2.7.4.2.1.1.3 有害事象発現時期の解析

2.7.4.2.1.1.3.1 HC（HeFH を含む）の日本人集団における有害事象発現時期の解析

ISS Table 14-6.15.401-J に、日本人親試験併合（20110231 試験及び 20120122 試験）のいずれかの投与群で被験者の 1%以上で報告された治験薬の投与中止に至った有害事象について、その発現時期を示す。事象発現までの期間の中央値は、全 evolocumab 群で初回投与後 12～81 日、全対照群で 12～71 日であった。

ISS Table 14-6.15.403-J（[redacted] update）に、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）のいずれかの投与群で日本人被験者の 1%以上で報告された有害事象について、その発現時期を示す。
ISS Table 14-6.15.404-J に、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）のいずれかの投与群で日本人被験者の 1%以上で報告された有害事象について、その発現時期を示す。

各試験期間において、事象の発現時期に意味のある傾向は認められず、これらの解析結果の解釈は各事象の報告被験者数が少なかったため限定的であった。

Year 1 SoC 対照期間に日本人被験者で報告された有害事象について、発現時期の分類別（0～3 カ月未満、3～6 カ月未満、6～9 カ月未満、9～12 カ月未満及び 12 カ月以上）に投与群全体及び evolocumab 140 mg Q2W 投与群、420 mg Q4W 投与群別に評価した。これらの解析結果を ISS Table 14-6.700.1-J～ISS Table 14-6.700.38-J（[redacted] update）に示す。発現時期が 12 カ月以上であった被験者は OLE 試験である 20110110 試験に登録された第 II 相日本人試験（20110231 試験）の被験者であり、52 週時から 56 週時の Year 2+ OLE 期間の治験薬初回投与までに有害事象が報告された。

全体として、有害事象の発現率は両投与群、evolocumab + SoC 群及び SoC 単独群において、発現時期に伴い 12 カ月まで上昇したが、グレード 2 以上、3 以上及び 4 以上の有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象について、投与群間で臨床的に重要な傾向は認められなかった（20110110 試験は [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ時点、20120138 試験は [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ時点）。

また、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 evolocumab 140 mg Q2W の投与を受けた被験者では、evolocumab 420 mg Q4W の投与を受けた被験者に比べて発現時期が 0～3 カ月未満、3～6 カ月未満、6～9 カ月未満の有害事象について臨床的に重要な相違は認められなかった（ISS Table 14-6.700.14-J［[redacted] update］ to ISS Table 14-6.700.16-J［[redacted] update］ and ISS Table 14-6.700.19-J［[redacted] update］ to ISS Table 14-6.700.21-J［[redacted] update］）。発現時期が 9～12 カ月未満の有害事象は、鼻咽頭炎（420 mg Q4W 群 31 例［11.8%］、140 mg Q2W 群 5 例

［5.4%］）及びインフルエンザ（420 mgQ4W 群 7 例［2.7%］、140 mg Q2W 群 0 例［0.0%］）であり、evolocumab 140 mg Q2W 群より evolocumab 420 mg Q4W 群で高かった（ISS Table 14-6.700.17-J［[redacted] update］ and ISS Table 14-6.700.22-J［[redacted] update］）。

基本語別に有害事象を評価した結果、各期間について SoC 単独群に比べて evolocumab + SoC 群で意味のある傾向は認められず、ISS Table 14-6.15.403-J（[redacted] update）に示した発現時期の解析結果と一致していた。なお、発現時期が 0～3 カ月未満の糖尿病の発現率が SoC 単独群（1 例、0.5%）に比べて evolocumab + SoC 群（11 例、3.0 %）で高く（ISS Table 14- 6.700.34-J［[redacted] update］）、これは 2.7.4.2.1.5.1.3 項で論じたように、糖尿病の既往歴及びベースライン時の臨床検査所見が認められた被験者の群間不均衡と一致していた。

2.7.4.2.1.1.3.2 PHMD のグローバル集団における有害事象発現時期の解析

親試験併合（第 II 相：20101154、20101155、20090158 、20090159 、及び日本人試験［20110231 試験］及び第 III 相：20110114、20110115、20110116、20110117、20110109、20120348、及び 20120356 試験）のいずれかの投与群で被験者の 1%以上で報告された有害事象について、その発現時期を ISS Table 14-6.15.401 に示す。全体として、親試験併合における有害事象の発現時期は各投与群で一致していた。全投与群（すべてのプラセボ、すべての対照薬又はすべての evolocumab）において、発現頻度の高い有害事象の発現までの期間の中央値は、初回投与後 1～93 日であった。全 evolocumab 群では全対照群に比べて有害事象の発現時期に意味のある一定の傾向は認められなかった。

ISS Table 14-6.15.403 に、Year 1 SoC 対照期間（20110110 試験及び 20120138 試験）のいずれかの投与群で被験者の 1%以上で報告された有害事象の発現時期を示す。Year 1 SoC 対照期間で認められた有害事象の発現時期は、投与群間でおおむね一致していた。evolocumab + SoC 群では SoC 単独群に比べて有害事象の発現時期に意味のある一定の傾向は認められなかった。

ISS Table 14-6.15.404 に、Year 2+ OLE 期間（20110110 試験及び 20120138 試験）のいずれかの投与群で被験者の 1%以上で報告された有害事象の発現時期を示す。有害事象の発現時期に意味のある一定の傾向は認められなかった。

2.7.4.2.1.1.4 治療対象／デザインでの有害事象

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

日本人患者を対象とした親試験（20110231 試験及び 20120122 試験）では、evolocumab とほかの脂質低下療法を併用する場合の有効性及び安全性を評価した。日本人患者を対象とした第 II 相親試験（20110231 試験）では、ほとんどの被験者（76.2%）が低用量スタチンを使用しており、その中ではプラバスタチンの使用者（46.9%）が最も多かった（20110231 試験の Table 14-2.5.1）。日本人患者を対象とした第 III 相親試験（20120122 試験）では、すべての被験者をアトルバスタチンと evolocumab の併用投与群又はアトルバスタチンとプラセボの併用投与群のいずれかに無作為に割り

付けた。OLE 試験では被験者は安定した脂質低下基礎療法を維持することとしたが、第 II 相長期継続投与試験（20110110 試験）の Year 1 SoC 対照期間以降は用量の漸減を許可した。

親試験併合並びに長期継続投与試験の Year 1 SoC 対照期間及び Year 2 + OLE 期間に認められた有害事象及び重篤な有害事象について、親試験における脂質低下療法の種類別に解析した（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。日本人患者を対象とした親試験中に、被験者の大部分は evolocumab 又はプラセボ（対照）と併用して、アトルバスタチンを使用し、次いでプラバスタチンを使用していた（表 2.7.4-56）。ほかに使用された 2 種類の主な脂質低下療法は、ロスバスタチン及びピタバスタチンであった（表 2.7.4-56）。日本人患者を対象とした親試験併合の全 evolocumab 群において、その他の脂質低下療法（フルバスタチン、シンバスタチン、エゼチミブ等）を使用した被験者数は 14 例以下であった（ISS Table 14-6.602.6-J、ISS Table 14-6.602.22-J、ISS Table 14-6.602.26-J 及び ISS Table 14-6.602.30-J）。そのため、これらの脂質低下療法間の比較には限界がある。

主に使用された脂質低下療法のうち、1 つの例外を除くすべての脂質低下療法サブグループでは（表 2.7.4-56）、日本人患者を対象とした親試験併合における有害事象の発現率は、日本人集団全体で同程度若しくは低かった（全 evolocumab 群で 48.6%、全対照群で 46.7%）（ISS Table 14-6.1.2 J）。例外はロスバスタチンを使用したサブグループであり、このサブグループ内では有害事象の発現率が全 evolocumab 群（54.3%）及び全対照群（64.3%）の両群とも高かった。併用したスタチンにかかわらず、最も多く認められた有害事象は鼻咽頭炎であった（表 2.7.4-56）。血中クレアチニンホスホキナーゼ増加の発現率は、evolocumab とプラバスタチンを併用した被験者（6.2%）の方がプラセボとプラバスタチンを併用した被験者（2.1%）よりも高かった。しかし、これらの被験者のうち 1 例を除く全例において、試験の各測定時点でのクレアチンホスホキナーゼ値は、基準値上限の 5 倍未満であった。1 例（被験者[redacted]）で測定されたクレアチンホスホキナーゼ値は、治験薬の投与開始から 2 週間後に基準値上限の 5 倍を上回ったが、その後 2 週間以内に evolocumab の用量を変更することなく基準値に回復した。

Year 1 SoC 対照期間における有害事象の発現率を日本人集団全体（evolocumab + SoC 群で 74.9%、SoC 単独群で 72.0 %）（表 2.7.4-31、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）と比較した場合、アトルバスタチンを使用したサブグループでは両群ともこれらより発現率が低く、逆にほかの 3 種類のスタチンを使用したサブグループではこれらより発現率が高かった（表 2.7.4-56、[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。

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）における有害事象の発現率を日本人集団全体（20.2%）（表 2.7.4-32）と比較した場合では、いずれのスタチンを使用したサブグループでも一定の傾向は認められなかった（表 2.7.4-56）。

3つの試験期間全体にわたって、これら4つの脂質低下療法サブグループのいずれにおいても、重篤な有害事象が認められた被験者数はごく少数であった（表2.7.4-56）。

フルバスタチン、シンバスタチン、エゼチミブ等の脂質低下療法を使用したサブグループでは、大部分の有害事象は各試験期間内に各投与群の1例以下の被験者で認められた（ISS Table 14-6.602.6-J～ISS Table 14-6.602.8-J、ISS Table 14-6.602.22-J～ISS Table 14-6.602.32-J）。これらの有害事象は2件を除いてすべて非重篤であった（ISS Table 14-6.603.6-J～ISS Table 14-6.603.8-J、ISS Table 14-6.603.22-J～ISS Table 14-6.603.32-J）。

日本人集団に様々な種類のスタチンをevolocumabと併用投与した場合、evolocumab投与群と対照薬投与群の間で臨床的に意義のある差は認められなかった。ただし、脂質低下療法群の大半では被験者数が少なく、これらの比較には限界がある。

表 2.7.4-56　日本人集団を対象とした親試験[a]で evolocumab と併用した脂質低下療法別の有害事象

	アトルバスタチン	ピタバスタチン	プラバスタチン	ロスバスタチン
	親試験	20110231 試験		
被験者数	Any EvoMab: 219 Any control: 221	Any EvoMab: 28 Any control: 14	Any EvoMab: 97 Any control: 47	Any EvoMab: 46 Any control: 14
全有害事象	Any EvoMab: 105 (47.9%) Any control: 108 (48.9%)	Any EvoMab: 13 (46.4%) Any control: 6 (42.9%)	Any EvoMab: 41 (42.3%) Any control: 17 (36.2%)	Any EvoMab: 25 (54.3%) Any control: 9 (64.3%)
重篤な有害事象	Any EvoMab: 2 (0.9%) Any control: 5 (2.3%)	Any EvoMab: 1 (3.6%) Any control: 0	Any EvoMab: 2 (2.1%) Any control: 0	Any EvoMab: 0 Any control: 0
主な有害事象(any EvoMab and any control)	· 鼻咽頭炎 (17.8% and 16.3%) · 胃腸炎 (2.7% and 1.4%) · 咽頭炎 (2.3% and 2.3%) · その他< 2% （any EvoMab）	· 鼻咽頭炎 (21.4% and 14.3%) · その他 < 4% (n ≤ 1) （any EvoMab）	· 鼻咽頭炎 (14.4% and 14.9%) · 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (6.2% and 2.1%) · アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (3.1% and 2.1%) · 関節痛 (3.1% and 0) · 胃腸炎 (3.1% and 0) · その他 < 3% (n ≤ 2) （any EvoMab）	· 鼻咽頭炎 (21.7% and 21.4%) · 筋肉痛 (4.3% and 7.1%) · 発疹 (4.3% and 0) · 上気道の炎症 (4.3% and 0) · その他< 3% (n ≤ 1) （any EvoMab）

表 2.7.4-56　日本人集団を対象とした親試験[a]で evolocumab と併用した脂質低下療法別の有害事象（続き）

	アトルバスタチン	ピタバスタチン	プラバスタチン	ロスバスタチン
Year 1 SoC 対照期間				
被験者数	EvoMab+SoC: 239 SoC alone: 121	EvoMab+SoC: 21 SoC alone: 10	EvoMab+SoC: 67 SoC alone: 34	EvoMab+SoC: 27 SoC alone: 13
全有害事象	EvoMab+SoC: 92 (38.5%) SoC alone: 46 (38.0%)	EvoMab+SoC: 16 (76.2%) SoC alone: 9 (90.0%)	EvoMab+SoC: 58 (86.6%) SoC alone: 25 (73.5%)	EvoMab+SoC: 21 (77.8%) SoC alone: 11 (84.6%)
重篤な有害事象	EvoMab+SoC: 6 (2.5%) SoC alone: 6 (5.0%)	EvoMab+SoC: 4 (19.0%) SoC alone: 0 (0.0%)	EvoMab+SoC: 5 (7.5%) SoC alone: 3 (8.8%)	EvoMab+SoC: 2 (7.4%) SoC alone: 2 (15.4%)
主な有害事象 (EvoMab+SoC and SoC alone)	· 鼻咽頭炎 (10.0% and 9.1%) · 糖尿病 (3.8% and 0.8%) · 胃食道逆流性疾患 (2.5% and 0) · 上気道感染 (2.1% and 0.8%) · その他< 2% in the total EvoMab+SoC group	· 鼻咽頭炎 (38.1% and 50.0%) · 糖尿病 (19.0% and 10.0%) · 背部痛 (14.3% and 0%) · その他 < 10% (n ≤ 2) in the total EvoMab+SoC group	· 鼻咽頭炎 (32.8% and 44.1%) · 挫傷 (9.0% and 0) · 背部痛 (7.5% and 2.9%) · 頭痛 (6.0% and 0) · 不眠症 (6.0% and 2.9%) · その他 < 5% (n ≤ 3) in the total EvoMab+SoC group	· 鼻咽頭炎 (25.9% and 23.1% · 齲歯 (11.1% and 0) · その他< 8% (n ≤ 2) in the total EvoMab+SoC group

表 2.7.4-56　日本人集団を対象とした親試験[a]で evolocumab と併用した脂質低下療法別の有害事象（続き）

	アトルバスタチン	ピタバスタチン	プラバスタチン	ロスバスタチン
Year 2+ OLE 期間				
被験者数	Total: 25	Total: 29	Total: 95	Total: 34
全有害事象	Total: 6 (24.0%)	Total: 4 (13.8%)	Total: 21 (22.1%)	Total: 8 (23.5%)
重篤な有害事象	Total: 1 (4.0%)	Total: 0	Total: 1 (1.1%)	Total: 1 (2.9%)
主な有害事象(Total)	· 全ての有害事象は 1 被験者で報告(6 total)	· 全ての有害事象は 1 被験者で報告(5 total)	· 鼻咽頭炎 (3.2%) · 胃食道逆流性疾患 (2.1%) · 腰部脊柱管狭窄症 (2.1%) · 口腔ヘルペス (2.1%) · その他< 2% (n = 1) in total group	· 鼻咽頭炎 (5.9%) · 便秘 (5.9%) · その他< 3% (n = 1) in total group

Page 3 of 3

Any EvoMab = 全 evolocumab 群; Any control = 全対照群; EvoMab = evolocumab (AMG 145); OLE =非盲検継続試験; SoC = 標準療法

Source: Modified from following tables:

[a] Lipid-lowering therapy categories with > 20 subjects in the any evolocumab group of parent study are included in the table 全 evolocumab 群が 20 例を超える脂質低下療法のカテゴリを本表に含めた。

- atorvastatin cohort: ISS Table 14-6.602.1-J to ISS Table 14-6.602.4-J (adverse events); ISS Table 14-6.603.1-J to ISS Table 14-6.603.4-J (SAEs)
- pitavastatin cohort: ISS Table 14-6.602.9-J to ISS Table 14-6.602.12-J (adverse events); ISS Table 14-6.603.9-J to ISS Table 14-6.603.12-J (SAEs)
- pravastatin cohort: ISS Table 14-6.602.13-J to ISS Table 14-6.602.16-J (adverse events); ISS Table 14-6.603.13-J to ISS Table 14-6.603.16-J (SAEs)
- rosuvastatin cohort: ISS Table 14-6.602.17-J to ISS Table 14-6.602.20-J (adverse events); ISS Table 14-6.603.17-J to ISS Table 14-6.603.20-J (SAEs)

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

有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象について、各治療対象／デザイン（親試験で併用療法を受けた被験者、単独療法を受けた被験者及びスタチン忍容性不良の被験者）別に解析したところ、併合解析対象集団全体の解析結果とおおむね一致した（表2.7.4-148）。これらの治療対象／デザインのカテゴリーは親試験の試験デザイン又は被験者集団に基づいており、特に単独療法のカテゴリーは、長期継続投与試験における被験者の治療状況（医師の指示によるSoC等）を反映していない場合がある。そのため、各試験期間で比較しても臨床的意義が限定される可能性がある。

投与群間の比較の詳細を各試験のCSR（5.3項）に示す。以下の項では、解析について詳述する。

2.7.4.2.1.1.4.2.1 併用療法

併用療法試験併合（20101155試験、20110115試験、20110231試験、20120348試験、20120356試験、20090158試験、20110117試験、及び20110109試験のアトルバスタチン基礎薬物療法コホートの被験者）では、親試験併合における各投与群間の有害事象の発現率が同程度であり、全evolocumab群で49.9%、全対照群で47.9%であった（表2.7.4-148）。これは親試験の併合解析対象集団全体（第II相：20101154、20101155、20090158、20090159、及び日本人試験［20110231試験］及び第III相：20110114、20110115、20110116、20110117、20110109、20120348、及び20120356試験）で認められた結果と類似していた。

