2. 結果の要約

2.1 被験者の内訳

米国の1施設において、本試験に登録された合計48例が全4回の投与を完了し、試験を中止した被験者はいなかった。

2.2 人口統計学的データ

本試験に登録された被験者は男性が女性より多く（それぞれ58.3%及び41.7%）、多くの被験者が白人（58.3%）又は黒人（31.3%）であった。ベースライン時の平均年齢は38.4歳、年齢幅は19～55歳であった。全被験者が65歳未満であった。

2.3 有効性の結果

本試験では、有効性の解析は実施しなかった。

2.4 薬物動態の結果

本試験では、薬物動態の解析は実施しなかった。

2.5 薬力学の結果

本試験では、薬力学の解析は実施しなかった。

2.6 Visual Analog Scale スコア及びその他の安全性以外の結果

2.6.1 投与直後に評価した Visual Analog Scale スコア

投与直後かつ注射針を抜く前のVASスコア（スケール1～100 mm、疼痛なし～疼痛が最も強い）は、すべての投与法で0～89 mmであった（表2.7.6.5-1）。

表 2.7.6.5-1　Visual Analog Scale スコアの要約

	投与法 A (N = 48)	投与法 B (N = 48)	投与法 C (N = 48)	投与法 D (N = 48)
投与直後、注射針を抜く前*				
N	48	48	48	46
平均	12.38	19.13	11.85	6.83
SD	16.06	19.67	15.76	9.21
中央値	5.00	12.50	4.00	3.00
Q1, Q3	2.00, 18.50	3.50, 25.00	2.00, 18.00	1.00, 10.00
最小, 最大	0.0, 89.0	0.0, 66.0	0.0, 81.0	0.0, 49.0
投与開始から 1 時間後				
N	48	48	48	48
平均	1.60	2.65	3.13	2.17
SD	3.95	3.66	4.45	3.44
中央値	1.00	1.00	1.00	1.00
Q1, Q3	0.00, 1.00	0.00, 3.00	0.00, 4.00	0.00, 3.00
最小, 最大	0.0, 26.0	0.0, 15.0	0.0, 16.0	0.0, 19.0

最大 = 最大値、最小 = 最小値、 N = 被験者数、Q1 = 25 パーセンタイル、Q3 =75 パーセンタイル、SD = 標準偏差
A =5 秒以内に 1.2 mL を注入、B = 1 分以上かけて 3.5 mL を注入、C = 4 分以上かけて 3.5 mL を注入、D = 10 分以上かけて 3.5 mL を注入

* 注入中に漏洩した場合、スコアを除外した

[redacted]

投与直後の VAS スコアの統計解析結果では、疼痛が最も弱かったのは、VAS スコアの LS 平均値が 6.80 mm であった投与法 D（10 分間持続投与）であり、次いで投与法 C（4 分間持続投与、LS 平均値 11.85 mm）、投与法 A（5 秒以内に注射、LS 平均値 12.38 mm）及び投与法 B（1 分間持続投与、LS 平均値 19.13 mm）の順であった（表 2.7.6.5-2）。

表 2.7.6.5-2　評価時間別の投与法 A、B、C 及び D の VAS の LS 平均に関するペアワイズ比較（安全性解析対象集団）

VAS (ミリメータ) 投与法	時間 –投与直後 (Test) n	LSMean	時間- 1 時間後 (Reference) n	LSMean	平均差 (Test-Reference) LSMean (SE)	95% CI	p 値
A	48	12.38	48	1.60	10.77 (2.19)	(6.44,15.10)	<0.001
B	48	19.13	48	2.65	16.48 (2.19)	(12.15,20.81)	<0.001
C	48	11.85	48	3.12	8.73 (2.19)	(4.40,13.06)	<0.001
D	46	6.80	48	2.17	4.63 (2.22)	(0.26,9.01)	0.038

CI =信頼区間、LSMean = 最小二乗平均、 n = 被験者数、SE = 標準誤差、 VAS = 視覚的アナログ疼痛スケール

A = 5 秒以内に 1.2 mL を注入、 B = 1 分以上かけて 3.5 mL を注入、C = 4 分以上かけて 3.5 mL を注入、D = 10 分以上かけて 3.5 mL を注入

投与順、期間、時間及び投与*時間混合モデルを固定効果及び投与方法内の被験者及び被験者*時間相互作用を変量効果とした混合モデル

n=評価可能なデータを有する被験者数

LSMean：SAS PROC Mixed procedure からの最小二乗平均

[redacted]

投与直後の場合、投与法 B 及び D で投与法 A と比較して統計学的有意差が認められたが（それぞれ P ≤ 0.001 及び P = 0.004）、VAS スコアの LS 平均値の投与法間差が小さいため、この結果は臨床的に意義があると判断されなかった。投与法 B 及び C と投与法 D の比較、並びに投与法 B と投与法 C の比較についても同様の結果が認められた。

すべての投与法で、投与直後に評価したスコアと比較して投与 1 時間後では、VAS スコアが有意に低かった（表 2.7.6.5-2）。

2.6.2　安全性以外の副次評価項目

疼痛知覚について、1（疼痛が最も弱い）から 4（疼痛が最も強い）までのスコアで順位を付けた。投与法 A 及び D では、スコア 1 に順位付けた被験者の割合が最も多く、それぞれ 41.7%であった。全体では、疼痛が最も弱いと順位付けられたのは投与法 D であり、被験者の 75%が疼痛知覚スコアを 1 又は 2 とし、次いで投与法 A（56.3%がスコア 1 又は 2）、投与法 C（47.9%がスコア 1 又は 2）の順であった。投与法 B では疼痛が最も強く、スコア 1 又は 2 に順位付けたのは被験者の 20.9%のみであった。疼痛が最も弱いものから最も強いものまで順位を付けると、疼痛の平均順位は投与法 D（1.9）、投与法 A（2.3）、投与法 C（2.6）、投与法 B（3.1）の順であった。全体として、VAS スコア及び疼痛の平均順位を基にすると、被験者は投与法 B を疼痛が最も強いと評価した。しかし、投与法 B の VAS スコアの平均値は 20 mm 未満であり、許容範囲内であった。

投与開始1時間後では、VASスコアは0～26 mmの範囲であった。疼痛が最も弱かったのは投与法Aであり、次いで投与法D、投与法B、投与法Cの順であった。すべての投与法で、疼痛スコアのLS平均は、3.5 mm未満（LS平均値の範囲は1.60～3.13 mm）であった。投与開始1時間後のVASスコアの投与法間のペアワイズ比較では、各投与法間に有意差は認められなかった（P > 0.43）。

投与後に認められた腫脹を定量化するため、腫脹指数及び拡大比を用い、投与法B、C及びD（3.5 mL持続投与）のみについて測定した。全体として、高さ（腫脹）及び直径（拡大）は3種類の投与法間で同様であった。

2.7　安全性の結果

2.7.1　有害事象

2.7.1.1　有害事象の要約

有害事象の要約を表2.7.6.5-3に示す。

表2.7.6.5-3　有害事象の要約

	投与法				
	A (N = 48)	B (N = 48)	C (N = 48)	D (N = 48)	合計 (N = 48)
有害事象発現例 - n (%)	1 (2.1)	9 (18.8)	5 (10.4)	5 (10.4)	15 (31.3)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験中止となった有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
致死的な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験の手順／活動に関連	1 (2.1)	7 (14.6)	4 (8.3)	5 (10.4)	12 (25.0)

A = 5秒以内に1.2 mLを注入、B = 1分以上かけて3.5 mLを注入、C = 4分以上かけて3.5 mLを注入、D = 10分以上かけて3.5 mLを注入、N = 解析集団の被験者数

Source: Table 14-6.1

2.7.1.2　全有害事象

本試験に無作為に割り付けられ、evolocumabプラセボの投与を受けた合計48例のうち、有害事象は15例（31.3%）に認められた。重篤な有害事象、死に至った有害事象、evolocumabプラセボの投与又は試験の中止に至った有害事象は認められなかった。

治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象を表2.7.6.5-4に示す。

表 2.7.6.5-4　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	投与法 A (N = 48) n (%)	投与法 B (N = 48) n (%)	投与法 C (N = 48) n (%)	投与法 D (N = 48) n (%)	合計 (N = 48) n (%)
有害事象発現例	1 (2.1)	9 (18.8)	5 (10.4)	5 (10.4)	15 (31.3)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	4 (8.3)	4 (8.3)	3 (6.3)	8 (16.7)
紅斑	0 (0.0)	4 (8.3)	4 (8.3)	3 (6.3)	8 (16.7)
胃腸障害	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	1 (2.1)	3 (6.3)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	2 (4.2)
腹痛	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
神経系障害	0 (0.0)	2 (4.2)	1 (2.1)	0 (0.0)	3 (6.3)
頭痛	0 (0.0)	2 (4.2)	1 (2.1)	0 (0.0)	3 (6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	2 (4.2)
注射部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)
注射部位腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)

A = 5 秒以内に 1.2 mL を注入、B = 1 分以上かけて 3.5 mL を注入、 C = 4 分以上かけて 3.5 mL を注入、D = 10 分以上かけて 3.5 mL を注入、

N =解析集団の被験者数

MedDRA 14.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.5-4　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	投与法 A (N = 48) n (%)	投与法 B (N = 48) n (%)	投与法 C (N = 48) n (%)	投与法 D (N = 48) n (%)	合計 (N = 48) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）					
局所腫脹	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)
挫傷	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)
臨床検査	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
体温上昇	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
心拍数増加	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)

