2.7.4.2.1.5.1.7 HC（HeFH を含む）の日本人集団における過敏症

既に承認されているタンパク質注射剤で過敏症が観察されているため、広域及び狭域検索により過敏症に関連する可能性のあ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 3.4 参照）。狭域検索において、潜在的過敏症の発現率は親試験併合（全 evolocumab 群 3.2%、全対照群 1.0%）及び Year 1 SoC 対照期間（evolocumab + SoC 群 9.5 %、SoC 単独群 8.1%）で低く、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）。広域検索の結果を 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。evolocumab 群で報告された過敏症の有害事象の大部分は、皮膚および皮下組織障害の器官別大分類の事象であった（発疹、蕁麻疹、皮膚炎及び湿疹）。5 例の日本人被験者では蕁麻疹の有害事象が報告されていた。これらのうち 4 例は、日本人を対象とした第 II 相親試験 20110231 試験又はその後の OLE 試験 20110110 試験に登録されており、これらは 2.7.4.2.1.5.2.10 項に示した PHMD のグローバル集団に関する蕁麻疹における有害事象の概要に記載している。5 例目は、アトルバスタチンと複数の糖尿病及び高血圧の治療薬を服用していた 51 歳女性で、日本人を対象とした第 III 相親試験 20120122 試験で evolocumab 投与開始後およそ 2 カ月後にグレード 2 の蕁麻疹が認められた。本事象は 2 週間以内に回復し、evolocumab の用量を変更する必要はなかった。

1 例の日本人被験者（[redacted]、69 歳男性）は、Year 1 SoC 対照期間に evolocumab + SoC 投与を開始しておよそ 2 週間後（親試験で evolocumab 420 mg Q4W の投与を開始しておよそ 3.5 カ月後）に、非重篤でグレード 2 の間質性肺疾患（報告用語：間質性肺炎）が認められた。この有害事象は治験薬と関連ありと判断されたが、被験者は投与を続け、evolocumab の用量の変更は不要であった。この被験者には高脂血症、脂肪肝、胃炎、夜間頻尿、高血圧及び 2 型糖尿病の既往歴があり、喫煙歴もあった。本事象発現時には、タムスロシン、シタグリプチン、ディオバン及びプラバスタチンも投与されていた。当該事象はカルボシステイン、ガレノキサシン、インダカテロールにより治療され、データカットオフ日にも持続していた。その他の症例の詳細はまだ報告されていない。

日本人集団において薬物過敏症の有害事象は報告されなかった（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）。

日本人集団で認められた過敏症の有害事象は、PHMD のグローバル集団と同様であった（2.7.4.2.1.5.2.4.2 項）。

2.7.4.2.1.5.1.8 HC（HeFH を含む）の日本人集団における C 型肝炎の有害事象

evolocumab 投与を受けた被験者において HCV 感染性が増す可能性が理論的にあるため（背景情報については 2.7.4.1.1.2.5.5 項に示す）、潜在的な C 型肝炎の例を評価する解析をした（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）。広域及び狭域検索により潜在的な C 型肝炎に関連する複数の基本語を評価した（検索語は ISS Appendix 3.6 参照）。狭域検索を用いたとき、日本人集団において有害事象は報告されなかった（ISS Table 14-6.8.3-J、ISS Table 14-6.8.5-J［［redacted］update］及び ISS Table 14-6.8.7-J）。広域検索の結果を ISS Table 14-6.8.4-J、ISS Table 14-6.8.6-J（［redacted］update）及び ISS Table 14-6.8.8-J に示す。

evolocumab 臨床開発プログラムにおける HCV 臨床検査スクリーニング及びモニタリングの結果は 2.7.4.3.7.1 項に示す。

PHMD のグローバル集団で報告された潜在的な C 型肝炎の有害事象は、2.7.4.2.1.5.2.5 項に示している。

2.7.4.2.1.5.2　PHMD のグローバル集団における器官別又は症候群別の有害事象の解析

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 2.7.4-76（親試験併合［表 2.7.4-75 の脚注参照］）、表 2.7.4-77（Year 1 SoC 対照期間［20110110 試験及び 20120138 試験］）及び表 2.7.4-78（Year 2+ OLE 期間［20110110 試験及び 20120138 試験］）に示す。本項に示した器官別又は症候群別の有害事象は、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した。以下の項では、既に承認されている脂質低下療法と関連する有害事象、ほかのタンパク質注射剤の投与と関連する有害事象、経時的に抗 evolocumab 抗体産生に関連している有害事象及び PCSK9 の阻害／LDLR の発現増加と理論的に関連している可能性のある有害事象を要約した。

表 2.7.4-76　PHMD のグローバル集団における有害事象（IPAS）

器官別大分類	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 (%)
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)
血液およびリンパ系障害	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.4)	9 (0.7)	18 (0.9)	1 (3.3)
心臓障害	9 (1.5)	15 (1.6)	5 (0.9)	12 (1.7)	24 (1.9)	53 (2.7)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
耳および迷路障害	3 (0.5)	23 (2.4)	7 (1.3)	6 (0.8)	14 (1.1)	32 (1.6)	1 (3.3)
内分泌障害	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	9 (0.5)	0 (0.0)
眼障害	7 (1.2)	12 (1.3)	11 (2.0)	15 (2.1)	15 (1.2)	29 (1.5)	1 (3.3)
胃腸障害	49 (8.4)	106 (11.3)	53 (9.6)	75 (10.5)	94 (7.6)	212 (10.8)	6 (20.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	28 (4.8)	85 (9.0)	53 (9.6)	66 (9.2)	86 (6.9)	194 (9.9)	4 (13.3)
肝胆道系障害	4 (0.7)	4 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)	10 (0.5)	0 (0.0)
免疫系障害	1 (0.2)	11 (1.2)	2 (0.4)	2 (0.3)	4 (0.3)	14 (0.7)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	89 (15.2)	222 (23.6)	86 (15.5)	171 (23.9)	185 (14.9)	463 (23.7)	10 (33.3)
傷害、中毒および処置合併症	12 (2.0)	63 (6.7)	14 (2.5)	29 (4.1)	59 (4.7)	122 (6.2)	4 (13.3)
臨床検査	16 (2.7)	23 (2.4)	19 (3.4)	37 (5.2)	28 (2.2)	69 (3.5)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	8 (1.4)	20 (2.1)	9 (1.6)	17 (2.4)	22 (1.8)	52 (2.7)	3 (10.0)
筋骨格系および結合組織障害	51 (8.7)	145 (15.4)	88 (15.9)	105 (14.7)	140 (11.2)	326 (16.7)	11 (36.7)

表 2.7.4-76　PHMD のグローバル集団における有害事象（IPAS）（続き）

器官別大分類	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 (%)
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）	4 (0.7)	7 (0.7)	6 (1.1)	1 (0.1)	12 (1.0)	30 (1.5)	0 (0.0)
神経系障害	39 (6.7)	73 (7.8)	52 (9.4)	44 (6.2)	76 (6.1)	170 (8.7)	8 (26.7)
精神障害	9 (1.5)	20 (2.1)	12 (2.2)	15 (2.1)	18 (1.4)	52 (2.7)	0 (0.0)
腎および尿路障害	5 (0.9)	10 (1.1)	9 (1.6)	6 (0.8)	20 (1.6)	32 (1.6)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	4 (0.7)	11 (1.2)	6 (1.1)	9 (1.3)	13 (1.0)	28 (1.4)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (3.2)	67 (7.1)	20 (3.6)	56 (7.8)	50 (4.0)	118 (6.0)	2 (6.7)
皮膚および皮下組織障害	14 (2.4)	44 (4.7)	35 (6.3)	30 (4.2)	47 (3.8)	107 (5.5)	4 (13.3)
社会環境	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
外科および内科処置	7 (1.2)	10 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.3)	13 (0.7)	0 (0.0)
血管障害	13 (2.2)	25 (2.7)	17 (3.1)	16 (2.2)	27 (2.2)	54 (2.8)	0 (0.0)

N =親試験併合（IPAS）の被験者数; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); 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 14-6.3.1

表 2.7.4-77　PHMD のグローバル集団で Year 1 SoC 対照期間中に発現した有害事象（IECAS）

器官別大分類	対照群（親試験） SoC (N = 497) n (%)	対照群（親試験） EvoMab + SoC (N = 995) n (%)	EvoMab（親試験） SoC (N = 992) n (%)	EvoMab（親試験） EvoMab + SoC (N = 1981) n (%)	合計 SoC (N = 1489) n (%)	合計 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)
血液およびリンパ系障害	6 (1.2)	10 (1.0)	11 (1.1)	17 (0.9)	17 (1.1)	27 (0.9)
心臓障害	17 (3.4)	25 (2.5)	33 (3.3)	59 (3.0)	50 (3.4)	84 (2.8)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.1)
耳および迷路障害	10 (2.0)	19 (1.9)	13 (1.3)	45 (2.3)	23 (1.5)	64 (2.2)
内分泌障害	3 (0.6)	3 (0.3)	9 (0.9)	15 (0.8)	12 (0.8)	18 (0.6)
眼障害	9 (1.8)	27 (2.7)	26 (2.6)	63 (3.2)	35 (2.4)	90 (3.0)
胃腸障害	42 (8.5)	113 (11.4)	112 (11.3)	278 (14.0)	154 (10.3)	391 (13.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	29 (5.8)	110 (11.1)	56 (5.6)	245 (12.4)	85 (5.7)	355 (11.9)
肝胆道系障害	3 (0.6)	9 (0.9)	7 (0.7)	13 (0.7)	10 (0.7)	22 (0.7)
免疫系障害	2 (0.4)	15 (1.5)	11 (1.1)	26 (1.3)	13 (0.9)	41 (1.4)
感染症及び寄生虫症	152 (30.6)	316 (31.8)	298 (30.0)	645 (32.6)	450 (30.2)	961 (32.3)
傷害、中毒および処置合併症	35 (7.0)	77 (7.7)	78 (7.9)	194 (9.8)	113 (7.6)	271 (9.1)
臨床検査	15 (3.0)	37 (3.7)	36 (3.6)	83 (4.2)	51 (3.4)	120 (4.0)
代謝および栄養障害	18 (3.6)	34 (3.4)	47 (4.7)	92 (4.6)	65 (4.4)	126 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	100 (20.1)	207 (20.8)	179 (18.0)	450 (22.7)	279 (18.7)	657 (22.1)

表 2.7.4-77　PHMD のグローバル集団で Year 1 SoC 対照期間中に発現した有害事象（IECAS）（続き）

器官別大分類 基本語	対照群（親試験） SoC (N = 497) n (%)	対照群（親試験） EvoMab + SoC (N = 995) n (%)	EvoMab（親試験） SoC (N = 992) n (%)	EvoMab（親試験） EvoMab + SoC (N = 1981) n (%)	合計 SoC (N = 1489) n (%)	合計 EvoMab + SoC (N = 2976) 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）	17 (3.4)	24 (2.4)	29 (2.9)	48 (2.4)	46 (3.1)	72 (2.4)
神経系障害	31 (6.2)	82 (8.2)	92 (9.3)	207 (10.4)	123 (8.3)	289 (9.7)
妊娠、産褥および周産期の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
精神障害	17 (3.4)	46 (4.6)	25 (2.5)	76 (3.8)	42 (2.8)	122 (4.1)
腎および尿路障害	8 (1.6)	26 (2.6)	26 (2.6)	41 (2.1)	34 (2.3)	67 (2.3)
生殖系および乳房障害	6 (1.2)	22 (2.2)	15 (1.5)	38 (1.9)	21 (1.4)	60 (2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	36 (7.2)	77 (7.7)	81 (8.2)	195 (9.8)	117 (7.9)	272 (9.1)
皮膚および皮下組織障害	26 (5.2)	82 (8.2)	53 (5.3)	141 (7.1)	79 (5.3)	223 (7.5)
社会環境	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)
外科および内科処置	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)	3 (0.2)	3 (0.2)	3 (0.1)
未コード化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
血管障害	19 (3.8)	58 (5.8)	53 (5.3)	119 (6.0)	72 (4.8)	177 (5.9)

N =長期比較試験中の 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.

20120138 試験 1 被験者においてコード化されない有害事象が報告され、報告された事象は骨量であった。

Source: Modified from ISS Table 14-6.3.5

表 2.7.4-78　PHMD のグローバル集団で Year 2+ OLE 期間中に発現した有害事象（IEAAS）

器官別大分類	SoC（SoC 対照期間） EvoMab + SoC (N = 578) n (%)	EvoMab + SoC（SoC 対照期間） 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)
血液およびリンパ系障害	3 (0.5)	9 (0.8)	12 (0.7)
心臓障害	11 (1.9)	44 (4.0)	55 (3.3)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.1)
耳および迷路障害	10 (1.7)	20 (1.8)	30 (1.8)
内分泌障害	2 (0.3)	2 (0.2)	4 (0.2)
眼障害	15 (2.6)	22 (2.0)	37 (2.2)
胃腸障害	73 (12.6)	133 (12.1)	206 (12.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	44 (7.6)	96 (8.8)	140 (8.4)
肝胆道系障害	4 (0.7)	6 (0.5)	10 (0.6)
免疫系障害	7 (1.2)	23 (2.1)	30 (1.8)
感染症及び寄生虫症	160 (27.7)	338 (30.8)	498 (29.7)
傷害、中毒および処置合併症	62 (10.7)	100 (9.1)	162 (9.7)
臨床検査	21 (3.6)	32 (2.9)	53 (3.2)
代謝および栄養障害	21 (3.6)	31 (2.8)	52 (3.1)
筋骨格系および結合組織障害	100 (17.3)	218 (19.9)	318 (19.0)
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）	16 (2.8)	35 (3.2)	51 (3.0)
神経系障害	44 (7.6)	101 (9.2)	145 (8.7)
精神障害	16 (2.8)	40 (3.6)	56 (3.3)
腎および尿路障害	10 (1.7)	24 (2.2)	34 (2.0)
生殖系および乳房障害	10 (1.7)	32 (2.9)	42 (2.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	49 (8.5)	114 (10.4)	163 (9.7)
皮膚および皮下組織障害	34 (5.9)	62 (5.7)	96 (5.7)
社会環境	2 (0.3)	2 (0.2)	4 (0.2)
外科および内科処置	2 (0.3)	2 (0.2)	4 (0.2)
血管障害	26 (4.5)	73 (6.7)	99 (5.9)

N = IEAAS の Year 2+ OLE 期間に登録された被験者数; 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 14-6.3.6

2.7.4.2.1.5.2.1 PHMD のグローバル集団における心血管障害

親試験併合では、全 evolocumab 群のうち 89 例（2.3%）及び全対照群のうち 29 例（1.4%）で心臓障害の器官別大分類に属する有害事象が報告された（表 2.7.4-79）。全 evolocumab 群及び全対照群で最も多く認められた有害事象は動悸（全 evolocumab 群 0.6%及び全対照群 0.3%、以下同順）、狭心症（0.3%及び 0.2%）及び心室性期外収縮（0.3%及び 0.1%）であった。

Year 1 SoC 対照期間において、evolocumab + SoC 群のうち 84 例（2.8%）及び SoC 単独群のうち 50 例（3.4%）で有害事象が報告された（ISS Table14-6.3.5）。evolocumab + SoC 群で最も多く認められた有害事象は狭心症（evolocumab + SoC 群 0.6%及び SoC 単独群 0.7%）であった。Year 2+ OLE 期間では、55 例（3.3%）で有害事象が報告され（ISS Table14-6.3.6）、狭心症（0.8%）が最も多く認められた。

親試験併合では、全 evolocumab 群のうち 24 例（0.6%）及び全対照群のうち 5 例（0.2%）で心臓障害の器官別大分類に属する重篤な有害事象が報告された（ISS Table 14-6.4.2）。Year 1 SoC 対照期間において、evolocumab + SoC 群のうち 31 例（1.0%）及び SoC 単独群のうち 21 例（1.4%）で重篤な有害事象が報告された（ISS Table14-6.4.5）。Year 2+ OLE 期間では、18 例（1.1%）に認められた（ISS Table 14-6.4.6）。心臓障害の器官別大分類に属するこれらの重篤な有害事象のうち、7 例が死亡に至った（表 2.7.4-62）。

表 2.7.4-79　PHMD のグローバル集団において親試験実施中に 2 例以上に発現した心臓障害の有害事象（IPAS）

器官別大分類基本語	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 (%)
心臓障害	24 (1.6)	29 (1.4)	77 (2.4)	89 (2.3)
動悸	5 (0.3)	6 (0.3)	19 (0.6)	22 (0.6)
狭心症	4 (0.3)	5 (0.2)	11 (0.3)	12 (0.3)
心室性期外収縮	2 (0.1)	2 (0.1)	9 (0.3)	11 (0.3)
心房細動	6 (0.4)	7 (0.3)	5 (0.2)	8 (0.2)
心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	5 (0.1)
心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	4 (0.1)
急性心筋梗塞	1 (0.1)	1 (0.0)	3 (0.1)	3 (0.1)
不安定狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	3 (0.1)
うっ血性心不全	1 (0.1)	1 (0.0)	3 (0.1)	3 (0.1)
冠動脈疾患	1 (0.1)	1 (0.0)	3 (0.1)	3 (0.1)
第一度房室ブロック	1 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.1)
第二度房室ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
左脚ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
洞性徐脈	1 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
洞性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
頻脈	1 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)

N =親試験併合（IPAS）の被験者数; Any Control =全対照群; Any EvoMab=全 evolocumab 群; Any Placebo =全プラセボ群; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); Q2W = 2 週に 1 回(皮下投与) 及び Q4W = 4 週に 1 回(月に 1 回) (皮下投与)
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。
Coded using MedDRA version 17.0.
Source: Modified from ISS Table 14-6.3.2