併用試験において全evolocumab群の被験者の2%以上で報告され、全対照群よりも頻度が高かった有害事象は、鼻咽頭炎（全evolocumab群6.3%及び全対照群4.9%、以下同順）、上気道感染（3.1%及び2.1%）、背部痛（2.9%及び2.9%）、関節痛（2.4%及び2.0%）、インフルエンザ（2.4%及び2.1%）、及び咳嗽（2.0%及び1.1%）であった（ISS Table 14-6.7.436）。

併用療法試験における有害事象の全体的な発現率は、親試験併合に比べて継続試験併合（20110110試験及び20120138試験）のYear 1 SoC対照期間で高かった（evolocumab + SoC群63.4%及びSoC単独群58.4%）が、Year 2+ OLE期間（49.1%）で同様の傾向は認められなかった（前述のように、治験薬の曝露量が異なり、被験者の治療状況が異なる可能性もあることから、各期間の被験者発現率を直接比較することはできない）。長期継続投与試験の発現率は、食事＋アトルバスタチン10 mg、食事＋アトルバスタチン80 mg又は食事＋アトルバスタチン80 mg＋エゼチミブ10 mg群の併用療法において長期投与試験20110109試験の発現率と同程度若しくは低く、それぞれevolocumab 79.1%及びプラセボ78.3%、evolocumab 76.6%及びプラセボ74.0%、evolocumab 66.7%及びプラセボ61.9%であった。

全体として、併合解析の結果は、様々なスタチン用量を使用した試験（20110115及び20110109試験）を含む各試験の結果と一致していた。併用療法では、単独療法（次項に示す）に比べて安全性プロファイルに差がなかった。

2.7.4.2.1.1.4.2.2 単独療法

単独療法試験併合（20101154試験、20110114試験、及び20110109試験の一部の食事療法コホートの被験者。いずれもスタチン併用療法による交絡がないデータ）の結果から、この患者集団で認められた安全性プロファイルは対照群と類似していることが示された。なお、これらのデータにより、その他の脂質低下療法による交絡なしにevolocumabの安全性及び忍容性を評価することが可能となり、単独療法が安全であることを示すエビデンスを得ることができる。

単独療法試験では、有害事象の発現率が親試験併合の各投与群間で類似しており、全evolocumab群で49.9%、全対照群で49.2%であった（表2.7.4-148）。これは、親試験の併合解析対象集団全体（第II相：20101154、20101155、20090158、20090159、及び日本人試験［20110231試験］及び第III相：20110114、20110115、20110116、20110117、20110109、20120348、及び20120356試験）で認められた結果と類似していた。単独療法試験において全evolocumab群の被験者の2%以上で報告され、全対照群よりも頻度が高かった有害事象は、鼻咽頭炎（全evolocumab群4.3%、全対照群4.0%）、下痢（全evolocumab群3.2%、全対照群2.9%）及び頭痛（全evolocumab群3.2%、全対照群3.1%）であった（ISS Table 14-6.7.435）。

単独療法試験における有害事象の全体的な発現率は、親試験併合に比べて継続試験併合で高く、Year 1 SoC対照期間のevolocumab + SoC群で68.9%及びSoC単独群で65.2%、Year 2+ OLE期間で54.0%であった。長期継続投与試験におけるこれらの発現率は低く、長期投与試験である20110109試験の一部の食事療法コホートと類似しており、evolocumab 420 mg Q4W群で70.3%、プラセボQ4W群で81.1%であった。（前述のように、治験薬の曝露量が異なり、被験者の治療状況が異なる可能性もあることから、各期間の被験者発現率を直接比較することはできない。）単独療法試験のYear 1 SoC対照期間のevolocumab + SoC群とSoC単独群で発現率にわずかな差があるのは、evolocumab + SoC群で報告された最も多く認められた有害事象の発現率に差があったためと考えられる（上気道感染［8.0%及び5.7%］、鼻咽頭炎［6.8%及び5.3%］及び尿路感染［4.5%及び2.7%］）。

2.7.4.2.1.1.4.2.3 スタチン忍容性不良

スタチン忍容性不良の被験者を対象とした併合試験（20090159及び20110116試験）では、親試験併合における各投与群間の有害事象の発現率が全evolocumab群で64.5%、全対照群で69.4%であった（表2.7.4-148）。これは、親試験の併合解析対象集団全体（第II相：20101154、20101155、20090158、20090159、及び日本人試験［20110231試験］及び第III相：20110114、20110115、20110116、20110117、20110109、20120348、及び20120356試験）で認められた結果よりも高かった。スタチン忍容性不良被験者の試験において全evolocumab群の被験者の2%以上で報告され、全対照群よりも頻度が高かった有害事象（それぞれ全evolocumab群及び全対照群）は、頭痛（7.0%及び6.7%）、四肢痛（5.8%及び1.5%）、背部痛（4.5%及び2.2%）、便秘（3.3%及び0%）、浮動性めまい（2.7%及び2.2%）、上気道感染（2.4%及び0%）及び腹部膨満（2.1%及び0.7%）であった（ISS Table 14-6.7.437）。

継続試験併合において、スタチン忍容性不良の被験者を対象とした試験の有害事象の総発現率は、Year 1 SoC 対照期間では evolocumab + SoC 群 76.1%及び SoC 単独群 75.6%、Year 2+ OLE 期間では 53.1%であった。

2.7.4.2.1.1.5 LDL-C が 40 mg/dL（1.0 mmol/L）未満の被験者における安全性

2.7.4.2.1.1.5.1 LDL-C 濃度が 40 mg/dL（1.0 mmol/L）未満となった被験者における安全性：HC（HeFH を含む）の日本人集団

日本人被験者について LDL-C サブグループ別に有害事象の解析を行った（表 2.7.4-57）。evolocumab 投与群では、LDL-C 濃度が 25 mg/dL（0.6 mmol/L）未満及び 40 mg/dL（1.0 mmol/L）未満の日本人被験者で認められた有害事象の種類及び発現率は、LDL-C 濃度が 40 mg/dL（1.0 mmol/L）以上の被験者と 3 つの試験期間を通じておおむね類似していた。

日本人を対象とした親試験併合では、LDL-C 濃度が 25 mg/dL（0.6 mmol/L）未満となった全 evolocumab 群のうち 119 例（48.2%）及び LDL-C 濃度が 40 mg/dL（1.0 mmol/L）未満となった全 evolocumab 群のうち 165 例（47.4%）で有害事象が報告されたのに対し、LDL-C 濃度が 40 mg/dL（1.0 mmol/L）以上の全 evolocumab 群のうち 33 例（55.9%）及び LDL-C 濃度が 40 mg/dL（1.0 mmol/L）以上の全対照群のうち 142 例（46.7%）で有害事象が報告された。LDL-C 濃度が 40 mg/dL（1.0 mmol/L）未満となったすべての日本人被験者は、親試験及び Year 1 SoC 対照期間中に evolocumab の投与を受けた。そのため、対照群と意味のある比較はできなかった。

日本人被験者における神経認知機能に関連する事象を解析した結果、該当する事象は LDL-C 濃度が 40 mg/dL（1.0 mmol/L）未満の被験者では認められなかった。全試験期間中では 1 事象（錯覚）のみ報告され、この事象は LDL-C 濃度の最低値が 40 mg/dL（1.0 mmol/L）以上の被験者に認められた（ISS Table 14-6.3.125-J [■■■■■ update] 及び ISS Listing 18-2）。この事象は Year 1 SoC 対照期間に evolocumab + SoC 群で報告された。本事象については 2.7.4.2.1.5.1.4 項で論じる。

evolocumab を日本人被験者に長期投与した場合、LDL-C 濃度が更に低下しても有害事象に特定の傾向は認められなかった（20120138 試験の日本人被験者のみ ■■■年■月■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 ■■■年■月■日データカットオフ時点）。この結果は PHMD のグローバル集団の第 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）のデータとも一致している（2.7.4.2.1.1.5.2 項）。

表 2.7.4-57　日本人集団の LDL-C サブグループ における有害事象

	LDL-C < 25 mg/dL (< 0.6 mmol/L)	LDL-C < 40 mg/dL (< 1.0 mmol/L)	LDL-C ≥ 40 mg/dL (≥ 1.0 mmol/L)	全体
親試験				
被験者数	Any EvoMab: 247 Any control: 0	Any EvoMab: 348 Any control: 0	Any EvoMab: 59 Any control: 304	Any EvoMab: 407 Any control: 304
全有害事象	Any EvoMab: 119 (48.2%) Any control: 0	Any EvoMab: 165 (47.4%) Any control: 0	Any EvoMab: 33 (55.9%) Any control: 142 (46.7%)	Any EvoMab: 198 (48.6%) Any control: 142 (46.7%)
重篤な有害事象	Any EvoMab: 2 (0.8%) Any control: 0	Any EvoMab: 4 (1.1%) Any control: 0	Any EvoMab: 1 (1.7%) Any control: 5 (1.6%)	Any EvoMab: 5 (1.2%) Any control: 5 (1.6%)
主な有害事象(any EvoMab and any control)	· 鼻咽頭炎 (19.4%) · 胃腸炎 (2.4%) · 気管支炎 (2.0%) · 糖尿病 (2.0%) · 上気道の炎症 (2.0%) · その他 EvoMab 群< 2%	· 鼻咽頭炎(17.8%) · 胃腸炎 (2.3%) · 上気道の炎症 (2.3%) · 糖尿病 (2.0%) · その他 EvoMab 群< 2%	· 鼻咽頭炎(18.6% and 15.8%) · 関節痛 (3.4% and 0.3%) · 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (3.4% and 0.7%) · 筋肉痛(3.4% and 0.3%) · 胃腸炎 (3.4% and 1.0%) · 上腹部痛 (3.4% and 0%) · その他 EvoMab 群 < 2%	· 鼻咽頭炎(17.9% and 15.8%) · 胃腸炎(2.5% and 1.0%) · 上気道の炎症 (2.0% and 0.3%) · その他 EvoMab 群< 2%
Year 1 SoC 対照期間				
被験者数	EvoMab+SoC: 192 SoC alone: 0	EvoMab+SoC: 313 SoC alone: 0	EvoMab+SoC: 56 SoC alone: 186	EvoMab+SoC: 370 SoC alone: 186
全有害事象	EvoMab+SoC: 146 (76.0%) SoC alone: 0	EvoMab+SoC: 232 (74.1%) SoC alone: 0	EvoMab+SoC: 45 (80.4%) SoC alone: 134 (72.0%)	EvoMab+SoC: 277 (74.9%) SoC alone: 134 (72.0%)
重篤な有害事象	EvoMab+SoC: 14 (7.3%) SoC alone: 0	EvoMab+SoC: 22 (7.0%) SoC alone: 0	EvoMab+SoC: 5 (8.9%) SoC alone: 18 (9.7%)	EvoMab+SoC: 27 (7.3%) SoC alone: 18 (9.7%)

表 2.7.4-57　日本人集団の LDL-C サブグループ における有害事象（続き）

	LDL-C < 25 mg/dL (< 0.6 mmol/L)	LDL-C < 40 mg/dL (< 1.0 mmol/L)	LDL-C ≥ 40 mg/dL (≥ 1.0 mmol/L)	全体
主な有害事象 (EvoMab+SoC and SoC alone)	· 鼻咽頭炎 (23.4%) · 糖尿病 (8.3%) · 挫傷 (6.8%) · 背部痛(4.7%) · 下痢(4.7%) · 気管支炎 (4.2%) · 歯周炎 (3.6%) · 高血圧 (3.1%) · その他 EvoMab + SoC 群< 3%	· 鼻咽頭炎 (24.0%) · 糖尿病 (7.7%) · 背部痛(5.1%) · 気管支炎(4.5%) · 挫傷 (4.5%) · 下痢(3.8%) · 歯周炎 (3.5%) · 高血圧 (3.2%) · その他 EvoMab + SoC 群< 3%	· 鼻咽頭炎 (35.7% and 28.5%) · 気管支炎 (7.1% and 3.8%) · 背部痛 (7.1% and 1.1%) · 頭痛 (7.1% and 1.1%) · 糖尿病 (5.4% and 3.2%) · 便秘 (5.4% and 2.2%) · 口腔ヘルペス (5.4% and 2.2%) · 不眠症 (5.4% and 2.2%) · 歯周炎 (5.4% and 1.1%) · 変形性脊椎症 (5.4% and 0%) · インフルエンザ (3.6% and 3.2%) · 筋肉痛 (3.6% and 2.2%) · 下痢(3.6% and 1.1%) · 咳嗽 (3.6% and 1.1%) · 貧血 (3.6% and 0.5%) · 季節性アレルギー (3.6% and 0.5%) · 血圧上昇 (3.6% and 0.5%) · 筋骨格痛 (3.6% and 0%) · 接触性皮膚炎 (3.6% and 0%) · その他 EvoMab + SoC 群< 3%	· 鼻咽頭炎(25.7% and 28.5%) · 糖尿病 (7.3% and 3.2%) · 背部痛 (5.4% and 1.1%) · 気管支炎(4.9% and 3.8%) · 挫傷(4.1% and 3.8%) · 歯周炎 (3.8% and 1.1%) · 下痢 (3.8% and 1.1%) · その他 EvoMab + SoC 群 < 3% · ·
Year 2+ OLE 期間				
被験者数	Total: 6	Total: 25	Total: 45	Total: 203
全有害事象	Total: 4 (66.7%)	Total: 8 (32.0%)	Total: 14 (31.1%)	Total: 41 (20.2%)
重篤な有害事象	Total: 0	Total: 1 (4.0%)	Total: 0	Total: 3 (1.5%)
主な有害事象(Total)	· ＞1 例に発現した事象はない(4 件それぞれ 1 例に発現)	· ＞1 例に発現した事象はない (8 件それぞれ 1 例に発現)	· 鼻咽頭炎(8.9%) · その他< 3% (n = 1)	· 鼻咽頭炎 (3.4%) · その他≤ 1% (n ≤ 2)

Any EvoMab = 全 evolocumab 群; Any control = 全対照群; EvoMab = evolocumab (AMG 145); LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール; OLE = 非盲検継続試験; SoC = 標準療法; SoC alone=SoC 単独群

Source: Modified from following tables:

- LDL-C < 25 mg/dL: ISS Table 14-6.3.109-J to ISS Table 14-6.3.112-J, ISS Table 14-6.3.113-J ([redacted] update), and ISS Table 14-6.3.114-J (adverse events); ISS Table 14-6.4.109-J to ISS Table 14-6.4.112-J, ISS Table 14-6.4.113-J ([redacted] update), and ISS Table 14-6.4.114-J (SAEs)
- LDL-C < 40 mg/dL: ISS Table 14-6.3.115-J to ISS Table 14-6.3.118-J, ISS Table 14-6.3.119-J ([redacted] update), and ISS Table 14-6.3.120-J (adverse events); ISS Table 14-6.4.115-J to ISS Table 14-6.4.118-J, ISS Table 14-6.4.119-J ([redacted] update), and ISS Table 14-6.4.120-J (SAEs)
- LDL-C ≥ 40 mg/dL: ISS Table 14-6.3.121-J to ISS Table 14-6.3.124-J, ISS Table 14-6.3.125-J ([redacted]update), and ISS Table 14-6.3.126-J (adverse events); ISS Table 14-6.4.121-J to ISS Table 14-6.4.124-J, ISS Table 14-6.4.125-J ([redacted] update), and ISS Table 14-6.4.126-J (SAEs)

entire population: ISS Table 14-6.3.1-J to ISS Table 14-6.3.4-J, ISS Table 14-6.3.5-J ([redacted] update), ISS Table 14-6.3.6-J (adverse events); ISS Table 14-6.4.1-J to ISS Table 14-6.4.4-J, ISS Table 14-6.4.5-J ([redacted] update), ISS Table 14-6.4.6-J (SAEs)

2.7.4.2.1.1.5.2 LDL-C 濃度が 40 mg/dL（1.0 mmol/L）未満となった被験者における安全性：PHMD のグローバル集団

LDL-C サブグループ別に有害事象の解析を行った（表 2.7.4-58）。LDL-C 濃度が 25 mg/dL（0.6 mmol/L）未満及び 40 mg/dL（1.0 mmol/L）未満の被験者で認められた有害事象の種類及び発現率は、LDL-C 濃度が 40 mg/dL（1.0 mmol/L）以上の被験者とおおむね類似していた（表 2.7.4-149）。親試験併合（表 2.7.4-58 脚注参照）では、LDL-C が 25 mg/dL（0.6 mmol/L）未満となった全 evolocumab 群 826 例（51.3%）及び LDL-C が 40 mg/dL（1.0 mmol/L）未満となった全 evolocumab 群のうち 1308 例（51.0%）で有害事象が報告されたのに対し、LDL-C が 40 mg/dL（1.0 mmol/L）以上の全 evolocumab 群のうち 697 例（52.1%）及び LDL-C が 40 mg/dL（1.0 mmol/L）以上の全対照群のうち 1018 例（50.0%）で有害事象が報告された。しかし、全対照群では LDL-C が 25 mg/dL（0.6 mmol/L）未満及び 40 mg/dL（1.0 mmol/L）未満になった被験者がほとんどいなかったため、対照群と意味のある比較を行うことができなかった。

