2.7.4.1.2.1.4　サブグループにおける長期曝露

PHMD の第 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）試験並びに HoFH の 20110233 試験及び 20110271 試験の被験者における全体的な曝露状況を表 2.7.4-4 に示す。また、曝露期間（治験薬に対する遵守状況を問わず、親試験及び OLE 試験の期間を合算した期間）が 1 年以上で、ベースライン時の人口統計学的特性が異なる evolocumab 投与被験者における曝露状況を表 2.7.4-15 に示す。3 カ月以上及び 6 カ月以上の曝露状況は、ISS Table 14-5.4.402～ISS Table 14-5.4.410、ISS Table 14-5.4.413 及び ISS Table 14-5.4.414 に示す。主要な集団の曝露状況から、evolocumab 臨床開発プログラムには治療対象となる患者集団の安全性データが含まれている。

表 2.7.4-15　サブグループにおける長期曝露

	EvoMab 140 mg Q2W or 420 mg Q4W	Any EvoMab
心血管疾患のある被験者		
曝露量の患者年 被験者数	1252	1298
≥ 12 months	593	595
≥ 18 months	223	255
≥ 24 months	173	173
≥ 30 months	78	130
≥ 36 months	0	0
動脈硬化性心血管疾患のある被験者		
曝露量の患者年 被験者数	1157	1201
≥ 12 months	550	552
≥ 18 months	208	240
≥ 24 months	160	160
≥ 30 months	72	120
≥ 36 months	0	0
NCEP/ATP III 高リスクの被験者		
曝露量の患者年 被験者数	1649	1714
≥ 12 months	796	798
≥ 18 months	284	338
≥ 24 months	213	213
≥ 30 months	96	159
≥ 36 months	0	0

表 2.7.4-15　サブグループにおける長期曝露（続き）

	EvoMab 140 mg Q2W or 420 mg Q4W	Any EvoMab
NCEP/ATP III 中等度ハイリスクの被験者		
曝露量の患者年	491	509
被験者数		
≥ 12 months	233	233
≥ 18 months	95	106
≥ 24 months	70	70
≥ 30 months	30	47
≥ 36 months	0	0
NCEP/ATP III 中等度リスクの被験者		
曝露量の患者年	1540	1594
被験者数		
≥ 12 months	756	756
≥ 18 months	321	354
≥ 24 months	217	217
≥ 30 months	87	147
≥ 36 months	1	2
2 型糖尿病の被験者		
曝露量の患者年	602	630
被験者数		
≥ 12 months	299	299
≥ 18 months	87	112
≥ 24 months	60	60
≥ 30 months	33	49
≥ 36 months	0	0
メタボリック症候群の被験者		
曝露量の患者年	1794	1862
被験者数		
≥ 12 months	848	849
≥ 18 months	398	436
≥ 24 months	293	294
≥ 30 months	114	191
≥ 36 months	0	4

表 2.7.4-15　サブグループにおける長期曝露（続き）

	EvoMab 140 mg Q2W or 420 mg Q4W	Any EvoMab
Day 1 時に高用量スタチン投与の被験者		
曝露量の患者年	1493	1526
被験者数		
≥ 12 months	706	707
≥ 18 months	274	298
≥ 24 months	195	196
≥ 30 months	74	115
≥ 36 months	0	0
Day 1 時に中用量スタチン投与の被験者		
曝露量の患者年	1857	1917
被験者数		
≥ 12 months	866	867
≥ 18 months	345	386
≥ 24 months	249	249
≥ 30 months	83	160
≥ 36 months	0	0
65 歳以上の被験者		
曝露量の患者年	1443	1499
被験者数		
≥ 12 months	685	685
≥ 18 months	261	300
≥ 24 months	182	182
≥ 30 months	78	135
≥ 36 months	1	1

表 2.7.4-15　サブグループにおける長期曝露（続き）

	EvoMab 140 mg Q2W or 420 mg Q4W	Any EvoMab
うっ血性心不全又は虚血性心筋症のある被験者		
曝露量の患者年	208	214
被験者数		
≥ 12 months	85	85
≥ 18 months	41	44
≥ 24 months	31	31
≥ 30 months	20	26
≥ 36 months	0	0

Page 4 of 4

EvoMab = Evolocumab (AMG 145); NCEP/ATP = National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel; Q2W = 2 週に 1 回; Q4W =4 週に 1 回; SC = 皮下投与

スタチンの用量は、ACC/AHA の定義を使用した（Table 5 in Goff et al, 2014）。
被験者数は、1 治療群以上に含まれる。

患者年には各群における被験者の総曝露期間（日）を 365.25 で割った値を用いた。また、月での表示には患者年を 12 で割って四捨五入した値を用いた。

Source: Modified from ISS Table 14-5.4.402; ISS Table 14-5.4.403; ISS Table 14-5.4.404; ISS Table 14-5.4.405; ISS Table 14-5.4.406; ISS Table 14-5.4.407; ISS Table 14-5.4.408; ISS Table 14-5.4.409; ISS Table 14-5.4.410; ISS Table 14-5.4.413; ISS Table 14-5.4.414

2.7.4.1.2.1.5　安全性解析に含まれていないその他の進行中／完了した試験における evolocumab 曝露

[redacted]年[redacted]月[redacted]日のカットオフ日の時点で以下の試験が盲検下にあり、申請時点で進行中であったため、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（申請日付近）時点の総推定曝露量のみを含めたが、本申請には下記データを含めていない。

- 20110118 試験（治験課題名：臨床的に明らかな心血管系疾患を有する患者を対象とした evolocumab をスタチン療法と併用した時の更なる LDL-C 低下が主要な心血管系事象に与える影響を評価する多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検試験［FOURIER］）は、本申請時点で総被験者数が少なくとも[redacted]例、曝露量が[redacted]患者年になると予想されている。この進行中の試験は、[redacted]を目的としている。
- 20120153 試験（治験課題名：冠動脈カテーテル治療を受けた被験者を対象に血管内超音波検査から測定したアテローム性動脈硬化性疾患に対する evolocumab 投与の有効性を検討する多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間試験［GLAGOV］）は、少なくとも[redacted]例、曝露量が[redacted]患者年になると予想されている。この進行中の試験は、[redacted]を目的としている。
- 20120332 試験（治験課題名：筋肉関連副作用により HMG-CoA 還元酵素阻害薬の有効用量を忍容できない HC 被験者を対象に evolocumab の安全性及び有効性をエゼチミブと比較する多施設共同無作為化二重盲検試験）は、evolocumab とエゼチミブを比較する二重盲検期において、被験者数は少なくとも[redacted]例、曝露量は[redacted]患者年になると予想されている。この進行中の試験は、

二重盲検の再投与下でアトルバスタチンにより忍容できない筋肉関連副作用が発現した被験者を対象として、エゼチミブと比較して evolocumab の安全性、忍容性及び有効性を検討することを目的としている。筋肉の症状とともにスタチンによる著しい CK 上昇が認められたが、スタチン療法の中止後に回復した被験者も適格としている。この試験で二重盲検下でのスタチン再投与を受け入れたスタチン忍容性不良の集団から得られるデータは、この臨床的安全性の概要に含まれる完了した第 II 相試験（GAUSS-1、20090159 試験）及び第 III 相試験（GAUSS-2、20110116 試験）を補うことができる。これらの試験では、忍容できない筋肉関連副作用を原因とするスタチン忍容性不良歴に基づいた、実臨床上で実用的なスタチン忍容性不良の定義を採用した。

2.7.4.1.2.2　医療機器への曝露

第 0 相から第 III 相試験における医療機器別の曝露の要約を表 2.7.4-16 に示す。5.2 項に、臨床試験、試験の種類及び試験で使用した医療機器について、evolocumab 臨床開発プログラムの概要を示す。

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）

		Phase 1, 2, 3				
		対照群				Phase 0, 1, 2, 3
	Phase 0	Any Placebo	Any Control[a]	EvoMab	計	合計
Used AI/pen 使用被験者数	0	1039	1516	4790	5541	5541
曝露量の患者年	0	259	380	2451	2831	2831
AMD 使用被験者数	100	0	0	302	302	402
曝露量の患者年	1	0	0	63	63	64
PFS 使用被験者数	0	0	0	166	166	166
曝露量の患者年	0	0	0	26	26	26
Vial 使用被験者数	84	753	785	2466	2941	3025
曝露量の患者年	1	407	415	3081	3496	3497

Any Placebo ＝全プラセボ群; Any Control =対照群; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); Phase 0:20110234, 20120101, 20120135

Phase 1 : 20080397, 20080398, 20110121, 20120136, 20120341, 20120133, 及び 20110168. 20140213 含まれていない

Phase 2 and 3 : 20090158, 20090159, 20101154, 20101155, 20110109, 20110114, 20110115, 20110116, 20110117, 20110231, 20120348, 20120356, 20120122, 20110110, 20120138, 20110233 及び 20110271

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

被験者数は、親試験とその延長試験のデザインにより 1 治療群以上もしくは 1 医療機器以上に含まれる。

患者年には各群における被験者の総曝露期間（日）を 365.25 で割った値を用いた。また、月での表示には患者年を 12 で割って四捨五入した値を用いた。. 医療機器への曝露期間について、医療機器への曝露の選択肢が単回である患者については期間を、複数である患者については医療機器の曝露開始から他の機器への変更又は治験の終了又はデータカットオフ日までの期間の合計とした。

[a] プラセボ、プラセボ＋エゼチミブ及び Evolocumab+SoC が含まれ、皮下投与治験薬を投与していない被験者は除外。

Source: Modified from ISS Table 14-5.2.407-JPI, ISS Table 14-5.1.403 (20110271), ISS Table 14-5.1.404 (20110271), Phase 0: [redacted]

2.7.4.1.2.2.1 HC（HeFH を含む）の日本人集団における医療機器への曝露

日本で実施した試験において、AI/pen の総患者年曝露期間は 217 患者年であり（表 2.7.4-17）、PFS 又は AMD により治験薬の投与を受けた日本人被験者はいなかった（[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日時点）。evolocumab 総曝露量（患者年）（表 2.7.4-4）と医療機器への曝露量（患者年）の違いは、第 II 相親試験（20110231 試験）及び第 II 相 OLE 試験（20110110 試験）でバイアル及びシリンジにより治験薬の投与を受けた被験者数に起因する。

20110110 試験の[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点、20120138 試験の[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点における Year 1 SoC 対照期間の日本人被験者では、364 例が AI/pen を使用し、58 例が AMD を使用した（20120138 試験 CSR 追補、表 14-5.2.1 及び ISS Table 14-6.1.6-J［[redacted] update］）。AMD を使用した全被験者が 20120138 試験の被験者であった。治験薬として、PFS を使用した日本人被験者はいなかった。

AI/pen を使用した第 III 相親試験（20120122 試験）では、AI/pen による投与が計 3017 回行われ、うち 1518 回が evolocumab、1499 回がプラセボの投与であった（ISS Table 14-5.5.401-J）。継続試験（20110110 試験及び 20120138 試験）併合（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）においては、AI/pen により 3746 回の投与が行われ、そのすべてが evolocumab の投与であった（ISS Table 14-5.5.404-J、ISS Table 14-5.5.407-J 及び ISS Table 14-5.5.408-J）。20120138 試験の日本人被験者（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）では、Year 1 SoC 対照期間中に AI/pen による投与が計 3980 回行われ、AMD による投与が計 325 回行われた（20120138 試験 CSR 追補、表 14-5.1.1）。AI/pen の投与回数（投与本数）は、投与量を 420 mg とするための 3 回の AI/pen 使用に対して補正されているため、実際の投与日数は表していない。

製法 1 にて製造された原薬又はそのプラセボは、バイアル及びシリンジによって投与された。市販製剤の原薬（製法 2）又はそのプラセボは、AI/pen によって投与された。

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）

	Any Placebo	Any EvoMab	合計
AI/pen 使用被験者数	202	511	611
曝露量の患者年	51	167	217
AI/pen 使用被験者数			
≥ 3 months	201	429	551
≥ 6 months	0	102	181
≥ 12 months	0	0	0
≥ 18 months	0	0	0
≥ 24 months	0	0	0

右記の試験を含む: 20110110, 20120122, 20120138
Any Placebo =全プラセボ症例 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)
被験者数は、1 治療群以上に含まれる。
患者年には各群における被験者の総曝露期間（日）を 365.25 で割った値を用いた。また、月での表示には患者年を 12 で割って四捨五入した値を用いた。.医療機器への曝露期間について、医療機器への曝露の選択肢が単回である患者については期間を、複数である患者については医療機器の曝露開始から他の機器への変更又は治験の終了又はデータカットオフ日までの期間の合計とした。

[redacted]

2.7.4.1.2.2.2 PHMDのグローバル集団における医療機器への曝露

第III相試験（20110114、20110115、20110116、20110117、20110109、20120348、20120356及び20120138試験）及び第II相OLE試験（20110110試験）において、3つの医療機器の総患者年曝露期間は12患者年（PFS）、2561患者年（AI/pen）及び30患者年（AMD）であった（表2.7.4-18）。evolocumab総曝露量（患者年）と医療機器への曝露量（患者年）の違いは、第II相親試験（20101154、20101155、20090158及び20090159試験）、第II相OLE試験（20110110試験）及び第III相長期投与試験（20110109試験）でバイアル及びシリンジにより治験薬の投与を受けた被験者数に起因する。

20120348及び20120356試験に加え、AI/penを使用した第III相親試験併合（20110114、20110115、20110116及び20110117試験）では、AI/penによる投与が合計24167回行われ、うち9549回がプラセボ、14618回がevolocumabの投与であった（ISS Table 14-5.5.401、ISS Table 14-5.5.402及びISS Table 14-5.5.403）。

継続試験併合（20110110試験及び20120138試験）においては、AI/penにより51081回（すべてevolocumabの投与）、AMDにより121回の投与が行われた（ISS Table 14-5.5.404、ISS Table 14-5.5.406、ISS Table 14-5.5.407及びISS Table 14-5.5.408）。

AI/penによる投与の回数は、投与量を420 mgとするために使用した3回のAI/penに対して補正されているため、実際の投与回数を表しているわけではない。

製法1にて製造された原薬又はプラセボ製剤は、バイアル及びシリンジによって、市販製剤の原薬（製法2）又はプラセボ製剤は、3つの医療機器（PFS、AI/pen及びAMD）によって投与された。

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）

	対照群		EvoMab		
	Any Placebo	Any Control [a]	EvoMab 140 mg Q2W or 420 mg Q4W	Any EvoMab	合計
被験者数	1526	2035	4947	5113	6006
曝露量の患者年	604	732	5059	5244	5976
AI/pen 使用被験者数	821	1298	3982	3982	4633
曝露量の患者年	207	328	2233	2233	2561
AI/pen 使用被験者数					
≥ 3 months	803	1272	3198	3198	3871
≥ 6 months	1	1	2013	2013	2043
≥ 12 months	0	0	771	771	1114
≥ 18 months	0	0	0	0	0
AMD 使用被験者数	0	0	158	158	158
曝露量の患者年	0	0	30	30	30
AMD 使用被験者数					
≥ 3 months	0	0	92	92	92
≥ 6 months	0	0	0	0	0
PFS 使用被験者数	0	0	75	75	75
曝露量の患者年	0	0	12	12	12
PFS 使用被験者数					
≥ 3 months	0	0	0	0	0

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）（続き）

	対照群		EvoMab		
	Any Placebo	Any Control[a]	EvoMab 140 mg Q2W or 420 mg Q4W	Any EvoMab	合計
Vial 使用被験者数	705	737	1916	2104	2547
曝露量の患者年	396	404	2784	2970	3374
Vial 使用被験者数					
≥ 3 months	698	729	1902	2087	2522
≥ 6 months	293	293	1756	1766	2060
≥ 12 months	287	287	1637	1681	2015
≥ 18 months	1	1	692	807	863
≥ 24 months	0	0	618	620	622
≥ 30 months	0	0	215	427	536

Page 2 of 2

Any Control =全ての対象群; Any Placebo =全てのプラセボ群; Control =対照群; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); Q4W = 4 週に 1 回; Q2W = 2 週に 1 回

右記の試験を含む: 20090158, 20090159, 20101154, 20101155, 20110109, 20110114, 20110115, 20110116, 20110117, 20110231, 20120348, 20120356, 20110110, 20120138

バイアル及びシリンジによる曝露は、製法 1 による製剤を使用した。PFS, AI/pen, AMD による曝露は、製法 2 による製剤を使用した。

被験者数は、1 治療群以上に含まれる。[a]　プラセボ、プラセボ＋エゼチミブ及び Evolocumab+SoC が含まれ、皮下投与治験薬を投与していない被験者は除外

患者年には各群における被験者の総曝露期間（日）を 365.25 で割った値を用いた。また、月での表示には患者年を 12 で割って四捨五入した値を用いた。 医療機器への曝露期間について、医療機器への曝露の選択肢が単回である患者については期間を、複数である患者については医療機器の曝露開始から他の機器への変更又は治験の終了又はデータカットオフ日までの期間の合計とした。

Source: Modified from ISS Table 14-5.2.407

2.7.4.1.2.2.3　HoFH 試験における医療機器への曝露

日本人被験者

日本人 HoFH 被験者の医療機器への曝露は、 以下の全被験者の項に示す国際共同 HoFH 試験 20110271 試験の解析に含めた。

全被験者

HoFH 試験では、ほとんどの治験薬曝露はバイアル及びシリンジによるものであった。

20110233 試験では、被験者 14 例（evolocumab 9 例、プラセボ 5 例）が AI/pen を 1 回以上使用し、うち 8 例（evolocumab 6 例、プラセボ 2 例）が各来院時に AI/pen を使用（試験期間全体で 9 本の AI/pen を使用）して、全体の AI/pen の使用数は 104 本（evolocumab 69 本、プラセボ 35 本）であった（20110233 試験の Table 14-5.1.401［Part B］）。青年被験者 1 例（15 歳 ; [redacted]）が各来院時に AI/pen を使用し（20110233 試験の Table 14-5.1.402［Part B］）、AI/pen を使用したその他の被験者はいずれも成人であった。

長期 OLE 試験である 20110271 試験において、治験薬の投与を受けた HoFH 被験者 100 例のうち 66 例（66.0%）が AI/pen による evolocumab の投与を受けた（表 2.7.4-19）。青年被験者 4 例（28.6%）が AI/pen を使用し（20110271 試験の Table 14-5.1.6）、AI/pen を使用したその他の被験者はいずれも成人であった。

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）

	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)
少なくとも 1 回以上治験薬を投与した被験者, n (%)	7 (87.5)	16 (53.3)	10 (62.5)	24 (70.6)	9 (75.0)	33 (71.7)	66 (66.0)
AI/pen による曝露, n (%)	7 (87.5)	16 (53.3)	10 (62.5)	24 (70.6)	9 (75.0)	33 (71.7)	66 (66.0)
AMD による曝露, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器(AI/pen) による治験薬曝露(月)[a]							
被験者数	7	16	10	24	9	33	66
平均	2.45	3.11	3.65	3.03	2.97	3.01	3.07
標準偏差	1.96	1.41	1.61	1.21	1.07	1.16	1.39
中央値	0.89	3.42	3.93	3.06	3.06	3.06	3.25
Q1, Q3	0.89, 4.53	1.74, 4.12	1.91, 5.06	1.84, 3.70	1.77, 3.68	1.77, 3.68	1.68, 4.17
最小値, 最大値	0.9, 4.6	1.3, 5.5	1.1, 5.7	1.3, 5.3	1.6, 4.6	1.3, 5.3	0.9, 5.7
医療機器(AI/pen) による治験薬曝露(週)							
≥ 4 weeks	7 (87.5)	16 (53.3)	10 (62.5)	24 (70.6)	9 (75.0)	33 (71.7)	66 (66.0)
≥ 8 weeks	3 (37.5)	13 (43.3)	8 (50.0)	18 (52.9)	7 (58.3)	25 (54.3)	49 (49.0)
≥ 12 weeks	3 (37.5)	9 (30.0)	7 (43.8)	14 (41.2)	6 (50.0)	20 (43.5)	39 (39.0)
≥ 24 weeks	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)

