2.5.4　有効性の概括評価

本項では、国内で実施した2試験の有効性の結果を、国内での申請を裏付ける海外での臨床試験の結果と合わせて要約する。

evolocumabの有効性を裏付ける臨床試験の概要を、2.7.3.1.1.1項、2.7.3.1.1.2項、及び2.7.3.1.1.3項に示す。各試験における有効性は、LDL-C及びその他の主要な脂質パラメータ（総コレステロール、ApoB、non-HDL-C、総コレステロール／HDL-C比、ApoB/ApoA1比、VLDL-C、トリグリセリド、Lp（a）、HDL-C及びApoA1）の変化に基づいて評価した。本項では、臨床試験がどのように申請する適応症での治療対象と一致しているか、有効性集団の特徴、評価項目がどのように定義・決定されたか、対照薬の選択及び使用、有効性試験にて使用した主要な統計的評価、評価の頑健性や慢性的使用のための維持療法を支持する長期データなどの有効性の評価結果について記載する。

2.5.4.1　申請する適応症に関する臨床開発プログラムの概要

2.5.4.1.1　HC（HeFHを含む）の日本人集団を対象とした試験

国際共同試験16試験において、HC（HeFHを含む）被験者のLDL-Cを低下させるためにevolocumabを食事療法に追加した際の、短期的及び長期的な有効性が裏付けられている（表2.7.3-1）。

主要な試験2試験（20110231試験及び20120122試験）の結果は、日本人集団とグローバル集団でevolocumabの治療効果が一致することを示しており、本申請資料においてHC（HeFHを含む）の適応症を裏付けている。これらの試験は日本人のみを対象としてスタチン療法との併用下で実施され、両試験において対照薬にはプラセボが採用された。日本で一般的に使用されているスタチンの種類及び用量での日本人集団におけるevolocumabの有効性を評価するため、第II相試験である20110231試験のevolocumab投与期間中、基礎療法として被験者に安定した用量のスタチンを投与した。

第III相試験である20120122試験では、日本で一般的に使用されているスタチンのひとつとの併用下でevolocumabの有効性を評価するため、被験者を2つの用量のアトルバスタチン投与群のいずれかに無作為に割り付けた。JASの脂質異常症ガイドラインで推奨するLDL-C治療目標は、そのほかの地域におけるガイドラインほど積極的ではない（Teramoto et al., 2013）。そのため20120122試験では、スタチン低用量群及び高用量群として、それぞれアトルバスタチン5 mg及び20 mgを選択した。これらの用量は、evolocumabの国際共同試験で採用されたアトルバスタチンの低用量群及び高用量群（10～80 mg）よりも低い。

HeFHの日本人被験者におけるevolocumabの有効性を評価するため、両試験ではHeFHの事前診断によって被験者を層別化し、無作為化した。

国際共同試験ではあるが、それぞれ1年間の非盲検比較対照期間（対照であるSoC群との比較）を含むOLE第II相試験である20110110試験及び第III相試験である20120138試験では、HC（HeFHを含む）の日本人被験者におけるevolocumabの長期的な安全性及び有効性の追加データが得られた。20120138試験における日本人被験者のLDL-C値は[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフでアップデートされており、48週までの有効性の結果は2.7.3.3.4.2項に示した。

2.5.4.1.2 PHMDのグローバル集団における試験

スタチン投与又はほかの脂質低下療法（エゼチミブなど）下でスタチン併用投与を受けているPHMD被験者、スタチン忍容性不良被験者、及びスタチンが臨床的に適切ではない被験者（フィブラート、シクロスポリン、ある種のCYP3A4阻害薬、すなわちHIV又はC型肝炎ウイルス［HCV］プロテアーゼ阻害薬、クラリスロマイシン及びイトラコナゾールなどを投与中の被験者、スタチン過敏症被験者等）を対象として、evolocumabは長期的に使用されることを目的としている。添付文書案の適応症を支持するため、第II相試験6試験（20101155、20090158、20090159、20101154、20110110及び20110231試験）及び第III相試験9試験（20110115、20110117、20110116、20110114、20110109、20120138及び20110271試験並びに自宅投与試験2試験［20120348及び20120356試験］）を8週間から2年以上の期間にわたって実施した。これら第II相及び第III相試験の概要を表2.7.3-2及び表2.7.3-3に示す。

臨床開発と申請する適応症との整合性については以下に述べる。

2.5.4.1.2.1 併用療法（スタチンとの併用又はスタチン及びその他の脂質低下療法との併用）としてevolocumabの継続使用を裏付ける試験

第II相試験である20090158試験及び第III相試験である20110117試験では、Simon Broome基準（Scientific Steering Committee, 1991）によりHeFHと診断された496例の被験者を対象としてエゼチミブ併用下または非併用下で安定したスタチン療法併用下でのevolocumabの有効性及び安全性を評価した。また、第II/III相試験である20110271試験では、安定した脂質低下療法（スタチン、エゼチミブ、胆汁酸再吸収抑制剤、ニコチン酸、又はこれらの併用）を受けており、CADと診断された又は同等のCADリスクを持つ場合にはLDL-C 100 mg/dL（2.6 mmol/L）以上、持たない場合にはLDL-C 130 mg/dL以上を重症FHと定義し、被験者142例を組み入れた。

第II相試験である20101155試験及び20110231試験、並びに第III相試験である20110115試験を実施し、PHMD被験者2832例を対象としてスタチン併用下での有効性及び安全性を検討した。上記のHeFH試験とは異なり、これらの試験では登録にFH診断を必ずしも必要としなかった。治療中のLDL-C値及び家族歴を評価したところ、家族性ヘテロ接合体性被験者及び非家族性被験者の両方が登録されたことが示唆された。本申請資料に示したデータは、家族性と非家族性の比較ではなく総被験者に基づいている。実際の臨床現場ではFHが常に診断／認識されるわけではないため上記

の判断は重要であり、これにより両集団が脂質低下療法の利益を得る実際の臨床現場での使用状況を反映している。

12週間にわたる第II相試験（20101155試験）では、被験者は主治医が処方したスタチン投与を継続した。本デザインにおいて、約70%の被験者が低用量のスタチン投与を、約30%が高用量のスタチン投与を受けていた。これは実際の臨床現場を反映し、スタチン使用下でのevolocumabの安全性及び有効性を示すものであった。第III相試験である20110115試験では、高強度及び中強度に相当する用量である最も一般的な3種類のスタチン療法に被験者を無作為に割り付け、約40%を高強度スタチン療法群、約60%を中強度スタチン療法群とした。本試験の無作為化したスタチンデザインにより、スタチンを異なる種類、用量、強度にて使用した際のevolocumabの安全性及び有効性評価が可能であった。

52週間にわたる長期無作為化比較対照第III相試験（20110109試験）では、PHMD患者を対象とし、比較対照を用いて1年間盲検下でプラセボとevolocumabを併用した場合の高脂血症治療の評価が倫理的となるよう設計された。本試験を円滑に実施するため、各被験者のLDL-C及びNCEP ATP IIIのリスク分類に従った心血管系リスクに基づいて、4つの治療群（食事療法単独、食事療法+アトルバスタチン10 mg、食事療法＋アトルバスタチン80 mg及び食事療法+アトルバスタチン80 mg+エゼチミブ10 mg）のいずれかから脂質低下基礎療法を最適化した。リスクに基づいて最適化した治療法を選択することにより、20110109試験に参加した被験者の約88%がevolocumab群又はプラセボ群に割り付けられる前に高強度（45%）又は中強度（43%）のいずれかの治療法を受けた。

自宅投与した第III相試験2試験（20120348試験及び20120356試験）では、エゼチミブの併用下または非併用下でスタチン療法を受けているPHMD被験者313例を対象とし、3つの異なる医療機器を用いて被験者がevolocumabを自己投与可能かどうか評価した。

2.5.4.1.2.2 スタチン忍容性不良被験者又はスタチンが臨床的に適切でない被験者（低用量スタチンとの併用及び／又はその他の脂質低下療法との併用、又は単独療法）に対するevolocumabの継続使用を裏付ける試験

evolocumabは、スタチン忍容性不良被験者又はスタチンが禁忌である被験者（スタチンが臨床的に適切でない被験者）を対象として食事療法に追加して使用されることを目的としている。

スタチン忍容性不良被験者におけるevolocumabの安全性、忍容性及び有効性を評価するため、Amgen社は、スタチン忍容性不良に関する学識経験者及び臨床専門家と協力し、臨床試験に向けてスタチン忍容性不良被験者の臨床現場における実用的な定義を設定した。これにより、2試験でスタチン忍容性不良被験者464例におけるevolocumabの評価が可能になった。第II相試験である20090159試験では、忍容できないミオパチー（筋肉痛、筋炎、横紋筋融解症）のため、用量にかかわらず1種類以上のスタチンを忍容できない、又は1週間の規定された総用量を超える増量を忍容できず、スタチンの投与中止により症状が改善又は軽減したことがある場合をスタチン忍容性不良

と定義した。この定義に基づき、本試験に参加した被験者の約77%が2種類以上のスタチンに対して忍容性不良であった。本試験に参加した被験者の16%は低用量又は通常と異なる用量のスタチン投与を受けていた（脂質低下療法を受けていたのは24%）。第III相試験である20110116試験では、スタチン忍容性不良の定義を「2種類以上のスタチンに対する忍容性不良があった場合」に変更した。これにより、被験者の100%が2種類以上、55%が3種類以上のスタチンに対して忍容性不良となった。被験者の18%は低用量又は通常と異なる用量のスタチン投与を受けていた（脂質低下療法を受けていたのは33%）。

1138例の被験者を対象とした第II相試験である20101154試験、第III相試験である20110114試験、及び長期第III相試験である20110109試験の食事療法のみを実施した投与群において、スタチン及びスタチン忍容性不良の潜在的な交絡因子不在下における有効性及び安全性を評価した。20101154試験及び20110114試験では、PHMD被験者を対象としてプラセボ対照単独療法試験を倫理的に遂行するために10-year Framingham Risk Score 10%以下であることとし、20110109試験では個別の被験者の脂質低下基礎療法の決定に、NCEPリスクを用いた。20101154試験及び20110114試験により、1026例の被験者において食事療法への追加としてのevolocumabの安全性及び有効性評価が可能となり、112例の被験者が長期20110109試験の食事基礎療法単独コホートに登録された。これらのプラセボ対照単独療法からは頑健な安全性及び有効性データが得られ、スタチン忍容性不良被験者又はスタチン投与が臨床的に適切でない被験者におけるevolocumabの単独療法が支持された。

OLE第II相試験である20110110試験及び第III相試験である20120138試験では、両試験とも非盲検下（対照であるSoCとの比較）で1年間の期間を設け、各治療対象／デザインでHC（HeFHを含む）及びPHMD被験者における更なるevolocumabの長期安全性及び有効性データを得た。

2.5.4.1.2.3　対照薬の選択及び使用

evolocumabの臨床試験では、比較対照としてプラセボ、エゼチミブ及び陽性対照（比較試験OLE2試験［投与Year 1］ではSoC、第III相自宅投与試験2試験ではAI/pen製剤）を採用した。

evolocumabは、主として、スタチン投与又はスタチンとその他脂質低下療法（エゼチミブなど）の併用投与を受けているPHMD患者及びHoFH患者に使用されることを目的としている。スタチン又はスタチンとその他の脂質低下療法（エゼチミブなど）を併用した際のevolocumabの安全性及び有効性を評価した試験では、プラセボを対照薬として使用した。これらのプラセボ対照試験では、被験者は医師が最適化したスタチン基礎療法（20101155、20090158、20110231及び20110117試験）、治験実施計画書で規定した無作為化スタチン基礎療法（20110115試験）、又は治験実施計画書で規定したリスクに基づいて最適化された脂質低下基礎療法（20110109試験）のいずれかを受けた。第一のデザインでは（20101155試験等）、実際の臨床現場におけるプラセボと比較した場合のevolocumabの安全性及び有効性を評価した。第二のデザイン（20110115試験）では、最も一般的な3種類のスタチンを高強度及び中強度に相当する用量で投与した際のevolocumabの安全性及び有効性を評価し、そのデザインに基づいてスタチンの種類及び強度による違いを比較した。また、本試

