目次

2.7.4 臨床的安全性の概要....10
2.7.4.1 医薬品への曝露....14
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画....14
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況....43
2.7.4.1.3 試験対象母集団の人口統計学的特性及びその他の特性....86
2.7.4.2 有害事象....103
2.7.4.2.1 有害事象の解析....103
2.7.4.2.2 個別有害事象の叙述....286
2.7.4.3 臨床検査値の評価....287
2.7.4.3.1 LFT....287
2.7.4.3.2 腎機能検査....301
2.7.4.3.3 クレアチンホスホキナーゼ....305
2.7.4.3.4 空腹時血糖及び HbA1c....317
2.7.4.3.5 ビタミン E....319
2.7.4.3.6 ステロイドの測定....325
2.7.4.3.7 C 型肝炎....326
2.7.4.3.8 抗 evolocumab 抗体産生....330
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連するその他の観察項目....336
2.7.4.4.1 バイタルサイン....336
2.7.4.4.2 心電図評価....338
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性....345
2.7.4.5.1 内因性要因....345
2.7.4.5.2 外因性要因....380
2.7.4.5.3 薬物相互作用....380
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用....381
2.7.4.5.5 過量投与....382
2.7.4.5.6 薬物乱用....383
2.7.4.5.7 離脱症状及びリバウンド現象....383
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害....383
2.7.4.6 市販後データ....384
2.7.4.7 Appendices....385

表一覧

表 2.7.4-1 日本で実施した HC（HeFH を含む）の試験の併合安全性解析対象集団....18
表 2.7.4-2 PHMD の国際共同試験（20110231 試験を含む）の併合解析対象集団....24
表 2.7.4-3 潜在的な心血管系評価項目....27
表 2.7.4-4 全被験者の全体的な曝露の要約（第 I/II/III 相）（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）....44
表 2.7.4-5 20120138 試験 Year 1 SoC 対照期間の日本人被験者における曝露量（IECAS）（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）....49
表 2.7.4-6 親試験併合の日本人集団における曝露（IPAS）....51
表 2.7.4-7 継続投与試験 Year 1 SoC 対照期間の日本人集団における曝露量（IECAS）....51
表 2.7.4-8 継続投与試験 Year 2+ OLE 期間の日本人集団における曝露量（IEAAS）....52
表 2.7.4-9 親試験併合の PHMD のグローバル集団における曝露（IPAS）....54
表 2.7.4-10 継続投与試験 Year 1 SoC 対照期間の PHMD のグローバル集団における曝露量（IECAS）....55
表 2.7.4-11 継続投与試験 Year 2+ OLE 期間の PHMD のグローバル集団における曝露量（IEAAS）....56

表 2.7.4-12　20110271 試験における日本人 HoFH 被験者の曝露（HoFH 中間解析対象集団）.....56
表 2.7.4-13　20110233 試験における曝露の要約.....57
表 2.7.4-14　20110271 試験における曝露（HoFH 中間解析対象集団）.....59
表 2.7.4-15　サブグループにおける長期曝露.....60
表 2.7.4-16　医療機器別の曝露の要約（第 0 相、第 I 相、第 II 相及び第 III 相）（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）.....65
表 2.7.4-17　日本人集団における医療機器への曝露の要約（IPAS、IECAS 及び IEAAS）.....67
表 2.7.4-18　PHMD のグローバル集団における医療機器別の曝露の要約（IPAS、IECAS 及び IEAAS）.....69
表 2.7.4-19　20110271 試験における医療機器への曝露の要約（HoFH 中間解析対象集団）.....72
表 2.7.4-20　被験者の内訳及び投与中止理由 20110231 試験（無作為割り付けされた全被験者）.....74
表 2.7.4-21　二重盲検無作為化期の被験者の内訳及び投与中止理由 20120122 試験（無作為割り付けされた全被験者）.....77
表 2.7.4-22　PHMD のグローバル集団の治療対象／デザイン別サブグループにおける被験者数（IPAS）.....81
表 2.7.4-23　PHMD のグローバル集団の治療対象／デザイン別サブグループにおける被験者数（IECAS）.....81
表 2.7.4-24　PHMD のグローバル集団の治療対象／デザイン別サブグループにおける被験者数（IEAAS）.....82
表 2.7.4-25　HoFH 被験者の内訳及び投与中止理由（HoFH 中間解析対象集団）.....84
表 2.7.4-26　日本人集団における主なベースライン特性（IPAS）.....88
表 2.7.4-27　PHMD のグローバル集団における主なベースライン特性（IPAS）.....93
表 2.7.4-28　ベースライン時の人口統計学的データ.....98
表 2.7.4-29　ベースライン時の人口統計学的特性及びその他の被験者特性（HoFH 中間解析対象集団）.....101
表 2.7.4-30　日本人集団において親試験実施中に発現した有害事象の発現率（IPAS）.....104
表 2.7.4-31　日本人集団において Year 1 SoC 対照期間中に発現した有害事象の発現率（IECAS）.106
表 2.7.4-32　日本人集団において Year 2+ OLE 期間中に発現した有害事象の発現率（IEAAS）.....107
表 2.7.4-33　PHMD のグローバル集団において親試験併合の実施中に発現した有害事象の発現率（IPAS）.....109
表 2.7.4-34　PHMD のグローバル集団において Year 1 SoC 対照期間中に発現した有害事象の発現率（IECAS）.....111
表 2.7.4-35　PHMD のグローバル集団において Year 2+ OLE 期間中に発現した有害事象の発現率（IEAAS）.....112
表 2.7.4-36　第 I 相試験の実施中に発現した有害事象の発現率.....113
表 2.7.4-37　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）.....114
表 2.7.4-38　20110233 試験の Part B で発現した有害事象の発現率.....115
表 2.7.4-39　20110271 試験における有害事象の発現率（HoFH 中間解析対象集団）.....117
表 2.7.4-40　日本人集団において親試験実施中に発現し、全 evolocumab 投与群の被験者の 2%以上で報告された有害事象（IPAS）.....120
表 2.7.4-41　日本人集団において親試験実施中に発現し、全 evolocumab 投与群の被験者 2 例で報告された治験薬と関連ありと判断された有害事象（IPAS）.....121
表 2.7.4-42　日本人集団において Year 1 SoC 対照期間中に発現し、全 evolocumab + SoC 投与群の被験者の 2%以上で報告された有害事象（IECAS）.....122
表 2.7.4-43　日本人集団において Year 1 SoC 対照期間中に発現し、全 evolocumab + SoC 投与群の被験者の 2 例以上で報告された治験薬と関連ありと判断された有害事象（IECAS）...124
表 2.7.4-44　日本人集団において Year 2+ OLE 期間中に発現し、全群の被験者の 2 例以上で報告された有害事象（IEAAS）.....125
表 2.7.4-45　日本人集団において Year 2+ OLE 期間中に発現した治験薬と関連ありと判断された有害事象（IEAAS）.....126

表 2.7.4-46 PHMD のグローバル集団において親試験の実施中に発現し、全 evolocumab 投与群の被験者の 2%以上で報告された有害事象（IPAS）.....128
表 2.7.4-47 PHMD のグローバル集団の全 evolocumab 群で 2%を超える被験者で報告され、全対照群よりも発生頻度が多かった有害事象（IPAS）.....131
表 2.7.4-48 PHMD のグローバル集団において親試験の実施中に発現し、全 evolocumab 投与群の被験者の 2%以上で報告[a]された治験薬と関連ありと判断された有害事象（IPAS）....132
表 2.7.4-49 PHMD のグローバル集団において（IECAS）Year 1 SoC 対照期間中に発現し、全 evolocumab + SoC 投与群の被験者の 2%以上で報告された有害事象（IECAS）.....134
表 2.7.4-50 PHMD のグローバル集団において Year 2+ OLE 期間中に発現し、全群の被験者の 2%以上で報告された有害事象（IEAAS）.....135
表 2.7.4-51 投与群を問わず複数の日本人被験者で報告された有害事象 20110271 試験（HoFH 中間解析対象集団）.....136
表 2.7.4-52 投与群を問わず複数の日本人被験者で報告された治験薬と関連あり有害事象 20110271 試験（HoFH 中間解析対象集団）.....136
表 2.7.4-53 投与群を問わず複数の被験者で報告された有害事象 20110233 試験 Part B（FAS）.....137
表 2.7.4-54 投与群を問わず複数の被験者で報告された有害事象 20110271 試験（HoFH 中間解析対象集団）.....139
表 2.7.4-55 全投与群において複数の被験者で報告された治験薬と関連あり有害事象 20110271 試験（HoFH 中間解析対象集団）.....142
表 2.7.4-56 日本人集団を対象とした親試験[a]で evolocumab と併用した脂質低下療法別の有害事象.....147
表 2.7.4-57 日本人集団の LDL-C サブグループにおける有害事象.....153
表 2.7.4-58 PHMD のグローバル集団の LDL-C サブグループにおける有害事象の解析.....157
表 2.7.4-59 日本人集団を対象とした Year 1 SoC 対照期間における AI/pen の投与と関連のある有害事象（IECAS）.....158
表 2.7.4-60 第 III 相親試験における医療機器と関連のある有害事象：PHMD のグローバル集団（20110114、20110115、20110116、20110117 試験）（IPAS）.....161
表 2.7.4-61 Year 1 SoC 対照期間における医療機器と関連のある有害事象：PHMD のグローバル集団（20110110 及び 20120138 試験）（IECAS）.....162
表 2.7.4-62 死亡に至った有害事象.....165
表 2.7.4-63 日本人集団を対象とした親試験併合における重篤な有害事象（IPAS）.....175
表 2.7.4-64 Year 1 SoC 対照期間の日本人集団における重篤な有害事象（IECAS）.....176
表 2.7.4-65 Year 2+ OLE 期間の日本人集団における重篤な有害事象（IEAAS）.....179
表 2.7.4-66 PHMD のグローバル集団における親試験併合の期間中にいずれかの投与群で 2 例以上の被験者に認められた重篤な有害事象（IPAS）.....181
表 2.7.4-67 PHMD のグローバル集団において Year 1 SoC 対照期間中にいずれかの投与群で 2 例以上の被験者に認められた重篤な有害事象（IECAS）.....182
表 2.7.4-68 PHMD のグローバル集団で Year 2+ OLE 期間中に 2 例以上に認められた重篤な有害事象（IEAAS）.....185
表 2.7.4-69 重篤な有害事象 20110271 試験（HoFH 中間解析対象集団）.....187
表 2.7.4-70 日本人集団における心血管系事象と評価された有害事象及び冠動脈以外の血行再建 .192
表 2.7.4-71 PHMD のグローバル集団において心血管系事象と評価された有害事象及び冠動脈以外の血行再建.....196
表 2.7.4-72 日本人集団における親試験実施中に発現した有害事象（IPAS）.....200
表 2.7.4-73 日本人集団における Year 1 SoC 対照期間中に発現した有害事象（IECAS）.....201
表 2.7.4-74 日本人集団における Year 2+ OLE 期間中に発現した有害事象（IEAAS）.....203
表 2.7.4-75 日本人被験者に関する有害事象と抗体陽性の経時的関連性.....208
表 2.7.4-76 PHMD のグローバル集団における有害事象（IPAS）.....211
表 2.7.4-77 PHMD のグローバル集団で Year 1 SoC 対照期間中に発現した有害事象（IECAS）.....213
表 2.7.4-78 PHMD のグローバル集団で Year 2+ OLE 期間中に発現した有害事象（IEAAS）.....215

表 2.7.4-79　PHMD のグローバル集団において親試験実施中に 2 例以上に発現した心臓障害の有害事象（IPAS）.....217
表 2.7.4-80　PHMD のグローバル集団において親試験実施中に 2 例以上に発現した有害事象（IPAS）.....218
表 2.7.4-81　PHMD のグローバル集団において親試験実施中に 2 例以上に発現した一般・全身障害および投与部位の状態の有害事象（IPAS）.....220
表 2.7.4-82　PHMD のグローバル集団において親試験実施中に 2 例以上に発現した肝胆道系障害の有害事象（IPAS）.....222
表 2.7.4-83　PHMD のグローバル集団において親試験実施中に 2 例以上に発現した免疫系障害の有害事象（IPAS）.....223
表 2.7.4-84　PHMD のグローバル集団に関する有害事象と抗 evolocumab 抗体陽性の結果の経時的関連性.....225
表 2.7.4-85　PHMD のグローバル集団において親試験実施中に 2 例以上に発現した感染症および寄生虫症の有害事象（IPAS）.....230
表 2.7.4-86　PHMD のグローバル集団において親試験実施中に 2 例以上に発現した代謝および栄養障害の有害事象（IPAS）.....234
表 2.7.4-87　PHMD のグローバル集団において親試験実施中に 2 例以上に発現した筋骨格系および結合組織障害の有害事象（IPAS）.....236
表 2.7.4-88　PHMD のグローバル集団において親試験実施中に evolocumab 投与群で 1 例以上に発現した良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）の有害事象（IPAS）.....241
表 2.7.4-89　PHMD のグローバル集団において Year 1 SoC 対照期間中に evolocumab + SoC 投与群で 1 例以上に発現した良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）の有害事象（IECAS）.....242
表 2.7.4-90　PHMD のグローバル集団において Year 2+OLE 対照期間中に発現した良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）の有害事象（IEAAS）.....245
表 2.7.4-91　PHMD のグローバル集団において親試験実施中にいずれかの投与群で 2 例以上に発現した神経系障害及び精神障害の有害事象（IPAS）.....249
表 2.7.4-92　PHMD のグローバル集団において、Year 1 SoC 対照期間中に evolocumab + SoC 群で 2 例以上に発現した神経系障害及び精神障害の器官別大分類の有害事象（IECAS）....251
表 2.7.4-93　PHMD のグローバル集団において Year 2 + OLE 期間中に発現した神経系障害及び精神障害の器官別大分類の有害事象（IEAAS）.....254
表 2.7.4-94　PHMD のグローバル集団における親試験中の神経認知機能に関連する事象（IPAS）256
表 2.7.4-95　PHMD のグローバル集団における Year 1 SoC 対照期間中の神経認知機能に関連する事象（IECAS）.....259
表 2.7.4-96　PHMD のグローバル集団における、Year 2 + OLE 期間中の神経認知機能に関連する事象（IEAAS）.....260
表 2.7.4-97　PHMD のグローバル集団において親試験実施中に 2 例以上に発現した皮膚および皮下組織障害の有害事象（IPAS）.....262
表 2.7.4-98　器官別大分類別の有害事象（20110233 試験 Part B）（FAS）.....266
表 2.7.4-99　器官別大分類別の有害事象（20110271 試験）（HoFH 中間解析対象集団）.....267
表 2.7.4-100　心臓障害及び血管障害の有害事象 20110271 試験（HoFH 中間解析対象集団）.....270
表 2.7.4-101　一般・全身障害および投与部位の状態の有害事象（HoFH 中間解析対象集団）.....272
表 2.7.4-102　感染症および寄生虫症の有害事象 20110233 試験 Part B（FAS）.....274
表 2.7.4-103　感染症および寄生虫症の有害事象 20110271 試験（HoFH 中間解析対象集団）.....275
表 2.7.4-104　代謝および栄養障害の有害事象 20110271 試験（HoFH 中間解析対象集団）.....277
表 2.7.4-105　筋骨格系および結合組織障害の有害事象 20110271 試験（HoFH 中間解析対象集団）.....279
表 2.7.4-106　良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）の有害事象 20110271 試験（HoFH 中間解析対象集団）.....281
表 2.7.4-107　神経系障害及び精神障害の有害事象 20110271 試験（HoFH 中間解析対象集団）.....283

