青年期の患者は、来院毎に妊娠可能であるかどうかを確認する。青年期の患者が本治験期間中に妊娠可能になった場合、除外基準#6 が適用され、4 週間毎に妊娠検査を実施する。
- 5.

8.1.2. 治験スケジュール表 2 の脚注

1. 以前のエビナクマブの治験から直接移行する被験者について：前の治験の治験終了の評価及び手順が完了した後、すべての評価及び手順を実施する（該当する場合）。前の治験終了来院で実施していない評価のみ、ベースライン来院時に実施する必要がある。
2. 臨床検査用検体はすべて、治験薬投与前に採取する。
3. 治験薬投与前に治験評価の実施及び血液検体の採取を行う。アフェレシス又は血漿交換を実施中の患者について：治験評価及び血液検体採取は処置前に実施する。患者がアフェレシス処置完了の直後に治験薬投与を受けるようにあらゆる努力を払う必要があるが、患者はアフェレシス処置の 1 日前に治験薬投与を受けることができる。血漿交換を実施中の患者は、処置後に治験薬投与を受ける必要がある。ベースライン時の直近に完了した LDL アフェレシス処置並びに PCSK9 阻害剤又は mipomersen 投与からの検体採取の時期が、Week 24 の直近に完了した LDL アフェレシス処置並びに PCSK9 阻害剤又は mipomersen 投与からの検体採取の時期と一致しなければならない。アフェレシス処置と検体採取の間隔によっては、来院許容範囲が適応されないことがある。
4. バイタルサイン（体温、座位血圧、脈拍数、呼吸数）は、治験薬投与日の投与前に測定する。投与後は被験者の容体変化がないことを一定時間確認し、確認後に再度血圧及び脈拍を測定する。
5. ベースライン後の身長の評価は 18 歳未満の患者にのみ適用する。
6. 心電図は、採血が必要な来院の際に採血前に実施する。
7. すべての被験者に、治験実施計画書で規定された避妊法を使用し、妊娠報告を行うよう注意喚起する。スクリーニング時に妊娠可能ではない青年期の患者は、来

院毎に妊娠可能であるかどうかを確認する。青年期の患者が本治験期間中に妊娠可能になった場合、除外基準#6が適用され、4週間毎に妊娠検査を実施する。

8. 来院に A～F の順序を厳密に付け、4週間毎に来院する。来院 F の後、治験来院が終了するまで順序を繰り返す（来院 A～F）。
9. 治療終了来院は、最終投与の 4週間後に行う。被験者が治験薬投与を早期に中止する場合、治療終了来院による評価のため、可能であれば 5日以内に治験実施施設に来る必要がある。この来院では妊娠可能な女性に尿妊娠検査薬を提供し、今回の来院から 4週間毎、及び電話連絡が予定されている場合は（最終投与後 8週目及び 16週目）4週間毎に自宅で妊娠検査を実施するよう指示する。尿妊娠検査は、week 12、week 20 及び week 24 の来院中に行う。

8.1.3. 早期中止来院

早期に治験を中止する被験者には、治療終了／早期中止来院及び治験終了来院の 2 回の来院を行うよう求める。治療終了／早期中止来院は、可能であれば投与中止の 5日以内に実施する。

8.1.4. 規定外来院

被験者が治験スケジュールに従って来院するよう、あらゆる努力を払うこと。臨床検査値異常を認めた場合の再検査、AE の追跡調査、又はその他の理由により、規定外来院が必要になる場合がある。

8.2. 治験手順

8.2.1. スクリーニング／ベースライン来院時のみに実施する手順

以下の手順は、治験参加に必要な適格性確認、又はベースライン時の治験対象集団の特性把握のみを目的として実施する

8.2.2. 安全性評価手順

8.2.2.1. バイタルサイン

体温、座位血圧、脈拍数、呼吸数などのバイタルサインを、表 1、表 2 に示す投与前時点で測定する。投与後は被験者の容体変化がないことを一定時間確認し、確認後に再度血圧及び脈拍を測定する。治験中、血圧は同じ腕で 5分以上の安静後に測定する。脈拍数は血圧測定時に測定する。

8.2.2.2. 身体診察

身長及び体重測定を含む詳細かつ完全な身体診察を表 1、表 2 に記載の時点で実施する。被験者の病歴から何らかの異常が疑われた場合は、慎重に検査及び評価する。

8.2.2.3. 心電図

ECG 検査は採血が必要な来院の際に、採血前に実施する。標準 12 誘導 ECG を表 1、表 2 に記載の時点で実施する。心室レートから心拍数を記録し、PR 間隔、QRS 間隔、RR 間隔及び QT (QTcF) 間隔を記録する。心電図の記録用紙及び報告は、原資料と共に保管する。

8.2.2.4. 臨床検査

すべての臨床検査用検体は、治験薬の投与前及び／又はアフェレシスの実施前（該当する場合）に、表 1、表 2 に示す来院時に採取する。

特定の検査は以下のとおりである。

血液生化学的検査

ナトリウム	血清総蛋白	総ビリルビン
カリウム	クレアチニン	尿酸
クロール	血中尿素窒素 (BUN)	クレアチン・ホスホキナーゼ (CPK)
二酸化炭素	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)	
カルシウム	アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)	
血糖	アルカリホスファターゼ	
アルブミン	乳酸脱水素酵素 (LDH)	

血液学的検査

ヘモグロビン	白血球分画：
ヘマトクリット	好中球
赤血球 (RBC)	リンパ球
白血球 (WBC)	単球
赤血球指数	好塩基球
血小板数	好酸球

尿検査

尿色	尿糖	RBC
透明度	潜血	硝子円柱及びその他の円柱
pH	ビリルビン	細菌
比重	白血球エステラーゼ	上皮細胞
ケトン体	亜硝酸塩	結晶
蛋白	WBC	真菌

妊娠検査

表 1、表 2 に示す時点で妊娠検査（血清及び尿検査）を実施する。

臨床検査値異常及び臨床検査値に関する有害事象

治験責任医師等又は権限を付与された被指名者は、すべての臨床検査値を評価しなければならない。

治療開始後に重大な検査値異常が発現した場合は再検査を実施し、異常の性質と程度を確認しなければならない。必要な場合は、適切な補助検査も実施すること。異常が消失

しない、又は治験薬もしくはその投与と無関係な事象／状況によるものであることを説明できない場合、治験調整委員会に相談すること。

治験責任医師等は、治験対象の疾患との関連における検査値異常の臨床的意義を判断しなければならない。

検査値異常を AE として報告する際の基準は、9.4.5 項に記載されている。

8.2.2.5. 妊娠検査

妊娠可能な女性は、スクリーニングから治験終了来院までの治験全体を通して約 4 週間に 1 回尿妊娠検査を受け、スクリーニング来院、治療終了／早期中止来院及び治験終了来院の際に血清妊娠検査を受ける。一部の追跡調査来院時及び治験早期中止時、妊娠検査として自宅で尿検査による妊娠判定を実施する。被験者は、追跡調査来院時又は電話連絡の際に自宅で行った尿妊娠検査の結果を治験実施施設のスタッフに報告する。