験のアトルバスタチン群に二重盲検ダブルダミー群を追加し、アトルバスタチンとエゼチミブ併用時と比較した際のアトルバスタチンと evolocumab 併用時の安全性及び有効性を評価した。第三のデザイン（20110109 試験）では、治験実施計画書に規定したアルゴリズムを用いて治療を決定することにより、被験者が NCEP ATP-III リスクに応じた最適な脂質低下基礎療法を確実に受けるようにした。全体として、これら 3 つのプラセボ対照のデザインにより、エゼチミブ投与の有無にかかわらずスタチン併用下での evolocumab の安全性及び有効性に関して頑健な評価が得られた。

スタチン忍容性不良被験者又はスタチン投与が臨床的に適切でない被験者において、evolocumab は単独療法又はほかの脂質低下療法との併用療法として使用される可能性がある。いかなる種類のスタチンも忍容できない又は適切でない場合、一般的に脂質低下療法の選択肢としてエゼチミブが使用される。そのため、スタチン忍容性不良被験者における evolocumab の安全性及び有効性を評価する試験（20090159 試験及び 20110116 試験）及びスタチンが臨床的に適切でない被験者に対する単独療法としての使用を裏付ける試験（20101154 試験及び 20110114 試験）ではエゼチミブを対照薬として使用した。

第 III 相自宅投与試験 2 試験（20120348 試験及び 20120356 試験）は、evolocumab 投与に PFS 及び AMD を用いたときの安全性及び有効性を AI/pen と比較する目的でデザインされた。ほとんどの第 III 相試験において AI/pen を使用し、現在は長期継続投与試験すべてにおいても使用しているため、これらの試験では AI/pen を陽性対照薬として使用した。

最後に、これらの第 II 相及び第 III 相親試験 F を完了した被験者は、それぞれ第 II 相又は第 III 相長期継続投与試験（20110110 試験及び 20120138 試験）へ移行可能であるとみなされ、これらの長期継続投与試験では、Year 1 に対照群として SoC が設定されていた。この SoC により、第 III 相二重盲検プラセボ対照長期試験（20110109 試験）による evolocumab の長期安全性及び有効性の評価結果が補強され、すべての親試験集団 F（スタチンとの併用、HeFH 被験者、スタチン忍容性不良被験者、単独療法を受けた被験者）に関する長期データが得られた。

2.5.4.1.3 HoFH のグローバル集団における試験

2.5.4.1.3.1 HoFH の青年及び成人被験者を対象とした併用療法（スタチンとの併用又はスタチン及びその他の脂質低下療法との併用）として evolocumab の継続使用を裏付ける試験

12 歳以上の日本人及び外国人 HoFH 被験者における脂質低下療法（スタチン、LDL アフェレーシスなど）に evolocumab を併用したとき、あるいはそれら治療が不可能なときの LDL-C、総コレステロール、ApoB 及び non-HDL-C を低下させる evolocumab の有効性が臨床試験 2 試験（20110233 試験及び現在継続中の 20110271 試験）で裏付けられ、[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点での HoFH 被験者 103 例に関するデータが得られた。20110233 試験に日本人被験者は組み入れられず、20110271 試験には 7 例の日本人被験者が組み入れられた。

20110233 試験は Part A（第 II 相非盲検パイロット試験）及び Part B（第 III 相無作為化比較二重盲検プラセボ対照試験）の 2 部構成で実施した。20110271 試験は、20110233 試験を完了した被験者及び HoFH を含む新規の FH 被験者を登録する現在継続中の長期非盲検試験である。両試験では基礎療法として安定した脂質低下療法などが実施されていた。20110233 試験ではアフェレーシス被験者の組み入れを認めていないが、20110271 試験では認めた。

2.5.4.1.3.2　HoFH についての対照選択及び使用

20110233 試験 Part A は、HoFH 被験者について evolocumab の有効性を評価するために実施した被験者 8 例を対象とした非盲検単一群パイロット試験であり、プラセボ対照群は含まれていない。evolocumab が HoFH 被験者の LDL-C を低下させることが確定されたため、拡大した第 III 相試験（20110233 試験 Part B）を実施し、HoFH 被験者集団における evolocumab の有効性、安全性及び忍容性の厳格な評価を実施するためプラセボ対照群を試験に追加した。20110233 試験に参加した HoFH 被験者は、医師の指示に従って最適な脂質低下基礎療法を受けた。1 例を除くすべての被験者は高強度スタチン療法（アトルバスタチン 40 mg/day 以上又はロスバスタチン 20 mg/day 以上）を受けた。例外の 1 例はアトルバスタチン 20 mg の投与を受け、被験者の約 92%がエゼチミブの併用投与を受けた。この脂質低下基礎療法により、20110233 試験におけるプラセボの使用が可能とした。

20110233 試験の全被験者に対し、HoFH 被験者における evolocumab の長期安全性及び忍容性を明らかにすることを目的とした非盲検試験である 20110271 試験への参加を打診した。20110271 試験には、過去に 20110233 試験又はほかの親試験 E に参加していない HoFH 被験者も登録した。20110271 試験は HoFH 被験者における evolocumab の長期安全性を明らかにすることを主要目的としているため、参加者の多くが 20110233 試験から移行した被験者及び／又はアンメット・メディカル・ニーズを有する被験者であった。このニーズのため、また HC（HeFH を含む）の長期安全性及び有効性データの量も考慮して、本試験デザインには対照群を含めなかった。

2.5.4.2　有効性を示した被験者集団の特徴

2.5.4.2.1　HC（HeFH を含む）被験者集団の定義

国内で実施した第 II 相及び第 III 相試験に参加した被験者集団に含まれた被験者は日本人で、空腹時 LDL-C 100 mg/dL（2.6 mmol/L）以上、空腹時トリグリセリド 400 mg/dL（4.5 mmol/L）以下、及び心血管系リスクが高い患者（JAS ガイドライン［Teramoto et al, 2007; Teramoto et al, 2013］）であった。20110231 試験及び 20120122 試験ではスタチン併用下での evolocumab の有効性を評価した。しかし、20110231 試験では既に実施していた安定した治療法に evolocumab を追加し、20120122 試験では被験者を 2 種類の異なるスタチン用量群（アトルバスタチン 5 mg 1 日 1 回［QD］又はアトルバスタチン 20 mg QD）に無作為に割り付けた。

2.5.4.2.2 HC（HeFH を含む）被験者集団の人口統計学的特性

20110231 試験では、37.1%の被験者が女性であった。ベースライン時の被験者の平均年齢（SD）は 61.5（9.7）歳であり、平均 UC LDL-C（SD）は 141.8（20.9）mg/dL（3.7［0.5］mmol/L）であった。20120122 試験では、39.6%の被験者が女性であった。ベースライン時の平均年齢（SD）は 61.3（10.3）歳であり、reflexive LDL-C のベースライン時の平均値（SD）は 105.5（32.0）mg/dL（2.7［0.8］mmol/L）であった。20110231 試験に参加した被験者の約 25%、20120122 試験に参加した被験者の 13%に基礎疾患として CAD が認められた。両試験の被験者の約 14%に基礎疾患として脳血管又は末梢動脈疾患が認められた。20110231 試験では被験者の約 38%に 2 型糖尿病、27%にメタボリックシンドロームが認められ、20120122 試験では被験者の 49%に 2 型糖尿病、28%にメタボリックシンドロームが認められた。

グローバル併合解析対象集団に登録された被験者集団と比較して、20110231 試験及び 20120122 試験に参加した日本人被験者は概して年齢層及び男性の割合が高く、基礎疾患として 2 型糖尿病を有する傾向にあった。

20110231 試験及び 20120122 試験に参加した日本人被験者のベースライン時の人口統計学的特性及び主要なベースライン特性に関する補足情報を 2.7.3.3.1.1.2 項に示す。

2.5.4.2.3 PHMD のグローバル集団の定義

evolocumab 臨床開発プログラムにて定義されたように、以下の様々な被験者集団における脂質低下療法として evolocumab を評価した。

- PHMD は、LDL-C 上昇のみ（原発性高脂血症）、高トリグリセリド値を伴う LDL-C 上昇、又は低 HDL-C（混合型脂質異常症）によって定義される。
- HeFH は、Simon Boome 基準（Scientific Steering Committee, 1991）が概説する診断基準によって定義される。
- 非家族性 HC は、遺伝子と食事やその他の生活習慣（運動不足、性別、年齢など）が共に関与する、より一般的な HC の形態である。

評価対象となった PHMD 被験者集団の更なる定義には以下の内容も含む。

- 混合型脂質異常症：トリグリセリド（150 mg/dL［1.7 mmol/L］以上）、トリグリセリド（200 mg/dL［2.3 mmol/L］以上）又は HDL-C（男性では 40 mg/dL［1.0 mmol/L］未満、女性では 50 mg/dL［1.3 mmol/L］未満）
- 重症の HC：スクリーニング時の算出 LDL-C がスタチン使用時で 160 mg/dL（≥4.1 mmol/L）以上又はスタチン不使用時で 240 mg/dL（≥6.2 mmol/L）以上

2.5.4.2.4 PHMDのグローバル集団における人口統計学的特性

全体として、有効性のグローバル併合解析対象集団における主要なベースライン特性は投与群間で類似しており、evolocumab投与の標的としていた被験者集団を的確に示していた。有効性の併合解析対象集団は、PHMD被験者を対象とした12週間にわたる主要な第III相親試験4試験（20110114、20110115、20110116及び20110117試験）からなる（2.5.4.4.2項）。

PHMD被験者に関する12週間の親試験Bの有効性の併合解析では、被験者を欧州、北米及びアジア太平洋諸国にて登録した。有効性の併合解析対象集団におけるベースライン時の平均年齢（SD）は58（11）歳であり、被験者の約49%が女性であった。被験者のほとんどが白人（92%）で、非ヒスパニック民族（95%）であった。被験者の約52%を欧州、40%を北米の実施医療機関にて登録され、全体の約30%（958例）は65歳以上であった。PHMDには小児被験者は登録されていない。

有効性の併合解析対象集団において、約20%の被験者がCAD、約10%が過去に脳血管又は末梢動脈疾患と診断されていた。約12%に2型糖尿病、約31%にメタボリックシンドロームが認められた。約44%にNCEP-ATP-IIIリスク分類で高リスク又は中等度高リスクが認められ、29%には中等度リスクが認められた。有効性の併合解析対象集団において、被験者の72.4%がスタチン投与を受けていた。スタチンの使用は、エゼチミブ群（50.3%）では、プラセボ群（81.1%）及びevolocumab群（74.2%）と比べて低かった。この相違は、主に20110116試験（スタチン忍容性不良被験者を対象とした二重盲検無作為化対照試験）におけるエゼチミブの使用によるものであった。本試験の対照群にプラセボは含まれていなかった。20110114試験（単独療法）及び20110115試験（併用療法）は二重盲検無作為化でのプラセボ及びエゼチミブ対照試験であったが、20110115試験のエゼチミブ対照はアトルバスタチン群のみに限られていた。スタチン以外にも、被験者は魚油や胆汁酸再吸収抑制剤などの脂質低下薬（個々の親試験の基準で許可されたもの）を使用していた。魚油及び胆汁酸再吸収抑制剤の使用は投与群間で類似していた。

