2.7.4.5.1.1.1.3 混合型脂質異常症又は重症 HC

2.7.4.1.1.2.7.3 項の定義に準じて混合型脂質異常症又は重症 HC を有する日本人被験者のサブグループを対象として、有害事象の解析をした（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。その結果を ISS Table 14-6.10.401-J～ISS Table 14-6.10.416-J に示す。一般にこれらの解析結果は、2.7.4.5.1.2.1.3 項に示す PHMD のグローバル集団での結果に一致した。

2.7.4.5.1.1.2 併存疾患及びその他の疾患環境

日本人を対象とした第 III 相試験の 20120122 試験におけるベースライン特性及び併存疾患を表 2.7.4-137 に示す。日本人を対象とした第 II 相試験の 20110231 試験におけるベースライン特性及び併存疾患を併合解析に組み入れる（表 2.7.4-26）。以下の項では、糖尿病、メタボリックシンドローム及び腎機能障害の被験者における安全性について示す。

表 2.7.4-137 日本人を対象とした第 III 相試験である 20120122 試験における ベースライン特性及び併存疾患（FAS）

ベースライン特性及び併存疾患	合計 (N = 404)
女性	39.6%
年齢 (years), 平均 (SD)	61.3 (10.3)
冠動脈疾患	12.9%
CVD or PAD	13.4%
2 型糖尿病、 代謝症候群 [a]	48.8%, 27.5%
トリグリセリド ≥ 150 mg/dL or HDL-C < 40 mg/dL	35.9%
低 HDL-C[b]	14.1%
高血圧	73.5%
NCEP CHD リスク: 高度, 中等度高, 中等度	63.6%, 11.4%, 20.8%
家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体診断 (n, %)	24 (5.9)
Simon-Broome	8 (2.0)
その他	16 (4.0)
ベースライン時の脂質治療薬	100%
スタチン	100%
エゼチミブ	2.7%
LDL-C(mg/dL)[d], 平均 (SD)	105.5 (32.0)

CHD = 冠動脈性心疾患; CV = 心血管系; CVD = 脳血管障害; eGFR =推算糸球体濾過量; HDL-C =高比重リポ蛋白コレステロール; HeFH =家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体; LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール; NCEP = 全米コレステロール教育プログラム; PAD = 末梢動脈疾患; SD = 標準偏差

[a] 日本動脈硬化学会によるメタボリック症候群の基準 (2012)

[b] 低 HDL-C は HDL-C 男性< 40 mg/dL、および女性< 50 mg/dL をベースラインとして定義された。

[c] ベースライン時の脂質治療薬は試験登録時の治療を示す。

[d] reflective LDL-C

Source: Modified from: Demographics: Table 14-2.2.2 of Study 20120122; Baseline coronary heart disease characteristics: Table 14-2.5.2 of Study 20120122, Table 14-2.5.6 of Study 2012012, and Table 14-2.5.401 of Study 20120122, Lipid parameters: Table 14-2.4.1 of Study 20120122; Lipid regulating concomitant medications of interest use: Table 14-2.1.401 of Study 20120122

2.7.4.5.1.1.2.1 糖尿病又はメタボリックシンドローム

有害事象及び重篤な有害事象（親試験のみ）、HbA1c 値及び空腹時血糖濃度について、親試験ベースライン時の耐糖能別に解析したところ、その結果は日本人の併合解析対象集団の結果（表 2.7.4-138 及び ISS Table 14-6.7.401-J～ISS Table 14-6.7.422-J）（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）及び PHMD のグローバル集団の結果（表 2.7.4-143）（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）とおおむね一致していた。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。また、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、血糖及び HbA1c 値の変動に関するサブグループ解析は限定的であった。

表 2.7.4-138　日本人集団における HbA1c 及び空腹時血糖の親試験ベースライン時の耐糖能別の解析

	2型糖尿病	メタボリック症候群	2型糖尿病およびメタボリック症候群以外	全体
親試験併合				
被験者数	Any EvoMab: 177 Any control: 137	Any EvoMab: 76 Any control: 56	Any EvoMab: 154 Any control: 111	Any EvoMab: 407 Any control: 304
HbA1c (ベースラインからの平均変化量)	Any EvoMab: 0.14% Any control: 0.28%	Any EvoMab: 0.02% Any control: 0.10%	Any EvoMab: 0.03% Any control: 0.04%	Any EvoMab: 0.08% Any control: 0.16%
空腹時血糖値 (ベースラインからの平均変化量)	Any EvoMab: 1.4 to 6.1 mg/dL Any control: -1.3 to 11.5 mg/dL	Any EvoMab: -2.5 to 0.18 mg/dL Any control: 0.54 to 6.7 mg/dL	Any EvoMab: 0.72 to 3.1 mg/dL Any control: -0.90 to 1.8 mg/dL	Any EvoMab:0.90 to 3.8 mg/dL Any control: 0.00 to 6.1 mg/dL
Year 1 SoC-対照期間				
被験者数	EvoMab+SoC: 176 SoC alone: 72	EvoMab+SoC: 74 SoC alone: 33	EvoMab+SoC: 120 SoC alone: 81	EvoMab+SoC: 370 SoC alone: 186
HbA1c (ベースラインからの平均変化量)	EvoMab+SoC: -0.02% to 0.13% SoC alone: 0.01% to 0.26%	EvoMab+SoC: -0.11% to 0.01% SoC alone: -0.08% to 0.10%	EvoMab+SoC: -0.01% to 0.10% SoC alone: -0.08% to 0.03%	EvoMab+SoC: -0.03% to 0.07% SoC alone: -0.05% to 0.13%
空腹時血糖値 (ベースラインからの平均変化量)	EvoMab+SoC: -1.1 to 2.2 mg/dL SoC alone: -8.5 to 3.4 mg/dL	EvoMab+SoC: -1.3 to 1.6 mg/dL SoC alone: -4.0 to 1.6 mg/dL	EvoMab+SoC:2.3 to 5.4 mg/dL SoC alone: -0.54 to 3.1 mg/dL	EvoMab+SoC: 1.1 to 2.2 mg/dL SoC alone: -3.8 to 2.2 mmol/L

表 2.7.4-138　日本人集団における HbA1c 及び空腹時血糖の親試験ベースライン時の耐糖能別の解析（続き）

	2 型糖尿病	メタボリック症候群	2 型糖尿病およびメタボリック症候群以外	全体
Year 2+ OLE 期間				
被験者数	Total: 76	Total: 41	Total: 86	Total: 203
HbA1c (ベースラインからの平均変化量)	Total: -0.06%	Total: -0.15%	Total: -0.09%	Total: -0.10%
空腹時血糖値 (ベースラインからの平均変化量)	Total: 4.3 mg/dL	Total: -1.6 mg/dL	Total: 2.3 mg/dL	Total: 1.8 mg/dL

EvoMab = evolocumab (AMG 145); HbA1c = ヘモグロビン A1c; OLE = 非盲検継続; SoC = 標準療法; Any EvoMab = 全 Evolocumab 群; Any control = 全対照群

腹時血糖値は、1 mmol/L = 18.018 mg/dL で計算した。

Source: Modified from following tables:

- HbA1c levels: type 2 diabetes mellitus: ISS Table 14-7.4.5-J, ISS Table 14-7.4.6-J, ISS Table 14-7.4.7-J ([redacted] update), ISS Table 14-7.4.8-J; metabolic syndrome: ISS Table 14-7.4.9-J, ISS Table 14-7.4.10-J, ISS Table 14-7.4.11-J ([redacted] update), ISS Table 14-7.4.12-J; neither: ISS Table 14-7.4.13-J, ISS Table 14-7.4.14-J, ISS Table 14-7.4.15-J ([redacted] update), ISS Table 14-7.4.16-J; entire population: ISS Table 14-7.4.1-J, ISS Table 14-7.4.2-J, ISS Table 14-7.4.3-J ([redacted] update), ISS Table 14-7.4.4-J

fasting blood glucose levels: type 2 diabetes mellitus: ISS Table 14-7.4.21-J, ISS Table 14-7.4.22-J, ISS Table 14-7.4.23-J ([redacted] update), ISS Table 14-7.4.24-J; metabolic syndrome: ISS Table 14-7.4.25-J, ISS Table 14-7.4.26-J, ISS Table 14-7.4.27-J ([redacted] update), ISS Table 14-7.4.28-J; neither: ISS Table 14-7.4.29-J, ISS Table 14-7.4.30-J, ISS Table 14-7.4.31-J ([redacted] update), ISS Table 14-7.4.32-J; entire population: ISS Table 14-7.4.17-J, ISS Table 14-7.4.18-J, ISS Table 14-7.4.19-J ([redacted] update), ISS Table 14-7.4.20-J

2.7.4.5.1.1.2.2 腎機能障害

有害事象について、日本人集団の親試験ベースライン時の eGFR によるサブグループ別に解析をしたところ（表 2.7.4-139）（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）、その結果は併合解析対象集団（第 II 相：20101154、20101155、20090158、20090159、20110110、及び日本人試験［20110231 試験］及び第 III 相：20110114、20110115、20110116、20110117、20110109、20120138、20120348、及び 20120356 試験）の同様な解析結果とおおむね一致していた。なお、evolocumab の 20140213 試験以外の臨床試験では中等度から高度の腎機能障害（30 mL/min/1.73 m^2 未満）に関する除外基準を設けていたため、eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満の日本人被験者は組み入れられず、これらの被験者に関する解析は限定的であった。

表 2.7.4-139　日本人集団の eGFR サブグループにおける有害事象の解析

	eGFR < 45 mL/min/1.73 m^2	45 ≥ eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2	eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m^2	全体
親試験併合				
被験者数	Any EvoMab: 15 Any control: 18	Any EvoMab: 124 Any control: 73	Any EvoMab: 268 Any control: 213	Any EvoMab: 407 Any control: 304
全有害事象	Any EvoMab: 7 (46.7%) Any control: 10 (55.6%)	Any EvoMab: 63 (50.8%) Any control: 34 (46.6%)	Any EvoMab: 128 (47.8%) Any control: 98 (46.0%)	Any EvoMab: 198 (48.6%) Any control: 142 (46.7%)
主な有害事象 (any EvoMab and any control)	· 鼻咽頭炎 (20.0% and 27.8%) · その他 EvoMab 群 < 7% (n ≤ 1)	· 鼻咽頭炎 (16.1% and 12.3%) · 胃腸炎 (3.2% and 2.7%) · 関節痛 (3.2% and 0%) · その他 EvoMab 群 < 3%	· 鼻咽頭炎 (18.7% and 16.0%) · その他 EvoMab 群 < 3%	· 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: 11 SoC alone: 10	EvoMab+SoC: 91 SoC alone: 55	EvoMab+SoC: 268 SoC alone: 121	EvoMab+SoC: 370 SoC alone: 186
全有害事象	EvoMab+SoC: 8 (72.7%) SoC alone: 9 (90.0%)	EvoMab+SoC: 69 (75.8%) SoC alone: 40 (72.7%)	EvoMab+SoC: 200 (74.6%) SoC alone: 85 (70.2%)	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 (18.2% and 20.0%) · その他 EvoMab+SoC 群 < 10% (n ≤ 1)	· 鼻咽頭炎 (24.2% and 23.6%) · 背部痛 (7.7% and 1.8%) · 気管支炎 (4.4% and 5.5%) · 便秘 (4.4% and 1.8%) · 齲歯 (4.4% and 1.8%) · 下痢 (4.4% and 0%) · 糖尿病 (4.4% and 0%) · 胃食道逆流性疾患(4.4% and 0%) · その他 EvoMab+SoC 群 < 4% (12 件、3.3% [n = 3])	· 鼻咽頭炎 (26.5% and 31.4%) · 気管支炎 (5.2% and 3.3%) · 糖尿病 (8.2% and 4.1%) · 背部痛 (4.9% and 0.8%) · 歯周炎 (4.1% and 0.8%) · 挫傷 (4.1% and 5.0%) · 下痢 (3.7% and 0.8%) · 上気道感染 (3.4% and 2.5%) · 胃腸炎 (3.0% and 0.8%) · インフルエンザ (3.0% and 4.1%) · その他 EvoMab+SoC 群 < 3%	· 鼻咽頭炎 (25.7% and 28.5%) · 糖尿病 (7.3% and 3.2%) · 背部痛 (5.4% and 1.1%) · 気管支炎 (4.9% and 3.8%) · 挫傷 (4.1% and 3.8%) · 歯周炎 (3.8% and 1.1%) · 下痢 (3.8% and 1.1%) · その他 EvoMab+SoC 群 < 3%

表 2.7.4-139　日本人集団の eGFR サブグループにおける有害事象の解析（続き）

	eGFR < 45 mL/min/1.73 m^2	45 ≥ eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2	eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m^2	全体
Year 2+ OLE 期間				
被験者数	Total: 12	Total: 65	Total: 126	Total: 203
全有害事象(total)	Total: 5 (41.7%)	Total: 11 (16.9%)	Total: 25 (19.8%)	Total: 41 (20.2%)
主な有害事象	· 鼻咽頭炎 (16.7%) · その他 n = 1	· 鼻咽頭炎 (4.6%) · 腰部脊柱管狭窄症 (3.1%) · その他 n = 1	· 便秘 (1.6%) · 胃食道逆流性疾患 (1.6%) · 鼻咽頭炎 (1.6%) · 口腔ヘルペス (1.6%) · その他 n = 1	· 鼻咽頭炎 (3.4%) · その他≤ 1% (n ≤ 2)

AE = 有害事象; eGFR =推算糸球体濾過量; 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

Source: Modified from following tables:

- eGFR < 45 mL/min/1.73 m^2 ISS Table 14-6.8.401-J to ISS Table 14-6.8.404-J, ISS Table 14-6.8.405-J ([redacted] update), and ISS Table 14-6.8.406-J
- 45 ≤ eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2 ISS Table 14-6.8.407-J to ISS Table 14-6.8.410-J, ISS Table 14-6.8.411-J ([redacted] update), and ISS Table 14-6.8.412-J
- eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m^2 ISS Table 14-6.8.413-J to ISS Table 14-6.8.416-J, ISS Table 14-6.8.417-J ([redacted] update), and ISS Table 14-6.8.418-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

2.7.4.5.1.2　PHMD のグローバル集団における内因性要因

2.7.4.5.1.2.1　人口統計学的特性

2.7.4.5.1.2.1.1　人種、年齢、性別及び民族

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、人種、年齢、性別及び民族の人口統計学的サブグループ別に解析したところ、併合解析対象集団全体とおおむね一致していた（ISS Table 17-3）。

PHMD の親試験併合（第 II 相：20101154、20101155、20090158 、20090159 、及び日本人試験［20110231 試験］及び第 III 相：20110114、20110115、20110116、20110117、20110109、20120348、及び 20120356 試験）では、小児被験者（18 歳未満）が 0 例、65 歳以上の被験者が 1779 例（29.5%）及び 75 歳以上の被験者が 223 例（3.7%）であった（ISS Table 14-1.1.1、ISS Table 14-6.3.38 及び ISS Table 14-6.3.44）。表 2.7.4-140 には、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示す。親試験併合において 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 群及 5.1%及び全対照群 3.1%、以下同様）、疲労（3.2%及び 1.5%）及び高血圧（3.2%及び 1.5%）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。

12 歳以上 18 歳未満の被験者 15 例を登録した 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）。

