目次

2.7.3 臨床的有効性の概要....6
2.7.3.1 背景及び概観....9
2.7.3.1.1 evolocumabの有効性を裏付ける試験デザイン....14
2.7.3.1.2 evolocumabの臨床試験における有効性評価項目....26
2.7.3.1.3 有効性試験における統計手法....29
2.7.3.2 個々の試験結果の要約....38
2.7.3.2.1 有効性試験の要約....38
2.7.3.2.2 日本人集団における有効性試験の概略....70
2.7.3.2.3 グローバル集団における有効性試験の概略....72
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析....90
2.7.3.3.1 日本人集団における有効性の比較....90
2.7.3.3.2 PHMD：第III相試験併合....118
2.7.3.3.3 PHMD：サブグループにおける結果の比較....177
2.7.3.3.4 長期投与試験....202
2.7.3.3.5 HeFH被験者における有効性の比較....212
2.7.3.3.6 日本人試験と日本人以外の試験との間での用量反応の類似点....222
2.7.3.3.7 家族性高コレステロール血症ホモ接合体....222
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析....233
2.7.3.4.1 日本における高コレステロール血症（高コレステロール血症ヘテロ接合体を含む）の適応症に対する用量選択....233
2.7.3.4.2 海外におけるPHMDの適応症に対する用量選択....233
2.7.3.4.3 海外及び日本におけるHoFHの適応症に対する用量選択....234
2.7.3.5 効果の持続及び薬剤耐性....236
2.7.3.6 References....237
2.7.3.7 臨床的有効性の概要の付録....238

表一覧

表 2.7.3-1 HC（HeFHを含む）及びHoFHの適応症に対してevolocumabを裏付ける試験における治験対象／デザイン....13
表 2.7.3-2 海外での適応症PHMD（国内での適応症HC［HeFHを含む］）に対する有効性の比較に用いた第II相試験のデザイン....17
表 2.7.3-3 海外での適応症PHMD（国内での適応症HC［HeFHを含む］）に対する有効性の比較に用いた第III相試験のデザイン....18
表 2.7.3-4 海外での適応症PHMD（国内での適応症HC［HeFHを含む］）を裏付ける第II相及び第III相試験のデザイン比較....20
表 2.7.3-5 HoFHの被験者に対する有効性の比較に用いた第II/III相試験のデザイン....26
表 2.7.3-6 HC（HeFHを含む［海外ではPHMD］）に対する適応を裏付けるevolocumab試験の有効性評価項目の統計手法....30
表 2.7.3-7 HoFHに対する適応を裏付けるevolocumab試験の有効性評価項目の統計手法....33
表 2.7.3-8 evolocumabの第III相親試験B（PHMD）における有効性併合解析のための統計手法....36
表 2.7.3-9 海外での適応症PHMD（国内での適応症HC［HeFHを含む］）を裏付ける第II相試験から得られたevolocumabの有効性に関する結果の要約....40
表 2.7.3-10 海外での適応症PHMD（国内での適応症HC［HeFHを含む］）を裏付ける第III相試験から得られたevolocumabの有効性に関する結果の要約....46
表 2.7.3-11 海外での適応症PHMD（国内での適応症HC［HeFHを含む］）を裏付ける第II相及び第III相試験から得られたLDL-Cに関する結果の要約....62
表 2.7.3-12 HoFH適応症に対しevolocumabの有効性を裏付ける試験から得られた結果の要約....67
表 2.7.3-13 国内試験における被験者の内訳....91

表 2.7.3-14　国内試験における主なベースライン特性.....93
表 2.7.3-15　UC LDL-C のベースラインからの変化率（第 II 相試験［20110231 試験］、FAS）.....98
表 2.7.3-16　reflexive LDL-C のベースラインからの変化率（第 III 相試験［20120122 試験］、FAS）.....99
表 2.7.3-17　12 週時点の副次脂質パラメータの治療効果の差（プラセボとの比較）（第 II 相試験［20110231 試験］、FAS）.....113
表 2.7.3-18　複数の副次脂質パラメータの治療効果の差（プラセボとの比較）（第 III 相試験［20120122 試験］、FAS）.....115
表 2.7.3-19　被験者の内訳 - 第 III 相親試験及び併合解析集団.....120
表 2.7.3-20　主なベースライン特性の要約 第 III 相試験併合集団（FAS）.....122
表 2.7.3-21　主なベースライン特性の比較 第 III 相親試験及び第 III 相試験併合集団での主なベースライン特性の比較.....126
表 2.7.3-22　reflexive LDL-C のベースラインからの変化率に関する主要評価項目の解析（プラセボとの比較）第 III 相試験併合集団（FAS）.....130
表 2.7.3-23　reflexive LDL-C のベースラインからの変化率に関する主要評価項目の解析（エゼチミブとの比較）第 III 相試験併合集団（FAS）.....133
表 2.7.3-24　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 相試験併合集団（FAS）.....136
表 2.7.3-25　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に関する第 III 相親試験及び併合解析集団間の比較.....138
表 2.7.3-26　プラセボ及びエゼチミブと比較した治療効果の差の要約副次評価項目：第 III 相試験併合集団（FAS）.....151
表 2.7.3-27　各サブグループにおける被験者数（無作為割り付けされた全被験者）.....179
表 2.7.3-28　主なベースライン特性の要約第 III 相親試験 B のサブグループ（FAS）.....181
表 2.7.3-29　サブグループにおける主要評価項目（FAS）.....185
表 2.7.3-30　副次評価項目における治療効果の差の要約 evolocumab Q2W とプラセボの比較（FAS）.....187
表 2.7.3-31　副次評価項目における治療効果の差の要約 evolocumab Q4W とプラセボの比較（FAS）.....190
表 2.7.3-32　副次評価項目における治療効果の差の要約 evolocumab Q2W とエゼチミブの比較（FAS）.....193
表 2.7.3-33　副次評価項目における治療効果の差の要約 evolocumab Q4W とエゼチミブの比較（FAS）.....196
表 2.7.3-34　その他の脂質パラメータの経時的な結果の要約 混合型脂質異常症及び重症高コレステロール血症のサブグループにおけるその他の脂質パラメータの経時的な結果の要約（FAS）.....200
表 2.7.3-35　HeFH 及び重症 FH 被験者の内訳.....213
表 2.7.3-36　HeFH 及び重症 FH 被験者の主なベースライン特性.....215
表 2.7.3-37　HeFH 及び重症 FH 被験者における脂質パラメータ.....220
表 2.7.3-38　被験者の内訳：20110233 試験（第 III 相）.....223
表 2.7.3-39　被験者の内訳：20110271 試験.....224
表 2.7.3-40　主なベースライン特性の要約 - 20110233 試験（第 III 相）.....225
表 2.7.3-41　主なベースライン特性の要約 - 20110271 試験.....226
表 2.7.3-42　HoFH 被験者における脂質パラメータのベースラインからの変化率をプラセボと比較した治療効果の差（SE）：20110233 試験（第 III 相）.....230
表 2.7.3-43　HoFH 被験者における evolocumab 長期投与による脂質パラメータのベースラインからの変化率.....231
表 2.7.3-44　臨床的有効性及び安全性試験の要約.....240
表 2.7.3-45　主要なメタ回帰アナリシスの登録基準に合致した無作為化対照コレステロール低下試験の特徴.....256

図一覧

図 2.7.3-1 HC（HeFH を含む）及び HoFH の適応症に対して evolocumab を裏付ける製造販売承認申請試験の CTD 構成図 12
図 2.7.3-2 12 週時点の LDL-C のベースラインからの変化率における治療効果の差のフォレストプロット（プラセボとの比較）（第 II 相試験［20110231 試験］、Q2W 群：FAS） 103
図 2.7.3-3 12 週時点の LDL-C のベースラインからの変化率における治療効果の差のフォレストプロット（プラセボとの比較）（第 III 相試験［20120122 試験］アトルバスタチン 5 mg コホートの FAS） 108
図 2.7.3-4 LDL-C のベースラインからの変化率における治療効果の差のフォレストプロット（プラセボとの比較）第 III 相試験併合集団（FAS） 139
図 2.7.3-5 LDL-C のベースラインからの変化率における治療効果の差のフォレストプロット（エゼチミブとの比較）第 III 相試験併合集団（FAS） 141
図 2.7.3-6 10 週時点と 12 週時点の平均 LDL-C のベースラインからの変化率に関するサブグループ解析（プラセボとの比較）第 III 相試験併合集団（FAS） 144
図 2.7.3-7 10 週時点と 12 週時点の平均 LDL-C のベースラインからの変化率に関するサブグループ解析（エゼチミブとの比較）第 III 相試験併合集団（FAS） 147
図 2.7.3-8 副次評価項目の 10 週時点と 12 週時点の平均値における治療効果の差のフォレストプロット（プラセボ及びエゼチミブとの比較）- 全体及び試験別第 III 相試験併合集団（FAS） 154
図 2.7.3-9 10 週時点と 12 週時点の平均 ApoA1 のベースラインからの変化率についてプラセボ及びエゼチミブと比較した治療効果の差のフォレストプロット 第 III 相試験併合集団（FAS） 175
図 2.7.3-10 規定来院時別及び治験薬別にみた UC LDL-C のベースラインからの平均変化率のプロット 20110109 試験（FAS） 204
図 2.7.3-11 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 20110110 試験（長期比較試験中の SoC 投与期間の併合解析対象集団） 206
図 2.7.3-12 規定来院時別及び投与群別にみた LDL - C のベースラインからの平均変化率 20120138 試験（長期比較試験中の SoC 投与期間の併合解析対象集団） 207
図 2.7.3-13 日本人集団における規定来院時別及び投与群別の算出 LDL-C のベースラインからの平均変化率（20110110 試験： SoC 対照期間の併合解析対象集団） 209
図 2.7.3-14 日本人集団における規定来院時別及び投与群別の算出 LDL-C のベースラインからの平均変化率（20120138 試験： SoC 対照期間の併合解析対象集団） 210
図 2.7.3-15 日本人集団における投与頻度別、規定来院時別及び投与群別の算出 LDL-C のベースラインからの平均変化率（20120138 試験： SoC 対照期間の併合解析対象集団） 211
図 2.7.3-16 単位別の低 LDL-C における長期曝露が CAD リスクに及ぼす対数線形的影響 252
図 2.7.3-17 低 LDL-C 単位別の曝露対立遺伝子と CAD リスクとの関連 253
図 2.7.3-18 $PCSK9^{142X}$ 又は $PCSK9^{679X}$ 対立遺伝子の有無別の黒人被験者における血漿中 LDL-C 値の分布（パネル A）及び CAD の発現率（パネル B） 254
図 2.7.3-19 食事療法、BAS、手術及びスタチンの試験における LDL-C 平均値の低下に伴う非致死的心筋梗塞又は CAD 死亡の 5 年相対リスクの推定変化量 255

補遺一覧

補遺 1. Listing of Clinical Studies 239
補遺 2. 代替評価項目としての脂質パラメータの文献レビュー 249

略語・用語一覧

用語／略語	定義／説明
AE	adverse event（有害事象）
AI/pen	autoinjector/pen（ペン型プレフィルドオートインジェクター）
AMD	automated mini-doser（パーソナルインジェクター）
AUC	area under the concentration-time curve（血清中濃度-時間曲線下面積）
BAS	bile acid sequestrants（胆汁酸再吸収抑制剤）
CAD	coronary artery disease（冠動脈疾患）
CHD	coronary heart disease（冠動脈疾患）
CK	creatine phosphokinase（クレアチンホスホキナーゼ）
CSR	clinical study report（治験総括報告書）
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events（有害事象共通用語規準）
CV	cardiovascular（心血管系）
CVD	cardiovascular disease（心血管系疾患）
EAS	European Atherosclerosis Society（欧州動脈硬化学会）
ESC	European Society of Cardiology（欧州心臓病学会）
EvoMab	evolocumab (AMG 145)
FH	familial hypercholesterolemia（家族性高コレステロール血症）
FSH	follicle-stimulating hormone（卵胞刺激ホルモン）
グローバル集団	Global population all subjects evaluated for the global indications (PHMD and HoFH), including Japanese subjects from 1 of the 2 studies conducted in Japan, as well as Japanese subjects from other global multicenter studies（日本で実施された 2 試験中 1 試験の日本人被験者及びほかの国際多施設共同試験の日本人被験者を含む、海外での適応症［原発性高脂血症及び混合型脂質異常症、家族性高コレステロール血症ホモ接合体］について評価したすべての被験者）
HbA1c	hemoglobin A1c（ヘモグロビン A1c）
HC	hypercholesterolemia（高コレステロール血症）
HCV	hepatitis C virus（C 型肝炎ウイルス）
HDL-C	high-density lipoprotein cholesterol（高比重リポ蛋白コレステロール）
HeFH	heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH)（家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体）
HoFH	homozygous familial hypercholesterolemia（家族性高コレステロール血症ホモ接合体）
IP	investigational product（治験薬）
日本人集団	Japanese population Japanese subjects from the 2 hypercholesterolemia (including HeFH) studies conducted solely in Japan (Studies 20110231 and 20120122)（日本でのみ実施された高コレステロール血症［家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体を含む］に関する 2 試験［20110231 試験及び 20120122 試験］の日本人被験者）
JAS	Japanese Atherosclerosis Society（日本動脈硬化学会）
LDL-C	low-density lipoprotein cholesterol（低比重リポ蛋白コレステロール）
LDLR	low-density lipoprotein receptor（低比重リポ蛋白受容体）
LH	luteinizing hormone（黄体形成ホルモン）

略語・用語一覧（続き）

用語／略語	定義／説明
NCEP ATP	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel
OLE	open-label extension（非盲検継続）
PCSK9	proprotein convertase subtilisin/kexin type 9（プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型）
PHMD	primary hyperlipidemia and mixed dyslipidemia（原発性高脂血症及び混合型脂質異常症）
PFS	prefilled syringe（プレフィルドシリンジ）
PK	pharmacokinetic（薬物動態）
PMDA	Pharmaceutical and Medical Devices Agency（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）
PT	preferred term（基本語）
Q2W	once every 2 weeks（2 週に 1 回）
Q4W	every 4 weeks（4 週に 1 回）
Reflexive LDL-C	算出 LDL-C が 40 mg/dL（1.0 mmol/L）未満、あるいはトリグリセリドが 400 mg/dL（4.5 mmol/L）以上の場合、UC LDL-C 値を測定してそれを LDL-C とした
SC	subcutaneous(ly)（皮下）
SD	standard deviation（標準偏差）
SCE	Summary of Clinical Efficacy（臨床的有効性の概要）
SNP	single nucleotide polymorphisms（単一ヌクレオチド多型）
SoC	standard of care（標準療法）
SOC	system organ class（器官別大分類）
TC	総コレステロール
UC	ultracentrifugation（超遠心法）
UC LDL-C	UC 後に直接法により測定された LDL-C
算出 LDL-C	Friedewald 式により算出された LDL-C

2.7.3　臨床的有効性の概要

要約

当該製造販売承認申請資料において、evolocumabは、1）高コレステロール血症（HC）及び家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体（HeFH）（HC［HeFH］を含む）、2）家族性高コレステロール血症ホモ接合体（HoFH）を適応症としている。海外では、1）原発性高脂血症及び混合型脂質異常症（PHMD）（家族性ヘテロ接合体及び非家族性）及び2）HoFHを適応症として（本書を通じて「海外での適応症」と称する）evolocumabの承認申請が提出されている。

この臨床的有効性の概要（SCE）には、本申請資料で評価した日本人集団及びグローバル集団における有効性の結果を示す。「日本人集団」とは、HC（HeFHを含む）患者を対象として日本でのみ実施された2試験（20110231試験及び20120122試験）及び日本が参加した多施設国際共同試験2試験（20110110試験及び20120138試験）及び長期継続国際共同試験（20110271試験）の日本人被験者を指す。「グローバル集団」とは、2014年8月にFDAに提出した資料を構成している日本の1試験（第II相試験［20110231］のみ。第III相試験［20120122］は実施中であった）の日本人被験者及びほかの国際共同試験の日本人被験者を含む、海外の適応症について評価したすべての被験者を指す。日本人集団及びグローバル集団のデータ全体から、日本で提案している適応症が裏付けられている。

HC（HeFHを含む）の日本人集団におけるevolocumabの有効性は、スタチン基礎療法に上乗せした第II相（20110231試験）及び第III相（20120122試験）プラセボ対照臨床試験で評価した。20110231試験の結果に基づき、日本人集団の至適用量（140 mg 2週に1回［Q2W］及び420 mg 4週に1回［月に1回、Q4W］の皮下［SC］投与）が選択され、20120122試験でこれらの用量での有効性が検証された。

これらの試験の解析から、HC（HeFHを含む）の日本人集団において以下の有効性の結論が裏付けられている。

- evolocumab 140 mg Q2W及び420 mg Q4W投与は、スタチンとの併用下で、低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）の低下及びその他の脂質パラメータ（非高比重リポ蛋白コレステロール［non-HDL-C］、アポリポ蛋白B［ApoB］、総コレステロール（TC）、TC/HDL-C比、ApoB／アポリポ蛋白A1［ApoB/ApoA1］比、reflexive LDL-C反応、リポ蛋白（a）［Lp（a）］、トリグリセリド（TG）、HDL-C及び超低比重リポ蛋白コレステロール［VLDL-C］）の改善においてプラセボより優れていた。
- 第III相試験でevolocumab Q2W及びQ4W投与を行った結果、アトルバスタチン5 mg及び20 mgの両用量コホートでLDL-Cがプラセボに比べて約70%～75%低下した。
- evolocumabの140 mg Q2Wと420 mg Q4Wの用法・用量は、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2つの用量間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

進行中の国際共同長期継続投与試験（20110271試験）において、まれな遺伝性疾患であるHoFHを有する日本人被験者におけるevolocumabの有効性を評価した。有効性の解析により、HoFH日本

人被験者において 420 mg Q4W 及び 420 mg Q2W は LDL-C の低下に有効であることが確認された。HoFH 日本人被験者において 24 週時点に LDL-C が約 47%低下した。

グローバル集団及び日本人集団に基づく、計 17 の臨床試験で evolocumab の脂質低下効果が評価され、16 試験により HC の適応症が、2 試験により HoFH の適応症がそれぞれ裏付けられている。

17 試験中 16 試験で 1 つ以上の対照薬（プラセボ、エゼチミブ又は実薬対照薬）が投与された。17 試験中 3 試験は非盲検継続投与試験であり、うち 2 試験では Year 1 には標準療法（SoC）を対照群とした。これらの試験のうち 2 試験では、ペン型プレフィルドオートインジェクター（AI/pen）に充填した evolocumab を被験薬として、当該医療機器の使用についても評価した。これらの 17 試験では、食事療法、異なる用量のスタチン、スタチンとほかの脂質低下療法（エゼチミブ、胆汁酸再吸収抑制剤［BAS］、魚油など）との併用など、様々な基礎療法を受けている被験者も登録した。

海外での適応症の PHMD を裏付けている第 III 相試験の解析結果を以下に示す。グローバル集団におけるこれらの結果は、日本人集団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。

それぞれの PHMD を対象とした第 III 相試験の有効性を比較解析した結果、evolocumab 140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W 投与について以下の結論が得られた。

- evolocumab は、LDL-C（プラセボに比べて約 55%～75%の低下）、TC、ApoB、non-HDL-C、TC/HDL-C 比、ApoB/ApoA1、VLDL-C、TG 及び Lp（a）の低下、HDL-C 及び ApoA1 の増加において、プラセボよりも優れていた。
  - evolocumab の投与後早ければ 1 週目で LDL-C が低下し、140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W ではおおむね投与から 1～2 週後に最大効果が認められ、長期使用により有効性が維持された。
- evolocumab は、LDL-C（エゼチミブに比べて約 35%～45%の低下）、TC、ApoB、non-HDL-C、Lp（a）、TC/HDL-C 比及び ApoB/ApoA1 比の低下において、エゼチミブより優れていた。
- LDL-C の低下及びその他の脂質パラメータの改善は投与中止によりベースラインに戻り、リバウンドはみられなかった。
- evolocumab の 140 mg Q2W と 420 mg Q4W の用法・用量は、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臨床的に意味のある差は認められず、有効性は同等であった。
- プラセボ及びエゼチミブに比べて、evolocumab 140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W はすべてのサブグループにおいて有効性を示し、サブグループ間（年齢、人種、性別、地域、肥満度指数［BMI］、喫煙習慣、ベースライン時の冠動脈疾患［CAD］危険因子、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プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型［PCSK9］、ベースライン時の LDL-C、ベースライン時の TG 及び NCEP 高リスク）で顕著な差は認められなかった。
- AI/pen を用いた evolocumab の投与は、自宅での自己投与を含む使用目的及び使用条件に関して安全かつ有効であることが示された。
- 2 試験の自宅投与試験において、evolocumab の投与は、AI/pen と同様の LDL-C 及びその他の脂質パラメータの低下を示し、本申請資料のデータに基づき、プレフィルドシリンジ（PFS）及