A = 5 秒以内に 1.2 mL を注入、B = 1 分以上かけて 3.5 mL を注入、 C = 4 分以上かけて 3.5 mL を注入、D = 10 分以上かけて 3.5 mL を注入、

N =解析集団の被験者数

MedDRA 14.1 版でコード化

[redacted]

2.7.1.3　主な有害事象

最も多く認められた有害事象は、紅斑（8 例、16.7%）、頭痛（3 例、6.3%）、腹部膨満及び挫傷（各 2 例、4.2%）であった。このほかに 1 例（2.1%）を超えて認められた有害事象はなかった。紅斑は投与法 B、C 及び D で同様に認められたが（それぞれ 8.3%、8.3%及び 6.3%）、投与法 A では認められなかった。

2.7.1.4　治験薬投与と関連のある有害事象

合計 12 例（25.0%）に治験薬投与と関連のある有害事象が認められた（表 2.7.6.5-5）。最も多く認められた治験薬投与と関連のある有害事象は、紅斑（8 例、16.7%）、腹部膨満及び挫傷（各 2 例、4.2%）であった。

表 2.7.6.5-5　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の治験薬投与と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	投与法 A (N = 48) n (%)	投与法 B (N = 48) n (%)	投与法 C (N = 48) n (%)	投与法 D (N = 48) n (%)	合計 (N = 48) n (%)
治験薬投与と関連のある有害事象発現例	1 (2.1)	7 (14.6)	4 (8.3)	5 (10.4)	12 (25.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	4 (8.3)	4 (8.3)	3 (6.3)	8 (16.7)
紅斑	0 (0.0)	4 (8.3)	4 (8.3)	3 (6.3)	8 (16.7)
胃腸障害	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	1 (2.1)	3 (6.3)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	2 (4.2)
腹痛	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	2 (4.2)
注射部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)
注射部位腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)
局所腫脹	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)

A = 5 秒以内に 1.2 mL を注入、B = 1 分以上かけて 3.5 mL を注入、 C = 4 分以上かけて 3.5 mL を注入、D = 10 分以上かけて 3.5 mL を注入、

N =解析集団の被験者数

MedDRA 14.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.5-5　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の治験薬投与と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	投与法 A (N = 48) n (%)	投与法 B (N = 48) n (%)	投与法 C (N = 48) n (%)	投与法 D (N = 48) n (%)	合計 (N = 48) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)
挫傷	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)

A = 5 秒以内に 1.2 mL を注入、B = 1 分以上かけて 3.5 mL を注入、 C = 4 分以上かけて 3.5 mL を注入、D = 10 分以上かけて 3.5 mL を注入、

N =解析集団の被験者数

MedDRA 14.1 版でコード化

[redacted]

2.7.1.5　有害事象による投与中止

有害事象による evolocumab プラセボの投与中止又は試験の中止は認められなかった。

2.7.1.6　死に至った有害事象

本試験において、死亡は認められなかった。

2.7.1.7　重篤な有害事象

本試験において、重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.2　臨床検査値の評価と心電図

該当事項なし。

2.7.3　抗 evolocumab 抗体産生の状況

該当事項なし。

3.　結論

すべての投与法で VAS スコアの平均値は低く、忍容性は良好であった。3 種類の持続投与法と 1 種類の注射法のうち、疼痛が最も強かったのは 3.5 mL を 1 分以上かけて持続 SC 投与した場合（投与法 B）であった。

4.　有害事象の叙述

本試験において、死亡、重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.6　20120101 試験

治験課題名：健康成人を対象に、粘性が異なる様々なプラセボ製剤を急速皮下投与したときの忍容性を評価する無作為化クロスオーバー試験

1.　試験デザイン及び計画の要約

1.1　治験責任医師

[redacted]医師

1.2　治験実施医療機関

[redacted]（米国[redacted]）

1.3　治験期間

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の組入れ日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終来院日）

1.4　開発のフェーズ

第 0 相

1.5　目的

1.5.1　主要目的

- 140 mg/mL 及び 120 mg/mL の evolocumab 製剤とそれぞれ同一組成の[redacted]%カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC）及び[redacted]% CMC からなるプラセボ製剤を、急速皮下（SC）投与したときの Visual Analog Scale（VAS）スコアを比較する。

1.5.2　副次目的

- プラセボ製剤の急速 SC 投与に関連した有害事象を評価する。
- 各投与製剤による疼痛について、被験者による順位付けを基に疼痛知覚を比較する。
- CMC からなるプラセボ製剤を急速 SC 投与したときの VAS スコアを、陽性対照（[redacted]）製剤と比較する。

1.6　治験方法

本試験は、無作為化、クロスオーバー、単一施設第 0 相試験であり、36 例の健康被験者について Williams デザインを用いた 6 種類の投与順のいずれかに、1：1：1：1：1：1 の割合で無作為に割り付けた。全被験者に、3 種類のプラセボ製剤を 5 秒かけて腹部に急速 SC 投与した。

すべての投与製剤において、経験と資格があり訓練を受けた職員が皮下に注射針を穿刺挿入した。投与部位は、臍を中心として腹部を4つの四半部とし、3つの四半部のみに投与した。各四半部に1回ずつ、被験者の右上（時期1）から時計回りに、左上（時期2）、左下（時期3）の順に投与した。腹部右下四半部には投与しなかった。

投与順	期間			被験者数
	1	2	3	
1	A	B	C	6
2	B	C	A	6
3	C	A	B	6
4	A	C	B	6
5	C	B	A	6
6	B	A	C	6

投与製剤A = 120 mg/mLのevolocumabと粘性が一致するCMC（[redacted]%）を含有するプラセボ緩衝液
投与製剤B = 140 mg/mLのevolocumabと粘性が一致するCMC（[redacted]%）を含有するプラセボ緩衝液1.0 mL
投与製剤C = [redacted]mM[redacted]、pH[redacted]、[redacted]%[redacted]1.0 mL（陽性対照）
期間1：右上腹部
期間2：左上腹部
期間3：左下腹部

各投与は約1時間の間隔で行った。被験者は、各投与直後（30秒以内）にVASを用いて注射部位疼痛の程度を評価した。3回目の投与直後（2分以内）に疼痛が最も弱いものから最も強いものまで順位付けを行った。有害事象についてもデータを収集した。

1.7　被験者数

予定された被験者数は36例であり、本試験に登録された症例は合計36例であった。

1.8　診断及び適格性の主な基準

本試験に組み入れ可能な被験者は、年齢19歳以上55歳以下の健康な男女とした。

1.9　被験薬、用量及び投与方法

1.9.1　被験薬

被験者は合計3回のSC投与（5秒で急速SC投与）を受けた。

- 投与製剤A = 120 mg/mLのevolocumab製剤と粘性が一致するCMC（[redacted]%）を含有するプラセボ緩衝液1.2 mL
- 投与製剤B = 140 mg/mLのevolocumab製剤と粘性が一致するCMC（[redacted]%）を含有するプラセボ緩衝液1.0 mL
- 投与製剤C = 被験者に不快感を与えることで知られているpH[redacted]の[redacted] mmol/L[redacted]、[redacted]%[redacted]1.0 mL（陽性対照）

1.9.2 対照薬

本試験において対照薬は使用しなかった。

1.10 投与期間

本試験では、スクリーニング期を 21 日間、投与期間を 2 日間とし、全試験期間を 23 日間とした。

1.11 治験の評価項目

1.11.1 主要評価項目

投与直後に評価した VAS スコア

1.11.2 副次評価項目

- SC 投与に関連した有害事象の発現率
- 被験者が順位付けにより評価した注射部位疼痛の知覚

1.12 統計手法

特定の人口統計学的データ、ベースライン特性及び安全性データの記述統計量を示した。また、VAS スコア、順位付け及び漏出を要約した。連続変数の要約統計量は、平均値、中央値、標準偏差（SD）及び範囲であり、カテゴリカル変数に関しては頻度及び割合とした。

治験中に発現した有害事象が認められた被験者の数及び割合を器官別大分類、基本語及び投与製剤別に集計した。

疼痛の VAS スコアは分散分析を用いて解析した。投与製剤、投与期及び投与順を独立変数とし、投与順内の被験者を変量効果とした。各投与製剤について、最小二乗（LS）平均を示した。投与直後に評価した VAS スコアは、3 種類の投与製剤間のペアワイズ比較とした。主解析は投与製剤 B と A の比較とし、副次解析は投与製剤 B と C 及び投与製剤 A と C の比較とした。対応する平均差の 95%信頼区間（CI）を示した。多重比較の補正は行わなかった。図による VAS スコアの要約（箱ひげ図など）を示した。

2. 結果の要約

2.1 被験者の内訳

米国の 1 施設において、本試験に登録された合計 36 例が全 3 回の投与を完了し、試験を中止した被験者はいなかった。

2.2　人口統計学的データ

本試験に登録された被験者は、19歳以上55歳以下の健康な男女であった。本試験の被験者は女性が男性より多く（それぞれ61.1%及び38.9%）、多くの被験者が白人（83.3%）であった。ベースライン時の平均年齢は28.8歳であった。