表 2.7.4-140　PHMD のグローバル集団のサブグループにおける有害事象の解析

	≥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: 1193 Any control: 586	Any EvoMab: 158 Any control: 65	Any EvoMab: 3946 Any control: 2080
全有害事象	Any EvoMab: 620 (52.0%) Any control: 282 (48.1%)	Any EvoMab: 69 (43.7%) Any control: 30 (46.2%)	Any EvoMab: 2017 (51.1%) Any control: 1031 (49.6%)
主な有害事象 (any EvoMab and any control)	· 鼻咽頭炎 (5.7% and 3.6%) · 筋肉痛 (3.2% and 3.8%) · 頭痛 (3.1% and 3.1%) · その他< 3% in any EvoMab group	· 鼻咽頭炎 (5.1% and 3.1%) · 疲労 (3.2% and 1.5%) · 高血圧 (3.2% and 1.5%) · 関節痛 (3.2% and 3.1%) · その他 < 3% in any EvoMab group	· 鼻咽頭炎 (5.9% and 4.8%) · 上気道感染 (3.2% and 2.7%) · 頭痛 (3.0% and 3.2%) · 背部痛 (3.0% and 2.7%) · 筋肉痛 (2.5% and 2.6%)
Year 1 SoC-対照期間			
被験者数	EvoMab+SoC: 893 SoC alone: 469	EvoMab+SoC: 111 SoC alone: 62	EvoMab+SoC: 2976 SoC alone: 1489
全有害事象	EvoMab+SoC: 628 (70.3%) SoC alone: 302 (64.4%)	EvoMab+SoC: 82 (73.9%) SoC alone: 42 (67.7%)	EvoMab+SoC: 1946 (65.4%) SoC alone: 910 (61.1%)
主な有害事象(EvoMab+SoC and SoC alone)	· 鼻咽頭炎 (9.5% and 9.0%) · 関節痛 (4.8% and 3.6%) · 高血圧 (4.5% and 3.8%) · 咳嗽 (3.7% and 3.2%) · 変形性関節症 (3.7% and 2.6%) · 四肢痛 (3.6% and 1.7%) · 上気道感染 (3.5% and 2.6%) · 背部痛 (3.4% and 4.7%) · 頭痛 (3.4% and 1.1%) · 筋肉痛 (3.2% and 3.0%)	· 疲労 (7.2% and 1.6%) · 尿路感染 (7.2% and 4.8%) · 気管支炎 (6.3% and 1.6%) · 鼻咽頭炎 (5.4% and 4.8%) · 咳嗽 (4.5% and 3.2%) · 高血圧 (4.5% and 0%) · 挫傷 (3.6% and 0%) · 筋痙縮 (3.6% and 1.6%) · 変形性関節症 (3.6% and 3.2%)	· 鼻咽頭炎 (8.9% and 8.6% · 上気道感染 (5.1% and 4.3%) · 関節痛 (4.0% and 3.0%) · 背部痛 (3.8% and 3.2%) · 高血圧 (3.5% and 3.8%)

表 2.7.4-140　PHMD のグローバル集団のサブグループにおける有害事象の解析（続き）

	≥65 Years サブグループ	≥75 Years サブグループ	全体
主な有害事象 (EvoMab+SoC and SoC alone) (cont'd)	· 尿路感染 (3.1% and 2.3%) · 疲労 (3.0% and 1.5%) · その他< 3% in EvoMab+SoC group	· その他< 3% in any EvoMab+SoC group	
Year 2+ OLE 期間			
被験者数	Total: 465	Total: 59	Total: 1675
全有害事象(total)	Total: 230 (49.5%)	Total: 27 (45.8%)	850 (50.7%)
主な有害事象	· 鼻咽頭炎 (8.4%) · 関節痛 (4.9%) · 背部痛 (4.7%) · 高血圧 (3.7%) · 上気道感染 (3.7%) · 副鼻腔炎 (3.2%) · 気管支炎 (3.0%) · 咳嗽 (3.0%) · その他< 3% in total group	· 鼻咽頭炎 (6.8%) · 挫傷 (6.8%) · 関節痛 (5.1%) · 咳嗽 (5.1%) · 高血圧 (5.1%) · 不眠症 (5.1%) · その他 < 3 (5.1%) subjects in total group	· 鼻咽頭炎 (7.6%) · 上気道感染 (5.0%) · 関節痛 (4.6%) · 背部痛 (4.5%)

Page 2 of 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

Source: Modified from following tables: ≥ 65 Years Subgroup: ISS Table 14-6.3.37 to ISS Table 14-6.3.42; ≥ 75 Years Subgroup: ISS Table 14-6.3.43 to ISS Table 14-6.3.48; Entire population: ISS Table 14-6.3.1 to ISS Table 14-6.3.6

2.7.4.5.1.2.1.2 HeFH 被験者

20090158 試験（第 II 相 167 例）及び 20110117 試験（第 III 相 329 例）は二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験であり、HeFH を対象として evolocumab の安全性及び LDL-C に対する有効性を評価した。

HeFH では、evolocumab の投与（スタチン又はエゼチミブとの併用又は非併用）により臨床的に重要な安全性の所見は認められなかった。更に、重症 HeFH（HoFH の診断基準に合致しなかった重症 FH）142 例が、第 II/III 相 20110271 試験に登録された。全体として、これらの試験の結果は、PHMD 及び家族性 HeFH の集団から構成されるほかの evolocumab 臨床試験の結果と一致していた。

曝露

PHMD 国際共同親試験である 20090158 試験（167 例）及び 20110117 試験（329 例）に組み入れられた HeFH 被験者の evolocumab 曝露の要約をそれぞれ 20090158 試験の Table 14-5.1.1 及び 20110117 試験の Table 14-5.1.1 に示す。これらの試験における平均 evolocumab 曝露期間（SD）は、それぞれ 2.75（0.31）カ月（111 例）及び 2.76（0.24）カ月（220 例）であった。長期継続投与試験におけるこれらの被験者の evolocumab 曝露は、表 2.7.4-10 及び表 2.7.4-11 に示す併合解析に組み入れる。20090158 試験及び 20110117 試験に組み入れた HeFH 被験者の医療機器への曝露は、表 2.7.4-18 に示す併合解析に組み入れる。

20110271 試験における重症 HeFH の曝露の要約を表 2.7.4-4 及び 20110271 試験の Table 14-5.1.5 に示す。142 例が 420 mgQ4W 又は Q2W で evolocumab の曝露を受け、曝露量は 51 患者年であった。このサブグループにおける evolocumab の平均曝露量（SD）は 4.28（3.60）カ月であった。全体として、evolocumab の曝露期間は 120 例（84.5%）で 3 カ月以上、16 例（11.3%）で 6 カ月以上であった。重症 HeFH 141 例（99.3%）に医療機器を用いて evolocumab が投与され、いずれも AI/pen による投与であった（20110271 試験の Table 14-5.1.5）。

内訳

国際共同親試験である 20090158 試験及び 20110117 試験に組み入れられた HeFH 被験者の内訳を 20090158 試験の 8.1 項及び 20110117 試験の 9.1 項に示す。20090158 試験では、168 例（evolocumab 群 112 例、プラセボ群 56 例）が各投与群に無作為に割り付けられ、167 例（evolocumab 群 111 例、プラセボ群 56 例）が治験薬の投与を受けた。このうち、161 例（95.8%）（evolocumab 群 108 例、プラセボ群 53 例）が治験薬投与を終了し、すべての被験者が治験を完了した。

20110117 試験では、331 例（evolocumab 群 221 例、プラセボ群 110 例）が各投与群に無作為に割り付けられ、329 例（evolocumab 群 220 例、プラセボ群 109 例）が治験薬の投与を受けた。このうち、324 例（97.9%）（evolocumab 群 217 例、プラセボ群 107 例）が治験薬投与を終了し、312 例（94.3%）（evolocumab 群 209 例、プラセボ群 103 例）が治験を完了した。

20110271 試験の重症 HeFH 142 例の内訳は、組み入れられた全被験者の内訳（20110271 試験の Table 14-1.1.1）に示した。

人口統計学的特性及びベースライン特性

20090158 試験の HeFH 被験者については、人口統計学的特性を 20090158 試験の Table 14-2.2.1 に示し、ベースライン時の脂質パラメータ、高感度 C 反応性蛋白及び PCSK9 を 20090158 試験の Table 14-2.4.1（従来の単位）、20090158 試験の Table 14-2.4.2（国際単位系）及び 20090158 試験の Table 14-2.5.1（PCSK9）に示し、ベースライン時の冠動脈疾患の特徴を 20090158 試験の Table 14-2.7.1 に示し、Simon Broome Register Group Diagnostic Criteria の要約を 20090158 試験の Table 14-2.8.1 に示し、その他の規定の心血管系疾患の既往歴の要約を 20090158 試験の Table 14-2.7.2 に示す。

20110117 試験の HeFH 被験者については、人口統計学的特性を 20110117 試験の Table 14-2.2.1 に示し、ベースライン時の脂質パラメータ、高感度 C 反応性蛋白及び PCSK9 を 20110117 試験の Table 14-2.4.1（従来の単位）及び 20110117 試験の Table 14-2.4.2（国際単位系）に示し、ベースライン時の冠動脈疾患の特徴を 20110117 試験の Table 14-2.5.1 に示し、Simon Broome Register Group Diagnostic Criteria の要約を 20110117 試験の Table 14-2.6.1 に示し、その他の規定の心血管系疾患の既往歴の要約を 20110117 試験の Table 14-2.5.2 に示す。

20110271 試験の重症 HeFH 被験者については、人口統計学的特性を 20110271 試験の Table 14-2.2.5 に、ベースライン時の脂質パラメータ、高感度 C 反応性蛋白及び PCSK9 を 20110271 試験の Table 14-2.4.9（従来の単位）及び 20110271 試験の Table 14-2.4.10（国際単位系）に示し、ベースライン時の心血管系疾患の既往歴を 20110271 試験の Table 14-2.5.9 に示し、その他の規定の心血管系疾患の既往歴の要約を 20110271 試験の Table 14-2.5.10 に示す。

有害事象

20090158 試験、20110117 試験及び 20110271 試験の HeFH 被験者で報告された有害事象の要約を表 2.7.4-141 に示す。有害事象の発現率は、20090158 試験では evolocumab 群 62.2%及びプラセボ群 58.9%、20110117 試験では evolocumab 群 56.4%及びプラセボ群 48.6%、20110271 試験では全 evolocumab 群のうち 56.3%であった。ほとんどの有害事象はグレード 2 以下であった。グレード 3 以上の有害事象は、20090158 試験、20110117 試験及び 20110271 試験の evolocumab 群のそれぞれ 6 例（5.4%）、6 例（2.7%）及び 4 例（2.8%）で、20090158 試験及び 20110117 試験のプラセボ群のそれぞれ 1 例（1.8%）及び 3 例（2.8%）で報告された。20110271 試験の被験者はいずれも evolocumab の投与を受けた。グレード 4 の有害事象は、20090158 試験では evolocumab 群の 1 例（0.9%）、20110117 試験では evolocumab 群の 1 例（0.5%）及びプラセボ群の 2 例（1.8%）で報告された。重篤な有害事象は、20090158 試験では evolocumab 群の 2 例（1.8%）及びプラセボ群の 0 例、20110117 試験では evolocumab 群の 7 例（3.2%）及びプラセボ群の 5 例（4.6%）、20110271 試験では 3 例（2.1%）で報告された。これらの事象のうち死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に

至った有害事象はなかった。最初に親試験である20090158試験に登録されたHeFHの1例（ISS Appendix 2.9被験者番号[redacted]）がYear 2 + OLE期間中に肺の悪性肺新生物のために死亡した（表2.7.4-62）。この有害事象については2.7.4.2.1.5.2.8項に示す。20110117試験のHeFHでは長期継続投与期間中の死亡は報告されなかった。20110117試験及び20110271試験に関し、有害事象と医療機器との因果関係を要約した。これらの2試験でevolocumabの投与を受けた被験者間では、これらの事象の発現率が同程度（6.4%及び6.3%）であり、20110117試験でプラセボの投与を受けた被験者での発現率は4.6%であった。

20090158試験においてevolocumab群で最も多く報告された有害事象は、鼻咽頭炎（evolocumab群12.6%、プラセボ群10.7%、以下同様）、注射部位疼痛（6.3%、1.8%）及び頭痛（5.4%、8.9%）であった（20090158試験のTable 11-2）。20110117試験においてevolocumab群で最も多く報告された有害事象は、鼻咽頭炎（evolocumab群 8.6%、プラセボ群 4.6%、以下同様）、頭痛（4.1%、3.7%）及び挫傷（4.1%、0.9%）であった（20110117試験のTable 14-6.2.2）。20110271試験においてHeFH被験者に最も多く報告された有害事象は、鼻咽頭炎（8.5%）、頭痛（5.6%）、筋肉痛（4.9%）及び上気道感染（4.9%）であった（20110271試験のTable 14-6.2.7）。

HeFH被験者における安全性の詳細については、20090158、20110117及び20110271試験のCSR（5.3項）に示す。

表 2.7.4-141　HeFH 被験者に発現した有害事象の発現率

	Study 20090158		Study 20110117		Study 20110271
	Placebo (N = 56) n (%)	EvoMab (N = 111) n (%)	Placebo (N = 109) n (%)	EvoMab (N = 220) n (%)	EvoMab (N = 142) n (%)
全有害事象	33 (58.9)	69 (62.2)	53 (48.6)	124 (56.4)	80 (56.3)
グレード≥2	-	-	15 (13.8)	34 (15.5)	33 (23.2)
グレード≥3[a]	1 (1.8)	6 (5.4)	3 (2.8)	6 (2.7)	4 (2.8)
グレード≥4[a]	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.5)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	2 (1.8)	5 (4.6)	7 (3.2)	3 (2.1)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (1.8)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
重篤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非重篤	1 (1.8)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器と関連した有害事象	-	-	5 (4.6)	14 (6.4)	9 (6.3)

N = 被験者数; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); IP = 治験薬; Placebo = プラセボ群
20090158試験の有害事象概要に判定された心血管系事象は含まれていない。
20090158 有害事象＜グレード 3 及び医療機器と関連した有害事象は 20090158 試験では要約されていない。

Coded using MedDRA version 17.0.

[a] grade = 3 and grade =4 for Study 20090158

Source: Table 11-1 of Study 20090158, Section 11.3 of Study 20090158, Table 14-6.1.1 of Study 20090158, Table 14-6.10.1 of Study 20090158, Table 14-6.10.2 of Study 20090158, Table 12-1 of Study 20110117, and Table 14-6.1.5 of Study 20110271

臨床検査パラメータ、バイタルサイン及び心電図評価

20090158 試験及び 20110117 試験の HeFH 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、2.7.4.3 項、2.7.4.4.1 項及び 2.7.4.4.2 項に示す PHMD 被験者の併合解析に組み入れる。

20110271 試験の 142 例の重症 HeFH 被験者に対して実施した LFT 及び CK 値の結果をそれぞれ 20110271 試験の Table 14-7.43.5 及び Table 14-7.44.5 に示す。ベースライン後のいずれの来院時にも LFT 値上昇又は CK 値上昇が認められた HeFH 被験者はいなかった。

20110271 試験の重症 HeFH 被験者の抗 evolocumab 抗体検査結果を 20110271 試験の 12.9.5 項に示す。Evolocumab の投与を 1 回以上の受けた重症 HeFH 被験者 1 例で抗 evolocumab 抗体が陽性となった。この被験者は、ベースライン時及びその後の来院時における抗 evolocumab 抗体の評価が報告されなかった。重症 HeFH 被験者 1 例ではベースライン時及び 12 週時点に既存の抗 evolocumab 抗体が陽性であった。これらの被験者のいずれにも、治験中に有害事象は報告されなかった。

HeFH 被験者では抗 evolocumab 中和抗体は検出されなかった。

20110271 試験の Table 14-4.34.6.1 に示す HbA1c 値を除き、20110271 試験の重症 HeFH 被験者のその他の臨床検査パラメータの結果は、2.7.4.3 項に示す HoFH 被験者の解析に組み入れる。
20110271 試験の重症 HeFH 被験者のバイタルサイン及び心電図データは、それぞれ 2.7.4.4.1 項及び 2.7.4.4.2 項に示す HoFH 被験者の解析に組み入れる。

2.7.4.5.1.2.1.3 混合型脂質異常症又は重症 HC

2.7.4.1.1.2.7.3 項の定義に準じて混合型脂質異常症又は重症 HC 被験者のサブグループを対象として、有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象の解析をした。全体として、有害事象発現率はコホート間でおおむね一致しており、併合解析対象集団全体とも一致していた（ISS Table 17-4）。重症 HC 被験者で有害事象及び重篤な有害事象の発現率が高かったが、報告された有害事象は、この患者集団で予測されたものであった。