親試験併合では、全 evolocumab 群のうち 97 例（2.5%）及び全対照群のうち 55 例（2.6%）で血管障害の器官別大分類に属する有害事象が報告された（表 2.7.4-80）。最も多く認められた有害事象は高血圧（全 evolocumab 群 1.4%及び全対照群 1.3%、以下同順）、潮紅（0.2%及び 0.1%未満）及びほてり（0.2%及び 0.4%）であった。

Year 1 SoC 対照期間において、evolocumab + SoC 群のうち 177 例（5.9%）及び SoC 単独群のうち 72 例（4.8%）で有害事象が報告された（ISS Table 14-6.3.5）。evolocumab + SoC 群で最も多く認められた有害事象は高血圧（evolocumab + SoC 群 3.5%及び SoC 単独群 3.8%）及び低血圧（0.4%及び 0.1%）であった。

Year 2+ OLE 期間では、99 例（5.9%）で有害事象が報告され（ISS Table 14-6.3.6）、高血圧（3.8%）及び低血圧（0.4%）が最も多く認められた。

表 2.7.4-80　PHMD のグローバル集団において親試験実施中に 2 例以上に発現した有害事象（IPAS）

器官別大分類 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 (%)
血管障害	38 (2.5)	55 (2.6)	81 (2.5)	97 (2.5)
高血圧	21 (1.4)	26 (1.3)	46 (1.4)	56 (1.4)
潮紅	1 (0.1)	1 (0.0)	6 (0.2)	8 (0.2)
ほてり	5 (0.3)	9 (0.4)	6 (0.2)	6 (0.2)
低血圧	3 (0.2)	6 (0.3)	5 (0.2)	5 (0.1)
起立性低血圧	1 (0.1)	1 (0.0)	4 (0.1)	4 (0.1)
大動脈瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
動脈硬化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
血腫	2 (0.1)	4 (0.2)	1 (0.0)	1 (0.0)
コントロール不良の血圧	2 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈瘤	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

N =親試験併合（IPAS）の被験者数; Any Control =全対照群; Any EvoMab=全 evolocumab 群; Any Placebo =全プラセボ群; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); Q2W = 2 週に 1 回(皮下投与) 及び Q4W = 4 週に 1 回(皮下投与)
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。
Coded using MedDRA version 17.0.
Source: Modified from ISS Table 14-6.3.2

親試験併合では、全 evolocumab 群のうち 5 例（0.1%）及び全対照群のうち 2 例（0.1%）で血管障害の器官別大分類に属する重篤な有害事象が報告された（ISS Table 14-6.4.2）。Year 1 SoC 対照期間において、evolocumab + SoC 群のうち 10 例（0.3%）及び SoC 単独群のうち 3 例（0.2%）で重篤な有害事象が報告された（ISS Table 14-6.4.5）。Year 2+ OLE 期間では、4 例（0.2%）に重篤な有害事象が認められた（ISS Table 14-6.4.6）。血管障害の器官別大分類に属するこれらの重篤な有害事象のうち、1 件（末梢虚血）が死亡に至った（表 2.7.4-62）。

心血管系事象と評価された事象について 2.7.4.2.1.4.2.2 項で論じる。

第 II 相及び第 III 相試験併合において収縮期及び拡張期血圧のベースラインからの平均変化量を評価したところ、投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった（2.7.4.4.1.2 項）。

2.7.4.2.1.5.2.2　PHMD のグローバル集団における一般・全身障害および投与部位の状態

親試験併合では、全 evolocumab 群のうち 350 例（8.9%）及び全対照群のうち 166 例（8.0%）で一般・全身障害および投与部位の状態の器官別大分類に属する有害事象が報告された（表 2.7.4-81）。全 evolocumab 群で最も多く認められた有害事象は疲労（全 evolocumab 群 1.8%及び全対照群 1.9%、以下同順）、注射部位紅斑（1.0%及び 0.9%）及び注射部位疼痛（1.0%及び 0.5%）であった。

Year 1 SoC 対照期間において、evolocumab + SoC 群のうち 355 例（11.9%）及び SoC 単独群のうち 85 例（5.7%）で有害事象が報告された（ISS Table 14-6.3.5）。被験者の割合に差があるのは、注射に伴う有害事象の件数が多かったためである（SoC 単独群は Year 1 に注射の投与を受けなかった）。evolocumab + SoC 群で最も多く認められた有害事象は疲労（evolocumab + SoC 群 2.5%及び SoC 単独群 0.9%、以下同順）、注射部位内出血（1.2%及び 0%）、注射部位紅斑（1.1%及び 0%）及び注射部位疼痛（1.1%及び 0%）であった。Year 2+ OLE 期間では、140 例（8.4%）でこの器官別大分類に属する有害事象が報告され（ISS Table 14-6.3.6）、最も多く認められた事象は、疲労（1.9%）、末梢性浮腫（1.4%）そして注射部位紅斑（1.1%）であった。

親試験併合では、全 evolocumab 群のうち 3 例（0.1%）及び全対照群のうち 1 例（0.1%未満）で一般・全身障害および投与部位の状態の器官別大分類に属する重篤な有害事象が報告された（ISS Table 14-6.4.2）。Year 1 SoC 対照期間において、evolocumab + SoC 群の 16 例（0.5%）及び SoC 単独群の 9 例（0.6%）で重篤な有害事象が報告された（ISS Table 14-6.4.5）。Year 2+ OLE 期間では、10 例（0.6%）に重篤な有害事象が認められた（ISS Table 14-6.4.6）。

表 2.7.4-81　PHMD のグローバル集団において親試験実施中に 2 例以上に発現した一般・全身障害および投与部位の状態の有害事象（IPAS）

器官別大分類 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 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	113 (7.4)	166 (8.0)	280 (8.7)	350 (8.9)
疲労	21 (1.4)	40 (1.9)	60 (1.9)	71 (1.8)
注射部位紅斑	13 (0.9)	19 (0.9)	30 (0.9)	38 (1.0)
注射部位疼痛	9 (0.6)	10 (0.5)	27 (0.8)	38 (1.0)
末梢性浮腫	10 (0.7)	15 (0.7)	23 (0.7)	28 (0.7)
注射部位内出血	13 (0.9)	18 (0.9)	18 (0.6)	26 (0.7)
胸痛	6 (0.4)	9 (0.4)	15 (0.5)	18 (0.5)
インフルエンザ様疾患	5 (0.3)	8 (0.4)	15 (0.5)	17 (0.4)
発熱	4 (0.3)	7 (0.3)	15 (0.5)	17 (0.4)
無力症	4 (0.3)	4 (0.2)	9 (0.3)	14 (0.4)
注射部位硬結	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.3)	14 (0.4)
非心臓性胸痛	5 (0.3)	6 (0.3)	12 (0.4)	14 (0.4)
倦怠感	3 (0.2)	5 (0.2)	8 (0.2)	12 (0.3)
局所腫脹	5 (0.3)	7 (0.3)	11 (0.3)	11 (0.3)
注射部位腫脹	2 (0.1)	4 (0.2)	8 (0.2)	10 (0.3)
注射部位出血	4 (0.3)	4 (0.2)	7 (0.2)	9 (0.2)
注射部位そう痒感	8 (0.5)	8 (0.4)	6 (0.2)	8 (0.2)
疼痛	4 (0.3)	7 (0.3)	6 (0.2)	8 (0.2)
胸部不快感	2 (0.1)	4 (0.2)	4 (0.1)	7 (0.2)
注射部位反応	2 (0.1)	2 (0.1)	4 (0.1)	7 (0.2)
注射部位血腫	1 (0.1)	3 (0.1)	5 (0.2)	6 (0.2)
悪寒	1 (0.1)	2 (0.1)	4 (0.1)	5 (0.1)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	5 (0.1)
空腹	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.1)	4 (0.1)
歩行障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	3 (0.1)
注射部位発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	3 (0.1)
口渇	1 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.1)	3 (0.1)
顔面浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.1)
注射部位刺激感	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
注射部位蕁麻疹	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)
小結節	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
嚢胞	2 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)
注射部位炎症	1 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)

N =親試験併合（IPAS）の被験者数; Any Control =全対照群; Any EvoMab=全 evolocumab 群; Any Placebo =全プラセボ群; EvoMab = evolocumab (AMG 145); Q2W = 2 週に 1 回(皮下投与) 及び Q4W = 4 週に 1 回
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。
Coded using MedDRA version 17.0.
Source: Modified from ISS Table 14-6.3.2

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（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3.3%、全対照群3.0%）、Year 1 SoC対照期間（evolocumab + SoC群4.1%、SoC単独群は医療機器による投与を受けなかった）及びYear 2 + OLE期間（2.4%）で低く、各投与群間で類似していた（ISS Table 14-6.9.3、ISS Table 14-6.9.5及びISS Table 14-6.9.7）。広域検索の結果をISS Table 14-6.9.4、ISS Table 14-6.9.6及びISS Table 14-6.9.8に示す。グレード3の1例（[redacted]）を除き、すべての注射部位反応がグレード1又は2であり、すべて非重篤と報告された。注射部位反応による投与中止の頻度は低かった。

PHMDの適応症に関し、注射部位反応はevolocumab使用に伴う副作用と判断した。

2.7.4.2.1.5.2.3 PHMDのグローバル集団における肝胆道系障害

親試験併合では、全evolocumab群のうち13例（0.3%）及び全対照群のうち9例（0.4%）で肝胆道系障害の器官別大分類に属する有害事象が報告された（表2.7.4-82）。全evolocumab群で最も多く認められた有害事象は胆石症（全evolocumab群0.1%及び全対照群0.2%、以下同順）、脂肪肝（0.1%及び0.1%未満）及び胆道仙痛（0.1%及び0.1%未満）であった。

Year 1 SoC対照期間において、evolocumab + SoC群のうち22例（0.7%）及びSoC単独群のうち10例（0.7%）で肝胆道系障害の器官別大分類に属する有害事象が認められた（ISS Table 14-6.3.5）。evolocumab + SoC群で最も多く認められた有害事象は脂肪肝（evolocumab + SoC群0.3%及びSoC単独群0.3%、以下同順）、胆石症（0.1%及び0.2%）及び肝機能異常（0.1%及び0%）であった。Year 2+ OLE期間では、10例（0.6%）でこの器官別大分類に属する有害事象が報告され（ISS Table 14-6.3.6）、胆石症（0.2%）が最も多く認められた。

親試験併合では、全evolocumab群のうち4例（0.1%）及び全対照群のうち2例（0.1%）で肝胆道系障害の器官別大分類に属する重篤な有害事象が報告された（ISS Table 14-6.4.2）。Year 1 SoC対照期間において、evolocumab + SoC群のうち6例（0.2%）及びSoC単独群のうち1例（0.1%）で重篤な有害事象が報告された（ISS Table 14-6.4.5）。Year 2+ OLE期間では、5例（0.3%）に重篤な有害事象が認められた（ISS Table 14-6.4.6）。

表 2.7.4-82　PHMD のグローバル集団において親試験実施中に 2 例以上に発現した肝胆道系障害の有害事象（IPAS）

器官別大分類 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 (%)
肝胆道系障害	8 (0.5)	9 (0.4)	12 (0.4)	13 (0.3)
胆石症	4 (0.3)	4 (0.2)	3 (0.1)	3 (0.1)
脂肪肝	1 (0.1)	1 (0.0)	3 (0.1)	3 (0.1)
胆道仙痛	1 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
胆嚢炎	1 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
肝機能異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.1)

N =親試験併合（IPAS）の被験者数; Any Placebo =全 evolocumab 群; Any Control =全対照群; Any EvoMab=全 evolocumab 群; Any Placebo = 全プラセボ群;EvoMab = evolocumab (AMG 145); Q2W = 2 週に 1 回 (皮下投与) 及び Q4W = 4 週に 1 回(皮下投与)
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。
Coded using MedDRA version 17.0.
Source: Modified from ISS Table 14-6.3.2

既に承認されている脂質低下療法で肝関連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 療法に伴う肝臓の安全性リスクを評価した（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肝障害の発現率は親試験併合（全 evolocumab 群 0.9%、全対照群 0.8%）、Year 1 SoC 対照期間（evolocumab + SoC 群 1.2%、SoC 単独群 1.2%）及び Year 2 + OLE 期間（1.0%）で低かった。（ISS Table 14-6.7.65、ISS Table 14-6.7.67 及び ISS Table 14-6.7.69）。広域検索の結果を ISS Table 14-6.7.66、ISS Table 14-6.7.68 及び ISS Table 14-6.7.70 に示す。

LFT の臨床検査解析の詳細を 2.7.4.3.1.2 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 13 例、Year 1 SoC 対照期間中に 13 例及び Year 2+ OLE 期間中に 4 例に認められた（ISS Table 14-7.3.2、ISS Table 14-7.3.3 及び ISS Table 14-7.3.4）。これらの被験者のほとんどには、同事象に寄与した可能性のある交絡因子（肝毒性薬、アルコール摂取、ベースライン時の異常、A 型肝炎）があった。ISS Appendix 2.4（[redacted] update）に被験者の叙述を示す。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についての叙述の一覧を 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。

ベースライン時に AST 及び ALT が正常であった被験者を対象に異なる治療対象／デザイン間で LFT 異常の有害事象の発現率を評価するため、追加の解析をした（表 2.7.4-114）。これらの解析に

おいて、有害事象の発現率は単独療法、併用療法及びスタチン忍容性不良試験でおおむね一致していた。

2.7.4.2.1.5.2.4 PHMD のグローバル集団における免疫系障害

親試験併合では、全 evolocumab 群のうち 20 例（0.5%）及び全対照群のうち 14 例（0.7%）で免疫系障害の器官別大分類に属する有害事象が報告された（表 2.7.4-83）。全 evolocumab 群で最も多く認められた有害事象は季節性アレルギー（全 evolocumab 群 0.4%及び全対照群 0.5%、以下同順）及び過敏症（0.1%及び 0.1%）であった。

Year 1 SoC 対照期間において、evolocumab + SoC 群のうち 41 例（1.4%）及び SoC 単独群のうち 13 例（0.9%）で免疫系障害の器官別大分類に属する有害事象が報告された（ISS Table 14-6.3.5）。evolocumab + SoC 群で最も多く認められた有害事象は季節性アレルギー（evolocumab + SoC 群 0.9% 及び SoC 単独群 0.5%、以下同順）及び過敏症（0.2%及び 0.2%）であった。Year 2+ OLE 期間では、30 例（1.8%）にこの器官別大分類に属する有害事象が認められ（ISS Table 14-6.3.6）、最も多く認められた有害事象は季節性アレルギー（1.1%）であった。

親試験併合において、免疫系障害の器官別大分類に属する重篤な有害事象は認められなかった（ISS Table 14-6.4.2）。Year 1 SoC 対照期間において、evolocumab + SoC 群のうち 5 例（0.2%）で重篤な有害事象が報告され、SoC 単独群では認められなかった（ISS Table 14-6.4.5）。Year 2+ OLE 期間では、1 例（0.1%）に重篤な有害事象が認められた（ISS Table 14-6.4.6）。

表 2.7.4-83　PHMD のグローバル集団において親試験実施中に 2 例以上に発現した免疫系障害の有害事象（IPAS）

器官別大分類 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 (%)
免疫系障害	12 (0.8)	14 (0.7)	18 (0.6)	20 (0.5)
季節性アレルギー	8 (0.5)	10 (0.5)	15 (0.5)	15 (0.4)
過敏症	2 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.0)	3 (0.1)

N =親試験併合（IPAS）の被験者数; Any Control =全対照群; Any EvoMab=全 evolocumab 群; Any Placebo =全プラセボ群;EvoMab = Evolocumab (AMG 145); Q2W = 2 週に 1 回 (皮下投与) 及び Q4W = 4 週に 1 回(皮下投与)
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皮下投与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。
Coded using MedDRA version 17.0.
Source: Modified from ISS Table 14-6.3.2

抗 evolocumab 抗体産生及び過敏症の観点から免疫原性に関連する安全性について、下記に示す。

2.7.4.2.1.5.2.4.1 PHMD のグローバル集団における抗 evolocumab 抗体産生

evolocumab を 1 回以上投与したときの抗 evolocumab 抗体の発現率は、長期継続投与試験を含む第 II 相及び第 III 相国際共同試験併合（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）において 0.3%（4915 例中 13 例）であった（ISS Listing 16-2.8.2）。これらの被験者に中和抗体は検出されなかった。

PHMD のグローバル集団を通して、データカットオフ日の時点で 22 例（検査した全被験者数であり、かつ既存の抗体を含む）が抗体陽性であった。表 2.7.4-84 には、有害事象と抗体陽性の結果の経時的関係を示す。抗体が陽性であったことと経時的に関連している重篤な有害事象はなかった。抗体が陽性であった被験者の有害事象を評価したところ、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）は認められなかった。

抗 evolocumab 抗体の一覧を ISS Listing 16-2.8.2、抗 evolocumab 抗体の臨床検査解析の詳細を 2.7.4.3.8.2 項に示す。

