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

20110233 試験 Part A の被験者に、神経系障害及び精神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］）。Part B では、3 例（18.8%）（いずれもプラセボ群）で当該事象（浮動性めまい、頭痛、失神寸前の状態）が報告された（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 19 例（19.0%）（うち 7 例が 20110233 親試験から移行）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 2.7.4-107）。2 例以上の被験者で報告された有害事象は頭痛、失神寸前の状態、浮動性めまい、嗜眠、片頭痛、及び錯感覚であった。HoFH 1 例（1.0%）でこの器官別大分類に属する重篤な有害事象（頚動脈閉塞）が報告された（20110271 試験の Table 14-6.3.3）。

HoFH 4 例（4.0%）（うち 3 例が 20110233 親試験に参加）に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 2.7.4-107）。2 例以上で報告された有害事象は不安のみであった。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）。

20110233 試験及び 20110271 試験において、HoFH 被験者に神経認知機能に関連する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］、及び表 2.7.4-107）。

表 2.7.4-107　神経系障害及び精神障害の有害事象 20110271 試験（HoFH 中間解析対象集団）

	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 (%)
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)
頭痛	1 (12.5)	1 (3.3)	0 (0.0)	2 (5.9)	1 (8.3)	3 (6.5)	5 (5.0)
失神寸前の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (2.9)	1 (8.3)	2 (4.3)	3 (3.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	2 (2.0)
嗜眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	2 (4.3)	2 (2.0)
片頭痛	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	2 (2.0)
錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	2 (4.3)	2 (2.0)
頚動脈閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.0)
手根管症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.0)
神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.0)
緊張性頭痛	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
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)
不安	1 (12.5)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.2)	1 (1.0)
パニック発作	0 (0.0)	1 (3.3)	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

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

20110233 試験の被験者に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 8 例（8.0%）（うち 3 例が 20110233 親試験から移行）にこの器官別大分類に属する有害事象が報告された（表 2.7.4-108）。2 例以上の被験者で報告された有害事象は発疹及び蕁麻疹であった。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）。HoFH 1 例で発現したグレード 3 の治験薬投与中止に至った発疹の有害事象（2.7.4.2.1.4.1.3 項）を除き、発疹及び蕁麻疹の各有害事象はグレード 1 又は 2 であった。蕁麻疹は、青年 1 例及び成人 1 例の 2 例の HoFH で報告された。16 歳男性の青年被験者（[redacted]）で 2 件の蕁麻疹の有害事象が報告され、そのうち 1 件目は evolocumab と関連ありと判断されたグレード 2 の有害事象であったが、evolocumab の用量を変更することなく約 3 カ月以内に回復した。2 件目の有害事象はグレード 1 の蕁麻疹で、[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日の時点で持続していたが、evolocumab と関連なしと判断された。本被験者は 1 件目の有害事象の約 1 カ月前に 5 日間アモキシシリンの投与を受け、2 件目の有害事象発現時にドキシサイクリンの投与を受けていた。また、31 歳の男性成人（[redacted]）でグレード 1 の蕁麻疹が 1 件報告され、evolocumab と関連ありと判断されたが、evolocumab の用量を変更することなく 3 日以内に回復した。当該事象が発現する約 1 カ月前に 5～6 日間、パラセタモール、デキストロメトルファン及びドンペリドンの投与を受けていた。また両被験者は、併用療法としてスタチン及びエゼチミブを投与されていた。

表 2.7.4-108　皮膚および皮下組織障害の有害事象 20110271 試験（HoFH 中間解析対象集団）

	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 (%)
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)
発疹	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	3 (8.8)	0 (0.0)	3 (6.5)	4 (4.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	2 (2.0)
ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.2)	1 (1.0)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.0)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.0)
黄色板腫	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

2.7.4.2.2 個別有害事象の叙述

死亡、その他の重篤な有害事象（生命を脅かす重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至ったもの等）及び臨床上の重要性から特に注目すべきであると判断されたその他の重要な有害事象（ICH E3, 1995 に規定）について、本申請資料における個々の叙述の記載個所を示す。それぞれの叙述は、各試験の CSR（5.3 項）に示す。被験者番号別の叙述の一覧を 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、20140213 試験の 1 例の重篤な有害事象は含まれていない）に示す。

以下の被験者について、ISS Appendix 2（5.3.5.3 項）に追加の叙述を示す。

- 第 II 相試験の CSR で報告されていない投与中止に至った有害事象（ISS Appendix 2.1）
- 第 II 相試験において重篤な有害事象と分類された心血管系評価項目の事象（ISS Appendix 2.2）
- 妊娠（ISS Appendix 2.3）
- ベースライン後のトランスアミナーゼ上昇（ULN の 5 倍超）（20120138 試験の日本人被験者のみ [redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点、20120138 試験の日本人被験者（Year 1 対照期間）を除く全試験は [redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点、20120138 試験の叙述を 1 例追加した）（ISS Appendix 2.4［[redacted] update］）
- ベースライン後の CK 上昇（ULN の 10 倍超）（ISS Appendix 2.5）
- 神経認知機能に関連する事象（ISS Appendix 2.6）
- 試験終了後の死亡（ISS Appendix 2.7）
- CSR に記載されていない追加の叙述（ISS Appendix 2.8）
- 死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の叙述
  1) 20110110 試験及び 20120138 試験において、[redacted]年[redacted]月[redacted]日と [redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日の間に報告又は更新されたもの（親試験の 20120122 試験の被験者を除く）（ISS Appendix 2.9）

  又は

  2) 親試験の 20120122 試験の被験者で 20120138 試験（日本人被験者のみは [redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点、3 例追加［下線］した）に登録された被験者（ISS Appendix 2.10［[redacted] update］）

これらの叙述に加え、有効性及び安全性の主要な評価項目の被験者一覧を試験別に ISE Listing 16-4.600.1 から ISE Listing 16-4.601.3 に、すべての有害事象、治験薬と関連ありと判断された有害事象（20110231 試験及び 20120122 試験）、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象の被験者一覧を ISS Listing 16-6.600.1 から ISS Listing 16-6.601.9 に示す。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

一般血液学的検査、生化学検査及び尿検査の結果を各試験の CSR（5.3 項）に示す。いずれかの測定時点でグレード 3 以上の値が認められた被験者の臨床検査値一覧を試験別に ISS Listing 16-7.600.1 から ISS Listing 16-7.601.3（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）及び 20120138 試験 CSR 追補、Listing16-7.1.1（日本人被験者のみは[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）に示す。血液検査及び生化学検査の評価項目のラインプロットを解析対象集団別に、日本人集団は ISS Figure 14-7.600.1-J から ISS Figure 14-7.600.115-J に、PHMD のグローバル集団は ISS Figure 14-7.600.1 から ISS Figure 14-7.600.115 に、HoFH のグローバル集団は ISS Figure 14-7.601.1 から ISS Figure 14-7.603.23（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）に示す。日本人集団、PHMD のグローバル集団及び HoFH のグローバル集団において、治験薬投与と関連のある臨床的に重要な臨床検査値異常を示す一定の傾向は認められなかった。

2.7.4.3.1　LFT

2.7.4.3.1.1　HC（HeFH を含む）の日本人集団における LFT

日本で実施した親試験及び継続投与試験において LFT 異常の発現率は低く、3 つの解析期間において投与群間で差がなかった。

日本で実施した親試験併合では、ベースライン後いずれかの来院時に、全 evolocumab 群のうち 2 例（0.5%）及び全対照群のうち 2 例（0.7%）に ULN の 3 倍を超える ALT 又は AST 値が認められた（ISS Table 14-7.3.2-J、詳細は表 2.7.4-109 に示す）。いずれの投与群でも、potential Hy's Law case の基準である ALT 又は AST 値が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビン値が ULN の 2 倍超となった被験者は認められなかった。ベースライン時の LFT が正常な被験者では、ベースライン後いずれかの来院時に、全 evolocumab 群のうち 1 例（0.3%）及び全対照群のうち 1 例（0.4%）に ULN の 3 倍を超える ALT 又は AST 値が認められた（ISS Table 14-7.3.6-J）。

Year 1 SoC 対照期間（20110110 試験は[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点、20120138 試験は[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）において、ベースライン後いずれかの来院時に、evolocumab + SoC 群のうち 6 例（1.6%）及び SoC 単独群のうち 2 例（1.1 %）に ULN の 3 倍を超える ALT 又は AST 値が認められた（表 2.7.4-110）。evolocumab + SoC 群の 1 例（0.3%）において、ベースライン後いずれかの来院時に ULN の 2 倍を超える総ビリルビン値が認められたが、SoC 単独群には認められなかった。いずれの投与群でも、potential Hy's Law case の基準である ALT 又は AST 値が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビン値が ULN の 2 倍超となった被験者は認められなかった。ベースライン時の LFT が正常な被験者では、Year 1 SoC 対照期間において、ベースライン後いずれかの来院時に、evolocumab + SoC 群のうち 2 例（0.7%）に ULN の 3 倍を超える ALT 又は AST 値が認められたが、SoC 単独群では認められなかった（ISS Table 14-7.3.7-J［[redacted] update］）。

Year 2+ OLE 期間（20110110 試験の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ時点）では、ベースライン後いずれかの来院時に LFT 上昇が認められた日本人被験者はいなかった（ISS Table 14-7.3.4-J 及び ISS Table 14-7.3.8-J）。

表 2.7.4-109　日本人集団の LFT 異常の発現率（IPAS）

	対照群			EvoMab	
	Placebo SC Q2W (N=153) n (%)	Placebo SC Q4W (N=151) n (%)	Other EvoMab Dose (N=100) n (%)	140 mg Q2W (N=153) n (%)	420 mg Q4W (N=154) n (%)
ベースライン					
被験者数	153	151	100	153	154
ALT or AST > 3 x ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
ALT or AST > 5 x ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total bilirubin > 2 x ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
(ALT or AST > 3 x ULN) and (Total bilirubin > 2 x ULN or INR>1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
(ALT or AST > 3 x ULN) and (Total bilirubin > 2 x ULN)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ベースライン後の全来院					
被験者数	151	151	100	153	154
ALT or AST > 3 x ULN	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (1.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
ALT or AST > 5 x ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total bilirubin > 2 x ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
(ALT or AST > 3 x ULN) and (Total bilirubin > 2 x ULN or INR>1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
(ALT or AST > 3 x ULN) and (Total bilirubin > 2 x ULN)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

右記の試験を含む: 20110231, 20120122

N = 親試験併合(IPAS)の日本人被験者数; Control= 対照群; 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; ULN = 基準値上限; ALT = アラニン・アミノトランスフェラーゼ; AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; INR=国際標準比

Source: Modified from ISS Table 14-7.3.1-J

表 2.7.4-110　日本人集団の LFT 異常の発現率（IECAS）

	対照群（親試験）		EvoMab（親試験）		合計	
	SoC (N=82) n (%)	EvoMab + SoC (N=151) n (%)	SoC (N=104) n (%)	EvoMab + SoC (N=219) n (%)	SoC (N=186) n (%)	EvoMab + SoC (N=370) n (%)
ベースライン						
被験者数	82	151	104	219	186	370
ALT or AST > 3 x ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
ALT or AST > 5 x ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total bilirubin > 2 x ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
(ALT or AST > 3 x ULN) and (Total bilirubin > 2 x ULN or INR>1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
(ALT or AST > 3 x ULN) and (Total bilirubin > 2 x ULN)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ベースライン後の全来院						
被験者数	82	151	104	219	186	370
ALT or AST > 3 x ULN	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (1.9)	4 (1.8)	2 (1.1)	6 (1.6)
ALT or AST > 5 x ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)	3 (0.8)
Total bilirubin > 2 x ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
(ALT or AST > 3 x ULN) and (Total bilirubin > 2 x ULN or INR>1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
(ALT or AST > 3 x ULN) and (Total bilirubin > 2 x ULN)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

右記の試験を含む: 20110110, 20120138
データカットオフ日: 20110110 試験 [redacted]年[redacted]月[redacted]日、20120138 試験 [redacted]年[redacted]月[redacted]日
N = 長期比較試験中の SoC 対照期間に割付した日本人被験者数(IECAS); EvoMab = Evolocumab (AMG 145); SoC = 標準療法; ULN = 基準値上限; ALT = アラニン・アミノトランスフェラーゼ; AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; INR = 国際標準比

Source: Modified from ISS Table 14-7.3.3-J ([redacted] update)

20110121 試験を含め、日本人被験者が登録された第 I 相試験併合の LFT の結果の要約を 2.7.4.3.1.2 項に示す。

ULN の 5 倍を超える AST 又は ALT 値上昇がベースライン後に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。被験者の叙述を ISS Appendix 2.4（[redacted] update）に示す（20120138 試験の 1 例の叙述を追加した）。これらの各被験者には、同事象に寄与した可能性のある交絡因子（肝損傷歴、急性胃炎の併存、スタチンの使用）があった。

日本人被験者の 1 例において、B 型肝炎及び脂肪肝の既往があり、グレード 3 のアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）の上昇が認められたが、次回の来院時には正常値に戻った（20120138 試験の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ時点）。

2.7.4.3.1.2 PHMD のグローバル集団における LFT

LFT 異常の発現率は親試験及び継続投与試験で低く、3 つの解析期間において投与群間で差がなかった。

親試験併合では、ベースライン後いずれかの来院時に全 evolocumab 群のうち 17 例（0.4%）及び全対照群のうち 20 例（1.0%）において ULN の 3 倍を超える ALT 又は AST 値が認められた（ISS Table 14-7.3.2、詳細は表 2.7.4-111）。全 evolocumab 群のうち 6 例（0.2%）及び全対照群のうち 3 例（0.1%）では、ベースライン後いずれかの来院時に ULN の 2 倍を超える総ビリルビン値が認められた。いずれの来院時にも、ULN の 3 倍を超える ALT 又は AST 値及び ULN の 2 倍を超える総ビリルビン値又は 1.5 を超える INR 値の両方が認められた被験者はいなかった。ベースライン時の LFT が正常な被験者では、ベースライン後いずれかの来院時に全 evolocumab 群のうち 8 例（0.2%）及び全対照群のうち 4 例（0.2%）において ULN の 3 倍を超える ALT 又は AST 値が認められた（ISS Table 14-7.3.6）。

Year 1 SoC 対照期間の evolocumab + SoC 群のうち 30 例（1.0%）及び SoC 単独群のうち 18 例（1.2%）において、ベースライン後いずれかの来院時に ULN の 3 倍を超える ALT 又は AST 値が認められた（表 2.7.4-112）。evolocumab + SoC 群のうち 8 例（0.3%）及び SoC 単独群のうち 2 例（0.1%）では、ベースライン後いずれかの来院時に ULN の 2 倍を超える総ビリルビン値が認められた。Year 1 SoC 対照期間の evolocumab + SoC 群のうち 3 例（0.1%）において、ULN の 3 倍を超えるトランスアミナーゼ値及び ULN の 2 倍を超える総ビリルビン値又は 1.5 を超える INR 値が認められた。1 例（[redacted]）における LFT 異常は、アルコールの解毒を目的とした被験者のリハビリテーション入院から 3 日後に発現した。2 例目（[redacted]）（原因不明の黄疸及び慢性腎臓病ステージ 3 の既往歴あり）では、ベースライン後 12 週時点及び 24 週時点で ULN の 3 倍を超える ALT 又は AST 値及び ULN の 2 倍を超える総ビリルビン値が認められた。ニトロフラントインによる尿路感染の治療を受けていたが、この薬剤は肝毒性に関連づけられており、治験担当医師は LFT 異常

の原因としてシンバスタチン、ジクロフェナク、ramipril及び治験薬と共にこの薬剤の関連性を検討した。肝生検所見は、薬剤誘発性肝炎に一致した。ニトロフラントイン、evolocumab、シンバスタチン及び他の薬剤の投与中止により、LFTは正常化した。3例目（[redacted]）における有害事象は非重篤とみなされた。ビリルビン値は正常で、ワルファリンも服用していた。更に、トランスアミナーゼ値は、evolocumab投与を継続したにもかかわらず低下した。Year 1 SoC対照期間のベースラインLFTが正常な被験者では、ベースライン後いずれかの来院時にevolocumab + SoC群のうち18例（0.7%）及びSoC単独群のうち7例（0.6%）においてULNの3倍を超えるALT又はAST値が認められた（ISS Table 14-7.3.7）。

Year 2 + OLE期間には、ベースライン後いずれかの来院時に被験者17例（1.1%）においてULNの3倍を超えるALT又はAST値が認められた（表2.7.4-113）。ベースライン後いずれかの来院時に3例（0.2%）においてULNの2倍を超える総ビリルビン値が認められた。いずれの来院時にも、ULNの3倍を超えるALT又はAST値及びULNの2倍を超える総ビリルビン値又は1.5を超えるINR値の両方が認められた被験者はいなかった。ベースラインLFTが正常な被験者では、ベースライン後いずれかの来院時に11例（0.8%）においてULNの3倍を超えるALT又はAST値が認められた（ISS Table 14-7.3.8）。

表 2.7.4-111　PHMD のグローバル集団の LFT 異常の発現率（IPAS）

	対照群			EvoMab			
	Placebo SC Q2W (N=586) n (%)	Placebo SC Q4W (N=940) n (%)	Ezetimibe QD (N=554) n (%)	Other EvoMab Dose (N=715) n (%)	140 mg Q2W (N=1245) n (%)	420 mg Q4W (N=1956) n (%)	420 mg Q4W + Ezetimibe QD (N=30) n (%)
ベースライン							
被験者数	586	940	554	715	1245	1956	30
ALT or AST > 3 x ULN	3 (0.5)	3 (0.3)	5 (0.9)	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.2)	0 (0.0)
ALT or AST > 5 x ULN	3 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
Total bilirubin > 2 x ULN	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)
(ALT or AST > 3 x ULN) and (Total bilirubin > 2 x ULN or INR>1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
(ALT or AST > 3 x ULN) and (Total bilirubin > 2 x ULN)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ベースライン後の全来院							
被験者数	579	928	548	712	1227	1924	30
ALT or AST > 3 x ULN	6 (1.0)	9 (1.0)	5 (0.9)	4 (0.6)	5 (0.4)	8 (0.4)	0 (0.0)
ALT or AST > 5 x ULN	3 (0.5)	4 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.2)	0 (0.0)
Total bilirubin > 2 x ULN	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.3)	0 (0.0)
(ALT or AST > 3 x ULN) and (Total bilirubin > 2 x ULN or INR>1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
(ALT or AST > 3 x ULN) and (Total bilirubin > 2 x ULN)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

