2.7.3.2.2.2　20120122 試験

治験課題名：心血管系リスクが高い高脂血症又は混合型脂質異常症の日本人被験者を対象にスタチン療法と併用したときの evolocumab の安全性、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-2）

方法：本試験は、心血管系リスクが高い日本人の高脂血症又は混合型脂質異常症被験者を対象とした、evolocumab の第 III 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。初めに、適格性のある被験者を 2 種のスタチン基礎療法（アトルバスタチン 5 mg/day 又はアトルバスタチン 20 mg/day）のいずれかに非盲検下で無作為に割り付けた。次に、被験者を evolocumab 140 mg Q2W SC 投与群、evolocumab 420 mg Q4W SC 投与群、プラセボ Q2W SC 投与群又はプラセボ Q4W SC 投与群のいずれかに盲検化で無作為に割り付けた。

主要目的は、心血管系リスクが高い高脂血症又は混合型脂質異常症の日本人被験者を対象として、スタチン併用下で evolocumab Q2W 又は Q4W で 12 週間 SC 投与したときの reflexive 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、安全性と忍容性及びその他の脂質パラメータに対する効果を評価することであった。

結果：合計 404 例（100.0%）の被験者（evolocumab 202 例、プラセボ 202 例）が治験薬の投与を受け、402 例（99.5%）が治験を完了した。reflexive LDL-C のベースライン時の平均値（SD）は 105.5（32.0）mg/dL（2.7［0.8］mmol/L）であった。

両スタチンコホートにおいて、evolocumab Q2W 群及び Q4W 群では、10 週時点と 12 週時点の平均 LDL-C 及び 12 週時点の LDL-C にプラセボと比較して統計学的に有意な低下が認められた。プラセボに対する群間差はスタチン群間で一致しており、evolocumab の 2 つの用法・用量で臨床的に同等な LDL-C の低下が認められた。結果を表 2.7.3-10 に示す。

evolocumab Q2W 及び Q4W により、LDL-C 濃度が 70 mg/dL（1.8 mmol/L）を下回った被験者の割合及び副次評価項目であるほかの脂質パラメータについても、統計学的に有意な改善が認められた（表 2.7.3-10）。

また、evolocumab Q2W 群及び Q4W 群はすべてのサブグループ（年齢、性別、スクリーニング時及びベースライン時の LDL-C、BMI、耐糖能の状態［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、喫煙、ベースライン時の CAD 危険因子、若年性 CAD の家族歴、ベースライン時の PCSK9、ベースライン時の TG、NCEP 高リスク、HeFH の診断及び non-HeFH の診断／スタチンの使用［高用量／非高用量］）において、プラセボ群と比較して有効性を示し、サブグループ間で顕著な差は認められなかった（20120122 試験の Table 14-4.5.1～Table 14-4.20.2）。

結論：アトルバスタチン併用下で、evolocumab は LDL-C の低下、その他の脂質パラメータの改善及び 70 mg/dL 未満への LDL-C 低下において、プラセボと比較して優れていた。本試験において、evolocumab による LDL-C の低下は両スタチン群間で一致していた。

evolocumab 140 mg Q2W と 420 mg Q4W は臨床的に同等であった。

AI/pen を用いた evolocumab の Q2W 又は Q4W 投与は、使用目的及び使用条件に関して有効であった。

本試験の結果から、心血管リスクが高い日本人被験者及びPHMDの日本人被験者において、アトルバスタチン併用時のevolocumabの良好なベネフィットリスクプロファイルが認められた。

2.7.3.2.3 グローバル集団における有効性試験の概略

2.7.3.2.3.1 有効性試験の概略（PHMD）

本項では、海外での適応症であるPHMD（国内での適応症ではHC［HeFHを含む］）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。主要評価項目及び副次評価項目の解析結果を試験別に示す。海外での適応症のPHMDを裏付ける試験として、国内で実施した第II相試験である20110231試験を含めた。試験結果の概略を2.7.3.2.2.1項に示す。

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の要約は2.7.6項、各試験の治験総括報告書は5.3項に示す。安全性解析の詳細は2.7.4項に示す。

2.7.3.2.3.1.1 スタチンとの併用療法におけるevolocumab

2.7.3.2.3.1.1.1 20101155試験

治験課題名：高コレステロール血症患者を対象にHMG-CoA還元酵素阻害薬併用下の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用量設定試験（LAPLACE-1）

方法：本試験は、PHMD被験者を対象にevolocumabを12週間SC投与した第II相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、用量設定試験であった。次の8つの投与群のいずれかに被験者を無作為に割り付けた：evolocumab（70 mg、105 mg又は140 mg）SC Q2W、evolocumab（280 mg、350 mg又は420 mg）SC Q4W、プラセボQ2W又はプラセボQ4W。

主要目的は、エゼチミブの併用又は非併用下で、スタチンを併用している高コレステロール血症被験者を対象として、evolocumabをQ2W又はQ4Wにて12週間SC投与したときのLDL-Cのベースラインからの変化率に及ぼす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であった。

結果：629例（99.7%）の被験者が治験薬（evolocumab 474例、プラセボ155例）の投与を受け、630例（99.8%）が治験を完了した。ベースライン時のLDL-Cの平均（標準偏差［SD］）血清中濃度は、UC LDL-Cが122.8（27.7） mg/dL（3.2［0.7］mmol/L）及び算出LDL-Cが120.1（28.3） mg/dL（3.1［0.7］ mmol/L）であった。

プラセボ群に比べて、evolocumab Q2W及びQ4W群のすべての用量群において、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。

薬物動態では、evolocumabの曝露量は用量とともに増加し、140 mg以上の用量でほぼ線形であった。

結論：スタチン療法との併用にて、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より優れていた。140 mg Q2Wと420 mg Q4WのevolocumabのPK用量は臨床的に

同等であった。本試験の結果から、スタチン療法にevolocumabを併用したとき、良好なベネフィットリスクプロファイルが認められ、この患者層においてevolocumabを140 mg Q2Wと420 mg Q4Wの用量にて更に評価することが妥当であると考えられた。

2.7.3.2.3.1.1.2 20110115試験

治験課題名：原発性高コレステロール血症及び混合型脂質異常症を有する患者を対象にHMG-CoA還元酵素阻害薬療法併用下のevolocumabの安全性、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及びエゼチミブ対照多施設共同試験（LAPLACE-2）

方法：本試験は、PHMD被験者を対象にスタチン併用時のevolocumabについて検討する第III相、多施設共同、二重盲検、無作為化、ダブルダミー、プラセボ／エゼチミブ対照、並行群間試験であった。最初に、適格性のある被験者を、次の非盲検の5つのスタチン基礎療法のいずれかに無作為に割り付けた：アトルバスタチン10 mg、アトルバスタチン80 mg、ロスバスタチン5 mg、ロスバスタチン40 mg又はシンバスタチン40 mg/day。次に、アトルバスタチンに割り付けた被験者を以下の6つの投与群のいずれかに無作為に割り付けた：evolocumab 140 mg Q2W+プラセボPO投与、evolocumab 420 mg Q4W+プラセボPO投与、プラセボSC Q2W+プラセボPO投与、プラセボSC Q4W+プラセボPO投与、プラセボSCQ2W+エゼチミブ10 mg投与又はプラセボSCQ4W+エゼチミブ10 mg投与。

また、ロスバスタチン又はシンバスタチンに割り付けた被験者を次の4つの投与群のいずれかに無作為に割り付けた：evolocumab Q2W、evolocumab Q4W、プラセボSC Q2W又はプラセボSC Q4W。

主要目的は、スタチン併用時のevolocumab Q2W又はQ4W 12週間SC投与が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及びエゼチミブとの比較により検討することであった。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LDL-C目標達成の検討であった。

結果：1896例（99.8%）の被験者がスタチン療法と1回以上の治験薬（evolocumab 1117例、プラセボ 558例又はエゼチミブ 221例［エゼチミブはアトルバスタチンコホートのみ］）の投与を受け、1826例（96.2%）が治験を完了した。reflexive LDL-Cのベースライン時の平均値（SD）は109.1（41.1）mg/dL（2.8［1.1］mmol/L）であった。

いずれのスタチン併用下においても、evolocumab Q2W及びQ4W群では、10週時点と12週時点の平均LDL-C及び12週時点のLDL-Cにおいて、プラセボ群と比べて統計学的に有意な低下が認められた。アトルバスタチン併用のevolocumab Q2W群及びQ4W群では、10週時点と12週時点の平均LDL-C及び12週時点のLDL-Cにおいて、エゼチミブ群と比べて統計学的に有意な低下が認められた。結果を表2.7.3-10に示す。

LDL-Cの低下はいずれのスタチン併用下においても同程度であり、evolocumabの2つの用法・用量はLDL-Cの低下において臨床的に同等であった。

LDL-C が 70 mg/dL（1.8 mmol/L）及び 100 mg/dL（2.6 mmol/L）を下回った被験者の割合及び副次評価項目の脂質パラメータ（TG、VLDL-C 及び HDL-C を除く）についても、evolocumab Q2W 及び Q4W により統計学的に有意な改善が認められた（表 2.7.3-10）。

また、evolocumab Q2W 群及び Q4W 群はすべてのサブグループ（年齢、性別、人種、地域、ベースライン時の LDL-C、BMI、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、喫煙習慣、ベースライン時の CAD 危険因子、若年性 CAD の家族歴、ベースライン時の PCSK9 値、ベースライン時の TG、NCEP 高リスク、シンバスタチン禁忌療法の使用、最初のスタチン療法［高用量／非高用量］及びロスバスタチンの投与量）において、プラセボ群及びエゼチミブ群に比べて有効性を示し、サブグループ間で顕著な差は認められなかった（20110115 試験の Table 14-4.5.1～20110115 試験の Table 14-4.25.1）。

evolocumab の自宅投与では、LDL-C 及びその他の脂質パラメータにおいて院内投与と同様の効果が認められた。

結論：種類及び用量が異なるスタチン療法と併用したとき、evolocumab は LDL-C の低下、ほかの脂質パラメータの改善及び 70 mg/dL 未満の LDL-C 値達成においてプラセボ及びエゼチミブより優れていた。evolocumab 投与による LDL-C の低下はスタチン群間及び用量間で同程度であり、臨床的に同等であった。evolocumab を院内投与又は自宅投与したとき、evolocumab 投与による脂質の変化に差はなかった。

140 mg Q2W と 420 mg Q4W の evolocumab の用量は臨床的に同等であった。

AI/pen を用いた evolocumab Q2W 又は Q4W での投与は、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、有効であった。

本試験の結果から、PHMD の被験者において、スタチン療法併用時の evolocumab について良好なベネフィットリスクプロファイルが認められた。

2.7.3.2.3.1.2　家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体被験者における evolocumab

2.7.3.2.3.1.2.1　20090158 試験

治験課題名：家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体を有する被験者を対象に 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（RUTHERFORD-1）

方法：本試験は、HeFH 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。被験者は、LDL-C スクリーニング前に、安定した用量のスタチンとその他の使用可能な脂質低下薬の投与を 4 週間以上受けた。次の 3 つの投与群のいずれかに被験者を無作為に割り付けた：evolocumab SC Q4W（350 mg 又は 420 mg）又はプラセボ SC Q4W。

主要目的は、HeFH 被験者を対象として、12 週間の evolocumab SC Q4W 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であった。

結果：167 例（99.4%）の被験者が治験薬（evolocumab 111 例、プラセボ 56 例）の投与を受け、治験を完了した。ベースライン時の LDL-C の平均（標準偏差［SD］）血清中濃度は、UC LDL-C が

155.7（42.3）mg/dL（4.0［1.1］mmol/L）及び算出 LDL-C が 153.4（44.3）mg/dL（4.0［1.1］mmol/L）であった。

evolocumab 群では、12 週時点の LDL-C において、プラセボ群に比べて統計学的に有意な低下が認められた。また、evolocumab 投与により、副次評価項目である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。

薬物動態では、evolocumab の曝露量は用量とともに増加し、検討した 2 種類の用量でほぼ線形であった。

結論：スタチン及びその他の脂質低下療法（エゼチミブなど）を受けている HeFH 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より優れていた。本試験の結果から、HeFH 被験者において evolocumab の両方の用量について良好なベネフィットリスクプロファイルが認められ、この患者層を対象に evolocumab を更に評価することが妥当であると考えられた。

2.7.3.2.3.1.2.2 20110117 試験

治験課題名：家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者を対象に evolocumab の安全性、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（RUTHERFORD-2）

方法：本試験は、HeFH 被験者を対象とした evolocumab の第 III 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間試験であった。被験者は、LDL-C スクリーニング前に、安定した用量のスタチンとその他の使用可能な脂質低下薬の投与を 4 週間以上受けた。次の 4 つの投与群のいずれかに被験者を無作為に割り付けた：evolocumab SC 投与（140 mg Q2W 又は 420 mg Q4W）又はプラセボ（Q2W 又は Q4W）。

主要目的は、HeFH 被験者を対象として、evolocumab を Q2W 又は Q4W にて 12 週間 SC 投与したときの reflexive 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 LDL-C 目標達成であった。

結果：329 例（99.4%）の被験者が治験薬（evolocumab 220 例、プラセボ 109 例）の投与を受け、312 例（94.3%）が治験を完了した。reflexive LDL-C のベースライン時の平均値（SD）は 155.5（44.9）mg/dL（4.0［1.2］mmol/L）であった。

evolocumab Q2W 及び Q4W 群では、10 週時点と 12 週時点の平均 LDL-C 及び 12 週時点の LDL-C のベースラインからの低下において、プラセボ群に比べて統計学的に有意な低下が認められた。LDL-C の低下は、Q2W と Q4W の投与頻度間で臨床的に同等であった。LDL-C が 70 mg/dL（1.8 mmol/L）及び 100 mg/dL（2.6 mmol/L）を下回った被験者の割合及び副次評価項目である脂質パラメータについても、evolocumab Q2W 及び Q4W により統計学的に有意な改善が認められた。結果を表 2.7.3-10 に示す。

また、evolocumab Q2W 及び Q4W 群では、すべてのサブグループ（スクリーニング時の LDL-C［層別因子］、年齢、性別、人種、地域、ベースライン時の LDL-C、BMI、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、喫煙習慣、ベースライン時のCAD危険因子、若年性CADの家族歴、ベースライン時のPCSK9値、ベースライン時のTG、HeFHの状態、脂質低下療法、ベースライン時のエゼチミブの使用［あり／なし］及びNCEP高リスク）において、プラセボ群と比べて有効性を示し、サブグループ間で顕著な差は認められなかった（20110117試験のTable 14-4.4.1～Table 14-4.4.21）。

evolocumabの自宅投与では、LDL-C及びその他の脂質パラメータにおいて院内投与と同様の変化が認められた。

結論：HeFH被験者において、evolocumabはLDL-Cの低下、その他の脂質パラメータの改善及び70 mg/dL未満のLDL-C値達成においてプラセボより優れていた。evolocumabを院内投与又は自宅投与したとき、evolocumab投与による脂質の変化に差はなかった。

140 mg Q2WとQ4Wの420 mgのevolocumabは臨床的に同等であった。

AI/penを用いたevolocumabのQ2W又はQ4Wでの投与は、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、有効であった。

本試験の結果から、一定用量のスタチン及びその他の脂質低下療法を受けているHeFH被験者において、evolocumabの良好なベネフィットリスクプロファイルが認められた。

2.7.3.2.3.1.3　スタチン忍容性不良患者におけるevolocumab

2.7.3.2.3.1.3.1　20090159試験

治験課題名：HMG-CoA還元酵素阻害薬の有効用量を忍容できない高コレステロール血症患者を対象に、evolocumabの忍容性及びLDL-Cに対する有効性をエゼチミブと比較する無作為化多施設共同試験（GAUSS-1）