表 2.7.4-108　皮膚および皮下組織障害の有害事象 20110271 試験（HoFH 中間解析対象集団）.....285
表 2.7.4-109　日本人集団の LFT 異常の発現率（IPAS）.....289
表 2.7.4-110　日本人集団の LFT 異常の発現率（IECAS）.....290
表 2.7.4-111　PHMD のグローバル集団の LFT 異常の発現率（IPAS）.....293
表 2.7.4-112　PHMD のグローバル集団の LFT 異常の発現率（IECAS）.....294
表 2.7.4-113　PHMD のグローバル集団の LFT 異常の発現率（IEAAS）.....295
表 2.7.4-114　PHMD のグローバル集団の各治験対象／デザイン下のベースライン時の ALT 及び AST 値が正常の被験者でいずれかのベースライン後来院時に認められた LFT 異常の発現率に関する解析（IPAS、IECAS、IEAAS）.....296
表 2.7.4-115　LFT 異常の発現率 20110233 試験 Part B（FAS）.....299
表 2.7.4-116　LFT 異常の発現率 20110271 試験（HoFH 中間解析対象集団）.....300
表 2.7.4-117　PHMD のグローバル集団の各治験対象／デザイン下のベースライン時に蛋白尿が認められなかった被験者における蛋白尿の発現率に関する解析（IPAS、IECAS、IEAAS）.....304
表 2.7.4-118　日本人集団の ULN の 5 倍又は ULN の 10 倍を超えるクレアチンホスホキナーゼ値の発現率（IPAS）.....306
表 2.7.4-119　日本人集団の ULN の 5 倍又は ULN の 10 倍を超えるクレアチンホスホキナーゼ値の発現率（IECAS）.....307
表 2.7.4-120　PHMD のグローバル集団の ULN の 5 倍又は ULN の 10 倍を超えるクレアチンホスホキナーゼ値の発現率（IPAS）.....309
表 2.7.4-121　PHMD のグローバル集団の ULN の 5 倍又は ULN の 10 倍を超えるクレアチンホスホキナーゼ値の発現率（IECAS）.....310
表 2.7.4-122　PHMD のグローバル集団の ULN の 5 倍又は ULN の 10 倍を超えるクレアチンホスホキナーゼ値の発現率（IEAAS）.....311
表 2.7.4-123　PHMD のグローバル集団の各治験対象／デザイン下のベースライン時のクレアチンホスホキナーゼ値が正常な被験者でいずれかのベースライン後来院時に認められた ULN の 5 倍又は 10 倍を超えるクレアチンホスホキナーゼ値の発現率に関する解析（IPAS、IECAS、IEAAS）.....312
表 2.7.4-124　20110271 試験の HoFH 日本人被験者でのクレアチンキナーゼ濃度の概要.....314
表 2.7.4-125　ULN の 5 倍又は ULN の 10 倍を超えるクレアチンホスホキナーゼ値の発現率（FAS）.....315
表 2.7.4-126　ULN の 5 倍又は ULN の 10 倍を超えるクレアチンホスホキナーゼ値の発現率 20110271 試験（HoFH 中間解析対象集団）.....316
表 2.7.4-127　日本人集団における規定の時点での HbA1c 値及び空腹時血糖値（IPAS、IECAS、IEAAS）.....318
表 2.7.4-128　ビタミン E 脂質パラメータの規定来院別及び投与群別の要約 20110109 試験（ビタミン E サブスタディ解析対象集団）.....321
表 2.7.4-129　赤血球ビタミン E 及び標準化赤血球ビタミン E の規定来院別及び投与群別の要約 20110109 試験（ビタミン E サブスタディ解析対象集団）.....324
表 2.7.4-130　日本人集団における C 型肝炎ウイルス RNA 陽性被験者（IPAS、IECAS 及び IEAAS）.....327
表 2.7.4-131　PHMD のグローバル集団における C 型肝炎ウイルス RNA 陽性被験者（IPAS、IECAS 及び IEAAS）.....329
表 2.7.4-132　日本人集団における抗 evolocumab 抗体.....331
表 2.7.4-133　PHMD のグローバル集団における抗 evolocumab 抗体の要約（IPAS）.....333
表 2.7.4-134　日本人集団の年齢及び性別サブグループ別の解析のリンク.....345
表 2.7.4-135　日本人集団のサブグループにおける有害事象の解析.....347
表 2.7.4-136　HeFH 日本人被験者に発現した有害事象の発現率の要約（IPAS、IECAS、IEAAS）.351
表 2.7.4-137　日本人を対象とした第 III 相試験である 20120122 試験におけるベースライン特性及び併存疾患（FAS）.....352

表 2.7.4-138　日本人集団における HbA1c 及び空腹時血糖の親試験ベースライン時の耐糖能別の解析 354
表 2.7.4-139　日本人集団の eGFR サブグループにおける有害事象の解析 357
表 2.7.4-140　PHMD のグローバル集団のサブグループにおける有害事象の解析 360
表 2.7.4-141　HeFH 被験者に発現した有害事象の発現率 365
表 2.7.4-142　PHMD のグローバル集団の第 III 相親試験及び OLE 試験におけるベースライン特性及び併存疾患 367
表 2.7.4-143　PHMD のグローバル集団の耐糖能別親試験ベースライン群における有害事象及び臨床検査パラメータの解析 369
表 2.7.4-144　PHMD のグローバル集団の eGFR サブグループにおける有害事象の解析 373
表 2.7.4-145　12 歳以上 18 歳未満の被験者における有害事象 20110233 試験 Part B（FAS） 376
表 2.7.4-146　18 歳未満の被験者の治験薬曝露期間における有害事象の解析 20110271 試験（中間解析対象集団） 377
表 2.7.4-147　臨床開発プログラムで evolocumab 曝露後の妊娠（[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで） 382
表 2.7.4-148　PHMD のグローバル集団における各治療対象／デザイン下での有害事象 390
表 2.7.4-149　PHMD のグローバル集団の LDL-C サブグループにおける有害事象 394

補遺一覧

補遺 1.　References 385
補遺 2.　臨床的安全性の概要に含まれない追加の表 389

略語・用語一覧

用語／略語	定義／説明
ACTH	adrenocorticotropic hormone（副腎皮質刺激ホルモン）
AI/pen	autoinjector/pen（ペン型プレフィルドオートインジェクター）
ALT	alanine aminotransferase（アラニン・アミノトランスフェラーゼ）
AMD	automated mini-doser（パーソナルインジェクター）
AST	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AUC	area under the concentration-time curve （血清中濃度-時間曲線下面積）
bpm	beats per minute（回／分）
CK	creatine phsophokinase（クレアチンホスホキナーゼ）
C_{max}	maximum observed concentration（最高血中濃度）
CRF (eCRF)	case report form (electronic case report form)　症例報告書（電子症例報告書）
CSR	clinical study report（治験総括報告書）
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events（有害事象共通用語規準）
ECG	electrocardiogram（心電図）
eGFR	estimated glomerular filtration rate（推算糸球体濾過量）
events of interest	既に承認されている脂質低下療法に関連する有害事象（筋肉関連、肝臓、LDL-C 低値に関連する有害事象、糖尿病及び神経認知機能に関連する事象）、ほかのタンパク質注射剤の投与に関連する有害事象（過敏症、注射部位反応）及び PCSK9 の阻害／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）
FDA	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
FH	familial hypercholesterolemia（家族性高コレステロール血症）
FSH	follicle-stimulating hormone（卵胞刺激ホルモン）
グローバル集団	Global population 日本で実施された 2 試験中 1 試験の日本人被験者及びほかの国際多施設共同試験の日本人被験者を含む、海外での適応症（PHMD 及び HoFH）について評価したすべての被験者
HbA1c	hemoglobin A1c（ヘモグロビン A1c）
HC	Hypercholesterolemia（高コレステロール血症）
HCV	hepatitis C virus（C 型肝炎ウイルス）
HD-ESRD	end-stage renal disease receiving hemodialysis（血液透析施行中の末期腎不全）
HDL-C	high-density lipoprotein cholesterol（高比重リポ蛋白コレステロール）
HeFH	heterozygous familial hypercholesterolemia（家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体）

略語・用語一覧

用語／略語	定義／説明
HLGT	High Level Group Term（高位グループ語）
HoFH	homozygous familial hypercholesterolemia（家族性高コレステロール血症ホモ接合体）
HOMA, HOMA-IR	homeostasis model assessment, HOMA insulin resistance（ホメオスタシスモデル評価、HOMA 法によるインスリン抵抗性）
ICEC	Independent Clinical Endpoint Committee（独立臨床事象評価委員会）
ICH	International Conference on Harmonization（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）
IDMC	independent data monitoring committee（データモニタリング委員会）
IEAAS	Integrated Extension All-IP Period Analysis Set（IECAS 以降の IP 投与期間の併合解析対象集団）
IECAS	Integrated Extension SoC-Controlled Period Analysis Set（長期比較試験中の SoC 対照期間の併合解析対象集団）
INR	international normalized ratio（国際標準比）
IP	investigational product（治験薬）
IPAS	Integrated Parent Analysis Set（親試験の併合解析対象集団）
iSAP	integrated Statistical Analysis Plan（併合統計解析計画書）
ISS	Integrated Summary of Safety（併合安全性概要）
IV	intravenous（静脈内投与）
日本人集団	Japanese population 日本で実施した高コレステロール血症（HeFH を含む）に関する 2 試験（20110231 試験及び 20120122 試験）の日本人被験者
LDL-C	low-density lipoprotein cholesterol（低比重リポ蛋白コレステロール）
LDLR	low-density lipoprotein receptor（低比重リポ蛋白受容体）
LFT	liver function test（肝機能検査）
LH	luteinizing hormone（黄体形成ホルモン）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug（非ステロイド性抗炎症薬）
OLE	open-label extension（非盲検継続）
PCSK9	proprotein convertase subtilisin/kexin type 9（プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型）
PD	pharmacodynamic（薬力学）
PFS	prefilled syringe（プレフィルドシリンジ）
PHMD	primary hyperlipidemia (heterozygous familial and nonfamilial) and mixed dyslipidemia 原発性高脂血症（家族性ヘテロ接合体及び非家族性）及び混合型脂質異常症
PK	pharmacokinetic（薬物動態）
PR	time between the start of the P wave and the start of the QRS complexin the heart's electrical cycle（心電図の P 波の開始点から QRS 複合体の開始点までの時間）
QD	once daily（1 日に 1 回）
Q2W	once every 2 weeks（2 週に 1 回）
QM	once every 4 weeks（Q4W、4 週に 1 回）

略語・用語一覧

用語／略語	定義／説明
QRS	the start of the Q wave to the end of the S wave in the heart's electrical cycle（心電図の Q 波開始点から S 波終了点まで）
QT	the start of the Q wave to the end of the T wave in the heart's electrical cycle（心電図の Q 波開始点から T 波終了点まで）
QTc	QT interval corrected for heart rate（心拍数補正 QT 間隔）
QTcB	QT interval using Bazett's correction（Bazett 補正 QTc 間隔）
QTcF	QT interval using Fridericia's correction（Fridericia 補正 QTc 間隔）
RBC	red blood cell（赤血球）
RR	inter-beat heart rate interval（RR 間隔）
SC	subcutaneous(ly)（皮下）
SD	standard deviation（標準偏差）
SMQ	Standard MedDRA Query（MedDRA 標準検索式）
SoC	standard of care（標準療法）
UC	ultracentrifuged（超遠心）
ULN	upper limit of normal（基準値上限）

2.7.4　臨床的安全性の概要

要約

本製造販売承認申請資料においてevolocumabは、1）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（HeFH）、2）家族性高コレステロール血症ホモ接合体（HoFH）を適応症とする。海外では、1）原発性高脂血症（家族性ヘテロ接合体及び非家族性）及び混合型脂質異常症（PHMD）、並びに2）HoFHを適応症とし（以後、海外での適応症）、evolocumabの承認申請資料を提出している。

臨床的安全性の概要には、17の第II相（20101154、20101155、20090158、20090159、20110110、20110233試験及び日本人試験［20110231試験］）及び第III相試験（20110114、20110115、20110116、20110117、20110109、20120138、20120348、20120356、20110271試験、及び日本人試験［20120122試験］）のデータが含まれる。17試験中親試験13試験（第II相：20101154、20101155、20090158、20090159、20110233試験及び日本人試験［20110231試験］及び第III相：20110114、20110115、20110116、20110117、20120348、20120356、日本人試験［20120122試験］）は試験期間がおよそ12週間で、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］及び進行中の比較対照非盲検継続［OLE］試験3試験［20110271、20110110及び20120138試験］）であった（[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のみは[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。親試験のうち2試験（第II相試験1試験［20110231試験］及び第III相試験1試験［20120122試験］）は、HC（HeFHを含む）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2試験の被験者の一部は進行中のOLE試験（20110110及び20120138試験）に組み入れた。17のうち2試験（親試験1試験［20110233試験］及びOLE試験1試験［20110271試験］）はHoFH被験者を対象とし、この2試験のデータは併合せず、別途示す。このHoFHのOLE試験（20110271試験）は日本人被験者を含む。HeFH被験者を12週試験の対象とし、うち2試験（第II相試験1試験［20090158試験］及び第III相試験1試験［20110117試験］）ではHeFH被験者のみを組み入れた。また、進行中のOLE試験3試験（20110271、20110110及び20120138試験）にもHeFH被験者を組み入れた。この第II相及び第III相試験17試験並びに第I相試験7試験においてevolocumab（単独又は各種スタチンと併用）、プラセボ又は対照薬（エゼチミブ及び標準療法［SoC］を含む）の投与を受けた被験者7249例の安全性のデータより、国内で予定する適応症での長期安全性に関する根拠が得られた。

本臨床的安全性の概要では、「日本人集団」とは、日本で実施されたHC（HeFHを含む）の親試験2試験（20110231試験及び20120122試験）と進行中のOLE試験2試験（20110110試験及び20120138試験）の日本人被験者を示す。日本人集団のデータに基づく安全性プロファイルには、いずれかの用量でevolocumabの投与を受けた579例（341患者年）が含まれ、うち24例はHeFH被験者であった。evolocumabの投与を受けた253例及び145例の日本人被験者が、それぞれ6カ月以上及び12カ月以上試験に参加した（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。199例の日本人被験者（66患者年）がevolocumab 140 mg 2週に1回（Q2W）の投与を受け、397例の日本人被験者

（250 患者年）が evolocumab 420 mg 4 週に 1 回（Q4W）の投与を受けた（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。

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）曝露期間の中央値は、11.0 カ月であった（[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、11.0 カ月であった。

「グローバル集団」とは、日本で実施した親試験 2 試験中 1 試験（20110231 試験）の日本人被験者及びほかの国際多施設共同試験の日本人被験者を含む、海外での適応症（PHMD 及び HoFH）について評価した 16 試験のすべての第 II 相（20101154、20101155、20090158 、20090159 、20110110、20110233 試験及び日本人試験［20110231 試験］）及び第 III 相試験（20110114、20110115、20110116、20110117、20110109、20120138、20120348、20120356、及び 20110271 試験）の被験者を示す。PHMD のグローバル集団データに基づく安全性プロファイルには、第 II 相（20101154、20101155、20090158 、20090159 、20110110、及び日本人試験［20110231 試験］）及び第 III 相試験（20110114、20110115、20110116、20110117、20110109、20120138、20120348、及び 20120356 試験）の各 evolocumab 群 5115 例（5246 患者年）が含まれる。PHMD のグローバル集団のうち、evolocumab の投与を受けた 3549 例及び 2458 例が、それぞれ 6 カ月間及び 12 カ月間以上試験に参加した。HoFH のグローバル集団（20110233 試験及び 20110271 試験）のデータに基づく安全性プロファイルには、103 例（92 患者年）が含まれ、この HoFH 被験者のうち 7 例が日本人であった。HoFH のグローバル集団の evolocumab の投与を受けた 79 例及び 33 例が、それぞれ 6 カ月間及び 12 カ月間以上試験に参加した。

evolocumab 試験の安全性及び忍容性データの解析により、evolocumab は HC（HeFH を含む）の日本人被験者において良好なベネフィット・リスクプロファイルを示すことが明らかになった。更に、日本人集団の安全性プロファイルは、PHMD のグローバル集団と一致していた（2.5.6 項）。国内試験及び国際共同試験の安全性併合データの 3 つの期間すべてにおいて、有害事象及び重篤な有害事象は投与群間で総じて均等であり、治験対象／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有害事象共通用語規準（CTCAE）のグレード 1 及び 2 であり、重篤な有害事象及び治験薬（IP）の投与中止に至った有害事象の発生頻度は低かった。日本人集団及びグローバル集団において、低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）値が 25 mg/dL（0.6 mmol/L）未満及び 40 mg/dL（1.0 mmol/L）未満となった被験者に認められた有害事象及び発現率は、LDL-C 値が 40 mg/dL（1.0 mmol/L）以上の被験者とおおむね類似していた。

国内の適応症では、副作用は、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

（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。

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）、及びプロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン9型（PCSK9）阻害／低比重リポ蛋白受容体（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。

日本人集団及びPHMDのグローバル集団で心血管系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。

抗evolocumab抗体の産生は少なく、臨床的に意義のある有害事象との関連はなかった。中和抗体は日本人集団及びグローバル集団のいずれの被験者にも検出されなかった。

3種のSC投与製剤（プレフィルドシリンジ［PFS］、ペン型プレフィルドオートインジェクター［AI/pen］及びパーソナルインジェクター［AMD］）で報告された医療機器関連の有害事象は少なく、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、各医療機器は院内又は自宅（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た。

HoFHは希少疾患であることから、日本人集団及びPHMDのグローバル集団から得られた安全性データが、HoFHの適応症における安全性を示唆する根拠となった。全体として、HoFH被験者における安全性プロファイルは、日本人集団及びPHMDのグローバル集団と類似していた。
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）により安全性に関する臨床的に重要な所見は認められなかった。全体として、HeFH被験者の結果は日本人集団及びPHMDのグローバル集団の結果と一致していた。

日本人集団及びグローバル集団における65歳以上又は75歳以上の被験者において、安全性評価に関し大きな違いは認められなかった。発現率が高かった有害事象（高血圧）はこの被験者集団で予想されるものであり、各投与群間で類似していた。

evolocumabの臨床試験に日本人小児被験者の組み入れはなかった。evolocumab臨床開発プログラムでは、15例の青年HoFH被験者（12歳以上18歳未満）を組み入れた。このHoFH被験者の有害事象の種類及び発現率は、18歳以上の被験者と比較しておおむね類似していた。

evolocumabは肝臓で代謝されないことから、evolocumabの薬物動態（PK）は肝機能障害の影響を受けないと予測される。軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者におけるevolocumabのPKは健康被験者と類似していることから、軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者に対して用量調節の必要なく、これらの結果はこの用法・用量のevolocumabの使用を支持している。日本人集団又はグローバル集団のいずれにおいても、高度の肝機能障害の患者における安全性については検討していない。

PHMDの国際共同第II相親試験（20090158、20090159、20101154及び20101155試験）の母集団PK解析から、evolocumabのPKは軽度から中等度の腎機能障害による影響を受けないと考えられた。第I相試験（グローバル集団に含まれていない）において、高度腎機能障害及び血液透析施行中の末期腎不全（HD-ESRD）の被験者を評価した。evolocumabの平均曝露量は、正常腎機能者と比べて低下した。高度腎機能障害及びHD-ESRDの被験者におけるevolocumabの薬力学（PD）及び安全性の結果は、正常腎機能者と同様であった。併合した第II相及び第III相試験の日本人集団及びグローバル集団の両集団において、有害事象及び重篤な有害事象を親試験のベースライン時の推算糸球体濾過量（eGFR）によりサブグループ別に解析したところ、その結果は併合解析対象集団とおおむね一致していた。日本人被験者ではeGFR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（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）では4例に認められた。