右記の試験を含む: 20090158, 20090159, 20101154, 20101155, 20110109, 20110114, 20110115, 20110116, 20110117, 20110231, 20120348, 20120356
N = 親試験併合（IPAS）の被験者数; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); Ezetimibe = エゼチミブ; Placebo = プラセボ群; QD = 1日に1回; Q2W = 2週に1回; Q4W = 4週に1回; SC = 皮下投与; ULN = 基準値上限; ALT = アラニン・アミノトランスフェラーゼ; AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; INR=国際標準比

Source: Modified from ISS Table 14-7.3.1

表 2.7.4-112　PHMD のグローバル集団の LFT 異常の発現率（IECAS）

	対照群（親試験）		EvoMab（親試験）		合計	
	SoC (N=497) n (%)	EvoMab + SoC (N=995) n (%)	SoC (N=992) n (%)	EvoMab + SoC (N=1981) n (%)	SoC (N=1489) n (%)	EvoMab + SoC (N=2976) n (%)
ベースライン						
被験者数	497	995	992	1981	1489	2976
ALT or AST > 3 x ULN	2 (0.4)	4 (0.4)	3 (0.3)	0 (0.0)	5 (0.3)	4 (0.1)
ALT or AST > 5 x ULN	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
Total bilirubin > 2 x ULN	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
(ALT or AST > 3 x ULN) and (Total bilirubin > 2 x ULN or INR>1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
(ALT or AST > 3 x ULN) and (Total bilirubin > 2 x ULN)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ベースライン後の全来院						
被験者数	494	991	983	1977	1477	2968
ALT or AST > 3 x ULN	3 (0.6)	10 (1.0)	15 (1.5)	20 (1.0)	18 (1.2)	30 (1.0)
ALT or AST > 5 x ULN	1 (0.2)	3 (0.3)	2 (0.2)	7 (0.4)	3 (0.2)	10 (0.3)
Total bilirubin > 2 x ULN	1 (0.2)	4 (0.4)	1 (0.1)	4 (0.2)	2 (0.1)	8 (0.3)
(ALT or AST > 3 x ULN) and (Total bilirubin > 2 x ULN or INR>1.5)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
(ALT or AST > 3 x ULN) and (Total bilirubin > 2 x ULN)	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 SoC 対照期間に割付した日本人被験者数(IECAS); EvoMab = Evolocumab (AMG 145); SoC = 標準療法; ULN = 基準値上限; ALT = アラニン・アミノトランスフェラーゼ; AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; INR=国際標準比

右記の試験を含む: 20110110, 20120138

[redacted]

表 2.7.4-113　PHMD のグローバル集団の LFT 異常の発現率（IEAAS）

	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 (%)
ベースライン			
被験者数	578	1097	1675
ALT or AST > 3 x ULN	3 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.2)
ALT or AST > 5 x ULN	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Total bilirubin > 2 x ULN	0 (0.0)	3 (0.3)	3 (0.2)
(ALT or AST > 3 x ULN) and (Total bilirubin > 2 x ULN or INR>1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
(ALT or AST > 3 x ULN) and (Total bilirubin > 2 x ULN)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ベースライン後の全来院			
被験者数	535	1000	1535
ALT or AST > 3 x ULN	9 (1.7)	8 (0.8)	17 (1.1)
ALT or AST > 5 x ULN	3 (0.6)	1 (0.1)	4 (0.3)
Total bilirubin > 2 x ULN	0 (0.0)	3 (0.3)	3 (0.2)
(ALT or AST > 3 x ULN) and (Total bilirubin > 2 x ULN or INR>1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
(ALT or AST > 3 x ULN) and (Total bilirubin > 2 x ULN)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = IECAS 以降の IP 投与期間に割付した日本人被験者数(IEAAS); EvoMab = Evolocumab (AMG 145); SoC = 標準療法; IP = 治験薬; ULN = 基準値上限; ALT = アラニン・アミノトランスフェラーゼ; AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; INR =国際標準比

右記の試験を含む: 20110110, 20120138

[redacted]

LFT 異常の発現率について治療対象／デザイン別に解析をした（表 2.7.4-114）。これらの結果は、単独療法、併用療法及びスタチン忍容性不良の親試験から移行した被験者間でおおむね一致していた。しかし、これらの各治療対象／デザインのカテゴリーは長期継続投与試験の被験者の治療対象／デザイン（医師の指示による SoC）を反映していない可能性があることから、これらの試験期間を比較しても臨床的意義は限られていると考えられる（2.7.4.2.1.1.4.2 項）。

表 2.7.4-114　PHMD のグローバル集団の各治験対象／デザイン下のベースライン時の ALT 及び AST 値が正常の被験者でいずれかのベースライン後来院時に認められた LFT 異常の発現率に関する解析（IPAS、IECAS、IEAAS）

	親試験併合 [a]（プラセボ対照試験及び実薬対照試験）		Year 1 SoC 対照期間 [b]（OSLER 1 及び OSLER2 の Year 1）		Year 2+ OLE 期間 [c]（OSLER1 の Year 2+）
	Any Control n (%)	Any EvoMab n (%)	SoC n (%)	EvoMab + SoC n (%)	EvoMab + SoC n (%)
併用療法	N=1249	N=2523	N=933	N=1912	N=921
被験者数	1236	2491	926	1908	800
ALT or AST > 3 x ULN	2 (0.2)	6 (0.2)	5 (0.5)	13 (0.7)	3 (0.4)
ALT or AST > 5 x ULN	1 (0.1)	3 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.2)	1 (0.1)
Total bilirubin > 2 x ULN	2 (0.2)	3 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.2)	1 (0.1)
(ALT or AST > 3 x ULN) and (Total bilirubin > 2 x ULN or INR>1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
(ALT or AST > 3 x ULN) and (Total bilirubin > 2 x ULN)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
単独療法	N=426	N=569	N=225	N=430	N=351
被験者数	416	559	222	428	351
ALT or AST > 3 x ULN	2 (0.5)	2 (0.4)	0 (0.0)	5 (1.2)	7 (2.0)
ALT or AST > 5 x ULN	2 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.9)	1 (0.3)
Total bilirubin > 2 x ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
(ALT or AST > 3 x ULN) and (Total bilirubin > 2 x ULN or INR>1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
(ALT or AST > 3 x ULN) and (Total bilirubin > 2 x ULN)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-114　PHMD のグローバル集団の各治験対象／デザイン下のベースライン時の ALT 及び AST 値が正常の被験者でいずれかのベースライン後来院時に認められた LFT 異常の発現率に関する解析（IPAS、IECAS、IEAAS）（続き）

	親試験併合（プラセボ対照試験及び実薬対照試験）		Year 1 SoC 対照期間 [b]（OSLER 1 及び OSLER2 の Year 1）		Year 2+ OLE 期間 [c]（OSLER1 の Year 2+）
	Any Control n (%)	Any EvoMab n (%)	SoC n (%)	EvoMab + SoC n (%)	EvoMab + SoC n (%)
スタチン忍容性不良	N=118	N=286	N=114	N=214	N=152
被験者数	118	284	114	214	152
ALT or AST > 3 x ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.7)
ALT or AST > 5 x ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.7)
Total bilirubin > 2 x ULN	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.7)
(ALT or AST > 3 x ULN) and (Total bilirubin > 2 x ULN or INR>1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
(ALT or AST > 3 x ULN) and (Total bilirubin > 2 x ULN)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Page 2 of 2

N = 親試験併合（IPAS）, 長期比較試験中の SoC 対照期間の併合解析対象集団 (IECAS), および IECAS 以降の IP 投与期間の併合解析対象集団の各被験者数(IEAAS); Any Control = 全対照群; Any Evomab = 全 evolocumab 群;

ALT = アラニン・アミノトランスフェラーゼ ; AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); INR = 国際標準比; SoC = 標準療法; ULN = 基準値上限

[a] 右記の試験を含む: 20090158, 20090159, 20101154, 20101155, 20110109, 20110114, 20110115, 20110116, 20110117, 20110231, 20120348, 20120356
Any Control には、皮下投与プラセボを投与したかどうかに係わらず皮下投与プラセボ群及びエゼチミブ群を含む。
Any EvoMab には治験薬として何らかの evolocumab を投与した被験者を含む。

[b] 右記の試験を含む: 20110110, 20120138

[c] 右記の試験を含む: 20110110, 20120138

Source: Modified from following tables:

- monotherapy: ISS Table 14-7.3.14, ISS Table 14-7.3.15, ISS Table 14-7.3.16
- combination therapy: ISS Table 14-7.3.22, ISS Table 14-7.3.23, ISS Table 14-7.3.24
- statin Intolerant: ISS Table 14-7.3.30, ISS Table 14-7.3.31, ISS Table 14-7.3.32

第 I 相試験併合では、ベースライン後いずれかの来院時に全 evolocumab 群のうち 5 例（1.0%）及びプラセボ群の 0 例において ULN の 3 倍を超える ALT 又は AST 値が認められた（ISS Table 14-7.1）。いずれの来院時にも、ULN の 3 倍を超える ALT 又は AST 値及び INR 値 1.5 超又は ULN の 2 倍を超える総ビリルビン値の両方が認められた被験者は認められなかった。ベースライン時の LFT が正常な被験者では、ベースライン後いずれかの来院時に全 evolocumab 群のうち 5 例（1.1%）及びプラセボ群の 0 例において ULN の 3 倍を超える ALT 又は AST 値が認められた（ISS Table 14-7.2）。

ULN の 5 倍を超える AST 又は ALT 上昇がベースライン後に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。全体として、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LFT異常、A型肝炎）があった。被験者の叙述をISS Appendix 2.4（[redacted] update）に示す。第I相試験におけるLFTの詳細を各試験のCSR（5.3項）に示す。

2.7.4.3.1.3　HoFHのグローバル集団におけるLFT

日本人被験者

日本人HoFH被験者のLFT結果は、全被験者の項に示す国際共同HoFH試験20110271試験の解析に含めた。

全被験者

20110233試験のPart Aでは、ULNの3倍を超えるALT又はAST値、ULNの2倍又はINR値1.5を超える総ビリルビン値は認められなかった（20110233試験のTable 14-7.43.1［Part A］）。

20110233試験のPart Bでは、ベースライン後にevolocumab群の2例（6.1%）及びプラセボ群の1例（6.3%）にULNの3倍を超えるALT又はAST値が認められた（表2.7.4-115）。この3例はいずれも、4週目の来院時又は8週目の来院時にLFTが上昇していたが、その後の来院で再発はなかった。いずれの来院時にも、ULNの3倍を超えるALT又はAST値及びINR値1.5超又はULNの2倍を超える総ビリルビン値の両方が認められた被験者はいなかった。3例はいずれも、ベースライン時にULNを超えるALT又はAST値が認められたが、治験薬の投与は中止しなかった。ALT上昇及びAST上昇はいずれも次回の検査時にULNの3倍未満に戻った。

表 2.7.4-115　LFT 異常の発現率 20110233 試験 Part B（FAS）

	Placebo Q4W (N = 16) n (%)	EvoMab 420 mg Q4W (N = 33) n (%)
ベースライン		
ALT or AST > 3 x ULN	1 (6.3)	0 (0.0)
ALT or AST > 5 x ULN	0 (0.0)	0 (0.0)
Total bilirubin > 2 x ULN	1 (6.3)	0 (0.0)
(ALT or AST > 3 x ULN) and (Total bilirubin > 2 x ULN or INR > 1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
ベースライン後の全来院		
ALT or AST > 3 x ULN	1 (6.3)	2 (6.1)
ALT or AST > 5 x ULN	0 (0.0)	1 (3.0)
Total bilirubin > 2 x ULN	0 (0.0)	0 (0.0)
(ALT or AST > 3 x ULN) and (Total bilirubin > 2 x ULN or INR > 1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

ALT = アラニン・アミノトランスフェラーゼ; AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); Placebo = プラセボ群 ; INR = 国際標準比; N = 20110233 試験 Part B (FAS) の被験者数; Q4W = 4 週に 1 回; ULN = 基準値上限

Source: Modified from Table 14-7.43.1 Part B of Study 20110233)

20110271 試験では、HoFH 4 例（4.1%）においてベースライン後いずれかの来院時に ULN の 3 倍を超える ALT 又は AST 値が認められ、うち 2 例で ULN の 5 倍を超える ALT 又は AST 値が認められた（表 2.7.4-116）。1 例において、ベースライン時及び OLE 試験 12 週時点の両方で ULN の 2 倍を超える総ビリルビン値が認められた。いずれの来院時にも、ULN の 3 倍を超える ALT 又は AST 値及び ULN の 2 倍を超える総ビリルビン値又は 1.5 を超える INR 値の両方が認められなかった。

ベースライン後いずれかの来院時に ULN の 3 倍を超える ALT 又は AST 値が認められた各被験者の要約を 20110271 試験の Table 12-6 に示す。LFT 値上昇後も各被験者の evolocumab 投与は継続し、これらの被験者において併用したスタチンの用量調整は行われなかった。全 4 例では、ALT 上昇及び AST 上昇はいずれも次回の検査時に ULN の 3 倍未満に戻った。

表 2.7.4-116　LFT 異常の発現率 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			
	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 (%)
ベースライン							
被験者数	8	30	16	34	12	46	100
ALT or AST > 3 x ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.2)	2 (2.0)
ALT or AST > 5 x ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total bilirubin > 2 x ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
(ALT or AST > 3 x ULN) and (Total bilirubin > 2 x ULN or INR > 1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ベースライン後の全来院							
被験者数	8	30	16	31	12	43	97
ALT or AST > 3 x ULN	0 (0.0)	2 (6.7)	1 (6.3)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (2.3)	4 (4.1)
ALT or AST > 5 x ULN	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)
Total bilirubin > 2 x ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
(ALT or AST > 3 x ULN) and (Total bilirubin > 2 x ULN or INR > 1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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; ULN = 基準値上限; ALT = アラニン・アミノトランスフェラーゼ; AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; INR = 国際標準比; 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
同一の来院時もしくは来院毎に複数の分類に合致する時は、同一の血液検体で実施。
%は、来院を前提とした被験者総数に基づく。

Source: Modified from Table 14-7.43.2 of Study 20110271

2.7.4.3.2 腎機能検査

2.7.4.3.2.1 HC（HeFH を含む）の日本人集団における腎機能検査

試験紙法による蛋白尿の発現状況及び eGFR（Matsuo et al, 2009 の式［2.7.4.1.1.1.7 項］を用いて算出）の変動に基づく蛋白尿の発現率は、日本で実施した親試験及び継続投与試験で類似しており、解析対象期間における投与群間差は認められなかった。

日本で実施した親試験併合では、全 evolocumab 群及び全対照群において、eGFR のベースラインからの平均変化量が±1 mL/min/1.73 m^2 以内であった（ISS Table 14-7.4.34-J）。ベースライン時に蛋白尿陰性であった被験者のうち、全 evolocumab 群のうち 16 例（4.3%）及び全対照群のうち 14 例（5.2%）にベースライン後の蛋白尿が認められた（ISS Table 14-7.4.38-J）。

Year 1 SoC 対照期間（20110110 試験は［redacted］年［redacted］月［redacted］日データカットオフ時点、20120138 試験は［redacted］年［redacted］月［redacted］日データカットオフ時点）において、eGFR のベースラインからの平均変化量は、cevolocumab + SoC 群及び SoC 単独群でそれぞれ 4.0 mL/min/1.73 m^2 及び-1.2 mL/min/1.73 m^2 であった（ISS Table 14-7.4.35-J［［redacted］update］）。Year 2 + OLE 期間（20110110 試験の［redacted］年［redacted］月［redacted］日データカットオフ時点）における 64 週時点（投与後唯一の測定時点）のベースラインからの平均変化量は 1.1 mL/min/1.73 m^2 であった（ISS Table 14-7.4.36-J）。ベースライン時に蛋白尿が陰性であった被験者のうち、全 evolocumab + SoC 併用投与群のうち 32 例（9.7 %）及び SoC 単独投与群のうち 17 例（10.1 %）で Year 1 SoC 対照期間にベースライン後の蛋白尿が認められたが（ISS Table 14-7.4.39-J［［redacted］update］）、Year 2 + OLE 期間にベースライン後の蛋白尿が認められた被験者はいなかった（ISS Table 14-7.4.40-J）。

親試験併合において、evolocumab の投与を受けた 2 例に有害事象としてベースライン後の蛋白尿が報告された（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）。

ベースライン時の蛋白尿グレード別の蛋白尿の変化量の詳細を ISS Table 14-7.10.401-J から ISS Table 14-7.10.408-J に示す。

第 I 相試験である 20110121 試験に組み入れられた日本人被験者の腎機能検査の詳細を CSR（5.3 項）に示す。

2.7.4.3.2.2 PHMD のグローバル集団における腎機能検査

試験紙法による蛋白尿の発現状況及び eGFR（Modification of Diet in Renal Disease 式により算出）の変動は、親試験及び継続投与試験で類似しており、解析期間において投与群間でも差がなかった。

親試験併合では、各投与群において eGFR のベースラインからの平均変化量が±5 mL/min/1.73 m^2 以内であった（ISS Table 14-7.4.33）。ベースライン時に蛋白尿が陰性であった被