有効性の併合解析対象集団におけるreflexive LDL-Cのベースライン時の平均値（SD）は128.7（49.1）mg/mL（3.3［1.3］mmol/L）であった。ベースライン時のPCSK9の平均（SD）血清中濃度は340.5（119.6）ng/mL（4.7［1.7］nmol/L）であった。

混合型脂質異常症の被験者の約70%、重症HC被験者の89%がベースライン時にスタチンを使用していた。重症HCのサブグループの定義に基づくと、このグループでは併合集団全体に比べて平均LDL-Cが高かった（それぞれ179.1 mg/dL［4.6 mmol/L］及び128.7 mg/dL［3.3 mmol/L］）。そのため、重症HCのサブグループではスタチンの使用率がより高くなることが予想される。重症HCのサブグループにおいてベースライン時にスタチンを使用していなかった被験者は、全例が20110116試験（スタチン忍容性不良）の被験者であった。

ベースライン時の人口統計学的特性及び主要なベースライン特性に関する追加情報を2.7.3.3.2.1.2項に示す。

2.5.4.2.5 HeFH の被験者集団の定義

20090158 試験及び 20110117 試験には、Simon Broome Register Group criteria で HeFH として診断された HeFH 被験者を登録した。また、20110271 試験には、FH と診断された被験者を登録した。

2.5.4.2.6 HeFH の被験者集団における人口統計学的特性

HeFH 被験者を対象とした試験 3 試験において、被験者の約 40%～60 %が女性であった。被験者のベースラインの平均年齢は 50～54 歳であった。全集団における算出 LDL-C の平均値は 153 mg/dL（4.0 mmol/L）～189 mg/dL（4.9 mmol/L）であった。

20090158、20110117 及び 20110271 試験の HeFH 被験者に関する人口統計学的特性及びベースライン特性に関する補足情報を、2.7.3.3.5.2 項に示す。

2.5.4.2.7 HoFH についての日本人被験者を含む被験者集団の定義

FH は、ヘテロ接合体又はホモ接合体のいずれかで単一遺伝子変異（最も一般的なのは LDLR）を有する患者を示す臨床診断である。FH は、脂質代謝に影響を及ぼすことで知られている、同じ種類又は異なった種類の 2 種類以上の遺伝子変異（複合ヘテロ接合体）を有する患者及び変異が同定されていない患者においても発生する。20110233 試験及び 20110271 試験では、過去に実施した遺伝子検査（ホモ接合体又は複合ヘテロ接合体変異）での確定、又は未治療の LDL-C 濃度 500 mg/dL（13 mmol/L）超の既往かつ 10 歳未満での黄色腫の発現又は両親の HeFH 診断所見のいずれかによって HoFH を定義した（Raal and Santos, 2012）。本患者集団に対する医学的ニーズについて 2.5.1.3.5 項に示す。

HoFH と判断され LDLR 型の両対立遺伝子に変異が確認された被験者についても、残存する LDLR 機能を評価した。この中で、既報のデータに基づき 1 つ以上の LDLR 型対立遺伝子の LDLR 機能が不完全ながらあると予測された被験者を追加解析の対象とした。

2.5.4.2.8 日本人被験者を含む HoFH 被験者集団の人口統計学的特性

20110233 試験及び 20110271 試験に登録された全被験者が、上記に記載したように、遺伝子検査又は HoFH を診断する厳格な臨床基準に基づいて参加基準を満たした。

20110233 試験 Part A は 8 例の被験者を対象としており、全被験者が白人及び非ヒスパニックであった。被験者のほとんど（75.0%）は男性であった。ベースライン時の被験者の平均年齢（SD）は 34.3（12.4）歳で、14～54 歳の範囲であった。ベースライン時点で 18 歳未満の被験者は 1 例であった。8 例はいずれも LDLR に影響する既知の単一遺伝子型を有し、5 例（62.5%）が複合ヘテロ接合体、3 例（37.5%）がホモ接合体であった。全体として、4 例（50.0%）に CAD、1 例（12.5%）に脳血管又は末梢動脈疾患が認められた。被験者はいずれもベースライン時にスタチン（アトルバスタチン又はロスバスタチン）及びエゼチミブを使用していた。また、ベースライン時に 2 例（25.0%）が胆汁酸再吸収抑制剤、2 例（25.0%）がニコチン酸を使用していた。20110233 試験 Part B は 49 例

の被験者を対象としており、ベースライン時の平均年齢（SD）は30.9（12.8）歳（13～57歳）であった。ベースライン時点で12歳以上18歳未満の被験者は10例（20.4%）であった。全体として、24例（49.0%）がホモ接合体、24例（49.0%）が複合ヘテロ接合体、1例（2.0%）がヘテロ接合体（ホモ表現型）であった。被験者はいずれもベースライン時にスタチン（アトルバスタチン又はロスバスタチン）を使用しており、45例（91.8%）がエゼチミブも使用していた。ベースライン時に胆汁酸再吸収抑制剤を使用していた被験者は2例（4.1%）であった。

データカットオフ日である[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、日本人被験者7例を含む計100例のHoFH被験者（アフェレーシス被験者34例、非アフェレーシス被験者66例、12歳以上18歳未満の被験者14例）が20110271試験に登録された。20110271試験の人口統計学的データには、3例を除き、過去に20110233試験に登録された全被験者が含まれた。

20110271試験では、被験者の約半数（49.0%）が女性であった。ベースライン時の被験者の平均年齢（SD）は33.8（14.3）歳であり、算出LDL-Cの平均値（SD）は322.2（130.1）mg/dL（8.3［3.4］mmol/L）であった。

約46%の被験者がCAD、約16%が過去に脳血管又は末梢動脈疾患と診断されており、約3%が2型糖尿病であった。

治験実施計画書に従い、HoFH被験者すべてがベースライン時にエゼチミブ併用の有無にかかわらずスタチン療法を受けていた。ベースライン時には、ニコチン酸誘導体、胆汁酸再吸収抑制剤、又は魚油などの脂質低下薬もそれぞれ10%未満の被験者が使用していた。

20110271試験に関する人口統計学的データ及び主要なベースライン特性に関する補足情報を2.7.3.3.7.2項に示す。

2.5.4.3　有効性評価項目

2.5.4.3.1　HC（HeFHを含む）の日本人集団における有効性評価項目

国内で実施した第II相試験（20110231試験）の有効性の主要評価項目は、ベースラインから12週時点までのLDL-Cの変化率であった。国内で実施した第III相試験（20120122試験）の主要評価項目は、10週時点及び12週時点までのLDL-Cの平均変化率及び12週時点までのLDL-Cの変化率であった。国内で実施した両試験の有効性評価項目は、それぞれが第II相及び第III相国際共同試験と同様であり、国際共同試験で設定した有効性評価項目については2.7.3.1.2.2項に示す。

20110231試験の有効性の副次評価項目は、ベースラインから12週時点までのLDL-Cの変化量、12週時点でのLDL-C反応（70 mg/dL［1.8 mmol/L］未満）、ベースラインから12週時点までのnon-HDL-C、ApoB、VLDL-C、総コレステロール／HDL-C比、ApoB/ApoA1比の変化率であった。20120122試験における有効性の副次評価項目（Tier 1）は、ベースライン時から、（1）10週時点及び12週時点の平均値、（2）12週時点までのLDL-Cの変化量及びnon-HDL-C、ApoB、総コレステロール／HDL-C比、ApoB/ApoA1比の変化率であった。有効性の副次評価項目（Tier 2）はLDL-C 70 mg/dL（1.8 mmol/L）未満を達成した被験者の割合及びベースラインからのLp（a）、トリグリセリド、HDL-C、VLDL-Cの変化率であった。

2.5.4.3.2 PHMD のグローバル集団における有効性評価項目

LDL-C は CVD 発現に対する改善可能なリスク因子の代表的なもので、心血管系リスク減少にかかわる確立した代替評価項目である（2.5.1.3.2 項）。

12 週時点での LDL-C のベースラインからの変化率を、evolocumab の第 II 相親試験 D 有効性主要評価項目として使用し、第 III 相親試験 B では主要評価項目のひとつとして使用した。

また、evolocumab 療法の投与間に低下した LDL-C の時間平均を評価するため、第 III 相試験では 10 週時点及び 12 週時点での LDL-C の平均変化率を、主要評価項目のひとつとして使用した。主要評価項目として 10 週時点及び 12 週時点での平均値を選択した理由に関する補足情報については、2.7.3.1.2.2 項に示す。10 週時点及び 12 週時点の LDL-C の平均値を添付文書に記載する予定である。

長期投与時の有効性の維持を評価するため、長期投与試験 Year 1 SoC 対照期間の 12 週時点、24 週時点、48 週時点、52 週時点（試験ごとに異なる）及び Year 2+OLE 期間以降は最低 3 カ月ごとに evolocumab の脂質低下効果を評価した。20110110 試験では、データカットオフ日である [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で 124 週時点までの有効性データが存在する。

主要な第 III 相試験において副次評価項目及び三次評価項目を評価することにより、LDL-C のベースラインから 12 週時点までの変化率及び 10 週時点及び 12 週時点での平均変化率、及び総コレステロール、ApoB、non-HDL-C、総コレステロール／HDL-C 比、ApoB/ApoA1 比、VLDL-C、トリグリセリド、Lp（a）、HDL-C、ApoA1 などのほかの脂質パラメータのベースラインから 12 週時点までの変化率及び 10 週時点又は 12 週時点での平均変化率を評価し、これらのパラメータに対する evolocumab の時間平均効果を評価した（2.7.3.1.2 項）。

算出 LDL-C 濃度が 40 mg/dL（1.03 mmol/L）未満又はトリグリセリド値が高い状況下で Friedewald 式を用いた場合に LDL-C 値はより低値で算出されることがある（Friedewald et al, 1972）。LDL-C 値が低い場合にも頑健な評価を実施するため、別途指定しない限り、個々の第 III 相親試験 B 及び LDL-C に関する併合データの解析には reflexive LDL-C を用いることとした。すなわち、算出 LDL-C が 40 mg/dL（1.03 mmol/L）未満又はトリグリセリドが 400 mg/dL（4.5 mmol/L）超でない限り算出 LDL-C を用い、この基準に該当する場合は UC LDL-C 値を用いた。evolocumab の安全性及び有効性を評価する臨床試験デザインにおいて、LDL-C 値を頑健かつ、保守的で正確に評価するために、この reflexive LDL-C を選択した。

UC LDL-C 測定は、実際の臨床現場で日常的に使用されている手段ではない。LDL-C 算出法は広く使用され、臨床現場での LDL-C 評価の際に一般的に用いられる測定法であるため、添付文書には算出 LDL-C 値を記載することとした。臨床試験での LDL-C 測定法の根拠に関する補足情報は、2.7.3.1.2 項に示す。

有効性評価項目については、2.7.3.1.2.2 項に詳細を示す。

2.5.4.3.3 HoFH のグローバル集団における有効性評価項目

HoFH の適応に関する 20110233 試験 Part B において、12 週時点での LDL-C のベースラインからの変化率を有効性主要評価項目として使用した。HoFH の適応症に関する 20110233 試験における evolocumab の時間平均効果を評価するために、6 週時点及び 12 週時点での平均 LDL-C 低下を副次評価項目とした。20110233 試験では 6 週時点にのみ 4 週に 1 回の evolocumab 投与の 2 週後に来院及び脂質評価が設定されていたことを考慮し、6 週時点での評価となった。