Apheresis at Enrollment =登録時にアフェレーシスを実施; Non-apheresis at Enrollment : 登録時にアフェレーシスを未実施; Placebo =プラセボ群; N = 20110271 試験に登録し、投与を受けた HoFH の被験者数; HoFH=家族性高コレステロール血症ホモ接合体; IP =治験薬; EvoMab=Evolocumab (AMG 145); 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

2.7.4.1.2.3　試験対象集団の内訳

2.7.4.1.2.3.1　HC（HeFH を含む）の日本人集団における内訳

本項では、日本人 IPAS に含められた 2 つの親試験（20110231 試験及び 20120122 試験）における内訳を要約する。いずれの試験もスタチンとの併用下で evolocumab を評価し、20110231 試験は 2.7.4.1.2.3.2 項に示すグローバル IPAS の併用療法試験コホートに含めた。

20110231 試験では、310 例が登録され、307 例が治験薬の投与を受けた（表 2.7.4-20）。297 例（95.8%）が治験薬の投与を終了し、301 例（97.1%）が治験を完了した（表 2.7.4-20）。治験薬の投与を中止した 10 例（3.2%）において、中止理由は有害事象が 4 例（1.3%）、被験者の要望が 3 例（1.0%）、その他の理由が 2 例（0.6%）、同意の撤回が 1 例（0.3%）であった。

20110231 試験を終了したほとんどの被験者（219 例［72.8%］）が長期継続投与試験である 20110110 試験に組み入れられ、[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日の時点でそのほとんど（203 例［92.7%］）が Year 1 SoC 対照期間を終了し、Year 2+ OLE 期間に移行済みであった。

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）

	Placebo		Evolocumab				
	Q2W (N = 52) n (%)	Q4W (N = 51) n (%)	70 mg Q2W (N = 50) n (%)	140 mg Q2W (N = 52) n (%)	280 mg Q4W (N = 52) n (%)	420 mg Q4W (N = 53) n (%)	合計 (N = 310) n (%)
治験薬の投与状況							
治験薬の投与を受けなかった被験者	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	3 (1.0)
治験薬の投与を受けた被験者	52 (100.0)	50 (98.0)	49 (98.0)	52 (100.0)	51 (98.1)	53 (100.0)	307 (99.0)
治験薬の投与を完了した被験者	51 (98.1)	50 (98.0)	46 (92.0)	49 (94.2)	51 (98.1)	50 (94.3)	297 (95.8)
治験薬の投与を中止した被験者	1 (1.9)	0 (0.0)	3 (6.0)	3 (5.8)	0 (0.0)	3 (5.7)	10 (3.2)
同意撤回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (3.8)	4 (1.3)
妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
被験者の要望	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.0)
治験依頼者の判断	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験責任医師の判断	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (0.6)

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）（続き）

	Placebo		Evolocumab				
	Q2W (N = 52) n (%)	Q4W (N = 51) n (%)	70 mg Q2W (N = 50) n (%)	140 mg Q2W (N = 52) n (%)	280 mg Q4W (N = 52) n (%)	420 mg Q4W (N = 53) n (%)	合計 (N = 310) n (%)
試験完了の状況							
試験を完了した被験者	52 (100.0)	50 (98.0)	47 (94.0)	50 (96.2)	51 (98.1)	51 (96.2)	301 (97.1)
試験を中止した被験者	0 (0.0)	1 (2.0)	3 (6.0)	2 (3.8)	1 (1.9)	2 (3.8)	9 (2.9)
同意撤回	0 (0.0)	1 (2.0)	3 (6.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.9)	6 (1.9)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
試験終了	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	3 (1.0)

スクリーニングした被験者数: 452
N = 被験者数; Placebo=プラセボ群; Q2W = 2 週に 1 回; Q4W = 4 週に 1 回; IP = 治験薬
最初に被験者が登録された日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

[redacted]

2段階無作為化試験である20120122試験では、初めに409例を2つの非盲検スタチンコホート（アトルバスタチン5 mg又は20 mg）のいずれかに無作為に割り付けた（20120122試験のTable 14-1.1.1）。これらの被験者は4週間の脂質安定化期の後、本試験の二重盲検期への適格性について評価を受けた。409例中404例が各スタチンコホートにおいて、治験薬投与群（evolocumab又はプラセボ）に無作為に割り付けられた。割り付けられた404例のうち、全例がスタチンと治験薬の投与を受け、397例（98.3%）が投与を完了し、402例（99.5%）が治験を完了した（表2.7.4-21）。治験薬の投与を中止した7例（1.7%）の中止理由は、被験者の要望が4例（1.0%）、その他の理由が2例（0.5%）、有害事象が1例（0.2%）であった。

20120122試験を終了したほとんどの被験者（334例［83.1%］）が長期継続投与である20120138試験に組み入れられ、[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日の時点でYear 1 SoC対照期間に参加中であった。

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）

	Placebo + Atorvastatin			EvoMab + Atorvastatin			
	Placebo Q2W (N = 101) n (%)	Placebo Q4W (N = 101) n (%)	Overall (N = 202) n (%)	140 mg Q2W (N = 101) n (%)	420 mg Q4W (N = 101) n (%)	全体 (N = 202) n (%)	合計 (N = 404) n (%)
以下の被験者に関するスタチン療法の状況							
二重盲検無作為化期にスタチン療法を受けなかった	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
二重盲検無作為化期にスタチン療法を受けた	101 (100.0)	101 (100.0)	202 (100.0)	101 (100.0)	101 (100.0)	202 (100.0)	404 (100.0)
スタチン療法を完了した	97 (96.0)	101 (100.0)	198 (98.0)	100 (99.0)	101 (100.0)	201 (99.5)	399 (98.8)
スタチン療法を中止した	4 (4.0)	0 (0.0)	4 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	5 (1.2)
有害事象	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
被験者の要望	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
治験依頼者の判断	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医師の判断	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.5)

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）（続き）

	Placebo + Atorvastatin			EvoMab + Atorvastatin			
	Placebo Q2W (N = 101) n (%)	Placebo Q4W (N = 101) n (%)	Overall (N = 202) n (%)	140 mg Q2W (N = 101) n (%)	420 mg Q4W (N = 101) n (%)	全体 (N = 202) n (%)	合計 (N = 404) n (%)
以下の被験者に関する治験薬 SC 投与の状況							
治験薬の SC 投与を受けなかった	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の SC 投与を受けた	101 (100.0)	101 (100.0)	202 (100.0)	101 (100.0)	101 (100.0)	202 (100.0)	404 (100.0)
治験薬の SC 投与を完了した	97 (96.0)	100 (99.0)	197 (97.5)	99 (98.0)	101 (100.0)	200 (99.0)	397 (98.3)
治験薬の SC 投与を中止した	4 (4.0)	1 (1.0)	5 (2.5)	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	7 (1.7)
有害事象	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
被験者の要望	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	4 (1.0)
治験依頼者の判断	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医師の判断	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.5)

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）（続き）

	Placebo + Atorvastatin			EvoMab + Atorvastatin			
	Placebo Q2W (N = 101) n (%)	Placebo Q4W (N = 101) n (%)	Overall (N = 202) n (%)	140 mg Q2W (N = 101) n (%)	420 mg Q4W (N = 101) n (%)	全体 (N = 202) n (%)	合計 (N = 404) n (%)
以下の被験者に関するすべての治療薬の状況							
無作為化され、1 回以上治験薬の投与を受けた	101 (100.0)	101 (100.0)	202 (100.0)	101 (100.0)	101 (100.0)	202 (100.0)	404 (100.0)
無作為化され、1 回以上スタチン及び治験薬の投与を受けた	101 (100.0)	101 (100.0)	202 (100.0)	101 (100.0)	101 (100.0)	202 (100.0)	404 (100.0)
無作為化され、スタチン及び治験薬の投与を完了した	97 (96.0)	100 (99.0)	197 (97.5)	99 (98.0)	101 (100.0)	200 (99.0)	397 (98.3)
以下の被験者に関する試験完了の状況							
試験を完了した	99 (98.0)	101 (100.0)	200 (99.0)	101 (100.0)	101 (100.0)	202 (100.0)	402 (99.5)
試験を中止した	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
試験参加の同意撤回	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験依頼者の判断	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡不能	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

N =治験薬を投与した被験者数; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); Placebo= プラセボ群; Q2W = 2 週に 1 回 Q4W = 4 週に 1 回; IP =治験薬 SC = 皮下投与
最初に被験者が登録された日: [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日。 最初に被験者が割付された日: [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日。 最後の被験者が治験を完了した日: [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日。
スタチン治療は、提供したアトルバスタチンを使用。

[redacted]

スクリーニング時の内訳及びスクリーニング不適格の理由を ISS Table 14-1.1.401（20110231 試験）及び ISS Table 14-1.1.401-J（20120122 試験）に示す。

2.7.4.1.2.3.2 PHMD のグローバル集団における内訳

親試験併合の各治療対象／デザインにおける被験者数を表 2.7.4-22 に示す。6026 例が併合解析対象集団に含まれ、このうち 4431 例（73.5%）が併用療法試験に参加した。残りの被験者は、単独療法試験（1131 例［18.8%］）及びスタチン忍容性不良試験（464 例［7.7%］）に参加した。

Year 1 SoC 対照期間（単独療法、併用療法及びスタチン忍容性不良親試験）の各治療対象／デザインにおける被験者数を表 2.7.4-23 に示す。4465 例が併合解析対象集団に含まれ、このうち 3333 例（74.6%）が併用療法試験に参加した。残りの被験者は、単独療法試験（750 例［16.8%］）及びスタチン忍容性不良試験（382 例［8.6%］）に参加した。

Year 2+ OLE 期間（単独療法、併用療法及びスタチン忍容性不良親試験）の各治療対象／デザインにおける被験者数を表 2.7.4-24 に示す。1675 例が併合解析対象集団に含まれ、このうち 1087 例（64.9%）が併用療法試験に参加した。残りの被験者は、単独療法試験（409 例［24.4%］）及びスタチン忍容性不良試験（179 例［10.7%］）に参加した。

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）

	対照群			EvoMab				
	Placebo SC Q2W (N=586) n (%)	Placebo SC Q4W (N=940) n (%)	Ezetimibe QD (N=554) n (%)	Other EvoMab Dose (N=715) n (%)	140 mg Q2W (N=1245) n (%)	420 mg Q4W (N=1956) n (%)	420 mg Q4W + Ezetimibe QD (N=30) n (%)	合計 (N=6026) n (%)
単独療法	121 (20.6)	160 (17.0)	199 (35.9)	181 (25.3)	198 (15.9)	272 (13.9)	NA	1131 (18.8)
併用療法	465 (79.4)	780 (83.0)	221 (39.9)	471 (65.9)	944 (75.8)	1550 (79.2)	NA	4431 (73.5)
スタチン忍容性不良	NA	NA	134 (24.2)	63 (8.8)	103 (8.3)	134 (6.9)	30 (100.0)	464 (7.7)

右記の試験を含む: 20090158, 20090159, 20101154, 20101155, 20110109, 20110114, 20110115, 20110116, 20110117, 20110231, 20120348, 20120356.

N = 親試験併合（IPAS）の被験者数; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); Ezetimibe = エゼチミブ; Placebo = プラセボ群; QD = 1 日に 1 回; Q2W = 2 週に 1 回; Q4W = 4 週に 1 回; SC = 皮下投与

Source: Modified from ISS Table 14-1.1.1

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）

	対照群（親試験）		EvoMab（親試験）		全体		
	SoC (N=497) n (%)	EvoMab + SoC (N=995) n (%)	SoC (N=992) n (%)	EvoMab + SoC (N=1981) n (%)	SoC (N=1489) n (%)	EvoMab + SoC (N=2976) n (%)	合計 (N=4465) n (%)
単独療法	110 (22.1)	184 (18.5)	154 (15.5)	302 (15.2)	264 (17.7)	486 (16.3)	750 (16.8)
併用療法	355 (71.4)	741 (74.5)	739 (74.5)	1498 (75.6)	1094 (73.5)	2239 (75.2)	3333 (74.6)
スタチン忍容性不良	32 (6.4)	70 (7.0)	99 (10.0)	181 (9.1)	131 (8.8)	251 (8.4)	382 (8.6)

右記の試験を含む: 20110110, 20120138

N = Year 1 SoC 対照期間における被験者数(IECAS); EvoMab = Evolocumab (AMG 145); SoC = 標準療法

Source: Modified from ISS Table 14-1.1.3

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）

	SoC（SoC 対照期間）	EvoMab + SoC（SoC 対照期間）	
	EvoMab + SoC (N=578) n (%)	EvoMab + SoC (N=1097) n (%)	合計 (N=1675) n (%)
単独療法	155 (26.8)	254 (23.2)	409 (24.4)
併用療法	358 (61.9)	729 (66.5)	1087 (64.9)
スタチン忍容性不良	65 (11.2)	114 (10.4)	179 (10.7)

右記の試験を含む: 20110110, 20120138
N = Year 2+ OLE 期間における被験者数(IEAAS); EvoMab = Evolocumab (AMG 145); SoC =標準療法;
IP = 治験薬

Source: Modified from ISS Table 14-1.1.4

親試験併合の被験者6026例のうち、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150 mg/dL以上）の基準に合致した被験者は2092例（34.7%）、定義2（スクリーニング時のトリグリセリド200 mg/dL以上）の基準に合致した被験者は983例（16.3%）、定義3（スクリーニング時のHDL-Cが男性で40 mg/dL未満又は女性で50 mg/dL未満）の基準に合致した被験者は1733例（28.8%）、重症HCの基準に合致した被験者は737例（12.2%）であった（ISS Table 17-4）。

地域及び国別の登録状況をISS Table 14-1.2.1（親試験併合）、ISS Table 14-1.2.3（Year 1 SoC対照期間）及びISS Table14-1.2.4（Year 2+ OLE期間）に示す。スクリーニング時内訳及びスクリーニング時不適格の理由を試験ごとに示した表をISS Table 17-2に示す。

2.7.4.1.2.3.3 HoFH被験者における内訳

日本人被験者

20110233試験に日本人被験者は組み入れられなかった。20110271試験では、7例（7.0%）のHoFH被験者が日本人であった。7例の日本人HoFH被験者はいずれも治験薬の投与を受け、そのうち6例（6.0%）がデータカットオフ日の時点でも治験薬を投与中であった（ISS Listing 16-1.600.401-J［20110271試験］）。治験薬の投与を中止した被験者の中止理由は治験担当医師の決定であり、この被験者は同意撤回により試験を中止した（ISS Listing 16-1.600.401-J［20110271試験］）。

全被験者

20110233試験のPart Aでは、8例を登録した（20110233試験のTable 14-1.1.1［Part A］）。全8例が非盲検のevolocumab投与を終え、試験を終了した。20110233試験のPart Bでは、50例をevolocumab群（33例）又はプラセボ群（17例）に無作為に割り付けた（20110233試験のTable 14-1.1.1［Part B］）。evolocumab群で全33例（100.0%）、プラセボ群で16例（94.1%）が治験薬の投与を受けた。evolocumab群で2例（6.1%）が治験薬の投与を中止し、いずれも被験者の要望によるものであった。プラセボ群では治験薬の投与を中止した被験者は認められなかった。治験薬の投与を受けた全49例が試験を終了した。3例を除く全被験者が20110271試験に移行した。

20110271試験では、100例のHoFH被験者を登録した（表2.7.4-25）。100例のHoFH被験者はいずれも治験薬の投与を受け、そのうち90例（90.0%）がデータカットオフ日の時点でも治験薬を投与中であった。治験薬の投与を中止した10例（10.0%）の中止理由は、治験担当医師の決定が6例（6.0%）、被験者の要望が2例（2.0%）、有害事象及び妊娠がそれぞれ1例（1.0%）であった。また、1例（1.0%）が同意撤回により試験を中止した。

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）

	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) n (%)	Part B EvoMab (N = 30) n (%)	Part B Placebo (N = 16) n (%)	Apheresis at Enrollment (N = 34) n (%)	Non-apheresis at Enrollment (N = 12) n (%)	計 (N = 46) n (%)	合計 (N = 100) n (%)
治験薬の投与状況							
治験薬の投与を受けていない被験者	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与を受けた被験者	8 (100.0)	30 (100.0)	16 (100.0)	34 (100.0)	12 (100.0)	46 (100.0)	100 (100.0)
治験薬の投与を現在受けている被験者	7 (87.5)	28 (93.3)	15 (93.8)	28 (82.4)	12 (100.0)	40 (87.0)	90 (90.0)
治験薬投与を完了した被験者	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬投与を中止した被験者	1 (12.5)	2 (6.7)	1 (6.3)	6 (17.6)	0 (0.0)	6 (13.0)	10 (10.0)
同意撤回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
被験者の要望	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	2 (2.0)
治験依頼者の管理上の判断	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医師の判断	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	5 (14.7)	0 (0.0)	5 (10.9)	6 (6.0)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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）（続き）

	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) n (%)	Part B EvoMab (N = 30) n (%)	Part B Placebo (N = 16) n (%)	Apheresis at Enrollment (N = 34) n (%)	Non-apheresis at Enrollment (N = 12) n (%)	計 (N = 46) n (%)	合計 (N = 100) n (%)
試験完了の状況							
試験を継続している被験者	8 (100.0)	30 (100.0)	16 (100.0)	33 (97.1)	12 (100.0)	45 (97.8)	99 (99.0)
試験を完了した被験者	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
試験を中止した被験者	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.0)
同意撤回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
試験終了	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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

Apheresis at Enrollment = 登録時にアフェレーシスを実施; Non-apheresis at Enrollment = 登録時にアフェレーシスを未実施; N = 20110271 試験における HoFH 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=プラセボ群

[redacted]

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

2.7.4.1.3.1 HC（HeFH を含む）の日本人集団における人口統計学的特性及びベースライン特性

日本人集団を対象とした親試験併合解析対象集団（20110231 試験及び 20120122 試験）において、ベースライン特性は各群間で均等であった。継続試験併合における日本人被験者の人口統計学的データの傾向、割合及び特性は、親試験とほぼ同様であった。

日本人親試験併合における主な人口統計学的特性及びベースライン特性の要約を表 2.7.4-26 に示す。平均年齢（SD）は 61.4（10.1）歳であり、298 例（41.9%）が 65 歳以上、57 例（8.0%）が 75 歳以上であった（ISS Table 14-2.1.1-J）。小児被験者（18 歳未満）は登録されなかった。274 例（38.5%）が女性であった。国際共同親試験の併合解析対象集団（2.7.4.1.3.2 項）と比較して、65 歳以上（41.9%対 29.5%）及び男性（61.5%対 49.5%）被験者の割合は、日本人被験者の方が多かった。