方法：本試験は、evolocumabのSC投与を12週間受けたスタチン忍容性不良のPHMD被験者を対象とした、第II相、多施設共同、二重盲検（非盲検のエゼチミブを除く）、無作為化、プラセボ／エゼチミブ対照試験であった。

被験者は少なくとも1種類以上のスタチン投与を服用した際、筋障害のためいずれの用量も忍容できなかったか、治験実施計画書に規定されている1週間の規定された総用量を超えるスタチンの増量を忍容できなかった。

次の5つの投与群のいずれかに被験者を無作為に割り付けた：evolocumab SC Q4W（280 mg、350 mg又は420 mg）、evolocumab 420 mg SC Q4W+エゼチミブ10 mg1日1回（QD）PO又はプラセボSC Q4W+エゼチミブ10 mg PO QD。

主要目的は、スタチンの有効用量を忍容できない高コレステロール血症患者を対象として、12週間のevolocumab SC Q4WのLDL-Cのベースラインからの変化率に対する効果をエゼチミブ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であった。

結果：157例（98.1%）の被験者が治験薬（evolocumab単独95例、evolocumab+エゼチミブ30例、プラセボ+エゼチミブ32例）の投与を受け、155例（96.9%）が治験を完了した。ベースライン時の

LDL-C の平均血清中濃度（SD）は、UC LDL-C が 193.2（51.0）mg/dL（5.0［1.3］mmol/L）及び算出 LDL-C が 191.6（51.6）mg/dL（5.0［1.3］mmol/L）であった。

evolocumab 単独投与群では、LDL-C において、プラセボ+エゼチミブ群に比べ統計学的に有意な低下が認められた。同様に、以下に示すように、evolocumab+エゼチミブ群でも、プラセボ+エゼチミブ群に比べて統計学的に有意な低下が認められた。また、evolocumab により、副次評価項目の脂質パラメータにおいて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。

薬物動態では、evolocumab の曝露量は用量とともに増加し、検討したすべての用量でほぼ線形であった。

結論：スタチン忍容性不良の被験者において、evolocumab 及び evolocumab+エゼチミブは 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エゼチミブより優れていた。本試験の結果から、スタチン忍容性不良の被験者において、evolocumab 単独投与又はエゼチミブと併用時の evolocumab について良好なベネフィットリスクプロファイルが認められ、この集団を対象に evolocumab を 420 mg Q4W の用量にて更に評価することが妥当であると裏付けられた。

2.7.3.2.3.1.3.2 20110116 試験

治験課題名：HMG-CoA 還元酵素阻害薬の有効用量を忍容できない高コレステロール血症患者を対象に evolocumab の安全性及び有効性をエゼチミブと比較する二重盲検無作為化多施設共同試験（GAUSS-2）

方法：本試験は、PHMD 被験者を対象とした、evolocumab の第 III 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、ダブルダミー、エゼチミブ対照、並行群間、比較試験であった。被験者は 2 種類以上のスタチンを服用した際、筋障害のためいずれの用量も忍容できなかったか、治験実施計画書に規定されている 1 週間の規定された総用量を超えるスタチンの増量を忍容できなかった。次の 4 つの投与群のいずれかに被験者を無作為に割り付けた：evolocumab 140 mg SC Q2W+プラセボ PO QD、evolocumab 420 mg SC Q4W+プラセボ PO QD、プラセボ SC Q2W+エゼミチブ 10 mg PO QD、プラセボ SC Q4W+エゼミチブ 10 mg PO QD。

主要目的は、スタチンの有効用量を忍容できない高コレステロール血症被験者を対象として、12 週間の evolocumab SC Q2W 及び Q4W での LDL-C のベースラインからの変化率に対する効果をエゼチミブ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 LDL-C 目標達成であった。

結果：307 例（100%）の被験者が治験薬（evolocumab 205 例、エゼチミブ 102 例）の投与を受け、290 例（94.5%）が治験を完了した。reflexive LDL-C のベースライン時の平均値（SD）は 193.1（58.5）mg/dL（5.0［1.5］mmol/L）であった。

evolocumab Q2W 群及び evolocumab Q4W 群では、10 週時点と 12 週時点の平均 LDL-C 及び 12 週時点の LDL-C のベースラインからの低下が、エゼチミブ群に比べ統計学的に有意であった。LDL-C の低下は、Q2W と Q4W の投与頻度間で臨床的に同等であった。LDL-C が 70 mg/dL（1.8 mmol/L）及び 100 mg/dL（2.6 mmol/L）を下回った被験者の割合及び副次評価項目の脂質パラメータ（HDL-C、

TG 及び VLDL-C を除く）についても、evolocumab Q2W 及び Q4W 投与により統計学的に有意な改善が認められた。結果を表 2.7.3-10 に示す。

また、evolocumab Q2W 及び Q4W 群では、すべてのサブグループ（スクリーニング時の LDL-C［層別因子］、年齢、性別、人種、地域、ベースライン時の LDL-C、BMI、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、喫煙習慣、ベースライン時の CAD 危険因子、若年性 CAD の家族歴、ベースライン時の PCSK9 値、ベースライン時の TG、脂質低下療法、スタチン忍容性不良、ベースライン時のスタチンの使用［あり／なし］及び NCEP 高リスク）において、エゼチミブ群に比べて有効性を示し、サブグループ間で顕著な差は認められなかった（20110116 試験の Table 14-4.4.1 ～ 20110116 試験の Table 14-4.4.20）。

evolocumab の自宅投与では、LDL-C 及びその他の脂質パラメータにおいて院内投与と同様の効果が認められた。

結論：スタチン忍容性不良の被験者において、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エゼチミブより優れていた。Q2W と Q4W の evolocumab の用法は臨床的に同等であった。evolocumab 140 mg Q2W と 420 mg Q4W は臨床的に同等であった。

AI/pen を用いた evolocumab の Q2W 又は Q4W での投与は、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、有効であった。

本試験の結果から、スタチン忍容性不良の PHMD の被験者において、evolocumab の良好なベネフィットリスクプロファイルが認められた。

2.7.3.2.3.1.4　単独療法としての evolocumab

2.7.3.2.3.1.4.1　20101154 試験

治験課題名：10-year Framingham Risk Score 10%以下の高コレステロール血症患者を対象に evolocumab の忍容性及び LDL-C に対する有効性を評価する無作為化プラセボ及びエゼチミブ対照用量設定試験（MENDEL-1）

方法：本試験は、10-year Framingham Risk Score 10%以下の PHMD の被験者を対象とした、evolocumab の第 II 相、多施設共同、無作為化、プラセボ／エゼチミブ対照、用量設定試験であった。次の 9 投与群のいずれかに被験者を無作為に割り付けた：evolocumab SC 投与 Q2W（70 mg、105 mg 又は 140 mg）、evolocumab SC 投与 Q4W（280 mg、350 mg 又は 420 mg）、エゼチミブ 10 mg PO 投与 、プラセボ SC 投与（Q2W 又は Q4W）。

本試験の主要目的は、10-year Framingham Risk Score 10%以下の高コレステロール血症被験者を対象として、evolocumab を単独療法として 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及ぼす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であった。

結果：406 例（98.8%）の被験者が治験薬（evolocumab 271 例、エゼチミブ 45 例及びプラセボ 90 例）の投与を受け、397 例（96.6%）が治験を完了した。ベースライン時の LDL-C の平均（SD）血清中濃度は、UC LDL-C が 141.6（22.3）mg/dL（3.7［0.6］mmol/L）及び算出 LDL-C が 141.1（22.5）mg/dL（3.7［0.6］mmol/L）であった。

evolocumab Q2W 及び Q4W 群では、12 週時点の LDL-C において、プラセボ群及びエゼチミブ群に比べ統計学的に有意な低下が認められた。また、evolocumab Q2W 及び Q4W 投与により副次評価項目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。

薬物動態では、evolocumab の曝露量は用量とともに増加し、140 mg 以上の投与でほぼ線形であった。

結論：evolocumab の単独療法は、LDL-C の低下及びほかの脂質パラメータの改善において、プラセボ及びエゼチミブより優れていた。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、evolocumab 単独療法について良好なベネフィットリスクプロファイルが認められ、この患者層を対象に evolocumab を 140 mg Q2W と 420 mg Q4W の用量にて更に評価することが妥当であると裏付けられた。

2.7.3.2.3.1.4.2 20110114 試験

治験課題名：10-year Framingham Risk Score 10%以下の被験者を対象に evolocumab 単独脂質低下療法の安全性及び有効性を評価する二重盲検無作為化プラセボ及びエゼチミブ対照多施設共同試験（MENDEL-2）

方法：本試験は、10-year Framingham Risk Score 10%以下の PHMD の被験者を対象とした、evolocumab の第 III 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、ダブルダミー、プラセボ／エゼチミブ対照試験であった。次の 6 投与群のいずれかに被験者を無作為に割り付けた：evolocumab 140 mg SC Q2W+プラセボ PO QD、evolocumab 420 mgSC Q4W+プラセボ PO QD、プラセボ SC Q2W+エゼチミブ 10 mg PO QD、プラセボ SC Q4W+エゼチミブ 10 mg PO QD、プラセボ SC Q2W+プラセボ PO QD 又はプラセボ SC Q4W+プラセボ PO QD。

本試験の主要目的は、10-year Framingham Risk Score 10%以下の原発性高コレステロール血症及び混合型脂質異常症被験者を対象として、12 週間の evolocumab SC 投与 Q2W 又は Q4W の reflexive 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及びエゼチミブ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 LDL-C 目標達成であった。

結果：614 例（99.8%）の被験者が治験薬（evolocumab 306 例、エゼチミブ 154 例及びプラセボ 154 例）の投与を受け、598 例（97.2%）が治験を完了した。reflexive LDL-C のベースライン時の平均値（SD）は 142.9（22.9）mg/dL（3.7［0.6］mmol/L）であった。

evolocumab Q2W 及び Q4W 群では 10 週時点と 12 週時点の平均 LDL-C 及び 12 週時点の LDL-C において、プラセボ群及びエゼチミブ群に比べ統計学的に有意な低下が認められた。LDL-C の低下は、Q2W と Q4W の投与頻度間で臨床的に同等であった。evolocumab Q2W 及び Q4W 投与により、LDL-C が 70 mg/dL（1.8 mmol/L）及び 100 mg/dL（2.6 mmol/L）を下回った被験者の割合及び副次評価項目の脂質パラメータ（TG 及び VLDL-C を除く）についても、統計学的に有意な改善が認められた。結果を表 2.7.3-10 に示す。

また、evolocumab Q2W 及び Q4W 群では、すべてのサブグループ（スクリーニング時の LDL-C［層別因子］、年齢、性別、人種、地域、ベースライン時の LDL-C、BMI、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、喫煙習慣、ベースライン時のCAD危険因子、若年性CADの家族歴、ベースライン時のPCSK9値及びベースライン時のTG）において、プラセボ群及びエゼチミブ群に比べて有効性を示し、サブグループ間で顕著な差は認められなかった（20110114試験のTable 14-4.4.1～20110114試験のTable 14-4.4.16）。

evolocumabの自宅投与では、LDL-C及びその他の脂質パラメータにおいて院内投与と同様の変化が認められた。

結論：evolocumabの単独療法は、LDL-Cの低下及びほかの脂質パラメータの改善において、プラセボ及びエゼチミブより優れていた。140 mg Q2WとAI/penを用いたevolocumabのQ2W又はQ4Wでの投与は、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、有効であった。

本試験の結果から、10-year Framingham Risk Score 10%以下のPHMDの被験者において、evolocumab単独療法の良好なベネフィットリスクプロファイルが認められた。

2.7.3.2.3.1.5　長期有効性

2.7.3.2.3.1.5.1　20110109試験

治験課題名：高脂血症の被験者を対象としたLDL-Cに対するevolocumabの長期忍容性及び持続的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（DESCARTES）

方法：本試験は、原発性高コレステロール血症又は混合型脂質異常症被験者を対象とした、evolocumabの第III相、多施設共同、二重盲検、無作為化、ダブルダミー、プラセボ対照試験であった。各被験者は、LDL-C及びNCEP Adult Treatment Panel（ATP）IIIのリスク分類に従った心血管系リスクに基づいて、4投与群（食事療法単独、食事療法+アトルバスタチン10 mg、食事療法+アトルバスタチン80 mg及び食事療法+アトルバスタチン80 mg+エゼチミブ10 mg）のいずれかに割り付けられた。

スクリーニング時のLDL-C及びNCEP ATP IIIのリスク分類に従って被験者別に設定した目標値とスクリーニング時のLDL-Cとの差に基づいて、被験者を次の4つのLDL-C基礎療法のいずれかに割り当てた：食事療法単独、食事療法+アトルバスタチン10 mg PO投与QD、食事療法+アトルバスタチン80 mg PO QD又は食事療法+アトルバスタチン80 mg PO QD+エゼチミブ10 mg PO QD。安定化期の終了時に、適格な被験者を次の2投与群のいずれかに無作為に割り付けた：evolocumab 420 mg SC Q4W又はプラセボSC Q4W。

主要目的は、脂質低下療法との併用下で、52週間のevolocumab SC Q4Wが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evolocumabの長期作用の持続性であった。

結果：901例（99.6%）の被験者が治験薬（evolocumab 599例、プラセボ302例）のSC投与を受け、855例（94.5%）が治験を完了した。ベースライン時のLDL-Cの平均（SD）血清中濃度は、UC LDL-Cが104.1（22.0）mg/dL（2.7［0.6］mmol/L）であった。

以下に示すように、evolocumabを脂質低下療法と併用したとき、プラセボに比べてベースラインから52週時点にかけてLDL-Cに統計学的に有意な低下が認められた。Evolocumab Q4W群では、投与後12週間でLDL-Cがベースライン（脂質安定化期の終了時）から約58%低下し、この低下は52週時点（試験終了時［EOS］）まで持続した。また、evolocumabにより、52週時点の副次評価項目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2.7.3-10に示す。

また、evolocumab Q4Wはすべてのサブグループ（基礎療法群［層別因子］、年齢、性別、人種、地域、ベースライン時のLDL-C、BMI、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、喫煙習慣、ベースライン時のCAD危険因子、若年性CADの家族歴、ベースライン時のPCSK9値、ベースライン時のTG及びNCEP高リスク）において有効性を示し、サブグループ間で顕著な差は認められなかった（20110109試験のTable 14-4.7.1～20110109試験のTable 14-4.7.17）。

結論：長期投与（52週）中、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た。12週時点におけるLDL-Cの低下が52週時点に認められた低下と同程度であったことから、evolocumabの効果は継続投与時に安定していることが示された。

本試験の結果から、evolocumabの長期使用中に安定した用量でスタチンの投与を受けたPHMDの被験者において、evolocumabの良好なベネフィットリスクプロファイルが認められた。

2.7.3.2.3.1.5.2 20110110試験

治験課題名：evolocumab長期投与の安全性及び有効性を評価する多施設共同比較対照非盲検継続投与試験（OSLER-1）

方法：本試験は、進行中の第II相、多施設共同、無作為化、比較対照、非盲検、5年継続投与試験であり、PHMD被験者を対象に、evolocumab長期投与の安全性及び有効性を評価することを目的にデザインされた。要件を満たす5試験の親試験（20090158試験、20090159試験、20101154試験、20101155試験、20110231試験）のうち1試験を完了した被験者を継続投与試験に組み入れ可能とした。