験者のうち、全evolocumab群のうち198例（5.5%）及び全対照群のうち102例（5.3%）にベースライン後の蛋白尿が認められた（ISS Table 14-7.4.38）。

Year 1 SoC対照期間及びYear 2 + OLE期間では、eGFRのベースラインからの平均変化量は親試験併合における変化量と類似しており、各投与群において±5 mL/min/1.73 m^2以内であった（ISS Table 14-7.4.35及びISS Table 14-7.4.36）。ベースライン時に蛋白尿が陰性となった被験者のうち、全evolocumab + SoC併用投与群のうち252例（9.3%）及びSoC単独投与群のうち134例（9.8%）でYear 1 SoC対照期間にベースライン後の蛋白尿が認められ、（ISS Table 14-7.4.39）、Year 2 + OLE期間に35例（2.3%）でベースライン後の蛋白尿が認められた（ISS Table 14-7.4.40）。

親試験併合では、ベースライン時に陰性であった蛋白尿がベースライン後に1+、2+及び3+になった被験者は、全evolocumab群でそれぞれ89例（2.3%）、6例（0.2%）及び1例（0.1%未満）であったのに対し、全対照群ではそれぞれ44例（2.1%）、4例（0.2%）及び1例（0.1%未満）であった（ISS Table 14-7.10.402）。ベースライン時に蛋白尿が1+、2+又は3+であった被験者では、全evolocumab群のうち146例及び全対照群のうち79例においてベースライン後に蛋白尿が陰性になったか、又はグレードが下がっていた。

Year 1 SoC対照期間においてベースライン時に陰性であった蛋白尿がベースライン後に1+、2+及び3+になった被験者は、evolocumab + SoC群でそれぞれ120例（4.0%）、16例（0.5%）及び2例（0.1%）であったのに対し、SoC単独群ではそれぞれ76例（5.1%）、8例（0.5%）及び1例（0.1%）であった（ISS Table 14-7.10.403）。ベースライン時に蛋白尿1+、2+又は3+であった被験者では、evolocumab + SoC群のうち98例及びSoC単独群のうち57例においてベースライン後に蛋白尿が陰性となったか、又はグレードが下がっていた。

Year 2 + OLE期間において、ベースライン時に陰性であった蛋白尿がベースライン後に1+及び2+になった被験者は、それぞれ15例（0.9%）及び3例（0.2%）であった。ベースライン時に陰性であった蛋白尿がベースライン後に3+になった被験者はいなかった（ISS Table 14-7.10.404）。ベースライン時に蛋白尿1+、2+又は3+であった被験者では、24例においてベースライン後に蛋白尿が陰性となったか又はグレードが下がっていた。

蛋白尿の解析は、治療対象／デザイン（単独療法、スタチン併用療法及びスタチン忍容性不良の親試験から移行した被験者）別に行った（表2.7.4-117）。この解析結果は、親試験及びYear 2 + OLE期間では、単独療法から移行した被験者と併用療法から移行した被験者でおおむね一致していたが、Year 1 SoC対照期間では、evolocumab + SoC群とSoC単独群間にわずかな偏り（単独療法から移行した被験者でそれぞれ9.1%及び7.0%、併用療法から移行した被験者でそれぞれ8.7%及び11.0%）が認められた。しかし、これらの各治療対象／デザインのカテゴリーは長期OLE試験の被験者の治療対象／デザイン（医師の指示によるSoC）を反映していない可能性があることから、OLE試験を比較しても臨床的意義は限られていると考えられる（2.7.4.2.1.1.4.2項）。

スタチン忍容性不良試験から移行した被験者で投与群間に比較的大きな偏りが認められた（evolocumab + SoC 群 14.6%及び SoC 単独群 5.7%）。

ベースライン後に蛋白尿が認められた evolocumab + SoC 群のスタチン忍容性不良の被験者 33 例（14.6%）のうち 30 例（91%）の蛋白尿が 1+、3 例（9%）の蛋白尿が 2+であった。蛋白尿 2+であった被験者のうち 1 例（親試験においてプラセボ、継続投与試験において evolocumab 投与を受けた）には糖尿病、高血圧及びベースライン時に蛋白尿の既往歴があり、蛋白尿 2+が持続した。別の 1 例（親試験においてエゼチミブ及びプラセボの投与を受けた）には糖尿病及び網膜症の既往歴があり、OLE での evolocumab 投与開始前に蛋白尿 1+が発現し、その治験中に 2+まで悪化した。もう 1 例（継続投与試験において evolocumab 投与を受けた）には蛋白尿 2+が認められたが、データカットオフ日時点で再検査が行われていなかった。蛋白尿 1+であった被験者 30 例のうち 16 例（53%）に再検査が行われ、8 例において蛋白尿が完全回復し、4 例において蛋白尿の再発が認められた。蛋白尿の再発が認められた 2 例は、NSAID の使用に伴う一時的な再発であった。再検査で 5 例に蛋白尿が持続し、うち 1 例に痛風及び腎摘除の既往歴があり、別の 1 例に HCV 及びヒト免疫不全ウイルス感染があった。蛋白尿 1+となったがデータカットオフ日時点で再検査結果がなかった被験者 14 例のうち 5 例は 2 型糖尿病で、そのうち 2 例に慢性腎臓病（1 例はベースライン時点で蛋白尿）、1 例に NSAID の慢性使用歴があった。

SoC 単独群のスタチン忍容性不良の被験者では、臨床検査データの評価で 7 例（5.7%）に蛋白尿が 7 件認められた。7 例すべての蛋白尿が 1+であり、再検査を受けた 3 例は回復が認められた。これらのなかにベースライン時点で糖尿病、慢性腎臓病又は蛋白尿が認められた被験者はおらず、1 例において蛋白尿が NSAID 使用と関連づけられた。

これらの蛋白尿に付随する eGFR の持続的低下はなかった。報告された蛋白尿のグレードは低く、臨床的に意味のある腎機能の持続的変化を伴わなかった。ベースライン時点で多くの患者に蛋白尿の発現に寄与する糖尿病、高血圧、又は心血管系疾患の併存疾患があった。データカットオフ日時点で再検査が実施されなかった被験者については、慢性蛋白尿の評価ができなかった。

表 2.7.4-117　PHMD のグローバル集団の各治験対象／デザイン下のベースライン時に蛋白尿が認められなかった被験者における蛋白尿の発現率に関する解析（IPAS、IECAS、IEAAS）

	親試験併合 [a]（プラセボ対照試験及び実薬対照試験）		Year 1 SoC 対照期間 [b]（OSLER 1 及び OSLER2 の Year 1）		Year 2+ OLE 期間 [c]（OSLER1 の Year 2+）
	Any Control n (%)	Any EvoMab n (%)	SoC n (%)	EvoMab + SoC n (%)	EvoMab + SoC n (%)
併用療法	N = 1466	N = 2965	N = 1094	N = 2239	N = 1087
ベースライン後の蛋白尿	72 (5.4)	151 (5.6)	110 (11.0)	178 (8.7)	19 (1.9)
単独療法	N = 480	N = 651	N = 264	N = 486	N = 409
ベースライン後の蛋白尿	23 (5.1)	31 (5.2)	17 (7.0)	41 (9.1)	9 (2.4)
スタチン忍容性不良	N = 134	N = 330	N = 131	N = 251	N = 179
ベースライン後の蛋白尿	7 (5.8)	16 (5.4)	7 (5.7)	33 (14.6)	7 (4.3)

N = 親試験併合（IPAS）の被験者数, 長期比較試験中の SoC 対照期間の併合解析対象集団(IECAS), および IECAS 以降の IP 投与期間の併合解析対象集団の各被験者数(IEAAS); Any Control = 全対照群: Any EvoMab = 全 evolocumab 群; Control = 対照群; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); OLE = 非盲検継続; SoC = 標準療法

[a] 右記の試験を含む: 20090158, 20090159, 20101154, 20101155, 20110109, 20110114, 20110115, 20110116, 20110117, 20110231, 20120348, 20120356
Any Control には、皮下投与プラセボを投与したかどうかに係わらず皮下投与プラセボ群及びエゼチミブ群を含む。Any EvoMab には治験薬として何らかの evolocumab を投与した被験者を含む。

[b] 右記の試験を含む: 20110110, 20120138

[c] 右記の試験を含む: 20110110, 20120138

Source: Modified from following tables:

- 単独療法: ISS Table 14-7.4.54, ISS Table 14-7.4.55, ISS Table 14-7.4.56
- 併用療法: ISS Table 14-7.4.58, ISS Table 14-7.4.59, ISS Table 14-7.4.60
- スタチン忍容性不良: ISS Table 14-7.4.62, ISS Table 14-7.4.63, ISS Table 14-7.4.64

有害事象として報告された蛋白尿はほとんどなく、投与群間に発現率の偏りは認められなかった（ISS Table 14-6.3.2、ISS Table 14-6.3.5、及び ISS Table 14-6.3.6）。

第 I 相試験における腎機能検査の詳細を各試験の CSR（5.3 項）に示す。

2.7.4.3.2.3　HoFH のグローバル集団における腎機能検査

日本人被験者

日本人 HoFH 被験者の腎機能検査結果は、全被験者の項に示す国際共同 HoFH 試験 20110271 試験の解析に含めた。

全被験者

20110233 試験及び 20110271 試験において、治験薬投与と関連のある臨床的に重要な腎機能検査値異常を示す一定の傾向は認められなかった。20110233 試験の Part A における規定来院別の尿蛋白を 20110233 試験の Table 14-7.40.1（Part A）に示す。20110233 試験の Part B における規定来院別の尿蛋白を 20110233 試験の Table 14-7.40.1（Part B）に示す。20110271 試験の全被験者における規定来院別の尿蛋白を 20110271 試験の Table 14-7.40.1 に示す。

2.7.4.3.3　クレアチンホスホキナーゼ

2.7.4.3.3.1　HC（HeFH を含む）の日本人集団におけるクレアチンホスホキナーゼ

ULN の 5 倍又は ULN の 10 倍を超える CK 値の発現率は、日本で実施した親試験併合及び継続試験併合で低く、解析期間において投与群間でも差がなかった。

日本で実施した親試験併合において、ベースライン後いずれかの来院時に、全 evolocumab 群のうちそれぞれ 1 例（0.2%）及び 0 例、全対照群のうちそれぞれ 2 例（0.7%）及び 1 例（0.3%）に ULN の 5 倍及び ULN の 10 倍を超える CK 値が認められた（ISS Table 14-7.2.2-J、詳細は表 2.7.4-118 に示す）。ベースライン時の CK 値が正常な被験者では、ベースライン後いずれかの来院時に、全 evolocumab 群のうち 1 例（0.3%）及び全対照群のうち 1 例（0.4%）に、ULN の 5 倍を超える CK 値が認められ、全対照群の被験者ではこの CK 値は ULN の 10 倍を超えていた（ISS Table 14-7.2.6-J）。

Year 1 SoC 対照期間（20110110 試験は[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点、20120138 試験は[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）において、ベースライン後いずれかの来院時に、evolocumab + SoC 群のうち 2 例（0.5 %）に ULN の 5 倍を超える CK 値が認められ、この CK 値上昇は両被験者で ULN の 10 倍を超えていたが、SoC 単独群では ULN の 5 倍を超える CK 値は認められなかった（表 2.7.4-119）。これらはいずれもベースライン時の CK 値が正常範囲内であり（ISS Table 14-7.2.3-J［[redacted] update］）、同事象に寄与した可能性のある交絡因子（スタチン併用療法）があった。

Year 2 + OLE 期間（20110110 試験は[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）では、ベースライン後いずれかの来院時に、ULN の 5 倍を超える CK 値が認められた被験者はいなかった（ISS Table 14-7.2.4-J 及び ISS Table 14-7.2.8-J）。

表 2.7.4-118　日本人集団の ULN の 5 倍又は ULN の 10 倍を超える
クレアチンホスホキナーゼ値の発現率（IPAS）

	対照群		EvoMab		
	Placebo SC Q2W (N=153) n (%)	Placebo SC Q4W (N=151) n (%)	Other EvoMab Dose (N=100) n (%)	140 mg Q2W (N=153) n (%)	420 mg Q4W (N=154) n (%)
ベースライン					
被験者数	153	151	100	153	154
CK > 5 x ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CK > 10 x ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ベースライン後の全来院					
被験者数	151	151	100	153	154
CK > 5 x ULN	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CK > 10 x ULN	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

右記の試験を含む: 20110231, 20120122
N = 親試験併合(IPAS)の日本の被験者数; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); Placebo = プラセボ群; Q2W = 2 週に 1 回; Q4W = 4 週に 1 回; SC = 皮下投与; CK=クレアチンホスホキナーゼ; ULN = 基準値上限

Source: Modified from ISS Table 14-7.2.1-J

表 2.7.4-119　日本人集団の ULN の 5 倍又は ULN の 10 倍を超えるクレアチンホスホキナーゼ値の発現率（IECAS）

	対照群（親試験）		EvoMab（親試験）		合計	
	SoC (N=82) n (%)	EvoMab + SoC (N=151) n (%)	SoC (N=104) n (%)	EvoMab + SoC (N=219) n (%)	SoC (N=186) n (%)	EvoMab + SoC (N=370) n (%)
ベースライン						
被験者数	82	151	104	219	186	370
CK > 5 x ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CK > 10 x ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ベースライン後の全来院						
被験者数	82	150	104	219	186	369
CK > 5 x ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.5)
CK > 10 x ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.5)

右記の試験を含む: 20110110, 20120138
データカットオフ日: 20110110 試験 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、 20120138 試験 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
N = 長期比較試験中の SoC 対照期間に割付した日本人被験者数(IECAS); EvoMab = Evolocumab (AMG 145); SoC = 標準療法; CK=クレアチンホスホキナーゼ; ULN = 基準値上限.

Modified from ISS Table 14-7.2.3-J ([redacted] update)

20110121 試験を含む、日本人被験者が登録された第 I 相試験併合の CK 値の結果の要約を 2.7.4.3.3.2 項に示す。

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。被験者の叙述を ISS Appendix 2.5 に示す。

2.7.4.3.3.2 PHMD のグローバル集団におけるクレアチンホスホキナーゼ

ULN の 5 倍又は ULN の 10 倍を超える CK 値の発現率は親試験併合及び継続試験併合で低く、解析期間において投与群間でも差がなかった。

親試験併合では、ベースライン後いずれかの来院時に全 evolocumab 群のうち 27 例（0.7%）及び全対照群のうち 14 例（0.7%）において ULN の 5 倍を超える CK 値が認められた（ISS Table 14-7.2.2、詳細は表 2.7.4-120）。ULN の 10 倍を超える CK 値についても発現率は各群で同様であり、全 evolocumab 群で 0.2%（9 例）及び全対照群で 0.2%（5 例）であった。ベースライン時の CK 値が正常な被験者では、ベースライン後いずれかの来院時に全 evolocumab 群のうち 0.6%（20 例）及び全対照群のうち 0.3%（5 例）において ULN の 5 倍を超える CK 値が認められた（ISS Table 14-7.2.6）。

Year 1 SoC 対照期間の evolocumab + SoC 群のうち 17 例（0.6%）及び SoC 単独群のうち 17 例（1.2%）において、ベースライン後いずれかの来院時に ULN の 5 倍を超える CK 値が認められた（表 2.7.4-121）。また ULN の 10 倍を超える CK 値の発現率は、evolocumab + SoC 群 0.2%（7 例）、SoC 単独群 0.6%（9 例）と群間で類似していた。ベースライン時の CK 値が正常な被験者では、ベースライン後いずれかの来院時に evolocumab + SoC 群のうち 0.4%（10 例）及び SoC 単独群のうち 0.6%（8 例）において ULN の 5 倍を超える CK 値が認められた（ISS Table 14-7.2.7）。

Year 2 + OLE 期間には、ベースライン後いずれかの来院時に被験者 21 例（1.4%）において ULN の 5 倍を超える CK 値が認められ、7 例（0.5%）において ULN の 10 倍を超える CK 値が認められた（表 2.7.4-122）。ベースライン CK 値が正常な被験者では、ベースライン後いずれかの来院時に 13 例（1.0%）において ULN の 5 倍を超える CK 値が認められた（ISS Table 14-7.2.8）。

表 2.7.4-120　PHMD のグローバル集団の ULN の 5 倍又は ULN の 10 倍を超えるクレアチンホスホキナーゼ値の発現率（IPAS）

	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 (%)
ベースライン							
被験者数	586	940	554	715	1245	1956	30
CK > 5 x ULN	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.2)	0 (0.0)
CK > 10 x ULN	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ベースライン後の全来院							
被験者数	579	928	548	712	1227	1923	30
CK > 5 x ULN	3 (0.5)	7 (0.8)	4 (0.7)	9 (1.3)	2 (0.2)	16 (0.8)	0 (0.0)
CK > 10 x ULN	1 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.2)	5 (0.3)	0 (0.0)

N = 親試験併合（IPAS）の被験者数; Placebo =プラセボ群; Ezetimibe = エゼチミブ; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); QD = 1 日に 1 回; Q2W = 2 週に 1 回; Q4W = 4 週に 1 回; SC = 皮下投与; CK=クレアチンホスホキナーゼ; ULN = 基準値上限

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

Source: Modified from ISS Table 14-7.2.1

表 2.7.4-121　PHMD のグローバル集団の ULN の 5 倍又は ULN の 10 倍を超えるクレアチンホスホキナーゼ値の発現率（IECAS）

	対照群（親試験）		EvoMab（親試験）		合計	
	SoC (N=497) n (%)	EvoMab + SoC (N=995) n (%)	SoC (N=992) n (%)	EvoMab + SoC (N=1981) n (%)	SoC (N=1489) n (%)	EvoMab + SoC (N=2976) n (%)
ベースライン						
被験者数	497	995	992	1981	1489	2976
CK > 5 x ULN	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.2)	1 (0.0)
CK > 10 x ULN	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.0)
ベースライン後の全来院						
被験者数	491	989	981	1972	1472	2961
CK > 5 x ULN	5 (1.0)	2 (0.2)	12 (1.2)	15 (0.8)	17 (1.2)	17 (0.6)
CK > 10 x ULN	2 (0.4)	0 (0.0)	7 (0.7)	7 (0.4)	9 (0.6)	7 (0.2)