ベースライン特性については、702 例（98.7%）の日本人被験者が 2012 年日本動脈硬化学会のガイドラインに基づく心血管系事象の高リスク、671 例（94.4%）の日本人被験者が National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel の冠動脈疾患リスクカテゴリーに基づく中リスク以上であった（表 2.7.4-26）。日本独自の基準に基づき、129 例（18.1%）に冠動脈疾患、314 例（44.2%）に 2 型糖尿病、132 例（18.6%）に糖尿病を伴わないメタボリックシンドローム（胴囲増加と 2 つ以上の要因）、230 例（32.3%）に腎機能障害（eGFR 60 mL/min/1.73 m^2 未満）が認められた（表 2.7.4-26、ISS Table 14-6.8.402-J 及び ISS Table 14-6.8.408-J）。日本人親試験の被験者に最も多く認められた心血管系リスク因子の上位 3 つは、高血圧（523 例［73.6%］）、2 型糖尿病（314 例［44.2%］）及び喫煙（177 例［24.9%］）であり、400 例（56.3%）に 2 つ以上の心血管系リスク因子が認められた（表 2.7.4-26）。日本人被験者におけるこれら 3 つの冠動脈疾患リスクカテゴリーの発現率は、グローバル集団における IPAS より高いか同程度であった（2.7.4.1.3.2 項）。日本独自の基準及び Amgen 社の基準に従うと、ほとんどの日本人被験者（それぞれの基準で 431 例［60.6%］、689 例［96.9%］）がベースライン時に低用量スタチン療法を受けていた（表 2.7.4-26、ISS Table 14-2.8.402-J）。2.7.4.5.1.1.1.2 項に示したとおり、41 例が HeFH と診断された。

Year 1 SoC 対照期間において、日本人被験者のベースライン特性は各群間で均等であり、親試験と同様であった。しかし Year 1 SoC 対照期間のベースライン時には、evolocumab + SoC 群（175 例［47.6%］）は SoC 単独群（72 例［38.9%］）と比較して 2 型糖尿病の割合が高かった。親試験で evolocumab の投与を受け、長期継続投与試験で SoC 単独群に割り付けられた被験者における 2 型糖尿病の割合（35.6%）がその他の投与群（対照薬：SoC 群で 43.2%、対照薬：evolocumab + SoC 群で 45.6%、evolocumab：evolocumab + SoC 群で 48.9%）と比較して低かったことが、不一致の主な原因であった（ISS Table 14-2.2.3-J）。

継続試験併合におけるベースライン時の人口統計学的データを ISS Table 14-2.1.3-J（Year 1 SoC 対照期間）及び ISS Table 14-2.1.4-J（Year 2+ OLE 期間）に示す。ベースライン時の身体計測結果を ISS Table 14-2.701.3-J（Year 1 SoC 対照期間）及び ISS Table 14-2.701.4-J（Year 2+ OLE 期間）に示す。

ベースライン時の冠動脈疾患の特徴を ISS Table 14-2.2.3-J、ISS Table 14-2.700.3-J（Year 1 SoC 対照期間）及び ISS Table 14-2.2.4-J、ISS Table 14-2.700.4-J（Year 2+ OLE 期間）に示す。その他の規定の心血管系疾患の既往歴を ISS Table 14-2.3.1-J（親試験併合）、ISS Table 14-2.3.3-J（Year 1 SoC 対照期間）及び ISS Table 14-2.3.4-J（Year 2+ OLE 期間）に示す。スタチン基礎療法の要約を ISS Table 14-2.8.403-J（Year 1 SoC 対照期間）及び ISS Table 14-2.8.404-J（Year 2+ OLE 期間）に示す。

第 I 相試験である 20110121 試験に組み入れられた日本人被験者の人口統計学的特性を CSR（5.3 項）に示す。

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）

	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)	合計 (N = 711)
性別の被験者数(%)						
男性	91 (59.5)	104 (68.9)	53 (53.0)	94 (61.4)	95 (61.7)	437 (61.5)
女性	62 (40.5)	47 (31.1)	47 (47.0)	59 (38.6)	59 (38.3)	274 (38.5)
年齢(年)						
被験者数	153	151	100	153	154	711
平均	60.8	60.6	62.8	62.0	61.0	61.4
標準偏差	10.1	10.0	9.6	9.2	11.1	10.1
体重 (kg)						
被験者数	153	151	100	153	154	711
平均	67.4	70.5	66.0	68.7	69.5	68.6
標準偏差	13.5	13.4	12.6	13.2	14.3	13.5
2012年日本動脈硬化学会のガイドラインに基づく心血管系事象のリスク						
高リスク	151 (98.7)	149 (98.7)	100 (100.0)	153 (100.0)	149 (96.8)	702 (98.7)
National cholesterol education program (NCEP)による冠動脈疾患のリスクカテゴリー						
高リスク	94 (61.4)	96 (63.6)	67 (67.0)	97 (63.4)	99 (64.3)	453 (63.7)
中等度高リスク	14 (9.2)	18 (11.9)	13 (13.0)	21 (13.7)	18 (11.7)	84 (11.8)
中等度リスク	33 (21.6)	30 (19.9)	13 (13.0)	26 (17.0)	32 (20.8)	134 (18.8)
低リスク	12 (7.8)	7 (4.6)	7 (7.0)	9 (5.9)	5 (3.2)	40 (5.6)

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）（続き）

	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)	合計 (N = 711)
冠動脈疾患	28 (18.3)	24 (15.9)	21 (21.0)	25 (16.3)	31 (20.1)	129 (18.1)
狭心症	22 (14.4)	16 (10.6)	19 (19.0)	13 (8.5)	23 (14.9)	93 (13.1)
心筋梗塞	12 (7.8)	13 (8.6)	6 (6.0)	15 (9.8)	17 (11.0)	63 (8.9)
冠動脈バイパス移植	3 (2.0)	5 (3.3)	5 (5.0)	3 (2.0)	6 (3.9)	22 (3.1)
経皮的冠インターベンション	17 (11.1)	17 (11.3)	18 (18.0)	17 (11.1)	17 (11.0)	86 (12.1)
脳血管又は末梢動脈の疾患	19 (12.4)	24 (15.9)	15 (15.0)	16 (10.5)	22 (14.3)	96 (13.5)
一過性脳虚血発作	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
脳卒中	10 (6.5)	17 (11.3)	11 (11.0)	10 (6.5)	12 (7.8)	60 (8.4)
頸動脈又は椎骨動脈の疾患	8 (5.2)	7 (4.6)	4 (4.0)	8 (5.2)	9 (5.8)	36 (5.1)
末梢動脈瘤の疾患	4 (2.6)	5 (3.3)	5 (5.0)	1 (0.7)	4 (2.6)	19 (2.7)
心血管リスク因子						
喫煙	32 (20.9)	47 (31.1)	26 (26.0)	35 (22.9)	37 (24.0)	177 (24.9)
2 型糖尿病	66 (43.1)	71 (47.0)	44 (44.0)	67 (43.8)	66 (42.9)	314 (44.2)
高血圧	110 (71.9)	111 (73.5)	75 (75.0)	108 (70.6)	119 (77.3)	523 (73.6)
早期の冠状動脈性心臓の家族歴	8 (5.2)	18 (11.9)	9 (9.0)	14 (9.2)	16 (10.4)	65 (9.1)
低 HDL-C	20 (13.1)	18 (11.9)	23 (23.0)	25 (16.3)	27 (17.5)	113 (15.9)
2 つ以上の心血管系リスクファクターをもつ被験者	78 (51.0)	89 (58.9)	62 (62.0)	82 (53.6)	89 (57.8)	400 (56.3)

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）（続き）

	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)	合計 (N = 711)
日本人被験者のベースライン特性						
胴囲増加	97 (63.4)	108 (71.5)	68 (68.0)	99 (64.7)	106 (68.8)	478 (67.2)
トリグリセリド≥ 150 mg/dL 又は HDL-C ＜40 mg/dL	62 (40.5)	50 (33.1)	31 (31.0)	50 (32.7)	59 (38.3)	252 (35.4)
SBP ≥ 130 mmHg or DBP ≥ 85 mmHg 又は 高血圧	131 (85.6)	124 (82.1)	85 (85.0)	128 (83.7)	135 (87.7)	603 (84.8)
空腹時血糖値≥ 110 mg/dL	69 (45.1)	74 (49.0)	47 (47.0)	71 (46.4)	74 (48.1)	335 (47.1)
糖尿病を伴わない胴囲増加と 2 つ以上の要因	29 (19.0)	27 (17.9)	17 (17.0)	26 (17.0)	33 (21.4)	132 (18.6)
スタチン療法の強度						
高用量スタチン	67 (43.8)	66 (43.7)	24 (24.0)	62 (40.5)	61 (39.6)	280 (39.4)
低用量スタチン	86 (56.2)	85 (56.3)	76 (76.0)	91 (59.5)	93 (60.4)	431 (60.6)
未確認	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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）（続き）

	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)	合計 (N = 711)
家族性高コレステロール血症ホモ接合体の診断	9 (5.9)	8 (5.3)	6 (6.0)	9 (5.9)	9 (5.8)	41 (5.8)
Simon-Broome	4 (2.6)	3 (2.0)	1 (1.0)	2 (1.3)	2 (1.3)	12 (1.7)
その他	5 (3.3)	5 (3.3)	5 (5.0)	7 (4.6)	7 (4.5)	29 (4.1)

右記の試験を含む: 20110231, 20120122
N = 親試験併合(IPAS)の日本の被験者数 (IPAS); EvoMab = Evolocumab (AMG 145); Q2W = 2 週に 1 回; Q4W = 4 週に 1 回 SC =皮下投与; CAD = 冠動脈疾患; SBP =収縮期血圧; DBP =拡張期血圧
末梢動脈疾患は、閉塞性動脈硬化症/末梢動脈疾患と定義する。低 HDL-C の基準値< 40 mg/dL 男性 < 50 mg/dL 女性.

糖尿病を伴わないメタボリックシンドロームの被験者は、ベースラインファクターである。2 型糖尿病の被験者は、メタボリックシンドロームに属さない。

胴囲増加の基準≥ 85 cm（男性） ≥ 90 cm（女性）

日本独自のスタチン用量を定義した: 高用量はアトルバスタチン ≥ 10 mg 1 日に 1 回、ロスバスタチン ≥ 5 mg 1 日に 1 回、シンバスタチン ≥ 20 mg 1 日に 1 回、フルバスタチン ≥ 80 mg 1 日 1 回、ロバスタチン ≥ 40 mg1 日に 1 回、ピタバスタチン ≥ 2 mg 1 日 1 回、プラバスタチン ≥ 40 mg 1 日 1 回、 あるいはエゼチミブと併用していずれかのスタチンを使用、低用量とは、高用量でないスタチンの使用とした。

Source: Modified from ISS Table 14-2.1.1-J, ISS Table 14-2.2.1-J, ISS Table 14-2.8.401-J, ISS Table 14-2.700.1-J, ISS Table 14-2.701.1-J, Table 14-2.6.1 of Study 20110231, and Table 14-2.5.2 of Study 20120122

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

親試験併合解析対象集団（第 II 相：20101154、20101155、20090158 、20090159 、及び日本人試験［20110231 試験］及び第 III 相：20110114、20110115、20110116、20110117、20110109、20120348、及び 20120356 試験）において、ベースライン特性は群間で総じて均等であった。継続試験併合（20110110 試験及び 20120138 試験）における被験者の人口統計学的データ及び特性の傾向及び割合は、親試験とほぼ同じであった。

親試験併合における主な人口統計学的特性及びベースライン特性の要約を表 2.7.4-27 に示す。親試験の併合解析対象集団において、平均年齢（SD）は 57.5（11.2）歳であり、1779 例（29.5%）が 65 歳以上、223 例（3.7%）が 75 歳以上であった（ISS Table 14-2.1.1）。小児被験者（18 歳未満）は登録されず、3044 例（50.5%）が女性であった。ほとんどの被験者が白人（5024 例、83.4%）で、次いでアジア人（539 例、8.9%）が多く、またほとんどの被験者が北米（2956 例、49.1%）、欧州（2324 例、38.6%）又はアジア太平洋（746 例、12.4%）からの参加者であった（ISS Table 14-2.1.1）。スクリーニング時に高強度スタチン療法（American College of Cardiology/American Heart Association の定義による）を使用している割合は、エゼチミブの投与を受けた被験者（20.0%）に比べて全 evolocumab 群（29.5%）及び全プラセボ群（33.6%）の方が高かった（ISS Table 14-2.8.402 及び ISS Table 14-2.8.401）。この差は、20110114、20110115（アトルバスタチンコホート）及び 20110116 試験の親試験のデザイン上、エゼチミブを実薬対照として使用したことに起因していた。

ベースライン特性については、4392 例（72.9%）が National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel の冠動脈疾患リスクカテゴリーに基づく中リスク以上、5187 例（86.1%）が European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society のガイドラインに基づく中リスク以上の被験者であり、1141 例（18.9%）に冠動脈疾患、803 例（13.3%）に 2 型糖尿病、2003 例（33.2%）に糖尿病を伴わないメタボリックシンドローム（3 つ以上の要因）、674 例（11.2%）に腎機能障害（eGFR 60 mL/min/1.73 m^2 未満）が認められた（表 2.7.4-27、ISS Table 14-6.3.2、ISS Table 14-2.7.401、及び ISS Table 14-6.8.414）。親試験の被験者で最も多く認められた上位 3 つの心血管系リスク因子は、高血圧（3100 例［51.4%］）、低 HDL-C（1785 例［29.6%］）及び若年性冠動脈疾患の家族歴（1406 例［23.3%］）であり、2370 例（39.3%）に 2 つ以上の心血管系リスク因子が認められた（表 2.7.4-27）。

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）

	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)	合計 (N = 6026)
性別 (%)								
男性	296 (50.5)	456 (48.5)	247 (44.6)	332 (46.4)	650 (52.2)	994 (50.8)	7 (23.3)	2982 (49.5)
女性	290 (49.5)	484 (51.5)	307 (55.4)	383 (53.6)	595 (47.8)	962 (49.2)	23 (76.7)	3044 (50.5)
年齢 (年)								
被験者数	586	940	554	715	1245	1956	30	6026
平均	57.8	56.5	58.0	57.1	58.1	57.5	62.0	57.5
標準偏差	10.7	11.3	11.0	11.8	11.1	11.2	7.2	11.2
National cholesterol education program (NCEP) による冠動脈疾患のリスクカテゴリー								
高リスク	183 (31.2)	289 (30.7)	168 (30.3)	253 (35.4)	477 (38.3)	648 (33.1)	10 (33.3)	2028 (33.7)
中等度高リスク	56 (9.6)	84 (8.9)	49 (8.8)	73 (10.2)	117 (9.4)	211 (10.8)	1 (3.3)	591 (9.8)
中等度リスク	173 (29.5)	271 (28.8)	172 (31.0)	205 (28.7)	363 (29.2)	578 (29.6)	11 (36.7)	1773 (29.4)
低リスク	174 (29.7)	296 (31.5)	165 (29.8)	184 (25.7)	288 (23.1)	519 (26.5)	8 (26.7)	1634 (27.1)
不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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）（続き）

	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)	合計 (N = 6026)
ESC/EAS ガイドラインによるリスク分類 (%)								
極めて高リスク	202 (34.5)	333 (35.4)	181 (32.7)	276 (38.6)	508 (40.8)	716 (36.6)	10 (33.3)	-
高リスク	56 (9.6)	103 (11.0)	29 (5.2)	68 (9.5)	120 (9.6)	172 (8.8)	0 (0.0)	-
中等度リスク	259 (44.2)	363 (38.6)	254 (45.8)	265 (37.1)	457 (36.7)	796 (40.7)	19 (63.3)	-
低リスク	69 (11.8)	141 (15.0)	90 (16.2)	106 (14.8)	160 (12.9)	272 (13.9)	1 (3.3)	-
冠動脈疾患	115 (19.6)	158 (16.8)	77 (13.9)	126 (17.6)	274 (22.0)	385 (19.7)	6 (20.0)	1141 (18.9)
狭心症	67 (11.4)	96 (10.2)	43 (7.8)	89 (12.4)	139 (11.2)	211 (10.8)	5 (16.7)	650 (10.8)
心筋梗塞	53 (9.0)	79 (8.4)	30 (5.4)	52 (7.3)	145 (11.6)	187 (9.6)	0 (0.0)	546 (9.1)
冠動脈バイパス移植	29 (4.9)	47 (5.0)	16 (2.9)	46 (6.4)	80 (6.4)	136 (7.0)	2 (6.7)	356 (5.9)
経皮的冠インターベンション	68 (11.6)	88 (9.4)	45 (8.1)	72 (10.1)	168 (13.5)	192 (9.8)	3 (10.0)	636 (10.6)
脳血管又は末梢動脈の疾患	48 (8.2)	66 (7.0)	39 (7.0)	61 (8.5)	120 (9.6)	174 (8.9)	1 (3.3)	509 (8.4)
一過性脳虚血発作	10 (1.7)	11 (1.2)	9 (1.6)	16 (2.2)	26 (2.1)	43 (2.2)	0 (0.0)	115 (1.9)
脳卒中	17 (2.9)	21 (2.2)	10 (1.8)	27 (3.8)	28 (2.2)	42 (2.1)	0 (0.0)	145 (2.4)
頸動脈又は椎骨動脈の疾患	17 (2.9)	27 (2.9)	11 (2.0)	17 (2.4)	52 (4.2)	74 (3.8)	0 (0.0)	198 (3.3)
末梢動脈瘤の疾患	17 (2.9)	19 (2.0)	14 (2.5)	22 (3.1)	47 (3.8)	49 (2.5)	1 (3.3)	169 (2.8)

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）（続き）

	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)	合計 (N = 6026)
心血管リスク因子								
喫煙	82 (14.0)	153 (16.3)	84 (15.2)	126 (17.6)	187 (15.0)	275 (14.1)	2 (6.7)	909 (15.1)
2 型糖尿病	60 (10.2)	121 (12.9)	74 (13.4)	107 (15.0)	199 (16.0)	240 (12.3)	2 (6.7)	803 (13.3)
高血圧	301 (51.4)	445 (47.3)	265 (47.8)	388 (54.3)	692 (55.6)	995 (50.9)	14 (46.7)	3100 (51.4)
早期の冠状動脈性心臓疾患の家族歴	115 (19.6)	233 (24.8)	108 (19.5)	161 (22.5)	274 (22.0)	508 (26.0)	7 (23.3)	1406 (23.3)
低 HDL-C	167 (28.5)	284 (30.2)	171 (30.9)	236 (33.0)	363 (29.2)	558 (28.5)	6 (20.0)	1785 (29.6)
2 つ以上の心血管系リスクファクターがある被験者	214 (36.5)	368 (39.1)	203 (36.6)	311 (43.5)	505 (40.6)	761 (38.9)	8 (26.7)	2370 (39.3)
被験者のベースライン特性								
胴囲増加	323 (55.1)	564 (60.0)	318 (57.4)	442 (61.8)	752 (60.4)	1144 (58.5)	17 (56.7)	3560 (59.1)
トリグリセリド ≥ 150 mg/dL	177 (30.2)	259 (27.6)	206 (37.2)	227 (31.7)	419 (33.7)	549 (28.1)	8 (26.7)	1845 (30.6)
低 HDL-C	167 (28.5)	284 (30.2)	171 (30.9)	236 (33.0)	363 (29.2)	558 (28.5)	6 (20.0)	1785 (29.6)
SBP ≥ 130 mmHg 、 DBP ≥ 85 mmHg 又は高血圧	417 (71.2)	645 (68.6)	381 (68.8)	528 (73.8)	918 (73.7)	1372 (70.1)	22 (73.3)	4283 (71.1)
空腹時血糖値 ≥ 100 mg/dL	211 (36.0)	383 (40.7)	201 (36.3)	323 (45.2)	553 (44.4)	791 (40.4)	12 (40.0)	2474 (41.1)
糖尿病を伴わない 3 つ以上のメタボリックシンドロームの要因がある被験者	181 (30.9)	320 (34.0)	187 (33.8)	262 (36.6)	423 (34.0)	618 (31.6)	12 (40.0)	2003 (33.2)

