目次

2.6.7　毒性試験概要表 3

表一覧

表 2.6.7-1　毒性試験：一覧表 被験物質：evolocumab 3
表 2.6.7-2　トキシコキネティクス試験の一覧 被験物質：evolocumab 5
表 2.6.7-3　トキシコキネティクス試験成績 被験物質：evolocumab 6
表 2.6.7-4　毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧 被験物質：evolocumab....7
表 2.6.7-5　単回投与毒性試験 被験物質：evolocumab 8
表 2.6.7-6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 被験物質：evolocumab....8
表 2.6.7-7.A.　反復投与毒性試験：重要な試験 被験物質：evolocumab....9
表 2.6.7-7.B.　反復投与毒性試験：重要な試験 被験物質：evolocumab....12
表 2.6.7-7.C.　反復投与毒性試験：重要な試験 被験物質：evolocumab....15
表 2.6.7-7.D.　反復投与毒性試験：重要な試験 被験物質：evolocumab....18
表 2.6.7-7.E.　反復投与毒性試験：重要な試験 被験物質：evolocumab....22
表 2.6.7-8　*In vitro* 遺伝毒性試験 被験物質：evolocumab 27
表 2.6.7-9　*In vivo* 遺伝毒性試験 被験物質：evolocumab 27
表 2.6.7-10　がん原性試験 被験物質：evolocumab 28
表 2.6.7-11　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 被験物質：evolocumab....39
表 2.6.7-12　生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験—重要な試験— 被験物質：evolocumab....40
表 2.6.7-13　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験—重要な試験— 被験物質：evolocumab....42
表 2.6.7-14　生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験—重要な試験— 被験物質：evolocumab....43
表 2.6.7-15　新生児を用いた試験 被験物質：evolocumab 48
表 2.6.7-16　局所刺激性試験（*in vivo*） 被験物質：evolocumab....49
表 2.6.7-17　その他の毒性試験 被験物質：evolocumab 50

AUC 換算対照表

AUC (μg·hr/mL)	AUC (μg·day/mL)	AUC (μg·hr/mL)	AUC (μg·day/mL)
994	41.4	48500	2020
1090	45.4	52000	2170
1370	57.1	55000	2290
1680	70.0	58100	2420
4060	169	62300	2600
4380	183	64600	2690
4530	189	66500	2770
4600	192	66800	2780
4660	194	73200	3050
4700	196	76400	3180
4990	208	86900	3620
6500	271	110000	4580
6600	275	134000	5580
7710	321	137000	5710
8630	360	138000	5750
9300	388	150000	6250
9770	407	172000	7170
9850	410	195000	8130
10700	446	206000	8580
13100	546	208000	8670
14900	621	225000	9380
18400	767	229000	9540
18500	771	248000	10300
20500	854	266000	11100
22100	921	270000	11300
23100	963	317000	13200
25400	1060	331000	13800
25900	1080	646000	26900
27100	1130	833000	34700
38700	1610	1550000	64600
42800	1780	1730000	72100
44900	1870		

2.6.7　毒性試験概要表

表 2.6.7-1　毒性試験：一覧表
被験物質：evolocumab

試験の種別	動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg) [a]	GLP 適用	試験施設	Amgen 社試験番号 (CRO 試験番号)
反復投与毒性	ハムスター／ゴールデンシリアン	SC	QW、28 日間	0, 30, 100, 300	適	[redacted]、米国[redacted]	112699 (8215102)
反復投与毒性	ハムスター／ゴールデンシリアン	SC	QW、3 カ月	0, 100, 300	適	[redacted]、米国[redacted]	114375 (8239377)
反復投与毒性	サル／カニクイザル	SC	QW、6 週間	0, 3, 30, 300	適	[redacted]、米国[redacted]	110149 (FIA00516)
反復投与毒性	サル／カニクイザル	SC	QW、6 カ月	0, 3, 30, 300	適	[redacted]、米国[redacted]	110359 (8211681)
反復投与毒性	サル／カニクイザル	SC	evolocumab-Q2W、ロスバスタチン-1 日 1 回 3 カ月	evolocumab：0, 10, 100 ロスバスタチン：0, 5	適	[redacted]、米国[redacted]	112311 (8239272)
がん原性	ハムスター／ゴールデンシリアン	SC	Q2W- 雄：105 週間 雌：86 週間	0, 10, 30, 100	適	[redacted]、米国[redacted]	114976 (8247944)
受胎能及び初期胚発生	ハムスター／ゴールデンシリアン	SC	雄：Q2W (5 回投与) 雌：Q2W (2～3 回投与)	0, 10, 30, 100	適	[redacted]、米国[redacted]	114975 (20019941)

[a] 特段の記載がない限り

GLP＝医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令；IV＝静脈内；N/A＝該当なし；QW＝週に 1 回；Q2W＝2 週に 1 回；SC＝皮下

表 2.6.7-1　毒性試験：一覧表
被験物質：evolocumab（続き）

試験の種別	動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)[a]	GLP適用	試験施設	Amgen社試験番号（CRO試験番号）
胚・胎児発生 拡充型出生前及び出生後発生毒性	サル／カニクイザル	SC	妊娠20～22日に1回、その後出産までQ2W	0, 50	適	[redacted] 米国[redacted]	110370 (20014016)
局所刺激性	ハムスター／ゴールデンシリアン	SC	単回投与	140 mg/mL (1 mL 投与)	適	[redacted] 米国[redacted]	115815 (8265250)
局所刺激性	ウサギ／ニュージーランドホワイト	IV	単回投与	0、74.8 mg/mL (1 mL 投与)	適	[redacted] 米国[redacted]	110151 (7555-708)
その他の試験－組織交差反応性	凍結ゴールデンシリアンハムスター組織パネル	組織への添加	N/A	5, 20 µg/mL	適	[redacted] 米国[redacted]	112876 (IM1840)
その他の試験－組織交差反応性	凍結カニクイザル及びヒト組織パネル	組織への添加	N/A	5, 20 µg/mL	適	[redacted] 米国[redacted]	110148 (IM1719)

[a] 特段の記載がない限り。

GLP＝医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令；IV＝静脈内；N/A＝該当なし；QW＝週に1回；Q2W＝2週に1回；SC＝皮下

表 2.6.7-2　トキシコキネティクス試験の一覧
被験物質：evolocumab

試験の種別	試験系	投与方法	投与量(mg/kg)	GLP 適用	Amgen 社試験番号 (CRO 試験番号)
反復投与毒性	ハムスター／ゴールデンシリアン	SC	0, 30, 100, 300	適	112699 8215102
反復投与毒性	ハムスター／ゴールデンシリアン	SC	0, 100, 300	適	114375 8239377
反復投与毒性	サル／カニクイザル	SC	0, 3, 30, 300	適	110149 FIA00516
反復投与毒性	サル／カニクイザル	SC	0, 3, 30, 300	適	110359 8211681
反復投与毒性	サル／カニクイザル	SC	0, 10, 100	適	112311 8239272
がん原性	ハムスター／ゴールデンシリアン	SC	0, 10, 30, 100	適	114976 8247944
受胎能及び初期胚発生	ハムスター／ゴールデンシリアン	SC	0, 10, 30, 100 (高用量のみ)	適	114975 20019941
胚・胎児発生 拡充型出生前及び出生後発生毒性	サル／カニクイザル	SC	0, 50	適	110370 20014016

GLP＝医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令；IV＝静脈内；SC＝皮下

表 2.6.7-3　トキシコキネティクス試験成績
被験物質：evolocumab

投与量(mg/kg)	トキシコキネティクス／薬物動態学的パラメーター平均値（標準偏差）					
	AUC_{0-t} (μg•hr/mL)		C_{max} (μg/mL)		AUC_{0-t} (mg•hr/mL)	C_{max} (μg/mL)
	ハムスター	サル	ハムスター	サル	ヒト[a]	ヒト[a]
2.3	NA	NA	NA	NA	9.3	23.7
3	NA	13100 (6600)[b]	NA	88.7 (41.2)[b]	NA	NA
7	NA	NA	NA	NA	23.1	62.9
10	9770[c]	20500 (4990)[d]	59.5[c]	148 (29.8)[d]	NA	NA
30	44900[c]	270000 (55000)[b]	247[c]	1830 (489)[b]	NA	NA
50	NA	3500 (789)[e]	NA	598 (136)[e]	NA	NA
100	172000[c]	248000 (52000)[d]	984[c]	1740 (402)[d]	NA	NA
300	266000 (66500)[f]	1730000 (317000)[b]	2080 (429)[f]	11700 (1960)[b]	NA	NA

ページ 1/1

[a] ヒトにおける 2.3 mg/kg 及び 7 mg/kg の用量は、それぞれ 140 mg 及び 420 mg に相当し、投与は 140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W であった。出典：20101154 試験。

[b] 110359 試験、カニクイザルにおける 6 カ月間 SC 投与

[c] 114976 試験、ハムスターにおける SC 投与がん原性

[d] 112311 試験、カニクイザルにおける 3 カ月間 SC 投与、ロスバスタチンとの併用

[e] 110370 試験、拡充型出生前及び出生後発生毒性、カニクイザルにおける SC 投与で、AUC_t は μg•day/mL で報告された。

[f] 114375 試験、ハムスターにおける 3 カ月間 SC 投与

AUC_{0-t} ＝投与後 0 時間から定量可能な採血ポイントまでの血中濃度－時間曲線下面積；C_{max}＝最高血中濃度；NA＝該当なし；Q2W＝2 週に 1 回；Q4W＝4 週に 1 回；SC＝皮下