20110271 試験においても同様に、4 週に 1 回の投与間隔の中間時点で evolocumab の効果を評価するため、6 週時点での来院及び脂質評価を設定した。アフェレーシス療法を受けている被験者は 2 週に 1 回 evolocumab の投与を受けたため、治験実施計画書で規定されたほかの来院に加えて、2 週間の投与間隔の中間地点での来院及び脂質評価を 9 週時点に設定した。そのため、20110271 試験の有効性評価項目は各来院時の LDL-C 低下とした。

有効性評価項目については、2.7.3.1.2.3 項に詳細を示す。

2.5.4.4 統計的評価

個々の試験及び有効性のグローバル併合解析にて evolocumab の有効性を評価した。

2.5.4.4.1 個々の国内試験の解析における統計手法

HC（HeFH を含む）の日本人集団における evolocumab の有効性は、スタチン基礎療法を用いたプラセボ対照臨床試験（第 II 相の 20110231 試験及び第 III 相の 20120122 試験）で評価し、更に PHMD のグローバル併合解析によって裏付けられた。HC（HeFH を含む）の適応症（海外での適応症［PHMD］）に関する主要な親試験における有効性の解析のため、主要な試験及び裏付けとなる試験の脂質パラメータの解析方法を表 2.7.3-6 及び表 2.7.3-8 にて要約した。各試験の統計的手法に関する詳細説明を、第 5 部において事前に定めた個々の臨床試験の統計解析計画書に示す。

2.5.4.4.2 PHMD の併合データ解析に用いた統計手法

evolocumab の有効性の長期維持を評価するため、親試験 E 及び対応する実施中の長期 OLE 試験（第 II 相親試験［D］及び 20110110 試験、第 III 相親試験［C 及び 20120122 試験］及び 20120138 試験）において、日本人集団及びグローバル集団の脂質パラメータを検討した。

PHMD の海外での適応症を裏付けるため、第 II 相及び第 III 相試験のそれぞれの有効性評価に加え、メタ・アナリシスを用いて主要な 12 週間第 III 相試験 4 試験（20110114、20110115、20110116 及び 20110117 試験）の前向き併合解析を実施した。有効性に関する併合統計解析計画書（バージョン [redacted]、[redacted]年[redacted]月[redacted]日）において概説したように、本申請資料には evolocumab の全般的な有効性プロファイルを裏付ける併合解析データを示す。

2.5.4.4.3 HoFH 試験における統計手法

HoFH 被験者における evolocumab の有効性評価は 20110233 試験及び 20110271 試験に基づいて行った。3 例を除き、20110233 試験の全被験者が長期 OLE 試験（20110271 試験）に移行した。20110233 親試験における脂質関連の評価項目の解析は、上記 PHMD を対象とした国際共同親試験の解析と同様であり、その解析結果は 20110233 試験の臨床試験報告書に示す。20110233 親試験及び継続中の長期 OLE 試験である 20110271 試験の併合データについて、脂質関連評価項目の記述的解析を実施し、20110271 試験の臨床試験報告書に示す。なお、日本人被験者についても同様の解析を実施した。

HoFH 適応症に関する主要試験の統計手法を表 2.7.3-7 に示す。

2.5.4.5 有効性の結果

本項には、HC（HeFH を含む）/PHMD の適応症に関する第 III 相国際共同試験の解析結果を示す。グローバル集団での結果は日本人集団を対象とした個々の試験の有効性の結果と類似しており、HC（HeFH を含む）の日本人被験者における evolocumab の有効性プロファイルを裏付けている。

2.5.4.5.1 国内で実施した個々の試験結果

日本人被験者を対象とした第 II 相試験（20110231 試験）及び第 III 相試験（20120122 試験）での有効性の結果は、LDL-C 低下、その他の脂質パラメータの変化、各用法・用量群の臨床的同等性、すべてのサブグループにおける効果、AI/pen を用いて投与した際の evolocumab の安全性及び有効性に関して、国際共同試験における有効性の結果と類似していた。全体として、20110231 試験及び 20120122 試験により、日本人集団における evolocumab とスタチンの併用は、HC（HeFH を含む）の治療に有効であるとの直接的な根拠が示された。

2.5.4.5.2 国内試験における有効性の比較

国内で実施した第 III 相試験（20120122 試験）の結果により、国内で実施した第 II 相試験（20110231 試験）で得られた有効性の所見（スタチンとの併用下で evolocumab は LDL-C 低下及びその他の脂質パラメータの改善において、プラセボより優れているとの所見）が検証された。20110231 試験では、プラセボ群と比較した UC LDL-C に関する治療効果の差は、12 週時点で Q2W 群で 53%（70 mg）及び 69%（140 mg）であり、Q4W 群で 58%（280 mg）及び 64%（420 mg）であった。同様に、20120122 試験では、10 週時点及び 12 週時点の平均値で約 74%の reflexive LDL-C の低下（ランダム効果モデルにおける治療効果の差）が Q2W 群及び Q4W 群で認められ、12 週時点では Q2W 群で 75%、Q4W 群で 69%の reflexive LDL-C 低下が認められた。よって、日本人被験者で evolocumab の Q2W 群及び Q4W 群ではプラセボ群と比較して、LDL-C は、約 70%の低下が認められ、投与群別に臨床的に意義のある差は認められなかった。

2.5.4.5.2.1　サブグループの主要評価項目の解析

20110231 試験では、evolocumab Q2W 群及び Q4W 群において、すべてのサブグループでプラセボ群と比較して有効であり、サブグループ間で顕著な差は認められなかった。同様に、20120122 試験では、evolocumab Q2W 群及び Q4W 群において、すべてのサブグループでプラセボ群と比較して有効であり、サブグループ間で顕著な差は認められなかった。被験者数が限られていたにもかかわらず、HeFH と診断されたサブグループにおいて同様の結果が得られた。

12 週時点の LDL-C のサブグループ別のベースラインからの治療効果の差について、フォレストプロットを 2.7.3.3.1.2.1 項に示す。

2.5.4.5.2.2　副次評価項目：その他の脂質パラメータ

20110231 試験では、evolocumab 70 mg 投与群の HDL-C 及び ApoA1 のベースラインからの変化率を除き、evolocumab の全用量で、すべての副次評価項目の脂質パラメータがプラセボに比べて有意に改善した。20120122 試験では、アトルバスタチンとの併用下での evolocumab Q2W 及び Q4W において、プラセボ群と比較してすべての副次評価項目の脂質パラメータに統計的に有意な変化がみられた。全体として、20120122 試験では、evolocumab の 2 つの用法・用量群（140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W）で臨床的に同等の効果が示された。

更なる詳細を 2.7.3.3.1.3 項に示す。

2.5.4.5.2.3　三次評価項目：ApoA1

20120122 試験では、ApoA1 のベースラインからの変化率は三次評価項目であった。いずれのスタチンコホートにおいても、evolocumab Q2W 群でプラセボ群と比べてわずかな ApoA1 の上昇（プラセボ群との群間差 4.5%～7.3%、10 週と 12 週の平均及び 12 週の値）が認められた。同様に、evolocumab Q4W 群でわずかな ApoA1 の上昇（プラセボ群との群間差 7.1%～8.9%、10 週と 12 週の平均及び 12 週の値）が認められた。

20110231 試験では、ApoA1 のベースラインからの変化率は二次評価項目であった。Q2W 群では 4.0%及び 6.3%、Q4W 群では 9.3%及び 9.6%と、プラセボ群と比べてわずかな ApoA1 の上昇（群間差）が認められた。

2.5.4.5.3　PHMD のグローバル集団の試験結果

個々の試験及び主要な 12 週間第 III 相国際共同試験 4 試験の併合解析で示されたように、スタチン又はそのほかの脂質低下療法の併用（20101155、20110115、20090158、20110117、20110271 及び 20110109 試験）、スタチンの投与を受けていない、もしくは低用量又は通常と異なる用量のスタチン投与を受けているスタチン忍容性不良被験者（20090159 試験及び 20110116 試験）又は食事療法に追加して evolocumab 投与を受けた被験者（20101154、20110114 及び 20110109 試験）のいずれにおいても、evolocumab は LDL-C 低下効果においてプラセボ及びエゼチミブよりも優れていた。また、

これらの試験では異なる種類、用量及び強度のスタチンが使用されたが、LDL-C の低下については一貫して頑健な結果が得られた。第 III 相親試験 C において、LDL-C、総コレステロール、ApoB、non-HDL-C、総コレステロール／HDL-C 比、ApoB/ApoA1 比、VLDL-C、トリグリセリド及び Lp（a）の低下、及び HDL-C 及び ApoA1 の上昇効果について、evolocumab Q2W 群及び Q4W 群では臨床的に同等の結果が得られた（脂質パラメータに関する有効性について、臨床的に意義のある差はみられなかった）。

2.5.4.5.3.1　PHMD についての個々の試験結果

個々の第 III 相試験の結果（表 2.7.3-10）により、第 II 相試験（表 2.7.3-9）で得られた有効性の所見、すなわち様々な治療対象／デザイン（スタチンとの併用、HeFH 被験者、スタチン忍容性不良被験者、単独療法［食事療法への追加として］、継続使用［食事療法への追加及びスタチンとの併用］）において evolocumab は LDL-C の低下及びその他の脂質パラメータの改善において、プラセボ及びエゼチミブより優れていることが確認された（図 2.5-2 及び 2.7.3.2.1.2 項）。evolocumab（Q2W 及び Q4W）はプラセボと比較して LDL-C を約 55%～75%低下させ、総コレステロール、ApoB、non-HDL-C、総コレステロール／HDL-C 比、ApoB/ApoA1 比、VLDL-C、トリグリセリド及び Lp（a）を低下、HDL-C 及び ApoA1 を上昇させた。evolocumab は投与後 1 週目と早い段階で LDL-C を低下させ、140 mg Q2W 投与 1 週間後及び 420 mg Q4W 投与 2 週間後に LDL-C の最大低下が得られた。

