2.5.5　安全性の概括評価

これまでに実施された短期投与及び長期投与の各試験の結果並びに安全性併合データから、脂質低下の適応症に対するevolocumabの安全性の裏付けに必要な安全性データベースは十分であることが示された。日本では、1）HC（HeFHを含む）、2）HoFHを適応症としてevolocumabの開発が進められてきた。海外では、evolocumabはPHMD及びHoFHを適応症として開発し、承認申請している。17の第II相及び第III相試験（第II相：20101154、20101155、20090158 、20090159 、20110110、20110233試験及び日本人試験［20110231試験］及び第III相：20110114、20110115、20110116、20110117、20110109、20120138、20120348、20120356、20110271試験、日本人試験［20120122試験］）並びに8の第I相試験（20080397、 20080398、 20110121、 20120136、 20120341、 20120133、20110168、及び20140213試験）においてevolocumab（単独又は様々なスタチンと併用）、プラセボ又は対照薬（エゼチミブ及びSoCを含む）の投与を受けた7249例と20140213試験の18例の安全性データ全体から、国内で申請する適応症における長期安全性の根拠が得られた。

安全性データベースには、17の第II相及び第III相試験のデータが含まれる。このうち13試験（第II相：20101154、20101155、20090158 、20090159 、及び日本人試験［20110231試験］及び第III相：20110114、20110115、20110116、20110117、20110109、20120348、20120356試験、日本人試験［20120122試験］）は試験期間が約12週間であり、4試験は長期投与試験（終了済みの52週試験1試験［20110109試験］及び継続中の比較対照OLE試験3試験［20110271、20110110及び20120138試験］、20120138試験の日本人被験者のみ[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点、20120138試験の日本人被験者（Year 1対照期間）を除く全試験及び20110271試験は[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）であった。2つの12週間の親試験（1つの第II相試験［20110231試験］及び1つの第III相試験［20120122試験］）は、HC（HeFHを含む）の日本人被験者を対象として国内で実施した。国内で実施したこの2試験（20110231試験及び20120122試験）の被験者は、2つのOLE試験（20110110試験及び20120138試験）へ組み入れ可能であった。17の試験のうち2つの試験（20110233試験及び20110271試験）はHoFHの被験者を対象とし、この2つの試験のデータについては併合せず、別途示す。20110271試験（HoFH及び重症HeFH被験者を対象とした長期継続投与試験）には、日本人被験者8例が含まれた。HeFH被験者は12週試験の対象とし、うち2試験（1つの第II相試験［20090158試験］及び1つの第III相試験［20110117試験］）ではHeFH被験者のみを登録した。また、継続中の3つのOLE試験（20110271、20110110及び20120138試験）にもHeFH被験者を組み入れ可能とした。

国内の適応症では、副作用とは、evolocumabと関連ありと判断された有害事象（治験担当医師によりevolocumabとの関連性が否定されなかった有害事象）と定義した。海外での適応症において副作用と評価した副作用は、副作用として添付文書案にも記載した。これらは、PHMDの国際共同親試験において全evolocumab群の2%を超える被験者で報告され、すべての対照群よりも多く認められた有害事象（鼻咽頭炎、上気道感染、背部痛、関節痛、インフルエンザ及び悪心）、及び医学的評価に基づいて発疹、蕁麻疹及び注射部位反応（紅斑、疼痛、内出血）は副作用とした。

日本人（第II相：20110231及び20110110試験、第III相：20120122及び20120138試験、以下、日本人安全性解析対象集団）及びグローバル安全性解析対象集団（第II相：20101154、20101155、20090158、20090159、20110110、及び日本人試験［20110231試験］及び第III相：20110114、20110115、20110116、20110117、20110109、20120138、20120348、及び20120356試験、以下、グローバル安全性解析対象集団）の両集団とも、併合安全性解析で評価した3つの期間すべてにおいて、有害事象は投与群間で総じて均等であり（2.5.5.4項）、集団及び治療対象／デザインが異なる場合も同様であった。ほとんどの有害事象がCTCAEのグレード1及び2であり、治験薬の投与中止に至った有害事象の発生頻度が低かった。治験薬と関連ありと判断された有害事象及び重篤な有害事象の発現率は低かった。

ほかの脂質低下療法と関連のあるevents of interest（糖尿病関連、肝臓、筋肉関連の有害事象）及びPCSK9阻害／LDLRの発現増加と理論的に関連している可能性のある有害事象（C型肝炎）について、安全性の問題は認められなかった。

日本人及びグローバル安全性解析対象集団の両集団とも、抗evolocumab抗体の発現は少なく、中和抗体の発現は認められず、臨床的に意義のある有害事象との関連はなかった。

日本人及びグローバル安全性解析対象集団において、全試験を対象に、神経認知機能への影響、ビタミンE及びステロイド（グローバル集団のみ）に特に注目して、LDL-C値40 mg/dL（1.0 mmol/L）未満となった被験者の安全性を慎重に解析した。最長52週間の第II/III相二重盲検無作為化プラセボ／実薬対照試験の併合解析では、LDL-C値40 mg/dL（1.0 mmol/L）未満となった被験者において有害事象の発現頻度あるいは種類に相違は認められなかった。

グローバル安全性解析対象集団において、3つのSC投与製剤（PFS、AI/pen及びAMD）で報告された医療機器関連の有害事象の発現は少なく、ほとんどがグレード1で、おおむね注射部位反応に限定されていたことから、各医療機器は院内あるいは自宅（自己投与）で使用目的に応じて安全に投与できることが示され、それは2つの自己投与試験によっても確認された。日本人被験者を対象とした第III相親試験（20120122試験）では、AI/penのみを使用した。本試験では、2例に医療機器関連の有害事象が報告された。いずれのもグレード1の注射部位出血であった。日本人被験者を対象とした第II相親試験（20110231試験）では、治験薬の投与時に自己投与用の医療機器を使用しなかった。

evolocumabの6種類の用量及び投与頻度を評価した第II相試験、並びに本申請の用法・用量である140 mg Q2W及び420 mg Q4Wを評価した第III相試験のグローバル併合解析では、有害事象発現率とevolocumabの用量又は投与頻度との間に相関は認められなかった。

HoFHは希少疾患であることから、HC（HeFHを含む）の日本人集団及びPHMDのグローバル集団から得られた安全性データ全体をもってHoFHの適応症の安全性を示唆する根拠とする。HoFH

試験における有害事象を、HC（HeFH を含む）試験並びに PHMD の国際共同試験と比較して評価した結果、新たな安全性情報は確認されなかった。

2.5.5.1　安全性解析の重要な特徴

2.5.5.1.1　HC（HeFH を含む）の日本人集団における安全性評価計画

本申請の適応症における安全性は、HC（HeFH を含む）の日本人被験者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験（20110231 試験及び 20120122 試験）とその OLE 試験（20110110 試験及び 20120138 試験）の結果並びに海外データ全体との一貫性に基づいている。

evolocumab の継続投与の安全性を十分に示唆するため、以下 4 試験の脂質低下療法併用試験を国内で実施した第 II 相及び第 III 相試験の併合安全性解析の対象とした。

- 国内で実施した 12 週間無作為化プラセボ対照二重盲検第 II 相用量設定試験（20110231 試験）：本試験には HeFH 被験者 17 例が含まれる
- 国内で実施した 12 週間無作為化プラセボ対照二重盲検第 III 相試験（20120122 試験）：本試験には HeFH 被験者 24 例が含まれる
- 長期投与（およそ 5 年）比較対照（Year 1 SoC 対照期間）OLE 第 II 相試験（20110110 試験、継続中）
- 長期投与（およそ 3 年）比較対照（Year 1 SoC 対照期間）OLE 第 III 相試験（20120138 試験、継続中）

国内で実施した 2 つの HC（HeFH を含む）親試験（20110231 試験及び 20120122 試験）とそれぞれの国際共同 OLE 試験（20110110 試験及び 20120138 試験）の全般的な安全性解析及び安全性に関する特別な検討事項（潜在的な心血管系事象、ECG の評価、抗 evolocumab 抗体発現及び医療機器関連の有害事象）をもって、PHMD 試験（併用療法、単独療法及びスタチン忍容性不良の治療対象／デザインを含む）から得られたグローバル安全性データ全体と合わせて、日本の HC（HeFH を含む）の適応症の安全性に関する根拠とする。したがって、PHMD 試験の全般的な安全性解析及び安全性に関する特別な検討事項の要約（2.5.5.1.2 項）は、日本人被験者を対象とした同様の試験の全般的な安全性解析計画としての役割も果たす。

更に、20110271 試験に組み入れられた HeFH 日本人被験者 1 例（試験における HoFH の基準を満たさなかった重症 FH 被験者）の結果を、PHMD のグローバル集団の安全性評価の一部に含める。詳細を 2.7.4.1.1.1 項に示す。

日本人解析対象集団の年齢（65 歳未満、65 歳以上、75 歳以上）及び性別の人口統計学的サブグループについて、主要な安全性解析を実施した。2 つの OLE 試験（20110110 試験及び 20120138 試験）における日本人被験者について、個別に主要な安全性解析を実施した。更に、以下の日本人解析対象集団のサブグループについて解析を行った。

- 糖尿病あるいはメタボリックシンドロームの被験者（蛋白尿の解析を除く）
- 腎機能障害の被験者
- 妊娠中あるいは授乳中の被験者

腎機能障害を有する日本人被験者の解析については、グローバル集団に用いた式ではなく、以下の式（Matsuo et al, 2009）を用いて推算糸球体濾過量（eGFR）を算出した。

eGFR（mL/min/1.73 m^2）
$= 194 \times$（クレアチニン［mg/dL］）$^{-1.094} \times$（年齢）$^{-0.287} \times 0.739$（女性の場合）

また、20110231 試験を含む PHMD の国際共同試験について、治療対象／デザイン別の解析を実施した。国内で実施した HC（HeFH を含む）親試験（20110231 試験及び 20120122 試験）はいずれもスタチン併用試験であったため、有害事象及び重篤な有害事象は脂質低下療法サブグループ（アトルバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン）別に評価した。

2.5.5.1.2 グローバル集団（PHMD）及び海外での HoFH における安全性評価計画

PHMD の適応症に関するグローバル併合安全性解析対象集団に含まれる試験（第 II 相：20101154、20101155、20090158 、20090159 、20110110、及び日本人試験［20110231 試験］及び第 III 相：20110114、20110115、20110116、20110117、20110109、20120138、20120348、及び 20120356 試験）は、2.7.4.1.1.2 項に概説したように、脂質低下に関する 8 の第 II 相及び第 III 相親試験、国内で実施した 1 つの第 II 相試験、3 つの長期試験及び 2 つの自宅投与試験であった。

evolocumab が継続投与されることを十分に支持するにあたって、3 つの期間を定義してその安全性解析を行った（2.7.4.1.1.2.2 項）。以下に 3 つの期間を示す。

- 12 週間の第 II 相及び第 III 相親試験で、親試験併合（第 II 相：20101154、20101155、20090158 、20090159 、及び日本人試験［20110231 試験］及び第 III 相：20110114、20110115、20110116、20110117、20110109、20120348、及び 20120356 試験）とする（親試験の併合解析対象集団［IPAS］）
- 長期 OLE 試験（20110110 試験及び 20120138 試験）Year 1 の比較投与期間で、Year 1SoC 対照期間とする（長期試験中の SoC 投与期間の併合解析対象集団［IECAS］）
- 非盲検長期継続投与試験（20110110 試験及び 20120138 試験）の Year 2 以降で、Year 2 + OLE 期間とする（IECAS 以降の治験薬投与期間の併合解析対象集団［IEAAS］）

HoFH の安全性に関しては、20110233 試験（Part A：第 II 相、非盲検、パイロット試験；Part B：第 III 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照）及び 20110271 試験（継続中の長期投与、非盲検試験、[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日までのデータ）の HoFH 被験者の結果に基づき、評価

する。更に、HC（HeFH を含む）の日本人解析対象集団及び PHMD のグローバル集団から得られた全安全性データをもって、HoFH 患者への適応における安全性を補強する根拠とする。HoFH 試験 2 試験の安全性解析を主要併合解析対象集団とは別に示す（2.7.4.1.1.3 項）。これら HoFH 被験者について別途に解析した理由は、疾患の遺伝要素に基づいて、PHMD 集団と比較して血清中 LDL-C 濃度が高くなるためである。登録時にアフェレーシスを受けていた被験者又はアフェレーシスを受けていない被験者（非アフェレーシス被験者）を対象として、20110271 試験の安全性を評価した。

evolocumab 臨床試験すべてにおいて安全性の一般的な評価を行った。また、次の分類に関する evolocumab の安全性リスクを評価するため、広域及び狭域な検索を行った：ほかの脂質低下療法と関連のある有害事象（糖尿病関連、肝臓、筋肉関連）、ほかのタンパク質注射剤の投与と関連のある有害事象（過敏症、注射部位反応）及び PCSK9 阻害／LDLR の発現増加と理論的に関連している可能性のある有害事象（C 型肝炎）。更に、高位グループ語により臨床試験における神経認知機能に関連する有害事象を評価した。抗 evolocumab 抗体についても観察した（2.5.3.3.5 項）。

心電図（ECGs）、免疫原性及び機器の安全性などの安全性考察に関する evolocumab の影響の評価方法を、PHMD の適応症については 2.7.4.1.1.2 項に、HoFH の適応症については 2.7.4.1.1.3 項に示す。

通常の安全性モニタリングのほかに、独立データモニタリング委員会（IDMC）が evolocumab で実施中の試験の安全性データを評価し、被験者に対する危害について、回避可能なリスクが増加していないことを確認した。IDMC は LDL-C 値 40 mg/dL 未満で発現する潜在的な安全性の問題も審査した。IDMC 用の解析は、外部の独立した生物統計グループが実施した。

20110118 試験が実施中であるためその結果はないが、evolocumab の死亡率及び罹病率に対する潜在的な有害作用を観察するため、独立臨床事象評価委員会が第 II 相及び第 III 相試験中の潜在的心血管系評価項目（死亡を含む）を判定した。判定した評価項目について 2.7.4.1.1.2.4 項に補足情報を記載した。

2.5.5.2　安全性集団の特性

試験集団に関する被験者人口統計学的データ及びその他の特性について、概要を 2.7.4.1.3 項に示す。

2.5.5.2.1　HC（HeFH を含む）日本人集団における試験の人口統計学的データ及びベースライン特性

711 例の日本人被験者が親試験の併合解析対象集団（20110231 試験及び 20120122 試験）に組み込まれ、いずれも併用療法試験の参加者であった。

日本人被験者を対象とした親試験の併合解析対象集団において、ベースライン特性は各群間で総じて均等であった。継続試験併合（20110110 試験及び 20120138 試験）における日本人被験者の人口統計学的データ及び特性は、親試験と総じて同じであった。

国内の親試験併合に組み入れられた HC（HeFH を含む）被験者集団の平均年齢（SD）は 61（10）歳で、約 39%が女性であった。国際共同親試験の併合解析対象集団と比較して、65 歳以上（41.9%対 29.5%）及び男性（61.5%対 49.5%）被験者の割合は、わずかに日本人被験者の方が多かった。被験者の約 18%が CAD、14%が脳血管又は末梢動脈疾患を過去に診断されていた。約 44%が 2 型糖尿病、約 19%が糖尿病と診断されていないメタボリックシンドローム（胴囲増加及び 2 種類以上の要素で構成）であった。

全日本人被験者の約 99%が、JAS の 2012 年ガイドラインで定義された心血管系事象リスクにより、高リスクと判断された。日本人被験者のおよそ 61%がベースライン時に表 2.7.4-25 に示した国内の基準及び Amgen 社の基準での低用量スタチン療法を低用量スタチン療法を受けていた。