日本人被験者にevolocumab曝露後の妊娠は認められなかった。evolocumab臨床開発プログラム（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）では、7件の母体曝露及び12件の父性曝露の後に19件の妊娠が報告されているが、授乳に関する報告はない。これらの限定的な臨床データは、妊娠中及び授乳中のevolocumabの影響について臨床的に意義のある安全性の結論を導くには不十分である。

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画

evolocumabの包括的な安全性データは、既存治療で十分な効果が得られてない日本人患者に対する次の2つの適応症における長期使用及び用法・用量案を支持している。

1) evolocumab 140 mg Q2W SC又は420 mg Q4W SC投与によるHC（HeFHを含む）の治療（安全性評価計画2.7.4.1.1.1項参照）
2) evolocumab 420 mg Q4W及びQ4W投与で十分な有効性が得られない場合の420 mg Q2W SC投与によるHoFHの治療（安全性評価計画2.7.4.1.1.3項参照）

2.7.4.1.1.1項及び2.7.4.1.1.3.1項に示したとおり、これらの適応症を支持する安全性データは、日本で実施されたHC（HeFHを含む）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）及びHoFH被験者を対象とした第II／III相試験（20110233試験及び20110271試験）の結果に基づいている。

また、evolocumabは海外諸国で承認申請されており、以下の2つの適応症において長期投与及び申請された用法・用量を支持するevolocumabの包括的安全性データ（海外安全性データ）も、評価データとして国内のコモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）に記載する。

1) evolocumab 140 mg Q2W SC又は420 mg Q4W SC投与によるPHMDの治療（安全性評価計画2.7.4.1.1.2項参照）。
2) 420 mg SC Q4W及び420 mg SC Q2W投与によるHoFHの治療（安全性評価計画2.7.4.1.1.3項参照）。

2.7.4.1.1.1項及び2.7.4.1.1.3.2項に記載のとおり、この海外安全性データには、国内で得られたHC（HeFHを含む）の日本人被験者のデータ（第II相試験の20110231試験及びOLE試験の20110110試験）及びHoFH日本人被験者のデータ（第II／III相試験の20110271試験）が含まれる。全体として、PHMD被験者を対象とした大規模国際共同試験（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）により、国内の適応症を支持する頑健な安全性評価が得られた。

本臨床的安全性の概要において「日本人集団」とは、日本のみで実施されたHC（HeFHを含む）の2試験の日本人被験者及び進行中のOLE試験（20110110試験及び20120138試験）の日本人被験者を示し、「グローバル集団」とは、日本で実施した2試験中1試験（20110231試験）の日本人被験者及びほかの国際多施設共同試験（第II相：20101154、20101155、20090158、20090159、及び20110110、及び第III相：20110114、20110115、20110116、20110117、20110109、20120138、20120348、及び20120356試験）の日本人被験者を含む、海外での適応症（PHMD及びHoFH）につ

いて評価したすべての被験者を示す。日本人集団又は国内の適応症について述べる場合、「HC」にはHeFH被験者が含まれる。

5.2項にevolocumab臨床開発プログラムの概要を示す。本申請資料中の臨床試験の全体を示した体制図を2.7.3.1項に示す。データカットオフ日は、すべての国際共同親試験（第II相：20101154、20101155、20090158、20090159及び第III相：20110114、20110115、20110116、20110117、及び20110109試験）では[redacted]年[redacted]月[redacted]日、進行中の試験（20110271、20110110及び20120138試験）では[redacted]年[redacted]月[redacted]日とした。しかしながら、20120138試験の日本人被験者においては中間報告のデータに基づき記載した（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。

総括的安全性評価計画には、非臨床データでの観察に基づく、及び同じ薬効分類の薬剤に共通する作用を取り入れている。なお、非臨床データは2.4項、同じ薬効分類の薬剤に共通する作用は2.7.2項で詳述している。

Amgen社はevolocumabの日本を含む国際開発の全期間を通じて、2つの工程により製造した原薬を含有する以下の4種のSC投与製剤を評価した。

- バイアル及びシリンジ（製法1）
- PFS（製法2）
- AI/pen（製法2）
- AMD：3.5 mL（製法2）

PFS及びAI/penではevolocumab 140 mg、AMDではevolocumab 420 mgを単回SC投与することが可能である。ほとんどの第III相試験では、AI/penを（30分以内に）連続3回投与することで、投与量を420 mgとした。AI/pen、PFS及びAMDにより、PK同等性試験及び自宅投与（自己投与）試験を実施した。本臨床開発プログラムでは、これらの4種のSC投与製剤のそれぞれについて安全性及び有効性データを示す。

evolocumab原薬は製法1（第I相及び第II相試験用）及び製法2（ほとんどの第III相試験及び市販製剤用）により製造した。evolocumab原薬の製造工程の開発については、3.2.S.2.6項（製造工程の開発の経緯）で詳述する。3.2.S.2.6項（分析上のコンパラビリティ－製法1から製法2）及び3.2.P.2.3項（分析上のコンパラビリティの概観）に詳述したとおり、製法1と製法2による原薬について分析上のコンパラビリティが認められた。evolocumabの臨床生物薬剤学的プログラムの結果により、各evolocumab原薬（製法1及び2）のコンパラビリティが裏付けられ、PFS及びAMD製剤は、主要な第III相試験で使用されたAI/penと薬物動態学的に同等であることが認められている。第II相及び第III相試験では、製法1と製法2により製造したevolocumabのPK及びPDプロファイルが一致していた（2.7.1.1.1項）。また、臨床データから、すべての主要な安全性及び有効性パラメータが各試験間及び各工程間（製法1及び製法2）で一致していることが認められている。安全

性データの概要を本項臨床的安全性の概要、有効性データの概要を 2.7.3 項に示し、詳細を各試験の治験総括報告書（CSR、5.3 項）に示す。

本申請資料には、臨床開発プログラムにおいて evolocumab（単独又は各種スタチンと併用）、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 例及び 20140213 試験の 18 例から得られた安全性の所見が含まれる。

臨床的安全性の概要には、HC（HeFH を含む）の日本人における併合解析対象集団（20110231、20120122、20110110 及び 20120138 試験）、PHMD の海外における併合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）及び HoFH 併合解析対象集団（20110233 試験及び 20110271 試験、日本人被験者を含む）で実施した解析の結果を示す。

必要に応じて第 I 相試験の結果を要約し、全試験の詳細な情報を CSR に示す（5.3 項）。有効性に関する全試験の記述は、2.7.3.2 項に示す。

以下の項では安全性評価計画の概要を示す。また、全被験者数及び医療機器の曝露被験者数だけでなく、特定の人口統計学的サブグループの被験者数、曝露期間及び曝露量に対する用量レベルを含め、曝露の妥当性について述べる。

現在、冠動脈アテローム性動脈硬化症の進行遅延／退縮（20120153 試験）において心血管系疾患の二次予防（20110118 試験）について、及び二重盲検プラセボ対照でのスタチン再投与で有害事象が再発したスタチン忍容性不良の被験者（20120332 試験）において、evolocumab を評価中である。これらの試験は進行中で盲検下で実施されており、そのデータは本申請資料には含まれていない。しかし、申請資料の審査中に evolocumab の曝露を受けた総被験者数が把握できるよう、[redacted]年[redacted]月[redacted]日をデータカットオフ日とする曝露推定値を資料に含めた（2.7.4.1.2.1.5 項に結果を示す）。

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

2.7.4.1.1.1.1　HC（HeFH を含む）の日本人集団における安全性データの出典

[redacted]年[redacted]月[redacted]日付けの「併合統計解析計画」（iSAP）（5.3.5.3 項［日本人に関する iSAP］）に、日本で実施した親試験（解析対象集団とともに 2.7.4.1.1.1.2 項に定義）のデータ、及び OLE 試験の日本人被験者から得られたデータの併合及び解析に関する詳細な計画を示した。

以下の 4 つの脂質低下療法併用試験を日本で実施した第 II 相及び第 III 相試験の併合安全性解析の対象とした。

- 日本で実施した 12 週二重盲検、無作為化、プラセボ対照第 II 相用量探索試験（20110231 試験）：HeFH 被験者 17 例含む

- 日本で実施した 12 週二重盲検、無作為化、プラセボ対照第 III 相試験（20120122 試験）：HeFH 被験者 24 例含む
- 長期投与（約 5 年）、比較（Year 1 SoC 対照期間）、OLE 第 II 相試験（20110110 試験、進行中）
- 長期投与（約 3 年）、比較（Year 1 SoC 対照期間）、OLE 第 III 相試験（20120138 試験、進行中）

また、2.7.4.1.1.2.1 項に記載のとおり、日本で実施した第 II 相試験である 20110231 試験の被験者の安全性データとその OLE 試験である 20110110 試験のデータを PHMD の国際共同試験の併合解析の対象とした。

更に、20110271 試験に登録された 1 例の重症 HeFH 日本人被験者（すなわち、試験における HoFH の基準を満たさなかった重症家族性高コレステロール血症［FH］被験者）の結果（20110271 試験の Table 14-2.2.5）を、PHMD のグローバル集団の安全性評価の一部として、本臨床的安全性の概要に記載する（2.7.4.1.1.2.1 項）。

これらの試験の安全性に関する詳細は各試験の CSR（5.3 項）に示す。

2.7.4.1.1.1.2 HC（HeFH を含む）の日本人集団における安全性解析対象集団

日本人集団の併合安全性解析の要約は、表 2.7.4-1 に示す 3 つの解析対象集団のデータから構成されている。「親試験併合」は親試験の併合解析対象集団（IPAS）の解析（以下、日本人集団のデータを示す場合には、20110231 試験及び 20120122 試験を示す）、「Year 1 SoC 対照」は長期比較試験中の SoC 対照期間の併合解析対象集団（IECAS）解析（以下、日本人集団のデータを示す場合には、20110110 試験及び 20120138 試験を示す）、「Year 2+OLE」は IECAS 以降の OLE 試験の IP 投与期間の併合解析対象集団（IEAAS）解析（以下、日本人集団のデータを示す場合には、20110110 試験）を示す。 なお、日本人集団のデータを示す際に「全試験」と記載した場合は、これら 4 試験である 20110231、20120122、20110110 及び 20120138 試験を示す。

表 2.7.4-1　日本で実施した HC（HeFH を含む）の試験の併合安全性解析対象集団

解析対象集団	概要	含めたデータ	追加情報
親試験の併合解析対象集団（IPAS）	第 II 相及び第 III 相親試験（親試験終了までの全データを含む）	・ 20110231 試験及び 20120122 試験の日本人被験者	・ 20120122 試験を用いて、AI/pen に伴う医療機器と関連のある有害事象を解析した。
長期試験中の SoC 対照期間の併合解析対象集団（IECAS）	被験者を evolocumab＋SoC 又は SoC 単独に無作為に割り付けた OLE 試験の 1 年目（対照期間）	・ 長期 OLE 試験（20110110 試験及び 20120138 試験）の 1 年目に無作為に割り付けられた日本人被験者	・ 20110110 試験は[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日の時点で、20120138 試験は[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日の時点で進行中であった。 ・ 20110110 試験及び 20120138 試験を用いて、AI/pen に伴う医療機器と関連のある有害事象を解析した[a]。
IECAS 以降の IP 投与期間の併合解析対象集団（IEAAS）	すべての被験者が試験の残りの期間で evolocumab＋SoC の投与を受けた OLE 試験の 2 年目以降（Year 2+）（非盲検期間）	・ 20110110 試験及び 20120138 試験の全治験薬投与期間の開始時に試験を継続していて、この期間中に 1 回以上の投与を受けた日本人被験者	・ いずれの試験も申請資料の[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日の時点で進行中であった。解析対象集団は 20110110 試験のみの被験者から構成された。 ・ 20110110 試験を用いて、AI/pen に伴う医療機器と関連のある有害事象を解析した[a]。

AI/Pen = ペン型プレフィルドオートインジェクター；ECG = 心電図；IP = 治験薬；OLE = 非盲検継続；SoC = 標準療法

[a] iSAP 作成後、医療機器と関連のある有害事象の解析に 20110110 試験を組み入れた

両 OLE 試験は非盲検デザインであり対照群は治験薬を投与されていないこと、また第 II 相 OLE 試験（20110110 試験）の Year 1 SoC 対照期間に必要な来院回数が対照群（全 7 回）と evolocumab 群（全 14 回）で異なっている。

医療機器と関連のある有害事象については、試験期間全体にわたって AI/pen を使用した試験（20120122 試験、20110110 試験及び 20120138 試験）及び AMD（20120138 試験）の被験者を対象としてデータを要約した。

2.7.4.1.1.1.3 HC（HeFH を含む）の日本人集団における全般的な安全性解析

日本で実施した 20110231 試験及び 20120122 試験とその国際共同 OLE 試験（20110110 試験及び 20120138 試験）の結果は、その他の併用試験及び PHMD に対するほかの種類の試験（単独療法及びスタチン忍容性不良）から得られた海外安全性データ全体と合わせて、国内の適応症（HC）の安全性に関する頑健な裏付けとなる。したがって、PHMD 試験の全般的な安全性解析の要約（2.7.4.1.1.2.3 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も用いられる。

解析に関する詳細を日本人に関する iSAP（5.3.5.3 項）に示し、日本人の安全性解析に関する検討事項を 2.7.4.1.1.1.4 項から 2.7.4.1.1.1.6 項に要約する。2.7.4.1.1.1.7 項に記載のとおり、日本人サブグループについて主要な安全性解析をした。

evolocumab 曝露及び医療機器への曝露の観点から曝露状況を検討した（2.7.4.1.2.1.1 項及び 2.7.4.1.2.2.1 項）。また、曝露期間が 1 年以上（遵守状況を問わず、intent-to-treat の原則に従って親試験及び OLE 試験の期間を合算）で、ベースライン時の人口統計学的特性が異なる evolocumab 投与被験者を対象として、長期的な曝露状況を評価した（2.7.4.1.2.1.4 項）。被験者の内訳及び人口統計学的特性を要約し、それぞれ 2.7.4.1.2.3.1 項及び 2.7.4.1.3.1 項に示す。有害事象の評価は 2.7.4.2 項、臨床検査の評価は 2.7.4.3 項、バイタルサインは 2.7.4.4.1 項に示す。

iSAP に示した解析に加え、追加解析をした。2.7.4.1.1.2.7.3 項の定義に従い、本解析には医療機器への曝露、曝露期間ごとの有害事象の発現率及び混合型脂質異常症又は重症の HC 被験者の有害事象の併合解析結果が含まれる。

2.7.4.1.1.1.4 HC（HeFH を含む）の日本人集団特有の安全性に関する検討事項における安全性

以下は日本人集団特有の安全性に関する検討事項である。

- 日本で実施した第 II 相及び第 III 相試験の実施中に潜在的な心血管系事象を特定し、判定を行った（2.7.4.1.1.2.4.1 項）。日本人被験者における心血管系事象の判定結果を 2.7.4.2.1.4.2.1 項に示す。
- 2.7.4.1.1.2.4.2 項に示すとおり、心電図（ECG）間隔データのカテゴリカル解析を除き、ECG の評価を行った。心臓関連項目の安全性報告併合には 20110231 試験の日本人被験者のデータが含まれる。しかしこの報告のデータカットオフ（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）は 20120122 試験のデータベースロック前（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）であったため、20120122 試験のデータは含まれない。[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日までの 20110231 試験及び 20120122 試験における PR、QRS 及び Fridericia 補正を用いた QT（QTcF）間隔データのベースライン時の平均値、ベースライン後の平均値及びベースラインからの平均変化率、並びに ECG 異常について、解析を行った。結果をそれぞれ 2.7.4.4.2.1.1 項、2.7.4.4.2.1.4 項、2.7.4.4.2.1.7 項及び 2.7.4.4.2.2.1 項に示す。
- 日本人集団を対象とした抗 evolocumab 抗体の測定及び解析について、2.7.4.1.1.2.4.3 項に示す。
- 20120122 試験、20110110 試験及び 20120138 試験における医療機器の安全性評価、及び 20120138 試験の被験者の治験薬の自己投与について 2.7.4.1.1.2.4.4 項に示す。

2.7.4.1.1.1.5 HC（HeFH を含む）の日本人集団において脂質低下薬に共通する潜在的な影響に関する安全性評価

既に承認されている脂質低下療法と関連している有害事象（糖尿病関連、肝臓、筋肉及び神経認知機能に関連する事象）、ほかのタンパク質注射剤の投与と関連している有害事象（過敏症、注射部位反応）、あるいは PCSK9 の阻害／LDL 受容体（LDLR）の発現増加と理論的に関連している有害事象（C 型肝炎［Labonté et al, 2009］）の安全性評価根拠及び臨床開発プログラムにおけるモニタリングに関する背景の詳細を 2.7.4.1.1.2.5 項に示す（神経認知機能に関連する事象については 2.7.4.1.1.2.6.1 項に記載）。

日本人解析対象集団におけるこれらの有害事象の解析を 2.7.4.2.1.5.1 項に示し、関連する臨床検査値の評価を 2.7.4.3 項に示す。日本で実施した親試験はいずれも併用試験であるため、国際共同試験に関して 2.7.4.1.1.2.5.1 項に記載した治療状況（治療対象／デザイン）別の筋肉関連有害事象、クレアチンホスホキナーゼ濃度及び肝酵素濃度の解析は行わなかった。