2.3　有効性の結果

本試験では、有効性の解析は実施しなかった。

2.4　薬物動態の結果

本試験では、薬物動態の解析は実施しなかった。

2.5　薬力学の結果

本試験では、薬力学の解析は実施しなかった。

2.6　Visual Analog Scale スコア及びその他の安全性以外の結果

2.6.1　投与直後に評価した Visual Analog Scale スコア

投与直後かつ注射針を抜く前のVASスコア（スケール0～100 mm、疼痛なし～疼痛が最も強い）は、全投与製剤で0～79 mmであった（表 2.7.6.6-1）。投与直後のVASスコアの統計解析結果では、投与製剤B（140 mg/mL evolocumab製剤と同一組成の[redacted]% CMCからなるプラセボ緩衝液1.0 mL）のVASスコアのLS平均は21.10 mmであり、投与製剤A（120 mg/mL evolocumab製剤と同一組成の[redacted]% CMCからなるプラセボ緩衝液1.2 mL）のLS平均は22.60 mmであった。投与製剤A及び投与製剤BのVASスコアのLS平均は、VASスコアのLS平均が35.92 mmであった陽性対照（投与製剤C）より低かった。

表 2.7.6.6-1　Visual Analog Scale スコアの要約（安全性解析対象集団）

	投与製剤 A (N = 36)	投与製剤 B (N = 36)	投与製剤 C (N = 36)
投与直後*			
n	30	31	30
平均	21.2	20.2	35.6
SD	20.2	18.5	22.7
中央値	12.5	17.0	39.0
Q1, Q3	5.0, 36.0	4.0, 32.0	18.0, 53.0
最小, 最大	0, 66	0, 66	0, 79

略号 最大 = 最大値、最小 = 最小値、 Q1 =25 パーセンタイル、Q3 =75 パーセンタイル、SD = 標準偏差

A = 120 mg/mL の evolocumab と粘性が一致する CMC（[redacted]%）を含有するプラセボ緩衝液

B = 140 mg/mL の evolocumab と粘性が一致する CMC（[redacted]%）を含有するプラセボ緩衝液 1.0 mL

C = [redacted] mM [redacted]、pH [redacted]、[redacted]% [redacted] 1.0 mL（陽性対照）

* 注入中に漏洩した場合、スコアを除外した

[redacted]

VAS スコアの投与製剤間比較を表 2.7.6.6-2 に示す。投与製剤 A の VAS スコアの LS 平均は投与製剤 B より高かったが、投与製剤 B と A の平均差（-1.50 mm、95% CI：-8.61, 5.61）について統計学的に有意差は認められなかった。さらに、投与製剤 A 及び B では、いずれも投与製剤 C と比較して、VAS スコアの LS 平均が統計学的に有意に（P < 0.001）低かった。

表 2.7.6.6-2　投与製剤 A、B、C 間の VAS の LS 平均に関するペアワイズ比較
（安全性解析対象集団）

VAS (ミリメータ) 投与法 (被験-対象)	LSMean (SE)	平均差 95% CI	p 値
B-A	-1.50 (3.55)	(-8.61,5.61)	0.67
B-C	-14.82 (3.54)	(-21.93,-7.72)	<0.001
A-C	-13.32 (3.56)	(-20.46,-6.18)	<0.001

略号　CI = 信頼区間、CMC =カルボキシメチルセルロースナトリウム、SE =標準誤差、VAS =視覚的アナログスケール

注入中に漏洩した場合、VAS スコアを除外した

投与順、期間、投与製剤を固定効果及び投与法内の被験者を変量効果とした混合モデル

LSMean：SAS PROC Mixed procedure からの最小二乗平均

A = 120 mg/mL の evolocumab と粘性が一致する CMC（[redacted]%）を含有するプラセボ緩衝液
B = 140 mg/mL の evolocumab と粘性が一致する CMC（[redacted]%）を含有するプラセボ緩衝液 1.0 mL

C = [redacted] mM [redacted]、pH [redacted]、[redacted]% [redacted] 1.0 mL（陽性対照）

[redacted]

2.6.2　安全性以外の副次評価項目

疼痛知覚について、この試験の副次評価項目として、1（疼痛が最も弱い）から3（疼痛が最も強い）までのスコアで順位を付けた。陽性対照（投与製剤C）について3（疼痛が最も強い）と順位付けた被験者の割合（63.9%、23/36例）は、投与製剤B（19.4%、7/36例）又は投与製剤A（16.7%、6/36例）と比較して予想どおり高かった（表2.7.6.6-3）。順位付けの結果は疼痛スコア（表2.7.6.6-4）と一致し、疼痛が最も弱いものから最も強いものまで順位を付けると、疼痛スコアの平均値は投与製剤B（1.7）、投与製剤A（1.8）、投与製剤C（2.6）の順であった。

表2.7.6.6-3　疼痛順位の頻度（安全性解析対象集団）

疼痛スコア順	投与製剤A (N = 36) n (%)	投与製剤B (N = 36) n (%)	投与製剤C (N = 36) n (%)
スコア1 (最も弱い)	14 (38.9)	19 (52.8)	3 (8.3)
スコア2	16 (44.4)	10 (27.8)	10 (27.8)
スコア3 (最も強い)	6 (16.7)	7 (19.4)	23 (63.9)

A = 120 mg/mL の evolocumab と粘性が一致する CMC（[redacted]%）を含有するプラセボ緩衝液
B = 140 mg/mL の evolocumab と粘性が一致する CMC（[redacted]%）を含有するプラセボ緩衝液 1.0 mL
C = [redacted] mM [redacted]、pH[redacted]、[redacted]% [redacted] 1.0 mL（陽性対照）

[redacted]

表2.7.6.6-4　疼痛順位の要約（安全性解析対象集団）

疼痛スコア (1=疼痛が最も弱い、3= 疼痛が最も強い)	投与製剤A (N = 36)	投与製剤B (N = 36)	投与製剤C (N = 36)
N	36	36	36
平均	1.8	1.7	2.6
SD	0.7	0.8	0.7
中央値	2.0	1.0	3.0
Q1, Q3	1.0, 2.0	1.0, 2.0	2.0, 3.0
最小, 最大	1, 3	1, 3	1, 3

略号　最大＝最大値、最小＝最小値、Q1＝25パーセンタイル、Q3＝75パーセンタイル、SD＝標準偏差
A = 120 mg/mL の evolocumab と粘性が一致する CMC（[redacted]%）を含有するプラセボ緩衝液
B = 140 mg/mL の evolocumab と粘性が一致する CMC（[redacted]%）を含有するプラセボ緩衝液 1.0 mL
C = [redacted] mM [redacted]、pH[redacted]、[redacted]% [redacted] 1.0 mL（陽性対照）

[redacted]

2.7 安全性の結果

2.7.1 有害事象

2.7.1.1 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.6-5 に示す。

表 2.7.6.6-5 有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	投与製剤 A (N = 36)	投与製剤 B (N = 36)	投与製剤 C (N = 36)	合計 (N = 36)
有害事象発現例- n (%)	2 (5.6)	1 (2.8)	0 (0.0)	3 (8.3)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験中止となった有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
致死的な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験の手順／活動に関連	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.6)
治験薬と関連のある有害事象発現例- n (%)	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.6)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験中止となった有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
致死的な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験の手順／活動に関連	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.6)

A = 120 mg/mL の evolocumab と粘性が一致する CMC（[redacted]%）を含有するプラセボ緩衝液
B = 140 mg/mL の evolocumab と粘性が一致する CMC（[redacted]%）を含有するプラセボ緩衝液 1.0 mL
C = [redacted] mM [redacted]、pH [redacted]、[redacted]% [redacted] 1.0 mL（陽性対照）
N = 被験者数

Source: Modified from Table 11-6.1

2.7.1.2 全有害事象

本試験に無作為に割り付けられ、3 回の投与（2 種類の evolocumab プラセボ製剤及び陽性対照）を受けた合計 36 例のうち、有害事象は 3 例（8.3%）5 件に認められた。5 件の有害事象の中で、重篤な有害事象、死に至った有害事象、あるいは evolocumab プラセボの投与又は試験の中止に至った有害事象は認められなかった。2 例（5.6%）に各 2 件の注射部位の有害事象（左上四半部の腫脹及び変色、右上四半部の腫脹及び紅斑）が認められた。これらの有害事象は evolocumab プラセボ（投与製剤 A）の投与後 48 時間内に発現し、軽度と報告され、処置を必要としなかった。

治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象を表 2.7.6.6-6 に示す。

表 2.7.6.6-6　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	投与製剤 A (N = 36) n (%)	投与製剤 B (N = 36) n (%)	投与製剤 C (N = 36) n (%)	合計 (N = 36) n (%)
有害事象発現例	2 (5.6)	1 (2.8)	0 (0.0)	3 (8.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.6)
紅斑	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
皮膚変色	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
胃腸障害	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
腹部膨満	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
局所腫脹	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.8)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.8)

Page 1 of 1

A = 120 mg/mL の evolocumab と粘性が一致する CMC（[redacted]%）を含有するプラセボ緩衝液、B = 140 mg/mL の evolocumab と粘性が一致する CMC（[redacted]%）を含有するプラセボ緩衝液 1.0 mL、C = [redacted] mM [redacted]、pH [redacted]、[redacted]% [redacted] 1.0 mL（陽性対照）

N = 解析集団の被験者数

MedDRA 15.0 版でコード化

[redacted]

2.7.1.3　主な有害事象

1例（2.8%）を超える有害事象は認められなかった。

2.7.1.4　治験薬投与と関連のある有害事象

治験担当医師により治験薬投与と関連があると判断された有害事象が2例4件認められた（表2.7.6.6-7）。これらの有害事象は、紅斑、皮膚変色、腹部膨満及び局所腫脹であった。

2.7.1.5　皮下投与に関連した有害事象

治験担当医師によりSC投与と関連があると判断された有害事象の発現率は、本試験の副次評価項目である。2例（5.6%）に各2件に注射部位の有害事象（左上四半部の腫脹及び変色、右上四半部の腫脹及び紅斑）が認められた。これらの有害事象はevolocumabプラセボ（投与製剤A）の投与後48時間未満に発現し、軽度と報告され、処置を必要としなかった。