表 2.7.4-84　PHMD のグローバル集団に関する有害事象と抗 evolocumab 抗体陽性の結果の経時的関連性

被験者 ID	試験期間 [a]	治療群	陽性であった来院日	付加結果	試験中に発現した有害事象 [b]
[redacted]	Parent Study Year 1 SoC-Control led OLE All-IP	EvoMab 420 mg Q4W EvoMab + SoC EvoMab + SoC	Parent day 1	親試験 Day85 から OLE 期間 Day338：陰性	なし
[redacted]	Parent Study Year 1 SoC-Control led	EvoMab 420 mg Q4W EvoMab + SoC	Parent day 87 Parent day 253 OLE day 83	親試験 Day177、Day365（試験終了時）及び OLE 期間 Day1、Day165：陰性	親試験： day 193 グレード 1 毛包炎 day 255 & 277 グレード 1/2 インフルエンザ day 325 グレード 1 背部痛 day 330 グレード 1 副鼻腔炎 OLE 期間： day 53 グレード 1 めまい、インフルエンザ day 109 グレード 1 上気道感染 OLE day 161 グレード 1 上気道感染、インフルエンザ、副鼻腔炎
[redacted]	Parent Study Year 1 SoC-Control led OLE All-IP	EvoMab 420 mg Q4W SoC only EvoMab + SoC	Parent day 1	親試験 day 86 から OLE 期間 day 343：陰性	なし
[redacted]	Parent Study	EvoMab 140 mg Q2W	Parent day 1	親試験 day 88 ：陰性	親試験 day 53 グレード 1 膀胱炎
[redacted]	Parent Study	EvoMab 420 mg Q4W	Parent day 1 Parent day 92	親試験 day 92 後の結果なし	親試験 day 14 グレード 1 鼻炎、喉頭炎
[redacted]	Parent Study Year 1 SoC-Control led	EvoMab 420 mg Q4W EvoMab + SoC	Parent day 1	親試験 day 85、 OLE 期間 day 86, 及び OLE 期間 day 169：陰性	親試験 day 35 グレード 1 関節腫脹（evolocumab の用量変更なく親試験 day85 に回復）
[redacted]	Parent Study Year 1 SoC-Control led OLE All-IP	EvoMab 105 mg Q2W EvoMab + SoC EvoMab + SoC	Parent day 29	親試験 day 99 から OLE 期間 day 728:陰性	親試験 day 26 グレード 1 腹痛
[redacted]	Parent Study Year 1 SoC-Controlled OLE All-IP	Placebo SC Q4W EvoMab + SoC EvoMab + SoC	Parent day 86	OLE 期間 day 28 から day 708:陰性	なし

表 2.7.4-84　PHMD のグローバル集団に関する有害事象と抗 evolocumab 抗体陽性の結果の経時的関連性（続き）

被験者 ID	試験期間 [a]	治療群	陽性であった来院日	付加結果	試験中に発現した有害事象 [b]
[redacted]	Parent Study Year 1 SoC-Control led OLE All-IP	EvoMab 420 mg Q4W SoC only EvoMab + SoC	OLE day 29	OLE 期間 day 85 から day 795:陰性	なし
[redacted]	Parent Study Year 1 SoC-Control led OLE All-IP	EvoMab 70 mg Q2W SoC only EvoMab + SoC	OLE day 27	OLE 期間 day 84 から day 813 :陰性	なし
[redacted]	Year 1 SoC-Control led	EvoMab + SoC	OLE day 1	OLE days 85 及び 169:陰性	なし
[redacted]	Parent Study Year 1 SoC-Control led	EvoMab 140 mg Q2W EvoMab + SoC	OLE day 92	OLE 期間 day 162:陰性	親試験： day 77 グレード 1 背部痛 day 85 グレード 1 不快感 OLE 期間 day 77 グレード 1 インフルエンザ
[redacted]	Parent Study Year 1 SoC -Control led	Placebo SC Q4W EvoMab + SoC	OLE day 36 OLE day 85 OLE day 337	OLE 期間 days 169, 253, 及び 365:陰性	親試験： day 36 グレード 1 挫傷 day 85 グレード 2 糖尿病悪化 OLE 期間： day 217 グレード 1 鼻咽頭炎 day 316 グレード 1 鼻咽頭炎 day 365 グレード 1 口腔咽頭痛
[redacted]	Parent Study Year 1 SoC -Control led	Placebo SC Q2W EvoMab + SoC	Parent day 86 OLE day 1	OLE 期間 day 29 から day 372:陰性	親試験 day 44 グレード 1 筋肉痛
[redacted]	Parent Study Year 1 SoC -Controlled	EvoMab 420 mg Q4W EvoMab + SoC	OLE day 183	OLE 期間 day 183 後の結果なし	なし
[redacted]	Year 1 SoC -Control led	EvoMab + SoC	OLE day 169	OLE 期間 day 169 後の結果なし	なし
[redacted]	Parent Study Year 1 SoC -Control led	EvoMab 420 mg Q4W + placebo PO QD SoC only	OLE day 169	OLE 期間 day 169 後の結果なし	なし

表 2.7.4-84　PHMD のグローバル集団に関する有害事象と抗 evolocumab 抗体陽性の結果の経時的関連性（続き）

	試験期間 [a]	治療群	陽性であった来院日	付加結果	試験中に発現した有害事象 [b]
[redacted]	Year 1 SoC -Control led	EvoMab + SoC	OLE day 169	OLE 期間 day 169 後の結果なし	OLE 期間： day 114 グレード 1 悪心 day 193 グレード 1 膀胱炎 day 255 グレード 1 膀胱炎
[redacted]	Parent Study Year 1 SoC -Control led	EvoMab 420 mg Q4W + placebo PO QD EvoMab + SoC	OLE day 173	OLE 期間 day 173 後の結果なし	OLE 期間： day 3 グレード 1 鼻漏 day 91 グレード 3 痔核 grade 3 hemorrhoids and grade 及びグレード 2 大腸ポリープ OLE day 168 グレード 1 擦過傷 grade 1 excoriation and 及び末梢性浮腫
[redacted]	Year 1 SoC -Control led	SoC only	OLE day 169	OLE 期間 day 169 後の結果なし	OLE 期間 day 70 グレード 2 上気道感染
[redacted]	Parent Study Year 1 SoC -Controlled	EvoMab 420 mg Q4W EvoMab + SoC	OLE day 168	OLE 期間 day 168 後の結果なし	OLE 期間 day 83 グレード 2 うつ病
[redacted]	Year 1 SoC -Controlled	EvoMab + SoC	OLE day 164	No further results after OLE 期間 day 164 後の結果なし	なし

AE = 有害事象; EvoMab = evolocumab (AMG 145); OLE =非盲検継続試験; PO = 経口投与; QD = 1 日に 1 回; Q2W = 2 週に 1 回; Q4W = 4 週に 1 回; SC = 皮下投与; SoC = 標準療法; URTI =上気道感染

[a] 抗 evolocumab 抗体結果（陽性あるいは陰性）が報告された試験期間

[b] 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

2.7.4.2.1.5.2.4.2 PHMDのグローバル集団における過敏症

タンパク質注射剤を含むほかの薬剤による過敏症が観察されているため、広域及び狭域検索により過敏症に関連する可能性のある複数の基本語を評価した（検索語はISS Appendix 3.4に示す）。狭域検索において、潜在的な過敏症の発現率は親試験併合（全evolocumab群3.2%、全対照群2.4%）、Year 1 SoC対照期間（evolocumab + SoC群4.9%、SoC単独群3.6%）及びYear 2 + OLE期間（4.2%）で低かった（ISS Table 14-6.9.3、ISS Table 14-6.9.5及びISS Table 14-6.9.7）。広域検索の結果をISS Table 14-6.9.4、ISS Table 14-6.9.6及びISS Table 14-6.9.8に示す。過敏症の有害事象のほとんどは皮膚および皮下組織障害の器官別大分類（発疹、蕁麻疹、血管浮腫）に含まれ、これは2.7.4.2.1.5.2.10項にて論じる。

Year 1 SoC対照期間中にグレード3のアナフィラキシー反応の重篤な有害事象が1件報告された（ISS Table 14-6.4.5）。この65歳男性（[redacted]）はevolocumab 420 mg Q4W + SoCの投与を受け、高血圧及びサルファ剤に対するアレルギーの既往歴があり、リシノプリル、アテノロール及びプラバスタチンを併用していた。evolocumabの投与を開始してから約10カ月後の抜歯中、被験者はペニシリンの静脈内ボーラス投与を受け、その約15分後に低血圧、口唇及び舌の腫脹、胸部絞扼感及びびまん性紅斑を発現した。被験者はペニシリン及び／又はアンジオテンシン変換酵素阻害剤が原因と思われるアナフィラキシー反応の診断を受け、エピネフリン、メチルプレドニゾロン及びジフェンヒドラミンによる治療を受けた。本事象は2日以内に回復し、evolocumabの用量変更の必要はなかった。evolocumab投与は継続し、その他のアナフィラキシー反応は報告されなかった。本事象は治験薬と関連なしと判断された。

9例に薬物過敏症が認められ、その内訳は、親試験併合の全evolocumab群で1例（0.1%未満）及び全対照群で1例（0.1%未満）、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期間に4例（0.2%）であり、この4例中1例では親試験（対照群）実施中にも報告があった。有害事象はすべてグレード1又は2であり、1例を除きすべて非重篤であった。重篤な有害事象は、被験者（[redacted]）が気管支炎に対してモキシフロキサシン塩酸塩の投与を受け、アナフィラキシー反応を発現した後に認められた。発現時にevolocumabの投与を受けていた8例のうち6例に抗生物質投与による薬物過敏症が認められ、1例にprednisone投与による薬物過敏症が認められた。別の被験者（[redacted]）では同日に薬物過敏症の有害事象が2件認められた。この被験者には枯草熱（樺及びイネ科草本を含む）、裂孔ヘルニア及び食道炎（オメプラゾールにより治療）の既往歴があった。evolocumabの初回投与から16日後、及びevolocumabの最終投与の前日、本事象が発現する前に被験者は喉の腫れ及び咽頭痛を訴えた。併用薬はビソプロロール、bendroflumethiazide、カリウム、クロール、アセチルサリチル酸、セチリジン及びブデソニドであった。これら2件の有害事象により、evolocumabの投与を中止し、いずれの有害事象も回復した。

有害事象の発現時に対照薬の投与を受けていた2例は、抗生物質投与による薬物過敏症反応が認められた。

2.7.4.2.1.5.2.5 PHMD のグローバル集団における感染症および寄生虫症

親試験併合では、全 evolocumab 群のうち 829 例（21.0%）及び全対照群のうち 397 例（19.1%）で感染症および寄生虫症の器官別大分類に属する有害事象が報告された（表 2.7.4-85）。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 5.9%及び全対照群 4.8%、以下同順）、上気道感染（3.2%及び 2.7%）及びインフルエンザ（2.1%及び 2.0%）であった。

Year 1 SoC 対照期間において、evolocumab + SoC 群のうち 961 例（32.3%）及び SoC 単独群のうち 450 例（30.2%）で有害事象が報告された（ISS Table 14-6.3.5）。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%、以下同順）、上気道感染（5.1%及び 4.3%）、インフルエンザ（3.4%及び 2.8%）及び気管支炎（3.1%及び 3.3%）であった。Year 2+ OLE 期間では、498 例（29.7%）で有害事象が報告され（ISS Table 14-6.3.6）、鼻咽頭炎（7.6%）、上気道感染（5.0%）及び気管支炎（3.7%）が最も多く認められた。前述したとおり、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。

親試験併合では、全 evolocumab 群のうち 12 例（0.3%）及び全対照群のうち 6 例（0.3%）で感染症および寄生虫症の器官別大分類に属する重篤な有害事象が報告され（ISS Table 14-6.4.2）、全 evolocumab 群で最も多く認められた重篤な有害事象は肺炎（全 evolocumab 群 0.1%及び全対照群 0%、以下同順）、虫垂炎（0.1%及び 0%）及び蜂巣炎（0.1%及び 0%）であった。Year 1 SoC 対照期間において、evolocumab + SoC 群のうち 23 例（0.8%）及び SoC 単独群のうち 11 例（0.7%）で重篤な有害事象が報告され（ISS Table 14-6.4.5）、evolocumab + SoC 群で最も多く認められた重篤な有害事象は虫垂炎（evolocumab + SoC 群 0.2%及び SoC 単独群 0.1%、以下同順）及び肺炎（0.1%及び 0.1%）であった。Year 2+ OLE 期間では、22 例（1.3%）で重篤な有害事象が報告され（ISS Table 14-6.4.6）、肺炎（0.2%）が最も多く認められた。

表 2.7.4-85　PHMD のグローバル集団において親試験実施中に 2 例以上に発現した感染症および寄生虫症の有害事象（IPAS）

器官別大分類 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 (%)
感染症及び寄生虫症	311 (20.4)	397 (19.1)	648 (20.2)	829 (21.0)
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)
インフルエンザ	32 (2.1)	41 (2.0)	73 (2.3)	83 (2.1)
気管支炎	27 (1.8)	29 (1.4)	55 (1.7)	64 (1.6)
尿路感染	26 (1.7)	34 (1.6)	57 (1.8)	60 (1.5)
副鼻腔炎	14 (0.9)	23 (1.1)	43 (1.3)	55 (1.4)
胃腸炎	14 (0.9)	16 (0.8)	33 (1.0)	39 (1.0)
膀胱炎	10 (0.7)	15 (0.7)	22 (0.7)	29 (0.7)
咽頭炎	11 (0.7)	14 (0.7)	19 (0.6)	23 (0.6)
肺炎	4 (0.3)	4 (0.2)	12 (0.4)	20 (0.5)
ウイルス性上気道感染	6 (0.4)	7 (0.3)	13 (0.4)	17 (0.4)
鼻炎	6 (0.4)	9 (0.4)	12 (0.4)	16 (0.4)
ウイルス性胃腸炎	4 (0.3)	6 (0.3)	12 (0.4)	15 (0.4)
歯感染	4 (0.3)	5 (0.2)	12 (0.4)	14 (0.4)
帯状疱疹	3 (0.2)	4 (0.2)	9 (0.3)	12 (0.3)
急性副鼻腔炎	2 (0.1)	4 (0.2)	10 (0.3)	11 (0.3)
蜂巣炎	3 (0.2)	4 (0.2)	7 (0.2)	10 (0.3)
歯膿瘍	8 (0.5)	9 (0.4)	8 (0.2)	10 (0.3)
結膜炎	4 (0.3)	4 (0.2)	8 (0.2)	9 (0.2)
耳感染	1 (0.1)	2 (0.1)	6 (0.2)	8 (0.2)
咬傷感染	2 (0.1)	2 (0.1)	6 (0.2)	7 (0.2)
口腔ヘルペス	4 (0.3)	4 (0.2)	6 (0.2)	7 (0.2)
喉頭炎	1 (0.1)	1 (0.0)	6 (0.2)	6 (0.2)
気道感染	3 (0.2)	3 (0.1)	6 (0.2)	6 (0.2)
毛包炎	1 (0.1)	1 (0.0)	5 (0.2)	5 (0.1)
下気道感染	4 (0.3)	4 (0.2)	4 (0.1)	5 (0.1)
外耳炎	3 (0.2)	3 (0.1)	5 (0.2)	5 (0.1)
中耳炎	3 (0.2)	3 (0.1)	3 (0.1)	5 (0.1)
皮膚感染	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	5 (0.1)
膣感染	3 (0.2)	4 (0.2)	5 (0.2)	5 (0.1)

表 2.7.4-85　PHMD のグローバル集団において親試験実施中に 2 例以上に発現した感染症および寄生虫症の有害事象（IPAS）（続き）

器官別大分類 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 (%)
憩室炎	2 (0.1)	2 (0.1)	4 (0.1)	4 (0.1)
眼感染	1 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.0)	4 (0.1)
歯肉炎	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)	4 (0.1)
ヘリコバクター感染	2 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.1)	4 (0.1)
爪真菌症	3 (0.2)	4 (0.2)	4 (0.1)	4 (0.1)
虫垂炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	3 (0.1)
カンジダ感染	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	3 (0.1)
真菌感染	2 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.1)	3 (0.1)
扁桃炎	3 (0.2)	3 (0.1)	3 (0.1)	3 (0.1)
気管炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	3 (0.1)
ウイルス感染	3 (0.2)	3 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.1)
慢性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
真菌性性器感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.1)
単純ヘルペス	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)
麦粒腫	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)
限局性感染	3 (0.2)	3 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)
ライム病	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
口腔カンジダ症	1 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
歯周炎	1 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
急性腎盂腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
唾液腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
皮下組織膿瘍	1 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
足部白癬	1 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.1)
細菌性尿路感染	1 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
ウイルス性咽頭炎	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)
外陰腟真菌感染	4 (0.3)	5 (0.2)	1 (0.0)	2 (0.1)
細菌性気管支炎	2 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)
皮膚真菌感染	1 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)
せつ	2 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)
腎感染	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)
爪囲炎	3 (0.2)	3 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
感染性皮膚嚢腫	2 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-85　PHMD のグローバル集団において親試験実施中に 2 例以上に発現した感染症および寄生虫症の有害事象（IPAS）（続き）

器官別大分類 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 (%)
マイコプラズマ性肺炎	2 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯髄炎	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性膣炎	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰部膣カンジダ症	2 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

Page 3 of 3

N =親試験併合（IPAS）の被験者数; Any Control =全対照群; Any EvoMab=全 evolocumab 群; Any Placebo =全プラセボ群; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); Q2W = 2 週に 1 回 (皮下投与) 及び Q4W = 4 週に 1 回(皮下投与)

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。

Coded using MedDRA version 17.0.