N = 長期比較試験中の SoC 対照期間に割付した被験者数(IECAS); EvoMab = Evolocumab (AMG 145); SoC = 標準療法; CK=クレアチンホスホキナーゼ; ULN = 基準値上限

右記の試験を含む: 20110110, 20120138

Source: Modified from ISS Table 14-7.2.3

表 2.7.4-122　PHMD のグローバル集団の ULN の 5 倍又は ULN の 10 倍を超えるクレアチンホスホキナーゼ値の発現率（IEAAS）

	SoC （SoC 対照期間）	EvoMab + SoC （SoC 対照期間）	
	EvoMab + SoC (N=578) n (%)	EvoMab + SoC (N=1097) n (%)	合計 (N=1675) n (%)
ベースライン			
被験者数	578	1097	1675
CK > 5 x ULN	2 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.2)
CK > 10 x ULN	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
ベースライン後の全来院			
被験者数	534	1000	1534
CK > 5 x ULN	12 (2.2)	9 (0.9)	21 (1.4)
CK > 10 x ULN	5 (0.9)	2 (0.2)	7 (0.5)

N = IECAS 以降の IP 投与期間に割付した日本人被験者数(IEAAS); EvoMab = Evolocumab (AMG 145); SoC = 標準療法; IP = 治験薬; CK=クレアチンホスホキナーゼ; ULN = 基準値上限

右記の試験を含む: 20110110, 20120138

Source: Modified from ISS Table 14-7.2.4

CK 値異常の発現率について治験対象／デザイン別に解析した（表 2.7.4-123）。これらの解析結果は、単独療法、併用療法及びスタチン忍容性不良の親試験から移行した被験者でおおむね一致していた。しかしこれらの各治療対象／デザインのカテゴリーは長期継続投与試験の被験者の治療対象／デザイン（医師の指示による SoC）を反映していない可能性があることから、これらの試験期間を比較しても臨床的意義は限られていると考えられる（2.7.4.2.1.1.4.2 項）。

表 2.7.4-123　PHMD のグローバル集団の各治験対象／デザイン下のベースライン時のクレアチンホスホキナーゼ値が正常な被験者でいずれかのベースライン後来院時に認められた ULN の 5 倍又は 10 倍を超えるクレアチンホスホキナーゼ値の発現率に関する解析（IPAS、IECAS、IEAAS）

	親試験併合 [a]（プラセボ対照試験及び実薬対照試験）		Year 1 SoC 対照期間 [b]（OSLER 1 及び OSLER2 の Year 1）		Year 2+ OLE 期間 [c]（OSLER1 の Year 2+）
	Any Control n (%)	Any EvoMab n (%)	SoC n (%)	EvoMab + SoC n (%)	EvoMab + SoC n (%)
併用療法	N=1217	N=2486	N=907	N=1887	N=908
被験者数	1204	2454	899	1879	791
CK > 5 x ULN	3 (0.2)	13 (0.5)	7 (0.8)	6 (0.3)	10 (1.3)
CK > 10 x ULN	1 (0.1)	5 (0.2)	5 (0.6)	5 (0.3)	4 (0.5)
単独療法	N=422	N=558	N=236	N=422	N=355
被験者数	412	548	231	419	354
CK > 5 x ULN	1 (0.2)	5 (0.9)	1 (0.4)	4 (1.0)	3 (0.8)
CK > 10 x ULN	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.6)
スタチン忍容性不良	N=108	N=260	N=109	N=195	N=142
被験者数	108	257	108	194	141
CK > 5 x ULN	1 (0.9)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CK > 10 x ULN	1 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = 親試験併合（IPAS）の被験者数, 長期比較試験中のSoC対照期間の併合解析対象集団(IECAS),およびIECAS以降のIP投与期間の併合解析対象集団の各被験者数(IEAAS); CK = クレアチンホスホキナーゼ; Any Control = 全対照群; Any Evomab = 全evolocumab群; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); SoC = 標準療法; ULN = 基準値上限

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

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

[b] 右記の試験を含む: 20110110, 20120138

[c] 右記の試験を含む: 20110110, 20120138

Source: Modified from following tables:

- monotherapy: ISS Table 14-7.2.14, ISS Table 14-7.2.15, ISS Table 14-7.2.16
- combination therapy: ISS Table 14-7.2.22, ISS Table 14-7.2.23, ISS Table 14-7.2.24
- statin intolerant: ISS Table 14-7.2.30, ISS Table 14-7.2.31, ISS Table 14-7.2.32

第 I 相試験併合では、ベースライン後いずれかの来院時に全 evolocumab 群のうち 11 例（2.1%）及びプラセボ群のうち 0 例において ULN の 5 倍を超える CK 値が認められた（ISS Table 14-7.5）。ベースライン時の CK 値が正常な被験者では、ベースライン後いずれかの来院時に evolocumab 群のうち 10 例（2.2%）及びプラセボ群のうち 0 例において ULN の 5 倍を超える CK 値が認められた。全体として、CK 値上昇は一過性であり、激しい運動と時間的に関連していた。

第 I 相試験である 20120133 試験では、CK 値の上昇に伴い、横紋筋融解症のグレード 4 の非重篤な有害事象が報告された。この事象に関する叙述をほかの筋肉関連有害事象に含め 2.7.4.2.1.5.2.7 項に示す。

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。被験者の叙述を ISS Appendix 2.5 に示す。第 I 相試験における CK の詳細を各試験の CSR（5.3 項）に示す。

2.7.4.3.3.3　HoFH のグローバル集団におけるクレアチンホスホキナーゼ

日本人被験者

20110271 試験の日本人 HoFH 被験者 7 例でのクレアチンキナーゼ（CK）濃度（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点）を表 2.7.4-124 に示す。いずれの被験者も ULN の 5 倍を超える CK 値上昇は認められなかった。
これらのデータからは、本剤を投与された日本人 HoFH 被験者での CK 値上昇に関する安全性上の問題は認められていない。

表 2.7.4-124　20110271 試験の HoFH 日本人被験者でのクレアチンキナーゼ濃度の概要

被験者数 (Treatment Group)	来院	CK (U/L)
[redacted] (EvoMab 420 mg Q2W)	Day 1	105
	Week 12	113
	Week 24	118
	Week 36	104
	Week 48	164
[redacted] (EvoMab 420 mg Q4W)	Day 1	328
	Week 12	206
	Week 24	208
	Week 36	201
	Week 48	266
[redacted] (EvoMab 420 mg Q4W)	Day 1	221
	Week 12	369
	Week 24	294
	Week 36	330
[redacted] (EvoMab 420 mg Q2W)	Day 1	218
	Week 12	217
	Week 24	150
	Week 36	154
[redacted] (EvoMab 420 mg Q2W)	Day 1	85
	Week 12	104
	Week 24	94
[redacted] (EvoMab 420 mg Q2W)	Day 1	167
	Week 12	143
[redacted] (EvoMab 420 mg Q2W)	Day 1	193
	Unscheduled	220
	End of Study	301

CK = クレアチンホスホキナーゼ, EvoMab = evolocumab; HoFH = 家族性高コレステロール血症ホモ接合体; Q2W = 2 週に 1 回; Q4W = 4 週に 1 回

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

Source: Dataset adliver

全被験者

20110233 試験の Part A では、いずれの来院時にも ULN の 5 倍を超える CK 値は認められなかった（20110233 試験の Table 14-7.44.1［Part A］）。20110233 試験の Part B では、いずれかの来院時に evolocumab 群の 1 例（3.0%）及びプラセボ群の 1 例（6.3%）に ULN の 5 倍を超える CK 値が認められた（表 2.7.4-125）。evolocumab 群の 1 例では ULN の 10 倍を超える CK 値が認められた。両被験者においてベースライン時に CK 値上昇が認められていた。evolocumab 群の 1 例（[redacted]）では、試験終了時の CK 値が ULN の 17.3 倍であった。治験担当医師によると、当該被験者は来院 2 日前に激しい運動をしており、筋肉痛又は硬直はなく、体調は良好であった。この被験者では、治験薬を投与する前のスクリーニング時に最高 CK 濃度（ULN の 21.3 倍）が報告され、evolocumab 投与前のその他の CK 値は初回投与の 1 週間前が ULN の 1.4 倍、ベースライン時が ULN の 2.7 倍であった。プラセボ群の 1 例（[redacted]）では、4 週目の来院時に CK 値が ULN の 6.4 倍であった。治験担当医師によると、集中的かつ頻回にスポーツに参加していた。心臓専門医の診察を含む評価の結果、激しい運動が原因である可能性が高いと思われた。8 週目の次の来院時には、CK 値は ULN の 3 倍未満であった。

表 2.7.4-125　ULN の 5 倍又は ULN の 10 倍を超えるクレアチンホスホキナーゼ値の発現率（FAS）

	Placebo Q4W (N = 16) n (%)	EvoMab 420 mg Q4W (N = 33) n (%)
ベースライン		
CK > 5 x ULN	0 (0.0)	0 (0.0)
CK > 10 x ULN	0 (0.0)	0 (0.0)
ベースライン後の全来院		
CK > 5 x ULN	1 (6.3)	1 (3.0)
CK > 10 x ULN	0 (0.0)	1 (3.0)

CK = クレアチンホスホキナーゼ; Placebo = プラセボ群; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); N = 20110233 試験 Part B (FAS) の被験者数; Q4W = 4 週に 1 回; ULN = 基準値上限

[redacted]

20110271 試験において、どちらも 20110233 試験 Part B に参加していた HoFH 2 例に継続投与試験 36 週時点で ULN の 10 倍を超える CK 値上昇が認められた（表 2.7.4-126 及び 20110271 試験の Table 14-7.44.2）。両被験者は evolocumab 投与を継続したが、次回評価時には CK 値は ULN の 5 倍未満に低下した。また 1 例において 48 週時点で ULN の 5 倍を超える CK 値上昇が認められ、7 日後の次回評価までに ULN の 5 倍未満に低下した。各被験者は CK 値上昇直前に激しい身体活動を行っていた（20110271 試験の 12.9.2 項）。

表 2.7.4-126　ULN の 5 倍又は ULN の 10 倍を超えるクレアチンホスホキナーゼ値の発現率
20110271 試験（HoFH 中間解析対象集団）

	20110233HoFH の親試験から移行した群			20110271 試験に直接登録したもしくは他の親試験から移行した群			
	Part A EvoMab (N = 8) n (%)	Part B EvoMab (N = 30) n (%)	Part B Placebo (N = 16) n (%)	Apheresis at Enrollment (N = 34) n (%)	Non-apheresis at Enrollment (N = 12) n (%)	計 (N = 46) n (%)	合計 (N = 100) n (%)
ベースライン							
被験者数	8	30	16	34	12	46	100
CK > 5 x ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CK > 10 x ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ベースライン後の全来院							
被験者数	8	30	16	31	12	43	97
CK > 5 x ULN	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)
CK > 10 x ULN	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)

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; ULN = 基準値上限; EvoMab=Evolocumab (AMG 145); Placebo= プラセボ群; CK=クレアチンホスホキナーゼ
データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日
%は来院を前提とした被験者総数に基づいている。.

Source: Modified from Table 14-7.44.2 of Study 20110271

2.7.4.3.4 空腹時血糖及び HbA1c

2.7.4.3.4.1 HC（HeFH を含む）の日本人集団における空腹時血糖及び HbA1c

HbA1c 値の変化率は日本人親試験併合及び継続試験併合で類似しており、解析期間において投与群間でも差がなかった。日本人親試験併合における 12 週時点（ベースライン後唯一の測定時点）のベースライン HbA1c 値からの平均変化率は、全 evolocumab 群で 0.08%、全対照群で 0.16%であった（表 2.7.4-127）。Year 1 SoC 対照期間（20110110 試験は[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点、20120138 試験は[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）におけるベースライン HbA1c 値からの平均変化率は evolocumab + SoC 群で-0.03%～0.07 %、SoC 単独群で-0.05%～0.13%であった（ISS Table 14-7.4.3-J［[redacted] update］）。evolocumab + SoC 群及び SoC 単独群におけるベースラインからの平均変化率は、24 週時点でそれぞれ 0.07%及び 0.03%、52 週でそれぞれ-0.03%及び-0.05%であった（表 2.7.4-127）。Year 2+ OLE 期間（20110110 試験の[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）における 64 週時（入手可能な唯一の投与後の測定時点）のベースライン HbA1c 値からの平均変化率は-0.10%であった（表 2.7.4-127）。

空腹時血糖値の変化量は親試験併合及び継続試験併合で類似しており、解析期間において投与群間でも差がなかった。親試験併合におけるベースラインからの平均変化量は、全 evolocumab 群で 0.90～3.8 mg/dL（0.05～0.21 mmol/L）、全対照群で 0.0～6.1 mg/dL（0.00～0.34 mmol/L）であった（ISS Table 14-7.4.18-J）。Year 1 SoC 対照期間におけるベースラインからの平均変化量は、evolocumab + SoC 群で 1.1～2.2 mg/dL（0.06～0.12 mmol/L）、SoC 単独群で-3.8～2.2 mg/dL（-0.21～0.12 mmol/L）であった（ISS Table 14-7.4.19-J［[redacted] update］）。evolocumab + SoC 群及び SoC 単独群におけるベースラインからの平均変化量は、24 週時点でそれぞれ 1.1 及び-3.8 mg/dL（0.06 mmol/L 及び-0.21 mmol/L）、52 週でそれぞれ 1.4 及び-0.90 mg/dL（0.08 mmol/L 及び-0.05 mmol/L）であった（表 2.7.4-127）。Year 2+ OLE 期間における 64 週時（入手可能な唯一の投与後の測定時点）のベースラインからの平均変化量は 1.8 mg/dL（0.10 mmol/L）であった（表 2.7.4-127）。

HbA1c 値及び空腹時血糖値について、親試験ベースライン時の耐糖能別に解析したところ、併合解析対象集団の結果とおおむね一致していた（表 2.7.4-138）。

表 2.7.4-127　日本人集団における規定の時点での HbA1c 値及び空腹時血糖値（IPAS、IECAS、IEAAS）

	HbA1c (%) Mean (SD)	Fasting Blood Glucose (mg/dL) Mean (SD)
親試験併合		
ベースライン	Any EvoMab: 6.19 (0.74) Any Control: 6.20 (0.77)	Any EvoMab: 114.8(26.3) Any control: 114.6(25.6)
ベースラインからの平均変化量（12 週時点）	Any EvoMab: 0.08 (0.33) Any Control: 0.16 (0.50)	Any EvoMab: 1.1(18.7) Any control: 2.2(18.4)
Year 1 SoC 対照期間		
ベースライン	EvoMab+SoC: 6.23 (0.76) SoC alone: 6.14 (0.75)	EvoMab+SoC: 115.0(24.0) SoC alone: 114.6(28.8))
ベースラインからの平均変化量（24 週時点）	EvoMab+SoC: 0.07 (0.48) SoC alone: 0.03 (0.36)	EvoMab+SoC: 1.1(19.3) SoC alone: -3.8(19.5)
ベースラインからの平均変化量（52 週時点）	EvoMab+SoC: -0.03 (0.53) SoC alone: -0.05 (0.33)	EvoMab+SoC:1.4(19.8) SoC alone: -0.90(20.7)
Year 2+ OLE 期間		
ベースライン	Total: 6.20 (0.72)	Total:113.2(25.2)
ベースラインからの平均変化量（64 週時点）	Total: -0.10 (0.34)	Total: 1.8(14.6)

EvoMab = evolocumab; HbA1c = ヘモグロビン A1c; SD = 標準偏差; SoC = 標準療法; OLE = 非盲検継続; Fasting Blood Glucose = 空腹時血糖; Any EvoMab = 全 evolocumab 群; Any Control = 全対照群

空腹時血糖値は、1 mmol/L = 18.018 mg/dL で計算した。

データカットオフ日: [redacted] except [redacted] for study 20120138 year 1 SoC controlled period.