表 2.7.6.6-7　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の治験薬投与と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	投与製剤 A (N = 36) n (%)	投与製剤 B (N = 36) n (%)	投与製剤 C (N = 36) n (%)	合計 (N = 36) n (%)
治験薬投与と関連のある有害事象発現例	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.6)
皮膚および皮下組織障害	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.6)
紅斑	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
皮膚変色	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
胃腸障害	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
腹部膨満	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
局所腫脹	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)

Page 1 of 1

A = 120 mg/mL の evolocumab と粘性が一致する CMC（[redacted]%）を含有するプラセボ緩衝液、 B = 140 mg/mL の evolocumab と粘性が一致する CMC（[redacted]%）を含有するプラセボ緩衝液 1.0 mL 、C = [redacted] mM [redacted]、pH [redacted]、[redacted]% [redacted] 1.0 mL（陽性対照）

N = 被験者数

MedDRA 15.0 版でコード化

[redacted]

2.7.1.6　有害事象による投与中止

有害事象による evolocumab プラセボの投与中止又は試験の中止は認められなかった。

2.7.1.7　死に至った有害事象

本試験において死亡は認められなかった。

2.7.1.8　重篤な有害事象

本試験において重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.2　臨床検査値の評価と心電図

臨床的に重要な臨床検査値の異常変動を示す兆候は認められなかった。

2.7.3　抗 evolocumab 抗体産生の状況

該当事項なし。

3.　結論

VAS 及び疼痛スコアの結果より評価した結果、evolocumab 製剤と同一組成の CMC からなるプラセボ製剤は、いずれも疼痛の観点から忍容性は良好であり、また良好な安全性プロファイルを示した。全体として、いずれのプラセボ製剤も疼痛知覚は陽性対照より有意に低かった。

4.　有害事象の叙述

本試験において、死亡、重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.7　20120341 試験

治験課題名：肝機能障害患者及び健康被験者を対象に evolocumab の薬物動態を評価する非盲検並行群間試験

1.　試験デザイン及び計画の要約

1.1　治験責任医師

[redacted]医師、その他米国の 2 施設の医師

1.2　治験実施医療機関

[redacted]、[redacted]

1.3　治験期間

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の組入れ日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終来院日）

1.4　開発のフェーズ

第 I 相

1.5　目的

1.5.1　主要目的

- 軽度及び中等度の肝機能障害患者における evolocumab の薬物動態を健康被験者と比較する。

1.5.2　副次目的

- 軽度及び中等度の肝機能障害患者と健康被験者を対象に、evolocumab を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- 軽度及び中等度の肝機能障害患者と健康被験者を対象に、evolocumab 投与後の低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）の変化を評価する。
- 軽度及び中等度の肝機能障害患者及び健康被験者を対象に evolocumab 投与後のプロ蛋白転換酵素サブチリシン/ケキシン 9 型（PCSK9）の変化を評価する。

1.6　治験方法

肝機能障害患者及び健康被験者を対象に evolocumab の薬物動態を評価する非盲検並行群間試験である本試験では、被験者を肝機能障害の程度に応じて 3 群のいずれか（1 群 8 例）に割り付け、各群について evolocumab 140 mg の単回皮下（SC）投与（1 mL）を行った。

- 第 1 群：Child-Pugh 分類 A（軽度の肝機能障害）
- 第 2 群：Child-Pugh 分類 B（中等度の肝機能障害）
- 第 3 群：健康（肝機能障害なし）

各被験者について、薬物動態、安全性、忍容性及び薬力学の評価を Day 57 まで行った。本試験の評価スケジュールを表 2.7.6.7-1 に示す。

表 2.7.6.7-1　評価スケジュール（全被験者）

Informed Consent to be signed prior to any study activities

Activity	Screening	Check in															
Study Day	-28 to -2	-1	1			2	3	4	6	8	11	15	22	29	43	50	57 (EOS)
Time (in hours)[1]			Pre	0	4	24	48										
General Assessments																	
Informed Consent	X																
Medical History	X																
In House Residency[2]		←	―	―	→	←	―	→									
Body Weight	X																X
Height	X																
Physical Examination	X	X															X
Vital Signs (BP, HR, RR, TEMP)	X		X														X
12-lead ECG	X	X															X
Adverse Event Recording	X	←	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	→
Concomitant Medications	X	←	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	→
Study Drug Administration				X													
Laboratory Assessments																	
Clinical Chemistry[3]	X	X	X											X			X
Clinical Hematology	X	X	X											X			X
Urinalysis	X	X															
Breathalyzer Alcohol Test	X	X															X
Urine Drug Screen	X	X															X
Serum Pregnancy for all women	X																X
Serum FSH Test (female only)[4]	X																
HIV, Hep C Ab, HBsAg	X																
AMG 145 serum PK Collection			X[5]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PCSK9 serum levels	X		X[5]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Complete Lipid Profile	X		X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Anti-AMG 145 Antibodies			X											X			X

1: Time in hours relative to first dose on day 1
2: Optional in-house residency from day 2 through day 4
3: Thyroid stimulating hormone assessments will be performed at screening only.
4: Follicle stimulating hormone test for women who are at least 1 year post menopausal
5: Day 1 pre-dose AMG 145 serum PK and PCSK-9 sample will be collected approximately 5 minutes prior to dosing

EOS =試験終了、BP =血圧、HR = 心拍数、 RR = 呼吸数、ECG = 心電図、 HIV = ヒト免疫不全ウイルス、Hep C Ab = C 型肝炎抗体及び B 型肝炎表面抗原、 PK = 薬物動態、PCSK9 = プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型

1.7　被験者数

予定された被験者数は24例（各投与群8例）であった。

1.8　診断及び適格性の主な基準

本試験に組み入れ可能な被験者は、年齢18歳以上55歳以下で健康な男女もしくはChild-Pugh分類A又はBの肝機能障害を有する男女とした。更にスクリーニング時に算出したLDL-C値が70 mg/dL以上190 mg/dL以下である者とした。

1.9　被験薬、用量及び投与方法

1.9.1　被験薬

evolocumabはAmgen社が製造及び梱包を行い、無菌の防腐剤を含有しない溶液として、固定用量のevolocumabのSC投与用として単回使用、使い捨て、手持ち式、機械式（バネ式）ペン型プレフィルドオートインジェクター（AI/Pen）で供給された。

AI/Penの内容物は、[redacted] mmol/L [redacted]、[redacted] mmol/L [redacted]、[redacted]%（w/v）[redacted]にevolocumab 140 mg/mLを含有するpH[redacted]の溶液であり、1.0 mLが投与可能な液量が充填されていた。evolocumabは、冷蔵、遮光下でラベル中の保存条件及び有効期間（必要な場合）の情報に従い保存した。

1.9.2　対照薬

該当なし

1.10　投与期間

evolocumab単回投与前28日間のスクリーニング期と57日間の評価期間を設定し、全治験期間を85日間とした。

1.11　治験の評価項目

1.11.1　主要評価項目

evolocumabの薬物動態パラメータ（最高血中濃度［C_{max}］及び投与後0時間から定量可能な最終時点までの血清中濃度-時間曲線下面積［AUC_{last}］）

1.11.2 副次評価項目

- 有害事象発現率
- バイタルサイン、心電図（ECG）、臨床検査
- 抗 evolocumab 抗体の有無
- LDL-C に対するベースラインから Day 57 までの効果曲線下面積（$AUEC_{day1-57}$）
- PCSK9 の血清中濃度

1.12 統計手法

特定の人口統計学的データ、安全性データ、薬物動態データ及び薬力学データについて記述統計を行った。連続変数の要約統計量は、平均値、中央値、標準偏差及び範囲などであり、カテゴリカル変数に関しては、頻度及び割合を示した。

バイタルサイン、心電図及び臨床検査のデータを一覧表に示した。治験中に発現した有害事象が認められた被験者の数及び割合を器官別大分類及び基本語ごとに集計した。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止又は治験実施計画書にて規定されたほかの治療の中止に至った有害事象も一覧表にまとめた。

薬物動態パラメータ（AUC_{last} 及び C_{max}）を、混合効果モデルを用いた分散分析を用いて解析した。また、Jonckheere-Terpstra 検定を用い、肝疾患の重症度が AUC_{last} 又は C_{max} に及ぼす影響を評価した。

更に、反復測定共分散分析モデルを用い、統時的な LDL-C 及び PCSK9 について解析した。また、混合効果モデルを用いた分散分析を用い、LDL-C $AUEC_{day1-57}$ について解析した。

2. 結果の要約

2.1 被験者の内訳

合計 24 例（健康群、軽度肝機能障害群及び中等度肝機能障害群の各群 8 例）の被験者が evolocumab 140 mg の単回投与を受けた（表 2.7.6.7-2）。全被験者を対象に薬物動態、安全性、忍容性及び薬力学を解析した。24 例全例が試験を完了した。

表 2.7.6.7-2　被験者の内訳及び投与中止理由（全被験者）

	evolocumab 140 mg			
	健康 (N = 8) n (%)	軽度 (N = 8) n (%)	中等度 (N = 8) n (%)	合計 (N = 24) n (%)
治験薬の状況				
治験薬の投与を全く受けなかった被験者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与を受けた被験者数	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	24 (100.0)
治験薬の投与を完了した被験者数	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	24 (100.0)
治験薬の投与を中止した被験者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
試験完了の状況				
試験完了	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	24 (100.0)
試験中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