試験の1年目は比較対照試験とし、適格な被験者を試験最初の1年間（Year 1 SoC対照期間）にわたり、標準療法と併用してevolocumab 420 mgをQ4W投与する群（evolocumab群）、又は標準療法単独の群（対照群）に無作為に割り付けた。Year 1 SoC対照期間の終了後（52週）、被験者は非盲検下でevolocumab投与群のみの期間（Year 2+ OLE期間）に移行した。

主要目的は、evolocumab長期投与の安全性及び忍容性について特性を明らかにすることである。副次目的は、LDL-C（Year 1 SoC対照期間はUC LDL-C、Year 2+ OLE期間はreflexive LDL-C）及びその他の脂質パラメータの評価に基づき、evolocumab長期投与の有効性について特性を明らかにすることである。

本試験は進行中であり、中間解析のデータカットオフ日は[redacted]年[redacted]月[redacted]日である。以下に示す結果は全集団に関するものである。日本人被験者における有効性を表2.7.3-9に示し、2.7.3.3.4.2項で論じる。

結果：

Year 1 SoC 対照期間

この中間解析には 1324 例の被験者が含まれ、うち 882 例（66.6%）が evolocumab 群及び 442 例（33.4%）が対照群に割り付けられた。

親試験 D のベースライン時の UC LDL-C の平均（SD）値は 141.3（37.0）mg/dL（3.7（1.0）mmol/L）であった。

投与群の 4 種類の異なる組み合わせ（親試験 D／継続投与試験 Year 1 SoC 対照期間）のそれぞれについて、親試験 D のベースラインから継続投与試験の 12 週時点及び 52 週時点までの LDL-C の変化率に基づく有効性の結果を表 2.7.3-9 に要約する。

探索的解析により、evolocumab はその他の脂質パラメータを改善し、その改善は 12 週時点及び 52 週時点に維持されていることが示された（20110110 試験の Table 14-4.600.5～Table 14-4.600.25）。

Year 2+ OLE 期間：

本中間解析のデータカットオフ日の時点で、1141 例が evolocumab の投与を受けた。

投与群の 2 種類の組み合わせ（Year 1 SoC 対照期間／Year 2+ OLE 期間）について、親試験 D のベースラインから継続投与試験の 64 週時点及び 112 週時点までの LDL-C の変化率に基づく有効性の結果を表 2.7.3-9 に要約する。

探索的解析により、evolocumab はその他の脂質パラメータを改善し、その改善は Year 2+ OLE 期間にわたって維持されていることが示された（20110110 試験の Table 14-4.601.7～Table 14-4.601.25）。

結論： evolocumab の長期使用により、親試験 D と一致する LDL-C の低下及びその他の脂質パラメータの改善が認められ、この低下と改善は前治療（evolocumab 又は対照薬）とは無関係に本解析のカットオフ日まで維持された。LDL-C 及びほかの脂質パラメータの低下は投与の中止により可逆的であることが観察されたが、リバウンドの所見は認められなかった。

本試験の結果から、長期使用中（最長 2 年）の LDL-C 低下の維持における evolocumab の有効性が認められた。

2.7.3.2.3.1.5.3 20120138 試験

治験課題名：evolocumab 長期投与の安全性及び有効性を評価する多施設共同比較対照非盲検継続投与（OLE）試験（OSLER-2）

方法：本試験は、進行中の第 III 相、多施設共同、無作為化、比較対照、非盲検、2 年継続投与試験であり、PHMD 被験者を対象に、evolocumab 長期投与の安全性及び有効性を評価することを目的にデザインされた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日の時点で、20110109 試験、20110114 試験、20110115 試験、20110116 試験、20110117 試験、20120348 試験及び 20120356 試験から移行した被験者が本中間解析の対象となった。

試験の Year 1 SoC 対照期間を比較対照試験とし、適格な被験者を試験最初の 48 週間（標準療法対照期間、Year 1 SoC 対照期間）にわたり、標準療法と併用して evolocumab（140 mg Q2W 又は 420 mg Q4W）を投与する群（evolocumab 群）、又は標準療法単独の群（対照群）に無作為に割り付

けた。Year 1 SoC 対照期間の終了時（48 週）に、すべての被験者は非盲検下で約 1 年間にわたって 140 mg Q2W 又は 420 mg Q4W の用量で evolocumab の投与を受ける IP 投与期間（Year 2+ OLE 期間）に移行した。

evolocumab の投与を受けている被験者は 2 つの用法・用量（evolocumab 140 mg 又は 420 mg Q2W の SC 投与）のいずれかを選択し、3 カ月ごとに他方の用法・用量に切り替えることが可能であった。

主要目的は、evolocumab 長期投与の安全性及び忍容性について特性を明らかにすることであった。副次目的は、LDL-C の評価に基づき、evolocumab 長期投与の有効性について特性を明らかにすることである。

本試験は進行中であり、中間解析のデータカットオフ日は[redacted]年[redacted]月[redacted]日である。以下に示すデータは、標準療法対照期間の 12 週以上の評価が行われた中間解析対象集団に基づいている。

以下に示す結果はグローバル集団に関するものである。日本人被験者における有効性は、表 2.7.3-10 に示し、2.7.3.3.4.2 項で論じる。

結果：この中間解析には 3141 例の被験者が含まれ、うち 2094 例が evolocumab 群及び 1047 例が対照群に割り付けられた。

投与群の 4 種類の異なる組み合わせ（親試験 C／継続投与試験 Year 1 SoC 対照期間）のそれぞれについて、親試験 C のベースラインから継続投与試験（20120138 試験）の 12 週及び 24 週までの LDL-C の変化率に基づく有効性の結果を表 2.7.3-10 に要約する。

探索的解析により、evolocumab はその他の脂質パラメータを改善し、その改善は 12 週時点及び 24 週時点に維持されていることが示された（20120138 試験の Table 14-4.600.2～Table 14-4.600.24）。

結論：evolocumab の長期使用により、親試験 C と一致する LDL-C の低下及びその他の脂質パラメータの改善が認められ、この低下と改善は前治療（evolocumab 又は対照薬）とは無関係に本解析のデータカットオフ日まで維持された。

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、有効であった。

本試験の中間解析から、PHMD 被験者において、長期使用中の evolocumab について良好なベネフィットリスクプロファイルが認められた。

2.7.3.2.3.1.5.4 20110271 試験（重症 FH 被験者）

治験課題名：重症の家族性高コレステロール血症被験者を対象に evolocumab の長期投与の安全性、忍容性及び LDL-C に対する有効性を評価する多施設共同非盲検試験（TAUSSIG）

方法：本試験は進行中の第 II/III 相、多施設共同、非盲検、長期継続投与試験であり、重症の家族性高コレステロール血症（重症 FH）の被験者を対象に evolocumab の長期安全性及び有効性を評価するようデザインされた。この継続投与試験への参加にあたり、20110233 試験を終了した HoFH 被験者及びほかの親試験 E から移行してきた重症 FH 被験者又は親試験 E で治療を受けなかった重症 FH 被験者を適格とした。

この叙述では、本試験で治療を受けた重症 FH 被験者、すなわち HoFH の診断を受けていない被験者にのみ焦点を当てる。本試験の HoFH 被験者の叙述は HoFH の項（2.7.3.2.3.2.2 項）に示す。

アフェレーシスを受けていない被験者は420 mg Q4Wの用量でevolocumabのSC投与を開始し、治験実施計画書に規定しているLDL-C低下及びPCSK9抑制レベルに応じ、evolocumabのSC投与を420 mg Q2Wに増量することも可とした。また、アフェレーシスを受けている被験者は420 mg Q2Wの用量でevolocumabのSC投与を開始し、治験実施計画書に規定している期間が経過してLDL-C低下が認められれば、420 mg Q4Wに減量することも可とした。現行の用量に対する反応に応じて、全被験者は420 mg Q2W及びQ4Wの間で投与を切り替えることが可能であった。試験期間は5年間又はevolocumabが市販されるまでである。

主要目的は、evolocumab長期投与の安全性及び忍容性について特性を明らかにすることである。副次目的は、reflexive LDL-C及びその他の脂質パラメータの評価に基づき、evolocumab長期投与の有効性について特性を明らかにすることである。

本試験は進行中であり、中間解析のデータカットオフ日は[redacted]年[redacted]月[redacted]日である。以下のデータは重症FH中間解析対象集団に基づいている。この集団には、データカットオフ日の時点で本試験に登録され、evolocumabの投与を1回以上受けたすべての重症FH被験者が含まれる。

結果：142例の重症FH被験者が本中間解析の対象となった。ベースライン時のUC LDL-Cの平均（SD）値は184.8（61.7）mg/dL（4.8［1.6］mmol/L）であった。

重症FH被験者では、evolocumabの投与により12週時点及び24週時点にLDL-Cがそれぞれ52%と38%低下した。また、evolocumabの投与により副次評価項目の脂質パラメータも改善した。結果を表2.7.3-10に示す。

結論：重症FHの被験者において、evolocumabはLDL-Cの低下及びその他の脂質パラメータの改善に有効であった。更に、この被験者集団においてevolocumabを長期間使用することによりLDL-Cの低下が維持された。本長期投与試験の中間解析結果から、evolocumabの投与は重症FH被験者においてLDL-Cの低下を維持し、良好なベネフィットリスクプロファイルを示すと同時に、LDL-Cの低下を維持することが確認された。

2.7.3.2.3.1.6　その他の試験（自宅投与）

2.7.3.2.3.1.6.1　20120348試験

治験課題名：原発性高コレステロール血症又は混合型脂質異常症患者を対象とした自宅で使用するプレフィルドシリンジ又はペン型プレフィルドオートインジェクターを使用してevolocumabを被験者が全量投与できることを評価する無作為化多施設共同試験（THOMAS-1）

方法：本試験は第III相、多施設共同、無作為化試験であり、被験者がPFS又はAI/penのいずれかを用いて自宅でevolocumab全量をSC投与できるかを評価するようデザインされた。エゼチミブの併用下又は非併用下で、スタチン療法を受けているPHMDの適格被験者を、PFS群又はAI/pen群に無作為に割り付け、evolocumab 140 mgをQ2Wで4週間（Day 1、2週及び4週）、合計3回（1回目は院内投与、その後2回は自宅投与）SC投与を行った。

本試験の主要目的は、使用者がPFS又はAI/penのいずれかを用いて自宅でevolocumab全量をSC投与できるかを評価することであった。副次目的は、PFS及びAI/penを用いて投与したevolocumabがLDL-Cに及ぼす効果を評価することであった。

結果：149 例（100.0%）の被験者が evolocumab の 3 回の予定用量のいずれかの投与を受け、144 例（96.6%）が治験を完了した。reflexive LDL-C のベースライン時の平均値（SD）は 117.5（26.8）mg/dL（3.0［0.7］mmol/L）であった。

2 週時点及び 4 週時点における自宅での evolocumab の全量投与は、PFS 群で 96.0%、AI/pen 群で 89.2%の被験者で報告された。

ベースラインから 6 週時点での LDL-C の低下率は、PFS 群と AI/pen 群の間で臨床的に同等であった。結果を表 2.7.3-10 に示す。

結論：PFS 又は AI/pen を用いて自宅で投与したとき、evolocumab は LDL-C の低下に有効であった。

本試験の結果から、安定した用量でスタチンの投与を受けている（エゼチミブの併用下又は非併用下）PHMD の被験者において、被験者が自宅で問題なく自己投与できるかを含め、使用目的及び使用条件に関して PFS 及び AI/pen は有効であった。

2.7.3.2.3.1.6.2 20120356 試験

治験課題名：原発性高コレステロール血症又は混合型脂質異常症患者が自宅で 3.5 mL パーソナルインジェクター又はペン型プレフィルドオートインジェクターを使用し evolocumab を全量投与できることを評価する無作為化多施設共同試験（THOMAS-2）

方法：本試験は第 III 相、多施設共同、無作為化試験であり、被験者が AMD 又は 3 本の AI/pen を用いて自宅で evolocumab 全量を投与できるかを評価するようデザインされた。エゼチミブ併用下又は非併用下で、スタチン療法を受けている PHMD の適格被験者を、AMD 群又は AI/pen 群に無作為に割り付け、evolocumab 420 mg を Q4W で 8 週間（Day 1、4 週及び 8 週）、合計 3 回（1 回目は院内投与、その後 2 回は自宅投与）SC 投与した。

本試験の主要目的は、使用者が AMD 又は 3 本の AI/pen を用いて自宅で evolocumab 全量を SC 投与できるかを評価することであった。本試験の副次目的は、AMD 又は AI/pen を用いて投与した evolocumab が LDL-C に及ぼす効果を評価することであった。

結果：164 例（100.0%）の被験者が evolocumab の 3 回のいずれかの投与を受け、157 例（95.7%）が治験を完了した。reflexive LDL-C のベースライン時の平均値（SD）は 116.3（25.4）mg/dL（3.0［0.7］mmol/L）であった。

4 週時点及び 8 週時点における自宅での evolocumab の全量投与は、AMD 群の 93.9%、AI/pen 群の 91.5%の被験者で報告された。

10 週時点と 12 週時点の LDL-C のベースラインからの平均低下率は、AMD 群と AI/pen 群の間で臨床的に同等であった。結果を表 2.7.3-10 に示す。

結論：AMD 又は 3 本の AI/pen を用いて自宅で投与したとき、evolocumab は LDL-C の低下に有効であった。

本試験の結果から、安定した用量でスタチンの投与を受けている（エゼチミブの併用下又は非併用下）PHMD の被験者において、被験者が自宅で問題なく自己投与できるかを含め、使用目的及び使用条件に関して AMD 及び AI/pen はいずれも有効であることが認められた。

2.7.3.2.3.1.7　原発性高脂血症及び混合型脂質異常症の結論

海外での適応症の PHMD に関する各第 III 相試験で有効性の比較解析を実施したところ、evolocumab 140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W について、以下の主要な有効性に関する結論が裏付けられた。

- 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 比、VLDL-C、TG 及び Lp（a）の低下、HDL-C 及び ApoA1 の上昇において、プラセボよりも優れていた。
  - 140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W では、evolocumab の投与後早ければ 1 週目で LDL-C が低下し、おおむね 1～2 週後に最大効果が認められ、継続投与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、エゼチミブよりも優れていた。
- 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可逆的であり、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・用量は臨床的に同等で、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なかった。
- evolocumab 140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W では、すべてのサブグループにおいて、プラセボ及びエゼチミブ群に比べて有効性を示し、サブグループ間（年齢、人種、性別、地域、BMI、喫煙習慣、ベースライン時の CAD 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 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［20110114 試験を除く］）で顕著な差は認められなかった。
- 本申請資料のデータに基づき、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 つの自宅投与試験において、evolocumab の投与は、AI/pen で認められたのと同様の 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、PFS 及び 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有効であることが示された。
- 投与環境（院内又は自宅）にかかわらず、evolocumab により一貫して LDL-C が低下した。

2.7.3.2.3.2　有効性試験の概略（HoFH）

2.7.3.2.3.2.1　20110233 試験

治験課題名：家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者を対象に evolocumab の安全性、忍容性及び有効性を評価する 2 部形式の第 II/III 相試験

第 II 相（Part A）：家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者を対象に evolocumab の安全性、忍容性及び有効性を評価する非盲検単群多施設共同パイロット試験

第 III 相（Part B）：家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者を対象に evolocumab の安全性、忍容性及び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（TESLA）

方法：本試験は12週間のevolocumab SC投与に関する第II/III相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験であり、遺伝子学的にHoFHの診断が確定した被験者又は未治療のLDL-C濃度500 mg/dL（13 mmol/L）超の既往かつ10歳未満での黄色腫の発現又は両親の家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体の所見に基づき、臨床的にHoFHと診断された被験者を対象とした。