Source: Modified from ISS Table14-7.4.2-J, ISS Table14-7.4.3-J ([redacted] update), ISS Table14-7.4.4-J, ISS Table14-7.4.18-J, ISS Table14-7.4.19-J ([redacted] update), ISS Table14-7.4.20 J

2.7.4.3.4.2　PHMD のグローバル集団における空腹時血糖及び HbA1c

HbA1c 値の変化率は親試験併合及び継続試験併合で類似しており、解析期間において投与群間でも差がなかった。親試験併合におけるベースライン HbA1c 値からの平均変化率は、全 evolocumab 群で 0.01%～0.08%、全対照群で 0%～0.05%であった（ISS Table 14-7.4.2）。 Year 1 SoC 対照期間において、HbA1c 値のベースラインからの平均変化量は cevolocumab + SoC 群で 0.01～0.10%及び SoC 単独群で 0.03%～0.08%であった（ISS Table 14-7.4.3）。evolocumab + SoC 群及び SoC 単独群におけるベースラインからの平均変化率は、24 週時点で両群 0.03%、52 週でそれぞれ 0.01%及び 0.06%であった。Year 2+OLE 期間において、HbA1c 値のベースラインからの平均変化率は 0.02% ～0.25%（2 例以上）であった（ISS Table 14-7.4.4）。

空腹時血糖値変化は、親試験併合及び継続試験併合で類似しており、解析期間において投与群間でも差がなかった。親試験併合におけるベースラインからの平均変化量は、全 evolocumab 群で 0.72～3.4 mg/dL（0.04～0.19 mmol/L）、全対照群で 0.36～2.7 mg/dL（0.02～0.15 mmol/L）であった（ISS Table 14-7.4.18）。Year 1 SoC 対照期間におけるベースラインからの平均変化量は、evolocumab + SoC 群で 1.8～3.1 mg/dL（0.10～0.17 mmol/L）、SoC 単独群で 0.72～2.7 mg/dL（0.04～0.15 mmol/L）であった（ISS Table 14-7.4.19）。evolocumab + SoC 群及び SoC 単独群における 24 週時点でのベースラインからの平均変化量はそれぞれ 2.2 及び 1.4 mg/dL（0.12 mmol/L 及び 0.08 mmol/L）、52 週ではそれぞれ 2.2 及び 1.6 mg/dL（0.12 mmol/L 及び 0.09 mmol/L）であった。

Year 2 + OLE 期間におけるベースラインからの平均変化量は-4.7～3.4 mg/dL（-0.26～0.19 mmol/L）であった（ISS Table 14-7.4.20）。最小平均値は 60 週時点で 2 例に報告された値であり、次に小さい値（2 例超）は 1.3 mg/dL（0.07 mmol/L）であった。

HbA1c 値及び空腹時血糖値について、親試験ベースライン時の耐糖能別に解析したところ、併合解析対象集団の結果とおおむね一致していた（表 2.7.4-143）。これらの解析の詳細を代謝障害に含め 2.7.4.2.1.5.2.6 項に示す。

2.7.4.3.4.3　HoFH のグローバル集団における空腹時血糖及び HbA1c

日本人被験者

日本人 HoFH の空腹時血糖値及び HbA1c 値は、全被験者の項に示す国際共同 HoFH 試験 20110271 試験の解析に含めた。

全被験者

20110233 試験の Part A では、空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量が-0.33 mmol/L～-0.10 mmol/L であった（20110233 試験の Table 14-7.8.1［Part A］）。20110233 試験の Part B では、空腹時血糖値の変化量が evolocumab 投与群とプラセボ投与群で同程度であった。ベースラインからの平均変化量は evolocumab 群で-0.15 mmol/L～0.08 mmol/L、プラセボ群で 0.07 mmol/L～0.13 mmol/L であった（20110233 試験の Table 14-7.8.1［Part B］）。20110233 試験においては HbA1c は評価しなかった。

20110271 試験の重症 HeFH 142 例を含むすべての被験者における空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量は、-0.77～0.12 mmol/L であった（20110271 試験の Table 14-7.8.1）。20110271 試験の HoFH における HbA1c 値のベースラインからの平均変化率は-0.19～0.06%（2 例以上）であった（20110271 試験の Table 14-4.34.5.1）。

2.7.4.3.5　ビタミン E

2.7.4.3.5.1　PHMD のグローバル集団におけるビタミン E

長期投与試験（20110109 試験）、第 II 相 OLE 試験（20110110 試験）及び第 III 相 OLE 試験（20120138 試験。UC LDL-C が 25 mg/dL［0.6 mmol/L］未満となった場合のみ）において、総ビタミン E 及び総コレステロールに対して標準化したビタミン E の濃度を評価した。

20110110 試験の CSR（5.3 項）に提示された [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ日までのデータに基づくと、52 週時点に、標準化した平均血清中ビタミン E 濃度は evolocumab 群と対照群の両方でベースライン濃度と同程度であった。evolocumab 群では対照群に比べて総血清中ビタミン E が減少した。総血清中ビタミン E が減少したのは、ビタミン E の輸送を担う総コレステロールが evolocumab により減少したためであった。総血清ビタミン E を総コレステロールで標準化すると、

標準化総血清中ビタミンEに変化はなかった。Year 2+ OLE期間の総血清中ビタミンE及び標準化総血清中ビタミンEの平均濃度は、Year 1 SoC対照期間にevolocumabの投与を受けた被験者の平均濃度と同程度であった。Year 1 SoC対照期間の結果と同様、総血清中ビタミンE値はYear 2+ OLE期間にやや減少したが、標準化総ビタミンE濃度は安定していた。詳細は20110110試験の12.8.4項に示す。

20110109試験においてevolocumabがビタミンE濃度に与える潜在的な影響をより広範に評価するため、被験者100例（evolocumab群55例とプラセボ群45例）をビタミンEサブスタディに登録した。表2.7.4-128には、ビタミンEサブスタディで評価した脂質成分中の血清及び標準化総ビタミンEの変化を要約する。プラセボ群では平均総血清ビタミンE値がベースラインから12週及び52週まで安定していたが、evolocumab群では平均総血清ビタミンE値が減少した（20110109試験のTable 14-7.52.2）。総コレステロールで標準化した総ビタミンE値は両群で安定していた（20110109試験のTable 14-7.52.5）。FASで認められた結果と同様、このビタミンEの減少は総コレステロールの減少によるものであったが、コレステロール含有リポ蛋白におけるビタミンEの濃度に変化はなかった。

プラセボQ4W群における平均LDLビタミンEはベースラインから12週及び52週まで安定していたが、サブスタディのevolocumab Q4W群ではLDLビタミンEが経時的に減少した（20110109試験のTable 14-7.53.1）。LDL-Cで標準化したLDLビタミンE値は、ベースライン、12週及び52週時に両群で安定していた（20110109試験のTable 14-7.53.3）。前述の総ビタミンEの減少によりLDL-Cが全体的に減少したが、LDL-Cにおけるビタミン E濃度に変化はなかった。

平均HDLビタミンE濃度は、プラセボ群及びevolocumab群の両方でベースラインからサブスタディの12週及び52週まで安定していた（20110109試験のTable 14-7.54.1）。標準化LDLビタミンEと同様、HDL-Cで標準化したHDLビタミンE値も両群で安定していた（20110109試験のTable 14-7.54.3）。これらのデータから、evolocumabの投与下で認められたHDL-Cのわずかな増加は、HDL-C中のビタミンE又はその濃度に影響しないことが示唆された。

表 2.7.4-128　ビタミンＥ脂質パラメータの規定来院別及び投与群別の要約
20110109 試験（ビタミンＥサブスタディ解析対象集団）

	血清中ビタミンＥ		標準化したビタミンＥ	
	Placebo Q4W (N=45)	EvoMab 420 mg Q4W (N=55)	Placebo Q4W (N=45)	EvoMab 420 mg Q4W (N=55)
血清ビタミンＥ (μmol/L)				
ベースライン				
被験者数	45	55	45	55
平均	33.1	36.0	7.1	8.0
標準誤差	1.2	1.6	0.2	0.3
中央値	33.0	32.7	7.2	7.5
, Q1, Q3	27.6, 38.3	29.7, 39.2	6.3, 7.8	6.4, 9.1
12 週				
被験者数	44	54	44	54
平均	34.1	27.4	7.2	8.8
標準誤差	1.3	1.0	0.3	0.3
中央値	33.6	26.6	6.7	8.6
Q1, Q3	28.2, 39.0	23.0, 31.3	6.0, 8.0	7.2, 9.9
52 週				
被験者数	41	52	37	49
平均	30.4	26.4	6.7	8.4
標準誤差	1.1	1.2	0.2	0.4
中央値	31.1	24.6	6.4	8.1
Q1, Q3	24.4, 35.8	21.9, 28.4	5.9, 7.3	6.9, 9.3
LDL-C ビタミンＥ (μmol/L)				
標準誤差ベースライン				
被験者数	41	48	41	48
平均	14.7	14.6	5.6	5.9
標準誤差	0.9	0.6	0.3	0.2
中央値	13.9	14.5	5.4	5.6
Q1, Q3	10.9, 17.9	10.9, 17.4	4.6, 6.5	4.6, 7.1
12 週				
被験者数	40	51	40	51
平均	13.5	6.5	5.0	5.9
標準誤差	0.9	0.5	0.3	0.4
中央値	12.7	5.6	4.9	5.4
Q1, Q3	10.1, 14.5	4.2, 8.6	4.1, 5.6	4.2, 7.5
52 週				
被験者数	36	44	33	40
平均	11.5	5.5	4.3	6.1
標準誤差	1.3	0.8	0.4	1.4
中央値	10.1	4.5	4.0	3.9
Q1, Q3	7.8, 13.7	1.6, 7.0	3.2, 4.7	2.7, 5.5

表 2.7.4-128　ビタミンＥ脂質パラメータの規定来院別及び投与群別の要約
20110109 試験（ビタミンＥサブスタディ解析対象集団）（続き）

	血清中ビタミンＥ		標準化したビタミンＥ	
	Placebo Q4W (N=45)	EvoMab 420 mg Q4W (N=55)	Placebo Q4W (N=45)	EvoMab 420 mg Q4W (N=55)
HDL-C ビタミン E (μmol/L)				
ベースライン				
被験者数	42	48	42	48
平均	9.9	11.8	7.5	8.5
標準誤差	0.6	0.7	0.3	0.4
中央値	9.5	11.0	7.5	8.3
Q1, Q3	7.2, 12.3	7.9, 15.0	6.1, 9.0	6.1, 10.8
12 週				
被験者数	40	51	40	51
平均	11.4	12.9	9.0	9.1
標準誤差	0.5	0.5	0.3	0.3
中央値	10.7	12.1	8.6	9.2
Q1, Q3	9.5, 12.9	9.8, 15.1	8.1, 10.0	7.5, 10.4
52 週				
被験者数	40	48	36	45
平均	12.5	13.8	9.3	9.8
標準誤差	0.6	0.5	0.3	0.3
中央値	12.5	13.5	9.6	9.9
Q1, Q3	9.4, 15.2	11.2, 15.6	8.1, 10.4	8.5, 10.6
Non-HDL-C ビタミン E (μmol/L)				
ベースライン				
被験者数	42	48	42	48
平均	23.6	25.0	7.1	7.9
標準誤差	1.3	1.7	0.3	0.4
中央値	22.3	21.6	6.6	7.5
Q1, Q3	16.7, 26.9	18.1, 28.9	5.7, 8.3	5.8, 8.9
12 週				
被験者数	40	51	40	51
平均	22.3	14.5	6.5	8.6
標準誤差	1.2	0.9	0.3	0.4
中央値	21.5	13.2	6.1	8.4
Q1, Q3	16.8, 26.7	10.0, 18.6	5.5, 7.5	6.3, 10.0

表 2.7.4-128　ビタミンＥ脂質パラメータの規定来院別及び投与群別の要約
20110109 試験（ビタミンＥサブスタディ解析対象集団）（続き）

	血清中ビタミンＥ		標準化したビタミンＥ	
	Placebo Q4W (N=45)	EvoMab 420 mg Q4W (N=55)	Placebo Q4W (N=45)	EvoMab 420 mg Q4W (N=55)
52 週				
被験者数	39	47	35	44
平均	17.8	13.2	5.5	7.4
標準誤差	1.1	1.2	0.3	0.5
中央値	17.0	11.1	5.2	7.0
Q1, Q3	12.8, 23.7	8.4, 14.6	4.3, 6.4	5.3, 8.3

Page 3 of 3

N = 20110109 試験（ビタミンＥサブスタディ）の被験者数; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); Placebo = プラセボ群; LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール; HDL-C =高比重リポ蛋白コレステロール; Non-HDL-C=非高比重リポ蛋白コレステロール; Q4W = 4 週に 1 回; SE = 標準誤差; Q1 = 第 1 四分位数; Q3 = 第 3 四分位数

要約統計量の算出は、測定値に基づいており、欠測値の補完は行われていない。

Normalized HDL Vitamin E = 高比重リポ蛋白ビタミン E (μmol/L) /高比重リポ蛋白コレステロール (mmol/L)

Source: Modified from Table 14-7.52.2 of Study 20110109, Table 14-7.52.5 of Study 20110109, Table 14-7.53.1 of Study 20110109, Table 14-7.53.3 of Study 20110109, Table 14-7.54.1 of Study 20110109, Table 14-7.54.3 of Study 20110109, Table 14-7.56.1 of Study 20110109,
Table 14-7.56.3 of Study 20110109

ビタミンＥの組織中濃度のマーカーとして、赤血球中のビタミンＥ濃度を評価した（表 2.7.4-129）。平均赤血球ビタミンＥ濃度は、プラセボ群及び evolocumab 群の両方でベースラインから 12 週及び 52 週まで安定していた（20110109 試験の Table 14-7.55.1）。ヘマトクリットで標準化した赤血球ビタミンＥ値は両群で安定していた（20110109 試験の Table 14-7.55.3）。これらのデータから、組織ビタミンＥは影響を受けないことが示され、ビタミンＥの全体的な吸収及び輸送は evolocumab による影響を受けないことが示唆された。

表 2.7.4-129　赤血球ビタミンＥ及び標準化赤血球ビタミンＥの規定来院別及び投与群別の要約
20110109 試験（ビタミンＥサブスタディ解析対象集団）

	血清中ビタミンＥ		標準化したビタミンＥ	
	Placebo Q4W (N=45)	EvoMab 420 mg Q4W (N=55)	Placebo Q4W (N=45)	EvoMab 420 mg Q4W (N=55)
赤血球ビタミンＥ (μmol/L)				
ベースライン				
被験者数	14	17	14	17
平均	3.0	3.0	7.1	7.5
標準誤差	0.1	0.1	0.4	0.3
中央値	2.9	3.0	6.7	7.4
Q1, Q3	2.6, 3.3	2.8, 3.0	6.2, 7.6	6.3, 8.4
12 週				
被験者数	11	7	11	6
平均	3.0	3.2	7.1	8.1
標準誤差	0.1	0.2	0.5	0.5
中央値	3.0	2.8	7.0	7.9
Q1, Q3	2.8, 3.3	2.8, 3.7	5.9, 7.2	7.0, 9.3
52 週				
被験者数	9	6	9	6
平均	3.2	2.9	7.9	6.7
標準誤差	0.1	0.3	0.5	0.7
中央値	3.3	2.9	7.6	6.9
Q1, Q3	2.8, 3.5	2.1, 3.3	7.1, 8.3	5.2, 7.7

N = 20110109 試験（ビタミンＥサブスタディ）の被験者数; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); Placebo = プラセボ群; Q4W = 4 週に 1 回; RBC = 赤血球; Q1 = 第 1 四分位数; Q3 = 第 3 四分位数

要約統計量の算出は、測定値に基づいており、欠測値の補完は行われていない。.

Normalized RBC Vitamin E = 赤血球 ビタミン E (μmol/L) / ヘマトクリット (fraction of 1)

Source: Modified from Table 14-7.55.1 of Study 20110109, Table 14-7.55.3 of Study 20110109

[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日時点で、20120138 試験では、ビタミンＥ解析の被験者数が 507 例であり、総じて evolocumab+SoC 併用群に限定されていた（ISS Table 14-7.4.67）。これらでは、血清中ビタミンＥの平均濃度が各規定測定時点とも正常範囲内（12～67 μmol/L）であった。

Year 1 SoC 対照期間の 12 週時点に evolocumab+SoC 併用群のうち 214 例及び SoC 単独群のうち 1 例で LDL-C 濃度が 25 mg/dL を下回っており、ビタミンＥを測定したところ、evolocumab 群の血清中ビタミンＥ平均濃度（SD）は、evolocumab+SoC 併用群で 23.9（10.0）μmol/L であった。Year 1 SoC 対照期間の 24 週時点に evolocumab+SoC 併用群のうち 182 例で LDL-C 濃度が 25 mg/dL を下回ったが、SoC 単独群では認められなかった。ビタミンＥを測定したところ、evolocumab 群の血清中ビタミンＥ平均濃度（SD）は 22.8（7.8）μmol/L であった（ISS Table 14-7.4.68）。Year 2+ OLE 期間の 48 週時点に 16 例で LDL-C 濃度が 25 mg/dL を下回っており、ビタミンＥを測定したところ、血清中ビタミンＥ平均濃度（SD）は 20.1（3.6）μmol/L であった（ISS Table 14-7.4.69）。

これら 3 試験において LDL-C のサブグループ別（25 mg/dL［0.6 mmol/L］未満、40 mg/dL［1.0 mmol/L］未満又は 40 mg/dL［1.0 mmol/L］以上）にビタミンＥの解析をした。その結果は

LDL-C のサブグループ間でおおむね一致していた（ISS Table 14-7.4.65 ～ISS Table 14-7.4.106）。20110110 試験及び 20120138 試験については、[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日までのデータを示す。

2.7.4.3.5.2 HoFH のグローバル集団におけるビタミン E

日本人被験者

日本人 HoFH のビタミン E 値は、全被験者の項に示す国際共同 HoFH 試験 20110271 試験の解析に含めた。

全被験者

20110233 試験ではビタミン E を解析しなかった。20110271 試験の重症 HeFH 被験者 142 例を含むすべての被験者におけるベースライン時の血清中ビタミン E 平均濃度（標準誤差）は 44.5（0.9）μmol/L で、コホート間に差はなかった（20110271 試験の Table 14-7.45.1）。治験実施計画書に規定された来院時におけるビタミン E のベースラインからの平均変化量は、-7.1～1.5 μmol/L であった。総コレステロールに対して標準化血清中ビタミン E は、継続投与試験のいずれの評価においても全体としてベースラインから減少しなかった（20110271 試験の Table 14-7.46.1）。

2.7.4.3.6 ステロイドの測定

2.7.4.3.6.1 PHMD のグローバル集団におけるステロイドの測定

evolocumab の長期投与療法がステロイドホルモンの生合成に及ぼす影響を検討するため、20110109 試験の全被験者及び 20110110 試験の Year 1 SoC 対照期間にステロイドホルモンサブスタディに参加した被験者のステロイドを解析した（20110110 試験の CSR のカットオフ日、[redacted]年[redacted]月[redacted]日までのデータ）。0 週時点から 52 週時点まで、両投与群において ACTH 及びコルチゾール濃度の平均値及び中央値は基準値内であった。これらのデータから、evolocumab により臨床的に重要な ACTH の増加又はコルチゾールの減少は認められなかった。