2.7.4.5.1.2.2 併存疾患及びその他の疾患

第 III 相試験におけるベースライン特性及び併存疾患を表 2.7.4-142 に示す。以下の項に、糖尿病、メタボリックシンドローム、肝機能障害及び腎機能障害の被験者における安全性について示す。

表 2.7.4-142　PHMD のグローバル集団の第 III 相親試験及び OLE 試験におけるベースライン特性及び併存疾患

	20110114 MENDEL-2	20110116 GAUSS-2	20110115 LAPLACE-2	20110117 RUTHER-FORD-2	20110109 DESCARTES	20120138 OSLER-2	20110110 OSLER-1
被験者数	614	307	1896	329	901	2928	1324
女性	66%	46%	46%	42%	52%	48%	53%
年齢 (years), 平均 (SD)	53 (12)	62 (10)	60 (10)	51 (13)	56 (11)	58 (11)	57 (12)
冠動脈疾患	<1%	29%	23%	31%	15%	19%	20%
CVD or PAD	<1%	16%	10%	17%	4%	10%	8%
2 型糖尿病, メタボリック症候群	<1%, 31%	20%, 37%	16%, 31%	7%, 29%	12%, 34%	13%, 32%	14%, 37%
トリグリセリド > 1.7 mmol/L	29%	52%	29%	27%	22%	30%	34%
低 HDL-C	24%	33%	28%	34%	31%	29%	31%
高血圧	29%	59%	57%	33%	49%	50%	54%
NCEP CHD リスク: 高度, 中等度高, 中等度	1%, 5%, 37%	56%, 15%, 17%	39%, 11%, 28%	43%, 6%, 27%	26%, 9%, 33%	34%, 11%, 30%	36%, 9%, 30%
ESC/EAS Total CV Risk[a]:極めて高いリスク、高リスク、中等度リスク	8%, 2%, 57%	56%, 9%, 29%	43%, 5%, 43%	42%, 58%, 0%	32%, 3%, 44%	n/a	n/a
ベースライン時の脂質治療薬	--	33%	70%	100%	46%	72%	73%
スタチン	--	18%	68%	100%	43%	68%	70%
エゼチミブ	--	--	8%	62%	7%	13%	13%
LDL-C (mmol/L), 平均 (SD)	3.7 (0.6)	5.0 (1.5)	2.8 (1.1)	4.0 (1.2)	2.7 (0.6)[b,c]	3.2 (1.2)	3.7 (1.0)[b,c]

EAS = 欧州動脈硬化学会; ESC = 欧州心臓病学会; CHD = 冠動脈性心疾患; CV = 心血管系; CVD = 脳血管障害; eGFR =推算糸球体濾過量; HDL-C =高比重リポ蛋白コレステロール; LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール; NCEP = 全米コレステロール教育プログラム; PAD = 末梢動脈障害; SD = 標準偏差

[a] 極めて高いリスク: CVD, DM2, eGFR <60; SCORE >10%; 高リスク: markedly elevated single risk factor, SCORE >5 to <10%; mod: SCORE >1% to <5%

[b] ベースライン時の脂質治療薬は、 LAPLACE-2 及び DESCARTES の試験登録時の治療を示す。

[c] 超遠心分離法による低比重リポ蛋白コレステロール

Source: Modified from: Demographics: Table 14-2.2.1 of Study 20110114, Table 14-2.2.1 of Study 20110116, Table 14-2.2.1 of Study 20110115, Table 14-2.2.1 of Study 20110117, Table 14-2.2.1 of Study 20110109, Table 14-2.2.1 of Study 20120138, Table 14-2.2.1 of Study 20110110. Baseline coronary heart disease characteristics: Table 14-2.5.1 of Study 20110114, Table 14-2.5.1 of Study 20110116, Table 14-2.5.1 of Study 20110115, Table 14-2.5.1 of Study 20110117, Table 14-2.5.1 of Study 20110109, Table 14-2.5.1 of Study 20120138, Table 14-2.5.1 of Study 20110110. Lipid parameters: Table 14-2.4.1 of Study 20110114, Table 14-2.4.1 of Study 20110116, Table 14-2.4.7 of Study 20110115, Table 14-2.4.1 of Study 20110117, Table 14-2.4.1 of Study 20110109, Table 14-2.4.1 of Study 20120138, Table 14-2.4.1 of Study 20110110. Lipid regulating concomitant medications of interest use: Table 14-2.8.1 of Study 20110114, Table 14-2.7.1 of Study 20110116, Table 14-2.6.1 of Study 20110115, Table 14-2.7.1 of Study 20110117, Table 14-2.8.1 of Study 20110109, Table 14-8.5.1 of Study 20120138, Table 14-8.4.1 of Study 20110110

2.7.4.5.1.2.2.1 糖尿病又はメタボリックシンドローム

有害事象、HbA1c 値（親試験のみ）、空腹時血糖値及び蛋白尿（親試験のみ）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の器官別大分類に含め 2.7.4.2.1.5.2.6 項に示し、HbA1c 及び空腹時血糖については 2.7.4.3.4.2 項に臨床検査データを示す。

表 2.7.4-143　PHMD のグローバル集団の耐糖能別親試験ベースライン群における有害事象及び臨床検査パラメータの解析

	2 型糖尿病	メタボリック症候群	2 型糖尿病およびメタボリック症候群以外	全体
親試験併合				
被験者数	Any EvoMab: 548 Any control: 255	Any EvoMab: 1315 Any control: 688	Any EvoMab: 2083 Any control: 1137	Any EvoMab: 3946 Any control: 2080
全有害事象	Any EvoMab: 247 (45.1%) Any control: 125 (49.0%)	Any EvoMab: 678 (51.6%) Any control: 337 (49.0%)	Any EvoMab: 1092 (52.4%) Any control: 569 (50.0%)	Any EvoMab: 2017 (51.1%) Any control: 1031 (49.6%)
重篤な有害事象	Any EvoMab: 20 (3.6%) Any control: 13 (5.1%)	Any EvoMab: 44 (3.3%) Any control: 11 (1.6%)	Any EvoMab: 46 (2.2%) Any control: 19 (1.7%)	Any EvoMab: 110 (2.8%) Any control: 43 (2.1%)
主な有害事象 (any EvoMab and any control)	· 鼻咽頭炎 (5.8% and 4.7%) · 背部痛 (2.7% and 2.7%) · 疲労 (2.6% and 0.4%) · インフルエンザ (2.6% and 2.4%) · 上気道感染 (2.4% and 2.4%) · 筋痙縮 (2.0% and 1.6%) · 浮動性めまい (2.0% and 1.6%) · 糖尿病 (2.0% and 1.6%) · その他 < 2% in any EvoMab group	· 鼻咽頭炎 (5.2% and 4.5%) · 上気道感染 (3.7% and 3.2%) · 背部痛 (3.0% and 2.9%) · 頭痛 (2.9% and 3.3%) · 咳嗽 (2.6% and 1.3%) · 四肢痛 (2.4% and 1.6%) · 関節痛 (2.4% and 2.0%) · インフルエンザ (2.1% and 2.2%) · 悪心 (2.1% and 2.3%) · その他 <2% in any EvoMab group	· 鼻咽頭炎 (6.3% and 4.9%) · 頭痛 (3.6% and 3.5%) · 筋肉痛 (3.2% and 3.3%) · 上気道感染 (3.1% and 2.5%) · 背部痛 (3.0% and 2.6%) · 関節痛 (2.4% and 2.4%) · 下痢 (2.2% and 2.4%) · 悪心 (2.1% and 1.6%) · インフルエンザ (2.0% and 1.8%) · 疲労 (2.0% and 2.0%) · その他 < 2% in any EvoMab group	· 鼻咽頭炎 (5.9% and 4.8%) · 上気道感染 (3.2% and 2.7%) · 頭痛 (3.0% and 3.2%) · 背部痛 (3.0% and 2.7%) · 筋肉痛 (2.5% and 2.6%)
HbA1c (ベースラインからの平均変化量)	Any EvoMab: 0.09% to 0.37% Any control: 0.07% to 0.13%	Any EvoMab: -0.04% to 0.05% Any control: -0.02% to 0.07%	Any EvoMab: 0% to 0.08% Any control: -0.03% to 0.03%	Any EvoMab: 0.01% to 0.08% Any control: 0% to 0.05%
空腹時血糖値 (ベースラインからの平均変化量)	Any EvoMab: 1.4 to 15.1 mg/dL Any control: -0.54 to 9.2 mg/dL	Any EvoMab: -0.90 to 0.90 mg/dL Any control: -0.36 to 2.2 mg/dL	Any EvoMab: 0.54 to 3.8 mg/dL Any control: -0.18 to 2.2 mg/dL	Any EvoMab: 0.72 to 3.4 mg/dL Any control: 0.36 to 2.7 mg/dL
蛋白尿 (ベースライン時蛋白尿なし)	Any EvoMab: 29 (6.1%) Any control: 21 (9.4%)	Any EvoMab: 76 (6.4%) Any control: 35 (5.6%)	Any EvoMab: 93 (4.8%) Any control: 46 (4.3%)	Any EvoMab: 198 (5.5%) Any control: 102 (5.3%)

表 2.7.4-143　PHMD のグローバル集団の耐糖能別親試験ベースライン群における有害事象及び臨床検査パラメータの解析（続き）

	2 型糖尿病	メタボリック症候群	2 型糖尿病およびメタボリック症候群以外	全体
Year 1 SoC-対照期間				
被験者数	EvoMab+SoC: 382 SoC alone: 217	EvoMab+SoC: 1035 SoC alone: 475	EvoMab+SoC: 1559 SoC alone: 797	EvoMab+SoC: 2976 SoC alone: 1489
HbA1c (ベースラインからの平均変化量)	EvoMab+SoC: 0.11% to 0.23% SoC alone: 0.09% to 0.24%	EvoMab+SoC: -0.06% to 0.02% SoC alone: 0.01% to 0.06%	EvoMab+SoC: -0.02% to 0.07% SoC alone: -0.05% to 0.04%	EvoMab+SoC: 0.01% to 0.10% SoC alone: 0.03% to 0.08%
空腹時血糖値(ベースラインからの平均変化量)	EvoMab+SoC: 4.0 to 11.4 mg/dL SoC alone: -2.7 to 6.7 mg/dL	EvoMab+SoC: -0.18 to 1.3 mg/dL SoC alone: -0.72 to 1.4 mg/dL	EvoMab+SoC: 1.6 to 2.5 mg/dL SoC alone: 1.4 to 2.9 mg/dL	EvoMab+SoC: 1.8 to 3.1 mg/dL SoC alone: 0.72 to 2.7 mg/dL
Year 2+ OLE 期間				
被験者数	Total: 220	Total: 618	Total: 837	Total: 1675
HbA1c (ベースラインからの平均変化量)	Total: 0.21% to 0.48%	Total: -0.03% to 0.09%	Total: -0.05% to 0.18%	Total: 0.02% to 0.25%
空腹時血糖値 (ベースラインからの平均変化量)	Total: 4.3 to 13.0 mg/dL	Total: -0.18 to 2.9 mg/dL	Total: -4.7 (n = 2) to 4.5 mg/dL; 1.4 to 4.5 mg/dL for all n > 2	Total: -4.7 (n = 2) to 3.4 mg/dL; 1.3 to 3.4 mg/dL for all n > 2

AE = 有害事象; EvoMab = evolocumab (AMG 145); HbA1c = ヘモグロビン A1c; OLE = 非盲検継続 SoC = 標準療法; 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。

Source: Modified from following tables:

- adverse events: type 2 diabetes mellitus: ISS Table 14-6.7.401 to ISS Table 14-6.7.404; metabolic syndrome: ISS Table 14-6.7.405 to ISS Table 14-6.7.408; neither: ISS Table 14-6.7.409 to ISS Table 14-6.7.412; entire population: ISS Table 14-6.2.2
- serious adverse events: type 2 diabetes mellitus: ISS Table 14-6.7.413 to ISS Table 14-6.7.424 ;metabolic syndrome: ISS Table 14-6.7.417 to ISS Table 14-6.7.420; neither: ISS Table 14-6.7.421 to ISS Table 14-6.7.424; entire population: ISS Table 14-6.4.2
- HbA1c levels: type 2 diabetes mellitus: ISS Table 14-7.4.5 to ISS Table 14-7.4.8; metabolic syndrome: ISS Table 14-7.4.9 to ISS Table 14-7.4.12; neither: ISS Table 14-7.4.13 to ISS Table 14-7.4.16; entire population: ISS Table 14-7.4.1 to ISS Table 14-7.4.4
- fasting blood glucose levels: type 2 diabetes mellitus: ISS Table 14-7.4.21 to ISS Table 14-7.4.24; metabolic syndrome: ISS Table 14-7.4.25 to ISS Table 14-7.4.28; neither: ISS Table 14-7.4.29 to ISS Table 14-7.4.32; entire population: ISS Table 14-7.4.17 to ISS Table 14-7.4.20
- proteinuria: type 2 diabetes mellitus: ISS Table 14-7.4.41 and ISS Table 14-7.4.42; metabolic syndrome: ISS Table 14-7.4.45 and ISS Table 14-7.4.46; neither: ISS Table 14-7.4.49 and ISS Table 14-7.4.50; entire population: ISS Table 14-7.4.37 and ISS Table 14-7.4.38

2.7.4.5.1.2.2.2 肝機能障害

第II相及び第III相試験の除外基準により、活動性の肝疾患又は肝機能障害（スクリーニング時にULNの2倍を超えるAST又はALT値）を有する被験者が登録されなかったことから、肝機能障害の被験者について併合解析は実施しなかった。20120341試験では、肝機能障害の被験者を対象としてevolocumabのPK、PD、安全性及び忍容性を評価した。

evolocumabは、標的介在性（非線形）クリアランス、及び細網内皮系による非特異的（線形）な経路により消失する。evolocumabは肝臓で代謝されないことから、evolocumabのPKは肝機能障害の影響を受けないと予測される。

20120341試験は非盲検、並行群間試験であり、evolocumabのPKを、軽度及び中等度肝機能障害被験者と正常肝機能被験者で比較することを目的にデザインされた。肝機能障害の程度（Child-Pugh分類A［軽度］、分類B［中等度］又は正常肝機能）に応じて被験者を3群のいずれかに等しく割り付けた。140 mgを単回SC投与したとき、肝機能障害の程度が上がるに従ってevolocumabの曝露量（C_{max}及びAUC_{last}）は減少したが、evolocumabの安全性及びPDプロファイルは、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者と正常肝機能被験者で類似していた。これらの結果は、軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者においてこの用法・用量によるevolocumabの使用を支持しており、用量調節は不要である。この試験の安全性に関する詳細をCSR（5.3項）に示した。

軽度から中等度の肝機能障害を有する被験者におけるPDについては、2.7.2.2.4.1項に示した。高度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）を有する患者では、安全性の検討を実施していない。

2.7.4.5.1.2.2.3 腎機能障害

20140213試験において、腎機能障害のある患者に対するevolocumabのPK、PD、安全性及び忍容性を評価した。本試験は非盲検、並行群間試験であり、その目的は、evolocumabのPKを高度腎機能障害患者及びHD-ESRD患者と正常腎機能者において評価することであった。高度腎機能障害（eGFRが15～29 mL/min/1.73 m^2）患者、HD-ESRD患者及び正常腎機能者を3群のいずれか（1群あたり被験者6例）に割り付けた。evolocumab 140 mgをSC単回投与後、C_{max}及びAUC_{last}によって評価した曝露量は、腎機能障害が高度になるほど低下した。しかしながら、evolocumabの安全性及びPDプロファイルは、高度腎機能障害患者及びHD-ESRD患者と正常腎機能者で同様であった。この結果より、高度腎機能障害患者又はHD-ESRD患者でevolocumabの投与は可能であり、用法・用量の調整は不要と考えられた。安全性の結果の詳細については、20140213試験のCSRに記載した（CSR Module 5.3、及び、2.7.2.2.4.2項、Summary of Clinical Pharmacology）。