本試験は2部形式の試験であった。Part Aは、evolocumab 420 mg SC投与Q4Wに関する第II相、非盲検、単群、多施設共同、パイロット試験であり、12歳以上65歳以下の被験者を対象とした。Part Bは、evolocumab 420 mg SC投与Q4W又はプラセボQ4Wに関する第III相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、多施設共同試験であり、登録が拡大された以外はPart Aと同じデザインで、12歳以上80歳以下の被験者を対象とした。アフェレーシスを受けている被験者は本試験から除外された。

第II相部分の主要目的は、HoFH患者を対象として、12週間のevolocumab SC投与Q4WがLDL-Cのベースラインからの変化率に及ぼす効果を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、薬物動態及び薬力学的評価であった。

第III相部分の主要目的は、HoFH患者を対象として、12週間のevolocumab SC投与Q4WがLDL-Cのベースラインからの変化率に及ぼす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、その他の脂質パラメータに対する効果であった。

結果：

<u>第II相（非盲検パイロット試験）：</u>

8例（100.0%）の被験者が治験薬の投与を受け、本試験のPart Aを完了した。ベースライン時のUC LDL-Cの平均（SD）血清中濃度は、441.7（113.3）mg/dL（11.4［2.9］mmol/L）であった。

evolocumabによりLDL-Cが12週時点に約17%低下し、表2.7.3-12に示すように、副次評価項目の脂質パラメータもすべて改善した。

evolocumabの投与により、血清中非結合型PCSK9濃度がプラセボと比較して著しく低下しており、evolocumabが薬理効果の標的であるPCSK9に結合しているためと考えられた。

<u>第III相（無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験）：</u>

49例（98.0%）の被験者が治験薬（evolocumab 33例、プラセボ16例）の投与を受け、本試験のPart Bを完了した。ベースライン時のUC LDL-Cの平均（SD）血清中濃度は、349.4（137.2）mg/dL（9.0［3.5］mmol/L）であった。

プラセボに比べて、evolocumabによりLDL-Cが12週時点に約31%低下し、統計学的に有意であった。ベースラインに比べて、UC LDL-Cの平均（SE）変化率はevolocumab群で-23.1（3.8）%及びプラセボ群で7.9（5.3）%であった。感度分析及び追加解析の結果、LDL受容体（LDLR）障害HoFHの被験者サブセットでは、非LDLR障害例（すなわち、LDLRの機能状態が未確定／欠損の被験者）と比較して、より大きな効果が認められた。青年（12歳以上18歳未満）におけるevolocumabの有効性は、試験対象集団全体の有効性と同様であった。結果を表2.7.3-12に示す。

evolocumabの投与により、FASにおいて、Lp（a）を除くすべての副次評価項目の脂質パラメータでも統計学的に有意な改善が認められた（表2.7.3-12）。

結論：HoFH 被験者では、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た。HoFH の青年被験者と成人被験者との間で、安全性又は有効性に全体的な差は認められなかった。

AI/pen を用いた evolocumab の Q4W 投与は、HoFH 被験者における使用目的に関して有効であった。

本試験の結果から、12 歳以上の HoFH 被験者において evolocumab をほかの脂質低下療法と併用したとき、ベネフィットリスクプロファイルが良好であることが示された。

2.7.3.2.3.2.2　長期有効性：20110271 試験（HoFH 被験者）

治験課題名：重症の家族性高コレステロール血症被験者を対象に evolocumab の長期投与の安全性、忍容性及び LDL-C に対する有効性を評価する多施設共同非盲検試験（TAUSSIG）

方法：本試験は進行中の第 II/III 相、多施設共同、非盲検、長期継続投与試験であり、重症 FH（HoFH を含む）の被験者を対象に evolocumab の長期安全性及び有効性を評価するようデザインされた。この継続投与試験への参加にあたり、20110233 試験を終了した HoFH 被験者及びほかの親試験 E から移行してきた家族性高コレステロール血症被験者又は親試験 E で治療を受けなかった家族性高コレステロール血症被験者を適格とした。また、アフェレーシスを受けている被験者も受けていない被験者同様に適格とした。

この叙述では、本試験で治療を受けた HoFH 被験者にのみ焦点を当てる。試験方法を 2.7.3.2.3.1.5.4 項に示す。HoFH 以外の本試験の重症 FH 被験者の結果は、PHMD の項（2.7.3.2.3.1.5.4 項）に示す。

以下のデータは HoFH 中間解析対象集団に基づいている。この集団には、データカットオフ日の時点で本試験に登録され、evolocumab の投与を 1 回以上受けたすべての HoFH 被験者が含まれる。

結果：

[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日の時点で、100 例の HoFH 被験者が本中間解析の対象となった。ベースライン時の UC LDL-C の平均（SD）値は 319.7（128.8）mg/dL（8.3［3.3］mmol/L）であった。

HoFH 解析対象集団において、evolocumab により UC LDL-C が 12 週時点に 21%低下した。これらの被験者では、継続投与によって LDL-C の低下が維持された（24 週時点で 23%の低下）。HoFH 集団全体と比べて、アフェレーシス群、非アフェレーシス群及び青年群の被験者では、継続投与による LDL-C の低下が同程度であった。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。また、HoFH 被験者では、evolocumab の投与により副次評価項目の脂質パラメータも改善した。結果を表 2.7.3-12 に示し、2.7.3.3.7.3 項で詳述する。

HoFH の日本人被験者において、evolocumab により 12 週時点に 45%（7 例）、24 週時点に 47%（5 例）の UC LDL-C の低下が認められた。結果を 20110271 試験の Table 14-4.21.5.1-j に示し、2.7.3.3.7.3 項で詳述する。

結論：HoFH の被験者において、evolocumab は LDL-C の低下及びその他の脂質パラメータの改善に有効であった。更に、この集団において evolocumab を長期間使用することにより LDL-C の低下が維持された。HoFH の青年における有効性は、HoFH 集団全体の有効性と同様であった。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、有効であった。

本長期投与試験の中間解析結果から、evolocumab の Q4W 又は Q2W 投与は HoFH 被験者において LDL-C の低下を維持する一方で、良好なベネフィットリスクプロファイルを示すことが明らかとなった。

2.7.3.2.3.2.3　HoFH の結論

2 試験の HoFH を対象とした有効性を個別に解析した結果、HoFH 被験者における evolocumab 420 mg Q4W 又は 420 mg Q2W 投与について以下の主要な結論が裏付けられた。

- HoFH 被験者では、evolocumab は LDL-C の低下（約 31%の低下）においてプラセボより優れていた。また、プラセボに比べて、evolocumab 420 mg Q4W により、ApoB、TC/HDL-C 比、TC、non-HDL-C、ApoB/ApoA1 比及び Lp（a）が低下した。
- 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、アフェレーシスを受けていない HoFH 被験者では約 28%、アフェレーシスを受けている患者では約 14%の LDL-C 低下が維持された。
- HoFH 患者において 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。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

日本人集団における2試験の有効性の比較を2.7.3.3.1項に示す。

2.7.3.1.3.2項で述べたように、海外での適応症のPHMDを裏付けるため、4試験の12週間の第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。evolocumabの有効性プロファイルを裏付けるこの併合解析の結果は2.7.3.3.2項に示す。PHMD適応症に関し、事前に計画された4つのサブグループに基づく併合データの解析については、2.7.3.3.3項に示す。

PHMD被験者を対象とするそれぞれの長期試験（20110109試験、20110110試験、20120138試験及び20110271試験［重症FH被験者］）における有効性の比較を2.7.3.3.4項に示す。

国際共同試験である20090158試験及び20110117試験のHeFH被験者並びに継続投与試験である20110271試験に参加した重症FH被験者における有効性の比較を2.7.3.3.5項に示す。

また、日本人集団とグローバル集団の比較を2.7.3.3.6項に示す。

更に、HoFH被験者における有効性の解析結果を2.7.3.3.7項に示す。

2.7.3.3.1　日本人集団における有効性の比較

2.7.3.3.1.1　試験対象集団

日本人集団における有効性解析は、2つの12週間の試験（20110231試験及び20120122試験）のデータに基づいて実施した。2試験間の主な類似点及び相違点を表2.7.3-4に示す。

両試験において、治験薬とスタチンを併用した。20110231試験はスタチンを基礎療法とし、20120122試験では2つのスタチン（アトルバスタチン）用量コホートに被験者を無作為に割り付けた。2試験間の比較を容易にするため、本項ではアトルバスタチン用量コホートの併合解析により、20120122試験における有効性の主要及び副次解析の結果を示す。20120122試験における有効性の主要解析の結果（アトルバスタチン5 mg及び20 mgの各スタチンコホート）は表2.7.3-10に示した。

2.7.3.3.1.1.1　被験者の内訳

国内で実施した第II相試験（20110231試験）では、310例の被験者をevolocumab群（207例）又はプラセボ群（103例）に無作為に割り付けた。合計307例（99.0%）の被験者が治験薬の投与を受け、301例（97.1%）が治験を完了した。evolocumab群の8例（3.9%）及びプラセボ群の1例（1.0%）が試験を中止した。被験者の内訳を表2.7.3-13に示す。

国内で実施した第III相試験（20120122試験）では、404例の被験者をevolocumab群（202例）又はプラセボ群（202例）に無作為に割り付けた。無作為割り付けされた被験者全員が治験薬の投与を受け、402例（99.5%）が治験を完了した。evolocumab群の0例及びプラセボ群の2例（1.0%）が試験を中止した。被験者の内訳を表2.7.3-13に示す。

表 2.7.3-13　国内試験における被験者の内訳

	20110231 試験 (第Ⅱ相)			20120122 試験 (第Ⅲ相)		
分類	Placebo	EvoMab	Total	Placebo	EvoMab	Total
無作為割付けされた症例数, n	103	207	310	202	202	404
IP を投与された症例数, n (%)	102 (99.0)	205 (99.0)	307 (99.0)	202 (100.0)	202 (100.0)	404 (100.0)
試験完了症例数, n (%)	102 (99.0)	199 (96.1)	301 (97.1)	200 (99.0)	202 (100.0)	402 (99.5)
試験中止症例数, n (%)	1 (1.0)	8 (3.9)	9 (2.9)	2 (1.0)	0	2 (0.5)
同意撤回	1 (1.0)	5 (2.4)	6 (1.9)	1 (0.5)	0	1 (0.2)
追跡不能	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)
その他	0	3 (1.4)	3 (1.0)	0	0	0

EvoMab = evolocumab; IP = 治験薬.

Source: Modified from Table 14-1.1.2 of Study 20110231, Table 14-1.2.2 of Study 20110231, Table 14-1.1.2 of Study 20120122.

2.7.3.3.1.1.2　人口統計学的特性及びベースライン特性

20110231 試験及び 20120122 試験の被験者について、主なベースライン特性の投与群別の要約を表 2.7.3-14 に示す。

20110231 試験では、37.1%の被験者が女性であった。ベースライン時の平均年齢（SD）は 61.5（9.7）歳であり、平均（SD）UC LDL-C は 141.8（20.9）mg/dL（3.7［0.5］mmol/L）であった。20120122 試験では、39.6%の被験者が女性であった。ベースライン時の平均（SD）年齢は 61.3（10.3）歳であり、reflexive LDL-C の平均値（SD）は 105.5（32.0）mg/dL（2.7［0.8］mmol/L）であった。両試験において、被験者の大部分（約 60%）が NCEP CHD 高リスクのカテゴリーに分類された。

表 2.7.3-14　国内試験における主なベースライン特性

分類	20110231 試験 (第Ⅱ相) Placebo (N = 102)	20110231 試験 (第Ⅱ相) EvoMab (N = 205)	20110231 試験 (第Ⅱ相) Total (N = 307)	20120122 試験 (第Ⅲ相) Placebo (N = 202)	20120122 試験 (第Ⅲ相) EvoMab (N = 202)	20120122 試験 (第Ⅲ相) Total (N = 404)
性別 - n (%)						
男性	72 (70.6)	121 (59.0)	193 (62.9)	123 (60.9)	121 (59.9)	244 (60.4)
女性	30 (29.4)	84 (41.0)	114 (37.1)	79 (39.1)	81 (40.1)	160 (39.6)
年齢（歳）						
平均 (SD)	60.5 (9.9)	61.9 (9.6)	61.5 (9.7)	60.8 (10.1)	61.8 (10.6)	61.3 (10.3)
年齢区分 - n (%)						
< 65 歳	62 (60.8)	120 (58.5)	182 (59.3)	121 (59.9)	110 (54.5)	231 (57.2)
≥ 65 歳	40 (39.2)	85 (41.5)	125 (40.7)	81 (40.1)	92 (45.5)	173 (42.8)
体重 (kg)						
平均 (SD)	69.6 (14.1)	66.9 (12.0)	67.8 (12.8)	68.7 (13.3)	69.8 (14.8)	69.2 (14.1)
Body mass index (kg/m^2)						
平均 (SD)	25.9 (3.7)	25.7 (3.7)	25.8 (3.7)	26.1 (3.9)	26.5 (4.1)	26.3 (4.0)
HeFH の診断	6 (5.9)	11 (5.4)	17 (5.5)	11 (5.4)	13 (6.4)	24 (5.9)
現在の喫煙	27 (26.5)	52 (25.4)	79 (25.7)	52 (25.7)	46 (22.8)	98 (24.3)
高血圧	76 (74.5)	150 (73.2)	226 (73.6)	145 (71.8)	152 (75.2)	297 (73.5)
若年性 CAD の家族歴	11 (10.8)	23 (11.2)	34 (11.1)	15 (7.4)	16 (7.9)	31 (7.7)

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

表 2.7.3-14　国内試験における主なベースライン特性（続き）

分類	20110231 試験 (第Ⅱ相) Placebo (N = 102)	20110231 試験 (第Ⅱ相) EvoMab (N = 205)	20110231 試験 (第Ⅱ相) Total (N = 307)	20120122 試験 (第Ⅲ相) Placebo (N = 202)	20120122 試験 (第Ⅲ相) EvoMab (N = 202)	20120122 試験 (第Ⅲ相) Total (N = 404)
ベースライン時の心血管系疾患						
冠動脈疾患	30 (29.4)	47 (22.9)	77 (25.1)	22 (10.9)	30 (14.9)	52 (12.9)
脳血管又は末梢動脈疾患	14 (13.7)	28 (13.7)	42 (13.7)	29 (14.4)	25 (12.4)	54 (13.4)
2 型糖尿病	34 (33.3)	83 (40.5)	117 (38.1)	103 (51.0)	94 (46.5)	197 (48.8)
メタボリックシンドローム [a]	29 (28.4)	54 (26.3)	83 (27.0)	57 (28.2)	54 (26.7)	111 (27.5)
空腹時血糖値 ≥ 100 mg/dL	65 (63.7)	135 (65.9)	200 (65.1)	146 (72.3)	140 (69.3)	286 (70.8)
NCEP CHD リスクカテゴリー						
High risk	65 (63.7)	131 (63.9)	196 (63.8)	125 (61.9)	132 (65.3)	257 (63.6)
Moderately high risk	12 (11.8)	26 (12.7)	38 (12.4)	20 (9.9)	26 (12.9)	46 (11.4)
Moderate risk	14 (13.7)	36 (17.6)	50 (16.3)	49 (24.3)	35 (17.3)	84 (20.8)
Lower risk	11 (10.8)	12 (5.9)	23 (7.5)	8 (4.0)	9 (4.5)	17 (4.2)
被験者が報告した脂質調整薬	102 (100.0)	205 (100.0)	307 (100.0)	202 (100.0)[b]	202 (100.0)[b]	404 (100.0)[b]
Statins	102 (100.0)	205 (100.0)	307 (100.0)	202 (100.0)	202 (100.0)	404 (100.0)
Atorvastatin	19 (18.6)	17 (8.3)	36 (11.7)	202 (100.0)	202 (100.0)	404 (100.0)
5 mg	-	-	-	99 (49.0)	100 (49.5)	199 (49.3)
20 mg	-	-	-	103 (51.0)	102 (50.5)	205 (50.7)
Fluvastatin	5 (4.9)	13 (6.3)	18 (5.9)	-	-	-
Pitavastatin	14 (13.7)	28 (13.7)	42 (13.7)	-	-	-
Pravastatin	47 (46.1)	97 (47.3)	144 (46.9)	-	-	-
Rosuvastatin	14 (13.7)	46 (22.4)	60 (19.5)	-	-	-
Simvastatin	3 (2.9)	4 (2.0)	7 (2.3)	-	-	-
Ezetimibe	4 (3.9)	13 (6.3)	17 (5.5)	5 (2.5)	6 (3.0)	11 (2.7)
Omega-3	1 (1.0)	5 (2.4)	6 (2.0)	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.7)