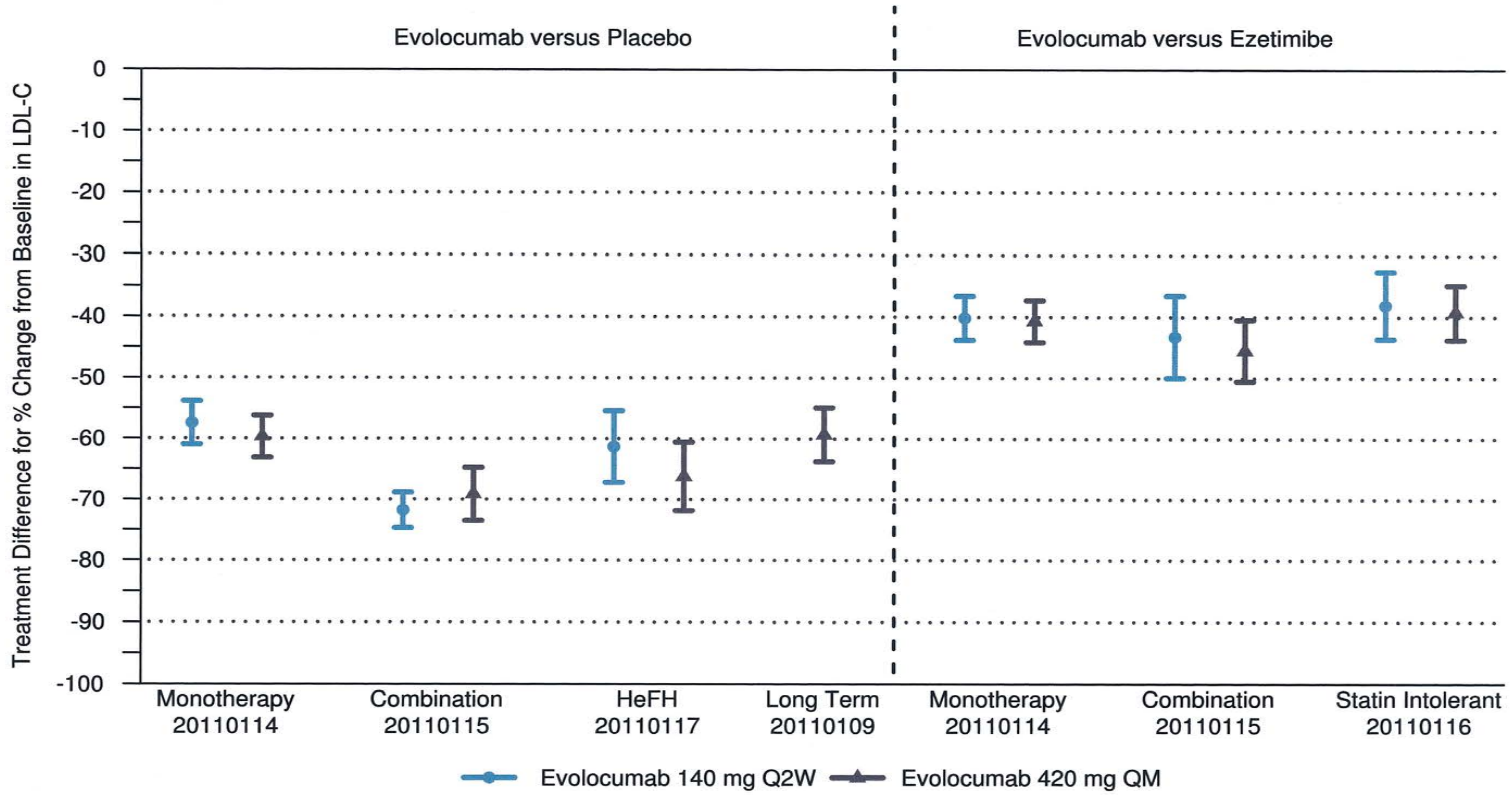
evolocumab（Q2W 及び Q4W）は LDL-C（エゼチミブに比べて約 35%～45%の低下）、総コレステロール、ApoB、non-HDL-C、Lp（a）を低下させた。

各第 III 相試験では、evolocumab はすべてのサブグループにおいて、プラセボ及びエゼチミブに比べて有効性を示し、サブグループ間（年齢、人種、性別、地域、BMI、喫煙習慣、ベースライン時の CAD リスク因子、若年性 CAD の家族歴、耐糖能障害の有無［2 型糖尿病、メタボリックシンドローム又はどちらでもない］、高血圧、ベースライン時の非結合型 PCSK9、ベースライン時の LDL-C、ベースライン時のトリグリセリド及び NCEP 高リスク［20110114 試験を除く］）で重要な相違は認められなかった。

第 III 相試験から evolocumab 140 mg Q2W 用量群は 420 mg Q4W 用量群と比較して臨床的に同等であることが確認され、LDL-C の低下及びほかの脂質パラメータの改善に関して臨床的に意味のある相違は認められなかった。

また、AI/pen を用いて evolocumab を投与した個々の第 III 相試験及び自宅投与した第 III 相試験 2 試験では、evolocumab の投与場所（院内又は自宅［自己投与］）又は医療機器の種類（AI/pen、AMD 又は PFS）にかかわらず、同様の結果が得られた。

個々の第 II 相及び第 III 相試験に関する叙述を 2.7.3.2.3 項に示す。



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; Q2W = 2 週に 1 回; QM = Q4W = 4 週に 1 回.

反復測定モデルによる最小二乗平均と 95%信頼区間を図中に縦線で示した。52 週の結果を示した 20110109 試験以外は 10 週と 12 週の平均値を示した 20110115 試験では変量効果メタアナリシスにより統合した結果を示した。

[redacted]

Source: Modified from Table 14-4.1.3 of Study 20110109, Table 14-4.1.2 of Study 20110114, Table 14-4.2.13 of Study 20110115, Table 14-4.41.412 of Study 20110115 [data on file], Table 14-4.1.3 of Study 20110116, Table 14-4.1.2 of Study 20110117.

図 2.5-2　第 III 相 evolocumab 臨床開発プログラムにおけるベースラインからの算出 LDL-C 変化率の治療効果の差

2.5.4.5.3.2 海外での PHMD についての併合解析試験結果

2.5.4.5.3.2.1 第 III 相試験併合の主要評価項目 LDL-C

主要評価項目を解析した結果、12 週間の主要な第 III 相親試験 4 試験 B からなる併合有効性コホートでは、LDL-C の低下において evolocumab はプラセボ及びエゼチミブよりも優れていた。2 つの主要評価項目により、evolocumab 140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W で reflexive LDL-C に統計学的に有意な低下が認められ（調整後 P 値<0.001）、ランダム効果モデルにおける治療効果の差（標準誤差）は、プラセボに比べて 60.4%（2.1%）～66.7%（2.8%）の低下、エゼチミブに比べて 38.2%（1.3%）～40.3%（1.2%）の低下であった。

reflexive LDL-C（表 2.5-2）と対比ができるよう、また臨床現場で汎用される算出 LDL-C 値を医師に提供できるようにするため、主要評価項目の解析は算出 LDL-C を用いても実施した。これらの結果は、算出 LDL-C 濃度が 40 mg/dL（1.03 mmol/L）未満又はトリグリセリドが高値の場合、算出 LDL-C による解析結果が UC LDL-C よりも低値になることを示すエビデンス（Friedewald et al, 1972）と一致しており、そのため、LDL-C 低下率の治療効果の差の推定値が大きくなった。しかし、臨床現場で日常的に使用されているのは算出 LDL-C であり、UC LDL-C は広く使用されていないため、添付文書には算出 LDL-C での記載を提案した。

表 2.5-2 reflexive LDL-C 濃度又は算出 LDL-C 濃度に基づく主要評価項目の治療効果の差
第 III 相親試験 B 併合コホート（FAS）

主要評価項目	Analysis Method	ベースラインからの変化率の差(%)[a] (95% CI) EvoMab Q2W	EvoMab Q4W
Evolocumab vs Placebo			
10 週と 12 週の平均値	Reflexive LDL-C[b]	-65.74 (-70.86, -60.61)	-64.98 (-69.51, -60.45)
	算出 LDL-C	-68.17 (-74.04, -62.30)	-66.99 (-71.47, -62.51)
12 週	Reflexive LDL-C[b]	-66.73 (-72.24, -61.22)	-60.39 (-64.57, -56.21)
	算出 LDL-C	-69.23 (-75.37, -63.09)	-62.28 (-66.39, -58.18)
Evolocumab vs Ezetimibe			
10 週と 12 週の平均値	Reflexive LDL-C[b]	-38.87 (-41.34, -36.41)	-40.26 (-42.57, -37.96)
	算出 LDL-C	-40.38 (-42.96, -37.80)	-41.54 (-44.29, -38.79)
12 週	Reflexive LDL-C[b]	-39.63 (-42.39, -36.86)	-38.16 (-40.69, -35.63)
	算出 LDL-C	-41.43 (-44.62, -38.24)	-39.17 (-41.75, -36.58)

CI = 信頼区間; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール; Q2W = 2 週に 1 回 （皮下）; Q4W = 4 週に 1 回 （皮下）

[a] 効果の差は Dersimonian-Laird の方法による変量モデルで推定した。

[b] 算出 LDL-C 値が 40 mg/dL 未満又は TG が 400mg/dL を超える場合、算出 LDL-C は対応する UC LDL-C 値に可能であれば置換した

Source: Modified from ISE Table 14-4.1.1, ISE Table 14-4.1.2, ISE Table 14-4.3.401, ISE Table 14-4.3.402

2.5.4.5.3.2.2 院内投与又は自宅投与による evolocumab の有効性の比較

第 III 相親試験 B の 8 週時点及び 12 週時点での reflexive LDL-C 濃度を評価し、自宅（自己投与）投与時と院内での投与時で evolocumab の効果を比較した（2.7.3.3.2.2.1 項）。この解析では、投与場所（院内又は自宅）にかかわらず、一貫した LDL-C の低下が認められた。また、被験者が AI/pen、

PFS 及び AMD を用いて総量を自己投与することができるかどうかを判断するため、自宅投与した第 III 相試験 2 試験を実施した。

2.5.4.5.3.2.3 主要評価項目のサブグループ解析

主要評価項目について 10 週時点と 12 週時点の平均をプラセボ及びエゼチミブと比較したサブグループ解析の結果を 2.7.3.3.2.2.4 項に要約する。第 III 相親試験 B 併合コホートのすべてのサブグループ（人種、民族、年齢、性別、地域、耐糖能障害、NECP リスク及びベースライン時のスタチン強度）において、evolocumab 140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W はプラセボ及びエゼチミブよりも高い有効性を示し、サブグループ間で大きな相違は認められなかった。ベースラインから 12 週時点までの LDL-C の変化率について、各サブグループでも同様の結果が認められた。

20110115 試験では、シンバスタチン、アトルバスタチン及びロスバスタチンにより、吸収、脂溶性、バイオアベイラビリティ及び排泄特性などが異なる幅広い種類のスタチンと併用した際の evolocumab の有効性を評価した。スタチンの種類やスタチンの用量による evolocumab の有効性への影響は確認されず、そのため幅広い種類のスタチンとの併用の妥当性が確認された。

魚油、ナイアシン及び胆汁酸再吸収抑制剤などの脂質低下療法を受けた被験者は少数であるが、解析の結果これらの被験者には、全体的な併合解析対象集団と比較して、evolocumab 投与による類似した LDL-C 低下が認められた。これらの追加的な脂質低下療法には evolocumab とは異なる作用機序があり、そのため evolocumab との不利な相互作用は予測されなかった。

2.5.4.5.3.2.4 第 III 相試験における副次評価項目：その他の脂質パラメータ

第 III 相親試験 B 併合コホートにおける副次評価項目のすべての治療効果の差の要約を表 2.5-3 に示す。

併合解析の結果、evolocumab 140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W によりすべての Tier 1 の副次評価項目（LDL-C のベースラインからの変化量［mg/dL 及び mmol/L］、ApoB、総コレステロール／HDL-C 比、総コレステロール、non-HDL-C 及び ApoB/ApoA1 比のベースラインからの変化率）がプラセボ及びエゼチミブに比べて有意に改善した（調整後 P 値<0.001）。

evolocumab Q2W 及び Q4W によりすべての Tier 2 の副次評価項目（Lp（a）、トリグリセリド、VLDL-C 及び HDL-C のベースラインからの変化率）がプラセボに比べて有意に改善した（調整後 P 値<0.001）。また、エゼチミブと比べても、evolocumab Q2W 及び Q4W によりすべての Tier 2 の副次評価項目が改善し、Lp（a）及び HDL-C のベースラインからの変化率について統計学的に有意な治療効果の差が認められた（調整後 P 値<0.001）。

これらの併合解析では、その他の脂質パラメータに対する治療効果の差に関して、140 mg Q2W SC 投与及び 420 mg Q4W SC 投与が臨床的に同等であることも認められ、2 用法・用量間に臨床的に意義のある差は認められなかった。