Source: Modified from ISS Table 14-6.3.2

全般的に、親試験併合及び継続試験併合において、evolocumab 群と対照群の両方で多く報告された有害事象は鼻咽頭炎、上気道感染、気管支炎、インフルエンザ、尿路感染及び副鼻腔炎であった。投与群又は試験期間の間で一定の傾向は認められず、鼻漏、鼻閉及び咳嗽の類似事象は呼吸器、胸郭および縦隔障害の器官別大分類において類似していた。

20120138 試験で SoC 単独の治療を受けた被験者（20120138 試験の [redacted]）において、1 件のクロストリジウム・ディフィシレ感染の死亡に至った事象が報告された（2.7.4.2.1.2 項）。

evolocumab 投与を受けた被験者において HCV 感染性が増す可能性が理論的にあるため（背景情報については 2.7.4.1.1.2.5.5 項に示す）、潜在的 C 型肝炎例を評価する解析をした。広域及び狭域検索により潜在的 C 型肝炎に関連する複数の基本語を評価した（検索語は ISS Appendix 3.6 に示す）。狭域検索において、潜在的 C 型肝炎の発現率は Year 1 SoC 対照期間（evolocumab + SoC 群 0%、SoC 単独群 0.1%）及び Year 2 + OLE 期間（0.1%）で低く、親試験併合では、狭域検索により潜在的 C 型肝炎は認められなかった（ISS Table 14-6.8.3、ISS Table 14-6.8.5 及び ISS Table 14-6.8.7）。広域検索の結果を ISS Table 14-6.8.4、ISS Table 14-6.8.6 及び ISS Table 14-6.8.8 に示す。

evolocumab 臨床開発プログラムにおける HCV 臨床検査スクリーニング及びモニタリングの結果は 2.7.4.3.7.2 項に示す。

2.7.4.2.1.5.2.6　PHMD のグローバル集団における代謝および栄養障害

親試験併合では、全 evolocumab 群のうち 94 例（2.4%）及び全対照群のうち 37 例（1.8%）で代謝および栄養障害の器官別大分類に属する有害事象が報告された（表 2.7.4-86）。全 evolocumab 群で最も多く認められた有害事象は痛風（全 evolocumab 群 0.4%及び全対照群 0.1%、以下同順）、食欲減退（0.4%及び 0.1%）及び糖尿病（0.3%及び 0.3%）であった。

Year 1 SoC 対照期間において、evolocumab + SoC 群のうち 126 例（4.2%）及び SoC 単独群のうち 65 例（4.4%）に有害事象が報告された（ISS Table 14-6.3.5）。evolocumab + SoC 群で最も多く認められた有害事象は糖尿病（evolocumab + SoC 群 1.0%及び SoC 単独群 0.7%、以下同順）、痛風（0.7%及び 0.5%）及び 2 型糖尿病（0.7%及び 0.5%）であった。Year 2+ OLE 期間では、52 例（3.1%）に有害事象が報告され（ISS Table 14-6.3.6）、2 型糖尿病（0.6%）、糖尿病（0.4%）、痛風（0.4%）及び低カリウム血症（0.4%）が最も多く認められた。

親試験併合では、全 evolocumab 群のうち 3 例（0.1%）で代謝および栄養障害の器官別大分類に属する重篤な有害事象が報告され、全対照群では同様の重篤な有害事象は認められなかった（ISS Table 14-6.4.2）。Year 1 SoC 対照期間において、evolocumab + SoC 群のうち 4 例（0.1%）及び SoC 単独群のうち 2 例（0.1%）に重篤な有害事象が報告された（ISS Table 14-6.4.5）。Year 2+ OLE 期間では、3 例（0.2%）に重篤な有害事象が認められた（ISS Table 14-6.4.6）。

表 2.7.4-86　PHMD のグローバル集団において親試験実施中に 2 例以上に発現した代謝および栄養障害の有害事象（IPAS）

器官別大分類 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 (%)
代謝および栄養障害	28 (1.8)	37 (1.8)	74 (2.3)	94 (2.4)
痛風	2 (0.1)	2 (0.1)	12 (0.4)	15 (0.4)
食欲減退	1 (0.1)	2 (0.1)	10 (0.3)	14 (0.4)
糖尿病	5 (0.3)	6 (0.3)	8 (0.2)	12 (0.3)
低カリウム血症	3 (0.2)	6 (0.3)	4 (0.1)	7 (0.2)
2 型糖尿病	4 (0.3)	4 (0.2)	7 (0.2)	7 (0.2)
脱水	1 (0.1)	1 (0.0)	5 (0.2)	6 (0.2)
ビタミンD欠乏	2 (0.1)	2 (0.1)	6 (0.2)	6 (0.2)
高血糖	1 (0.1)	2 (0.1)	4 (0.1)	5 (0.1)
食欲亢進	1 (0.1)	1 (0.0)	5 (0.2)	5 (0.1)
低マグネシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	3 (0.1)
耐糖能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
高カリウム血症	1 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
高ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
高尿酸血症	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)
低カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
低血糖症	3 (0.2)	3 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.1)
低リン酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

N =親試験併合（IPAS）の被験者数; EvoMab = evolocumab (AMG 145); Q2W = 2 週に 1 回 (皮下投与) 及び Q4W = 4 週に 1 回(皮下投与)
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。
Coded using MedDRA version 17.0.

Source: Modified from ISS Table 14-6.3.2

スタチンにおいて糖尿病関連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 療法に伴う安全性リスクを評価した（検索語は ISS Appendix 3.5 に示す）。狭域検索において、潜在的な糖尿病事象の発現率は親試験併合（全 evolocumab 群 0.9%、全対照群 0.8%）、Year 1 SoC 対照期間（evolocumab + SoC 群 2.2%、SoC 単独群 2.1%）及び Year 2 + OLE 期間（1.3%）で低かった（ISS Table 14-6.7.3、ISS Table 14-6.7.5 及び ISS Table 14-6.7.7）。

広域検索の結果を ISS Table 14-6.7.4、ISS Table 14-6.7.6 及び ISS Table 14-6.7.8 に示す。

ベースライン時に 2 型糖尿病又はメタボリックシンドロームが認められたか、そのいずれも認められない被験者を対象に有害事象（親試験のみ）、HbA1c 値、空腹時血糖値及び蛋白尿（親試験のみ）を評価するため、追加解析をした（表 2.7.4-143）。ベースライン時に 2 型糖尿病又はメタボリックシンドロームが認められたか、そのいずれも認められない evolocumab 群において、対照群と比べて血糖又は HbA1c 値に臨床的に重要な差は認められなかった。なお、この解析では、糖尿病の治

療法の変更及び糖代謝に影響を及ぼすことが知られている併用薬の使用など、潜在的な交絡因子の影響は調整しなかった。血糖及びHbA1c値の変動に関するサブグループ解析は、一部の被験者で血糖又はHbA1c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。

また20110110試験では、ベースライン時に2型糖尿病、メタボリックシンドローム又は空腹時血糖異常が認められたか、このいずれも認められないかで被験者を分類し、インスリン、プロインスリン及びC-ペプチドを測定し、[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの報告データのアドホック解析においてHOMA-IR及びHOMA-βを算出した。48週間のevolocumab投与後に、いずれの群でもこれらの臨床検査評価に顕著な変化は認められなかった（社内資料）。

HbA1c及び空腹時血糖の臨床検査解析の詳細を2.7.4.3.4.2項に示す。

2.7.4.2.1.5.2.7 PHMDのグローバル集団における筋骨格系および結合組織障害

親試験併合では、全evolocumab群のうち582例（14.7%）及び全対照群のうち284例（13.7%）で筋骨格系および結合組織障害の器官別大分類に属する有害事象が報告された（表2.7.4-87）。全evolocumab群で最も多く認められた有害事象は背部痛（全evolocumab群3.0%及び全対照群2.7%、以下同順）、筋肉痛（2.5%及び2.6%）及び関節痛（2.3%及び2.2%）であった。

Year 1 SoC対照期間において、evolocumab + SoC群のうち657例（22.1%）及びSoC単独群のうち279例（18.7%）に有害事象が報告された（ISS Table 14-6.3.5）。evolocumab + SoC群で最も多く認められた有害事象は関節痛（evolocumab + SoC群4.0%及びSoC単独群3.0%、以下同順）、背部痛（3.8%及び3.2%）、四肢痛（2.9%及び1.9%）及び筋肉痛（2.8%及び2.6%）であった。Year 2+ OLE期間では、318例（19.0%）に有害事象が報告された（ISS Table 14-6.3.6）。最も多く認められた有害事象は関節痛（4.6%）、背部痛（4.5%）及び四肢痛（3.0%）であった。

親試験併合では、全evolocumab群のうち9例（0.2%）及び全対照群のうち2例（0.1%）で筋骨格系および結合組織障害の器官別大分類に属する重篤な有害事象が報告された（ISS Table 14-6.4.2）。親試験実施中に2例以上の被験者で報告されたこの器官別大分類に属する重篤な有害事象は背部痛のみであった（全evolocumab群で3例）（ISS Table 14-6.4.2）。Year 1 SoC対照期間において、evolocumab + SoC群のうち23例（0.8%）及びSoC単独群のうち7例（0.5%）で重篤な有害事象が報告された（ISS Table 14-6.4.5）。Year 2+ OLE期間では、12例（0.7%）で重篤な有害事象が報告された（ISS Table 14-6.4.6）。継続投与試験実施中に各投与群において2例以上の被験者で報告されたこの器官別大分類に属する重篤な有害事象は変形性関節症及び変形性脊椎症のみであった。変形性関節症はYear 1 SoC対照期間のevolocumab + SoC群のうち10例（0.3%）及びSoC単独群のうち2例（0.1%）、並びにYear 2+ OLE期間の3例（0.2%）で報告され、変形性脊椎症はYear 1 SoC対照期間のevolocumab + SoC群の2例（0.1%）で報告された（ISS Table 14-6.4.5及びISS Table 14-6.4.6）。

表 2.7.4-87　PHMD のグローバル集団において親試験実施中に 2 例以上に発現した筋骨格系および結合組織障害の有害事象（IPAS）

器官別大分類 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 (%)
筋骨格系および結合組織障害	196 (12.8)	284 (13.7)	466 (14.6)	582 (14.7)
背部痛	44 (2.9)	57 (2.7)	99 (3.1)	117 (3.0)
筋肉痛	28 (1.8)	55 (2.6)	70 (2.2)	99 (2.5)
関節痛	33 (2.2)	45 (2.2)	72 (2.2)	91 (2.3)
四肢痛	33 (2.2)	39 (1.9)	63 (2.0)	73 (1.8)
筋痙縮	23 (1.5)	37 (1.8)	56 (1.7)	68 (1.7)
筋骨格痛	16 (1.0)	24 (1.2)	38 (1.2)	43 (1.1)
変形性関節症	8 (0.5)	9 (0.4)	19 (0.6)	22 (0.6)
頚部痛	4 (0.3)	5 (0.2)	14 (0.4)	18 (0.5)
腱炎	4 (0.3)	5 (0.2)	17 (0.5)	18 (0.5)
筋骨格系胸痛	6 (0.4)	6 (0.3)	15 (0.5)	15 (0.4)
筋骨格硬直	2 (0.1)	6 (0.3)	9 (0.3)	12 (0.3)
関節炎	6 (0.4)	6 (0.3)	8 (0.2)	10 (0.3)
滑液包炎	2 (0.1)	2 (0.1)	10 (0.3)	10 (0.3)
筋力低下	2 (0.1)	4 (0.2)	7 (0.2)	8 (0.2)
肩径部痛	1 (0.1)	1 (0.0)	7 (0.2)	7 (0.2)
関節腫脹	3 (0.2)	4 (0.2)	5 (0.2)	7 (0.2)
肩回旋筋腱板症候群	4 (0.3)	5 (0.2)	6 (0.2)	7 (0.2)
変形性脊椎症	2 (0.1)	3 (0.1)	2 (0.1)	7 (0.2)
筋肉疲労	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.1)	5 (0.1)
足底筋膜炎	2 (0.1)	2 (0.1)	5 (0.2)	5 (0.1)
脊椎痛	3 (0.2)	3 (0.1)	5 (0.2)	5 (0.1)
肋軟骨炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	4 (0.1)
椎間板突出	3 (0.2)	3 (0.1)	3 (0.1)	3 (0.1)
関節滲出液	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.1)
筋炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	3 (0.1)
関節周囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	3 (0.1)
滑液嚢腫	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	3 (0.1)
尾骨痛	1 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)
外骨腫	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)
側腹部痛	3 (0.2)	3 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)
四肢不快感	1 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)

表 2.7.4-87　PHMD のグローバル集団において親試験実施中に 2 例以上に発現した筋骨格系および結合組織障害の有害事象（IPAS）（続き）

器官別大分類 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 (%)
中足骨痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.1)
筋拘縮	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
筋緊張	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
筋攣縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.1)
筋硬化症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
顎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.1)
重感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
関節硬直	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
弾発指	1 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)

Page 2 of 2

N =親試験併合（IPAS）の被験者数; Any Control =全対照群; Any EvoMab=全 evolocumab 群; Any Placebo =全プラセボ群;EvoMab = evolocumab (AMG 145); Q2W = 2 週に 1 回 (皮下投与) 及び Q4W = 4 週に 1 回(皮下投与)
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。

Coded using MedDRA version 17.0.
Source: Modified from ISS Table 14-6.3.2

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（検索語は ISS Appendix 3.2 に示す）。狭域検索では、期間を問わず、2 事象が確認された（Year 1 SoC 対照期間に SoC 単独群において発現したミオパチー1 件、Year 2 + OLE 期間に発現した横紋筋融解症 1 件。ISS Table 14-6.7.35、ISS Table 14-6.7.37 及び ISS Table 14-6.7.39 に示す）。広域検索の結果を ISS Table 14-6.7.36、ISS Table 14-6.7.38 及び ISS Table 14-6.7.40 に示す。

重篤と判断された横紋筋融解症の有害事象は、Year 2 + OLE 期間の evolocumab 群の 67 歳女性（[redacted]）で報告された。既往歴として、双極性障害を伴う統合失調感情障害、自傷、自殺企図、高血圧、脳卒中、2 型糖尿病、甲状腺機能低下症及び慢性閉塞性肺疾患があった。併用薬はメトホルミン、グリメピリド、ロサルタン、オメプラゾール、ブプロピオン塩酸塩、クロナゼパム、ゾルピデム酒石酸塩、venlafaxine、リチウム製剤及びソラジンであり、最近開始した薬物には benzatropine mesylate、ジバルプロエクスナトリウム、ヒドロキシジン、ハロペリドールが含まれた。過去 2 日間に 3 回転倒した後、筋力低下、不明瞭発語、運動失調及び閉鎖性頭部損傷も認めたことで入院した。治験担当医師は転倒が新規薬剤の開始によるものと判断した。入院初日のクレアチンホスホキナーゼは 1593 U/L、クレアチニンは 1.6 mg/dL であった。生理食塩水、モルヒネ及びオンダンセトロンにより治療された。本事象は 5 日後に回復し、このときのクレアチンホスホキナーゼは 368 U/L であった（追加のクレアチンホスホキナーゼ及びクレアチニンの値は報告なし）。有害事象の発現後にも evolocumab 投与を継続した。当該被験者には、その他筋肉と関連のない重篤な有

害事象（不安、うつ病、糖尿病性ケトアシドーシス、食道痙攣、運動失調、精神病性障害、腎不全［正常な検尿結果から、横紋筋融解症と関連性はない］、自殺念慮、幻覚、譫妄及び錯乱状態）も認められていた。神経認知機能に関連する事象は2.7.4.2.1.5.2.9項に示す。この被験者に認められたすべての重篤な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。

また、第I相試験である20120133試験（PFS及びAI/penによるPK同等性試験）において、26歳の黒人健康被験者（[redacted]）にグレード4の非重篤な横紋筋融解症が認められた。CK値がスクリーニング時（510 IU/L）（ただし治験実施計画書に規定のCK値上限［ULNの3倍］の範囲内）及びベースライン時（428 IU/L）に上昇していたほか、スクリーニング時及びベースライン時にクレアチニン値が上昇していた（いずれの時点も1.4 mg/dL）。約8週間の間隔をあけてevolocumab 140 mgの投与を2回受けた。evolocumabの2回目及び最終投与の日、CK値は327 IU/L、クレアチニンは1.4 mg/dLであった。試験終了時の来院時（2回目の投与から56日後）に横紋筋融解症の有害事象が報告され、このときのCK値は3058 IU/L（ULNの15倍超）であった。CK値は3日後にピーク（12440 IU/L）に達し、CK値がピークに達してから約2週間後、本有害事象は回復したと報告され、CK値は453 IU/Lまで低下していた。治験担当医師は本事象をevolocumabと関連なしと判断した。この被験者に発現した横紋筋融解症はミオパチー及び／又はミオグロビン尿を伴わず、evolocumabの投与前からCK及びクレアチニンの値が上昇していた。その他の有害事象は認められなかった。

報告された詳細から判断すると、これらの2件はいずれもAmerican College of Cardiology/American Heart Association/ National Heart、Lung and Blood Instituteの横紋筋融解症の定義（顕著なCK上昇［通常ULNの10倍超］及びクレアチニン上昇［通常褐色尿及び尿中ミオグロビンが認められる］を伴う筋肉症状）を満たしていなかった（Pasternak et al, 2002）。

2.7.4.1.1.2.4項で論じたように、第II相試験において筋肉に関連する有害事象の判定を行った。20110110試験では、Year 1 SoC対照期間から[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日の時点までの間に、evolocumab群の3例（0.3%）及び対照群の1例（0.2%）にCK値上昇を伴わない筋肉痛と評価された事象が報告された（20110110試験のTable 12-12）。20110109試験が第II相試験から第III相試験に変更される前に、evolocumab＋食事＋アトルバスタチン10 mg群の1例（0.4%）にCK値上昇を伴う筋肉痛と評価された事象が報告された（20110109試験のTable 12-6）。本試験の実施中に治験実施計画書が修正され、本試験から筋事象が判定項目から除外された。

evolocumab単独投与群の1例（[redacted]）及びプラセボ群の1例（[redacted]）で血中クレアチンホスホキナーゼ増加の重篤な有害事象が報告された。evolocumabの投与を受けた被験者では、この重篤な有害事象（ベースライン時の137 U/Lに対して本報告時のCK最高値2138 U/L）はevolocumabと関連はないが、既往歴に報告されている甲状腺機能低下症と関連があると判断された。

プラセボ（及びスタチン）の投与を受けた被験者では、この重篤な有害事象（ベースライン時の347 U/Lに対して本報告時のCK最高値3083 U/L）は治験薬と関連ありと判断された。