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

表 2.7.3-14　国内試験における主なベースライン特性（続き）

分類	20110231 試験 (第Ⅱ相) Placebo (N = 102)	20110231 試験 (第Ⅱ相) EvoMab (N = 205)	20110231 試験 (第Ⅱ相) Total (N = 307)	20120122 試験 (第Ⅲ相) Placebo (N = 202)	20120122 試験 (第Ⅲ相) EvoMab (N = 202)	20120122 試験 (第Ⅲ相) Total (N = 404)
日本におけるスタチンの強度						
非高用量	74 (72.5)	160 (78.0)	234 (76.2)	99 (49.0)	100 (49.5)	199 (49.3)
高用量	28 (27.5)	45 (22.0)	73 (23.8)	103 (51.0)	102 (50.5)	205 (50.7)
LDL-C, UC (mg/dL)						
平均 (SD)	143.1 (20.8)	141.2 (20.9)	141.8 (20.9)	-	-	-
LDL-C, UC (mmol/L)						
平均 (SD)	3.7 (0.5)	3.7 (0.5)	3.7 (0.5)	-	-	-
算出 LDL-C (mg/dL)						
平均 (SD)	142.3 (21.2)	140.5 (22.0)	141.1 (21.7)	102.9 (28.1)	109.3 (35.6)	106.1 (32.2)
算出 LDL-C (mmol/L)						
平均 (SD)	3.7 (0.5)	3.6 (0.6)	3.6 (0.6)	2.7 (0.7)	2.8 (0.9)	2.7 (0.8)
LDL-C, reflexive (mg/dL)						
平均 (SD)	-	-	-	102.6 (28.1)	108.5 (35.4)	105.5 (32.0)
LDL-C, reflexive (mmol/L)						
平均 (SD)	-	-	-	2.7 (0.7)	2.8 (0.9)	2.7 (0.8)
PCSK9 (ng/mL)						
平均 (SD)	400.1 (111.8)	405.9 (133.8)	404.0 (126.8)	355.8 (98.8)	362.0 (99.5)	358.9 (99.1)
PCSK9 (nmol/L)						
平均 (SD)	-	-	-	4.9 (1.4)	5.0 (1.4)	5.0 (1.4)

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

CHD=CAD = 冠動脈疾患; HDL-C = 高比重リポ蛋白コレステロール; HeFH = 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体; LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール; NCEP = National Cholesterol Education Program; PCSK9 = プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型; SD = 標準偏差.

[a]20110231 試験におけるメタボリックシンドロームの被験者 (非糖尿病)の定義:腹囲の増大 (男性では≥ 90 cm、女性では ≥ 85 cm) と以下の 2 つ以上の要素を持つ: 中性脂肪 ≥ 150 mg/dL 又は HDL-C ＜40 mg/d; 収縮期血圧 ≥ 130 mmHg 又は拡張期血圧 ≥ 85 mmHg, 又は高血圧; 空腹時血糖値 ≥ 100 mg/dL.

20120122 試験におけるメタボリックシンドロームの被験者 (非糖尿病)の定義:以下の 3 つ以上のベースライン時の要素を持つ:: 腹囲の増大(男性では ≥ 90 cm、女性では≥ 80 cm);中性脂肪 ≥ 150 mg/dL; 低 HDL-C (ベースライン HDL-C が男性では＜40 mg/dL、女性では＜50 mg/dL); 収縮期血圧 ≥ 130 mmHg, 拡張期血圧 ≥ 85 mmHg, 又は高血圧; 空腹時血糖値 ≥ 100 mg/dL.

[b] アトルバスタチン 5 mg 又は 20 mg に割り付けられた被験者におけるベースライン(脂質安定期後) でのアトルバスタチンの使用

Source: Modified from: Demographics: Table 14-2.2.2 of Study 20110231, Table 14-2.3.2 of Study 20110231, Table 14-2.1.2 of Study 20120122, Table 14-2.1.3 of Study 20120122, Table 14-2.2.2 of Study 20120122, Table 14-2.3.1 of Study 20120122; Lipids and PCSK9: Table 14-2.4.2 of Study 20110231, Table 14-2.4.1 of Study 20120122; Lipids and PCSK9, SI Units: Table 14-2.4.4 of Study 20110231, Table 14-2.4.4 of Study 20120122, Table 14-4.39.1 of Study 20120122, Table 14-4.39.4 of Study 20120122; Statins: Table 14-2.5.2 of Study 20110231, Table 14-2.1.401 of Study 20120122; CAD: Table 14-2.6.2 of Study 20110231, Table 14-2.5.2 of Study 20120122; Metabolic Syndrome: Table 14-2.6.8 of Study 20110231, Table 14-2.5.401 of Study 20120122;

2.7.3.3.1.2　主要評価項目：LDL-C

日本人を対象とした第 II 相試験（20110231 試験）では、両投与頻度（Q2W 及び Q4W）のすべての evolocumab 投与群で、12 週時点の LDL-C はプラセボ群と比較して統計学的に有意に低下した（表 2.7.3-15）。プラセボ群と比較した UC LDL-C での治療効果の差は、Q2W 群で 53%（70 mg）及び 69%（140 mg）であり、Q4W 群で 58%（280 mg）及び 64%（420 mg）であった。Q2W 群では、140 mg は 70 mg と比較して LDL-C 低下作用が大きかった。Q4W 投与では、420 mg は 280 mg と比較して LDL-C 低下作用が大きかった。

同様に、日本人を対象とした第 III 相試験（20120122 試験）でも、evolocumab 群では、10 週時点と 12 週時点の平均値及び 12 週時点の LDL-C は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に低下した（表 2.7.3-16）。アトルバスタチン用量コホートの併合解析に基づき、Q2W 群及び Q4W 群のいずれも 10 週時点と 12 週時点の平均値で reflexive LDL-C（ランダム効果モデルにおける治療効果の差）に約 74%の低下が認められた。12 週時点に、Q2W 群では 75%、Q4W 群では 69%の LDL-C の低下が認められた。

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）

	EvoMab Q2W vs. Placebo Q2W			EvoMab Q4W vs. Placebo Q4W		
		EvoMab			EvoMab	
	Placebo (N=52)	70 mg (N=49)	140 mg (N=52)	Placebo (N=50)	280 mg (N=51)	420 mg (N=53)
Week 12						
Summary Statistics						
n	52	49	52	50	51	53
Mean	-2.39	-55.20	-71.00	0.36	-57.70	-63.54
SD	12.23	19.32	13.36	16.75	12.13	18.64
Median	-3.34	-58.60	-71.24	-0.60	-57.77	-65.71
Q1, Q3	-11.20, 5.28	-67.16, -49.60	-79.45, -66.26	-12.22, 8.79	-65.11, -52.41	-75.59, -56.03
Min, Max	-24.9, 23.8	-82.3, 45.2	-92.0, -25.1	-37.3, 54.8	-79.6, -15.1	-85.3, 24.3
L.S. Mean[a]						
Estimate	-2.71	-55.56	-71.32	0.05	-58.10	-63.89
SE	2.16	2.23	2.16	2.32	2.33	2.27
95% CI	(-6.98, 1.56)	(-59.97, -51.14)	(-75.59, -67.05)	(-4.54, 4.65)	(-62.71, -53.50)	(-68.38, -59.40)
Treatment difference[b]:						
Estimate	-	-52.85	-68.61	-	-58.16	-63.94
SE	-	3.03	2.99	-	3.21	3.18
95% CI	(-, -)	(-58.84, -46.86)	(-74.51, -62.71)	(-, -)	(-64.51, -51.81)	(-70.23, -57.66)
p-value	-	<0.001	<0.001	-	<0.001	<0.001

EvoMab = Evolocumab (AMG 145); N = 割り付けされ投与された被験者数; Q2W = 2 週に 1 回; Q4W = 4 週に 1 回

[a]最小二乗平均の推定には、投与群、来院時期、投与群と来院時期との交互作用、層別因子（スクリーニング時の LDL-C（IVRS））を共変量とする反復測定線形モデルを用いた。欠測値の補完は行わなかった。

[b]群間差は同じ投与頻度におけるプラセボとの差を示した。

Source: Modified from Table 10-1 of Study 20110231, data on file (for SD values)

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）

	EvoMab Q2W vs Placebo Q2W		EvoMab Q4W vs Placebo Q4W	
	Placebo (N=101)	EvoMab 140 mg (N=101)	Placebo (N=101)	EvoMab 420 mg (N=101)
Mean of Weeks 10 and 12				
Summary Statistics				
n	98	100	100	101
Mean	-0.16	-73.92	-0.26	-73.64
SD	17.09	12.14	12.74	10.26
SE	1.73	1.21	1.27	1.02
Median	-0.48	-75.33	-0.97	-74.34
Q1,Q3	(-9.51, 8.29)	(-82.66, -68.65)	(-7.28, 6.14)	(-80.30, -66.88)
Min,Max	(-33.3, 105.7)	(-96.4, -31.6)	(-34.4, 34.8)	(-92.6, -47.9)
LS Mean [a]				
Estimate	0.00	-74.27	0.64	-72.93
SE	1.98	2.00	1.57	1.52
95% CI	(-3.91, 3.90)	(-78.22, -70.32)	(-2.46, 3.74)	(-75.93, -69.93)
Fixed Effects Treatment difference [a]				
Estimate	-	-74.27	-	-73.57
SE	-	2.07	-	1.61
95% CI	(-, -)	(-78.35, -70.18)	(-, -)	(-76.74, -70.40)
p-value	-	<0.001	-	<0.001
Random Effects Treatment difference [b]				
Estimate	-	-74.11	-	-73.53
95% CI	(-, -)	(-77.85, -70.37)	(-, -)	(-76.66, -70.40)
Q statistic	-	0.01	-	0.18
d.f. of Q statistic	-	1	-	1
I-squared statistic	-	0.00	-	0.00

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

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）（続き）

	EvoMab Q2W vs Placebo Q2W		EvoMab Q4W vs Placebo Q4W	
	Placebo (N=101)	EvoMab 140 mg (N=101)	Placebo (N=101)	EvoMab 420 mg (N=101)
Week 12				
Summary Statistics				
n	98	99	98	101
Mean	1.25	-73.81	0.31	-68.16
SD	19.95	12.98	14.76	12.39
SE	2.01	1.30	1.49	1.23
Median	-0.80	-76.36	0.00	-69.74
Q1,Q3	(-10.74, 10.53)	(-83.47, -66.12)	(-10.28, 8.45)	(-75.83, -60.42)
Min,Max	(-33.3, 129.5)	(-97.1, -32.5)	(-34.1, 43.8)	(-93.0, -26.0)
LS Mean [a]				
Estimate	1.41	-74.02	0.89	-67.45
SE	2.15	2.16	1.74	1.69
95% CI	(-2.82, 5.64)	(-78.28, -69.75)	(-2.54, 4.32)	(-70.78, -64.12)
Fixed Effects Treatment difference [a]				
Estimate	-	-75.43	-	-68.34
SE	-	2.38	-	1.92
95% CI	(-, -)	(-80.12, -70.74)	(-, -)	(-72.13, -64.55)
p-value	-	<0.001	-	<0.001
Random Effects Treatment difference [b]				
Estimate	-	-75.17	-	-68.76
95% CI	(-, -)	(-79.53, -70.82)	(-, -)	(-72.41, -65.11)
Q statistic	-	0.05	-	0.63
d.f. of Q statistic	-	1	-	1
I-squared statistic	-	0.00	-	0.00

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

N=全解析集団で割り付けされ投与された被験者数; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); Q2W = 2 週に 1 回 (皮下); Q4W = 4 週に 1 回 (皮下)
算出 LDL-C 値が 40 mg/dL 未満又は TG が 400 mg/dL 未満の場合、算出 LDL-C は対応する UC LDL-C 値に可能であれば置換した
[a]最小二乗平均および固定効果群間差は、層別因子、ランダム化したアトルバスタチン用量群、ランダム化した投与群、来院時期、ランダム化した投与群と来院時期との交互作用を含めた反復測定モデルにより算出した。FAS に含まれるすべての症例を解析に用いた。
[b] 群間差は Dersimonian-Laird の変量効果推定を用いた。Q 及び I 二乗統計量は異質性の測度として求めた。変量効果モデルにおける各アトルバスタチン群毎の治療効果の群間差の推定や標準誤差は、各アトルバスタチン群の FAS に含まれるすべての症例に基づく主要な解析モデルに基づく。

[redacted]