日本人被験者が含まれた HoFH 試験におけるこれらの有害事象の解析を 2.7.4.2.1.5.3 項に、関連する臨床検査値の評価を 2.7.4.3 項に示す。

2.7.4.1.1.1.6 LDL-C が 40 mg/dL（1.0 mmol/L）未満となった被験者における安全性

日本で実施した 20110231 試験を含む PHMD の国際共同試験の LDL-C が低値となった場合の安全性評価（有害事象、神経認知機能に関連する事象、ビタミン E 値、ステロイドホルモン値）の根拠及び詳細を 2.7.4.1.1.2.6 項に示す。日本人の安全性解析対象集団については、LDL-C サブグループ別の有害事象及び神経認知機能に関連する事象の評価を行い、ビタミン E 値又はステロイド値の個別解析は行わなかった。国際共同試験の 20110109 試験、20110110 試験及び 20120138 試験の結果（ビタミン E 値のみ）をそれぞれ 2.7.4.3.5 項及び 2.7.4.3.6 項に示す。

2.7.4.1.1.1.7 HC（HeFH を含む）の日本人集団における主要なサブグループ及び治療対象／デザインにおける安全性

主要な安全性解析は、OLE 試験 2 試験（20110110 試験及び 20120138 試験）における日本人被験者について、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ごとに再度実施した。また、以下の日本人解析対象集団のサブグループ解析について、2.7.4.1.1.2.7.4 項から 2.7.4.1.1.2.7.7 項に示す。

- 糖尿病又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
- 妊娠中又は授乳中の被験者

腎機能障害の日本人被験者の解析については、PHMD の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 eGFR を算出した（2.7.4.1.1.2.7.6 項）。

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、HeFH 日本人被験者における有害事象の要約を 2.7.4.5.1.1.1.2 項に示す。

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（スタチン併用、単独療法及びスタチン忍容性不良）の解析を 2.7.4.1.1.2.7.8 項に示す。国内で実施した親試験（20110231 試験及び 20120122 試験）はいずれも併用試験であったため、有害事象及び重篤な有害事象は治療対象／デザイン別ではなく、脂質低下療法サブグループ別に評価した。

解析に関する詳細は、日本人に関する iSAP 及び安全性に関する iSAP（5.3.5.3 項）に示す。その解析を 2.7.4.5.1.1 項及び 2.7.4.5.4 項（妊娠／授乳）に示す。

2.7.4.1.1.2 グローバル集団（PHMD）における安全性評価計画

2.7.4.1.1.2.1 グローバル集団（PHMD）における安全性データの出典

[redacted]年[redacted]月[redacted]日付けのiSAP（5.3.5.3項、iSAP）に、親試験（解析対象集団と共に次章に定義）のデータとPHMDの被験者から収集した長期投与試験のデータの併合及び解析に関する詳細な計画を示す。14の脂質低下療法試験を第II相及び第III相試験の安全性の併合解析の対象とした。

- 12週無作為化比較、二重盲検、第II相、用量設定試験（20101154、20101155、20090158及び20090159試験）4試験
- 12週無作為化比較、二重盲検、第III相試験（20110114、20110115、20110116及び20110117試験）4試験
- 12週無作為化比較、二重盲検、第II相、用量設定、日本人試験（20110231試験）
- 長期投与（1年）、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第III相試験（20110109試験）
- 長期投与（約5年）、比較（Year 1 SoC対照期間）、OLE第II相試験（20110110試験、進行中）
- 長期投与（約3年）、比較（Year 1 SoC対照期間）、OLE第III相試験（20120138試験、進行中）
- 無作為化医療機器比較、自宅投与、第III相試験（20120348及び20120356試験）2試験

上記の医療機器比較、自宅投与試験（20120348及び20120356試験）に加えて2つの第I相試験（20120133及び20110168試験）を実施し、主にAI/penを使用した第III相の臨床安全性及び有効性データにPFSとAMDのSC投与製剤をブリッジングした。これらの試験については2.7.1項に述べる。

また、20110271試験に参加した142例の重症HeFH被験者（試験におけるHoFHの基準を満たさなかったFH被験者）の結果を、PHMDの安全性の一部として、本項臨床的安全性の概要に記載する。このサブグループは、20110271試験のCSR（5.3項）には「重症FH」解析対象集団と記載されている。

第II相及び第III相解析対象集団には併合されなかったが、第I相試験（20080397、20080398、20120341、20140213、20110121、20120136試験）の結果も対象とする適応症を支持している。これらの試験の安全性に関する詳細は各試験のCSR（5.3項）に示す。

2.7.4.1.1.2.2 グローバル集団（PHMD）における安全性解析対象集団

PHMDを対象とした第II相及び第III相試験における3つの解析対象集団のデータから構成される併合解析の要約を表2.7.4-2に示す。「親試験併合」は親試験のIPAS解析（以下、グローバル集団の親試験併合を示す場合には、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試験を示す）、「Year 1 SoC対照」はIECAS解析（以下、グローバル集団のデータを示す場合には、20110110試験及び20120138試験を示す）、「Year 2+

OLE」はIEAAS解析（以下、グローバル集団のデータを示す場合には、20110110試験及び20120138試験を示す）を示す。なお、グローバル集団のデータを示す際に「全試験」と記載した場合は、これら14試験である第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試験を示す。

表 2.7.4-2　PHMD の国際共同試験（20110231 試験を含む）の併合解析対象集団

解析対象集団	概要	含めたデータ	追加情報
親試験の併合解析対象集団（IPAS）	第 II 相及び第 III 相親試験（親試験終了までの全データを含む）	・ PHMD 試験（20101154 試験、20101155 試験、20090158 試験、20090159 試験、20110114 試験、20110115 試験、20110116 試験、20110117 試験）の被験者 ・ 医療機器自宅投与試験（20120348 試験及び 20120356 試験）の被験者 ・ 20110231 試験の PHMD 日本人被験者 ・ 二重盲検、プラセボ対照長期投与親試験（20110109 試験）の被験者	・ IPAS の 20110114 試験、20110115 試験、20110116 及び 20110117 試験を用いて、AI/pen に伴う医療機器と関連のある有害事象を解析した。 ・ 20120348 試験及び 20120356 試験の心電図データはスクリーニング時のみであったため、心電図波形の間隔のベースラインからの変化の解析から、これらの自宅投与試験を除外した。 ・ これらの試験は完了し、申請資料の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ日までのデータで解析が行われた。
長期試験中の SoC 対照期間の併合解析対象集団（IECAS）	被験者を evolocumab＋SoC 又は SoC 単独に無作為に割り付けた OLE 試験の 1 年目（対照期間）	・ 長期 OLE 試験（20110110 試験及び 20120138 試験）の 1 年目に無作為に割り付けられた被験者	・ いずれの試験も申請資料の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ日の時点で進行中であった[a]。
IECAS 以降の IP 投与期間の併合解析対象集団（IEAAS）	すべての被験者が試験の残りの期間で evolocumab＋SoC の投与を受けた OLE 試験の 2 年目以降（Year 2+）（非盲検期間）	・ 20110110 試験及び 20120138 試験の全治験薬投与期間の開始時に試験を継続していて、この期間中に 1 回以上の投与を受けた被験者	・ いずれの試験も申請資料の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ日の時点で進行中であった[a]。 ・ 解析対象集団は主に 20110110 試験の被験者から構成された。

ECG = 心電図；IP = 治験薬；OLE = 非盲検継続；SoC = 標準療法

[a] [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日をデータカットオフ日とした OLE 試験のすべての解析は本申請資料にその旨を記載している

両 OLE 試験は非盲検デザインであり対照群は治験薬を投与されていないこと、また、第 II 相 OLE 試験（20110110 試験）の Year 1 SoC 対照期間に必要な来院回数が対照群（全 7 回）と evolocumab 群（全 14 回）で異なっていたことに留意することが重要である。

医療機器と関連のある有害事象については、試験期間全体にわたって AI/pen を使用した試験（20110114、20110115、20110116、20110117、20110110 及び 20120138 試験）並びに AMD を使用した試験（20120138 試験）の被験者のみを対象とし、併合データを要約した。第 I 相 PK 同等性試験（20120133 及び 20110168 試験）及び第 III 相医療機器自宅投与試験（20120348 及び 20120356 試験）が 2 種の医療機器を直接比較する試験（PFS vs AI/pen 及び AMD vs AI/pen）であったため、これらの試験の医療機器データは第 III 相親試験（20110114、20110115、20110116 及び 20110117 試験）と併合しなかった。上記試験における医療機器と関連のある有害事象のデータを各試験の CSR（5.3 項）に示す。

2.7.4.1.1.2.3 グローバル集団（PHMD）における全般的な安全性解析

本項では、臨床的安全性の概要に含まれる安全性解析について述べる。仮説検定は実施しなかった。

併合解析における有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 17.0 を用いてコード化した。個々の試験における有害事象は、データベースロック時点で最新バージョンの MedDRA を用いた。また、治験実施時点で最新バージョンの CTCAE を用いて有害事象のグレードを決定した。併合解析における有害事象はすべて治験中に発現した有害事象であった。治験薬投与とは関連のない理由（治験依頼者の要望、同意撤回等）により投与を中止したとされている被験者が、実際に治験薬に関連する理由（有効性の欠如、副作用等）で投与を中止していないことを確認するため、症例報告書（CRF）に記載されている中止理由を評価した。治験薬と関連ありと判断された有害事象とは、治験担当医師が CRF の有害事象記載欄に因果関係の有無について「あり」と回答した事象とした。

中央測定施設による評価及びデータ収集時点の詳細を各試験の CSR（5.3 項）に示す。独立データモニタリング委員会（IDMC）は、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 のための解析は、Amgen 社の外部の独立した生物統計グループが実施した。

医療機器ごとにグループ化した医療機器と関連のある有害事象を除き、当該期間の治療群ごとに解析結果が報告された。20110110 及び 20120138 試験の Year 1 SoC 対照期間の解析では、親試験の治療群（evolocumab 又は対照薬）及び継続投与試験の治療群（evolocumab + SoC 又は SoC 単独）ごとにデータを要約した。これらの長期投与試験の Year 2+ OLE 期間の解析では、Year 1 SoC 対照期間の治療群（evolocumab + SoC 又は SoC 単独）ごとにデータを要約した。

evolocumab 曝露及び医療機器への曝露の観点から曝露状況を検討した（2.7.4.1.2.1.2 項及び 2.7.4.1.2.2.2 項）。また、曝露期間が 1 年以上（遵守状況を問わず、親試験及び OLE 試験の期間を合

算）で、ベースライン時の人口統計学的特性が異なる evolocumab 投与被験者を対象として、長期的な曝露状況を評価した（2.7.4.1.2.1.4 項）。

被験者の内訳及び人口統計学的特性を要約し、それぞれ 2.7.4.1.2.3.2 項及び 2.7.4.1.3.2 項に示す。臨床検査の評価は 2.7.4.3 項、バイタルサインは 2.7.4.4.1 項に示す。主要な安全性解析はサブグループ及び各治療対象／デザインについて再度実施し、その結果を 2.7.4.1.1.2.7 項に示す。解析に関する詳細は iSAP（5.3.5.3 項、安全性に関する iSAP）に示す。

iSAP に定めた解析に加え、様々な追加解析をした。これらの解析には、医療機器曝露量及びバイタルサインに関する併合の要約が含まれる。

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）を要約した表では、対照群が 2 群（全プラセボ群と全対照群）及び evolocumab 群が 2 群（evolocumab 140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W 群と全 evolocumab 群）であった。この併合解析において、20101155、20090158、20110231、20110109、20110115 及び 20110117 試験はプラセボを対照群とした無作為化試験、20090159 及び 20110116 試験（スタチン忍容性不良の被験者を登録した）はエゼチミブを対照群とした無作為化試験であった。また、20101154、20110114 及び 20110115 試験（アトルバスタチンコホート）はエゼチミブ及びプラセボを対照群とした無作為化試験であり、20120348 及び 20120356 試験は医療機器を対照とした。したがって、安全性及び忍容性の全般的な評価では、適切な比較が行えるよう、全対照群（プラセボ又はエゼチミブ）と全 evolocumab 群を比較した。全プラセボ群と evolocumab 群の比較では、スタチン忍容性不良の被験者を対照群から除外した。各表では全プラセボ群も示す。

治験薬の曝露量が異なるため、各期間の被験者発現率を直接比較することはできない。20110109 試験を除く全親試験が 12 週以下であった。また、親試験はすべてプラセボ又は実薬を対照としたが、長期継続投与試験（20110110 及び 20120138 試験）の投与 Year 1 の対照は SoC であった。

本項では、第 I 相試験の安全性データも示すが、これらのデータは主要な安全性解析対象集団の併合には含まれていない。併合解析はアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びクレアチンホスホキナーゼ（CK）のデータで実施した。また、第 I 相試験 20080397 及び 20080398 試験のデータを Fridericia 補正 QTc（QTcF）間隔と PK の解析に含めた。第 I 相試験のすべての安全性の結果を各試験の CSR（5.3 項）に示す。

2.7.4.1.1.2.4 PHMD のグローバル集団の安全性に関する特別な考慮事項

2.7.4.1.1.2.4.1 潜在的な評価項目の判定

第 II 相及び第 III 相試験の実施中は、プログラム全体の併合解析を容易にするため潜在的な心血管系評価項目（表 2.7.4-3）が特定され、独立臨床事象評価委員会（ICEC）による判定が行われた。

第 II 相及び第 III 相試験の ICEC の手順書には、各委員及び議長の役割と責務、潜在的な評価項目の特定及び判定に関する標準業務手順書、ICEC の調整、結果のデータ入力及び品質管理について記載されている。独立臨床事象評価委員会手順書は 5.3 項に示す。

被験者プロファイル及び根拠となる原資料（関連する ECG、入院記録、画像等）から構成される評価項目の事象一式を ICEC の調整役が取りまとめた。完全な評価項目の事象一式それぞれを 2 名の ICEC 判定者に無作為に割り当て、判定者が個々の潜在的な評価項目を独立して評価した。独立した個々の ICEC 判定者による判定結果が一致した場合は、その潜在的な評価項目の判定が終了したと判断した。独立した個々の ICEC 判定者による判定結果が一致しない場合は、意見が一致するまで又は最終的な総意に達することが不可能と ICEC 判定者が同意するまで、ICEC 委員会にて ICEC 判定者が当該評価項目について話し合った。意見が一致しなかった場合は、当該案件を ICEC 議長に提出し、最終的な判定結果を仰いだ。

表 2.7.4-3 には、Clinical Data Interchange Standards Consortium（CDISC）の定義に基づいて判定した潜在的な評価項目の一覧を示す。なお、CDISC の定義は、「Standardized Definitions for End Point Events in Cardiovascular Trials」（Hicks et al, 2010）に記載されているものとする。第 II 相試験で判定した心血管系事象は、CSR において有害事象として報告されなかったが、併合解析の目的上、解析に含められた。

表 2.7.4-3　潜在的な心血管系評価項目

第 II 相臨床試験	第 III 相臨床試験
・　死亡	・　死亡
・　心筋梗塞	・　心筋梗塞
・　不安定狭心症のための入院	・　不安定狭心症のための入院
・　冠動脈の血行再建	・　冠動脈の血行再建
・　心不全のための入院	・　心不全のための入院
・　脳血管系事象（一過性脳虚血発作、脳卒中）	・　脳血管系事象（一過性脳虚血発作、脳卒中）
・　冠動脈以外の血行再建	

第 III 相試験では、「Standardized Definitions for Cardiovascular and Stroke End Point Events in Clinical Trials and the Third Universal Definition of Myocardial Infarction」（Hicks et al, 2012）の更新済みの草案に基づき、評価項目の定義を第 II 相試験から更新した。併合解析のデータセットの報告においてばらつきがないよう、安全性の併合解析ではこれらの新しい定義により第 II 相試験の潜在的な評価項目を再判定した。第 II 相試験で判定した心血管系事象は、CSR において有害事象として報告されなかった。過去に判定を実施し、有害事象として報告されなかった第 II 相試験の心血管系事象は、重篤な有害事象として後向きに有害事象の併合データベースに追加した（血行再建は先行する有害事象に対する処置とみなされたため除外）。第 III 相試験では、判定結果にかかわらず心血管系事象を有害事象として報告した。

併合安全性概要（ISS）の Table 17-1 に、心血管系事象と評価された事象の取扱い（evolocumab の第 II 相及び第 III 相試験）について概要を示す。心血管系事象と評価された事象の結果を 2.7.4.2.1.4.2.2 項に示す。

第 II 相試験では筋肉関連の有害事象についても判定した。第 II 相試験では、筋肉関連事象をすべて（有害事象及び CK 上昇のいずれも）判定したが、臨床的エンドポイントとみなしていなかったため、判定により確定されたか又は否定されたかにかかわらず、有害事象又は CK 上昇として解析した。第 II 相試験では冠動脈以外の血行再建を判定した。第 III 相試験では、冠動脈以外の血行再建について判定は行わなかったが、データを収集して要約した。

2.7.4.1.1.2.4.2 心電図評価

evolocumab（分子量 142 kDa）のようなモノクローナル抗体は、その物理的な大きさと高い標的特異性から判断して、ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子などの心再分極を担うイオンチャンネルの機能を直接阻害することはないものと思われる。そのため、evolocumab の投与によって心再分極遅延や hERG 誘発性の心拍数補正 QT（QTc）間隔延長が生じる可能性は低い。更に、テレメトリーを装着したカニクイザルに evolocumab 300 mg/kg を単回の静脈投与（IV）したとき又は最長 6 カ月にわたって週 1 回反復 SC 投与したとき、PR 間隔、QRS 時間、QT 間隔、QTc 間隔、RR 間隔又は心拍数に対する影響は認められなかった（2.6.6.3.4 項）。そのため、詳細な QT 試験は実施しなかった。これは、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）の QT/QTc 延長に関する臨床的評価のガイダンス（ICH E14, 2005）に準拠している。