表 2.5-3　副次評価項目におけるプラセボ及びエゼチミブと比較した治療効果の差
第 III 相親試験 B 併合コホート（FAS）

	EvoMab 140 mg Q2W vs Placebo Q2W	EvoMab 420 mg Q4W vs Placebo Q4W	EvoMab 140 mg Q2W vs Ezetimibe QD	EvoMab 420 mg Q4W vs Ezetimibe QD
副次評価項目（tier 1）				
Reflexive LDL-C				
10 週と 12 週の平均値の変化量[a] (95% CI) – mg/dL	-76.7 (-85.6, -67.9)	-76.2 (-86.3, -66.1)	-52.9 (-61.4, -44.3)	-55.0 (-66.3, -43.7)
12 週での変化量[a] (95% CI) – mg/dL	-77.6 (-86.1, -69.1)	-71.3 (-81.0, -61.6)	-54.8 (-63.3, -46.3)	-52.1 (-63.9, -40.3)
10 週と 12 週の平均値の変化量[a] (95% CI) – mmol/L	-1.987 (-2.216, -1.757)	-1.974 (-2.236, -1.712)	-1.369 (-1.591, -1.147)	-1.425 (-1.716, -1.133)
12 週での変化量[a] (95% CI) – mmol/L	-2.010 (-2.230, -1.791)	-1.846 (-2.098, -1.595)	-1.420 (-1.640, -1.200)	-1.350 (-1.655, -1.044)
最大 p 値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
調整 p 値	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**
ApoB				
10 週と 12 週の平均値の変化率（%）[a] (95% CI)	-53.36 (-56.99, -49.73)	-54.27 (-56.37, -52.17)	-33.40 (-35.69, -31.11)	-36.55 (-39.31, -33.80)
12 週での変化率(%)[a] (95% CI)	-54.04 (-57.96, -50.13)	-49.87 (-51.97, -47.78)	-34.32 (-36.79, -31.84)	-33.54 (-36.01, -31.06)
最大 p 値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
調整 p 値	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**
総コレステロール/HDL-C 比				
10 週と 12 週の平均値の変化率（%）[a] (95% CI)	-43.91 (-46.68, -41.14)	-46.09 (-48.09, -44.10)	-28.08 (-30.15, -26.01)	-29.01 (-31.27, -26.75)
12 週での変化率(%)[a] (95% CI)	-43.91 (-46.44, -41.37)	-43.21 (-45.64, -40.78)	-28.27 (-30.53, -26.01)	-27.13 (-29.65, -24.60)
最大 p 値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
調整 p 値	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**

表 2.5-3　副次評価項目におけるプラセボ及びエゼチミブと比較した治療効果の差
第 III 相親試験 B 併合コホート（FAS）（続き）

	EvoMab 140 mg Q2W vs Placebo Q2W	EvoMab 420 mg Q4W vs Placebo Q4W	EvoMab 140 mg Q2W vs Ezetimibe QD	EvoMab 420 mg Q4W vs Ezetimibe QD
総コレステロール				
12 週での変化率 [a](%)[a] (95% CI)	-40.11 (-43.02, -37.21)	-39.73 (-41.89, -37.57)	-24.22 (-26.07, -22.37)	-25.55 (-27.26, -23.85)
12 週での変化率(%)[a] (95% CI)	-40.63 (-43.44, -37.82)	-37.00 (-39.00, -35.01)	-24.71 (-26.73, -22.69)	-23.94 (-25.79, -22.10)
最大 p 値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
調整 p 値	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**
Non-HDL-C				
12 週での変化率% changea (%)[a] (95% CI)	-57.88 (-62.36, -53.40)	-58.59 (-61.86, -55.32)	-34.27 (-36.61, -31.94)	-35.93 (-38.04, -33.82)
12 週での変化率(%)[a] (95% CI)	-58.51 (-63.06, -53.95)	-54.24 (-56.86, -51.62)	-34.88 (-37.36, -32.41)	-33.70 (-36.00, -31.39)
最大 p 値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
調整 p 値	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**
ApoB/ApoA1 比				
12 週での変化率% changea (%)[a] (95% CI)	-54.59 (-57.80, -51.38)	-56.62 (-58.66, -54.58)	-35.81 (-38.28, -33.34)	-39.02 (-42.36, -35.68)
12 週での変化率(%)[a] (95% CI)	-54.64 (-57.95, -51.34)	-52.43 (-54.84, -50.03)	-36.91 (-39.56, -34.27)	-35.42 (-38.22, -32.62)
最大 p 値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
調整 p 値	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**
副次評価項目（tier 2）				
Lp(a)				
12 週での変化率% changea (%)[a] (95% CI)	-29.34 (-33.24, -25.45)	-27.72 (-30.61, -24.84)	-26.28 (-30.60, -21.96)	-27.93 (-35.24, -20.62)
12 週での変化率(%)[a] (95% CI)	-30.90 (-34.77, -27.03)	-26.07 (-29.22, -22.93)	-27.29 (-31.40, -23.19)	-28.15 (-33.16, -23.14)
最大 p 値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
調整 p 値	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**

表 2.5-3　副次評価項目におけるプラセボ及びエゼチミブと比較した治療効果の差
第 III 相親試験 B 併合コホート（FAS）（続き）

	EvoMab 140 mg Q2W vs Placebo Q2W	EvoMab 420 mg Q4W vs Placebo Q4W	EvoMab 140 mg Q2W vs Ezetimibe QD	EvoMab 420 mg Q4W vs Ezetimibe QD
トリグリセリド				
12 週での変化率% changea (%)[a] (95% CI)	-15.65 (-22.37, -8.94)	-21.14 (-24.94, -17.34)	-4.29 (-8.62, 0.03)	-7.96 (-13.20, -2.73)
12 週での変化率(%)[a] (95% CI)	-15.03 (-20.45, -9.61)	-19.90 (-25.53, -14.27)	-3.33 (-8.34, 1.68)	-6.44 (-13.72, 0.85)
最大 p 値	<0.001	<0.001	0.19	0.083
調整 p 値	**<0.001**	**<0.001**	**0.77**	**0.33**
VLDL-C				
12 週での変化率% changea (%)[a] (95% CI)	-16.34 (-23.31, -9.38)	-20.98 (-25.26, -16.69)	-3.09 (-7.29, 1.11)	-6.90 (-12.59, -1.22)
12 週での変化率(%)[a] (95% CI)	-15.80 (-22.04, -9.56)	-19.68 (-26.64, -12.73)	-1.96 (-6.67, 2.76)	-4.18 (-12.04, 3.67)
最大 p 値	<0.001	<0.001	0.42	0.30
調整 p 値	**<0.001**	**<0.001**	**0.83**	**0.59**
HDL-C				
12 週での変化率% changea (%)[a] (95% CI)	6.39 (4.97, 7.82)	8.63 (7.04, 10.23)	6.43 (4.60, 8.26)	6.23 (3.86, 8.59)
12 週での変化率(%)[a] (95% CI)	6.17 (4.51, 7.83)	8.02 (6.26, 9.77)	6.71 (4.50, 8.93)	5.47 (3.27, 7.68)
最大 p 値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
調整 p 値	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**

ApoA1 = アポリポ蛋白 A-1; ApoB = アポリポ蛋白 B; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); 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; Lp(a) = リポ蛋白（a）; non-HDL-C = 非高比重リポ蛋白コレステロール; Q2W = 2 週に 1 回(皮下); QD = 1 日に 1 回 (経口錠); Q4W = 4 週に 1 回 (皮下); VLDL-C = 超低比重リポ蛋白コレステロール.

Note: 結果はランダム効果モデルのメタ解析に基づいている. 算出 LDL-C 値が 40 mg/dL 未満又は TG が 400mg/dL を超える場合、算出 LDL-C は対応する UC LDL-C 値に可能であれば置換した

効果の差は、同じ投与頻度におけるプラセボおよび参照群との比較。

すべての主要評価項目及び副次評価項目における全体の有意水準をコントロールするため、逐次検定、Hochberg 法、及び、fallback 法に基づいた調整 p 値を算出した。

個々の調整 p 値は統計的な有意差を確認するため 0.05 と比較する。

[a] ベースラインからの変化.

Source: Modified from ISE Table 14-4.1.41 and ISE Table 14-4.1.42.

2.5.4.5.3.3　HeFH 被験者における試験結果

第 II 相試験である 20090158 試験及び第 III 相試験である 20110117 試験において、HeFH 被験者における evolocumab の有効性を評価した。また、第 II/III 相試験である 20110271 試験において、重症 FH 被験者における長期有効性を評価した。HeFH 被験者の内訳及びベースラインの人口統計学的特性を、それぞれ 2.7.3.3.5.1 項及び 2.7.3.3.5.2 項に示す。20090158 試験、20110117 試験及び 20110271 試験における脂質パラメータの変化率の要約を 2.7.3.3.5.3 項に示す。

20090158 試験及び 20110117 試験により、HeFH 被験者における evolocumab 群の投与 12 週時点の LDL-C がプラセボ群と比べて統計学的に有意に低下し、群間差は約 60%であった。evolocumab 投与により、プラセボと比較して、ApoB、総コレステロール／HDL-C 比、総コレステロール、non-HDL-C、ApoB/ApoA1 比、Lp（a）、トリグリセリド、VLDL-C、HDL-C 及び ApoA1 を含むそのほかの脂質パラメータも改善した。

20110271 試験では、重症 FH 被験者の LDL-C 低下における evolocumab の有効性が認められ、12 週時点の低下率は約 54%であった。そのほかの脂質パラメータの改善は、20090158 試験及び 20110117 試験の HeFH 被験者で認められた改善と同様の範囲内であった。

国内試験 2 試験（20110231 試験及び 20120122 試験）では、HeFH 被験者のサブグループにおける有効性解析として、LDL-C 変化率の解析を行った。20110231 試験では、evolocumab 140 mg Q2W 群及び 420 mg Q4W 群ではプラセボ群に比べて 12 週時点の LDL-C がそれぞれ約 55%（2 例）及び 64%（3 例）低下した。20120122 試験では、evolocumab 及びアトルバスタチン（5 mg 又は 20 mg）を投与したときベースラインから 12 週時点までに LDL-C が低下し、平均低下率は 140 mg Q2W 群で 74%（5 mg、3 例）及び 75%（20 mg、4 例）、420 mg Q4W 群で 66%（5 mg、3 例）及び 74%（20 mg、3 例）であった。グローバル集団での結果は日本人被験者の結果と類似しており、HeFH の日本人被験者における evolocumab の有効性プロファイルを補強している。

2.5.4.5.4　HoFH 被験者における試験結果

海外での適応症における HoFH 試験は、日本での HoFH の適応症を裏付けている。

第 II 相試験である 20110233 試験 Part A により、より大規模な被験者集団における evolocumab の更なる評価が支持された。第 III 相二重盲検プラセボ対照試験 Part B では、HoFH の被験者を対象とした 12 週目までの LDL-C の低下（約 31%）効果において、evolocumab はプラセボよりも優れていた。感度分析及び追加解析の結果、LDLR 障害の HoFH 被験者のサブグループでは、非 LDLR 障害例（すなわち、LDLR の機能状態が未確定／欠損の被験者）（19%の LDL-C 低下）と比較して、より大きな効果（41%の LDL-C 低下）が認められた。青年（12 歳以上 18 歳未満）における evolocumab の有効性は、試験対象集団全体の有効性と同様であった（27%の LDL-C 低下）。

evolocumab 投与により、ApoB に統計的に有意な改善が認められた（調整後 P 値＜0.001）。また、総コレステロール、non-HDL-C、総コレステロール／HDL-C 及び ApoB/ApoA1 もプラゼボ群と比較して低下した（未調整 P 値＜0.001）。一方で Lp（a）の改善も認められたが、低下率に統計的に有意差は認められなかった。