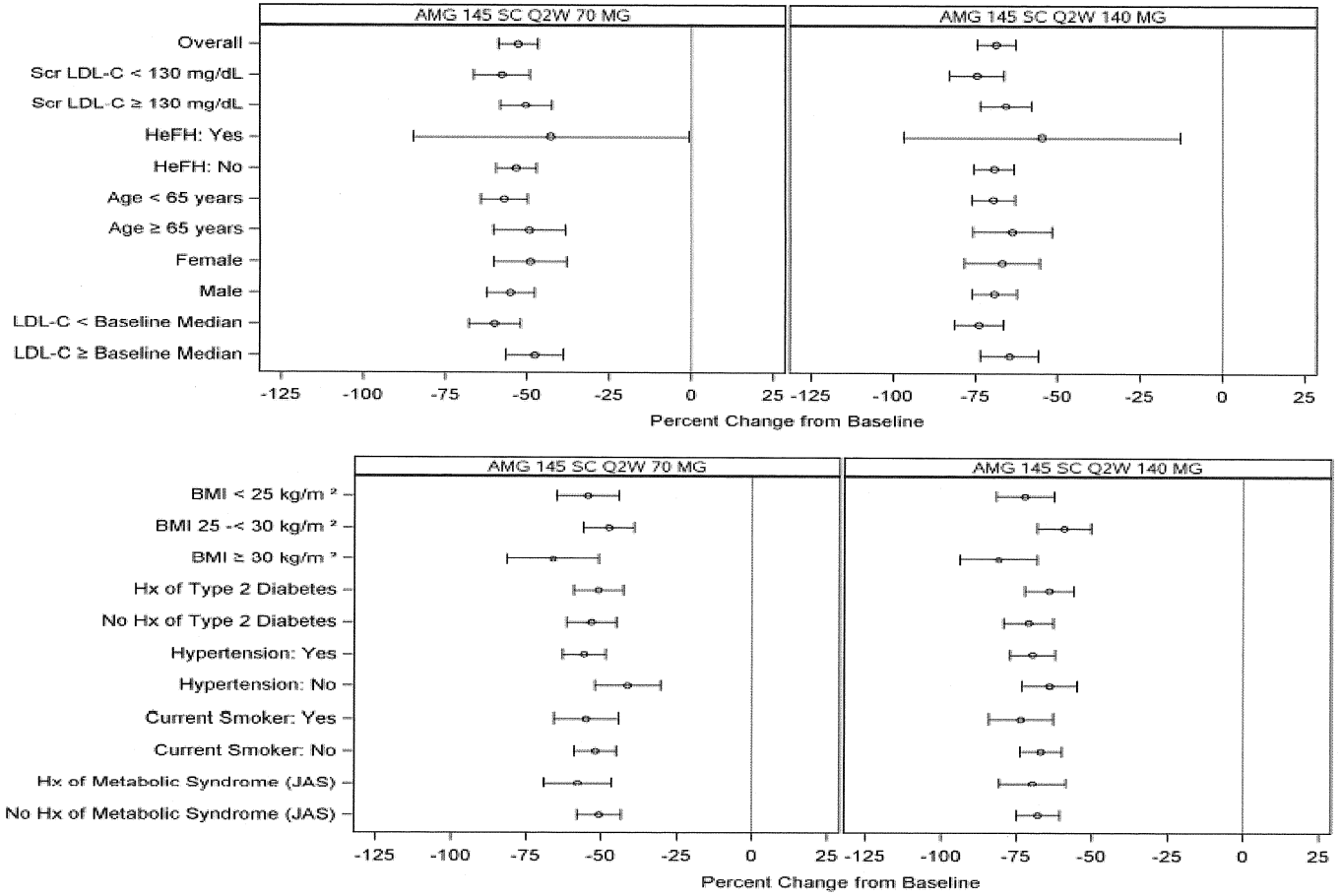
2.7.3.3.1.2.1　主要評価項目のサブグループ解析

20110231 試験では、evolocumab Q2W 群及び Q4W 群は、すべてのサブグループでプラセボ群と比較して有効であり、サブグループ間で顕著な差は認められなかった。12 週時点の LDL-C のベースラインからの変化率におけるサブグループ別の治療効果の差のフォレストプロットを図 2.7.3-2 に示す。

同様に、20120122 試験では、evolocumab Q2W 群及び Q4W 群は、すべてのサブグループでプラセボ群と比較して有効であり、サブグループ間で顕著な差は認められなかった。被験者数が限られていたが、HeFH と診断されたサブグループにおいて同様の結果が得られた（20120122 試験の Table 14-4.21.1 及び Table 14-4.21.2）。12 週時点の LDL-C のベースラインからの変化率におけるサブグループ別の治療効果の差のフォレストプロットを図 2.7.3-3 に示す。

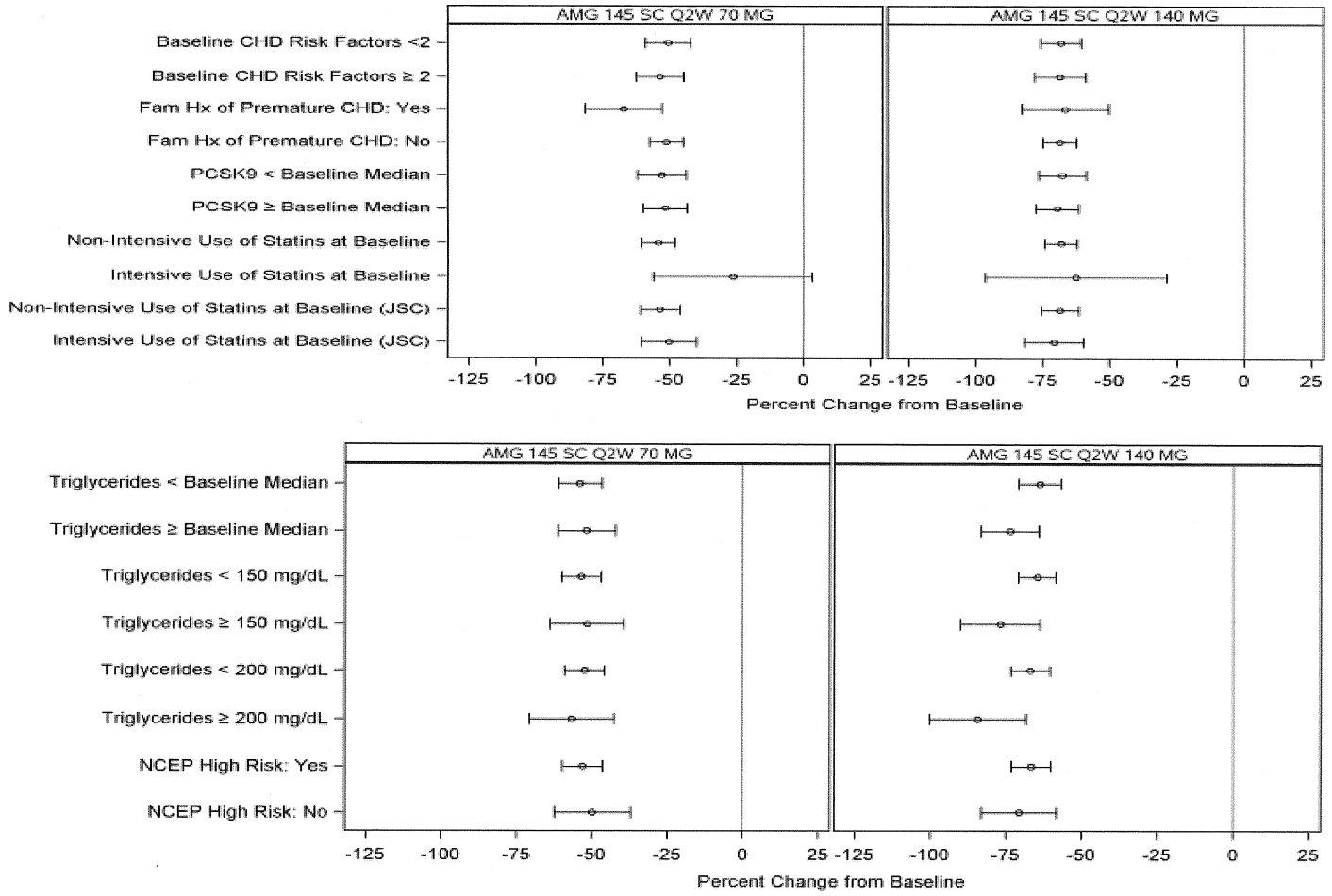
日本人集団において異なるスタチンが evolocumab の薬力学に及ぼす影響を更に解析するため、20110231 試験の薬物動態サブスタディに参加した被験者を対象に、12 週時点の LDL-C のベースラインからの変化率をスタチン間で比較した（2.7.2.3.5.3.4 項）。本試験において、スタチンの種類、併用した evolocumab の用量にかかわらず、LDL-C の低下度は重なり合っていた。FAS を対象に、20110231 試験の被験者に用いた個々のスタチン療法、エゼチミブ及びほかの脂質低下療法のそれぞれに関するサブグループ解析を行った。その結果を 20110231 試験の Table 14-4.700.1 から Table 14-4.700.8 に示す。evolocumab の投与により、これらのサブグループのそれぞれで LDL-C が低下した。

また、20120122 試験の解析により、高用量スタチン（アトルバスタチン 20 mg）又は低用量スタチン（アトルバスタチン 5 mg）のどちらを evolocumab と併用したかにかかわらず、LDL-C の低下は同程度であることが示された。



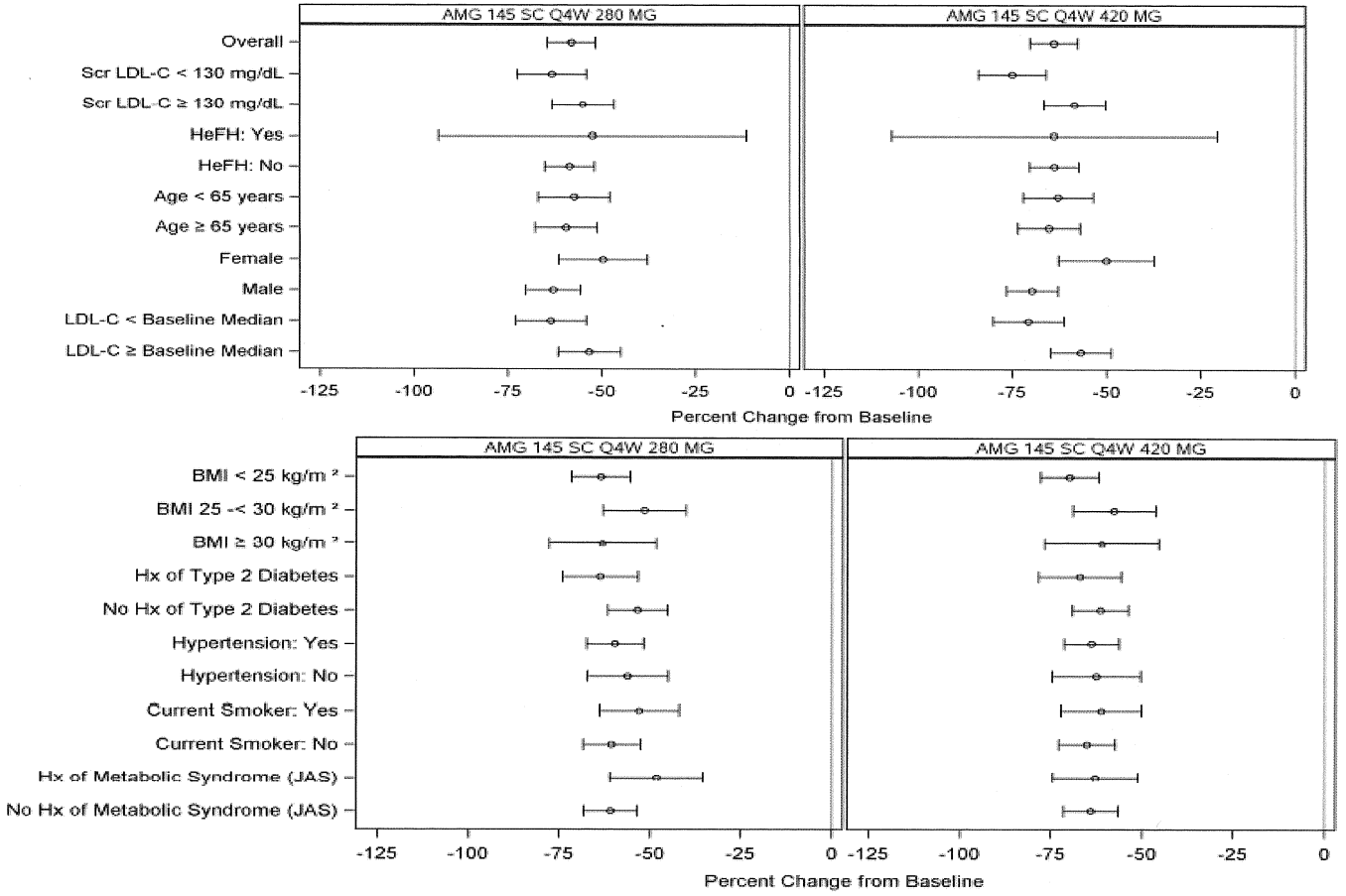
Footnotes and abbreviations are provided on the last page.

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）



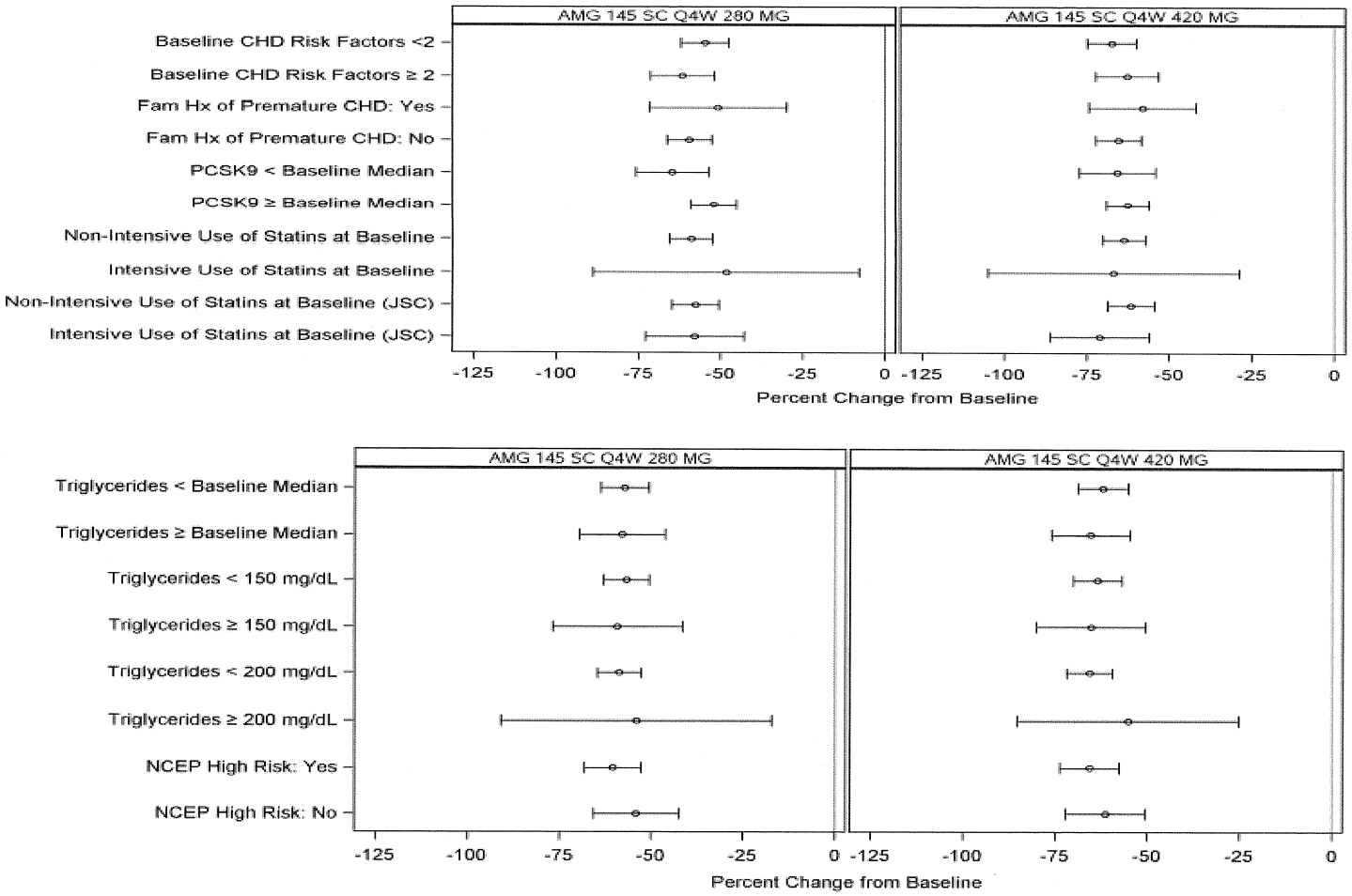
Footnotes and abbreviations are provided on the last page.

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）（続き）



Footnotes and abbreviations are provided on the last page.