心臓関連項目の安全性報告併合には、[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに収集されたデータについて心電図の評価方法と心電図間隔（QTc 等）に対する evolocumab の影響を評価した非臨床及び臨床データの要約を示す（ISS Appendix 1［5.3.5.3 項］）。上記臨床データは 2.7.4.4.2 項にも示す。非臨床データの詳細は 2.6.6 項に示す。

ISS Appendix 1 の Table 1 には、心臓関連項目の安全性報告併合の解析に含まれる試験を示す。2 つの第 I 相試験（20080397 及び 20080398 試験）、6 つの第 II 相試験（20101154、20101155、20090158、20090159、20110231、20110110 試験）及び 8 つの第 III 相試験（20110114、20110115、20110116、20110117、20120348、20120356、20110109、20120138 試験）において規定の時点に収集したデータから評価した。第 III 相試験である 20120348 及び 20120356 試験は、スクリーニング後の心電図測定を実施しなかったため心電図解析から除外した。Bazett の式を用いて心拍数で QT 間隔を補正した場合（QTcB）（Aytemir et al., 1999）、心拍数が高い（RR が短くなる）と過大補正、心拍数が低い（RR が長くなる）と過小補正になるが、Fridericia の式を用いた補正（Tornøe et al., 2011）は、RR 間隔とほとんど関係がないことが示されているため、ここでは主に QTc 解析で Fridericia 補正を使用した。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに収集されたデータについて、PR、QRS及びQTcF間隔について、ベースライン時の平均値、ベースライン後の平均値及びベースラインからの平均変化量を示す。以下の心電図パラメータについて、被験者の数と割合を含むカテゴリカル解析が含まれる。

- ベースライン時の絶対値が200 msec未満の場合は50%以上、200 msec超の場合は25%以上のPR間隔のベースラインからの変化についての結果を2.7.4.4.2.1.2項に示す。
- ベースライン時の絶対値が100 msec未満の場合は50%以上、100 msec超の場合は25%以上のQRS間隔のベースラインからの変化についての結果を2.7.4.4.2.1.5項に示す。
- QTcF値が450 msec超、480 msec超及び500 msec超並びに30 msec超及び60 msec超のベースラインからの変化についての結果を2.7.4.4.2.1.8項に示す。

Amgen社は心電図診断の一覧表を精査し、臨床的に重要と思われる用語を選定してISS Appendix 3.1に示した心電図異常の一覧表を作成した。心電図の異常所見があった被験者の数及び割合を要約した。結果を2.7.4.4.2.2.2項に示す。

不整脈のMedDRA標準検索式（SMQ）及び「潜在的な失神」の用語を用いて、心再分極の延長又は催不整脈と関連があると考えられる有害事象を特定した。なお、「潜在的な失神」とは、「意識障害」、「循環虚脱およびショック」及び「錯乱および失見当識」の高位語（HLT）と定義した。また、痙攣の狭域SMQの評価を実施した。検索語の一覧表はISS Appendix 3.8からISS Appendix 3.10に示す。心再分極の延長又は催不整脈と関連があると考えられる有害事象を発現した被験者の数及び割合を要約した結果をISS Table 14-6.10.1～ISS Table 14-6.10.4に示す。

evolocumabの全身曝露の程度とQTcFの結果との間に相関関係があるか解析し、検討した。この解析では、第I相試験（20080397及び20080398試験）及び第II相／第III相試験（20101154、20101155、20090158、20090159、20110114、20110115、20110116、20110117、20110109、20110231試験）から、入手可能なすべての心電図（QTcF）データと対応する非結合型evolocumabの血清中濃度を評価した（具体的な時点についてはISS Appendix 1のTable 1）。QTcFとQTcFのベースラインからの変化量の相関関係及びevolocumabの血清中濃度を示した散布図を作成した。結果はISS Appendix 1の5.3.6項に示す（5.3.5.3項）。

2.7.4.1.1.2.4.3 免疫原性

臨床試験では、抗evolocumab抗体を検出するためにバリデートされた測定法を使用した。治験実施計画書に従って血清検体を収集し、抗evolocumab抗体の有無を検査した。各検体について、電気化学発光ブリッジング免疫測定法により抗evolocumab抗体の有無を検査した。陽性だった検体については、続いて受容体結合アッセイにより、LDLRに対するPCSK9の結合に基づき中和抗体の有無を検査した。

この測定法の詳細については、5.3.5.3 項（併合した免疫原性報告）に示す。解析手順及び検証方法については、5.3.1.4 項に示す。免疫原性の臨床検査評価については、2.7.4.3.8.2 項に示す。免疫原性の結果と時間的に関連している有害事象については、2.7.4.2.1.5.2.4.1 項に示す。

2.7.4.1.1.2.4.4 医療機器の安全性

医療機器の副作用とは、治験担当医師が医療機器と関連ありと判断された治験中に発現した有害事象で、各 CSR において治験中に発現した医療機器と関連のある有害事象とされているものである。異なる 2 回の投与で 1 例に同じような医療機器と関連のある有害事象が発現した場合、治験実施医療機関からはそれぞれ別の 2 つの有害事象（発現時期、部位、重症度などが異なる）として報告された。420 mg の evolocumab を投与するために AI/pen による投与を 3 回実施し、各投与時に医療機器と関連のある有害事象が発現した場合は、投与ごとに注射部位が異なることから各有害事象を区別し、有害事象 3 件として報告された。医療機器と関連のある有害事象を電子症例報告書（eCRF）で報告した。

医療機器と関連のある有害事象の発現率は、医療機器ごとに頻度の高い順に基本語別に集計し、その結果を 2.7.4.2.1.1.6.2 項に示す。

各試験の実施期間中、すべての製品苦情（医療機器の苦情を含む）がコールセンター経由で Amgen 社に報告されることを治験担当医師の責務とした。製品苦情は製品苦情データベースに記録した（2.3 項及び第 3 部）。苦情の概要は 5.3.5.3 項（臨床医療機器安全性概要）に示す。

2 つの第 III 相試験を実施し、自宅で被験者又は介護者が 3 種の異なる製剤（PFS、AI/pen、AMD）で evolocumab を問題なく投与できるかを評価した。20120348 試験では AI/pen と PFS を比較し、20120356 試験では AI/pen と AMD を比較した。この 2 試験の詳細については、各試験の CSR（5.3 項）で論じる。

2.7.4.1.1.2.5 PHMD のグローバル集団で脂質低下作用をもつ薬剤の潜在的なクラスエフェクトに関連した安全性評価

evolocumab の臨床試験では、既に承認されている脂質低下療法と関連している有害事象（筋肉関連、肝臓関連、LDL-C 低値と関連している可能性のある有害事象、糖尿病関連及び神経認知機能関連）（2.7.4.1.1.2.6.1 項）、ほかのタンパク質注射剤の投与と関連している有害事象（過敏症、注射部位反応）及び PCSK9 の阻害／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）（Labonté et al, 2009）をモニタリングした。これらの有害事象のそれぞれについて、安全性評価の根拠と臨床開発プログラム全体におけるモニタリング方法に関する詳細な背景を以下の項に示す。

2.7.4.1.1.2.5.1 既に承認されている脂質低下療法に関連した安全性：筋肉関連の事象

筋肉関連の有害事象はスタチンの使用で認められており（Thompson et al, 2003）、スタチン製剤の製品情報に記載されている。筋肉関連の有害事象が発現する正確なメカニズムは判明していない。

スタチン介在性ミオパチーの基本メカニズム案の詳細及びスタチン介在性ミオパチーがPCSK9阻害薬と関連性がないことの根拠については、2.4.2.2.5項に示す。

evolocumabの非臨床開発プログラムにおいて筋損傷の所見は認められなかった。ハムスターを用いた最長3カ月のevolocumab反復投与毒性試験（114375試験）、カニクイザルを用いた最長6カ月のevolocumab反復投与毒性試験（110149試験）及び3カ月ロスバスタチン併用試験（112311試験）では、筋損傷の所見が認められなかった。しかしながら、スタチンでの懸念を考慮して、evolocumab臨床開発プログラム全体で筋肉関連の有害事象をモニタリングした。

SMQ（広域及び狭域）の検索により筋肉関連の有害事象を評価した（検索語はISS Appendix 3.2）。筋肉関連有害事象の発現率を試験期間別に要約する。また、筋肉関連有害事象、基準値上限（ULN）の5倍超又は10倍超のCK値の発現率、ベースライン時のCK値が正常な被験者におけるULNの5倍超又は10倍超のCK値の発現率について、治療対象／デザイン（iSAPでは試験対象治療対象／デザインの種類と称し、単剤療法、併用療法又はスタチン忍容性不良を含む）別に解析した。

筋骨格系及び結合組織障害の有害事象の解析を2.7.4.2.1.5.2.7項、CKの臨床検査評価を2.7.4.3.3.2項に示す。

2.7.4.1.1.2.5.2 既に承認されている脂質低下療法に関連した安全性：肝臓関連の事象

スタチン及びその他の脂質低下薬でトランスアミナーゼ上昇が認められている。また、トランスアミナーゼ酵素（ALT及びAST）の上昇は肝障害の結果であり、コレステロールとトリグリセリドの過剰蓄積がその一因である可能性がある。PCSK9阻害後の血漿中リポ蛋白脂質の代謝運命及び肝胆道系に対する潜在的影響の詳細については、2.4.2.2.6項に示す。

非臨床試験では、evolocumabを最長6カ月投与したカニクイザル、最長2年投与したハムスター及びロスバスタチンとの併用で3カ月投与したカニクイザルにおいて、肝胆道系毒性の病理組織学的所見及び血清中トランスアミナーゼの変化はなかった（2.6.6.3項）。第I相肝機能障害試験（20120341試験）において、安全性の懸念は認められなかった。スタチン及びその他の脂質低下療法でトランスアミナーゼ上昇及び肝障害が認められていることから、第II相及び第III相試験の臨床検査データ及び有害事象報告によりこれらの事象を解析した。

SMQ（広域及び狭域）の検索により肝臓関連の有害事象を評価した（検索語はISS Appendix 3.7）。肝臓関連有害事象の発現率を試験期間別に要約した。また、以下に示したカテゴリーについて、試験期間中の総発現率別に肝機能検査（LFT）異常の発現率を要約した。LFT異常（以下に示したもの）の発現率について治療対象／デザイン別に解析した。ベースライン時のALT又はAST値が正常であった被験者では、これらの解析を再度実施した。

- ALT又はASTがULNの3倍超

- ALT 又は AST が ULN の 5 倍超
- 総ビリルビンが ULN の 2 倍超
- ALT 又は AST が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超
- ALT 又は AST が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超又は国際標準比（INR）が 1.5 超

また、これらの解析には、規制当局のガイダンスに準拠した薬剤関連肝障害の検索としての目的もあった。肝胆道系障害の有害事象の解析を 2.7.4.2.1.5.2.3 項、LFT の臨床検査評価を 2.7.4.3.1.2 項に示す。

2.7.4.1.1.2.5.3 既に承認されている脂質低下療法に関連した安全性：糖尿病関連の事象

evolocumab は、スタチン療法に対して忍容性不良であるかスタチン療法にもかかわらず LDL-C をコントロールできなかった糖尿病患者での使用が予測されている（Bruckert et al, 2005、Franc et al, 2003）。

脂質低下療法中の糖尿病発症又は悪化のリスクはスタチンの試験で最初に認められ、現在はスタチンの添付文書に副作用として記載されている。ヒトにおいて PCSK9 の循環血中濃度は、空腹時血糖、インスリン、ホメオスタシスモデル評価によるインスリン抵抗性指数（HOMA-IR、インスリン感受性の指標。Lakoski et al, 2009、Baass et al, 2009）を含む複数の糖代謝指数と正の相関関係を示すことが報告されている。こうした所見と一致して、ヒトにおける絶食（低インスリン状態）に伴い血漿中 PCSK9 濃度の低下が認められている（Browning and Horton, 2010）。しかし、Cariou らによる最近の試験では、ヒトにおけるこうした関連性は、PCSK9 濃度と糖ホメオスタシスとの因果関係よりも食事の影響が原因で生じている可能性がより高いことが示されている（Cariou et al, 2013）。PCSK9 阻害がインスリン抵抗性及び糖尿病リスクに影響する可能性の詳細については、2.4.2.2.4 項に示す。

evolocumab 臨床開発プログラムでは、SMQ（広域及び狭域）の検索により糖尿病関連の有害事象を評価した（検索語は ISS Appendix 3.5）。糖尿病関連有害事象の発現率を試験期間別に要約し、2.7.4.2.1.5.2.6 項に示す。

ベースライン後にヘモグロビン A1c（HbA1c）の測定を実施した試験について、各規定評価時点の HbA1c 値及び HbA1c 値のベースラインからの変化量を試験期間別に要約した。なお、20120348 及び 20120356 試験ではベースライン後に HbA1c の測定を実施しなかった。これらの試験の被験者では継続投与試験解析用に HbA1c を測定したが、ベースライン値から変化はなかった。各規定評価時点の空腹時血糖値及びベースラインからの変化量を試験期間別に要約した。なお、空腹時血糖値は、1 mmol/L = 18.018 mg/dL で計算し記載した。

ベースライン時の耐糖能を 2 型糖尿病、メタボリックシンドローム又はそのいずれでもない場合として分類し、その親試験のベースライン時の耐糖能別に有害事象及び各規定評価時点の HbA1c と

空腹時血糖について解析を再度実施した。2型糖尿病は親試験のeCRFから収集し、メタボリックシンドロームはiSAP（5.3.5.3項、安全性に関するiSAP）の規定に従って抽出した。

空腹時血糖及びHbA1cの臨床検査評価を2.7.4.3.4.2項、追加の解析を2.7.4.5.1.2.2.1項に示す。

2.7.4.1.1.2.5.4 ほかのタンパク質注射剤の投与に関連した安全性

その他の薬剤、注射剤及び生物学的製剤の臨床経験に基づき、それぞれ過敏症、注射部位反応及び免疫原性がevolocumabに伴う潜在的なリスクとなる。非臨床及び第II相試験でリスクは認められなかったが、第III相試験では有害事象報告により潜在的な有害事象をモニタリングした。SMQ（広域及び狭域）の検索により過敏症の有害事象を評価した（検索語はISS Appendix 3.4）。Amgen社の検索方法（広域及び狭域検索）により注射／アレルギー反応及び免疫原性の有害事象を評価した（検索語はISS Appendix 3.3）。有害事象（注射部位反応、過敏症の有害事象、アレルギー反応）の発現率を試験期間別に要約した。

免疫メカニズム及び免疫原性に関する有害事象解析を2.7.4.2.1.5.2.4項に、注射部位反応に関する有害事象解析を2.7.4.2.1.5.2.2項に示す。過敏症に関する有害事象解析を2.7.4.2.1.5.2.4.2項に、抗evolocumab抗体の臨床検査データを2.7.4.3.8.2項に示す。

2.7.4.1.1.2.5.5 PCSK9阻害及びLDL受容体発現増加に関連した安全性

LDLRは、C型肝炎ウイルス（HCV）感染性を調節すると仮定されているが、その正確な役割は依然として不明である。*in vitro*試験の一部のデータにより、HCVの細胞侵入にLDLRが必要であることが示唆されている（Agnello et al, 1999）が、より最近の試験ではこの説に異議が唱えられ、その代わりに、HCVは感染後にLDLRの表面発現をアップレギュレートし、細胞内の脂質環境を調節することでその増殖を促進することが示唆されている（Albecka et al, 2012、Syed et al, 2014）。また、スタチンの抗ウイルス特性はイソプレノイドの枯渇が原因である可能性が最も高い（Vere et al, 2012）ものの、スタチン（スタチンもLDLRをアップレギュレートする）がHCVの複製を阻害し、HCV治療薬の候補として研究されていることからも、LDLRの役割が複雑であることが裏付けられる。HCV感染性におけるPCSK9阻害の仮定的役割に関する詳細については、2.4.2.2.3項に示す。

LDLRの潜在的な役割を考慮すると、PCSK9阻害によりLDLRの発現が増加することでHCV感染性が増す可能性が理論的に示唆される。そのため、evolocumab臨床開発プログラム実施中は、肝炎関連の有害事象及びHCV感染の有無をモニタリングした。Amgen社の検索方法（広域及び狭域検索）によりこれらの有害事象を評価した（検索語はISS Appendix 3.6）。evolocumabの臨床試験では、被験者のHCVリスクが高い場合（Ghany et al., 2009）又はスクリーニング中のいずれかの時点でALT又はASTがULNの2倍を超えた場合、HCV抗体の検査を実施した。HCV抗体が陽性の被験者では、続いてHCVウイルス量の検査を実施した。