第II相及びIII相試験併合（第II相：20101154、20101155、20090158 、20090159 、20110110、及び日本人試験［20110231試験］及び第III相：20110114、20110115、20110116、20110117、20110109、20120138、20120348、及び20120356試験）では、親試験併合期間中に14例、Year 1 SoC対照期間中に16例及びYear 2+ OLE期間中に7例でベースライン後にULNの10倍を超えるCK値が認められた（詳細は2.7.4.3.3.2項に示す）。これらの被験者のほとんどには、同事象に寄与した可能性のある交絡因子（すなわち、身体的に激しい運動、CK上昇の既往歴、甲状腺機能低下症、筋肉及び関節損傷、腱炎及び併用スタチン療法）があった。被験者の叙述をISS Appendix 2.5に示す。

治療対象／デザイン別にCK異常における有害事象の発現率を評価するため、追加の解析をした（表2.7.4-123）。これらの解析において、CK異常における有害事象の発現率は単独療法及び併用療法試験、並びにスタチン忍容性不良試験でおおむね一致していることが示唆された。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）に示す。CKの臨床検査解析の詳細を2.7.4.3.3.2項に示す。

2.7.4.2.1.5.2.8 PHMDのグローバル集団における新生物

evolocumabのがん原性を評価するため計画した生涯投与非臨床薬理試験でevolocumabをハムスター（薬理学的に意味のある動物種）に最大100 mg/kg及びQ2Wで最長2年間投与したとき、腫瘍発生率は上昇しなかった（2.6.6.5項）。

親試験併合では、全evolocumab群のうち43例（1.1%）及び全対照群のうち17例（0.8%）で良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）の器官別大分類に属する有害事象が報告された（表2.7.4-88）。全evolocumab群で最も多く認められた有害事象は基底細胞癌（全evolocumab群0.2%及び全対照群0.1%未満、以下同順）、皮膚乳頭腫（0.2%及び0.1%未満）及び脂肪腫（0.1%及び0.1%）であった。

Year 1 SoC対照期間において、evolocumab + SoC群のうち72例（2.4%）及びSoC単独群のうち46例（3.1%）にこの器官別大分類に属する有害事象が認められた（表2.7.4-89）。evolocumab + SoC群で最も多く認められた有害事象は基底細胞癌（evolocumab + SoC群0.4%及びSoC単独群0.5%、以下同順）、皮膚乳頭腫（0.2%及び0.3%）及び扁平上皮癌（0.2%及び0%）であった。

Year 2+ OLE 期間では、51 例（3.0%）でこの器官別大分類に属する有害事象が認められた（表 2.7.4-90）。最も多く認められた有害事象は基底細胞癌（0.5%）、皮膚乳頭腫（0.3%）及び脂肪腫（0.2%）であった。

表 2.7.4-88　PHMD のグローバル集団において親試験実施中に evolocumab 投与群で 1 例以上に発現した良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）の有害事象（IPAS）

器官別大分類 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 (%)
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）				
	11 (0.7)	17 (0.8)	42 (1.3)	43 (1.1)
基底細胞癌	0 (0.0)	1 (0.0)	6 (0.2)	7 (0.2)
皮膚乳頭腫	0 (0.0)	1 (0.0)	6 (0.2)	6 (0.2)
脂肪腫	2 (0.1)	2 (0.1)	4 (0.1)	4 (0.1)
皮膚良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
子宮平滑筋腫	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
乳房の良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
肺の良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
膀胱癌	2 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)
膀胱移行上皮癌第３期	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
骨新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
乳癌	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
盲腸のカルチノイド腫瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
真珠腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
腎明細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
遠隔転移を伴う結腸癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
脳神経の良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
遠隔転移を伴う肺腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
メラノサイト性母斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
遠隔転移を伴う神経内分泌癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
神経腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
口腔新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
遠隔転移を伴う卵巣癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
良性副甲状腺腫瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
前立腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
腎癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
腎新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
脂漏性角化症	1 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
子宮癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)

N =親試験併合（IPAS）の被験者数; Any Control =全対照群; Any EvoMab=全 evolocumab 群; Any Placebo =全プラセボ群;EvoMab = evolocumab (AMG 145); Q2W = 2 週に 1 回 (皮下投与) 及び Q4W = 4 週に 1 回(皮下投与)
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。
Coded using MedDRA version 17.0.
Source: Modified from ISS Table 14-6.3.2

表 2.7.4-89　PHMD のグローバル集団において Year 1 SoC 対照期間中に evolocumab + SoC 投与群で 1 例以上に発現した良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）の有害事象（IECAS）

	対照群（親試験）		EvoMab （親試験）		合計	
器官別大分類 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 (%)
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）	17 (3.4)	24 (2.4)	29 (2.9)	48 (2.4)	46 (3.1)	72 (2.4)
基底細胞癌	3 (0.6)	5 (0.5)	4 (0.4)	7 (0.4)	7 (0.5)	12 (0.4)
皮膚乳頭腫	2 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.2)	5 (0.3)	4 (0.3)	6 (0.2)
扁平上皮癌	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.3)	0 (0.0)	6 (0.2)
メラノサイト性母斑	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.2)	2 (0.1)	4 (0.1)
前立腺癌	0 (0.0)	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)	4 (0.1)
脂漏性角化症	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.1)
子宮平滑筋腫	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)	4 (0.2)	3 (0.2)	4 (0.1)
甲状腺新生物	2 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.3)	3 (0.1)
アクロコルドン	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
線維性組織球腫	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
肝臓血管腫	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (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)
脂肪腫	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)	2 (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)
結腸腺癌	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
副腎腺腫	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
肛門性器疣贅	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)

表 2.7.4-89　PHMD のグローバル集団において Year 1 SoC 対照期間中に evolocumab + SoC 投与群で 1 例以上に発現した良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）の有害事象（IECAS）（続き）

	対照群（親試験）		EvoMab（親試験）		合計	
器官別大分類 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 (%)
縦隔の良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
副腎の良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
皮膚良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.0)
膀胱新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
膀胱移行上皮癌	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
脳の良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
結膜新生物	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
乳腺線維腺腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
胃癌	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
乳管内乳頭腫	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
浸潤性乳頭状乳癌	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
悪性黒色腫	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.0)
肝転移	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
陰茎新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
下垂体腫瘍	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
下垂体の良性腫瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)

表 2.7.4-89　PHMD のグローバル集団において Year 1 SoC 対照期間中に evolocumab + SoC 投与群で 1 例以上に発現した良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）の有害事象（IECAS）（続き）

	対照群（親試験）		EvoMab（親試験）		合計	
器官別大分類 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 (%)
前立腺腺腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
直腸新生物	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
皮膚癌	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
甲状腺腺腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
子宮癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (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 14-6.3.5

表 2.7.4-90　PHMD のグローバル集団において Year 2+OLE 対照期間中に発現した良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）の有害事象（IEAAS）

器官別大分類 基本語	SoC（SoC 対照期間） EvoMab + SoC (N = 578) n (%)	EvoMab + SoC（SoC 対照期間） EvoMab + SoC (N = 1097) n (%)	合計 (N = 1675) 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）	16 (2.8)	35 (3.2)	51 (3.0)
基底細胞癌	2 (0.3)	6 (0.5)	8 (0.5)
皮膚乳頭腫	2 (0.3)	3 (0.3)	5 (0.3)
脂肪腫	1 (0.2)	3 (0.3)	4 (0.2)
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)
メラノサイト性母斑	0 (0.0)	2 (0.2)	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)
脂漏性角化症	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.1)
聴神経腫	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
アクロコルドン	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
良性腺腫	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
肛門扁平上皮癌	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
血管線維腫	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
乳房の良性新生物	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
肺の良性新生物	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
皮膚良性新生物	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
膀胱癌	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
膀胱移行上皮癌	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
ボーエン病	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
子宮頚部癌第０期	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
肝内胆管癌	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
慢性リンパ性白血病	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
結腸癌	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
再発びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
異形成母斑	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
内軟骨腫	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
線維腫症	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
限局性結節性過形成	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
血管腫	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
肺の悪性新生物	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
髄膜腫	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)

表 2.7.4-90　PHMD のグローバル集団において Year 2+OLE 期間中に発現した良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）の有害事象（IEAAS）（続き）

器官別大分類 基本語	SoC（SoC 対照期間） EvoMab + SoC (N = 312) n (%)	EvoMab + SoC（SoC 対照期間） EvoMab + SoC (N = 642) n (%)	合計 (N = 954) n (%)
肺転移	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
食道癌	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
乳頭腫	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
甲状腺新生物	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
子宮癌	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
子宮平滑筋腫	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)

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, 20120138
Coded using MedDRA version 17.0.
Source: Modified from ISS Table 14-6.3.6

親試験併合では、全 evolocumab 群のうち 12 例（0.3%）及び全対照群のうち 6 例（0.3%）で良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）の器官別大分類に属する重篤な有害事象が報告された（ISS Table 14-6.4.2）。Year 1 SoC 対照期間において、evolocumab + SoC 群のうち 19 例（0.6%）及び SoC 単独群のうち 16 例（1.1%）に重篤な有害事象が認められた（ISS Table 14-6.4.5）。Year 2+ OLE 期間では、16 例（1.0%）に重篤な有害事象が認められた（ISS Table 14-6.4.6）。

これらの重篤な有害事象のうち 3 件（肝内胆管癌、肺の悪性新生物、胃癌）は死亡に至った（表 2.7.4-62）。

Year 2+ OLE 期間中に 44 歳の女性（[redacted]［ISS Appendix 2.9］）において、肺の悪性新生物で死亡した。年間 48 箱の喫煙歴があった。親試験で evolocumab の投与を開始してから約 2.5 年後に嗄声及び声帯不全麻痺が認められ、その後肺の左下区域の腺癌（第 4 期、T1bN2M1b）が診断された。緩和的化学療法を開始し、3 カ月後に死亡した。

Year 1 SoC 対照期間中に 63 歳の日本人男性（[redacted]［ISS Appendix 2.9］）において、胃癌で死亡した。胃癌の家族歴及び自身の喫煙歴があった。evolocumab の投与を開始してから約 4 カ月後に明らかな逆流性食道炎が発現し、その 2 カ月後に進行性の胃癌が診断された。胃切除を受け、病理検査によりリンパ節転移（8/11）を伴う第 3 期の進行性胃癌が確認された。化学療法を実施したにもかかわらず、肝臓への転移が認められ、腹壁に腫瘍が再発した。初回の診断から 9 カ月後に、進行性胃癌による悪液質のため死亡した。

Year 2+ OLE 期間中に 65 歳のアジア人男性（20110110 試験の [redacted]）において、肝内胆管癌で死亡した。消化性潰瘍疾患（幽門洞切除）及び B 型ウイルス性肝炎キャリアの既往歴があった。喫煙歴又はアルコール摂取歴はなかった。親試験を開始してから約 722 日後に、右上腹部痛が報告され、その後核磁気共鳴画像により肝内胆管癌と診断された。1 カ月後にリンパ節及び肺への転移が報告され、このときに evolocumab の投与は中断され、3 カ月後に死亡した。

2.7.4.2.1.5.2.9 PHMD のグローバル集団における神経系障害及び精神障害

親試験併合では、全 evolocumab 群のうち 298 例（7.6%）及び全対照群のうち 164 例（7.9%）で神経系障害の器官別大分類に属する有害事象が報告された（表 2.7.4-91）。最も多く認められた有害事象は頭痛（全 evolocumab 群 3.0%及び全対照群 3.2%、以下同順）、浮動性めまい（1.6%及び 1.6%）及び錯感覚（0.6%及び 0.4%）であった。

Year 1 SoC 対照期間において、evolocumab + SoC 群のうち 289 例（9.7%）及び SoC 単独群のうち 123 例（8.3%）で有害事象が報告された（表 2.7.4-92）。最も多く認められた有害事象は頭痛（evolocumab + SoC 群 3.3%及び SoC 単独群 1.9%、以下同順）及び浮動性めまい（1.7%及び 1.8%）であった。Year 2 + OLE 期間では、145 例（8.7%）に有害事象が認められ（表 2.7.4-93）、頭痛（2.2%）及び浮動性めまい（2.1%）が最も多く認められた。

親試験併合では、全 evolocumab 群のうち 11 例（0.3%）及び全対照群のうち 5 例（0.2%）で神経系障害の器官別大分類に属する重篤な有害事象が報告された（ISS Table 14-6.4.2）。Year 1 SoC 対照期間において、evolocumab + SoC 群のうち 21 例（0.7%）及び SoC 単独群のうち 13 例（0.9%）に重篤な有害事象が認められた（ISS Table 14-6.4.5）。Year 2 + OLE 期間では、16 例（1.0%）に重篤な有害事象が認められた（ISS Table 14-6.4.6）。

親試験併合では、全 evolocumab 群のうち 85 例（2.2%）及び全対照群のうち 41 例（2.0%）で精神障害の器官別大分類に属する有害事象が報告された（表 2.7.4-91）。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、以下同順）は不眠症（0.7%及び 0.5%）、不安（0.5%及び 0.2%）及びうつ病（0.3%及び 0.6%）であった。

Year 1 SoC 対照期間において、evolocumab + SoC 群のうち 122 例（4.1%）及び SoC 単独群のうち 42 例（2.8%）で有害事象が報告された（表 2.7.4-92）。最も多く認められた有害事象は不眠症（evolocumab + SoC 群 1.4%及び SoC 単独群 1.0%、以下同順）、不安（1.0%及び 0.5%）及びうつ病（1.0%及び 1.1%）であった。Year 2 + OLE 期間では、56 例（3.3%）に有害事象が認められ（表 2.7.4-93）、うつ病（1.1%）、不眠症（1.0%）及び不安（0.9%）が最も多く認められた。

親試験併合では、全 evolocumab 群のうち 3 例（0.1%）及び全対照群のうち 1 例（0.1%未満）で精神障害の器官別大分類に属する重篤な有害事象が報告された（ISS Table 14-6.4.2）。Year 1 SoC 対照期間において、evolocumab + SoC 群のうち 5 例（0.2%）に重篤な有害事象が認められ、SoC 単独群

には重篤な有害事象は認められなかった（ISS Table 14-6.4.5）。Year 2 + OLE 期間では、1 例（0.1%）に重篤な有害事象が認められた（ISS Table 14-6.4.6）。

表 2.7.4-91　PHMD のグローバル集団において親試験実施中にいずれかの投与群で 2 例以上に発現した神経系障害及び精神障害の有害事象（IPAS）

器官別大分類 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 (%)
神経系障害	112 (7.3)	164 (7.9)	246 (7.7)	298 (7.6)
頭痛	46 (3.0)	66 (3.2)	98 (3.1)	120 (3.0)
浮動性めまい	23 (1.5)	34 (1.6)	54 (1.7)	65 (1.6)
錯感覚	2 (0.1)	8 (0.4)	18 (0.6)	23 (0.6)
失神	4 (0.3)	6 (0.3)	12 (0.4)	14 (0.4)
感覚鈍麻	4 (0.3)	9 (0.4)	10 (0.3)	12 (0.3)
片頭痛	4 (0.3)	4 (0.2)	9 (0.3)	10 (0.3)
坐骨神経痛	5 (0.3)	6 (0.3)	6 (0.2)	9 (0.2)
嗜眠	1 (0.1)	4 (0.2)	7 (0.2)	8 (0.2)
味覚異常	2 (0.1)	2 (0.1)	6 (0.2)	7 (0.2)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.1)	1 (0.0)	5 (0.2)	7 (0.2)
下肢静止不能症候群	0 (0.0)	1 (0.0)	5 (0.2)	5 (0.1)
灼熱感	2 (0.1)	3 (0.1)	4 (0.1)	4 (0.1)
一過性脳虚血発作	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	4 (0.1)
痙攣	1 (0.1)	1 (0.0)	3 (0.1)	3 (0.1)
アカシジア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.1)
健忘	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
手根管症候群	3 (0.2)	3 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)
脳血管発作	1 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
構語障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.1)
顔面不全麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.1)
前兆を伴う片頭痛	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)
睡眠の質低下	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
失神寸前の状態	1 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.1)
傾眠	1 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.1)
振戦	1 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)
体位性めまい	3 (0.2)	3 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)
神経圧迫	3 (0.2)	4 (0.2)	1 (0.0)	1 (0.0)
平衡障害	2 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚腕症候群	2 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-91　PHMD のグローバル集団において親試験実施中にいずれかの投与群で 2 例以上に発現した神経系障害及び精神障害の有害事象（IPAS）（続き）

器官別大分類 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 (%)
精神障害	29 (1.9)	41 (2.0)	70 (2.2)	85 (2.2)
不眠症	10 (0.7)	10 (0.5)	21 (0.7)	28 (0.7)
不安	3 (0.2)	4 (0.2)	17 (0.5)	20 (0.5)
うつ病	6 (0.4)	13 (0.6)	11 (0.3)	11 (0.3)
睡眠障害	1 (0.1)	3 (0.1)	3 (0.1)	6 (0.2)
不安障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	3 (0.1)
落ち着きのなさ	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	3 (0.1)
双極性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
易刺激性	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
神経過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
失見当識	1 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)

N = 親試験（IPAS）に登録された被験者数; Any Control =全対照群; Any EvoMab=全 evolocumab 群; Any Placebo =全プラセボ群; EvoMab = evolocumab (AMG 145); Q2W = 2 週に 1 回 (皮下投与) 及び Q4W = 4 週に 1 回(皮下投与)
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。
Coded using MedDRA version 17.0.
Source: Modified from ISS Table 14-6.3.2

表 2.7.4-92　PHMD のグローバル集団において、Year 1 SoC 対照期間中に evolocumab + SoC 群で 2 例以上に発現した神経系障害及び精神障害の器官別大分類の有害事象（IECAS）