表 2.6.7-4　毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧
被験物質：evolocumab

バッチ番号	純度(%)[a]	プラセボ ロット番号	Amgen 社 試験番号	試験の種別
[redacted]	98.9	[redacted]	112699, 110149, 110359 110151	反復投与－ハムスター 反復投与－サル 反復投与－サル 局所刺激性－ウサギ
[redacted]	98.9	[redacted]	114375	反復投与－ハムスター
[redacted]	98.9	[redacted]	110359	反復投与－サル
[redacted]	98.8	[redacted]	112311	反復併用投与－サル
[redacted]（Alexa Fluor 488-evolocumab、ロット [redacted] の evolocumab 由来）	>95 [b]	[redacted]（Alexa Fluor 488-抗 KLH）	112876 110148	組織交差反応性－ハムスター 組織交差反応性－サル及びヒト
[redacted]	98.4	なし	115815	局所刺激性－ハムスター
[redacted]	98.9	[redacted]	114975 114976	受胎能及び初期胚発生－ハムスター がん原性－ハムスター
[redacted]	98.8	[redacted]	110370	拡充型出生前及び出生後発生毒性－サル
[redacted]	98.8	[redacted], [redacted]	114976	がん原性－ハムスター

[a] サイズ排除高速液体クロマトグラフィーにより測定した純度

[b] ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動により測定した純度

KLH＝キーホールリンペットヘモシアニン；NA＝該当なし

表 2.6.7-5　単回投与毒性試験
被験物質：evolocumab

evolocumab を使用した単回投与毒性試験は実施しなかった。

表 2.6.7-6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験
被験物質：evolocumab

evolocumab を使用した重要な試験以外の反復投与毒性試験は実施しなかった。

表 2.6.7-7.A. 反復投与毒性試験：重要な試験
被験物質：evolocumab

反復投与毒性 動物種／系統：ハムスター／ゴールデンシリアン 投与開始時週齢：9.7～10.6 週 投与開始日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 特記事項：なし 無毒性量：300 mg/kg	報告書標題：ハムスターにおける evolocumab の皮下投与による 16 週間休薬期間を含む 28 日間反復投与毒性試験 投与期間：QW、28 日間 休薬期間：16 週間 投与方法：皮下注射 溶媒／製剤：A52SuT プラセボ：10 mmol/L 酢酸ナトリウム、9.0%ショ糖、0.004%ポリソルベート 20、pH 5.2	試験物質：evolocumab Amgen 社試験番号：112699 [redacted] 社試験番号：8215102 GLP 適用：適

投与量(mg/kg)	0		0		30		100		300	
動物数 [a]	雄：30	雌：30	雄：30	雌：30	雄：30	雌：30	雄：30	雌：30	雄：30	雌：30
トキシコキネティクス（平均値）										
AUC_{0-t} (µg•hr/mL)										
投与 1 日			BQL			25400		86900		225000
投与 22 日			BQL			38700		134000		331000
C_{max} (µg/mL)										
投与 1 日			BQL			202		702		1890
投与 22 日			BQL			305		1010		2630
抗 evolocumab 抗体 （例数）	0		0		0		0		0	
死亡又は瀕死 [b]	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0

[a] 追加で 8 匹／性／群（対照には合計 8 匹／性／群）に同様の方法で投与し、トキシコキネティクス評価に用いた。

[b] 死亡は evolocumab との関連はなく、すべて偶発的で採血処置に関連すると考えられた。

[c] 投与期間終了時

AUC_{0-t}＝投与後 0 時間から定量可能な最終採血ポイントまでの血中濃度－時間曲線下面積；BQL＝定量限界未満；C_{max}＝最高血中濃度；QW＝週に 1 回；-＝特記すべき所見なし。* $p \leq 0.05$　対照群の両方あるいはいずれか片方との比較

表 2.6.7-7.A. 反復投与毒性試験：重要な試験
被験物質：evolocumab（続き）

反復投与毒性										Amgen 社試験番号：112699
投与量(mg/kg)	0		0		30		100		300	
動物数 [a]	雄：30	雌：30	雄：30	雌：30	雄：30	雌：30	雄：30	雌：30	雄：30	雌：30
特記すべき所見										
体重	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
臨床症状	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学検査 [c]										
コレステロール(mg/dL)										
総コレステロール	157	160	157	168	93*	79*	93*	80*	92*	81*
低比重リポ蛋白	36	48	37	51	15*	16*	16*	16*	17*	16*
高比重リポ蛋白	105	108	105	114	64*	55*	63*	55*	62*	55*
アルカリホスファターゼ(U/L)	98	125	97	124	111*	137	109*	133	110*	129
総タンパク(g/dL)	5.9	6.3	6.1	6.1	5.8*	6.0	6.0	6.1	6.2*	6.3
グロブリン(g/dL)	2.7	3.2	2.8	3.0	2.6*	2.9*	2.8*	3.0	3.0*	3.2*
臓器重量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
肉眼的病理検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

[a] 追加で 8 匹／性／群（対照には合計 8 匹／性／群）に同様の方法で投与し、トキシコキネティクス評価に用いた。

[b] 死亡は evolocumab との関連はなく、すべて偶発的で採血処置に関連すると考えられた。

[c] 投与期間終了時

$AUC_{0\text{-}t}$＝投与後 0 時間から定量可能な最終採血ポイントまでの血中濃度－時間曲線下面積；BQL＝定量限界未満；C_{max}＝最高血中濃度；QW＝週に 1 回；-＝特記すべき所見なし。* $p \leq 0.05$　対照群の両方あるいはいずれか片方との比較

表 2.6.7-7.A. 反復投与毒性試験：重要な試験
被験物質：evolocumab（続き）

反復投与毒性										Amgen 社試験番号：112699
投与量(mg/kg)	0		0		30		100		300	
動物数 [a]	雄：30	雌：30	雄：30	雌：30	雄：30	雌：30	雄：30	雌：30	雄：30	雌：30
休薬検査										
評価数	14	14	14	14	14	14	14	15	15	15
特記すべき所見	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

[a] 追加で 8 匹／性／群（対照には合計 8 匹／性／群）に同様の方法で投与し、トキシコキネティクス評価に用いた。

[b] 死亡は evolocumab との関連はなく、すべて偶発的で採血処置に関連すると考えられた。

[c] 投与期間終了時

$AUC_{0\text{-}t}$＝投与後 0 時間から定量可能な最終採血ポイントまでの血中濃度－時間曲線下面積；BQL＝定量限界未満；C_{max}＝最高血中濃度；QW＝週に 1 回；-＝特記すべき所見なし。* $p \leq 0.05$　対照群の両方あるいはいずれか片方との比較

表 2.6.7-7.B. 反復投与毒性試験：重要な試験
被験物質：evolocumab

反復投与毒性 動物種／系統：ハムスター／ゴールデンシリアン 投与開始時日齢：72 日 投与開始日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 特記事項：なし 無毒性量：300 mg/kg	報告書標題：ハムスターにおける evolocumab の皮下投与による 3 カ月間反復投与薬理試験 投与期間：QW、3 カ月 休薬期間：なし 投与方法：皮下注射 溶媒／製剤：A52SuT プラセボ：10 mmol/L 酢酸ナトリウム、9.0%ショ糖、0.004%ポリソルベート 20、pH 5.2			試験物質：evolocumab Amgen 社試験番号：114375 [redacted]社試験番号：8239377 GLP 適用：適		
投与量(mg/kg)	0		100		300	
動物数[a]	雄：6	雌：6	雄：6	雌：6	雄：6	雌：6
トキシコキネティクス：平均値（SD）						
AUC_{last} (µg•hr/mL)						
投与 1 日	BQL		66800 (18400)		208000 (42800)	
投与 85 日	BQL		138000 (27100)		266000 (66500)	
C_{max} (µg/mL)						
投与 1 日	BQL		434 (228)		1610 (289)	
投与 85 日	BQL		993 (203)		2080 (429)	

[a]追加で 4 匹／性／群に同様の方法で投与し、トキシコキネティクス評価に用いた。

[b]死亡は evolocumab との関連はなく、すべて偶発的で採血処置に関連すると考えられた。

AUC_{last}＝投与後 0 時間から定量可能な最終採血ポイントまでの血中濃度－時間曲線下面積；BQL＝定量限界未満；C_{max}＝最高血中濃度；QW＝週に 1 回；SD＝標準偏差；-＝特記すべき所見なし。*p<0.05

表 2.6.7-7.B. 反復投与毒性試験：重要な試験
被験物質：evolocumab（続き）

反復投与毒性						Amgen 社試験番号：114375
投与量(mg/kg)	0		100		300	
動物数	雄：6	雌：6	雄：6	雌：6	雄：6	雌：6
死亡又は瀕死 [b]	0	0	0	1	1	0
体重	-	-	-	-	-	-
摂餌量	-	-	-	-	-	-
臨床症状	-	-	-	-	-	-
血液検査	-	-	-	-	-	-
凝固検査	-	-	-	-	-	-
血液生化学検査						
コレステロール(mg/dL)						
総コレステロール						
投与 29 日	174	184	105*	85*	104*	107*
投与 57 日	164	191	97*	90*	105*	98*
投与 92 日	121	174	75*	88*	77*	89*