肝炎に伴う有害事象の解析を 2.7.4.2.1.5.2.5 項に示す。C 型肝炎ウイルス量の臨床検査評価を 2.7.4.3.7.2 項に示す。

2.7.4.1.1.2.6 LDL-C が 40 mg/dL（1.0 mmol/L）未満となった被験者における安全性

胎児の研究、食事の研究、現代の狩猟採集集団及びほかの哺乳類のデータから、ヒトにおける LDL-C の「正常な」生理学的範囲は 50 mg/dL から 70 mg/dL（1.3 mmol/L から 1.8 mmol/L）であることが示唆されており、これは現行の治療ガイドラインを大きく下回っている（LaRosa et al., 2013）。こうした所見は総じて、北米、欧州及びオーストラリア／ニュージーランドの現行の治療ガイドラインの規定より LDL-C 値が低い場合の安全性を裏付けているが、一部の疫学的データ及び臨床試験データから、LDL-C 値が極めて低い場合、がん、出血性脳卒中及び非心血管死のリスクが上昇する可能性が懸念されている（Shepherd et al., 2002、Gordon et al., 1981、Iso et al., 1989、Amarenco et al., 2006、LaRosa et al., 2005）。こうした懸念は主に、LDL-C の超低値がステロイドホルモン産生、ビタミン輸送及び細胞膜機能に影響する可能性を示したスタチンの研究に基づいている。PCSK9 阻害、LDL-C 値及び脳と神経認知機能に関する背景情報については、2.4.2.2.2 項に、免疫機能を含む肝外系に関する同様の情報については、2.4.2.2.7 項に記載した。

evolocumab 臨床開発プログラムでは、ほとんどの第 II 相及び第 III 相試験で継続的に LDL-C をモニタリングした。LDL-C について盲検解除されている独立した（evolocumab のプログラムに関与していない）統計担当者は、evolocumab の臨床試験に登録された被験者の臨床検査データを評価し、超遠心（UC） LDL-C 値が 2 回連続で 25 mg/dL（0.6 mmol/L）を下回った被験者を特定した。特定後、独立した統計担当者は当該被験者について関連するデータ（有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止、試験中止、併用薬、人口統計学的データ及び主要な臨床検査データ）を収集し、その情報を盲検解除されている Amgen 社の安全性審査チームに提供した。なお、安全性審査チームとは、evolocumab の試験と無関係の Amgen 社の安全性担当医師から構成されるチームである。安全性審査チームは、これらのデータを定期的に評価し、その所見を直接 IDMC に伝えることを責務とする。

各要約に含まれる試験期間中に、LDL-C サブグループを以下のように定義した。

- ベースライン後に LDL-C 値が 1 回以上 25 mg/dL（0.6 mmol/L）を下回った被験者
- ベースライン後に LDL-C 値が 1 回以上 40 mg/dL（1.0 mmol/L）を下回った被験者
- ベースライン後の LDL-C 値が 40 mg/dL（1.0 mmol/L）以上であった被験者

LDL-C 低値の要件は、LDL-C 値がサブグループのカットオフ値を少なくとも 1 回下回っていることとした。LDL-C 低値の被験者では総じて、ベースライン時の LDL-C 及び全体的な LDL-C 値がより低かったが、すべての来院時に LDL-C 値がカットオフ値を下回っていたわけではなかった。特に、Q4W 投与を受けた被験者では、投与間隔の途中で最も大きな LDL-C 値低下が起こるが、投与間隔の最後には LDL-C 値がわずかに上昇することが予想された。

全試験において、神経認知機能への影響、ビタミンE及びステロイドに特に注目して、LDL-C低値の安全性を慎重に解析した。LDL-Cサブグループにおける有害事象の解析については、2.7.4.2.1.1.5.2項で論じる。また、人口統計学的特性、冠動脈疾患のベースライン特性及びその他の規定の心血管系疾患の既往をLDL-Cサブグループ全体で要約し、その結果を2.7.4.1.3.2項に示す。

神経認知機能に関連する事象、ビタミンE値及びステロイド値の解析に関する更なる詳細は、以下の項に示す。

2.7.4.1.1.2.6.1 神経認知機能に関連する事象

ヒトの脳はコレステロールを多く必要とし（Dietschy and Turley, 2001、Dietschy and Turley, 2004）、脳内コレステロールホメオスタシスの調節異常と、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、ニーマンピック病C型、スミス・レムリ・オピッツ症候群などの慢性神経変性障害の関連が指摘されている（Goedeke and Fernandez-Hernando, 2014）。理論上、脳内のコレステロールホメオスタシスを乱す脂質低下薬は神経機能に影響を及ぼす可能性があり、最近では、スタチン製剤の使用に伴う認知機能障害（記憶喪失等）の報告がある（Food and Drug Administration ［FDA］, 2012）。

しかし、認知機能に対する潜在的な影響がevolocumabの臨床使用に当てはまらないのにはいくつか理由がある。その理由として、evolocumabが脳に十分移行しないこと、ヒトにおける認知機能障害とPCSK9の機能欠失型変異又は長期間（1年を超える）のevolocumab投与とは関連がないこと、evolocumabの動物試験において生涯曝露でも神経行動学的影響又は脳の組織病理学的変化がなかったこと、スタチンと機序が異なっていることなどがあげられる。更に、循環系からコレステロールを輸送するリポ蛋白へのアクセスが血液脳関門により妨げられるため、ほかの肝外臓器とは異なり、脳内のコレステロールは*de novo*合成からのみ生成される（Pitas et al, 1987、Dietschy and Turley, 2004、Zlokovic, 2008）。これらのデータから、脳内コレステロールのホメオスタシス経路は循環血中のコレステロールレベルとは無関係であり、evolocumabの血清中LDL-C低下作用の影響を受けないであろうことが示されている。こうした見解のそれぞれについて、2.4.2.2.1項で論じた。

高位グループ語（HLGT）により臨床試験における神経認知機能に関連する事象を評価した。以下は検索語の一覧である。

- 譫妄（錯乱を含む）
- 認知および注意障害
- 認知症および健忘
- 思考障害および認知障害
- 精神的機能障害

有害事象の発現率を集計した。神経認知機能に関連する事象の解析を2.7.4.2.1.5.2.9項に示す。

2.7.4.1.1.2.6.2 ビタミンE

コレステロールは、ほかの生理的因子の生合成の前駆物質として機能し、細胞膜の完全性の維持を助け、血流中の栄養素の輸送に関与しており、ビタミンEなどの脂溶性ビタミンはカイロミクロン、超低比重リポ蛋白コレステロール及びLDL-C内で輸送される。コレステロールが減少すると血清ビタミンEが減少する可能性があることから、コレステロールに対して総血清ビタミンE値を標準化した。ビタミンEの組織中濃度のマーカーとして、赤血球中のビタミンE濃度を評価した。

長期投与試験である20110109、20110110及び20120138試験では、治験実施計画書に規定した時点で総血清ビタミンE測定用の血液検体を採取した。20120138試験では、UC LDL-Cが25 mg/dL未満の場合にのみビタミンE測定用の検体を採取した。ビタミンE濃度を総コレステロール濃度で除することで、血清ビタミンE値を標準化した。

evolocumabの投与がビタミンE濃度に与える潜在的な影響をより広範に評価するため、20110109試験のevolocumab Q4W群55例とプラセボQ4W群45例からなる被験者100例をビタミンEサブスタディに登録した。特定の脂質成分（血清ビタミンE、LDL-Cビタミン E、高比重リポ蛋白コレステロール［HDL-C］ビタミンE、RBCビタミンE及び非HDL-Cビタミン E）の濃度にevolocumabが及ぼす影響、そしてどのように影響するのかについて追加データを得るため、サブスタディをデザインした。これらの検査項目は、各規定来院時に記述統計を用いて投与群別に要約した（絶対値と当該成分中のコレステロール濃度に対して標準化した値［例えば、標準化HDL-Cビタミン Eは、ビタミンE濃度をHDL-C濃度で除することで標準化した］）。治験中にビタミンE補給を受けた被験者を除外するため、これらの検査項目は別途解析した。

その結果の要約を2.7.4.3.5.1項に示し、詳細を20110110及び20110109試験のCSR（5.3項）に示す。20110110試験のCSRには、[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日の時点におけるデータが示されている。

2.7.4.1.1.2.6.3 ステロイドホルモン

コレステロールはステロイドホルモンの生合成の前駆物質として機能するため、コレステロールが減少するとステロイドホルモンが減少する可能性がある。下垂体－副腎－性腺軸に関連がある検査項目（副腎皮質刺激ホルモン［ACTH］、卵胞刺激ホルモン［FSH］、黄体形成ホルモン［LH］、コルチゾール、テストステロン及びエストラジオール）を測定し、ステロイドホルモン合成に対するevolocumabの潜在的な影響を評価した。

20110109試験ではベースライン、24週、52週に全被験者を対象として、20110110試験ではステロイドサブスタディに参加した被験者を対象として、ステロイド値を解析した。両試験では、以下のステロイドホルモンの検査項目とサブグループについて、ホルモン補充療法を受けた被験者を除外した追加解析した。

- FSH：ベースライン時のFSH値が25 IU/L未満で50歳未満の女性
- LH：ベースライン時のFSH値が25 IU/L未満で50歳未満の女性
- エストラジオール：ベースライン時のFSH値が25 IU/L未満で50歳未満の女性
- テストステロン：男性

長期投与試験である20110110試験のYear 1 SoC対照期間にステロイドホルモンサブスタディを実施した。20110110試験のCSRのデータカットオフ日、[redacted]年[redacted]月[redacted]日の時点で、975例（evolocumab + SoC群651例、SoC単剤投与群324例）が治験への参加に同意した。この試験の目的は、循環血中コレステロールの減少がステロイドホルモンの合成に影響するのか検討することであった。ステロイドサブスタディに参加した被験者では、継続投与試験のDay 1、12週、24週及び52週にステロイド検査用の追加の採血を実施した。

その結果の要約を2.7.4.3.6.1項に示し、詳細を20110109及び20110110試験のCSR（5.3項）に示す。

2.7.4.1.1.2.7 PHMDのグローバル集団における主要サブグループ及び治療対象／デザインにおける安全性

親試験併合、Year 1 SoC対照期間及びYear 2+ OLE期間において、以下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再度実施した。

- 年齢（65歳未満、65歳以上、75歳以上）
- 人種（アジア人、黒人、白人、その他）
- 性別
- 民族（ヒスパニック、非ヒスパニック）

以下の項には、その他のサブグループについて実施した解析を示す。解析に関する詳細はiSAP（5.3.5.3項、安全性に関するiSAP）に示す。その解析を2.7.4.5.1.2項に示す。

2.7.4.1.1.2.7.1 高齢被験者

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、年齢別（65歳以上及び75歳以上）の解析をした。その解析を2.7.4.5.1.2.1.1項に示す。

2.7.4.1.1.2.7.2 HeFH被験者

20090158（第II相）及び20110117（第III相）試験は、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験であり、HeFHの被験者を対象としてevolocumabの安全性及び有効性を評価した。

加えて、重症HeFH被験者（HoFHの診断基準に該当しない重症FH被験者）を20110271試験に組み入れた。20110271試験のCSRにおいては、HeFH被験者は重症FH被験者とみなされた。これ

らの被験者はPHMDの解析対象集団には併合せず、別途、本申請資料のPHMDの章に必要に応じて提示する。

これらのHeFH被験者から得られたデータを2.7.4.5.1.2.1.2項に示す。

2.7.4.1.1.2.7.3 混合型脂質異常症又は重症HCの被験者

以下の定義に従い、混合型脂質異常症又は重症HCの被験者について有害事象の解析をした。

- 混合型脂質異常症の定義1：スクリーニング時のトリグリセリドが150 mg/dL（1.7 mmol/L）以上
- 混合型脂質異常症の定義2：スクリーニング時のトリグリセリドが200 mg/dL（2.3 mmol/L）以上
- 混合型脂質異常症の定義3：スクリーニング時のHDL-Cが40 mg/dL（1.0 mmol/L）未満（男性）又は50 mg/dL（1.3 mmol/L）未満（女性）
- 重症のHC：スクリーニング時にスタチン療法を受けていた被験者の場合、スクリーニング時の算出LDL-Cが160 mg/dL（4.1 mmol/L）以上、スクリーニング時にスタチン療法を受けていなかった被験者の場合、スクリーニング時の算出LDL-Cが240 mg/dL（6.2 mmol/L）以上

有害事象の解析を2.7.4.5.1.2.1.3項に示す。被験者の内訳及び人口統計学的特性をそれぞれ2.7.4.1.2.3.2項及び2.7.4.1.3.2項で簡潔に述べる。

2.7.4.1.1.2.7.4 糖尿病又はメタボリックシンドロームの被験者

有害事象（親試験のみ）、HbA1c及び空腹時血糖について、親試験ベースライン時の耐糖能別（2型糖尿病、メタボリックシンドローム又はそのいずれでもない場合）に解析した。その解析結果を2.7.4.5.1.2.2.1項に示す。

2.7.4.1.1.2.7.5 肝機能障害の被験者

軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者と健康被験者でevolocumabのPKを比較するため、20120341試験をデザインした。肝機能障害の程度（Child-Pugh分類A［軽度］、分類B［中等度］又は正常肝機能）に応じて被験者を3群のいずれかに等しく割り付け、evolocumab 140 mgを単回SC投与した。被験者を57日間追跡し、PK、安全性、忍容性及びPDを評価した。この試験の安全性に関する詳細は20120341試験のCSRに示す。肝機能障害における安全性の要約を2.7.4.5.1.2.2.2項に示す。

2.7.4.1.1.2.7.6 腎機能障害の被験者

20140213試験は、高度腎機能障害患者及びHD-ESRD患者と正常腎機能者との本剤のPKを比較することを目的とした。高度腎機能障害（eGFRが15～29 mL/min/1.73 m^2）患者、HD-ESRD患者及び正常腎機能者を均等に3グループに割り付け、evolocumab 140 mgを単回SC投与した。Day 57ま

で、PK、PD、安全性及び忍容性を評価した。安全性の結果の詳細については、20140213 試験の CSR に記載した。

evolocumab の他の臨床試験（グローバル集団及び日本人集団の両方）では、中等度から高度の腎機能障害（eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満）が除外基準の 1 つであったため、eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者について解析をしなかった。以下の親試験ベースライン時の eGFR 別に有害事象及び重篤な有害事象について解析した。

- eGFR：45 mL/min/1.73 m^2 未満
- eGFR：45 mL/min/1.73 m^2 以上、60 mL/min/1.73 m^2 未満
- eGFR：60 mL/min/1.73 m^2 以上

Modification of Diet in Renal Disease 式を用いて eGFR を算出した（Levey et al, 2006）。

eGFR（mL/min/1.73^2）
=175×（クレアチニン、mg/dL）$^{-1.154}$×（年齢）$^{-0.203}$×1.212（被験者が黒人の場合）×0.742（被験者が女性の場合）

また、親試験ベースライン時の耐糖能別（国際共同親試験のみ）及び各治療対象／デザインで、蛋白尿について解析した。腎機能障害の被験者における解析を 2.7.4.5.1.2.2.3 項に示す。

2.7.4.1.1.2.7.7 妊娠及び授乳

evolocumab 臨床開発プログラム全体で、母親又は父親の evolocumab 曝露及び evolocumab 曝露後の妊娠、及び evolocumab 曝露後の授乳例に関するデータを収集した。これらのデータの要約を 2.7.4.5.4 項に示す。

2.7.4.1.1.2.7.8 治療対象／デザイン

試験対象治療対象／デザインの種類別に解析を再度実施した。

- スタチン併用：20101155 試験、20110115 試験、20110231 試験、20120348 試験、20120356 試験、20090158 試験、20110117 試験、及び 20110109 試験のアトルバスタチン基礎薬物療法コホートの被験者
- 単独療法：20101154 試験、20110114 試験、及び 20110109 試験の一部の食事療法コホートの被験者
- スタチン忍容性不良：20090159 及び 20110116 試験

ほかの脂質低下薬を投与しない場合の安全性プロファイルを明らかにするため、evolocumab の単独療法を受けた被験者のデータを解析した。これらのデータにより、その他の脂質低下療法による

交絡なしにevolocumabの安全性及び忍容性を評価することが可能となり、単独療法が安全で、併用療法と安全性プロファイルが変わらないことを示すエビデンスを得ることができる。

evolocumab併用試験では、強度が異なる汎用スタチンを使用した。高強度スタチン療法にはアトルバスタチン80 mg又はロスバスタチン40 mg、中強度スタチン療法にはアトルバスタチン10 mg、ロスバスタチン5 mg又はシンバスタチン40 mgを使用した。

第II相試験（20090159試験）では、忍容できない筋肉痛又はミオパチーのため、用量を問わず1種類以上のスタチンを忍容できないか、1週間の最大総用量がアトルバスタチン70 mg、シンバスタチン140 mg、プラバスタチン140 mg、ロスバスタチン35 mg、lovastatin 140 mg、フルバスタチン280 mgを超える増量を忍容できず、スタチンの投与中止により症状が改善又は回復したことがある場合をスタチン忍容性不良と定義した。第III相試験（20110116試験）では、2種類以上のスタチンの投与を受けたことがあり、忍容できないミオパチー、すなわち、筋肉痛（CK値上昇を伴わない筋肉痛、筋肉又は筋力低下）、筋炎（CK値上昇を伴う筋肉症状）、あるいは横紋筋融解症のため、いずれの用量も忍容できなかったか、あるいは治験実施計画書に規定の1週間の最大総用量（アトルバスタチン70 mg、シンバスタチン140 mg、プラバスタチン140 mg、ロスバスタチン35 mg、lovastatin 140 mg、フルバスタチン 280 mg、上記以外のスタチンは最小の錠剤の用量の 7 倍）を超えるスタチンの増量を忍容できなかった被験者をスタチン忍容性不良と定義した。

各治療対象／デザインでの有害事象の解析を2.7.4.2.1.1.4.2項に示す。各治療対象／デザインでの筋肉関連有害事象の解析をISS Table 14-6.7.41～ISS Table 14-6.7.62に示す。各治療対象／デザインでのLFT異常、CK異常及び蛋白尿の解析を2.7.4.3.1.2項、2.7.4.3.3.2項及び2.7.4.3.2.2項に示す。