	対照群（親試験）		EvoMab（親試験）		合計	
器官別大分類 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 (%)
神経系障害	31 (6.2)	82 (8.2)	92 (9.3)	207 (10.4)	123 (8.3)	289 (9.7)
頭痛	7 (1.4)	27 (2.7)	21 (2.1)	71 (3.6)	28 (1.9)	98 (3.3)
浮動性めまい	6 (1.2)	15 (1.5)	21 (2.1)	35 (1.8)	27 (1.8)	50 (1.7)
坐骨神経痛	2 (0.4)	6 (0.6)	1 (0.1)	16 (0.8)	3 (0.2)	22 (0.7)
錯感覚	5 (1.0)	3 (0.3)	6 (0.6)	16 (0.8)	11 (0.7)	19 (0.6)
感覚鈍麻	1 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.4)	17 (0.9)	5 (0.3)	18 (0.6)
片頭痛	2 (0.4)	5 (0.5)	4 (0.4)	9 (0.5)	6 (0.4)	14 (0.5)
失神	2 (0.4)	6 (0.6)	7 (0.7)	7 (0.4)	9 (0.6)	13 (0.4)
健忘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	7 (0.4)	1 (0.1)	7 (0.2)
記憶障害	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	5 (0.3)	2 (0.1)	7 (0.2)
振戦	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	6 (0.3)	0 (0.0)	7 (0.2)
灼熱感	0 (0.0)	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.2)
下肢静止不能症候群	0 (0.0)	2 (0.2)	4 (0.4)	4 (0.2)	4 (0.3)	6 (0.2)
手根管症候群	1 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)	5 (0.2)
嗜眠	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.2)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	5 (0.3)	2 (0.1)	5 (0.2)
頚動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	4 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.1)
糖尿病性ニューロパチー	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.1)
体位性めまい	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.1)
感覚障害	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.1)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	4 (0.2)	2 (0.1)	4 (0.1)

表 2.7.4-92　PHMD のグローバル集団において、Year 1 SoC 対照期間中に evolocumab + SoC 群で 2 例以上に発現した神経系障害及び精神障害の器官別大分類の有害事象（IECAS）（続き）

器官別大分類 基本語	対照群（親試験） SoC (N = 497) n (%)	対照群（親試験） EvoMab + SoC (N = 995) n (%)	EvoMab（親試験） SoC (N = 992) n (%)	EvoMab（親試験） EvoMab + SoC (N = 1981) n (%)	合計 SoC (N = 1489) n (%)	合計 EvoMab + SoC (N = 2976) n (%)
緊張性頭痛	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.1)
認知症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
失神寸前の状態	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.1)
運動失調	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	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)
痙攣	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
精神的機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
神経痛	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.2)	2 (0.1)
ヘルペス後神経痛	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)
一過性脳虚血発作	0 (0.0)	1 (0.1)	5 (0.5)	1 (0.1)	5 (0.3)	2 (0.1)

表 2.7.4-92　PHMD のグローバル集団において、Year 1 SoC 対照期間中に evolocumab + SoC 群で 2 例以上に発現した神経系障害及び精神障害の器官別大分類の有害事象 （IECAS）（続き）

器官別大分類 基本語	対照群（親試験） SoC (N = 497) n (%)	対照群（親試験） EvoMab + SoC (N = 995) n (%)	EvoMab （親試験） SoC (N = 992) n (%)	EvoMab （親試験） EvoMab + SoC (N = 1981) n (%)	合計 SoC (N = 1489) n (%)	合計 EvoMab + SoC (N = 2976) n (%)
精神障害	17 (3.4)	46 (4.6)	25 (2.5)	76 (3.8)	42 (2.8)	122 (4.1)
不眠症	6 (1.2)	20 (2.0)	9 (0.9)	21 (1.1)	15 (1.0)	41 (1.4)
不安	2 (0.4)	11 (1.1)	6 (0.6)	20 (1.0)	8 (0.5)	31 (1.0)
うつ病	6 (1.2)	8 (0.8)	10 (1.0)	22 (1.1)	16 (1.1)	30 (1.0)
睡眠障害	2 (0.4)	2 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.2)	4 (0.1)
ストレス	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)	4 (0.1)
易刺激性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.1)
リビドー減退	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
落ち着きのなさ	0 (0.0)	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)
錯乱状態	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
神経症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
パニック発作	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)

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 14-6.3.5

表 2.7.4-93　PHMD のグローバル集団において Year 2 + OLE 期間中に発現した神経系障害及び精神障害の器官別大分類の有害事象（IEAAS）

器官別大分類 基本語	SoC（SoC 対照期間） EvoMab + SoC (N = 578) n (%)	EvoMab + SoC（SoC 対照期間） EvoMab + SoC (N = 1097) n (%)	合計(N = 1675) n (%)
神経系障害	44 (7.6)	101 (9.2)	145 (8.7)
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)
感覚鈍麻	6 (1.0)	10 (0.9)	16 (1.0)
坐骨神経痛	4 (0.7)	10 (0.9)	14 (0.8)
失神	1 (0.2)	10 (0.9)	11 (0.7)
錯感覚	3 (0.5)	7 (0.6)	10 (0.6)
手根管症候群	2 (0.3)	6 (0.5)	8 (0.5)
片頭痛	0 (0.0)	5 (0.5)	5 (0.3)
末梢性ニューロパチー	3 (0.5)	2 (0.2)	5 (0.3)
振戦	3 (0.5)	2 (0.2)	5 (0.3)
頚髄神経根障害	2 (0.3)	2 (0.2)	4 (0.2)
体位性めまい	0 (0.0)	3 (0.3)	3 (0.2)
嗜眠	0 (0.0)	3 (0.3)	3 (0.2)
一過性脳虚血発作	0 (0.0)	3 (0.3)	3 (0.2)
運動失調	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.1)
頚動脈狭窄	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.1)
頚腕症候群	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.1)
てんかん	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
腰髄神経根障害	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.1)
神経痛	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
失神寸前の状態	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
下肢静止不能症候群	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.1)
緊張性頭痛	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
健忘	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
失語症	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
灼熱感	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
脳出血	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
脳血管発作	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
肘部管症候群	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
労作性めまい	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
味覚異常	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
ジスキネジア	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
脳症	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)

表 2.7.4-93　PHMD のグローバル集団において Year 2 + OLE 期間中に発現した神経系障害及び精神障害の器官別大分類の有害事象（IEAAS）（続き）

器官別大分類 基本語	SoC（SoC 対照期間） EvoMab + SoC (N = 578) n (%)	EvoMab + SoC（SoC 対照期間） EvoMab + SoC (N = 1097) n (%)	合計 (N = 1675) n (%)
大発作痙攣	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
虚血性脳卒中	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
意識消失	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
ナルコレプシー	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
神経圧迫	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
神経炎	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
後頭神経痛	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
睡眠の質低下	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
椎骨脳底動脈不全	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
精神障害	16 (2.8)	40 (3.6)	56 (3.3)
うつ病	6 (1.0)	13 (1.2)	19 (1.1)
不眠症	4 (0.7)	13 (1.2)	17 (1.0)
不安	3 (0.5)	12 (1.1)	15 (0.9)
リビドー減退	2 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.2)
睡眠障害	0 (0.0)	3 (0.3)	3 (0.2)
ニコチン依存	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
ストレス	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
アルコール乱用	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
燃え尽き症候群	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
錯乱状態	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
譫妄	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
抑うつ気分	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
幻覚	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
精神病性障害	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
自殺念慮	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)

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, 20120138
Coded using MedDRA version 17.0.
Source: Modified from ISS Table 14-6.3.6

これらの器官別大分類の評価から重要な知見は得られなかった。evolocumab の使用に伴う神経認知機能に関連する事象に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。方法の詳細については 2.7.4.1.1.2.6.1 項に示す。

親試験併合では、11例で神経認知機能に関連する事象が報告され、うち5例（0.1%）が全evolocumab群、6例（0.3%）が全対照群であった（表2.7.4-94）。有害事象は全evolocumab群と全対照群で類似しており、すべての有害事象がグレード1又は2であった。evolocumab 140 mg Q2W投与を受けた1例（[redacted]）における1件の譫妄（グレード1）が入院期間の延長のため、重篤と判断された。この被験者は交通事故に遭っており、アルコール離脱症候群であった。

表2.7.4-94　PHMDのグローバル集団における親試験中の神経認知機能に関連する事象（IPAS）

高位グループ語 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	3 (0.2)	6 (0.3)	5 (0.2)	5 (0.1)
譫妄（錯乱を含む）	1 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)
譫妄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
失見当識	1 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)
精神的機能障害	2 (0.1)	4 (0.2)	3 (0.1)	3 (0.1)
健忘	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
記憶障害	1 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
認知障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
レヴィ小体型認知症	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注意力障害	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = 親試験併合（IPAS）の被験者数; Any Control =全対照群; Any EvoMab=全evolocumab群; Any Placebo =全プラセボ群; EvoMab = evolocumab (AMG 145); Q2W = 2週に1回 (皮下投与) 及びQ4W = 4週に1回(皮下投与)
右記の試験を含む: 20090158, 20090159, 20101154, 20101155, 20110109, 20110114, 20110115, 20110116, 20110117, 20110231, 20120348, 20120356
高位グループ語（HLGT）の検索用語は譫妄(錯乱を含む); 認知および注意障害; 認知症および健忘; 思考障害および認知障害; 精神的機能障害
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。
Coded using MedDRA version 17.0.

Source: Modified from ISS Table 14-6.4.402

Year 1 SoC対照期間において、evolocumab + SoC群のうち25例（0.8%）及びSoC単独群のうち3例（0.2%）の31件に神経認知機能に関連する事象が認められた（表2.7.4-95）。Year 2 + OLE期間中、2例（0.1%）で神経認知機能に関連する事象が4件報告された（表2.7.4-96）。

OLE試験におけるevolocumab初回投与からこれらの有害事象発現までは平均263日であったが、被験者は親試験においてもevolocumab投与を受けていた可能性がある（ISS Listing 18-1）。グレード3の有害事象が3例3件及びグレード4の有害事象が1例2件に認められ、それを除くすべての有害事象がグレード1又は2であった。これらグレード3及び4の有害事象を以下に論じる。

非重篤なグレード1の有害事象（健忘）が過去に認められた67歳女性（[redacted]）から重篤でグレード3と4の幻覚、譫妄及び錯乱状態が同時に報告された。健忘は長期継続投与試験におけるevolocumab 420 mg Q4W + SoCの投与開始からおよそ9カ月後、ほかの事象はおよそ2.3年後に始まった。既往歴として、双極性障害を伴う統合失調感情障害、自傷、自殺企図、短期記憶喪失、高血圧、脳卒中、2型糖尿病、甲状腺機能低下症及び慢性閉塞性肺疾患があった。venlafaxine、リチウム、クロルプロマジン、エスゾピクロン、オランザピン、lurasidone、ミルタザピン、クロナゼパム及びbupropionといった複数の向精神薬、並びにその他の向精神薬以外の薬物を使用していた。これらのうち治験薬と関連ありと判断された事象はなかった。譫妄はリチウム毒性による二次性の事象と判断された。evolocumab投与の中断はなく、健忘は147日以内、その他の事象は3日以内に回復した。その他に報告された重篤な有害事象は不安、うつ病、糖尿病性ケトアシドーシス、食道痙攣、運動失調、精神病性障害、腎不全、自殺念慮及び横紋筋融解症であった（2.7.4.2.1.5.2.7項）。

1例（[redacted]）にグレード3の一過性全健忘の重篤な有害事象が認められた。
この被験者は失見当識及び記憶喪失を伴う片頭痛と診断された。治験薬投与は継続され、この有害事象は回復した。

過去にグレード1の精神的機能障害の有害事象が報告されていた1例（[redacted]）において、別のグレード3の精神的機能障害の有害事象が報告された。精神的機能障害は、いずれもevolocumabと関連ありと判断された。また、うつ病の既往歴があり、アルプラゾラム及びアトルバスタチンの投与を受けていた。最初の精神的機能障害（グレード1）は継続投与試験のDay 117に発現し、187日後に回復した。2つめの精神的機能障害（グレード3）は継続投与試験のDay 304に発現し、18日後に回復した。これら2件の精神的機能障害（1件はスタチンが併用されていた1例［[redacted]］における精神的機能障害、もう1件は睡眠時無呼吸の既往歴がある1例［[redacted]］における健忘［報告者が使用した用語は「2時間持続した一過性健忘」］）のみが、evolocumabと関連性が否定できない神経認知機能に関連する事象と治験担当医師により判断された。

全体では、evolocumab + SoC群の26例にOLE試験のYear 1 SoC対照期間及びYear 2 + OLE期間中において、32件の神経認知機能に関連する事象が認められた。このうち25例は治験期間のYear 1 SoC対照期間に有害事象が認められ、ほか1例は両治験期間において認められた。これら26例のうち22例に、神経認知機能に関連する事象に伴うリスク因子が1つ以上あった。これらのリスク因子は、過去の記憶喪失、双極性障害を伴う統合失調感情障害、回転性めまい、頚動脈狭窄、うつ病、不安、心的外傷後ストレス障害の既往歴、睡眠時無呼吸、片頭痛、並びにスタチン、ベンゾジアゼピン及びベンゾジアゼピンアナログ、ガバペンチン、セルトラリン、fluoxetine及び／又はトピラマートとの併用であった。双極性障害を伴う統合失調感情障害の既往歴を有する被験者のうち1例は、複数の向精神薬の投与も受けていた。

32件の神経認知機能に関連する事象のうち27件ではevolocumab投与が中断されることなく継続され、残る3件については投与中止され、1例についてはこの事象以外の理由により用量が変更さ

れた。1件の有害事象（精神的機能障害；[redacted]）は発現後18日以内に回復し、evolocumabが中断された後再開された。evolocumab投与の中断がなかった27件中13件は、このデータカットオフ日時点で継続中であり、残る14件はその発現から1～187日後に回復した。

evolocumab + SoCを投与した4例に神経認知機能に関連する事象が再発した。被験者（[redacted]）に記憶障害の有害事象が2件発現し、どちらもこの被験者のトピラマート療法と関連があると判断された。被験者（[redacted]；前出）に周期的知力低下の有害事象が再発し、evolocumabと関連ありと判断された。不安及びうつ病の既往歴があり、アルプラゾラム及びアトルバスタチンを併用していた。アトルバスタチンを併用していた被験者（[redacted]；前出）に精神的機能障害の有害事象が再発した。1件目はevolocumabと関連なしと判断され、2件目はevolocumabと関連ありと判断された。被験者1例（[redacted]）にグレード1及び2の健忘の非重篤な有害事象が認められた。1件目はこの被験者がevolocumab投与を受けた親試験中に報告され、2件目はYear 1 SoC対照期間中に報告された。1件目は生コーヒー豆エキスの摂取中止後に回復した。当該被験者は2回目の健忘が発現する前に左頸動脈狭窄と診断され、健忘が発現したおよそ1カ月後に頸動脈粥状硬化症に対する左頚動脈内膜剥離術が施行された。どちらの健忘発現時にもスタチンを併用していた。いずれの有害事象も治験薬と関連なしと判断され、evolocumab投与が継続された。

親試験併合、Year 1 SoC対照期間及びYear 2 + OLE期間中に神経認知機能に関連する事象が報告された被験者の特性、治験薬投与、関連既往歴及び併用薬の詳細をそれぞれISS Listing 18-1、ISS Listing 18-2及びISS Listing 18-3に示す。すべての重篤な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。

これらの有害事象のほかに、20110271試験のHeFH（重症FH）被験者（[redacted]）1例（0.7%）に神経認知機能に関連する事象（グレード1の記憶障害）が認められた（20110271試験のTable 14-6.2.7）。心窩部不快感の既往歴を有していたこの64歳女性被験者では、evolocumab 420 mg Q4W投与開始のおよそ1カ月後から、非重篤なもの忘れが始まったと報告され、治験薬と関連ありと判断されたが、evolocumabの用量変更は不要であった。ほかにも治験期間中に不眠症、毛髪脱落及び関節硬直が報告され、スタチンが併用されていた。この有害事象はデータカットオフ日時点で持続しており、被験者は継続して治験に参加していた。

表 2.7.4-95　PHMD のグローバル集団における Year 1 SoC 対照期間中の神経認知機能に関連する事象（IECAS）

	対照群（親試験）		EvoMab （親試験）		合計	
高位グループ語 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	1 (0.2)	5 (0.5)	2 (0.2)	20 (1.0)	3 (0.2)	25 (0.8)
譫妄（錯乱を含む）	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
錯乱状態	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
失見当識	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
思考障害および認知障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
錯覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
精神的機能障害	1 (0.2)	4 (0.4)	2 (0.2)	17 (0.9)	3 (0.2)	21 (0.7)
健忘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	7 (0.4)	1 (0.1)	7 (0.2)
記憶障害	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	5 (0.3)	2 (0.1)	7 (0.2)
認知症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
精神的機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
アルツハイマー型認知症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
一過性全健忘	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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
Searched HLGT terms are deliria 高位グループ語（HLGT）の検索用語は譫妄(錯乱を含む); 認知および注意障害; 認知症および健忘; 思考障害及び認知障害;精神的機能障害
Coded using MedDRA version 17.0.