FSH、LH、テストステロン及びエストラジオールも評価した。結果の平均値は、両投与群において基準値内であった。ホルモン補充療法を受けている被験者を解析から除外し、残りの被験者を性別で分類し、更に女性はベースライン時の FSH（25 mIU/mL 未満）、男性はベースライン時の LH（15 mIU/mL 未満）で分類したところ、群間で臨床的に顕著な差は認められなかった。詳細は 20110109 試験の 12.8.4 項及び 20110110 試験の 12.8.5 項に示す。

併合試験において LDL-C のサブグループ別（25 mg/dL［0.6 mmol/L］未満、40 mg/dL［1.0 mmol/L］未満又は 40 mg/dL［1.0 mmol/L］以上）にステロイドの解析をした。20110110 試験は、[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日までのデータを示す。その結果は LDL-C のサブグループ間でおおむね一致していた（ISS Table 14-7.4.107 ～ISS Table 14-7.4.142）。解釈に混乱を来す可能性がある既に知られた特性を持つ被験者を除外し、ステロイドのサブグループを厳密化した結果でも、

LDL-C サブグループ間で結果は一致していた（ISS Table 14-7.2.401 ～ISS Table 14-7.2.406、ISS Table 14-7.3.401 ～ISS Table 14-7.3.406、ISS Table 14-7.4.401～ISS Table 14-7.4.406、ISS Table 14-7.5.401～ISS Table 14-7.5.406、ISS Table 14-7.6.401～ISS Table 14-7.6.406 及び ISS Table 14-7.7.401～ISS Table 14-7.7.406）。

2.7.4.3.6.2　HoFH のグローバル集団におけるステロイド

20110233 又は 20110271 試験においてステロイドの解析は実施しなかった。

2.7.4.3.7　C 型肝炎

evolocumab 臨床開発プログラム実施中は、C 型肝炎のリスクが高い被験者をスクリーニングし（Ghany et al., 2009）、HCV 感染の有無をモニタリングした（背景情報について 2.7.4.1.1.2.5.5 項に示す）。

2.7.4.3.7.1　HC（HeFH を含む）の日本人集団における C 型肝炎の臨床検査スクリーニング及びモニタリング

HCV リスクが高く、HCV 抗体検査を受けた日本人被験者 19 例中 3 例が抗体検査で陽性となった（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。これら 3 例において、LFT は試験期間をとおして ULN の 2 倍未満であった。これら 3 例中 1 例において、ベースライン時及び試験期間中に HCV RNA が検出可能であった（表 2.7.4-130）。他の 2 例では治験期間を通じて HCV RNA が検出不能で、LFT 値は安定していた（ISS Listing 16-2.8.1-J）。

RNA が検出可能であった被験者は、20120122 試験のプラセボ Q2W 群であった。この被験者は同意撤回し、治験薬の投与を完了しなかった。また、この被験者では試験の脂質安定化期に 1 件の有害事象（筋骨格系胸痛）が報告されたが、治験薬と関連なしと判断された。詳細は 20120122 試験の CSR（5.3 項）に示す。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点において、新たな HCV 日本人被験者は認められなかった。

表 2.7.4-130　日本人集団における C 型肝炎ウイルス RNA 陽性被験者（IPAS、IECAS 及び IEAAS）

被験者 ID	治験期間(治験名)	治療群	来院	検体採取 Day	HCV RNA 値 (IU/mL)	AST (U/L)	ALT (U/L)	総 Bilirubin (μmol/L)
[redacted]	Parent Study (20120122)	Placebo SC Q2W	day 1	1	9773017	24.0	20.0	12.0
			week 2	15	15057113			
			End of Study[a]	56	12925720	20.0	17.0	2.0

ALT = アラニン・アミノトランスフェラーゼ; AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; HCV = C 型肝炎ウイルス; Parent Study = 親試験; Placebo = プラセボ群; Q2W = 2 週に 1 回; SC = 皮下投与

右記の試験を含む: 20120122, 20120138 “Day”は、投与開始からの日数

[a] 試験終了は投与中止に至る前に最終評価された。

Source: Modified from ISS Listing 16-2.8.1-J

2.7.4.3.7.2 PHMD のグローバル集団における C 型肝炎の臨床検査スクリーニング及びモニタリング

HCV リスクが高く、HCV 抗体検査を受けた被験者 216 例中 9 例が抗体検査で陽性となった。これら 9 例の LFT 値は 1 例（[redacted]）を除き、すべての測定時点で ULN の 2 倍未満で、この例外の被験者ではスクリーニング時に ULN の 2 倍を超える AST 及び ALT 値が認められたが、ベースライン時及び投与後のすべての LFT 値は基準値の範囲内であった。これら 9 例中 2 例において、ベースライン時及び／又は試験期間中に HCV RNA が検出可能であった。他の 7 例では治験期間を通じて HCV RNA が検出不能で、LFT 値は安定していた。20120138 試験において別の 1 例で HCV RNA が評価され、HCV RNA が検出可能であったが、この被験者に抗 HCV 抗体検査は実施されなかった。

3 例において、Day 1 又はその後の来院で定量可能な HCV RNA が認められた（表 2.7.4-131）。これら 3 例中 2 例は 20110115 試験の evolocumab 群であった（1 例では 20120138 継続投与試験においてもウイルス量の検出が可能であった）。これら 2 例中 1 例に有害事象（労作性狭心症の悪化：治験薬と関連なし）が報告されたが、どちらの被験者のトランスアミナーゼ値も ULN の 2 倍未満であった。これらのいずれにおいても、Day 1 で HCV が検出された際に有害事象として C 型肝炎は報告されなかった。3 例目（[redacted]）では 20110109 親試験 Day 1 から 20120138 継続投与試験の期間中にわたって軽度の LFT 値上昇が認められ、一連の肝炎検査が実施された。Day 235（試験終了来院時）にウイルス量検出可能であったことを受け、C 型肝炎の有害事象が報告された。この被験者の C 型肝炎感染の原因として、小児期の輸血が疑われた。したがって、C 型肝炎感染はおそらく evolocumab 曝露前に存在していたが、継続投与試験参加まで診断されなかったと考えられた。

HCV ウイルス量の一覧を ISS Listing 16-2.8.1 に示す。詳細は 20110115 試験及び 20120138 試験の CSR（5.3 項）に示す。

表 2.7.4-131　PHMD のグローバル集団における C 型肝炎ウイルス RNA 陽性被験者（IPAS、IECAS 及び IEAAS）

被験者 ID	治験期間（治験名）	治療群	来院	検体採取 Day	HCV RNA 値 (IU/mL)	AST (U/L)	ALT (U/L)	総 Bilirubin (μmol/L)
[redacted]	Parent Study (20110115)	EvoMab Q2W 140 mg	day 1	1	19018167	45.0	36.0	9.0
			week 2	15	28140451	-	-	-
			week 8	57	26802547	33.0	35.0	9.0
[redacted]	Parent (20110109)	EvoMab Q4W	baseline	1	-	34.0	59.0	6.8
			week 12	88	-	37.0	52.0	5.1
			week 24	172	-	37.0	54.0	10.3
			week 36	256	-	36.0	58.0	8.6
			week 52	368	-	59.0	89.0	17.1
	OLE (20120138)	SoC	day 1	1	-	42.0	69.0	12.0
			week 12	92	-	44.0	59.0	14.0
			week 24	175	-	36.0	58.0	7.0
			unscheduled	289	565605	-	-	-
[redacted]	Parent (20110115)	EvoMab Q4W	baseline	1	8779110	23.0	24.0	7.0
			week 2	57[a]	16774408	23.0	23.0	5.0
			week 12	85	33081415	26.0	28.0	5.0
	OLE (20120138)	SoC	week 12	85	20237366	52.0	63.0	7.0
			week 24	163	17235422	39.0	54.0	5.0

ALT = アラニン・アミノトランスフェラーゼ; AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; HCV = C 型肝炎ウイルス; Total Bilirubin = 総ビリルビン; OLE = 非盲検継続; Q2W = 2 週に 1 回 (皮下投与); Q4W = 4 週に 1 回 (皮下投与); SoC = 標準療法

右記の試験を含む: 20110109, 20110114, 20110115, 20110116, 20110117, 20120138, 20120348, 20120356 “Day”は、投与開始からの日数.

a HCV RNA の記録の”Day”は、Day 15 であった。

Source: Modified from ISS Listing 16-2.8.1 and Table 12-13 of Study 20120138

2.7.4.3.7.3　HoFH のグローバル集団における C 型肝炎ウイルス量

20110233 試験又は 20110271 試験においてこれまでに抗 HCV 抗体検査を実施した被験者は報告されていない。

2.7.4.3.8　抗 evolocumab 抗体産生

いずれの評価可能な被験者（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）でも、抗 evolocumab 抗体の存在は evolocumab の PK 又は PD に影響しないものと思われ、抗 evolocumab 抗体が存在する被験者にて、非結合型 evolocumab 及び非結合型 PCSK9 の濃度は、同じ試験のほかの被験者の範囲内であった（2.7.2.4.1 項）。

中和抗体はいずれの被験者にも検出されなかった（ISS Listing 16-2.8.2-J［[redacted] update］及び ISS Listing 16-2.8.2）。

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

日本人親試験併合（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）における抗 evolocumab 抗体解析の要約を表 2.7.4-132 に示す。これらの試験において、evolocumab 群の 0.2%、対照群の 0.5%で抗 evolocumab 抗体が陽性となった。日本人被験者に evolocumab を 1 回以上投与したときの抗 evolocumab 抗体の発現率は、本申請の評価に用いた第 II 相及び第 III 相親試験併合及び長期 OLE 試験（20120138 試験の日本人被験者のみ[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点、20120138 試験の日本人被験者を除く全試験は[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）において 0.4%（555 例中 2 例）であった。

2.7.4.2.1.5.1.6 項では、抗体が陽性となった結果と時間的に相関関係のある有害事象について示す。

抗 evolocumab 抗体の一覧を ISS Listing 16-2.8.2-J（[redacted]update）に示す。[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点において、新たなに抗 evolocumab 抗体が陽性となった日本人被験者は認められなかった。

表 2.7.4-132　日本人集団における抗 evolocumab 抗体

	対照群		EvoMab		
	Placebo SC Q2W (N = 153) n (%)	Placebo SC Q4W (N = 151) n (%)	Other EvoMab Dose (N = 100) n (%)	140 mg Q2W (N = 153) n (%)	420 mg Q4W (N = 154) n (%)
治験中の被験者数 [a]	151	150	100	153	154
- n (%)					
いずれかの時点で抗体陽性- n (%)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)
いずれかの時点で中和抗体陽性- n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ベースラインの検査結果のある被験者数	151	150	100	153	154
- n (%)					
ベースライン時又は前に抗体陽性- n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
ベースライン時又は前に中和抗体陽性- n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ベースライン時、陰性もしくは検査結果がない被験者でベースライン後の検査結果がある被験者数	103	105	99	151	154
ベースライン後に抗体陽性- n (%)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
一過性 [b]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ベースライン後に中和抗体陽性- n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一過性 [b]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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

[a] 治験参加に同意し、治験中と考えられる被験者
[b] 治験期間中、最終検査結果が陰性であった

Source: Modified from ISS Table 14-10.1.401-J

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

親試験併合における抗 evolocumab 抗体解析の要約を表 2.7.4-133 に示す。これらの試験において、evolocumab 群の抗 evolocumab 抗体の発現率が 0.1%であったのに対し、プラセボ群又はその他の対照群では発現率が 0.3%であった。evolocumab を 1 回以上投与したときの抗 evolocumab 抗体の発現率は、本申請の評価に用いた長期継続投与試験を含む国際共同第 II 相及び第 III 相試験併合において 0.3%（4915 例中 13 例）であった（ISS Listing 16-2.8.2）。

2.7.4.2.1.5.2.4.1 項では、抗体が陽性となった結果と時間的に相関関係のある有害事象について示す。

抗 evolocumab 抗体の一覧を ISS Listing 16-2.8.2 に示す。

抗 evolocumab 抗体の抗 evolocumab 抗体の臨床検査解析の詳細については、5.3.5.3 項（データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の併合免疫原性報告に示す。

表 2.7.4-133　PHMD のグローバル集団における抗 evolocumab 抗体の要約（IPAS）

	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 (%)
治験中の被験者 [a]	174	530	77	712	1243	1950	28
- n (%)							
いずれかの時点で抗体陽性-n (%)	1 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	5 (0.3)	0 (0.0)
いずれかの時点で中和抗体陽性-n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ベースラインの検査結果のある被験者数	172	527	77	703	1229	1926	28
- n (%)							
ベースライン時又は前に抗体陽性-n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	4 (0.2)	0 (0.0)
ベースライン時又は前に中和抗体陽性 – n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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

[a] 治験参加に同意し、治験中と考えられる被験者
[b] 治験期間中、最終検査結果が陰性であった

[redacted]

表 2.7.4-133　PHMD のグローバル集団における抗 evolocumab 抗体の要約（IPAS）（続き）

	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 (%)
ベースライン時、陰性もしくは検査結果がない被験者でベースライン後の検査結果がある被験者数	169	523	77	704	1208	1888	28
ベースライン後に抗体陽性- n (%)	1 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
一過性 [b]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ベースライン後に中和抗体陽性- n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一過性 [b]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

右記の試験を含む: 20090158, 20090159, 20101154, 20101155, 20110109, 20110114, 20110115, 20110116, 20110117, 20110231, 20120348, 20120356
N = 親試験併合（IPAS）の被験者数; Control = 対照群; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); Ezetimibe = エゼチミブ; QD = 1 日に 1 回; Q2W = 2 週に 1 回; Q4W = 4 週に 1 回; SC = 皮下投与

[a] 治験参加に同意し、治験中と考えられる被験者
[b] 治験期間中、最終検査結果が陰性であった。

[redacted]

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

日本人被験者

20110271 試験で抗 evolocumab 抗体が検出された日本人 HoFH は認められなかった。

全被験者

evolocumab の投与を 1 回以上受けた HoFH において抗 evolocumab 抗体の発現は認められなかった。

20110233 試験では、Part A において抗 evolocumab 抗体が陽性の被験者はいなかった。Part B では、ベースライン時に、evolocumab 群の HoFH1 例で既存の抗 evolocumab 抗体が検出された。この被験者の 20110271 試験 12 週時点における検査は陽性で、24、36 及び 48 週時点における検査は陰性であった。この他に 20110271 試験で抗 evolocumab 抗体が陽性となった HoFH 被験者は認められなかった。20110233 試験及び 20110271 試験において抗 evolocumab 中和抗体が陽性となった被験者はいなかった。

抗 evolocumab 抗体陽性被験者の一覧を 20110233 試験の Table 14-10.1.1 及び 20110271 試験の Listing 16-10.1.1 に示す。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連するその他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

evolocumab の臨床試験において、臨床的に重要なバイタルサインの変化はこれまでに認められていない。また、日本人集団ではグローバル集団と比較して evolocumab 投与後に臨床的に重要なバイタルサインの相違は認められなかったが、高血圧の既往歴がある被験者の割合は日本人被験者の方が高かった（73.6% 対 51.4%）。

各試験におけるバイタルサインの解析を各試験の CSR（5.3 項）に示す。

2.7.4.4.1.1 HC（HeFH を含む）の日本人集団におけるバイタルサイン

日本人親試験併合のほとんどの被験者（73.6%）に高血圧のリスク因子があった（表 2.7.4-26）。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。親試合併合では、収縮期及び拡張期血圧のベースラインから各時点までの平均変化量が全 evolocumab 群で-0.7～0.6 mmHg（収縮期）、-0.6～0.1 mmHg（拡張期）、全対照群で-1.2～0.2 mmHg（収縮期）、-1.0～-0.3 mmHg（拡張期）であった（ISS Table 14-8.3.402-J 及び ISS Table 14-8.3.406-J）。Year 1 SoC 対照期間（20110110 試験は[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点、20120138 試験は[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）では、収縮期及び拡張期血圧のベースラインから各時点までの平均変化量が evolocumab + SoC 群で-5.3～-1.4 mmHg（収縮期）、-3.3～-0.1 mmHg（拡張期）、SoC 単独群で-3.2～1.9 mmHg（収縮期）、-1.1～0.6 mmHg（拡張期）であった（ISS Table 14-8.3.403-J［[redacted] update］及び ISS Table 14-8.3.407-J［[redacted] update］）。Year 2 + OLE 期間（20110110 試験の[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）では、収縮期及び拡張期血圧のベースラインから 64 週に至る各時点までの平均変化量が-4.6～-1.5 mmHg（収縮期）、-3.0～-1.0 mmHg（拡張期）であった（ISS Table 14-8.3.404-J 及び ISS Table 14-8.3.408-J）。

心拍数のベースラインからの平均変化量を評価したところ、臨床的に重要な差は認められなかった。親試験併合における心拍数のベースラインから各時点までの平均変化量は-0.7～0.2 bpm（全 evolocumab 群）及び-0.5～1.1 bpm（全対照群）（ISS Table 14-8.3.410-J）、Year 1 SoC 対照期間では 0.5～4.6 bpm（evolocumab + SoC 群）及び-0.7～1.1 bpm（SoC 単独群）（ISS Table 14-8.3.411-J［[redacted] update］）、Year 2+ OLE 期間では 64 週に至る各試験の各時点までで 0.2～2.8 bpm であった（ISS Table 14-8.3.412-J）。

第 I 相試験である 20110121 試験に組み入れられた日本人被験者のバイタルサインの詳細を CSR（5.3 項）に示す。

2.7.4.4.1.2 PHMD のグローバル集団におけるバイタルサイン

全体として、親試験併合の被験者の約半数（51.4%）に高血圧の危険因子があった（表 2.7.4-27）。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。親試験併合では、収縮期及び拡張期血圧のベースラインから各時点までの平均変化量が全 evolocumab 群で-1.1～0.6 mmHg（収縮期）、-0.8～0.2 mmHg（拡張期）、全対