軽度及び中等度肝機能障害は Child Pugh 分類のそれぞれ A 及び B で定義した。
N=解析集団の被験者数
スクリーニングした被験者数 36 例
最初の被験者の組入れ日 [redacted]年[redacted]月[redacted]日　最後の被験者の最終来院日 [redacted]年[redacted]月[redacted]日

[redacted]

2.2 人口統計学的データ

試験対象集団の構成は16.7%が女性、83.3%が男性であり、平均年齢（SD）は48.7（5.0）歳であった。白人（75%）が集団の大部分を占めていた。治験薬の投与を受けた全被験者のベースライン時の人口統計学的データを表2.7.6.7-3に示す。

表 2.7.6.7-3 ベースライン時の人口統計学的データ（安全性解析対象集団）

	evolocumab 140 mg			
	健康 (N = 8)	軽度 (N = 8)	中等度 (N = 8)	合計 (N = 24)
性別- n (%)				
男性	7 (87.5)	6 (75.0)	7 (87.5)	20 (83.3)
女性	1 (12.5)	2 (25.0)	1 (12.5)	4 (16.7)
人種 - n (%)				
アメリカンインディアン又は アラスカ先住民	0	0	0	0
アジア人	0	0	0	0
黒人 又はアフリカンアメリカン	3 (37.5)	2 (25.0)	1 (12.5)	6 (25.0)
ハワイ先住民又はその他太平洋諸島住民	0	0	0	0
白人	5 (62.5)	6 (75.0)	7 (87.5)	18 (75.0)
その他	0	0	0	0
地域 - n (%)				
北米	8	8	8	24
その他	0	0	0	0
年齢 (歳)				
n	8	8	8	24
平均	45.9	50.5	49.8	48.7
SD	5.1	4.4	4.9	5.0
中央値	47.0	51.5	50.0	48.5
Q1, Q3	41.0, 50.0	48.0, 54.0	46.0, 54.5	46.0, 52.5
最小, 最大	39, 52	42, 55	42, 55	39, 55

最小, 最大= 最小値,最大値、N = 解析集団の被験者数、 Q1, Q3 =25 パーセンタイル, 75 パーセンタイル、SD = 標準偏差

[redacted]

軽度肝機能障害群の8例は分類Aの肝機能障害（Child-Pughスコアが5又は6）、中等度肝機能障害群の8例は分類Bの肝機能障害（Child-Pughスコアが7、8又は9）であった（表2.7.6.7-4）。中等度肝機能障害群においてスコアが高くなる原因として多かったのは、腹水（88%）、血清アルブミン低値（50%）及び脳症（63%）であった。

表 2.7.6.7-4　肝機能障害被験者の Child-Pugh 分類（Day -1）

	evolocumab 140 mg		
	軽度肝機能障害 (N = 8)	中等度肝機能障害 (N = 8)	合計 (N = 16)
Child-Pugh 分類			
n	8	8	16
平均	5.13	7.50	6.31
SD	0.35	0.76	1.35
中央値	5.00	7.00	6.50
Q1, Q3	5.00, 5.00	7.00, 8.00	5.00, 7.00
最小, 最大	5.0, 6.0	7.0, 9.0	5.0, 9.0
Child-Pugh 分類			
スコア 5-6 (分類 A)	8 (100.0)	0 (0.0)	8 (50.0)
スコア 7-9 (分類 B)	0 (0.0)	8 (100.0)	8 (50.0)
腹水			
スコア 1 (なし)	8 (100.0)	1 (12.5)	9 (56.3)
スコア 2 (わずか)	0 (0.0)	5 (62.5)	5 (31.3)
スコア 3 (中等度)	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (12.5)
血清ビリルビン			
スコア 1 (<2 mg/dL)	8 (100.0)	6 (75.0)	14 (87.5)
スコア 2 (2 ～ 3 mg/dL)	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (12.5)
スコア 3 (>3 mg/dL)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血清アルブミン			
スコア 1 (>3.5 g/dL)	8 (100.0)	4 (50.0)	12 (75.0)
スコア 2 (2.8 ～ 3.5 g/dL)	0 (0.0)	4 (50.0)	4 (25.0)
スコア 3 (<2.8 mg/dL)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
INR			
スコア 1 (<1.7)	8 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)
スコア 2 (1.7～ 2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
スコア 3 (>2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳症			
スコア 1 (なし)	7 (87.5)	3 (37.5)	10 (62.5)
スコア 2 (グレード 1～ 2)	1 (12.5)	5 (62.5)	6 (37.5)
スコア 3 (グレード 3～ 4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

INR = 国際標準化比、最小, 最大= 最小値,最大値、Q1, Q3 =25 パーセンタイル, 75 パーセンタイル、SD = 標準偏差

[redacted]

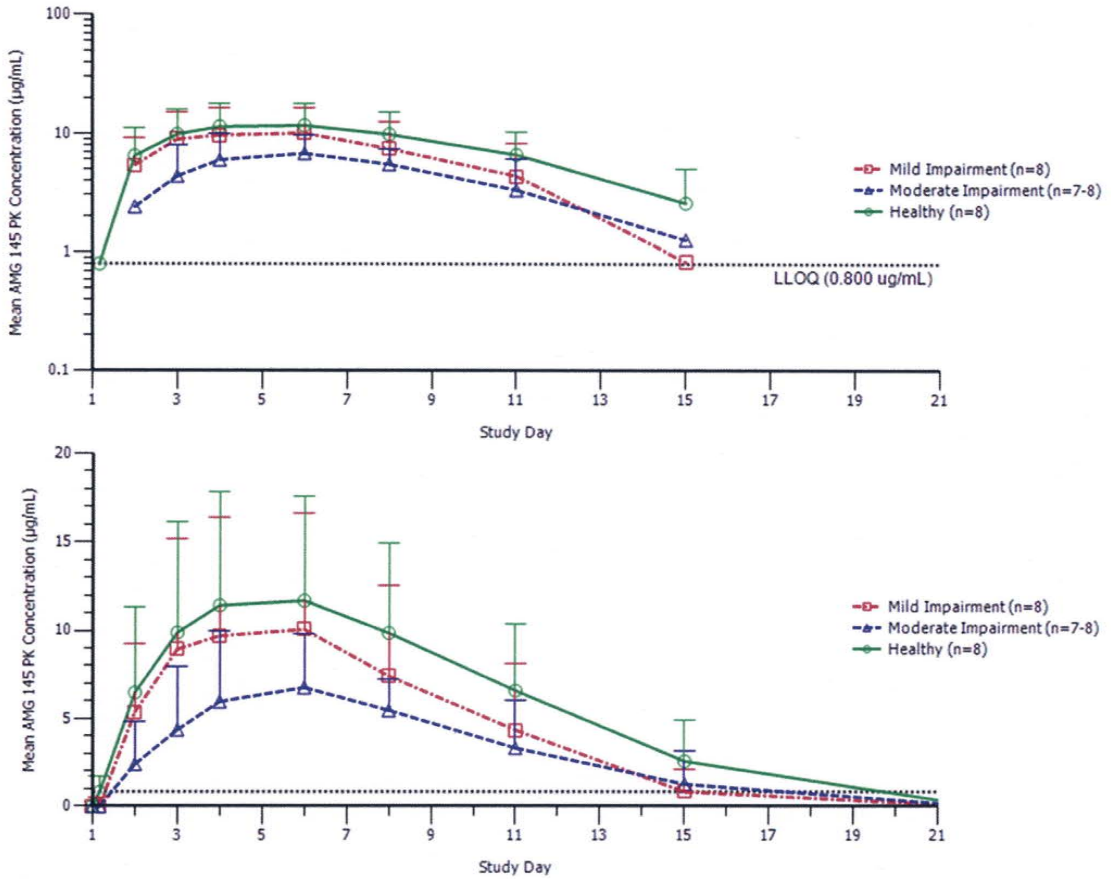
2.3 有効性の結果

本試験では有効性の評価項目を定めていない。

2.4 薬物動態の結果

被験者24例から計335件の検体を採取し、evolocumabの血清中薬物動態濃度を分析した。分析前の薬物動態データ除外は行わなかった。

evolocumabの平均（SD）薬物動態プロファイルを図2.7.6.7-1に示す。evolocumab 140 mgの単回SC投与後、AUC_{last}及びC_{max}によって評価した曝露量は、肝機能障害の重症度が高くなるにつれて減少した（表2.7.6.7-5）。最高血中濃度到達時間（t_{max}）は、肝機能障害（軽度又は中等度）群及び健康群のいずれにおいても4.5日又は5.0日であった。健康群と比較して、AUC_{last}の最小二乗幾何平均は軽度肝機能障害群では39%、中等度肝機能障害群では47%低く（P = 0.090）、C_{max}の最小二乗平均は軽度肝機能障害群では22%、中等度肝機能障害群では34%低かった（P = 0.18）（表2.7.6.7-6）。



上部 線形－対数、下部 線形－線形
点線は定量下限 (LLOQ; 0.800 µg/mL)を示す。LLOQ 未満の平均値は 0 に変換した。
[redacted]

図 2.7.6.7-1　肝機能障害患者又は健康被験者に evolocumab 140 mg を単回 SC 投与したときの平均（+標準偏差）血清中 evolocumab 濃度-時間推移曲線（薬物動態解析対象集団）

表 2.7.6.7-5　肝機能障害患者又は健康被験者に evolocumab 140 mg を単回 SC 投与したときの evolocumab 薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