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）（続き）

	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)	合計 (N = 6026)
ACC/AHA によるスタチン治療の強度								
高用量	165 (28.2)	347 (36.9)	111 (20.0)	132 (18.5)	358 (28.8)	676 (34.6)	0 (0.0)	-
中用量	250 (42.7)	385 (41.0)	121 (21.8)	233 (32.6)	515 (41.4)	806 (41.2)	1 (3.3)	-
低容量	50 (8.5)	47 (5.0)	14 (2.5)	113 (15.8)	86 (6.9)	87 (4.4)	3 (10.0)	-
不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
該当無し	121 (20.6)	161 (17.1)	308 (55.6)	236 (33.0)	283 (22.7)	387 (19.8)	26 (86.7)	-

N = 親試験併合（IPAS）の被験者数(IPAS); ACC = 米国心臓病学会; AHA = 米国心臓協会; EAS = 欧州動脈硬化学会; ESC = 欧州心臓病学会; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); Ezetimibe=エゼチミブ; Placebo＝プラセボ群; QD = 1 日に 1 回; Q2W =2 週に 1 回; Q4W = 4 週に 1 回; SC = 皮下投与; SBP =収縮期血圧; DBP = 拡張期血圧
右記の試験を含む: 20090158, 20090159, 20101154, 20101155, 20110109, 20110114, 20110115, 20110116, 20110117, 20110231, 20120348, 20120356
ベースラインによる低比重リポ蛋白コレステロールの基準 HDL-C < 40 mg/dL 男性 < 50 mg/dL 女性
胴囲増加の基準 ≥ 102 cm アジア人以外の男性 ≥ 88 cm アジア人以外の女性≥ 90 cm アジア人の男性 ≥ 80 cm アジア人の女性。 メタボリックシンドロームは第Ⅲ相試験の SAP の定義に基づき、ISS の SAP に定義されている。
リスクを定義していない国からの被験者は、低リスクに分類。
Source: Modified from ISS Table 14-2.1.1, ISS Table 14-2.7.401, ISS Table 14-2.8.401, and ISS Table 14-2.2.1

人口統計学的特性及びベースライン特性で、evolocumabの投与を1年以上受けた被験者数を2.7.4.1.2.1.4項に示す。

継続試験併合のベースライン時の人口統計学的データを ISS Table 14-2.1.3（Year 1 SoC 対照期間）及び ISS Table 14-2.1.4（Year 2+ OLE 期間）に示し、ベースライン時の冠動脈疾患の特性の要約を ISS Table 14-2.2.3（Year 1 SoC 対照期間）及び ISS Table 14-2.2.4（Year 2+ OLE 期間）に示す。その他の規定の心血管系疾患の既往歴の要約を ISS Table 14-2.3.1（親試験併合）、ISS Table 14-2.3.3（Year 1 SoC 対照期間）及び ISS Table 14-2.3.4（Year 2+ OLE 期間）に示す。

LDL-C サブグループ（25 mg/dL［0.6 mmol/L］未満、40 mg/dL［1.0 mmol/L］未満又は 40 mg/dL［1.0 mmol/L］以上）の人口統計学的データは、親試験併合（ISS Table 14-2.4.401、ISS Table 14-2.4.409 及び ISS Table 14-2.4.413）、Year 1 SoC 対照期間（ISS Table 14-2.4.403、ISS Table 14-2.4.411 及び ISS Table 14-2.4.415）及び Year 2+ OLE 期間（ISS Table 14-2.4.404、ISS Table 14-2.4.412 及び ISS Table 14-2.4.416）の全体的な試験対象集団とほぼ同じであった。

第 I 相試験の人口統計学的特性を各試験の CSR（5.3 項）に示す。

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

日本人被験者

20110271 試験に組み入れられた 7 例の日本人被験者はいずれも 18 歳より上であり、年齢範囲は 38～68 歳であった（ISS Listing 16-1.600.401-J［20110271 試験］）。

全被験者

20110233 試験のベースライン特性を表 2.7.4-28 に示す。

20110233 試験 Part A

被験者 8 例はいずれも白人又は非ヒスパニックで、大部分（75.0%）が男性であった。ベースライン時の平均年齢（SD）は 34.3（12.4）歳で、14～54 歳の範囲であった（表 2.7.4-28）。ベースライン時点で 12 歳以上 18 歳未満の被験者は 1 例であった。

心血管系疾患の既往歴の要約を 20110233 試験の Table 14-2.6.1（Part A）に示す。全体として、4 例（50.0%）に冠動脈疾患、1 例（12.5%）に脳血管又は末梢動脈疾患があり、3 例（37.5%）に 2 つ以上の心血管系リスク因子があった。その他の既往歴の要約を 20110233 試験の Table 14-2.6.5（Part A）に示す。

脂質低下薬のベースライン時の使用を 20110233 試験の Table 14-8.8.1（Part A）に要約する。被験者はいずれもベースライン時にスタチン（アトルバスタチン又はロスバスタチン）及びエゼチミブを使用していた。スタチンは全被験者で高用量（ロスバスタチン 10 mg QD 以上又はアトルバスタチン 40 mg QD 以上）での使用であった。また、ベースライン時に 2 例（25.0%）が胆汁酸再吸収抑

制剤、2例（25.0%）がニコチン酸を使用していた。その他の薬剤のベースライン時の使用を20110233試験のTable 14-8.8.4（Part A）に要約する。被験者はいずれもベースライン時にアセチルサリチル酸を使用しており、その他の非脂質低下薬をベースライン時に使用していた被験者は2例以下であった。

表 2.7.4-28　ベースライン時の人口統計学的データ

	20110233 Part A	20110233 Part B		
	EvoMab 420 mg Q4W (N = 8)	Placebo Q4W (N = 16)	EvoMab 420 mg Q4W (N = 33)	合計 (N = 49)
性別(%)				
男性	6 (75.0)	8 (50.0)	17 (51.5)	25 (51.0)
女性	2 (25.0)	8 (50.0)	16 (48.5)	24 (49.0)
各民族の被験者数 (%)				
ヒスパニック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (2.0)
ヒスパニック以外	8 (100.0)	16 (100.0)	32 (97.0)	48 (98.0)
各人種の被験者数 (%)				
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アジア人	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (3.0)	2 (4.1)
黒人、アフリカ系アメリカ人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ハワイ、太平洋諸島の住民	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白人	8 (100.0)	15 (93.8)	29 (87.9)	44 (89.8)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.1)	3 (6.1)
混血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
年齢(年)				
被験者数	8	16	33	49
平均	34.3	32.1	30.3	30.9
標準偏差	12.4	13.8	12.4	12.8
中央値	33.5	30.0	31.0	31.0
Q1, Q3	27.0, 42.5	21.0, 45.0	18.0, 43.0	19.0, 43.0
最小値, 最大値	14, 54	14, 57	13, 51	13, 57
年齢別被験者数 (%)				
＜18歳	1 (12.5)	3 (18.8)	7 (21.2)	10 (20.4)
≥18歳	7 (87.5)	13 (81.3)	26 (78.8)	39 (79.6)

For part A: N = PartAに登録され投与を受けた被験者数; For part B: N = PartBの割付され投与を受けた被験者数（FAS）; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); Placebo=プラセボ群; Q1 = 第1四分位数;Q3＝第3四分位数; Q4W = 4週に1回

Source: Modified from Table 14-2.2.1 Part A of Study 20110233 and Table 14-2.2.1 Part B of Study 20110233.

20110233 試験 Part B

ベースライン特性は投与群間で類似していた。被験者の約半数（51.0%）が男性であった（表2.7.4-28）。人種は白人（89.8%）、アジア人（4.1%）又はその他（6.1%）であった。民族は1例（2.0%）がヒスパニックであった。ベースライン時の平均年齢（SD）は30.9（12.8）歳で、13～57歳の範囲であった。ベースライン時点で12歳以上18歳未満の被験者は10例（20.4%）であった。

心血管系疾患の既往歴を20110233試験のTable 14-2.5.1（Part B）に示し、その他の規定の心血管系疾患の既往歴を20110233試験のTable 14-2.5.2（Part B）に示す。結果は投与群間で類似していた。その他の既往歴は、内分泌系／代謝障害がevolocumab群で2例（6.1%）、プラセボ群で4例（25.0%）にあったことを除いて投与群間で類似しており、20110233試験のTable 14-2.5.3（Part B）に示す。

脂質低下薬のベースライン時の使用は投与群間で類似していた（20110233試験のTable 14-2.8.1［Part B］）。ベースライン時の治療として全被験者がスタチンの投与を受けており、evolocumab群の1例を除いて全例が高用量（ロスバスタチン10 mg QD以上又はアトルバスタチン40 mg QD以上）の投与を受けた（20110233試験のTable 14-8.8.3［Part B］）。全体として、45例（91.8%）がエゼチミブ、2例（4.1%）が胆汁酸再吸収抑制剤の投与を受けていた。

20110271 試験

HoFH被験者のベースライン時の人口統計学的データ及びその他の被験者特性を表2.7.4-29に示す。HoFH被験者100例からなる試験対象集団の構成は49.0%が女性であり、ベースライン時の平均年齢（SD）は33.8（14.3）歳であった。ほとんどの被験者（86.0%）は18歳以上であった。ほとんどの被験者が白人（81.0%）であり、次いでアジア人（13.0%）、日本人（7.0%）、その他（5.0%）及びアメリカ先住民又はアラスカ先住民（1.0%）であった。民族は被験者の2.0%がヒスパニック系又はラテン系であった（20110271試験のTable 14-2.2.2）。

HoFH被験者における心血管系疾患の既往歴の要約を20110271試験のTable 14-2.5.3に示し、非アフェレーシス被験者のサブグループにおける心血管系疾患の既往歴の要約を20110271試験のTable 14-2.5.401に示す。HoFHのアフェレーシス被験者は、HoFHの非アフェレーシス被験者よりも冠動脈疾患（52.9% 対 42.4%）及び脳血管又は末梢動脈疾患（32.4% 対 7.6%）を有する割合が高かった。

その他の心血管系疾患の既往歴は、HoFH被験者については20110271試験のTable 14-2.5.4、非アフェレーシス被験者のサブグループについては20110271試験のTable 14-2.5.402に示す。これらの特性はHoFHのアフェレーシス被験者とHoFHの非アフェレーシス被験者との間で類似していた。

ベースライン時の脂質パラメータ、hsCRP及びPCSK9は、HoFH被験者については20110271試験のTable 14-2.4.3（従来の単位）及び20110271試験のTable 14-2.4.4（国際単位系）、HoFHの非アフェレーシス被験者のサブグループについては20110271試験のTable 14-2.4.401（従来の単位）及

び20110271試験のTable 14-2.4.402（国際単位系）に示す。HoFH被験者におけるベースライン時のUC LDL-Cの平均血清中濃度（SD）は、非アフェレーシス被験者で336.9（138.9） mg/dL（8.7［3.6］ mmol/L）及びアフェレーシス被験者で286.3（100.1） mg/dL（7.4［2.6］ mmol/L）であった。その他の脂質パラメータのベースライン濃度は、各被験者がHoFHの診断を受けている事実と一致していた。

青年被験者の心血管系疾患の既往歴の要約を20110271試験のTable 14-2.5.11に示す。青年被験者4例（28.6%）（うち、2例が登録時にアフェレーシスを受けていた）に冠動脈疾患の既往歴があり、青年被験者1例（7.1%）（登録時にアフェレーシスを受けていた）に脳血管／末梢動脈疾患の既往歴があった。

青年被験者におけるその他の既定の心血管系疾患の既往歴の要約を20110271試験のTable 14-2.5.12に示す。ベースライン時に心房細動／粗動、うっ血性心不全又は左室収縮機能障害を合併している青年被験者並びに、心臓用医療機器又はペースメーカーを使用している青年被験者はいなかった。

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）

	20110233 HoFH Parent Study Rollover			20110271 HoFH Non-Parent / Other Parent Study Rollover			
	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)
性別(%)							
男性	6 (75.0)	15 (50.0)	8 (50.0)	18 (52.9)	4 (33.3)	22 (47.8)	51 (51.0)
女性	2 (25.0)	15 (50.0)	8 (50.0)	16 (47.1)	8 (66.7)	24 (52.2)	49 (49.0)
年齢 (年)							
被験者数	8	30	16	34	12	46	100
平均	34.3	31.4	32.1	34.3	39.8	35.8	33.8
標準偏差	12.4	12.4	13.8	15.6	16.6	15.9	14.3
年齢別被験者数(%)							
< 18 歳	1 (12.5)	6 (20.0)	3 (18.8)	4 (11.8)	0 (0.0)	4 (8.7)	14 (14.0)
≥ 18 歳	7 (87.5)	24 (80.0)	13 (81.3)	30 (88.2)	12 (100.0)	42 (91.3)	86 (86.0)
冠動脈疾患	4 (50.0)	15 (50.0)	6 (37.5)	18 (52.9)	3 (25.0)	21 (45.7)	46 (46.0)
狭心症	3 (37.5)	10 (33.3)	5 (31.3)	13 (38.2)	2 (16.7)	15 (32.6)	33 (33.0)
心筋梗塞	0 (0.0)	3 (10.0)	3 (18.8)	3 (8.8)	2 (16.7)	5 (10.9)	11 (11.0)
冠動脈バイパス移植	2 (25.0)	8 (26.7)	4 (25.0)	12 (35.3)	1 (8.3)	13 (28.3)	27 (27.0)
経皮的冠インターベンション	3 (37.5)	7 (23.3)	2 (12.5)	7 (20.6)	1 (8.3)	8 (17.4)	20 (20.0)

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）（続き）

	20110233 HoFH 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)
脳血管又は末梢動脈の疾患							
	1 (12.5)	4 (13.3)	0 (0.0)	11 (32.4)	0 (0.0)	11 (23.9)	16 (16.0)
一過性脳虚血発作	0 (0.0)	3 (10.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	4 (4.0)
脳卒中	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頸動脈又は椎骨動脈の疾患	1 (12.5)	1 (3.3)	0 (0.0)	11 (32.4)	0 (0.0)	11 (23.9)	13 (13.0)
末梢動脈瘤の疾患	1 (12.5)	1 (3.3)	0 (0.0)	3 (8.8)	0 (0.0)	3 (6.5)	5 (5.0)
心血管リスク因子							
喫煙	0 (0.0)	5 (16.7)	1 (6.3)	1 (2.9)	1 (8.3)	2 (4.3)	8 (8.0)
2 型糖尿病	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.2)	3 (3.0)
高血圧	1 (12.5)	3 (10.0)	1 (6.3)	6 (17.6)	4 (33.3)	10 (21.7)	15 (15.0)
早期の冠状動脈性心臓疾患の家族歴	4 (50.0)	17 (56.7)	12 (75.0)	16 (47.1)	5 (41.7)	21 (45.7)	54 (54.0)
低 HDL-C	6 (75.0)	20 (66.7)	13 (81.3)	22 (64.7)	5 (41.7)	27 (58.7)	66 (66.0)
2 つ以上の心血管系リスクファクターがある被験者	3 (37.5)	16 (53.3)	10 (62.5)	14 (41.2)	5 (41.7)	19 (41.3)	48 (48.0)

N = 20110271 試験に登録され投与を受けた HoFH 被験者数; HoFH=家族性高コレステロール血症ホモ接合体; EvoMab=Evolocumab (AMG 145); Placebo=プラセボ群; 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
親試験から移行した群の被験者は、親試験のベースラインにより定義された。

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

Source: Modified from Table 14-2.2.2 of Study 20110271 and Table 14-2.5.3 of Study 20110271

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

HC（HeFH を含む）の日本人集団、PHMD のグローバル集団及び HoFH のグローバル集団では、試験の 3 つの期間（親試験併合、Year 1 SoC 対照期間及び Year 2+OLE 期間）のすべてにおいて、有害事象及び重篤な有害事象の発現率は類似していた。ほとんどの有害事象がグレード 1 又は 2 であり、治験薬の投与中止に至った有害事象の頻度は低く、投与群間で類似していた。evolocumab 臨床開発プログラムにおいて、被験者 7249 例のうち 19 例（0.26%）の死亡が報告されている（2.7.4.2.1.2 項）。20140213 試験では、死亡の報告はなかった。

日本人集団

日本人親試験併合解析（20110231 試験及び 20120122 試験）では、対照群が 1 群（全対照群に相当する全プラセボ群）及び evolocumab 群が 2 群（evolocumab 140/420 mg 群及び全 evolocumab 群）であった。その他の evolocumab 群のデータは第 II 相試験である 20110231 試験からのものである。安全性及び忍容性の全般的な評価では、適切な比較を行い、PHMD のグローバル集団における比較と一致するよう、全対照群（プラセボ）と全 evolocumab 群を比較した。PHMD のグローバル集団においてこれらの 2 群を比較する根拠について、2.7.4.1.1.2.3 項に示す。

日本人親試験併合では、全 evolocumab 群のうち 198 例（48.6%）及び全対照群のうち 142 例（46.7%）で有害事象が報告された（ISS Table 14-6.1.2-J；表 2.7.4-30 の投与群間の詳細参照）。治験薬と関連ありと判断された有害事象は、全 evolocumab 群の 17 例（4.2%）、全対照群の 11 例（3.6%）で報告された（ISS Table 14-6.601.2-J）。グレード 3 以上の有害事象は全 evolocumab 群のうち 5 例（1.2%）及び全対照群のうち 9 例（3.0%）で報告され、グレード 4 以上の有害事象は全 evolocumab 群のうち 1 例（0.2%）（骨折）及び全対照群のうち 1 例（0.3%）（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）で報告された。重篤な有害事象は全 evolocumab 群のうち 5 例（1.2%）及び全対照群のうち 5 例（1.6%）で報告された。これらの重篤な有害事象のうち治験薬と関連ありと判断された有害事象は認められなかった（表 2.7.4-30）。治験薬の投与中止に至った有害事象は全 evolocumab 群のうち 4 例（1.0%）及び全対照群のうち 1 例（0.3%）で報告された。これらの有害事象では、全 evolocumab 群のうち 3 例（0.7%）が治験薬と関連ありと判断された（ISS Table 14-6.601.10-J）。グレード 3 又はグレード 4 の有害事象の種類又は各投与群間の重篤な有害事象について、一定の傾向は認められなかった。親試験併合において死亡は報告されなかった。

有害事象の発現率について治療及び evolocumab 用量の観点から 2.7.4.2.1.1.1.1 項に示す。

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)

	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)
全有害事象	68 (44.4)	74 (49.0)	45 (45.0)	77 (50.3)	76 (49.4)
グレード≥2	41 (26.8)	41 (27.2)	11 (11.0)	41 (26.8)	40 (26.0)
グレード≥3	4 (2.6)	5 (3.3)	1 (1.0)	1 (0.7)	3 (1.9)
グレード≥4	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
重篤な有害事象	2 (1.3)	3 (2.0)	1 (1.0)	1 (0.7)	3 (1.9)
治験薬投与中止に至った有害事象	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)	2 (1.3)
重篤	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
非重篤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬と関連ありと判断された全有害事象	6 (3.9)	5 (3.3)	6 (6.0)	5 (3.3)	6 (3.9)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.6)

右記の試験を含む: 20110231, 20120122
N =親試験併合(IPAS)の日本の被験者数(IPAS);EvoMab = Evolocumab (AMG 145); Placebo =プラセボ群; Q2W = 2 週に 1 回 ;Q4W = every 4 weeks4 週に 1 回; SC = 皮下投与; IP =治験薬

Source: Modified from ISS Table 14-6.1.1-J, ISS Table 14-6.601.1-J, ISS Table 14-6.601.5-J,and ISS Table 14-6.601.9-J