2.5.5.2.2 PHMD のグローバル集団における人口統計学的特性及びベースライン特性

6026 例が国際共同親試験の併合解析対象集団（第 II 相：20101154、20101155、20090158 、20090159 、及び日本人試験［20110231 試験］及び第 III 相：20110114、20110115、20110116、20110117、20110109、20120348、及び 20120356 試験）に含まれ、このうち 4431 例（73.5%）が併用療法試験に参加した。残りの被験者は、単独療法試験（1131 例［18.8%］）及びスタチン忍容性不良試験（464 例［7.7%］）に参加した。

全体として、臨床開発プログラムに組み入れられた被験者特性は多岐にわたっており、性別、人種及び大規模な地理的分布を適切に代表していた。特に、対象集団には共存疾患（2 型糖尿病、様々な重症度の心血管系疾患、高血圧及びメタボリックシンドローム）を有する被験者の参加がみられ、その割合は総じて各群間でバランスが取れていた。

PHMD 親試験併合に含まれた集団（国際共同親試験の併合解析対象集団）の平均年齢（SD）は 58（11）歳で、約 51%が女性であった。被験者の約 19%が CAD、8%が脳血管又は末梢動脈疾患を過去に診断されていた。約 13%が 2 型糖尿病、約 3 分の 1 がメタボリックシンドローム及び混合型脂質異常症であった。被験者の約 44%に NCEP/ ATP-III による高リスク又は中等度～高リスクが認められ、約 30%には中等度のリスクが認められた。

脂質低下薬の使用に関して、それぞれの国際共同親試験併合には異なる適格性基準があった。治験実施計画書に従い、長期試験 20110109 試験（一部の食事療法群）、単独療法試験（20101154 試験及び 20110114 試験）、スタチン忍容性不良親試験（20090159 試験及び 20110116 試験）の被験者は脂質低下薬を低用量にて投与されるか、又は投与されなかった。観察された集団の約 63%がスタチンによる脂質低下療法、20%がエゼチミブ投与を受けていた。

2.5.5.2.3 HoFH のグローバル集団における人口統計学的データ及びベースライン特性

20110233 試験に登録された日本人被験者はいなかった。20110271 試験には 7 例の日本人 HoFH 被験者が登録された。被験者は 19 歳以上であり、年齢範囲は 38～68 歳であった。

HoFH 安全性解析対象集団に含まれる 103 例の HoFH 被験者からなる試験集団では、国際共同親試験併合の安全性解析対象集団と比較し、総じて年齢層が低く（ベースライン時の平均年齢は約 34 歳）、LDL-C 濃度が高い傾向にあり、これらの特性は HoFH の診断と一致していた。HoFH 試験のベースライン時の人口統計学的データは各群間で類似しており、HoFH の適応症に対する evolocumab 投与を目的とした対象集団の特徴を持っていた（2.5.4.2.8 項）。

2.5.5.3 曝露状況

臨床開発プログラムにおける evolocumab への曝露は広範にわたったため、evolocumab の全体的な安全性を頑健かつ包括的に評価することが可能である。

2.5.5.3.1 evolocumab 曝露

日本人被験者を対象とした evolocumab 曝露量算出には、全 evolocumab 群 579 例を含む 711 例の被験者が含まれ、全 evolocumab の曝露量は 341 患者年であった（表 2.5-5、[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。evolocumab の投与を受けた日本人被験者 531 例が 3 カ月間以上、253 例が 6 カ月間以上、145 例が 12 カ月間以上、40 例が 18 カ月間以上試験に参加した。日本人の親試験併合では、evolocumab 群 407 例の被験者が含まれ、HC（HeFH を含む）において全 evolocumab 群の曝露量は 102 患者年、140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W での曝露量は 77 患者年であった。

20120138 試験において、298 例（evolocumab＋SoC 群 200 例［89.3%］、SoC 単独群 98 例［86.7%］）の日本人被験者が Year 1 SoC 対照期間を終了した（20120138 試験の日本人被験者のみ[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点、20120138 試験 CSR 追補、Table 14-1.1）。20120138 試験の Year 1 SoC 対照期間の日本人被験者の evolocumab（Q2W、Q4W 及び全体）の曝露期間（親試験及び Year 2+OLE 期間は含まない）の中央値は、11 カ月であった（表 2.5-6、[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。また、20110110 試験（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）及び 20120138 試験（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）の Year 1 SoC 対照期間の日本人被験者の evolocumab 曝露期間の中央値も、11 カ月であった。

表 2.5-5　evolocumab 曝露の要約（第 I、II、III 相試験）（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ時点）

	Any EvoMab	All Unique Subjects
全体		
被験者数	6202	7249
曝露量の患者年	5624	7707
被験者数		
≥ 3 months	5890	7048
≥ 6 months	3747	5077
≥ 12 months	2495	3708
≥ 18 months	1137	1601
≥ 24 months	715	1162
≥ 36 months	5	8
日本人の HC（HeFH 含む）(ISS)		
被験者数	579	711
曝露量の患者年	341	526
被験者数		
≥ 3 months	531	705
≥ 6 months	253	492
≥ 12 months	145	218
≥ 18 months	40	87
≥ 24 months	0	0
PHMD		
第Ⅱ／Ⅲ相(Global, including HeFH[a], ISS)		
被験者数	5115	6026
曝露量の患者年	5246	7235
被験者数		
≥ 3 months	4904	5904
≥ 6 months	3549	4704
≥ 12 months	2458	3669
≥ 24 months	709	1156
≥ 36 months	5	8
HeFH (Study 20110271)		
被験者数	142	142
曝露量の患者年	51	51

表 2.5-5　evolocumab 曝露の要約（第 I、II、III 相）（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）（続き）

	Any EvoMab	All Unique Subjects
HeFH (続き)		
被験者数		
≥ 3 months	126	126
≥ 6 months	17	17
≥ 12 months	4	4
≥ 24 months	2	2
HoFH[b]		
被験者数	103	103
曝露量の患者年	88	92
被験者数		
≥ 3 months	100	100
≥ 6 months	79	83
≥ 12 months	33	35
≥ 24 months	4	4

Page 2 of 2

EvoMab = Evolocumab (AMG 145); HoFH = 家族性高コレステロール血症ホモ接合体; PHMD =原発性高脂血症及び混合型脂質異常症; ISS = 安全性の併合解析

Phase 1 試験： 20080397, 20080398, 20110121, 20120136, 20120341, 20120133, 及び 20110168.

日本人 HC（HeFH を含む）の試験（ISS）：20110231, 20120122, 20110110, 及び 20120138. .20110231 試験はグローバルの ISS の試験にも含まれる。

PHMD の phase 2 and 3 (Global, ISS)試験： 20090158, 20090159, 20101154, 20101155, 20110109, 20110114, 20110115, 20110116, 20110117, 20110231, 20120348, 20120356, 20110110, 及び 20120138.

HeFH (Study 20110271) は、20110271 試験の重症 FH であり、HoFH 被験者を含まない。

HoFH 試験は 20110233 及び 20110271 試験からなる。

進行中の試験: 20110110, 20120138, 及び 20110271 (データカットオフ日：[redacted]).

[a] HeFH 被験者： 20090158 及び 20110117

[b] 15 例の青年被験者: 14 例は、20110271 試験（うち 10 例は 20110233 試験からの登録）に組み入れられた。1 例は 20110233 試験に参加したが、20110271 試験には参加しなかった。

被験者は、複数の治療群にカウントされている。

患者年：各症例の曝露期間（日）の合計を 365.25 で割って算出した。.

Source: Modified from ISS Table 14-5.1.1-J, ISS Table 14-5.1.1-JPI, ISS Table 14-5.1.1 and Table 14-5.1.402 of Study 20110271

表 2.5-6　20120138 試験の Year 1 SoC 対照期間の日本人被験者の曝露
（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ時点）

		EvoMab		
	SoC (N = 113)	140 mg Q2W only + SoC (N = 101)	420 mg Q4W only + SoC (N = 123)	Any EvoMab + SoC (N = 224)
治験薬の曝露期間（月）[a]				
被験者数	113	101	123	224
平均	10.644	10.594	10.657	10.628
SD	1.455	1.647	1.600	1.618
中央値	11.039	11.039	11.039	11.039
Q1, Q3	10.973, 11.039	10.973, 11.039	10.973, 11.039	10.973, 11.039
Min, Max	2.63, 11.27	0.69, 11.27	0.72, 11.27	0.69, 11.27

Data cutoff date [redacted]

EvoMab = Evolocumab (AMG 145); IP 治験薬; Max = 最大; Min = 最小; Q1 =第 1 四分位数; Q2W = 2 週に 1 回; Q3 = 第 3 四分位数; Q4W =4 週に 1 回; SC = 皮下投与; SoC = 標準療法; SD = 標準偏差.

a 治験期間（月）＝（（（「Year 1 SoC 対照期間の終了日」と「データカットオフ日」のうち早い日付）－（Year 1 SoC 対照期間の開始日）＋1）／365.25）×12、
ただし、未投与例は計算には含めなかった。

Source: Modified from Japan-specific Study 20120138 Supplemental CSR Table 14-5.3.1

第 I 相試験である 20140213 試験の 18 例に加えて、グローバル集団では、2 つの適応症の臨床試験に、evolocumab（単独あるいは様々なスタチンと併用）、プラセボ又は対照薬（SoC を含む）の投与を受けた 7249 例の被験者が含まれ、曝露量は 7707 患者年であった。7249 例の中で 6202 例がいずれかの用法・用量にて evolocumab の曝露を受け、曝露量は 5624 患者年であった。evolocumab が投与された被験者のうち、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータベースカットオフ時点で試験の参加期間が 3 カ月以上の被験者は 5890 例、試験（あるいは複数の試験）の参加期間が 12 カ月以上の被験者は 2495 例、試験（あるいは複数の試験）の参加期間が 2 年以上の被験者は 715 例であった（表 2.5-5）。

PHMD のグローバル集団は、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の時点で evolocumab の投与を 1 年以上受けた下記の状態を有する被験者を含んでいる。

- 確立された CVD の 595 例（1298 患者年）
- NCEP の CVD 高リスクの 798 例（1714 患者年）
- NCEP の CVD 中等度高リスクの 233 例（509 患者年）
- 2 型糖尿病の 299 例（630 患者年）、メタボリックシンドロームの 849 例（1862 患者年）
- 高強度スタチンが併用投与された 707 例（1526 患者年）、中強度スタチンが併用投与された 867 例の被験者（1917 患者年）
- 65 歳以上の 685 例（1499 患者年）

evolocumab の全般的な曝露状況を 2.7.4.1.2 項に記載した。evolocumab の曝露期間は、NCEP／ATP リスク分類に基づく、高リスク、中等度リスク及び低リスクの被験者を十分に含んでおり、治療対象となる患者層に相応のものであった。

すべてのHoFH被験者を対象とした曝露データには103例の被験者（20110271試験に移行しなかった20110233試験の3例及び20110271試験の100例）が含まれており、曝露年数は88患者年であった。2つのHoFH試験で、100例のHoFH被験者が3カ月以上、79例が6カ月以上、33例が12カ月以上のevolocumab曝露を受けた。20110271試験に参加した日本人HoFH被験者7例の曝露期間は3.7～12.5カ月であった。

2.5.5.3.2 医療機器への曝露

日本人被験者を対象とした第II相親試験（20110231試験）では、治験薬の投与に自己投与の医療機器を使用しなかった。20110110試験、20120122試験及び20120138試験に含まれた日本人被験者では、AI/penの総曝露は217患者年であり、PFSあるいはAMDにより治験薬の投与を受けた日本人被験者はいなかった（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。20110110試験の[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点、20120138試験の[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点における Year 1 SoC対照期間の日本人被験者では、364例がAI/penを使用し、58例がAMDを使用した（20120138試験CSR追補、表14-5.2.1及びISS Table 14-6.1.6-J［[redacted]update］）。AMDを使用した全被験者が20120138試験の被験者であった。治験薬として、PFSを使用した日本人被験者はいなかった。AI/penを使用した第III相親試験（20120122試験）では、AI/penによる投与が合計3017回行われ、うち1518回がevolocumab、1499回がプラセボの投与であった（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。

継続試験併合（20110110試験及び20120138試験：Year1 SoC対照期間及びYear 2+OLE期間）の日本人被験者については、AI/penによる投与が3746回行われ、そのすべてがevolocumabの投与であった（2.7.4.1.2.2.1項）。

20120138試験の[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点における Year 1 SoC対照期間の日本人被験者では、AI/penによる投与が5638回（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点と比べて、3980回増）行われ、AMDによる投与が325回（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点では、0回）行われた（20120138試験CSR追補、表14-5.1.1及びISS Table 14-5.5.404-J［[redacted]update］）。AI/penを使用した第III相国際共同親試験併合（20110114、20110115、20110116及び20110117試験）及び2つの自宅投与した第III相試験（20120348及び20120356試験）では、AI/penによる投与が合計24167回行われ、うち9549回がプラセボ、14618回がevolocumabの投与であった。継続試験併合（20110110試験及び20120138試験）においては、AI/penにより51081回の投与が行われ、2回を除くすべてがevolocumabの投与であった。20110271試験の重症FH被験者142例が治験薬の投与を受け、このうち141例（99.3%）にAI/penによりevolocumabが投与された。日本人被験者を含むHoFH試験では、ほとんどの治験薬投与がバイアル及びシリンジによって行われ、AI/penによる投与は一部であった。そのほかの医療機器を用いた投与の詳細は2.7.4.1.2.2項に示す。

ほかの脂質低下療法試験で一般的に使用される様々な除外基準を第II相及び第III相試験の各試験で用いた。これらの除外基準は、治療の必要がある、あるいはevolocumabの安全性及び忍容性の評価に交絡を生じさせる可能性のある未診断あるいは未治療の基礎疾患を確認するために設定した。

除外基準を以下に示す：

コントロール不良あるいは新たに診断された糖尿病、ニューヨーク心臓協会のクラス 3 あるいは 4、コントロールされていない重篤な不整脈、コントロールされていない高血圧、甲状腺機能低下症／甲状腺機能亢進症、重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）、eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満、ALT 又は AST が ULN の 2 倍超、クレアチンホスホキナーゼ（CK）値が ULN の 3 倍超、無作為割り付け前 3 カ月以内の心筋梗塞、不安定狭心症、経皮的冠動脈インターベンション、冠動脈バイパス移植あるいは脳卒中が認められた被験者、過去 5 年以内の悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌、子宮頸上皮内癌、非浸潤性乳管癌、ステージ 1 の前立腺癌を除く）。

2.5.5.4 有害事象

HC（HeFH を含む）の日本人被験者及び PHMD の外国人被験者では、試験の 3 つの期間（親試験併合、Year 1SoC 対照期間及び Year 2+OLE 期間）のすべての投与群間で、有害事象及び重篤な有害事象の全体的な発現率が類似していた。HoFH 被験者の安全性は日本人以外の PHMD 被験者の安全性と類似しており、HoFH 試験の安全性情報から新たな安全性の問題は確認されなかった。

2.5.5.4.1 HC（HeFH を含む）の日本人集団

HC（HeFH を含む）の日本人被験者における親試験併合（20110231 試験及び 20120122 試験）では、治験中に発現した有害事象発現率について、evolocumab 群と対照群の間に明らかな相違は認められなかった（表 2.5-6）。なお、日本人親試験の併合解析では、対照群が 1 群（全プラセボ群、全対照群に相当）及び evolocumab 群が 2 群（evolocumab 140/420 mg 群及び全 evolocumab 群）であった。そのほかの evolocumab 群のデータは第 II 相試験である 20110231 試験から得たものである。国際共同試験の安全性及び忍容性の全般的な評価との一貫性を確保するため、全対照群（プラセボ）と全 evolocumab 群を比較した。日本人を対象とした親試験併合では、全 evolocumab 群の 198 例（48.6%）及び全対照群の 142 例（46.7%）で有害事象が認められた。国際共同試験と同様に、国内親試験併合の治験中に発現した有害事象のほとんどは重症度がグレード 1 であった。グレード 2 以上、グレード 3 あるいはグレード 4 の有害事象の発現率について、投与群間で一定の傾向は認められなかった。グレード 3 以上の有害事象を発現した被験者は試験全体で 4%以下であった。全体として、有害事象による治験薬の投与中止は少なかった。対照群では、有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。各 evolocumab 群では各 1 例が有害事象により治験薬の投与を中止した。