2.7.4.1.1.3　HoFHのグローバル集団における安全性評価計画

2.7.4.1.1.3.1　HoFHのグローバル集団における安全性データの出典

HoFHは稀な疾患であり、有病率は100万人に1人と推定されている（Goldstein et al, 2001）。国内では北陸地方において有病率がおよそ17.1万人に1人と報告されているが（Mabuchi et al, 2011）、HoFHの大規模な臨床試験を実施することは不可能である。20110233試験（Part A：第II相、非盲検、パイロット試験；Part B：第III相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照）及び20110271試験（進行中の長期投与、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、HoFHでの安全性を評価する。HoFHにおける適応症の安全性については、日本人集団及びPHMDのグローバル集団から入手可能な全安全性データがその安全性を示唆する根拠となった。

本申請資料には、evolocumabの投与を受けた103例のHoFH被験者から得られた安全性の所見が含まれる。20110233試験には12歳以上18歳未満の被験者11例が含まれ、20110271試験にはこの11例中10例に加えて更に4例が含まれた。15例全員がHoFHの診断を受けた。20110271試験では、HoFH被験者34例が登録時点でアフェレーシスを受けていた。

2.7.4.1.1.3.2 HoFH のグローバル集団を対象とした安全性解析対象集団

日本人被験者

HoFH 被験者を対象とした第 II/III 相国際共同試験である 20110233 試験には、日本人被験者は登録されなかった。HoFH 被験者を対象とした第 II/III 相国際共同試験である 20110271 試験の HoFH 中間解析対象集団には、日本人 HoFH 被験者 7 例の安全性データが含まれる。また、2.7.4.1.1.3.3 項に記すように、これらの日本人被験者を対象として、特定の安全性評価項目について別途解析した。

全被験者

20110233 試験では、最大の解析対象集団（FAS）が主要解析対象集団であった。Part A（第 II 相非盲検パイロット試験）及び Part B（第 III 相二重盲検プラセボ対照試験）において、治験薬の投与を 1 回以上受けた全被験者を FAS に含めた。実際の投与群（evolocumab 又はプラセボ）に応じて Part B の被験者をグループ化し、安全性解析をした。

20110271 試験では、HoFH の臨床基準に合致したか根拠となる遺伝情報がある中間解析対象集団の全被験者を HoFH 中間解析対象集団に含めた。この進行中の非盲検単一群試験では、記述的な中間解析をした。

2.7.4.1.1.3.3 HoFH のグローバル集団を対象とした全般的な安全性解析

日本人被験者

20110271 試験の日本人被験者を含め、国際共同試験である 20110233 試験及び 20110271 試験の全 HoFH 被験者を対象とした安全性解析について、本項及び 2.7.4.1.1.3.4 項～2.7.4.1.1.3.6 項に記す。更に、20110271 試験の日本人 HoFH 被験者のみを対象として、以下の有害事象の発現率を要約した。

- すべての有害事象
- 治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象
- 重篤な有害事象
- 治験薬の投与中止に至った有害事象
- 医療機器と関連のある有害事象

有害事象及び治験薬と関連ありと判断された有害事象については、器官別大分類及び基本語別にも一覧表にまとめた。

これらの解析についての詳細は、20110271 試験の日本人被験者を対象とした追加の統計解析計画書（5.3.5.3 項）に示す。これらの解析の結果については、2.7.4.2 項に示す。

全被験者

日本人及び PHMD のグローバル集団から入手可能な全安全性データとともに、20110233 及び 20110271 試験の安全性解析（特に HoFH の適応症を対象としたもの）をもって、HoFH の安全性に

関する頑健性が裏付けられた。したがって、これらの試験の全般的な安全性解析の要約（それぞれ、2.7.4.1.1.1.3 項及び 2.7.4.1.1.2.3 項に示す）は、HoFH 試験の全般的な安全性解析計画としての役割も果たす。HoFH 解析に関する更なる詳細は各試験の統計解析計画書（20110233 試験の 16.1.9 項及び 20110271 試験の 16.1.9 項）に示す。

20110271 試験では、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）での安全性も評価した。2.7.4.1.1.3.6 項に示した小児サブグループについて、主要な安全性解析をした。

HoFH 被験者における evolocumab 曝露及び医療機器への曝露をそれぞれ 2.7.4.1.2.1.3 項及び 2.7.4.1.2.2.3 項に示す。被験者の内訳及び人口統計学的特性をそれぞれ 2.7.4.1.2.3.3 項及び 2.7.4.1.3.3 項に示す。臨床検査の評価は 2.7.4.3 項、バイタルサインは 2.7.4.4.1.3 項に示す。

2.7.4.1.1.3.4 HoFH のグローバル集団の安全性に関する特別な考慮事項

20110233 及び 20110271 試験の実施中に、ICEC が潜在的な心血管系評価項目を判定し、そのプロセス及び解析の詳細を 2.7.4.1.1.2.4 項、結果を 2.7.4.2.1.4.2.3 項に示す。2.7.4.1.1.2.4.3 項に示したように抗 evolocumab 抗体の有無を評価し、その結果を 2.7.4.3.8 項に示す。2.7.4.1.1.2.4.4 項に示したように 20110271 試験及び 20110233 試験の Part B（Part A では医療機器を使用せず）で医療機器の安全性を評価し、その結果を 2.7.4.2.1.1.6.3 項に示す。

2.7.4.1.1.3.5 HoFH のグローバル集団において脂質低下作用をもつ薬剤の潜在的なクラスエフェクトに関連した安全性評価

20110233 及び 20110271 試験では、承認されている脂質低下療法との関連が知られている有害事象、ほかのタンパク質注射剤の投与と関連している可能性がある有害事象及び PCSK9 の阻害／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をモニタリングした。これらの解析の詳細を 2.7.4.1.1.2.5 項に示す。これらの有害事象の解析を 2.7.4.2.1.5.3 項の対応する器官別又は症候群別に示し、LFT の臨床検査評価を 2.7.4.3 項に示す。

2.7.4.1.1.3.6 HoFH のグローバル集団の主要サブグループにおける安全性

2.7.4.1.1.3.6.1 小児被験者

20110233 及び 20110271 試験では、年齢別（20110233 試験では 12 歳以上 18 歳未満又は 18 歳以上、20110271 試験では 12 歳以上 18 歳未満）に有害事象の解析をした。12 歳以上 18 歳未満の解析を 2.7.4.5.1.3 項に示す。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 evolocumab 曝露

臨床開発プログラムにおける evolocumab 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に包括的に評価することが可能である（表 2.7.4-4）。

本申請資料には、2 つの申請適応症の臨床開発プログラムである第 I 相（20080397、 20080398、20110121、 20120136、 20120341、 20120133、及び 20110168 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 相試験（20110114、20110115、20110116、20110117、20110109、20120138、20120348、20120356、20110271 試験、日本人試験［20120122 試験］）において evolocumab（単独又は様々なスタチンと併用）、プラセボ又は様々な対照薬（SoC を含む）の投与を受けたおよそ 7250 例の被験者（2 つの適応症に関する試験を含む）が含まれる（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。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。すべての試験において、evolocumab が投与された被験者のうち、試験の参加期間が 3 カ月以上の被験者は 5890 例、試験（又は複数の試験）の参加期間が 6 カ月以上の被験者は 3747 例、試験（又は複数の試験）の参加期間が 12 カ月以上の被験者は 2495 例、試験（又は複数の試験）の参加期間が 2 年以上の被験者は 715 例であった。

第 I 相及び第 II 相臨床試験の原薬を製造した工程（製法 1）は、ほとんどの第 III 相試験で採用された工程（製法 2）と異なっていた。長期投与試験の 20110109 試験では製法 1、進行中の長期継続投与試験の 20120138 試験では製法 2、もう 1 つの進行中の長期投与試験である 20110110 試験では製法 1 と製法 2 の両方を使用したため、20110109、20110110 及び 20120138 試験の CSR にはこれらの 2 つの製法に関する長期安全性の情報がある。各試験でいずれの製法を使用したかについては 3.2.P.2.3（ロットの履歴－治験での使用）項を参照し、各試験で使用した製法の安全性については各試験の CSR（5.3 項）に示す。

表 2.7.4-4　全被験者の全体的な曝露の要約
（第 I/II/III 相）（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）

	対照群		EvoMab		
	Any Placebo	Any Control [a]	EvoMab 140 mg Q2W or 420 mg Q4W or 420mg Q2W [b]	Any EvoMab	全体
全体					
被験者数	1780	3381	5970	6202	7249
曝露量の患者年	667	2082	5423	5624	7707
被験者数					
< 3 months	26	59	326	312	201
≥ 3 months	1754	3322	5644	5890	7048
≥ 6 months	294	1716	3734	3747	5077
≥ 12 months	287	913	2493	2495	3708
≥ 18 months	1	62	1012	1137	1601
≥ 24 months	0	3	713	715	1162
≥ 30 months	0	0	317	491	860
≥ 36 months	0	0	1	5	8
日本人 HC（HeFH 含む）(ISS)					
被験者数	304	408	547	579	711
曝露量の患者年	77	184	316	341	526

表 2.7.4-4　全被験者の全体的な曝露の要約
（第 I/II/III 相）（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）（続き）

	対照群		EvoMab		
	Any Placebo	Any Control [a]	EvoMab 140 mg Q2W or 420 mg Q4W or 420mg Q2W [b]	Any EvoMab	全体
日本人 HC（HeFH 含む）(ISS) (続き)					
被験者数					
< 3 months	1	15	68	48	6
≥ 3 months	303	393	479	531	705
≥ 6 months	0	120	251	253	492
≥ 12 months	0	73	145	145	218
≥ 18 months	0	0	18	40	87
≥ 24 months	0	0	0	0	0
PHMD					
第 I 相					
被験者数	36	36	472	538	574
曝露量の患者年	9	9	114	130	139
被験者数					
< 3 months	0	0	55	59	59
≥ 3 months	36	36	417	479	515
≥ 6 months	0	0	0	0	0

表 2.7.4-4　全被験者の全体的な曝露の要約
（第 I/II/III 相）（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）（続き）

	対照群		EvoMab		
	Any Placebo	Any Control [a]	EvoMab 140 mg Q2W or 420 mg Q4W or 420mg Q2W [b]	Any EvoMab	全体
第Ⅱ/Ⅲ相試験(Global ISS, Including HeFH[c])					
被験者数	1526	3072	4949	5115	6026
曝露量の患者年	604	1989	5060	5246	7235
被験者数					
< 3 months	25	44	229	211	122
≥ 3 months	1501	3028	4720	4904	5904
≥ 6 months	294	1669	3536	3549	4704
≥ 12 months	287	913	2456	2458	3669
≥ 18 months	1	62	999	1124	1588
≥ 24 months	0	3	707	709	1156
≥ 30 months	0	0	317	491	860
≥ 36 months	0	0	1	5	8

表 2.7.4-4　全被験者の全体的な曝露の要約
（第 I/II/III 相）（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ時点）（続き）

	対照群		EvoMab		
	Any Placebo	Any Control [a]	EvoMab 140 mg Q2W or 420 mg Q4W or 420mg Q2W [b]	Any EvoMab	全体
HeFH (Study 20110271)					
被験者数	0	0	142	142	142
曝露量の患者年	0	0	51	51	51
被験者数					
< 3 months	0	0	16	16	16
≥ 3 months	0	0	126	126	126
≥ 6 months	0	0	17	17	17
≥ 12 months	0	0	4	4	4
≥ 18 months	0	0	4	4	4
≥ 24 months	0	0	2	2	2
≥ 30 months	0	0	0	0	0
HoFH[d]					
被験者数	16	16	103	103	103
曝露量の患者年	4	4	88	88	92

表 2.7.4-4　全被験者の全体的な曝露の要約
（第 I/II/III 相）（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）（続き）

	対照群		EvoMab		
	Any Placebo	Any Control [a]	EvoMab 140 mg Q2W or 420 mg Q4W or 420mg Q2W [b]	Any EvoMab	全体
HoFH[d]（続き）					
被験者数 [c]					
< 3 months	0	0	3	3	3
≥ 3 months	16	16	100	100	100
≥ 6 months	0	0	79	79	83
≥ 12 months	0	0	33	33	35
≥ 18 months	0	0	9	9	9
≥ 24 months	0	0	4	4	4
≥ 30 months	0	0	0	0	0

Page 5 of 5

Any Placebo = 全プラセボ群; Any Control＝全対照群; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); Q2W = 2 週に 1 回; Q4W = 4 週に 1 回; HeFH = 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体; HoFH = 家族性高コレステロール血症ホモ接合体; IP = 治験薬; ISS = 安全性の併合解析; PHMD = 原発性高脂血症及び混合型脂質異常症

第 I 相試験： 20080397, 20080398, 20110121, 20120136, 20120341, 20120133, 及び 20110168. 20140213 は含まない。

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

PHMD 第 II/III 相試験 (Global ISS) ： 20090158, 20090159, 20101154, 20101155, 20110109, 20110114, 20110115, 20110116, 20110117, 20110231, 20120348, 20120356, 20110110, 及び 20120138.

HeFH (20110271 試験)には、 20110271 試験の HoFH 被験者以外の重症の高コレステロール血症被験者を含む。

HoFH は 20110233, 及び 20110271 試験からの被験者を含む。

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

[a] プラセボ、エゼチミブ、及び標準療法を含む。[b] 第 I 相試験の 140mg、及び 420mg の単回投与を含む。 20110271 試験の被験者は各プロトコルごとに 420mg を 2 週に 1 回、及び 4 週に 1 回の投与に切り替えることができる。[c] 20090158、及び 20110117 試験の HeFH 被験者を含む。

[d] 15 人の青年期の被験者を含む:14 人の被験者は長期 20110271 試験（10 人の被験者は 20110233 試験よりロールオーバー）に登録されており、1 人の被験者は 20110233 試験に参加したが、20110271 試験には参加しなかった。被験者数は親試験とその延長試験のデザインにより 1 治療群以上に含まれる。

pt-year =患者年は被験者全体の治療日期間持続時間の合計を 365.25 日で割った。

Source: Modified from ISS Table 14-5.1.1-J, ISS Table 14-5.1.1-JPI, ISS Table 14-5.1.1, Table 14-5.1.402 of Study 20110271; and Phase 1: [redacted]

2.7.4.1.2.1.1 HC（HeFH を含む）の日本人集団における evolocumab 曝露

20120138 試験の日本人被験者の最新の安全性データを示す（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。Year 1 SoC 対照期間中の日本人被験者の evolocumab の曝露を表 2.7.4-5 に示す。カットオフ時点で 298 例（evolocumab+SoC 群 200 例、SoC 単独群 98 例）が Year 1 SoC 対照期間を完了した（20120138 試験 CSR 追補、表 14-1.1）。この期間の evolocumab 140 mg Q2W、420 mg Q4W 及び全体での曝露期間は、11.0 カ月であった（親試験及び Year 2+ OLE 期間の曝露を含まない）。

表 2.7.4-5　20120138 試験 Year 1 SoC 対照期間の日本人被験者における曝露量（IECAS）（[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 QM only + SoC (N = 123)	Any EvoMab + SoC (N = 224)
治験薬の曝露期間（月）				
被験者数	113	101	123	224
平均	—	10.483	10.484	10.484
標準偏差	—	1.752	1.890	1.825
中央値	—	11.039	11.039	11.039
Q1, Q3	—	10.973, 11.039	10.973, 11.039	10.973, 11.039
最小値, 最大値	—	0.69, 11.27	0.72, 11.27	0.69, 11.27

EvoMab = evolocumab; IP =治験薬; N =長期比較試験中の SoC 対照期間の併合解析対象集団の Year 1 SoC 対象期間中に登録された日本人被験者数; Q1 = 第 1 四分位数;Q3＝第 3 四分位数; Q2W = 2 週に 1 回; QM =4 週に 1 回; SoC = 標準療法

N= 長期比較試験中の Year 1 SoC 対照期間の併合解析対象集団に登録された日本人被験者数

データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

治験薬投与がされていない被験者は、曝露期間の算出に含めていない

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

日本人親試験併合（20110231 試験及び 20120122 試験）は全 evolocumab 群の 579 例を含む 711 例（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）から構成され、全 evolocumab の曝露量は 341 患者年、本申請における用法・用量である 140 mg Q2W 群及び 420 mg Q4W 群の 547 例での曝露量は 316 患者年であった（表 2.7.4-4）。親試験及び OLE 試験併合の全体にわたり、199 例の日本人被験者（66 患者年）が evolocumab 140 mg Q2W の投与を受け、397 例の日本人被験者（250 患者年）が evolocumab 420 mg Q4W の投与を受けた（ISS Table 14-5.701.1-J、[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点））。

日本人被験者を対象とした親試験併合における evolocumab 曝露を表 2.7.4-6 に示す。140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W 投与群における evolocumab の平均（標準偏差［SD］）曝露期間は、それぞれ 2.76（0.19）カ月及び 2.74（0.26）カ月であった。両投与群とも、曝露期間の中央値は 2.79 カ月であった。

Year 1 SoC 対照期間における日本人被験者の evolocumab 曝露を表 2.7.4-7 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）。親試験では対照薬に割り付けられ、更に継続投与試験では evolocumab + SoC に割り付けられた被験者において、evolocumab 曝露期間の平均値（SD）及び中央値は、それぞれ 10.99（2.32）カ月及び 11.04 カ月であった。親試験では evolocumab の投与を受け、更に継続投与試験では evolocumab + SoC の投与を受けた被験者において、evolocumab 曝露期間の平均値（SD）及び中央値は、それぞれ）11.60（1.59 カ月及び 11.10 カ月であった。

Year 2+ OLE 期間の日本人被験者において、evolocumab 曝露期間の総平均値（SD）及び中央値は、それぞれ 1.45（0.79）カ月及び 1.41 カ月であった（表 2.7.4-8）（20110110 試験 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ時点）。Year 1 SoC 対照期間及び Year 2+ OLE 期間 の両期間とも evolocumab + SoC の投与を受けた被験者と、Year 1 に SoC、Year 2+ OLE 期間に evolocumab + SoC の投与を受けた被験者の間では、evolocumab 曝露期間の平均値（SD）及び中央値は同程度であった。