びパーソナルインジェクター（AMD）は、自宅での自己投与を含む使用目的及び使用条件に関して安全かつ有効であることが示された。
- 投与環境（医療機関又は自宅）にかかわらず、evolocumabにより一貫してLDL-Cが低下した。

HoFHを対象とした2試験のグローバル集団における以下の有効性の結果は、HoFH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。

HoFH試験における有効性の解析から、以下の所見が得られた。

- HoFH被験者では、evolocumab 420 mg Q4WはLDL-Cの低下（約31%の低下）においてプラセボより優れており、ApoB、TC/HDL-C比、TC、non-HDL-C、ApoB/ApoA1比及びLp（a）もプラセボに比べて低下させた。
- evolocumabの長期投与は、HoFH集団においてLDL-Cの低下を維持するのに有効であった。
  - その他の脂質パラメータ（TC、ApoB及びnon-HDL-C）の変化についても、HoFH被験者においてevolocumabの長期投与により安定した改善が認められた。
  - 青年被験者（12歳以上18歳未満）におけるLDL-Cの低下及びその他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。
  - evolocumabの長期投与により、アフェレーシス療法を受けていないHoFH被験者では約28%、アフェレーシス療法を受けている被験者では約14%のLDL-C低下が維持された。
- HoFH被験者において420 mg Q4Wから420 mg Q2Wに投与頻度を上げたところ、LDL-Cが更に約6%低下し、その他の脂質パラメータにも更なる改善が認められた。

これらの結果は、PHMD（日本ではHC［HeFHを含む］）の被験者において、スタチン又はスタチン＋その他の脂質低下療法（エゼチミブなど）との併用下でLDL-Cを有意に低下及びその他の脂質パラメータを改善するevolocumabの有効性を示している。同様に、HoFH被験者における結果から、若年性心血管系疾患（CVD）のリスクが高いこの被験者集団におけるevolocumab療法の有効性が確認された。

PHMD（日本ではHC［HeFHを含む］）患者におけるevolocumabの推奨用法・用量は、臨床的に同等であることが確認されている140 mg Q2W又は420 mg Q4WのSC投与である。HoFH患者における推奨用法・用量は、420 mg Q2W又は420 mg Q4Wである。

2.7.3.1 背景及び概観

TCの主要な構成要素であるLDL-Cは、アテローム動脈硬化性心血管疾患の病因において重要な役割を果たしており（Tomkin and Owens,2012）、ヒトにおける心血管系リスクの主要な誘因となっている（Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration［CTTC］,2010）。

LDL-Cは疫学的／遺伝学的研究及び臨床試験に基づき、心血管系リスクの減少に関する確立された代替評価項目と考えられている。LDL-C及びその他の脂質パラメータの評価に関する妥当性について、詳細な文献レビューを本書の補遺2に示す。

evolocumabの本申請資料には27の臨床試験が含まれる。HC（HeFHを含む）の適応並びにHoFHの適応に関し、電子化コモン・テクニカル・ドキュメント（eCTD）の構成内でのこれらの臨床試験の組織図を図2.7.3-1に示す。両適応について試験で使用した治験対象／デザインを表2.7.3-1に示す。これらの適応症は密接に関連していると考えられているため、両適応症に関する情報は1つの要約として提示している。

本申請資料に提示されている各臨床試験の情報を、無作為割り付け、盲検化、対照薬の選択、試験対象集団、試験のデザインと目的、治験薬の用量、投与経路及び投与期間、使用した医療機器、適格性基準、登録被験者数を含め、本書の補遺1（表2.7.3-44）に示す。

申請を裏付ける各試験について、治験総括報告書（CSR）を5.3項に示す。完了したすべての試験について最終データを示すとともに、進行中の3試験の継続投与試験（20110110試験、20120138試験及び20110271試験）についても[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日に基づく有効性及び安全性の中間データ解析を示す。20120138試験の日本人被験者は[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日に基づく中間データ解析を示す。

日本人集団における有効性を裏付ける試験のデザインについて2.7.3.1.1.1項で論じる。海外での適応症のPHMDにおける有効性を裏付ける試験のデザインについて2.7.3.1.1.2項、HoFHの適応症を裏付ける試験のデザインについて2.7.3.1.1.3項で論じる。

海外での適応症を裏付けるため、それぞれの試験だけでなく、PHMDの被験者を対象とした、12週の第III相試験4試験（20110114試験、20110115試験、20110116試験及び20110117試験）の前向き併合解析でも有効性を評価した。併合解析ではPHMD適応の4つのサブグループでもevolocumabの有効性を評価した。このサブグループは混合型脂質異常症の定義（TG高値又は高比重リポ蛋白コレステロール［HDL-C］低値に基づく）又は重症高コレステロール血症の基準を満たした被験者から構成された。併合解析には単独療法試験（20110114試験）及びスタチン忍容性不良被験者を対象とした試験（20110116試験）が含まれた。evolocumabは現在のところ、日本人における単独療法及びスタチン忍容性不良被験者に対する治療薬として評価されていないが、併合解析結果によりevolocumabの有効性プロファイルが総合的に裏付けられているため、本申請資料にその結果を示す（2.7.3.3.2項及び2.7.3.3.3項）。

統計学的手法の検討を、個々の試験に関しては2.7.3.1.3.1項に、海外でのPHMDの適応症を裏付けるための併合解析に関してはPHMDは2.7.3.1.3.2項、HoFHの適応症に関しては2.7.3.1.3.3項に示した。

本書に詳述する結果に基づき、evolocumabは現行の治療で効果が不十分な場合に限り、日本人の患者において以下の2つを適応症として提案する。

1) 高コレステロール血症及び家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体：evolocumab 140 mg SC Q2W又は420 mg SC Q4W
2) 家族性高コレステロール血症ホモ接合体：evolocumab 420 mg SC Q4W又は420 mg SC Q2W（Q4W投与で十分な有効性が得られない場合）

HC（HeFHを含む）患者におけるevolocumabの推奨用法・用量は、140 mg SC Q2W又は420 mg SC Q4Wである。これらの2つの用量・用量は、同等の臨床効果（臨床同等性については2.7.3.4.1項で詳述）をもたらすことで患者に柔軟な投与法を提供することを目的としている。HoFH患者の推奨用法・用量は、420 mg Q2W又は420 mg Q4Wである。初回推奨用量はアフェレーシス療法を受けていない患者で420 mg Q4W、アフェレーシス療法を受けている患者で420 mg Q2Wであり、臨床反応に応じて投与頻度を切り替えることが可能である。

第I相及び第II相試験の原薬（製法1）は、第III相試験の大部分で用いられた原薬（製法2、市販製剤の原薬）と異なる製造工程で製造された。製法1又は製法2で製造したevolocumabは分析的及び臨床的に同等であった（それぞれ3.2.S.2.6項及び表2.7.1-1を参照）。一部の第III相試験（20110233試験、20110271試験及び20110109試験）で使用した製法1の原薬は、PK及びPDの比較からほかの第III相試験で使用した製法2の原薬と同等であった（2.7.1.1.1項）。

Amgen社はevolocumabの開発期間全体にわたって、以下の4種のSC投与製剤を評価した。なお、AMDは臨床での評価が継続中であるため、本申請における剤型は、PFSとAI/Penの2剤型とした。

- バイアル及びシリンジ（製法1）
- PFS（製法2）
- AI/pen（製法2）
- AMD　3.5mL（製法2）

AI/penは140 mg/mLのevolocumab 1 mL投与用で、第III相試験の大部分で使用された。140 mgの用量ではAI/penを1回投与し、420 mgの用量ではAI/penを3回連続で投与した。

PFS及びAMDをAI/penとつなぐため、2試験の第I相薬物動態学的同等性試験（2.7.1.2項で詳述）及び2試験の第III相自宅投与試験を実施した。これらの試験では、薬物動態、薬力学、有効性及び安全性のパラメータに基づき、PFS及びAMDによるevolocumabの投与がAI/penによるevolocumabの投与と薬物動態学的及び臨床的に同等であることが確認された。また、被験者は各製剤を用いてevolocumabを自宅で問題なく投与することができ、良好な安全性及び有効性プロファイルが得られた。

evolocumabは現在、[redacted]冠動脈粥状硬化症の進行遅延又は退縮及び心血管系疾患の二次予防についても評価中であり、それぞれ20120153試験及び20110118試験が進行中である。また、スタチン再投与で有害事象が発現したスタチン忍容性不良被験者を対象とするevolocumabのプラセボ対照二重盲検試験（20120332試験）が進行中である。これらの進行中の試験は盲検化されているため、本申請資料にデータは含まれていない。

また、[redacted]（[redacted]）が予定されている。

なお「親試験」については以下の通り定義する

A: 20110114, 20110115, 20110116, 20110117, 20120122 試験

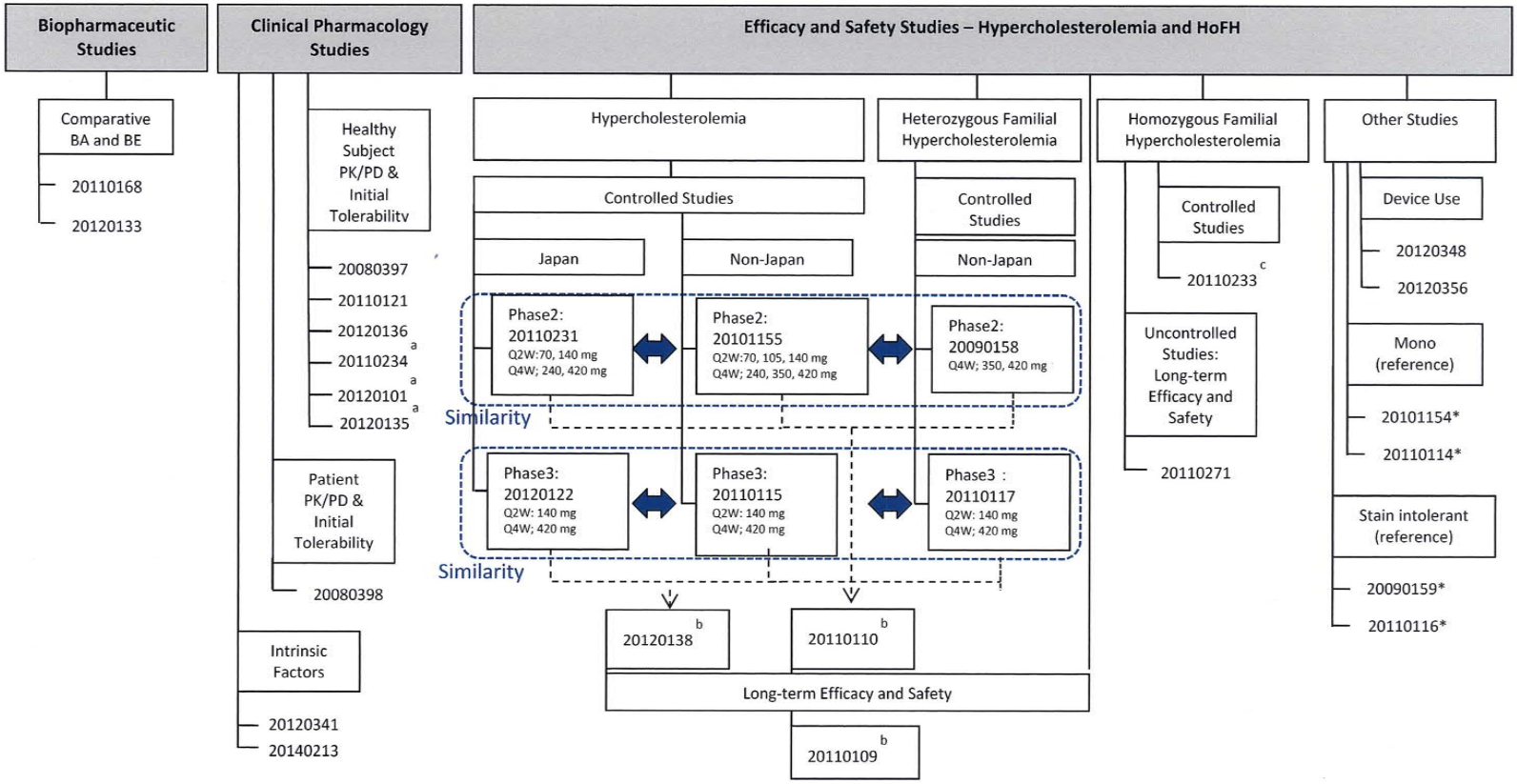
B: 20110114, 20110115, 20110116, 20110117 試験

C: 20110109, 20110114, 20110115, 20110116, 20110117 試験

D: 20090158, 20090159, 20101154, 20101155, 20110231 試験

E: 20090158, 20090159, 20101154, 20101155, 20110231, 20110109, 20110114, 20110115, 20110116, 20110117, 20120122, 20120348, 20120356 試験

F: 20090158, 20090159, 20101154, 20101155, 20110231, 20110109, 20110114, 20110115, 20110116, 20110117, 20120348, 20120356 試験



BA =生物学的利用能; BE =生物学的同等性; HeFH = 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体; HoFH = 家族性高コレステロール血症ホモ接合体; NDA = 新医薬品製造販売承認申請; PK/PD = 薬物動態/薬力学 Q2W = 2 週に 1 回; Q4W = 4 週に 1 回 .

[a] プラセボのみで健康被験者を対象に行った第 0 相試験であり、各種の粘性を持った成分の皮下注射での忍容性と各種の注射速度に対する忍容性を評価した。

[b] Year 1 は比較対照試験であり、その後は非盲検試験である。これらの試験の中間データは申請に含めた。[c] Part A は非盲検 Part B は比較対照試験

＊これらの 4 つの試験は安全性の評価においては、評価資料として取り扱った。

図 2.7.3-1　HC（HeFH を含む）及び HoFH の適応症に対して evolocumab を裏付ける製造販売承認申請試験の CTD 構成図

表 2.7.3-1　HC（HeFH を含む）及び HoFH の適応症に対して evolocumab を裏付ける試験における治験対象／デザイン

治療対象／デザイン	主要な試験	補助的な試験
高コレステロール血症(HeFH を含む)		
スタチン及び他の脂質低下薬との併用 (家族性高コレステロール血症および非家族性高コレステロール血症) (家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体のみ)	20110231 (YUKAWA-1: 第Ⅱ相) 20120122 (YUKAWA-2: 第Ⅲ相) 20101155 (LAPLACE-1: 第Ⅱ相) 20110115 (LAPLACE-2: 第Ⅲ相) 20110109 (DESCARTES: 第Ⅲ相) 20110110 (OSLER-1: 第Ⅱ相) 20120138 (OSLER-2: 第Ⅲ相) 20090158 (RUTHERFORD-1: 第Ⅱ相) 20110117 (RUTHERFORD-2: 第Ⅲ相) 20110271 (TAUSSIG:第Ⅱ／Ⅲ相; 重症 FH 被験者)[a]	単独療法（参照）: 20101154 (MENDEL-1:第Ⅱ相) 20110114 (MENDEL-2:第Ⅲ相) スタチン不耐性（参照）: 20090159 (GAUSS-1: 第Ⅱ相) 20110116 (GAUSS-2: 第Ⅲ相) デバイス試験: 20120348 (THOMAS-1: 第Ⅲ相) 20120356 (THOMAS-2: 第Ⅲ相)
HoFH		
スタチン及び他の脂質低下薬との併用	20110233 (TESLA: 第Ⅱ／Ⅲ相) 20110271 (TAUSSIG: 第Ⅱ／Ⅲ相; HoFH 被験者)	

HeFH =家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体; HoFH =家族性高コレステロール血症ホモ接合体; FH=家族性高コレステロール血症

[a] 20110271 試験は主に家族性高コレステロール血症ホモ接合体の被験者を評価する計画であったが、本試験の重症家族性高コレステロール血症被験者は家族性高コレステロール血症の適応症のうち家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体の部分に含まれている

2.7.3.1.1 evolocumabの有効性を裏付ける試験デザイン

2.7.3.1.1.1 日本人集団（HC［HeFHを含む］）における有効性を裏付ける試験デザイン

16試験の国際共同臨床試験により、HC（HeFHを含む）患者でのLDL-C低下におけるevolocumabの有効性が裏付けられている（表2.7.3-1）。

20110231試験及び20120122試験の2試験の結果より、日本人集団とグローバル集団でevolocumabの治療効果が一致していることが確認されており、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2試験は日本でのみ実施され、国内の標準療法と一致するスタチン療法を採用した。

第II相試験である20110231試験の被験者は、治験薬の投与期間中に基礎療法として安定した用量でスタチンの投与を受けた。第III相試験である20120122試験では、国内で一般的に使用されているスタチンとの併用下で有効性を評価するため、治験薬の投与前に2つのアトルバスタチン用量群のいずれかに被験者を無作為に割り付けた。様々なスタチン用量において有効性を確認するため、20120122試験では低用量及び高用量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。20 mgは国内で承認されているアトルバスタチンの最高用量である。

両試験における無作為割り付けには、HeFHの過去の診断を因子とした層別割り付けを用いた。

これらの2試験の被験者は、evolocumabの長期安全性及び有効性を評価する進行中の国際共同継続投与試験20110110試験及び20120138試験に移行した。

本概要に含まれるすべての第II相及び第III相試験の特徴をそれぞれ表2.7.3-2及び表2.7.3-3に要約する。第II相及び第III相試験の各デザインにおける主な類似点及び相違点を表2.7.3-4に要約する。

国内におけるHoFHの適応症は2試験の国際共同試験（20110233試験及び20110271試験）のデータから裏付けられており、20110271試験には日本人被験者が含まれている。これらの試験のデザインを2.7.3.1.1.3項に示す。

2.7.3.1.1.2 グローバル集団（PHMD）において有効性を裏付ける試験デザイン

海外での適応症のPHMDでは、LDL-C、TC、ApoB、non-HDL-C、TC/HDL-C比、ApoB/ApoA1比、Lp（a）、VLDL-C及びTGの低下、HDL-C及びApoA1の上昇において、PHMD患者を対象として食事療法に加えて実施した15の臨床試験がevolocumabの有効性を裏付けている。日本人の第II相試験である20110231試験は海外での適応症を裏付ける試験に含まれ、日本人の第III相試験である20120122試験はその時点で終了していなかったため含めなかった。しかし、本項の表には20120122試験を含め、ほかの第III相試験とともに示した。海外の適応症であるPHMDは、国内での適応症のHC（HeFHを含む）に相当する。

各試験では、LDL-C及びその他の主要な脂質パラメータの変化量に基づいて有効性を評価した。本概要では、この適応症において本申請における用法及び用量（140 mg Q2W及び420 mg Q4W）でのevolocumabの有効性の結果を中心に論述する。

PHMDの適応症では、evolocumabに関する4つの主要な科学的課題（［1］evolocumab単剤、［2］evolocumabとスタチンの併用、［3］家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体（HeFH）、［4］ス

タチン忍容性不良患者でのevolocumabの安全性、忍容性及び有効性）に対応するため、第II相及び対応する第III相試験（例えば、20101155試験［LAPLACE-1］及び20110115試験［LAPLACE-2］）を実施した。第II相及び第III相試験の特徴をそれぞれ表2.7.3-2及び表2.7.3-3に要約する。第II相及び第III相試験の各デザインにおける主な類似点及び相違点を表2.7.3-4に要約する。

evolocumabは主にPHMDでの使用が予測されるため、この集団に対し5試験を実施した。20090158試験及び20110117試験では、Simon Broome基準（Scientific Steering Committee, 1991）によりHeFHと診断された被験者を対象として、安定したスタチン療法併用下において、エゼチミブ（又はほかの脂質低下療法）併用の有無でevolocumabの有効性及び安全性を評価した。また、20110271試験では重症FH被験者（非HoFH）も登録可能とした。これらの被験者はFHが診断（臨床的及び／又は遺伝的基準により）されており、安定したスタチン療法（スタチン、エゼチミブ、BAS、ニコチン酸又はこれらの併用）を受け、LDL-Cが100 mg/dL（2.6 mmol/L）超で冠動脈疾患（CAD）の診断又はCADリスクがあるか、LDL-Cが130 mg/dL超でCADの診断又はCADリスクがないことを適格性の要件とした。この試験は主に20110271試験のHoFH被験者を登録した実施医療機関で実施された。

PHMDの被験者においてスタチン併用下での有効性及び安全性を把握するため、20101155試験、20110231試験及び20110115試験を実施した。上述のHeFH対象の試験とは異なり、これらの試験は登録にFHの診断を必要としなかったが、治療中のLDL-C値及び既往歴の慎重な評価、並びにFHが過小診断されているとの認識に基づき、家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体と非家族性高コレステロール血症が共に登録されたと判断された。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、この環境下でのevolocumabの安全性及び有効性データを示すものであった。20110231試験は日本でのみ実施され、国内ではスタチンの高用量が承認されていないため、スタチン療法の強度はより低かった。20110115試験では、被験者を中強度及び高強度に相関する用量である最も一般的な3種類のスタチン療法に無作為に割り付け、約60%を中強度スタチン療法群、約40%を高強度スタチン療法群とした。本試験のスタチン無作為化デザインにより、スタチンの各種類、用量及び強度におけるevolocumabの安全性及び有効性を解析することが可能であった。