20110233 試験の更なる詳細については 2.7.3.2.3.2 項に示す。

20110271 試験のデータカットオフ日時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）のデータでは、HoFH 集団全体で、evolocumab 投与により 24 週時点で LDL-C が 23%低下した（中央値［Q1-Q3］：24.3%［41.7%-9.9%］）。20110271 試験に参加した日本人 HoFH 被験者 5 例におけるベースラインから 24 週時点までの平均 UC LDL-C 低下率（SE）は 46 %（14.0%）であった（中央値［Q1-Q3］：59.5%［64.7%-48.5%］）。

非アフェレーシス HoFH 被験者では約 28%の低下、及びアフェレーシス HoFH 被験者では 14%の LDL-C の低下が、12 週から 24 週の全時点で認められ、プラセボ対照試験である 20110233 試験 Part B の evolocumab 群の結果と類似していた。

12 週間の Q4W 投与後 12 週間の Q2W 投与に投与頻度を上げた HoFH 被験者においては、LDL-C 低下率が約 6%上昇することが示された（平均低下率は 420 mg Q2W 群で 22.4%であったのに対し、420 mg Q4W 群では 16.2%）。

20110271 試験の更なる詳細については 2.7.3.2.3.2.2 項に示す。HoFH 被験者における evolocumab の継続使用に関する追加情報については 2.5.4.7.1.3 項に記載した。

evolocumab の効果は LDLR 障害 HoFH 被験者でより大きく、特に 420 mg Q2W 群において顕著であった。LDL アフェレーシスの補助療法として evolocumab 投与を受けた被験者では LDL-C 低下率が更に大きく、LDL アフェレーシスの頻度を減らすことが可能であることが示唆された。HoFH 被験者における evolocumab の追加による LDL-C 低下率は、HoFH 被験者でスタチンの投与量を 2 倍にしたときの LDL-C 低下率よりもはるかに大きかった（クレストール添付文書 2013、ゼチーア添付文書 2013、Raal, et al., 1997）。

2.5.4.6　有効性評価の頑健性

2.5.4.6.1　PHMD のグローバル集団における有効性評価の頑健性

2.5.4.4 項で述べたように、有効性の概要に関する統計解析は、併合解析に含まれる試験の開鍵に先立ち、有効性の併合解析計画書に記載した。主要評価項目の主解析の頑健性を評価するため、事前に定めた様々な種類の感度分析を実施した。

主要評価項目の感度分析とPHMDに関する試験の欠損データの取扱いについて、2.7.3.3.2.2.2項に示す。脱落例の概要を各試験及び各併合解析の内訳表に示す。

PHMDの適応を裏付ける第III相有効性試験（20110114、20110115、20110116、20110117及び20110109試験）における主解析の頑健性を評価するため、各試験において主解析と同じ解析や、ノンパラメトリック解析を投与完了例の解析対象集団（CAS）にて実施した。CASは、治験薬の投与スケジュールを遵守し、主要評価項目について実測値がすべて揃っているFAS被験者から構成された。感度分析の結果は、各親試験において有効性の主解析の結果と一致し、かつ、同程度であった。

長期試験では、52週時点のLDL-Cのベースラインからの変化率についての完了例の解析や、ノンパラメトリック解析などの感度分析の結果は、有効性の主解析の結果と同程度であり、また、on-treatment法、as-observed法を用いた共分散モデル（ANCOVA）の結果とも同様であった。

2.5.4.6.2 HoFHについての有効性評価の頑健性

HoFH適応症を裏付ける試験の感度分析の結果、12週時点で非LDLR障害例（LDLRの機能状態が未確定／欠損の被験者）と比較し、LDLR障害HoFHの被験者サブグループでプラセボと比較してevolocumabによるLDL-Cのより大幅な低下が認められた。青年（12歳以上18歳未満）におけるevolocumabの有効性は、試験対象集団全体の有効性と同様であった。

2.5.4.7 有効性の維持

evolocumabは自己投与での長期使用を目的としているため、対象となる被験者集団では有効性を維持するために長期投与療法が必要であることを考慮し、長期曝露された場合のevolocumabの効果を評価することが重要であると考えた。

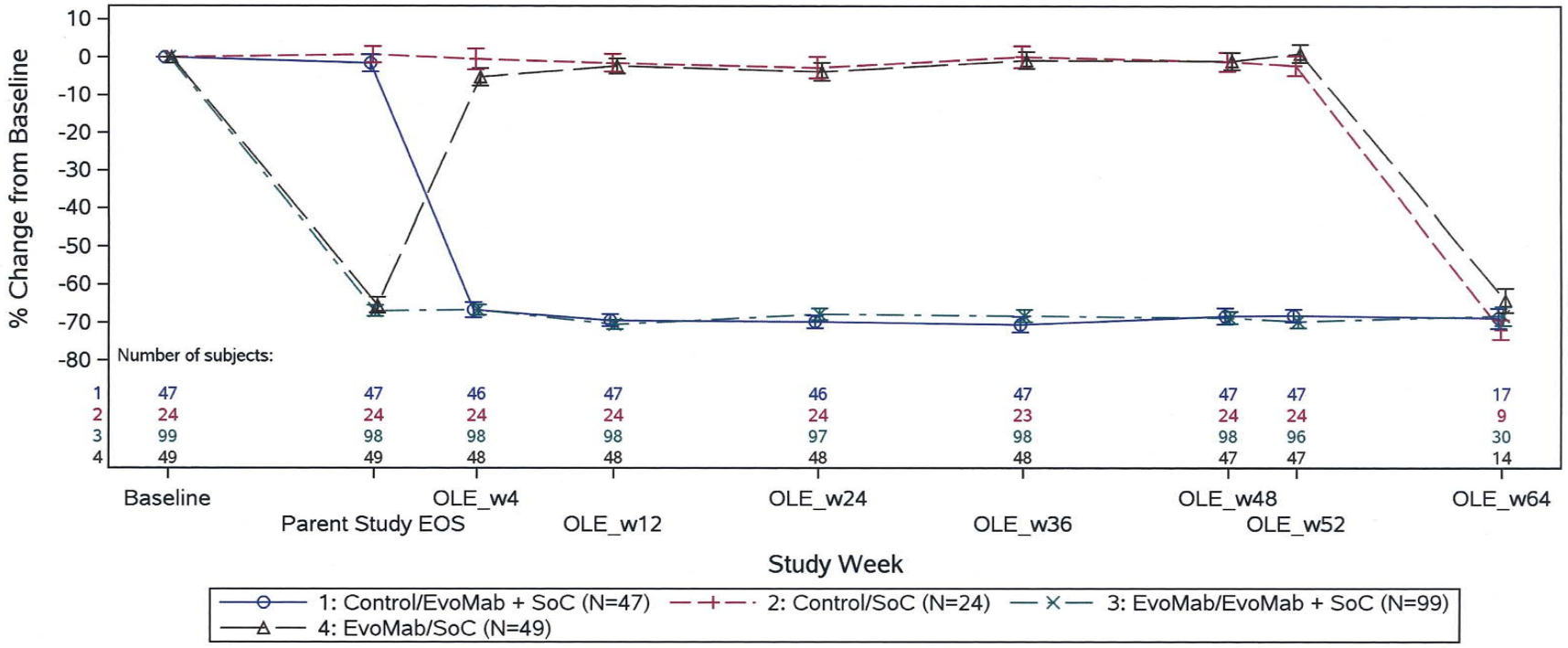
2.5.4.7.1 evolocumabの継続使用

2.5.4.7.1.1 日本人被験者を対象としたHC（HeFHを含む）におけるevolocumabの継続使用

継続中の第II相（20110110試験）及び第III相（20120138試験）のOLE試験では、両試験の日本人集団において約70%のLDL-C濃度の低下が認められ、親試験（20110231試験及び20120122試験）での投与群（evolocumab群又は対照群）にかかわらず、evolocumabを長期投与（64週以上）したときに維持された。グローバル集団と同様、evolocumabの効果は投与の中止により消失し、リバウンドはみられなかった。

12週以降の測定時点（20110110試験のQ4W投与での64週まで［データカットオフ[redacted]年[redacted]月[redacted]日］及び20120138試験のQ4W及びQ2W投与での48週まで［データカットオフ[redacted]年[redacted]月[redacted]日］）におけるLDL-C低下が12週時点の低下と同様であったことから、evolocumabの効果は継続使用時に安定していることが示された（図2.5-3、図2.5-4）。20120138試験の結果は20110110試験の結果と一致していた。

同様に、20110110 試験及び 20120138 試験では、対照群と比較して、evolocumab の継続投与により、ほかの脂質パラメータのベースラインからの変化（non-HDL-C、ApoB、総コレステロール、Lp （a）、トリグリセリド及び VLDL-C の低下並びに HDL-C 及び ApoA1 の上昇）が維持された。



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

以下の試験を含む: 20110231, 20110110 試験.

N = 20110110 試験に割り付けられた日本人被験者数; EOS = 試験終了; EvoMab = Evolocumab (AMG145); IP = 治験薬; LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール;SoC = 標準療法; OLE = 非盲検継続.

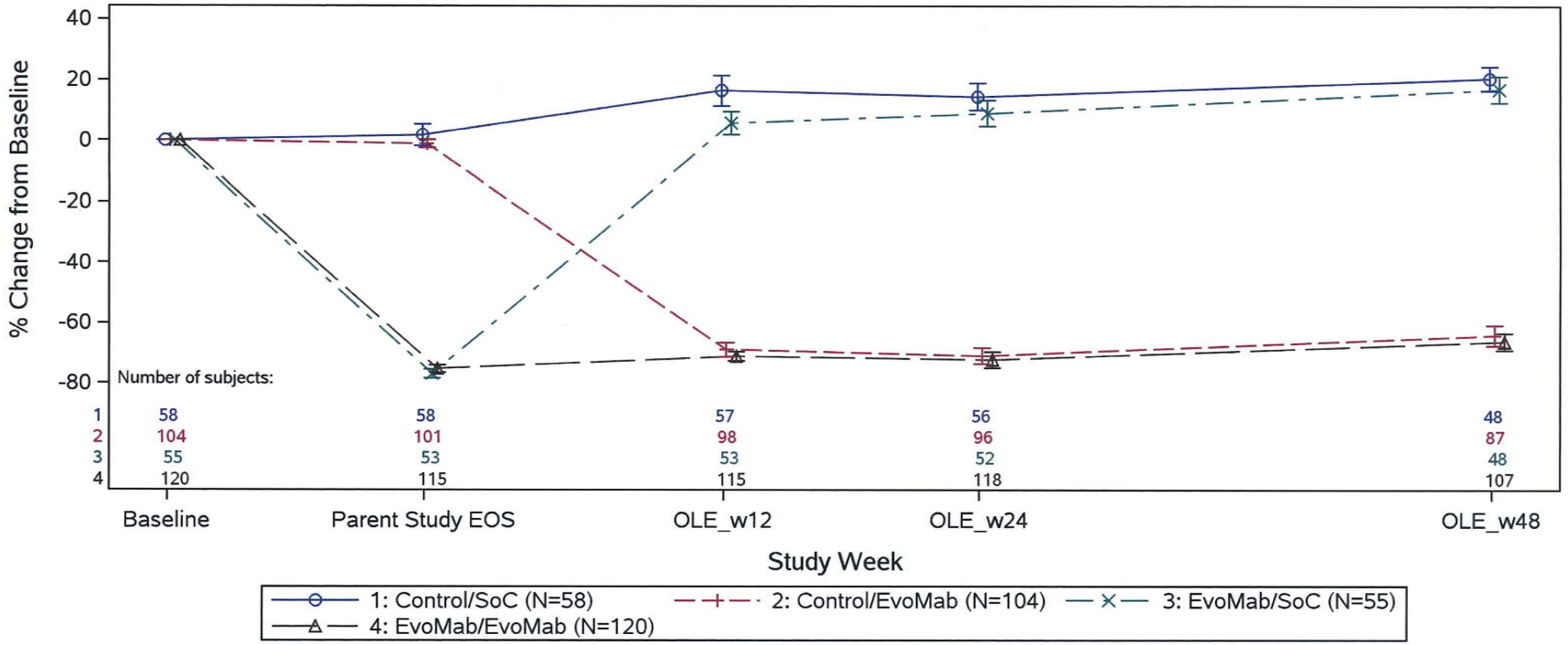
52 週以前の非盲検継続試験での来院は標準療法対照期間とし、52 週より後の来院は治験薬投与群のみの期間