ページ 2/3

[a] 追加で 4 匹／性／群に同様の方法で投与し、トキシコキネティクス評価に用いた。

[b] 死亡は evolocumab との関連はなく、すべて偶発的で採血処置に関連すると考えられた。

AUC_{last}＝投与後 0 時間から定量可能な最終採血ポイントまでの血中濃度－時間曲線下面積；BQL＝定量限界未満；C_{max}＝最高血中濃度；QW＝週に 1 回；SD＝標準偏差；-＝特記すべき所見なし。*$p<0.05$

表 2.6.7-7.B. 反復投与毒性試験：重要な試験
被験物質：evolocumab（続き）

反復投与毒性						Amgen 社試験番号：114375
投与量(mg/kg)	0		100		300	
動物数	雄：6	雌：6	雄：6	雌：6	雄：6	雌：6
血液生化学検査（続き）						
コレステロール(mg/dL)						
低比重リポ蛋白						
投与 29 日	35	50	19*	15*	20*	17*
投与 57 日	40	58	18*	22*	21*	17*
投与 92 日	25	45	14*	15*	12*	14*
高比重リポ蛋白						
投与 29 日	116	118	66*	56*	69*	58*
投与 57 日	101	124	62*	62*	68*	66*
投与 92 日	84	130	54*	65*	56*	65*
臓器重量	-	-	-	-	-	-
肉眼的病理検査	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	-	-	-	-	-

[a]追加で 4 匹／性／群に同様の方法で投与し、トキシコキネティクス評価に用いた。

[b]死亡は evolocumab との関連はなく、すべて偶発的で採血処置に関連すると考えられた。

AUC_{last}＝投与後 0 時間から定量可能な最終採血ポイントまでの血中濃度－時間曲線下面積；BQL＝定量限界未満；C_{max}＝最高血中濃度；QW＝週に 1 回；SD＝標準偏差；-＝特記すべき所見なし。*p<0.05

表 2.6.7-7.C. 反復投与毒性試験：重要な試験
被験物質：evolocumab

反復投与毒性 動物種／系統：サル／カニクイザル 投与開始時年齢：2.5～4.5 歳 投与開始日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 特記事項：なし 無毒性量：300 mg/kg	報告書標題：カニクイザルにおける evolocumab の皮下投与による 21 週間の休薬期間を含む 6 週間反復投与毒性試験 投与期間：QW、6 週間 休薬期間：21 週間 投与方法：皮下注射 溶媒／製剤：A52SuT プラセボ：10 mmol/L 酢酸ナトリウム、9.0%ショ糖、0.004%ポリソルベート 20、pH 5.2				試験物質：evolocumab Amgen 社試験番号：110149 CRO 試験番号：FIA00516 GLP 適用：適			
投与量(mg/kg)	0		3		30		300	
動物数	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
トキシコキネティクス：平均値（SD）								
$AUC_{0\text{-}168}$ (μg•hr/mL)								
投与 1 日	BQL		4660 (1370)		58100 (9850)		833000 (73200)	
投与 36 日	BQL		8630 (4060)		206000 (110000)		1550000 (150000)	
C_{max}(μg/mL)								
投与 1 日	BQL		46.6 (3.6)		451 (107)		5900 (364)	
投与 36 日	BQL		65.3 (17.8)		1370 (830)		9940 (1080)	
抗 evolocumab 抗体（例数）	0		0		1		2	
抗 evolocumab 中和抗体（例数）	0		0		0		1	

[a]投与 30 日（300 mg/kg）及び 182 日（対照群）に安楽死した。いずれの個体でも腸疾患及びリンパ球枯渇が認められ、evolocumab 投与との関連はなかった。

$AUC_{0\text{-}168}$ ＝投与後 0 時間から投与後 168 時間までの血中濃度－時間曲線下面積；BQL＝定量限界未満；C_{max}＝最高血中濃度；QW＝週に 1 回；SD＝標準偏差；-＝特記すべき所見なし。*p<0.05

表 2.6.7-7.C. 反復投与毒性試験：重要な試験
被験物質：evolocumab（続き）

反復投与毒性							Amgen 社試験番号：110149	
投与量(mg/kg)	0		3		30		300	
動物数	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
特記すべき所見								
死亡又は瀕死[a]	1	0	0	0	0	0	1	0
体重	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-
臨床症状	-	-	-	-	-	-	-	-
身体的診察	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液検査	-	-	-	-	-	-	-	-
凝固検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学検査								
コレステロール(mg/dL)								
総コレステロール								
投与 8 日	126	141	74*	80*	70*	63*	82*	83*
投与 43 日	137	142	77*	83*	69*	67*	75*	90*

ページ 2/3

[a]投与 30 日（300 mg/kg）及び 182 日（対照群）に安楽死した。いずれの個体でも腸疾患及びリンパ球枯渇が認められ、evolocumab 投与との関連はなかった。

$AUC_{0\text{-}168}$ ＝投与後 0 時間から投与後 168 時間までの血中濃度－時間曲線下面積；BQL＝定量限界未満；C_{max}＝最高血中濃度；QW＝週に 1 回；SD＝標準偏差；-＝特記すべき所見なし。*p<0.05

表 2.6.7-7.C. 反復投与毒性試験：重要な試験
被験物質：evolocumab（続き）

反復投与毒性							Amgen 社試験番号：110149	
投与量(mg/kg)	0		3		30		300	
動物数	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
血液生化学検査（続き）								
コレステロール(mg/dL)								
低比重リポ蛋白								
投与 2 日	42	44	22*	23*	18*	19*	21*	22*
投与 43 日	45	57	13*	17*	10*	11*	13*	9*
高比重リポ蛋白								
投与 2 日	72	74	54	58	55	50	63	68
投与 43 日	72	75	56	54*	49	49*	56	67
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血清アルドラーゼ(U/L)	-	-	-	-	-	-	-	-
臓器重量	-	-	-	-	-	-	-	-
肉眼的病理検査	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
休薬検査								
評価数	1[a]	2	2	2	2	2	2	2
特記すべき所見	-	-	-	-	-	-	-	-

[a]投与 30 日（300 mg/kg）及び 182 日（対照群）に安楽死した。いずれの個体でも腸疾患及びリンパ球枯渇が認められ、evolocumab 投与との関連はなかった。

$AUC_{0\text{-}168}$ ＝投与後 0 時間から投与後 168 時間までの血中濃度－時間曲線下面積；BQL＝定量限界未満；C_{max}＝最高血中濃度；QW＝週に 1 回；SD＝標準偏差；-＝特記すべき所見なし。*$p<0.05$

表 2.6.7-7.D. 反復投与毒性試験：重要な試験
被験物質：evolocumab

反復投与毒性	報告書標題：カニクイザルにおける evolocumab の皮下投与による 25 週間休薬期間を含む 6 カ月間反復投与毒性試験	試験物質：evolocumab
動物種／系統：サル／カニクイザル	投与期間：QW、6 カ月	Amgen 社試験番号：110359
投与開始時年齢：4～6 歳	休薬期間：25 週間	[redacted] 社試験番号 ：8211681
投与開始日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	投与方法：皮下注射	
	溶媒／製剤：A52SuT プラセボ：10 mmol/L 酢酸ナトリウム、9%ショ糖、0.004%ポリソルベート 20、pH 5.2	GLP 適用：適
特記事項：免疫毒性検査（T 依存性抗体産生及びリンパ球フェノタイプ検査）；生殖／受胎能評価（雌雄生殖器重量、病理組織学的検査、月経周期、精子の運動性／数／形態）		
無毒性量：300 mg/kg		

投与量(mg/kg)	0		3		30		300	
動物数	雄：6	雌：6	雄：6	雌：6	雄：6	雌：6	雄：6	雌：6
トキシコキネティクス：全個体平均値（SD）								
AUC_{168} (µg•hr/mL)								
投与 1 日	BQL		4530 (1090)		64600 (7710)		646000 (62300)	
投与 176 日 [a]	BQL		13100 (6600)		270000 (55000)		1730000 (317000)	
C_{max} (µg/mL)								
投与 1 日	BQL		37.4 (6.71)		481 (48.3)		4950 (1030)	
投与 176 日 [a]	BQL		88.7 (41.2)		1830 (489)		11700 (1960)	

[a] 3 mg/kg 投与群の 1 例が投与 176 日に抗体陽性で血清中薬物濃度が BQL となったため、投与 176 日の AUC 及び C_{max} 値の算出には含めなかった。

$AUC_{0\text{-}168}$ ＝投与後 0 時間から投与後 168 時間までの血中濃度－時間曲線下面積；BQL＝定量限界未満；C_{max}＝最高血中濃度；GLP＝医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令；QW＝週に 1 回；SD＝標準偏差；-=特記すべき所見なし