日本人被験者では、Year 1 SoC 対照期間（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）に evolocumab + SoC 群の 277 例（74.9 %）及び SoC 単独群の 134 例（72.0%）に有害事象が報告された（表 2.7.4-31）。治験薬と関連ありと判断された有害事象は、evolocumab + SoC 群の 34 例（9.2 %）で報告され、SoC 単独群では報告されなかった。SoC 単独群では被験者が治験薬の投与を受けず、長期継続投与試験が非盲検であったことから、同群ではこのような事象の報告はないことが想定された。グレード 3 以上の有害事象は evolocumab + SoC 群の 33 例（8.9 %）及び SoC 単独群の 22 例（11.8%）で報告され、グレード 4 以上の有害事象は evolocumab + SoC 群の 4 例（1.1%）（胃癌、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、急性心筋梗塞及び悪性リンパ腫）で報告され、SoC 単独群の 1 例（0.5%）（急性心筋梗塞）で報告された。なお、胃癌は死亡に至った有害事象であった（表 2.7.4-62 参照）。重篤な有害事象は evolocumab + SoC 群の 27 例（7.3%）及び SoC 単独群の 18 例（9.7 %）で報告された（表 2.7.4-31）。これらの重篤な有害事象のうち、治験薬と関連ありと判断された事象はなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は evolocumab + SoC 群の 3 例（0.8%）で報告され、SoC 単独群では治験薬の投与を受けなかった。これらの有害事象のうち 1 例（グレード 2、非重篤なそう痒性皮疹［20120138 試験 CSR 追補、Listing16-6-3-1］）が、治験薬と関連ありと判断された。グレード 3 又はグレード 4 の有害事象の種類又は重篤な有害事象について、各投与群間で一定の傾向は認められ

なかった。親試験で対照薬、継続投与試験で evolocumab + SoC の投与を受けた被験者において、有害事象の発現率は 72.8 %であり、親試験で evolocumab、継続投与試験で evolocumab + SoC の投与を受けた被験者の有害事象発現率（76.3 %）と同様であった（表 2.7.4-31）。

日本人被験者では、Year 2+ OLE 期間（20110110 試験の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ時点）に 41 例（20.2%）に有害事象が報告された（表 2.7.4-32）。3 例（1.5%）に治験薬と関連ありと判断された有害事象が報告された。グレード 3 以上の有害事象は 3 例（1.5%）で報告され、グレード 4 以上の有害事象は報告されなかった。重篤な有害事象は 3 例（1.5%）で報告された。関連ありと判断された重篤な有害事象は 1 例（0.5%）（体位性めまい）で報告された（2.7.4.2.1.3.1 項）。治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。Year 2+ OLE 期間中からデータカットオフ日までに死亡は報告されなかった。

Year 1 SoC 対照期間及び Year 2+ OLE 期間の両方で evolocumab + SoC の投与を受けた日本人被験者における有害事象の発現率（17.5%）は、Year 1 SoC 対照期間に SoC 単独、Year 2+ OLE 期間に evolocumab + SoC の投与を受けた被験者の発現率（25.8%）よりも低かった。なお、治験薬の曝露量が異なることから、各期間の発現率を直接比較することはできない（2.7.4.1.2.1.1 項参照）。2 つの日本人親試験はいずれも期間が約 12 週間で、プラセボ対照試験であった。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ日の時点で、20120138 試験に移行した日本被験者はいずれも Year 1 SoC 対照期間に参加中であったのに対し、20110110 試験の日本人被験者の大部分は Year 1 SoC 対照期間を終了し、Year 2+ OLE 期間に移行していた。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点で、20120138 試験に移行した日本人被験者のほとんどは Year 1 SoC 対照期間を終了していた。Year 1 SoC 対照期間における平均曝露期間は 11.4 カ月間であった（ISS Table 14-5.1.4-J ［[redacted] update］）。

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）

	対照群（親試験）		EvoMab（親試験）		合計	
	SoC (N = 82) n (%)	EvoMab + SoC (N = 151) n (%)	SoC (N = 104) n (%)	EvoMab + SoC (N = 219) n (%)	SoC (N = 186) n (%)	EvoMab + SoC (N = 370) n (%)
全有害事象	61 (74.4)	110 (72.8)	73 (70.2)	167 (76.3)	134 (72.0)	277 (74.9)
グレード≥2	46 (56.1)	79 (52.3)	51 (49.0)	109 (49.8)	97 (52.2)	188 (50.8)
グレード≥3	12 (14.6)	15 (9.9)	10 (9.6)	18 (8.2)	22 (11.8)	33 (8.9)
グレード≥4	1 (1.2)	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.5)	4 (1.1)
重篤な有害事象	11 (13.4)	13 (8.6)	7 (6.7)	14 (6.4)	18 (9.7)	27 (7.3)
治験薬投与中止に至った有害事象	—	1 (0.7)	—	2 (0.9)	—	3 (0.8)
重篤	—	1 (0.7)	—	1 (0.5)	—	2 (0.5)
非重篤	—	0 (0.0)	—	1 (0.5)	—	1 (0.3)
死亡	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
治験薬と関連ありと判断された全有害事象	—	13 (8.6)	—	21 (9.6)	—	34 (9.2)
重篤な有害事象	—	0 (0.0)	—	0 (0.0)	—	0 (0.0)
治験薬投与中止に至った有害事象	—	0 (0.0)	—	1 (0.5)	—	1 (0.3)

N = 長期比較試験中の SoC 対照期間に割付登録した日本人被験者数 (IECAS); EvoMab = Evolocumab (AMG 145); SoC = 標準療法

右記の試験を含む s: 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

Coded using MedDRA version 17.1.

Source: Modified from ISS Table 14-6.1.3-J ([redacted] update), ISS Table 14-6.601.3-J ([redacted] update), ISS Table 14-6.601.7-J ([redacted] update), and ISS Table 14-6.601.11-J ([redacted] update)

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）

	SoC（SoC 対象期間）	EvoMab + SoC（SoC 対象期間）	
	EvoMab + SoC (N = 66) n (%)	EvoMab + SoC (N = 137) n (%)	合計 (N = 203) n (%)
全有害事象	17 (25.8)	24 (17.5)	41 (20.2)
グレード≥2	4 (6.1)	7 (5.1)	11 (5.4)
グレード≥3	0 (0.0)	3 (2.2)	3 (1.5)
グレード≥4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	3 (2.2)	3 (1.5)
治験薬投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非重篤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬と関連ありと判断された全有害事象	1 (1.5)	2 (1.5)	3 (1.5)
重篤な有害事象	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)
治験薬投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

試験: 20110110 （[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）
N =長期比較試験中 IECAS 以降の IP 投与期間に割付登録した日本人被験者数(IEAAS); EvoMab = Evolocumab (AMG 145); SoC = 標準療法; IP =治験薬.
Coded using MedDRA version 17.0.

Source: Modified from ISS Table 14-6.1.4-J, ISS Table 14-6.601.4-J, ISS Table 14-6.601.8-J, and ISS Table 14-6.601.12-J

日本人被験者が登録された 20110121 試験を含め、第 I 相試験（20080397、 20080398、 20110121、20120136、 20120341、 20120133、20110168、及び 20140213 試験）における有害事象の比較を表 2.7.4-36 に示す。20110121 試験では、死亡、重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。この第 I 相試験の詳細を CSR（5.3 項）に示す。

HeFH 被験者

親試験併合（20110231 試験及び 20120122 試験）の日本人 HeFH 被験者 41 例中、全 evolocumab 群のうち 12 例（50%）及び全対照群のうち 9 例（52.9%）に有害事象が報告された。Year 1 SoC 対照期間（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）において、evolocumab + SoC 群の 15 例（88.2%）及び SoC 単独群の 16 例（88.9 %）に有害事象が報告された（ISS Table 14-6.702.3-J［[redacted] update］）。Year 2+OLE 期間（20110110 試験の[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）では、3 例（25.0%）に有害事象が報告された。これらの被験者において、有害事象による死亡、治験薬投与中止に至った有害事象又は治験薬投与に関連する有害事象は報告されなかった。親試験併合の各投与群の各 1 例で報告されたグレード 3 の事象（evolocumab 群の動脈硬化症及びプラセボ群の糖尿病）及び同一被験者 1 例でみられた腹膜炎（親試験：evolocumab 140 mg Q2W 群）並びに虫垂炎（Year 1 SoC 対照期間：SoC 単独

群）を除き、すべての有害事象がグレード2以下であった。これらのグレード3の動脈硬化症、腹膜炎及び虫垂炎は重篤と判断された（20120138試験CSR追補、Listing16-6.3.2）。

20110271試験に組み入れられた日本人のHeFH被験者については、PHMDのグローバル集団についての下記項目のHeFH被験者に関する有害事象の概要に記載している。

PHMDのグローバル集団

親試験併合の解析（表2.7.4-33の脚注参照）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/420 mg Q4W群及び全evolocumab群）であった。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。これらの2群を比較することの根拠については、2.7.4.1.1.2.3項に示す。他のevolocumab投与群のデータは第II相試験、420 mg Q4W＋エゼチミブ1日1回（QD）群のデータは第II相スタチン忍容性不良試験（20090159試験）からのものである。

親試験併合では、全evolocumab群のうち2017例（51.1%）及び全対照群のうち1031例（49.6%）で有害事象が報告された（ISS Table 14-6.1.2；表2.7.4-33投与群間の詳細）。全evolocumab群のうち361例（9.1%）、全対照群のうち181例（8.7%）に治験薬と関連ありと判断された有害事象が報告された（ISS Table 14-6.601.2）。グレード3以上の有害事象は全evolocumab群のうち147例（3.7%）及び全対照群のうち66例（3.2%）で報告され、グレード4以上の有害事象は全evolocumab群のうち24例（0.6%）及び全対照群のうち6例（0.3%）で報告された。重篤な有害事象は全evolocumab群のうち110例（2.8%）及び全対照群のうち43例（2.1%）で報告された。重篤な有害事象のうち、全evolocumab群のうち10例（0.3%）及び全対照群のうち4例（0.2%）が治験薬と関連ありと判断された（ISS Table 14-6.601.6）。治験薬の投与中止に至った有害事象は全evolocumab群のうち75例（1.9%）及び全対照群のうち48例（2.3%）で報告された。全evolocumab群で30例（0.8%）、全対照群で16例（0.8%）が治験薬と関連ありと判断された（ISS Table 14-6.601.10）。グレード3又はグレード4の有害事象の種類又は重篤な有害事象について、各投与群間で一定の傾向は認められなかった。全evolocumab群で3例（0.1%）の死亡（心不全、心筋梗塞及びうっ血性心不全）及び全対照群で1例（0.1%未満）の死亡（急性心筋梗塞）が報告された（表2.7.4-62）。

2.7.4.2.1.1.1.2項では、有害事象の発現率について治療及びevolocumab用量の観点から論じる。

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）

	対照群			EvoMab			
	Placebo SC Q2W (N = 586) n (%)	Placebo SC Q4W (N = 940) n (%)	Ezetimibe QD (N = 554) n (%)	Other EvoMab Dose (N = 715) n (%)	140 mg Q2W (N = 1245) n (%)	420 mg Q4W (N = 1956) n (%)	420 mg Q4W + Ezetimibe QD (N = 30) n (%)
全有害事象	240 (41.0)	513 (54.6)	278 (50.2)	398 (55.7)	543 (43.6)	1056 (54.0)	20 (66.7)
グレード≥2	104 (17.7)	263 (28.0)	120 (21.7)	159 (22.2)	224 (18.0)	489 (25.0)	7 (23.3)
グレード≥3	18 (3.1)	36 (3.8)	12 (2.2)	20 (2.8)	46 (3.7)	79 (4.0)	2 (6.7)
グレード≥4	2 (0.3)	4 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.6)	10 (0.8)	10 (0.5)	0 (0.0)
重篤な有害事象	12 (2.0)	24 (2.6)	7 (1.3)	15 (2.1)	36 (2.9)	59 (3.0)	0 (0.0)
治験薬投与中止に至った有害事象	10 (1.7)	14 (1.5)	24 (4.3)	3 (0.4)	29 (2.3)	42 (2.1)	1 (3.3)
重篤	1 (0.2)	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.7)	7 (0.4)	0 (0.0)
非重篤	9 (1.5)	12 (1.3)	24 (4.3)	3 (0.4)	24 (1.9)	35 (1.8)	1 (3.3)
死亡	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)
治験薬と関連ありと判断された全有害事象	33 (5.6)	82 (8.7)	66 (11.9)	77 (10.8)	105 (8.4)	173 (8.8)	6 (20.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	4 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.6)	3 (0.2)	0 (0.0)
治験薬投与中止に至った有害事象	3 (0.5)	4 (0.4)	9 (1.6)	2 (0.3)	15 (1.2)	12 (0.6)	1 (3.3)

右記の試験を含む: 20090158, 20090159, 20101154, 20101155, 20110109, 20110114, 20110115, 20110116, 20110117, 20110231, 20120348, 20120356
N =親試験併合（IPAS） の被験者数 (IPAS); EvoMab = Evolocumab (AMG 145); IP = 治験薬; Placebo =プラセボ群; QD =1 日 1 回; Q2W = 2 週間に 1 回; Q4W = 4 週間に 1 回; SC = 皮下投与; Ezetimibe=エゼチミブ
Coded using MedDRA version 17.0.

Source: Modified from ISS Table 14-6.1.1, ISS Table 14-6.601.1, ISS Table 14-6.601.5, and ISS Table 14-6.601.9

Year 1 SoC 対照期間（20110110 試験及び 20120138 試験）において、evolocumab + SoC 群の 1946 例（65.4%）及び SoC 単独群の 910 例（61.1%）で有害事象が報告された（表 2.7.4-34）。evolocumab + SoC 群で 283 例（9.5%）、SoC 単独群で 4 例（0.3%）が治験薬と関連ありと判断された。SoC 単独群では被験者が治験薬の投与を受けず、長期継続投与試験が非盲検であったことから、投与群間で発現率に差が生じると予測されていた。グレード 3 以上の有害事象は evolocumab + SoC 群の 218 例（7.3%）及び SoC 単独群の 110 例（7.4%）で報告され、グレード 4 以上の有害事象は evolocumab + SoC 群の 21 例（0.7%）及び SoC 単独群の 11 例（0.7%）で報告された。重篤な有害事象は evolocumab + SoC 群の 197 例（6.6%）及び SoC 単独群の 100 例（6.7%）で報告された。重篤な有害事象はのうち、evolocumab + SoC 群の 7 例（0.2%）が治験薬と関連ありと判断された。evolocumab + SoC 群の 68 例（2.3%）で治験薬の投与中止に至った有害事象が報告され、SoC 単独群は治験薬の投与を受けなかった。そのうち、evolocumab + SoC 群で 39 例（1.3%）が、治験薬と関連ありと判断された。グレード 3 又はグレード 4 の有害事象の種類又は重篤な有害事象について、各投与群間で一定の傾向は認められなかった。evolocumab + SoC 群では 4 例（0.1%）の死亡（突然死、胃癌、心筋梗塞 2 件）及び SoC 単独群では 5 例（0.3%）の死亡（肺の悪性新生物、クロストリジウム・ディフィシレ感染、肺塞栓症、肺炎、死亡）が報告された（表 2.7.4-62）。親試験で対照薬、継続投与試験で evolocumab + SoC の投与を受けた被験者において、有害事象の発現率は 64.3%であり、親試験で evolocumab、継続投与試験で evolocumab + SoC の投与を受けた被験者の発現率（65.9%）と同程度であった（表 2.7.4-34）。

Year 2+ OLE 期間（20110110 試験及び 20120138 試験）では、850 例（50.7%）に有害事象が報告された（表 2.7.4-35）。そのうち、71 例（4.2%）が治験薬と関連ありと判断された。グレード 3 以上の有害事象は 129 例（7.7%）で報告され、グレード 4 以上の有害事象は 18 例（1.1%）で報告された。重篤な有害事象は 109 例（6.5%）で報告された。そのうち、1 例（0.1%）に治験薬と関連ありと判断された体位性めまいが報告された（日本人集団での考察を参照）。16 例（1.0%）で治験薬の投与中止に至った有害事象が報告された。これらの有害事象のうち、6 例（0.4%）が治験薬と関連ありと判断された。グレード 3 又はグレード 4 の有害事象の種類又は重篤な有害事象について、各投与群間で一定の傾向は認められなかった。4 例（0.2%）の死亡（肺の悪性新生物、心停止、肝内胆管癌、末梢性虚血）が報告された（表 2.7.4-62）。

Year 1 SoC 対照期間及び Year 2+ OLE 期間の両方で evolocumab + SoC の投与を受けた被験者における有害事象の発現率（50.8%）は、Year 1 SoC 対照期間に SoC 単独、Year 2+ OLE 期間に evolocumab + SoC の投与を受けた被験者における発現率（50.7%）と同程度であった。なお、治験薬の曝露量が異なることから、各期間の有害事象発現率を直接比較することはできない。20110109 試験を除くすべての親試験が 12 週以下であった。また、全親試験がプラセボ又は実薬対照試験であった。データカットオフ日の時点で、20120138 試験のほとんどの被験者が Year 1 SoC 対照期間中であったのに対し、20110110 試験のほとんどの被験者は Year 1 SoC 対照期間を終了し、Year 2+ OLE 期間に移行していた。

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）

	対照群（親試験）		EvoMab（親試験）		合計	
	SoC (N = 497) n (%)	EvoMab + SoC (N = 995) n (%)	SoC (N = 992) n (%)	EvoMab + SoC (N = 1981) n (%)	SoC (N = 1489) n (%)	EvoMab + SoC (N = 2976) n (%)
全有害事象	310 (62.4)	640 (64.3)	600 (60.5)	1306 (65.9)	910 (61.1)	1946 (65.4)
グレード≥2	179 (36.0)	339 (34.1)	344 (34.7)	747 (37.7)	523 (35.1)	1086 (36.5)
グレード≥3	34 (6.8)	65 (6.5)	76 (7.7)	153 (7.7)	110 (7.4)	218 (7.3)
グレード≥4	4 (0.8)	8 (0.8)	7 (0.7)	13 (0.7)	11 (0.7)	21 (0.7)
重篤な有害事象	31 (6.2)	62 (6.2)	69 (7.0)	135 (6.8)	100 (6.7)	197 (6.6)
治験薬投与中止に至った有害事象	N/A	24 (2.4)	N/A	44 (2.2)	N/A	68 (2.3)
重篤	N/A	5 (0.5)	N/A	8 (0.4)	N/A	13 (0.4)
非重篤	N/A	19 (1.9)	N/A	37 (1.9)	N/A	56 (1.9)
死亡	2 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.3)	2 (0.1)	5 (0.3)	4 (0.1)
治験薬と関連ありと判断された全有害事象	0 (0.0)	91 (9.1)	4 (0.4)	192 (9.7)	4 (0.3)	283 (9.5)
重篤な有害事象	0 (0.0)	4 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	7 (0.2)
治験薬投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	14 (1.4)	0 (0.0)	25 (1.3)	0 (0.0)	39 (1.3)

右記の試験を含む: 20110110, 20120138
N = 長期比較試験中の SoC 対照期間に割付した日本人被験者数 (IECAS); EvoMab = Evolocumab (AMG 145); IP = 治験薬; SoC = 標準療法
Coded using MedDRA version 17.0.

Source: Modified from ISS Table 14-6.1.3, ISS Table 14-6.601.3, ISS Table 14-6.601.7, and ISS Table 14-6.601.11

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）

	対照期間 SoC（SoC 対照期間）	EvoMab + SoC （SoC 対照期間）	
	EvoMab + SoC (N = 578) n (%)	EvoMab + SoC (N = 1097) n (%)	合計 (N = 1675) n (%)
全有害事象	293 (50.7)	557 (50.8)	850 (50.7)
グレード≥2	188 (32.5)	360 (32.8)	548 (32.7)
グレード≥3	38 (6.6)	91 (8.3)	129 (7.7)
グレード≥4	3 (0.5)	15 (1.4)	18 (1.1)
重篤な有害事象	26 (4.5)	83 (7.6)	109 (6.5)
治験薬投与中止に至った有害事象	8 (1.4)	8 (0.7)	16 (1.0)
重篤	0 (0.0)	3 (0.3)	3 (0.2)
非重篤	8 (1.4)	5 (0.5)	13 (0.8)
死亡	0 (0.0)	4 (0.4)	4 (0.2)
治験薬と関連ありと判断された全有害事象	28 (4.8)	43 (3.9)	71 (4.2)
重篤な有害事象	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
治験薬投与中止に至った有害事象	3 (0.5)	3 (0.3)	6 (0.4)

右記の試験を含む: 20110110, 20120138.
N = IECAS 以降の IP 投与期間に割付した被験者数; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); SoC =標準療法; IP = 治験薬
Coded using MedDRA version 17.0.