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］、Q4W 群：FAS）（続き）



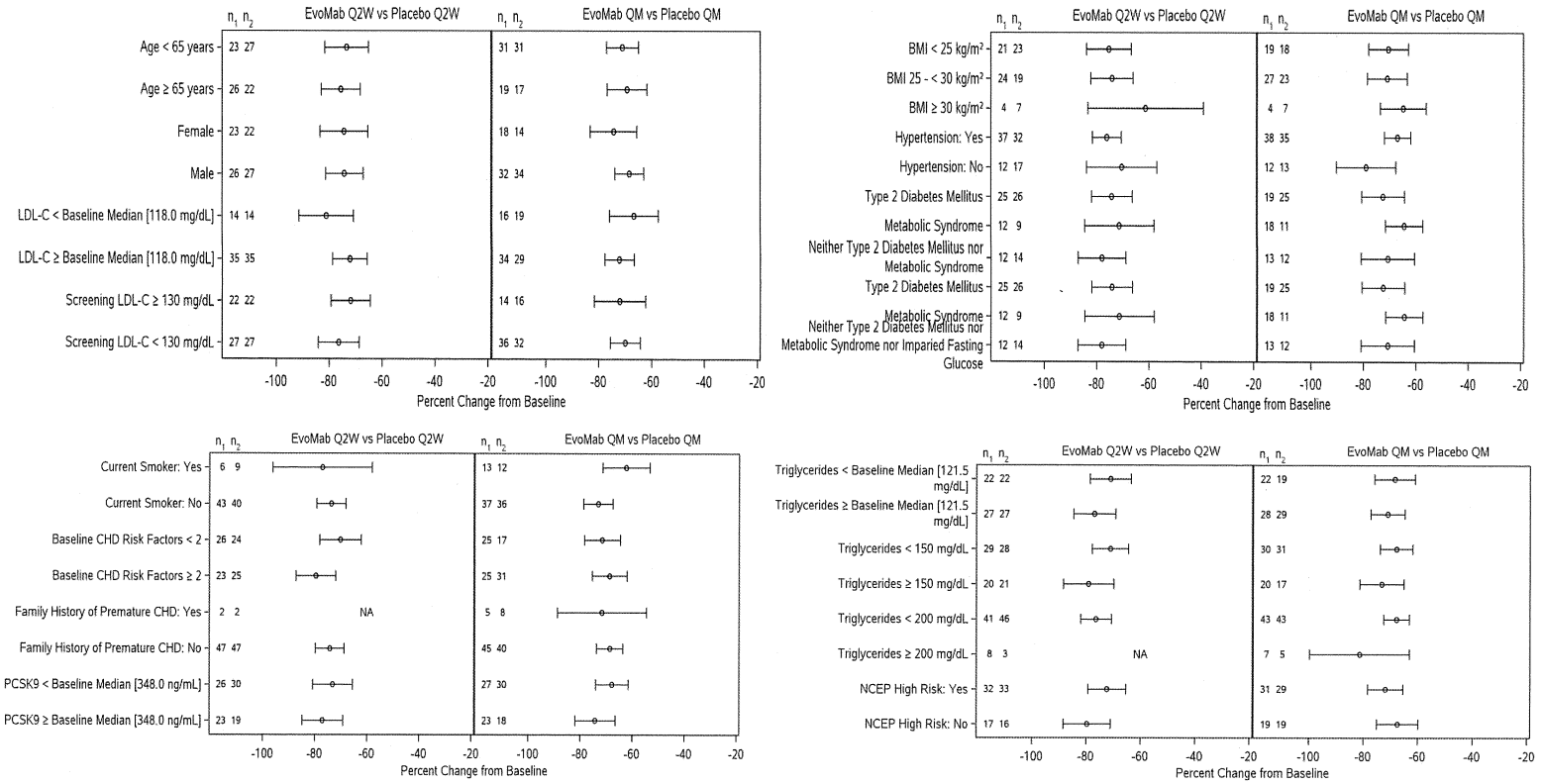
Footnotes and abbreviations are provided on the last page.

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］、Q4W 群：FAS）（続き）

AMG 145 = evolocumab; N = 割り付けされた被験者数 and dosed; Q2W = 2 週に 1 回; Q4W = 4 週に 1 回; NCEP = national cholesterol education program; HX = 既往歴; JAS=日本動脈硬化学会; JSC = 日本特有の基準; HeFH = 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体; スクリーニング時の LDL-C 値と HeFH はデータに基づく.

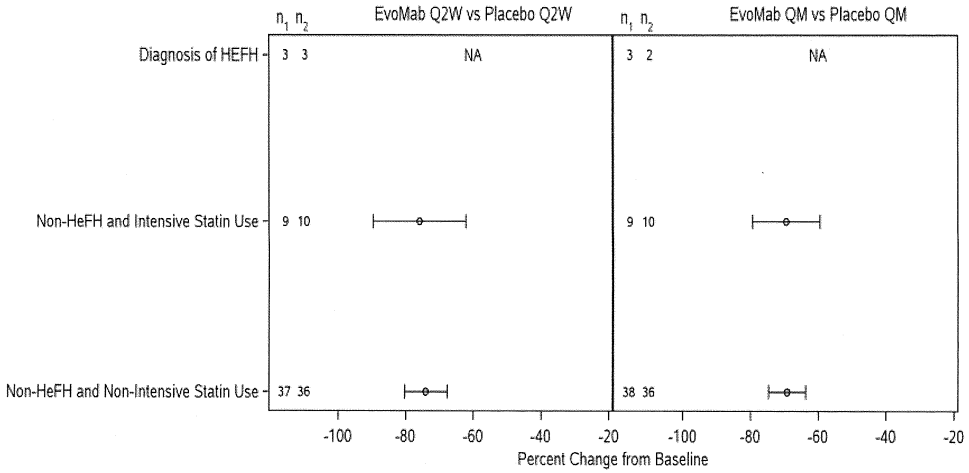
最小二乗平均の群間差と 95%信頼区間は共分散分析モデルを用いて算出した。12 週時における UC LDL-C の欠測値は、LOCF と算出 LDL-C を用いて補完した。

Source: Modified from Figure 14-4.6.1 of Study 20110231, Figure 14-4.6.2 of Study 20110231.



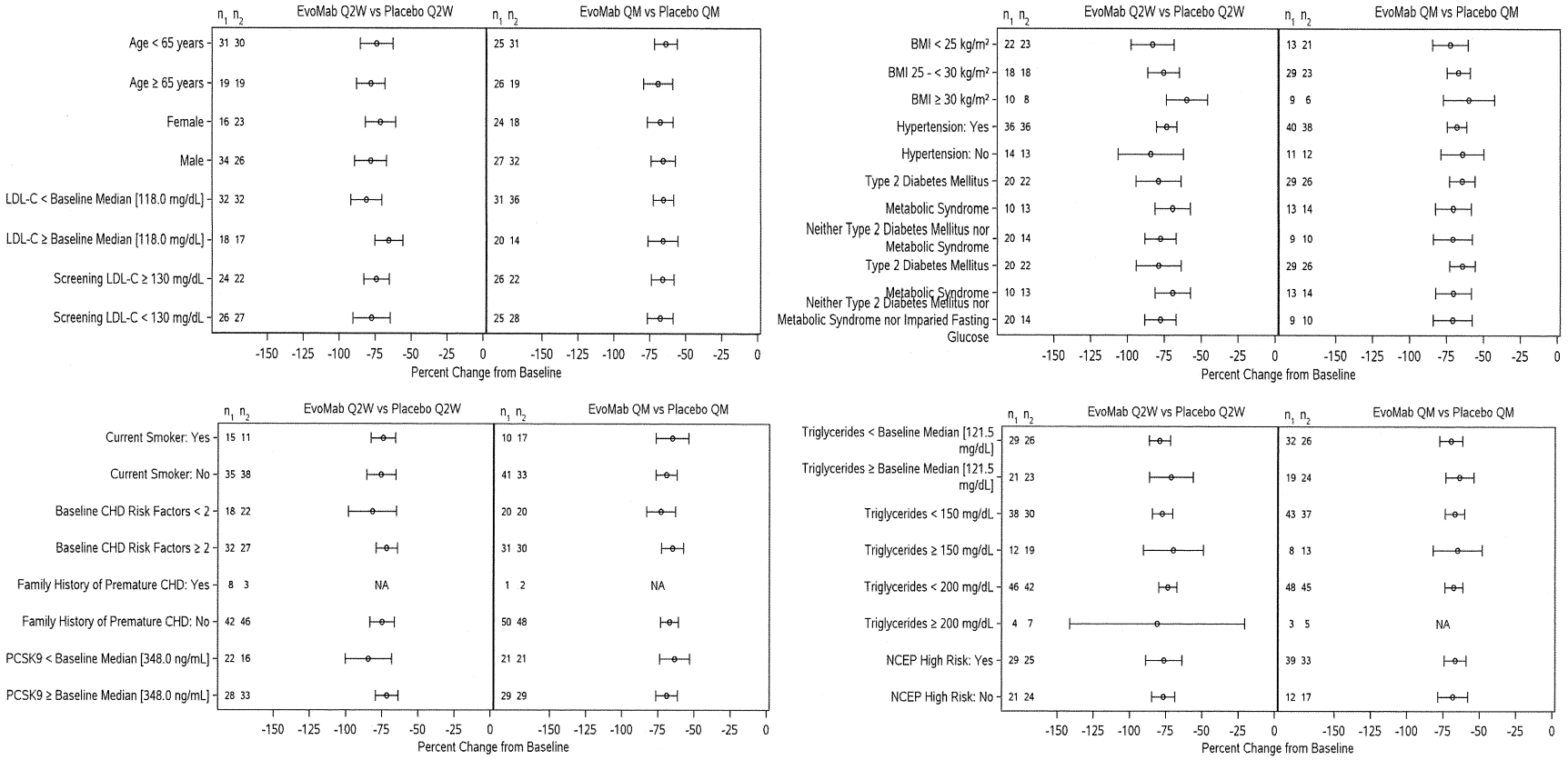
Footnotes and abbreviations are provided on the last page.

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）



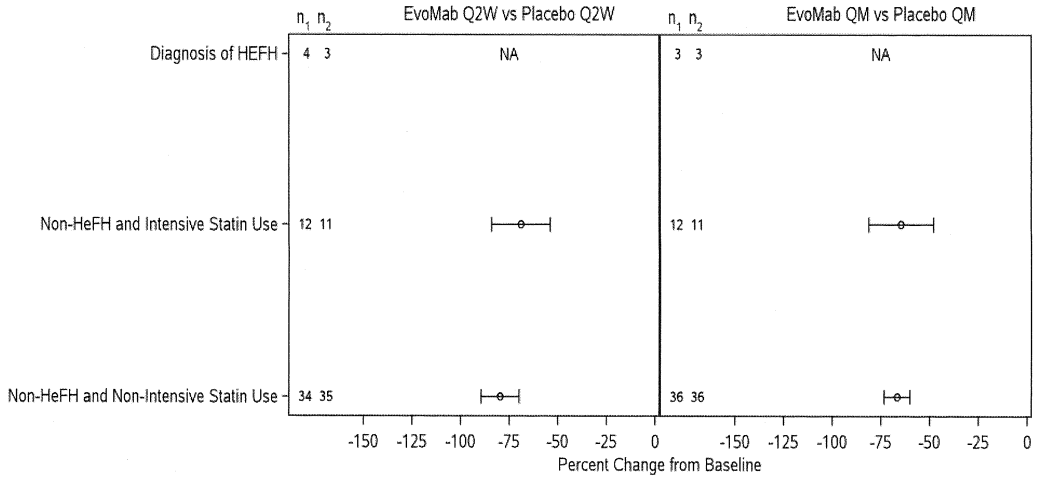
Footnotes and abbreviations are provided on the last page.

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）（続き）



Footnotes and abbreviations are provided on the last page.

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 20 mg コホートの FAS）（続き）



EvoMab = evolocumab (AMG 145); n1 = 反復測定モデルにおけるアトルバスタチン 20 mg 群かつ当該サブグループかつ evolocumab の症例数; n2 = 反復測定モデルにおけるアトルバスタチン 20 mg 群かつ当該サブグループかつプラセボの症例数; Q2W = 2 週に 1 回 (皮下); QM=Q4W =4 週に 1 回 (皮下); メタボリックシンドロームは日本動脈硬化学会ガイドライン 2012 の定義に基づく (Teramoto et al, 2013).

算出 LDL-C 値が 40 mg/dL 未満又は TG が 400 mg/dL 未満の場合、算出 LDL-C は対応する UC LDL-C 値に可能であれば置換した。最小二乗平均の群間差と 95%信頼区間は反復測定モデルを用いて算出した。欠測値に対する補完は行わなかった。

Source: Modified from Figure 14-4.6.1 of Study 20120122, Figure 14-4.6.2 of Study 20120122

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 20 mg コホートの FAS）（続き）

2.7.3.3.1.3　副次評価項目：その他の脂質パラメータ

20110231 試験では、evolocumab 70 mg 群の HDL-C 及び ApoA1 のベースラインからの変化率を除き、evolocumab の全用量で、すべての副次脂質パラメータがプラセボ群に比べて有意に改善した。12 週時点の副次脂質パラメータ［LDL-C の絶対変化量並びに ApoB、non-HDL-C、TC/HDL-C 比、ApoB/ApoA1 比、VLDL-C、TG、TC、Lp（a）、HDL-C 及び ApoA1 の変化率］における各 evolocumab 群とプラセボ群とを比較したときの治療効果の差を表 2.7.3-17 に示す。evolocumab 140 mg Q2W と 420 mg Q4W で臨床的に同等の効果が示された。

20120122 試験では、evolocumab Q2W 及び Q4W のアトルバスタチンとの併用投与により、各アトルバスタチンコホートにおいてすべての副次脂質パラメータ（LDL-C のベースラインからの変化量並びに TC、ApoB、non-HDL-C、TC/HDL-C 比、ApoB/ApoA1 比、VLDL-C、TG、Lp（a）及び HDL-C のベースラインからの変化率）がプラセボ群に比べて有意に改善した。アトルバスタチン用量コホートの Q2W 群、Q4W 群をプラセボ群と比較したときの治療効果の差を表 2.7.3-18 に示す。

20120122 試験では、evolocumab の両投与頻度（Q2W 及び Q4W）で臨床的に同等の効果が示された。

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）

	EvoMab Q2W vs Placebo Q2W		EvoMab Q4W vs Placebo Q4W	
脂質パラメータ	AMG 145 70 mg (N = 49)	AMG 145 140 mg (N = 52)	AMG 145 280 mg (N = 51)	AMG 145 420 mg (N = 53)
12 週でのベースラインからの変化量[a]				
UC LDL-C (mg/dL)	-75.5	-96.3	-80.7	-88.2
95% CI	(-85.4, -65.5)	(-106.0, -86.5)	(-90.0, -71.4)	(-97.4, -79.0)
p-value	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
UC LDL-C (mmol/L)	-1.951	-2.489	-2.087	-2.280
95% CI	(-2.208, -1.695)	(-2.742, -2.237)	(-2.327, -1.848)	(-2.519, -2.042)
p-value	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
12 週で LDL-C が< 70 mg/dL となった割合				
UC LDL-C[b]	31 (66.0)	48 (96.0)	41 (80.4)	42 (82.4)
p-value	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
12 週でのベースラインからの変化率 (%)[a]				
ApoB[b]	-46.75	-60.69	-47.37	-53.44
95% CI	(-51.80, -41.70)	(-65.67, -55.72)	(-52.90, -41.85)	(-58.91, -47.97)
p-value	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Total Chol/HDL-C	-37.22	-46.98	-45.30	-46.66
95% CI	(-42.52, -31.91)	(-52.21, -41.76)	(-51.02, -39.58)	(-52.32, -41.00)
p-value	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
ApoB/ApoA1	-47.53	-61.35	-52.22	-57.75
95% CI	(-53.41, -41.65)	(-67.14, -55.56)	(-58.27, -46.18)	(-63.73, -51.77)
p-value	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Total Cholesterol	-36.19	-45.31	-36.29	-40.15
95% CI	(-40.46, -31.93)	(-49.51, -41.11)	(-40.83, -31.75)	(-44.65, -35.65)
p-value	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
non-HDL-C	-49.46	-62.56	-53.54	-58.08
95% CI	(-54.83, -44.08)	(-67.85, -57.27)	(-59.46, -47.63)	(-63.93, -52.22)
p-value	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Triglycerides	-14.31	-16.56	-17.14	-20.17
95% CI	(-26.77, -1.85)	(-28.83, -4.29)	(-29.88, -4.39)	(-32.79, -7.56)
p-value	0.025	0.009	0.009	0.002
VLDL-C	-24.25	-34.49	-20.82	-29.82
95% CI	(-47.83, -0.68)	(-57.71, -11.26)	(-39.41, -2.22)	(-48.32, -11.32)
p-value	0.044	0.004	0.028	0.002
Lp(a)	-41.54	-50.62	-39.59	-32.33
95% CI	(-51.31, -31.77)	(-60.29, -40.95)	(-49.35, -29.83)	(-41.99, -22.67)
p-value	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Footnotes and abbreviations are defined on the last page of this table