スタチン忍容性不良の定義は議論となっている。しかし、高コレステロール血症患者の5%～15%は、主に筋肉関連の有害作用によりスタチンを忍容できないと推定されている。（Brito and Montori, 2013、Grundy et al, 2013、 Parker et al, 2013、Zhang et al, 2013、Cohen et al, 2012、Bruckert et al, 2005）

スタチン忍容性不良患者における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、また各国の規制当局と協議した上で、臨床試験に向けてスタチン忍容性不良の現実的な定義を設定した。第II相試験である20090159試験では、ミオパチー（筋肉痛、筋炎、横紋筋融解症）のため、用量を問わず少なくとも1種類のスタチンを忍容できない、又は一週間の規定された大総用量を超えるまでの増量を忍容できず、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。この定義で得られた被験者の約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。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に「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」を追加した。これにより、被験者全員が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。

スタチン及びスタチン忍容性不良による潜在的な交絡なしに有効性及び安全性を把握するため、20101154試験及び20110114試験を実施した。両試験では、高コレステロール血症の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た。これらの単独療法データにより、スタチン忍容性不良患者及びスタチンが臨床的に適切ではない患者におけるevolocumab単剤の使用について安全性及び有効性が裏付けられている。

スタチン忍容性不良患者以外に、スタチンが臨床的に適切ではない患者（フィブラート系薬剤、シクロスポリン、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の一定のCYP3A4阻害薬を投与中の患者、スタチン過敏症患者など）は患者集団が少ないことから本臨床開発プログラムでは直接評価しなかった。しかし、スタチン療法に代わる別の治療法が必要となるような医学的状況が存在する。

表 2.7.3-2　海外での適応症 PHMD（国内での適応症 HC［HeFH を含む］）に対する有効性の比較に用いた第 II 相試験のデザイン

	Study 20110231 (YUKAWA-1)	Study 20101155 (LAPLACE-1)	Study 20090158 (RUTHERFORD-1)	Study 20090159 (GAUSS-1)	Study 20101154 (MENDEL-1)	Study 20110110 (OSLER-1)
被験者数	307	629	167	157	406	1324
試験期間	12 週	12 週	12 週	12 週	12 週	最長 5 年
治験対象／デザイン	高 CV リスクを持った日本人被験者 (家族性及び非家族性)	スタチン不耐性 (家族性及び非家族性)	HeFH (家族性)	スタチン不耐性 (家族性及び非家族性)	単独療法 (Framingham Risk ≤ 10%) (家族性及び非家族性)	第 II 相親試験を完了した被験者 [a] (家族性及び非家族性)
空腹時 LDL-C 値	≥ 115 mg/dL (3.0 mmol/L)	≥ 85 mg/dL (2.2 mmol/L)	≥ 100 mg/dL (2.6 mmol/L)	≥ 100 mg/dL (2.6 mmol/L)	≥ 100 mg/dL (2.6 mmol/L)	NA
Evolocumab (SC) 用法用量	70 mg Q2W or 140 mg Q2W or 280 mg Q4W or 420 mg Q4W	70 mg Q2W or 105 mg Q2W or 140 mg Q2W or 280 mg Q4W or 350 mg Q4W or 420 mg Q4W	350 mg Q4W or 420 mg Q4W	280 mg Q4W or 350 mg Q4W or 420 mg Q4W	70 mg Q2W or 105 mg Q2W or 140 mg Q2W or 280 mg Q4W or 350 mg Q4W or 420 mg Q4W	420 mg Q4W
併用療法	スタチン (± エゼチミブ)	スタチン (± エゼチミブ)	スタチン (± エゼチミブ)	エゼチミブ以外の脂質低下薬 [b]	None	SoC
対照薬	プラセボ SC	プラセボ SC	プラセボ SC	プラセボ SC + エゼチミブ PO QD	プラセボ SC or エゼチミブ PO QD	SoC 単独
デバイス /プロセス [c]	バイアル及びシリンジ/process 1	バイアル及びシリンジ/process 1	バイアル及びシリンジ/process1	バイアル及びシリンジ/process 1	バイアル及びシリンジ/process 1	バイアル及びシリンジ/process 1 to AI/pens/process 2
Study narrative	Section 2.7.3.2.2.1	Section 2.7.3.2.3.1.1.1	Section 2.7.3.2.3.1.2.1	Section 2.7.3.2.3.1.3.1	Section 2.7.3.2.3.1.4.1	Section 2.7.3.2.3.1.5.2

CV = 心血管系; 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; NA = not applicable; OLE = 非盲検継続; PHMD = 原発性高脂血症及び混合型脂質異常症; PO = 経口; Q2W = 2 週に 1 回; QD = 1 日に 1 回; Q4W = 4 週に 1 回; SC = 皮下; SoC = 標準療法.

[a] 以下の 5 つの親試験(20090158, 20090159, 20101154, 20101155, 20110231 試験)のうち 1 つを完了した被験者が継続試験へ参加する事が出来た。

[b] スクリーニング時に低用量あるいは非典型的な用量のスタチンが許可された: atorvastatin ≤ 70 mg, simvastatin ≤ 140 mg, pravastatin ≤ 140 mg, rosuvastatin ≤ 35 mg, lovastatin ≤ 140 mg, or fluvastatin ≤ 280 mg.

[c] Refers to drug manufacturing process as detailed in Module 2.3 (Quality Overall Summary) and in Module 2.7.1 (Summary of Biopharmaceutics).

表 2.7.3-3　海外での適応症 PHMD（国内での適応症 HC［HeFH を含む］）に対する有効性の比較に用いた第 III 相試験のデザイン

	Study 20120122 (YUKAWA-2)	Study 20110115 (LAPLACE-2)	Study 20110117 (RUTHERFORD-2)	Study 20110116 (GAUSS-2)	Study 20110114 (MENDEL-2)	Study 20110109 (DESCARTES)	Study 20120138 (OSLER-2)	Study 20110271 (TAUSSIG: severe FH only)	Study 20120348 (THOMAS-1)	Study 20120356 (THOMAS-2)
被験者数	404	1896	329	307	614	901	2928	142	149	164
試験期間	12 週	12 週	12 週	12 週	12 週	52 週	最長 3 年	最長 5 年	8 週	12 週
治験対象／デザイン	スタチンとの併用療法 (家族性及び非家族性)	スタチンとの併用療法 (家族性及び非家族性)	HeFH (家族性)	スタチン不耐性 (家族性及び非家族性)	単独療法 (家族性及び非家族性)	様々な CV risk を持った被験者 (家族性及び非家族性)	第Ⅲ相親試験を完了した被験者[a] (家族性及び非家族性)	重症 FH 被験者	PFS 又は AI/pen の自宅投与 (家族性及び非家族性)	AMD 又は 3 本の AI/pens の自宅投与 (家族性及び非家族性)
空腹時 LDL-C 値	≥ 100 mg/dL (2.6 mmol/L)	≥ 80 mg/dL (2.1 mmol/L)[b]	≥ 100 mg/dL (2.6 mmol/L)	≥ 100 mg/dL (2.6 mmol/L)	≥ 100 mg/dL (2.6 mmol/L) and < 190 mg/dL (4.9 mmol/L)	≥ 75 mg/dL (1.9 mmol/L)	NA	≥ 100 mg/dL (2.6 mmol/L) for non-apheresis subjects	≥ 85 mg/dL (2.2 mmol/L)	≥ 85 mg/dL (2.2 mmol/L)
Evolocumab (SC) 用法用量	140 mg Q2W or 420 mg Q4W	140 mg Q2W or 420 mg Q4W	140 mg Q2W or 420 mg Q4W	140 mg Q2W or 420 mg Q4W	140 mg Q2W or 420 mg Q4W	420 mg Q4W	140 mg Q2W or 420 mg Q4W	420 mg Q2W or 420 mg Q4W	140 mg Q2W	420 mg Q4W
併用療法	スタチン (± エゼチミブ)[c]	スタチン (± エゼチミブ)[c]	スタチン (± エゼチミブ)	エゼチミブ以外の脂質低下療法[d]	なし	食事療法 ± アトルバスタチン ± エゼチミブ[e]	SoC	安定脂質低下療法	スタチン (± エゼチミブ)	スタチン (± エゼチミブ)
対照薬	プラセボ SC	プラセボ SC and エゼチミブ PO QD[f,g]	プラセボ SC	エゼチミブ PO QD[f]	プラセボ SC and エゼチミブ PO QD[f]	プラセボ SC	SoC 単独	NA	Active control of EvoMab in AI/pen	Active control of EvoMab in AI/pen
デバイス / プロセス[h]	AI/pens/ process 2	AI/pens/ process 2	AI/pens/ process 2	AI/pens/ process 2	AI/pens/ process 2	バイアル及びシリンジ/ process 1	AI/pens and AMD/ process 2	AI/pens/ process 2	AI/pens and PFS/ process 2	AI/pens and AMD/ process 2
Study narrative	Section 2.7.3.2.2.2	Section 2.7.3.2.3.1.1.2	Section 2.7.3.2.3.1.2.2	Section 2.7.3.2.3.1.3.2	Section 2.7.3.2.3.1.4.2	Section 2.7.3.2.3.1.5.1	Section 2.7.3.2.3.1.5.3	Section 2.7.3.2.3.1.5.4	Section 2.7.3.2.3.1.6.1	Section 2.7.3.2.3.1.6.2

Footnotes on next page

AI/pen = ペン型プレフィルドオートインジェクター; AMD = パーソナルインジェクター; CV = 心血管系; FH = 家族性高コレステロール血症; 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; NA = not applicable; NCEP = National Cholesterol Education Program; OLE = 非盲検継続; PFS = プレフィルドシリンジ; PHMD = 原発性高脂血症及び混合型脂質異常症; PO = 経口; Q2W = 2 週に 1 回; QD = 1 日に 1 回; Q4W = 4 週に 1 回; SC = 皮下; SoC = 標準療法.

[a] データカットオフの時点で、継続中の試験のうち 20110109, 20110114, 20110115, 20110116, 20110117, 20120348, 20120356 試験が中間解析に含まれた

[b] 高用量のスタチン治療が行われている被験者ではスクリーニング時の空腹時 LDL-C は 80 mg/dL (2.1 mmol/L)以上である事が要件とされた。 非高用量のスタチン治療が行われている被験者ではスクリーニング時の空腹時 LDL-C は 100 mg/dL (2.6 mmol/L) 以上である事が要件とされた。. スタチン治療が行われていない被験者ではスクリーニング時の空腹時 LDL-C は 150 mg/dL (4.0 mmol/L)以上である事が要件とされた。

[c] 20110115 試験の無作為化: rosuvastatin 5 or 40 mg PO QD, atorvastatin 10 or 80 mg PO QD with or without ezetimibe 10 mg PO QD, or simvastatin 40 mg PO QD. 20120122 試験の無作為化: atorvastatin 5 or 20 mg PO QD.

[d] スクリーニング時に低用量あるいは非典型的な用量のスタチンが許可された: atorvastatin ≤ 70 mg, simvastatin ≤ 140 mg, pravastatin ≤ 140 mg, rosuvastatin ≤ 35 mg, lovastatin ≤ 140 mg, or fluvastatin ≤ 280 mg.

[e] 被験者は併用脂質低下療法にスクリーニング時の LDL-C、NCEP ATP III risk category に基いて割り付けられた: diet alone, diet plus atorvastatin 10 mg PO QD, diet plus atorvastatin 80 mg PO QD, or diet plus atorvastatin 80 mg PO QD and ezetimibe 10 mg PO QD.

[f] 二重盲検: ezetimibe PO = ezetimibe 10 mg PO QD and placebo SC (Q2W or Q4W).

[g] 20110115 試験でのエゼチミブの対照薬は atorvastatin 10 or 80 mg PO QD に割り付けられた被験者でのみ用いられた。.

[h] Refers to drug manufacturing process as detailed in Module 2.3 (Quality Overall Summary) and in Module 2.7.1 (Summary of Biopharmaceutics).

表 2.7.3-4　海外での適応症 PHMD（国内での適応症 HC［HeFH を含む］）を裏付ける第 II 相及び第 III 相試験のデザイン比較

試験詳細	試験番号	主な類似点	主な相違点
日本人集団に対する併用療法（家族性及び非家族性）	20110231 試験（YUKAWA-1［第 II 相］） 20120122 試験（YUKAWA-2［第 III 相］）	・ いずれの試験においても、日本人被験者を対象にスタチン療法に上乗せしたときの evolocumab の有効性及び安全性を評価した。 ・ いずれの試験においても 12 週時点で評価を行った。 ・ いずれの試験にも、家族性又は非家族性高コレステロール血症で CVD リスクの高い被験者（JAS 基準により評価した）を組み入れた。	・ 20110231 試験では evolocumab を安定した用量のスタチン基礎療法に上乗せし、20120122 試験では被験者を 2 つの異なるスタチン基礎療法コホートに無作為に割り付け、その後 evolocumab 又はプラセボに無作為に割り付けた。 ・ 20110231 試験は、evolocumab の 2 種類の Q2W 用量及び 2 種類の Q4W 用量を評価する用量設定試験であった。20120122 試験では 140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W の製造販売承認申請した用量を評価した。 ・ 20120122 試験では、12 週時点での評価に加えて、10 週時点及び 12 週時点での平均値を評価した。

脚注及び略語は表の最後に示す

表 2.7.3-4　海外での適応症 PHMD（国内での適応症 HC［HeFH を含む］）を裏付ける第 II 相及び第 III 相試験のデザイン比較（続き）

試験詳細	試験番号	主な類似点	主な相違点
併用療法 （家族性及び非家族性）	20101155 試験（LAPLACE-1［第 II 相］） 20110115 試験（LAPLACE-2［第 III 相］）	・ いずれの試験においても、エゼチミブ併用の有無にかかわらずスタチン療法に上乗せしたときの evolocumab の有効性及び安全性を評価した。 ・ いずれの試験においても 12 週時点で評価を行った。	・ 20101155 試験では evolocumab を安定した用量のスタチン基礎療法に上乗せし、20110115 試験では被験者を 5 つの異なるスタチン基礎療法コホートに無作為に割り付け、その後 evolocumab、プラセボ又はエゼチミブに無作為に割り付けた。 ・ 20101155 試験では基礎療法としてエゼチミブを許可したが、エゼチミブは 20110115 試験において二重盲検、ダブルダミー、無作為化、実薬対照薬であった。 ・ 20101155 試験は evolocumab の 3 種類の Q2W 用量及び 3 種類の Q4W 用量を評価する用量設定試験であった。20110115 試験では 140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W の製造販売承認申請した用量を評価した。 ・ 20110115 試験では、12 週時点での評価に加えて、10 週時点及び 12 週時点での平均値を評価した。
HeFH 集団に対する併用療法 （家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体のみ）	20090158 試験（RUTHERFORD-1［第 II 相］） 20110117 試験（RUTHERFORD-2［第 III 相］）	・ いずれの試験でも、Simon-Broome 基準により HeFH と診断された被験者を対象にエゼチミブ併用の有無にかかわらず安定した用量のスタチン療法と併用した際の evolocumab の有効性及び安全性を評価した。 ・ いずれの試験においても 12 週時点で評価を行った。	・ 20090158 試験では evolocumab の 2 種類の Q4W 用量を評価し、20110117 試験では 1 種類の Q2W 用量及び 1 種類の Q4W 用量（140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W という製造販売承認申請した用量）を評価した。 ・ 20110117 試験では、12 週時点での評価に加えて、10 週時点及び 12 週時点での平均値を評価した。

脚注及び略語は表の最後に示す

表 2.7.3-4　海外での適応症 PHMD（国内での適応症 HC［HeFH を含む］）を裏付ける第 II 相及び第 III 相試験のデザイン比較（続き）

試験詳細	試験番号	主な類似点	主な相違点
スタチン忍容性不良集団 （家族性及び非家族性）	20090159 試験（GAUSS-1［第 II 相］） 20110116 試験（GAUSS-2［第 III 相］）	・ いずれの試験においてもスタチン忍容性不良被験者を対象に evolocumab の有効性及び安全性を評価した。 ・ いずれの試験においても 12 週時点で評価を行った。 ・ エゼチミブは対照薬として用いた。 ・ いずれの試験においても、低用量／非推奨用量のスタチンを含む、エゼチミブ以外の脂質低下療法を許可したが、被験者のほとんどはスタチン基礎療法を使用しなかった。	・ 20090159 試験では 1 種類以上のスタチンに対する忍容性不良歴が必要であり、20110116 試験では 2 種類以上のスタチンに対する忍容性不良歴が必要であった。 ・ 20090159 試験では、evolocumab の 3 種類の異なる Q4W 用量を評価し、evolocumab Q4W を非盲検エゼチミブと比較した。 ・ 20110116 試験では 140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W の製造販売承認申請した用量を評価し、二重盲検、ダブルダミーでエゼチミブと比較した。 ・ 20110116 試験では、12 週時点での評価に加えて、10 週時点及び 12 週時点での平均値を評価した。

脚注及び略語は表の最後に示す

表 2.7.3-4　海外での適応症 PHMD（国内での適応症 HC［HeFH を含む］）を裏付ける第 II 相及び第 III 相試験のデザイン比較（続き）

試験詳細	試験番号	主な類似点	主な相違点
単独療法 （家族性及び非家族性）	20101154 試験（MENDEL-1［第 II 相］） 20110114 試験（MENDEL-2［第 III 相］）	・ いずれの試験においても、食事療法の補助療法として evolocumab の有効性及び安全性を評価した。 ・ いずれの試験においても 12 週時点で評価を行った。 ・ いずれの試験においても、高脂血症を有する被験者を対象としてプラセボ対照で単独療法試験を倫理的に遂行する条件を 10 year Framingham Rsk Score10%以下であることとした。 ・ 基礎脂質低下療法（スタチンなど）又はスタチン忍容性不良による潜在的な交絡の可能性なしに evolocumab の有効性及び安全性を評価できるような試験デザインを取り入れた。 ・ エゼチミブは対照薬として用いた。	・ 20101154 試験では、evolocumab の 3 種類の Q2W 用量及び 3 種類の Q4W 用量を評価し、20110114 試験では 1 種類の Q2W 用量及び 1 種類の Q4W 用量（140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W の製造販売申請した用量）を評価した。 ・ 20101154 試験ではエゼチミブを非盲検比較対照薬として用い、20110114 試験ではエゼチミブを二重盲検、ダブルダミーとして用いた。 ・ 20110114 試験では、12 週時点での評価に加えて、10 週時点及び 12 週時点での平均値を評価した。

脚注及び略語は表の最後に示す

表 2.7.3-4　海外での適応症 PHMD（国内での適応症 HC［HeFH を含む］）を裏付ける第 II 相及び第 III 相試験のデザイン比較（続き）

試験詳細	試験番号	主な類似点	主な相違点
長期投与の有効性（家族性及び非家族性）	20110109 試験（DESCARTES［第 III 相］） 20110110 試験（OSLER-1［第 II 相］） 20120138 試験（OSLER-2［第 III 相］）	・ 3 試験すべてにおいて、evolocumab 長期投与の有効性及び安全性を評価した。	・ 20110109 試験は、NCEP リスクに基づいて最適化された基礎脂質低下療法を受けていた CVD リスク被験者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。 被験者を 52 週間評価した。 ・ 第 II 相及び第 III 相親試験から 20110110 試験及び 20120138 試験に登録された被験者をそれぞれ、最初の 1 年は evolocumab＋標準療法又は標準治療単独を受ける群に 2：1 の比で無作為に割り付け、それ以降はすべての被験者が evolocumab の投与を受けた。 ・ evolocumab の初めての長期投与試験（20110109 試験及び 20110110 試験）では evolocumab の最大曝露量として evolocumab 420 mg Q4W を採用し、20120138 試験では evolocumab 140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W を評価した。
医療機器試験（家族性及び非家族性）	20120348 試験（THOMAS-1［第 III 相］） 20120356 試験（THOMAS-2［第 III 相］）	・ いずれの試験においても、医療機器による Q2W 又は Q4W の evolocumab の自宅投与を評価した。 ・ いずれの試験においても、比較対照医療機器として AI/pen を用いた。	・ 20120348 試験では、PFS を AI/pen と比較し、20120356 試験では AMD を 3 本の AI/pen と比較した。 ・ 20120348 試験では、8 週間にわたり evolocumab 140 mg Q2W を評価した。 ・ 20120356 試験では、12 週間にわたり evolocumab 420 mg Q4W を評価した。

CVD=心血管系疾患；HeFH=家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体；JAS=日本動脈硬化学会；LDL-C=低比重リポ蛋白コレステロール；NCEP= National Cholesterol Education Program；PHMD=原発性高脂血症及び混合型脂質異常症；Q2W=2 週に 1 回；QD=1 日 1 回；Q4W=4 週に 1 回