表 2.6.7-7.D. 反復投与毒性試験：重要な試験
被験物質：evolocumab（続き）

反復投与毒性								Amgen 社試験番号：110359
投与量(mg/kg)	0		3		30		300	
動物数	雄：6	雌：6	雄：6	雌：6	雄：6	雌：6	雄：6	雌：6
トキシコキネティクス：抗 evolocumab 抗体陽性の個体を除いた平均値（SD）								
AUC_{168} (μg•hr/mL)								
投与 1 日	BQL		4380 (994)		64600 (7710)		646000 (62300)	
投与 176 日 [a]	BQL		13100 (6600)		270000 (55000)		1730000 (317000)	
C_{max} (μg/mL)								
投与 1 日	BQL		36.5 (6.21)		481 (48.3)		4950 (1030)	
投与 176 日 [a]	BQL		88.7 (41.2)		1830 (489)		11700 (1960)	
抗 evolocumab 抗体（例数）	0		1		1		0	
抗 evolocumab 中和抗体（例数）	0		1		1		0	
特記すべき所見								
死亡又は瀕死	0	0	0	0	0	0	0	0
体重	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-
臨床症状	-	-	-	-	-	-	-	-

[a] 3 mg/kg 投与群の 1 例が投与 176 日に抗体陽性で血清中薬物濃度が BQL となったため、投与 176 日の AUC 及び C_{max} 値の算出には含めなかった。

$AUC_{0\text{-}168}$ ＝投与後 0 時間から投与後 168 時間までの血中濃度－時間曲線下面積；BQL＝定量限界未満；C_{max}＝最高血中濃度；GLP＝医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令；QW＝週に 1 回；SD＝標準偏差；-=特記すべき所見なし

表 2.6.7-7.D. 反復投与毒性試験：重要な試験
被験物質：evolocumab（続き）

反復投与毒性							Amgen 社試験番号：110359	
投与量(mg/kg)	0		3		30		300	
動物数	雄：6	雌：6	雄：6	雌：6	雄：6	雌：6	雄：6	雌：6
月経周期	-	-	-	-	-	-	-	-
雄の生殖能評価	-	-	-	-	-	-	-	-
身体的診察／バイタルサイン	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図	-	-	-	-	-	-	-	-
免疫毒性検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液検査	-	-	-	-	-	-	-	-
凝固検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学検査								
コレステロール(mg/dL)								
総コレステロール								
投与 29 日	137	156	91	83	86	86	77	82
投与 183 日	115	151	90	83	77	94	71	90
低比重リポ蛋白								
投与 29 日	63	73	20	11	13	10	11	18
投与 183 日	47	63	21	10	12	10	10	19

ページ 3/4

[a] 3 mg/kg 投与群の 1 例が投与 176 日に抗体陽性で血清中薬物濃度が BQL となったため、投与 176 日の AUC 及び C_{max} 値の算出には含めなかった。

$AUC_{0\text{-}168}$ ＝投与後 0 時間から投与後 168 時間までの血中濃度－時間曲線下面積；BQL＝定量限界未満；C_{max}＝最高血中濃度；GLP＝医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令；QW＝週に 1 回；SD＝標準偏差；-=特記すべき所見なし

表 2.6.7-7.D. 反復投与毒性試験：重要な試験
被験物質：evolocumab（続き）

反復投与毒性							Amgen 社試験番号：110359	
投与量(mg/kg)	0		3		30		300	
動物数	雄：6	雌：6	雄：6	雌：6	雄：6	雌：6	雄：6	雌：6
トリグリセリド								
投与 29 日	52	57	33	34	26	44	40	51
投与 182 日	41	54	30	32	28	32	27	43
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
評価数	4	4	4	4	4	4	4	4
臓器重量	-	-	-	-	-	-	-	-
肉眼的病理検査	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
休薬検査								
評価数	2	2	2	2	2	2	2	2
特記すべき所見	-	-	-	-	-	-	-	-

ページ 4/4

[a] 3 mg/kg 投与群の 1 例が投与 176 日に抗体陽性で血清中薬物濃度が BQL となったため、投与 176 日の AUC 及び C_{max} 値の算出には含めなかった。

$AUC_{0\text{-}168}$ ＝投与後 0 時間から投与後 168 時間までの血中濃度－時間曲線下面積；BQL＝定量限界未満；C_{max} ＝最高血中濃度；GLP＝医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令；QW＝週に 1 回；SD＝標準偏差；-=特記すべき所見なし

表 2.6.7-7.E. 反復投与毒性試験：重要な試験
被験物質：evolocumab

反復投与毒性	報告書標題：カニクイザルにおける evolocumab 及びロスバスタチンの 4 カ月間休薬期間を含む 3 カ月間併用反復投与毒性試験	試験物質：evolocumab 及びロスバスタチン
動物種／系統：サル／カニクイザル	投与期間：evolocumab－Q2W で 3 カ月 ロスバスタチン－1 日 1 回で 3 カ月	Amgen 社試験番号：112311
投与開始時年齢：4.6～6.2 歳 投与開始日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	休薬期間：4 カ月 投与方法：evolocumab：皮下注射 ロスバスタチン：カプセルにて強制経口投与	CRO 試験番号：8239272
	溶媒／製剤： evolocumab－A52SuT プラセボ：10 mmol/L 酢酸ナトリウム、9.0%ショ糖、0.004%ポリソルベート 20、pH 5.2。ロスバスタチン：ゼラチンカプセル	GLP 適用：適
特記事項：免疫毒性検査（T 依存性抗体産生、リンパ球フェノタイプ、ナチュラルキラー細胞分析） 無毒性量：evolocumab 100 mg/kg／ロスバスタチン 5 mg/kg		

投与量：evolocumab (mg/kg Q2W)；ロスバスタチン (mg/kg/日)	0		ロスバスタチン：5		evolocumab：10 ロスバスタチン：5		evolocumab：100 ロスバスタチン：5	
動物数	雄：5	雌：5	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：5	雌：5
evolocumab のトキシコキネティクス：全個体平均値（SD）								
AUC_t (μg•hr/mL)								
投与 1 日	BQL		NA		14900 (1680)		137000 (18500)	
投与 85 日	BQL		NA		20500 (4990)		229000 (76400)	
C_{max} (μg/mL)								
投与 1 日	BQL		NA		116 (14.2)		1060 (173)	
投与 85 日	BQL		NA		148 (29.8)		1620 (544)	

[a] 投与 1 日にロスバスタチンを誤投与された被験動物を除外したため、投与 1 日のロスバスタチン単剤投与群は 2 匹、10 mg/kg evolocumab／5 mg/kg ロスバスタチン併用投与群は 5 匹、100 mg/kg evolocumab／5 mg/kg ロスバスタチン併用投与群は 9 匹となった。

[b] 対照動物は投与前に抗体陽性であった。残りの個体は投与期間中に抗体陽性となった。

AUC_t＝投与後 0 時間から定量可能な最終採血ポイントまでの血中濃度－時間曲線下面積；BQL＝定量限界未満；C_{max}＝最高血中濃度；GLP＝医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令；NA＝該当なし；Q2W＝2 週に 1 回；SD＝標準偏差；-＝特記すべき所見なし。* $p<0.05$　Dunnett 検定

表 2.6.7-7.E. 反復投与毒性試験：重要な試験
被験物質：evolocumab（続き）

反復投与毒性							Amgen 社試験番号：112311	
投与量：evolocumab (mg/kg Q2W)；ロスバスタチン (mg/kg/日)	0		ロスバスタチン：5		evolocumab：10 ロスバスタチン：5		evolocumab：100 ロスバスタチン：5	
動物数	雄：5	雌：5	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：5	雌：5
evolocumab のトキシコキネティクス：中和抗体陽性の個体を除いた平均値（SD）								
AUC_t (μg•hr/mL)								
投与 1 日	BQL		NA		14900 (1680)		137000 (18500)	
投与 85 日	BQL		NA		20500 (4990)		248000 (52000)	
C_{max} (μg/mL)								
投与 1 日	BQL		NA		116 (14.2)		1060 (173)	
投与 85 日	BQL		NA		148 (29.8)		1740 (402)	
ロスバスタチンのトキシコキネティクス：全個体平均値（SD）[a]								
AUC_t (ng•hr/mL)								
投与 1 日	BQL		145(NA)		159 (51.6)		210 (77.3)	
投与 85 日	BQL		155 (64.2)		177 (68.3)		184 (59.5)	
C_{max} (ng/mL)								
投与 1 日	BQL		13.4(NA)		13.8 (5.98)		23.2 (12.3)	
投与 85 日	BQL		12.4 (6.07)		17.6 (14.9)		15.7 (7.06)	

ページ 2/5

[a] 投与 1 日にロスバスタチンを誤投与された被験動物を除外したため、投与 1 日のロスバスタチン単剤投与群は 2 匹、10 mg/kg evolocumab／5 mg/kg ロスバスタチン併用投与群は 5 匹、100 mg/kg evolocumab／5 mg/kg ロスバスタチン併用投与群は 9 匹となった。

[b] 対照動物は投与前に抗体陽性であった。残りの個体は投与期間中に抗体陽性となった。

AUC_t＝投与後 0 時間から定量可能な最終採血ポイントまでの血中濃度－時間曲線下面積；BQL＝定量限界未満；C_{max}＝最高血中濃度；GLP＝医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令；NA＝該当なし；Q2W＝2 週に 1 回；SD＝標準偏差；-＝特記すべき所見なし。* $p<0.05$　Dunnett 検定