LDL-C が 25 mg/dL（0.6 mmol/L）未満及び 40 mg/dL（1.0 mmol/L）未満における神経認知機能の事象の解析を 2.7.4.2.1.5.2.9 項に示す。LDL-C 値を問わず、evolocumab による神経認知機能に関連する事象は認められなかった。LDL-C サブグループ別にビタミン E 及びステロイドを解析したところ、これらの解析は長期臨床試験の LDL-C サブグループ間でおおむね一致していた。詳細をそれぞれ 2.7.4.3.5.1 項及び 2.7.4.3.6.1 項に示す。

evolocumab を長期投与した場合、LDL-C の更なる低下に伴う有害事象に一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-58　PHMD のグローバル集団の LDL-C サブグループにおける有害事象の解析

	親試験併合 [a]（プラセボ対照試験及び実薬対照試験）		Year 1 SoC 対照期間 [b]（OSLER 1 及び OSLER2 の Year 1）		Year 2+ OLE 期間 [c] (year 2+ of OSLER1 and OSLER2)
	Any Control	Any EvoMab	SoC	EvoMab + SoC	EvoMab + SoC
LDL-C < 25 mg/dL (<0.6 mmol/L)					
被験者数	6	1609	4	755	276
有害事象発現被験者数 (%)	4 (66.7)	826 (51.3)	1 (25.0)	493 (65.3)	188 (68.1)
LDL-C < 40 mg/dL (<1.0 mmol/L)					
被験者数	30	2565	13	1510	592
有害事象発現被験者数 (%)	12 (40.0)	1308 (51.0)	5 (38.5)	983 (65.1)	379 (64.0)
LDL-C ≥ 40 mg/dL (≥1.0 mmol/L)					
被験者数	2038	1339	1459	1448	934
有害事象発現被験者数 (%)	1018 (50.0)	697 (52.1)	902 (61.8)	961 (66.4)	452 (48.4)

N =親試験併合（IPAS）の被験者数; AE =有害事象 ; Any EvoMab = 全 evolocumab 群; Any control = 全対照群; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール; SoC =標準療法

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

Any Control には、皮下投与プラセボを投与したかどうかに係らず皮下投与プラセボ群及びエゼチミブ群を含む。
Any EvoMab には、治験薬として何らかの evolocumab を投与した被験者を含む。

[b] 右記の試験を含む: 20110110, 20120138

[c] 右記の試験を含む: 20110110, 20120138

Source: Modified from following tables:

- LDL-C < 25 mg/dL: ISS Table 14-6.3.109 to ISS Table 14-6.3.114
- LDL-C < 40 mg/dL: ISS Table 14-6.3.115 to ISS Table 14-6.3.120
- LDL-C ≥ 40 mg/dL: ISS Table 14-6.3.121 to ISS Table 14-6.3.126

2.7.4.2.1.1.5.3　LDL-C 濃度が 40 mg/dL（1.0 mmol/L）未満となった被験者における安全性：HoFH のグローバル集団

疾患状態と一致して 20110233 及び 20110271 試験の被験者はベースライン時の LDL-C 濃度が非常に高く、そのため LDL-C 濃度が 40 mg/dL（1.0 mmol/L）未満に到達した被験者はわずかしかいなかった。その数が少なかったため、サブグループごとに解析しなかった。しかし、これらの被験者では安全性に関するリスクは認められなかった。

2.7.4.2.1.1.6　医療機器と関連のある安全性

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

日本人患者を対象とした第 III 相親試験（20120122 試験）では、AI/pen を使用した。本試験では、evolocumab 群の 2 例（1.0%）に医療機器と関連のある有害事象が報告されたが、プラセボ群では報告されなかった（20120122 試験の Table 14-6.6.1）。両被験者とも注射部位出血が認められ、グレー

ド1で非重篤であった。日本人患者を対象とした第II相親試験（20110231試験）では、治験薬投与時に医療機器を使用しなかった。

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試験の日本人被験者のみは[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）に、364例の日本人被験者がAI/penによるevolocumabの投与を受け、6例（1.6%）の日本人被験者に医療機器と関連のある有害事象が報告された（表2.7.4-59）。SoC単独群に割り付けられた被験者はプラセボの投与を受けなかったため、6例すべてがevolocumab群であった。1例を除く全例でグレード1の医療機器と関連のある有害事象が報告され、1例（0.3%）にグレード2の医療機器と関連のある有害事象が報告された（注射部位湿疹）（ISS Table 14-6.1.6-J［[redacted]update］）。医療機器と関連のある重篤な有害事象は認められなかった（ISS Table 14-6.1.6-J［[redacted]update］）。Year 1 SoC対照期間中にAMDによる治験薬投与を受けた日本人被験者は58例であり、うち1例で医療機器に関連したグレード2、非重篤な接触性皮膚炎が認められた。

Year 2+ OLE期間中（201110試験の[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）に、203例がAI/penによるevolocumabの投与を受け（ISS Table 14-5.5.408-J）、医療機器と関連のある有害事象は認められなかった（ISS Table 14-6.6.3-J）。Year 2+ OLE期間中にAMDによる治験薬投与を受けた日本人被験者はいなかった。

表2.7.4-59　日本人集団を対象としたYear 1 SoC対照期間におけるAI/penの投与と関連のある有害事象（IECAS）

基本語	EvoMab AI/Pen + SoC (N = 364) n (%)
有害事象発現例	6(1.6)
注射部位内出血	1 (0.3)
注射部位湿疹	1 (0.3)
注射部位出血	1 (0.3)
注射部位疼痛	1 (0.3)
注射部位掻痒感	1 (0.3)
注射部位反応	1 (0.3)
四肢不快感	1 (0.3)

N = Year 1+ SoC対照期間中に登録され、AI/penによる投与を受けた日本人被験者数。 AI/pen = ペン型プレフィルドオートインジェクター; 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 6.6.2-J ([redacted]update)

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

臨床試験のデータから、evolocumab の臨床開発プログラムにおいて評価した 3 つの医療機器はすべて、自宅投与（自己投与）を含む evolocumab の投与において安全に使用できることが示された。

第 III 相親試験（20110114、20110115、20110116 及び 20110117 試験）では AI/pen を使用した。第 III 相親試験を併合した場合、AI/pen による投与後に医療機器と関連のある有害事象が認められた被験者は 3%未満であった。医療機器と関連のある有害事象の全体的な発現率は各投与群間で類似していた（表 2.7.4-60）。いずれの投与群でも、被験者の 1%以上で報告された医療機器と関連のある有害事象はなかった。投与群を問わず被験者の 0.5%以上で報告された医療機器と関連のある有害事象は、注射部位内出血、注射部位紅斑及び注射部位疼痛であった。全試験の注射部位反応について医療機器の使用の有無を明らかにし、2.7.4.2.1.5.2.2 項に示した。医療機器と関連のある有害事象のほとんどがグレード 1 であり、5 例（0.2%）がグレード 2 の有害事象であった（ISS Table 14-6.1.5）。有害事象のほとんどが注射部位反応であった。使用した医療機器を問わず、evolocumab の投与を受けた被験者とプラセボの投与を受けた被験者との間で、有害事象の発現率に明らかな差はなかった。また、医療機器と関連のある重篤な有害事象は認められなかった。

Year 1 SoC 対照期間中に 2234 例が AI/pen による evolocumab の投与を受け、52 例（2.3%）に医療機器と関連のある有害事象が認められた（表 2.7.4-61）。SoC 単独群に割り付けられた被験者はプラセボの投与を受けなかったため、52 例全例が evolocumab 群であった。ほとんどの医療機器と関連のある有害事象は注射部位反応であり、重症度はグレード 1 であった。6 例（0.3%）にグレード 2 以上の医療機器と関連のある有害事象が報告され、1 例（0.1%未満）はグレード 3 の医療機器と関連のある有害事象が認められた（注射部位過敏反応）（ISS Table 14-6.1.6）。医療機器と関連のある重篤な有害事象は認められなかった。（ISS Table 14-6.1.6）。Year 1 SoC 対照期間中に、11 例が AMD により evolocumab の投与を受け、医療機器と関連のある有害事象は報告されなかった（ISS Table 14-6.1.8）。

Year 2+ OLE 期間中に、1225 例が AI/pen による evolocumab の投与を受け、4 例（0.3%）に医療機器と関連のある有害事象が報告された（ISS Table 14-6.6.3）。注射部位紅斑は 3 例（0.2%）で報告され、挫傷、注射部位浮腫、注射部位疼痛及び注射部位そう痒感は各 1 例（0.1%）に認められた。1 例を除く全例にグレード 1 の医療機器と関連のある有害事象が認められ、1 例（0.1%）ではグレード 2 が認められた（注射部位紅斑及び注射部位疼痛）（ISS Table 14-6.1.7）。医療機器と関連のある重篤な有害事象の報告はなかった（ISS Table 14-6.1.7）。Year 2+OLE 期間中に、67 例が AMD による evolocumab の投与を受け、医療機器と関連のある有害事象は報告されなかった（ISS Table 14-6.1.9）。

2 つの第 III 相試験を実施し、自宅で被験者又は介護者が 3 つの異なる医療機器（PFS、AI/pen、AMD）で evolocumab を問題なく投与できるかを評価した。20120348 試験では AI/pen と PFS を比較し、20120356 試験では AI/pen と AMD を比較した。

20120348 試験では、医療機器と関連のある有害事象の報告はなかった。20120356 試験の AMD 群では、1 回 3.5 mL 投与により約 9 分かけて総用量 420 mg の evolocumab を 82 例に投与したところ、非重篤な有害事象として 1 例（1.2%）に 2 件の注射部位反応が発現し、医療機器と関連ありと判断された。AI/pen 群では、1.0 mL ずつ 3 回の投与により総用量 420 mg の evolocumab を 82 例に投与したところ、1 例（1.2%）に 1 件の注射部位血腫、1 例（1.2%）に 1 件の四肢痛が発現し、いずれも非重篤で医療機器と関連ありと判断された。

2 つの第 I 相試験を実施し、PFS、AI/pen 及び AMD の PK 同等性及び安全性を評価した。20120133 試験では AI/pen と PFS を比較し、20110168 試験では AMD と AI/pen を比較した。

20120133 試験では 3 例（3.1%）で 3 件の非重篤な医療機器と関連のある有害事象が報告された。そのうち 2 件は注射部位出血（PFS）、1 件は注射部位疼痛（AI/pen）であった。20110168 試験では、109 例（37.7%）で医療機器と関連のある有害事象が報告され、各群の発現率（AI/pen　39 例［26.9%］、AMD　70 例［48.6%］）は、2 つの医療機器の投与法の違い（AI/pen は 1 mL ずつ分割して 1 分未満の投与間隔で 3 回投与、AMD は 3.5 mL を約 9 分間かけて単回投与）と一致していた。医療機器と関連のある重篤な有害事象は認められなかった。AI/pen 群の有害事象は、AI/pen を使用した過去の evolocumab 試験で報告された事象と類似しており、AMD 群の有害事象は、AMD を使用した過去のプラセボ緩衝液試験で報告された事象と一致していた。

AI/pen と関連のある有害事象の詳細については、20110114、20110115、20110116、20110117、20120348 及び 20120133 試験の各 CSR に示し、AMD による投与と関連のある有害事象の詳細については、20120356 及び 20110168 試験の各 CSR に示した。PFS による投与と関連のある有害事象の詳細については、20120348 及び 20120133 試験の各 CSR に示した。

SC 投与製剤（AI/pen、AMD 又は PFS）及び投与場所（自宅又は医療機関）の観点から論じた第 III 相試験における安全性は、20120348 及び 20120356 試験の CSR に示した。

表 2.7.4-60　第 III 相親試験における医療機器と関連のある有害事象：PHMD のグローバル集団（20110114、20110115、20110116、20110117 試験）（IPAS）

基本語	Placebo SC Q2W AI/Pen (N = 651) n (%)	Placebo SC Q4W AI/Pen (N = 647) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W AI/Pen (N = 921) n (%)	EvoMab 420 mg Q4W AI/Pen (N = 927) n (%)
有害事象発現例	5 (0.8)	17 (2.6)	14 (1.5)	26 (2.8)
注射部位内出血	1 (0.2)	5 (0.8)	0 (0.0)	6 (0.6)
挫傷	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.4)
注射部位紅斑	1 (0.2)	3 (0.5)	1 (0.1)	3 (0.3)
注射部位疼痛	1 (0.2)	3 (0.5)	4 (0.4)	3 (0.3)
注射部位血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.2)
注射部位出血	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)
注射部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.2)
適用部位内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
注射部位分泌物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
注射部位硬結	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
注射部位炎症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
注射部位腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
紅斑性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
注射部位刺激感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)
注射部位蕁麻疹	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
局所反応	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
下肢静止不能症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

N = 親試験併合（IPAS）の被験者数; AI/pen = ペン型プレフィルドオートインジェクター; Placebo =プラセボ群;Q4W = 4 週に 1 回; Q2W = 2 週に 1 回; SC =皮下投与
右記の試験を含む: 20110114, 20110115, 20110116, 20110117
Coded using MedDRA version 17.0.

Source: Modified from ISS Table 14-6.6.1

表 2.7.4-61　Year 1 SoC 対照期間における医療機器と関連のある有害事象：
PHMD のグローバル集団（20110110 及び 20120138 試験）（IECAS）

基本語	EvoMab AI/Pen + SoC (N = 2234) n (%)
有害事象発現例	52 (2.3)
注射部位内出血	16 (0.7)
注射部位紅斑	10 (0.4)
注射部位疼痛	6 (0.3)
注射部位血腫	4 (0.2)
注射部位出血	3 (0.1)
注射部位過敏反応	3 (0.1)
注射部位そう痒感	3 (0.1)
注射部位発疹	2 (0.1)
注射部位反応	2 (0.1)
注射部位腫脹	2 (0.1)
挫傷	1 (0.0)
注射部位硬結	1 (0.0)
注射部位刺激感	1 (0.0)
注射部位浮腫	1 (0.0)
注射部位光線過敏反応	1 (0.0)
医療機器関連損傷	1 (0.0)
四肢不快感	1 (0.0)
筋痙縮	1 (0.0)
四肢痛	1 (0.0)

N =長期比較試験中の SoC 対照期間に登録し、AI/pen を使用した被験者数 (IECAS)。AI/pen = ペン型プレフィルドオートインジェクター; 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 14-6.6.2

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

20110271 試験の開始後に AI/pen が導入されたため、HoFH 試験ではほとんどの治験薬曝露がバイアル及びシリンジによるものであった。

日本人被験者

20110271 試験において、医療機器と関連のある有害事象が報告された日本人 HoFH 被験者は認められなかった（表 2.7.4-37）。

全被験者

20110233 試験の Part A では医療機器（AI/pen）を使用しなかった。14 例に AI/pen を 1 回以上使用した Part B では、プラセボ群の 1 例（[redacted]）に医療機器と関連のある有害事象が報告され、Day 1 に医療機器部位反応（グレード 1）が 1 件発現した。この事象は重篤な有害事象ではなく、処置は行われず、15 日後に回復した（20110233 試験の Listing 16-6.7.1）

20110271 試験では、100 例の HoFH 被験者が 1 回以上 AI/Pen を用いて evolocumab の投与を受け、5 例（5.0%）の HoFH 被験者で医療機器と関連のある有害事象が報告された（20110271 試験の Table 14-6.7.2）。1 例超で報告された事象は注射部位血腫（2 例［2.0%］）のみであり、注射部位内出血、注射部位結節、注射部位反応及び医療機器合併症がそれぞれ 1 例（1.0%）で報告された。これらの事象のうち、重篤、グレード 3 以上の事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

20110233 試験又は 20110271 試験で AI/pen により治験薬の投与を受けた青年被験者 5 例では、医療機器と関連のある有害事象は報告されなかった。

2.7.4.2.1.1.6.4 自己投与の安全性

第 III 相 OLE 試験（20120138 試験）では、医療従事者による投与のほかに、被験者自らが AI/pen により evolocumab を自己投与する選択肢が日本人被験者に与えられた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフ時点で AI/pen を少なくとも 1 回は使用した被験者は、99.6%であり、試験で使用可能になった後で AMD を少なくとも 1 回は使用した被験者は 25.9%であった（20120138 試験 CSR 追補、Table 14-5.2.1）。

有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象について評価した結果に基づき、日本人を対象とした親試験併合の被験者（そのほとんどが医療従事者により evolocumab 投与を受けた）と比較して（ISS Table 14-6.3.2-J、ISS Table 14-6.4.2-J 及び ISS Table 14-6.5.2-J）、20120138 試験の被験者では新たな安全性の問題は確認されなかった（20120138 試験 CSR 追補、Table 14-6.2.1、Table 14-6.2.2、Table 14-6.2.3）。具体的には、20120138 試験中に注射部位湿疹、注射部位紅斑及び注射部位反応が各 1 例（0.5%）で報告され、重篤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。

2.7.4.2.1.1.7 長期投与試験の追加データ

evolocumab 臨床開発プログラムに含まれる試験として、二重盲検プラセボ対照長期投与第 III 相試験 1 試験（20110109 試験）が終了しており、第 II 相又は第 III 相（Year 1）長期投与 OLE 試験各 1 試験（20110110 及び 20120138 試験）並びに、HoFH 及び重症 HeFH を対象とした長期投与第 II/III 相試験 1 試験（20110271 試験）が進行中であり、これらの試験をもとに evolocumab の長期安全性を評価することが可能である。