上記の表に示したとおり、evolocumab臨床開発において国内での適応症のHC（HeFHを含む）に対する有効性を裏付ける試験はデザインが類似していた。これらの試験では18歳以上75歳以下（20101155試験を除く第II相試験及び20110109試験）又は80歳以下（20101155試験及び第III相試験）の男女を登録した。複数年の長期継続投与試験（20110110試験及び20120138試験）、52週間の長期試験である20110109試験及び8週間のPFSとAI/penの自宅投与試験である20120348試験を除き、evolocumabの臨床試験はすべて12週間を標準的な投与期間とした（スクリーニング期間、導入期間及びQ2W投与での追加2週間の評価期間を除く）。

2.7.3.1.1.3　HoFHに対するevolocumabの有効性を裏付ける試験デザイン

evolocumabに関する本臨床開発プログラムにおいて、HoFHを重症のコレステロール値上昇をもたらす家族性又は遺伝性の疾患と定義した。HoFH被験者への適応症は20110233試験及び進行中の20110271試験の2試験の臨床試験により裏付けられている。

両試験ではevolocumab 420 mg Q4W投与の評価を行った。HoFH又は重症のFH被験者を組み入れた20110271試験ではevolocumab 420 mg Q2W投与についても評価を行った。上記2試験で、HoFH被験者について120週間までのevolocumab投与の結果が得られた（20110233試験12週間投与及び20110271試験108週間投与）。20110271試験における重症FH（非HoFH）の被験者群の有効性解析は、PHMDの試験結果に含めて示す。

20110233試験は2部構成の第II/III相試験であり完了している。Part AはHoFHの第II相、非盲検、単群、多施設共同、パイロット試験で、すべての被験者（8例）にevolocumab 420 mgをQ4Wにて12週間投与した。Part BはHoFHの第III相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、多施設共同試験で、被験者（49例）にevolocumab 420 mg Q4W又はプラセボQ4Wのいずれかを12週間投与した。本試験に組み入れた被験者はエゼチミブ併用又は非併用下でスタチンでの強力な治療を受けており、アフェレーシス療法は受けていなかった。

20110271試験はHoFH又は重症FHの被験者を対象としてevolocumabの長期安全性、忍容性及び有効性を評価することを目的とした進行中の第II/III相非盲検継続投与試験である。本試験には中間解析対象集団（[redacted]年[redacted]月[redacted]日をデータカットオフ日とする）として20110233試験のPart A又はPart Bを完了した被験者、ほかの試験からロールオーバーした被験者、あるいはほかの試験で投与を受けていない被験者からなるHoFH被験者100例が組み入れられた。アフェレーシス療法を受けている被験者はevolocumab 420 mg Q2W投与、アフェレーシス療法を受けていない被験者はevolocumab 420 mg Q4W投与により開始した。その後被験者は、現行の用量に対する反応によって、evolocumab 420 mgをQ2W又はQ4W投与に変更することを可能とした。

各試験の試験デザインの特徴についての要約を以下の表2.7.3-5に示す。

表 2.7.3-5　HoFH の被験者に対する有効性の比較に用いた第 II/III 相試験のデザイン

	Study 20110233 (TESLA)	Study 20110271 (TAUSSIG)
被験者数	第Ⅱ相: 8 第Ⅲ相: 49	100[a]
試験のフェーズ	第Ⅱ相: 非盲検 第Ⅲ相: 二重盲検無作為化プラセボ対照	第Ⅱ/Ⅲ相 (非盲検)
試験期間	第Ⅱ相: 12 週 第Ⅲ相: 12 週	5 年又は evolocumab が上市されるまで　いずれか早い時期まで
対象集団	HoFH	HoFH
空腹時 LDL-C 値	第Ⅱ相及び第Ⅲ相: ≥ 130 mg/dL (3.4 mmol/L)	非アフェレーシス被験者:≥ 100 mg/dL (2.6 mmol/L) (アフェレーシス被験者については LDL-C の要件は不要であった)
Evolocumab (SC)	第Ⅱ相及び第Ⅲ相: 420 mg Q4W	420 mg Q4W or 420 mg Q2W
併用療法	安定した脂質低下療法, アフェレーシスは許可されなかった	安定した脂質低下療法, アフェレーシスも許可された
対照	第Ⅱ相: NA 第Ⅲ相: プラセボ SC Q4W	NA
Study narrative	Section 2.7.3.2.3.2.1	Section 2.7.3.2.3.2.2

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; NA = not applicable; Q2W = 2 週に 1 回; Q4W = 4 週に 1 回; SC = 皮下.

[a] HoFH 被験者のみを含む。[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットに基づく。

2.7.3.1.2　evolocumab の臨床試験における有効性評価項目

evolocumab の臨床試験における有効性主要評価項目は LDL-C のベースラインからの変化率であった。LDL-C が心血管イベントの代替評価項目として有効であることを支持する文献を補遺 2 として添付する。

LDL-C を測定する方法は通常 3 通りある。

- Friedewald 式（LDL-C=TC-HDL-C-TG/5, Friedewald et al, 1972）で計算された算出 LDL-C は実際に臨床現場で標準的に使用される数値である。本方法では TG に対する VLDL-C の比を固定しているため、VLDL-C の組成比が変わった場合 LDL-C の値に誤差を招く。この臨床開発プログラム及び文献上みられるように、LDL-C 値が低い、あるいは非絶食下、糖尿病又はメタボリックシンドロームなどのある種の内科的疾患でみられるように、TG 値が高い状況下で Friedewald 式を用いた場合に、LDL-C はより低い値として計算されてしまう（すなわち、LDL-C の低下効果を過大に評価する）（Stein et al, 2013）。
- LDL-C の直接法は大規模な臨床検査会社で大量の臨床検体を自動分析装置により処理する場合に用いられる。直接法では様々な種類の界面活性剤、イオンポリマー及びほかの成分を使用するため、血清中に存在するあらゆる大きさのリポ蛋白粒子の中で一部のコレステロールの測定が、選択的に阻害されたり可能となったりする。直接法は簡便であるが、LDL-C の標準的な測定法として確立され、臨床ガイドラインの基準として用いられる方法と同等か否かに懸念がもたれている（Miller et al, 2010）。Friedewald 式と同様に直接法では LDL-C が低い場合、TG が高い場合に LDL-C 値は低くなる。様々な脂質異常症においてほかのタイプのリポ蛋白の存在下

で1つのリポ蛋白中のコレステロールの含有量を特異的に測定する場合、直接法ではリポ蛋白の組成の影響を受ける。

- LDL-Cの最も正確な標準測定法は、超遠心法（UC）である。UCにより密度でリポ蛋白を分離すると、各分画でのリポ蛋白が直接測定可能となる。この分画のコレステロールを測定し、この測定値からHDL-Cを引くことでLDL-Cが求められる。UC法によりLDL-Cを測定することにより、TGを5で割ってVLDL-Cを算出することに起因する不正確さがなくなる。またUC法は界面活性剤を用いてリポ蛋白を分離する方法（すなわち上記の直接法）よりも信頼性が高い。

evolocumabの臨床開発ではUC LDL-C、reflexive LDL-C、算出LDL-Cを用いた。第II相試験では、用量設定の根拠及び安全性評価のため最も厳密で正確なLDL-C評価を行うため、主要評価項目の解析にUC LDL-C値を使用した。また第II相試験後、算出LDL-CがUC LDL-Cの代替として主要評価項目の解析に使用可能であるかどうかをreflexive LDL-Cにより評価した。このreflexive LDL-Cでは、算出LDL-C値が25 mg/dL未満、40 mg/dL未満又は50 mg/dL未満の場合に対応するUC LDL-C値と置換した。その結果、カットオフ値40 mg/dLでのreflexive LDL-CにUC LDL-C濃度と高い相関性があった。

別途指定しない限り、個々の第III相親試験Aの解析及び第III相試験の併合解析にはreflexive LDL-Cを用いることとし、算出LDL-Cが40 mg/dL（1.03 mmol/L）未満又はTG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を測定した値を用いた。対照を置いた臨床試験ではLDL-Cを頑健かつ、保守的で正確に評価するために、本方法を選択した。実臨床で使用する際の本剤の有効性を医師に提示するため、算出LDL-Cのみを用いたLDL-Cの変化率も解析した。

2.7.3.1.2.1　日本人集団（HC［HeFH含む］）における試験の有効性評価項目

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、12週時点のUC LDL-Cのベースラインからの変化率であった。国内で実施した第III相試験（20120122試験）では、投与10週時点及び12週時点のLDL-Cの平均変化率及び12週時点のLDL-Cの変化率の両方が主要評価項目であった。国内で実施した両試験の有効性評価項目は、それぞれ海外での適応症を裏付ける第II相及び第III相試験と同じ内容であった。海外での適応症のPHMDを裏付ける試験で使用した有効性評価項目については2.7.3.1.2.2項に示す。国内での適応症のHC（HeFHを含む）は、海外での適応症のPHMDに相当する。

HC（HeFHを含む）の適応症（海外での適応症はPHMD）の日本人集団及びグローバル集団における試験の主要及び副次有効性評価項目を表2.7.3-6に要約する。

2.7.3.1.2.2　グローバル集団（PHMD）における試験の有効性評価項目

evolocumabの第II相試験における有効性主要評価項目は12週時点でのLDL-Cのベースラインからの変化率であった。2.5.1.3.2項に主要及び副次評価項目の妥当性について簡潔に示す。LDL-Cが評価項目として有効であることを支持する文献を補遺2として添付する。

しかしながら、LDL-C 値の低下量だけではなく、期間（時間で平均した LDL-C の低下量）を考慮することが重要である（Brown and Goldstein, 2006）。単一時点での測定では、時間で平均した LDL-C の低下量を十分に反映しないため、evolocumab の評価として不十分である。

evolocumab を投与した結果、投与間で U 型の LDL-C 低下曲線が得られた。この U 型パターンは、まず非結合プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型（PCSK9）が抑制され、その後内因性 PCSK9 の継続的な産生により、最終的に非結合の evolocumab が枯渇するためである。非結合 PCSK9 レベルが投与前のレベルに回復するにつれ、約 1 週間後に LDL-C も回復する。evolocumab 投与に伴う LDL-C の最大低下と低下期間は用量及び投与間隔に依存した。

evolocumab 投与の時間平均効果（TAE）を第 II 相 20101154 試験（食事療法に evolocumab 単剤を追加）及び第 II 相 20101155 試験（エゼチミブ併用又は非併用下でスタチン併用により evolocumab を投与）の PK/PD サブスタディにおいて、曲線下面積法により週間 LDL-C に基づいて求めた（8 週時点でのベースラインからの変化率に 8 週時点から 12 週時点までのベースラインからの平均変化率を加えて計算した）。

これらのデータ及び evolocumab の第 II 相試験の母集団 PK/PD データを用いて時間で平均した LDL-C の低下量及びほかの脂質パラメータとの関連性について検討した。その結果、LDL-C 及びほかの脂質パラメータのベースラインから変化率の 10 週時点と 12 週時点での平均は、時間平均効果を良く示し、12 週時点のみでの変化率より LDL-C やほかの脂質パラメータの低下を良く特徴づけると考えられた。また第 II 相のデータから、evolocumab 140 mg Q2W 投与は evolocumab 420 mg の Q4W 投与と、LDL-C 及びほかの脂質パラメータに対する効果に関して、臨床的に同等となることが示された（2.7.2.3.2.5 項）。LDL-C のベースラインからの変化率の 10 週時点と 12 週時点の平均は、LDL-C の時間平均効果の代替として、簡便で実用的である。

これらの解析に基づいて Amgen 社は、10 週と 12 週時点での LDL-C の平均変化率及び 12 週時点での LDL-C の変化率のそれぞれを主要評価項目とするよう第 III 相試験を変更した後、被験者を組み入れた（2.7.3.1.2.3 項）。

LDL-C が脂質異常症を治療する上で、また心血管系疾患との関連において最も重要なパラメータであることが確立されている一方、ほかの脂質パラメータの変化によって高脂血症患者の疾患進行が影響を受けることも知られている（詳細は補遺 2 に記載）。そのため、主要な第 II 相及び第 III 相試験の副次、三次又は探索的評価項目に ApoB、TC/HDL-C 比、TC、non-HDL-C、ApoB/ApoA1 比、Lp（a）、TG、VLDL-C、HDL-C 及び ApoA1 のベースラインからの変化量、変化率も含めた。

各用量頻度において複数の主要及び副次評価項目が存在するために、治験実施計画書には多重性を補正する方法（両側検定における、Type 1 error を 0.05 に制御する）が規定されており、詳細は各試験の統計解析計画書（SAP）に記載されている（各 CSR の 16 章参照）。

PHMD の適応症（日本での適応症は HC［HeFH を含む］）について本申請に用いた各試験の主要及び副次有効性評価項目を表 2.7.3-6 に要約する。

2.7.3.1.2.3　HoFH 試験における有効性評価項目

PHMD の試験と同様、HoFH を対象とした 20110233 試験においても 12 週時点での LDL-C のベースラインからの変化率を主要評価項目として用いた。更に LDL-C 値のベースラインからの変化率の

6週時点と12週時点の平均を主要評価項目ではなく副次評価項目として加えた。PHMDと同様、この母集団においてもほかの脂質パラメータ［ApoB、TC/HDL-C比、TC、non-HDL-C、ApoB/ApoA1比、Lp（a）、TG、VLDL-C、HDL-C及びApoA1］の評価も行った。

2.7.3.1.2.2項で論じたように、本副次評価項目の設定根拠としてLDL-Cの単一時点での測定では4週ごとに投与しているevolocumabの有効性を評価するには情報不足であることがあげられる。evolocumab 420 mg Q4W投与では投与後約2週間にLDL-Cが最下点に達し、PCSK9の抑制が最大となった。4週ごとの投与間隔の終了近くで、LDL-Cは徐々にベースラインへ向けて戻り始めた。したがって、投与から2週時点と4週時点のLDL-C低下を平均することにより、evolocumab 420 mgをQ4W投与した場合の時間平均効果に相当するより詳細な情報が得られる。

20110233試験においてevolocumabの時間平均効果を評価するために、6週時点と12週時点におけるLDL-C低下率の平均を求めた。投与後2週時点でのLDL-C低下を評価するために10週時点で評価した上記試験とは対照的に、6週時点で評価を行った。その理由は20110233試験において6週時点がevolocumab投与2週間後となる脂質評価を行う唯一の規定来院日であったためである。

長期非盲検継続投与の20110271試験では、投与間隔の中間点でのevolocumabの効果を評価するために6週時点の来院及び脂質評価を行った。アフェレーシス療法を受けている被験者は2週ごとにevolocumabの投与を受けたため、治験実施計画書に規定されている追加来院として、9週時点での来院及び脂質評価を行った。

2.7.3.1.3　有効性試験における統計手法

2.7.3.1.3.1　個々の試験を解析するための統計手法

HC（HeFHを含む［海外ではPHMD］）の第II相及び第III相試験の有効性評価項目の解析方法を表2.7.3-6に、HoFHの第II/III相試験の有効性評価項目の解析方法を表2.7.3-7に要約する。それぞれの試験の詳細な統計手法を5.3項に示す。

表 2.7.3-6　HC（HeFH を含む［海外では PHMD］）に対する適応を裏付ける evolocumab 試験の有効性評価項目の統計手法

評価項目	統計手法
20110114 試験、20110115 試験、20110116 試験、20110117 試験及び 20120122 試験における主要評価項目： ・ 10 週時点及び 12 週時点における LDL-C のベースラインからの平均変化率 ・ 12 週時点における LDL-C のベースラインからの変化率 20110109 試験における主要評価項目： ・ 52 週時点における UC LDL-C のベースラインからの変化率	・ 無作為化され、かつ、治験薬を 1 回以上投与された被験者について、反復測定線形効果モデルを用いた。 ・ evolocumab 及びプラセボ及び／又はエゼチミブを比較するために、主要解析モデルには投与群、層別因子、来院時期及び投与群と来院時期との交互作用の項を含めた。 ・ 主要評価項目（複数の主要評価項目）及び副次評価項目（複数の副次評価項目）についてファミリーあたりの過誤率が 0.05 となるように多重調整法として Hochberg,1988 及び fall back procedure（Wiens, 2003）を用いた。
20110114 試験、20110115 試験、20110116 試験、20110117 試験及び 20120122 試験（10 週時点及び 12 週時点に測定された値の平均及び 12 週時点に測定された値を評価）における副次評価項目： <u>tier 1　副次評価項目：</u> ・ LDL-C のベースラインからの変化量 ・ LDL-C < 70 mg/dL（1.8 mmol/L）を達成した被験者の割合（20110115 試験及び 20120122 試験の tier 2） ・ non-HDL-C、ApoB、TC/HDL-C 比及び ApoB/ApoA1 比のベースラインからの変化率（total cholesterol for Study 20120122） <u>tier 2　副次評価項目：</u> ・ Lp（a）、TG、HDL-C 及び VLDL-C のベースラインからの変化率 <u>その他の評価項目：</u> ・ LDL-C < 100 mg/dL（2.6 mmol/L）を達成した被験者の割合 ・ LDL-C のベースラインからの 50%以上の低下 20110109 試験の副次評価項目： <u>tier 1　副次評価項目：</u> ・ 52 週時点における LDL-C のベースラインからの変化量 ・ 12 週時点における LDL-C 及び TC のベースラインからの変化率 ・ 52 週時点における LDL-C < 70 mg/dL（1.8 mmol/L）を達成した被験者の割合 ・ 52 週時点における TC、non-HDL-C、ApoB、TC/HDL-C 比及び ApoB/ApoA1 比のベースラインからの変化率 <u>tier 2　共通の副次評価項目：</u> ・ 52 週時点における Lp（a）、TG、高比重リポ蛋白コレステロール及び VLDL-C のベースラインからの変化率	・ 評価項目のうち LDL-C の達成率は、Cochran-Mantel Haenszel 検定を用い、層別因子で調整した解析を行った。 ・ その他のすべての評価項目では、主要評価項目（複数の主要評価項目）と同様に、反復測定線形効果モデルを用いて解析した。 ・ 主要評価項目（複数の主要評価項目）及び副次評価項目（複数の副次評価項目）についてファミリーあたりの過誤率が 0.05 となるように多重性の調整法として Hochberg 及び fall back procedure（Wiens, 2003）を用いた。

Footnotes on last page

表 2.7.3-6　HC（HeFH を含む［海外では PHMD］）に対する適応を裏付ける evolocumab 試験の有効性評価項目の統計手法（続き）

評価項目	統計手法
20110114 試験、20110115 試験、20110116 試験、20110117 試験，及び 20120122 試験における三次評価項目： ・ 10 週時点及び 12 週時点における ApoA1 のベースラインからの平均変化率 ・ 12 週時点における ApoA1 のベースラインからの変化率 20110109 試験の三次評価項目： ・ 52 週時点における ApoA1 のベースラインからの変化率	・ これらの評価項目では、主要評価項目（複数の主要評価項目）と同様に、反復測定線形効果モデルを用いて解析した。 ・ 三次評価項目については多重性の調整は行わなかった。
20110109 試験、20110114 試験、20110115 試験、20110116 試験、20110117 試験及び 20120122 試験における有効性の探索的評価項目： ・ 各来院時期の LDL-C、TC、non-HDL-C、ApoB、TC/HDL-C 比、ApoB/ApoA1 比、TG、VLDL-C、HDL-C、ApoA1、Lp（a）のベースラインからの変化量及び変化率 20110109 試験におけるその他の評価項目： ・ 各来院時期の以下の高感度 CRP（hsCRP）、ヘモグロビン A1c、及び PCSK9 のベースラインからの変化量及び変化率：	・ 各規定来院時の要約統計量は欠測値の補完を行わない観察データを用いて算出した。
20090158 試験、20090159 試験、20101154 試験、20101155 試験及び 20110231 試験における主要評価項目： ・ 12 週時点における LDL-C のベースラインからの変化率	・ 主解析は、モデルに投与群及び層別因子の項を含めた共分散分析とした。事前に計画された感度分析は反復測定線形効果モデルであった。 ・ 欠測値は LOCF 法を用いて補完した。 ・ 階層的検定法に基づき、初めに最高用量の evolocumab 及びプラセボ（又はエゼチミブ）を比較し、統計学的有意性が得られなくなるまで、evolocumab の用量が多い順にプラセボ（又はエゼチミブ）の比較を行った。
20090158 試験、20090159 試験、20101154 試験、20101155 試験及び 20110231 試験における副次評価項目： ・ 12 週時点における LDL-C のベースラインからの変化量 ・ 12 週時点における non-HDL-C、ApoB、TC/HDL-C 比及び ApoB/ApoA1 比のベースラインからの変化率 ・ 12 週時点における LDL-C <70 mg/dL（1.8 mmol/L）の達成率（20110231 試験）	・ 本解析モデルは主要評価項目の主要解析と同様であった。 ・ 多重比較の補正は行わなかった。 ・ LDL-C <70 mg/dL（1.8 mmol/L）の達成率は、投与群及び層別因子の項を含めたロジスティック回帰モデルを用いて解析した。
20110271 試験における副次評価項目（重症の FH 被験者のみ） ・ 各来院時期の LDL-C、non-HDL-C、Lp（a）、ApoB、TC/HDL-C 比及び ApoB/ApoA1 比のベースラインからの変化率 ・ ベースラインから 15%以上の LDL-C が低下した被験者の割合	・ 記述統計のみ用いた。

Footnotes on last page

表 2.7.3-6　HC（HeFH を含む［海外では PHMD］）に対する適応を裏付ける evolocumab 試験の有効性評価項目の統計手法（続き）

評価項目	統計手法
20110271 試験における探索的評価項目（重症の FH 被験者のみ） ・ 各来院時期の TC、VLDL-C、HDL-C、ApoA1、TG、PCSK9、hsCRP、及びヘモグロビン A1c のベースラインからの変化量及び変化率 ・ 各来院時期の LDL-C、non-HDL-C、Lp（a）、ApoB、TC/HDL-C 比及び ApoB/ApoA1 比のベースラインからの変化量	・ 記述統計のみ用いた。

ANCOVA = analysis of covariance; ApoA1 = アポリポ蛋白 A1; ApoB = アポリポ蛋白 B; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; FH = 家族性高コレステロール血症; HDL-C = 高比重リポ蛋白コレステロール; hsCRP = 高感度 C 反応蛋白; LOCF = last observation carried forward; 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; PCSK9 = プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型; Q2W = 2 週に 1 回; Q4W = 4 週に 1 回; Total Chol = 総コレステロール; UC LDL-C =UC 後に直接法により測定された LDL-C; VLDL-C = 超低比重リポ蛋白コレステロール.