表 2.6.7-7.E. 反復投与毒性試験：重要な試験
被験物質：evolocumab（続き）

反復投与毒性								Amgen 社試験番号：112311
投与量：evolocumab (mg/kg Q2W)；ロスバスタチン (mg/kg/日)	0		ロスバスタチン：5		evolocumab：10 ロスバスタチン：5		evolocumab：100 ロスバスタチン：5	
動物数	雄：5	雌：5	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：5	雌：5
抗 evolocumab 抗体（例数）[b]	1		0		1		1	
抗 evolocumab 中和抗体（例数）[b]	0		0		0		1	
特記すべき所見								
死亡又は瀕死	0	0	0	0	0	0	0	0
体重	-	-	-	-	-	-	-	-
身体的診察／バイタルサイン	-	-	-	-	-	-	-	-
臨床症状	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-
バイタルサイン	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液検査	-	-	-	-	-	-	-	-
凝固検査	-	-	-	-	-	-	-	-

ページ 3/5

[a] 投与 1 日にロスバスタチンを誤投与された被験動物を除外したため、投与 1 日のロスバスタチン単剤投与群は 2 匹、10 mg/kg evolocumab／5 mg/kg ロスバスタチン併用投与群は 5 匹、100 mg/kg evolocumab／5 mg/kg ロスバスタチン併用投与群は 9 匹となった。

[b] 対照動物は投与前に抗体陽性であった。残りの個体は投与期間中に抗体陽性となった。

AUC_t＝投与後 0 時間から定量可能な最終採血ポイントまでの血中濃度－時間曲線下面積；BQL＝定量限界未満；C_{max}＝最高血中濃度；GLP＝医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令；NA＝該当なし；Q2W＝2 週に 1 回；SD＝標準偏差；-＝特記すべき所見なし。* $p<0.05$　Dunnett 検定

表 2.6.7-7.E. 反復投与毒性試験：重要な試験
被験物質：evolocumab（続き）

反復投与毒性							Amgen 社試験番号：112311	
投与量：evolocumab (mg/kg Q2W)；ロスバスタチン (mg/kg/日)	0		ロスバスタチン：5		evolocumab：10 ロスバスタチン：5		evolocumab：100 ロスバスタチン：5	
動物数	雄：5	雌：5	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：5	雌：5
血液生化学検査								
コレステロール(mg/dL)								
総コレステロール								
投与 15 日	137	145	118	166	102	154	122	145
試験投与 92 日	125	142	113	158	50*	102	61*	79*
低比重リポ蛋白								
投与 15 日	56	69	54	97	48	86	61	81
投与 92 日	47	67	53	86	7*	18*	7*	13*
高比重リポ蛋白								
投与 15 日	93	80	76	76	63	85	72	78
投与 92 日	80	69	62	67	43	75	51	64
トリグリセリド								
投与 15 日	38	46	24	60	26	36	41	46
投与 92 日	31	48	40	56	21	43	28	29*

ページ 4/5

[a] 投与 1 日にロスバスタチンを誤投与された被験動物を除外したため、投与 1 日のロスバスタチン単剤投与群は 2 匹、10 mg/kg evolocumab／5 mg/kg ロスバスタチン併用投与群は 5 匹、100 mg/kg evolocumab／5 mg/kg ロスバスタチン併用投与群は 9 匹となった。

[b] 対照動物は投与前に抗体陽性であった。残りの個体は投与期間中に抗体陽性となった。

AUC_t＝投与後 0 時間から定量可能な最終採血ポイントまでの血中濃度－時間曲線下面積；BQL＝定量限界未満；C_{max}＝最高血中濃度；GLP＝医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令；NA＝該当なし；Q2W＝2 週に 1 回；SD＝標準偏差；-＝特記すべき所見なし。* $p<0.05$　Dunnett 検定

表 2.6.7-7.E. 反復投与毒性試験：重要な試験
被験物質：evolocumab（続き）

反復投与毒性							Amgen 社試験番号：112311	
投与量：evolocumab (mg/kg Q2W)；ロスバスタチン (mg/kg/日)	0		ロスバスタチン：5		evolocumab：10 ロスバスタチン：5		evolocumab：100 ロスバスタチン：5	
動物数	雄：5	雌：5	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：5	雌：5
免疫毒性検査	-	-	-	-	-	-	-	-
臓器重量	-	-	-	-	-	-	-	-
肉眼的病理検査	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
休薬検査								
評価数	2	2	0	0	0	0	2	2
特記すべき所見	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-

[a] 投与 1 日にロスバスタチンを誤投与された被験動物を除外したため、投与 1 日のロスバスタチン単剤投与群は 2 匹、10 mg/kg evolocumab／5 mg/kg ロスバスタチン併用投与群は 5 匹、100 mg/kg evolocumab／5 mg/kg ロスバスタチン併用投与群は 9 匹となった。

[b] 対照動物は投与前に抗体陽性であった。残りの個体は投与期間中に抗体陽性となった。

AUC_t＝投与後 0 時間から定量可能な最終採血ポイントまでの血中濃度－時間曲線下面積；BQL＝定量限界未満；C_{max}＝最高血中濃度；GLP＝医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令；NA＝該当なし；Q2W＝2 週に 1 回；SD＝標準偏差；-＝特記すべき所見なし。* $p<0.05$　Dunnett 検定

表 2.6.7-8　*In vitro* 遺伝毒性試験
被験物質：evolocumab

evolocumab を使用した *In vitro* 遺伝毒性試験は実施しなかった。

表 2.6.7-9　*In vivo* 遺伝毒性試験
被験物質：evolocumab

evolocumab を使用した *In vivo* 遺伝毒性試験は実施しなかった。

表 2.6.7-10　がん原性試験
被験物質：evolocumab

がん原性	報告書標題：ハムスターにおける evolocumab の皮下投与による生涯投与試験	試験物質：evolocumab
動物種／系統：ハムスター／ゴールデンシリアン	投与期間：Q2W、雄：105 週間；雌：86 週間	Amgen 社試験番号：114976
投与開始時週齢：5～7 週	投与方法：皮下注射	[redacted] 社試験番号：8247944
投与開始日：雄：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 雌：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	溶媒／製剤：A52SuT プラセボ：10 mmol/L 酢酸ナトリウム、9.0%(w/v)ショ糖、0.004%(w/v)ポリソルベート 20、pH 5.2	
	対照の治療：A52SuT プラセボのみ	GLP 適用：適
高用量の選択根拠：最大の薬理効果（低比重リポ蛋白コレステロールの低下）及び予想最大臨床曝露量の約 10 倍の曝露量が得られる。		
特記事項：薬力学的バイオマーカー（低比重リポ蛋白コレステロール）測定		

投与量(mg/kg)	0		10		30		100	
投与開始時の動物数 [a]	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
トキシコキネティクス：平均値								
AUC_{last} (μg·hr/mL)								
5 週	BQL		10700		48500		195000	
27 週	BQL		9770		44900		172000	
C_{max} (μg/mL)								
5 週	BQL		75.7		280		982	
27 週	BQL		59.5		247		984	

すべての脚注は本表の最終ページに記載

表 2.6.7-10　がん原性試験
被験物質：evolocumab（続き）

がん原性								Amgen 社試験番号：114976
投与量(mg/kg)	0		10		30		100	
投与開始時の動物数 [a]	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
特記すべき所見								
死亡又は瀕死数 [b]	32	40	30	36	31	41	36	42
最終安楽死時の動物数 [c]	28	20	30	24	29	19	24	18
生存率(%)	47	33	50	40	48	32	40	30
体重	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-
臨床症状	-	-	-	-	-	-	-	-
薬力学的バイオマーカー								
低比重リポ蛋白コレステロール (mg/dL) [d]								
投与 29 日	45	69	18	43	13	36	19	22
投与 141 日	31	48	9	25	8	18	10	15
投与 183 日	31	43	7	29	4	13	7	16
投与 253 日	25	45	13	34	6	21	7	17
投与 365 日	23	35	< 9	38	7	14	< 5	23
投与 491 日	36	39	14	28	16	38	6	12
投与 601 日	NA	30	NA	29	NA	19	NA	18
投与 617 日	26	NA	< 13	NA	5	NA	< 5	NA
投与 729 日	21	NA	< 12	NA	9	NA	< 3	NA

すべての脚注は本表の最終ページに記載

表 2.6.7-10　がん原性試験
被験物質：evolocumab（続き）

がん原性								Amgen 社試験番号：114976
投与量(mg/kg)	0		10		30		100	
投与開始時の動物数 [a]	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
評価数	60	60	60	60	60	60	60	60
evolocumab 関連腫瘍性病変 [c,e]	0	0	0	0	0	0	0	0
その他の腫瘍性病変 [e]								
副腎皮質								
B-腺腫、皮質細胞、偶発性	12	19	12	10	7	11	10	9
B-腺腫、被膜下細胞、偶発性	22	12	18	18	20	15	23	11
M-癌、皮質細胞、致死性	0	0	0	0	0	1	0	0
M-癌、皮質細胞、偶発性	0	0	2	0	2	0	1	0
M-癌、被膜下細胞、致死性	0	0	3	0	0	1	0	0
M-癌、被膜下細胞、偶発性	8	3	5	0	6	1	7	2
副腎髄質								
B-褐色細胞腫、偶発性	0	3	2	3	0	0	1	0
M-褐色細胞腫、致死性	1	0	0	0	0	0	0	1
M-褐色細胞腫、偶発性	0	2	0	0	1	0	0	0