Source: Modified from ISS Table 14-6.1.4, ISS Table 14-6.601.4, ISS Table 14-6.601.8, and ISS Table 14-6.601.12

第 I 相試験（表 2.7.4-35 の脚注参照）における有害事象の比較を表 2.7.4-36 に示す。これらの試験で報告された有害事象は、第 II 相及び第 III 相試験で報告された事象と一致していた。第 I 相試験において死亡の報告はなかった。重篤な有害事象は、3 例に発現し、20120341 試験の被験者 1 例にうつ病、20140213 試験の高度の腎機能障害の被験者 1 例に高カリウム血症、20120133 試験の被験者 1 例に自殺企図及び銃創（過去にうつ病エピソードで精神科医の診察を受け、有害事象が発現した時に金銭的及び個人的な損失を併発していた）が報告された。治験担当医師は、いずれも治験薬投与と関連なしと判断し、被験者は投与を継続した。第 I 相試験の詳細を各試験の CSR（5.3 項）に示す。

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

	20080397 試験 (first in human)		20080398 試験 (multiple ascending dose)		20110121 試験 (Japanese PK)		20120341 試験 (hepatic impairment)	20140213 試験 (renal impairment)	20120136 試験 (PKPD intrasubject variability)	20120133 試験 (AI/pen vs PFS)	20110168 試験 (AMD vs AI/pen)
	All EvoMab (N=42) n (%)	Placebo (N=14) n (%)	All EvoMab (N = 43) n (%)	All Placebo (N = 14) n (%)	EvoMab (N = 18) n (%)	Placebo N = 6 n (%)	合計 (N = 24) n (%)	合計 (N = 18) n (%)	合計(N = 20) n (%)	合計 (N = 96)	合計 (N = 289)
全有害事象	29 (69)	10 (71)	28 (65.1)	9 (64.3)	11 (61.1)	4 (66.7)	7 (29.2)	4 (22.2)	12 (60.0)	43 (44.8)	168 (58.1)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
治験薬投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	0 (0)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

EvoMab = Evolocumab (AMG 145); first in human = 初めてヒトに投与; hepatic impairment = 肝障害;　intrasubject variability = 被験者内変動; IP =治験薬;multiple ascending dose = 複数の漸増用量;PD = 薬力学; Placebo = プラセボ群; PK = 薬物動態; renal impairment　= 腎機能障害

Source: Modified from Table 14-6.1 of Study 20080397; Table 14-6.2.1 of Study 20080398; Table 14-6.1 of Study 20110121; Table 14-6.1 of Study 20120341; Table 14-6.1 of Study 20140213; Table 14-6.1 of Study 20120136; Table 14-6.1 of Study 20120133;　and Table 14-6.1 of Study 20110168

HeFH 被験者

20090158 試験、20110117 試験及び 20110271 試験では、HeFH 被験者における有害事象の発現率は併合グローバル集団（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）における発現率と一致していた。HeFH 被験者に発現した有害事象の大部分がグレード 2 以下であった。各試験において、グレード 3 以上の有害事象の発現率は低く（6%未満）、グレード 4 の有害事象が報告された被験者は evolocumab 群で 1 例以下であった。重篤な有害事象は、20090158 試験の evolocumab 群で 2 例（1.8%）、20110117 試験の evolocumab 群で 7 例（3.2%）、プラセボ群で 5 例（4.6%）及び 20110271 試験で 3 例（2.1%）に認められた。これらの重篤な有害事象のうち有害事象による死亡及び治験薬の投与中止に至った事象はなかった。20110117 試験及び 20110271 試験に関し、有害事象と医療機器との因果関係を要約した。これらの 2 試験で evolocumab の投与を受けた被験者間では、医療機器に関連する有害事象の発現率が同程度（6.4%及び 6.3%）であり、20110117 試験でプラセボの投与を受けた被験者の有害事象の発現率は 4.6%であった。

HoFH 試験

日本人被験者

20110271 試験に登録された日本人 HoFH 被験者における有害事象の詳細を表 2.7.4-37 に示す。7 例（100%）ですべてグレード 3 以下の有害事象が報告された。これら有害事象のうち、5 例（71.4%）が治験薬と関連ありと判断された。重篤な有害事象（心筋虚血）が 1 例（14.3%）の日本人 HoFH 被験者に認められ、evolocumab と関連ありと判断された。日本人 HoFH 被験者において、有害事象による死亡、治験薬の投与中止に至った有害事象又は医療機器に関連する有害事象は報告されなかった。

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）

	HoFH Japanese		
	登録時にアフェレーシスを実施 (N = 5) n (%)	登録時にアフェレーシスを未実施 (N = 2) n (%)	合計 (N = 7) n (%)
全有害事象	5 (100.0)	2 (100.0)	7 (100.0)
グレード≥2	4 (80.0)	0 (0.0)	4 (57.1)
グレード≥3	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
グレード≥4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
治験薬投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非重篤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器と関連ありと判断された有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬と関連ありと判断された有害事象	3 (60.0)	2 (100.0)	5 (71.4)

データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日
N = 20110271 試験に登録し、投与を受けた HoFH の日本人被験者数; EvoMab=Evolocumab (AMG 145); HoFH=家族性高コレステロール血症ホモ接合体; IP = 治験薬
Coded using MedDRA version 17.0.TEAE は初回治験薬投与後の有害事象を定義。

Source: Modified from ISS Table 14-6.1.2-J (Study 20110271) and ISS Table 14-6.600.1-J (Study 20110271)

全被験者

20110233 試験の Part A における有害事象の詳細を 20110233 試験の Part A Listing 16-6.10.1 に示す。有害事象は 4 例（50.0%）で報告され、その内訳は、アレルギー性鼻炎、消化不良、気管支炎及び疼痛が各 1 件であった。すべての有害事象はグレード 1 から 2（軽度～中等度）であり、治験薬と関連ありと判断された事象はなかった（20110233 試験の Part A Listing 16-6.10.1）。有害事象により治験薬の投与を中止した被験者は認められなかった。重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

20110233 試験の Part B における有害事象の詳細を表 2.7.4-38 に示す。有害事象は evolocumab 群の 12 例（36.4%）、プラセボ群の 10 例（62.5%）で報告された。治験薬と関連ありと判断された有害事象は、evolocumab 群では認められず、プラセボ群の 2 例（12.5%）で報告された。全事象はグレード 1 から 2 であった。有害事象により治験薬の投与を中止した被験者は認められなかった。重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

表 2.7.4-38　20110233 試験の Part B で発現した有害事象の発現率

	Placebo Q4W (N = 16) n (%)	EvoMab 420 mg Q4W (N = 33) n (%)
全有害事象	10 (62.5)	12 (36.4)
グレード≥2	3 (18.8)	7 (21.2)
グレード≥3	0 (0.0)	0 (0.0)
グレード≥4	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤	0 (0.0)	0 (0.0)
非重篤	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬と関連ありと判断された有害事象	2 (12.5)	0 (0.0)

N = PartB の割付され投与を受けた被験者数（FAS）; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); IP = 治験薬; Placebo =プラセボ群; Q4W = 4 週に 1 回
Coded using MedDRA version 16.1

[redacted]

Source Modified from Table 14-6.1.1 Part B of Study 20110233 and ISS Table 14-6.600.1 (Study 20110233 Part B)

20110271 試験の HoFH 被験者における有害事象の詳細を表 2.7.4-39 に示す。有害事象（ほとんどがグレード 2 以下）は 68 例（68.0%）で報告された。このうち、18 例（18.0%）が治験薬と関連あ

りと判断された。重篤な有害事象は10例（10.0%）で報告され、1例（1.0%）が非重篤な有害事象により治験薬の投与を中止した。有害事象による死亡は報告されなかった。

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）

	20110233 HoFH 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) n (%)	Part B EvoMab (N = 30) n (%)	Part B Placebo (N = 16) n (%)	Apheresis at Enrollment (N = 34) n (%)	Non-apheresis at Enrollment (N = 12) n (%)	計 (N = 46) n (%)	合計 (N = 100) n (%)
全有害事象	7 (87.5)	13 (43.3)	13 (81.3)	26 (76.5)	9 (75.0)	35 (76.1)	68 (68.0)
グレード≥2	6 (75.0)	11 (36.7)	6 (37.5)	15 (44.1)	3 (25.0)	18 (39.1)	41 (41.0)
グレード≥3	3 (37.5)	3 (10.0)	1 (6.3)	4 (11.8)	0 (0.0)	4 (8.7)	11 (11.0)
グレード≥4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.0)
重篤な副作用	2 (25.0)	3 (10.0)	1 (6.3)	4 (11.8)	0 (0.0)	4 (8.7)	10 (10.0)
治験薬投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
重篤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非重篤	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器と関連ありと判断された有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	4 (11.8)	0 (0.0)	4 (8.7)	5 (5.0)
治験薬と関連ありと判断された有害事象	0 (0.0)	2 (6.7)	2 (12.5)	11 (32.4)	3 (25.0)	14 (30.4)	18 (18.0)

データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日
N = 20110271 試験に登録し、投与をした HoFH の被験者数; HoFH =家族性高コレステロール血症ホモ接合体; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); IP = 治験薬; .A pheresis at Enrollmen = 登録時にアフェレーシスを実施; Non-apheresis at Enrollment = 登録時にアフェレーシスを未実施; Placebo = プラセボ群
Coded using MedDRA version 17.0
親試験から移行した群は、長期非盲検試験中に発現した有害事象を評価した。親試験に登録していない被験者は、治験薬初回投与後に発現した有害事象を評価した。

Source: Modified from Table 14-6.1.2 of Study 20110271 and ISS Table 14-6.600.1 (Study 20110271)

2.7.4.2.1.1　主な有害事象

2.7.4.2.1.1.1　有害事象及び evolocumab 用量

2.7.2.3.2.5 項で論じたように、臨床開発プログラムでは、evolocumab を 140 mg 及び 420 mg を含む様々な用法・用量（70～420 mg SC）において、安全性プロファイルに違いはなかった。

2.7.4.2.1.1.1.1　HC（HeFH を含む）の日本人集団における有害事象及び evolocumab 用量

日本人親試験併合（20110231 試験及び 20120122 試験）では、有害事象の発現率が evolocumab 140 mg Q2W 群（50.3%）と evolocumab 420 mg Q4W 群（49.4%）で類似しており、プラセボ Q2W 群（44.4%）とプラセボ Q4W 群（49.0%）でも類似していた（表 2.7.4-30）。更に、evolocumab 群（140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W）とプラセボ群（Q2W 及び Q4W）における有害事象発現率の試験間の比較において、20110231 試験（各投与群 N = 50～53）ではより大規模な 20120122 試験のデータセット（各投与群 N = 101）と比較して用量の増加に伴う有害事象の発現率が上昇するといった傾向は認められなかった（20110231 試験の Table 14-6.1.1 及び 20120122 試験の Table 14-6.1.1）。

親試験併合における重篤な有害事象の発現率は、140 mg Q2W 群で 0.7%（プラセボ Q2W 群で 1.3%）及び 420 mg Q4W 群で 1.9%（プラセボ Q4W 群で 2.0%）であった（表 2.7.4-30）。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、140 mg Q2W 群で 0.7%（プラセボ Q2W 群で 0.7%）及び 420 mg Q4W 群で 1.3%（プラセボ Q4W 群で 0%）であった（表 2.7.4-30）。

20110110 試験の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ時点、20120138 試験の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ時点では、evolocumab 140 mg Q2W 群の有害事象の発現率（74.3%）は、evolocumab 420 mg Q4W 群の有害事象の発現率（75.1%）と同様であった（ISS Table 14-6.700.6-J [redacted] update]）。重篤な有害事象の発現率は、140 mg Q2W 群で 5.9%及び 420 mg Q4W 群で 7.8%であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、140 mg Q2W 群で 1.0%及び 420 mg Q4W 群で 0.7%であった。

PHMD 被験者を対象とした試験の結果からも 140 mg Q2W と 420 mg Q4W の臨床的同等性が裏付けられた（2.7.4.2.1.1.1.2 項）。

2.7.4.2.1.1.1.2　PHMD のグローバル集団における有害事象及び evolocumab 用量

親試験併合（表 2.7.4-33 の脚注参照）では、有害事象の発現率が evolocumab 140 mg Q2W 群（43.6%）とプラセボ Q2W 群（41.0%）で類似しており、evolocumab 420 mg Q4W 群（54.0%）とプラセボ Q4W 群（54.6%）でも類似していた（表 2.7.4-33）。Q4W 投与で有害事象の発現率がより高いのは、Q4W 投与群の用量のみが設定された試験の被験者が約 900 例いたためと考えられた。また、それぞれ HeFH 被験者及びスタチン忍容性不良の被験者を対象とした別の 2 つの第 II 相試験（20090158、20090159 試験）では、Q4W 投与のみ行われた。このことも上記の差の原因となった可能性がある。この不一致に対処するため、一部の併合解析は 20110109 試験のデータを除外して再度実施し、より厳密な用量比較を行った。

20110109 試験のデータを除外したときの有害事象の発現率は、140 mg Q2W 群で 43.6%（プラセボ Q2W 群で 41.0%）及び 420 mg Q4W 群で 44.8%（プラセボ Q4W 群で 45.3%）であった（ISS Table 14-6.2.3）。20110109 試験の影響を除外すると、140 mg Q2W 群と 420 mg Q4W 群との間の有害事象発現率の当初の差は 10.4%から 1.2%に減少した。また、140 mg Q2W 群及び 420 mg Q4W 群における有害事象の発現率（それぞれ 43.6%、44.8%）は、対応するプラセボ群（Q2W 群及び Q4W 群）の発現率（41.0%及び 45.3%）の範囲内にあり、エゼチミブ群の発現率（50.2%）より低かった。

重篤な有害事象の発現率は、20110109 試験を含めた場合、140 mg Q2W 群で 2.9%（プラセボ Q2W 群で 2.0%）及び 420 mg Q4W 群で 3.0%（プラセボ Q4W 群で 2.6%）であり（表 2.7.4-33）、20110109 試験のデータを除外した場合、420 mg Q4W 群で 1.9%（プラセボ Q4W 群で 1.7%）であった（ISS Table 14-6.4.3）。同様に、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、20110109 試験を含めた場合、140 mg Q2W 群で 2.3%（プラセボ Q2W 群で 1.7%）及び 420 mg Q4W 群で 2.1%（プラセボ Q4W 群で 1.5%）であり（表 2.7.4-33）、20110109 試験のデータを除外した場合、420 mg Q4W 群で 2.1%（プラセボ Q4W 群で 1.7%）であった（ISS Table 14-6.5.3）。

PHMD の被験者を対象とした 4 つの第 II 相プラセボ／エゼチミブ対照親試験（20090158、20090159、20101154 及び 20101155 試験）の安全性及び有効性データを併合解析したところ、140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W の用法・用量は安全性、忍容性及び有効性の比較に基づき臨床的に同等であることが示された。2 つの用量間で安全性、忍容性又は有効性における臨床的に意味のある差はなかった。有害事象の発現率と evolocumab の用量との間に関係は認められなかった。詳細は 2.7.2.3.2.5 項に示す。

2.7.4.2.1.1.2　被験者の 2%以上で報告された有害事象

2.7.4.2.1.1.2.1　HC（HeFH を含む）の日本人集団において被験者の 2%以上で報告された有害事象

日本人親試験併合（20110231 試験及び 20120122 試験）及び継続投与試験（20110110 試験及び 20120138 試験）の日本人被験者で多く認められた有害事象は、evolocumab 臨床開発プログラムの個々の日本人試験で認められた事象と類似していた。

日本人親試験併合について、いずれかの evolocumab 群の被験者の 2%以上で報告された有害事象を表 2.7.4-40 に示す。全 evolocumab 群で最も多く認められた有害事象は鼻咽頭炎（全 evolocumab 群 17.9%及び全対照群 15.8%）、胃腸炎（2.5%及び 1.0%）及び上気道の炎症（2.0%及び 0.3%）であった（ISS Table 14-6.2.2-J）。evolocumab 140 mg Q2W 群又は 420 mg Q4W 群のいずれかで被験者の 5%以上に発現した有害事象は、鼻咽頭炎であった。鼻咽頭炎の発現率は 140 mg Q2W 群で 18.3%（プラセボ Q2W 群で 13.7%）及び 420 mg Q4W 群で 14.9%（プラセボ Q4W 群で 17.9%）であった（表 2.7.4-40）。

日本人親試験併合において、治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は投与群全体で低かった（全 evolocumab 群で 17 例［4.2%］、全対照群で 11 例［3.6%］）（ISS Table 14-6.601.1-J 及び ISS Table 14-6.601.2-J）。全 evolocumab 群で、2 例を超えて発現した治験薬と関連ありと判断された有害事象は報告されなかった。evolocumab 群全体の 2 例（0.5%）で報告された有害事象を表 2.7.4-41 に示す。これらには ALT 増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、糖尿病、頭痛、尿中蛋白陽性及び発疹が含まれた。治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率について、evolocumab 群間で一定の傾向は認められなかった。（ISS Table 14-6.601.1-J）。

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）

	対照群		EvoMab		
基本語	Placebo SC Q2W (N = 153) n (%)	Placebo SC Q4W (N = 151) n (%)	Other EvoMab Dose (N = 100) n (%)	140 mg Q2W (N = 153) n (%)	420 mg Q4W (N = 154) n (%)
有害事象発現例	68 (44.4)	74 (49.0)	45 (45.0)	77 (50.3)	76 (49.4)
鼻咽頭炎	21 (13.7)	27 (17.9)	22 (22.0)	28 (18.3)	23 (14.9)
胃腸炎	3 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	3 (2.0)	6 (3.9)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.6)
糖尿病	2 (1.3)	5 (3.3)	2 (2.0)	2 (1.3)	3 (1.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (3.0)	2 (1.3)	2 (1.3)
気管支炎	3 (2.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	3 (2.0)	2 (1.3)
咽頭炎	3 (2.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	3 (2.0)	2 (1.3)
上気道の炎症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (1.0)	5 (3.3)	2 (1.3)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.0)	1 (0.6)
頭痛	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
高血圧	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
インフルエンザ	1 (0.7)	3 (2.0)	0 (0.0)	3 (2.0)	1 (0.6)
動脈硬化症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	1 (0.7)	0 (0.0)	4 (4.0)	3 (2.0)	0 (0.0)
筋骨格硬直	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (2.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
変形性脊椎症	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	0 (0.0)	3 (2.0)	1 (1.0)	3 (2.0)	0 (0.0)
筋肉痛	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (2.0)	1 (0.7)	3 (1.9)
便秘	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.0)	1 (0.7)	0 (0.0)

右記の試験を含む: 20110231, 20120122
N =親試験併合(IPAS)の日本の被験者数; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); Placebo =プラセボ群; Q2W =2 週に 1 回; Q4W = 4 週に 1 回 ; SC = 皮下投与.
Coded using MedDRA version 17.0.
Source: Modified from ISS Table 14-6.2.1-J

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）

	対照群		EvoMab		
基本語	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)
有害事象発現例	6 (3.9)	5 (3.3)	6 (6.0)	5 (3.3)	6 (3.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)