表 2.7.3-7　HoFH に対する適応を裏付ける evolocumab 試験の有効性評価項目の統計手法

評価項目	統計手法
20110233 試験における主要評価項目（Part A 及び Part B） ・　12 週時点における LDL-C のベースラインからの変化率	Part A ・　組み入れ後、治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者について、要約統計量を示した。 Part B ・　無作為化され、かつ、治験薬を 1 回以上投与された被験者について、反復測定線形混合効果モデルを用いた。 ・　evolocumab 及びプラセボを比較するため、主要な解析モデルには投与群、層別因子、来院時期及び投与群と来院時期との交互作用の項を含めた。
20110233 試験の副次評価項目－Part A ・　12 週時点における LDL-C のベースラインからの変化量 ・　12 週時点における non-HDL-C、ApoB、TC/HDL-C 及び ApoB/ApoA1 比のベースラインからの変化率 ・　12 週時点におけるベースラインからの 15%以上 LDL-C が低下した被験者の割合 ・　12 週時点における PCSK9 のベースラインからの変化量 20110233 試験における副次評価項目－Part B ・　6 週時点と 12 週時点における LDL-C、ApoB 及び Lp（a）のベースラインからの平均変化率 ・　12 週時点における ApoB 及び Lp（a）のベースラインからの変化率	Part A ・　要約統計量のみ用いた。 Part B ・　すべての副次評価項目は主要評価項目と同様に反復測定線形効果モデルを用いて解析した。 ・　主要評価項目及び副次評価項目についてファミリーあたりの過誤率が 0.05 となるように多重調整法として Hochberg 及び fall back procedure（Wiens, 2003）を用いた。
20110233 試験における探索的評価項目－Part B： ・　12 週時点における LDL-C のベースラインからの変化量及び 6 週時点と 12 週時点における平均変化量 ・　12 週時点における non-HDL-C、TC、TC/HDL-C 比、ApoB/ApoA1 比、VLDL-C、TG、HDL-C 及び PCSK9 のベースラインからの変化率及び 6 週時点と 12 週時点における平均変化率 ・　12 週時点にベースラインから 15%以上 LDL-C が低下した被験者又は 6 週時点と 12 週時点の LDL-C の平均変化率がベースラインから 15%以上低下した被験者の割合	・　評価項目のうち LDL-C の達成率は、Cochran-Mantel Haenszel 検定を用い、層別因子で調整した解析を行った。 ・　すべてのほかの探索的評価項目は、主要評価項目の解析と同様、反復測定線形効果モデルを用いて解析した。
20110271 試験における副次評価項目（HoFH 被験者）： ・　各来院時期の LDL-C、non-HDL-C、Lp（a）、ApoB、TC/HDL-C 比及び ApoB/ApoA1 比のベースラインからの変化率 ・　ベースラインから 15%以上 LDL-C が低下した被験者の割合	・　記述統計のみ用いた。

Footnotes on last page

表 2.7.3-7　HoFH に対する適応を裏付ける evolocumab 試験の有効性評価項目の統計手法（続き）

評価項目	統計手法
20110271 試験の探索的評価項目（HoFH 被験者） ・　各来院時期の TC、VLDL-C、HDL-C、ApoA1、TG、PCSK9、hsCRP、及びヘモグロビン A1c のベースラインからの変化量及び変化率 ・　各来院時期の LDL-C、non-HDL-C、Lp（a）、ApoB、TC/HDL-C 比及び ApoB/ApoA1 比のベースラインからの変化量	・　記述統計のみ用いた。

Page 2 of 2

ANCOVA = analysis of covariance; ApoA1 = アポリポ蛋白 A1; ApoB = アポリポ蛋白 B; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; HDL-C = 高比重リポ蛋白コレステロール; HoFH = 家族性高コレステロール血症ホモ接合体; hsCRP = 高感度 C 反応蛋白; IP = 治験薬; LOCF = last observation carried forward; 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; PCSK9 = プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型; Q2W = 2 週に 1 回; Q4W = 4 週に 1 回; Total Chol = 総コレステロール; UC LDL-C = UC 後に直接法により測定された LDL-C; VLDL-C = 超低比重リポ蛋白コレステロール.

2.7.3.1.3.2　PHMD における併合解析に用いた統計手法

海外での適応症の PHMD を裏付けるため、第 II 相及び第 III 相試験それぞれでの有効性の評価に加えて、メタ・アナリシスを用い 4 つの主要な 12 週の第 III 相試験（20110114 試験、20110115 試験、20110116 試験及び 20110117 試験）の前向き併合解析を実施した。PMDA に提出する本申請資料には、evolocumab の有効性プロファイルを裏付ける併合解析のデータを示す。

有効性の併合解析計画の詳細は、有効性の併合解析の SAP（第 [redacted] 版、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に事前に定められた（5.3.5.3 項に添付）。併合されたデータには以下が含まれる。1）メタ・アナリシスを用い、試験間でデータを併合する 4 試験の主要な 12 週の第 III 相試験　2）混合型脂質異常症（3 つの異なる定義により評価）の被験者及び以下に規定する重症の高コレステロール血症の被験者を含むサブグループの解析。

4 試験の第 III 相試験を用いた有効性の併合解析の目的は以下のとおりである。

- 併合された第 III 相試験を用いて有効性評価項目を評価する（すべての脂質パラメータ）。
- 以下に規定したサブグループにおける evolocumab の有効性を評価する。
  - 人種（アジア人、黒人、白人、その他）
  - 民族（ヒスパニック、非ヒスパニック）
  - 年齢（65 歳未満、65 歳以上）
  - 性別（男性、女性）
  - 地域（欧州、北米、アジア太平洋）
  - 耐糖能障害の有無（糖尿病性、メタボリックシンドローム、どちらでもない）
  - ベースラインでのスタチン強度（米国心臓病学会／アメリカ心臓協会［ACC/AHA］ガイドライン 2013 より）

- 以下に規定した 4 つのサブグループの被験者における evolocumab の有効性を評価する。
  - 混合型脂質異常症　定義 1：スクリーニング時に高 TG（150 mg/dL［1.7 mmol/L］以上）
  - 混合型脂質異常症　定義 2：スクリーニング時に高 TG（200 mg/dL［2.3 mmol/L］以上）
  - 混合型脂質異常症　定義 3：スクリーニング時に低 HDL-C（男性で 40 mg/dL［1.03 mmol/L］未満、女性で 50 mg/dL［1.3 mmol/L］未満）
  - 重症の高コレステロール血症（スクリーニング時の LDL-C がスタチン使用時で 160 mg/dL［4.1 mmol/L］以上、スタチン不使用時で 240 mg/dL［6.2 mmol/L］以上）

有効性の併合解析のための評価項目及び統計手法を表 2.7.3-8 に、解析結果を 2.7.3.3.2 項及び 2.7.3.3.3 項に示す。

併合解析における有効性として、20110114 試験、20110115 試験（背景となるスタチン群別）及び 20110117 試験を用いて解析を行い、プラセボに対する evolocumab 投与の効果について推定した。また、20110114 試験、20110115 試験（アトルバスタチン 10 mg 群及び 80 mg 群別）及び 20110116 試験を用いて解析を行い、エゼチミブに対する evolocumab 投与の効果について推定した。

表 2.7.3-8　evolocumab の第 III 相親試験 B（PHMD）における有効性併合解析のための統計手法

併合での評価項目	統計手法
第 III 相試験における各コホート及び各部分集団における主要評価項目 ・　10 週時点及び 12 週時点における LDL-C のベースラインからの平均変化率 ・　12 週時点における LDL-C のベースラインからの変化率	・　サブグループごとに複数の主要評価項目は反復測定線形効果モデルを用いて解析した。 ・　変量モデルに基づくメタ・アナリシスを用いて推定した治療効果を、第 III 相試験のコホートにおける併合した治療効果とした。 　-　治療効果の異質性についても検討した。 ・　複数の主要評価項目についてファミリーあたりの過誤率が 0.05 となるように多重調整法として Hochberg 及び fall back procedure（Wiens）を用いた。
第 III 相試験における各コホート及び各部分集団における副次評価項目（12 週時点の測定値及び 10 週時点と 12 週時点における平均値についてベースラインからの変化率）： <u>tier 1　副次評価項目：</u> ・　LDL-C の変化量 ・　ApoB の変化率 ・　TC/HDL-C 比の変化率 ・　TC の変化率 ・　non-HDL-C の変化率 ・　ApoB/ApoA1 比の変化率 <u>tier 2　副次評価項目：</u> ・　リポ蛋白［Lp（a）］の変化率 ・　TG の変化率 ・　VLDL-C の変化率 ・　HDL-C の変化率	・　複数の主要評価項目と同様、サブグループごとにこれらの評価項目は反復測定線形効果モデルを用いて解析した。 ・　変量モデルに基づくメタ・アナリシスを用いて推定した治療効果を、第 III 相試験のコホートにおける併合した治療効果とした。 　-　治療効果の異質性についても検討した。 ・　複数の副次評価項目についてファミリーあたりの過誤率が 0.05 となるように多重調整法として Hochberg 及び fall back procedure（Wiens）を用いた。
第 III 相試験における各コホート及び各部分集団における三次評価項目（12 週時点における測定値及び 10 週時点と 12 週時点における平均値についてベースラインからの変化率）： ・　ApoA1 の変化率	・　三次評価項目は複数の主要及び副次評価項目と同様に解析した。 ・　三次評価項目については多重性の調整は行わなかった。

第 III 相試験コホート= 4 つの 12 週の第Ⅲ相試験 (20110114, 20110115, 20110116, 20110117 試験)

ACC/AHA = American College of Cardiology/American Heart Association; ApoA1 = アポリポ蛋白 A1; ApoB = アポリポ蛋白 B; HDL-C = 高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; VLDL-C = 超低比重リポ蛋白コレステロール.

表 2.7.3-8　evolocumab の第 III 相親試験 B（PHMD）における有効性併合解析のための統計手法（続き）

併合での評価項目	統計手法
以下の第 III 相試験における各コホート及び各部分集団における複数の主要評価項目： ・　人種（アジア人、黒人、白人、その他） ・　民族（ヒスパニック、非ヒスパニック） ・　年齢（65 歳未満、65 歳以上） ・　性別（男性、女性） ・　地域（欧州、北米、アジア太平洋） ・　耐糖能障害の有無（糖尿病性、メタボリックシンドローム、どちらでもない） ・　ベースラインでのスタチン強度（米国心臓病学会／アメリカ心臓協会（ACC/AHA）ガイドライン 2013 より）	・　反復測定モデルには投与群、試験、投与群及び試験の交互作用、ベースライン LDL-C（連続変数）、規定来院、投与群と規定来院の交互作用を含めた。 ・　試験の交互作用別に示されるサブグループ間の群間差を推定した。 ・　部分集団については、症例数に基づき適切に併合又は除外して解析を行った。

Page 2 of 2

第 III 相試験コホート= 4 つの 12 週の第Ⅲ相試験(20110114, 20110115, 20110116, 20110117 試験)

ACC/AHA = American College of Cardiology/American Heart Association; ApoA1 = アポリポ蛋白 A1; ApoB = アポリポ蛋白 B; HDL-C = 高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; VLDL-C = 超低比重リポ蛋白コレステロール.

2.7.3.1.3.3　HoFH における比較及び解析に用いた統計手法

20110233 試験の被験者を長期非盲検継続投与試験である 20110271 試験に組み入れたため、2 つの HoFH 試験（20110233 試験及び 20110271 試験）では併合解析は実施していない。20110233 試験の被験者における長期の有効性データは 20110271 試験で報告されている。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 有効性試験の要約

HC（HeFH を含む［海外では PHMD］）の適応症を裏付ける、第 II 相及び第 III 相試験における主要及び副次有効性評価項目による有効性の結果を、それぞれ表 2.7.3-9 及び表 2.7.3-10 に要約する。国内で実施した第 II 相及び第 III 相試験はこれらの表に含まれている。2.7.3.1.2 項に示したように、別途指定しない限り、主要評価項目は第 II 相試験では UC LDL-C 値を用い、第 III 相試験では reflexive LDL-C 値を用いた。表 2.7.3-9 及び表 2.7.3-10 に該当する試験の主要評価項目の解析法に基づき UC LDL-C 又は reflexive LDL-C 値が示され、またすべての試験における算出 LDL-C も示されている。LDL-C のベースラインからの変化率（UC LDL-C、reflexive LDL-C、算出 LDL-C を含む）の比較を表 2.7.3-11 に示す。

表 2.7.3-12 に 2 つの HoFH 試験の要約を示す。

2.7.3.2.1.1 日本人集団（HC［HeFH を含む］）

国内で実施した第 II 相（20110231 試験）及び第 III 相（20120122 試験）試験で得られた有効性の結果をそれぞれ表 2.7.3-9 及び表 2.7.3-10 に要約する。

国内で実施した第 III 相試験の結果により、国内で実施した第 II 相試験で得られた有効性の所見（すなわち、スタチンとの併用下で 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より優れているとの所見）が検証された。2.7.3.2.1.2 項で海外での適応症を裏付ける試験について詳述するように、国内で実施した第 III 相試験により evolocumab 140 mg の Q2W 投与は 420 mg の Q4W 投与と臨床的に同等であることが確認された。また、長期試験である 20110110 試験及び 20120138 試験では、evolocumab の長期使用により日本人被験者における LDL-C 低下が維持された。

日本人被験者における有効性の結果は、LDL-C の低下、その他の脂質パラメータの改善、各用法・用量の臨床的同等性、すべてのサブグループにおける有効性、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、グローバル集団の結果と類似していた。

2.7.3.2.1.2 グローバル集団（PHMD）

以下の表 2.7.3-9 及び表 2.7.3-10 に示すように、第 III 相試験の有効性の結果は第 II 相試験での所見を裏付けるものであった。すなわち、evolocumab はプラセボ又はエゼチミブと比較して様々な状況（スタチン併用、スタチン忍容性不良の被験者、単剤［食事療法への追加として］及び継続投与）において LDL-C の低下及びほかの脂質パラメータの改善において優れていた。第 III 相試験から evolocumab 140 mg Q2W 投与は、420 mg Q4W 投与と 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同等であることが確認され、これら 2 つの用法・用量において臨床的に意味のある差異は認められなかった。

長期試験の結果から、evolocumab の継続投与により LDL-C の低下が維持されることが示された。過去の治療背景にかかわらず、LDL-C 及びほかのパラメータの低下が認められた。

更に、自宅投与試験から、evolocumabは使用する医療機器（AI/pen、AMD、又はPFS）、あるいは医療機関又は自宅（自己投与）での投与法のいずれによらず同様の有効性が示された。これらの試験から被験者自身で投与を行うことが可能であることも明らかとなった。

表 2.7.3-9　海外での適応症 PHMD（国内での適応症 HC［HeFH を含む］）を裏付ける第 II 相試験から得られた evolocumab の有効性に関する結果の要約

試験名	試験詳細	有効性の結果
20110231 (N = 307)	日本人被験者におけるスタチン併用療法 (12 weeks): · EvoMab 70 or 140 mg SC Q2W · EvoMab 280 or 420 mg SC Q4W · placebo SC Q2W · placebo SC Q4W	主要有効性評価項目 12 週での LDL-C のベースラインからの変化率（%） (プラセボとの比較) (**Bold** = p value is significant; p < 0.001 for all): Q2W Dosing　UC　Calculated · 70 mg SC :　**-53**　**-57** · 140 mg SC:　**-69**　**-72** Q4W Dosing · 280 mg SC:　**-58**　**-60** · 420 mg SC:　**-64**　**-66** 副次有効性評価項目 UC LDL-C の変化量,LDL-C < 70 mg/dL (1.8 mmol/L)を達成した被験者の割合（%）,ベースラインから 12 週までの他の脂質パラメータの 変化率（%） (プラセボとの比較) (**Bold** = p value is significant; p 値については脚注参照 [a]):

	LDL-C (mg/dL)	LDL-C (mmol/L)	LDL-C ≤ 70	Non-HDL-C	ApoB	TC/ HDL-C	ApoB/ ApoA1	Lp(a)	TG	VLDL-C	TC	HDL-C	ApoA1
Q2W													
70 mg	**-76**	**-2**	**31**	**-49**	**-47**	**-37**	**-48**	**-42**	**-14**	**-24**	**-36**	4	4
140 mg	**-96**	**-2**	**48**	**-63**	**-61**	**-47**	**-61**	**-51**	**-17**	**-34**	**-45**	**9**	**6**
Q4W													
280 mg	**-81**	**-2**	**41**	**-54**	**-47**	**-45**	**-52**	**-40**	**-17**	**-21**	**-36**	**16**	**9**
420 mg	**-88**	**-2**	**42**	**-58**	**-53**	**-47**	**-58**	**-32**	**-20**	**-30**	**-40**	**13**	**10**

Footnotes and abbreviations are provided at the end of the table.

表 2.7.3-9　海外での適応症 PHMD（国内での適応症 HC［HeFH を含む］）を裏付ける第 II 相試験から得られた evolocumab の有効性に関する結果の要約（続き）

試験名	試験詳細	有効性の結果
20101155 (N = 629)	スタチンとの併用療法 (12 weeks): · EvoMab 70, 105, or 140 mg SC Q2W · EvoMab 280, 350, or 420 mg SC Q4W · placebo SC Q2W · placebo SC Q4W	主要有効性評価項目 12 週での LDL-C のベースラインからの変化率（%）(プラセボとの比較) (**Bold** = p value is significant; p < 0.001 for all): Q2W Dosing　UC　Calculated · 70 mg SC : **-42**　**-44** · 105 mg SC: **-60**　**-63** · 140 mg SC: **-66**　**-69** Q4W Dosing · 280 mg SC: **-42**　**-44** · 350 mg SC: **-50**　**-54** · 420 mg SC: **-50**　**-54**

副次有効性評価項目

ベースラインから 12 週までの UC LDL-C の変化量と他の脂質パラメータの変化率（%）(プラセボとの比較)

(**Bold** = p value is significant; p 値については脚注参照 [a]):

	LDL-C (mg/dL)	LDL-C (mmol/L)	Non-HDL-C	ApoB	TC/ HDL-C	ApoB/ ApoA1	Lp(a)	TG	VLDL-C	TC	HDL-C	ApoA1
Q2W												
70 mg	**-51**	**-1**	**-38**	**-35**	**-31**	**-35**	**-18**	**-18**	**-23**	**-26**	**7**	3
105 mg	**-77**	**-2**	**-55**	**-50**	**-43**	**-47**	**-32**	**-25**	**-30**	**-39**	**7**	1
140 mg	**-79**	**-2**	**-61**	**-56**	**-48**	**-53**	**-32**	**-34**	**-44**	**-43**	**8**	0
Q4W												
280 mg	**-51**	**-1**	**-38**	**-34**	**-28**	**-34**	**-18**	**-13**	**-21**	**-27**	2	1
350 mg	**-61**	**-2**	**-46**	**-41**	**-36**	**-42**	**-23**	**-14**	**-22**	**-33**	**6**	**5**
420 mg	**-61**	**-2**	**-48**	**-42**	**-36**	**-43**	**-23**	**-19**	**-32**	**-33**	**5**	4

Footnotes and abbreviations are provided at the end of the table.