すべての脚注は本表の最終ページに記載

表 2.6.7-10　がん原性試験
被験物質：evolocumab（続き）

がん原性								Amgen 社試験番号：114976
投与量(mg/kg)	0		10		30		100	
投与開始時の動物数 [a]	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
評価数（続き）	60	60	60	60	60	60	60	60
身体、全身／管腔								
B-血管腫、偶発性	1	0	5	0	4	1	0	0
M-血管肉腫、致死性	3	1	0	1	0	1	2	0
M-血管肉腫、偶発性	0	0	3	1	0	3	2	1
M-組織球性肉腫、偶発性	0	0	0	0	0	0	1	0
M-リンパ肉腫、致死性	5	1	1	2	3	3	1	0
M-リンパ肉腫、偶発性	1	1	2	0	2	1	0	0
M-肥満細胞腫、致死性	1	0	0	0	0	0	0	0
M-肥満細胞腫、偶発性	0	0	0	0	1	0	0	0
M-形質細胞腫、致死性	1	0	0	0	0	0	0	0
M-形質細胞腫、偶発性	2	0	0	1	1	0	0	0
盲腸								
M-癌、偶発性	0	0	0	0	1	0	0	0
頸部								
B-間質腫瘍、偶発性	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0
M-腺癌、偶発性	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1

すべての脚注は本表の最終ページに記載

表 2.6.7-10　がん原性試験
被験物質：evolocumab（続き）

がん原性								Amgen 社試験番号：114976
投与量(mg/kg)	0		10		30		100	
投与開始時の動物数 [a]	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
評価数（続き）	60	60	60	60	60	60	60	60
頸部								
M-癌、致死性	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
結腸								
M-平滑筋肉腫、偶発性	0	0	0	0	0	0	1	0
足								
M-線維肉腫、偶発性 [f]	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA
ハーダー腺								
B-腺腫、偶発性	0	0	1	0	0	1	2	0
空腸								
B-ポリープ、偶発性	0	0	0	0	0	1	0	0
腎臓								
M-腎芽細胞腫、偶発性	0	0	0	1	0	0	0	0
肝臓								
B-腺腫、肝細胞、致死性	0	1	0	0	0	0	0	0

すべての脚注は本表の最終ページに記載

表 2.6.7-10　がん原性試験
被験物質：evolocumab（続き）

がん原性								Amgen 社試験番号：114976
投与量(mg/kg)	0		10		30		100	
投与開始時の動物数 [a]	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
評価数（続き）	60	60	60	60	60	60	60	60
肝臓								
B-腺腫、肝細胞、偶発性	4	1	5	1	3	0	6	0
M-癌、肝細胞、偶発性	1	0	0	0	1	0	1	0
リンパ節、その他								
M-肉腫、NOS、致死性	0	0	0	1	0	0	0	0
乳腺、雌								
B-線維腺腫、偶発性	NA	1	NA	0	NA	1	NA	0
M-癌、致死性	NA	1	NA	1	NA	0	NA	0
M-癌、偶発性	NA	1	NA	0	NA	0	NA	2
腸間膜								
B-脂肪腫、偶発性 [f]	NA	NA	NA	0	0	NA	1	0
子宮								
B-顆粒膜／卵胞膜細胞腫、偶発性	NA	2	NA	3	NA	3	NA	2
B-莢膜細胞腫、偶発性	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
M-平滑筋肉腫、偶発性	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
M-顆粒膜／卵胞膜細胞、偶発性	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1

すべての脚注は本表の最終ページに記載

表 2.6.7-10　がん原性試験
被験物質：evolocumab（続き）

がん原性								Amgen 社試験番号：114976
投与量(mg/kg)	0		10		30		100	
投与開始時の動物数 [a]	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
評価数（続き）	60	60	60	60	60	60	60	60
膵臓								
M-癌、腺房細胞、致死性	0	0	0	0	0	1	0	0
B-腺腫、膵島細胞、偶発性	3	0	0	1	2	0	0	1
M-癌、膵島細胞、偶発性	0	0	0	0	1	0	0	0
副甲状腺								
B-腺腫、致死性	0	0	0	0	0	0	0	1
B-腺腫、偶発性	6	6	12	8	2	8	6	6
陰茎								
M-癌、扁平上皮細胞、偶発性 [f]	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA
下垂体								
B-腺腫、致死性	0	0	0	1	0	1	0	0
B-腺腫、偶発性	1	6	1	9	0	7	1	4
M-癌、偶発性	0	0	0	0	0	1	0	1

すべての脚注は本表の最終ページに記載

表 2.6.7-10　がん原性試験
被験物質：evolocumab（続き）

がん原性								Amgen 社試験番号：114976
投与量(mg/kg)	0		10		30		100	
投与開始時の動物数 [a]	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
評価数（続き）	60	60	60	60	60	60	60	60
唾液腺、下顎								
M-癌、偶発性	0	1	0	0	0	0	0	0
皮膚／皮下組織								
B-腺腫、皮脂腺、偶発性	1	0	0	0	0	0	0	1
B-基底細胞腫瘍、偶発性	0	0	1	0	0	0	0	0
B-線維腫、偶発性	0	0	0	1	0	0	0	0
M-線維肉腫、偶発性	1	0	0	0	0	0	0	0
B-脂肪腫、偶発性	0	1	0	0	0	0	0	2
M-脂肪肉腫、致死性	0	0	0	0	0	1	0	0
M-肉腫、NOS、致死性	0	0	0	0	1	0	0	0
B-黒色腫、偶発性	0	0	0	0	0	0	1	0
B-乳頭腫、扁平上皮細胞、偶発性	0	0	0	0	0	0	1	1
胃、無腺								
B-乳頭腫、扁平上皮細胞、偶発性	1	0	0	1	0	0	0	0
皮下注射部位、C								
B-脂肪種、偶発性	0	0	0	0	0	0	0	1
M-黒色種、偶発性	0	0	0	0	0	0	0	1

すべての脚注は本表の最終ページに記載

表 2.6.7-10　がん原性試験
被験物質：evolocumab（続き）

がん原性								Amgen 社試験番号：114976
投与量(mg/kg)	0		10		30		100	
投与開始時の動物数 [a]	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
評価数（続き）	60	60	60	60	60	60	60	60
皮下注射部位、D								
B-シュワン細胞腫、偶発性	0	0	0	0	0	0	1	0
甲状腺								
B-腺腫、C 細胞、偶発性	3	3	3	4	4	2	4	1
B-腺腫、濾胞細胞、偶発性	0	2	1	2	0	3	2	3
M-癌、C 細胞、致死性	1	0	0	0	0	1	0	0
M-癌、C 細胞、偶発性	1	3	1	0	2	0	0	0
M-癌、濾胞細胞、致死性	0	0	0	0	0	1	0	0
M-癌、濾胞細胞、偶発性	0	3	0	0	0	0	0	0
子宮								
B-腺腫、偶発性	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
B-乳頭腫、偶発性	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
B-ポリープ、子宮内膜間質、偶発性	NA	0	NA	2	NA	3	NA	1
M-腺癌、偶発性	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1

すべての脚注は本表の最終ページに記載

表 2.6.7-10　がん原性試験
被験物質：evolocumab（続き）

がん原性								Amgen 社試験番号：114976
投与量(mg/kg)	0		10		30		100	
投与開始時の動物数 [a]	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
評価数（続き）	60	60	60	60	60	60	60	60
子宮								
M-癌、子宮内膜、致死性	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0
M-平滑筋肉腫、致死性	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
M-平滑筋肉腫、偶発性	NA	0	NA	2	NA	2	NA	0
M-肉腫、子宮内膜間質、偶発性	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0
膣								
B-乳頭腫、扁平上皮細胞、偶発性	NA	1	NA	3	NA	2	NA	1
M-腺癌、致死性	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
M-腺癌、偶発性	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
肉眼的病理検査	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査－非腫瘍性病変	-	-	-	-	-	-	-	-

すべての脚注は本表の最終ページに記載

表 2.6.7-10　がん原性試験
被験物質：evolocumab（続き）

[a]追加の 15 匹／性／群に同様に投与し、トキシコキネティクス及び低比重リポ蛋白コレステロールの評価を行った。

[b]死亡は evolocumab 投与に関連しないと考えられた。

[c]雄の剖検は 105 週に実施した。雌の剖検は 86 週に実施した。

[d]平均値で「<」がある場合は、群内の 1 例以上の値が検出限界未満（< 3 mg/dL）であった。

[e]発生率

[f]肉眼的病変について、病変がみられた個体について検査した。

AUC_{last}＝投与後 0 時間から定量可能な最終採血ポイントまでの血中濃度－時間曲線下面積；B＝良性；BQL＝定量限界未満(< 500 ng/Ml)；C_{max}＝最高血中濃度；F＝雌；M＝雄；M＝悪性；NA＝該当なし；Q2W＝2 週に 1 回；SD＝標準偏差；-＝特記すべき所見なし