8.2.3. その他の評価項目

8.2.3.1. 食事法の確認

被験者に、ベースライン来院時から非盲検投与期間（OLTP）の終了時まで継続して、最終治験来院まで、治験期間全体にわたり、心臓に良い食事法を遵守するよう求める。表 1、表 2 に記載の時点で被験者に食事法の遵守について質問する。

詳細は付録 1 に記載する。

9. 安全性の定義、報告、及びモニタリング

9.1. 治験責任医師の責務

治験責任医師は地域の規制に従い、患者／被験者へのリスクを伴うすべての予期していなかった問題を、速やかに治験審査委員会／倫理委員会（IRB/EC）に報告しなければならない。これには、あらゆる原因による死亡及び治験薬の使用に関連するすべての SAE が含まれる。地域の規制に従い、すべての SAE を IRB/EC に報告することが推奨される。

9.2. 治験調整委員会の責務

治験実施中、治験調整委員会は、少なくとも治験薬との合理的な因果関係が否定できない予期せぬ SAE [予期せぬ重篤な副作用の疑い（SUSAR）] をすべて、規制当局、治験薬提供者及び治験責任医師に緊急報告する。治験責任医師は自施設の医療機関の長及び IRB へ報告する。

治験実施計画書および治験薬概要書の安全性参照情報の項に予期される事象として記載されていない AE は、すべて予期せぬ有害事象とみなす。治験薬投与前のスクリーニン

グ/ウォッシュアウト期間に発生した、HoFH に関連する症状の悪化又は新規発現は予期される有害事象とみなす。

さらに、治験調整委員会代表は安全性定期報告の規定に従い、年 1 回安全性情報を規制当局に報告する。

9.3. 定義

9.3.1. 有害事象

有害事象 (AE) とは治験薬を投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事であり、必ずしも治験薬投与との因果関係があるもののみを指すわけではない。したがって AE とは、治験薬使用と時間的に関連のある、好ましくなく意図しないあらゆる徴候 (臨床検査値の異常所見を含む)、症状又は疾患のことであり、治験薬との因果関係の有無は問わない。

AE はまた、治験薬使用と時間的に関連した既存疾患の悪化 (すなわち頻度及び/又は重症度の臨床的に重要なすべての変化) を含む。

9.3.2. 重篤な有害事象

重篤な有害事象 (SAE) とは、投与量にかかわらず生じた、以下の好ましくない医療上の出来事である：

- **死に至るもの** - すべての死亡。治験薬と完全に無関係であると考えられるものも含む (例：被験者が同乗者の自動車事故)
- **生命を脅かすもの** - 治験責任医師等により、事象発生時に被験者が死の危険にさらされていたと判断される場合。これには、その事象がもっと重度であれば死に至ったかもしれないという AE は含まれない。
- **入院又は入院期間の延長**を要するもの。入院とは、24 時間を超える病院や緊急治療室への入院と定義される。入院期間の延長とは、当該事象のために当初予想された期間よりも入院期間が長引く場合、又は新たな AE の発現により入院が延長されたと治験担当医師又は治療担当医師が判断する場合と定義される。
- 永続的又は顕著な**障害/機能不全**に陥るもの (日常生活を著しく妨げるもの)
- **先天異常・先天性欠損**を来たすもの。
- **医学的に重要な状態** - 医学的に重要な状態とは、直ちに生命を脅かすもの、又は死亡や入院に至るものではないが、被験者を危険にさらす可能性がある又は、上記の重篤な転帰を防止するために介入を必要とする可能性のある事象である (例：緊急治療室や自宅での集中治療を必要とするアレルギー性気

管支痙攣、入院には至らない血液疾患又は痙攣、あるいは薬物依存や薬物乱用の発現)。

上記の事象に対しては、SAEを報告する際の基準に従わなければならない。SAEの記録及び報告についての詳細な情報は、9.4項を参照。

9.3.3. 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象 (AESI ; 重篤又は非重篤) とは、治験薬提供者の製品又はプログラムに固有の科学的・医学的問題であり、これに対して継続的モニタリング及び治験責任医師等から治験調整委員会への迅速な報告が適切となり得るものを指す。AESIが発現すると、その特性を把握し、解明するために詳しい調査を必要とする場合がある。事象の性質によっては、治験調整委員会から他の関係者 (規制当局など) への迅速な報告も必要になることがある (9.4.3 項参照)。

9.3.4. 注入に伴う反応

注入に伴う反応は、注入中又は注入終了後 2 時間以内に生じるあらゆる関連する AE と定義する。注入に伴う反応はすべて AE (9.3.1 項に定義) として報告しなければならない。9.5.1 項に記載の重症度分類基準に従ってグレード分類しなければならない。

9.4. 有害事象の記録及び報告

9.4.1. 有害事象

治験責任医師等 (又は被指名者) は、被験者が同意文書に署名してから治験が終了するまでに発生したすべての AE を記録する。実施手順については「安全性情報の取り扱いに関する手順書」を参照のこと。

AE の追跡調査に関する情報は、9.4.6 項に記載する。臨床検査値、バイタルサイン又は ECG の異常は、9.4.5 項の説明のとおり、AE として記録すること。

9.4.2. 重篤な有害事象

治験薬との因果関係の有無にかかわらず、すべての SAE は知りえてから速やかに治験調整委員会に報告しなければならない。実施手順については、別途手順書を参照のこと。

第一報の報告時に入手できなかった情報は、続報に記録しなければならない。関連の入院記録や診療録、及び診断検査報告書などの裏付けデータを要求されることもある。

被験者が治験を完了した後に治験責任医師等が SAE の発現を知り得た場合には、以下の手順が適用される。

- 被験者が早期に治験を中止した場合、治験終了から 30 日以内に発現した SAE - 当該 SAE を治験調整委員会に報告する。治験責任医師等は、事象が慢性化及び/又は安定化したと判断されるまで、転帰に関する追跡情報を得られるようあらゆる努力を払うこと。

- 治験終了／早期中止時の来院後 30 日を超えてから発現した SAE - 死に至った SAE と、治験薬との関連性があると治験責任医師等が判断した SAE に限り、治験調整委員会に報告する。治験責任医師等は、事象が慢性化及び／又は安定化したと判断されるまで、治験薬に関連する SAE の転帰に関する追跡情報を得られるようあらゆる努力を払うこと。