表 2.7.3-9　海外での適応症 PHMD（国内での適応症 HC［HeFH を含む］）を裏付ける第 II 相試験から得られた evolocumab の有効性に関する結果の要約（続き）

試験名	試験詳細	有効性の結果
20090158 (N = 167)	HeFH 被験者 (12 weeks): · EvoMab 350 or 420 mg SC Q4W · placebo SC Q4W	主要有効性評価項目 12 週での LDL-C のベースラインからの変化率（%） (プラセボとの比較) (**Bold** = p value is significant; p < 0.001 for all): · 350 mg SC Q4W: UC **-44** Calculated **-46** · 420 mg SC Q4W: UC **-56** Calculated **-59** 副次有効性評価項目 ベースラインから 12 週までの UC LDL-C の変化量と他の脂質パラメータの変化率（%） (プラセボとの比較) (**Bold** = p value is significant; p 値については脚注参照 [a]): 350 mg Q4W: LDL-C (mg/dL) **-66**; LDL-C (mmol/L) **-2**; Non-HDL-C **-42**; ApoB **-35**; TC/HDL-C **-37**; ApoB/ApoA1 **-34**; Lp(a) **-23**; TG **-15**; VLDL-C **-25**; TC **-31**; HDL-C **8**; ApoA1 2 420 mg Q4W: LDL-C (mg/dL) **-85**; LDL-C (mmol/L) **-2**; Non-HDL-C **-53**; ApoB **-46**; TC/HDL-C **-45**; ApoB/ApoA1 **-45**; Lp(a) **-31**; TG **-20**; VLDL-C **-36**; TC **-40**; HDL-C **7**; ApoA1 2
20090159 (N = 157)	スタチン不耐性被験者 (12 weeks): · EvoMab 280, 350, or 420 mg SC Q4W · EvoMab 420 mg SC Q4W + ezetimibe 10 mg PO QD · placebo SC Q4W + ezetimibe 10 mg PO QD	主要有効性評価項目 12 週での LDL-C のベースラインからの変化率（%） (プラセボ SC Q4W + ezetimibe との比較) (**Bold** = p value is significant; p < 0.001 for all): · 280 mg SC Q4W: UC **-26** Calculated **-26** · 350 mg SC Q4W: UC **-28** Calculated **-27** · 420 mg SC Q4W: UC **-36** Calculated **-38** · 420 mg SC Q4W + ezetimibe: UC **-47** Calculated **NA** 副次有効性評価項目 ベースラインから 12 週までの UC LDL-C の変化量と他の脂質パラメータの変化率（%） (プラセボ SC Q4W + ezetimibe との比較) (**Bold** = p value is significant; p 値については脚注参照 [a]): 280 mg Q4W: LDL-C (mg/dL) **-53**; LDL-C (mmol/L) **-1**; Non-HDL-C **-25**; ApoB **-21**; TC/HDL-C **-22**; ApoB/ApoA1 **-25**; Lp(a) **-18**; TG -12; VLDL-C -14; TC **-19**; HDL-C 7; ApoA1 **7** 350 mg Q4W: LDL-C (mg/dL) **-56**; LDL-C (mmol/L) **-1**; Non-HDL-C **-27**; ApoB **-22**; TC/HDL-C **-24**; ApoB/ApoA1 **-27**; Lp(a) **-12**; TG -14; VLDL-C -16; TC **-20**; HDL-C 7; ApoA1 **8** 420 mg Q4W: LDL-C (mg/dL) **-77**; LDL-C (mmol/L) **-2**; Non-HDL-C **-34**; ApoB **-30**; TC/HDL-C **-31**; ApoB/ApoA1 **-34**; Lp(a) **-16**; TG -9; VLDL-C -2; TC **-27**; HDL-C **9**; ApoA1 **9** 420 mg Q4W + ezetimibe: LDL-C (mg/dL) **-92**; LDL-C (mmol/L) **-2**; Non-HDL-C **-45**; ApoB **-38**; TC/HDL-C **-38**; ApoB/ApoA1 **-41**; Lp(a) **-22**; TG -11; VLDL-C **-25**; TC **-33**; HDL-C **11**; ApoA1 **9**

Footnotes and abbreviations are provided at the end of the table.

表 2.7.3-9　海外での適応症 PHMD（国内での適応症 HC［HeFH を含む］）を裏付ける第 II 相試験から得られた evolocumab の有効性に関する結果の要約（続き）

試験名	試験詳細	有効性の結果
20101154 (N = 406)	単独療法 (12 Weeks): · EvoMab 70, 105, or 140 mg SC Q2W · EvoMab 280, 350, or 420 mg SC Q4W · ezetimibe 10 mg PO QD · placebo SC Q2W · placebo SC Q4W	主要有効性評価項目 12 週での LDL-C のベースラインからの変化率（%） (プラセボと ezetimibe との比較) (**Bold** = p value is significant; p < 0.001 for all): Q2W Dosing　UC　Calculated (vs placebo only) · 70 mg SC : **-37 vs placebo; -27 vs ezetimibe**　**-40** · 105 mg SC: **-40 vs placebo; -30 vs ezetimibe**　**-46** · 140 mg SC: **-47 vs placebo; -37 vs ezetimibe**　**-52** Q4W Dosing · 280 mg SC: **-44 vs placebo; -25 vs ezetimibe**　**-45** · 350 mg SC: **-48 vs placebo; -29 vs ezetimibe**　**-50** · 420 mg SC: **-53 vs placebo; -34 vs ezetimibe**　**-57** 副次有効性評価項目 ベースラインから 12 週までの UC LDL-C の変化量と他の脂質パラメータの変化率（%） (プラセボとの比較) (**Bold** = p value is significant; p 値については脚注参照 [a]):

	LDL-C (mg/dL)	LDL-C (mmol/L)	Non-HDL-C	ApoB	TC/HDL-C	ApoB/ApoA1	Lp(a)	TG	VLDL-C	TC	HDL-C	ApoA1
Q2W												
70 mg	**-52**	**-1**	**-35**	**-32**	**-29**	**-35**	**-11**	-11	**-27**	**-25**	4	3
105 mg	**-63**	**-2**	**-37**	**-36**	**-32**	**-40**	**-18**	-7	**-24**	**-26**	**7**	**6**
140 mg	**-66**	**-2**	**-45**	**-44**	**-37**	**-50**	**-29**	-12	**-36**	**-31**	**10**	11
Q4W												
280 mg	**-61**	**-2**	**-38**	**-33**	**-29**	**-36**	**-22**	-2	-10	**-28**	3	4
350 mg	**-64**	**-2**	**-42**	**-38**	**-31**	**-41**	**-28**	-5	**-18**	**-31**	4	**5**
420 mg	**-72**	**-2**	**-47**	**-42**	**-37**	**-45**	**-29**	-3	**-24**	**-35**	6	**5**

Footnotes and abbreviations are provided at the end of the table.

表 2.7.3-9　海外での適応症 PHMD（国内での適応症 HC［HeFH を含む］）を裏付ける第 II 相試験から得られた evolocumab の有効性に関する結果の要約（続き）

試験名	試験詳細	有効性の結果
20110110 (Year 1: N = 1324 [219 Japanese subjects]) (Year 2: N = 1141 [203 Japanese subjects]) (ongoing; interim analysis based on [redacted] data cut)	非盲検継続 試験 (最長 5 年): Year 1 – Controlled versus SoC · EvoMab 420 mg SC Q4W plus SoC · SoC alone Year 2 – All EvoMab Period · EvoMab 420 mg SC Q4W plus SoC	**Year 1:** 親試験のベースラインからの算出 LDL-C の変化率（%） (親試験で割り付けられた治療/20110110 試験の year 1 での治療): EvoMab/EvoMab / EvoMab/Control / Control/EvoMab / Control/Control Week 12 全被験者 -59 -5 -58 -2 日本人被験者 -70 -2 -69 -1 Week 52 全被験者 -56 -3 -57 -3 日本人被験者 -70 1 -68 -2 **Year 2+:** 親試験のベースラインからの算出 LDL-C の変化率（%） (20110110 試験の year 1/ year 2+での治療): EvoMab/EvoMab / Control/EvoMab Week 64 全被験者 -56 -55 日本人被験者 -69 -67 Week 112 全被験者 -53 -54

Footnotes and abbreviations are provided at the end of the table.

Footnotes and abbreviations

ApoA1 = アポリポ蛋白 A1; ApoB = アポリポ蛋白 B; EvoMab = evolocumab; 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 ;IV =経静脈; 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; PFS = プレフィルドシリンジ; PHMD = 原発性高脂血症及び混合型脂質異常症; PO = 経口; Q2W = 2 週に 1 回; QD = 1 日に 1 回; Q4W = 4 週に 1 回; SC = 皮下; SoC = 標準療法; TC = 総コレステロール; TG = 中性脂肪; UC = 超遠心法; VLDL-C = 超低比重リポ蛋白コレステロール.

[a]表中の太字の p 値は以下に詳細を示すように有意である事を示す:

Study 20110231: $p \leq 0.001$, except for triglycerides (70 mg Q2W: p = 0.025; 140 mg Q2W: p = 0.009; 280 mg Q4W: p = 0.009; 420 mg Q4W: p = 0.002), VLDL-C (70 mg Q2W: p = 0.044; 140 mg Q2W: p = 0.004; 280 mg Q4W: p = 0.028; 420 mg Q4W: p = 0.002), HDL-C (140 mg Q2W: p = 0.004), ApoA1 (140 mg Q2W: p = 0.009)
Study 20090158: $p \leq 0.001$, except for triglycerides (350 mg: p = 0.008), VLDL-C (350 mg: p = 0.012), HDL-C (350 mg: p = 0.003; 420 mg: p = 0.009)
Study 20090159: $p \leq 0.05$
Study 20101154: $p \leq 0.001$, except for triglycerides (70 mg Q2W: p = 0.085; 105 mg Q2W: p = 0.26; 140 mg Q2W: 0.069; 280 mg Q4W: p = 0.81; 350 mg Q4W: p = 0.47; 420 mg Q4W: p = 0.65), VLDL-C (70 mg Q2W: p = 0.006; 105 mg Q2W: p = 0.016; 350 mg Q4W: p = 0.05; 420 mg Q4W: p = 0.012), HDL-C (105 mg Q2W: p = 0.029; 140 mg Q2W: 0.003), Lp (a) (70 mg Q2W: p = 0.044), ApoA1 (105 mg Q2W: p = 0.029; 350 mg Q4W: p = 0.036; 420 mg Q4W: p = 0.022)
Study 20101155: $p \leq 0.001$, except for triglycerides (70 mg Q2W: p = 0.004; 280 mg Q4W: p = 0.018; 350 mg Q4W: p = 0.016), VLDL-C (70 mg Q2W: p = 0.004; 280 mg Q4W: p = 0.004; 350 mg Q4W: p = 0.003), HDL-C (70 mg Q2W: p = 0.003; 105 mg Q2W: p = 0.005; 280 mg Q4W: p = 0.43; 350 mg Q4W: p = 0.009; 420 mg Q4W: p = 0.031), ApoA1 (350 mg Q4W: p = 0.014)

Source Tables: Table 10-1 of Study 20110231, Table 10-2 of Study 20110231, Table 14-4.5.1 of Study 20110231; Table 9-1 of Study 20090158, Table 9-2 of Study 20090158, Table 14-4.5.1 of Study 20090158; Table 9-1 of Study 20090159, Table 9-3 of Study 20090159, Table 14-4.5.1 of Study 20090159; Table 9-1 of Study 20101154, Table 9-2 of Study 20101154, Table 9-3 of Study 20101154, Table 14-4.5.1 of Study 20101154; Table 14-4.5.1 of Study 20101155, Table 9-1 of Study 20101155, Table 9-2 of Study 20101155; Table 14-4.600.1 of Study 20110110, Table 14-4.600.1-j of Study 20110110, Table 14-4.601.1 of Study 20110110, Table 14-4.601.1-j of Study 20110110.

表 2.7.3-10　海外での適応症 PHMD（国内での適応症 HC［HeFH を含む］）を裏付ける第 III 相試験から得られた evolocumab の有効性に関する結果の要約

試験名	試験詳細	有効性の結果
20120122 (N = 404)	アトルバスタチンとの併用療法 (12 weeks): · EvoMab 140 mg SC Q2W · EvoMab 420 mg SC Q4W · Placebo SC Q2W · Placebo SC Q4W	12 週での LDL-C のベースラインからの変化率（%） (プラセボとの比較)[a] (**Bold** = p value is significant after adjustment for multiplicity; p < 0.001 for all): 140 mg SC Q2W: Reflexive **-75**, Calculated **-79**; 420 mg SC Q4W: Reflexive **-70**, Calculated **-73** Atorvastatin 20 mg: **-76**, **-83**, **-67**, **-70** 10 週と 12 週の平均 LDL-C 値の変化率（%） (プラセボとの比較)[a] (**Bold** = p value is significant after adjustment for multiplicity; p < 0.001 for all): 140 mg SC Q2W: Reflexive **-74**, Calculated **-78**; 420 mg SC Q4W: Reflexive **-73**, Calculated **-76** Atorvastatin 20 mg: **-74**, **-82**, **-74**, **-77** LDL-C < 70 mg/dL (1.8 mmol/L) 及び < 100 mg/dL (2.6 mmol/L)を達成した被験者の割合 (プラセボとの比較)[a] (**Bold** = p value is significant after adjustment for multiplicity; p 値については脚注参照 [c]): Week 12: 140 mg Q2W / 420 mg Q4W; Mean Weeks 10 & 12: 140 mg Q2W / 420 mg Q4W LDL-C < 70 Atorvastatin 5 mg: **98**, **92**, **98**, **96** Atorvastatin 20 mg: **76**, **78**, **74**, **82** LDL-C < 100 Atorvastatin 5 mg: **69**, **56**, **65**, **53** Atorvastatin 20 mg: **41**, 10, **39**, **18** ベースラインから 50%以上の LDL-C 低下を示した被験者の割合（%） (両スタチンコホートを併合): Mean Weeks 10 & 12: 140 mg Q2W / 420 mg Q4W ≥ 50% LDL-C Reduction: 98, 98

Footnotes and abbreviations are provided at the end of the table.

表 2.7.3-10　海外での適応症 PHMD（国内での適応症 HC［HeFH を含む］）を裏付ける第 III 相試験から得られた evolocumab の有効性に関する結果の要約（続き）

試験名	試験詳細	有効性の結果
20120122 (N = 404) (continued)	アトルバスタチンとの併用療法 (12 weeks): · EvoMab 140 mg SC Q2W · EvoMab 420 mg SC Q4W · Placebo SC Q2W · Placebo SC Q4W	ベースラインからの他の脂質パラメータの変化率 (プラセボとの比較)[a] (**Bold** = p value is significant after adjustment for multiplicity; p 値については脚注参照 [c]):

	Week 12		Mean Weeks 10 & 12	
	140 mg Q2W	420 mg Q4W	140 mg Q2W	420 mg Q4W
non-HDL-C				
Atorvastatin 5 mg	**-69**	**-64**	**-69**	**-66**
Atorvastatin 20 mg	**-69**	**-61**	**-68**	**-67**
ApoB				
Atorvastatin 5 mg	**-66**	**-57**	**-64**	**-59**
Atorvastatin 20 mg	**-60**	**-56**	**-60**	**-63**
TC/HDL-C				
Atorvastatin 5 mg	**-55**	**-51**	**-55**	**-53**
Atorvastatin 20 mg	**-51**	**-45**	**-51**	**-50**
TC				
Atorvastatin 5 mg	**-45**	**-41**	**-46**	**-43**
Atorvastatin 20 mg	**-41**	**-38**	**-41**	**-43**
ApoB/ApoA1				
Atorvastatin 5 mg	**-68**	**-63**	**-66**	**-64**
Atorvastatin 20 mg	**-64**	**-61**	**-64**	**-67**

Footnotes and abbreviations are provided at the end of the table.

表 2.7.3-10　海外での適応症 PHMD（国内での適応症 HC［HeFH を含む］）を裏付ける第 III 相試験から得られた evolocumab の有効性に関する結果の要約（続き）

試験名	試験詳細	有効性の結果			
20120122 (N = 404) (continued)	アトルバスタチンとの併用療法 (12 weeks): · EvoMab 140 mg SC Q2W · EvoMab 420 mg SC Q4W · Placebo SC Q2W · Placebo SC Q4W	ベースラインからの他の脂質パラメータの変化率（%）（プラセボとの比較）[a] (**Bold** = p value is significant after adjustment for multiplicity [ApoA1 not adjusted for multiplicity]; p 値については脚注参照 [c]):			
			Week 12		Mean Weeks 10 & 12	
			140 mg Q2W	420 mg Q4W	140 mg Q2W	420 mg Q4W
		Lp(a)				
		Atorvastatin 5 mg	**-50**	**-49**	**-51**	**-49**
		Atorvastatin 20 mg	**-53**	**-40**	**-50**	**-44**
		TG				
		Atorvastatin 5 mg	**-28**	**-20**	**-28**	**-22**
		Atorvastatin 20 mg	**-17**	**-17**	**-20**	**-21**
		HDL-C				
		Atorvastatin 5 mg	**13**	**15**	**12**	**15**
		Atorvastatin 20 mg	**17**	**10**	**15**	**9**
		VLDL-C				
		Atorvastatin 5 mg	**-28**	**-21**	**-28**	**-23**
		Atorvastatin 20 mg	**-15**	**-24**	**-18**	**-27**

Footnotes and abbreviations are provided at the end of the table.

表 2.7.3-10　海外での適応症 PHMD（国内での適応症 HC［HeFH を含む］）を裏付ける第 III 相試験から得られた evolocumab の有効性に関する結果の要約（続き）

試験名	試験詳細	有効性の結果
20110114 (N = 615)	単独療法 (12 weeks): · EvoMab 140 mg SC Q2W + placebo PO QD · EvoMab 420 mg SC Q4W + placebo PO QD · placebo SC Q2W + placebo PO QD · placebo SC Q4W + placebo PO QD · placebo SC Q2W + 10 mg ezetimibe PO QD · placebo SC Q4W + 10 mg ezetimibe PO QD	12 週での LDL-C のベースラインからの変化率（%） (プラセボ又はエゼチミブとの比較)[a] (**Bold** = p value is significant after adjustment for multiplicity; p < 0.001 for all): Reflexive / Calculated · 140 mg SC Q2W: **-57 vs placebo; -39 vs ezetimibe** / **-59 vs placebo; -40 vs ezetimibe** · 420 mg SC Q4W: **-55 vs placebo; -38 vs ezetimibe** / **-57 vs placebo; -38 vs ezetimibe** 10 週と 12 週の平均 LDL-C 値のベースラインからの変化率（%） (95% CI) (プラセボ又はエゼチミブとの比較)[a] (**Bold** = p value is significant after adjustment for multiplicity; p < 0.001 for all): Reflexive / Calculated · 140 mg SC Q2W: **-57 vs placebo; -39 vs ezetimibe** / **-57 vs placebo; -40 vs ezetimibe** · 420 mg SC Q4W: **-57 vs placebo; -40 vs ezetimibe** / **-60 vs placebo; -41 vs ezetimibe** LDL-C < 70 mg/dL (1.8 mmol/L) 及び < 100 mg/dL (2.6 mmol/L)を達成した被験者の割合，ベースラインから 50%以上の LDL-C 低下を示した被験者の割合（%），ベースラインからの他の脂質パラメータの変化率（%） (プラセボとの比較)[a] (**Bold** = p value is significant after adjustment for multiplicity [LDL-C < 100 and ApoA1 not adjusted for multiplicity]; p 値については脚注参照 [c]):

	Week 12		Mean Weeks 10 & 12	
	140 mg Q2W	420 mg Q4W	140 mg Q2W	420 mg Q4W
LDL-C < 70	**71**	**65**	**74**	**71**
LDL-C < 100	**92**	**87**	**90**	**90**
≥ 50% LDL-C reduction	-	-	76	78
non-HDL-C	**-50**	**-51**	**-49**	**-53**
ApoB	**-48**	**-48**	**-47**	**-51**
TC/HDL-C	**-40**	**-45**	**-39**	**-46**
TC	**-35**	**-36**	**-35**	**-37**
ApoB/ApoA1	**-50**	**-53**	**-49**	**-55**
Lp(a)	**-26**	**-23**	**-25**	**-26**
TG	-3	**-22**	0	**-22**
HDL-C	**6**	**9**	**6**	**9**
VLDL-C	0	**-21**	0	**-22**
ApoA1	3	5	3	5

Footnotes and abbreviations are provided at the end of the table.