統計解析方法：

体重、摂餌量、薬力学的バイオマーカー（LDL-C）について、群の平均値±標準偏差を示し、統計解析は行わなかった。

群間比較（薬剤投与群の主試験動物と対照群の比較）について、性別に解析した。投与開始日以降のデータについて統計解析し、以下の解析も必要に応じて行った。

生存データは National Cancer Institute Life Table Package（Thomas et al., 1977）を用いて解析した。投与 105 週及び 86 週をそれぞれ雄及び雌の試験終了時点として処理した。解析方法には、Cox-Tarone 二項回帰検定及び生存表に対する Gehan-Breslow ノンパラメトリック検定を用いた。Kaplan-Meier（積極限）推定生存曲線を作成し、生存についてグラフ上での評価を行った。傾向及び群比較に関する両側確率の検定は、有意水準 5%とした。

潜在（すなわち内臓又は観察できない）腫瘍は偶発又は偶発及び致死の統合データについて、International Agency for Research on Cancer の asymptomatic fixed interval-based prevalence test（Peto et al., 1980）により解析した。本検定のカットオフは、雄について投与 0～52 週、53～78 週、79～92 週、93 週～最終剖検前、及び最終剖検時であったが、雌では早期終了のため、投与 0～52 週、53～78 週、79～最終剖検前、及び最終剖検時となった。Peto 解析検定には、SAS システムの PROC MULTTEST（SAS, 2002 - 2008）を用いた。腫瘍発生が全群を統合しても 12 未満であった場合、傾向検定として直接確率検定を用いた。2 つの対応する群の対検定で腫瘍発生率が 12 件未満であった場合も、直接確率検定を用いた。致死的、観察可能、あるいは触診可能（乳房又は皮膚の表層）な腫瘍は、腫瘍発生時点の代わりとして死亡時又は最初に触診した時点（該当する場合）を用いて Cox-Tarone 二項回帰法により解析した。病理主任者は発生頻度の高い腫瘍（背景発生率が 1%超）及びまれな腫瘍（背景発生率が 1%未満）に分類し、片側の正の傾向検定を行い（該当する場合）有意水準は 0.5%及び 2.5%とした（FDA Draft Guidance for Industry, 2001）。高用量群における発生頻度の高い腫瘍とまれな腫瘍の比較は、それぞれ有意水準 1%及び 5%とした（FDA Draft Guidance for Industry, 2001）。その他の群（低及び中用量）については、対検定及び片側群比較で検定し、有意水準 5%とした。生物学的に重要な良性及び悪性腫瘍発生率の評価は、個々の動物についてと統合した評価を実施した。腫瘍及び前癌病変を統合する基準は、公表文献に基づき（McConnell et al., 1986 及び Boorman et al. 2003）、病理主任者が判断した。それぞれの診断された腫瘍型は、その細胞の主な起原ごとに別々に解析した。腫瘍の転移及び多重度は、罹患した臓器の数又はその個体に存在する同じ腫瘍型の数に依らず、各個体について評価した。

表 2.6.7-11　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験
被験物質：evolocumab

evolocumab を使用した重要な試験以外の生殖発生毒性試験は実施しなかった。

表 2.6.7-12　生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験—重要な試験—
被験物質：evolocumab

生殖発生毒性－受胎能及び初期胚発生 動物種／系統：ハムスター／ゴールデンシリアン 投与開始日齢：雄：72 日、雌：72 日 投与開始日：雄：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 雌：個体により異なる 特記事項：なし 無毒性量： F_0雄：100 mg/kg F_0雌：100 mg/kg F_1仔：100 mg/kg	報告書標題：ハムスターにおける evolocumab の受胎能及び初期胚発生試験 投与期間：Q2W 雄：5 回投与（共住開始前 28 日～安楽死前日） 雌：2～3 回（共住開始前 14 日～妊娠 7 日） 帝王切開：妊娠 14 日 投与方法：皮下注射 溶媒／製剤：A52SuT プラセボ：10 mmol/L 酢酸ナトリウム、9.0%ショ糖、0.004%ポリソルベート 20、pH 5.2		Amgen 社試験番号：114975 [redacted]社試験番号：20019941 GLP 適用：適		
投与量(mg/kg)		0	10	30	100
雄	評価数	25	25	25	25
	死亡又は瀕死数	0	0	0	1 [a]
	臨床症状	-	-	-	-
	剖検所見	-	-	-	-
	体重	-	-	-	-
	交配前の平均日数				
	交配した雄の数	25	25	25	25
	繁殖可能な雄の数	22	24	23	24
	精子運動率%、(SD)	87.0 (7.8)	87.6 (5.8)	86.6 (10.4)	84.7 (8.9)
	精子密度、精子数/g(SD)	1385 (307)	1380 (261)	1450 (253)	1257 (305)

[a] 共住中に眼の損傷が持続したため 36 日に安楽死させた。evolocumab との関連なし。

[b] 予定時期以外に妊娠したため 4 日又は 31 日に安楽死させた。evolocumab との関連なし。

[c] 予定時期以外の妊娠を除外

F＝雌；GLP＝医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令；M＝雄；Q2W＝2 週に 1 回；SD＝標準偏差；-＝特記すべき所見なし。* p<0.05; ** p<0.01

表 2.6.7-12　生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験—重要な試験—
被験物質：evolocumab（続き）

生殖及び発生毒性					Amgen 社試験番号：114975
投与量(mg/kg)		0	10	30	100
雌	評価数	25	25	25	25
	死亡又は瀕死数	0	0	0	2[b]
	臨床症状	-	-	-	-
	剖検所見	-	-	-	-
	交配前体重(g)	-	-	-	-
-	妊娠中の体重(g)	-	-	-	-
	14 日間中の発情期平均日数(SD)、投与前	2.7 (0.8)	3.2 (1.1)*	2.9 (1.3)	2.6 (0.9)
	14 日間中の発情期平均日数(SD)、投与後	3.3 (0.9)	3.2 (0.6)	2.5 (0.9)**	2.9 (0.7)
	共住の平均日数(SD)[c]	2.8 (1.7)	2.3 (1.1)	2.7 (2.2)	2.6 (1.2)
	交配した雌の数	25	25	25	25
	妊娠した雌の数	22	24	23	24
	受胎能指数(%)[c]	88.0	96.0	92.0	95.7
	死亡又は吸収胎児数	0	0	0	0
	平均黄体数(SD)[c]	19.6 (2.4)	19.8 (2.8)	19.1 (3.0)	19.0 (2.6)
	平均着床数(SD)[c]	19.2 (2.2)	19.1 (2.3)	18.8 (2.8)	18.7 (2.6)
	平均着床前死亡率%(SD)[c]	2.2 (2.9)	2.9 (5.9)	1.2 (2.1)	1.7 (2.6)
	平均生存受胎物数(SD)[c]	18.1 (2.6)	18.1 (2.5)	18.0 (3.5)	17.4 (4.2)
	平均死亡受胎物数(SD)[c]	1.0 (1.2)	1.0 (0.9)	0.9 (1.4)	1.3 (2.5)
	平均着床後死亡率%(SD)[c]	5.7 (6.8)	5.3 (4.8)	5.1 (9.2)	7.5 (15.7)

[a] 共住中に眼の損傷が持続したため 36 日に安楽死させた。evolocumab との関連なし。

[b] 予定時期以外に妊娠したため 4 日又は 31 日に安楽死させた。evolocumab との関連なし。

[c] 予定時期以外の妊娠を除外

F＝雌；GLP＝医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令；M＝雄；Q2W＝2 週に 1 回；SD＝標準偏差；-＝特記すべき所見なし。* p<0.05; ** p<0.01

表 2.6.7-13　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験—重要な試験—
被験物質：evolocumab

出生前後試験の一環として胚・胎児発生に対する影響の評価項目を含め、次項に表を提示する（表 2.6.7-14）。

表 2.6.7-14　生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験—重要な試験—
被験物質：evolocumab

生殖発生毒性：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に対する影響 動物種／系統：サル／カニクイザル 投与開始時年齢：3.8～7.5 歳 投与開始日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 特記事項：母動物及び出生児：トキシコキネティクス及び抗薬物抗体（ADA） 発生に関する無影響量：50 mg/kg Q2W	報告書標題：カニクイザルにおける evolocumab の生後 6 カ月までの評価を行った拡充型出生前及び出生後発生毒性（ePPND）試験 投与期間：GD 20、21 又は 22 に 1 回、GD 35、その後は出産まで Q2W（最大 11 回） 受胎日：GD 0 出生日：BD 1 投与方法：皮下注射 溶媒／製剤：10 mmol/L 酢酸ナトリウム、9.0%(w/v)ショ糖、0.004%(w/v)ポリソルベート 20、pH 5.2	Amgen 社試験番号：110370 [redacted]試験番号：20014016 GLP 適用：適
投与量(mg/kg)	0	50
母動物(F_0雌)数	18	18
母体トキシコキネティクス（平均値）[a]　GD 133（9 回目投与）	n = 15	n = 12
C_{max} (μg/mL)	BLQ	598
AUC_{168} (μg•day/mL)	BLQ	3500
AUC_{336} (μg•day/mL)	BLQ	5600
母体 ADA 発生率[b]		
抗 evolocumab 抗体	1/18	3/18
抗 evolocumab 中和抗体	0/18	1/18
出生児トキシコキネティクス[a]		
出生児 ADA 発生率		
抗 evolocumab 抗体	0/12	0/11
抗 evolocumab 中和抗体	0/12	0/11