第II相親試験（20090158、20090159、20101154及び20101155試験）においてevolocumabのPKに対する軽度から中等度の腎機能障害の影響を評価したところ、腎機能マーカーと$AUC_{wk8\text{-}12}$のモデル予測値との間に相関関係は認められなかった。母集団PK解析から判断して、evolocumabのPKは軽度から中等度の腎機能障害による影響を受けないと考えられた（2.7.2.3.5.6項）。

有害事象及び重篤な有害事象について、親試験ベースライン時の eGFR 別に解析したところ（表 2.7.4-144、ISS Table 14-6.4.91 ～ISS Table 14-6.4.108）、その結果は併合解析対象集団とおおむね一致していた。なお、evolocumab の臨床試験では中等度から高度の腎機能障害（30 mL/min/1.73 m^2 未満）について除外基準を設けていたため、eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者は 4 例のみであり、これらの被験者に関する解析は限定的であった。

表 2.7.4-144　PHMD のグローバル集団の eGFR サブグループにおける有害事象の解析

	eGFR < 45 mL/min/1.73 m^2	45 ≥ eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2	eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m^2	全体
親試験併合				
被験者数	Any EvoMab: 60 Any control: 24	Any EvoMab: 381 Any control: 209	Any EvoMab: 3505 Any control: 1847	Any EvoMab: 3946 Any control: 2080
全有害事象	Any EvoMab: 36 (60.0%) Any control: 11 (45.8%)	Any EvoMab: 216 (56.7%) Any control: 107 (51.2%)	Any EvoMab: 1765 (50.4%) Any control: 913 (49.4%)	Any EvoMab: 2017 (51.1%) Any control: 1031 (49.6%)
主な有害事象(any EvoMab and any control)	· 下痢 (5.0% and 0%) · 尿路感染 (5.0% and 0%) · 血中クレアチン増加 (5.0% and 0%) · 背部痛 (5.0% and 0%) · その他 < 5% for any EvoMab group; 10 AE with n = 2 (3.3%)	· 鼻咽頭炎 (6.6% and 4.8%) · 頭痛 (4.7% and 4.3%) · 上気道感染 (4.2% and 1.0%) · 咳嗽 (3.7% and 1.0%) · 筋痙縮 (3.4% and 3.3%) · その他 < 3% for any EvoMab group	· 鼻咽頭炎 (5.8% and 4.8%) · 上気道感染 (3.1% and 2.9%) · 背部痛 (3.0% and 2.8%) · 頭痛 (2.9% and 3.0%) · その他 < 3%	· 鼻咽頭炎 (5.9% and 4.8%) · 上気道感染 (3.2% and 2.7%) · 頭痛 (3.0% and 3.2%) · 背部痛 (3.0% and 2.7%) · 筋肉痛 (2.5% and 2.6%)
Year 1 SoC-対照期間				
被験者数	EvoMab+SoC: 38 SoC alone: 23	EvoMab+SoC: 308 SoC alone: 145	EvoMab+SoC: 2630 SoC alone: 1321	EvoMab+SoC: 2976 SoC alone: 1489
全有害事象	EvoMab+SoC: 24 (63.2) SoC alone: 11 (47.8%)	EvoMab+SoC: 200 (64.9%) SoC alone: 86 (59.3%)	EvoMab+SoC: 1722 (65.5%) SoC alone: 813 (61.5%)	EvoMab+SoC: 1946 (65.4%) SoC alone: 910 (61.1%)
主な有害事象 (EvoMab+SoC and SoC alone)	· 健忘 (5.3% and 0%) · 狭心症 (5.3% and 0%) · 背部痛 (5.3% and 0%) · 胃食道逆流 (5.3% and 0%) · 高血圧 (5.3% and 4.3%) · 高尿酸血症 (5.3% and 0%) · 副鼻腔炎 (5.3% and 0%)	· 鼻咽頭炎 (7.8% and 9.0%) · 上気道感染 (4.9% and 3.4%) · 高血圧 (4.5% and 0.7%) · 尿路感染 (3.9% and 0.7%) · 関節痛 (3.9% and 3.4%) · 背部痛 (3.2% and 6.2%)	· 鼻咽頭炎 (9.1% and 8.6%) · 上気道感染 (5.2% and 4.5%) · 関節痛 (4.1% and 3.0%) · 背部痛 (3.8% and 2.9%) · インフルエンザ (3.6% and 2.7%) · 高血圧 (3.3% and 4.2%) · 頭痛 (3.3% and 2.0%)	· 鼻咽頭炎 (8.9% and 8.6%) · 上気道感染 (5.1% and 4.3%) · 関節痛 (4.0% and 3.0%) · 背部痛 (3.8% and 3.2%) · 高血圧 (3.5% and 3.8%)

表 2.7.4-144　PHMD のグローバル集団の eGFR サブグループにおける有害事象の解析（続き）

	eGFR < 45 mL/min/1.73 m^2	45 ≥ eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2	eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m^2	全体
主な有害事象 (EvoMab+SoC and SoC alone) (cont'd)	· 尿路感染 (5.3% and 0%) · その他 n < 2 in total EvoMab + SoC group	· その他 < 3% in total EvoMab + SoC group	· 気管支炎 (3.2% and 3.3%) · 咳嗽 (3.2% and 3.2%) · その他 < 3% in total EvoMab + SoC group	
Year 2+ OLE 期間				
被験者数	Total: 26	Total: 179	Total: 1470	Total: 1675
全有害事象(total)	Total: 14 (53.8%)	Total: 90 (50.3%)	Total: 746 (50.7%)	850 (50.7%)
主な有害事象	· 関節痛 (7.7%) · 高血圧 (7.7%) · 肉離れ (7.7%) · その他 n = 1 subject in total group	· 鼻咽頭炎 (7.3%) · 上気道感染 (6.1%) · 関節痛 (5.0%) · その他 < 5% in total group	· 鼻咽頭炎 (7.7%) · 上気道感染 (5.0%) · 背部痛 (4.6%) · 関節痛 (4.5%) · 気管支炎 (3.9%) · 高血圧 (3.6%) · 咳嗽 (3.5%) · 副鼻腔炎 (3.4%) · 四肢痛 (3.2%) · その他 < 3% in total group	· 鼻咽頭炎 (7.6%) · 上気道感染 (5.0%) · 関節痛 (4.6%) · 背部痛 (4.5%)

AE = 有害事象; eGFR =推算糸球体濾過量; 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

Source: Modified from following tables:

- eGFR < 45 mL/min/1.73 m^2 ISS Table 14-6.8.401 to ISS Table 14-6.8.406
- 45 ≤ eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2 ISS Table 14-6.8.407 to ISS Table 14-6.8.412
- eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m^2 ISS Table 14-6.8.413 to ISS Table 14-6.8.418
- entire population: ISS Table 14-6.3.1 to ISS Table 14-6.3.6

2.7.4.5.1.3　HoFH のグローバル集団における内因性要因

2.7.4.5.1.3.1　人口統計学的特性

日本人被験者

日本人 HoFH 被験者数（7 例）は非常に少なかったため、人口統計学的特性別の有害事象について、意義のある解析はできなかった。全被験者の項に示したように、国際共同試験 20110233 試験及び 20110271 試験に含まれた HoFH 全被験者について同様の解析を行った。

全被験者

20110233 試験では、以下のサブグループの解析において有害事象の発現率が同程度であった。男性（20110233 試験の Table 14-6.6.3.1［Part B］）又は女性（20110233 試験の Table 14-6.6.3.2［Part B］）及び白人（20110233 試験の Table 14-6.6.4.1［Part B］）、黒人（20110233 試験の Table 14-6.6.4.2［Part B］）又はその他の人種（20110233 試験の Table 14-6.6.4.3［Part B］）。これらのサブグループでは、特にプラセボ群において被験者数が 10 例未満の場合が多く、安全性に関する解析の解釈には限界があった。

20110233 及び 20110271 試験の被験者はベースライン時の LDL-C が非常に高かったため、LDL-C 値が 40 mg/dL（1.0 mmol/L）未満に到達した被験者は少なく、十分な評価ができなかった。

evolocumab 臨床開発プログラムでは、15 例の青年被験者（12 歳以上 18 歳未満）を 20110233 及び 20110271 試験に登録した。なお、登録した全員が HoFH の被験者であった。Part B の 1 例を除き、20110233 試験のすべての青年被験者が 20110271 継続投与試験に移行した。また、20110233 親試験に参加していない 4 例の青年被験者を追加で 20110271 試験に登録した。

20110233 試験の Part B では、HoFH の青年被験者 10 例のうち 7 例が evolocumab 420 mg Q4W、3 例がプラセボの投与を受けた。20110271 試験では、HoFH の青年被験者 14 例のうち 10 例が evolocumab 420 mg Q4W、4 例が evolocumab 420 mg Q2W の投与を受けた。年齢別（20110233 試験の Part B では 12 歳以上 18 歳未満［表 2.7.4-145］又は 18 歳以上、20110271 試験では 12 歳以上 18 歳未満［表 2.7.4-146］の治験薬曝露期間）に有害事象の解析をした。HoFH の被験者数は限定的であり、詳細な解析は実施できなかったが、HoFH の青年被験者における有害事象の全体的な傾向は、成人の HoFH 被験者及び PHMD の被験者と一致していた。20110233 試験の Part B における青年被験者のサブグループでは、evolocumab 群の 3 例（42.9%）、プラセボ群の 2 例（66.7%）で有害事象が報告され、20110271 試験における青年被験者のサブグループでは、10 例（71.4%）に有害事象が認められた。20110233 試験の Part B におけるいずれかの投与群で複数の青年被験者で報告された事象はなかった（20110233 試験の Table 14-6.6.2.1［Part B］）。青年被験者で 2 例以上に認められた有害事象はインフルエンザ及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（それぞれ 2 例）であった。
（表 2.7.4-146）。

表 2.7.4-145　12 歳以上 18 歳未満の被験者における有害事象
20110233 試験 Part B（FAS）

器官別大分類 基本語	Placebo Q4W (N = 3) n (%)	EvoMab 420 mg Q4W (N = 7) n (%)
有害事象発現例	2 (66.7)	3 (42.9)
胃腸障害	1 (33.3)	1 (14.3)
腹痛	1 (33.3)	1 (14.3)
悪心	1 (33.3)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (33.3)	0 (0.0)
注射部位疼痛	1 (33.3)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	3 (42.9)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (14.3)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (14.3)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	1 (14.3)
上気道感染	0 (0.0)	1 (14.3)
臨床検査	1 (33.3)	0 (0.0)
体重減少	1 (33.3)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (14.3)
腱炎	0 (0.0)	1 (14.3)
生殖系および乳房障害	1 (33.3)	0 (0.0)
月経困難症	1 (33.3)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (14.3)
喘息	0 (0.0)	1 (14.3)

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.

[redacted]

表 2.7.4-146　18 歳未満の被験者の治験薬曝露期間における有害事象の解析 20110271 試験（中間解析対象集団）

	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 = 1) n (%)	Part B EvoMab (N = 6) n (%)	Part B Placebo (N = 3) n (%)	Apheresis at Enrollment (N = 4) n (%)	Non-apheresis at Enrollment (N = 0) n (%)	合計 (N = 4) n (%)	合計 (N = 14) n (%)
有害事象発現例	1 (100.0)	4 (66.7)	3 (100.0)	2 (50.0)	0 (-)	2 (50.0)	10 (71.4)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (-)	1 (25.0)	2 (14.3)
貧血	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.1)
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (-)	1 (25.0)	1 (7.1)
心臓障害	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.1)
冠動脈閉塞	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.1)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.1)
腹痛	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	2 (14.3)
胸痛	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.1)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.1)
感染症および寄生虫症	1 (100.0)	3 (50.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (-)	1 (25.0)	5 (35.7)
インフルエンザ	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	2 (14.3)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (-)	1 (25.0)	1 (7.1)

表 2.7.4-146　18 歳未満の被験者の治験薬曝露期間における有害事象の解析 20110271 試験（中間解析対象集団）（続き）

	20110233HoFH の親試験から移行した群			20110271 試験に直接登録したもしくは他の親試験から移行した群			
器官別大分類 基本語	Part A EvoMab (N = 1) n (%)	Part B EvoMab (N = 6) n (%)	Part B Placebo (N = 3) n (%)	Apheresis at Enrollment (N = 4) n (%)	Non-apheresis at Enrollment (N = 0) n (%)	合計 (N = 4) n (%)	合計 (N = 14) n (%)
感染症および寄生虫症							
ウイルス性消化管感染	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.1)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.1)
尿路感染	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.1)
ウイルス性上気道感染	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.1)
臨床検査	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	2 (14.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	2 (14.3)
肝機能検査異常	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.1)
神経系障害	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	3 (21.4)
頭痛	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.1)
片頭痛	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.1)
失神寸前の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.1)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.1)
月経困難症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (-)	1 (25.0)	1 (7.1)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (-)	1 (25.0)	1 (7.1)

表 2.7.4-146　18 歳未満の被験者の治験薬曝露期間における有害事象の解析 20110271 試験（中間解析対象集団）（続き）

	20110233HoFH の親試験から移行した群			20110271 試験に直接登録したもしくは他の親試験から移行した群			
器官別大分類 基本語	Part A EvoMab (N = 1) n (%)	Part B EvoMab (N = 6) n (%)	Part B Placebo (N = 3) n (%)	Apheresis at Enrollment (N = 4) n (%)	Non-apheresis at Enrollment (N = 0) n (%)	合計 (N = 4) n (%)	合計 (N = 14) n (%)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (33.3)	1 (25.0)	0 (-)	1 (25.0)	3 (21.4)
ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.1)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (-)	1 (25.0)	1 (7.1)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.1)

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

Apheresis at Enrollment = 登録時にアフェレーシスを実施；Non-apheresis at Enrollment = 登録時にアフェレーシスを未実施；N = 20110271試験に登録し投与した被験者数;
EvoMab = Evolocumab (AMG 145); Placebo = プラセボ群
Coded using MedDRA version 17.0.
20110271.治験薬投与期間中の有害事象は、Day1又はDay1後かつ治験薬最終投与+28日、治験終了日、試験の中間解析のカットオフまでに発現した事象。
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 14-6.2.14 of Study 20110271

2.7.4.5.2 外因性要因

疫学研究のデータから、LDL-C は多様な患者集団において、集団レベルで冠動脈疾患リスクの強力な独立予測因子であることが知られている（The Emerging Risk Factors Collaboration, 2009）。外因性共変量は LDL-C 反応を変動させないと予測される。

用量及び強度が異なる様々なスタチンの投与により evolocumab の曝露量が減少したが、LDL-C のベースラインからの減少は evolocumab 単独療法と evolocumab+スタチン併用との間で同程度であった。そのため、スタチンと併用投与する場合でも、evolocumab の用量を調節する必要はない。スタチンは PCSK9 の発現をアップレギュレートするため、スタチンの投与を受けている被験者ではスタチン非投与の被験者に比べてベースライン時の PCSK9 が高くなる（Horton et al, 2009）。140 mg SC Q2W 及び 420 mg SC Q4W の用法・用量では、PCSK9 標的介在性の経路よりも線形の排出経路（内因性の異化作用）が優勢となるため、非結合型 evolocumab の PK は大きく変化することはないと予想される（2.7.2.3.5.2 項）。スタチン忍容性不良被験者における evolocumab の PK 及び PD プロファイルは、単独療法を受けた被験者と類似していた。また、国内で一般的に処方されるスタチン（アトルバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、及びシンバスタチン）の解析により、PK 及び PD パラメータは、第 II 相試験及び第 III 相試験において evolocumab と併用投与された様々なスタチン間で部分的に一致することが示された（2.7.2.3.5.3 項）。