各長期投与試験が示す安全性プロファイルに加え、evolocumab の長期安全性をより包括的に評価するため、試験データを併合して解析した。20110109 試験のデータを親試験併合の解析対象集団に含め、20110109 試験を終了した被験者は 20120138 試験への登録が適格であるとした。20110110 及び 20120138 試験（20120138 試験の日本人被験者のみ[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点、20120138 試験の日本人被験者（Year 1 対照期間）を除く全試験は[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

時点）の中間データは、継続投与試験の解析の一部として併合した。20110271 試験（重症 FH 被験者を含む）の中間データは併合しなかった。

まとめると、20110109、20110110、20120138 及び 20110271 試験の結果から、各試験で認められた evolocumab の長期安全性プロファイルは、併合解析で認められた長期安全性プロファイルと一致していることが示された。また、親試験で認められた安全性は、evolocumab の長期投与療法により変化することはなかった。使用した医療機器の種類及び医療機器を投与した場所（医療機関又は自宅）に応じて、長期安全性が変化することもなかった。

併合解析の結果は、曝露については 2.7.4.1.2 項、被験者の内訳については 2.7.4.1.2.3 項、人口統計学的データについては 2.7.4.1.3 項、有害事象については 2.7.4.2 項、臨床検査評価については 2.7.4.3 項、バイタルサインについては 2.7.4.4.1 項で論じる。20110110 試験及び 20120138 試験に関しては、日本人被験者における有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象について、それぞれ ISS Table 14-6.7.427-J～ISS Table 14-6.7.438-J、20120138 試験 CSR 追補、Table 14-6.2.1、ISS Table 14-6.600.5-J、ISS Table 14-6.600.6-J、20120138 試験 CSR 追補、Table 14-6.2.2、ISS Table 14-6.600.9-J、ISS Table 14-6.600.10-J 及び 20120138 試験 CSR 追補、Table 14-6.2.3 に示す。グローバル集団における有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象について、それぞれ ISS Table 14-6.7.427、ISS Table 14-6.7.438～ISS Table 14-6.7.440、ISS Table 14-6.600.5～ISS Table 14-6.600.8 及び ISS Table 14-6.600.9～ISS Table 14-6.600.12 に示す。20110109、20110110、20120138 及び 20110271 試験の追加情報を各試験の CSR（5.3 項）に示す。20110110 及び 20120138 試験の CSR のデータカットオフ日は [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20110271 試験の CSR のデータカットオフ日は [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。なお、20120138 試験 CSR 追補は、日本人被験者のみ [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ時点のデータを含めている。

2.7.4.2.1.2　死亡

本申請資料に含まれた第 I 相、第 II 相及び第 III 相試験の被験者 7249 例及び 20140213 試験 18 例のうち、19 例で死亡が認められた（表 2.7.4-62）。第 I 相試験又は HoFH 試験で死亡は認められなかった。報告された 19 例の死亡のうち、4 例は親試験期間中、9 例は Year 1 SoC 対照期間中、4 例は Year 2+ OLE 期間中及び 2 例は試験終了後に発現した（ISS Listing 16-2.7.1）。

試験実施中の死亡の叙述は、各試験の CSR（5.3 項）に示す。

20110110 試験及び 20120138 試験の CSR のデータカットオフ日である [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降に認められた死亡は ISS Appendix 2.9 に示す。試験終了後に起こった 2 例の死亡の叙述を ISS Appendix 2.7 に示す。各被験者の死亡の叙述の一覧を ISS Listing 18-4（[redacted] update）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）。20120138 試験 CSR 追補（日本人被験者のみは [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ時点）には、新たな死亡症例は含まれていない。

表 2.7.4-62　死亡に至った有害事象

被験者 ID	叙述へのリンク	親試験開始時の年齢/性別	参加した試験及び治療群	親試験（Day）	試験期間（Day）	初回投与からの Day	最終投与からの Day	死因（PT）	関連する他の医薬品 関連する他の医学的状態
evolocumab 投与を受けた死に至った症例									
[redacted]	[redacted] of ISS Appendix 2.9	62/M	Parent (20110231): Placebo Extension (20110110): EvoMab+SoC	253	169	253	29	胃癌	ピタバスタチン、ランソプラゾール、ボグリボース、シタグリプチン、グリメピリド、ナテグリニド、ゲンタマイシン、インドメタシン、酪酸及びエチゾラム 脂肪肝、高コレステロール血症、高脂血症、糖尿病、慢性副鼻腔炎、喫煙歴及び胃癌の家族歴
[redacted]	[redacted] of ISS Appendix 2.9	42/F	Parent (20090158): EvoMab 350 mg Q4W Extension (20110110): EvoMab+SoC	893	403	893	11	肺の悪性新生物	エゼチミブ、ロスバスタチン（フルバスタチンに変更された）、メドロキシプロゲステロン、ネビボロール、レルカニジピン、ドキサゾシン、バレニクリン、イブプロフェン及びヒドロクロロチアジド 高コレステロール血症、高血圧、喫煙、膝痛
[redacted]	[redacted] of ISS Appendix 2.9	65/M	Parent (20101155): EvoMab 105 mg Q2W Extension (20110110): EvoMab+SoC	889	399	889	7	心停止	シンバスタチン、ロサルタン、ヒドロクロロチアジド、フィナステリド、トリアムシノロン及びトコフェロール酢酸エステル；（以前は）シルデナフィル及びタダラフィル 高血圧、肥満、脂質異常症、勃起不全、乾癬、アンドロゲン性脱毛症及び喫煙

表 2.7.4-62　死亡に至った有害事象（続き）

Subject 被験者 ID	叙述へのリンク	親試験開始時の年齢/性別	参加した試験及び治療群	親試験（Day）	試験期間（Day）	初回投与からの Day	最終投与からの Day	死因（PT）	該当する他の医薬品 該当する他の医学的状態
evolocumab 投与を受けた死に至った症例									
[redacted]	[redacted] of Study 20110109	60/M	Parent (20110109): EvoMab 420 mg Q4W	131	131	131	47	心不全	アトルバスタチン、デキサメタゾン、ベラパミル、ゾルピデム、オキシコドン、ベタメタゾン、レボセチリジン、アミノフィリン、ベタヒスチン、フェノテロール/イプラトロピウム配合剤、パラセタモール及びトラマドール 高血圧、現喫煙者、喘息、慢性気管支炎、末梢性浮腫、回転性めまい
[redacted]	[redacted] of Study 20110109	67/M	Parent (20110109): EvoMab 420 mg Q4W	13	13	13	13	心筋梗塞	アトルバスタチン、タムスロシン塩酸塩 肥満（体重 101.5 kg 及び身長 176 cm）、若年性冠動脈性心疾患の家族歴
[redacted]	[redacted] of Study 20101155	66/M	Parent (20101155): EvoMab 140 mg Q2W	71	71	71	2	うっ血性心不全	シンバスタチン、アセチルサリチル酸、イソソルビド、メトプロロール、グリセリルトリニトラート、クロピドグレル、ロサルタン、プロカテロール、アミオダロン、ベナゼプリル、カルベジロール、フロセミド、フルチカゾン/サルメテロール、ブプロピオン、イプラトロピウム/アルブテロール/サルブタモール 喘息、慢性閉塞性肺疾患、うつ病、高血圧、狭心症、心筋梗塞、経皮的冠動脈インターベンション、末梢動脈閉塞性疾患、うっ血性心不全（ニューヨーク心臓協会［NYHA］クラス II）、現喫煙者、若年性冠動脈性心疾患の家族歴

表 2.7.4-62　死亡に至った有害事象（続き）

被験者 ID	L 叙述へのリンク	親試験開始時の年齢/性別	参加した試験及び治療群	親試験（Day）	試験期間（Day）	初回投与からの Day	最終投与からの Day	死因（PT）	関連する他の医薬品 関連する他の医学的状態
evolocumab 投与を受けた死に至った症例									
[redacted]	[redacted] of Study 20120138	69/F	Parent (20110115): EvoMab 420 mg Q4W Extension (20120138): EvoMab + SoC	129	49	129	≤49	突然死	ロスバスタチン、パントプラゾール、アムロジピン、シタロプラム、ヒドロクロロチアジド、バルサルタン、カプトプリル及びジヒドロコデイン 代謝症候群、C 反応性蛋白上昇（5.26 mg/L）、高血圧、うつ病
[redacted]	[redacted] of Study 20110110	45/M	Parent (20101155): EvoMab 70 mg Q2W Extension (20110110): EvoMab+SoC	259	158	259	18	心筋梗塞	ロスバスタチン、アセチルサリチル酸、グリセリルトリニトラート、ジルチアゼム、プラスグレル塩酸塩 リポ蛋白 A 増加、冠動脈疾患、高血圧、血管形成、ステント装着、冠動脈瘤攣、冠動脈再狭窄、不安定狭心症、冠動脈バイパス、血管移植、冠動脈疾患の家族歴、元喫煙者
[redacted]	[redacted] of Study 20120138	48 /F	Parent (20110114): placebo SC Q2W + ezetimibe 10 mg PO QD Extension (20120138): EvoMab+SoC	299	196	299	196	心筋梗塞	ヒドロクロロチアジド、ロサルタン、サルブタモール、ベンラファキシン塩酸塩、アリピプラゾール（親試験でのエゼチミブ） リポ蛋白［a］高値（[redacted]年[redacted]月[redacted]日で 219 nmol/L、[redacted]年[redacted]月[redacted]日で 195 nmol/L）、高血圧、うつ病、喫煙

表 2.7.4-62　死亡に至った有害事象（続き）

被験者 ID	叙述へのリンク	親試験開始時の年齢/性別	参加した試験及び治療群	親試験（Day）	試験期間（Day）	初回投与からの Day	最終投与からの Day	死因（PT）	関連する他の医薬品 関連する他の医学的状態
evolocumab 投与を受けた死に至った症例									
[redacted]	[redacted] of Study 20120138	73/M	Parent (20110115): EvoMab 420 mg Q4W + Placebo PO QD Extension (20120138): SoC alone	141	54	141	85	クロストリジウム・ディフィシレ感染	アトルバスタチン、ジクロフェナク、メトプロロール、イソソルビド、ニフェジピン、アセチルサリチル酸 高血圧、アテローム性動脈硬化症、狭心症、心筋梗塞、冠動脈疾患、変形性関節症、肥満
[redacted]	[redacted] of Study 20110110	40/F	Parent (20101155): EvoMab 140 mg Q2W Extension (20110110): SoC alone	397	299	397	327	肺塞栓症	シンバスタチン、エスシタロプラム、リシノプリル 高血圧、高脂血症、肥満、肺高血圧症、貧血、呼吸困難、うつ病、自殺企図、乳房腫瘤摘除
[redacted]	[redacted] of Study 20120138	66/F	Parent (20110109): EvoMab 420 mg Q4W Extension (20120138): SoC alone	500	25	500	165	肺の悪性新生物	アムロジピン、アテノロール、一硝酸イソソルビド、硝酸イソソルビド、パラセタモール、アセチルサリチル酸、カルバマゼピン、アトルバスタチン、エゼチミブ、トラマドール、ロサルタン。 虚血性心疾患、高血圧、慢性閉塞性肺疾患、多量の喫煙

表 2.7.4-62　死亡に至った有害事象（続き）

被験者 ID	叙述へのリンク	親試験開始時の年齢/性別	参加した試験及び治療群	y 親試験（Day）	試験期間（Day）	初回投与からの Day	最終投与からの Day	死因（PT）	関連する他の医薬品 関連する他の医学的状態
evolocumab 投与を受けた死に至った症例									
[redacted]	[redacted] of Study 20110110	65/M	Parent (20101155): EvoMab 280 mg Q4W Extension (20110110): EvoMab+SoC	722	217	722	135	肝内胆管癌	シンバスタチン、デュタステリド、オメプラゾール、タムスロシン 慢性 B 型ウイルス性肝炎キャリアー、消化性潰瘍疾患に対する幽門洞切除／迷走神経切断術、前立腺肥大、前立腺特異性抗原増加
[redacted]	[redacted] of Study 20110110	68/F	Parent (20101155): Placebo SC Q4W Extension (20110110): EvoMab+SoC	755	279	755	34	末梢性虚血	アムロジピン、モメタゾン、シアノコバラミン、フロセミド、塩化カリウム、チアマゾール、エトドラク、ネビボロール、イブプロフェン及びエストラジオール ビタミン B 群欠乏、高血圧、咽頭浮腫、浮腫、現喫煙者、若年性冠動脈性心疾患の家族歴

表 2.7.4-62　死亡に至った有害事象（続き）

被験者 ID	叙述へのリンク	親試験開始時の年齢/性別	参加した試験及び治療群	親試験（Day）	試験期間（Day）	初回投与からの Day	最終投与からの Day	死因（PT）	関連する他の医薬品 関連する他の医学的状態
プラセボ投与又は標準療法を受けた死に至った症例									
[redacted]	[redacted] of ISS Appendix 2.9	75/F	Parent (20110109): Placebo Extension (20120138): SoC alone	763	270	PBO SC = 763	PBO SC = 427	肺炎	アダリムマブ、メトトレキサート、セレコキシブ、アセトアミノフェン/ジフェンヒドラミン、アセチルサリチル酸、アテノロール、アムロジピン/ベナゼプリル、レボチロキシン、トルテロジン及びシアノコバラミン 脂質異常症、高血圧、喫煙、肥満、関節リウマチ、両側の変形性膝関節症、甲状腺機能低下症、徐脈、両側下肢の浮腫及び静脈瘤、不眠症、緊張性膀胱、不定期の頭痛、乾癬、ビタミン B12 欠乏、閉経後及び胃バイパス
[redacted]	[redacted] of Study 20110115	48/M	Parent (20110115): Placebo SC Q2W	32	32	31	17	急性心筋梗塞	ロスバスタチン、アセチルサリチル酸、メトプロロール、ラミプリル 狭心症、冠動脈アテローム性硬化症、高血圧、左室収縮機能、心筋梗塞、経皮的冠動脈インターベンション、喫煙、若年性冠動脈性心疾患の家族歴

表 2.7.4-62　死亡に至った有害事象（続き）

被験者 ID	叙述へのリンク	親試験開始時の年齢/性別	t参加した試験及び治療群	Parent Study Day 親試験（Day）	Period Study Day 試験期間（Day）	Days Since First Dose 初回投与からの Day	Days Since Last Dose 最終投与からの Day	死因（PT）	関連する他の医薬品 関連する他の医学的状態
プラセボ投与又は標準療法を受けた死に至った症例									
[redacted]	[redacted] of Study 20110110	53/M	Parent (20101154): Placebo SC Q2W Extension (20110110): SoC alone	335	221	Placebo SC = 334	Placebo SC = 265	死亡	パラセタモール／コデイン、ペリンドプリル/インダパミド、フルチカゾン、サルブタモール、ブピバカイン、ドクサート、クエチアピン、アムロジピン 高血圧、うつ病、パニック障害、A型肝炎、外科手術、薬物過敏症（サルファ剤及びモルヒネに対する）
試験終了後の死亡									
[redacted]	[redacted] of ISS Appendix 2.7	65/F	Parent (20110115): Placebo SC Q4W + Ezetimibe 10 mg PO QD	99	-	99	Eze = 11 PBO = 43	脳血管発作	エゼチミブ、フェノテロール／イプラトロピウム、アセチルサリチル酸、グリクラジド、エスチン、アミノフィリン、ベクロメタゾン、レボチロキシン、ペリンドプリルアルギニン、メトプロロール（脂質安定期中はアトルバスタチン） 心筋梗塞後の冠動脈疾患状態、2型糖尿病、喫煙、慢性気管支炎、重度の慢性閉塞性肺疾患、重度の閉塞性換気障害、甲状腺機能正常の結節性甲状腺腫、無症候性房室結節リエントリー頻脈

表 2.7.4-62　死亡に至った有害事象（続き）

被験者 ID	叙述へのリンク	親試験開始時の年齢/性別	参加した試験及び治療群	親試験（Day）	試験期間（Day）	初回投与からの Day	最終投与からの Day	死因（PT）	関連する他の医薬品 関連する他の医学的状態
プラセボ投与又は標準療法を受けた死に至った症例									
[redacted]	[redacted] of Study 20110110	53/M	Parent (20101154): Placebo SC Q2W Extension (20110110): SoC alone	335	221	Placebo SC = 334	Placebo SC = 265	死亡	パラセタモール／コデイン、ペリンドプリル/インダパミド、フルチカゾン、サルブタモール、ブピバカイン、ドクサート、クエチアピン、アムロジピン 高血圧、うつ病、パニック障害、A 型肝炎、外科手術、薬物過敏症（サルファ剤及びモルヒネに対する）
試験終了後の死亡									
[redacted]	[redacted] of ISS Appendix 2.7	65/F	Parent (20110115): Placebo SC Q4W + Ezetimibe 10 mg PO QD	99	-	99	Eze = 11 PBO = 43	脳血管発作	エゼチミブ、フェノテロール／イプラトロピウム、アセチルサリチル酸、グリクラジド、エスチン、アミノフィリン、ベクロメタゾン、レボチロキシン、ペリンドプリルアルギニン、メトプロロール（脂質安定期中はアトルバスタチン） 心筋梗塞後の冠動脈疾患状態、2 型糖尿病、喫煙、慢性気管支炎、重度の慢性閉塞性肺疾患、重度の閉塞性換気障害、甲状腺機能正常の結節性甲状腺腫、無症候性房室結節リエントリー頻脈

CSR = 治験総括報告書; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); Eze = エゼチミブ; PBO = プラセボ; PT = 基本語; QD = 1 日に 1 回; Q2W = 2 週に 1 回; Q4W = 4 週に 1 回; SC = 皮下投与
親試験（Day）は親試験の開始日から算出した日数。試験期間（Day）は有害事象発現日から算出した期間。試験期間外に有害事象を発現した被験者は親試験の終了後に有害事象を発現した。

Coded using MedDRA version 17.0.