表 2.7.3-10　海外での適応症 PHMD（国内での適応症 HC［HeFH を含む］）を裏付ける第 III 相試験から得られた evolocumab の有効性に関する結果の要約（続き）

試験名	試験詳細	有効性の結果
20110115 (N = 1899)	アトルバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチンとの併用療法 (12 weeks): · EvoMab 140 mg SC Q2W · EvoMab 420 mg SC Q4W · Placebo SC Q2W · Placebo SC Q4W アトルバスタチン群ではエゼチミブ 10 mg 又はプラセボ PO QD を追加した	12 週での LDL-C のベースラインからの変化率（%）(プラセボ又はエゼチミブとの比較)[a, b] (**Bold** = p value is significant after adjustment for multiplicity; p < 0.001 for all): 10 週と 12 週の平均 LDL-C 値のベースラインからの変化率（%）(95% CI) (プラセボ又はエゼチミブとの比較)[a,b] (**Bold** = p value is significant after adjustment for multiplicity; p < 0.001 for all):

12 週での LDL-C のベースラインからの変化率（%）(プラセボ又はエゼチミブとの比較)[a, b] (**Bold** = p value is significant after adjustment for multiplicity; p < 0.001 for all):

	140 mg SC Q2W		420 mg SC Q4W	
	Reflexive	Calculated	Reflexive	Calculated
Atorv 10 mg (vs placebo)	**-71**	**-74**	**-59**	**-61**
Atorv 10 mg (vs ezetimibe)	**-40**	**-44**	**-41**	**-43**
Atorv 80 mg (vs placebo)	**-76**	**-80**	**-71**	**-74**
Atorv 80 mg (vs ezetimibe)	**-47**	**-50**	**-39**	**-41**
Rosu 5 mg (vs placebo)	**-68**	**-71**	**-64**	**-66**
Rosu 40 mg (vs placebo)	**-68**	**-71**	**-55**	**-59**
Simv 40 mg (vs placebo)	**-71**	**-74**	**-60**	**-62**

10 週と 12 週の平均 LDL-C 値のベースラインからの変化率（%）(95% CI) (プラセボ又はエゼチミブとの比較)[a,b] (**Bold** = p value is significant after adjustment for multiplicity; p < 0.001 for all):

	140 mg SC Q2W		420 mg SC Q4W	
	Reflexive	Calculated	Reflexive	Calculated
Atorv 10 mg (vs placebo)	**-70**	**-73**	**-63**	**-64**
Atorv 10 mg (vs ezetimibe)	**-38**	**-41**	**-43**	**-45**
Atorv 80 mg (vs placebo)	**-75**	**-78**	**-75**	**-78**
Atorv 80 mg (vs ezetimibe)	**-45**	**-48**	**-44**	**-46**
Rosu 5 mg (vs placebo)	**-67**	**-69**	**-67**	**-68**
Rosu 40 mg (vs placebo)	**-66**	**-69**	**-63**	**-67**
Simv 40 mg (vs placebo)	**-69**	**-72**	**-68**	**-70**

Footnotes and abbreviations are provided at the end of the table.

表 2.7.3-10　海外での適応症 PHMD（国内での適応症 HC［HeFH を含む］）を裏付ける第 III 相試験から得られた evolocumab の有効性に関する結果の要約（続き）

試験名	試験詳細	有効性の結果
20110115 (N = 1899) (continued)	アトルバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチンとの併用療法 (12 weeks): · EvoMab 140 mg SC Q2W · EvoMab 420 mg SC Q4W · Placebo SC Q2W · Placebo SC Q4W アトルバスタチン群ではエゼチミブ 10 mg 又はプラセボ PO QD を追加した	LDL-C < 70 mg/dL (1.8 mmol/L) を達成した被験者の割合 (プラセボとの比較)[a] (**Bold** = p value is significant after adjustment for multiplicity; p 値については脚注参照 [c]): Week 12 / Mean Weeks 10 & 12 140 mg Q2W / 420 mg Q4W / 140 mg Q2W / 420 mg Q4W LDL-C < 70 Atorv 10 mg **83** **78** **82** **80** Atorv 80 mg **80** **81** **81** **83** Rosu 5 mg **77** **81** **82** **85** Rosu 40 mg **53** **64** **55** **66** Simv 40 mg **93** **78** **92** **85** LDL-C < 100 mg/dL (2.6 mmol/L)を達成した被験者の割合 (プラセボとの比較)[a] (**Bold** = p value is significant; p 値については脚注参照 [c]): Week 12 / Mean Weeks 10 & 12 140 mg Q2W / 420 mg Q4W / 140 mg Q2W / 420 mg Q4W LDL-C < 100 Atorv 10 mg **77** **62** **73** **59** Atorv 80 mg **45** **37** **40** **34** Rosu 5 mg **64** **70** **64** **74** Rosu 40 mg **18** **24** **15** **28** Simv 40 mg **68** **47** **64** **49** ベースラインから 50%以上の reduction in LDL-C 低下を示した被験者の割合（%） (すべてのスタチンコホートを併合した): Mean Weeks 10 & 12 140 mg Q2W / 420 mg Q4W ≥ 50% LDL-C reduction 82 88

Footnotes and abbreviations are provided at the end of the table.

表 2.7.3-10　海外での適応症 PHMD（国内での適応症 HC［HeFH を含む］）を裏付ける第 III 相試験から得られた evolocumab の有効性に関する結果の要約（続き）

試験名	試験詳細	有効性の結果
20110115 (N = 1899) (continued)	アトルバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチンとの併用療法 (12 weeks): · EvoMab 140 mg SC Q2W · EvoMab 420 mg SC Q4W · Placebo SC Q2W · Placebo SC Q4W アトルバスタチン群ではエゼチミブ 10 mg 又はプラセボ PO QD を追加した	ベースラインからの他の脂質パラメータの変化率（%） (プラセボとの比較)[a] (**Bold** = p value is significant after adjustment for multiplicity; p 値については脚注参照 [c]):

	Week 12		Mean Weeks 10 & 12	
	140 mg Q2W	420 mg Q4W	140 mg Q2W	420 mg Q4W
non-HDL-C				
Atorv 10 mg	**-62**	**-55**	**-60**	**-57**
Atorv 80 mg	**-67**	**-60**	**-65**	**-65**
Rosu 5 mg	**-60**	**-57**	**-60**	**-59**
Rosu 40 mg	**-60**	**-50**	**-58**	**-57**
Simv 40 mg	**-61**	**-57**	**-60**	**-63**
ApoB				
Atorv 10 mg	**-59**	**-47**	**-58**	**-52**
Atorv 80 mg	**-61**	**-53**	**-59**	**-59**
Rosu 5 mg	**-57**	**-53**	**-55**	**-56**
Rosu 40 mg	**-51**	**-47**	**-51**	**-55**
Simv 40 mg	**-56**	**-53**	**-55**	**-57**
TC/HDL-C				
Atorv 10 mg	**-47**	**-43**	**-46**	**-45**
Atorv 80 mg	**-45**	**-42**	**-45**	**-47**
Rosu 5 mg	**-43**	**-45**	**-45**	**-47**
Rosu 40 mg	**-41**	**-35**	**-41**	**-40**
Simv 40 mg	**-47**	**-45**	**-47**	**-49**
TC				
Atorv 10 mg	**-43**	**-38**	**-42**	**-40**
Atorv 80 mg	**-46**	**-39**	**-44**	**-41**
Rosu 5 mg	**-43**	**-39**	**-42**	**-40**
Rosu 40 mg	**-38**	**-31**	**-37**	**-35**
Simv 40 mg	**-42**	**-37**	**-42**	**-42**
ApoB/ApoA1				
Atorv 10 mg	**-60**	**-48**	**-60**	**-54**
Atorv 80 mg	**-58**	**-57**	**-57**	**-62**
Rosu 5 mg	**-54**	**-56**	**-55**	**-59**
Rosu 40 mg	**-49**	**-49**	**-51**	**-57**
Simv 40 mg	**-58**	**-52**	**-58**	**-56**

Footnotes and abbreviations are provided at the end of the table.

表 2.7.3-10　海外での適応症 PHMD（国内での適応症 HC［HeFH を含む］）を裏付ける第 III 相試験から得られた evolocumab の有効性に関する結果の要約（続き）

試験名	試験詳細	有効性の結果			
20110115 (N = 1899) (continued)	アトルバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチンとの併用療法 (12 weeks): · EvoMab 140 mg SC Q2W · EvoMab 420 mg SC Q4W · Placebo SC Q2W · Placebo SC Q4W アトルバスタチン群ではエゼチミブ 10 mg 又はプラセボ PO QD を追加した	ベースラインからの他の脂質パラメータの変化率（%） (プラセボとの比較)[a] (**Bold** = p value is significant after adjustment for multiplicity [ApoA1 not adjusted for multiplicity]; p 値については脚注参照 [c]):			
			Week 12		Mean Weeks 10 & 12	
			140 mg Q2W	420 mg Q4W	140 mg Q2W	420 mg Q4W
		Lp(a)				
		Atorv 10 mg	**-33**	**-20**	**-32**	**-22**
		Atorv 80 mg	**-22**	**-28**	**-21**	**-29**
		Rosu 5 mg	**-37**	**-25**	**-36**	**-27**
		Rosu 40 mg	**-37**	**-32**	**-34**	**-32**
		Simv 40 mg	**-31**	**-28**	**-28**	**-27**
		TG				
		Atorv 10 mg	-12	**-28**	-12	**-23**
		Atorv 80 mg	-17	**-9**	-15	**-14**
		Rosu 5 mg	**-18**	**-20**	**-23**	**-20**
		Rosu 40 mg	**-17**	**-21**	**-18**	**-26**
		Simv 40 mg	**-22**	**-31**	**-21**	**-30**
		HDL-C				
		Atorv 10 mg	**7**	**8**	**7**	**8**
		Atorv 80 mg	4	**7**	4	**9**
		Rosu 5 mg	**3**	**7**	**5**	**9**
		Rosu 40 mg	**5**	**5**	**5**	**7**
		Simv 40 mg	**10**	**9**	**10**	**9**
		VLDL-C				
		Atorv 10 mg	-15	**-26**	-13	**-21**
		Atorv 80 mg	-16	**-10**	-15	**-15**
		Rosu 5 mg	**-22**	**-19**	**-25**	**-20**
		Rosu 40 mg	**-16**	**-19**	**-16**	**-23**
		Simv 40 mg	**-22**	**-37**	**-23**	**-33**
		ApoA1				
		Atorv 10 mg	6	3	5	4
		Atorv 80 mg	1	8	1	8
		Rosu 5 mg	0	6	2	7
		Rosu 40 mg	1	3	2	4
		Simv 40 mg	7	3	7	3

Footnotes and abbreviations are provided at the end of the table.

表 2.7.3-10　海外での適応症 PHMD（国内での適応症 HC［HeFH を含む］）を裏付ける第 III 相試験から得られた evolocumab の有効性に関する結果の要約（続き）

試験名	試験詳細	有効性の結果
20110116 (N = 307)	スタチン不耐性被験者 (12 weeks): · EvoMab 140 mg SC Q2W and placebo PO QD · EvoMab 420 mg SC Q4W and placebo PO QD · placebo SC Q2W and 10 mg ezetimibe PO QD · placebo SC Q4W and 10 mg ezetimibe PO QD	12 週での LDL-C のベースラインからの変化率（%） (エゼチミブとの比較)[a] (**Bold** = p value is significant after adjustment for multiplicity; p < 0.001 for all): · 140 mg SC Q2W: Reflexive **-38** Calculated **-39** · 420 mg SC Q4W: Reflexive **-38** Calculated **-38** 10 週と 12 週の平均 LDL-C 値のベースラインからの変化率（%） (エゼチミブとの比較)[a] (**Bold** = p value is significant after adjustment for multiplicity; p < 0.001 for all): · 140 mg SC Q2W: Reflexive **-37** Calculated **-38** · 420 mg SC Q4W: Reflexive **-39** Calculated **-39** LDL-C < 70 mg/dL (1.8 mmol/L) 及び < 100 mg/dL (2.6 mmol/L)を達成した被験者の割合, ベースラインから 50%以上の reduction in LDL-C 低下を示した被験者の割合（%）, ベースラインからの他の脂質パラメータの変化率（%） (エゼチミブとの比較)[a] (**Bold** = p value is significant after adjustment for multiplicity [LDL-C < 100 and ApoA1 not adjusted for multiplicity]; p 値については脚注参照 [c]):

	Week 12		Mean Weeks 10 & 12	
	140 mg Q2W	420 mg Q4W	140 mg Q2W	420 mg Q4W
LDL-C < 70	**48**	**38**	**44**	**42**
LDL-C < 100	**67**	**69**	**67**	**74**
≥ 50% LDL-C reduction	-	-	75	77
non-HDL-C	**-32**	**-33**	**-32**	**-35**
ApoB	**-33**	**-33**	**-32**	**-35**
TC/HDL-C	**-26**	**-29**	**-27**	**-30**
TC	**-25**	**-25**	**-24**	**-26**
ApoB/ApoA1	**-35**	**-34**	**-35**	**-36**
Lp(a)	**-25**	**-28**	**-24**	**-25**
TG	2	-5	-3	-6
HDL-C	4	5	5	6
VLDL-C	-1	0	-2	-4
ApoA1	4	2	5	3

Footnotes and abbreviations are provided at the end of the table.

表 2.7.3-10　海外での適応症 PHMD（国内での適応症 HC［HeFH を含む］）を裏付ける第 III 相試験から得られた evolocumab の有効性に関する結果の要約（続き）

試験名	試験詳細	有効性の結果
20110117 (N = 331)	HeFH 被験者 (12 weeks): · EvoMab 140 mg SC Q2W · EvoMab 420 mg SC Q4W · Placebo SC Q2W · Placebo SC Q4W	12 週での LDL-C のベースラインからの変化率（%） (プラセボとの比較)[a] (**Bold** = p value is significant after adjustment for multiplicity; p < 0.001 for all): · 140 mg SC Q2W: Reflexive **-59** Calculated **-61** · 420 mg SC Q4W: Reflexive **-61** Calculated **-60** 10 週と 12 週の平均 LDL-C 値のベースラインからの変化率（%） (プラセボとの比較)[a] (**Bold** = p value is significant after adjustment for multiplicity; p < 0.001 for all): · 140 mg SC Q2W: Reflexive **-60** Calculated **-61** · 420 mg SC Q4W: Reflexive **-66** Calculated **-66**

LDL-C < 70 mg/dL (1.8 mmol/L) 及び < 100 mg/dL (2.6 mmol/L)を達成した被験者の割合, ベースラインから 50%以上の reduction in LDL-C 低下を示した被験者の割合（%）, ベースラインからの他の脂質パラメータの変化率（%）(プラセボとの比較)[a] (**Bold** = p value is significant after adjustment for multiplicity [LDL-C < 100 and ApoA1 not adjusted for multiplicity]; p 値については脚注参照 [c]):

	Week 12		Mean Weeks 10 & 12	
	140 mg Q2W	420 mg Q4W	140 mg Q2W	420 mg Q4W
LDL-C < 70	**66**	**61**	**65**	**79**
LDL-C < 100	**79**	**79**	**78**	**85**
≥ 50% LDL-C reduction	-	-	79	89
non-HDL-C	**-55**	**-55**	**-56**	**-60**
ApoB	**-49**	**-49**	**-49**	**-55**
TC/HDL-C	**-46**	**-45**	**-47**	**-49**
TC	**-41**	**-40**	**-42**	**-44**
ApoB/ApoA1	**-54**	**-50**	**-53**	**-56**
Lp(a)	**-32**	**-28**	**-31**	**-31**
TG	**-20**	**-12**	**-22**	**-17**
HDL-C	**9**	**9**	**8**	**9**
VLDL-C	**-21**	**-9**	**-23**	**-16**
ApoA1	9	4	7	5

Footnotes and abbreviations are provided at the end of the table.

表 2.7.3-10　海外での適応症 PHMD（国内での適応症 HC［HeFH を含む］）を裏付ける第 III 相試験から得られた evolocumab の有効性に関する結果の要約（続き）

試験名	試験詳細	有効性の結果
20110109 (N = 901)	長期試験 (52 weeks): · EvoMab 420 mg SC Q4W · Placebo SC Q4W	52 週での LDL-C のベースラインからの変化率（%）(プラセボとの比較)[a] (**Bold** = p value is significant after adjustment for multiplicity; p < 0.001): UC　Reflexive　Calculated **-57**　-58　-59 LDL-C < 70 mg/dL (1.8 mmol/L)を達成した被験者の割合, 52 週での LDL-C のベースラインからの変化量, 12 週での LDL-C のベースラインからの変化率（%）, ベースラインからの他の脂質パラメータの変化率（%）(プラセボとの比較)[a] (**Bold** = p value is significant after adjustment for multiplicity; p < 0.001 for all): Week 52　Week 12 Change in UC LDL-C (mg/dL)　**-58**　**-58** Change in UC LDL-C (mmol/L)　**-1** LDL-C < 70　**76** TC　**-33**　**-35** non-HDL-C　**-50** ApoB　**-44** TC/HDL-C　**-37** ApoB/ApoA1　**-46** Lp(a)　**-22** TG　**-12** VLDL-C　**-29** HDL-C　**5**
20120138 (Year 1: N = 3141) (ongoing; interim analysis for all subjects based on [redacted] data cut: interim analysis for Japanese subjects [N = 337] based on [redacted] data cut)	非盲検継続試験 (最長 2 年): Year 1 – Controlled versus SoC · EvoMab 140 mg SC Q2W plus SoC · EvoMab 420 mg SC Q4W plus SoC · SoC alone	親試験のベースラインからの算出 LDL-C の変化率（%）(第Ⅲ相親試験で割り付けられた治療／20120138 試験の year 1 で割り付けられた治療) : EvoMab/EvoMab　EvoMab/Control　Control/EvoMab　Control/Control Week 12 全被験者　-54　8　-52　15 日本人被験者　-71　6　-69　17 Week 24 全被験者　-52　8　-53　12 日本人被験者　-72　9　-71　15 Week 48 日本人被験者　-66　17　-64　20

Footnotes and abbreviations are provided at the end of the table.

表 2.7.3-10　海外での適応症 PHMD（国内での適応症 HC［HeFH を含む］）を裏付ける第 III 相試験から得られた evolocumab の有効性に関する結果の要約（続き）

試験名	試験詳細	有効性の結果		
20110271 (N = 142 severe FH subjects) (ongoing; interim analysis based on [redacted]])	第Ⅱ／Ⅲ相,重症 FH, 非盲検, 長期試験 (5 年): · EvoMab 420 mg SC Q2W · EvoMab 420 mg SC Q4W	重症 FH 被験者における、反応者の割合 (UC LDL-C が 15%以上低下した被験者)及びベースラインから 12 週、24 週までの LDL-C と他の脂質パラメータの変化率（%）：		
			Week 12 (N = 117)	Week 24 (N = 17[d])
		UC LDL-C (mean)	-52	-38
		UC LDL-C (median)	-53	-48
		Responders with ≥ 15% reduction in UC LDL-C (%)	97	77
		Calculated LDL- C (mean)	-54	-42
		Non-HDL-C	-49	-40
		ApoB	-43	-36
		TC/HDL- C ratio	-42	-34
		ApoB/ApoA1 ratio	-46	-41
		Lp(a)	-22	-17

Page 12 of 15

Footnotes and abbreviations are provided at the end of the table.

表 2.7.3-10　海外での適応症 PHMD（国内での適応症 HC［HeFH を含む］）を裏付ける第 III 相試験から得られた evolocumab の有効性に関する結果の要約（続き）

試験名	試験詳細	有効性の結果
20120348 (N = 149)	自宅投与試験: · EvoMab 140 mg SC Q2W via PFS · EvoMab 140 mg SC Q2W via AI/pen	自宅での evolocumab の全量投与は、PFS 群で 96%、AI/pen 群で 89%の被験者で報告された。 ベースラインから 6 週までの LDL-C の変化率（%）： · PFS: Reflexive -60, Calculated -61 · AI/pen: Reflexive -63, Calculated -64 ベースラインからの他の脂質パラメータの変化率（%）： Week 6 PFS / AI/pen TC: -38 / -39 non-HDL-C: -54 / -55 TC/HDL-C: -41 / -42 TG: -17 / -13 VLDL-C: -17 / -15 HDL-C: 7 / 7

Footnotes and abbreviations are provided at the end of the table.

表 2.7.3-10　海外での適応症 PHMD（国内での適応症 HC［HeFH を含む］）を裏付ける第 III 相試験から得られた evolocumab の有効性に関する結果の要約（続き）

試験名	試験詳細	有効性の結果
20120356 (N = 164)	自宅投与試験: · EvoMab 420 SC Q4W via AMD · EvoMab 420 SC Q4W via AI/pen	自宅での evolocumab の全量投与は、AMD 群の 94%、AI/pen 群の 92%の被験者で報告された。. 10 週と 12 週の平均 LDL-C 値のベースラインからの変化率（%）： Reflexive / Calculated · AMD: -68 / -69 · AI/pen: -65 / -67 ベースラインからの他の脂質パラメータの変化率（%）： Mean Weeks 10 & 12 AMD / AI/pen TC: -41 / -38 non-HDL-C: -59 / -55 TC/HDL-C: -47 / -43 TG: -19 / -6 VLDL-C: -20 / -6 HDL-C: 14 / 10

Footnotes and abbreviations are provided at the end of the table.

Footnotes and abbreviations

AI/pen = ペン型プレフィルドオートインジェクター; AMD = パーソナルインジェクター (also referred to as personal injector); ApoA1 = apolipoprotein A1; ApoB = アポリポ蛋白 B; Atorv = アトルバスタチン; CI =信頼区間; EvoMab = evolocumab; 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; LDL-C < 70 = LDL-C < 70 mg/dL (1.8 mmol/L)を達成した被験者の割合; Lp(a) = リポ蛋白（a） lipoprotein (a); non-HDL-C = 非高比重リポ蛋白コレステロール; PFS = プレフィルドシリンジ; PHMD = 原発性高脂血症及び混合型脂質異常症; PO = 経口; Q2W = 2 週に 1 回; QD = 1 日に 1 回; Q4W = 4 週に 1 回; Rosu = rosuvastatin; SC = 皮下; Simv = simvastatin; SoC = 標準療法; TC = 総コレステロール; TG = 中性脂肪; VLDL-C = very 低比重リポ蛋白コレステロール.