2.7.4.2.1.1.4.1 項及び 2.7.4.2.1.1.4.2.1 項には、日本人集団及び PHMD のグローバル集団それぞれにおける基礎療法に使用したスタチン別の有害事象を示す。日本人集団では様々なスタチンの種類について、evolocumab 投与群と対照薬投与群の間で全体として臨床的に意義のある差は認められなかったが、脂質低下療法群の大半では被験者数が少なかったことから、このような比較には限界があった。PHMD のグローバル集団において、併用療法と単独療法の安全性プロファイルに差はなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

evolocumab では PK 薬物間相互作用がないものと予測されることから、潜在的な薬物又は薬物食物相互作用について evolocumab の試験を実施しなかった。evolocumab は PCSK9 と特異的に結合するモノクロナール抗体である。evolocumab が PK 薬物間相互作用を引き起こすメカニズムは不明であり、過去の PK 又は PD での実例もない。非臨床及び臨床データから、evolocumab とスタチンとの PK 相互作用は裏付けられていない。スタチン又はほかの脂質低下療法（エゼチミブ等）と併用したとき、evolocumab の忍容性は良好であった（2.7.4.2.1.1.4.1 項及び 2.7.4.2.1.1.4.2.1 項）。スタチンと併用した evolocumab の PK 及び PD に関する臨床データについては、2.7.2.3.5.2 項及び 2.7.2.3.5.3 項に示す。非臨床データは、2.6.4 項及び 2.6.2 項に示す。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊婦における evolocumab の臨床試験は実施されていない。また、evolocumab の母乳中への移行及び evolocumab を投与された母親から授乳を受けた乳児における影響については検討されていない。非臨床試験では、カニクイザルにおいて evolocumab 420 mg Q4W の臨床曝露量よりも 12 倍高い曝露量となる用量で妊娠期間を通して evolocumab を投与したが、胚胎児発生又は分娩後 6 カ月までの出生後の成長に対する影響はなかった（2.6.6.6 項）。母動物における evolocumab による影響は、予測された薬理作用である血清中 LDL-C 及び総コレステロールの低下に限られた。これらの結果は、妊娠中の胚胎児へのコレステロール供給は母体のステロールの状態と無関係とする、以下の知見に一致している。

妊娠中の胚・胎児へのコレステロール供給は母体のステロールの状態と関係なく、胚胎児はコレステロール必要量の少なくとも 80%を、母体からの循環血液ではなく、内因性の生合成から得ている（Woollett, 2005, Bartels and O'Donoghue, 2011）。ヒトを含む複数の動物種において、胎児のコレステロール生合成は成人のそれを大きく上回る（Dietschy et al, 1993）。これと一致して、母体の低コレステロール状態は、出産転帰に悪影響がないことが認められている。さらに、食事若しくは血清中 LDL-C が 50%の低下に至る遺伝子突然変異により妊娠期間を通して低コレステロール状態であった母親から産まれた児の発達に、有害な影響は認められていなかったことから、母体の低コレステロール状態と出産転帰への悪影響に因果関係はなかった（Connor et al, 1978、McMurry et al, 1981、Homanics, 1993）。胚胎児又は胎盤では、合成速度が速いために十分なコレステロールが供給され、母体からの供給とは無関係な状態が維持されている可能性が高い（Woollett, 2005）。これらの知見は、妊娠期間を通して母体の血清中 LDL-C が約 70%低下したが、胚・胎児発生又は出生後の発育への影響がなかった非臨床試験成績に一致しており、ヒト胎児へのリスクがほとんどないことを示唆している。

男性を介した薬剤移行（父性曝露）に関するリスク評価については、小分子薬剤又は IgG 等の内因物質の知見に基づき、evolocumab については妊婦又は胚胎児における精液を介した曝露が薬理学的に意味のある濃度に達するリスクは無視できると考えられる（Klemmt and Scialli, 2005、Banholzer et al, 2012）。例えば、小分子薬剤では精液によって薬物が輸送される場合、妊婦又は胎児における血中濃度は男性の血中濃度よりも 3 桁以上低いと予測され、精液中では血中よりも最高 11 倍濃縮される稀な薬剤でも同様であった（Klemmt and Scialli, 2005）。内因性の IgG のデータに基づくと、モノクローナル抗体などの高分子の精液濃度は著しく低いことが想定される（Rümke, 1974、Raux et al, 2000）。また、分子量、脂溶性及び膣内でのイオン化特性から、女性あるいは胚胎児における曝露量は小分子薬剤の場合よりも低くなると考えられる（Banholzer et al, 2012）。さらに、モノクローナル抗体は器官形成期にはヒトの胎盤をほとんど通過しない（ICH M3［R2］, 2009）。このように胚胎児曝露には様々なバリアーがあることから、モノクローナル抗体を男性に投与しても、発達中の胚胎児は生物学的に利用可能ではないと考えられる。

evolocumab の臨床試験に登録された約 7250 例において、7 例の母体曝露後及び 12 例の父性曝露後の妊娠が報告されている。日本人被験者及び日本人被験者のパートナーに妊娠の報告はなかった。evolocumab の臨床開発プログラムにおいて、授乳に関する報告はない。

evolocumabが投与された19例の妊娠は、表2.7.4-147（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）に転帰を含め要約した。またこれらは、ISS Appendix 2.3及び個別の一覧はISS Listing 18-4（[redacted] update）に示す。本臨床データは限定的で、妊娠中及び授乳中のevolocumabの影響について結論を導くには不十分である。

表2.7.4-147　臨床開発プログラムでevolocumab曝露後の妊娠（[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで）

被験者番号	試験番号	Evolocumabへの曝露期[a]	出産転帰 (n 正常分娩, 堕胎, 不明, 等)
Maternal Exposure Pregnancies			
[redacted]	20110114	妊娠初期	合併症なく正期産
	20110110	妊娠初期	自然流産（理由不明）
	20110110	妊娠初期	子宮外妊娠
	20110110	受胎前8ヶ月	個人的理由による選択的中絶
	20101154	妊娠初期	フォローアップできず
	20110110	妊娠初期	不明 (ongoing)
	20110271	妊娠初期	フォローアップ中
Paternal Exposure Pregnancies			
[redacted]	20110109	妊娠初期	合併症なく正期産
[redacted]	20120138	妊娠初期中期	フォローアップできず
[redacted]	20110109	妊娠初期	自然流産
[redacted]	20120138	妊娠初期中期	不明 (ongoing)
[redacted]	20110110	不明	フォローアップできず
	20101154	妊娠初期	フォローアップできず
	20110110	妊娠初期中期	自然流産（理由不明）
	20110110	不明	フォローアップできず
	20110110	妊娠初期	不明 (ongoing)
[redacted]	20110110	妊娠初期中期後期	合併症なく正期産
	20110110	妊娠初期中期後期	合併症なく正期産
	20110168	妊娠初期	選択的中絶（理由不明）

[a] 父性曝露妊娠における曝露期は、男性被験者投薬時のパートナーの妊娠期

2.7.4.5.5　過量投与

evolocumabに、意図的過剰投与、乱用又は違法使用を引き起こすような特性があることは知られていない。evolocumabは患者又は医療従事者によるSC投与を予定しており、医療機器1本あたりの含有量が420 mg（AMD投与）又は140 mg（AI/pen又はPFS投与）であるため、過量投与のリスクは低い。evolocumabの有効性は循環血中のPCSK9量により決定されるが、本申請の用量では循環血中のPCSK9と完全に結合し、有効性が最大となる。evolocumabの投与量を増やしてもLDL-Cは更に低下せず、低下の期間が延長する。

非臨床試験では、薬効量を超えるevolocumabの生涯曝露においても毒性は認められなかった。毒性試験における無毒性量における曝露量は、臨床における曝露量に比較すると十分に高かった（カニクイザルに6カ月投与した試験では、AUCが300倍、Cmaxが169倍）ため、evolocumabが倍量投与されても無毒性量における曝露量を達することはないと考えられる。

これまでに、第 I 相単回投与漸増試験で 420 mg の IV 投与を受けた健康被験者において、最高平均血漿中濃度が認められている（20080397 試験）。

この最高平均血漿曝露量（139 μg/mL）は、evolocumab を 140 mg Q2W 又は 420 mg Q4W の用量で SC 投与したときの平均定常状態 Cmax（23.7 μg/mL 又は 62.9 μg/mL）のそれぞれ 5.9 倍又は 2.2 倍）であった（20101154 試験）。

HoFH 被験者を対象とした臨床試験では、最高で 420 mg Q2W の用量を検討し、平均 Cmax は 101 μg/mL であった（20110271 試験）。有害事象の発現率と evolocumab の用量あるいは投与経路（SC 又は IV）に、明らかな関連性は認められなかった。420 mg Q2W を超える用量についての臨床データはない。臨床試験において、evolocumab の過量投与は報告されていない。

したがって、evolocumab の過量投与の影響は不明である。非臨床又は臨床の検討において、過量投与による潜在的な off-target 作用は想定されていない。evolocumab の解毒剤についての情報はない。

有害事象及び evolocumab 用量についての考察は、2.7.4.2.1.1.1.2 項に示す。

2.7.4.5.6 薬物乱用

evolocumab は中枢神経系への影響がなく、乱用が知られている薬剤との化学的又は薬理学的な類似性はない。向精神作用もない。したがって、薬物乱用に関する試験は実施しなかった。

evolocumab については、薬物の乱用又は誤用の可能性を示唆する証拠はなく、またいずれも観察されていない。ほかの抗体と同様、evolocumab が血液脳関門を通過する可能性は低い（Jones and Shusta, 2009、Trigueurol et al, 1989、Podulso et al, 1994、Frank et al, 2011、Yu and Watts, 2013）。非臨床試験では、420 mg を Q4W で投与した際の臨床曝露量に対して最高で 300 倍の曝露量でも、幼若動物あるいは成獣に神経行動学的な影響は認められていない。さらに、evolocumab の作用機序（PCSK9 の阻害）、あるいはスタチンを含む脂質低下薬の当該情報から、薬物依存に関する理論上の警告はないと判断した。

2.7.4.5.7 離脱症状及びリバウンド現象

evolocumab は血液脳関門を通過する可能性が低く、作用機序は神経学的プロセスと無関係であることから、evolocumab により神経学的又は神経行動学的な離脱症状又はリバウンド現象が起こるエビデンスはない。

脂質に対する evolocumab の影響については、LDL-C 及びその他の脂質パラメータの低下は投与中止により、緩やかにベースライン値に戻る。また、投与中止から約 12 週間後もリバウンド現象のエビデンスは認められていない。追加の詳細を 2.7.3.5 項に示した。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

evolocumab が自動車運転及び機械操作に影響したり、精神機能の障害を引き起こすことを示す薬力学的な根拠又は臨床エビデンスはない。

2.7.4.6　市販後データ

現時点で evolocumab の市販後データはない。

2.7.4.7 Appendices

補遺 1. References

Agnello V, Gyorgy A, Mutasim E, Knight GB, Zhang Q-X. Hepatitis C virus and other Flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor. Proc Natl Acad Sci. 1999; 96:12766-12771.

Albecka A, Belouzard S, Op de Beeck A, et al. Role of low-density lipoprotein receptor in the hepatitis C virus life cycle. Hepatology. 2012;55(4):998-1007.

Amarenco P,Bogousslavsky J, Callahan A, et al. Stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2006;355:549-559.

Aytemir K. Maarouf N. Gallagher M M, et al. Comparison of formulae for heart rate correction of QT interval in exercise electrocardiograms. Pacing Clin Electrophys. 1999; 22 (9):1397-1401.

Baass A, Dubuc G, Tremblay M, et al. Plasma PCSK9 is associated with age, sex, and multiple metabolic markers in a population based sample of children and adolescents. Clin Chem. 2009;55:1637-1645.

Banholzer ML, Buergin H, Wandel C, et al. Clinical trial considerations on male contraception and collection of pregnancy information from female partners. J Transl Med. 2012; 10:129.

Bartels A, O'Donoghue K. Cholesterol in pregnancy: a review of knowns and unknowns. Obstetric Med. 2011; 4:147–151.

Browning JD, Horton JD. Fasting reduces plasma proprotein convertase, subtilisin/kexin type 9 and cholesterol biosynthesis in humans. J Lipid Res. 2010;51:3359-3363.

Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high dosage statin therapy in hyperlipidemic patients–the PRIMO study. Cardiovasc Drugs Ther. 2005;19:403-414.

Cariou B, Langhi C, Le Bras M, et al. Plasma PCSK9 concentrations during an oral fat load and after short term high-fat, high-fat high-protein and high-fructose diets. Nutrition & Metabolism 2013;10:4.

Connor WE, Cerqueira MT, Connor RW, et al. The plasma lipids, liproproteins, and diet of the Tarahumara Indians of Mexico. Am J Clin Nutr. 1978; 31:1131-1142.

Dietschy JM, Turley SD, Spady DK. Role of liver in the maintenance of cholesterol and low density lipoprotein homeostasis in different animal species, including humans. 1993; J Lipid Res. 34:1637-1659.

Dietschy JM, Turley SD, Cholesterol metabolism in the brain. Curr Opin Lipidol. 2001;12:105-112.

Dietschy JM, Turley SD. Cholesterol metabolism in the central nervous system during early development and in the mature animal. J Lipids Res. 2004;45:1375-1397.

FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs 2012 http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm293101.htm.

Franc S, Dejager S, Bruckert E, Chauvenet M, Giral P, Turpin G. A comprehensive description of muscle symptoms associated with lipid-lowering drugs. Cardiovasc Drugs Ther. 2003;17(5–6):459–465.

Frank RT, Abody KS, Najbauer J. Strategies for enhancing antibody delivery to the brain. Biochim Biophys Acta. 2011; 1816:191-198.

Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. Hepatology. 2009; 49:1335-1374.

Goedeke L, Fernandez-Hernando C. MicroRNAs: a connection between cholesterol metabolism and neurodegeneration. Neurobiol Dis 2014: doi:10.1016/j.nbd.2014.05.034.

Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014;129(25 Suppl 2):S49-S73.

Goldstein J, Hobbs H, Brown, M. Familial hypercholesterolemia. In: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, eds. New York, NY: McGraw-Hill; 2001;2863–2913.

Gordon T, Kannel WB, Castelli WP, Dawber TR. Lipoproteins, cardiovascular disease, and death: The Framingham study. Arch Intern Med. 1981;141:1128-1131.

Hicks KA, Hung HM, Mahaffey KW, et al on behalf of the Standardized Data Collection for Cardiovascular Trials Initiative. Standardized Definitions for End Point Events in Cardiovascular Trials. CDISC Web site. http://www.cdisc.org/stuff/contentmgr/files/0/2356ae38ac190ab8ca4ae0b222392b37/misc/cdisc_november_16__2010.pdf. Published October 20, 2010. Accessed March 4, 2014.

Hicks KA, Hung HM, Mahaffey KW, et al; on behalf of the Standardized Data Collection for Cardiovascular Trials Initiative. Standardized Definitions for Cardiovascular and Stroke End Point Events in Clinical Trials and the Third Universal Definition of Myocardial Infarction. 2012

Hormanics GE, Smith TJ, Zhang SH, et al. Targeted modification of the apolipoprotein B gene results in hypobetalipoproteinemia and developmental abnormalities in mice. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1992; 90:2389-2393.

Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. J Lipid Res. 2009;50:S172-S177.

International Conference on Harmonization, Topic E3, Structure and Content of Clinical Study Reports, November 1995.

International Conference on Harmonization, Topic E14, Guidance for Industry on Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs, May 2005.

International Conference on Harmonisation, Topic M3(R2), Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals, June 2009.

Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. N Engl J Med. 1989; 320:904-910.

Jones AR, Shusta EV. Antibodies and the blood-brain barrier. In: Laragh HJ, Zhiqiang A eds. Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to Clinic. New York, NY: John Wiley & Sons, Inc; 2009;483-502.

Klemmt L, Scialli AR. The transport of chemical in semen. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2005; 74:119-131.

Labonté P, Begley S, Guevin C, et al. PCSK9 impeded hepatitis C virus infection in vitro and modulates liver CD81 expression. Hepatology. 2009; 50(1):17-24.

LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Treating to new targets: I. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med. 2005;352:1425-1435.

LaRosa JC, Pedersen TR, Somaratne R, Wasserman, SM. Safety and effect of very low levels of low-density lipoprotein cholesterol on cardiovascular events. Am J Cardiol. 2013;111:1221-1229.

Lakoski SG, Lagace TA, Cohen JC, et al. Genetic and metabolic determinants of plasma PCSK9 levels. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:2537-2543.

Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2006;145(4):247-254.