9.4.3. 報告を要するその他の事象

以下の事象も、知り得てから速やかに治験調整委員会に報告する必要がある。

治験薬の過量投与による症状： 規定された治療域内で規定された投与量の 2 倍以上の治験薬の過量投与が偶発的又は意図的に行われ、AE の発現を伴う場合。

妊娠： 妊娠は AE とみなさないが、治験期間中又は治験薬の最終投与後 24 週以内に女性被験者又は男性被験者の女性パートナーが妊娠した場合、治験責任医師等は知り得てから速やかに治験調整委員会に報告する責任を負う。女性被験者又は男性被験者の女性パートナー、胎児、新生児に影響を及ぼし、SAE の基準を満たす妊娠合併症はすべて、SAE として報告しなければならない。妊娠転帰もすべて治験調整委員会に報告すること。

特に注目すべき有害事象： AESI はすべて、重篤・非重篤を問わず、9.4.2 項に記載の SAE の報告手順と同じ手順に従い、発現確認から速やかに報告しなければならない。

エビナクマブの特に注目すべき有害事象には、以下が含まれる。

- アナフィラキシー反応
- 中等度から重度の注入反応
- ALT 又は AST 増加：基準値上限の 3 倍以上（ベースラインが基準値上限未満の場合）又はベースライン値の 2 倍以上（ベースラインが基準値上限以上の場合）
- 治療、又は追加の評価のために別の医師の診察を要するアレルギー事象及び／又は局所注射部位反応
- 妊娠
- 治験薬の過量投与による症状
- 認知神経科学的事象
- 糖尿病の新規発現*
- 膵炎

アリロクマブの特に注目すべき有害事象には、以下が含まれる。

- ALT 増加：ALT が基準値上限の 3 倍以上（ベースライン ALT が基準値上限未満の場合）又は ALT がベースライン値の 2 倍以上（ベースライン ALT が基準値上限以上の場合）
- 追加の評価のために別の医師の診察を要するアレルギー事象及び／又は局所注射部位反応
- 妊娠
- 治験薬の過量投与による症状
- 追加の検査／処置及び／又は専門家への紹介を必要とする神経学的事象
- 認知神経科学的事象
- 白内障
- 糖尿病の新規発現*

*糖尿病の新規発現は以下のとおり定義する。

- － 1 型糖尿病又は 2 型糖尿病 TEAE [ICH 国際医薬用語集 (MedDRA®) の用語分類は統計解析計画書 (SAP) に規定]
- － TEAE 期間中、HbA1c 測定値が少なくとも 2 回 6.5%以上になった場合（注記：TEAE 期間中、HbA1c の測定値が 1 回のみの被験者については、1 回の測定値が 6.5%以上の場合、当該被験者を NOD とする）
- － 空腹時血糖が少なくとも 2 回 126 mg/dL (7.0 mmol/L) 以上となった場合。数回の空腹時血糖を測定したが最後の測定値のみが 126 mg/dL (7.0 mmol/L) 以上であった被験者については、この 126 mg/dL (7.0 mmol/L) 以上であった 1 回の値を有意とはせず、当該被験者を NOD とはしない。

9.4.4. 治験中止に至った有害事象の報告

被験者の治験中止に至ったすべての AE は、30 日以内に治験調整委員会に報告しなければならない。

9.4.5. 臨床検査値、バイタルサイン、又は心電図の異常

客観的検査の異常所見を AE として報告すべきかどうかの判断基準を以下に示す。

- 検査結果が随伴症状に関連する場合、及び／又は
- 検査結果により追加の診断検査や内科的／外科的介入が必要となる場合、及び／又は

- 検査結果により投与量の変更（治験実施計画書に規定された範囲外の用量調節）、治験中止、著しい併用薬の追加、他の治療が必要となる場合。

治験責任医師等が異常な検査所見を AE として報告すべきと判断した場合は、それが上記のいずれかの基準を満たしていない場合でも治験調整委員会に連絡すること。

検査異常値が繰り返し認められても、上記の基準のいずれにも合致しない場合は AE に該当しない。検査異常値が誤りであったことが判明した場合も、AE として報告する必要はない。

臨床検査値異常の重症度は、9.5.1 項に記載されている基準に従って評価する。

9.4.6. 追跡調査

有害事象の情報は、被験者の最終来院時まで収集する。

重篤な有害事象の情報は、事象が慢性化及び／又は安定化したと判断されるまで収集する。

9.5. 重症度及び因果関係の評価

9.5.1. 重症度の評価

AE の重症度は、以下の基準に従って評価する。

軽度：被験者の正常機能を著しく低下させることはない。不快感の場合もある。通常は、症状を軽減するための処方薬は必要とならないが、被験者の状態によっては投与される場合もある。

中等度：多少の機能障害を引き起こすが、健康に悪影響を及ぼすものではない。不快感や困惑を伴う。症状に対する治療を必要とする場合もある。

重度：著しい機能障害あるいは行動の制限を生じ、明らかに被験者の健康に悪影響を及ぼす。症状に対する治療、及び／又は、被験者の入院につながる可能性がある。

ある臨床検査値を AE と判断する場合には、その重症度は、その値が示す生理的障害の程度に基づくものでなければならない。

注入に伴う反応

注入に伴う反応の重症度は、以下の分類基準（重症度の説明内にあるセミコロンは「又は」を示す）に従いグレード分類する。

軽度：軽度の一過性反応；注入の中断は不要；処置は不要

中等度：治療又は注入の中断が必要だが対症療法に速やかに反応（抗ヒスタミン剤、非ステロイド性抗炎症剤、麻薬、静脈内補液など）；24 時間以下の薬物の予防投与

重度：遷延性（対症療法及び／又は短時間の注入中断に速やかに反応しない）；症状が一度改善しても再発する；臨床的な続発症のため入院が必要；生命を脅かす；緊急処置が必要；死亡

注射部位反応

注射部位反応の重症度は、以下の分類基準（重症度の説明内にあるセミコロンは「又は」を示す）に従いグレード分類する。

軽度：活動を妨げない痛み；触ったときの軽度の不快感；5 cm 未満の紅斑又は活動を妨げない硬結

中等度：24 時間を超えて非麻薬性鎮痛薬を繰り返し使用する必要のある痛み又は活動を妨げる痛み；動かしたときの不快感；5.1～10 cm の紅斑又は硬結、あるいは活動を妨げる硬結

重度：麻薬性鎮痛薬を使用する必要のある痛み又は日常の活動を妨げる痛み；安静時の著しい不快感；10 cm を超える紅斑又は硬結；日常の活動の妨げ；緊急処置又は入院を必要とする；壊死又は剥脱性皮膚炎