表 2.6.7-14　生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験—重要な試験—
被験物質：evolocumab（続き）

生殖発生毒性			Amgen 社試験番号：110370
投与量(mg/kg)		0	50
母動物数		18	18
F_0雌	妊娠数	18	18
	死亡率(GD 20～22 から PPD180 ± 2)[c]	2	0
	妊娠期間(日)	154 ± 10	160 ± 12
	妊娠／胎児死亡：%(発生率)		
	全死亡(GD20～満期)	17.6 (3/17)[c]	27.8 (5/18)
	妊娠初期(GD20～49)	0 (0/18)	11.1 (2/18)
	妊娠中期(GD50～99)	0 (0/18)	11.1 (2/18)
	妊娠後期(GD100～満期)[d]	17.6 (3/17)[c]	5.6 (1/18)
	生存出生数：雄、雌[e]	10, 4	4, 9
	体重(妊娠中及び出産後)	-	-
	臨床症状	-	-
	摂餌量(定性的)	-	-
	PPD 1 観察	-	-
	コレステロールパネル[f]		
	LDL コレステロール(mg/dL)[g]		
	GD21 ± 1 (初回投与前)	60	55
	GD28 ± 1	57	19*
	GD63	29	9*
	GD105	26	9*
	GD133	24	7*
	GD140	23	7*

ページ 2/5

脚注は本表の最終ページに記載

表 2.6.7-14　生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験—重要な試験—
被験物質：evolocumab（続き）

生殖発生毒性			Amgen 社試験番号：110370
投与量(mg/kg)		0	50
母動物数		18	18
F_0雌	コレステロールパネル(続き)[f]		
	LDL コレステロール(mg/dL)[g]		
	PPD14	63	13*
	PPD28	60	30*
	PPD91	64	61
	PPD180±2	64	57
	総コレステロール(mg/dL)[g]		
	GD21 ± 1 (初回投与前)	136	134
	GD28 ± 1	131	99*
	GD63	68	41*
	GD105	58	40*
	GD133	65	44*
	GD140	65	43*
	PPD14	142	91*
	PPD28	145	113*
	PPD91	158	144
	PPD180±2	152	130*

脚注は本表の最終ページに記載

表 2.6.7-14　生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験—重要な試験—
被験物質：evolocumab（続き）

生殖発生毒性			Amgen 社試験番号：110370
投与量(mg/kg)		0	50
F_1 (雄／雌)	評価数	14	13
	死亡：%(発生率)	14.3 (2/14)	15.4 (2/13)
	BD1[h]	2	1
	BD11[i]	0	1
	評価した生存出生児数 (BD1～BD180 ± 2)	12	11
	体重	-	-
	臨床症状	-	-
	身体検査	-	-
	外観及び形態計測	-	-
	出生児神経行動学的検査	-	-
	骨格評価	-	-
	コレステロールパネル[f]		
	LDL コレステロール(mg/dL)[g]		
	BD14	34	26
	BD28	38	27
	BD91	67	56
	BD180±2	91	78
	総コレステロール(mg/dL)[g]		
	BD14	110	91
	BD28	116	107
	BD91	179	155
	BD180±2	234	211

脚注は本表の最終ページに記載

表 2.6.7-14　生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験—重要な試験—
被験物質：evolocumab（続き）

生殖発生毒性			Amgen 社試験番号：110370
投与量(mg/kg)		0	50
F_1 (雄／雌)	評価数 (BD1～BD180 ± 2)	12 (8,4)	11 (3,8)
	剖検－BD180 ± 2		
	出生児測定値及び体重	-	-
	外観	-	-
	内臓	-	-
	心臓	-	-

ADA=抗薬物抗体；ANOVA=分散分析；AUC_{168}=投与後 0 時間から投与後 168 時間までの血中濃度－時間曲線下面積；AUC_{336}=定常状態を仮定した投与後 336 時間の濃度（計算値）を用いた投与後 0 時間から投与後 336 時間までの血中濃度－時間曲線下面積；BD=出生日；BLQ=定量下限値、<400 ng/mL；C_{max}＝投与期間中の最高血中濃度；GD＝妊娠日数；LDL＝低比重リポ蛋白；PPD＝出生後日数；Q2W＝2 週に 1 回；-＝特記すべき所見なし；* $p \leq 0.05$　ANOVA 及び Dunnett／Dunn 検定。

[a] 生後評価期間中、evolocumab の濃度は、すべての母動物で PPD91 までに、すべての出生児で BD180 までに検出水準を下回った。

[b] 抗 evolocumab 抗体及び中和抗体は、薬剤曝露又は薬理反応に影響しなかった。

[c] 対照群の雌 1 匹は、GD 144 の偶発的なケージ内での事故による損傷により GD 146 に予定外の剖検を実施した（この雌は胎児死亡の全発生率又は妊娠後期死亡の計算には含めない）。対照群の雌 1 匹は GD 131 に胎児を早産／部分分娩したため、予定外の剖検を実施した（この妊娠は計算に含める）。

[d] GD 100 以降の妊娠中の胎児死亡には、中絶（GD 100～139）及び死産（≥ GD140）を含む。

[e] 50 mg/kg の雌の出生児 1 匹は帝王切開により出生した。残りの出生児はすべて自然分娩により出生した。

[f] 観察された低下は、evolocumab 投与による予測された薬力学的反応であった。

[g] 示されたデータについて、評価動物あるいは検体数は様々であった（親：n＝11～18：出生児：n＝10～11/12）。

[h] BD 1 の出生児死亡は、早産（GD130～131）、哺育拒否あるいは部分分娩出生児（母動物及び出生児双方に予定外の剖検が発生）が原因であった。

[i] BD 11 の出生児死亡は衰弱に至る細菌感染による腸炎症が原因で、evolocumab 投与との関連はなかった。剖検前に採取した検体について、トキシコキネティクス、血液検査、及びコレステロールパネルを評価した。トキシコキネティクス、総コレステロール、LDL-C はこの群のほかの出生児と同様であった。白血球及び好中球数は増加しており、病理組織学的所見と一致した。

表 2.6.7-15　新生児を用いた試験
被験物質：evolocumab

幼若動物を対象とした evolocumab の試験は実施しなかった。

表 2.6.7-16　局所刺激性試験（*in vivo*）
被験物質：evolocumab

動物種／系統	投与方法	投与量	性及び1群あたりの動物数	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号
ハムスター／ゴールデンシリアン	SC	140 mg/mL 1 mL 投与	5M	なし	適	115815
ウサギ／Hra：(NZW)SPF	IV	0 (対照)、74.8 mg/mL；1 mL 投与	3M	なし	適	110151

GLP＝医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令；IV＝静脈内；M＝雄；NZW＝ニュージーランドホワイト；SC＝皮下；SPF＝特定の病原体を持たない動物

表 2.6.7-17　その他の毒性試験
被験物質：evolocumab

動物種／系統	投与方法（溶媒／製剤）	投与期間	投与量又は濃度(μg/mL)	性及び1群あたりの動物数	特記すべき所見	GLP適用	試験番号
組織交差反応性 ハムスター／ゴールデンシリアン	*in vitro*	凍結組織検体に添加	5及び20 evolocumab-Alexa 488	3匹以上の個体由来の組織パネル	表面及び細胞外成分の染色： ・　横紋骨格筋 ・　心筋細胞 ・　皮膚の平滑筋細胞（立毛筋） 様々な種類の組織の細胞内成分に対して交差反応性が観察された。しかし、evolocumabはその大きさのために細胞質コンパートメントに到達しないため、細胞内成分への結合はevolocumabの安全性評価に関係しないと考えられる。	適	112876

GLP＝医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令

表 2.6.7-17　その他の毒性試験
被験物質：evolocumab（続き）

動物種／系統	投与方法（溶媒／製剤）	投与期間	投与量又は濃度(μg/mL)	性及び1群あたりの動物数	特記すべき所見	GLP適用	試験番号
組織交差反応性ヒト及びカニクイザル	*in vitro*	凍結組織検体に添加	5及び20 evolocumab-Alexa 488	入手可能な場合、1組織あたり3個体のドナー由来のヒト及びサル組織凍結切片	観察したヒト及びカニクイザルにおける表面及び細胞外成分の染色： ・　横紋骨格筋 ・　心筋細胞 ・　皮膚の平滑筋細胞（立毛筋） ・　虹彩の平滑筋細胞（サルのみ） 両動物種の様々な種類の組織の細胞内成分に対して交差反応性が観察された。しかしevolocumabは、その大きさのために細胞質コンパートメントに到達しないため、細胞内成分への結合はevolocumabの安全性評価に関係しないと考えられる。	適	110148

GLP＝医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令