国内の親試験併合において、治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は投与群全体で低かった（全 evolocumab 群でおよそ 4%、全対照群でおよそ 4%）（表 2.5-6）。全 evolocumab 投与群で、2 例を超えて発現した治験薬と関連ありと判断された有害事象は認められなかった。治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率について、evolocumab 投与群間で一定の傾向は認められなかった。

国際共同 OLE 試験（20110110 試験は［redacted］年［redacted］月［redacted］日データカットオフ時点、20120138 試験は［redacted］年［redacted］月［redacted］日データカットオフ時点）の Year 1SoC 対照期間において、evolocumab + SoC 群の 277 例（74.9 %）及び SoC 単独群の 134 例（72.0 %）の日本人被験者に有害事象が報告された。グレード 2 以上、3 あるいは 4 の有害事象の発現率について、投与群間で一定の傾向は認められなかった（表 2.5-6）。Year 2+ OLE 期間（［redacted］年［redacted］月［redacted］日データカットオフ時点）では、日本人被験者のおよそ 20%に有害事象が報告され、ほとんどはグレード 1 あるいはグレード 2 であった。グレード 4 の有害事象は認められなかった。

Year 1SoC 対照期間及び Year 2+OLE 期間の両方で evolocumab + SoC 群の日本人被験者における有害事象発現率は 17.5%であり、Year 1 SoC 対照期間に照期間に SoC 単独群であった被験者の有害事象発現率 25.8%より低かった。なお、治験薬の曝露量が異なることから、各期間の発現率を直接比較することはできない。2 つの日本人親試験はいずれも期間がおおよそ 12 週間で、プラセボ対照試験であった。［redacted］年［redacted］月［redacted］日のデータカットオフ日の時点で、20120138 試験に移行した日本人被験者はいずれも Year 1SoC 対照期間に参加中であったのに対し、20110110 試験おけるほとんどの日本人被験者は Year 1SoC 対照期間を完了し、Year 2+ OLE 期間に移行して 2 カ月が経過していた。［redacted］年［redacted］月［redacted］日のデータカットオフ時点においては、20120138 試験のほとんどの被験者が Year 1 SoC 対照期間を終了していた。Year 1SoC 対照期間併合における平均曝露期間は 11.5 カ月間であった。

国際共同試験と同様に、日本人被験者における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は低く、投与中止に一定の傾向（有害事象、人口統計学的特性及び投与群割付けを含む）は認められなかった（表 2.5-6）。日本人被験者を対象とした親試験併合及び Year 1SoC 対照期間における有害事象による治験薬投与中止の発現頻度は、いずれも低かった。Year 2+ OLE 期間で治験薬の投与中止に至った有害事象が報告された日本人被験者は認められなかった。

2 つの親試験及び非盲検試験について、日本人被験者における有害事象発現率の要約を表 2.5-7 に示す。

日本人親試験併合及び継続投与試験の日本人被験者で多く認められた有害事象は、個々の日本人試験で認められた事象とおおむね類似していた。日本人親試験併合について、いずれかの投与群の被験者の 2%以上で報告された有害事象を投与中止に至った投与群別に表 2.5-8 に示す。Year 1SoC 対照期間において、1%以上の日本人被験者に認められた有害事象を ISS Table 14-6.2.5-J （［redacted］update）に示す（20110110 試験は［redacted］年［redacted］月［redacted］日データカットオフ時点、20120138 試験は［redacted］年［redacted］月［redacted］日データカットオフ時点）。

表 2.5-7　対照試験及び非盲検試験の併合の有害事象－日本人集団

	20110231/20120122 日本人親試験併合					20110110/20120138 Year 1 SoC 対照期間		20110110/20120138 Year 2+ OLE 期間
	Placebo SC Q2W (N = 153)	Placebo SC QM (N = 151)	Other EvoMab Dose (N = 100)	140 mg Q2W (N = 153)	420 mg QM (N = 154)	SoC (N= 186) n (%)	EvoMab + SoC (N = 370) n (%)	合計 (N = 203) n (%)
平均曝露(月)	3.25	2.80	2.98	3.23	2.79	11.51	11.50	1.45
曝露の中央値(月)	3.25	2.79	2.84	3.25	2.79	11.07	11.07	1.41
全有害事象	68 (44.4)	74 (49.0)	45 (45.0)	77 (50.3)	76 (49.4)	134 (72.0)	277 (74.9)	41 (20.2)
Grade ≥2	41 (26.8)	41 (27.2)	11 (11.0)	41 (26.8)	40 (26.0)	97 (52.2)	188 (50.8)	11 (5.4)
Grade ≥3	4 (2.6)	5 (3.3)	1 (1.0)	1 (0.7)	3 (1.9)	22 (11.8)	33 (8.9)	3 (1.5)
Grade ≥4	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.5)	4 (1.1)	0 (0.0)
重篤な有害事象	2 (1.3)	3 (2.0)	1 (1.0)	1 (0.7)	3 (1.9)	18 (9.7)	27 (7.3)	3 (1.5)
治験薬投与中止に至った有害事象	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)	2 (1.3)	N/A	3 (0.8)	0 (0.0)
重篤	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	N/A	2 (0.5)	0 (0.0)
非重篤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)	N/A	1 (0.3)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
治験薬投与と関連のある有害事象	6 (3.9)	5 (3.3)	6 (6.0)	5 (3.3)	6 (3.9)	N/A	34 (9.2)	3 (1.5)
重篤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	N/A	0 (0.0)	1 (0.5)
治験薬投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)	N/A	1 (0.3)	0 (0.0)

N = 日本人被験者; NA = not applicable; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); Placebo ＝プラセボ;QD = 1 日 1 回; Q2W = 2 週に 1 回; QM = Q4W＝4 週に 1 回; SC = 皮下投与; IP =治験薬; OLE = 非盲検継続試験; SoC＝標準療法.

Coded using MedDRA version 17.0.

データカットオフ時点: 20120138 試験（Year 1SoC 対照期間）は[redacted]年[redacted]月[redacted]日、それ以外の試験は[redacted]年[redacted]月[redacted]日

Source: Modified from ISS Table 14-6.1.1-J, ISS Table 14-6.601.1-J, ISS Table 14-6.601.5-J, ISS Table 14-6.601.09-J ISS Table 14-6.1.3-J ([redacted] update), ISS Table 14-6.601.3-J ([redacted]update), ISS Table 14-6.601.7-J ([redacted] update), ISS Table 14-6.601.11-J ([redacted] update), ISS Table 14-6.1.4-J, ISS Table 14-6.601.4-J, ISS Table 14-6.601.8-J, ISS Table 14-6.601.12-J , ISS Table 14-5.1.2-J , ISS Table 14-5.1.4-J ([redacted] update), and ISS Table 14-5.1.5-J

表 2.5-8　親試験中に日本人集団に発現した有害事象／いずれかの投与群で被験者の 2%以上に報告された有害事象（親試験の併合解析対象集団）

基本語	Any Placebo (N = 304) n (%)	Any Control (N = 304) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W or 420 mg Q4W (N = 307) n (%)	Any EvoMab (N = 407) n (%)
有害事象発現例	142 (46.7)	142 (46.7)	153 (49.8)	198 (48.6)
鼻咽頭炎	48 (15.8)	48 (15.8)	51 (16.6)	73 (17.9)
胃腸炎	3 (1.0)	3 (1.0)	9 (2.9)	10 (2.5)
上気道の炎症	1 (0.3)	1 (0.3)	7 (2.3)	8 (2.0)
糖尿病	7 (2.3)	7 (2.3)	5 (1.6)	7 (1.7)

Includes the following studies: 20110231, 20120122.
Any Placebo ＝全プラセボ; Any Control ＝全対照群;N = 親試験併合の日本人被験者数.
Any Control は、 any placebo の同一被験者を含む.
Any EvoMab 全 EvoMab 治療群を含む.
Coded using MedDRA version 17.0.
Source: Modified from ISS Table 14-6.2.2-J

2.5.5.4.2 PHMD のグローバル集団

PHMD の親試験併合（第 II 相：20101154、20101155、20090158 、20090159 、及び日本人試験［20110231 試験］及び第 III 相：20110114、20110115、20110116、20110117、20110109、20120348、及び 20120356 試験）では、治験中に発現した有害事象発現率において evolocumab 群と対照群の間に明らかな相違は認められなかった。これらの試験のいずれにおいても、evolocumab を 140 mg SC Q2W 又は 420 mg Q4W で投与したときの治験中に発現した有害事象に明らかな相違は認められなかった。有害事象が報告された被験者の多く（70%超）は、治験中に発現した有害事象であり、重症度はグレード 1 であった。グレード 2 以上、グレード 3 又はグレード 4 の有害事象の発現率について、投与群間で一定の傾向は認められなかった。グレード 3 以上の有害事象を発現した被験者は試験全体で 4%以下であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は、evolocumab 群、プラセボ群いずれも 10%未満であった。全体として、有害事象による治験薬の投与中止（治験薬との因果関係にかかわらない）は少なく、各試験の投与群全体において、治験薬の投与中止に至った有害事象に一定の傾向は認められなかった。

親試験併合において、治験薬と関連ありと判断された有害事象は全 evolocumab 群のおよそ 9%、全対照群のおよそ 9%の被験者に報告された。エゼチミブ非併用の evolocumab 投与群で被験者の 1%以上に報告された有害事象は、筋肉痛、注射部位疼痛及び頭痛であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率について、そのほかに evolocumab 投与群間で一定の傾向は認められなかった。

PHMD 継続投与試験（20110110 試験及び 20120138 試験）の、Year 1SoC 対照期間及び Year 2+ OLE 期間に報告された有害事象の発現率は、親試験の併合解析対象集団と比べて evolocumab 群及び対照群ともに高かったが、この結果は、これらの試験期間が長かったことと一致している。グレード 2 以上、グレード 3 又はグレード 4 の有害事象の発現率について、投与群間で一定の傾向は認められなかった。Year 1SoC 対照期間及び Year 2+ OLE 期間ともに、治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は低かった。

継続投与試験において親試験より高い有害事象発現率が示されたが、継続投与試験では曝露期間が長く対照群が異なるため、親試験と発現率を直接的に比較することはできない。Year 1SoC 対照期間において、evolocumab + SoC 群の 1946 例（65.4%）及び SoC 単独群の 910 例（61.1%）に有害事象が認められた。治験実施計画書で規定された来院数が evolocumab 群で対照群よりも多かったこと、また本試験が非盲検試験デザインであることから、Year 1SoC 対照期間において有害事象が対照群よりも evolocumab 群で多く報告されたことに対してバイアスがあった可能性があることに注意が必要である。有害事象の種類及び重症度は、親試験と一致していた。

治験中に発現した有害事象の発現率における対照試験及び非盲検試験の併合結果の要約を表 2.5-9 に示す。

海外での適応症である PHMD を裏付ける試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象は少なく、投与中止に一定の傾向（有害事象、人口統計学的特性及び投与群割り付けを含む）は認められなかった。Year 1SoC 対照期間及び Year 2+ OLE 期間において、治験薬の投与中止頻度が増加しなかったことから、evolocumab は長期投与が可能であり、服薬不遵守のリスクも低いことが示された。

国際共同親試験併合において、全 evolocumab 群の 2%以上で報告され、かつ全対照群よりも報告が多かった有害事象を表 2.5-10 に示す。これらの基準に基づき、これらの有害事象は副作用として添付文書に記載する。報告されたこれらの有害事象の発現頻度は対照群よりも evolocumab 群で高かったが、これらの副作用は非重篤であり、治験薬の投与中止に至ることは少なかった。また、一般集団で通常認められる有害事象である。

表 2.5-9　対照試験及び非盲検試験の併合の有害事象
PHMD のグローバル集団

	親試験併合				20110110/20120138 Year 1 SoC 対照期間		20110110/20120138 Year 2+ OLE 期間
	Any Placebo (N = 1526) n (%)	Any Control (N = 2080) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W or 420 mg Q4W (N = 3201) n (%)	Any EvoMab (N = 3946) n (%)	SoC (N = 1489) n (%)	EvoMab + SoC (N = 2976) n (%)	合計 (N = 1675) n (%)
平均曝露期間(月)	4.75	4.28	4.60	4.29	10.04	10.06	9.59
曝露期間の中央値 (月)	3.22	3.19	3.15	3.06	10.18	10.28	14.03
全有害事象	753 (49.3)	1031 (49.6)	1599 (50.0)	2017 (51.1)	910 (61.1)	1946 (65.4)	850 (50.7)
Grade ≥2	367 (24.0)	487 (23.4)	713 (22.3)	879 (22.3)	523 (35.1)	1086 (36.5)	548 (32.7)
Grade ≥3	54 (3.5)	66 (3.2)	125 (3.9)	147 (3.7)	110 (7.4)	218 (7.3)	129 (7.7)
Grade ≥4	6 (0.4)	6 (0.3)	20 (0.6)	24 (0.6)	11 (0.7)	21 (0.7)	18 (1.1)
重篤な有害事象	36 (2.4)	43 (2.1)	95 (3.0)	110 (2.8)	100 (6.7)	197 (6.6)	109 (6.5)
治験薬投与中止に至った有害事象	24 (1.6)	48 (2.3)	71 (2.2)	75 (1.9)	N/A	68 (2.3)	16 (1.0)
重篤	4 (0.3)	4 (0.2)	16 (0.5)	16 (0.4)	N/A	13 (0.4)	3 (0.2)
非重篤	21 (1.4)	45 (2.2)	59 (1.8)	63 (1.6)	N/A	56 (1.9)	13 (0.8)
死亡	1 (0.1)	1 (0.0)	3 (0.1)	3 (0.1)	5 (0.3)	4 (0.1)	4 (0.2)
治験薬投与と関連のある有害事象	115 (7.5)	181 (8.7)	278 (8.7)	361 (9.1)	4 (0.3)	283 (9.5)	71 (4.2)
重篤な有害事象	4 (0.3)	4 (0.2)	10 (0.3)	10 (0.3)	0 (0.0)	7 (0.2)	1 (0.1)
治験薬投与中止に至った有害事象	7 (0.5)	16 (0.8)	27 (0.8)	30 (0.8)	0 (0.0)	39 (1.3)	6 (0.4)

Any Placebo ＝全プラセボ群; Any Control ＝全対照群;OLE = 非盲検継続試験; Q2W = 2 週に 1 回; Q4W = 4 週に 1 回 ; SoC = 標準療法.

対象試験: 20090158, 20090159, 20101154, 20101155, 20110109, 20110114, 20110115, 20110116, 20110117, 20110231, 20120348, 20120356., 20110110, 20120138.

N = 親試験併合の被験者数; EvoMab = Evolocumab (AMG 145).

Any Control は、皮下投与のプラセボ及びエゼチミブを含む.

Coded using MedDRA version 17.0.