[a] LDL-C 達成割合を除くすべての評価項目では、投与群、層別因子（IVRS）、来院時期及び投与群と来院時期との交互作用の項を共変量とする反復測定モデルを用いて、最小二乗平均を推定した。　LDL-C 達成割合における群間差は層別因子を用いた CMH モデルにて推定した。

[b] アトルバスタチン群のみ

[c] 表中の**太字**の p 値は以下に詳細を示すように有意である事を示す:
Study 20120122: $p \leq 0.001$, except for LDL-C < 100 (420 mg Q4W [Atorva 20 mg] mean at week 12: $p = 0.013$)
Study 20110114: $p \leq 0.002$
Study 20110115: $p \leq 0.04$
Study 20110116: $p \leq 0.001$
Study 20110117: $p \leq 0.03$

[d] 17 人の被験者のうち、1 人は併用脂質低下療法を変更し 1 人は 24 週時点の評価が遅れた.

N = 割り付けされた被験者数

Source: Table 10-1 of Study 20120122, Table 10-2 of Study 20120122, Table 10-4 of Study 20120122, Table 10-6 of Study 20120122, Table 10-7 of Study 20120122, Table 14-4.29.1 of Study 20120122, Table 14-4.29.2 of Study 20120122, Table 14-4.29.5 of Study 20120122, Table 14-4.29.6 of Study 20120122, Table 14-4.703.1 of Study 20120122;Tables 10-1 of Study 20110114, Table 10-5 of Study 20110114, Table 10-6 of Study 20110114, Table 14-4.19.1 of Study 20110114, Table 14-4.19.1 of Study 20110114, ISE Table 14-4.9.401, ISE Table 14-4.10.1; Tables 10-1 of Study 20110115, Table 10-5 of Study 20110115, Table 10-6 of Study 20110115, Table 14-4.1.6 of Study 20110115 to Table 14-4.1.10 of Study 20110115, Table 14-4.38.1 of Study 20110115 to Table 14-4.38.5 of Study 20110115, Table 14-4.40.1 of Study 20110115 to Table 14-4.40.5 of Study 20110115, ISE Table 14-4.9.402, ISE Table 14-4.10.2, ISE Table 14-4.10.3, ISE Table 14-4.10.4, ISE Table 14-4.10.5, ISE Table 14-4.10.6; Table 10-1 of Study 20110116, Table 10-6 of Study 20110116, Table 10-7 of Study 20110116, ISE Table 14-4.9.403, ISE Table 14-4.10.7; Tables 10-1 of Study 20110117, Table 10-4 of Study 20110117,Table 10-5 of Study 20110117, Table 14-4.17.1 of Study 20110117, ISE Table 14-4.9.404, ISE Table 14-4.10.8; Table 10-1 of Study 20110109 and Table 10-3 of Study 20110109; ISE Table 14-4.600.2 (Study 20120138), Table 14-4.1.1 (Japan-specific Study 20120138 Supplemental CSR), ISE Table 14-4.601.2 (Study 20120138); Table 10-1 of Study 20120348 and Table 10-3 of Study 20120348; Table 10-1 of Study 20120356 and Table 10-3 of Study 20120356; Table 14-4.21.6.1 of Study 20110271, Table 14-4.21.6.9 of Study 20110271, Table 14-4.22.6.1 of Study 20110271, Table 14-4.24.6.1 of Study 20110271, Table 14-4.25.6.1 of Study 20110271, Table 14-4.26.6.1 of Study 20110271, Table 14-4.27.6.1 of Study 20110271, and Table 14-4.32.6.1 of Study 20110271.

表 2.7.3-11 には UC LDL-C、reflexive LDL-C 及び算出 LDL-C の変化率を示した。本表に示されているように、算出 LDL-C 濃度が 40 mg/dL 未満又は TG が高い場合、その値は UC LDL-C 値より低値となる（Friedewald et al, 1972）。算出 LDL-C は、臨床現場で一般的に利用されている事実を考慮して、医師に対する evolocumab の有効性に関するデータ提供のために示した。

表 2.7.3-11 に示すように、各治療法下で第 II 相及び第 III 相試験の結果を比較したところ、第 III 相試験の有効性の結果は第 II 相試験を裏付けるものであった。すなわち、evolocumab はプラセボ又はエゼチミブと比較して様々な試験集団（スタチン併用、HeFH 被験者、スタチン忍容性不良の被験者、単剤［食事療法への追加］及び継続投与）で LDL-C の低下及びほかの脂質パラメータの改善において優れていた。

更に表 2.7.3-11 は、第 III 相試験の 10 週時点と 12 週時点の平均及び 12 週時点での LDL-C の変化率を比較している。2.7.3.1.2.2 項に詳細を示したように、10 週時点及び 12 週時点での LDL-C のベースラインからの変化率の平均は時間平均効果を示し、12 週時点のみでの変化率よりも LDL-C の低下を良く特徴づけている。

これらの解析に基づき、算出 LDL-C 濃度の 10 週時点と 12 週時点の平均値を添付文書に示すこととした。

表 2.7.3-11　海外での適応症 PHMD（国内での適応症 HC［HeFH を含む］）を裏付ける第 II 相及び第 III 相試験から得られた LDL-C に関する結果の要約

治験対象集団	プラセボ及び／又はエゼチミブと比較したベースラインからの変化率 (%)					
	UC		Reflexive		Calculated	
スタチンとの併用療法	Q2W	Q4W	Q2W	Q4W	Q2W	Q4W
第Ⅱ相: 20110231 試験 [a]						
Week 12 (vs placebo)	-53 to -69	-58 to -64	-	-	-57 to -72	-60 to -66
第Ⅲ相: 20120122 試験 (combined statin analysis)						
Mean at Weeks 10 & 12 (vs placebo)	-	-	-74	-74	-79	-76
Week 12 (vs placebo)	-	-	-75	-69	-80	-72
第Ⅱ相: 20101155 試験 [a]						
Week 12 (vs placebo)	-42 to -66	-42 to -50	-	-	-45 to -69	-44 to -54
第Ⅲ相: 20110115 試験(combined statin analysis)						
Mean at Weeks 10 & 12						
vs placebo	-	-	-69	-67	-72	-70
vs ezetimibe	-	-	-40	-44	-43	-46
Week 12						
vs placebo	-	-	-70	-62	-73	-64
vs ezetimibe	-	-	-42	-40	-45	-42
HeFH 集団でのスタチンとの併用療法						
第Ⅱ相: 20090158 試験						
Week 12 (vs placebo)	-	-44 to -56	-	-	-	-46 to -59
第Ⅲ相: 20110117 試験						
Mean at Weeks 10 & 12 (vs placebo)	-	-	-60	-66	-61	-66
Week 12 (vs placebo)	-	-	-59	-61	-61	-60

Footnotes and abbreviations are provided at the end of the table.

表 2.7.3-11　海外での適応症 PHMD（国内での適応症 HC［HeFH を含む］）を裏付ける第 II 相及び第 III 相試験から得られた LDL-C に関する結果の要約（続き）

治験対象集団	プラセボ及び／又はエゼチミブと比較したベースラインからの変化率(%)					
	UC		Reflexive		Calculated	
スタチン不耐性	Q2W	Q4W	Q2W	Q4W	Q2W	Q4W
第 II 相: 20090159 試験						
Week 12 (vs ezetimibe)	-	-26 to -36	-	-	-	-26 to -38
第 III 相: 20110116 試験						
Mean at Weeks 10 & 12 (vs ezetimibe)	-	-	-37	-39	-38	-39
Mean at Week 12 (vs ezetimibe)	-	-	-38	-38	-39	-38
単独療法						
第 II 相: 20101154 試験 [a]						
Week 12						
vs placebo	-37 to -47	-44 to -53	-	-	-40 to -52	-45 to -57
vs ezetimibe	-27 to -37	-25 to -34	-	-	-	-
第 III 相: 20110114 試験						
Mean at Weeks 10 & 12						
vs placebo	-	-	-57	-57	-57	-60
vs ezetimibe	-	-	-39	-40	-40	-41
Mean at Week 12						
vs placebo	-	-	-57	-55	-59	-57
vs ezetimibe	-	-	-39	-38	-40	-38

Footnotes and abbreviations are provided at the end of the table.

表 2.7.3-11　海外での適応症 PHMD（国内での適応症 HC［HeFH を含む］）を裏付ける第 II 相及び第 III 相試験から得られた LDL-C に関する結果の要約（続き）

試験対象集団	プラセボ及び／又はエゼチミブと比較したベースラインからの変化率(%)				
長期					
第Ⅲ相: 20110109 試験	UC	Reflexive	Calculated		
Week 52 (vs placebo)	-57	-58	-59		
親試験のベースラインからの算出 LDL-C の変化率 (%)					
第Ⅱ相: 20110110 試験	EvoMab/EvoMab[b,c]		EvoMab/Control[b]	Control/EvoMab[b,c]	Control/Control[b]
Week 12	-59		-5	-58	-2
Week 52	-56		-3	-57	-3
Week 64[c]	-56		-	-55	-
Week 112[c]	-53		-	-54	-
第Ⅲ相: 20120138 試験					
Week 12	-54		8	-52	15
Week 24	-52		8	-53	12
ベースラインからの変化率 (%)					
第Ⅱ／Ⅲ相: 20110271 試験(重症 FH 被験者) ([redacted]年[redacted]月[redacted]日データカット)	UC	Calculated			
Week 12					
Mean	-52	-54			
Median	-53	-55			
Week 24[d]					
Mean	-38	-42			
Median	-48	-48			

Footnotes and abbreviations are provided at the end of the table.

EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール; PHMD = 原発性高脂血症及び混合型脂質異常症; Q2W = 2 週に 1 回 (皮下); Q4W = 4 週に 1 回 (皮下); UC = 超遠心法

Source: Table 9-1 of Study 20101155, Table 14-4.5.1 of Study 20101155; Table 14-4.2.1 of Study 20110115,Table 14-4.2.13 of Study 20110115, ISE Table 14-4.41.401, ISE Table 14-4.41.413, ISE Table 14-4.600.1, ISE Table 14-4.601.1, ISE Table 14.4.600.2; Table 9-1 of Study 20090158, Table 14-4.5.1 of Study 20090158; Table 10-3 of Study 20110117; Table 9-1 of Study 20090159, Table 14-4.5.1 of Study 20090159; Table 10-4 of Study 20110116; Table 9-1 of Study 20101154, Table 9-2 of Study 20101154, Table 14-4.5.1 of Study 20101154; Table 10-4 of Study 20110114; Table 10-1 of Study 20110110,;; Table 10-2 of Study 20110109; Table 14-4.21.6.1 of Study 20110271, Table 14-4.22.6.1 of Study 20110271; Table 10-1 of Study 20110231; Table 14-4.5.1 of Study 20110231, Table 14-4.2.13 of Study 20120122.

[a] Evolocumab の用量は以下の通り 20110231 試験では 70 mg,140 mg Q2W と 280 mg,420 mg Q4W。20101154 試験と 20101155 試験では 70 mg, 105 mg, 140 mg Q2W と; 280 mg, 350 mg, 420 mg Q4W。20090158 試験では 350 mg Q4W と 420 mg Q4W。.

[b] 親試験での治療/継続試験の year 1 での治療

[c] 20110110 試験の year 1 での治療 /20110110 試験の year 2+の 64 週と 112 週での治療.

[d] 24 週の来院で評価可能であった 17 人の被験者のうち 1 人は併用脂質低下療法を変更し、1 人は 24 週の来院の評価が遅れた

2.7.3.2.1.3　グローバル集団（HoFH）

表 2.7.3-12 に示すように、evolocumab は HoFH 被験者の LDL-C の低下及びほかの脂質パラメータの改善に有効であった。更に、この集団において evolocumab を継続投与することにより LDL-C の約 23%の低下が維持された。青年期（12 歳以上 18 歳未満）での有効性は HoFH の全体集団と同様であった。日本人被験者では、20110271 試験において evolocumab 投与の 24 週間後（5 例）に LDL-C が約 47%低下した。その結果は 2.7.3.3.7.4 項で詳述する。

表 2.7.3-12　HoFH 適応症に対し evolocumab の有効性を裏付ける試験から得られた結果の要約

Study	試験詳細	有効性の結果
20110233 Part A N = 8 (phase 2)	第Ⅱ／Ⅲ相 HoFH 試験 (12 weeks each phase): Phase 2 open-label pilot · EvoMab 420 mg SC Q4W	**第Ⅱ相:** 12 週での LDL-C のベースラインからの変化率（%） UC　Calculated -17　-17 反応者の割合 (UC LDL-C がベースラインから 15%以上低下した被験者)、平均 LDL-C 変化率、ベースラインからの他の脂質パラメータの変化率（%）: Phase 2: Week 12 Treatment response (%) 50 Mean LDL-C (mg/dL) -71 Mean LDL-C (mmol/L) -2 non-HDL-C -17 ApoB -15 TC/HDL-C -18 ApoB/ApoA1 -16

Footnotes and abbreviations are provided at end of table.

表 2.7.3-12　HoFH 適応症に対し evolocumab の有効性を裏付ける試験から得られた結果の要約（続き）

Study	試験詳細	有効性の結果
20110233 Part B N = 49 (phase 3)	第Ⅱ／Ⅲ相 HoFH 試験(12 weeks each phase): 第Ⅲ相無作為化、二重盲検、対照 ・ EvoMab 420 mg SC Q4W ・ placebo SC Q4W	**第Ⅲ相:** 12 週での UC 及び算出 LDL-C のベースラインからの変化率（%） (プラセボとの比較) (**Bold** indicates $p < 0.001$):

	FAS (n=49)	LDLR Defective (n=28)	LDLR Indeterminate/Neg (n=21)	Age < 18 (n=10)
UC LDL-C:	**-31**	**-41**	-16	-27
Calc LDL-C:	**-32**	**-41**	-19	-

ベースラインからの他の脂質パラメータの変化率 (プラセボとの比較) (**Bold** = p value is significant; p 値については脚注参照 [a]):

	FAS	LDLR Defective	LDLR Indeterminate/Neg	Age < 18
UC LDL-C (mean weeks 6 & 12)	**-30**	**-35**	**-23**	-26
Calc LDL-C (mean weeks 6 & 12)	**-31**	**-36**	**-24**	-
ApoB (week 12)	**-23**	**-33**	-9	-16
ApoB (mean weeks 6 & 12)	**-23**	**-31**	-13	-19
Lp(a) (week 12)	-12	**-25**	3	-17
Lp(a) (mean weeks 6 & 12)	-11	-14	-3	3
探索的なエンドポイント (only analyzed in the FAS)				
TC (mean weeks 6 & 12)	**-26**	-	-	-
TC (week 12)	**-27**	-	-	-
Non-HDL-C (mean weeks 6 &12)	**-29**	-	-	-
Non-HDL-C (week 12)	**-30**	-	-	-
TC/HDL-C (mean weeks 6 &12)	**-25**	-	-	-
TC/HDL-C (week 12)	**-26**	-	-	-
ApoB/ApoA1 (mean weeks 6 &12)	**-26**	-	-	-
ApoB/ApoA1 (week 12)	**-28**	-	-	-

Footnotes and abbreviations are provided at end of table.

表 2.7.3-12　HoFH 適応症に対し evolocumab の有効性を裏付ける試験から得られた結果の要約（続き）

Study	試験詳細	有効性の結果						
20110271 (N = 100 HoFH subjects only) ongoing; interim analysis based on [redacted])	第Ⅱ／Ⅲ相非盲検長期 HoFH 試験 (5 年): · EvoMab 420 mg SC Q2W · EvoMab 420 mg SC Q4W	反応者の割合 (UC LDL-C がベースラインから 15%以上低下した被験者)、ベースライン[b] から 24 週までの LDL-C と他の脂質パラメータ[c] の変化率（%）：						
					EvoMab 420 mg Titration[c] (Non-apheresis)			
			Overall HoFH (N = 68)	Apheresis (N = 22)	Non-apheresis (N = 45)	Q4W (N = 28)	Q2W	Age < 18 (N = 9)	Japanese subjects (N = 5)
		UC LDL-C	-23	-14	-28	-16	-22	-25	-47
		Responders with ≥ 15% reduction in UC LDL-C (%)	69	64	71	54	64	67	-
		Calculated LDL- C	-23	-14	-28	-16	-22	-23	-51
		Non-HDL-C	-22	-13	-26	-16	-21	-22	-
		ApoB	-19	-11	-22	-12	-19	-19	-
		TC/HDL C ratio	-20	-11	-25	-22	-23	-20	-
		ApoB/ApoA1 ratio	-22	-13	-26	-15	-26	-23	-
		Lp(a)	-14	-16	-14	-5	-11	-8	-

ApoA1 = apolipoprotein A1; ApoB = アポリポ蛋白 B; EvoMab = evolocumab; FAS = 全解析対象集団; FH = 家族性高コレステロール血症; HDL-C = 高比重リポ蛋白コレステロール; 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; LDLR = LDL 受容体; 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; Q4W = 4 週に 1 回; SC = 皮下; TC = 総コレステロール; TG = 中性脂肪; VLDL-C = 超低比重リポ蛋白コレステロール; - = not available.

[a] 表中の太字の p 値は以下に詳細を示すように有意である事を示す:
Study 20110233: $p \leq 0.001$, except for LDLR indeterminate/negative set (UC LDL-C [p = 0.044], calculated LDL-C [p = 0.039]), LDLR defective (Lp[a] [p =0.005])

[b] 親試験から組み入れられた被験者のベースライン値は親試験でのベースライン値とした。

[c] 28 人の被験者が 12 週以上の EvoMab 420 mg Q4W 投与を開始し、その後 12 週以上の EvoMab 420 mg Q2W 投与に変更した。変化率はベースラインから OLE12 週までの値を示す。.

N = 割り付けされた被験者数

Source: Table 14-4.23.1.1 of Study 20110233, Table 10-1 of Study 20110233, Table 10-2 of Study 20110233, Table 10-3 of Study 20110233; Table 10-5 of Study 20110233; 表 2.7.3-43 (for Study 20110271).

2.7.3.2.2 日本人集団における有効性試験の概略

本項では、HC（HeFH を含む）の日本人集団における有効性及び安全性を裏付ける個々の試験結果について叙述する。

進行中の 2 試験の長期国際共同継続投与試験では、日本人集団における長期有効性及び安全性を評価した。20110110 試験（第 II 相）及び 20120138 試験（第 III 相）について、これらの日本人被験者における長期有効性の結果を表 2.7.3-9 及び表 2.7.3-10 に示す。

主要評価項目、副次評価項目及び探索的評価項目の解析結果は、2.7.6 項、各試験の治験総括報告書は 5.3 項に示す。外国人及び日本人集団における詳細な安全性解析の結果は 2.7.4 項に示す。

2.7.3.2.2.1 20110231 試験

治験課題名：心血管系リスクの高い日本人高コレステロール血症患者を対象に安定した用量のスタチン併用下での evolocumab の忍容性及び LDL-C に対する有効性を評価する二重盲検無作為化プラセボ対照多施設共同試験（YUKAWA-1）

方法：本試験は、心血管系リスクが高い日本人の高コレステロール血症の被験者を対象とした、evolocumab の第 II 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験であった。被験者を以下の 6 つの投与群に無作為に割り付けた：evolocumab SC Q2W（70 mg 又は 140 mg）、evolocumab SC Q4W（280 mg 又は 420 mg）又はプラセボ SC（Q2W 又は Q4W）。

主要目的は、心血管系リスクが高い高コレステロール血症の日本人被験者を対象に、スタチン併用下で evolocumab を Q2W 又は Q4W で 12 週間 SC 投与したときの UC LDL-C のベースラインからの変化率に対する効果をプラセボとの比較により評価することであった。副次目的は、安全性と忍容性、その他の脂質パラメータに対する効果及び薬物動態（PK）とした。

結果：合計 307 例（99.0%）の被験者（evolocumab 205 例、プラセボ 102 例）が治験薬の投与を受け、301 例（97.1%）が治験を完了した。ベースライン時の UC LDL-C の平均血清中濃度（SD）は、141.8（20.9）mg/dL（3.7［0.5］mmol/L）であった。

evolocumab Q2W 群及び Q4W 群では、プラセボ群と比較して 12 週時点の LDL-C に統計学的に有意な低下が認められ、副次評価項目であるほかの脂質パラメータにも統計学的に有意な改善が認められた。結果を表 2.7.3-9 に示す。

PK では、evolocumab の曝露量は用量依存的に増加し、140 mg 以上の投与でほぼ線形を示した。

結論：日本人被験者において、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と比較して優れていた。evolocumab 140 mg Q2W と 420 mg Q4W は臨床的に同等であった。本試験の結果から、心血管系リスクの高い高コレステロール血症の日本人被験者において、スタチン療法併用時の evolocumab の良好なベネフィットリスクプロファイルが示され、この集団を対象に evolocumab を更に評価することの妥当性が裏付けられた。