Mabuchi H, Nohara A, Noguchi T, et al for the Hokuriku FH Study Group. Molecular genetic epidemiology of homozygous familial hypercholesterolemia in the Hokuriku district of Japan. Atherosclerosis. 2011;214:404–407.

Matsuo S, Imai E, Horio M, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. Am J Kidney Dis. 2009;53:982-992.

McMurry MP, Connor WE, Goplerud CP. The effets of dietary cholesterol upon the hypercholesterolemia of pregnancy. Metabolism. 1981; 30(9):869-879.

Pasternak, RC, ACC/AHA/NHLBI, et al. Clinical advisory on the use and safety of statins. Circulation 2002;106:1024-1028.)

Pitas RE, Boyles JK, Lee SH, et al. Lipoproteins and their receptors in the central nervous system. Characterization of the lipoproteins in cerebrospinal fluid and identification of apolipoprotein B,E (LDL) receptors in the brain. J Biol Chem. 1987; 262:14352-14360.

Podulso JF, Curran GL, Berg CT. Macromolecular permeability across the blood-nerve and blood-brain barriers. Proc Natl Acad Sci USA. 1994;91:5705-5709.

Raux M, Finkielsztejn L, Salmon-Ceron D, Bouchez, H, et al. IgG subclass distributiin semun and various mucosal fluids of HIV type1-infected subjects. Aids Res Hum Retroviruses. 2000; 16:583-594.

Rumke P. The origin of immunoglobulins in semen. Clin Exp immunol. 1974; 17:287-297.

Shepherd J, Blauw GJ,Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. ACC current journal review Mar/Apr 2003.

Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. BMJ. 1991;303:893-896.

Syed GH, Tang H, Khan M, et al. Hepatitis C virus stimulates low-density lipoprotein receptor expression to facilitate viral propagation. J Virol. 2014;88:2519-2529.

The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. JAMA. 2009;302(18):1993-2000.

Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. JAMA. 2003;289:1681-1690.

Tornøe CW, Garnett CE, Wang Y, et al. Creation of a knowledge management system for QT analyses. J Clin Pharm. 2011;51:1035-1042.

Trigueuro D, Buciak JB, Yang J, Pardridge WM. Blood-brain barrier transport of cationized immunoglobulin G: enhanced delivery compared to native protein. Proc Natl Acad Sci USA. 1989; 86:4761-4765.

Vere C, Streba C, Streba L, Rogoveanu I. Lipid serum profile in patients with viral liver cirrhosis. Med Princ Pract. 2012;21:566-568.

Woollett LA. Maternal cholesterol in fetal development: transport of cholesterol from the maternal to the fetal circulation. Am J Clin Nutr. 2005;82:1155–1161.

Yu YJ, Watts RJ. Developing therapeutic antibodies for neurodegenerative disease. Neurotherapeutics. 2013;10:459-472.

Zlokovic BV. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. Neuron. 2008; 57:178-201.

補遺 2. 臨床的安全性の概要に含まれない追加の表

表 2.7.4-148　PHMD のグローバル集団における各治療対象／デザイン下での有害事象

	スタチン療法 (Studies 20101155, 20110115, 20110231, 20120348, 20120356, 20090158, 20110117, and subjects in 20110109 in the low, high, or maximal background drug therapy cohorts)	単独療法 (Studies 20101154, 20110114, and subjects in 20110109 in the diet-alone background therapy stratum)	スタチン忍容性不良 (Studies 20090159 and 20110116)	全体
親試験併合				
被験者数	Any EvoMab: 2965 Any control: 1466	Any EvoMab: 651 Any control: 480	Any EvoMab: 330 Any control: 134	Any EvoMab: 3946 Any control: 2080
全有害事象	Any EvoMab: 1479 (49.9%) Any control: 702 (47.9%) Any placebo: 613 (49.2%)	Any EvoMab: 325 (49.9%) Any control: 236 (49.2%) Any placebo: 140 (49.8%)	Any EvoMab: 213 (64.5%) Any control: 93 (69.4%)	Any EvoMab: 2017 (51.1%) Any control: 1031 (49.6%) Any placebo: 753 (49.3%)
重篤な有害事象	Any EvoMab: 90 (3.0%) Any control: 34 (2.3%) Any placebo: 32 (2.6%)	Any EvoMab: 9 (1.4%) Any control: 5 (1.0%) Any placebo: 4 (1.4%)	Any EvoMab: 11 (3.3%) Any control: 4 (3.0%)	Any EvoMab: 110 (2.8%) Any control: 43 (2.1%) Any placebo: 36 (2.4%)
治験薬投与中止に至った有害事象	Any EvoMab: 46 (1.6%) Any control: 20 (1.4%) Any placebo: 16 (1.3%)	Any EvoMab: 8 (1.2%) Any control: 13 (2.7%) Any placebo: 8 (2.8%)	Any EvoMab: 21 (6.4%) Any control: 15 (11.2%)	Any EvoMab: 75 (1.9%) Any control: 48 (2.3%) Any placebo: 24 (1.6%)
主な有害事象 (any EvoMab and any control)	· 鼻咽頭炎 (6.3% and 4.9%) · 上気道感染 (3.1% and 2.1%) · 背部痛 (2.9% and 2.9%) · 頭痛 (2.6% and 2.9%) · 関節痛 (2.4% and 2.0%) · インフルエンザ (2.4% and 2.1%) · 咳嗽 (2.0% and 1.1%) · 筋肉痛(2.0% and 1.9 %) · その他 < 2% in any EvoMab group	· 鼻咽頭炎 (4.3% and 4.0%) · 上気道感染 (4.3% and 5.2%) · 下痢 (3.2% and 2.9%) · 頭痛 (3.2% and 3.1%) · 背部痛 (2.5% and 2.5%) · その他 ≤ 2% in any EvoMab group	· 筋肉痛 (9.1% and 14.2%) · 頭痛 (7.0% and 6.7%) · 四肢痛 (5.8% and 1.5%) · 筋痙縮 (5.2% and 5.2%) · 背部痛 (4.5% and 2.2%) · 鼻咽頭炎 (4.5% and 6.0%) · その他 < 4% in any EvoMab group	· 鼻咽頭炎 (5.9% and 4.8%) · 上気道感染 (3.2% and 2.7%) · 頭痛 (3.0% and 3.2%) · 背部痛 (3.0% and 2.7%) · 筋肉痛 (2.5% and 2.6%)

表 2.7.4-148　PHMD のグローバル集団における各治療対象／デザイン下での有害事象（続き）

	スタチン療法 (Studies 20101155, 20110115, 20110231, 20120348, 20120356, 20090158, 20110117, and subjects in 20110109 in the low, high, or maximal background drug therapy cohorts)	単独療法 (Studies 20101154, 20110114, and subjects in 20110109 in the diet-alone background therapy stratum)	スタチン忍容性不良 (Studies 20090159 and 20110116)	全体
Year 1 SoC-対照期間				
被験者数	EvoMab+SoC: 2239 SoC alone: 1094	EvoMab+SoC: 486 SoC alone: 264	EvoMab+SoC: 251 SoC alone: 131	EvoMab+SoC: 2976 SoC alone: 1489
全有害事象	EvoMab+SoC: 1420 (63.4%) SoC alone: 639 (58.4%)	EvoMab+SoC: 335 (68.9%) SoC alone: 172 (65.2%)	EvoMab+SoC: 191 (76.1%) SoC alone: 99 (75.6%)	EvoMab+SoC: 1946 (65.4%) SoC alone: 910 (61.1%)
重篤な有害事象	EvoMab+SoC: 144 (6.4%) SoC alone: 72 (6.6%)	EvoMab+SoC: 31 (6.4%) SoC alone: 13 (4.9%)	EvoMab+SoC: 22 (8.8%) SoC alone: 15 (11.5%)	EvoMab+SoC: 197 (6.6%) SoC alone: 100 (6.7%)
治験薬投与中止に至った有害事象	EvoMab+SoC: 44 (2.0%) SoC alone: 2 (0.2%)	EvoMab+SoC: 14 (2.9%) SoC alone: 0%	EvoMab+SoC: 10 (4.0%) SoC alone: 0%	EvoMab+SoC: 68 (2.3%) SoC alone: 2 (0.1%)
主な有害事象 (EvoMab+SoC and SoC alone)	· 鼻咽頭炎 (9.0% and 8.8%) · 上気道感染 (4.5% and 4.1%) · 関節痛 (4.0% and 2.6%) · 背部痛 (4.0% and 2.6%) · インフルエンザ (3.2% and 2.9%) · 高血圧 (3.3% and 4.1%) · 頭痛 (3.2% and 1.6%) · その他 < 3% in the total EvoMab+SoC group	· 上気道感染 (8.0% and 5.7%) · 鼻咽頭炎 (6.8% and 5.3%) · 尿路感染 (4.5% and 2.7%) · 咳嗽 (4.1% and 2.7%) · 高血圧 (3.9% and 2.7%) · 気管支炎 (3.7% and 5.3%) · 関節痛 (3.5% and 4.2%) · 背部痛 (3.3% and 4.2%) · 下痢 (3.3% and 2.3%) · 四肢痛 (3.1% and 2.3%) · 副鼻腔炎 (3.1% and 3.4%) · その他 < 3% in the total EvoMab+SoC group	· 鼻咽頭炎 (11.6% and 13.7%) · 筋肉痛 (8.4% and 8.4%) · インフルエンザ (6.4% and 4.6%) · 疲労 (6.0% and 3.8%) · 上気道感染 (5.6% and 3.1%) · 関節痛 (5.2% and 3.8%) · 頭痛 (5.2% and 3.1%) · 副鼻腔炎 (5.2% and 4.6%) · 四肢痛 (4.8% and 2.3%) · 気管支炎 (4.4% and 7.6%) · 高血圧 (4.4% and 3.8%) · その他 < 4% in the total EvoMab+SoC group	· 鼻咽頭炎 (8.9% and 8.6%) · 上気道感染 (5.1% and 4.3%) · 関節痛 (4.0% and 3.0%) · 背部痛 (3.8% and 3.2%) · 高血圧 (3.5% and 3.8%)

表 2.7.4-148　PHMD のグローバル集団における各治療対象／デザイン下での有害事象（続き）

	スタチン療法 (Studies 20101155, 20110115, 20110231, 20120348, 20120356, 20090158, 20110117, and subjects in 20110109 in the low, high, or maximal background drug therapy cohorts)	単独療法 (Studies 20101154, 20110114, and subjects in 20110109 in the diet-alone background therapy stratum)	スタチン忍容性不良 (Studies 20090159 and 20110116)	全体
Year 2+ OLE 期間				
被験者数	Total: 1087	Total: 409	Total: 179	Total: 1675
全有害事象	Total: 534 (49.1%)	Total: 221 (54.0%)	Total: 95 (53.1%)	850 (50.7%)
重篤な有害事象	Total: 77 (7.1%)	Total: 15 (3.7%)	Total: 17 (9.5%)	109 (6.5%)
治験薬投与中止に至った有害事象	Total: 5 (0.5%)	Total: 8 (2.0%)	Total: 3 (1.7%)	16 (1.0%)

表 2.7.4-148　PHMD のグローバル集団における各治療対象／デザイン下での有害事象（続き）

	スタチン療法 (Studies 20101155, 20110115, 20110231, 20120348, 20120356, 20090158, 20110117, and subjects in 20110109 in the low, high, or maximal background drug therapy cohorts)	単独療法 (Studies 20101154, 20110114, and subjects in 20110109 in the diet-alone background therapy stratum)	スタチン忍容性不良 (Studies 20090159 and 20110116)	全体
主な有害事象(計)	· 鼻咽頭炎 (8.1%) · 背部痛 (4.4%) · 上気道感染 (4.4%) · 関節痛 (3.7%) · 高血圧 (3.8%) · 咳嗽 (3.3%) · 気管支炎 (3.4%) · その他 < 3% in total group	· 上気道感染 (7.8%) · 副鼻腔炎 (6.8%) · 関節痛 (6.1%) · 鼻咽頭炎 (5.6%) · 気管支炎 (4.9%) · 咳嗽 (4.6%) · インフルエンザ (4.4%) · 尿路感染 (4.4%) · 背部痛 (4.2%) · その他 < 4% in total group	· 鼻咽頭炎 (8.9%) · 関節痛 (6.7%) · 四肢痛 (6.1%) · 背部痛 (5.6%) · 副鼻腔炎 (5.6%) · その他 < 5% in total group	· 鼻咽頭炎 (7.6%) · 上気道感染 (5.0%) · 関節痛 (4.6%) · 背部痛 (4.5%)

Any control = 全対照群; Any EvoMab = 全 evolocumab 群; Any placebo = 全プラセボ群; EvoMab = evolocumab (AMG 145); OLE = 非盲検継続; SoC = 標準療法

Source: Modified from following tables:

- monotherapy cohort: ISS Table 14-6.3.73 to ISS Table 14-6.3.78 (adverse events); ISS Table 14-6.4.73 to ISS Table 14-6.4.78 (SAEs); ISS Table 14-6.5.73 to ISS Table 14-6.5.78 (AEs leading to discontinuation)
- combination therapy cohort: ISS Table 14-6.3.79 to ISS Table 14-6.3.84 (adverse events); ISS Table 14-6.4.79 to ISS Table 14-6.4.84 (SAEs); ISS Table 14-6.5.79 to ISS Table 14-6.5.84 (AEs leading to discontinuation)
- statin intolerant cohort: ISS Table 14-6.3.85 to ISS Table 14-6.3.90 (adverse events); ISS Table 14-6.4.85 to ISS Table 14-6.4.90 (SAEs); ISS Table 14-6.5.85 to ISS Table 14-6.5.90 (AEs leading to discontinuation)
- entire population: ISS Table 14-6.3.1 to ISS Table 14-6.3.6 (adverse events); ISS Table 14-6.4.1 to ISS Table 14-6.4.6 (SAEs); ISS Table 14-6.5.1 to ISS Table 14-6.5.6 (AEs leading to discontinuation)

表 2.7.4-149　PHMD のグローバル集団の LDL-C サブグループにおける有害事象

	LDL-C < 25 mg/dL (< 0.6 mmol/L)	LDL-C < 40 mg/dL (< 1.0 mmol/dL)	LDL C ≥ 40 mg/dL (≥ 1.0 mmol/L)	全体
親試験併合				
被験者数	Any EvoMab: 1609 Any control: 6	Any EvoMab: 2565 Any control: 30	Any EvoMab: 1339 Any control: 2038	Any EvoMab: 3946 Any control: 2080
全有害事象	Any EvoMab: 826 (51.3%) Any control: 4 (66.7%)	Any EvoMab: 1308 (51.0%) Any control: 12 (40.0%)	Any EvoMab: 697 (52.1%) Any control: 1018 (50.0%)	Any EvoMab: 2017 (51.1%) Any control: 1031 (49.6%)
重篤な有害事象	Any EvoMab: 47 (2.9%) Any control: 1 (16.7%)	Any EvoMab: 70 (2.7%) Any control: 2 (6.7%)	Any EvoMab: 35 (2.6%) Any control: 41 (2.0%)	Any EvoMab: 110 (2.8%) Any control: 43 (2.1%)
主な有害事象 (any EvoMab and any control)	· 鼻咽頭炎 (6.5% and 33.3%) · 上気道感染 (4.0% and 0%) · 背部痛 (3.5% and 0%) · 関節痛 (2.7% and 0%) · インフルエンザ (2.6% and 0%) · 頭痛 (2.6% and 0%) · 咳嗽 (2.3% and 0%) · 筋肉痛 (2.2% and 0%) · 下痢 (2.1% and 0%) · 浮動性めまい (2.1% and 0%) · その他 < 2% in any total group	· 鼻咽頭炎 (6.6% and 10.0%) · 上気道感染 (3.6% and 0%) · 背部痛 (3.2% and 0%) · 頭痛 (2.7% and 0%) · 咳嗽 (2.5% and 0%) · 関節痛 (2.4% and 0%) · インフルエンザ (2.3% and 0%) · 下痢 (2.0% and 3.3%) · その他 < 2% in any total group	· 鼻咽頭炎 (4.6% and 4.7%) · 筋肉痛 (3.7% and 2.7%) · 頭痛 (3.6% and 3.2%) · 上気道感染 (2.6% and 2.7%) · 背部痛 (2.5% and 2.8%) · 悪心 (2.4% and 1.8%) · 関節痛 (2.2% and 2.2%) · 疲労 (2.0% and 2.0%) · 下痢 (2.0% and 2.4%) · その他 < 2% in any EvoMab	· 鼻咽頭炎 (5.9% and 4.8%) · 上気道感染 (3.2% and 2.7%) · 頭痛 (3.0% and 3.2%) · 背部痛 (3.0% and 2.7%) · 筋肉痛 (2.5% and 2.6%)
Year 1 SoC-対照期間				
被験者数	EvoMab+SoC: 755 SoC alone: 4	EvoMab+SoC: 1510 SoC alone: 13	EvoMab+SoC: 1448 SoC alone: 1459	EvoMab+SoC: 2976 SoC alone: 1489
全有害事象	EvoMab+SoC: 493 (65.3%) SoC alone: 1 (25.0%)	EvoMab+SoC: 983 (65.1) SoC alone: 5 (38.5%)	EvoMab+SoC: 961 (66.4%) SoC alone: 902 (61.8%)	EvoMab+SoC: 1946 (65.4%) SoC alone: 910 (61.1%)
重篤な有害事象	EvoMab+SoC: 49 (6.5%) SoC alone: 0 (0%)	EvoMab+SoC: 96 (6.4%) SoC alone: 0 (0%)	EvoMab+SoC: 101 (7.0%) SoC alone: 98 (6.7%)	EvoMab+SoC: 197 (6.6%) SoC alone: 100 (6.7%)

Footnotes are provided at the end of the table.