Source: Modified from ISS Listing 16-2.7.1 and narratives in the individual CSRs and ISS Appendix 2

2.7.4.2.1.2.1 HC（HeFH を含む）の日本人集団における死亡

日本人被験者を対象とした親試験において、死亡の報告は認められなかった（表 2.7.4-30）。Year 1 SoC 対照期間で（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）は、evolocumab + SoC 群の日本人被験者 1 例が死亡した。本被験者は親試験でプラセボの投与を受けていた（表 2.7.4-31）。この死亡例（胃癌、ISS Appendix 2.9 の被験者[redacted]）は喫煙歴及び胃癌の家族歴がある被験者であり、evolocumab と関連なしと判断された（表 2.7.4-62 及び Table 14-6.601.7-J）。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）に死亡した日本人被験者は認められなかった（表 2.7.4-32）。

第 I 相試験（20110121 試験）に登録された日本人被験者では、死亡は認められなかった（表 2.7.4-36）。

2.7.4.2.1.2.2 PHMD のグローバル集団における死亡

親試験併合（表 2.7.4-33 脚注参照）では、evolocumab 140 mg Q2W 群で 1 例（0.08%）、evolocumab 420 mg Q4W 群で 2 例（0.10%）及びプラセボ Q2W 群で 1 例（0.17%）の死亡が認められた（表 2.7.4-33）。Year 1 SoC 対照期間中に、親試験で evolocumab、Year 1 SoC 対照期間に evolocumab + SoC の投与を受けた被験者で 2 例（0.1%）、親試験で evolocumab、Year 1 SoC 対照期間に SoC 単独の投与を受けた被験者で 3 例（0.3%）、親試験で対照薬、Year 1 SoC 対照期間に evolocumab + SoC の投与を受けた被験者で 2 例（0.2%）、親試験で対照薬及び Year 1 SoC 対照期間に SoC 単独の投与を受けた 2 例（0.4%）の死亡が認められた（表 2.7.4-34）。Year 2+ OLE 期間中には、Year 1 SoC 対照期間及び Year 2+ OLE 期間に evolocumab + SoC の投与を受けた被験者で 4 例（0.4%）の死亡が認められた（表 2.7.4-35）。2 件の死亡は試験終了後に起こった。第 I 相試験において死亡は認められなかった（表 2.7.4-36）。

心血管系疾患の判定は進行中であり、[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日現在、死因が胃癌、肺の悪性新生物及び肺炎であった 3 例を除くすべての死亡について評価が行われ、ICEC によって心血管系疾患による死亡又は非心血管系疾患による死亡として評価された。判定された死亡のうち、合計 12 例が心血管系疾患による死亡と評価された。その内訳は、親試験併合のプラセボ Q2W 群で 1 例（0.2%）、エゼチミブ群で 1 例（0.2%）、evolocumab 140 mg Q2W 群で 1 例及び evolocumab 420 mg Q4W 群で 3 例（0.2%）、Year 1 SoC 対照期間の evolocumab + SoC 群で 3 例（0.1%）及び SoC 単独群で 1 例（0.1%）、並びに Year 2+ OLE 期間の 2 例（0.1%）であった（詳細は 2.7.4.2.1.4.2.2 項を参照）。

死因は当該被験者集団で想定される範囲のものであった。69 歳の被験者（20120138 試験の[redacted]）1 件の死亡のみが治験薬と関連ありと判断された。治験担当医師は死因を不明としたが、心筋梗塞が原因と推定した。

2.7.4.2.1.2.3 HoFHのグローバル集団における死亡

20110233試験又は20110271試験において、HoFH被験者に死亡は認められなかった（20110233試験のListing 16-6.10.1［Part A］；20110233試験のTable 14-6.1.1［Part B］；及び20110271試験のTable 14-6.1.1）。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1 HC（HeFHを含む）の日本人集団におけるその他の重篤な有害事象

PHMDのグローバル集団の場合と同様に（2.7.4.2.1.3.2項）、親試験併合、Year 1 SoC対照期間及びYear 2+ OLE期間の日本人集団における重篤な有害事象の発現率は低く、投与群間で同程度であった。

日本人患者を対象とした親試験併合（20110231試験及び20120122試験）では、全evolocumab群のうち5例（1.2%）及び全対照群のうち5例（1.6%）で重篤な有害事象が報告された（ISS Table 14-6.1.2-J；表2.7.4-30の投与群別の詳細に示す）。evolocumab 140 mg Q2W群（0.7%）及び420 mg Q4W群（1.9%）の発現率は、対応するプラセボ群（プラセボQ2W群で1.3%及びプラセボQ4W群で2.0%）と類似していた（表2.7.4-30）。

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）の日本人被験者では、evolocumab + SoC群の27例（7.3 %）及びSoC単独群の18例（9.7%）に重篤な有害事象が報告された（表2.7.4-31）。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）の日本人被験者では、3例（1.5%）に重篤な有害事象が認められた（表2.7.4-32）。前述のように、治験薬の曝露量が異なることから、各期間における有害事象の発現率を直接比較することはできない。

日本人被験者を対象とした親試験併合における基本語別の重篤な有害事象を表2.7.4-63に示す。重篤な有害事象は、それぞれ1例のみで認められた。これらの重篤な有害事象は、いずれも治験薬と関連なしと判断された（表2.7.4-30）。これらの事象に加え、20120122試験のプラセボ群の1例に最終来院日より後に2件の重篤な有害事象（胆嚢炎及び小腸壊疽）が認められ、そのうち小腸壊疽は治験薬と関連ありと判断された（20120122試験の12.4項）。

Year 1 SoC対照期間の日本人被験者における基本語別の重篤な有害事象を、発現率の高い順に表2.7.4-64に示す。各投与群の2例以上の被験者で報告された重篤な有害事象は虫垂炎及び不安定狭心症であり、これらはevolocumab + SoC群の2例（0.5%）で報告された。これらの重篤な有害事象は、いずれも治験薬と関連なしと判断された（表2.7.4-31）。

Year 2+ OLE期間の日本人被験者における基本語別の重篤な有害事象を、表2.7.4-65に示す。重篤な有害事象は各1例（0.5%）で報告され、それらの事象には痔瘻、体位性めまい及び尿路感染が含まれた。体位性めまいは治験薬と関連ありと判断された（表2.7.4-32）。本事象は63歳の男性被験

者（[redacted]）に生じたもので、狭心症、高血圧、浮動性めまい、C型肝炎感染及び不眠症の既往があり、併用薬として一硝酸イソソルビド、アゼルニジピン、アトルバスタチン等の投与を受けていた。親試験の開始から約643日後に、本被験者にはグレード2の頭位性浮動性めまいが認められ、そのために入院した。コンピュータ断層撮影法及び磁気共鳴画像装置MRIスキャンによる頭部の検査結果はいずれも陰性であった。自宅で測定した本被験者の収縮期血圧は170 mmHgであり、これが本事象の一因と考えられ、1日以内に回復した。evolocumabの用量変更は不要で、データカットオフ日現在でも本被験者は試験を継続中であった。

親試験、Year 1 SoC対照期間及びYear 2+ OLE期間に観察された重篤な有害事象について、それぞれISS Table 14-6.4.1-J、ISS Table 14-6.4.5-J（[redacted] update）及びISS Table 14-6.4.6-Jに器官別大分類及び基本語別に示す。投与群を問わず1%以上の日本人被験者で報告された重篤な有害事象をそれぞれISS Table 14-6.2.7-J、ISS Table 14-6.2.11-J（[redacted] update）及びISS Table 14-6.2.12-Jに示す。

表 2.7.4-63　日本人集団を対象とした親試験併合における重篤な有害事象（IPAS）

	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	2 (1.3)	3 (2.0)	1 (1.0)	1 (0.7)	3 (1.9)
動脈硬化症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
盲腸のカルチノイド腫瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
細菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
前立腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
脳幹梗塞	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮内膜癌	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
てんかん	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肩回旋筋腱板症候群	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

右記の試験を含む: 20110231, 20120122
N＝日本人被験者を対象とした親試験併合(IPAS)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 14-6.4.1-J

表 2.7.4-64　Year 1 SoC 対照期間の日本人集団における重篤な有害事象（IECAS）

	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	11 (13.4)	13 (8.6)	7 (6.7)	14 (6.4)	18 (9.7)	27 (7.3)
不安定狭心症	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
虫垂炎	0 (0.0)	2 (1.3)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.5)
狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)
白内障	1 (1.2)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
大腸ポリープ	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)
変形性関節症	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)
急性心筋梗塞	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
尿管結石	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
尿路結石	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮質白内障	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
虚血性大腸炎	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
挫傷	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
冠動脈閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
感音性難聴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

表 2.7.4-64　Year 1 SoC 対照期間の日本人集団における重篤な有害事象（IECAS）（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 (%)
心電図 ST 部分異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
てんかん	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃癌	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
変色便	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
肺の悪性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
リンパ腫	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
口腔乳頭腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
恥骨骨折	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
肩甲骨骨折	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
突発難聴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
腱断裂	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
頚部膿瘍	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
大腸腺腫性ポリポーシス	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
動脈解離	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
大腿骨頚部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
肝機能異常	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
単径ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
ラクナ梗塞	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
脂肪腫	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
肺腺癌	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)

表 2.7.4-64　Year 1 SoC 対照期間の日本人集団における重篤な有害事象（IECAS）（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 (%)
腹膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
急性腎盂腎炎	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
くも膜下出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
硬膜下血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
尺骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
子宮脱	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)

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
N = Year 1+ OLE 対照期間に登録された日本人被験者数（IECAS）; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); SoC =標準療法
Coded using MedDRA version 17.1.
Source: Modified from ISS Table 14-6.4.5-J ([redacted] update)

表 2.7.4-65　Year 2+ OLE 期間の日本人集団における重篤な有害事象（IEAAS）

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 (N = 203) n (%)
有害事象発現例	0 (0.0)	3 (2.2)	3 (1.5)
痔瘻	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)
体位性めまい	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)
尿路感染	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)

右記の試験を含む: 20110110.
N = Year 2+ OLE 期間に登録された日本人被験者数（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 14-6.4.6-J

治療対象／デザイン別、LDL-C サブグループ別及び人口統計学的データ別に、日本人被験者における重篤な有害事象を解析した。解析結果はサブグループ間でおおむね一致していたが、一部のサブグループでは被験者数が少ないため、結果の比較には制限がある（詳細については、それぞれ 2.7.4.2.1.1.4.1 項、2.7.4.2.1.1.5.1 項及び 2.7.4.5.1.1.1 項を参照）。

第 I 相試験である 20110121 試験（表 2.7.4-36）に登録された日本人被験者において、重篤な有害事象は認められなかった。

全試験における各被験者の重篤な有害事象の叙述の一覧を ISS Listing 18-4（[redacted] update）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）。

2.7.4.2.1.3.2　PHMD のグローバル集団におけるその他の重篤な有害事象

親試験併合、Year 1 SoC 対照期間及び Year 2+ OLE 期間において、重篤な有害事象の発現率は低く、投与群間で類似していた。

親試験併合（表 2.7.4-65 の脚注参照）では、全 evolocumab 群のうち 110 例（2.8%）及び全対照群のうち 43 例（2.1%）で重篤な有害事象が報告された（ISS Table 14-6.1.2；投与群間の詳細については表 2.7.4-33）。evolocumab 140 mg Q2W 群（2.9%）及び 420 mg Q4W 群（3.0%）の発現率は、対応するプラセボ群（プラセボ Q2W 群で 2.0%及びプラセボ Q4W 群で 2.6%）と類似していた。（表 2.7.4-33）

Year 1 SoC 対照期間（20110110 試験及び 20120138 試験）において、evolocumab + SoC 群の 197 例（6.6%）及び SoC 単独群の 100 例（6.7%）に重篤な有害事象が報告された（表 2.7.4-34）。Year 2+ OLE 期間（20110110 試験及び 20120138 試験）では、109 例（6.5%）に重篤な有害事象が

報告された（表 2.7.4-35）。前述のように、治験薬の曝露量が異なることから、各期間の有害事象の発現率を直接比較することはできない。

親試験併合の実施中に発現した基本語別の重篤な有害事象を表 2.7.4-66 に示す。全 evolocumab 群で最も多く認められた重篤な有害事象は、心筋梗塞（全 evolocumab 群で 0.1%及び全対照群で 0%）、狭心症（両群で 0.1%）及び肺炎（0.1%及び 0%）であった（ISS Table 14-6.9.402）。全 evolocumab 群のうち 10 例（0.3%）及び全対照群のうち 4 例（0.2%）に発現した重篤な有害事象は、治験薬と関連ありと判断された（ISS Table 14-6.601.6）。全 evolocumab 群のうち 2 例（0.1%）で報告された肝酵素上昇を除き、これらの事象は各 1 例で報告された。

Year 1 SoC 対照期間中に発現した基本語別の重篤な有害事象を表 2.7.4-67 に示す。evolocumab + SoC 群で最も多く認められた重篤な有害事象は変形性関節症（evolocumab + SoC 群 0.3%及び SoC 単独群 0.1%）、狭心症（0.2%及び 0.1%）及び胸痛（0.2%及び 0.2%）であった。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は、evolocumab + SoC 群の 7 例（0.2%）で報告され、SoC 単独群では認められなかった（ISS Table 14-6.601.7）。これらの事象は各 1 例で認められた。これらのうち、死亡に至った有害事象は 1 例（突然死）であった。本事象については 2.7.4.2.1.2.2 項で考察する。顕著な例として、59 歳の男性被験者（[redacted]）で非致死性である治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象（間質性肺疾患）が報告された。本被験者の既往歴として、間質性肺線維症、冠動脈疾患、高血圧、2 型糖尿病及び喫煙歴が認められた。evolocumab 420 mg Q4W + SoC の開始から 7 週間後に、労作性呼吸困難が生じた（親試験でプラセボ投与を受けていた）。聴診では微細な断続性ラ音が認められ、胸部のコンピュータ断層撮影によって間質性肺線維症が示された。本所見は試験登録前（重篤な有害事象の発現の約 3 年前）の本被験者の所見と一致していた。この時点では、evolocumab の投与を継続していた。約 2 カ月後、ビデオ補助下胸腔鏡手術（VATS）による肺生検によって、間質性肺線維症（通常型間質性肺炎）が示された。併用薬にはレルカニジピン、ネビボロール、リセドロネート及びリシノプリルが含まれた。本事象は治験薬と関連ありと判断され、evolocumab の投与は中止された。本事象に対する処置は行われず、[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日現在も本事象は持続していた。

Year 2+ OLE 期間中に発現した基本語別の重篤な有害事象を表 2.7.4-68 に示す。最も多く認められた重篤な有害事象は、非心臓性胸痛（0.2%）及び肺炎（0.2%）であった。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は体位性めまい 1 例（0.1%）であった（ISS Table 14-6.601.8）。本症例については 2.7.4.2.1.3.1 項で考察する。

親試験併合、Year 1 SoC 対照期間及び Year 2+ OLE 期間について、重篤な有害事象をそれぞれ ISS Table 14-6.4.1、ISS Table 14-6.4.5 及び ISS Table 14-6.4.6 に器官別大分類別及び基本語別に示す。いずれの投与群でも、被験者の 1%以上で報告された重篤な有害事象はなかった（それぞれ ISS Table 14-6.2.7、ISS Table 14-6.2.11 及び ISS Table 14-6.2.12）。

表 2.7.4-66　PHMD のグローバル集団における親試験併合の期間中にいずれかの投与群で 2 例以上の被験者に認められた重篤な有害事象（IPAS）

	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	12 (2.0)	24 (2.6)	7 (1.3)	15 (2.1)	36 (2.9)	59 (3.0)	0 (0.0)
狭心症	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.2)	0 (0.0)
不安定狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
虫垂炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)
心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.1)	0 (0.0)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
急性膵炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)
肺塞栓症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
心室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
頭位性回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
急性心筋梗塞	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
肝酵素上昇	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
一過性脳虚血発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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

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 14-6.9.401

表 2.7.4-67　PHMD のグローバル集団において Year 1 SoC 対照期間中にいずれかの投与群で 2 例以上の被験者に認められた重篤な有害事象（IECAS）

	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	31 (6.2)	62 (6.2)	69 (7.0)	135 (6.8)	100 (6.7)	197 (6.6)
変形性関節症	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	9 (0.5)	2 (0.1)	10 (0.3)
狭心症	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)	5 (0.3)	2 (0.1)	7 (0.2)
胸痛	2 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)	6 (0.3)	3 (0.2)	7 (0.2)
不安定狭心症	1 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.6)	5 (0.3)	7 (0.5)	5 (0.2)
虫垂炎	1 (0.2)	3 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.1)	5 (0.2)
冠動脈疾患	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.2)	2 (0.1)	5 (0.2)
心筋梗塞	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)	4 (0.2)	3 (0.2)	5 (0.2)
非心臓性胸痛	2 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.2)	3 (0.2)	5 (0.2)
急性心筋梗塞	2 (0.4)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)	4 (0.1)
腎結石症	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
腹痛	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
頚動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.1)
肺炎	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	2 (0.1)	3 (0.1)
前立腺癌	0 (0.0)	3 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	3 (0.1)
失神	0 (0.0)	3 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	3 (0.1)
進行性高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
節足動物刺傷アレルギー	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
大動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)