縦軸は平均値と標準誤差を示すプロットには観察値のみを用いており、欠測値の補完は行っていない。

ベースラインは親試験のベースラインとした

[redacted]

図 2.5-3　20110110 試験における日本人コホートの投与群別にみた算出 LDL-C のベースラインから各規定来院時までの平均変化率（長期試験中の SoC 投与期間の併合解析対象集団及び IECAS 以降の治験薬投与期間の併合解析対象集団）



データカットオフ [redacted]年[redacted]月[redacted]日
以下の試験を含む: 20120122, 20120138 試験.
EOS = 試験終了; N = 20120138 試験において割り付けられた日本人被験者数; EvoMab = Evolocumab (AMG145); LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール; SoC = 標準療法; OLE = 非盲検継続; w = 週.
52 週以前の非盲検継続試験での来院は標準療法対照期間とし、52 週より後の来院は治験薬投与群のみの期間
縦軸は平均値と標準誤差を示すプロットには観察値のみを用いており、欠測値の補完は行っていない。
ベースラインは親試験のベースラインとした
[redacted]

図 2.5-4　20120138 試験における日本人コホートの投与群別にみた算出 LDL-C のベースラインから各規定来院時までの平均変化率（長期試験中の SoC 投与期間の併合解析対象集団及び IECAS 以降の治験薬投与期間の併合解析対象集団）

2.5.4.7.1.2　PHMD における evolocumab の継続使用

PHMD 被験者（20110109、20110110 及び 20120138 試験）及び重症 FH 被験者（20110271 試験の被験者サブグループ）での evolocumab 長期（52 週以上）投与試験 4 試験のデータに基づき、evolocumab の持続的な有効性を裏付ける臨床的根拠を示す。

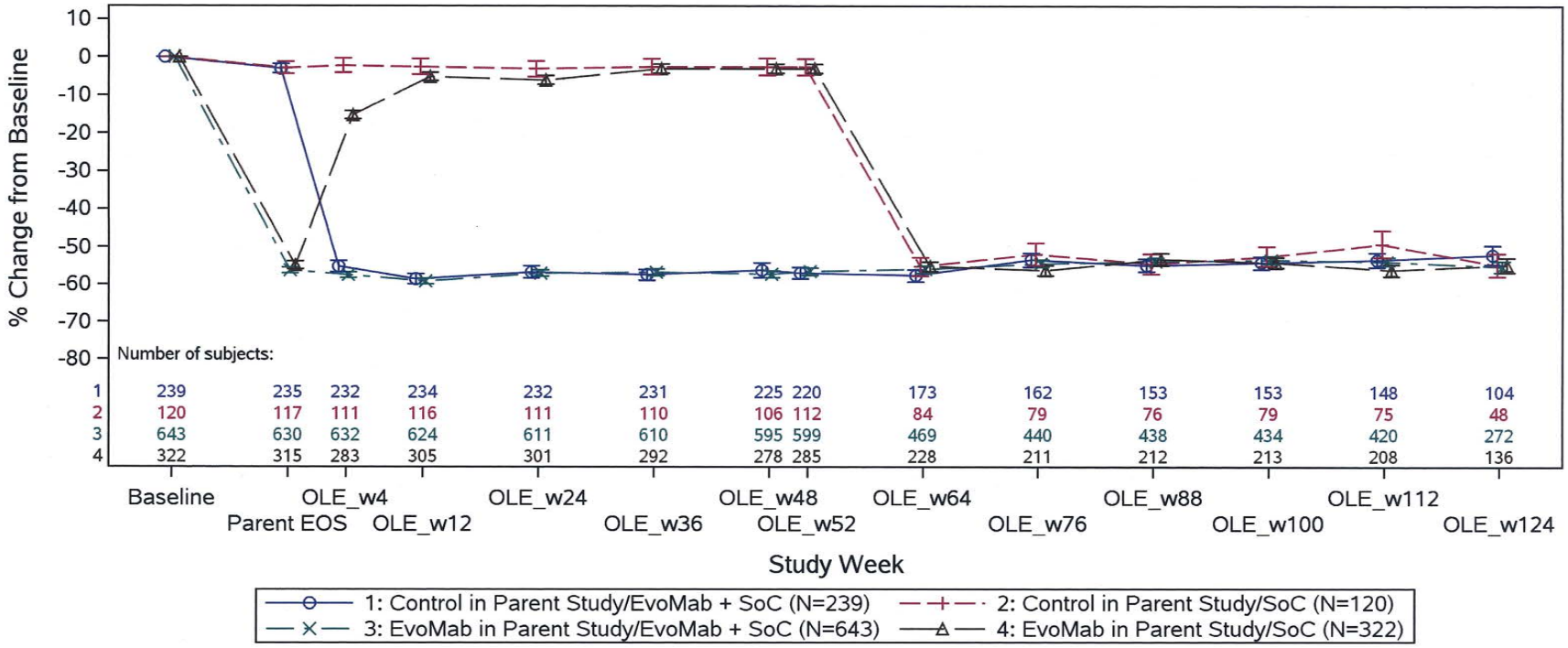
長期投与試験の結果より、スタチン忍容性不良被験者を含む PHMD 被験者において食事療法に追加して投与した場合、又は重症 FH 被験者において、evolocumab は LDL-C の長期低下（124 週以上）を維持することが示された。長期投与試験を通して、evolocumab の長期投与により約 50%～60%の LDL-C 濃度の低下が認められ、この低下は試験期間にわたって維持された。

重要な点として、様々な第 II 相親試験 D の被験者を組み入れた 20110110 試験で示されるように、この低下はすべての投与群において一貫しており（図 2.5-5）、124 週以上にわたって維持された（この継続中の試験のデータカットオフ日を最終時点とする）。20110109 試験及び 20120138 試験についても、図 2.7.3-10 及び図 2.7.3-12 にそれぞれ同様の図を示す。これらの結果は 20110110 試験と一致していた。

evolocumab の長期投与を受けた被験者では、対照群と比較して、ApoB、non-HDL-C、総コレステロール／HDL-C 比、ApoB/ApoA1 比、VLDL-C、トリグリセリド及び Lp（a）の低下、HDL-C 及び ApoA1 の上昇など、ほかの脂質パラメータに安定した改善が認められた。

各長期投与試験において、evolocumab の脂質低下効果に対する耐性の根拠は認められなかった。LDL-C 及びそのほかの脂質パラメータの低下は投与中止により消失し、被験者が evolocumab から SoC に切り替えた後も脂質パラメータのリバウンドはみられなかった。

長期投与試験の更なる詳細は 2.7.3.2 項の各試験の叙述に示す。



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

N = 20110110 試験において割り付けられた被験者数; EvoMab = Evolocumab (AMG145); SoC = 標準療法; OLE = 非盲検継続.

52 週以前の非盲検継続試験での来院は標準療法対照期間とし、52 週より後の来院は治験薬投与群のみの期間
縦軸は平均値と標準誤差を示す。プロットには観察値のみを用いており、欠測値の補完は行っていない。
ベースラインは親試験のベースラインとした

[redacted]

図 2.5-5　20110110 試験における規定来院時別及び投与群別にみた算出 LDL-C のベースラインからの平均変化率
（長期試験中の SoC 投与期間までの併合解析対象集団及び IECAS 以降の治験薬投与期間の併合解析対象集団）

2.5.4.7.1.3　HoFH における evolocumab の継続投与

HoFH 試験 2 試験では、HoFH の被験者について evolocumab 投与後最大 120 週間までの結果が得られている（20110233 試験にて 12 週間投与及び 20110271 試験にて 108 週間投与）。HoFH 集団における evolocumab の継続投与により、HoFH 被験者（全体、非アフェレーシス、アフェレーシス）において LDL-C の低下が維持されることが示された（表 2.5-4）。そのほかの脂質パラメータ（総コレステロール、ApoB、non-HDL-C、総コレステロール／HDL-C 比及び ApoB/ApoA1 比）の変化についても、HoFH 被験者において evolocumab の長期投与により維持された（表 2.7.3-43）。HoFH の青年被験者（12 歳以上 18 歳未満）における LDL-C の低下及びそのほかの脂質パラメータの変化は、HoFH 被験者集団全体と同様であった。経時的に耐性を示す兆候は認められなかった。

表 2.5-4　HoFH 被験者における evolocumab の LDL-C に対する効果
20110271 試験におけるベースラインから OLE の 48 週までの平均変化率

被験者集団 (N)	来院ごとの LDL-C 値 (ベースラインからの平均変化率　(%))[a]			
	OLE Week 12	OLE Week 24	OLE Week 36	OLE Week 48
HoFH (N=100)	-21 (n=95)	-23 (n=68)	-23 (n=46)	-19 (n=30)
非アフェレーシス (N=66)	-23 (n=64)	-28 (n=46)	-27 (n=33)	-19 (n=27)
アフェレーシス (N=34)	-17 (n=31)	-14 (n=22)	-11 (n=13)	-18 (n=3)

HoFH = 家族性高コレステロール血症ホモ接合体; LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール; OLE = 非盲検継続 N = HoFH 中間解析集団のうち評価対象症例数（全体、非アフェレーシス、アフェレーシス）

[a] 算出 LDL-C 値を示す

Source: Modified from Table 14-4.22.5.1 of Study 20110271 and Table 14-4.22.5.401 of Study 20110271

日本人 HoFH 被験者の UC LDL-C 低下率は約 47%（限られた被験者数［24 週時点で 5 例］に基づく）で、全体の HoFH 中間解析対象集団で認められた低下よりも大きかった。20110233 試験について最近公表された文献（Raal et al, 2015）にあるように、evolocumab に対する反応は LDLR 機能が残存している患者でより大きい可能性がある。この所見と一致して、LDLR 機能が残存している日本人の HoFH 被験者（4 例［80%］。すべて LDLR と PCSK9 遺伝子突然変異の二重ヘテロ接合体）において LDL-C の頑健な低下が認められ、低下率は 24 週時点で 58%～74%であった。残り 1 例は常染色体劣性 HC（LDLRAP1 突然変異のホモ接合体）の被験者であり、24 週時点で LDL-C は 4 %上昇を認めた。

HoFH の適応症は、データカットオフの 124 週時点まで、またそれ以降の evolocumab の継続投与による安定した LDL-C 低下を示した PHMD 試験のデータ全体によっても裏付けられた。