9.5.2. 因果関係の評価

有害事象と治験薬との因果関係：

治験責任医師等は、入手可能なすべての情報に基づいて、AE と治験薬との因果関係を臨床的に判断する。判断の際の評価基準を以下に示す：

AE が治験薬に起因していたかもしれないという合理的な可能性はあるか？

想定される回答は以下のとおりである。

関連なし：当該事象が治験薬に起因していたかもしれないという合理的な可能性はない。

関連あり：当該事象が治験薬に起因していたかもしれないという合理的な可能性がある。

治験責任医師等は、各 SAE の因果関係評価の根拠を示す必要がある。

治験薬と AE の因果関係を評価する際に考慮すべき要素のリストを、以下に提示する。このリストはすべてを網羅しているわけではないことに注意する。

この事象が治験薬に起因していたかもしれないという合理的な可能性はあるか？

ない：

- 環境因子や受けている別の治療など、外因に起因する。
- 被験者の疾患状態又は臨床状態に起因する。
- 治験薬投与との合理的な時間的関連性がない。

- 治験薬投与を再開しても、再発又は悪化しない。
- 前臨床データや過去の臨床データから、治験薬に対する反応であるという疑いが無い。

ある：

- 環境因子や受けている別の治療などにより説明できない。
- 被験者の疾患状態又は臨床状態により説明できない。
- 治験薬投与との合理的な時間的関連性がある。
- 治験薬投与を中止後、消失又は改善する。
- 治験薬投与を再開すると、再発又は悪化する。
- 前臨床データや過去の臨床データから、治験薬に対する反応であることが知られている、あるいは疑われる。

有害事象と治験実施との因果関係：

治験責任医師等は、入手可能なすべての情報に基づいて、治験実施と有害事象との因果関係を臨床的に判断する。判断の際の評価基準を以下に示す：

AE が治験実施に起因していたかもしれないという合理的な可能性はあるか？

想定される回答は以下のとおりである。

関連なし：当該事象が治験実施に起因したかもしれないという合理的な可能性はない。

関連あり：当該事象が治験実施に起因したかもしれないという合理的な可能性がある。

治験責任医師等は、各 SAE の因果関係評価の根拠を示す必要がある。

治験薬と AE の因果関係の評価する際に考慮すべき要素のリストを、以下に提示する。このリストはすべてを網羅しているわけではないことに注意する。

この事象が治験の実施に起因していたかもしれないという合理的な可能性はあるか？

ない：

- 環境因子や受けている別の治療など、外因に起因する。
- 被験者の疾患状態又は臨床状態に起因する。
- 治験の実施との合理的な時間的関連性がない。
- 治験参加により投与を再開しても、再発又は悪化しない。

ある：

- 環境因子や受けている別の治療などにより説明できない。

- 被験者の疾患状態又は臨床状態により説明できない。
- 治験実施との合理的な時間的関連性がある。
- 治験参加を中止後、消失又は改善する。
- 治験参加を再開すると、再発又は悪化する。

有害事象と注射手順、治験手順又は基礎治療との因果関係：

治験責任医師等は、入手可能なすべての情報に基づいて、注射手順、治験手順又は基礎治療と有害事象との因果関係を臨床的に判断する。判断の際の評価基準を以下に示す：

AE が注射手順、治験手順又は基礎治療に起因していたかもしれないという合理的な可能性はあるか？

想定される回答は以下のとおりである。

関連なし：当該事象が注射手順、治験手順又は基礎治療に起因していたかもしれないという合理的な可能性はない。

関連あり：当該事象が注射手順、治験手順又は基礎治療に起因していたかもしれないという合理的な可能性がある。

治験調整委員会は、必要に応じて SAE の因果関係評価の根拠を示す情報を要求する。

注射手順、治験手順又は基礎治療と AE の因果関係を評価する際に考慮すべき要素のリストを、以下に提示する。このリストはすべてを網羅しているわけではないことに注意する。

この事象が注射手順、治験手順又は基礎治療に起因していたかもしれないという合理的な可能性はあるか？

ない：

- 被験者の疾患状態又は臨床状態に起因する。
- 注射手順、治験手順又は基礎治療との合理的な時間的関連性がない。
- 注射手順、治験手順又は基礎治療を再開しても、再発又は悪化しない。
- 前臨床データや過去の臨床データから、注射手順、治験手順又は基礎治療に対する反応であるという疑いがない。

ある：

- 環境因子や受けている別の治療などにより説明できない。
- 被験者の疾患状態又は臨床状態により説明できない。
- 注射手順、治験手順又は基礎治療との合理的な時間的関連性がある。

- 治験薬投与又は注射手順、あるいは治験手順、又は基礎治療を中止後、消失又は改善する。
- 注射手順、治験手順又は基礎治療を再開すると、再発又は悪化する。
- 前臨床データや過去の臨床データから、注射手順、治験手順、又は基礎治療に対する反応であることが知られている、あるいは疑われる。

9.6. 安全性の評価

治験責任医師等は、本治験実施計画書の要件に従い、現行の医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）を遵守して、自身の治験実施施設における被験者の安全性を評価する。疑問点や懸念が生じた場合は、治験調整委員会と適時に協議する。治験調整委員会は、すべての治験実施施設で得られた安全性を評価する。治験調整委員会は、当該化合物の安全性プロファイルに関する新たな情報について主な責任を有するが、治験薬提供者からサポートを受ける。安全性評価は継続的（SAEの個々の評価など）且つ定期的に累積集約して実施する。

9.7. 治験責任医師への通知

治験調整委員会は、本治験及び同じ治験薬を使用している他の治験に参加している治験責任医師のすべてに、緊急報告の要件を満たす SAE（重篤で、治験薬概要書の安全性参照情報からは予測不能であり、治験薬との合理的な因果関係が疑われる有害事象）をすべて通知する。

10. 統計的考察

本試験は主たる治験の拡大治験であるため、正式な統計学的検定は行わない。

10.1. 統計的仮説

本試験は主たる治験の拡大治験であるため、正式な統計学的検定は行わない。

10.2. 症例数の設定根拠

本治験は拡大治験のため、症例数の計算は行わなかった。主たる治験に参加した最大 11 名を登録する。

10.3. 解析対象集団

本試験は主たる治験の拡大治験であるため、正式な統計学的検定は行わない。

10.4. 統計手法

全体として、これまでのエビナクマブ曝露（又は曝露なし）にかかわらず、全患者を 1 群として解析する。

青年期患者は、年齢が 12 歳から 18 歳未満の範囲の者、成人患者は、18 歳以上の者とし、個別の解析も行う。

連続変数については、記述統計量に以下の情報を含める：計算に反映されている被験者数 (n)、平均値、中央値、標準偏差 (SD)、Q1、Q3、最小値及び最大値

カテゴリカルデータ又は順序データについては、各カテゴリーの頻度及び割合を示す。

10.4.1. 被験者の内訳

これまでのエビナクマブ投与への曝露別に、また、さらに青年期患者の部分集団についても以下の情報を示す：

- スクリーニングされた被験者の総数：初めに選択基準を満たし、かつ ICF に署名した被験者
- 登録した被験者の総数：スクリーニングされた全被験者
- 各解析対象集団の被験者総数 (10.2 項)
- 非盲検投与期間を完了した被験者総数 (すなわち、治験終了時の CRF で回収された数)
- 非盲検投与期間を完了しなかった被験者総数
- 永続的な投与中止の主要な理由により、非盲検治験薬投与を中止した被験者総数
- 治験を完了した被験者総数
- 治療を早期中止した被験者のリストとその中止理由