表 2.7.4-149　PHMD のグローバル集団の LDL-C サブグループにおける有害事象（続き）

	LDL-C < 25 mg/dL (< 0.6 mmol/L)	LDL-C < 40 mg/dL (< 1.0 mmol/dL)	LDL C ≥ 40 mg/dL (≥ 1.0 mmol/L)	全体
主な有害事象 (EvoMab+SoC and SoC alone)	· 鼻咽頭炎 (11.3% and 0%) · 上気道感染 (5.0% and 0%) · 関節痛 (4.2% and 0%) · 背部痛 (4.1% and 0%) · 咳嗽 (3.6% and 0%) · 高血圧 (3.4% and 0%) · 気管支炎 (3.3% and 0%) · 下痢 (3.2% and 0%) · その他 < 3% in total EvoMab+SoC group	· 鼻咽頭炎 (9.6% and 7.7%) · 関節痛 (4.6% and 0%) · 上気道感染 (4.8% and 0%) · 背部痛 (3.9% and 0%) · 高血圧 (3.8% and 0%) · 気管支炎 (3.2% and 0%) · 咳嗽 (3.2% and 0%) · 頭痛 (3.0% and 0%) · その他 < 3% in total EvoMab+SoC group	· 鼻咽頭炎 (8.2% and 8.7%) · 上気道感染 (5.5% and 4.4%) · インフルエンザ (4.4% and 2.8%) · 背部痛 (3.7% and 3.2%) · 頭痛 (3.7% and 1.9%) · 関節痛 (3.5% and 3.0%) · 咳嗽 (3.2% and 3.1%) · 高血圧 (3.2% and 3.9%) · 筋肉痛 (3.2% and 2.6%) · 四肢痛 (3.0% and 1.9%) · 気管支炎 (3.0% and 3.4%) · その他 < 3% in total EvoMab+SoC group	· 鼻咽頭炎 (8.9% and 8.6%) · 上気道感染 (5.1% and 4.3%) · 関節痛 (4.0% and 3.0%) · 背部痛 (3.8% and 3.2%) · 高血圧 (3.5% and 3.8%)
Year 2+ OLE 期間				
被験者数	Total: 276	Total: 592	Total: 934	Total: 1675
全有害事象	Total: 188 (68.1%)	Total: 379 (64.0%)	Total: 452 (48.4%)	850 (50.7%)
重篤な有害事象	Total: 29 (10.5%)	Total: 53 (9.0%)	Total: 54 (5.8%)	109 (6.5%)
主な有害事象(計)	· 鼻咽頭炎 (10.1%) · 上気道感染 (9.8%) · 背部痛 (6.2%) · 関節痛 (5.1%) · 高血圧 (5.8%) · その他 < 5% in total group	· 鼻咽頭炎 (10.1%) · 上気道感染 (7.1%) · 関節痛 (5.1%) · 背部痛 (5.1%) · その他 < 5% in total group	· 鼻咽頭炎 (7.0%) · 関節痛 (5.0%) · 背部痛 (4.7%) · 上気道感染 (4.5%) · 気管支炎 (4.2%) · 咳嗽 (4.0%) · 副鼻腔炎 (3.7%) · 高血圧 (3.6%) · インフルエンザ (3.2%) · その他 < 3% in total group	· 鼻咽頭炎 (7.6%) · 上気道感染 (5.0%) · 関節痛 (4.6%) · 背部痛 (4.5%)

Table sources are provided on the next page LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール; 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

Source: Modified from following tables:

- LDL-C < 25 mg/dL: ISS Table 14-6.3.109 to ISS Table 14-6.3.114 (adverse events); ISS Table 14-6.4.109 to ISS Table 14-6.4.114 (SAEs)
- LDL-C < 40 mg/dL: ISS Table 14-6.3.115 to ISS Table 14-6.3.120 (adverse events); ISS Table 14-6.4.115 to ISS Table 14-6.4.120 (SAEs)
- LDL-C ≥ 40 mg/dL: ISS Table 14-6.3.121 to ISS Table 14-6.3.126 (adverse events); ISS Table 14-6.4.121 to ISS Table 14-6.4.126 (SAEs)
- entire population: ISS Table 14-6.3.1 to ISS Table 14-6.3.6 (adverse events); ISS Table 14-6.4.1 to ISS Table 14-6.4.6 (SAEs)

目次

2.7.5　　参考文献 2
2.7.1 で引用した文献 2
2.7.2 で引用した文献 2
2.7.3 で引用した文献 4
2.7.4 で引用した文献 11

2.7.5 参考文献

2.7.1 で引用した文献

Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTTC). Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-1681.

Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem. 1972;18:499-502.

Schectman G, Patsches M, Sasse EA. Variability in cholesterol measurements: comparison of calculated and direct LDL cholesterol determinations. Clin Chem. 1996;42:732-737.

United States Food and Drug Administration (FDA, 2001). Guidance for Industry: Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070244.pdf. Accessed 20 February 2014.

2.7.2 で引用した文献

Abifadel M, Varret M, Rabès J-P, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nat Genet. 2003;34:154-156.

Awan Z, Seidah NG, MacFadyen JG, et al. Rosuvastatin, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 concentrations, and LDL cholesterol response: the JUPITER trial. Clin Chem. 2012;58:183-189.

Brown MS, Goldstein JL. Biomedicine. Lowering LDL—not only how low, but how long? Science. 2006;311:1721-1723.

Chen F, Maridakis V, O'Neill EA, et al. The effects of simvastatin treatment on plasma lipid-related biomarkers in men with dyslipidaemia. Biomarkers. 2011;16:321-333.

Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, et al. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. Nat Genet. 2005;37:161-165.

Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. N Engl J Med. 2006;354:1264-1272.

Dirks NL, Meibohm B. Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet. 2010;49:633-659.

Gibiansky L, Gibiansky E, Kakkar T, et al. Approximations of the target-mediated drug disposition model and identifiability of model parameters. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2008;35:573-591.

Gibiansky L, Sutjandra L, Doshi S, et al. Population pharmacokinetic analysis of denosumab in patients with bone metastases from solid tumours. Clin Pharmacokinet. 2012;51:247-260.

Hayashi N, Tsukamoto Y, Sallas WM, Lowe PJ. A mechanism-based binding model for the population pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab. Br J Clin Pharmacol. 2006;63:548-561.

Hooper AJ, Marais AD, Tanyanyiwa DM, Burnett JR. The C679X mutation in PCSK9 is present and lowers blood cholesterol in a Southern African population. Atherosclerosis. 2007:193:445-448.

Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism. Trends Biochem Sci. 2007:32:71-77.

Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. J Lipid Res. 2009;50:S172-S177.

Lalonde RL, Wagner JA. Drug development perspective on pharmacokinetic studies of new drugs in patients with renal impairment. Clin Pharmacol Ther. 2009;86:557-561.

Lambert G, Sjouke B, Choque B, Kastelein JJP, Hovingh GK. The PCSK9 decade. J Lipid Res. 2012;53:2514-2524.

Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. J Pharm Sci. 2004;93:2645-2668.

Mayne J, Dewpura T, Raymond A, et al. Plasma PCSK9 levels are significantly modified by statins and fibrates in humans. Lipids Health Dis. 2008;7:22.

Ng CM, Joshi A, Dedrick RL, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic-efficacy analysis of efalizumab in patients with moderate to severe psoriasis. Pharm Res. 2005:22:1088-1100.

Ng CM, Stefanich E, Anand BS, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of nondepleting anti CD4 monoclonal antibody (TRX1) in healthy human volunteers. Pharm Res. 2006:23:95-103.

Raal F, Panz V, Immelman A, Pilcher G. Elevated PCSK9 levels in untreated patients with heterozygous or homozygous familial hypercholesterolemia and the response to high-dose statin therapy. J Am Heart Assoc. 2013;2:e000028.

Sutjandra L, Rodriguez RD, Doshi S, et al. Population pharmacokinetic meta-analysis of denosumab in healthy subjects and postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis. Clin Pharmacokinet. 2011;50:793-807.

Thürmann PA, Sonnenburg C, Valentová K, Gregora E, Freischläger F, Lissner R. Pharmacokinetics of viral antibodies after administration of intravenous immunoglobulin in patients with chronic lymphocytic leukaemia or multiple myeloma. Eur J Clin Pharmacol. 2001:57:235-241.

Waldman, TA, Strober W. Metabolism of immunoglobulins. In: P Kallos P, Waksman BH, eds. Progress in Allergy, vol 13 , Basel, Switzerland: S Karger; 1969:1-110.

Zaid A, Roubtsova A, Essalmani R, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): Hepatocyte-specific low-density lipoprotein receptor degradation and critical role in mouse liver regeneration. Hepatology. 2008;48:646-654.

Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA, et al. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. Am J Hum Genet. 2006;79:514-523.

2.7.3 で引用した文献

Brito JP, Montori VM. Reinitiation of Statins After Statin-associated Musculoskeletal Symptoms: A Patient-Centered Approach. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2013;6(2):243-247.

Brown MS, Goldstein JL. Lowering LDL–not only how low, but how long? Science. 2006;311:1721-1723.

Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients–the PRIMO study. Cardiovasc Drugs Ther. 2005;19:403-414.

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376:1670-1681.

Cohen JD et al. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE) J Clin Lipidol. 2012;6:208-15.

Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem. 1972;18:499–502.

Grundy SM. Statin Discontinuation And Intolerance: The Challenge of Lifelong Therapy. Annals Int Med. 2013;158(7):562-563.

Hochberg Y. A sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance. Biometrika. 1988;75:800-802.

Miller, WG, Myers GL, Sakurabayashi I, et al. Seven direct methods for measuring HDL and LDL cholesterol compared with ultracentrifugation reference measurement procedures. Clin Chem. 2010;56(6): 977-986.

Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, et al. Effect of statins on skeletal muscle function STOMP Study. Circulation. 2013;127:96-103.

Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2015;385 (9965):341-350.

Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. BMJ. 1991;303:893-896.

Stein EA, Honarpour N, Wasserman SM, et al. Effect of the PCSK9 monoclonal antibody, AMG 145, in homozygous familial hypercholesterolemia. Circulation. 2013 Sep 6:[Epub ahead of print]. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004678.

Tomkin GH, Owens D. LDL as a Cause of Atherosclerosis. Open Atheroscl Thromb J. 2012;5:13-21.

Wiens BL. A fixed sequence Bonferroni procedure for testing multiple endpoints. Pharmaceut Statist. 2003;2:211-215.

Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, et al. Discontinuation of statins in routine care settings. A cohort study. Ann Intern Med. 2013;158:526-534.

補遺

Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB, Wilson PW. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women: the Framingham Study. JAMA 1988;260:3456-60.

Abifadel M, Rabès JP, Devillers M, et al. Mutations and polymorphisms in the proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) gene in cholesterol metabolism and disease. Hum Mutat. 2009;30:520–529.

Abifadel M, Varret M, Rabès J-P, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nat Genet. 2003;34:154-156.

Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A, Huang Y. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk: the PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. Atherosclerosis 1996;124(suppl 6):S11-S20.

Benn M, Nordestgaard BG, Jensen GB, Tybjaerg-Hansen A. Improving prediction of ischemic cardiovascular disease in the general population using apolipoprotein B: the Copenhagen City Heart Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007;27:661–670.

Besseling J, van Capelleveen J, Kastelein JJ, Hovingh GK. LDL cholesterol goals in high-risk patients: how low do we go and how do we get there? Drugs. 2013;73(4):293-301.

Boekholdt S, Arsenault B, Mora S, et al. Association of LDL Cholesterol, Non–HDL Cholesterol, and Apolipoprotein B Levels With Risk of Cardiovascular Events Among Patients Treated With Statins. JAMA. 2012;307(12):1302-1309.

Bruno G, Merletti F, Biggeri A, et al. Effect of age on the association of non-high-density-lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B with cardiovascular mortality in a Mediterranean population with type 2 diabetes: the Casale Monferrato study. Diabetologia. 2006; 49:937–944.

Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. J Am Coll Cardiol 2008; 51:1512–1524.

Castelli WP, Anderson K, Wilson PW, Levy D. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. Ann Epidemiol. 1992;2:23-28.

Chien KL, Hsu HC, Su TC, Chen MF, Lee YT, Hu FB. Apolipoprotein B and non-high density lipoprotein cholesterol and the risk of coronary heart disease in Chinese. J Lipid Res. 2007;48: 2499–2505.

Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. N Engl J Med. 2006;354:1264-1272.

Cooper A, O'Flynn N. Guideline development group. Risk assessment and lipid modification for primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of NICE guidance. BMJ. 2008;336:1246-1248.

Criqui MH, Golomb BA. Epidemiologic aspects of lipid abnormalities. Am J Med. 1998;105:48S-57S.

CTTC. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376:1670-1681.

D'Agostino RB, Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care: The Framingham Heart Study. Circulation. 2008;117:743-753.

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). JAMA. 1993;269:3015-3023.

Ference BA, Wonsuk Y, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease. J Am Coll Cardiol. 2012;60:2631-2639.

Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem. 1972;18:499–502.

Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, Jacobs DR Jr, Bangdiwala S, Tyroler HA. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. Circulation. 1989;79:8-15.

Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. Am J Cardiol. 1998;81:18B-25B.

Grundy SM, Wilhelmsen L, Rose G, Campbell RWF, Assmann G. Coronary heart disease in high-risk populations: lessons from Finland. Eur Heart J. 1990;11:462-471.

Havel RJ. Role of triglyceride-rich lipoproteins in progression of atherosclerosis. Circulation 1990;81:694-6.

Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. Br J Med. 2007;335:136.

Holme I, Aastveit AH, Jungner I, Walldius G. Relationships between lipoprotein components and risk of myocardial infarction: age, gender and short versus longer follow-up periods in the Apolipoprotein MOrtalityRISk study (AMORIS). J Intern Med. 2008;264:30–38.

Hong MK, Romm PA, Reagan K, Green CE, Rackley CE. Usefulness of the total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio in predicting angiographic coronary artery disease in women. Am J Cardiol.1991;68:1646-50.

Hooper AJ, Marais AD, Tanyanyiwa DM, Burnett JR. The C679X mutation in PCSK9 is present and lowers blood cholesterol in a Southern African population. Atherosclerosis. 2007:193:445-448.

Ingelsson E, Schaefer EJ, Contois JH, et al. Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women. JAMA. 2007;298:776–785.

Jiang R, Schulze MB, Li T, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB, Hu FB. Non-HDL cholesterol and apolipoprotein B predict cardiovascular disease events among men with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2004;27:1991–1997.