表 2.7.4-67　PHMD のグローバル集団において Year 1 SoC 対照期間中にいずれかの投与群で 2 例以上の被験者に認められた重篤な有害事象（IECAS）（続き）

	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 (%)
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)
尿管結石	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
脳血管発作	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
胸部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
胆石症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
造影剤アレルギー	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
痙攣	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
冠動脈狭窄	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
膀胱炎	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)
腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
乳管内増殖性病変	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
下肢骨折	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
腰椎骨折	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
肺の悪性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
半月板損傷	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
胸膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
失神寸前の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
肺塞栓症	3 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.1)	5 (0.3)	2 (0.1)

表 2.7.4-67　PHMD のグローバル集団において Year 1 SoC 対照期間中にいずれかの投与群で 2 例以上の被験者に認められた重篤な有害事象（IECAS）（続き）

	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 (%)
腎盂腎炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
変形性脊椎症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
腱断裂	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
一過性脳虚血発作	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.2)	2 (0.1)
尿失禁	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
尿路性敗血症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
心室性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
頭位性回転性めまい	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
呼吸困難	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.0)
低ナトリウム血症	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.0)
心房粗動	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
乳癌	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
憩室炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)

N = 長期比較試験中の Year 1 + SoC 対照期間に登録された被験者数 (IECAS); EvoMab = Evolocumab (AMG 145); 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 14-6.9.405

表 2.7.4-68　PHMD のグローバル集団で Year 2+ OLE 期間中に 2 例以上に認められた重篤な有害事象（IEAAS）

	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	26 (4.5)	83 (7.6)	109 (6.5)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	4 (0.4)	4 (0.2)
肺炎	1 (0.2)	3 (0.3)	4 (0.2)
狭心症	0 (0.0)	3 (0.3)	3 (0.2)
不安定狭心症	0 (0.0)	3 (0.3)	3 (0.2)
心不全	1 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.2)
胸痛	1 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.2)
心筋梗塞	0 (0.0)	3 (0.3)	3 (0.2)
腎結石症	1 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.2)
変形性関節症	1 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.2)
肋骨骨折	2 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.2)
一過性脳虚血発作	0 (0.0)	3 (0.3)	3 (0.2)
腹痛	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.1)
虫垂炎	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.1)
Ｂ細胞性リンパ腫	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
乳癌	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.1)
感染性滑液包炎	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.1)
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.1)
冠動脈疾患	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.1)
憩室炎	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
浮動性めまい	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.1)
呼吸困難	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.1)
鼡径ヘルニア	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.1)
リンパ節転移	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.1)
前立腺癌	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.1)
腎盂腎炎	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.1)
失神	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.1)
尿路感染	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.1)
手首関節骨折	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)

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

Source: Modified from ISS Table 14-6.9.406

治療対象／デザイン別、LDL-C サブグループ別及び人口統計学的データ別に、重篤な有害事象の解析をした。これらの解析結果はサブグループ間でおおむね一致していた（詳細は、それぞれ 2.7.4.2.1.1.4.2 項、2.7.4.2.1.1.5.2 項及び 2.7.4.5.1.2.1 項を参照）。

第 I 相試験で報告された重篤な有害事象の発現率については、表 2.7.4-36 に示す。各被験者の重篤な有害事象の叙述の一覧を ISS Listing 18-4（[redacted] update）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、20140213 試験の叙述は含まれていない）。

2.7.4.2.1.3.3 HoFH のグローバル集団におけるその他の重篤な有害事象

日本人被験者

20110271 試験の期間中、日本人 HoFH 被験者（[redacted]）1 例（14.3%）に、重篤な有害事象（心筋虚血）が認められた（表 2.7.4-37、ISS Listing 18-4［[redacted] update］、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）。試験開始から約 8 カ月後及び前回の evolocumab 420 mg 投与から約 2 カ月後、不安定狭心症の既往を有する 61 歳の男性にグレード 3 の心筋虚血が認められた。本被験者は心筋虚血のため入院し、経皮的冠動脈インターベンションが行われステントが装着された。心筋虚血は 4 日以内に回復した。この有害事象は、重篤で evolocumab と関連ありと判断された。被験者は[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日時点で治験に参加継続していた。

全被験者

20110233 試験の Part A 及び Part B において重篤な有害事象は認められなかった（20110233 試験の一覧 16-6.10.1［Part A］、20110233 試験の Table 14-6.3.1［Part B］及び 20110233 試験の Table 14-6.3.2［Part B］）。

20110271 試験の HoFH 中間解析対象集団に発現した基本語別の重篤な有害事象を表 2.7.4-69 に示す。10 例（10.0%）の HoFH 被験者に重篤な有害事象が認められた。この 10 例中 6 例は 20110233 親試験から移行した被験者であった。複数の被験者に発現した重篤な有害事象は認められなかった。

各被験者の重篤な有害事象の叙述の一覧を ISS Listing 18-4（[redacted] update）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）。

表 2.7.4-69　重篤な有害事象 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	2 (25.0)	3 (10.0)	1 (6.3)	4 (11.8)	0 (0.0)	4 (8.7)	10 (10.0)
狭心症	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
大動脈狭窄	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
大動脈弁疾患	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
動静脈瘻血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.0)
頚動脈閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.0)
胸痛	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
冠動脈疾患	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
冠動脈閉塞	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
血尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.0)
心筋虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.0)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)

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 14-6.3.4 of Study 20110271

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.4.1.1　HC（HeFH を含む）の日本人集団における治験薬の投与中止に至った有害事象

PHMD のグローバル集団と同様に（2.7.4.2.1.4.1.2 項）、日本人集団における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は低く、投与中止に一定の傾向（有害事象、人口統計学的項目及び投与群を含む）は認められなかった。

日本人患者を対象とした親試験併合（20110231 試験及び 20120122 試験）では、全 evolocumab 群のうち 4 例（1.0%）及び全対照群のうち 1 例（0.3%）で治験薬の投与中止に至った有害事象が報告された（ISS Table 14-6.1.2-J；表 2.7.4-30 の各投与群の詳細に示す）。evolocumab 140 mg Q2W 群 1 例（0.7%）及び 420 mg Q4W 群 2 例（1.3%）で報告された（表 2.7.4-30）。ほとんどの被験者が継続投与試験に移行した（2.7.4.1.2.3.1 項）。evolocumab 420 mg Q4W 群の 1 例（0.6%）（被験者 [redacted]、盲腸のカルチノイド腫瘍）及びプラセボ Q2W 群の 1 例（0.7%）（被験者 [redacted]、脳幹梗塞）において、治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象が報告された（表 2.7.4-30）。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有害事象（倦怠感、肝機能異常、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び筋肉痛、各 1 例［0.2%］に発現）のため治験薬の投与を中止したが、全対照群では治験薬と関連ありと判断された有害事象による中止例はなかった（ISS Table 14-6.601.10-J）。治験薬と関連ありと判断された事象はいずれも非重篤と報告された（表 2.7.4-30）。

Year 1 SoC 対照期間 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の日本人被験者では、evolocumab + SoC 群の 3 例（0.8 %）に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた（表 2.7.4-31）。SoC 単独群の被験者には治験薬が投与されなかった。被験者 [redacted] に生じた胃癌（ISS Appendix 2.9）及び被験者 [redacted] に生じた肺の悪性新生物の事象は、いずれも重篤と判断されたが、治験薬と関連なしと判断された。もう 1 例の有害事象は、非重篤なそう痒性皮疹であり、治験薬と関連ありと判断された（20120138 試験 CSR 追補、Listing16-6.3.1）。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）の日本人被験者では、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（表 2.7.4-32）。

日本人患者を対象とした親試験併合及び Year 1 SoC 対照期間の日本人被験者について、治験薬の投与中止に至った有害事象をそれぞれ ISS Table 14-6.5.1-J 及び ISS Table 14-6.5.5-J（[redacted] update）に器官別大分類及び基本語別に示す。いずれの有害事象も、各投与群で 2 例以上に認められた事象はなかった。

日本人集団について、治療対象／デザイン（すなわち併用した脂質低下療法）別及び人口統計学的データ別（年齢及び性別）に、治験薬の投与中止に至った有害事象を解析した。ただし、同様の

有害事象の発現率は非常に低く、サブグループ間で意味のある比較はできない（詳細についてはそれぞれ 2.7.4.2.1.1.4.1 項及び 2.7.4.5.1.1.1.1 項を参照）。

すべての試験における各被験者の治験薬の投与中止に至った有害事象の叙述の一覧を ISS Listing 18-4（[redacted] update）（[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフ時点、20120138 試験の日本人被験者のみは[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）に示す。ISS Table 14-6.15.401-J（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）には、日本人を対象とした親試験で投与群を問わず 1%以上の被験者で報告された有害事象について、有害事象の回復状況及び有害事象による治験薬の投与中止後の被験者の内訳が示されている。Year 1 SoC 対照期間又は Year 2+ OLE 期間の日本人被験者については、この基準を満たす有害事象は認められなかった（ISS Table 14-6.15.403-J 及び ISS Table 14-6.15.404-J）。

2.7.4.2.1.4.1.2 PHMD のグローバル集団における治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の頻度は低く、投与中止に一定の傾向（有害事象、人口統計学的項目及び投与群を含む）は認められなかった。

親試験併合、Year 1 SoC 対照期間及び Year 2+ OLE 期間において、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は低く、投与群間で類似していた。

親試験併合では、全 evolocumab 群のうち 75 例（1.9%）及び全対照群のうち 48 例（2.3%）で治験薬の投与中止に至った有害事象が報告された（ISS Table 14-6.1.2；投与群間の詳細については表 2.7.4-33 を参照）。evolocumab 140 mg Q2W 群（2.3%）及び 420 mg Q4W 群（2.1%）の発現率は類似していた（表 2.7.4-33）。ほとんどの被験者が継続投与試験に移行した。全 evolocumab 群のうち 30 例（0.8%）及び全対照群のうち 16 例（0.8%）に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、治験薬と関連ありと判断された（ISS Table 14-6.601.10）。

Year 1 SoC 対照期間において、evolocumab + SoC 群の 68 例（2.3%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。SoC 単独群の被験者は治験薬の投与を受けなかったが、2 例（0.1%）で有害事象による投与中止が報告された（表 2.7.4-34 及び ISS Table 14-6.5.5）。治験薬と関連ありと判断された治験薬の投与中止に至った有害事象は、evolocumab + SoC 群の 39 例（1.3%）で報告され、SoC 単独群では報告されなかった（ISS Table 14-6.601.11）。

Year 2+ OLE 期間では、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（表 2.7.4-35）。これらの事象のうち 6 例（0.4%）は、これらの事象は治験薬と関連ありと判断された（ISS Table 14-6.601.12）。

親試験併合、Year 1 SoC 対照期間及び Year 2+ OLE 期間について、治験薬の投与中止に至った有害事象をそれぞれ ISS Table 14-6.5.1、ISS Table 14-6.5.5 及び ISS Table 14-6.5.6 に器官別大分類別及び基本語別に示す。親試験併合では、全 evolocumab 群又は全対照群で 0.2%以上の被験者に発現し

た治験薬の投与中止に至った有害事象（それぞれ全 evolocumab 群及び全対照群）は筋肉痛（0.3%及び 0.5%）、悪心（0.2%及び 0.1%）及び浮動性めまい（0%及び 0.2%）であった（ISS Table 14-6.5.2）。Year 1 SoC 対照期間において、evolocumab + SoC 群の被験者の 0.2%以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は筋肉痛（0.3%）のみであった（ISS Table 14-6.5.5）。Year 2+ OLE 期間では、全体で被験者の 0.2%以上に発現した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（ISS Table 14-6.5.6）。

治療対象／デザイン別及び人口統計学的データ別に、治験薬の投与中止に至った有害事象の解析をした。これらの解析結果はサブグループ間でおおむね一致していた（詳細は、それぞれ 2.7.4.2.1.1.4.2 項及び 2.7.4.5.1.2.1 項を参照）。

各被験者の治験薬の投与中止に至った有害事象の叙述の一覧を ISS Listing 18-4（[redacted] update）（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）に示す。親試験、継続投与試験の Year 1 SoC 対照期間及び Year 2 + OLE 期間について、被験者の 1%以上で報告された有害事象の治験薬投与中止後の回復状況及び被験者の試験の内訳を、それぞれ ISS Table 14-6.15.401、ISS Table 14-6.15.403 及び ISS Table 14-6.15.404 に示す。

2.7.4.2.1.4.1.3 HoFH のグローバル集団において治験薬の投与中止に至った有害事象

日本人被験者

20110271 試験において日本人 HoFH 被験者で、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（表 2.7.4-37）。

全被験者

20110233 試験の Part A 及び Part B において、有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（20110233 試験 Listing 16-6.10.1［Part A］、20110233 試験の Table 14-6.5.1［Part B］）。ほとんどの被験者が 20110271 試験に移行した。

20110271 試験では、グレード 3 の発疹の有害事象により 1 例（1.0%）の HoFH 被験者（[redacted]）が治験薬の投与を中止した（表 2.7.4-39、20110271 試験の 12.3 項）。発疹は evolocumab の投与中止後に回復した。発疹と evolocumab 投与に時間的関連性があったことから、治験担当医師は evolocumab との因果関係に合理的な可能性があると判断した。

各被験者の治験薬の投与中止に至った有害事象の叙述の一覧を ISS Listing 18-4（[redacted] update）（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）に示す。

2.7.4.2.1.4.2 心血管系事象と評価された事象及び冠動脈以外の血行再建

判定中に判定者間で不一致はなく、2.7.4.1.1.2.4 項に示したように、ICEC 議長が最終的な判定結果を判断しなければならないような状況もなかった。本非盲検継続投与試験で報告された事象につ

いて、心血管系事象の可能性の評価は進行中である。本項では[redacted]年[redacted]月[redacted]日のカットオフ日（20120138 試験の日本人被験者のみは[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）以前に判定が完了した事象を要約する。したがって、本文書のほかの項に要約されている、長期継続投与試験で認められた一部の有害事象は、有害事象の報告と判定完了までに間があったことから、これらの解析には含めていない。

2.7.4.2.1.4.2.1 HC（HeFH を含む）の日本人集団における判定を行った心血管系事象及び冠動脈以外の血行再建

ISS Table 14-8.1.405-J、ISS Table 14-8.1.407-J 及び ISS Table 14-8.1.408-J には、それぞれ日本人を対象とした親試験併合、Year 1 SoC 対照期間及び Year 2 + OLE 期間について、判定に供した潜在的な評価項目及び判定された事象の発現件数の要約を示す。

全体として、日本人集団における心血管系事象の発現件数は少なかった。この親試験併合（20110231 試験及び 20120122 試験）では、心血管系事象と評価された事象は、全 evolocumab 群では認められなかったが、全対照群のうち 3 例（1.0%）に認められた（表 2.7.4-70）。対照群において心血管系事象と評価された事象は、冠動脈血行再建（2 例［0.7%］）及び非致死性虚血性脳卒中（1 例［0.3%］）であった。

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、心血管系事象と評価された事象を発現した日本人被験者の割合は evolocumab + SoC 群（5 例［1.4 %］）と SoC 単独群（4 例［2.2 %］）で同程度であった（表 2.7.4-70）。非致死的心筋梗塞は evolocumab + SoC 群 1 例（0.3%）及び SoC 単独群 1 例（0.5%）で報告された。SoC 単独群では 1 例（0.5%）が不安定狭心症のために入院し、2 例（1.1%）に非致死的脳卒中が発現した（1 例は虚血性、1 例は出血性）。evolocumab + SoC 群でこれらの事象が発現した被験者はいなかった。evolocumab + SoC 群の 1 例（0.3%）が心不全のために入院した。その他に心血管系疾患と評価された事象は、冠動脈血行再建であった。データカットオフ日である[redacted]月[redacted]日までに判定が完了しなかった 1 例（胃癌）は、表 2.7.4-70 には含めていない。当該事象の考察は 2.7.4.2.1.2.1 項に示す。

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、心血管系事象と評価された事象が発現した日本人被験者はいなかった（表 2.7.4-70）。

表 2.7.4-70　日本人集団における心血管系事象と評価された有害事象及び冠動脈以外の血行再建

	親試験併合 [a]（プラセボ対照試験及び実薬対照試験）		Year 1 SoC 対照期間 [b]（OSLER 1 及び OSLER2 の Year 1）		Year 2+OLE 期間 [c]（OSLER1 の Year 2+）
	全対照群 (N=304) n (%)	全 EvoMab 群 (N=407) n (%)	SoC 群 (N=186) n (%)	EvoMab + SoC 群 (N=370) n (%)	EvoMab + SoC 群 (N=203) n (%)
有害事象（心血管系事象）の発現数	3 (1.0)	0 (0.0)	4(2.2)	5(1.4)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心血管系	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非心血管系	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
未確定	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋梗塞（致死的及び非致死的）	0 (0.0)	0 (0.0)	1(0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)
致死的	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非致死的	0 (0.0)	0 (0.0)	1(0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)
不安定狭心症のための入院	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
冠動脈血行再建	2 (0.7)	0 (0.0)	2(1.1)	4(1.1)	0 (0.0)
PCI	2 (0.7)	0 (0.0)	2(1.1)	4(1.1)	0 (0.0)
外科的	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-70　日本人集団における心血管系事象と評価された有害事象及び冠動脈以外の血行再建（続き）