Source: Modified from ISS Table 14-6.4.405

表 2.7.4-96　PHMD のグローバル集団における、Year 2 + OLE 期間中の神経認知機能に関連する事象（IEAAS）

	SoC（SoC 対照期間）	EvoMab + SoC（SoC 対照期間）	
高位グループ語 　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	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.1)
譫妄（錯乱を含む）	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
錯乱状態	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
譫妄	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
思考障害および認知障害	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
幻覚	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
精神的機能障害	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
健忘	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)

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
右記の試験を含む: 20110110, 20120138
譫妄を高位グループ語（HLGT）で検索(錯乱を含む); 認知および注意障害; 認知および注意障害; 認知および注意障害; 精神的機能障害
Coded using MedDRA version 17.0.

evolocumab使用に伴う神経認知機能に関連する安全性のシグナルは認められなかった（LDL-C値が25 mg/dL未満あるいは40 mg/dL未満、40 mg/dL以上のいずれにおいても）。有害事象件数が少なく、対照群又はプラセボ群においてLDL-C値が25 mg/dL未満又は40 mg/dL未満（0.6 mmol/L未満又は1.0 mmol/L未満）に到達した被験者がほとんどいなかったため、対照群との意味のある比較を行うことができなかった。

この解析に基づき、神経認知機能に関連する安全性の懸念は特定されなかった。プラセボ対照試験及び実薬対照試験における有害事象は類似していた。神経認知機能に関連する事象の医学的評価において、発現までの時間、回復又は転帰についての一定の傾向は認められなかった。ほとんどの有害事象は、潜在的な神経認知機能に関連する事象のリスク因子（既往歴及び／又は併用薬）がある被験者に発現した。

神経認知機能に関連する事象に関する詳細をISS Listing 18-1（親試験）、ISS Listing 18-2（Year 1 SoC対照期間）、及びISS Listing 18-3（Year 2 + OLE期間）に示す。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）に示す。神経認知機能に関連する事象に関する被験者の叙述をISS Appendix 2.6に示す。

2.7.4.2.1.5.2.10 PHMDのグローバル集団における皮膚および皮下組織障害

親試験併合において、全evolocumab群のうち188例（4.8%）及び全対照群のうち93例（4.5%）で皮膚および皮下組織障害の器官別大分類に属する有害事象が報告された（表2.7.4-97）。最も多く認められた有害事象は発疹（全evolocumab群0.9%及び全対照群0.7%、以下同順）、湿疹（0.4%及び0.1%）、そう痒症（0.4%及び0.8%）及び蕁麻疹（0.4%及び0.1%）であった。

Year 1 SoC対照期間において、evolocumab + SoC群のうち223例（7.5%）及びSoC単独群のうち79例（5.3%）で有害事象が報告された（ISS Table 14-6.3.5）。最も多く認められた有害事象は発疹（evolocumab + SoC群1.2%及びSoC単独群0.8%、以下同順）、接触性皮膚炎（0.7%及び0.5%）、湿疹（0.6%及び0.9%）、そう痒症（0.6%及び0.2%）及び蕁麻疹（0.5%及び0.3%）であった。Year 2 + OLE期間では、96例（5.7%）に有害事象が報告され（ISS Table 14-6.3.6）、発疹（1.1%）、接触性皮膚炎（0.7%）及びそう痒症（0.7%）が最も多く認められた。

親試験併合において、全evolocumab群のうち1例（0.1%未満）で皮膚および皮下組織障害の器官別大分類に属する重篤な有害事象が報告され、全対照群は認められなかった（ISS Table 14-6.4.2）。Year 1 SoC対照期間において、evolocumab + SoC群のうち2例（0.1%）に重篤な有害事象が報告され、SoC単独群は認められなかった（ISS Table 14-6.4.5）。Year 2 + OLE期間では、1例（0.1%）に重篤な有害事象が認められた（ISS Table 14-6.4.6）。

表 2.7.4-97　PHMD のグローバル集団において親試験実施中に 2 例以上に発現した皮膚および皮下組織障害の有害事象（IPAS）

器官別大分類 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 (%)
皮膚および皮下組織障害	58 (3.8)	93 (4.5)	154 (4.8)	188 (4.8)
発疹	8 (0.5)	14 (0.7)	29 (0.9)	36 (0.9)
湿疹	3 (0.2)	3 (0.1)	12 (0.4)	16 (0.4)
そう痒症	8 (0.5)	17 (0.8)	9 (0.3)	14 (0.4)
蕁麻疹	2 (0.1)	3 (0.1)	12 (0.4)	14 (0.4)
接触性皮膚炎	2 (0.1)	2 (0.1)	12 (0.4)	13 (0.3)
紅斑	3 (0.2)	4 (0.2)	11 (0.3)	12 (0.3)
皮膚炎	3 (0.2)	4 (0.2)	9 (0.3)	10 (0.3)
多汗症	5 (0.3)	7 (0.3)	6 (0.2)	7 (0.2)
脱毛症	2 (0.1)	7 (0.3)	6 (0.2)	6 (0.2)
皮膚乾燥	1 (0.1)	2 (0.1)	4 (0.1)	5 (0.1)
斑状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	5 (0.1)
全身性そう痒症	1 (0.1)	3 (0.1)	5 (0.2)	5 (0.1)
日光性角化症	1 (0.1)	1 (0.0)	3 (0.1)	4 (0.1)
アレルギー性皮膚炎	4 (0.3)	4 (0.2)	4 (0.1)	4 (0.1)
寝汗	1 (0.1)	3 (0.1)	3 (0.1)	4 (0.1)
乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	4 (0.1)
皮膚灼熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	3 (0.1)
皮膚潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	3 (0.1)
皮膚嚢腫	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.1)
汗疹	1 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
紅斑性皮疹	1 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)
斑状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
脂漏	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.1)
アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)
皮膚腫瘤	2 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)
水疱	2 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性皮疹	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = 親試験併合（IPAS）の被験者数; EvoMab = evolocumab (AMG 145); Q2W = Q2W = 2 週に 1 回 (皮下投与) 及び Q4W = 4 週に 1 回(皮下投与); Any Placebo= 全プラセボ群; Any Control= 全対照群; Any EvoMab=全 EvoMab 群
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。
Coded using MedDRA version 17.0.

Source: Modified from ISS Table 14-6.3.2

報告された皮膚および皮下組織障害の器官別大分類に属する有害事象のうち、過敏症の有害事象又は副作用の可能性がある血管浮腫、蕁麻疹及び発疹といった事象を更に詳しく評価した。海外の PHMD の適応症に関し、発疹及び蕁麻疹は evolocumab 使用に伴う副作用と判断された。

6例に血管浮腫の有害事象が報告され、1例に特発性血管浮腫の有害事象が認められた。5例に血管浮腫各1件が認められ、1例で血管浮腫27件、特発性血管浮腫2件認められた。特発性血管浮腫1件を除くすべての有害事象がevolocumab投与後に発現し、いずれの有害事象も被験薬と関連なしと判断された。1件を除くすべての有害事象は非重篤で、2件を除くすべてがグレード1又は2であった。親試験でevolocumab 140 mg Q2W初回投与からおよそ1年後（継続投与試験evolocumab 420 mg Q4W+ SoC投与開始から10カ月後）に発現したグレード3の血管浮腫の重篤な有害事象（被験者[redacted]）は、治験担当医師によって鉄剤のIV投与による二次性の事象と判断された。この有害事象は治験薬の用量変更なしに回復し、治験を継続した。もう1件のグレード3の特発性血管浮腫の有害事象（被験者[redacted]）は非重篤で、親試験における対照薬（エゼチミブ）投与開始からおよそ14カ月後に発現した（Year 1 SoC対照期間におけるSoC単独投与開始からおよそ11カ月後）。このグレード3の事象が発現する前、親試験及びOLE試験のYear 1 SoC対照期間中にevolocumabは投与されていなかったが、Year 2 + OLE期間にevolocumab + SoCが投与されてからおよそ4.5カ月後にグレード1の特発性血管浮腫が発現し、同日、エピネフリン筋肉内投与後に回復した。血管浮腫が認められたすべての被験者には、アレルギーの既往歴、併用薬の使用（静注用鉄、抗生物質、pantoprazole、アスピリン又はアロプリノール）及び化粧品の使用といった、血管浮腫の有害事象に寄与する可能性がある交絡因子を有していた。特発性血管浮腫が認められた被験者では、エゼチミブ投与後に1件とevolocumab + SoC投与後に1件の有害事象が認められ、これらの事象がevolocumabに起因した可能性は低いことを示唆していた。治療薬は経口抗ヒスタミン薬、静脈内抗ヒスタミン薬、経口コルチコステロイド、筋肉内コルチコステロイド及び／又は筋肉内エピネフリンであった。これらの事象のうち、治験担当医師により化粧品の使用と関連すると判断された1件を除き、すべての事象が回復した。

41例に機械性蕁麻疹を含む蕁麻疹の有害事象が認められた。内訳は、親試験併合における全evolocumab群のうち14例（0.4%）及び全対照群のうち3例（0.1%）；Year 1 SoC対照期間におけるevolocumab + SoC群のうち15例（0.5%）及びSoC単独群のうち5例（0.3%）（うち1例は親試験中にも蕁麻疹を報告）；Year 2 + OLE期間における6例（0.4%）（うち1例は1年SoC対照期間にも蕁麻疹を報告）であった。

41例中34例がこの有害事象発現時にevolocumab投与を受けていた。うち33例に非重篤な蕁麻疹、1例に重篤な蕁麻疹が認められた。グレード3と報告された1件を除き、すべての被験者にグレード1又は2の蕁麻疹が認められた。治験担当医師はグレード3の蕁麻疹を治験薬と関連なしと判断したため、用量の変更は不要であった。5例の非重篤な有害事象が治験薬と関連ありと判断され、1例でevolocumab投与が中止され、ほかの4例に投与の変更はなかった。蕁麻疹の重篤な有害事象の重症度はグレード1で、evolocumabと関連なしと判断された。胆嚢炎で入院した60歳女性被験者（[redacted]）に、メトロニダゾール投与による蕁麻疹が発現した。

34例中3例で有害事象が、evolocumab初回投与から6日以内に始まった。10例の事象は、抗生物質（7例）、抗コリン薬（1例）、去痰薬（1例）及びピロキシカム（1例）などの新規薬剤投与開

始に時間的に関連していた。治療薬には経口抗ヒスタミン薬及び／又はステロイドが含まれ、蕁麻疹は、6例を除く全例においてデータカットオフ日までに回復した。

34例中30例でevolocumab用量に変更がなく、3例で用量が変更又は投与が中断され、1例で投与が中止された。これらのうち3例の蕁麻疹は回復したが、evolocumab投与が中断された1例（[redacted]）ではデータカットオフの時点で持続していた。本被験者ではそう痒症、丘疹性皮疹、汗疹及び紅斑の有害事象が過去に認められていた。蕁麻疹は皮膚にかかる医療機器の圧に関連するとされ、過去に発現した圧関連有害事象と一致していた。3例において有害事象の再発が報告され（各被験者で2件の蕁麻疹が認められた）、これらのうち1例はevolocumab投与後に1件、SoC単独投与後に1件の事象が認められた。これらの有害事象はグレード1又は2と報告され、evolocumabと関連なしと判断された。

41例中8例が蕁麻疹の有害事象発現時に対照薬投与を受けており、それらはすべてグレード1又は2の非重篤な有害事象であった。3例の有害事象は、抗生物質（1例）、経口ステロイド（1例）及びカルシウムチャネル遮断薬（1例）といった新規薬剤投与開始に時間的に関連した。治療薬は経口抗ヒスタミン薬、経口抗ヒスタミンと経口ステロイドの併用、経口とIV投与の抗ヒスタミン薬の両方とステロイドの併用であった。

132例に発疹の有害事象が認められた（発疹、そう痒性皮疹、全身性皮疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、及び丘疹性皮疹として報告された）。発疹はすべて非重篤で、すべての有害事象がグレード1又は2と報告された。

132例中104例が発疹発現時にevolocumab投与を受けていた。そのうち17例がevolocumabと関連ありと判断された。4例にevolocumab初回投与から1～3日以内に発疹発現が認められた。10例に再発が認められ（それぞれ2件以上）、そのうち2例ではSoC単独投与後とevolocumab投与後に発疹が認められた。これらの再発が認められたうち3例は、治験終了まで持続して回復しなかった。25例には、その発現前に併用薬として抗生物質、非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、及び抗うつ薬が投与されていた。治療薬として経口抗ヒスタミン薬単独、又は静脈内抗ヒスタミン薬又は経口ステロイドとの併用、あるいは経口ステロイド単独投与されていた。

全身性発疹が認められた1例及び発疹が認められた2例の計3例においてevolocumab投与が中止された。これらの有害事象はいずれも治験薬と関連ありと判断された。2例は回復し、1例は[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点で継続中であった。5例においてevolocumab用量の変更又は投与の中断が行われた。これらのうち3例の発疹がevolocumabと関連ありと判断され、1例が[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日までに回復した。

132 例中 30 例が発疹報告時にプラセボ又はほかの対照薬投与を受けていた（2 例は evolocumab 投与後にも発疹が認められた）。13 例は、抗生物質、NSAID 及び、抗うつ薬などの新規薬剤投与開始に時間的に関連した。治療薬として経口抗ヒスタミン薬、経口ステロイド、経口抗ヒスタミン薬及び経口ステロイドの両方、又は局所用薬が投与され、1 例で局所抗真菌治療及び経皮ステロイドの両方が使用された。

発疹が認められたうち、1 例の皮膚生検所見が薬疹に一致した。62 歳男性（[redacted]）にグレード 2 の発疹が認められた。これは背部、腹部、上腕及び下肢における中心部が紅斑性の斑状及び鱗屑性皮疹であった。evolocumab 初回投与からおよそ 20 カ月後、evolocumab の直近の投与から 7 日後に発現した。経口抗ヒスタミン薬、局所ステロイドクリーム及び抗生物質が投与された。evolocumab 投与は継続した。evolocumab の次回投与から 2 日後に発疹が再燃し、その後 3 回の evolocumab 投与時も持続した。皮膚生検試料を採取、評価した皮膚病理医により、限局性境界部皮膚炎並びに多数の好酸球を含む表在性血管周囲性及び間質性の混合型炎症性浸潤が認められた。更に「薬疹が顕微鏡的鑑別診断における主な見解である。亜急性湿疹、特にアレルギー性接触皮膚炎の可能性もある」とされ、evolocumab 投与が中止された。抗 evolocumab 抗体の検査結果はすべて陰性であった。発疹が持続しており、[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日時点で未回復であった。

この器官別大分類ではほかに特筆すべき重篤な有害事象（紅斑）が 1 件あった。光線過敏性反応、ビタミン D_3／カルシウム服用後の全身性そう痒症、並びにアスパルテームアレルギーによる発疹及び浮腫の既往歴を有する 54 歳白人女性（[redacted]、evolocumab 140 mg Q2W 群）において、20110117 試験中にそう痒症を伴う紅斑（報告用語：赤い斑点）が発現した。evolocumab 初回投与からおよそ 2 カ月後の evolocumab 投与の 5～6 時間後に紅斑が現れ、数週間持続した。次回の投与後、頸部に紅斑及びそう痒症が発現した。そう痒症は投与からおよそ 9 時間後に回復した。およそ 2 カ月後の皮膚生検に由来する最初の組織病理所見報告によると、薬剤性の可能性があり、鑑別診断はボレリア症、脂肪類壊死症又は強皮症であった。免疫蛍光検査結果は、血管炎の可能性を示した。皮膚生検のセカンドオピニオン報告によると、血管炎及び悪性疾患の根拠はない。この診断は、表在性及び深部の血管周囲と付属器周辺のリンパ球優位炎症性浸潤を伴う境界部皮膚炎であった。この報告は、結合組織障害が鑑別診断における主な見解で、結合組織病様副作用の可能性もあるとした。治験担当医師は更に、組織学的検査だけでは最終診断を下せないとコメントした。evolocumab 投与は継続し、治験を完了した。紅斑は、この生検からおよそ 2 週間後に回復した。この紅斑は、evolocumab と関連ありと判断された。この被験者では紅斑及びそう痒症の治験前の発現がわかっていたため、evolocumab と関連の可能性は低いが、疑わしいと報告された。

2.7.4.2.1.5.3 HoFH のグローバル集団における器官別又は症候群別の有害事象の解析

日本人被験者

HoFH の日本人集団に関する器官別又は症候群別の有害事象を、全被験者の項及び 2.7.4.2.1.5.3.1 項～2.7.4.2.1.5.3.10 項に示した、HoFH の国際共同試験（20110271 試験）の解析に含めている。

全被験者

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 2.7.4-98（20110233 試験 Part B）及び表 2.7.4-99（20110271 試験）に示す。本項に示した器官別又は症候群別の有害事象は、evolocumab の安全性プロファイルを完全に説明するために重要であると判断された。

表 2.7.4-98　器官別大分類別の有害事象（20110233 試験 Part B）（FAS）

器官別大分類	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)
心臓障害	1 (6.3)	0 (0.0)
胃腸障害	3 (18.8)	1 (3.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (18.8)	2 (6.1)
感染症及び寄生虫症	1 (6.3)	10 (30.3)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (3.0)
臨床検査	2 (12.5)	1 (3.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (6.3)	2 (6.1)
神経系障害	3 (18.8)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	1 (6.3)	1 (3.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (3.0)

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 14-6.2.1 Part B of Study 20110233

表 2.7.4-99　器官別大分類別の有害事象（20110271 試験）（HoFH 中間解析対象集団）

器官別大分類	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 (%)
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)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (6.3)	5 (14.7)	1 (8.3)	6 (13.0)	8 (8.0)
心臓障害	1 (12.5)	3 (10.0)	1 (6.3)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	6 (6.0)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
胃腸障害	0 (0.0)	3 (10.0)	2 (12.5)	8 (23.5)	1 (8.3)	9 (19.6)	14 (14.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (25.0)	1 (3.3)	3 (18.8)	12 (35.3)	0 (0.0)	12 (26.1)	18 (18.0)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.0)
感染症及び寄生虫症	5 (62.5)	6 (20.0)	4 (25.0)	11 (32.4)	3 (25.0)	14 (30.4)	29 (29.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (12.5)	1 (3.3)	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	2 (4.3)	4 (4.0)
臨床検査	0 (0.0)	3 (10.0)	1 (6.3)	6 (17.6)	2 (16.7)	8 (17.4)	12 (12.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (18.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (12.5)	5 (14.7)	2 (16.7)	7 (15.2)	10 (10.0)
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)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.2)	2 (2.0)
神経系障害	1 (12.5)	4 (13.3)	2 (12.5)	11 (32.4)	1 (8.3)	12 (26.1)	19 (19.0)