Year 1 SoC 対照期間の平均曝露期間は 11 カ月間であり、両長期継続投与試験（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）の被験者が含まれたのに対し、Year 2+ OLE 期間の平均曝露期間は 2 カ月間未満であり、20110110 試験（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ時点）の被験者しか含まれなかった（ISS Table 14-5.1.4-J 及び表 2.7.4-8）。

表 2.7.4-6　親試験併合の日本人集団における曝露
（IPAS）

	対照群		EvoMab		
	Placebo SC Q2W (N = 153)	Placebo SC Q4W (N = 151)	Other EvoMab Dose (N = 100)	140 mg Q2W (N = 153)	420 mg Q4W (N = 154)
治験薬の曝露期間（月）					
被験者数	153	151	100	153	154
平均	2.74	2.76	2.73	2.76	2.74
標準偏差	0.29	0.16	0.31	0.19	0.26
中央値	2.79	2.79	2.79	2.79	2.79
Q1, Q3	2.79, 2.79	2.76, 2.79	2.79, 2.79	2.76, 2.79	2.76, 2.79
最小値, 最大値	0.5, 2.9	1.0, 2.8	0.5, 2.9	0.9, 3.0	1.0, 2.9

右記の試験を含む: 20110231, 20120122
Control =対照群;N =親試験の併合解析対象集団に登録された日本人被験者数（IPAS）; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); Q1 = 第 1 四分位数;Q3＝第 3 四分位数; Q2W = 2 週に 1 回; Q4W = every 4 week4 週に 1 回; SC =皮下投与; IP =治験薬; Placebo＝プラセボ

Source: Modified from ISS Table 14-5.1.2-J

表 2.7.4-7　継続投与試験 Year 1 SoC 対照期間の日本人集団における曝露量
（IECAS）

	対照群（親試験）		EvoMab（親試験）	
	SoC (N = 82)	EvoMab + SoC (N = 151)	SoC (N = 104)	EvoMab + SoC (N = 219)
治験薬の曝露期間（月）				
被験者数	82	151	104	219
平均	0.00	10.99	0.00	11.60
標準偏差	0.00	2.32	0.00	1.59
中央値	0.00	11.04	0.00	11.10
Q1, Q3	0.00, 0.00	10.97, 12.78	0.00, 0.00	11.04, 12.88
最小値,最大値	0.0, 0.0	0.7, 13.1	0.0, 0.0	1.4, 13.1

N =長期比較試験中の Year 1 SoC 対照期間の併合解析対象集団に登録された日本人被験者数; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); IP =治験薬; Parent Study=親試験;Q1 = 第 1 四分位数;Q3＝第 3 四分位数; SoC =標準療法; SC =皮下投与.
右記の試験を含む: 20110110, 20120138
データカットオフ日：20110110 試験 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20120138 試験 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

Source: Modified from ISS Table 14-5.1.4-J [redacted] update]

表 2.7.4-8　継続投与試験 Year 2+ OLE 期間の日本人集団における曝露量（IEAAS）

	SoC （SoC 対照期間）	EvoMab + SoC（Soc 対照期間）	
	EvoMab + SoC (N = 66)	EvoMab + SoC (N = 137)	合計 (N = 203)
治験薬の曝露期間（月）			
被験者数	66	137	203
平均	1.47	1.45	1.45
標準偏差	0.77	0.79	0.79
中央値	1.41	1.51	1.41
Q1, Q3	0.82, 2.14	0.76, 2.14	0.76, 2.14
最小値, 最大値	0.2, 3.0	0.2, 3.0	0.2, 3.0

右記の試験を含む: 20110110
N =IECAS 以降の IP 投与期間の併合解析対象集団に登録された日本人被験者数; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); Q1 = 第 1 四分位数;Q3＝第 3 四分位数; SoC =標準療法 IP =治験薬

Source: Modified from ISS Table 14-5.1.5-J

2.7.4.1.2.1.2　PHMD のグローバル集団における evolocumab 曝露

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）は全 evolocumab 群の 3946 例を含む 6026 例から構成され、全 evolocumab の曝露量は 1411 患者年、PHMD の患者に対する 140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W での曝露量は 1227 患者年であった（ISS Table 14-5.1.3）。

親試験併合における evolocumab 曝露の要約を表 2.7.4-9 に示す。140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W 投与群における evolocumab の平均（標準偏差［SD］）曝露期間は、それぞれ 2.57（0.55）カ月及び 5.29（4.13）カ月であった。20110109 試験（長期投与無作為化二重盲検プラセボ対照試験）では被験者に 420 mg Q4W しか投与しなかったため、この違いが生じた。両投与群とも、曝露期間の中央値は 2.79 カ月であった。

Year 1 SoC 対照期間（20110110 試験及び 20120138 試験）における evolocumab 曝露の要約を表 2.7.4-10 に示す。親試験実施中に対照薬の投与を受け、継続投与試験実施中に evolocumab + SoC に割り付けられた被験者において、evolocumab 曝露期間の平均値（SD）及び中央値は、それぞれ 9.71（2.59）カ月及び 9.95 カ月であった。親試験で evolocumab の投与を受け、更に継続投与試験では evolocumab + SoC の投与を受けた被験者において、evolocumab 曝露期間の平均値（SD）及び中央値は、それぞれ 9.89（2.69）カ月及び 10.12 カ月であった。

Year 2+ OLE 期間（20110110 試験及び 20120138 試験）における evolocumab 曝露期間の総平均値（SD）及び中央値は、それぞれ 9.43（7.42）カ月及び 13.80 カ月であった（表 2.7.4-11）。
Year 1 SoC 対照期間及び Year 2+ OLE 期間の両期間とも evolocumab + SoC の投与を受けた被験者で

は、evolocumab 曝露期間の平均値（SD）及び中央値は、それぞれ 9.65（7.40）カ月及び 14.00 カ月であった。

表 2.7.4-9　親試験併合の PHMD のグローバル集団における曝露
(IPAS)

	対照群			EvoMab			
	Placebo SC Q2W (N = 586)	Placebo SC Q4W (N = 940)	Ezetimibe QD (N = 554)	Other EvoMab Dose (N = 715)	140 mg Q2W (N = 1245)	420 mg Q4W (N = 1956)	420 mg Q4W + Ezetimibe QD (N = 30)
治験薬の曝露期間（月）							
被験者数	586	940	509	715	1245	1956	30
平均	2.73	5.47	2.70	2.74	2.57	5.29	2.76
標準偏差	0.35	4.22	0.40	0.29	0.55	4.13	0.18
中央値	2.79	2.79	2.79	2.79	2.79	2.79	2.79
Q1, Q3	2.76, 2.83	2.79, 11.93	2.76, 2.79	2.76, 2.79	2.73, 2.79	2.76, 11.89	2.76, 2.83
最小値, 最大値	0.3, 3.4	0.1, 12.3	0.5, 3.4	0.5, 3.3	0.0, 3.3	0.4, 12.3	1.9, 2.9

右記の試験を含む: 20090158, 20090159, 20101154, 20101155, 20110109, 20110114, 20110115, 20110116, 20110117, 20110231, 20120348, 20120356
N =親試験の併合解析対象集団に登録された被験者数; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); Placebo =プラセボ群; Q1 = 第 1 四分位数;Q3＝第 3 四分位数; QD = 1 日に 1 回; Q2W = 2 週に 1 回; Q4W =4 週に 1 回; SC =皮下投与; IP =治験薬

Source: Modified from ISS Table 14-5.1.2

表 2.7.4-10　継続投与試験 Year 1 SoC 対照期間の PHMD のグローバル集団における曝露量（IECAS）

	対照群（親試験）		EvoMab （親試験）		全体		
	SoC (N = 497)	EvoMab + SoC (N = 995)	SoC (N = 992)	EvoMab + SoC (N = 1981)	SoC (N = 1489)	EvoMab + SoC (N = 2976)	合計 (N = 4465)
治験薬の曝露期間（月）							
被験者数	497	992	992	1981	1489	2973	4462
平均	0.00	9.71	0.00	9.89	0.00	9.83	6.55
標準偏差	0.00	2.59	0.00	2.69	0.00	2.66	5.12
中央値	0.00	9.95	0.00	10.12	0.00	10.09	8.28
Q1, Q3	0.00, 0.00	8.25, 11.25	0.00, 0.00	8.28, 12.81	0.00, 0.00	8.28, 12.71	0.00, 11.04
最小値, 最大値	0.0, 0.0	0.0, 13.1	0.0, 0.0	0.1, 13.1	0.0, 0.0	0.0, 13.1	0.0, 13.1

右記の試験を含む: 20110110, 20120138
N =長期比較試験中の SoC 対照期間の併合解析対象集団に登録された被験者数; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); Parent Study =親試験; Q1 = 第 1 四分位数;Q3＝第 3 四分位数; SoC =標準療法; SC =皮下投与; IP =治験薬

Source: Modified from ISS Table 14-5.1.4

表 2.7.4-11　継続投与試験 Year 2+ OLE 期間の PHMD のグローバル集団における曝露量（IEAAS）

	SoC（SoC 対照期間）	EvoMab + SoC（SoC 対照期間）	
	EvoMab + SoC (N = 578)	EvoMab + SoC (N = 1097)	合計 (N = 1675)
治験薬の曝露期間（月）			
被験者数	578	1097	1675
平均	9.01	9.65	9.43
標準偏差	7.45	7.40	7.42
中央値	13.31	14.00	13.80
Q1, Q3	1.41, 16.03	1.64, 16.16	1.58, 16.13
最小値, 最大値	0.0, 19.7	0.0, 19.8	0.0, 19.8

右記の試験を含む: 20110110, 20120138
N = IECAS 以降の IP 投与期間の併合解析対象集団に登録された被験者数; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); Q1 = 第 1 四分位数;Q3＝第 3 四分位数; SoC =標準療法; IP =治験薬.

Source: Modified from ISS Table 14-5.1.5

2.7.4.1.2.1.3　HoFH のグローバル集団における evolocumab 曝露

日本人被験者

20110233 試験に日本人被験者は登録されなかった。20110271 試験に登録された HoFH 被験者 100 例中 7 例（7.0%）が日本人であった（20110271 試験の Table 14-2.2.2）。日本人で 12 歳以上 18 歳未満の被験者はいなかった（ISS Listing-16-1.600.401-J ［20110271］）。日本人被験者のうち、初回投与として 5 例が evolocumab 420 mg Q2W、2 例が evolocumab 420 mg Q4W の投与を受けた（表 2.7.4-12）。国際共同試験である 20110271 試験の HoFH 中間解析対象集団における evolocumab の平均（SD）曝露期間は 8.87（5.08）カ月であった（表 2.7.4-14）。表 2.7.4-12 に要約したように、日本人被験者 7 例の曝露期間は 3.7～12.5 カ月であった。

表 2.7.4-12　20110271 試験における日本人 HoFH 被験者の曝露（HoFH 中間解析対象集団）

被験者番号	Apheresis at Enrollment (Yes/No)	Evolocumab Dosing Regimen	Duration of Evolocumab Exposure (months)
[redacted]	Yes	420 mg Q2W	12.5
	No	420 mg Q4W	12.2
	No	420 mg Q4W	9.9
	Yes	420 mg Q2W	9.2
	Yes	420 mg Q2W	7.6
	Yes	420 mg Q2W	4.8
	Yes	420 mg Q2W	3.7

Apheresis at Enrollment =登録時アフェレーシス実施; Duration of Evolocumab Exposure (months)=evolocumab 曝露期間（月）; Evolocumab Dosing Regimen = evolocumab 投与レジメン; Q2W = 2 週に 1 回; Q4W =4 週に 1 回

Source: ISS Listing 16-1.600.401-J (20110271)

全被験者

本申請には、evolocumabの420 mg Q2W又はQ4WでのSC投与を受けた103例のHoFH被験者（20110271試験の100例及び20110271試験に移行しなかった20110233試験の3例）の安全性データ（全evolocumab曝露量：88患者年）が含まれる（表2.7.4-4）。この103例の被験者のうち15例が12歳以上18歳未満であった（表2.7.4-28及び表2.7.4-29）。また103例のHoFH被験者のうち、34例がevolocumabの420 mg Q2W及び69例が420 mg Q4W投与を受けた。

20110233試験における曝露の要約を表2.7.4-13に示す。Part Aでは、8例全員がevolocumabの3回の投与をすべて受けた。Part Bでは、evolocumab群の31例（93.9%）及びプラセボ群の16例（100.0%）が治験薬の3回の投与をすべて受けた。

表2.7.4-13　20110233試験における曝露の要約

	20110233 Part A	20110233 Part B	
	EvoMab 420 mg Q4W (N = 8)	Placebo Q4W (N = 16)	EvoMab 420 mg Q4W (N = 33)
治験薬の曝露期間（月）			
被験者数	8	16	33
平均	2.76	2.79	2.68
標準偏差	0.04	0.02	0.36
中央値	2.73	2.79	2.79
Q1, Q3	2.73, 2.79	2.78, 2.79	2.73, 2.79
最小値, 最大値	2.7, 2.8	2.8, 2.8	1.0, 2.9
治験薬の投与回数 (%)			
1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)
2	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)
3	8 (100.0)	16 (100.0)	31 (93.9)

N = PartAに登録され投与を受けた被験者数; N = PartBに登録され投与を受けた被験者数（FAS）; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); Q1 = 第1四分位数;Q3＝第3四分位数; Q4W = 4週に1回; IP =治験薬;Placebo = プラセボ群

[a] Part AのQ4W被験者：治験薬の曝露期間（月）＝［（「治験薬最終投与日＋28日、治験終了日のうち最も早い日付」－「試験開始日」＋1）／365.25］×12、Part BのQ4W被験者：治験薬の曝露期間（月）＝［（「治験薬最終投与日＋28日、治験終了日のうち最も早い日付」－「初回投与日」＋1）／365.25］×12

Source: Modified from Table 14-5.1.1 Part A of Study 20110233 and Table 14-5.1.1 Part B of Study 20110233

20110271試験におけるHoFH被験者の曝露の要約を表2.7.4-14に示す。HoFH中間解析対象集団におけるevolocumab曝露量の平均値（SD）及び中央値は、それぞれ8.87（5.08）カ月及び7.47カ月であった。20110233試験のPart Aの被験者8例で曝露期間が最長であった（平均20.64カ月）。全体として、evolocumabの曝露期間は被験者98例（98.0%）で12週以上、69例（69.0%）で24週以上であった。

20110271試験における12歳以上18歳未満の14例（いずれもHoFH被験者）の曝露の要約を、20110271試験のTable 14-5.1.6に示す（[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日の時点）。このサブグループにおけるevolocumab曝露量の平均値（SD）及び中央値は、それぞれ9.51（4.44）カ月及び

11.35カ月であった。全体として、evolocumabの曝露期間は13例（92.9%）で12週以上、10例（71.4%）で24週以上であった。

表 2.7.4-14　20110271 試験における曝露（HoFH 中間解析対象集団）

	20110233HoFH の親試験から移行した群			20110271 試験に直接登録したもしくは他の親試験から移行した群			
	Part A EvoMab (N = 8)	Part B EvoMab (N = 30)	Part B Placebo (N = 16)	Apheresis at Enrollment (N = 34)	Non-apheresis at Enrollment (N = 12)	計 (N = 46)	合計 (N = 100)
1 回以上治験薬の投与を受けた被験者, n (%)	8 (100.0)	30 (100.0)	16 (100.0)	34 (100.0)	12 (100.0)	46 (100.0)	100 (100.0)
治験薬の曝露期間（月）							
被験者数	8	30	16	34	12	46	100
平均	20.64	9.06	8.39	7.01	6.47	6.87	8.87
標準偏差	3.98	3.71	3.50	3.08	4.76	3.54	5.08
中央値	20.27	7.95	7.28	7.24	4.32	6.62	7.47
Q1, Q3	20.27, 24.00	5.49, 13.54	5.44, 11.68	4.17, 8.94	3.43, 8.15	3.71, 8.94	5.01, 12.34
最小値, 最大値	11.9, 24.1	3.6, 13.6	4.2, 13.6	2.2, 13.9	3.0, 18.4	2.2, 18.4	2.2, 24.1
治験薬の曝露期間（週）							
≥ 4 weeks	8 (100.0)	30 (100.0)	16 (100.0)	34 (100.0)	12 (100.0)	46 (100.0)	100 (100.0)
≥ 8 weeks	8 (100.0)	30 (100.0)	16 (100.0)	34 (100.0)	12 (100.0)	46 (100.0)	100 (100.0)
≥ 12 weeks	8 (100.0)	30 (100.0)	16 (100.0)	32 (94.1)	12 (100.0)	44 (95.7)	98 (98.0)
≥ 24 weeks	8 (100.0)	23 (76.7)	12 (75.0)	21 (61.8)	5 (41.7)	26 (56.5)	69 (69.0)

Apheresis at Enrollment＝登録時アフェレーシス実施; Non-apheresis at Enrollment =登録時アフェレーシス未実施;N = 20110271 試験に登録され投与を受けた被験者数; HoFH=家族性高コレステロール血症ホモ接合体; IP =治験薬; EvoMab=Evolocumab (AMG 145); Placebo＝プラセボ; Q1 = 第 1 四分位数;Q3＝第 3 四分位数

データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

[a]治験薬の曝露期間（月）＝［（「治験薬最終投与日＋28 日、治験終了日、データカットオフ日のうち最も早い日付」－「初回投与日」＋1）／365.25）］×12.

Source: Modified from Table 14-5.1.2 of Study 20110271