Source: Modified from ISS Table 14-6.1.1, ISS Table 14-6.601.2, ISS Table 14-5.1.4, ISS Table 14-5.1.5, ISS Table 14-6.601.6, ISS Table14-6.601.10, ISS Table 14 6.601.10, ISS Table 14-6.601.6, ISS Table 14-6.1.3, ISS Table 14-6.601.3, ISS Table 14-6.601.7, ISS Table 14-6.601.11, ISS Table 14-6.1.4, ISS Table 14-6.601.4, ISS Table 14-6.601.8, and ISS Table 14 6.601.12

表 2.5-10　PHMD の国際共同親試験併合において、全 evolocumab 群の 2%以上で報告され、全対照群よりも発現率が高かった有害事象（親試験の併合解析対象集団）

基本語	Any Placebo (N = 1526) n (%)	Any Control (N = 2080) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W or 420 mg Q4W (N = 3201) n (%)	Any EvoMab (N = 3946) n (%)
有害事象発現例	227 (14.9)	299 (14.4)	494 (15.4)	641 (16.2)
鼻咽頭炎	77 (5.0)	99 (4.8)	154 (4.8)	231 (5.9)
上気道感染	43 (2.8)	56 (2.7)	103 (3.2)	127 (3.2)
背部痛	44 (2.9)	57 (2.7)	99 (3.1)	117 (3.0)
関節痛	33 (2.2)	45 (2.2)	72 (2.2)	91 (2.3)
インフルエンザ	32 (2.1)	41 (2.0)	73 (2.3)	83 (2.1)
悪心	25 (1.6)	37 (1.8)	68 (2.1)	81 (2.1)

試験: 20090158, 20090159, 20101154, 20101155, 20110109, 20110114, 20110115, 20110116, 20110117, 20110231, 20120348, 20120356.
N =親試験併合の解析集団の被験者数; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); Q2W = 2 週に 1 回; Q4W = 4 週に 1 回 .
Coded using MedDRA version 17.0.

[redacted]

2.5.5.4.3 HoFH

2.5.5.4.3.1 HoFH の日本人被験者

20110271 試験の日本人 HoFH 被験者における有害事象の詳細を表 2.5-11 に示す。有害事象（すべてグレード 3 以下）は 7 例（100%）で報告された。これらの被験者のうち、治験薬と関連ありと判断した有害事象が 5 例（71.4%）に認められた。1 例（14.3%）の日本人 HoFH 被験者には evolocumab と関連ありと判断した重篤な有害事象（心筋虚血）が認められた。日本人 HoFH 被験者において、死亡に至った有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象又は医療機器に関連する有害事象は認められなかった。

表 2.5-11 日本人 HoFH 被験者において、治験中に発現した有害事象の発現率
20110271 試験（HoFH 中間解析対象集団）

	HoFH Japanese		
	Apheresis at Enrollment (N = 5)	Non-apheresis at Enrollment (N = 2)	Total (N = 7)
全有害事象	5 (100.0)	2 (100.0)	7 (100.0)
Grade ≥2	4 (80.0)	0 (0.0)	4 (57.1)
Grade ≥3	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
Grade ≥4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
治験薬投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非重篤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器に関連した有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬投与と関連のある有害事象	3 (60.0)	2 (100.0)	5 (71.4)

Data cutoff date [redacted].
Apheresis at Enrollment＝登録時にアフェレーシス実施中; Non-apheresis at Enrollment＝登録時にアフェレーシス未実施;N = 20110271 試験に登録された HoFH の被験者数; HoFH=家族性高コレステロール血症ホモ接合体; EvoMab=Evolocumab (AMG 145).
Coded using MedDRA version 17.0
治験中に発現した有害事象は、治験薬の初回投与時又は初回投与後に発現した有害事象として定義した.
Source: Modified from ISS Table 14-6.1.2-J (Study 20110271) and ISS Table 14-6.600.1-J (Study 20110271)

2.5.5.4.3.2 HoFH の全被験者

HoFH 被験者を対象とした 20110233 試験の Part B では、evolocumab 群の 12 例（36.4%）、プラセボ群の 10 例（62.5%）で有害事象が報告された（表 2.5-12）。すべての有害事象は重症度がグレード 1 から 2 であり、治験薬と関連ありと判断された事象は認められなかった。有害事象により治験薬の投与を中止した被験者は認められなかった。HoFH 被験者を対象とした 20110271 試験において、有害事象（すべてグレード 3 以下）は 68 例（68.0%）で報告された。重篤な有害事象は 10 例（10.0%）で報告され、1 例（1.0%）が有害事象により治験薬の投与を中止した。

全体として、HoFH 集団全体では、報告された安全性情報は、グローバル集団（PHMD）で得られた結果と一致していた。治験中に発現した有害事象のほとんどは重症度がグレード 2 以下であっ

た。HoFH 集団において、追加の安全性情報は認められなかった。20110233 試験では、プラセボ群より evolocumab 群で多くみられた有害事象（5%以上）は総じて国内の試験又は国際共同試験と類似していた。

表 2.5-12　evolocumab 群が対照群よりも高い発生率を示した治験中に発現した有害事象及び evolocumab 群の 5%以上で報告された有害事象
20110233 試験（Part B）（FAS）

基本語	プラセボ Q4W (N = 16) n (%)	EvoMab 420 mg Q4W (N = 33) n (%)
有害事象発現例	10 (62.5)	12 (36.4)
上気道感染	1 (6.3)	3 (9.1)
インフルエンザ	0 (0.0)	3 (9.1)
胃腸炎	0 (0.0)	2 (6.1)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	2 (6.1)

N = 被験者数（FAS）; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); Q4W =4 週に 1 回
Coded using MedDRA version 16.1.

2.5.5.4.4　医療機器と関連のある有害事象

2.5.5.4.4.1　HC（HeFH を含む）の日本人集団における医療機器と関連のある有害事象

日本人被験者を対象とした第 III 相親試験の 20120122 試験及び長期継続投与試験（20110110 試験及び 20120138 試験）では、AI/pen を使用した（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。20120138 試験の日本人被験者は、AI/pen 及び AMD を使用した（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。本親試験では、evolocumab 群の日本人被験者 2 例（1.0%）、プラセボ群の 0 例に医療機器と関連のある有害事象が認められた。有害事象の重症度はグレード 1 であり、非重篤であった。

Year 1SoC 対照期間中に（20110110 試験及び 20120138 試験：Year 1 SoC 対照期間の併合解析対象集団）、日本人被験者 364 例が AI/pen による evolocumab の投与を受け、6 例（1.6 %）に医療機器と関連のある有害事象が報告された（20110110 試験は[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点、20120138 試験は[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。SoC 単独群の被験者はプラセボの投与を受けていないため、6 例すべてが evolocumab 群であり、1 例を除き医療機器と関連のある全有害事象は重症度がグレード 1、1 例はグレード 2 の注射部位湿疹が認められた。医療機器と関連のある重篤な有害事象は認められなかった。Year 1 SoC 対照期間中に AMD による治験薬投与を受けた日本人被験者は 58 例であり、うち 1 例で医療機器に関連したグレード 2、非重篤な接触性皮膚炎が認められた。

Year 2+ OLE 期間中（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）に 203 例が AI/pen による evolocumab 投与を受け、医療機器と関連のある重篤な有害事象は認められなかった。Year 2+ OLE 期間中に AMD による治験薬投与を受けた日本人被験者はいなかった。

2.5.5.4.4.2　PHMD のグローバル集団における医療機器と関連のある有害事象

AI/pen を使用した第 III 相国際共同親試験併合（20110114、20110115、20110116 及び 20110117 試験）では、医療機器と関連のある有害事象が報告された被験者は 3%未満であった（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。医療機器と関連のある有害事象の全体的な発現率は各投与群間で類似していた。いずれの投与群でも、被験者の 1%以上で報告された医療機器と関連のある有害事象は認められなかった。医療機器と関連のある有害事象のほとんどは重症度がグレード 1 で、多くは注射部位反応であった。evolocumab 投与を受けた被験者とプラセボ投与を受けた被験者との間で発現率に明らかな違いはなかった。

医療機器と関連のある重篤な有害事象は認められなかった。

2 つの第 III 相 evolocumab 自宅投与試験（20120348 及び 20120356 試験）を実施し、自宅（自己投与）で被験者又は介助者が 3 つの医療機器（PFS、AI/pen 及び AMD）で evolocumab を問題なく投与できるかを評価した。20120348 試験では、医療機器と関連のある有害事象の報告は認められなかった。20120356 試験では、AMD 群の 1 例（1.2%）2 件に非重篤な有害事象（医療機器と関連ありと判断した注射部位反応）が発現した。AI/pen 群では、1 例（1.2%）に 1 件の注射部位血腫、1 例（1.2%）に 1 件の四肢痛が発現し、いずれも非重篤で医療機器と関連ありと判断された。

第 III 相 OLE 試験（20120138 試験）では、日本人被験者に院内投与のほか、AI/pen による evolocumab の自宅投与の選択肢が与えられた。evolocumab + SoC 群の日本人被験者 223 例のうち、およそ 87%はすべての evolocumab 投与を自己投与し、およそ 11%は一部の evolocumab 投与を自己投与し、およそ 3%は evolocumab の自己投与を行わなかった（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。evolocumab+ SoC 群の 58 例の日本人被験者が AMD による自己投与を行った（およそ 91%はすべての evolocumab 投与を自己投与し、およそ 2%は一部の evolocumab 投与を自己投与し、およそ 7%は evolocumab の自己投与を行わなかった）。有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象について評価した結果、日本人被験者を対象とした親試験併合の被験者（そのほとんどが医療従事者による evolocumab 投与を受けた）と比較して、20120138 試験では安全性に関する新たな問題は確認されなかった。

2.5.5.4.4.3　HoFH のグローバル集団における医療機器と関連のある有害事象

2.5.5.4.4.3.1　日本人被験者

20110271 試験において、医療機器と関連のある有害事象が報告された日本人 HoFH 被験者は認められなかった。

2.5.5.4.4.3.2　全被験者

HoFH 被験者を対象とした試験のうち、20110233 試験の Part A では医療機器（AI/Pen）を使用しなかった。20110233 試験の Part B 及び 20110271 試験では、医療機器と関連のある有害事象の発現頻度は低く、重症度はグレード 1 であった。20110233 試験又は 20110271 試験で AI/pen により治験薬の投与を受けた青年被験者 5 例では、医療機器と関連のある有害事象は報告されなかった。

医療機器と関連のある安全性についての補足情報を 2.7.4.2.1.1.6 項に示す。

2.5.5.5　死亡

2.5.5.5.1　日本人被験者

親試験において、日本人被験者の死亡は認められなかった。親試験でプラセボ投与を受け、Year 1SoC 対照期間中に evolocumab+SoC 投与を受けた日本人被験者 1 例の死亡（胃癌）が報告されたが、evolocumab と関連なしと判断された（20110110 試験は[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点、20120138 試験は[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。Year 2+OLE 期間中（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）に死亡した日本人被験者は認められなかった。国内で実施した第 I 相試験（20110121 試験）においても死亡は認められなかった。

2.5.5.5.2　全被験者

第 I 相、第 II 相及び第 III 相試験の被験者 7249 例及び 20140213 試験の 18 例のうち、19 例（0.26%）に死亡が報告された。親試験では、evolocumab の投与を受けたことがある被験者 3 例が死亡（心不全、心筋梗塞及びうっ血性心不全）し、プラセボ及び／又は SoC を投与された被験者 1 例が死亡（急性心筋梗塞）した（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。Year 1SoC 対照期間中、evolocumab の投与を受けたことがある被験者 7 例が死亡（胃癌、突然死、心筋梗塞［2 例で報告］、クロストリジウム・ディフィシル感染症、肺塞栓症及び肺の悪性新生物）し、プラセボ及び／又は SoC を投与された被験者 2 例が死亡（死因が「死亡」として報告された例及び肺炎）した。Year 2+OLE 期間中、evolocumab の投与を受けたことがある被験者 4 例が死亡（肺の悪性新生物、心停止、肝内胆管癌及び末梢性虚血）した。試験終了後に 2 例が死亡（脳血管発作及び心突然死）した。第 I 相試験又は HoFH 試験で死亡は認められなかった。死因はこれらの試験に登録された被験者集団で予想されているものと一致していた。死亡に関する更なる詳細を 2.7.4.2.1.2 項に示す。

2.5.5.6　その他の重篤な有害事象

国際共同試験と同様に、親試験併合、Year 1SoC 対照期間（20120138 試験の日本人被験者のみ[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点、20120138 試験の日本人被験者を除く全試験は[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）及び Year 2+OLE 期間（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）において、日本人被験者における重篤な有害事象の発現率は低く、投与群間で類似していた。20110121 試験において重篤な有害事象は認められなかった。Year 1 SoC 対照期間中に 2 例以上に認められた重

篤な有害事象は、evolocumab+ SoC 群の 2 例（0.5%）に認められた虫垂炎及び不安定狭心症であった（ISS Table 14-6.2.11-J［[redacted]update］）。更なる詳細を 2.7.4.2.1.3.1 項に示す。

国際共同親試験併合、Year 1SoC 対照期間及び Year 2+OLE 期間において、重篤な有害事象の発現率は低く、投与群間で類似していた。報告された事象は、慢性疾患（心血管系疾患、糖尿病など）を有する対象集団で予想されているものと一致していた。一般的な有害事象と同様に、全 evolocumab 群及び全対照群の重篤な有害事象の発現率は、Year 1SoC 対照期間及び Year 2+OLE 期間において上昇した。評価対象であった 3 つの期間の全投与群（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）において、被験者の 1%以上で報告された重篤な有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.3.2 項）。

20110271 試験の期間中、7 例の日本人 HoFH 被験者中 1 例に重篤な有害事象（心筋虚血）が認められた。HoFH 試験における重篤な有害事象の発現率は低く、2 例以上の被験者に報告された重篤な有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.3.3 項）。

2.5.5.7　安全性上の特別な問題点

2.5.5.1 項のとおり、対象となる被験者集団を代表すると考えられる evolocumab の安全性データセット（日本人集団とグローバル集団を含む）を利用して、様々な安全性の側面を評価した。これらの安全性の側面としては、脂質異常症、ほかの脂質低下療法、又はタンパク質注射剤と一般的に関連しているものが挙げられる。これらの評価の詳細な方法及び結果は、2.7.4.2.1.5 項に示す。臨床的安全性の概要では、心血管系事象、筋肉関連事象、糖尿病関連事象、神経認知機能に関連する事象、注射部位反応、過敏症、新生物、感染症の評価が行われた。これらの安全性パラメータのモニタリングに基づくと、evolocumab 使用時に安全性上の警告及び使用上の注意を裏付ける安全性の問題は認められなかった。

日本人及び PHMD の日本人集団及び PHMD のグローバル集団で心血管系事象と評価された有害事象の発現率は低く（2%未満）、evolocumab 群と対照群で類似していた。

また、日本人集団又はグローバル集団の場合、ほかの脂質低下療法と関連のある有害事象（糖尿病関連、肝臓、筋肉関連）、PCSK9 阻害／LDLR の発現増加と理論的に関連している可能性のある有害事象（C 型肝炎）、神経認知機能に関連する事象に関する安全性上の問題点は認められなかった。

2.5.5.7.1　HC（HeFH を含む）の日本人集団

日本人被験者の狭域検索の結果、試験期間中に筋肉関連の有害事象は認められなかった（20120138 試験の日本人被験者のみ[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点、20120138 試験の日本人被験者を除く全試験は[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。20110231 試験では、evolocumab

70 mg Q2W 群の 1 例で治験中に筋肉関連の有害事象（ミオパチー）が報告された。この有害事象は evolocumab と関連なしと評価され、治験薬の投与中止又は用量の変更は行われなかった。

既に承認されている脂質低下療法時に観察された肝臓関連の有害事象に対する狭域検索の結果、日本人被験者のトランスアミナーゼ上昇及び潜在的な肝障害の発現率は、親試験併合（全 evolocumab 群：2.2%、全対照群：1.3%）、及び Year 1SoC 対照期間（evolocumab + SoC 群： 3.0 %、SoC のみ群：1.1%）で低く（20110110 試験は[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点、20120138 試験は[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）、Year 2+ OLE 期間に肝臓関連の有害事象が報告された日本人被験者は認められなかった（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。

潜在的な糖尿病関連の有害事象の発現率は、日本人の親試験併合及び Year 1SoC 対照期間でおおむね低く（20120138 試験の日本人被験者のみ[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点、20120138 試験の日本人被験者（Year 1 対照期間）を除く全試験は[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）、Year 2+ OLE 期間中には報告されなかった（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。潜在的な糖尿病関連の有害事象発現率は、日本人被験者の投与群を通じて PHMD のグローバル集団よりも高かったが、日本人被験者の方が親試験のベースライン時に 2 型糖尿病の既往歴がある被験者の割合が高かったことを踏まえると、本所見は予測される範囲であった。