Kagan A, Harris BR, Winkelstein W Jr, et al. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii, and California: demographic, physical, dietary and biochemical characteristics. J Chron Dis. 1974;27:345-364.2007:193:445-448.

Kamstrup PR, Tybjærg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. JAMA. 2009;301:2331–2339.

Kastelein JJ, van der Steeg WA, Holme I, et al. Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment. Circulation. 2008;117:3002–9.

Keys A, Arvanis C, Blackburn H. Seven countries: a multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1980;381.

Keys A, Menotti A, Aravanis C, et al. The Seven Countries Study: 2,289 deaths in 15 years. Prev Med. 1984;13:141-154.

Kinosian B, Glick H, Preiss L, Puder KL. Cholesterol and coronary heart disease: predicting risks in men by changes in levels and ratios. J Investig Med. 1995;43:443-50.

Koschinsky ML, Marcovina SM. Structure-function relationships in apolipoprotein(a): insights into lipoprotein(a) assembly and pathogenicity. Curr Opin Lipidol. 2004;15:167–174.

Krauss RM, Siri PW. Metabolic abnormalities: triglyceride and lowdensity lipoprotein. Endocrinol Metab Clin North Am. 2004;33: 405–415.

Krauss RM. Atherogenicity of triglyceride-rich lipoproteins. Am J Cardiol. 1998;81:13B-7B.

Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? Br Med J. 1994a;308:367-372.

Law MR, Wald NJ, Wu T, Hackshaw A, Bailey A. Systematic underestimation of association between serum cholesterol concentration and ischaemic heart disease in observational studies: data from the BUPA study. Br Med J. 1994c;308:363-366.

Law MR. Lowering heart disease risk with cholesterol reduction: evidence from observational studies and clinical trials. Eur Heart J Suppl. 1999;(suppl S):S3-S8.

Liu J, Sempos C, Donahue R, Dorn J, Trevisan M, Grundy SM. Joint distribution of non-HDL and LDL cholesterol and coronary heart disease risk prediction among individuals with and without diabetes. Diabetes Care 2005;28(8):1916-1921.

Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. Lancet. 1999;353:89-92.

Lopez D. PCSK9: An enigmatic protease. Biochimica et Biophysica Acta. 2008;1781:184–191.

LRC Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I: Reduction in the incidence of coronary heart disease. JAMA. 1984a;251:351-364.

LRC Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II: The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. JAMA. 1984b;251:365-374.

McGill HC Jr. Introduction to the geographic pathology of atherosclerosis. Lab Invest. 1968;18:465-467.

McQueen MJ, Hawken S,Wang X, et al, INTERHEART study investigators. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. Lancet. 2008;372:224–233.

Miller M, Cannon CP, Murphy SA, et al. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after ccute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 Trial. J Am Coll Cardiol 2008;51:724–30.

Mora S, Otvos JD, Rifai N, Rosenson RS, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein particle profiles by nuclear magnetic resonance compared with standard lipids and apolipoproteins in predicting incident cardiovascular disease in women. Circulation. 2009;119:931–939.

Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al, European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor. Eur Heart J. 2010;31:2844–2853.

Parish S, Peto R, Palmer A, et al., International Studies of Infarct Survival Collaborators. The joint effects of apolipoprotein B, apolipoprotein A1, LDL cholesterol, and HDL cholesterol on risk: 3510 cases of acute myocardial infarction and 9805 controls. Eur Heart J. 2009;30:2137–2146.

Pekkanen J, Linn S, Heiss G, et al. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. N Engl J Med. 1990;322(24):1700-1707.

People's Republic of China-United States Cardiovascular and Cardiopulmonary Epidemiology Research Group. An epidemiological study of cardiovascular and cardiopulmonary disease risk factors in four populations in the People's Republic of China: baseline report from the P.R.C.-U.S.A. Collaborative Study. Circulation. 1992;85:1083-1096.

Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. Circulation. 2005;112: 3375–3383.

Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths. Lancet. 2007;370:1829–1839.

Reilly MP, Tall AR. HDL proteomics: pot of gold or Pandora's box? J Clin Invest. 2007;117:595–598.

Reiner Z, Catapano A, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur. Heart J. 2011;32:1769–1818.

Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. JAMA. 2005;294:326–333.

Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. J Am Coll Cardiol. 2005;46:1855-1862.

Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. J Am Coll Cardiol 2009;53:316–322.

Rosenson RS, Brewer HB Jr., Chapman MJ, et al. HDL measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events. Clin Chem. 2011;57:392–410.

Rossouw JE, Lewis B, Rifkind BM. The value of lowering cholesterol after myocardial infarction. N Engl J Med. 1990;323:1112-1119.

Rouy D, Grailhe P, Nigon F, Chapman J, Angles-Cano E. Lipoprotein(a) impairs generation of plasmin by fibrin-bound tissue-type plasminogen activator. In vitro studies in a plasma milieu. ArteriosclerThromb. 1991;11:629–638.

Rubenfire M, Coletti AT, Mosca L. Treatment strategies for management of serum lipids: lessons learned from lipid metabolism, recent clinical trials, and experience with the HMG CoA reductase inhibitors. Prog Cardiovasc Dis. 1998;41:95-116.

Shai I, Rimm EB, Hankinson SE, et al. Multivariate assessment of lipid parameters as predictors of coronary heart disease among postmenopausal women: potential implications for clinical guidelines. Circulation. 2004;110:2824–2830.

Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, de Graaf J, Furberg CD. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2011;4(3):337-45.

Stamler J, Wentworth D, Neaton JD, for the MRFIT Research Group. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356 222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). JAMA. 1986;256:2823-2828.

Talmud PJ, Hawe E, Miller GJ, Humphries ST. Nonfasting apolipoprotein B and triglyceride levels as a useful predictor of coronary heart disease risk in middle-aged UK men. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002;22:1918–1923.

Taskinen MR, Barter PJ, Ehnholm C, Sullivan DR, Mann K, Simes J, Best JD, Hamwood S, Keech AC on behalf of the FIELD Study Investigators. Ability of traditional lipid ratios and apolipoprotein ratios to predict cardiovascular risk in people with type 2 diabetes. Diabetologia 2010;53:1846–1855.

Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, et al. Biological, clinical, and population relevance of 95 loci for blood lipids. Nature. 2010;466(7307):707–713.

The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. JAMA. 2009;302(18):1993-2000.

Toor M, Katchalsky A, Agmon J, Allalouf D. Atherosclerosis and related factors in immigrants to Israel. Circulation. 1960;22:265-279.

Triglyceride and HDL Working Group of the Exome Sequencing Project, National Heart, Lung, and Blood Institute. Loss-of-Function Mutations in APOC3, Triglycerides, and Coronary Disease. N Engl J Med 2014;371:22-31.

Tziomalos K, Athyros VG, Wierzbicki AS, Mikhailidis DP. Lipoprotein a: where are we now? Curr Opin Cardiol. 2009;24:351–357.

Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP, Feinleib M, McNamara PM, Kannel WB. Prevalence of coronary heart disease in the Framingham Offspring Study: role of lipoprotein cholesterols. Am J Cardiol 1980;46:649-54.

Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation. 1998;97:1837-1847.

Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, Ray KK, Pfeffer MA, Braunwald E for the PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Can Low-Density Lipoprotein Be Too Low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: A PROVE IT-TIMI 22 Substudy. J Am Coll Cardiol. 2005;46:1411–1416.

Wong ND, Wilson PWF, Kannel WB. Serum cholesterol as a prognostic factor after myocardial infarction: the Framingham Study. Ann Intern Med. 1991;115:687-693.

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004;364(9438):937-52.

2.7.4 で引用した文献

Agnello V, Gyorgy A, Mutasim E, Knight GB, Zhang Q-X. Hepatitis C virus and other Flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor. Proc Natl Acad Sci. 1999; 96:12766-12771.

Albecka A, Belouzard S, Op de Beeck A, et al. Role of low-density lipoprotein receptor in the hepatitis C virus life cycle. Hepatology. 2012;55(4):998-1007.

Amarenco P,Bogousslavsky J, Callahan A, et al. Stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2006;355:549-559.

Aytemir K. Maarouf N. Gallagher M M, et al. Comparison of formulae for heart rate correction of QT interval in exercise electrocardiograms. Pacing Clin Electrophys. 1999; 22 (9):1397-1401.

Baass A, Dubuc G, Tremblay M, et al. Plasma PCSK9 is associated with age, sex, and multiple metabolic markers in a population based sample of children and adolescents. Clin Chem. 2009;55:1637-1645.

Banholzer ML, Buergin H, Wandel C, et al. Clinical trial considerations on male contraception and collection of pregnancy information from female partners. J Transl Med. 2012; 10:129.

Bartels A, O'Donoghue K. Cholesterol in pregnancy: a review of knowns and unknowns. Obstetric Med. 2011; 4:147–151.

Browning JD, Horton JD. Fasting reduces plasma proprotein convertase, subtilisin/kexin type 9 and cholesterol biosynthesis in humans. J Lipid Res. 2010;51:3359-3363.

Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high dosage statin therapy in hyperlipidemic patients–the PRIMO study. Cardiovasc Drugs Ther. 2005;19:403-414.

Cariou B, Langhi C, Le Bras M, et al. Plasma PCSK9 concentrations during an oral fat load and after short term high-fat, high-fat high-protein and high-fructose diets. Nutrition & Metabolism 2013;10:4.

Connor WE, Cerqueira MT, Connor RW, et al. The plasma lipids, liproproteins, and diet of the Tarahumara Indians of Mexico. Am J Clin Nutr. 1978; 31:1131-1142.

Dietschy JM, Turley SD, Spady DK. Role of liver in the maintenance of cholesterol and low density lipoprotein homeostasis in different animal species, including humans. 1993; J Lipid Res. 34:1637-1659.

Dietschy JM, Turley SD, Cholesterol metabolism in the brain. Curr Opin Lipidol. 2001;12:105-112.

Dietschy JM, Turley SD. Cholesterol metabolism in the central nervous system during early development and in the mature animal. J Lipids Res. 2004;45:1375-1397.

FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs 2012 http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm293101.htm.

Franc S, Dejager S, Bruckert E, Chauvenet M, Giral P, Turpin G. A comprehensive description of muscle symptoms associated with lipid-lowering drugs. Cardiovasc Drugs Ther. 2003;17(5–6):459–465.

Frank RT, Abody KS, Najbauer J. Strategies for enhancing antibody delivery to the brain. Biochim Biophys Acta. 2011; 1816:191-198.

Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. Hepatology. 2009; 49:1335-1374.

Goedeke L, Fernandez-Hernando C. MicroRNAs: a connection between cholesterol metabolism and neurodegeneration. Neurobiol Dis 2014: doi:10.1016/j.nbd.2014.05.034.

Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014;129(25 Suppl 2):S49-S73.

Goldstein J, Hobbs H, Brown, M. Familial hypercholesterolemia. In: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, eds. New York, NY: McGraw-Hill; 2001;2863–2913.

Gordon T, Kannel WB, Castelli WP, Dawber TR. Lipoproteins, cardiovascular disease, and death: The Framingham study. Arch Intern Med. 1981;141:1128-1131.

Hicks KA, Hung HM, Mahaffey KW, et al on behalf of the Standardized Data Collection for Cardiovascular Trials Initiative. Standardized Definitions for End Point Events in Cardiovascular Trials. CDISC Web site.http://www.cdisc.org/stuff/contentmgr/files/0/2356ae38ac190ab8ca4ae0b222392b37/misc/cdisc_november_16__2010.pdf. Published October 20, 2010. Accessed March 4, 2014.

Hicks KA, Hung HM, Mahaffey KW, et al; on behalf of the Standardized Data Collection for Cardiovascular Trials Initiative. Standardized Definitions for Cardiovascular and Stroke End Point Events in Clinical Trials and the Third Universal Definition of Myocardial Infarction. 2012

Hormanics GE, Smith TJ, Zhang SH, et al. Targeted modification of the apolipoprotein B gene results in hypobetalipoproteinemia and developmental abnormalities in mice. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1992; 90:2389-2393.

Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. J Lipid Res. 2009;50:S172-S177.

International Conference on Harmonization, Topic E3, Structure and Content of Clinical Study Reports, November 1995.

International Conference on Harmonization, Topic E14, Guidance for Industry on Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs, May 2005.

International Conference on Harmonisation, Topic M3(R2), Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals, June 2009.

Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. N Engl J Med. 1989; 320:904-910.

Jones AR, Shusta EV. Antibodies and the blood-brain barrier. In: Laragh HJ, Zhiqiang A eds. Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to Clinic. New York, NY: John Wiley & Sons, Inc; 2009;483-502.

Klemmt L, Scialli AR. The transport of chemical in semen. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2005; 74:119-131.

Labonté P, Begley S, Guevin C, et al. PCSK9 impeded hepatitis C virus infection in vitro and modulates liver CD81 expression. Hepatology. 2009; 50(1):17-24.

LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Treating to new targets: I. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med. 2005;352:1425-1435.

LaRosa JC, Pedersen TR, Somaratne R, Wasserman, SM. Safety and effect of very low levels of low-density lipoprotein cholesterol on cardiovascular events. Am J Cardiol. 2013;111:1221-1229.

Lakoski SG, Lagace TA, Cohen JC, et al. Genetic and metabolic determinants of plasma PCSK9 levels. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:2537-2543.

Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2006;145(4):247-254.

Mabuchi H, Nohara A, Noguchi T, et al for the Hokuriku FH Study Group. Molecular genetic epidemiology of homozygous familial hypercholesterolemia in the Hokuriku district of Japan. Atherosclerosis. 2011;214:404–407.

Matsuo S, Imai E, Horio M, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. Am J Kidney Dis. 2009;53:982-992.

McMurry MP, Connor WE, Goplerud CP. The effets of dietary cholesterol upon the hypercholesterolemia of pregnancy. Metabolism. 1981; 30(9):869-879.

Pasternak, RC, ACC/AHA/NHLBI, et al. Clinical advisory on the use and safety of statins. Circulation 2002;106:1024-1028.)

Pitas RE, Boyles JK, Lee SH, et al. Lipoproteins and their receptors in the central nervous system. Characterization of the lipoproteins in cerebrospinal fluid and identification of apolipoprotein B,E (LDL) receptors in the brain. J Biol Chem. 1987; 262:14352-14360.

Podulso JF, Curran GL, Berg CT. Macromolecular permeability across the blood-nerve and blood-brain barriers. Proc Natl Acad Sci USA. 1994;91:5705-5709.

Raux M, Finkielsztejn L, Salmon-Ceron D, Bouchez, H, et al. IgG subclass distributiin semun and various mucosal fluids of HIV type1-infected subjects. Aids Res Hum Retroviruses. 2000; 16:583-594.

Rumke P. The origin of immunoglobulins in semen. Clin Exp immunol. 1974; 17:287-297.

Shepherd J, Blauw GJ,Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. ACC current journal review Mar/Apr 2003.

Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. BMJ. 1991;303:893-896.

Syed GH, Tang H, Khan M, et al. Hepatitis C virus stimulates low-density lipoprotein receptor expression to facilitate viral propagation. J Virol. 2014;88:2519-2529.

The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. JAMA. 2009;302(18):1993-2000.

Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. JAMA. 2003;289:1681-1690.

Tornøe CW, Garnett CE, Wang Y, et al. Creation of a knowledge management system for QT analyses. J Clin Pharm. 2011;51:1035-1042.

Trigueuro D, Buciak JB, Yang J, Pardridge WM. Blood-brain barrier transport of cationized immunoglobulin G: enhanced delivery compared to native protein. Proc Natl Acad Sci USA. 1989; 86:4761-4765.

Vere C, Streba C, Streba L, Rogoveanu I. Lipid serum profile in patients with viral liver cirrhosis. Med Princ Pract. 2012;21:566-568.

Woollett LA. Maternal cholesterol in fetal development: transport of cholesterol from the maternal to the fetal circulation. Am J Clin Nutr. 2005;82:1155–1161.

Yu YJ, Watts RJ. Developing therapeutic antibodies for neurodegenerative disease. Neurotherapeutics. 2013;10:459-472.

Zlokovic BV. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. Neuron. 2008; 57:178-201.