	親試験併合 [a]（プラセボ対照試験及び実薬対照試験）		Year 1 SoC 対照期間 [b]（OSLER 1 及び OSLER2 の Year 1）		Year 2+OLE 期間 [c]（OSLER1 の Year 2+）
	全対照群 (N=304) n (%)	全 EvoMab 群 (N=407) n (%)	SoC 群 (N=186) n (%)	EvoMab + SoC 群 (N=370) n (%)	EvoMab + SoC 群 (N=203) n (%)
脳血管系事象	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
一過性脳虚血発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳卒中（致死的及び非致死的）	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
致死的	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虚血性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性転換を伴う虚血性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性脳卒中	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
種別未確定	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非致死的	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
虚血性	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性転換を伴う虚血性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性脳卒中	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
種別未確定	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心不全事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
心不全のための入院	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
心不全のために緊急来院	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-70　日本人集団における心血管系事象と評価された有害事象及び冠動脈以外の血行再建（続き）

	親試験併合 [a]（プラセボ対照試験及び実薬対照試験）		Year 1 SoC 対照期間 [b]（OSLER 1 及び OSLER2 の Year 1）		Year 2+OLE 期間 [c]（OSLER1 の Year 2+）
	全対照群 (N=304) n (%)	全 EvoMab 群 (N=407) n (%)	SoC 群 (N=186) n (%)	EvoMab + SoC 群 (N=370) n (%)	EvoMab + SoC 群 (N=203) n (%)
冠動脈以外の血行再建	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
経皮的	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外科的	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = 日本で無作為化された、親試験の併合解析対象集団(IPAS)、長期比較試験中の SoC 対照期間の併合解析対象集団(IECAS)、または IECAS 以降の IP 投与期間の併合解析対象集団(IEAAS)に含まれる被験者数; EvoMab = evolocumab (AMG 145); OLE = 非盲検継続; SoC = 標準療法

[a] 右記の試験を含む：20110231、20120122

Contorol（対照群）にプラセボ群として、同一の被験者が含まれる。EvoMab にはすべての EvoMab 群が含まれる。

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で、脂質測定値が存在する症例は心血管事象を判定した集団に含まれる。

[b] 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）

[c] 右記の試験を含む：20110110

Source: Modified from *ISS Table 14-8.1.2-J, ISS Table 14-8.1.3-J ([redacted] update), ISS Table 14-8.1.4-J, ISS Table 14-8.1.402-J, ISS Table 14-8.1.403-J ([redacted] update), and ISS Table 14-8.1.404-J*

2.7.4.2.1.4.2.2 PHMD のグローバル集団試験における判定を行った心血管系事象及び冠動脈以外の血行再建

ISS Table 14-8.1.405、ISS Table 14-8.1.407 及び ISS Table 14-8.1.408 には、それぞれ親試験併合、Year 1 SoC 対照期間及び Year 2+ OLE 期間について、判定に供した潜在的な評価項目及び心血管系疾患と評価された事象の発現件数の要約を示す。

全体として、心血管系事象の発現件数は少なかった。親試験併合（表 2.7.4-70 の脚注参照）では、心血管系事象と評価された被験者の割合が全 evolocumab 群（25 例、0.6%）と全対照群（9 例、0.4%）で同程度であった（表 2.7.4-71）。evolocumab 140 mg Q2W（0.8%）群（プラセボ Q2W 群で 0.7%）と 420 mg Q4W（0.6%）群（プラセボ Q4W 群で 0.3%）間及び関連するプラセボ群間で発現率は類似していた（ISS Table 14-8.1.1）。6 例の死亡（全 evolocumab 群のうち 4 例［0.1%］及び全対照群のうち 2 例［0.1%］）について心血管系事象と評価され（ISS Table 14-8.1.2）（これらの死亡の簡潔な説明は表 2.7.4-62 を参照）、心血管系疾患による死亡の発現率は投与群間で類似していた（表 2.7.4-71）。全 evolocumab 群のうち 8 例（0.2%）及び全対照群のうち 2 例（0.1%）に心筋梗塞が報告された（全対照群のうち 1 例は死亡）。全 evolocumab 群のうち 3 例（0.1%）及び全対照群のうち 3 例（0.1%）に脳卒中が報告された（全対照群の出血性脳卒中は死亡）。3 例が心血管系事象の心不全と判定され、全例が全 evolocumab 群であった。

Year 1 SoC 対照期間（20110110 試験及び 20120138 試験）において、心血管系事象と評価された有害事象の発現率は evolocumab + SoC 群（26 例［0.9%］）と SoC 単独群（26 例［1.7%］）で同程度であった（表 2.7.4-71）。最も多く認められた事象は冠動脈血行再建であり、evolocumab + SoC 群で 12 例（0.4%）、SoC 単独群で 14 例（0.9%）に認められた。7 件の死亡（evolocumab + SoC 群 3 例［0.1%］、SoC 単独群 4 例［0.3%］）が心血管系事象と評価された（これらの死亡の概略は表 2.7.4-62 に示す）。心筋梗塞は evolocumab + SoC 群のうち 8 例（0.3%）及び SoC 単独群のうち 5 例（0.3%）で報告された。脳卒中は evolocumab + SoC 群及び SoC 単独群でそれぞれ 2 例（0.1%）で報告された。各群の 1 例において心不全が心血管系事象と評価された。

Year 2+ OLE 期間（20110110 試験及び 20120138 試験）では、17 例（1.0%）に心血管系事象と評価された事象が発現した（表 2.7.4-71）。最も多く認められた事象は冠動脈血行再建であり、8 例（0.5%）に認められた。3 例（0.2%）の死亡及び 3 例（0.2%）に発現した心筋梗塞が心血管系事象と評価された（死亡の概略は表 2.7.4-62 に示す）。脳卒中（非致死的）は 3 例（0.2%）で報告された（虚血性 2 例、出血性 1 例）。2 例（0.1%）において心不全が心血管系事象と評価された。

2.7.4.2.1.2.2 項で示したように、3 例の死亡（胃癌、肺の悪性新生物、肺炎）については [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のカットオフ日までに判定が完了しなかったため、表 2.7.4-71 に要約した結果の中に、これらの死亡例は含まれていない。1 例（[redacted]［肺炎］）の死亡は [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ日以前であり、2 例の死亡（[redacted]［胃癌］及び [redacted]［肺の悪性新生物］）（ISS Appendix 2.9）はデータカットオフ日の後であった。これら有害事象の考察については、2.7.4.2.1.2 項に示す。

表 2.7.4-71　PHMD のグローバル集団において心血管系事象と評価された有害事象及び冠動脈以外の血行再建

	親試験 [a] (placebo and active-controlled)		Year 1 SoC 対照期間 [b] (year 1 of OSLER1 and OSLER2)		Year 2+ OLE 期間 [c] (year 2+ of OSLER1 and OSLER2)
	Any Control (N = 2080) n (%)	Any EvoMab (N = 3946) n (%)	SoC (N = 1489) n (%)	EvoMab + SoC (N = 2976) n (%)	EvoMab + SoC (N = 1675) n (%)
心血管系事象と評価された被験者数	9 (0.4)	25 (0.6)	26 (1.7)	26 (0.9)	17 (1.0)
死亡	2 (0.1)	4 (0.1)	4 (0.3)	3 (0.1)	3 (0.2)
心血管系	2 (0.1)	4 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.1)	2 (0.1)
非心血管系	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
未確定	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋梗塞 (致死的及び非致死的	2 (0.1)	8 (0.2)	5 (0.3)	8 (0.3)	3 (0.2)
致死的	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非致死的	1 (0.0)	8 (0.2)	5 (0.3)	8 (0.3)	3 (0.2)
不安定狭心症のための入院	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.1)	1 (0.1)
冠動脈血行再建	5 (0.2)	11 (0.3)	14 (0.9)	12 (0.4)	8 (0.5)
PCI	3 (0.1)	9 (0.2)	13 (0.9)	7 (0.2)	5 (0.3)
外科的	2 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.1)	5 (0.2)	3 (0.2)

表 2.7.4-71　PHMD のグローバル集団において心血管系事象と評価された有害事象及び冠動脈以外の血行再建（続き）

	親試験 [a] (placebo and active-controlled)		Year 1 SoC 対照期間 [b] (year 1 of OSLER1 and OSLER2)		Year 2+ OLE 期間 [c] (year 2+ of OSLER1 and OSLER2)
	Any Control (N = 2080) n (%)	Any EvoMab (N = 3946) n (%)	SoC (N = 1489) n (%)	EvoMab + SoC (N = 2976) n (%)	EvoMab + SoC (N = 1675) n (%)
心血管系事象	3 (0.1)	5 (0.1)	7 (0.5)	3 (0.1)	5 (0.3)
一過性脳虚血発作	0 (0.0)	2 (0.1)	5 (0.3)	1 (0.0)	2 (0.1)
脳卒中 (致死的及び非致死的)	3 (0.1)	3 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.2)
致死的	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性転換を伴う虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性脳卒中	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
未確定タイプ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非致死的	2 (0.1)	3 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.2)
虚血	2 (0.1)	3 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.1)
出血性転換を伴う虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性脳卒中	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.1)
未確定タイプ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心不全事象	0 (0.0)	3 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.1)
心不全のための入院	0 (0.0)	3 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.1)
心不全のために緊急来院	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-71　PHMD のグローバル集団において心血管系事象と評価された有害事象及び冠動脈以外の血行再建（続き）

	親試験併合 [a]（プラセボ対照試験及び実薬対照試験）		Year 1 SoC-対照期間 [b]（OSLER 1 及び OSLER2 の Year 1）		Year 2+ OLE 期間 [c]（OSLER 1 及び OSLER2 の Year 1）
	Any Control (N = 2080) n (%)	Any EvoMab (N = 3946) n (%)	SoC (N = 1489) n (%)	EvoMab + SoC (N = 2976) n (%)	EvoMab + SoC (N = 1675) n (%)
冠動脈以外の血行再建	1 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.2)	7 (0.2)	4 (0.2)
経皮的	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.1)	3 (0.1)	3 (0.2)
外科的	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	4 (0.1)	1 (0.1)

N =無作為化された、親試験の併合解析対象集団(IPAS)、長期比較試験中の SoC 対照期間の併合解析対象集団(IECAS)、または IECAS 以降の IP 投与期間の併合解析対象集団(IEAAS)に含まれる被験者数; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); Placebo=プラセボ群; OLE =非盲検継続試験; SoC =標準療法

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

Any Control には、皮下投与プラセボを投与したかどうかに係らず皮下投与プラセボ群及びエゼチミブ群を含む。Any EvoMab には、治験薬として evolocumab を投与した被験者を含む。

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で、脂質測定値が存在する症例は心血管事象を判定した集団に含まれる。

[b] 右記の試験を含む: 20110110, 20120138

[c] 右記の試験を含む: 20110110, 20120138

被験者 [redacted] は、親試験及びでプラセボ群、継続試験で標準療法群に割り付けられ、データカットオフ前に死亡したが、スナップショット前に心血管事象であると判定されなかったため本表には含まれない。

Source: Modified from ISS Table 14-8.1.2, ISS Table 14-8.1.3, ISS Table 14-8.1.4, ISS Table 14-8.1.402, ISS Table 14-8.1.403, and ISS Table 14-8.1.404

2.7.4.2.1.4.2.3 HoFH のグローバル集団における判定を行った心血管系事象及び冠動脈以外の血行再建

日本人被験者

日本人 HoFH 被験者において判定された心血管系事象及び冠動脈以外の血行再建を、全被験者の項の下に示す HoFH の国際共同試験（20110271 試験）の解析に含める。

全被験者

20110233 試験において、心血管系事象と評価された事象又は冠動脈以外の血行再建を発現した被験者は認められなかった（20110233 試験の Listing 16-6.10.1［Part A］、20110233 試験の Table 14-8.9.1［Part B］、及び 20110233 試験の Table 14-8.9.2［Part B］）。

20110271 試験では、2 例（2.0%）の HoFH 被験者が心血管系事象と評価された事象（冠動脈血行再建）を発現し（20110271 試験の Table 14-6.9.2）、1 例（1.0%）に冠動脈以外の血行再建が認められた（20110271 試験の 12.8 項）。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別の有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1 HC（HeFH を含む）の日本人集団における器官別又は症候群別の有害事象の解析

日本人集団の各投与群における器官別大分類別の有害事象の発現率を表 2.7.4-72（親試験併合、20110231 試験及び 20120122 試験）、表 2.7.4-73（Year 1 SoC 対照期間、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）及び表 2.7.4-74（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）に示す。PHMD のグローバル集団と同様（2.7.4.2.1.5.2 項）、各器官別大分類について投与群間で臨床的に重要な傾向は認められなかった。更に PHMD のグローバル集団と同様に日本人集団では、各治験期間で最も多く認められた有害事象は感染症および寄生虫症の器官別大分類に属するもので、主に鼻咽頭炎によるものであった（ISS Table14-6.3.2-J～ISS Table14-6.3.6-J、Table 14-6.3.5-J［[redacted] update］）。各投与群における器官別大分類別の重篤な有害事象の発現率を ISS Table14-6.4.1-J と ISS Table14-6.4.2-J（親試験併合）、ISS Table14-6.4.5-J（[redacted] update）（Year 1 SoC 対照期間）及び ISS Table14-6.4.6-J（Year 2 + OLE 期間）に示す。

既に承認されている脂質低下療法に関連する有害事象（筋肉関連、肝臓、糖尿病関連及び神経認知機能に関するもの［2.7.4.2.1.5.1.1 項～2.7.4.2.1.5.1.4 項］）、ほかのタンパク質注射剤の投与に関連する有害事象（注射部位反応、過敏症［2.7.4.2.1.5.1.5 項及び 2.7.4.2.1.5.1.7 項］）、抗 evolocumab 抗体産生に関連する有害事象（2.7.4.2.1.5.1.6 項）、及び PCSK9 の阻害／低比重リポ蛋白受容体の発現増加と理論的に関連している可能性のある有害事象（C 型肝炎［2.7.4.2.1.5.1.8 項］）は、evolocumab の安全性プロファイルを理解するために重要であると判断された。PHMD のグローバル集団におけるこれら有害事象の解析は、2.7.4.2.1.5.2 項に示した関係する器官別大分類に含めている。

表 2.7.4-72　日本人集団における親試験実施中に発現した有害事象（IPAS）

	対照群		EvoMab		
器官別大分類	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)
心臓障害	1 (0.7)	3 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
耳および迷路障害	3 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	3 (2.0)	1 (0.7)	2 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
胃腸障害	18 (11.8)	9 (6.0)	4 (4.0)	6 (3.9)	9 (5.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (3.9)	5 (3.3)	1 (1.0)	8 (5.2)	7 (4.5)
肝胆道系障害	0 (0.0)	2 (1.3)	1 (1.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
免疫系障害	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	38 (24.8)	40 (26.5)	24 (24.0)	44 (28.8)	40 (26.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.3)	6 (4.0)	1 (1.0)	7 (4.6)	3 (1.9)
臨床検査	3 (2.0)	2 (1.3)	8 (8.0)	5 (3.3)	7 (4.5)
代謝および栄養障害	3 (2.0)	9 (6.0)	4 (4.0)	2 (1.3)	5 (3.2)
筋骨格系および結合組織障害	12 (7.8)	10 (6.6)	12 (12.0)	6 (3.9)	9 (5.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.3)
神経系障害	2 (1.3)	4 (2.6)	3 (3.0)	3 (2.0)	1 (0.6)
精神障害	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (1.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (1.0)	2 (1.3)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (2.0)	6 (4.0)	3 (3.0)	13 (8.5)	6 (3.9)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (2.0)	5 (3.3)	6 (3.9)
外科および内科処置	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
血管障害	1 (0.7)	0 (0.0)	5 (5.0)	0 (0.0)	2 (1.3)

N = 親試験併合 (IPAS)の日本人被験者数; 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
右記の試験を含む: 20110231, 20120122
Coded using MedDRA version 17.0.