狭域検索の結果、日本人試験での注射部位反応の発現率は親試験併合及び Year 1SoC 対照期間で低く（20110110 試験は[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点、20120138 試験は[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）、Year 2+ OLE 期間中には報告されなかった（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。認められた注射部位反応はすべてグレード 1 又はグレード 2 であり、非重篤と報告された。また、治験薬と関連ありと判断された注射部位反応は 5 例であった。すべての有害事象は治験薬の用量を変更することなく回復した。

狭域検索の結果、潜在的な過敏症の発現率は、日本人の親試験併合及び Year 1SoC 対照期間で低く、Year 2+ OLE 期間中には報告されなかった（20110110 試験は[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点、20120138 試験は[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。evolocumab 群で報告された過敏症の有害事象は、ほとんどが皮膚及び皮下組織障害の器官別大分類の有害事象（発疹、蕁麻疹、皮膚炎、湿疹）であった。薬物過敏症の有害事象は、日本人被験者に報告されなかった。

evolocumab 群の被験者の場合、HCV 感染性が増す可能性が理論上あるため、潜在的な C 型肝炎症例を評価する解析を行った。その結果、日本人被験者で、C 型肝炎関連に関する安全性上の問題は認められなかった。

日本人の親試験併合の evolocumab 群における有害事象の種類及び発現率は、3 つの試験期間を通じて、LDL-C 濃度 40 mg/dL（1.0 mmol/L）未満の被験者と LDL-C 濃度 40 mg/dL（1.0 mmol/L）以上の被験者とでおおむね類似していた（20120138 試験の日本人被験者のみ[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点、20120138 試験の日本人被験者（Year 1 対照期間）を除く全試験は[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。LDL-C 濃度が 40 mg/dL（1.0 mmol/L）未満となったすべての日本人被験者は、

親試験及びYear 1SoC対照期間中にevolocumabの投与を受けた。そのため、対照群との意義のある比較はできなかった。日本人被験者の神経認知機能に関連する事象は、LDL-C濃度40 mg/dL（1.0 mmol/L）未満との相関は認められなかった。全体として、evolocumabを日本人被験者に長期投与したとき、LDL-Cの更なる減少に伴う有害事象に一定の傾向は認められなかった。

2.5.5.7.2 PHMDのグローバル集団

海外での適応症（PHMD、HoFH）において、発疹、蕁麻疹、注射部位反応の有害事象は、医学的評価に基づきevolocumabを投与したときの副作用と判定し、海外の添付文書に記載した。発疹、蕁麻疹、注射部位反応は、ほとんどがグレード1又はグレード2であった。

グローバル親試験併合（第II相：20101154、20101155、20090158、20090159、及び日本人試験［20110231試験］及び第III相：20110114、20110115、20110116、20110117、20110109、20120348、及び20120356試験）で発疹の有害事象（発疹、そう痒性皮疹、全身性皮疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、丘疹性皮疹）は、全evolocumab群では41例（1.0%）であったのに対し、全対照群では16例（0.8%）であった。発疹関連の重篤な有害事象は報告されなかった。有害事象はすべてグレード1又はグレード2と報告され、そのほとんどは抗ヒスタミン薬又はステロイドによって治療された。発疹の有害事象が報告された被験者のうち、1例の皮膚生検所見が薬疹に一致した。

グローバル親試験併合で蕁麻疹の有害事象は、全evolocumab群では14例（0.4%）であったのに対し、全対照群では3例（0.1%）であった。蕁麻疹の重篤な有害事象1件は、メトロニダゾール療法によって蕁麻疹が発現した被験者1例に報告された。グレード3と報告された1件を除き、ほかの有害事象はすべて非重篤であり、グレード1又はグレード2であった。被験者の大半は、抗ヒスタミン薬又はステロイドによる治療を受けた。
evolocumabが注射剤であることを踏まえると、注射部位反応の有害事象は頻回ではないが発現することが予測される。

グローバル親試験併合では、注射部位反応の発現率は低く、投与群を通じて同様であった（全evolocumab群：3.3%、全対照群：3.0%）。最も多く認められた注射部位反応の有害事象は、注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位内出血であった（2.7.4.2.1.5.2.2項）。

HoFH集団では、注射部位紅斑と注射部位疼痛はともに4例（4.0%）で報告された（2.7.4.2.1.5.3.2項）。

注射部位反応の有害事象による治験薬の投与中止は少なかった。グローバル親試験併合解析対象集団では、全evolocumab群の1例（0.1%未満）が、注射部位紅斑のために治験薬の投与を中止した。

最長52週間のevolocumabの第II相及び第III相二重盲検プラセボ対照ランダム化試験又はevolocumab第II相及び第III相二重盲検実薬対照ランダム化試験のいずれのグローバル併合解析に

おいても、LDL-C が 40 mg/dL（1.0 mmol/L）未満となった被験者の有害事象の発現率及び種類に関して相違は認められなかった。evolocumab の使用に伴う神経認知機能に関連する事象について安全性の問題は確認されなかった（LDL-C が 40 mg/dL 未満か否かにかかわらない）。HoFH の被験者集団は、ベースラインの LDL-C 濃度が予想どおり高く、40 mg/dL（1.03 mmol/L）以下に達した例は少数例であったため、本解析に組み入れなかった。全体として、evolocumab の臨床開発プログラムより得られたデータは、LDL-C 濃度が 40 mg/dL 未満となった被験者の安全性に影響がないことを示した文献を支持するものであった。

2.5.5.8　その他の安全性評価項目

2.5.5.8.1　臨床検査値及びバイタルサイン

evolocumab 投与後のバイタルサインに関して、日本人集団とグローバル集団との間に臨床的に重要な相違は認められなかったが、高血圧の既往歴があった被験者の割合は、日本人集団（73.6%）の方が全被験者集団（51.4%）よりも高かった。

国際共同試験のうち、終了した evolocumab 試験において、臨床的に重要な臨床検査値異常及びバイタルサイン変動は認められなかった。特に、CK 増加と肝機能検査異常の発現率は、12 週間の主要な第 III 相親試験の全投与群を通じて低く、3 つの解析期間内の投与群を通じて同様であった。ほとんどの場合、CK と肝機能検査異常は一過性であった。CK 増加と最も相関していたは、採血前の激しい運動であった。evolocumab 群と対照群（プラセボ群及び／又はエゼチミブ群）の間に重要な相違は認められなかった。また、これらの臨床検査パラメータに関して、evolocumab 投与及びスタチン併用投与においても、140 mg Q2W 群と 420 mg Q4W 群の間に一定の傾向は認められなかった。

PHMD 被験者を対象とした国際共同試験、HoFH 被験者を対象とした国際共同試験、又は日本人を対象とした試験では、ECG パラメータ（QT 間隔など）に一定の傾向又は変動は認められなかった。

また、ビタミン E のデータを評価した結果、evolocumab を長期投与（52 週間以上）したとき、総コレステロール値に対して標準化したビタミン E 値は変化しないことが示された。同様に、evolocumab を長期投与（52 週間以上）したとき、ステロイドホルモン値に影響は認められなかった。日本人の試験では、ビタミン E 濃度又はステロイド濃度に関する個別解析は行わなかった。

免疫原性は 2.5.3.3.5 項で考察する。

2.5.5.8.2　治療対象／デザイン

2.5.5.8.2.1　HC（HeFH を含む）の日本人集団における治療対象／デザイン別の有害事象

日本人の試験（20110231 試験、20120122 試験）はいずれも併用療法試験であったため、有害事象及び重篤な有害事象は、試験集団／デザイン別ではなく、脂質低下療法のサブグループ別に評価した。日本人患者を対象とした親試験中に、被験者の多くは evolocumab 又はプラセボ（対照薬）とア

トルバスタチン（20120122 試験で選択された併用薬）を併用しており、次いでプラバスタチンの併用が多かった。最も多く行われた脂質低下療法のほとんどで、日本人患者を対象とした親試験併合における有害事象の発現率は、日本人集団全体の発現率と同程度又はそれ以下であった（全 evolocumab 群：48.6%、全対照群：46.7%）。全体として、日本人集団で様々な種類のスタチンを evolocumab と併用投与したとき、evolocumab 群と対照群の間に臨床的に意義のある相違は認められなかった。ただし、脂質低下療法群のほとんどでそれぞれの被験者数が少なく、これらの比較には限界がある。

2.5.5.8.2.2　PHMD のグローバル集団における各治療対象／デザイン別の有害事象

有害事象、重篤な有害事象、死亡及び治験薬の投与中止に至った有害事象について、各治療対象／デザイン下（単独療法、併用療法及びスタチン忍容性不良）で解析を実施したところ、グローバル併合解析対象集団全体及び国内の併合解析対象集団とおおむね一致していた。これらのデータから、evolocumab の安全性プロファイルは基礎療法の影響を受けず、脂質低下療法との併用下においても安全であることが実証された。

evolocumab を単独療法として使用した試験では、有害事象の発現率は国際共同親試験併合の投与群間で類似しており、全 evolocumab 群で 49.9%、全対照群で 49.2%、全プラセボ群で 49.8%に有害事象が報告された。これは、親試験の併合解析対象集団全体で認められた結果と類似していた。

併用療法試験（エゼチミブの併用下または非併用下でスタチン療法を受けている被験者）では、有害事象の発現率は国際共同親試験併合の投与群間で類似しており、全 evolocumab 群で 49.9%、全対照群で 47.9%、全プラセボ群で 49.2%に有害事象が報告された。これは、親試験の併合解析対象集団全体で認められた結果と類似していた。

スタチン忍容性不良の被験者を対象とした試験では、国際共同親試験併合における各投与群間の有害事象の発現率が全 evolocumab 群で 64.5%、全対照群で 69.4%であった。これは、親試験併合で認められた結果よりも高かった。

2.5.5.8.3　サブグループ

2.5.5.8.3.1　HC（HeFH を含む）の国内試験

2.5.5.8.3.1.1　糖尿病又はメタボリックシンドロームの被験者

日本人の親試験併合において、糖尿病関連の有害事象の発現率は低かった（全 evolocumab 群：2.9%、全対照群：3.3%）。Year 1SoC 対照期間では、潜在的な糖尿病関連の有害事象の発現率は、evolocumab + SoC 群では 9.2%であったのに対し、SoC 単独群では 4.3 %であった（20110110 試験は [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ時点、20120138 試験は [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ時点）。Year 2+ OLE 期間中に有害事象は報告されなかった（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ時点）。

日本人集団及びグローバル集団の場合、HbA1c 値及び空腹時血糖値の変化量は、親試験併合と継続試験併合で同様であり、解析期間中の投与群を通じて同様であった。ベースライン時点に 2 型糖尿病又はメタボリックシンドロームが認められたか、そのいずれも認められない evolocumab 群の間に、有害事象、HbA1c、空腹時血糖、蛋白尿に関する相違はなかった。

2.5.5.8.3.1.2　腎機能障害の被験者

日本人集団を対象として、親試験のベースラインのサブグループの eGFR に基づいて、有害事象及び重篤な有害事象を分析したところ、グローバル集団の結果とおおむね一致していた。eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満であった日本人被験者はいなかった。

2.5.5.8.3.1.3　妊娠及び授乳

日本人被験者では evolocumab 投与後における妊娠について報告されなかった。

2.5.5.8.3.2　PHMD の国際共同試験

グローバル evolocumab 臨床開発プログラムに登録された被験者サブグループの安全性解析により、evolocumab は様々な共存疾患を有する被験者において安全に使用できることが確認された。

混合型脂質異常症又は重症 HC 被験者では、有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡の解析結果は各コホート間で一致しており、グローバル併合安全解析対象集団全体とも一致していた。

HeFH 被験者では、evolocumab の投与（スタチン又はエゼチミブとの併用又は非併用）により臨床的に重要な安全性の所見は認められなかった。全体として、これらの HeFH 試験の結果は、高脂血症及び混合型脂質異常症の被験者集団からなるほかの evolocumab 臨床試験の結果と一致していた。

重症 FH の被験者は、evolocumab の長期曝露に良好な忍容性を示し、これらの被験者における安全性は PHMD の被験者の試験対象集団全体における安全性と一致していた。

糖尿病又はメタボリックシンドロームの被験者を対象として、ベースライン時の耐糖能障害別に有害事象、HbA1c 値、空腹時血糖値及び蛋白尿の解析を実施したところ、グローバル併合安全性解析対象集団の結果とおおむね一致していた。

2.5.5.9　安全性所見と用量の関連性

2.5.5.9.1　HC（HeFH を含む）の国内試験

20110231 試験において、140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W の用法・用量の安全性及び忍容性プロファイルは、第 II 相試験で検討したその他の 2 つ（70 mg Q2W 並びに 280 mg Q4W）の用法・用量のプロ

ファイルと同等であり、これらの試験ではevolocumabの用量又は投与頻度に伴う有害事象の発現率増加は認められなかった。

国内で実施した第III相試験（20120122試験）で選択した各用法・用量は、20110231試験の有効性及び安全性データ解析に基づいて決定した。第III相試験の結果により第II相試験の所見が確認され、HC（HeFHを含む）被験者における脂質低下を目的に、140 mg Q2W及び420 mg Q4Wを臨床的に同等で有効かつ安全な用量として選択する妥当性が更に裏付けられた。

HoFH被験者では、グローバル併合安全性データベース（20110271試験の日本人被験者を含む）によって、evolocumab 420 mg Q4W又は420 mg Q2Wの用量が裏付けられている。

2.5.5.9.2 PHMDの国際共同試験

evolocumab第III相臨床開発プログラムにおいて検討する用量及び用法・用量の選択は、PHMD被験者を対象とし、全evolocumab用量（70 mg Q2Wから420 mg Q4Wまで）を評価した第II相プラセボ及び／又はエゼチミブ対照親試験から得られた有効性及び安全性データの試験ごとの解析及び併合解析により決定された。第II相試験及びPK/PD試験の結果、140 mg Q2W及び420 mg Q4Wの用量は、有効性、安全性及び忍容性に関して臨床的に同等であることが示された。140 mg Q2W及び420 mg Q4Wの各用法・用量群の安全性及び忍容性プロファイルは、第II相試験で検討したその他の4つの投与法の結果と一致していた。第II相試験では、evolocumabの全用法・用量群において、有害事象発現率の上昇は認められなかった。この結果は140 mg Q2W及び420 mg Q4Wの安全性を評価した第III相試験にて確認されており、各用量間で発現率又は有害事象の種類に違いは認められなかった。詳細は2.7.2.3.2.5項に示す。HoFH被験者を対象とした臨床試験では、最高で420 mg Q2Wの用量を検討し、平均C_{max}は105 μg/mLであった（20110271試験）。有害事象の発現率とevolocumabの用量、あるいは有害事象の発現率とevolocumabの投与経路（SC又はIV投与）に明らかな関連性は認められなかった。420 mg Q2Wを超える用量については、臨床データが存在しない。

2.5.5.10 投与期間

継続中のOLE試験 Year 1SoC（標準療法）対照期間及びYear 2+OLE期間において、日本人集団及びグローバル集団を対象としたevolocumabの継続投与試験では、新たな安全性リスクは特定されなかった。この継続的安全性データベースで得られた長期的な結果から、曝露期間がevolocumabの安全性プロファイルに影響を及ぼすことを示唆する有害事象（新生物、感染症、過敏症及び心血管系事象［器官別大分類による］、重篤な有害事象、臨床検査値［ALT、AST又はCKなど］又は抗体形成）に関する特異的、固有、又は悪化している所見は認められなかった。evolocumabの安全性プロファイルは2年以上にわたる長期的な曝露において安定していた。