右記の試験を含む: 20110231, 20120122
N =親試験併合(IPAS)の日本の被験者数; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); Placebo =プラセボ群; Q2W = 2 週に 1 回; Q4W = 4 週に 1 回; SC = 皮下投与

Source: Modified from ISS Table 14-6.601.1-J

Year 1 SoC 対照期間中（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）の日本人被験者において、全 evolocumab + SoC 群の被験者の 2%以上で報告され、最も多く認められた有害事象を表 2.7.4-42 に示す。evolocumab + SoC 群で最も多く認められた有害事象は鼻咽頭炎（evolocumab + SoC 群 25.7 %及び SoC 単独群 28.5 %）、糖尿病（7.3 %及び 3.2%）及び背部痛（5.4%及び 1.1 %）であった（ISS Table 14-6.2.5-J [redacted] update]）。いずれかの投与群の被験者の 5%以上で報告された有害事象は鼻咽頭炎、糖尿病、背部痛、気管支炎及び挫傷であった（表 2.7.4-42）。糖尿病関連の有害事象について 2.7.4.2.1.5.1.3 項で詳述する。

Year 1 SoC 対照期間（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）において、evolocumab + SoC 群で 34 例（9.2 %）の日本人被験者に治験薬と関連ありと判断された有害事象が報告され、SoC 単独群の日本人被験者では報告されなかった（ISS Table 14-6.601.3-J [redacted] update]）。対照群では被験者が治験薬の投与を受けず、長期継続投与試験が非盲検であったことから、同群では治験薬と関連ありと判断される有害事象の報告はないことが想定された。ほとんどの有害事象は 1 例で報告された。全 evolocumab + SoC 群の 2 例以上の被験者で報告された有害事象を表 2.7.4-43 に示す。最も多く認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象は、糖尿病（6 例［1.6%］）、筋痙縮（3 例［0.8%］）及び筋肉痛（3 例［0.8%］）であった。

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）

	対照群（親試験）		EvoMab（親試験）		合計	
基本語	SoC (N = 82) n (%)	EvoMab + SoC (N = 151) n (%)	SoC (N = 104) n (%)	EvoMab + SoC (N = 219) n (%)	SoC (N = 186) n (%)	EvoMab + SoC (N = 370) n (%)
有害事象発現例	61 (74.4)	110 (72.8)	73 (70.2)	167 (76.3)	134 (72.0)	277 (74.9)
鼻咽頭炎	26 (31.7)	32 (21.2)	27 (26.0)	63 (28.8)	53 (28.5)	95 (25.7)
糖尿病	4 (4.9)	9 (6.0)	2 (1.9)	18 (8.2)	6 (3.2)	27 (7.3)
背部痛	1 (1.2)	11 (7.3)	1 (1.0)	9 (4.1)	2 (1.1)	20 (5.4)
気管支炎	3 (3.7)	6 (4.0)	4 (3.8)	12 (5.5)	7 (3.8)	18 (4.9)
挫傷	1 (1.2)	6 (4.0)	6 (5.8)	9 (4.1)	7 (3.8)	15 (4.1)
下痢	1 (1.2)	6 (4.0)	1 (1.0)	8 (3.7)	2 (1.1)	14 (3.8)
歯周炎	2 (2.4)	4 (2.6)	0 (0.0)	10 (4.6)	2 (1.1)	14 (3.8)
胃腸炎	1 (1.2)	2 (1.3)	1 (1.0)	8 (3.7)	2 (1.1)	10 (2.7)
胃食道逆流性疾患	2 (2.4)	7 (4.6)	2 (1.9)	3 (1.4)	4 (2.2)	10 (2.7)
頭痛	1 (1.2)	4 (2.6)	1 (1.0)	6 (2.7)	2 (1.1)	10 (2.7)
高血圧	2 (2.4)	4 (2.6)	3 (2.9)	6 (2.7)	5 (2.7)	10 (2.7)
インフルエンザ	0 (0.0)	6 (4.0)	6 (5.8)	4 (1.8)	6 (3.2)	10 (2.7)
上気道感染	4 (4.9)	2 (1.3)	1 (1.0)	8 (3.7)	5 (2.7)	10 (2.7)
関節痛	3 (3.7)	4 (2.6)	2 (1.9)	5 (2.3)	5 (2.7)	9 (2.4)
便秘	1 (1.2)	4 (2.6)	3 (2.9)	5 (2.3)	4 (2.2)	9 (2.4)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	3 (2.0)	0 (0.0)	6 (2.7)	0 (0.0)	9 (2.4)
湿疹	3 (3.7)	2 (1.3)	2 (1.9)	7 (3.2)	5 (2.7)	9 (2.4)

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）（続き）

	対照群（親試験）		EvoMab（親試験）		合計	
基本語	SoC (N = 82) n (%)	EvoMab + SoC (N = 151) n (%)	SoC (N = 104) n (%)	EvoMab + SoC (N = 219) n (%)	SoC (N = 186) n (%)	EvoMab + SoC (N = 370) n (%)
筋肉痛	0 (0.0)	6 (4.0)	4 (3.8)	3 (1.4)	4 (2.2)	9 (2.4)
筋痙縮	0 (0.0)	4 (2.6)	3 (2.9)	4 (1.8)	3 (1.6)	8 (2.2)
咽頭炎	4 (4.9)	2 (1.3)	2 (1.9)	6 (2.7)	6 (3.2)	8 (2.2)

N = 長期比較試験中の SoC 対照期間に割付登録した日本人被験者数 (IECAS); EvoMab = Evolocumab (AMG 145); SoC = 標準療法

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
Coded using MedDRA version 17.1..

Source: Modified from ISS Table 14-6.2.5-J ([redacted] update)

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）

	対照群（親試験）		EvoMab（親試験）		合計	
基本語	SoC (N = 82) n (%)	EvoMab + SoC (N = 151) n (%)	SoC (N = 104) n (%)	EvoMab + SoC (N = 219) n (%)	SoC (N = 186) n (%)	EvoMab + SoC (N = 370) n (%)
有害事象発現例	—	13 (8.6)	—	21 (9.6)	—	34 (9.2)
糖尿病	—	1 (0.7)	—	5 (2.3)	—	6 (1.6)
筋痙縮	—	1 (0.7)	—	2 (0.9)	—	3 (0.8)
筋肉痛	—	2 (1.3)	—	1 (0.5)	—	3 (0.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	—	0 (0.0)	—	2 (0.9)	—	2 (0.5)
下痢	—	2 (1.3)	—	0 (0.0)	—	2 (0.5)
注射部位反応	—	1 (0.7)	—	1 (0.5)	—	2 (0.5)
低比重リポ蛋白減少	—	0 (0.0)	—	2 (0.9)	—	2 (0.5)

N =長期比較試験中の SoC 対照期間に割付登録した日本人被験者数(IECAS); EvoMab = Evolocumab (AMG 145); SoC = 標準療法

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

Coded using MedDRA version 17.1.

Source: Modified from ISS Table 14-6.601.3-J ([redacted] update)

Year 2+ OLE 期間中（20110110 試験の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ時点）の日本人被験者において、全群の被験者の 2 例以上で報告され、最も多く認められた有害事象を表 2.7.4-44 に示す。最も多く認められた有害事象は鼻咽頭炎（3.4%）であった。本有害事象の発現率は、Year 1 SoC 対照期間と Year 2+ OLE 期間の両方で evolocumab + SoC の投与を受けた被験者（2.2%）に比べ、Year 1 SoC 対照期間に SoC、Year 2+ OLE 期間に evolocumab の投与を受けた被験者（6.1%）でより高かった。なお前述のとおり、治験薬の曝露量が異なることから、各期間の発現率を直接比較することはできない。

Year 2+ OLE 期間には、3 例（1.5%）に治験薬と関連ありと判断された有害事象が報告された（表 2.7.4-45）。有害事象はそれぞれ 1 例の被験者で報告され、その内訳は体位性めまい、感覚鈍麻及び羞明であった。

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）

	SoC（SoC 対照期間）	EvoMab + SoC（SoC 対照期間）	
基本語	EvoMab + SoC (N = 66) n (%)	EvoMab + SoC (N = 137) n (%)	合計 (N = 203) n (%)
有害事象発現例	17 (25.8)	24 (17.5)	41 (20.2)
鼻咽頭炎	4 (6.1)	3 (2.2)	7 (3.4)
便秘	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.0)
下痢	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.0)
胃食道逆流性疾患	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.0)
腰部脊柱管狭窄症	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.0)
口腔ヘルペス	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.0)
口内炎	2 (3.0)	0 (0.0)	2 (1.0)

右記の試験を含む: 20110110 （[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ時点）
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(IEAAS); EvoMab = Evolocumab (AMG 145); SoC =標準療法
Coded using MedDRA version 17.0.

Source: Modified from ISS Table 14-6.2.6-J

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）

基本語	SoC（SoC 対照期間） EvoMab + SoC (N = 66) n (%)	EvoMab + SoC（SoC 対照期間） EvoMab + SoC (N = 137) n (%)	合計 (N = 203) n (%)
有害事象発現例	1 (1.5)	2 (1.5)	3 (1.5)
体位性めまい	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)
羞明	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.5)

右記の試験を含む: 20110110 （[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）
N = IECAS 以降の IP 投与期間に割付した日本人被験者数(IEAAS); EvoMab = Evolocumab (AMG 145); SOC = 標準治療
Coded using MedDRA version 17.0.

Source: Modified from ISS Table 14-6.601.4-J

親試験併合、Year 1 SoC 対照期間及び Year 2+ OLE 期間において被験者の 1%以上で報告された有害事象を頻度の高い順に ISS Table 14-6.2.1-J、ISS Table 14-6.2.2-J、ISS Table 14-6.2.5-J（[redacted] update）、及び ISS Table 14-6.2.6-J に基本語別に示す（20120138 試験の日本人被験者のみ[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点、20120138 試験の日本人被験者（Year 1 対照期間）を除く全試験は[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。報告の頻度が低かった（1.0%未満）有害事象は、器官別大分類及び基本語別の表（親試験併合、Year 1 SoC 対照期間及び Year 2+ OLE 期間について ISS Table 14-6.3.1-J、ISS Table 14-6.3.2-J、ISS Table 14-6.3.5-J （[redacted] update）、及び ISS Table 14-6.3.6-J）の一部として示す。

2.7.4.2.1.1.2.2　PHMD のグローバル集団において被験者の 2%以上で報告された有害事象

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）及び継続投与（20110110 試験及び 20120138 試験）で多く認められた有害事象は、evolocumab 臨床開発プログラムの個々の試験で認められたものと類似していた。

親試験併合について、いづれかの evolocumab 群の被験者の 2%以上で報告された有害事象を表 2.7.4-46 に示す。最も多く認められた有害事象（それぞれ全 evolocumab 群及び全対照群）は鼻咽頭炎（5.9%及び 4.8%）、上気道感染（3.2%及び 2.7%）、頭痛（3.0%及び 3.2%）、背部痛（3.0%及び 2.7%）及び筋肉痛（2.5%及び 2.6%）であった（ISS Table 14-6.2.2）。

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は、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であった（表 2.7.4-47）。

evolocumab 140 mg Q2W 群又は 420 mg Q4W 群のいずれかで被験者の 5%以上に発現した有害事象は、鼻咽頭炎であった。鼻咽頭炎の発現率は 140 mg Q2W 群で 3.2%（プラセボ Q2W 群では 3.9%）及び 420 mg Q4W 群で 5.8%（プラセボ Q4W 群では 5.7%）であった（表 2.7.4-46）。

親試験併合において、治験薬と関連ありと判断された有害事象は全evolocumab群のうち361例（9.1%）及び全対照群のうち181例（8.7%）で報告された（ISS Table 14-6.601.2）。全evolocumab群の被験者の1%超で報告された有害事象はなく、全対照群の被験者の1%超で報告された有害事象は筋肉痛（全evolocumab群で33例［0.8%］、全対照群で22例［1.1%］）であった（ISS Table 14-6.601.14）。個々のevolocumab群のいずれかで被験者の2%以上で報告された有害事象を表2.7.4-48に示す。エゼチミブ非併用のevolocumab群のいずれかで被験者の1%以上で報告された有害事象は、筋肉痛、注射部位疼痛及び頭痛であった（ISS Table 14-6.601.1）。治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率について、evolocumab投与群間で一定の傾向は認められなかった（ISS Table 14-6.601.1）。

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）

	対照群			EvoMab			
基本語	Placebo SC Q2W (N = 586) n (%)	Placebo SC Q4W (N = 940) n (%)	Ezetimibe QD (N = 554) n (%)	Other EvoMab Dose (N = 715) n (%)	140 mg Q2W (N = 1245) n (%)	420 mg Q4W (N = 1956) n (%)	420 mg Q4W + Ezetimibe QD (N = 30) n (%)
有害事象発現例	240 (41.0)	513 (54.6)	278 (50.2)	398 (55.7)	543 (43.6)	1056 (54.0)	20 (66.7)
鼻咽頭炎	23 (3.9)	54 (5.7)	22 (4.0)	74 (10.3)	40 (3.2)	114 (5.8)	3 (10.0)
上気道感染	15 (2.6)	28 (3.0)	13 (2.3)	21 (2.9)	22 (1.8)	81 (4.1)	3 (10.0)
背部痛	8 (1.4)	36 (3.8)	13 (2.3)	15 (2.1)	29 (2.3)	70 (3.6)	3 (10.0)
頭痛	19 (3.2)	27 (2.9)	20 (3.6)	16 (2.2)	32 (2.6)	66 (3.4)	6 (20.0)
インフルエンザ	3 (0.5)	29 (3.1)	9 (1.6)	9 (1.3)	17 (1.4)	56 (2.9)	1 (3.3)
筋肉痛	5 (0.9)	23 (2.4)	27 (4.9)	23 (3.2)	21 (1.7)	49 (2.5)	6 (20.0)
関節痛	8 (1.4)	25 (2.7)	12 (2.2)	18 (2.5)	25 (2.0)	47 (2.4)	1 (3.3)
悪心	6 (1.0)	19 (2.0)	12 (2.2)	13 (1.8)	21 (1.7)	47 (2.4)	0 (0.0)
四肢痛	8 (1.4)	25 (2.7)	6 (1.1)	7 (1.0)	17 (1.4)	46 (2.4)	3 (10.0)
咳嗽	1 (0.2)	19 (2.0)	6 (1.1)	21 (2.9)	13 (1.0)	43 (2.2)	1 (3.3)
尿路感染	7 (1.2)	19 (2.0)	8 (1.4)	3 (0.4)	14 (1.1)	43 (2.2)	0 (0.0)
下痢	10 (1.7)	26 (2.8)	14 (2.5)	15 (2.1)	21 (1.7)	42 (2.1)	1 (3.3)
浮動性めまい	8 (1.4)	15 (1.6)	11 (2.0)	9 (1.3)	13 (1.0)	41 (2.1)	2 (6.7)
疲労	7 (1.2)	14 (1.5)	19 (3.4)	11 (1.5)	20 (1.6)	40 (2.0)	0 (0.0)

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）（続き）

	対照群			EvoMab			
基本語	Placebo SC Q2W (N = 586) n (%)	Placebo SC Q4W (N = 940) n (%)	Ezetimibe QD (N = 554) n (%)	Other EvoMab Dose (N = 715) n (%)	140 mg Q2W (N = 1245) n (%)	420 mg Q4W (N = 1956) n (%)	420 mg Q4W + Ezetimibe QD (N = 30) n (%)
筋痙縮	7 (1.2)	16 (1.7)	14 (2.5)	12 (1.7)	17 (1.4)	39 (2.0)	0 (0.0)
気管支炎	6 (1.0)	21 (2.2)	2 (0.4)	8 (1.1)	19 (1.5)	36 (1.8)	1 (3.3)
胃腸炎	5 (0.9)	9 (1.0)	2 (0.4)	5 (0.7)	8 (0.6)	25 (1.3)	1 (3.3)
注射部位紅斑	0 (0.0)	13 (1.4)	6 (1.1)	7 (1.0)	9 (0.7)	21 (1.1)	1 (3.3)
注射部位内出血	2 (0.3)	11 (1.2)	5 (0.9)	7 (1.0)	0 (0.0)	18 (0.9)	1 (3.3)
腹痛	4 (0.7)	5 (0.5)	6 (1.1)	4 (0.6)	9 (0.7)	16 (0.8)	1 (3.3)
膀胱炎	5 (0.9)	5 (0.5)	5 (0.9)	5 (0.7)	6 (0.5)	16 (0.8)	2 (6.7)
便秘	10 (1.7)	4 (0.4)	3 (0.5)	6 (0.8)	16 (1.3)	14 (0.7)	3 (10.0)
鼻出血	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.3)	4 (0.3)	10 (0.5)	1 (3.3)
痛風	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.2)	10 (0.5)	1 (3.3)
腹部膨満	0 (0.0)	6 (0.6)	3 (0.5)	1 (0.1)	11 (0.9)	9 (0.5)	1 (3.3)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.2)	3 (0.3)	2 (0.4)	2 (0.3)	3 (0.2)	9 (0.5)	1 (3.3)
放屁	1 (0.2)	3 (0.3)	3 (0.5)	7 (1.0)	2 (0.2)	8 (0.4)	1 (3.3)
無力症	0 (0.0)	4 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.6)	2 (0.2)	7 (0.4)	1 (3.3)
食欲減退	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.4)	3 (0.2)	7 (0.4)	1 (3.3)
注射部位腫脹	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)	7 (0.4)	1 (3.3)
擦過傷	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	3 (0.4)	2 (0.2)	5 (0.3)	1 (3.3)
口腔ヘルペス	1 (0.2)	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	5 (0.3)	1 (3.3)
多汗症	1 (0.2)	4 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.2)	4 (0.2)	1 (3.3)
倦怠感	0 (0.0)	3 (0.3)	2 (0.4)	3 (0.4)	4 (0.3)	4 (0.2)	1 (3.3)

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）（続き）

	対照群			EvoMab			
基本語	Placebo SC Q2W (N = 586) n (%)	Placebo SC Q4W (N = 940) n (%)	Ezetimibe QD (N = 554) n (%)	Other EvoMab Dose (N = 715) n (%)	140 mg Q2W (N = 1245) n (%)	420 mg Q4W (N = 1956) n (%)	420 mg Q4W + Ezetimibe QD (N = 30) n (%)
ヘリコバクター感染	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	1 (3.3)
鼠径ヘルニア	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	1 (3.3)
交通事故	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	3 (0.2)	1 (3.3)
創傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.2)	1 (3.3)
四肢損傷	0 (0.0)	4 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	1 (3.3)
寝汗	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)	1 (3.3)
顔面浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (3.3)
角膜びらん	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
耐糖能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
上腕骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
注射部位不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
関節硬直	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
限局性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
汗疹	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
痂皮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
特発性血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (3.3)
前庭障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)

Page 3 of 3

N =親試験併合（IPAS）の被験者数; EvoMab = Evolocumab (AMG 145) ; Ezetimibe = エゼチミブ; Placebo = プラセボ群; QD = 1 日 1 回; Q2W = 2 週に 1 回; Q4W = 4 週に 1 回; SC = 皮下投与
右記の試験を含む: 20090158, 20090159, 20101154, 20101155, 20110109, 20110114, 20110115, 20110116, 20110117, 20110231, 20120348, 20120356
Coded using MedDRA version 17.0.

Source: Modified from ISS Table 14-6.2.1

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）

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

N = 親試験併合（IPAS）の被験者数; Control = 対照群; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); Placebo =プラセボ群; Q2W = 2 週に 1 回; Q4W =4 週に 1 回; SC =標準治療

右記の試験を含む: 20090158, 20090159, 20101154, 20101155, 20110109, 20110114, 20110115, 20110116, 20110117, 20110231, 20120348, 20120356
Coded using MedDRA version 17.0.