パラメータ	記述統計	軽度 (N = 8)	中等度 (N = 8)	健康 (N = 8)
t_{max} (day)	中央値	5.0	4.5	5.0
	(最小 – 最大)	(1.0 – 5.0)	(3.0 – 10)	(3.0 – 7.0)
C_{max} (µg/mL)	平均 ± SD	10.6 ± 6.48	7.72 ± 2.80	12.5 ± 6.34
	(最小 – 最大)	(2.36 – 22.3)	(4.46 – 11.6)	(4.18 – 22.5)
AUC_{last} (day*µg/mL)	平均 ± SD	81.5 ± 62.3	59.1 ± 32.5	116 ± 71.3
	(最小 – 最大)	(14.8 – 190)	(29.4 – 113)	(36.8 – 231)

t_{max} = 最高血中濃度到達時間、 C_{max} =最高血中濃度、AUC_{last} = 投与後 0 時間から定量可能な最終時点までの血清中濃度-時間曲線下面積

2 つの有意な値に四捨五入した t_{max} 以外は、報告された 3 つの有意な数値の値

[redacted]

表 2.7.6.7-6　肝機能障害患者及び健康被験者における evolocumab の薬物動態パラメータの最小二乗幾何平均（薬物動態解析対象集団）

		evolocumab 140 mg			
パラメータ（単位）	統計	軽度 (検定 1) (N = 8)	中等度 (検定 2) (N = 8)	変更 (対照) (N = 8)	ヨンキー・テラプストラ検定 p 値
AUC_{last} (day*µg/mL)	N	8	8	8	0.090
	LS Mean[a]	58.8	51.5	96.8	
	比率 (被験/対照)[b]	60.8	53.2	NA	
	比率の 90% CI [b]	(32.1, 115.3)	(28.1, 100.9)	NA	
C_{max} (µg/mL)	N	8	8	8	0.18
	LS Mean[a]	8.6	7.3	11.0	
	比率 (被験/対照)[b]	78.5	66.0	NA	
	比率の 90% CI of Ratio[b]	(47.8, 129.1)	(40.1, 108.4)	NA	

[a] LS Mean = SAS PROC Mixed procedure からの最小二乗幾何平均は自然対数スケールをオリジナスケールに変換したものを基にした。

[b] 健康被験者の割合として肝機能障害患者集団を示すため、比率及び信頼区間を 100 で乗じた。

ヨンキー・テラプストラ検定からの P 値は対数スケールで実施した。

[redacted]

2.5　薬力学の結果

2.5.1　LDL-C

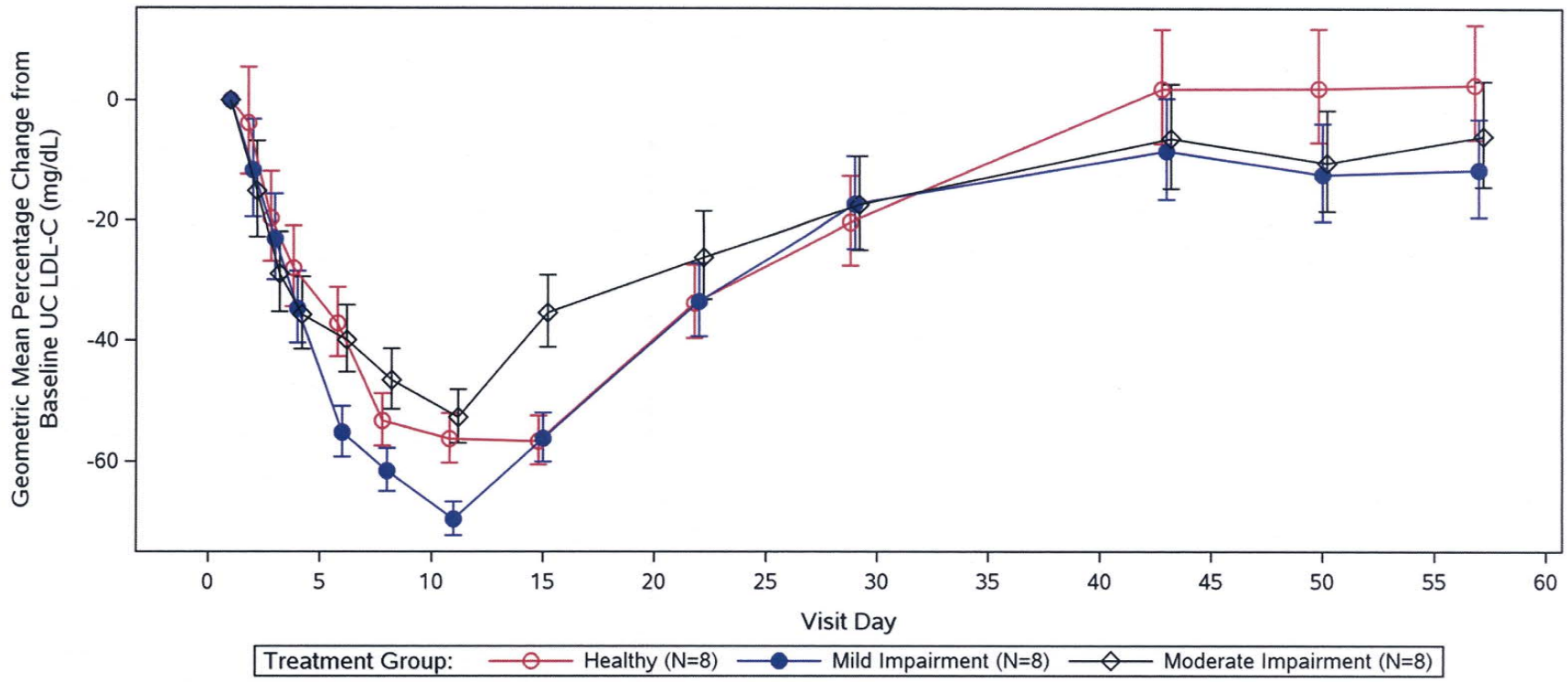
ベースライン時の LDL-C 濃度の最小二乗幾何平均は、健康群（104 mg/dL）、軽度肝機能障害群（105 mg/dL）及び中等度肝機能障害群（106 mg/dL）で同程度であった（P = 0.12）。LDL-C $AUEC_{day1\text{-}57}$ を肝機能障害群と健康群で比較したところ、統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.6.7-7）。各群において、Day11 に LDL-C 濃度の最低値が認められ、ベースラインからの最大平均変化率は 50%超であった。各肝機能障害群における LDL-C の経時的な平均変化率を図 2.7.6.7-2 に示す（mg/dL）。

表 2.7.6.7-7　UC LDL-C（mg/dL）$AUEC_{day1-57}$ の比較

統計	evolocumab 140 mg 軽度 (N = 8)	 中等度 (N = 8)	 健康 (N = 8)	 傾向 [c]
ベースライン共変量を含むモデル [a]				
n	8	8	8	0.56
LS 幾何平均	4320.2	4687.2	4683.7	
95% CI と健康被験者に対する比率	0.92 (0.82, 1.04)	1.00 (0.88, 1.14)		
p-値 [b]	0.18	0.99		
ベースライン共変量を含まないモデル [a]				
n	8	8	8	0.56
LS 幾何平均	4491.6	4017.5	5256.0	
95% CI と健康被験者に対する比率	0.85 (0.60, 1.21)	0.76 (0.54, 1.08)		
p-値 [b]	0.36	0.12		

[a] UC LDL-C 値は対数変換したベースライン値を参照したベースライン共変量
[b] p 値は障害の各レベルに対する健康被験者に関連している
[c] 対数スケールに対するヨンキー・テラプストラ検定により実施した傾向性検定からの p-値

[redacted]