Year 1SoC対照期間及びYear 2+OLE期間においてより高い有害事象発現率が示されたが、現在継続中の長期試験では曝露期間が異なるため、いずれの投与期間においても発現率を直接的に比較す

ることはできない。また、継続投与試験の非盲検デザインでは、evolocumab を投与された被験者は、対照群の被験者と比較して来院頻度が高かった。そのため全 evolocumab 群において、自己申告又は医師診断による有害事象が明らかになる機会が増加した。

非盲検長期 HoFH 試験（20110271 試験）では、日本人を含む 68 例（68.0%）の HoFH 被験者に有害事象（ほとんどグレード 3 以下）が報告された。重篤な有害事象は 10 例（10.0%）で報告され、1 例（1.0%）が非重篤な有害事象により治験薬の投与を中止した。死亡に至った有害事象は認められなかった。

2.5.5.11 特別な患者集団における安全性

2.5.5.11.1 HeFH 被験者

HeFH の日本人被験者 41 例に関する安全性の評価結果は、日本人集団及びグローバル集団における安全性の評価結果と一致していた。親試験併合（20110231 試験、20120122 試験）の HeFH の日本人被験者 41 例のうち、有害事象が報告された被験者は、全 evolocumab 群では 12 例（50.0%）、全対照群では 9 例（52.9%）であった。Year 1SoC 対照期間において、evolocumab + SoC 群の 15 例（88.2 %）及び SoC 単独群の 16 例（88.9%）に有害事象が報告された（20110110 試験は [redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点、20120138 試験は [redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。Year 2+ OLE 期間では、3 例（25.0%）に有害事象が報告された（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。これらの被験者において、死亡に至った有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象又は治験薬投与に関連する有害事象は報告されなかった。親試験併合の evolocumab 群の 1 例（動脈硬化症）及びプラセボ群の 1 例（糖尿病）、並びに親試験 evolocumab 群かつ Year 1 SoC 対照期間 SoC 単独群の 1 例（虫垂炎［親試験中］、及び腹膜炎［Year 1SoC 対照期間］）に報告されたグレード 3 の事象を除き、有害事象はすべてグレード 2 以下であった。グレード 3 の事象の動脈硬化症、虫垂炎及び腹膜炎は重篤と判断された。

20110231 試験及び 20120122 試験の HeFH 被験者 41 例以外にも、日本人の重症 HeFH 被験者 1 例が 20110271 試験に組み入れられた。本被験者（[redacted]）に報告された有害事象は、グレード 1 又はグレード 2 であり、重篤な有害事象は報告されなかった。治験薬と関連ありとみなされた有害事象は、グレード 1 の頚動脈内膜中膜肥厚度増加 1 件であった。

国内で実施した 20120122 試験の HeFH 被験者において、医療機器と関連のある有害事象は認められなかった。

2.5.5.11.2 妊娠及び授乳時の使用

妊婦における evolocumab の臨床試験は実施されていない。また、evolocumab の母乳中への移行及び evolocumab を投与された母親から授乳を受けた乳児における影響については検討されていない。動物試験では、カニクイザルにおいて evolocumab 420 mg Q4W の臨床曝露量よりも 12 倍高い曝露量となる用量で妊娠期間を通して evolocumab を投与したが、胚胎児発生又は分娩後 6 カ月までの出生

後の成長に対する影響はなかった（2.6.6.6 項）。母動物における evolocumab による影響は、予測された薬理作用である血清中 LDL-C 及び総コレステロールの低下に限られた。

男性を介した薬剤移行（父性曝露）に関するリスク評価については、小分子薬剤又は IgG 等の内因物質の知見に基づき、evolocumab については妊婦又は胚胎児における精液を介した曝露が薬理学的に意味のある濃度に達するリスクは無視できると考えられる（Klemmt and Scialli, 2005、Banholzer et al, 2012）。

evolocumab の臨床試験に登録された 7249 例（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）及び 20140213 試験の 18 例において、7 例の母体曝露後及び 12 例の父性曝露後の妊娠が報告されている。日本人被験者及び日本人被験者のパートナーに妊娠の報告はなかった。evolocumab の臨床開発プログラムにおいて、授乳に関する報告はない。

2.5.5.11.3 腎機能障害及び肝機能障害

臨床検査パラメータの評価及び evolocumab のすでに知られた代謝プロファイルに基づくと、日本人集団及びグローバル集団において軽度～重度腎機能障害患者及び血液透析施行中の末期腎不全患者又は軽度～中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A 又は B）での用量調整は不要である。日本人被験者では GFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者は認められず、併合した第 II 相及び第 III 相試験のグローバル集団で eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満であった被験者は 4 例であった。重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）は検討していない。

2.5.5.11.4 小児集団

本申請資料に含まれる evolocumab の臨床試験に日本人の小児被験者は組み入れられなかった。小児の PHMD 患者に対する evolocumab の安全性及び有効性は確立されていない。HoFH 臨床試験の限られた人数の青少年被験者群（12 歳以上 18 歳未満）と、18 歳以上の被験者群の有害事象の発現率及び種類は同様であった。

2.5.5.11.5 高齢者集団

日本人の安全性データベースの 711 例のうち、65 歳以上は 298 例（41.9%）、75 歳以上は 57 例（8.0%）であった（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。グローバル親試験併合（第 II 相：20101154、20101155、20090158 、20090159 、及び日本人試験［20110231 試験］及び第 III 相：20110114、20110115、20110116、20110117、20110109、20120348、及び 20120356 試験）の被験者計 6026 例のうち、65 歳以上は 1779 例（29.5%）、75 歳以上は 223 例（3.7%）であった。安全性に関して日本人集団及びグローバル集団のいずれにおいても、これらの高齢被験者集団と 65 歳未満の被験者集団との間に相違は認められなかった（20120138 試験の日本人被験者のみ[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点、20120138 試験の日本人被験者（Year 1 対照期間）を除く全試験は[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。

2.5.5.12 過量投与及び依存／乱用の可能性

evolocumabの過量投与の影響は不明である。現在までの臨床開発プログラムにおいて、evolocumabの過量投与は報告されなかった。第I相単回投与漸増試験で420 mgのIV投与を受けた健康被験者において、最高平均血漿中濃度が認められている。この最高平均血漿曝露量（139 μg/mL）は、evolocumabを140 mg Q2W又は420 mg Q4Wの用量でSC投与したときの平均定常状態Cmax（23.7 μg/mL又は62.9 μg/mL）のそれぞれ5.9倍又は2.2倍）であった（20101154試験）。HoFH被験者を対象とした臨床試験では、最高で420 mg Q2Wの用量を検討し、平均Cmaxは101 μg/mLであった（20110271試験）。有害事象の発現率とevolocumabの用量あるいは投与経路（SC又はIV）に、明らかな関連性は認められなかった。420 mg Q2Wを超える用量についての臨床データはない。臨床試験において、evolocumabの過量投与は報告されていない。

したがって、evolocumabの過量投与の影響は不明である。非臨床又は臨床の検討において、過量投与による潜在的なoff-target作用は想定されていない。evolocumabの解毒剤についての情報はない。

evolocumabについては、薬物の乱用又は誤用の可能性を示唆する証拠はなく、またいずれも観察されていない。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　医学的ニーズ

PHMD（日本ではHC［HeFHを含む］）の臨床試験では、evolocumabはLDL-Cに対して、現時点でスタチンに次ぐ第2選択とされている薬剤（エゼチミブ）の約3倍の効果を発揮した。PHMD被験者で認められた効果の大きさは、evolocumabをスタチン又はスタチン＋ほかの脂質低下療法（エゼチミブ等）と併用した場合、スタチン忍容性不良においてevolocumabを単独投与又はほかの脂質低下薬と併用した場合、あるいは食事療法にevolocumab単剤を追加した場合で差がなかった。HoFHの日本人被験者及び外国人被験者の場合、臨床的に意味のあるLDL-C低下、及びほかの脂質パラメータの改善が認められた。evolocumabはアンメット・メディカル・ニーズに応えるものであり、LDL-Cをコントロールできない高脂血症患者に意味のあるベネフィットをもたらすと考えられる。医師にとって、スタチン及びほかの利用可能な療法の治療上の限界、FH、及びスタチン忍容性不良のためにLDL-Cをコントロールできない患者においてLDL-C低下をもたらす新たな治療選択肢となる。そして現在アフェレーシスに依存する患者にとっては、アフェレーシス療法への依存を減らせる可能性がある。アフェレーシスが利用できないHoFHを含む重症FH患者は、基礎療法にevolocumabを追加することで、有意にLDL-C値を低下させることが可能となる。

更に、LDL-C値と心血管系リスクとの関連性が十分立証されていること、evolocumabとスタチンとでは作用機序が類似すること（LDLRのアップレギュレーション）、及び疫学研究がPCSK9機能喪失型突然変異のCAD発現に対する保護的作用を示していることから、死亡率及び罹病率にも有益な影響が期待される。

2.5.6.2　新医薬品のベネフィット

プラセボ対照臨床試験の解析から、HC（HeFHを含む）のスタチン療法を受けている日本人集団において以下の有効性の結論が裏付けられている。

- LDL-C低下及びほかの脂質パラメータ（non-HDL-C、ApoB、総コレステロール、総コレステロール／HDL-C比、ApoB/ApoA1比、reflexive LDL-C反応、Lp（a）、トリグリセリド、HDL-C、VLDL-C）の改善の観点から見て、スタチン併用投与におけるevolocumab 140 mg Q2W及び420 mg Q4Wは、プラセボより優れていた。
- 第III相試験でevolocumab Q2W及びQ4W投与を行った結果、アトルバスタチン5 mg及び20 mgの両用量群でLDL-Cがプラセボに比べて約70%～75%低下した。
- evolocumabの140 mg Q2Wと420 mg Q4Wの用法・用量は臨床的に同等であった（LDL-Cの低下及びそのほかの脂質パラメータの改善において2つの用法・用量間で臨床的に意味のある差は認められなかった）。

日本人のHoFH被験者を対象として有効性解析を行ったところ、evolocumab 420 mg Q4W及び420 mg Q2Wは、日本人のHoFH被験者のLDL-C低下にあたり有効であることが証明された。日本

人の HoFH 被験者を対象として、evolocumab を長期投与した結果、LDL-C が 24 週目で約 47%低下した。

PHMD に対する各第三相試験の有効性を横並びで解析した結果の有効性を比較解析した結果、evolocumab 140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W 投与について、以下の主要な結論が裏付けられた。

- LDL-C 低下（プラセボと比べて約 55%～75%低下）、総コレステロール、ApoB、non-HDL-C、総コレステロール／HDL-C 比、ApoB/ApoA1 比、VLDL-C、トリグリセリド、Lp（a）の各低下、HDL-C と ApoA1 の増加の観点から見ると、evolocumab はプラセボよりも優れていた。
  - evolocumab の投与後早くて 1 週目で LDL-C が低下し、140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W ではおおむね投与から 1～2 週後に最大効果が認められ、長期使用により有効性が維持された。
- LDL-C 低下（エゼチミブと比べて約 35%～45%低下）、総コレステロール、ApoB、non-HDL-C、Lp（a）、総コレステロール／HDL-C 比、ApoB/ApoA1 比の各低下の観点から見ると、evolocumab はエゼチミブよりも優れていた。
- LDL-C の低下及びそのほかの脂質パラメータの改善については、投与中止によるリバウンドはみられなかった。
- evolocumab の 140 mg Q2W と 420 mg Q4W の用法・用量は臨床的に同等であり、LDL-C の減少及びほかの脂質パラメータの改善に関して、臨床的に意義のある差は 2 つの用法・用量間において認められなかった。
- すべてのサブグループにおいて、evolocumab 140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W は、プラセボ及びエゼチミブよりも有効であり、以下のサブグループ間に著明な差は認められなかった：年齢、人種、性別、地理的地域、BMI、喫煙習慣、ベースラインの CAD 危険因子、若年性 CAD の家族歴、耐糖能障害の有無（2 型糖尿病、メタボリックシンドローム、あるいはそのいずれでもない）、高血圧、ベースラインの非結合型 PCSK9、ベースラインの LDL-C、ベースラインのトリグリセリド、NCEP ハイリスク。
- 本申請資料のデータに基づくと、AI/pen を用いた evolocumab の投与は、自宅での自己投与を含む使用目的及び使用条件下で安全かつ有効であることが示された。
- 医療機器自宅投与試験 2 試験で、evolocumab を自宅投与したところ、AI/pen 使用時と同様の LDL-C 及びほかの脂質パラメータの低下が証明されたことから、本申請資料のデータに基づくと、これらの医療機器は、自宅での自己投与を含む使用目的及び使用条件下で安全かつ有効と考えられることが証明された。
- 投与環境（院内又は自己投与）にかかわらず、evolocumab により一貫して LDL-C が低下した。

HoFH 試験における有効性の全般的な解析から、以下の所見が得られた。

- HoFH 被験者では、LDL-C の低下（約 31%の低下）において evolocumab 420 mg Q4W はプラセボより優れていた。また、プラセボに比べて、evolocumab 420 mg Q4W により、ApoB、総コレステロール／HDL-C 比、総コレステロール、non-HDL-C、ApoB/ApoA1 比及び Lp（a）が低下した。
- evolocumab の長期投与は、HoFH 集団において LDL-C の低下を維持するのに有効であった。
  - そのほかの脂質パラメータ（総コレステロール、ApoB 及び non-HDL-C）の変化についても、HoFH 被験者において evolocumab の長期投与により安定した改善が認められた。
  - HoFH の青年被験者（12 歳以上 18 歳未満）における LDL-C の低下及びそのほかの脂質パラメータの変化は、HoFH 被験者全集団と同様であった。
  - evolocumab の長期投与により、アフェレーシスを受けていない HoFH 被験者では約 28%、アフェレーシスを受けている HoFH 被験者では約 14%の LDL-C 低下が維持された。
- HoFH 被験者において 420 mg Q4W から 420 mg Q2W に投与頻度を上げたところ、LDL-C が更に約 6%低下し、そのほかの脂質パラメータにも更なる改善が認められた。

日本人の臨床試験及び国際共同試験の結果から、evolocumab により PCSK9 経路を阻害すると、LDL-C の血清中濃度が低下するとともに、ほかの脂質パラメータも改善するという多くのエビデンスが得られている。HC（HeFH を含む）被験者及び HoFH 被験者の脂質パラメータの改善にあたって、evolocumab は治療対象／デザインを通じて一貫して有効であることが、これらの結果によって証明されている。

2.5.6.3　新医薬品のリスク

evolocumab を投与した日本人集団及びグローバル集団を対象として行った安全性解析の結果によって、以下の重要な安全性の結論が裏付けられている。

- 日本人及びグローバル安全性解析対象集団の両集団とも、併合安全性解析で評価した 3 つの期間すべてにおいて、有害事象に関する投与群間差は認められず、治療対象／デザインが異なる場合も差は認められなかった。
- 有害事象はほとんどがグレード 1 及び 2 であり、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の報告頻度は低かった。
- 副作用（PHMD の国際共同親試験 F 全 evolocumab 群の 2%超の被験者から報告され、全対照群よりも発現率が高かった事象）の内訳は、鼻咽頭炎、上気道感染、背部痛、関節痛、インフルエンザ、悪心であった。
- PHMD の国際共同親試験 F の医学的評価に基づき判断したほかの副作用の内訳は、発疹、蕁麻疹、注射部位反応（紅斑、疼痛、内出血）であり、ほとんどがグレード 1 又は 2 であった。
- ほかの脂質低下療法と関連している event of interest（糖尿病関連、肝臓、筋肉に関連するもの）、及び PCSK9 阻害／LDL-C 受容体の発現増加と理論的に関連していると思われる event of interest（C 型肝炎）についての安全性上の問題は検出されなかった。