表 2.7.4-99　器官別大分類別の有害事象（20110271 試験）（HoFH 中間解析対象集団）（続き）

器官別大分類	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 (%)
精神障害	1 (12.5)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.2)	4 (4.0)
腎および尿路障害	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (2.9)	1 (8.3)	2 (4.3)	4 (4.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	3 (8.8)	0 (0.0)	3 (6.5)	4 (4.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (11.8)	0 (0.0)	4 (8.7)	5 (5.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	2 (6.7)	1 (6.3)	4 (11.8)	1 (8.3)	5 (10.9)	8 (8.0)
血管障害	1 (12.5)	1 (3.3)	1 (6.3)	1 (2.9)	1 (8.3)	2 (4.3)	5 (5.0)

Apheresis at Enrollment ＝登録時アフェレーシス実施; Non-apheresis at Enrollment = 登録時アフェレーシス未実施; 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
データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日
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 14-6.2.3 of Study 20110271

2.7.4.2.1.5.3.1 HoFH のグローバル集団における心血管障害

20110233 試験 Part A における HoFH 被験者に、心臓障害及び血管障害の器官別大分類に属する有害事象は認められなかった（20110233 試験の Listing 16-6.10.1［Part A］）。20110233 試験 Part B において、プラセボ群被験者 1 例（6.3%）に動悸が認められた（20110233 試験の Table 14-6.2.1［Part B］）。これらの器官別大分類に属する重篤な有害事象は認められなかった。

20110271 試験において、HoFH 被験者 6 例（6.0%）（うち 5 例が 20110233 親試験に参加）に心臓障害の器官別大分類に属する有害事象が認められた（表 2.7.4-100）。2 例以上の被験者で報告された有害事象は狭心症のみであった。HoFH 5 例（5.0%）（うち 3 例が 20110233 親試験に参加）に血管障害の器官別大分類に属する有害事象が認められた（表 2.7.4-100）。5 例（5.0%）に心臓障害の器官別大分類に属する重篤な有害事象 5 件（狭心症、大動脈弁疾患、冠動脈疾患、冠動脈閉塞、及び心筋虚血）、1 例（1.0%）に血管障害の器官別大分類に属する重篤な有害事象 1 件（大動脈狭窄）が認められた（20110271 試験の Table 14-6.3.3）。

表 2.7.4-100　心臓障害及び血管障害の有害事象 20110271 試験（HoFH 中間解析対象集団）

	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			
器官別大分類 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 (%)	合計 (N = 46) n (%)	合計 (N = 100) n (%)
心臓障害	1 (12.5)	3 (10.0)	1 (6.3)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	6 (6.0)
狭心症	1 (12.5)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.0)
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)
大動脈弁閉鎖不全症	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)
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)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
血管障害	1 (12.5)	1 (3.3)	1 (6.3)	1 (2.9)	1 (8.3)	2 (4.3)	5 (5.0)
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)
血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.0)
高血圧	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.2)	1 (1.0)
起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)

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; 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); Placebo = プラセボ群
データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日
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 14-6.2.3 of Study 20110271

2.7.4.2.1.5.3.2 HoFHのグローバル集団における一般・全身障害および投与部位の状態

20110233試験Part Aにおいて、1例で一般・全身障害および投与部位の状態の器官別大分類に属する有害事象（疼痛）が報告された（20110233試験Listing 16-6.10.1［Part A］）。20110233試験Part Bでは5例に有害事象が報告された。evolocumab群の各1例（3.0%）に胸痛、非心臓性胸痛が認められ、プラセボ群の各1例（6.3%）に胸痛、疲労、注射部位疼痛、医療機器使用部位反応が報告された（20110233試験のTable 14-6.2.1［Part B］）。この器官別大分類に属する重篤な有害事象は認められなかった。

20110271試験において、HoFH被験者18例（18.0%）（うち6例が20110233親試験に参加）にこの器官別大分類に属する有害事象が報告された（表 2.7.4-101 ）。2 例以上で報告された有害事象は、注射部位紅斑、注射部位疼痛、無力症、胸痛、注射部位内出血、注射部位血腫、及び発熱であった。HoFH被験者2例（2.0%）に重篤な有害事象（胸痛及び非心臓性胸痛）が報告された（20110271試験のTable 14-6.3.3）。

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たため、広域検索及び狭域検索により潜在的な注射部位反応に関連する複数の事象を評価した（検索語はISS Appendix 3.3に示す）。20110233試験における潜在的な注射部位反応の狭域検索では、注射部位疼痛（プラセボ群1例［6.3%］）が認められた（20110233試験のTable 14-6.6.1.8［Part B］）。20110271試験における潜在的な注射部位反応の狭域検索では、HoFH被験者10例（10.0%）に8種類の有害事象が報告された。報告された有害事象は注射部位紅斑（4例［4.0%］）、注射部位疼痛（4例［4.0%］）、注射部位内出血（2例［2.0%］）、注射部位血腫（2例［2.0%］）、注射部位硬結（1例［1.0%］）、注射部位結節（1例［1.0%］）、注射部位そう痒感（1例［1.0%］）、及び注射部位反応（1例［1.0%］）（20110271試験のTable 14-6.8.3）であった。

表 2.7.4-101　一般・全身障害および投与部位の状態の有害事象（HoFH 中間解析対象集団）

	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			
器官別大分類 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 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (25.0)	1 (3.3)	3 (18.8)	12 (35.3)	0 (0.0)	12 (26.1)	18 (18.0)
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)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	2 (4.3)	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)
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)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	2 (2.0)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.0)
硬結	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.0)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.0)
注射部位硬結	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.0)
注射部位結節	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.0)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.0)
注射部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.0)
医療機器合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
血管穿刺部位内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.0)
血管穿刺部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.0)

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; 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); Placebo; プラセボ群
データカットオフ日[redacted]年[redacted]月[redacted]日
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 14-6.2.3 of Study 20110271

2.7.4.2.1.5.3.3 HoFHのグローバル集団における肝胆道系障害

20110233試験及び20110271試験におけるHoFH被験者に肝胆道系障害の器官別大分類に属する有害事象は認められなかった（20110233試験Listing 16-6.10.1［Part A］、20110233試験のTable 14-6.2.1［Part B］、及び20110271試験のTable 14-6.2.3）。

既に承認されている脂質低下療法で肝臓関連有害事象が認められているため、広域検索及び狭域検索によりevolocumab療法に伴う安全性リスクを評価した（検索語はISS Appendix 3.7に示す）。20110233試験のトランスアミナーゼ上昇及び潜在的な肝障害の有害事象の狭域検索では、INR増加（evolocumab群1例［3.0%］）が認められた（20110233試験のTable 14-6.6.1.8［Part B］）。20110271試験におけるトランスアミナーゼ上昇及び潜在的な肝障害の狭域検索では、HoFH被験者3例（3.0%）に3種類の有害事象が報告された。報告された有害事象は、ALT増加（2例［2.0%］）、AST増加（2例［2.0%］）、及び肝機能検査（LFT）異常（1例［1.0%］）（20110271試験のTable 14-6.8.3）であった。

2.7.4.2.1.5.3.4 HoFHのグローバル集団における免疫系障害

20110233試験の被験者に免疫系障害の器官別大分類に属する有害事象は認められなかった（20110233試験Listing 16-6.10.1［Part A］及び20110233試験のTable 14- 6.2.1［Part B］）。

20110271試験では、HoFH被験者1例（1.0%）（20110233親試験に不参加）にこの器官別大分類に属する季節性アレルギー（非重篤）が報告された（20110271試験のTable 14-6.2.3）。

以下の項では、抗evolocumab抗体産生及び過敏症の観点から免疫原性に関連する安全性について示す。

2.7.4.2.1.5.3.4.1 HoFHのグローバル集団における抗evolocumab抗体産生

evolocumabの投与を1回以上受けたHoFH被験者において、抗evolocumab抗体が陽性となった被験者は認められなかった。20110233試験のPart Aにおいて抗evolocumab抗体が陽性となった被験者は認められなかった。Part Bでは、evolocumab群のHoFH被験者1例において、ベースライン時に既存の抗evolocumab抗体が検出された。本被験者は20110271試験12週時点における検査で陽性となり、24、36及び48週時点における検査では陰性であった。本被験者に有害事象は認められなかった。本被験者以外に、20110271試験で抗evolocumab抗体が陽性となったHoFH被験者はいなかった。20110233試験及び20110271試験のHoFH被験者に抗evolocumab中和抗体が陽性となった被験者はいなかった。

抗evolocumab抗体が陽性となった被験者一覧を20110233試験のTable 14-10.1.1及び20110271試験のListing 16-10.1.1に示す。抗evolocumab抗体の臨床検査解析を2.7.4.3.8.3項に示す。

2.7.4.2.1.5.3.4.2 HoFHのグローバル集団における過敏症

既に承認されている脂質低下療法において過敏症が認められているため、広域検索及び狭域検索によりevolocumab療法に伴う安全性リスクを評価した（検索語はISS Appendix 3.4に示す）。20110233試験における潜在的な過敏症の狭域検索において、HoFH被験者に当該事象は認められな

かった（20110233 試験の Table 14-6.6.1.8［Part B］）。20110271 試験において、6 例（6.0%）で潜在的な過敏症の有害事象が報告された（20110271 試験の Table 14-6.8.3）。過敏症のほとんどは皮膚および皮下組織障害の器官別大分類に含まれる有害事象（発疹、蕁麻疹及び湿疹）であり、これらは 2.7.4.2.1.5.3.10 項に示す。

2.7.4.2.1.5.3.5 HoFH のグローバル集団における感染症および寄生虫症

20110233 試験 Part A において、1 例で感染症および寄生虫症の器官別大分類に属する有害事象（気管支炎）が報告された（20110233 試験 Listing 16-6.10.1［Part A］）。20110233 試験 Part B において 11 例に当該事象が報告された。10 例（30.3%）が evolocumab 群、1 例（6.3%）がプラセボ群であった（表 2.7.4-102）。evolocumab 投与を受けた被験者の 3 例以上で発現した有害事象はインフルエンザ（evolocumab 群 3 例［9.1%］及びプラセボ群 0 例［0%］、以下同順）及び上気道感染（3 例［9.1%］及び 1 例［6.3%］）であった。この器官別大分類に属する重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-102　感染症および寄生虫症の有害事象 20110233 試験 Part B（FAS）

器官別大分類 基本語	Placebo Q4W (N = 16) n (%)	EvoMab 420 mg Q4W (N = 33) n (%)
感染症および寄生虫症	1 (6.3)	10 (30.3)
インフルエンザ	0 (0.0)	3 (9.1)
上気道感染	1 (6.3)	3 (9.1)
胃腸炎	0 (0.0)	2 (6.1)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	2 (6.1)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	1 (3.0)
尿路感染	0 (0.0)	1 (3.0)

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 14-6.2.1 Part B of Study 20110233

20110271 試験において、HoFH 29 例（29.0%）（うち 15 例が 20110233 親試験から移行）でこの器官別大分類に属する有害事象が報告された（表 2.7.4-103）、それぞれ 2 例以上の被験者で報告された有害事象は鼻咽頭炎、インフルエンザ、胃腸炎、上気道感染、気管支炎、及び咽頭炎であった。この器官別大分類に属する重篤な有害事象は認められなかった（20110271 試験の Table 14-6.3.3）。

evolocumab 投与を受けた被験者において HCV 感染性が増す可能性が理論的にあるため（背景情報は 2.7.4.1.1.2.5.5 項に示す）、潜在的な C 型肝炎の被験者を評価する解析をした。広域検索及び狭域検索により evolocumab 療法に伴う安全性リスクを評価した（検索語は ISS Appendix 3.6 に示す）。20110233 試験及び 20110271 試験における潜在的な C 型肝炎の有害事象の狭域検索において、いずれの被験者にも当該事象は認められなかった（20110233 試験の Table 14-6.6.1.8［Part B］及び 20110271 試験の Table 14-6.8.3）。

表 2.7.4-103　感染症および寄生虫症の有害事象 20110271 試験（HoFH 中間解析対象集団）

	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			
器官別大分類 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 (%)
感染症および寄生虫症	5 (62.5)	6 (20.0)	4 (25.0)	11 (32.4)	3 (25.0)	14 (30.4)	29 (29.0)
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)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (12.5)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	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)
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)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (8.3)	2 (4.3)	2 (2.0)
結膜炎	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.0)
ウイルス性消化管感染	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.0)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.0)
副鼻腔炎	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
皮膚感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.0)
足部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
歯膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
尿路感染	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
ウイルス性上気道感染	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)

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;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); Placebo = プラセボ群
データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日
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 14-6.2.3 of Study 20110271

2.7.4.2.1.5.3.6 HoFH のグローバル集団における代謝および栄養障害

20110233 試験の被験者に代謝および栄養障害の器官別大分類に属する有害事象は認められなかった（20110233 試験 Listing 16-6.10.1［Part A］及び 20110233 試験の Table 14-6.2.1［Part B］）。

20110271 試験では、HoFH 3 例（3.0%）（いずれも 20110233 親試験から移行）で当該事象が報告された（表 2.7.4-104）。2 例以上の被験者に認められた有害事象はなかった。この器官別大分類に属する重篤な有害事象は認められなかった（20110271 試験の Table 14-6.3.3）。

スタチンで糖尿病関連の有害事象が認められているため、広域検索及び狭域検索により evolocumab 療法に伴う安全性リスクを評価した（検索語は ISS Appendix 3.5 に示す）。20110233 試験における潜在的な糖尿病関連の有害事象の狭域検索において、いずれの被験者にも糖尿病関連の有害事象は認められなかった（20110233 試験の Table 14-6.6.1.8［Part B］）。20110271 試験における潜在的な糖尿病関連の有害事象の狭域検索では、高血糖（HoFH 1 例）が認められた（20110271 試験の Table 14-6.8.3）。

表 2.7.4-104　代謝および栄養障害の有害事象 20110271 試験（HoFH 中間解析対象集団）

	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			
器官別大分類 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 (%)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (18.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.0)
痛風	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
鉄欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)

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；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) Placebo = プラセボ群
データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日
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 14-6.2.3 of Study 20110271

2.7.4.2.1.5.3.7 HoFH のグローバル集団における筋骨格系および結合組織障害

20110233 試験 Part A の被験者に筋骨格系および結合組織障害の器官別大分類に属する有害事象は認められなかった（20110233 試験 Lisitng 16-6.10.1［Part A］）。Part B では 3 例で当該事象が報告された。筋骨格痛及び腱炎が evolocumab 群の各 1 例（3.0%）に、背部痛がプラセボ群の 1 例（6.3%）に認められた（20110233 試験の Table 14-6.2.1［Part B］）。この器官別大分類に属する重篤な有害事象は認められなかった。

20110271 試験において、HoFH 10 例（10.0%）（うち 3 例が 20110233 親試験から移行）でこの器官別大分類に属する有害事象が報告された（表 2.7.4-105）。それぞれ 2 例以上の被験者で報告された有害事象は頚部痛及び腱炎であった。この器官別大分類に属する重篤な有害事象は認められなかった（20110271 試験の Table 14-6.3.3）。

既に承認されている脂質低下療法で筋肉関連の有害事象が認められているため、広域検索及び狭域検索により evolocumab 療法に伴う安全性リスクを評価した（検索語は ISS Appendix 3.2 に示す）。20110233 試験及び 20110271 試験における狭域検索では筋肉関連の有害事象は認められなかった（20110233 試験の Table 14-6.6.1.8［Part B］及び 20110271 試験の Table 14-6.8.3）。

表 2.7.4-105　筋骨格系および結合組織障害の有害事象 20110271 試験（HoFH 中間解析対象集団）

器官別大分類 基本語	20110233HoFH の親試験から移行した群 Part A EvoMab (N = 8) n (%)	20110233HoFH の親試験から移行した群 Part B EvoMab (N = 30) n (%)	20110233HoFH の親試験から移行した群 Part B Placebo (N = 16) n (%)	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 Apheresis at Enrollment (N = 34) n (%)	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 Non-apheresis at Enrollment (N = 12) n (%)	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 計 (N = 46) n (%)	合計 (N = 100) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (12.5)	5 (14.7)	2 (16.7)	7 (15.2)	10 (10.0)
頚部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.8)	0 (0.0)	3 (6.5)	3 (3.0)
腱炎	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.2)	3 (3.0)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.0)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.2)	1 (1.0)
筋骨格痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.2)	1 (1.0)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.0)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.0)

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;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); Placebo = プラセボ群
データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日
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 14-6.2.3 of Study 20110271

2.7.4.2.1.5.3.8 HoFH のグローバル集団における新生物

20110233 試験の被験者に悪性新生物の器官別大分類に属する有害事象は認められなかった（20110233 試験 Listing 16-6.10.1［Part A］及び 20110233 試験の Table 14-6.2.1［Part B］）。

20110271 試験において、HoFH 2 例（2.0%）（うち 1 例が 20110233 親試験から移行）でこの器官別大分類に属する有害事象が報告された（表 2.7.4-106）。2 例以上の被験者で報告された有害事象はなかった。この器官別大分類に属する重篤な有害事象は認められなかった（20110271 試験の Table 14-6.3.3）。

表 2.7.4-106　良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）の有害事象
20110271 試験（HoFH 中間解析対象集団）

	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			
器官別大分類 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 (%)
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)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.2)	2 (2.0)
脂肪腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
皮膚乳頭腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.2)	1 (1.0)

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； 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); Placebo = プラセボ群
データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日
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 14-6.2.3 of Study 20110271