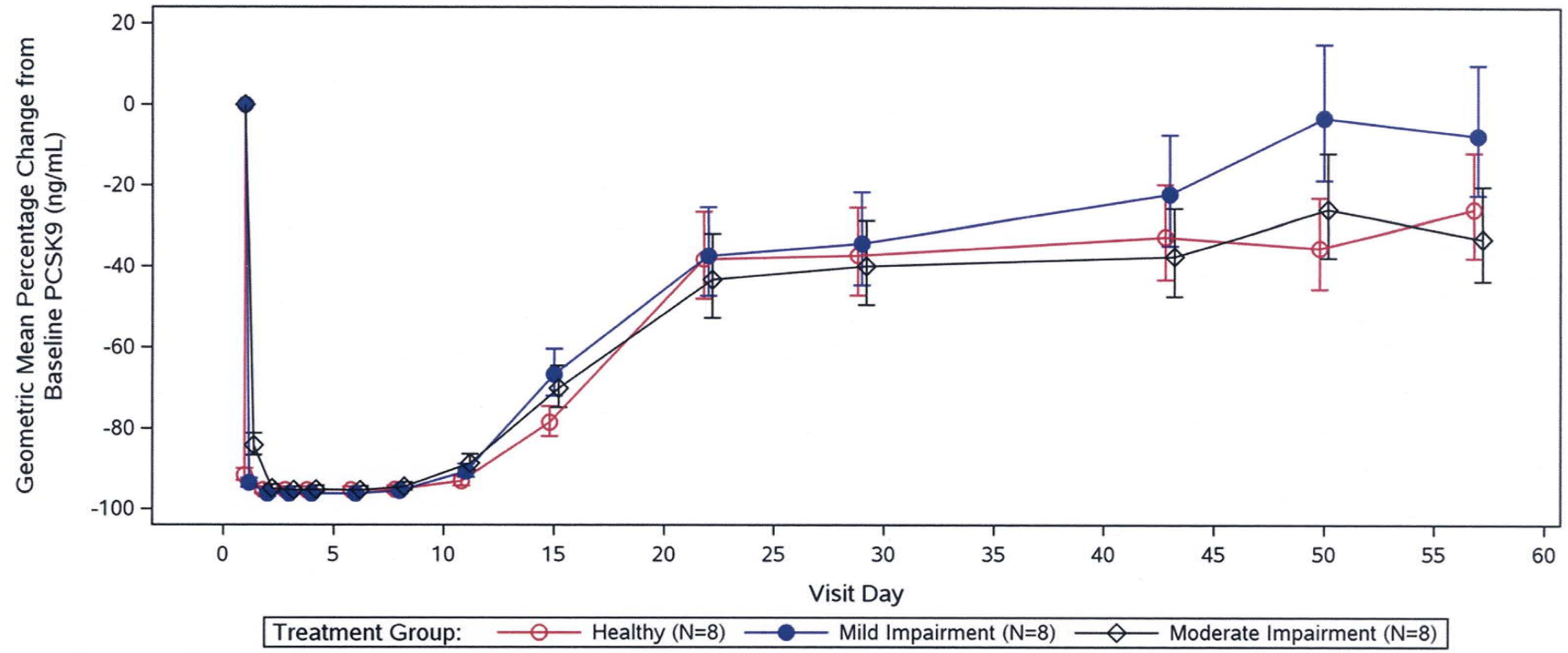


[redacted]

図 2.7.6.7-2　UC LDL-C（mg/dL）のベースラインからの経時的な幾何平均変化率（±標準誤差）（安全性解析対象集団）

2.5.2 PCSK9

ベースライン時の PCSK9 濃度の最小二乗幾何平均は、健康群（343 ng/mL）、軽度肝機能障害群（339 ng/mL）及び中等度肝機能障害群（343 ng/mL）で同程度であった（P = 0.43）。evolocumab 140 mg の単回 SC 投与後、平均 PCSK9 濃度は急速に低下し、PCSK9 の濃度-時間推移曲線は、健康群、軽度肝機能障害群及び中等度肝機能障害群で同様であった。PCSK9 の各来院時のベースライン時からの平均変化率を図 2.7.6.7-3 に示す。



Values on the x-axis have been shifted slightly for ease of reading.
Geometric mean percentage change is generated by (modeled based ratio to baseline - 1)*100
BQL of PCSK9 is set at low limit level of 15 ng/mL.

[redacted]

図 2.7.6.7-3　PCSK9 のベースライン時からの経時的な幾何平均変化率（±標準誤差）（安全性解析対象集団）

2.6　安全性の結果

2.6.1　有害事象

2.6.1.1　有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.7-8 に示す。

表 2.7.6.7-8　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	evolocumab 140 mg			
	健康 (N = 8)	軽度 (N = 8)	中等度 (N = 8)	合計 (N = 24)
有害事象発現例- n (%)	1 (12.5)	4 (50.0)	2 (25.0)	7 (29.2)
Grade ≥ 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade ≥ 2	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (25.0)	4 (16.7)
Grade ≥ 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade ≥ 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (4.2)
治験薬の投与中止となった有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
試験中止となった有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
致死的な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬と関連のある有害事象発現例- n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade ≥ 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade ≥ 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade ≥ 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止となった有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
試験中止となった有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
致死的な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N=解析対象集団の被験者数

[redacted]

2.6.1.2　全有害事象

治験中に発現した有害事象は、健康群の 1 例（13%）、軽度肝機能障害群の 4 例（50%）、中等度肝機能障害群の 2 例（25%）に認められ、重篤な有害事象は 1 例（4%）に認められた。そのうち治験担当医師により evolocumab 投与と関連があると判断された有害事象は認められなかった。

治験中に発現した各有害事象の発現率を器官別大分類及び基本語別に表 2.7.6.7-9 に示す。

表 2.7.6.7-9　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	evolocumab 140 mg 健康 (N = 8) n (%)	 軽度 (N = 8) n (%)	 中等度 (N = 8) n (%)	 合計 (N = 24) n (%)
有害事象発現例	1 (12.5)	4 (50.0)	2 (25.0)	7 (29.2)
胃腸障害	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (25.0)	4 (16.7)
下痢	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (8.3)
腹水	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.2)
痔核	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
嘔吐	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (4.2)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (8.3)
耳下腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.2)
膿疱性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.2)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.2)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.2)
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.2)

N=解析対象集団の被験者数
MedDRA 16.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.7-9　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	evolocumab 140 mg 健康 (N = 8) n (%)	 軽度 (N = 8) n (%)	 中等度 (N = 8) n (%)	 合計 (N = 24) n (%)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.2)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.2)
神経系障害	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (4.2)
頭痛	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (4.2)
精神障害	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (4.2)
うつ病	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (4.2)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (4.2)
乳房腫瘤	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (4.2)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (4.2)
そう痒性皮疹	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (4.2)

N=解析対象集団の被験者数
MedDRA 16.0 版でコード化

[redacted]

2.6.1.3　主な有害事象

2例以上に認められた有害事象は下痢のみであった（2例、8%）。

2.6.1.4　治験薬投与と関連のある有害事象

本試験において治験薬投与と関連のある有害事象は認められなかった。

2.6.1.5　有害事象による投与中止

有害事象による投与中止例は認められなかった。

2.6.1.6　死に至った有害事象

本試験において死亡例は認められなかった。

2.6.1.7　重篤な有害事象

重篤な有害事象としてうつ病が1例（4%）に認められたが、治験担当医師により治験薬投与と関連なしと判断され、被験者は治験を継続した。

スクリーニング期に発現した重篤な有害事象として、末梢性ニューロパチーが 1 例に認められた。被験者は有害事象発現後入院し、evolocumab投与を受けずに治験参加を中止したため、この有害事象は、治験中に発現した重篤な有害事象として扱わなかった。

2.6.2　臨床検査値の評価と心電図

evolocumabによる臨床的に重要な臨床検査値異常変動は認められなかった。また、クレアチンホスホキナーゼが基準値上限（ULN）の5倍超又はベースライン後のアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）がULNの3倍超を示した被験者はいなかった。中等度肝機能障害を有する被験者3例は、1回のベースライン後評価においてアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）がULNの3倍超を示した。軽度肝機能障害を有する被験者1例は、2回のベースライン後評価においてASTがULNの3倍超を示した。バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、呼吸数、体温）又は心電図の結果において臨床的に重要な異常変動は認められなかった。

2.6.3　抗 evolocumab 抗体産生の状況

抗evolocumab抗体が陽性となった被験者は認められなかった。

3.　結論

本試験は、evolocumabを140 mg SC投与したときの薬物動態プロファイルを、軽度及び中等度肝機能障害を有する被験者と健康被験者で比較することを目的にデザインされた。副次目的は、これ

らの被験者を対象に evolocumab の安全性、忍容性、免疫原性及び薬物動態（LDL-C 及び PCSK9）プロファイルを評価することであった。

肝機能障害（軽度及び中等度）を有する被験者及び健康被験者（肝機能障害なし）のいずれにおいても、140 mg 単回 SC 投与後の evolocumab の t_{max} 中央値は 4.5 日間又は 5.0 日間であった。C_{max} 及び AUC_{last} によって評価した非結合型 evolocumab の平均曝露量において、肝機能障害を有する被験者は、健康被験者と比較し低い値を示した。しかしながら、薬物動態のこのような変化は、PCSK9 低下及び LDL-C 低下の程度及び経時変化に影響を及ぼす傾向は認められなかった。これらの薬力学パラメータの変化のタイミング及び程度は、ほかの evolocumab を投与した試験と一致していた。

抗 evolocumab 抗体が陽性を示した被験者又は治験薬投与と関連のある有害事象を発現した被験者は認められなかった。安全性及び忍容性プロファイルは、先行する evolocumab を投与した試験の結果と一致しており、新たなリスクは特定されなかった。

以上の結果から、軽度又は中等度の肝機能障害患者に対して、肝機能障害のない患者と同用量の evolocumab を投与することについて妥当性について確認された。

4. 有害事象の叙述

4.1 死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の症例一覧

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.7-10 に示す。

表 2.7.6.7-10 死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の要約

番号	被験者 ID	理由			MedDRA 基本語
		死亡	その他の重篤な有害事象	投与中止に至った有害事象	
1	[redacted]		X		末梢性ニューロパチー
2	[redacted]		X		うつ病

MedDRA = ICH 国際医薬用語集

4.2 重篤な有害事象の叙述

重篤な有害事象の叙述は、下記に示す。

List of Safety Narratives - Main Page

Study Drug : AMG 145 Study Drug Administered : No

Case Number	Study ID	Patient ID	Center ID	Related Case	Death Case	Death Date	Dose	Patient Route of Administration	Frequency	Last Dose
[redacted]	20120341	[redacted]	[redacted]	No	No	---	UNK	Unknown	---	---

SAE Reported Term	SAE Preferred Term (SAE Lower Level Term)	Onset Date (Time to Onset)
Compression neuropathy, right upper extremity	Neuropathy peripheral (Neuropathy)	08-APR-[redacted] ( )

Case Narrative : This 55 year old white male subject was participating in an open-label, parallel-group study evaluating the pharmacokinetics of AMG 145 in hepatic-impaired and healthy subjects and developed numbness of right arm and compression neuropathy, right upper extremity.