照群で-1.0～1.0 mmHg（収縮期）、-0.8～0.1 mmHg（拡張期）であった（ISS Table 14-8.3.402 及び ISS Table 14-8.3.406）。Year 1 SoC 対照期間では、収縮期及び拡張期血圧のベースラインから各時点までの平均変化量が evolocumab + SoC 群で-0.9～2.0 mmHg（収縮期）、-0.7～0.5 mmHg（拡張期）、SoC 単独群で-0.4～1.7 mmHg（収縮期）、0.3～0.7 mmHg（拡張期）であった（ISS Table 14-8.3.403 及び ISS Table 14-8.3.407）。Year 2 + OLE 期間では、収縮期及び拡張期血圧のベースラインから 136 週に至る各時点までの平均変化量が-2.2～1.1 mmHg（収縮期）、-1.8～1.8 mmHg（拡張期）であった（ISS Table 14-8.3.404 及び ISS Table 14-8.3.408）。

心拍数のベースラインからの平均変化量を評価したところ、臨床的に重要な差は認められなかった。親試験併合における心拍数のベースラインから各時点までの平均変化量は 0.5～1.9 bpm（全 evolocumab 群）及び-0.4～2.3 bpm（全対照群）（ISS Table 14-8.3.410）、Year 1 SoC 対照期間では 1.5～3.3 bpm（evolocumab + SoC 群）及び 1.3～1.9 bpm（SoC 単独群）（ISS Table 14-8.3.411）、Year 2 + OLE 期間では 136 週までで 1.0～3.6 bpm であった（ISS Table 14-8.3.412）。

第 I 相試験におけるバイタルサインの詳細を各試験の CSR（5.3 項）に示す。

2.7.4.4.1.3　HoFH のグローバル集団におけるバイタルサイン

日本人被験者

日本人 HoFH 被験者のバイタルサインデータは、全被験者の項に示す国際共同 HoFH 試験 20110271 試験の解析に含めた。

全被験者

HoFH 試験において、臨床的に重要なバイタルサインの変化は認められなかった。

20110233 試験の Part A では、収縮期及び拡張期血圧のベースラインから各時点までの平均変化量が 0.1～5.5 mmHg（収縮期）、0.9～3.8 mmHg（拡張期）であった（20110233 試験の Table 14- 8.1.1［Part A］及び 20110233 試験の Table 14-8.1.2［Part A］）。心拍数のベースラインから各時点までの平均変化量は-3.8～-0.8 bpm であった（20110233 試験の Table 14-8.1.3［Part A］）。

20110233 試験の Part B では、収縮期及び拡張期血圧のベースラインから各時点までの平均変化量が evolocumab 群で-3.7～-1.2 mmHg（収縮期）、-1.2～0.1 mmHg（拡張期）、プラセボ群で-2.9～0 mmHg（収縮期）、-3.9～-1.7 mmHg（拡張期）であった（20110233 試験の Table 14-8.1.1［Part B］及び 20110233 試験の Table 14-8.1.2［Part B］）。心拍数のベースラインから各時点までの平均変化量は-1.0～2.0 bpm（evolocumab 群）、-1.6～-0.4 bpm（プラセボ群）であった（20110233 試験の Table 14-8.1.3［Part B］）。

重症 HeFH 被験者 142 例を含む 20110271 試験の全被験者では、収縮期及び拡張期血圧のベースライン時から治験実施計画書に規定された各時点（2 例以上）までの平均変化量が、-2.9～2.4 mmHg（収縮期）、-1.1～5.2 mmHg（拡張期）であった（20110271 試験の Table 14-8.1.1 及

び 20110271 試験の Table 14-8.1.2）。心拍数のベースラインから各時点（2 例以上）までの平均変化量は-2.3～2.8 bpm であった（20110271 試験の Table 14-8.1.3）。ただし、治験実施計画書に従い、一部の被験者でしか測定を行わなかった時点があること、及び 48 週後の時点に達した被験者がわずか（20 例未満）であったことに注意が必要である。

2.7.4.4.2 心電図評価

心臓関連項目の安全性報告併合（ISS Appendix 1［5.3.5.3 項］）には、[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの QTc 間隔延長に対する evolocumab の影響を評価した非臨床及び臨床データの要約を示す。本報告書では、日本人試験である 20110231 試験が併合解析に含まれているが、20120122 試験は含まれていない。これらの解析に基づき、evolocumab が QT 間隔に悪影響を及ぼすことを示唆する根拠はなかった。以下の項には、日本人集団（IPAS）及び HoFH のグローバル集団については[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで、PHMD のグローバル集団（IPAS）については[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの臨床データを示す。

Bazett の式を用いて心拍数で補正した場合、心拍数が高い（RR が短くなる）と過大補正、心拍数が低い（RR が長くなる）と過小補正になるが、Fridericia の式を用いた補正は、RR 間隔とほとんど関係がないことが示されている。（ISS Appendix 1 の 5.3.3.1 項［5.3.5.3 項］）。したがって、2.7.4.4.2.1.7 項から 2.7.4.4.2.1.9 項に示す解析では主に Fridericia 補正を使用した。

2.7.4.4.2.1 心電図間隔及びベースラインからの変化

2.7.4.4.2.1.1 HC（HeFH を含む）の日本人集団における PR 間隔

規定来院別の PR 間隔の要約を ISS Table 14-8.3.2-J に示す。ベースライン時の平均 PR 間隔は全 evolocumab 群で 174.3 msec 及び全対照群で 172.7 msec であった。ベースライン後の平均 PR 間隔は全 evolocumab 群で 172.8～174.3 msec 及び全対照群で 172.2～174.2 msec であった。各規定来院時における PR 間隔のベースラインからの平均変化量は全 evolocumab 群で-1.1～0.2 msec 及び全対照群で-0.7～1.6 msec であった。

2.7.4.4.2.1.2 PHMD のグローバル集団における PR 間隔

規定来院別の PR 間隔の要約を ISS Table 14-8.3.2 に示す。ベースライン時の平均 PR 間隔は全 evolocumab 群で 169.9 msec 及び全対照群で 168.6 msec であった。ベースライン後の平均 PR 間隔は全 evolocumab 群で 166.0～170.8 msec 及び全対照群で 167.7～170.5 msec であった。各規定来院時における PR 間隔のベースラインからの平均変化量は、全 evolocumab 群で-0.6～1.0 msec 及び全対照群で-1.0～0.8 msec であった。

ISS Table 14-8.4.3 には、親試験併合の投与群において、規定の閾値（ベースライン絶対値が 200 msec 未満の場合は 50%以上、ベースライン絶対値が 200 msec 以上の場合は 25%以上）を超える PR 間隔のベースラインからの変化の頻度を示す。いずれの投与群においても、規定の閾値を超える PR 延長の発現頻度は低かった。ベースライン値が 200 msec 未満の被験者では、evolocumab 140 mg Q2W 群の 1 例（0.1%）でベースライン後の PR 間隔最大変化量が 50%以上になり、対照群には同様

の被験者は認められなかった。ベースライン値が 200 msec 以上の被験者では、evolocumab 420 mg Q4W 群の 2 例（1.2%）及びエゼチミブ QD 群の 1 例（2.4%）でベースライン後の PR 間隔最大変化量が 25%以上になった（ISS Table 14-8.4.3）。PR 間隔に関して臨床的に重要な有害事象は認められなかった。

2.7.4.4.2.1.3 HoFH のグローバル集団における PR 間隔

日本人被験者

日本人 HoFH 被験者の PR 間隔データは、全被験者の項に示す国際共同 HoFH 試験 20110271 試験の解析に含めた。

全被験者

20110233 試験の Table 14-8.2（Part A）には、20110233 試験の Part A における PR 間隔の要約を規定来院別に示す。ベースラインから 12 週／試験終了までの平均変化量は 5.7 msec であった。最大 PR 間隔は 215 msec であった。

20110233 試験の Table 14-8.2.1（Part B）には、20110233 試験の Part B における PR 間隔の要約を規定来院別に示す。ベースラインから 12 週時点（試験終了）までの平均変化量は、evolocumab 群で -1.3 msec、プラセボ群で-0.2 msec であった。最大 PR 間隔は、evolocumab 群で 202 msec、プラセボ群で 199 msec であった。

20110271 試験の Table 14-8.2.1 に、重症 HeFH 被験者 142 例を含むすべての被験者の 20110271 試験ベースラインにおける PR 間隔の要約を示す。データカットオフ日時点で 10 例（4.1%）にその後も心電図測定が実施されており、試験終了時の PR 間隔が報告されたのは 1 例のみであった。

2.7.4.4.2.1.4 HC（HeFH を含む）の日本人集団における QRS 間隔

規定来院別の QRS 間隔の要約を ISS Table 14-8.3.4-J に示す。ベースライン時の平均 QRS 間隔は全 evolocumab 群で 93.5 msec 及び全対照群で 94.2 msec であった。ベースライン後の平均 QRS 間隔は全 evolocumab 群で 93.2～94.0 msec 及び全対照群で 94.7～95.8 msec であった。各規定来院時における PR 間隔のベースラインからの平均変化量は全 evolocumab 群で-0.1～0.6 msec 及び全対照群で 0.2～0.7 msec であった。

2.7.4.4.2.1.5 PHMD のグローバル集団における QRS 間隔

規定来院別の QRS 間隔の要約を ISS Table 14-8.3.4 に示す。ベースライン時の平均 QRS 間隔は全 evolocumab 群で 93.4 msec 及び全対照群で 93.4 msec であった。ベースライン後の平均 QRS 間隔は全 evolocumab 群で 92.3～93.8 msec 及び全対照群で 92.6～94.2 msec であった。各規定来院時における PR 間隔のベースラインからの平均変化量は全 evolocumab 群で-0.2～1.0 msec 及び全対照群で-0.3～0.9 msec であった。

ISS Table 14-8.4.5 には、親試験併合の投与群において、規定の閾値（ベースライン絶対値が 100 msec 未満の被験者では 50%以上、ベースライン絶対値が 100 msec 以上の被験者では 25%以上）を超える QRS 間隔のベースラインからの変化の頻度を示す。

いずれの投与群においても、規定の閾値を超える QRS 延長の発現頻度は低かった。ベースライン値が 100 msec 未満の被験者では、プラセボ群の 1 例（0.1%）でベースライン後の QRS 間隔最大変化量が 50%以上になり、evolocumab 群には同様の被験者は認められなかった。ベースライン値が 100 msec 以上の被験者では、evolocumab 140 mg Q2W 群の 1 例（0.5%）及び evolocumab 420 mg Q4W 群の 1 例（0.4%）でベースライン後の QRS 間隔最大変化量が 25%以上になり、対照群には同様の被験者は認められなかった（ISS Table 14-8.4.5）。QRS 間隔に関して臨床的に重要な有害事象は認められなかった。

2.7.4.4.2.1.6　HoFH のグローバル集団における QRS 間隔

日本人被験者

日本人 HoFH 被験者の QRS 間隔データは、全被験者の項に示す国際共同 HoFH 試験 20110271 試験の解析に含めた。

全被験者

20110233 試験の Table 14-8.3（Part A）には、20110233 試験の Part A における QRS 間隔の要約を規定来院別に示す。ベースラインから 12 週／試験終了までの平均変化量は 2.0 msec であった。最大 QRS 間隔は 109 msec であった。

20110233 試験の Table 14-8.3.1（Part B）には、20110233 試験の Part B における QRS 間隔の要約を規定来院別に示す。ベースラインから 12 週／試験終了までの平均変化量は、evolocumab 群で 0.4 msec、プラセボ群で 2.7 msec であった。最大 QRS 間隔は、evolocumab 群で 106 msec、プラセボ群で 108 msec であった。

20110271 試験の Table 14-8.3.1 に、重症 HeFH 被験者 142 例を含むすべての被験者の 20110271 試験ベースラインにおける QRS 間隔の要約を示す。データカットオフ日時点で 10 例（4.1%）にその後も心電図測定が実施されており、試験終了時の QRS 間隔が報告されたのはそのうちの 1 例のみであった。

2.7.4.4.2.1.7　HC（HeFH を含む）の日本人集団における QTc 間隔

日本人親試験併合における規定来院別の QTcF 間隔の要約を ISS Table 14-8.3.10-J に示す。ベースライン時の平均 QTcF 間隔は全 evolocumab 群で 420.3 msec 及び全対照群で 419.5 msec であった。ベースライン後の平均 QTcF 間隔は全 evolocumab 群で 419.6～422.0 msec 及び全対照群で 419.6～

420.8 msec であった。各規定来院時における QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量は全 evolocumab 群で-0.3～0.9 msec 及び全対照群で-0.6～0.0 msec であった。

日本人第 II 相親試験である 20110231 試験では、ベースライン後の最大 QTcF 間隔が 450 msec 超又は 480 msec 超であった被験者は evolocumab 群（205 例）でそれぞれ 27 例（13.2%）及び 2 例（1.0%）、プラセボ群（102 例）でそれぞれ 14 例（13.7%）及び 0 例であった（20110231 試験の Table 14-8.6.3）。evolocumab 群の 2 例（1.0%）において、QTcF 間隔のベースラインから最大増加が 30 msec 超であり、プラセボ群では同様の被験者は認められなかった。

日本人第 III 相親試験である 20120122 試験では、ベースライン後の最大 QTcF 間隔が 450 msec 超又は 480 msec 超であった被験者は evolocumab + アトルバスタチン群（202 例）でそれぞれ 16 例（7.9%）及び 3 例（1.5%）、プラセボ + アトルバスタチン群（202 例）でそれぞれ 18 例（8.9%）及び 1 例（0.5%）であった（20120122 試験の Table 14-8.6.2）。evolocumab + アトルバスタチン群の 2 例（1.0%）及びプラセボ + アトルバスタチン群の 4 例（2.0%）において、QTcF 間隔のベースラインから最大増加が 30 msec 超であった。

いずれの試験でも投与後の QTcF 最大値が 500 msec 超となった被験者は認められなかった（20110231 試験の Table 14-8.6.3 及び 20120122 試験の Table 14-8.6.2）。ベースライン後の最大値は全 evolocumab 群で 494 msec 及び全対照群で 482 msec であった（ISS Table 14-8.3.10-J）。なお、ベースライン時の QTcF 最大値は全 evolocumab 群で 511 msec 及び全対照群で 468 msec であり、投与後の 75 パーセンタイル値はすべて試験期間をとおして両群で 440 msec 未満であった。

規定来院別の QTcB 間隔の要約を ISS Table 14-8.3.8-J に示す。規定来院別の RR 間隔の要約を ISS Table 14-8.3.12-J に示す。

2.7.4.4.2.1.8　PHMD のグローバル集団における QTc 間隔

規定来院別の QTcF 間隔の要約を ISS Table 14-8.3.10 に示す。ベースライン時の平均 QTcF 間隔は全 evolocumab 群で 415.3 msec 及び全対照群で 416.0 msec であった。ベースライン後の平均 QTcF 間隔は全 evolocumab 群で 414.4～416.4 msec 及び全対照群で 414.8～419.2 msec であった。各規定来院時における QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量は全 evolocumab 群で-0.8～2.4 msec 及び全対照群で-1.9～1.6 msec であった。

QTcF ベースライン値が 450 msec 超、480 msec 超、及び 500 msec 超のときのベースラインからの QTcF 間隔変化（30 msec 超及び 60 msec 超）を評価した（ISS Table 14-8.4.1）。結果は投与群間でおおむね一致した。ベースラインから 30 msec 超の変化が生じた被験者の割合は、全 evolocumab 群と全対照群とで類似していた（ISS Table 14-8.4.2）。2 例（evolocumab 140 mg Q2W 群 1 例［0.1%］及び evolocumab 420 mg Q4W 群 1 例［0.1%］）におけるベースラインからの QTcF 最大変化量が

60 msec 超であった（ISS Table 14-8.4.1）。QTc 間隔に関して臨床的に重要な有害事象は認められなかった。

投与後の QTcF 最大値が 500 msec を超えた被験者は認められなかった。全 evolocumab 群被験者及び対照群被験者における 480 msec を超えるベースライン後 QTcF 値は類似しており、各群におけるベースライン後の最大値はそれぞれ 499 msec 及び 492 msec であった（ISS Table 14-8.4.2 及び ISS Table 14-8.3.9）。

また、有害事象として 1 例（20120138 試験の被験者 [redacted]）に突然死が報告された（死因は不明だが、心筋梗塞又は不整脈と推定された）。この有害事象についての詳細を表 2.7.4-62 に示す。

規定来院別の QTcB 間隔の要約を ISS Table 14-8.3.7 に示す。規定来院別の RR 間隔の要約を ISS Table 14-8.3.11 に示す。

2.7.4.4.2.1.9 HoFH のグローバル集団における QTc 間隔

日本人被験者

日本人 HoFH 被験者の QTc 間隔データは、全被験者の項に示す国際共同 HoFH 試験 20110271 試験の解析に含めた。

全被験者

20110233 試験の Table 14-8.6.2（Part A）には、20110233 試験の Part A について、ベースライン後の最大値及びベースラインからの最大の増加量を含め、QTcF の要約を示す。ベースライン後の来院時に QTcF が 450 msec を超えていた被験者又は 60 msec を超えるベースラインからの増加が認められた被験者はいなかった。1 例（12.5%）では、30 msec を超える QTcB のベースラインからの増加が報告された。QTcB の結果を 20110233 試験の Table 14-8.5.2（Part A）に示す。規定来院別の QT 間隔を 20110233 試験の Table 14-8.4 に示す。