Source: Modified from ISS Table 14-6.3.1-J

表 2.7.4-73　日本人集団における Year 1 SoC 対照期間中に発現した有害事象（IECAS）

	対照群（親試験）		EvoMab（親試験）		合計	
器官別大分類	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)
血液およびリンパ系障害	1 (1.2)	3 (2.0)	1 (1.0)	4 (1.8)	2 (1.1)	7 (1.9)
心臓障害	1 (1.2)	3 (2.0)	1 (1.0)	7 (3.2)	2 (1.1)	10 (2.7)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
耳および迷路障害	3 (3.7)	1 (0.7)	3 (2.9)	7 (3.2)	6 (3.2)	8 (2.2)
内分泌障害	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
眼障害	2 (2.4)	6 (4.0)	5 (4.8)	13 (5.9)	7 (3.8)	19 (5.1)
胃腸障害	16 (19.5)	23 (15.2)	17 (16.3)	56 (25.6)	33 (17.7)	79 (21.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (3.7)	12 (7.9)	1 (1.0)	17 (7.8)	4 (2.2)	29 (7.8)
肝胆道系障害	1 (1.2)	5 (3.3)	0 (0.0)	3 (1.4)	1 (0.5)	8 (2.2)
免疫系障害	0 (0.0)	3 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.4)	1 (0.5)	6 (1.6)
感染症および寄生虫症	42 (51.2)	67 (44.4)	44 (42.3)	106 (48.4)	86 (46.2)	173 (46.8)
傷害、中毒および処置合併症	4 (4.9)	19 (12.6)	14 (13.5)	16 (7.3)	18 (9.7)	35 (9.5)
臨床検査	1 (1.2)	6 (4.0)	2 (1.9)	14 (6.4)	3 (1.6)	20 (5.4)
代謝および栄養障害	7 (8.5)	14 (9.3)	7 (6.7)	27 (12.3)	14 (7.5)	41 (11.1)
筋骨格系および結合組織障害	10 (12.2)	31 (20.5)	19 (18.3)	40 (18.3)	29 (15.6)	71 (19.2)

表 2.7.4-73　日本人集団における Year 1 SoC 対照期間中に発現した有害事象（IECAS）（続き）

	対照群（親試験）		EvoMab（親試験）		合計	
器官別大分類	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 (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (3.7)	2 (1.3)	0 (0.0)	6 (2.7)	3 (1.6)	8 (2.2)
神経系障害	6 (7.3)	14 (9.3)	8 (7.7)	19 (8.7)	14 (7.5)	33 (8.9)
精神障害	2 (2.4)	6 (4.0)	2 (1.9)	4 (1.8)	4 (2.2)	10 (2.7)
腎および尿路障害	4 (4.9)	2 (1.3)	1 (1.0)	4 (1.8)	5 (2.7)	6 (1.6)
生殖系および乳房障害	1 (1.2)	1 (0.7)	2 (1.9)	5 (2.3)	3 (1.6)	6 (1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (8.5)	13 (8.6)	14 (13.5)	18 (8.2)	21 (11.3)	31 (8.4)
皮膚および皮下組織障害	7 (8.5)	14 (9.3)	6 (5.8)	28 (12.8)	13 (7.0)	42 (11.4)
外科および内科処置	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
血管障害	6 (7.3)	7 (4.6)	3 (2.9)	9 (4.1)	9 (4.8)	16 (4.3)

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
N =長期比較試験中の SoC 対照期間に登録された日本人被験者数; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); SoC =標準療法
Coded using MedDRA version 17.1.

Source: Modified from ISS Table 14-6.3.5-J ([redacted]update)

表 2.7.4-74　日本人集団における Year 2+ OLE 期間中に発現した有害事象（IEAAS）

器官別大分類	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	17 (25.8)	24 (17.5)	41 (20.2)
耳および迷路障害	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
眼障害	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
胃腸障害	6 (9.1)	5 (3.6)	11 (5.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (1.0)
感染症および寄生虫症	6 (9.1)	7 (5.1)	13 (6.4)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	2 (3.0)	6 (4.4)	8 (3.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)
神経系障害	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (1.0)
腎および尿路障害	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	3 (2.2)	3 (1.5)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)
血管障害	2 (3.0)	1 (0.7)	3 (1.5)

N =Year 2+ OLE 期間に登録された被験者数 (IEAAS); EvoMab = Evolocumab (AMG 145); SoC = 標準療法; IP = 治験薬.
右記の試験を含む: 20110110,
Coded using MedDRA version 17.0.
Source: Modified from ISS Table 14-6.3.6-J

2.7.4.2.1.5.1.1　HC（HeFH を含む）の日本人集団における筋肉に関連する有害事象

既に承認されている脂質低下療法で筋肉に関連する有害事象が観察されているため、広域及び狭域検索により evolocumab の投与に伴う安全性リスクを評価した（20120138 試験の日本人被験者のみ[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点、20120138 試験の日本人被験者［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）検索語は ISS Appendix 3.2 に示す）。狭域検索を行ったとき、いずれの期間でも日本人集団において有害事象は認められなかった（ISS Table14-6.7.35-J、ISS Table14-6.7.37-J（[redacted] update）、及び ISS Table14-6.7.39-J）。広域検索の結果を ISS Table 14-6.7.36-J、ISS Table 14-6.7.38-J（[redacted] update）及び ISS Table 14-6.7.40-J に示す。日本人を対象とした親試験併合では、全 evolocumab 群のうち 6 例（1.5%）及び全対照群のうち 1 例（0.3%）に筋肉痛が報告された。Year 1 SoC 対照期間において、evolocumab + SoC 群のうち 9 例（2.4%）及び SoC 単独群のうち 4 例（2.2%）の日本人被験者に筋肉痛が認められた。Year 2 +OLE 期間中、日本人被験者に筋肉痛の有害事象は報告されなかった。これらの有害事象の医学的レビューから、ULN の 5 倍を超える CK 値上昇を伴った筋肉痛の有害事象はないことを確認した。

2.7.4.1.1.2.4.1 項で論じたように、第 II 相試験 20110231 試験において筋肉に関連する有害事象の判定を行った。evolocumab 70 mg Q2W を投与した 1 例には、治験 6 日目に筋肉痛の有害事象が発現した（20110231 試験 Table 14-4.36.1 及び 20110231 試験 12.6 項）。この有害事象は evolocumab と関連なしと評価され、治験薬の投与中止又は用量の変更は生じなかった。この被験者ではほかに CK 上昇の有害事象（ミオパチーであると判定された）が 1 日目（ベースライン［投与前］測定で 2097 U/L）に認められ、これは 6 日目までに低下した（247 U/L）。その後、治験終了までの値は基準値内であった（20110231 試験 12.6 項）。

第 II 相及び第 III 相試験併合（20110231 試験及び 20120122 試験）では、ベースライン後に ULN の 10 倍を超える CK 値が親試験併合で 1 例、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 2 例に認められ、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）には認められなかった（2.7.4.3.3.1 項）。これらの各被験者には、同事象に寄与した可能性のある交絡因子（すなわち併用スタチン療法）があった。

PHMD のグローバル集団と同様、日本人集団でも安全性シグナルは認められなかった（2.7.4.2.1.5.2.7 項）。

ベースライン後に ULN の 10 倍を超える CK 値が認められた被験者について、個別の被験者の叙述の一覧を ISS Listing 18-4（[redacted] update、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）、CK の臨床検査解析の詳細を 2.7.4.3.3.1 項に示す。

2.7.4.2.1.5.1.2 HC（HeFH を含む）の日本人集団における肝臓に関連する有害事象及び肝機能検査異常

既に承認されている脂質低下療法で肝臓に関連する有害事象が観察されているため、広域及び狭域検索により evolocumab の投与に伴う肝臓の安全性リスクを評価した（20120138 試験の日本人被験者のみ [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ時点、20120138 試験の日本人被験者［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）（検索語は ISS Appendix 3.7 に示す）。狭域検索において、トランスアミナーゼ上昇及び潜在的な肝障害の発現率は日本人親試験併合（全 evolocumab 群 2.2%、全対照群 1.3%）及び Year 1 SoC 対照期間（evolocumab + SoC 群 2.2%、SoC 単独群 1.1%）で低く、Year 2 + OLE 期間では認められなかった（ISS Table 14-6.7.65-J、ISS Table 14-6.7.67-J［[redacted] update］及び ISS Table 14-6.7.69-J）。広域検索の結果を ISS Table 14-6.7.66-J、ISS Table 14-6.7.68-J［[redacted] update］及び ISS Table 14-6.7.70-J に示す。

LFT の臨床検査解析の詳細を 2.7.4.3.1.1 項に示す。ベースライン後に ULN の 5 倍を超える ALT 又は AST 値が親試験実施中に 1 例、Year 1 SoC 対照期間中（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）に3例に認められ、Year 2 + OLE期間中には認められなかった（ISS Table 14-7.3.2-J、ISS Table 14-7.3.3-J［[redacted] update］、ISS Table 14-7.3.4-J、20110110試験の[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点））。ベースライン後にULNの5倍を超えるALT又はAST値が認められた被験者の一覧をISS Listing 18-4（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）に示し、これら被験者についての叙述をISS Appendix 2.4（[redacted] update、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に示す。これらの各被験者には、同事象に寄与した可能性のある交絡因子（肝損傷歴、急性胃炎の併存、スタチンの使用）があった。日本人被験者の1例において、B型肝炎及び脂肪肝の既往があり、グレード3のアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）の上昇が認められたが、次回の来院には正常値に戻った（20120138試験の[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。

PHMDのグローバル集団と同様に、日本人集団でも安全性シグナルは認められなかった（2.7.4.2.1.5.2.3項）。

2.7.4.2.1.5.1.3 HC（HeFHを含む）の日本人集団における糖尿病に関連する有害事象

スタチンで糖尿病に関連する有害事象が観察されているため、広域及び狭域検索によりevolocumabの投与に伴う安全性リスクを評価した（20120138試験の日本人被験者のみ[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点、20120138試験の日本人被験者［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）（検索語はISS Appendix 3.5に示す）。狭域検索において、日本人集団の潜在的な糖尿病事象の発現率は親試験併合（全evolocumab群2.9%、全対照群3.3%）で低く、Year 2 + OLE期間では認められなかった（ISS Table 14-6.7.3-J及びISS Table 14-6.7.7-J）。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、潜在的な糖尿病の有害事象の発現率はevolocumab + SoC群で9.2%、SoC単独群で4.3%であった（ISS Table 14-6.7.5-J［[redacted] update］）。広域検索の結果をISS Table 14-6.7.4-J、ISS Table 14-6.7.6-J（[redacted] update）及びISS Table 14-6.7.8-Jに示す。親試験及びYear 1 SoC対照期間の両方で糖尿病に関連する有害事象が認められた日本人被験者の大半には、ベースライン時に2型糖尿病の既往歴があった（ISS Table 14-6.7.11-J、ISS Table 14-6.7.12-J、ISS Table 14-6.7.13-J［[redacted] update］、ISS Table 14-6.7.14-J［[redacted] update］）。Year 1 SoC対照期間で、SoC単独群に比べてevolocumab + SoC群における有害事象の発現率がわずかに高かったことは、2型糖尿病の既往歴がある被験者の割合がevolocumab + SoC群（47.6%）の方がSoC単独群（38.9%）に比べて高かったことに一致している（2.7.4.1.3.1項）。更に、ベースライン時に2型糖尿病の既往歴がなく（メタボリックシンドロームの既往歴がある、若しくはない）、糖尿病に関連する有害事象が認められた被験者を評価した。メタボリックシンドロームの既往歴があった被験者では、すべての被験者のベースラインの空腹時血糖及び／又はHbA1c値は糖尿病に一致し、2型糖尿病とメタボリックシンドロームの既往歴のいず

れもないすべての被験者（1例を除く）では、ベースラインの空腹時血糖及び／又はHbA1c値は空腹時血糖異常に一致していた。

すべての投与群における有害事象の発現率が、PHMDのグローバル集団に比べて各期間で高かったこと（2.7.4.2.1.5.2.6項）は、親試験においてベースラインで2型糖尿病の既往歴があった日本人被験者の割合が高かったこと（44.2%対13.3%）から考え、想定される結果である（2.7.4.1.3.1項及び2.7.4.1.3.2項）。

ベースライン時に2型糖尿病である、メタボリックシンドロームである、又はそのいずれも認められない被験者を対象にすべての有害事象（親試験）、HbA1c値及び空腹時血糖値を評価するため、追加解析をした（2.7.4.5.1.1.2.1項）。ただし上述のように、このようなサブグループ解析は、一部の被験者で血糖又はHbA1cの値がベースライン時に上昇していたが関連する既往歴の報告がなかったため、限定的であった。HbA1c値及び空腹時血糖値の臨床検査解析の詳細を2.7.4.3.4.1項に示す。

2.7.4.2.1.5.1.4 HC（HeFHを含む）の日本人集団における神経認知機能に関連する事象

神経系障害及び精神障害の器官別大分類の評価（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）から、重要な知見は得られなかった。これら器官別大分類の有害事象の発現率は、日本人を対象とした親試験併合（全evolocumab群1.7%及び0.5%、全対照群2.0%及び0.7%）及びYear 1 SoC対照期間（evolocumab + SoC群8.9 %及び2.7 %、SoC単独群7.5 %及び2.2 %）ではおおむね低く投与群間で類似し、Year 2 + OLE期間では低かった（1.0%及び0%）（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）。evolocumabの使用に伴い神経認知機能に関連する事象の発現という既に知られた生物学的妥当性はないが、スタチンの使用に伴い認知機能障害（記憶喪失等）が報告されているため（FDA, 2012）、神経認知機能に関連する事象の高位グループ語（HLGT）検索を利用して更に詳しい評価を実施した。詳細については2.7.4.1.1.2.6.1項に記載した。

日本人を対象とした親試験併合の期間、又はYear 2 + OLE期間で、神経認知機能に関連する事象は認められなかった（ISS Table 14-6.4.402-J及びISS Table 14-6.4.406-J）。evolocumab + SoC群のうち1例（0.3%、[redacted]）にYear 1 SoC対照期間に神経認知機能に関連する事象（錯覚：報告者が使用した用語は「下唇の知覚障害」）が認められた（ISS Table 14-6.4.405-J［[redacted] update］）。継続投与試験のevolocumab開始後およそ1年後に発現したこの事象（グレード2）は、非重篤で治験薬と関連なしと判断され、その後回復し、evolocumabの中止には至らなかった。この被験者は有害事象発現時にスタチンとエチゾラムを併用していた（ISS Listing 18-2）。

PHMDのグローバル集団と同様、日本人集団でも一貫性のある安全性シグナルは認められなかった（2.7.4.2.1.5.2.9項）。

神経認知機能に関連する事象が発現した被験者の叙述の一覧を ISS Listing 18-4（[redacted] update）（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）、神経認知機能に関連する事象に関する叙述を ISS Appendix 2.6 に示す。

2.7.4.2.1.5.1.5 HC（HeFH を含む）の日本人集団における注射部位反応

既に承認されているタンパク質注射剤で注射部位反応が観察されているため、広域及び狭域検索により起こり得る注射部位反応に関連する複数の基本語を評価した（20120138 試験の日本人被験者のみ [redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点、20120138 試験の日本人被験者［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）（検索語は ISS Appendix 3.3 に示す）。なお、継続投与試験で SoC 単独群に割り付けられた被験者はプラセボの投与を受けなかった。狭域検索において、注射部位反応の発現率は、親試験併合（全 evolocumab 群 2.2%、全対照群 2.0%）及び Year 1 SoC 対照期間（evolocumab + SoC 群 2.7 %、SoC 単独群は治験薬の投与を受けなかった）では低く、Year 2 + OLE 期間には報告されなかった（ISS Table 14-6.9.3-J、ISS Table 14-6.9.5-J［[redacted] update］及び ISS Table 14-6.9.7 -J）。広域検索について ISS Table 14-6.9.4-J、ISS Table 14-6.9.6-J［[redacted]update］及び ISS Table 14-6.9.8-J に示す。注射部位反応はすべてグレード 1 又は 2 であり、非重篤と報告された。すべての有害事象は治験薬の用量を変更することなく回復した。

PHMD のグローバル集団と同様、日本人集団でも一貫性のある安全性シグナルは認められなかった（2.7.4.2.1.5.2.2 項）。

2.7.4.2.1.5.1.6 HC（HeFH を含む）日本人集団における抗 evolocumab 抗体産生

日本人被験者に evolocumab を 1 回以上投与したときの抗 evolocumab 抗体の全体的な発現率は、本申請において評価に用いた第 II 相及び第 III 相試験において 0.4%（555 例中 2 例）であった（20120138 試験の日本人被験者のみ [redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点、20120138 試験の日本人被験者［Year 1 対照期間］を除く全試験は [redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。更に抗体陽性であった日本人被験者 4 例全体のうち、2 例には既存の抗体があった。これら 2 例（[redacted]及び[redacted]）は 20120122 親試験に参加し、そのうち 1 例は長期継続投与試験（20120138 試験）に移行した。これらの被験者に関する有害事象と抗体陽性の結果の時間的関連性を表 2.7.4-75 に示す。その他の 2 例（[redacted]及び[redacted]）は親試験 20110231 試験とその長期継続投与試験（20110110 試験）に移行し、これらの日本人被験者に関する有害事象と抗体陽性の結果の時間的関連性を、表 2.7.4-84 に示す。

これら 4 例の日本人被験者について、抗体陽性の結果と時間的に関連した重篤な有害事象はなく、また、抗体の存在が原因で発現したと判断された有害事象（過敏症等）は認められなかった。

これらの被験者に中和抗体は検出されなかった。

PHMD のグローバル集団と同様、日本人集団でも一貫性のある安全性シグナルは認められなかった（2.7.4.2.1.5.2.4.1 項）。

抗 evolocumab 抗体の一覧を ISS Listing 16-2.8.2-J（[redacted]update）、抗 evolocumab 抗体の臨床検査解析の詳細を 2.7.4.3.8.1 項に示す。

表 2.7.4-75　日本人被験者に関する有害事象と抗体陽性の経時的関連性

被験者 ID	試験期間	治療群	来院日	結果	試験中に発現した有害事象
[redacted]	Parent Study	EvoMab 420 mg Q4W	Parent day 82	親試験 Day 1 ：陰性。親試験 Day82 以降の結果はない	親試験 Day63 でグレード 2 の口腔内ヘルペス及びグレード 2 の上気道の炎症
[redacted]	Parent Study Year 1 SoC-Controlled	EvoMab 140 mg Q2W EvoMab +SoC	Parent day 1	親試験 Day87 及び OLE 期間 Day42 ：陰性	なし

AE = 有害事象; EvoMab = evolocumab (AMG 145); OLE = 非盲検継続試験; Q2W = 2 週に 1 回; Q4W = 4 週に 1 回; SC = 皮下投与; SoC = 標準療法

有害事象一覧に用いた方法は結合抗体陽性の結果前後に発現した全ての事象を含む。これらの有害事象は、抗体陽性の結果前（あるいは試験開始時点）から次の陰性所見までに発現した。

Source: Modified from ISS Listing 16-2.8.2-J（[redacted]update）