Source: Modified from ISS Table 14-6.7.425

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）

	対照群			EvoMab			
基本語	Placebo SC Q2W (N = 586) n (%)	Placebo SC Q4W (N = 940) n (%)	Ezetimibe QD (N = 554) n (%)	Other EvoMab Dose (N = 715) n (%)	140 mg Q2W (N = 1245) n (%)	420 mg Q4W (N = 1956) n (%)	420 mg Q4W + Ezetimibe QD (N = 30) n (%)
有害事象発現例	33 (5.6)	82 (8.7)	66 (11.9)	77 (10.8)	105 (8.4)	173 (8.8)	6 (20.0)
注射部位紅斑	0 (0.0)	11 (1.2)	4 (0.7)	6 (0.8)	6 (0.5)	18 (0.9)	1 (3.3)
筋肉痛	1 (0.2)	9 (1.0)	12 (2.2)	11 (1.5)	8 (0.6)	12 (0.6)	2 (6.7)
注射部位内出血	1 (0.2)	3 (0.3)	3 (0.5)	2 (0.3)	0 (0.0)	10 (0.5)	1 (3.3)
注射部位腫脹	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)	7 (0.4)	1 (3.3)
背部痛	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	2 (0.1)	1 (3.3)
注射部位不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
前庭障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)

右記の試験を含む: 20090158, 20090159, 20101154, 20101155, 20110109, 20110114, 20110115, 20110116, 20110117, 20110231, 20120348, 20120356

N = 親試験併合（IPAS）の被験者数

; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); Ezetimibe=エゼミチブ; Placebo=プラセボ群; QD = 1 日 1 回; Q2W = 2 週に 1 回; Q4W = 4 週に 1 回; SC =皮下投与

[a] EvoMab 420 mg Q4W グループで頻度の高い順 Coded using MedDRA version 17.0.

Source: Modified from ISS Table 14-6.601.13

Year 1 SoC 対照期間において、全 evolocumab + SoC 群の被験者の 2%以上で報告され、最も多く認められた有害事象を表 2.7.4-49 に示す。evolocumab + SoC 群で最も多く認められた有害事象は鼻咽頭炎（evolocumab + SoC 群 8.9%及び SoC 単独群 8.6%）、上気道感染（5.1%及び 4.3%）、関節痛（4.0%及び 3.0%）、背部痛（3.8%及び 3.2%）及び高血圧（3.5%及び 3.8%）であった（ISS Table 14-6.2.5）。いずれかの投与群の被験者の 5%以上で報告された有害事象は鼻咽頭炎及び上気道感染であった。

evolocumab + SoC 群の 283 例（9.5%）、SoC 単独群の 4 例（0.3%）に治験薬と関連ありと判断された有害事象が報告された（表 2.7.4-34）。SoC 単独群では被験者が治験薬の投与を受けず、長期継続投与試験が非盲検であったことから、投与群間で発現率に差が生じると予測されていた。ほとんどの有害事象は 1 例で報告された（ISS Table 14-6.601.3）。evolocumab + SoC 群で被験者の 1%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は筋肉痛であった（evolocumab + SoC 群で 29 例［1.0%］、SoC 単独群で 1 例［0.1%］）（ISS Table 14-6.601.15）。

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）

	対照群（親試験）		EvoMab（親試験）		合計	
基本語	SoC (N = 497) n (%)	EvoMab + SoC (N = 995) n (%)	SoC (N = 992) n (%)	EvoMab + SoC (N = 1981) n (%)	SoC (N = 1489) n (%)	EvoMab + SoC (N = 2976) n (%)
有害事象発現例	310 (62.4)	640 (64.3)	600 (60.5)	1306 (65.9)	910 (61.1)	1946 (65.4)
鼻咽頭炎	45 (9.1)	91 (9.1)	83 (8.4)	173 (8.7)	128 (8.6)	264 (8.9)
上気道感染	20 (4.0)	44 (4.4)	44 (4.4)	109 (5.5)	64 (4.3)	153 (5.1)
関節痛	16 (3.2)	28 (2.8)	28 (2.8)	92 (4.6)	44 (3.0)	120 (4.0)
背部痛	12 (2.4)	30 (3.0)	35 (3.5)	83 (4.2)	47 (3.2)	113 (3.8)
高血圧	15 (3.0)	38 (3.8)	42 (4.2)	66 (3.3)	57 (3.8)	104 (3.5)
インフルエンザ	15 (3.0)	37 (3.7)	26 (2.6)	63 (3.2)	41 (2.8)	100 (3.4)
頭痛	7 (1.4)	27 (2.7)	21 (2.1)	71 (3.6)	28 (1.9)	98 (3.3)
咳嗽	11 (2.2)	23 (2.3)	34 (3.4)	72 (3.6)	45 (3.0)	95 (3.2)
気管支炎	15 (3.0)	24 (2.4)	34 (3.4)	68 (3.4)	49 (3.3)	92 (3.1)
四肢痛	8 (1.6)	20 (2.0)	20 (2.0)	67 (3.4)	28 (1.9)	87 (2.9)
筋肉痛	11 (2.2)	31 (3.1)	27 (2.7)	53 (2.7)	38 (2.6)	84 (2.8)
尿路感染	10 (2.0)	31 (3.1)	20 (2.0)	44 (2.2)	30 (2.0)	75 (2.5)
下痢	9 (1.8)	24 (2.4)	16 (1.6)	50 (2.5)	25 (1.7)	74 (2.5)
疲労	4 (0.8)	22 (2.2)	10 (1.0)	52 (2.6)	14 (0.9)	74 (2.5)
副鼻腔炎	16 (3.2)	14 (1.4)	26 (2.6)	55 (2.8)	42 (2.8)	69 (2.3)
筋痙縮	8 (1.6)	29 (2.9)	20 (2.0)	34 (1.7)	28 (1.9)	63 (2.1)
変形性関節症	8 (1.6)	16 (1.6)	13 (1.3)	47 (2.4)	21 (1.4)	63 (2.1)

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; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); SoC =標準治療

右記の試験を含む: 20110110, 20120138

Coded using MedDRA version 17.0.

Source: Modified from ISS Table 14-6.2.5

Year 2+ OLE 期間において、全群の被験者の 2%以上で報告され、最も多く認められた有害事象を表 2.7.4-50 に示す。最も多く認められた有害事象は鼻咽頭炎（7.6%）、上気道感染（5.0%）、関節痛（4.6%）及び背部痛（4.5%）であった（ISS Table 14-6.2.6）。

71 例（4.2%）に治験薬と関連ありと判断された有害事象が報告された（表 2.7.4-35）。ほとんどの有害事象は 1 例の被験者で報告された（ISS Table 14-6.601.4）。これらの有害事象のうち全体で被験者の 1%以上で報告された事象はなく、最も多く認められた有害事象は注射部位紅斑（12 例［0.7%］）であった（ISS Table 14-6.601.16）。

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）

	SoC（SoC 対照期間）	EvoMab + SoC（SoC 対照期間）	
基本語	EvoMab + SoC (N = 578) n (%)	EvoMab + SoC (N = 1097) n (%)	合計 (N = 1675) n (%)
有害事象発現例	293 (50.7)	557 (50.8)	850 (50.7)
鼻咽頭炎	47 (8.1)	80 (7.3)	127 (7.6)
上気道感染	30 (5.2)	54 (4.9)	84 (5.0)
関節痛	29 (5.0)	48 (4.4)	77 (4.6)
背部痛	20 (3.5)	55 (5.0)	75 (4.5)
高血圧	17 (2.9)	46 (4.2)	63 (3.8)
気管支炎	19 (3.3)	43 (3.9)	62 (3.7)
咳嗽	20 (3.5)	40 (3.6)	60 (3.6)
副鼻腔炎	14 (2.4)	43 (3.9)	57 (3.4)
四肢痛	15 (2.6)	36 (3.3)	51 (3.0)
インフルエンザ	12 (2.1)	35 (3.2)	47 (2.8)
下痢	16 (2.8)	28 (2.6)	44 (2.6)
尿路感染	15 (2.6)	26 (2.4)	41 (2.4)
頭痛	14 (2.4)	23 (2.1)	37 (2.2)
浮動性めまい	12 (2.1)	24 (2.2)	36 (2.1)

N =Year 2+ OLE 期間に登録された被験者数 (IEAAS); EvoMab = Evolocumab (AMG 145); OLE 非盲検継続試験; SoC = 標準療法
右記の試験を含む: 20110110, 20120138
Coded using MedDRA version 17.0.

Source: Modified from ISS Table 14-6.2.6

親試験併合、Year 1 SoC 対照期間及び Year 2+ OLE 期間において被験者の 1%以上で報告された有害事象を頻度の高い順にそれぞれ ISS Table 14-6.2.1、ISS Table 14-6.2.5 及び ISS Table 14-6.2.6 に基本語別に示す。報告の頻度が低かった（1.0%未満）有害事象は、すべての有害事象の器官別大分類及び基本語の表（親試験併合は ISS Table 14-6.3.1、Year 1 SoC 対照期間は ISS Table 14-6.3.5 及び Year 2+ OLE 期間は ISS Table 14-6.3.6）の一部として報告する。

2.7.4.2.1.1.2.3 HoFH のグローバル集団において投与群を問わず複数の被験者で報告された有害事象

日本人被験者

20110271 試験において、7 例の日本人 HoFH 被験者のそれぞれから 1 件以上の有害事象が報告された（表 2.7.4-51）。複数の日本人 HoFH 被験者で報告された有害事象は頚動脈内膜中膜肥厚度増加（4 例［57.1%］）及び鼻咽頭炎（2 例［28.6%］）であった。頚動脈内膜中膜肥厚度増加はいずれもグレード 1 で非重篤であり、全 FH 被験者で超音波検査を年 1 回定期で実施している単一実施医療機関の治験担当医師により報告された（20110271 試験の 12.2.2 項）。

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）

	HoFH Japanese		
基本語	Apheresis at Enrollment (N = 5) n (%)	Non-apheresis at Enrollment (N = 2) n (%)	合計 (N = 7) n (%)
有害事象発現例	5 (100.0)	2 (100.0)	7 (100.0)
頚動脈内膜中膜肥厚度増加	2 (40.0)	2 (100.0)	4 (57.1)
鼻咽頭炎	2 (40.0)	0 (0.0)	2 (28.6)

データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日
Apheresis at Enrollment ＝登録時にアフェレーシスを実施; Non-apheresis at Enrollment =登録時にアフェレーシスを未実施; N = 20110271 試験に登録し、投与をした HoFH の被験者数; HoFH=家族性高コレステロール血症ホモ接合体
Coded using MedDRA version 17.0.

Source: Modified from ISS Table 14-6.2.3-J (Study 20110271)

20110271 試験の期間中に、5 例の被験者に治験薬と関連ありと判断された有害事象が 1 件以上報告された（表 2.7.4-52）。複数の被験者で報告された治験薬と関連ありと判断された有害事象は頚動脈内膜中膜肥厚度増加（4 例［57.1%］）であった。

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）

	HoFH Japanese		
基本語	Apheresis at Enrollment (N = 5) n (%)	Non-apheresis at Enrollment (N = 2) n (%)	合計(N = 7) n (%)
有害事象発現例	3 (60.0)	2 (100.0)	5 (71.4)
頚動脈内膜中膜肥厚度増加	2 (40.0)	2 (100.0)	4 (57.1)

データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日
Apheresis at Enrollment = 登録時にアフェレーシスを実施; Non-apheresis at Enrollment =登録時にアフェレーシスを未実施; N = 20110271 試験に登録し、投与をした HoFH の被験者数; HoFH=家族性高コレステロール血症ホモ接合体
Coded using MedDRA version 17.0.

Source: Modified from ISS Table 14-6.600.1-J (Study 20110271)

全被験者

HoFH 被験者で多く認められた有害事象は、evolocumab 臨床開発プログラムの PHMD のグローバル集団で認められたものと類似していた。

20110233 試験

20110233 試験の Part A で報告された有害事象はアレルギー性鼻炎、消化不良、気管支炎及び疼痛であった（すべて 1 件の報告）。これらの有害事象のうち治験薬と関連ありと判断された事象はなかった（20110233 試験 Listing 16-6.10.1［Part A］）。

20110233 試験の Part B では、evolocumab 群の 12 例（36.4%）、プラセボ群の 10 例（62.5%）に有害事象が報告された（表 2.7.4-53）。evolocumab の投与を受けた被験者の 2 例以上で報告された有害事象（それぞれ evolocumab 群及びプラセボ群の発現率）は、上気道感染（9.1%及び 6.3%）、インフルエンザ（9.1%及び 0%）、胃腸炎（6.1%及び 0%）及び鼻咽頭炎（6.1%及び 0%）であった。

治験薬と関連ありと判断された有害事象は、evolocumab 群では報告されず、プラセボ群の 2 例（12.5%）で報告された（ISS Table 14-6.600.1［20110233 試験 Part B］）。プラセボ群で認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象は悪心、疲労、注射部位疼痛及び医療機器使用部位反応であり、それぞれ 1 例で報告された。

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）

基本語	Placebo Q4W (N = 16) n (%)	EvoMab 420 mg Q4W (N = 33) n (%)
有害事象発現例	10 (62.5)	12 (36.4)
上気道感染	1 (6.3)	3 (9.1)
インフルエンザ	0 (0.0)	3 (9.1)
胃腸炎	0 (0.0)	2 (6.1)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	2 (6.1)
悪心	2 (12.5)	0 (0.0)

N =20110233 試験 Part B（FAS）の被験者数; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); Placebo=プラセボ群; Q4W = 4 週に 1 回
Coded using MedDRA version 16.1.
Source: Modified from Table 14-6.2.2 Part B of Study 20110233

20110271 試験において、68 例（68.0%）の HoFH 被験者で有害事象が報告された（表 2.7.4-54）。HoFH 被験者の 5%超で報告された有害事象は鼻咽頭炎（9 例［9.0%］）、及びインフルエンザ（7 例［7.0%］）、貧血（5 例［5.0%］）及び頭痛（5 例［5.0%］）であった。

PHMD のグローバル集団において最も多く認められた有害事象と、HoFH の試験において最も多く認められた有害事象を比較したところ、新たな安全性の問題は確認されなかった。

18 例（18%）に治験薬と関連ありと判断された有害事象が報告された（ISS Table 14-6.600.1［20110271 試験］）。このうち、複数の被験者で報告された有害事象は注射部位紅斑（4 例［4.0%］）、頚動脈内膜中膜肥厚度増加（4 例［4.0%］）、注射部位疼痛（2 例［2.0%］）、発疹（2 例［2.0%］）及び蕁麻疹（2 例［2.0%］）であった（表 2.7.4-55）。頚動脈内膜中膜肥厚度増加については日本人被験者の項に詳述する。

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）

	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			
基本語	Part A EvoMab (N = 8) n (%)	Part B EvoMab (N = 30) n (%)	Part B Placebo (N = 16) n (%)	Apheresis at Enrollment (N = 34) n (%)	Non-apheresis at Enrollment (N = 12) n (%)	計 (N = 46) n (%)	合計 (N = 100) n (%)
有害事象発現例	7 (87.5)	13 (43.3)	13 (81.3)	26 (76.5)	9 (75.0)	35 (76.1)	68 (68.0)
鼻咽頭炎	1 (12.5)	1 (3.3)	1 (6.3)	5 (14.7)	1 (8.3)	6 (13.0)	9 (9.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	3 (10.0)	1 (6.3)	3 (8.8)	0 (0.0)	3 (6.5)	7 (7.0)
貧血	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (6.3)	3 (8.8)	0 (0.0)	3 (6.5)	5 (5.0)
頭痛	1 (12.5)	1 (3.3)	0 (0.0)	2 (5.9)	1 (8.3)	3 (6.5)	5 (5.0)
頚動脈内膜中膜肥厚度増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (16.7)	4 (8.7)	4 (4.0)
下痢	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	3 (8.8)	0 (0.0)	3 (6.5)	4 (4.0)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (12.5)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	4 (4.0)
注射部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (11.8)	0 (0.0)	4 (8.7)	4 (4.0)
注射部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (11.8)	0 (0.0)	4 (8.7)	4 (4.0)
発疹	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	3 (8.8)	0 (0.0)	3 (6.5)	4 (4.0)
上気道感染	2 (25.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.2)	4 (4.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (11.8)	0 (0.0)	4 (8.7)	4 (4.0)
腹痛	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (6.3)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	3 (3.0)
狭心症	1 (12.5)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	3 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.0)
頚部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.8)	0 (0.0)	3 (6.5)	3 (3.0)
失神寸前の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (2.9)	1 (8.3)	2 (4.3)	3 (3.0)

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）（続き）

基本語	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			合計
	Part A EvoMab (N = 8) n (%)	Part B EvoMab (N = 30) n (%)	Part B Placebo (N = 16) n (%)	Apheresis at Enrollment (N = 34) n (%)	Non-apheresis at Enrollment (N = 12) n (%)	計 (N = 46) n (%)	(N = 100) n (%)
腱炎	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.2)	3 (3.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	2 (2.0)
不安	1 (12.5)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	2 (2.0)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	2 (4.3)	2 (2.0)
気管支炎	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)
胸痛	1 (12.5)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	2 (4.3)	2 (2.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	2 (2.0)
月経困難症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	2 (2.0)
血尿	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	2 (2.0)
注射部位内出血	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	2 (2.0)
注射部位血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	2 (4.3)	2 (2.0)
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	2 (4.3)	2 (2.0)
嗜眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	2 (4.3)	2 (2.0)
片頭痛	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	2 (2.0)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	2 (4.3)	2 (2.0)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	2 (4.3)	2 (2.0)
錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	2 (4.3)	2 (2.0)

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）（続き）

基本語	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			合計
	Part A EvoMab (N = 8) n (%)	Part B EvoMab (N = 30) n (%)	Part B Placebo (N = 16) n (%)	Apheresis at Enrollment (N = 34) n (%)	Non-apheresis at Enrollment (N = 12) n (%)	計 (N = 46) n (%)	(N = 100) n (%)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (8.3)	2 (4.3)	2 (2.0)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	2 (2.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	2 (2.0)

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

Apheresis at Enrollment = 登録時にアフェレーシスを実施、Non-apheresis at Enrollment = 登録時にアフェレーシスを未実施、HoFH = 家族性高コレステロール血症ホモ接合体; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); Placebo = プラセボ群 Coded using MedDRA version 17.0.

有害事象には、潜在的な臨床的エンドポイントは含まれていない。

Source: Modified from Table 14-6.2.4 of Study 20110271

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）

	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			
基本語	Part A EvoMab (N = 8) n (%)	Part B EvoMab (N = 30) n (%)	Part B Placebo (N = 16) n (%)	Apheresis at Enrollment (N = 34) n (%)	Non-apheresis at Enrollment (N = 12) n (%)	計 (N = 46) n (%)	合計 (N = 100) n (%)
有害事象発現例	0 (0.0)	2 (6.7)	2 (12.5)	11 (32.4)	3 (25.0)	14 (30.4)	18 (18.0)
頚動脈内膜中膜肥厚度増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (16.7)	4 (8.7)	4 (4.0)
注射部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (11.8)	0 (0.0)	4 (8.7)	4 (4.0)
注射部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	2 (4.3)	2 (2.0)
発疹	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	2 (2.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	2 (2.0)

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

Apheresis at Enrollment = 登録時にアフェレーシスを実施、Non-apheresis at Enrollment = 登録時にアフェレーシスを未実施;HoFH = 家族性高コレステロール血症ホモ接合体;
EvoMab = Evolocumab (AMG 145); Placebo = プラセボ群
Coded using MedDRA version 17.0.

Source: Modified from ISS Table 14-6.600.1 (Study 20110271)