20110233 試験の Part B における QTcF の要約を 20110233 試験の Table 14-8.6.2（Part B）に示す。ベースライン後の来院時に evolocumab 群の 1 例（3.0%）で QTcF 値が 500 msec を超えており、いずれの投与群でも、60 msec を超える QTcF のベースラインからの増加が認められた被験者はいなかった。QTcF 値が 480 msec を超えていた被験者は、ベースライン時に 0 例、ベースライン後は evolocumab 群で 2 例（6.1%）であった。30 msec を超える QTcF のベースラインからの増加が evolocumab 群の 1 例（3.0%）、プラセボ群の 0 例で報告された。QTcB による結果を 20110233 試験の Table 14-8.5.2（Part B）に示す。規定来院別の QT 間隔を 20110233 試験の Table 14-8.4.1（Part B）に示す。

重症 HeFH 被験者 142 例を含むすべての被験者の 20110271 試験ベースラインにおける QT 間隔を 20110271 試験の Table 14-8.4.1 に示す。データカットオフ日時点で 10 例（4.1%）にその後も心電図測定が実施されており、そのうち 1 例は試験終了時に心電図検査を受けていた。したがって、QTcF 及び QTcB に関する解析はこれら 10 例の被験者で実施した。重症 HeFH 被験者 142 例を含むすべての被験者における QTcF の要約を 20110271 試験の Table 14-8.6.2 に示す。ベースライン後の QTcF 値が 450 msec を超えていた被験者又は 30 msec を超える QTcF のベースラインからの増加が認められた被験者はいなかった。QTcB による結果を 20110271 試験の Table 14-8.5.2 に示す。

2.7.4.4.2.2 心電図異常

2.7.4.4.2.2.1 HC（HeFH を含む）の日本人集団における心電図異常

日本人を対象とした親試験併合では、ベースライン後に報告された新規の心電図異常の発現率は全 evolocumab 群（19 例［4.7%］）と全対照群（14 例［4.6%］）で同程度であった（ISS Table 14-8.2.4-J）。全 evolocumab 群で最も頻繁に報告された心電図異常は洞性徐脈（全 evolocumab 群で 10 例［2.5%］、全対照群で 11 例［3.6%］）及び洞性頻脈（全 evolocumab 群で 5 例［1.2%］、全対照群で 1 例［0.3%］）であった。

日本人被験者におけるベースライン時の心電図異常の要約を ISS Table 14-8.2.1-J に示す。

2.7.4.4.2.2.2 PHMD のグローバル集団における心電図異常

親試験併合では、ベースライン後に報告された新規の心電図異常の発現率が evolocumab 群と全対照群で同程度であり、全 evolocumab 群で 229 例（6.3%）及び全対照群で 132 例（6.3%）であった（ISS Table 14-8.2.4）。evolocumab 群で最も頻繁に報告された心電図異常は洞性徐脈（全 evolocumab 群で 152 例［4.2%］、全対照群で 91 例［4.4%］）、洞性頻脈（全 evolocumab 群で 36 例［1.0%］、全対照群で 16 例［0.8%］）及び QTc 延長（全 evolocumab 群で 14 例［0.4%］、全対照群で 8 例［0.4%］）であった。

ベースライン時の心電図異常の要約を ISS Table 14-8.2.1 に示す。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 HC（HeFH を含む）の日本人集団における内因性要因

2.7.4.5.1.1.1 人口統計学的特性

2.7.4.5.1.1.1.1 年齢及び性別

有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象について、年齢別及び性別の人口統計学的サブグループ別に解析した（表 2.7.4-134）（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）。一部のサブグループでは被験者数が少なかったために比較には限界があったものの、これらのサブグループと全併合日本人集団に重要な安全性の相違は認められなかった。PHMD のグローバル集団と比較しても、日本人集団に安全性の問題は確認されなかった（2.7.4.5.1.2.1 項）。

表 2.7.4-134 日本人集団の年齢及び性別サブグループ別の解析のリンク

	年齢(< 65 years, ≥ 65 years, ≥ 75 years)	性別 (Male or Female)
有害事象	· < 65 years ISS Table 14-6.3.31-J to ISS Table 14-6.3.36-J and ISS Table 14-6.3.35-J ([redacted] update) · ≥ 65 years ISS Table 14-6.3.37-J to ISS Table 14-6.3.42-J J J and ISS Table 14-6.3.41-J ([redacted] update) · ≥ 75 years ISS Table 14-6.3.43-J to ISS Table 14-6.3.48-J J and ISS Table 14-6.3.47-J ([redacted] update)	· male ISS Table 14-6.3.49-J to ISS Table 14-6.3.54-J and ISS Table 14-6.3.53-J ([redacted] update) · female ISS Table 14-6.3.55-J to ISS Table 14-6.3.60-J and ISS Table 14-6.3.59-J ([redacted] update)
重篤な有害事象	· < 65 years ISS Table 14-6.4.31-J to ISS Table 14-6.4.36-J and ISS Table 14-6.4.35-J ([redacted] update) · ≥ 65 years ISS Table 14-6.4.37-J to ISS Table 14-6.4.42-J and ISS Table 14-6.4.41-J ([redacted] update) · ≥ 75 years ISS Table 14-6.4.43-J to ISS Table 14-6.4.48-J and ISS Table 14-6.4.47-J ([redacted] update)	· male ISS Table 14-6.4.49-J to ISS Table 14-6.4.54-J and ISS Table 14-6.4.53-J ([redacted] update) · female ISS Table 14-6.4.55-J to ISS Table 14-6.4.60-J and ISS Table 14-6.4.59-J ([redacted] update)
治験薬の投与中止に至った有害事象	· < 65 years ISS Table 14-6.5.31-J to ISS Table 14-6.5.36-J and ISS Table 14-6.5.35-J ([redacted] update) · ≥ 65 years ISS Table 14-6.5.37-J to ISS Table 14-6.5.42-J and ISS Table 14-6.5.41-J ([redacted] update) · ≥ 75 years ISS Table 14-6.5.43-J to ISS Table 14-6.5.48-J and ISS Table 14-6.5.47-J ([redacted] update)	· male ISS Table 14-6.5.49-J to ISS Table 14-6.5.54-J and ISS Table 14-6.5.53-J ([redacted] update) · female ISS Table 14-6.5.55-J to ISS Table 14-6.5.60-J and ISS Table 14-6.5.59-J ([redacted] update)

日本人を対象とした親試験併合では、小児（18 歳未満）が 0 例、65 歳以上が 298 例（41.9%）及び 75 歳以上が 57 例（8.0%）であった（ISS Table 14-2.1.2-J）。65 歳以上及び 75 歳以上の年齢サブグループにおける解析の要約を表 2.7.4-135 に示す。親試験併合の全 evolocumab 群において 75 歳以

上の被験者で最も多く認められた有害事象は鼻咽頭炎（全 evolocumab 群 13.2%及び全対照群 15.8%、以下同様）及び胃腸炎（5.3%及び 0%）であった。これらの被験者では、重要な安全性の相違は認められなかった。Year 1 SoC 対照期間の 75 歳以上の被験者数が、evolocumab+SoC 群 22 例及び SoC 単独群 20 例と少ないため意義のある考察はできなかった。

12 歳以上、18 歳未満の被験者 15 例を組み入れた HoFH 試験の一環として、小児における曝露及び安全性を示す（2.7.4.5.1.3.1 項）。これらの小児被験者の中に日本人はいなかった（2.7.4.1.3.3 項）。

表 2.7.4-135　日本人集団のサブグループにおける有害事象の解析

	≥65 Years サブグループ	≥75 Years サブグループ	全体
親試験併合			
被験者数	Any EvoMab: 177 Any control: 121	Any EvoMab: 38 Any control: 19	Any EvoMab: 407 Any control: 304
全有害事象	Any EvoMab: 83 (46.9%) Any control: 59 (48.8%)	Any EvoMab: 15 (39.5%) Any control: 7 (36.8%)	Any EvoMab: 198 (48.6%) Any control: 142 (46.7%)
主な有害事象 (全 evolocumab 群および全対照群)	· 鼻咽頭炎 (12.4% and 17.4%) · 胃腸炎 (3.4% and 1.7%) · その他 EvoMab 群< 3%	· 鼻咽頭炎 (13.2% and 15.8%) · 胃腸炎 (5.3% and 0%) · その他 EvoMab 群< 3% (n ≤ 1)	· 鼻咽頭炎 (17.9% and 15.8%) · 胃腸炎 (2.5% and 1.0%) · 上気道の炎症(2.0% and 0.3%) · その他 EvoMab 群< 2%
Year 1 SoC-対照期間			
被験者数	EvoMab+SoC: 146 SoC alone: 71	EvoMab+SoC: 22 SoC alone: 20	EvoMab+SoC: 370 SoC alone: 186
全有害事象	EvoMab+SoC: 119 (81.5%) SoC alone: 55 (77.5%)	EvoMab+SoC: 17 (77.3%) SoC alone: 18 (90.0%)	EvoMab+SoC: 277 (74.9%) SoC alone: 134 (72.0%)
主な有害事象 (EvoMab+SoC and SoC alone)	· 鼻咽頭炎 (25.3% and 26.8%) · 背部痛 (7.5% and 1.4%) · 便秘 (5.5% and 4.2%) · 下痢 (5.5% and 1.4%) · 気管支炎 (4.8% and 5.6%) · 糖尿病 (4.8% and 2.8%) · 不眠症 (4.1% and 4.2%) · 接触性皮膚炎 (4.1% and 0%) · 2 型糖尿病 (3.4% and 0%) · 歯周炎 (3.4% and 2.8%)	· 鼻咽頭炎 (45.5% and 20.0%) · 挫傷 (13.6% and 5.0%) · 湿疹 (9.1% and 10.0%) · 皮脂欠乏性湿疹 (9.1% and 0%) · 便秘 (9.1% and 5.0%) · 筋痙縮 (9.1% and 5.0%) · 骨粗鬆症 (9.1% and 10.0%) · 2 型糖尿病(9.1% and 0%) · 咽頭炎 (9.1% and 0%) · その他 EvoMab + SoC 群 < 5% (n ≤ 1)	· 鼻咽頭炎 (25.7% and 28.5%) · 糖尿病 (7.3% and 3.2%) · 背部痛 (5.4% and 1.1%) · 気管支炎 (4.9% and 3.8%) · 挫傷 (4.1% and 3.8%) · 歯周炎(3.8% and 1.1%) · 下痢 (3.8% and 1.1%) · その他 EvoMab + SoC 群 < 3%

表 2.7.4-135　日本人集団のサブグループにおける有害事象の解析（続き）

	≥65 Years サブグループ	≥75 Years サブグループ	全体
Year 1 SoC-対照期間 (続き)			
主な有害事象 (EvoMab+SoC and SoC alone)	· 咽頭炎 (3.4% and 5.6%) · 齲歯 (3.4% and 5.6%) · 筋痙縮 (3.4% and 1.4%) · 筋肉痛 (3.4% and 2.8%) · 湿疹 (3.4% and 4.2%) · 高血圧 (3.4% and 4.2%) · その他 EvoMab + SoC 群< 3%		
Year 2+ OLE 期間			
被験者数	Total: 75	Total: 20	Total: 203
全有害事象(total)	Total: 14 (18.7%)	Total: 5 (25.0%)	Total: 41 (20.2%)
主な有害事象	· 鼻咽頭炎 (2.7%) · 腰部脊柱管狭窄症 (2.7%) · その他 < 2% (n ≤ 1)	· その他 n = 1	· 鼻咽頭炎(3.4%) · その他≤ 1% (n ≤ 2)

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

Source: Modified from following tables: ≥ 65 Years Subgroup: ISS Table 14-6.3.37-J to ISS Table 14-6.3.40-J, ISS Table 14-6.3.41-J ([redacted] update), and ISS Table 14-6.3.42-J; ≥ 75 Years Subgroup: ISS Table 14-6.3.43-J to ISS Table 14-6.3.46-J, ISS Table 14-6.3.47-J ([redacted] update), and ISS Table 14-6.3.48-J; Entire population: ISS Table 14-6.3.1-J to ISS Table 14-6.3.4-J, ISS Table 14-6.3.5-J ([redacted] update), and ISS Table 14-6.3.6-J

2.7.4.5.1.1.1.2 HeFH 被験者

HeFH 日本人被験者 41 例（5.8%）が親試験である 20110231 試験（17 例）及び 20120122 試験（24 例）に組み入れられた（20110231 試験の Table 14-2.6.1 及び 20120122 試験の Table 14-2.5.2）。このうち、12 例（1.7%）が Simon Broome Register Group（SBRG）診断基準（Scientific Steering Committee、1991）を満たし、29 例（4.1%）がその他の特性に基づいて HeFH と診断された（表 2.7.4-26）。24 例に evolocumab がスタチンと併用投与された。

これらの被験者で報告された有害事象、重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象は ISS Table 14-6.702.1-J～ISS Table 14-6.702.4-J、ISS Listing 16-6.600.1-JPI、ISS Listing 16-6.600.5-JPI、ISS Listing 16-6.600.36-JPI 及び ISS Listing16-6.600.39-JPI に示した。これらの有害事象の報告によると、HeFH 被験者では、evolocumab の投与（スタチンとの併用又はスタチン／エゼチミブとの併用）により臨床的に重要な安全性の所見は認められなかった。これらの結果は、HeFH 被験者を対象とした PHMD の国際共同試験（20090158 試験及び 20110117 試験、2.7.4.5.1.2.1.2 項）の結果と一致し、また日本人被験者集団全体の結果及び PHMD 被験者集団から構成されるほかの evolocumab 臨床試験の結果とも一致していた。

20110231 試験及び 20120122 試験並びにこれらの試験の長期継続投与試験において HeFH 日本人被験者で報告された有害事象の要約を表 2.7.4-136 に示す。日本人を対象とした親試験併合では、全 evolocumab 群のうち 12 例（50.0%）及び全対照群のうち 9 例（52.9%）で有害事象が報告された。Year 1 SoC 対照期間（20110110 試験は [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ時点、20120138 試験は [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ時点）において、evolocumab + SoC 群のうち 15 例（88.2%）及び SoC 単独群のうち 16 例（88.9%）に有害事象が報告された。Year 2+OLE 期間（20110110 試験の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ時点）では、3 例（25.0%）に有害事象が報告された。親試験併合の各投与群の 1 例で報告されたグレード 3 の事象（evolocumab 群の動脈硬化症及びプラセボ群の糖尿病）を除き、それぞれの期間中に報告されたすべての事象がグレード 2 以下であった。全 evolocumab 群の被験者（被験者番号 [redacted]）に認められたグレード 3 の動脈硬化症は重篤と判断された（この重篤な有害事象の詳細については、ISS Listing 18-4［[redacted] update］に示す）。Year 1 SoC 対照期間中において、SoC 単独群の 1 例にグレード 3 の虫垂炎及び腹膜炎が認められた（20120138 試験 CSR 追補、Listing16-6.3.1）。これらの被験者において、グレード 4 の事象は認められず、死亡に至った有害事象も報告されなかった。治験薬投与中止に至った有害事象又は医療機器又は治験薬投与と関連ありと判断された有害事象は報告されなかった。

これらの被験者の臨床検査パラメータ、バイタルサイン及び心電図データは、それぞれ 2.7.4.3 項、2.7.4.4.1 項、及び 2.7.4.4.2 項に示す HC 日本人被験者の併合解析に組み入れる。

20110231 試験及び 20120122 試験の HeFH 被験者 41 例に加え、1 例の重症 HeFH 日本人被験者を 20110271 試験に組み入れた。この被験者（被験者番号 [redacted]）で報告された有害事象はグレード 1 または 2 の有害事象で、非重篤であった。グレード 1 の頚動脈内膜中膜肥厚度増加が治験薬投与と関連ありと判断された。20110271 試験（2.7.4.2.1.1.2.3 項）の HoFH 日本人被験者に同じ有害

事象が、全FH被験者に対し超音波検査を年1回ルーチンで実施している単一の実施医療機関の治験担当医師から報告された。この重症HeFH日本人被験者の安全性データも、2.7.4.5.1.2.1.2項に示す20110271試験の重症HeFH被験者全体の解析に組み入れる。

表 2.7.4-136　HeFH 日本人被験者に発現した有害事象の発現率の要約（IPAS、IECAS、IEAAS）

	親試験併合		長期比較試験中の SoC 対照期間		IECAS 以降の IP 投与期間
	Any Control (N = 17) n (%)	Any EvoMab (N = 24) n (%)	SoC (N = 18) n (%)	EvoMab + SoC (N = 17) n (%)	Total EvoMab + SoC (N = 12) n (%)
全有害事象	9 (52.9)	12 (50.0)	16 (88.9)	15 (88.2)	3 (25.0)
グレード≥2	5 (29.4)	8 (33.3)	10 (55.6)	12 (70.6)	1 (8.3)
グレード≥3	1 (5.9)	1 (4.2)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
グレード≥4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	—	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤	0 (0.0)	0 (0.0)	—	0 (0.0)	0 (0.0)
非重篤	0 (0.0)	0 (0.0)	—	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器と関連ありと判断された有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬と関連がある全ての有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

右記の試験を含む: 20110231, 20120122, 20110110, 20120138

N = 親試験併合(IPAS)の日本の被験者数, 長期比較試験中のSoC対照期間の併合解析対象集団(IECAS), およびIECAS以降のIP投与期間の併合解析対象集団の各被験者数(IEAAS); Any Control = 全対照群; Any EvoMab = 全Evolocumab群; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); SoC = 標準療法; IP = 治験薬
Coded using MedDRA version 17.0.

Source: ISS Table 14-6.702.1-J, ISS Table 14-6.702.2-J, ISS Table 14-6.702.3-J ([redacted] update), ISS Table 14-6.702.4-J; ISS Listing 16-6.600.1-JPI, ISS Listing 16-6.600.5-JPI, Japan-specific Study 20120138 Supplemental CSR Listing 16-6.3.1, and ISS Listing 16-6.600.39-JPI