The subjects medical history included hypercholesterolemia, liver cirrhosis, chronic hepatitis C, liver carcinoma, status post chemotherapy (in remission for several years), hypertension, chronic back pain, spinal stenosis in the lumbar spine, left lumbar radiculopathy, chronic lower extremity pain and rib fractures. The subject did not have history of cerebrovascular accident or seizures, clotting disorders or bleeding disorders, no history of suicidal ideation, anxiety or depression. The subjects family history included cancer and diabetes.

Previous treatment for the condition under study was not provided. Concomitant medications included Xifaxan (rifaximin), Aldactone (spironolactone), nystatin, Norvasc (amlodipine besilate), Neurontin (gabapentin), morphine, lisinopril, lactulose, doxepin, doxazosin, Dexilant (dexlansoprazole), Claritin (gliclazide) and Catapres (clonidine).

During the screening for the study, on 07/Apr/same year*, the subject experienced stomach discomfort and a mild frontal headache after dinner and vomited once. He went to bed and woke up with numbness of the right upper extremity and weakness. The subject thought he was having a heart attack or stroke and he went to the emergency room where he presented with chest pain and right upper extremity weakness. The subjects chest pain started while the subject sleeping. The subject's chest pain was nonexertional and not relieved by rest or nitroglycerin. The subject could not hand grip and had poor muscle strength. No numbness or tingling.

On the same day, 08/Apr/same year*, the subject was admitted to the hospital to rule out acute coronary syndrome with atypical chest pain. The investigator reported that a possible peripheral neuropathy was suspected. Upon admission, computerized tomography of brain showed no acute intracranial pathology. No acute intracranial process was noted. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain was performed and was negative. Cerebrovascular accident was ruled out. The subject did not have visual changes, dizziness or photosensitivity. The pain was maximal at 5/10 with a pressure-like sensation which resolved spontaneously. It was not related to exertion. The investigator reported wrist and finger drop on the right side but with sensory deficit beyond the radial nerve distribution to suspect compression neuropathy. Neurology consultation was performed. The subject denied any prior history of heart disease. The subject did not have nuclear stress test history.

The subject did not have fever, chills or malaise, no rhinorrhea, hearing loss or vision loss. Cardiovascular examination showed that subject had no palpitations. The subject did not have shortness of breath or cough. Gastrointestinal examination revealed no abdominal pain, no nausea or vomiting. Laboratory data disclosed white blood cell count of 4.16, hemoglobin of 12.4, hematocrit of 36.9, platelet count of 97, sodium of 139, potassium of 3.8,

chloride of 104, bicarbonate of 27, blood urea nitrogen of 14, creatinine of 1.00 and troponin less than 0.04. Electrocardiogram was performed and showed normal sinus rhythm with no ST-T wave changes. Chest X-ray showed no new or acute process from prior study. Old rib fractures were noted. Physical examination showed regular rate and rhythm.

During neurologic examination, the subject followed simple commands and answered questions adequately. The subjects attention, knowledge and memory were adequate. Speech was clear. Pupils were equal and reactive. Extraocular movements were full. Visual fields were full to confrontation. Motor examination revealed good strength in both lower extremities and the left upper extremity. In the right upper extremity he had weakness in the wrist dorsiflexion, fingers extension and flexion. Sensory examination revealed decreased light touch sensation in the entire right upper extremity from elbow down involving all of the fingers. Deep tendon reflexes were symmetrical. Tone was normal in the lower extremity. Coordination was good on the left. Gait steady. Musculoskeletal review showed no weakness or atrophy.

On 09/Apr/same year*, transthoracic echocardiogram was performed and showed normal left ventricular cavity size. Normal left ventricular systolic function with left ventricular ejection fraction of 60% -65 %. There were mild mitral and tricuspid valve regurgitations. There was mild pulmonary hypertension with PA systolic pressure of 39 was negative Norma cardiac structure and function, per cardiology with echocardiogram. Nuclear stress test was negative. No further work up was planned for cardiology.

Further diagnostic tests included Carotid Duplex ultrasound which was performed due to atrial right arm numbness and transient ischemic attack. It showed that subject had minimal arthrosclerotic plaque in the distal right common carotid artery and right carotid bulb. Bilateral internal carotid arteries were widely patent. Study did not show any evidence of occlusive arthrosclerotic carotid artery disease bilaterally. Carotid Duplex ultrasound was negative.

Computerized tomography of lungs was negative. MRI and magnetic resonance angiography (MRA) of brain was negative. Additionally, regadenoson stress electrocardiogram was done. The subjects baseline heart rate was 81 beats/min, baseline blood pressure was elevated at 170/102 mmHg. EKG at baseline showed normal sinus rhythm with normal axis. No significant ST or T wave changes were noted. The subject was given regadenoson at 0.4 mg/5 cc injection. The subject denied any chest pain with regadenoson injection; however, he reported some mild shortness of breath and nausea which resolved during recovery. The blood pressure during stress injection was essentially unchanged at 166/88 mmHg. The heart rate increased slightly to 118 beats/minute. EKG during regadenoson stress injection was essentially unchanged except for increased heart rate. No significant ischemic changes were noted. In conclusion, the procedure was non-diagnostic. Myocardial perfusion imaging results was pending at the time of this report.

During hospitalization, the subject experienced right hip pain and hip X-ray was performed. It showed some degenerative changes of both hips. Subcutaneous heparin was administered for deep venous thrombosis prophylaxis. The investigator reported that all work up procedures were negative.

Treatment medications included statin and Aspirin (acetylsalicylic acid). The events numbness of right arm and compression neuropathy, right upper extremity were reported as not resolved and the subject remained hospitalized at the time of this report. The investigator reported that follow-up visit was planned for physical therapy of right arm neuropathy. A consulting physician at the hospital stated, if stroke workup was negative, the subject can have a nerve conduction study and EMG done as an outpatient and potentially a MRI of the cervical spine.

The investigator reported that there was no reasonable possibility that the events numbness of right arm and compression neuropathy, right upper extremity were related to either investigational product or the autoinjector or to any study procedure or study activity.

ADDITIONAL INFORMATION RECEIVED ON 16/APR/same year*: The outcome of the events numbness of right arm and compression neuropathy, right upper extremity remained as not resolved and the subject was discharged from the hospital on 10/Apr/same year* for outpatient rehabilitation. Upon discharge, the subject was advised to resume normal activity as tolerated, there were no bathing restrictions however, driving restrictions were made. It was also recommended to avoid second hand smoke and all tobacco products.

ADDITIONAL INFORMATION RECEIVED ON 10/JUN/same year*: The event of compression neuropathy, right upper extremity was reported to have resolved on 07/Jun/same year*.

ADDITIONAL INFORMATION RECEIVED ON 10/JUN/same year*: The event term was updated to compression neuropathy, right upper extremity from numbness of right arm and compression neuropathy, right upper extremity. The subjects right arm numbness was improving after regular physical therapy. The subject was able to feel in his right arm and able to write with his hand. The investigator confirmed that numbness was a symptom of the final diagnosis which was a compression neuropathy of the right upper extremity. The outcome of the event was updated to resolving from resolved.

The investigator reported that there was no reasonable possibility that the events compression neuropathy, right upper extremity was related to either investigational product or the autoinjector or to any study procedure or study activity.

ADDITIONAL INFORMATION RECEIVED ON 21/OCT/same year*: The final outcome of the event was confirmed as resolved on 07/Jun/same year*.

Study Drug : AMG 145 Study Drug Administered : Yes

Case Number	Study ID	Patient ID	Center ID	Related Case	Death Case	Death Date	Dose	Patient Route of Administration	Frequency	Last Dose
[redacted]	20120341	[redacted]	[redacted]	No	No	---	140 mg, UNK	Subcutaneous	---	---

SAE Reported Term	SAE Preferred Term (SAE Lower Level Term)	Onset Date (Time to Onset)
Increased depression	Depression (Depression aggravated)	02-MAY-[redacted] ( )

Case Narrative : Initial Receipt Date = 12-SEP-same year*

This 55 year old Caucasian male subject was participating in an open-label, parallel-group study evaluating the pharmacokinetics of AMG 145 in hepatic-impaired and healthy subjects and developed increased depression.

The subjects medical history included hypercholesterolemia, cirrhosis, and depression since forty-six years ago*. Previous treatment for the condition under study and

concomitant medications were not provided.

The subject received the first dose of the investigational product on unspecified date. On 02/May/same year*, the subject went to his psychiatrist and requested voluntary admission. The subject suffered a family loss and was very upset. He did not feel he could deal with it on his own. The subject reported no hallucination, but admitted suicidal thoughts. The subject admitted had had these thoughts since childhood, there was no plan, no attempts. There was no treatment, the subject was only observed and followed by psychiatrist. The event increased depression was reported to have resolved on 05/May/same year* and the subject was discharged from hospital on the same date. Action taken with investigational product was not provided.

The investigator reported that there was not a reasonable possibility that the event increased depression was related to either investigational product or to the device.

CORRECTION DATED 20/SEP/same year*: Version created to add and to determine causality for the "Prefilled autoinjector/Pen

ADDITIONAL INFORMATION RECEIVED ON 18/OCT/same year*: Additional medical history included diabetes mellitus type II, dyspepsia, and nicotine addiction. Concomitant medications reported included Janumet (metformin hydrochloride, sitagliptin phosphate monohydrate), ASA (acetylsalicylic acid), famotidine, and nicotine patch. The investigator reported that there was no previous treatment for the condition under study. The subject received the first dose of the investigational product on 29/Mar/same year*. The subjects last dose of blinded investigational product prior to the event was on 29/Mar/same year*. No concomitant medications were considered as co-suspect.