- 日本人集団又はPHMDのグローバル集団で心血管系事象と判定された有害事象の発現率は低く（被験者の2%未満）、evolocumab群と対照群で類似していた。
- 日本人集団及びグローバル集団のいずれにおいても、抗evolocumab抗体発現は少なく、中和抗体発現は認められず、臨床的に問題となる有害事象との関連はなかった。
- 日本人集団及びグローバル集団において、LDL-C値が25 mg/dL（0.6 mmol/L）未満及び40 mg/dL（1.0 mmol/L）未満の被験者にみられた有害事象の種類及び発現率は、LDL-C値が40 mg/dL（1.0 mmol/L）以上の被験者の有害事象の種類及び発現率と類似していた。
- 日本人集団及びグローバル集団において、evolocumab使用に伴う神経認知機能に関連する事象は認められなかった（LDL-C値が40 mg/dL［1.0 mmol/L］未満か、あるいは40 mg/dL［1.0 mmol/L］以上かを問わない）。神経認知機能に関連する事象は、プラセボ対照試験と実薬対照試験とで類似していた。
- グローバル集団を対象として、ビタミンEの解析をLDL-Cのサブグループ別（25 mg/dL未満、40 mg/dL未満、40 mg/dL以上）に長期投与に基づいて行ったところ、解析結果はLDL-Cのサブグループを通じて一貫していた。組織のビタミンEは、コレステロール低下の影響を受けず、ビタミンEの全般的な吸収と輸送はevolocumabの影響を受けなかった。
- グローバル集団を対象として、ステロイド測定の解析をLDL-Cのサブグループ別（25 mg/dL未満、40 mg/dL未満、40 mg/dL以上）に長期投与に基づいて行ったところ、解析結果はLDL-Cのサブグループを通じて一貫していた。
- グローバル集団において、有害事象の種類と発現率は試験（evolocumabの単独療法試験、スタチン併用療法試験［エゼチミブ投与の有無は問わず］及びスタチン忍容性不良の被験者の試験）を通じて一貫していた。
- 日本人集団において、有害事象の種類と発現率は、様々な種類のスタチンをevolocumabと併用投与した試験を通じて一貫していた。
- 日本人集団及びグローバル集団の双方において、65歳以上の被験者群でも、75歳以上の被験者群でも、重要な安全性の相違は認められなかった。
- HoFHの青年被験者についてみると、12歳以上18歳未満のHoFH被験者の有害事象の種類及び発現率は、18歳以上の被験者の有害事象の種類及び発現率とおおむね類似していた。日本人の青年被験者は、国際共同試験に登録されなかった。
- 3種類のSC投与製剤（PFS、AI/pen、AMD）の使用中に報告された医療機器と関連のある有害事象は稀であり、ほとんどがグレード1で、おおむね注射部位反応に限定されていたことから、各医療機器は院内投与及び自宅投与のいずれでも、使用目的に応じて安全に使用できることが示された。

HeFH被験者では、evolocumabの投与（スタチン又はエゼチミブとの併用又は非併用）により臨床的に重要な安全性の所見は認められなかった。HeFH被験者の結果は、PHMDの全日本人集団及び全グローバル集団の結果と一致していた。

HoFH 患者を評価している試験を 2 試験実施した。患者は近似していると考えられるが、独特の患者集団であるため、本データは併合しなかった。PHMD 試験と比較検討しつつ、HoFH 試験の有害事象を評価したが、新たな安全性情報は特定されなかった。また、evolocumab の安全性プロファイルは、日本人集団とグローバルの安全性評価対象集団とで類似していた。申請する添付文書には、両方の適応症について、安全性プロファイルは 1 つとして添付文書案に記載した。

2.5.6.4　用量範囲及び投与方法の妥当性

evolocumab の日本人の第 III 相試験（20120122 試験）で検討した用法・用量は、日本人の HC（HeFH を含む）被験者を対象とした第 II 相プラセボ対照試験（20110231 試験）における有効性データ及び安全性データの解析に基づいて決定した。第 II 相試験の結果、evolocumab 140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W によって、LDL-C 及びほかの脂質パラメータに対する効果がそれぞれの投与間隔の中で最大となり、LDL-C 及びほかの脂質パラメータに対する効果は経時的に同程度であり、いずれの用量又はいずれの投与間隔でも、有害事象の発現率の増加は認められなかった。evolocumab 140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W は、安全性、忍容性及び有効性について臨床的に意味のある差がなかったことから、これらの用法・用量について論じる際には「臨床的に同等」という用語を使用した。

第 III 相試験（20120122 試験）の結果、第 II 相試験の所見が裏付けられ、日本人の HC（HeFH を含む）患者の脂質低下という適応症に対し、140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W を臨床的に同等で有効かつ安全な用量として選択することが更に裏付けられた。更に、日本人集団と日本人以外の集団との間で用量反応性が類似していたことに基づき、第 III 相国際共同試験の結果により日本人被験者における evolocumab の有効性プロファイルが裏付けられた。

PHMD 被験者を対象とした第 II 相プラセボ及び／又はエゼチミブ対照親試験 4 試験（20090158、20090159、20101154、20101155 試験）における有効性データと安全性データを併合解析して、安全性、忍容性、有効性を投与群間で比較検討した結果、evolocumab 140 mg Q2W と 420 mg Q4W は臨床的に同等であることが示された。

日本人集団とグローバル集団のいずれにおいても、有害事象の発現率と evolocumab の用量及び投与間隔との関連は明らかでなかった。

2.5.6.5　医療機器のベネフィットリスク

第 II 相試験と第 III 相試験で証明されているように、日本人集団とグローバル集団の被験者の LDL-C 低下にあたっては、evolocumab の SC 投与法が有効である。自宅で医療機器を使用して自己投与しても、LDL-C に対する影響は何ら認められないことがデータによって示されている。医療機器に関して、患者に対する evolocumab の投与法として、以下のようなベネフィットリスクを評価している。

- 薬物動態に基づき、必要な evolocumab を患者に完全に送達できること（2.7.1 項を参照）

- LDL-C を低下させる頑健な作用（2.7.3.2.3.1.6 項を参照）
- 医療機器と関連のある有害事象はほとんどなく、ほとんどがグレード 1 で注射部位に関連する事象である（2.7.4.2.1.1.6 項、及び 5.3.5.3 項）。
- 医療機器と関連のある重篤な有害事象は発現しなかった（2.7.4.2.1.1.6 項）。
- 医療機器（AI/pen、PFS）は、承認に向けての本承認申請に含めており、データに基づくと、使用目的に際して安全かつ有効である。これら 2 種類の医療機器のハザード関連事象はすべて、医学的に問題となるものではなく、医療機器のデザイン（第 3 部［医療機器のデザインの開発〈PFS〉］及び［医療機器のデザインの開発〈AI/pen〉］）及び医療機器の適切な取扱説明書によって回避される。

2.5.6.6　ベネフィットリスクに関する結論

日本人集団の HC（HeFH を含む）被験者及びグローバル集団の PHMD 被験者の LDL-C の有意な低下及びほかの脂質パラメータの有意な改善において、evolocumab が有効であるという強力なエビデンスが、これらの臨床データ全体から示されている。日本人集団を対象とした第 III 相試験では、evolocumab Q2W 及び Q4W 投与を行った結果、アトルバスタチン 5 mg と 20 mg 併用群の双方で、LDL-C はプラセボ群と比べて約 70%～75%低下した。グローバル集団でも、LDL-C 低下の観点から、evolocumab はプラセボよりも優れており、LDL-C はプラセボ群と比べて約 55%～75%低下した。日本人集団の LDL-C 低下量は、グローバル集団の evolocumab の有効性の全範囲の上限に位置していたが、効果の程度は大規模 PHMD 国際共同試験で認められた効果の程度とおおむね一致していた。薬物動態解析と薬力学解析を慎重に行った結果、日本人被験者と日本人以外の被験者との間に大きな差は認められなかった。更に、evolocumab 試験の安全性データと忍容性データを解析したところ、日本人の HC（HeFH を含む）患者の場合、evolocumab のベネフィットリスクプロファイルは良好であり、グローバル集団の PHMD 患者のプロファイルと一致していることが示されている。

また、日本人を含む HoFH 被検者の LDL-C の有意な低下及びほかの脂質パラメータの有意な改善においても、evolocumab が有効であるというエビデンスが、これらの臨床データ全体から示されている。evolocumab Q2W 及び Q4W 投与を行った結果、日本人集団では 24 週時点で算出 LDL-C は約 51%低下した。グローバル集団でも、LDL-C は約 23%低下した。更に、HoFH は希少疾患であることから、日本人集団及び PHMD のグローバル集団と比較検討しつつ、HoFH 試験の有害事象を評価したが、新たな安全性情報は特定されずその安全性プロファイルは類似していた。

したがって、以下の 2 つの疾患が既存治療法において十分に反応しない場合の新規脂質低下療法が、国内申請する evolocumab の臨床データによって裏付けられている。

- 高コレステロール血症及び家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体
- 家族性高コレステロール血症ホモ接合体

グローバル集団において、以下の疾患に対する新たな脂質低下療法としての evolocumab の申請が、臨床データによって裏付けられている。

- evolocumab は PHMD（家族性ヘテロ接合体及び非家族性を含む）の成人患者において、LDL-C、総コレステロール、ApoB、non-HDL-C、総コレステロール／HDL-C 比、ApoB/ApoA1 比、VLDL-C、トリグリセリド及び Lp（a）を低下させ、HDL-C 及び ApoA1 を増加させるために食事療法への追加として以下のいずれか方法で投与する。
  - スタチン又はスタチン＋ほかの脂質低下療法（エゼチミブなど）との併用投与
  - スタチン忍容性不良患者において単独投与又はほかの脂質低下療法との併用投与
  - スタチンが臨床的に適切でないと思われる患者において単独投与又はほかの脂質低下療法との併用投与
- evolocumab は HoFH 成人患者及び 12 歳以上の青年において、LDL-C、総コレステロール、ApoB 及び non-HDL-C の低下を目的としてほかの脂質低下療法（スタチン、LDL アフェレーシス）と併用投与する

LDL-C は心血管系リスクの代替評価項目として確立されており、evolocumab 療法によって好ましい効果が発揮されるほかの脂質パラメータもまた臨床的利益に繋がると考えられる。

evolocumab は、多種多様な治療対象／デザインを通じて、良好な安全性プロファイルのもと、様々な脂質パラメータに対して頑健な長期的効果を発揮するため、脂質低下療法に重要で新たな選択肢を提供することとなる。

2.5.7 Literature References

Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB, Wilson PW. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women: the Framingham Study. *JAMA* 1988;260:3456-60.

Abifadel M, Rabès JP, Devillers M, et al. Mutations and polymorphisms in the proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) gene in cholesterol metabolism and disease. Hum Mutat. 2009;30:520–529.

Abifadel M, Varret M, Rabès J-P, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nat Genet. 2003;34:154-156.

Agency for Healthcare Research and Quality. Comparative Effectiveness of Lipid-Modifying Agents AHRQ. Publication No. 09-EHC024-EF. September 2009.

Allender S, Scarborough P, Peto V, et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2008 Edition. Located at: http://www.bhf.org.uk/publications/view-publication.aspx?ps=1001443.

Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A, Huang Y. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk: the PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. Atherosclerosis 1996;124(suppl 6):S11-S20.

Australian Bureau of Statistics. Australian health survey: biomedical results for chronic diseases, 2011-12. 2013. Available at www.abs.gov.au. Accessed 25 February 2014.

Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering LDL cholesterol: a meta-analysis of date from 170,000 participants in 26 randomized trials. Lancet. 2010;376(9753):1670-1681.

Ballantyne CM, Abate N, Yuan Z, King TR, Palmisano J. Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: The Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) Study. Am Heart J. 2005;149:464-473.

Banholzer ML, Beurgin H, Wandel C, Schitt G, Gocke E, Peck R. Clinical trial considerations on male contraception and collection of pregnancy information from female partners. Journal of Translational Medicine. 2012; 10:129.

Benn M, Nordestgaard BG, Jensen GB, Tybjaerg-Hansen A. Improving prediction of ischemic cardiovascular disease in the general population using apolipoprotein B: the Copenhagen City Heart Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007;27:661–670.

Besseling J, van Capelleveen J, Kastelein JJ, Hovingh GK. LDL cholesterol goals in high-risk patients: how low do we go and how do we get there? Drugs. 2013;73(4):293-301.

Boekholdt S, Arsenault B, Mora S, et al. Association of LDL Cholesterol, Non–HDL Cholesterol, and Apolipoprotein B Levels With Risk of Cardiovascular Events Among Patients Treated With Statins. JAMA. 2012;307(12):1302-1309.

Brito JP, Montori VM. Reinitiation of Statins After Statin-associated Musculoskeletal Symptoms: A Patient-Centered Approach. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2013;6(2):243-247.

Brown MS, Goldstein JL. Lowering LDL–not only how low, but how long? Science. 2006;311:1721-1723.

Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients–the PRIMO study. Cardiovasc Drugs Ther. 2005;19:403-414.

Bruno G, Merletti F, Biggeri A, et al. Effect of age on the association of non-high-density-lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B with cardiovascular mortality in a Mediterranean population with type 2 diabetes: the Casale Monferrato study. Diabetologia. 2006; 49:937–944.

Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD et al. Lipoprotein Management in Patients With Cardiometabolic Risk: Consensus Conference Report From the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. JACC. 2008;51(15):1512-1524.

Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2004;350:1495-1504.

Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of Cardiovascular Outcomes Trials Comparing Intensive Versus Moderate Statin Therapy. J Am Coll Card. 2006;48:438-445.

Cannon CP, Giugliano RP, McCagg A, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2015;372:2387-2397..

Castelli WP, Anderson K, Wilson PW, Levy D. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. Ann Epidemiol. 1992;2:23-28.

Chien KL, Hsu HC, Su TC, Chen MF, Lee YT, Hu FB. Apolipoprotein B and non-high density lipoprotein cholesterol and the risk of coronary heart disease in Chinese. J Lipid Res. 2007;48: 2499–2505.

Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, et al. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. Nat Genet. 2005;37:161-165.

Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. N Engl J Med. 2006;354:1264-1272.

Cohen JD et al. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE) J Clin Lipidol. 2012;6:208-15.

Cooper A, O'Flynn N. Guideline development group. Risk assessment and lipid modification for primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of NICE guidance. BMJ. 2008;336:1246-1248.

Crestor® (rosuvastatin calcium) Prescribing Information. AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, Delaware, US. 2013.

Criqui MH, Golomb BA. Epidemiologic aspects of lipid abnormalities. Am J Med. 1998;105:48S-57S.

CTTC. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376:1670-1681.

Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, et al. Inhibition of microsomal triglycerides transfer protein in familial hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2007;356:148-156.

Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg H, 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. First published online July 22, 2014 doi:10.1093/eurheartj/ehu274.

D'Agostino RB, Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care: The Framingham Heart Study. Circulation. 2008;117:743-753.

Eckel RH. Approach to the Patient Who Is Intolerant of Statin Therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(5):2015–2022.

European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders. EMA/CHMP/748108/2013.

Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). JAMA. 1993;269:3015-3023.

Ference BA, Wonsuk Y, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease. J Am Coll Cardiol. 2012;60:2631-2639.

Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem. 1972;18:499–502.

Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics – 2013 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2013;127:e6-e245.

Goldstein J, Hobbs H, Brown, M. Familial hypercholesterolemia. In: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, eds. New York, NY: McGraw-Hill; 2001;2863–2913.

Goodman SC, Langer A, Bastien NR, McPherson R, Francis GA, Genest Jr. JJ, Leiter LW. Prevalence of dyslipidemia in statin treated patients in Canada. Can J Cardio, 2010;26(9):330-335.

Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, Jacobs DR Jr, Bangdiwala S, Tyroler HA. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. Circulation. 1989;79:8-15.

Grundy SM, Wilhelmsen L, Rose G, Campbell RWF, Assmann G. Coronary heart disease in high-risk populations: lessons from Finland. Eur Heart J. 1990;11:462-471.

Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. Am J Cardiol. 1998;81:18B-25B.

Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation. 2004;110:227-239.

Grundy SM. Statin Discontinuation And Intolerance: The Challenge of Lifelong Therapy. Annals Int Med. 2013;158(7):562-563.

Guyton JR, Bays HE, Grundy SM, Jacobson TA. An assessment by the Statin Intolerance Panel: 2014 update. J Clin Lipidol. 2014;8:S72-81.

Havel RJ. Role of triglyceride-rich lipoproteins in progression of atherosclerosis. Circulation 1990;81:694-6.

Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. Br J Med. 2007;335:136.

Hiro T, Kimura T, Morimoto T, et al. Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: a multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome] study). J Am Coll Cardiol. 2009;54:293-302.

Holme I, Aastveit AH, Jungner I, Walldius G. Relationships between lipoprotein components and risk of myocardial infarction: age, gender and short versus longer follow-up periods in the Apolipoprotein MOrtalityRISk study (AMORIS). J Intern Med. 2008;264:30–38.

Hong MK, Romm PA, Reagan K, Green CE, Rackley CE. Usefulness of the total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio in predicting angiographic coronary artery disease in women. Am J Cardiol.1991;68:1646-50.

Hooper AJ, Marais AD, Tanyanyiwa DM, Burnett JR. The C679X mutation in PCSK9 is present and lowers blood cholesterol in a Southern African population. Atherosclerosis. 2007:193:445-448.

Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism. Trends Biochem Sci. 2007:32:71-77.

Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. J Lipid Res. 2009;50:S172-S177.

Imano H, Noda H, Kitamura A, Sato S, Kiyama M, Sankai T, Ohira T, Nakamura M, Yamagishi K, Ikeda A, Shimamoto T, Iso H. Low-density lipoportien cholesterol and risk of coronary heart disease among Japanese men and women: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). Prev Med 2011;52:381-386.

Ingelsson E, Schaefer EJ, Contois JH, et al. Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women. JAMA. 2007;298:776–785.

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use, M4. 13 January 2004.

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Guideline For Good Clinical Practice, E6(R1). 10 June 1996.

Iso H. Lifestyle and cardiovascular disease in Japan. J. Atheroscler Thromb. 2011;18(2):83-88.

Jacobson, TA. NLA Task Force on Statin Safety - 2014 update. The NLA Task Force on Statin Safety – 2014. J Clin Lipid. 2014;8:S1–S4.

Jiang R, Schulze MB, Li T, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB, Hu FB. Non-HDL cholesterol and apolipoprotein B predict cardiovascular disease events among men with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2004;27:1991–1997.

Joffres M, Shields M, Tremblay MS, Connor Gorber S. Dyslipidemia prevalence, treatment, control & awareness in Canadian Health Measures Survey. Can J Public Health. 2013;104(3):252-257.

Kamstrup PR, Tybjærg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. JAMA. 2009;301:2331–2339.

Kastelein JJ, van der Steeg WA, Holme I, et al; TNT Study Group; IDEAL Study Group. Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment. Circulation. 2008;117:3002-3009.

Keys A, Arvanis C, Blackburn H. Seven countries: a multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1980; 381.

Kinosian B, Glick H, Preiss L, Puder KL. Cholesterol and coronary heart disease: predicting risks in men by changes in levels and ratios. J Investig Med. 1995;43:443-450.

Klemmt L, Scialli AR. The transport of chemicals in semen. Birth Defects Research. 2005; 74:119-131.

Koizumi J, Shimizu M, Miyamoto S, Origasa H, Mabuchi H. Effect of pravastatin induced LDL-cholesterol reduction on coronary heart disease and cerebrovascular disease in Japanese: Hokuriku lipid coronary heart disease study-pravastatin atherosclerosis trial (Holicos-PAT). J Atheroscler Thromb. 2002;9:251-259.

Kolansky DM, Cuchel M, Clark BJ, et al. Longitudinal evaluation and assessment of cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Am J Cardiol. 2008;102:1438-1443.

Koschinsky ML, Marcovina SM. Structure-function relationships in apolipoprotein(a): insights into lipoprotein(a) assembly and pathogenicity. Curr Opin Lipidol. 2004;15:167–174.

Krauss RM, Siri PW. Metabolic abnormalities: triglyceride and lowdensity lipoprotein. Endocrinol Metab Clin North Am. 2004;33: 405–415.

Krauss RM. Atherogenicity of triglyceride-rich lipoproteins. Am J Cardiol. 1998;81:13B-17B.

Laitinen K, Gylling H. Dose-dependent LDL-cholesterol lowering effect by plant stanol ester consumption: clinical evidence. Lipids Health Dis. 2012;11:140.

Lakoski SG, Lagace TA, Cohen JC, et al. Genetic and metabolic determinants of plasma PCSK9 levels. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:2537-2543.

LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med. 2005;352:1425-1435.

LaRosa JC, Pedersen TR, Somaratne R, Wasserman SM. Safety and Effect of Very Low Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol on Cardiovascular Events. Am J Cardiol. 2013;111:1221-1229.

Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? Br Med J. 1994a;308:367-372.

Law MR, Thompson SG, Wald NJ. Assessing possible hazards of reducing serum cholesterol. Br Med J. 1994b;308:373-379.

Law MR, Wald NJ, Wu T, Hackshaw A, Bailey A. Systematic underestimation of association between serum cholesterol concentration and ischaemic heart disease in observational studies: data from the BUPA study. Br Med J. 1994c;308:363-366.

Law MR. Lowering heart disease risk with cholesterol reduction: evidence from observational studies and clinical trials. Eur Heart J Suppl. 1999;(suppl S):S3-S8.

Lemstra M, Blackburn D, Crawley A, Fung R. Proportion and risk indicators of nonadherence to statin therapy: a meta-analysis. Can J Cardiol. 2012;28:574-80. [PMID: 22884278].

Liu J, Sempos C, Donahue R, Dorn J, Trevisan M, Grundy SM. Joint distribution of non-HDL and LDL cholesterol and coronary heart disease risk prediction among individuals with and without diabetes. Diabetes Care 2005;28(8):1916-1921.

Lopez D. PCSK9: An enigmatic protease. Biochimica et Biophysica Acta. 2008;1781:184–191.

Mabuchi H, Nohara A, Noguchi T, et al for the Hokuriku FH Study Group. Molecular genetic epidemiology of homozygous familial hypercholesterolemia in the Hokuriku district of Japan. Atherosclerosis. 2011;214:404–407.

Mampuya WM, Frid D, Rocco M, et al. Treatment Strategies in patients with Statin Intolerance: The Cleveland Clinic Experience. Am Heart J. 2013;166:597-603.

Maningat P and Breslow JL. Needed: Pragmatic Clinical Trials for Statin-Intolerant Patients. N Engl J Med. 2011;365(24):2250-2251.

Mancini GB, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: proceedings of a Canadian Working Group Consensus Conference. Can J Cardiol. 2011;27:635-62. [PMID: 21963058].

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;197:400-406.

Marks D, Thorogood M, Neil HA, et al. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2003;168:1-14.

Matsuo S, Imai E, Horio M, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. Am J Kidney Dis. 2009;53:982-992.

Miyauchi K, Daida H. Clinical significance of intensive lipid-lowering therapy using statins in patients with coronary artery disease – LDL-cholesterol. The lower, the better; is it true for Asians? (Pro). Circ J. 2010;74:1718-1730.

McQueen MJ, Hawken S,Wang X, et al, INTERHEART study investigators. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. Lancet. 2008;372:224–233.

Miller M, Cannon CP, Murphy SA, et al. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 Trial. J Am Coll Cardiol 2008;51:724–30.

Mora S, Otvos JD, Rifai N, Rosenson RS, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein particle profiles by nuclear magnetic resonance compared with standard lipids and apolipoproteins in predicting incident cardiovascular disease in women. Circulation. 2009;119:931–939.

Nair RK, Karadi RL, Kilpatrick ES. Managing Patients with statin intolerance: a retrospective study. Br J Cardiol. 2008;15:158-160.

Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. Lancet. 2006;368:1155-1163.

Neil A, Cooper J, Betteridge J, et al. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. Eur Heart J. 2008;29:2625-2633.

Nohara R, Daida H, Hata M, et al. Effect of intensive lipid-lowering therapy with rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in Japanese patients– Justification for Atherosclerosis Regression Treatment (JART) study. Circ J. 2012;76:221-229.

Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Euro Heart J. 2013;34 (45):3478-3490.

Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al, European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor. Eur Heart J. 2010;31:2844–2853.

Parish S, Peto R, Palmer A, et al., International Studies of Infarct Survival Collaborators. The joint effects of apolipoprotein B, apolipoprotein A1, LDL cholesterol, and HDL cholesterol on risk: 3510 cases of acute myocardial infarction and 9805 controls. Eur Heart J. 2009;30:2137–2146.

Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, et al. Effect of statins on skeletal muscle function STOMP Study. Circulation. 2013;127:96-103.

Pekkanen J, Linn S, Heiss G, et al. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. N Engl J Med. 1990;322(24):1700-1707.

People's Republic of China-United States Cardiovascular and Cardiopulmonary Epidemiology Research Group. An epidemiological study of cardiovascular and cardiopulmonary disease risk factors in four populations in the People's Republic of China: baseline report from the P.R.C.-U.S.A. Collaborative Study. Circulation. 1992;85:1083-1096.

Pijlman AH, Huijgen R, VerhagainSN, et al. Evaluation of Cholesterol Lowering Treatment of Patients With Familial Hypercholesterolemia: A Large Cross-sectional Study in the Netherlands. Atherosclerosis. 2010;209:189-194.

Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. Circulation. 2005;112: 3375–3383.

Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths. Lancet. 2007;370:1829–1839.

Raal FJ, Pilcher GJ, Illingworth DR, et al. Expanded-dose simvastatin is effective in homozygous familial hypercholesterolaemia. Atherosclerosis. 1997;135:249-256.

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.

Raal FJ and Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. Atherosclerosis. 2012;223:262-268.

Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2015;385 (9965):341-350.

Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. J Clin Invest. 2003;111:1795-1803.

Reilly MP, Tall AR. HDL proteomics: pot of gold or Pandora's box? J Clin Invest. 2007;117:595–598.

Reiner Z, Catapano A, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur. Heart J. 2011;32:1769–1818.

Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. JAMA. 2005;294:326–333.

Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. J Am Coll Cardiol. 2005;46:1855-1862.

Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. J Am Coll Cardiol 2009;53:316–322.

Rojas-Fernandez CH, Goldstein LB, Levey AI, Taylor BA, Bittner V. An assessment by the Statin Cognitive Safety Task Force: 2014 update. J Clin Lipid. 2014;8:S5–S16.

Rosenson RS, Brewer HB Jr., Chapman MJ, et al. HDL measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events. Clin Chem. 2011;57:392–410.

Rosenson RS, Underberg JA. Systematic Review: Evaluating the Effect of Lipid-Lowering Therapy on Lipoprotein and Lipid Values. Cardiovasc Drugs Ther. 2013;27:465–479.

Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. J Clin Lipidol. 2014; 8:S58-71.

Rouy D, Grailhe P, Nigon F, Chapman J, Angles-Cano E. Lipoprotein(a) impairs generation of plasmin by fibrin-bound tissue-type plasminogen activator. In vitro studies in a plasma milieu. ArteriosclerThromb. 1991;11:629–638.

Rubenfire M, Coletti AT, Mosca L. Treatment strategies for management of serum lipids: lessons learned from lipid metabolism, recent clinical trials, and experience with the HMG CoA reductase inhibitors. Prog Cardiovasc Dis. 1998;41:95-116.

Sato H, Kinjo K, Ito H, et al. Effect of early use of low-dose pravastatin on major adverse cardiac events in patients with acute myocardial infarction: the OACIS-LIPID Study. Circ J. 2008;72:17-22.

Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. BMJ. 1991;303:893-896.

Shai I, Rimm EB, Hankinson SE, et al. Multivariate assessment of lipid parameters as predictors of coronary heart disease among postmenopausal women: potential implications for clinical guidelines. Circulation. 2004;110:2824–2830.

Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, de Graaf J, Furberg CD. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2011 May;4(3):337-45.

Stamler J, Wentworth D, Neaton JD, for the MRFIT Research Group. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356 222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). JAMA. 1986;256:2823-2828.

Statistics Canada. Leading causes of death in Canada: ten leading causes of death by selected age groups, by sex, Canada — all ages. 2012. Available from www.statcan.gc.ca. Accessed 25 February 2014.

Talmud PJ, Hawe E, Miller GJ, Humphries ST. Nonfasting apolipoprotein B and triglyceride levels as a useful predictor of coronary heart disease risk in middle-aged UK men. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002;22:1918–1923.

Taskinen MR, Barter PJ, Ehnholm C, Sullivan DR, Mann K, Simes J, Best JD, Hamwood S, Keech AC on behalf of the FIELD Study Investigators. Ability of traditional lipid ratios and apolipoprotein ratios to predict cardiovascular risk in people with type 2 diabetes. Diabetologia. 2010;53:1846–1855.

Teramoto T. Pitavastatin: Clinical effects from the LIVES Study. Atheroscler Suppl. 2011;12:285-288.

Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, et al. Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan – 2012 version. J Atheroscler Thromb. 2012 20(6):517-523.

Teramoto T, Sasaki, J, Ueshima H, et al. Executive Summary of Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guideline for Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases for Japanese – 2007 Version. J Atheroscler Thromb. 2007;14:45-50.

Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, et al. Biological, clinical, and population relevance of 95 loci for blood lipids. Nature. 2010;466(7307):707–713.

The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. JAMA 2009;302;1993–2000.

Thompson GR, HEART-UK LDL Apheresis Working Group. Recommendations for the use of LDL apheresis. Atherosclerosis. 2008;198:247-255.

Tolonen H, Keil U, Ferrario M, Evans A, WHO MONICA Project. Prevalence, awareness and treatment of hypercholesterolaemia in 32 populations: results from the WHO MONICA Project. Int J Epidemiol. 2005;34:181-192.

Triglyceride and HDL Working Group of the Exome Sequencing Project, National Heart, Lung, and Blood Institute. Loss-of-Function Mutations in APOC3, Triglycerides, and Coronary Disease. N Engl J Med 2014;371:22-31.

Tziomalos K, Athyros VG, Wierzbicki AS, Mikhailidis DP. Lipoprotein a: where are we now? Curr Opin Cardiol. 2009;24:351–357.

Waters DD, Brotons C, Chiang CW, et al. Coronary Heart Disease: Lipid Treatment Assessment Project 2. Circulation. 2009;120:28-34.

Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP, Feinleib M, McNamara PM, Kannel WB. Prevalence of coronary heart disease in the Framingham Offspring Study: role of lipoprotein cholesterols. Am J Cardiol 1980;46:649-54.

Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation. 1998;97:1837-1847.

World Health Organization. Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2010. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2010.

World Health Organization. Cardiovascular diseases. WHO Media Center fact sheet N317, 2011a. Available from www.who.int/mediacentre/factsheets. Accessed 25 February 2014.

World Health Organization. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2011b.

World Health Organization. World Health Statistics 2012. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2012.

World Health Organization, Kaplan W, Wirtz VJ, Mantel-Teeuwisse A, Stolk P, Duthey B, Laing R. Priority medicines for Europe and the world 2013 update. Geneva, Switzerland, WHO Press, 2013.

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004;364(9438):937-952.

Zaid A, Roubtsova A, Essalmani R, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): Hepatocyte-specific low-density lipoprotein receptor degradation and critical role in mouse liver regeneration. Hepatology. 2008;48:646-654.

Zetia® (ezetimibe) Prescribing Information. Merck Sharp & Dohme Corp, a subsidiary of Merck & Co, Inc, Whitehouse Station, New Jersey, US. 2013.

Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, et al. Discontinuation of statins in routine care settings. A cohort study. Ann Intern Med. 2013;158:526-534.

Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA, et al. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. Am J Hum Genet. 2006;79:514-523.