10.4.2. 人口統計学的特性及びベースライン特性

人口統計学的特性及びベースライン特性は、SAF に含まれる全患者について、また、さらに青年期患者 [yes/no] の部分集団についても、これまでのエビナクマブ投与への曝露別に記述的に要約する。

10.4.3. 安全性解析

10.4 項に記載したとおり、正式な推定は予定していない。要約は記述的なものとする。

すべての安全性解析は、10.4.2 項で記載した定義と同じベースラインの定義を用いて行う。

10.4.3.1. 有害事象

定義

安全性評価項目に関して、以下の観察期間を定義する。

- 投与前期間とは、ICF への署名から治験薬の初回投与前までの期間と定義する。
- 非盲検 TEAE 期間とは、非盲検治験薬の初回投与前日から非盲検治験薬の最終投与前日+4 週までと定義する。
- 投与前終了後期間とは、各々の TEAE 期間終了翌日から最終の治験来院までの期間と定義する。

非盲検 TEAE とは、非盲検 TEAE 期間中、発現、悪化、重篤化した事象と定義する。

解析

本治験で報告された AE はいずれも、最新版の ICH 国際医薬用語集 (MedDRA®) を使用してコード化される。下層語にコード化する。報告者が使用する用語、基本語 (PT) 及び器官別大分類 (SOC) を一覧として示す。

有害事象発現の表では、SOC 別はアルファベット順に、PT 別は発現の高い順でデータを提示し、AE を発現した被験者の数 (n) と割合 (%) を要約する。同一被験者に同一の事象が多発した場合、表には 1 回のみカウントする。AE の日付が欠落している又は部分的であった場合のデータの取扱いについては、SAP に記載する。割合を計算する際の分母は、これまでのエビナクマブ投与前曝露状態別に、また、さらに青年期患者 [yes/no] の部分集団についても、各 SAF 集団とする。

すべての TEAE の要約には、少なくとも以下を含める。

- すべての TEAE (及び被験者一覧)
- 被験者死亡を含む治験治療下で発現した全 SAE (及び被験者一覧)
- 治験治療下で発現した AESI (例: 過敏症及びアナフィラキシー。事前に規定した分類により定義される) (9.3.3 項)。
- SOC 及び PT を用いて示した、重症度ごとの TEAE (9.5.1 項に概要したグレード分類に準拠)。同一事象が多発した被験者については、重症度が高いものを記載する。)
- 永続的な投与前中止に至った全 TEAE (及び被験者一覧)

10.4.3.2. その他の安全性データ

定義

以下の定義を、臨床検査パラメータとバイタルサインに適用する。

- 臨床的に重要と考えられる可能性のある異常値 (PCSV) の基準は、文献レビューに基づく事前に規定した基準/閾値に従い、治験調整委員会が医学的に重要と判断した異常値と定義され、治験調整委員会が臨床検査及びバイタルサインについて定義する。臨床的に重要と考えられる可能性のある異常値を SAP に示す。

- PCSV 基準は、各非盲検 TEAE 期間中に実施したすべての評価（規定外の評価又は反復評価を含む）を考慮して、各期間中に 1 つ以上の PCSV を発現した被験者を特定するものである。このような被験者総数を PCSV の割合（%）を計算する際の分子とする。
- 非盲検投与期間（OLTP）：非盲検投与期間における臨床検査及びバイタルサインデータの定量分析に使用する投与期間は、非盲検治験薬の初回投与翌日から非盲検治験薬の最終投与日+28 日までと定義する。

解析

連続変数で示されるすべての臨床検査項目及びすべてのバイタルサインパラメータの生データ及びベースラインからの変化量については、非盲検投与期間に評価した、治験実施計画書で予定した各来院の要約統計量を示す。

選択したパラメータについて、ベースラインからの平均変化を、対応する標準誤差とともに経時的に（同一時点で）プロットする場合もある。

非盲検 TEAE 期間中のいずれかの時点で、臨床的に重要と考えられる可能性のある異常値（PCSV）がみられた被験者の数及び割合は、ベースライン値に関わらず要約し、再度以下のベースライン分類に従い要約する。

- 正常／欠測
- PCSV 基準に従い異常

PCSV 基準が定義されていない臨床検査パラメータについては、ベースライン値に関わらず、正常範囲を用いた同様の表を提示する。

一覧表は、臨床検査値範囲外であることを示すフラグを付して作成する。

10.4.3.3. 治験治療への曝露

非盲検期間中の治験薬への曝露期間は、以下のとおり算出する。

- 被験者の治験薬への曝露期間（週）：（治験薬の最終投与日 + 28 日 - 治験薬の初回投与日 + 1 日） / 7（予定外の一時的な投与中止の有無は問わない）
- 被験者毎の治験薬の総注入回数

10.4.3.4. 治療の遵守状況

非盲検投与期間中の遵守状況は注入頻度により評価する。具体的には、

- 各被験者の 2 回の注入間の平均日数と定義する：少なくとも 2 回の投与を受けた被験者について、（最終投与日 - 初回投与日） / （非盲検投与期間中の注入回数 - 1）として算出する。

11. データマネジメント及び電子システム

11.1. データマネジメント

本治験のデータ処理に関する全ての側面 [データの検証 (品質確認)、クリーニング、修正、公表など] を規定したデータマネジメント計画書は、治験調整委員会において管理・保管する。

コーディングプランでは、コード化に使用する方法と辞書を規定する。すべてのデータのコード化 (例: AE、ベースライン所見、薬剤、病歴/手術歴) は国際的に認知され、受け入れられている辞書を使用して行う。

本治験の CRF データは、電子データ収集 (EDC) ツールを使用して収集する。

11.2. 電子システム

本治験においてデータの処理及び/又は収集に使用する可能性のある電子システムを以下に示す:

- EDC システム – データ収集

12. 治験モニタリング

12.1. 治験実施施設のモニタリング

治験モニター及び/又は被指名者 (例: 開発業務受託機関のモニター) は、最初の被験者の登録前、及び治験中は定期的に、各治験実施施設をモニタリングする。

治験責任医師は、治験に関連するモニタリングを許可しなければならない。

治験モニターは、治験実施中に原データのレビューを行い、治験実施施設の権限のあるスタッフにより CRF に記録されたデータが正確で完全なものであり、原資料に由来することが証明できること、被験者の安全性及び権利が保護されていること、さらに承認された最新版の治験実施計画書及び治験契約書、手順書、GCP、並びにすべての該当する規制要件に従って治験が実施されていることを確認する。

12.2. 原資料に関する要件

治験責任医師等は、適切かつ正確な被験者記録 (原資料) を作成し、維持管理することが求められる。

治験責任医師は、すべての原資料を CRF とともに保管しなければならない。症例報告書及び原資料は、治験調整委員会、治験薬提供者及び規制当局の代表者による査察のためにいつでも閲覧できるようにしておく。

12.3. 症例報告書に関する要件

臨床試験の過程で得られた治験データは、トレーニングを受けた治験実施施設スタッフにより、EDC システム内の電子 CRF に記録される。本治験に登録されている被験者それぞれについて、すべての必要な CRF を作成する。治験責任医師は、各被験者の臨床データの確認後に電子署名を付さなければならない。各被験者の CRF ケースブックのコピーは、治験記録の一部として治験責任医師が保管するとともに、治験調整委員会代表及び規制当局の代表者による査察のためにいつでも閲覧できるようにしておく。

13. 監査及び査察

本治験は、治験調整委員会や規制当局による品質保証監査又は査察の対象になることがある。監査や査察が実施される場合、治験責任医師は以下に対して責任を負う。

当局から査察の予定に関する通知を受け取り次第、治験調整委員会に連絡し、査察への治験調整委員会の参加を許可する。

査察又は監査に必要なすべての設備、治験データ、及び文書にアクセスできるようにする。

規制当局のすべての査察結果を治験調整委員会に直ちに報告する。

監査時又は査察時に発見された問題を解決するために治験調整委員会が要求した適切な措置のすべてを講じる。

監査又は査察の対象文書には、あらゆる原資料、CRF、医療記録、通信記録、ICF、IRB/EC ファイル、本治験に携わった臨床検査施設の認証や品質管理に関連する記録、並びに薬剤部又は薬局で管理する治験関連の記録が挙げられる（これらに限られるものではない）。治験資材の保管状態も査察対象である。さらに、治験調整委員会の代表者が治験実施施設内外における治験実施状況や治験支援業務を確認することがある。

前記のあらゆる場合において、データの機密性が保護されなければならない。

14. 倫理及び規制に関する考慮事項

14.1. 医薬品の臨床試験の実施の基準

治験調整委員会と治験責任医師の双方は、本治験がヘルシンキ宣言に基づき、かつ ICH の GCP ガイドライン及び適用される規制要件に合致する倫理原則に従って実施されることを保証する。

インフォームド・コンセントの原則は、ICH GCP ガイドラインに記載されている。

治験責任医師によって使用される ICF は、適切な IRB/EC へ提出される前に治験調整委員会が審査し、承認しなければならない。IRB/EC の承認を受けた ICF 及び承認文書

の写しは、治験薬が治験実施施設に送付される前に、治験調整委員会に提供しなければならない。

成人被験者のインフォームド・コンセント

治験責任医師等又は被指名者（現地規則で認められる場合）は、患者が治験に参加する前、かつ本治験の目的、方法、目標及び潜在的な危険を患者が理解できる言語で患者に説明した後に、各患者から書面による同意を取得する。ICF には、患者、及び患者と共に ICF の確認を行った治験責任医師等又は権限を与えられた被指名者が署名と日付を記入する。

- 書くことはできるが読むことができない患者に対しては、ICF を読み聞かせてから、署名と日付を記入させること。
- 理解することはできるが読み書きができない患者に対しては、公正な立会人の下に ICF を読み聞かせ、インフォームド・コンセントが得られたことを証明するため、その立会人が ICF に署名と日付を記入する。

ICF の原本は、被験者の治験記録の一部として治験責任医師が保管し、署名された ICF の写しを被験者に渡さなければならない。

新たな安全性情報により、リスク／ベネフィット評価に重大な変更が生じた場合は、ICF を見直し、適切に更新しなければならない。すべての被験者に新たな情報を通知し、被験者が治験参加の継続を希望する場合は書面による同意を取得しなければならない。署名された改訂 ICF の原本は、被験者の治験記録として保管し、写しを被験者に渡さなければならない。

未成年被験者のインフォームド・コンセント

治験責任医師等又は被指名者（現地の規制で認められる場合）は、患者が治験に参加する前、かつ本治験の目的、方法、目標及び潜在的な危険を、患者及び患者の親又は法的保護者が理解できる言語で、患者及び患者の親又は法的保護者に可能な限り十分に説明した後に、各患者から書面による同意書を取得する。ICF には、患者の親又は法的保護者、及び ICF の説明を行った同じ治験責任医師等又は被指名者が署名と日付を記入する。

同意が必要とされるのは一方又は両方の親／保護者かを決める際には現地の法に従わなければならない。一方の親又は保護者のみが ICF に署名する場合、治験責任医師等は他方の親又は保護者が署名しなかった理由を記録しなければならない。患者は、IRB の定めるところにより、また現地の規制及び要件に従って、ICF に署名と日付を記入するよう求められることがある。

- 理解することはできるが読み書きができない患者に対しては、公正な立会人の下に ICF を読み聞かせ、インフォームド・コンセントが得られたことを証明するため、その立会人が ICF に署名と日付を記入する。

ICF の原本は、被験者の治験記録の一部として治験責任医師が保管し、署名された ICF の写しを被験者の親又は法的保護者に渡さなければならない。

新たな安全性情報により、リスク／ベネフィット評価に重大な変更が生じた場合は、ICFを見直し、適切に更新しなければならない。すべての被験者及びその親又は法的保護者に新たな情報を通知し、被験者の治験参加継続を希望する場合は、書面による同意を取得しなければならない。署名された改訂 ICF の原本は、被験者の治験記録として保管し、写しを被験者の親又は法的保護者に渡さなければならない。

14.2. 被験者の機密保持とデータの保護

治験責任医師等は、各被験者の匿名性を確保するため、あらゆる適切な措置を講じなければならない。CRFや治験調整委員会に提出されるその他の文書では、被験者識別番号のみで被験者を識別する。治験調整委員会に提出されない文書（署名された ICF など）は、極秘に保管しなければならない。

被験者及び治験責任医師等の個人データ（治験調整委員会のデータベースに含まれていることがある）は、適用されるあらゆる法律及び規制に準拠して取り扱われる。治験調整委員会は本情報を保護し、権限のない第三者によるアクセスを防止するため、適切なあらゆる措置を講じなければならない。

14.3. 治験審査委員会／倫理委員会

ICH の GCP ガイドラインの記載に従い適切に組織された IRB/EC は、以下について審査及び承認しなければならない。

- 治験実施計画書、ICF、及び患者の治験登録前に患者に提供されるその他の資料（例：被験者募集広告）。
- 治験実施計画書又は ICF の改訂又は修正について、そのすべてを適用前に審査する。ただし、被験者に直ちに影響する危険を回避するために必要な変更は除く。そのような場合は、IRB/EC に可能な限り早急に通知する。
- 進行中の治験については年 1 回又はリスクの程度に応じた間隔で審査・承認を行う。

さらに、被験者の安全性又は治験実施の継続に影響を及ぼす可能性のある事象をすべて、IRB/EC に通知する必要がある。

治験調整委員会は、治験責任医師等に治験薬を送付する前に、IRB/EC の通知書の写しを、IRB/EC の委員とその役割に関する最新のリストとともに受領しなければならない。通知書には、治験実施計画書番号と治験の標題、審査対象書類、及び審査日が記載されている必要がある。

治験責任医師は、全ての治験関連文書（進行中の治験の承認を含む）の IRB/EC による審査・承認の記録を、ファイルに保管する。

15. 治験実施計画書の改訂

治験調整委員会は、治験実施計画書又は ICF のデザインの変更を、IRB/EC の改訂の承認なしに実施してはならない。

16. 治験の早期中止又は治験実施施設の治験終了

16.1. 治験の早期中止

治験調整委員会は、治験を早期に中止する権利を有する。中止理由としては特に、有効性、安全性又は無益性などが挙げられる。治験調整委員会が治験中止を決定した場合、その旨を治験責任医師に書面で通知する。

16.2. 治験実施施設の治験終了

治験調整委員会及び治験責任医師は、治験実施施設における治験を早期に終了させる権利を有する。

治験責任医師による決定

治験責任医師は、治験実施施設における治験終了の意思を、30 日以上前に治験調整委員会に書面で通知しなければならない。最終決定は、治験調整委員会と相互に合意した上で下す必要がある。両者は、検討及び協議を経て治験終了手続きを行う。

治験調整委員会による決定

治験調整委員会は、治験実施施設における治験の終了の決定を治験責任医師に書面で通知する。終了理由としては特に、以下が挙げられる。

- 治験責任医師は治験実施に必要なすべての資材と情報を受領したが、相応の期間内に被験者を 1 例も登録していない。
- 治験責任医師が治験契約書に記載の基本的な責務に違反した。これには治験実施計画書（及び適用されるあらゆる改訂）に対する違反、適用される法規や規制要件への違反、又は適用される ICH ガイドラインの違反が含まれる（ただし、これらに限定されるものではない）。
- 予想よりも早く、治験に必要な人数の被験者が登録された。

前記のすべての場合において、適用される規制要件に従い、適切な IRB/EC 及び規制当局に報告し、被験者の利益保護について十分に配慮しなければならない。

17. 治験の記録

17.1. データの正確性の保証

治験責任医師は、CRFに記録されたデータの正確性及び内容を保証する旨の証明書に電子署名しなければならない。署名した証明書は、各被験者の最終的な CRF 一式と共に治験調整委員会に提出する。

17.2. 記録の保管

治験責任医師は、ICF、原資料、CRF の治験責任医師用の写し、治験薬管理記録などの治験必須文書をすべて、治験の完了もしくは中止後少なくとも 15 年間、又は当該規制当局が義務付けている場合は、それ以上の期間にわたり保管しなければならない。治験責任医師は、治験の完了又は中止後の保管期間中に治験必須文書を廃棄又は破壊する場合は、事前に治験調整委員会の書面による同意を得なければならない。記録類は、機密性を確保できる方法で破棄しなければならない。

治験責任医師の個人的な状況により記録の保管を保証できなくなった場合、治験責任医師は治験調整委員会に通知し（書面による通知）、該当する記録類を相互に合意した場所に移動する。

18. データ品質保証

ICH E6 に従い、治験調整委員会は、治験実施計画書、GCP 及びすべての該当する規制要件に従って治験が実施され、データの作成、記録及び報告が行われたことを確認し、品質を保証する責任を負う。本治験で計画されている品質保証及び品質管理の手順を要約する。

データマネジメント

治験調整委員会は、データの品質確認を含め、本治験のデータマネジメントの責任を負う（11.1 項）。

治験モニタリング

治験責任医師は、治験に関連するモニタリング、IRB/EC による審査、監査、並びに関連する規制当局による査察を許可し、原データ文書に直接アクセスできるようにしなければならない（12.1 項、13 項、14.3 項）。

治験モニターは、治験実施中に原データのレビューを行い、治験実施施設の権限のあるスタッフにより CRF に記録されたデータが正確で完全なものであり、原資料に由来することが証明できること、被験者の安全性及び権利が保護されていること、さらに承認された最新版の治験実施計画書及びその他の治験契約書、ICH GCP、並びにすべての該当する規制要件に従って治験が実施されていることを確認する（12.1 項）。

治験中に収集したすべての被験者／患者のデータは、データが治験調整委員会又は被指名者に電子的に送付されない限り（例：臨床検査データ）、紙ベースの CRF 又は電子 CRF で記録される。治験責任医師は、各患者／被験者の最終的な CRF 一式と共に提出される証明書への電子署名により、CRF への入力データが正しく正確であることを証明する責任を負う（12.3 項及び 17.1 項）。

治験の記録

治験責任医師は、CRF への入力情報を裏付ける正確な文書（原データ）を保管しなければならない（12.2 項）。

治験責任医師は、現地の規制又は医療施設の方針により 15 年以上の保管が要求されていない限り、署名入りの ICF を含め、本治験の実施に関係するすべての記録及び文書を、治験終了から少なくとも 15 年間保管する。治験調整委員会の書面による同意がない限り、保管期間中にいかなる記録も破棄してはならない。また、治験調整委員会への書面による通知なしに、記録を別の場所や第三者に送付してはならない（17.2 項）。

19. 機密保持

本治験に関する情報は、本治験に直接係る者及び治験審査委員会の委員以外に開示してはならない。また、本情報は事前の書面による治験調整委員会代表の承諾なしに本試験の実施及び評価以外の目的に利用してはならない。

20. 費用及び保険

20.1. 資金源及び利益相反

本治験は治験調整委員会代表がウルトラジェニクス社からの助成を受け行う。また、治験薬は同社から提供される。

本治験で起こり得る利益相反について、治験責任（分担）医師は実施医療機関に対して自己申告を行い、実施医療機関内の規定に従い対応する。

20.2. 健康被害の補償と被験者への支払い

本治験の実施により被験者に健康被害が発生した場合、実施医療機関は十分な治療その他適切な措置を行う。その際、当該健康被害が治験薬の適正使用により生じ、治験薬との因果関係が否定できないと治験責任医師等が判断した場合、治験責任医師はその補償責務を負うものとする。なお、健康被害が被験者の故意又は重大な過失によるものと判断した場合には、補償の対象外となる場合がある。なお、本治験は三井住友海上火災保険株式会社の医師主導治験賠償責任保険に加入している。

20.3. 予定される治験費用及び被験者への支払い

本治験で使用する治験薬は、治験薬提供者であるウルトラジェニクス社から提供される。本治験に係る被験者の負担軽減費は、実施医療機関の取り決めに従い支払う。健康被害が発生した場合、加入保険の範囲内で賠償金又は補償金を支払う。

21. 公表方針

本治験の結果を公表する場合は、事前に治験調整委員会代表、治験薬提供者及びその他関係者の承認を得るものとする。公表の方法は、協議のうえで決定する。

22. 参考文献

- 1) Kolansky, Cuchel, Clark et al. Longitudinal evaluation and assessment of cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2008.
- 2) Harada-Shiba M, Sugisawa T, Makino H, et al. Impact of Statin Treatment on the Clinical Fate of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17:667-674.
- 3) Huijgen R, Kindt I, Verhoeven SBJ, et al. Two Years after Molecular Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia: Majority on Cholesterol-lowering Treatment but a Minority Reaches Treatment Goal. *PLoS ONE.* 2010;5:e9220.
- 4) Vermissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ.* 2008; 337:a2423.
- 5) Neil A, Cooper H, Betteridge J, et al. Reduction in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Eur Heart J.* 2008;29:2625-2638.
- 6) Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP et al., Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2011.
- 7) Crestor. rosuvastatin U.S Prescribing Information. Revised 06/2015; 2003
- 8) Lipitor. atorvastatin U.S. Prescribing Information Revised 06/2015; 1996.
- 9) Zocor. simvastatin U.S. Prescribing Information. Revised 02/2015; 1991.
- 10) Zetia. ezetimibe U.S. Prescribing Information. Revised 01/2012; 2002.
- 11) Raal FJ, Pappu AS, Illingworth DR. Inhibition of cholesterol synthesis by atorvastatin in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis.* 2000; 421-428.
- 12) Marais AD, Raal FJ, Stein EA, et al. A dose-titration and comparative study of rosuvastatin and atorvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2008; 197: 400-06.
- 13) Raal FJ, Pilcher GJ, Illingworth DR, et al. Expanded-dose simvastatin is effective in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1997; 135: 249-56.
- 14) Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 998-1006.
- 15) Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013; 381: 40-46.
- 16) Raal FJ, Honarpour N, Blom D, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 1-10

- 17) Raal FJ, Honarpour N, Blom D, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): Results of a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:341-50.
- 18) Vella A, Pineda AA, O' Brien T. Low-density lipoprotein apheresis for the treatment of refractory hyperlipidemia. *Mayo Clin Proc* 2001;76(10):1039-46.
- 19) Kajinami K, Mabuchi H. Therapeutic effects of LDL apheresis in the prevention of atherosclerosis. *Current opinion in lipidology*. 1999 Oct;10(5):401-406.
- 20) Thompson GR, Catapano A, Saheb S, et al. Severe hypercholesterolaemia: therapeutic goals and eligibility criteria for LDL apheresis in Europe. *Curr Opin Lipidol*. 2010 Dec;21(6):492-8. doi: 10.1097/MOL.0b013e3283402f53. Review.
- 21) Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2015 Dec 1;132(22):2167-92. doi: 10.1161/CIR.0000000000000297. Epub 2015 Oct 28.
- 22) Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, etc; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 May 4;376(18):1713-1722.
- 23) Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015 Jun 18;372(25):2387-97.
- 24) Steg PG (2017, March). Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab - ODYSSEY OUTCOMES. Presented at the American College of Cardiology Annual Scientific Session (ACC 2018), Orlando, FL, March 10, 2018.
- 25) Ito MK, Watts GF. Challenges in the Diagnosis and Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Drugs*. 2015 Oct;75(15):1715-24. doi: 10.1007/s40265-015-0466-y. Review.
- 26) Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014.
- 27) Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117(2): 391-7.

23. 治験責任医師の合意

私は添付の治験実施計画書「家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者を対象にエビナクマブの長期安全性を評価するオープンラベル試験（拡大治験）」を読了した上で、この治験実施計画書に規定されるすべての事項を遵守することに同意する。

私は、現行の日米 EU 医薬品規制調和国際会議の医薬品の臨床試験の実施の基準に関するガイドライン、及び本臨床試験の実施に係る地域、国、州、又は地方の法律、規則、規制、ガイドラインを遵守することに同意する。

私はまた、裁判所又は規制当局から臨床試験の実施や臨床試験業務を行うことを禁止されている者が、治験調整委員会又は治験調整委員会が関与するパートナーシップのために治験を実施したり、治験業務を実施しないことにも同意する。本治験の関係者が前記のような禁止措置を受けた場合、禁止手続きが保留中である場合、又は私が知る限りにおいて禁止措置を受ける恐れがある場合、私は直ちに書面にて治験調整委員会にその旨を開示する。

本文書には治験調整委員会の機密情報が含まれており、それらは本文書を受領する治験スタッフ及び IRB/EC の委員以外のいかなる者にも開示されてはならない。私は、本情報が、治験調整委員会の書面による事前の同意なしに、臨床試験の評価又は実施以外の目的で使用されないようにすることに同意する。

(治験責任医師の署名)

(日付)

(楷書体の氏名)

付録1 高コレステロールのための THERAPEUTIC LIFESTYLE CHANGES DIET の概要

総脂肪	総カロリーの 25～35%*
飽和脂肪*	総カロリーの 7%未満
多価不飽和脂肪	総カロリーの最大 10%
一不飽和脂肪	総カロリーの最大 20%
炭水化物†	総カロリーの 50～60%*
タンパク質	総カロリーの約 15%
コレステロール	200 mg/dL (5.172 mmol/L) 未満
植物ステロール	2 g
サイリウムなどの可溶性繊維	10～25 g

* ATP III (ガイドライン) では、メタボリックシンドロームの患者については、総脂肪は総カロリーに対して 35%までの増加、炭水化物は 50%まで低下させることは可能としている。脂肪摂取を増やす場合、多価不飽和脂肪又は一不飽和脂肪のいずれかを増やすこと。トランス脂肪酸は LDL を増加させる脂肪であるため、摂取量は少なめに抑えること。

†炭水化物は主に穀物（特に全粒粉）、果物及び野菜などの複合糖質を多く含む食品から摂取すること。