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）（続き）

	EvoMab Q2W vs Placebo Q2W		EvoMab Q4W vs Placebo Q4W	
脂質パラメータ	AMG 145 70 mg (N = 49)	AMG 145 140 mg (N = 52)	AMG 145 280 mg (N = 51)	AMG 145 420 mg (N = 53)
12 週でのベースラインからの変化率(%)				
HDL-C	4.42	9.06	16.28	13.23
95% CI	(-1.88, 10.71)	(2.86, 15.27)	(10.13, 22.42)	(7.14, 19.31)
p-value	0.17	0.004	<0.001	<0.001
ApoA1	3.96	6.26	9.26	9.56
95% CI	(-0.77, 8.68)	(1.60, 10.91)	(4.91, 13.62)	(5.25, 13.87)
p-value	0.100	0.009	<0.001	<0.001

ApoA1 = アポリポ蛋白 A1; ApoB = アポリポ蛋白 B; CI = 信頼区間; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); HDL-C = 高比重リポ蛋白コレステロール; Lp(a) = リポ蛋白（a）; N = 割り付けされ投与された被験者数; 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

群間差は同じ投与頻度におけるプラセボとの差を示した。

[a] 投与群と共変量として層別因子を含めた共分散分析モデルにより算出した最小二乗平均の群間差

[b] ここに示した値は各治療群に割り付けられ治験薬の投与を受けた中で 12 週時点で LDL-C ＜70 mg/dL となった被験者の数と割合（%）である。いずれのプラセボ群の患者も LDL-C＜70 mg/dL とならなかった。. 各投与頻度における投与群とスクリーニング時の LDL-C を層別因子として含むロジスティック回帰分析。ロジスティック回帰における p 値は、non-responder imputation に基づくプラセボとの比較。

Source: Modified from Table 14-4.9.1 of Study 20110231 (LDL-C thresholds), Table 14-4.9.2 of Study 20110231 (LDL-C response < 70 mg/dL), Table 14-4.10.1 of Study 20110231 (absolute change in UC LDL-C [mg/dL]), Table 14-4.10.3 of Study 20110231 (absolute change in UC LDL-C [mmol/L]), Table 14-4.11.1 of Study 20110231 (total cholesterol), Table 14-4.12.1 of Study 20110231 (HDL-C), Table 14-4.13.1 of Study 20110231 (triglycerides), Table 14-4.14.1 of Study 20110231 (VLDL-C), Table 14-4.15.1 of Study 20110231 (ApoB), Table 14-4.16.1 of Study 20110231 (ApoA1), Table 14-4.17.1 of Study 20110231 (non-HDL-C), Table 14-4.18.1 of Study 20110231 (total cholesterol/HDL-C ratio), Table 14-4.19.1 of Study 20110231 (ApoB/ApoA1 ratio), and Table 14-4.20.1 of Study 20110231 (Lp[a]).

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）

脂質パラメータ ランダム効果モデルにおける治療効果の差 [a]	EvoMab Q2W vs Placebo Q2W	EvoMab Q4W vs Placebo Q4W
LDL-C (mg/dL) ベースラインからの変化量		
10 週と 12 週の平均値のベースラインからの変化量 (95% CI)	-78.8 (-98.9, -58.6)	-79.0 (-92.9, -65.0)
12 週でのベースラインからの変化量 (95% CI)	-79.9 (-100.7, -59.0)	-74.5 (-92.3, -56.7)
Non-HDL-C		
10 週と 12 週の平均値のベースラインからの変化量 (95% CI)	-68.45 (-71.75, -65.15)	-66.60 (-69.27, -63.93)
12 週でのベースラインからの変化量 (95% CI)	-68.88 (-72.68, -65.08)	-62.38 (-65.60, -59.16)
ApoB		
10 週と 12 週の平均値のベースラインからの変化量 (95% CI)	-62.45 (-66.72, -58.17)	-61.38 (-65.45, -57.32)
12 週でのベースラインからの変化量 (95% CI)	-63.16 (-68.24, -58.08)	-56.68 (-60.03, -53.34)
Total cholesterol		
10 週と 12 週の平均値のベースラインからの変化量 (95% CI)	-43.28 (-47.75, -38.81)	-43.28 (-45.62, -40.95)
12 週でのベースラインからの変化量 (95% CI)	-43.20 (-47.60, -38.81)	-40.00 (-42.84, -37.15)
Total cholesterol/HDL-C ratio		
10 週と 12 週の平均値のベースラインからの変化量 (95% CI)	-52.60 (-56.45, -48.76)	-51.09 (-54.00, -48.17)
12 週でのベースラインからの変化量 (95% CI)	-53.12 (-57.09, -49.15)	-48.13 (-53.52, -42.73)
ApoB/ApoA1 ratio		
10 週と 12 週の平均値のベースラインからの変化量 (95% CI)	-65.46 (-68.55, -62.36)	-65.98 (-69.03, -62.94)
12 週でのベースラインからの変化量 (95% CI)	-66.43 (-70.63, -62.23)	-61.45 (-65.08, -57.81)

Footnotes and abbreviations are defined on the last page of this table

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）（続き）

脂質パラメータ ランダム効果モデルにおける治療効果の差 [a]	EvoMab Q2W vs Placebo Q2W	EvoMab Q4W vs Placebo Q4W
Lp(a)		
10 週と 12 週の平均値のベースラインからの変化量 (95% CI)	-50.20 (-58.04, -42.35)	-46.51 (-53.36, -39.66)
12 週でのベースラインからの変化量 (95% CI)	-51.74 (-60.73, -42.75)	-43.98 (-52.57, -35.39)
Triglycerides		
10 週と 12 週の平均値のベースラインからの変化量 (95% CI)	-22.70 (-30.39, -15.02)	-21.48 (-29.70, -13.25)
12 週でのベースラインからの変化量 (95% CI)	-19.82 (-29.18, -10.47)	-18.75 (-27.72, -9.79)
VLDL-C		
10 週と 12 週の平均値のベースラインからの変化量 (95% CI)	-22.38 (-31.88, -12.88)	-24.53 (-32.27, -16.78)
12 週でのベースラインからの変化量 (95% CI)	-20.94 (-33.95, -7.93)	-22.45 (-30.75, -14.14)
HDL-C		
10 週と 12 週の平均値のベースラインからの変化量 (95% CI)	13.75 (10.21, 17.30)	11.84 (6.48, 17.19)
12 週でのベースラインからの変化量 (95% CI)	15.15 (10.89, 19.40)	12.71 (7.81, 17.60)

ApoA1 = アポリポ蛋白 A1; ApoB = アポリポ蛋白 B; CI = 信頼区間; EvoMab = evolocumab (AMG 145); HDL-C = 高比重リポ蛋白コレステロール; LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール; Q2W = 2 週に 1 回 (皮下); Q4W = 4 週に 1 回 (皮下)

算出 LDL-C 値が 40 mg/dL 未満又は TG が 400 mg/dL 未満の場合、算出 LDL-C は対応する UC LDL-C 値に可能であれば置換した

[a] 群間差は Dersimonian-Laird の変量効果推定を用いた。変量効果モデルにおけるアトルバスタチン群毎の治療効果の群間差の推定や標準誤差は、各アトルバスタチン群の FAS に含まれるすべての症例に基づく主要な解析モデルに基づく。

Source: Modified from Table 14-4.2.2 of Study 20120122, Table 14-4.2.3 of Study 20120122, Table 14-4.2.4 of Study 20120122, Table 14-4.2.5 of Study 20120122, Table 14-4.2.6 of Study 20120122, Table 14-4.2.7 of Study 20120122, Table 14-4.2.8 of Study 20120122, Table 14-4.2.9 of Study 20120122, Table 14-4.2.11 of Study 20120122, Table 14-4.2.12 of Study 20120122

2.7.3.3.1.4　三次評価項目：ApoA1

20110231 試験では二次評価項目であった ApoA1 のベースラインからの変化率を表 2.7.3-17 に示した。Q2W 群では 4.0%（70 mg）及び 6.3%（140 mg）、Q4W 群では 9.3%（280 mg）及び 9.6%（420 mg）であり、プラセボ群と比較してわずかな ApoA1 の上昇（治療効果の差）が認められた。

20120122 試験の三次評価項目である ApoA1 のベースラインからの変化率を 20120122 試験の Table 14-4.34.1 及び Table 14-4.34.2 に示す。いずれのスタチンコホートにおいても、evolocumab Q2W 群では 4.5～9.1%、Q4W 群では 7.1～8.9%と、プラセボ群と比較してわずかな ApoA1 の上昇（治療効果の差）が認められた。

2.7.3.3.1.5　日本人集団の結論

第 II 相試験 20110231 試験及び第 III 相試験 20120122 試験における有効性の結果から、日本人集団において、evolocumab の投与により LDL-C がプラセボと比較して統計学的に有意に低下することが示された。いずれの試験でも、evolocumab 140 mg Q2W 群及び 420 mg Q4W 群で、プラセボ群と比較して約 70%の LDL-C の低下が認められた。また、いずれの試験でも、evolocumab の両用量で、LDL-C のベースラインからの変化量並びに TC、ApoB、non-HDL-C、TC/HDL-C 比、ApoB/ApoA1 比、VLDL-C、TG、Lp（a）及び HDL-C のベースラインからの変化率といった副次脂質パラメータが統計学的に有意に改善した。更に、いずれの試験でも、evolocumab はすべてのサブグループでプラセボと比較して有効であった。いずれの試験でも、サブグループ間で顕著な差は認められなかった。

日本人集団を対象とした 20110231 試験及び 20120122 試験により、スタチン併用下における evolocumab 投与は、HC（HeFH を含む）の治療に有効であることが認められた。

2.7.3.3.2 PHMD：第 III 相試験併合

20110114 試験、20110115 試験及び 20110117 試験の併合解析結果を用いてプラセボに対する evolocumab の治療効果を検討し、20110114 試験、20110115 試験（アトルバスタチン 10 mg 及び 80 mg コホート）及び 20110116 試験の併合解析結果を用いてエゼチミブに対する evolocumab の治療効果を検討した。

有効性の併合解析の SAP 及び解析結果の表を 5.3.5.3 項に示す。

これらの 4 試験の第 III 相試験に共通する主な特徴について、2.7.3.3.2.1 項に示す。4 試験の 12 週間の第 III 相親試験 B のそれぞれにおける被験者の内訳及びベースライン特性を 2.7.3.3.2.1.1 項、PHMD の併合解析集団における被験者の内訳及びベースライン特性を 2.7.3.3.2.1.2 項に示す。

PHMD における有効性の比較を含めた第 III 相親試験及び継続投与試験のそれぞれについて、試験デザインの概要を表 2.7.3-3 に示す。

2.7.3.3.2.1 試験対象集団

PHMD における有効性の併合解析には、4 試験の 12 週間の第 III 相親試験（20110114 試験、20110115 試験、20110116 試験及び 20110117 試験）のデータが含まれた。これらの試験では、主に以下の特徴が共通していた。

- 国際共同、多施設共同
- 二重盲検
- 無作為化
- プラセボ（SC/PO）対照及び／又はエゼチミブ（PO）対照（ダブルダミー）
- 12 週間の投与期間
- evolocumab 140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W の SC
- 評価項目及び LDL-C 測定方法
- 評価スケジュール
- データモニタリング委員会及び臨床事象評価委員会

2.7.3.3.2.1.1 被験者の内訳

4 試験の第 III 相親試験 B において、欧州（52.2%）、北米（40.4%）及びアジア太平洋（7.5%）の 24 カ国から 3152 例の被験者が無作為化され、各国での無作為化は投与群間で均等に行われた（ISE Table 14-1.2.1）。

無作為化された 3152 例中、3146 例（99.8%）が治験薬の投与を受け、FAS に含まれた。

- evolocumab 1848 例（evolocumab SC 投与 Q2W：921 例、evolocumab SC 投与 Q4W：927 例）
- プラセボ 821 例（プラセボ SC 投与 Q2W：411 例、プラセボ SC 投与 Q2W：410 例）
- エゼチミブ 477 例（エゼチミブ 240 例［プラセボ SC 投与 Q2W］、エゼチミブ 237 例［プラセボ SC 投与 Q4W］）

3005例（95.3%）が治験薬の投与を完了し、3026例（96.0%）が試験を完了し、69例（2.2%）が早期に試験を中止した。これとは別に、57例（1.8%）が親試験Bの最終追跡来院を終了せずに継続投与試験に登録された（表2.7.3-19）。

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

分類	Study 20110114 (単独療法)	Study 20110115 (併用療法)	Study 20110116 (スタチン不耐性)	Study 20110117 (HeFH)	Integrated Cohort (親試験の併合)
無作為割付けされた症例数, n	615	1899	307	331	3152
IP を投与された症例数, n (%)	614 (99.8)	1896 (99.8)	307 (100.0)	329 (99.4)	3146 (99.8)
IP 投与を完了した症例数, n (%)	581 (94.5)	1807 (95.2)	293 (95.4)	324 (97.9)	3005 (95.3)
試験完了症例数, n (%)	598 (97.2)	1826 (96.2)	290 (94.5)	312 (94.3)	3026 (96.0)
試験中止症例数, n (%)	17 (2.8)	73 (3.8)	17 (5.5)	19 (5.7)	126 (4.0)
同意撤回	3 (0.5)	40 (2.1)	3 (1.0)	6 (1.8)	52 (1.6)
死亡	-	1 (0.1)	-	-	1 (0.03)
治験依頼者による決定	8 (1.3)	26 (1.4)	13 (4.2)	13 (3.9)	60 (1.9)
継続試験への組み入れのため	8 (1.3)	23 (1.2)	13 (4.2)	13 (3.9)	57 (1.8)
追跡不能	6 (1.0)	6 (0.3)	1 (0.3)	-	13 (0.4)

HeFH = 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体; IP = 治験薬.

Source: Modified from ISE Table 14-1.1.1, Table 14-1.1.1 of Study 20110114, Table 14-1.1.2 of Study 20110115, Table 14-1.1.1 of Study 20110116, Table 14-1.1.1 of Study 20110117.

2.7.3.3.2.1.2 人口統計学的特性及びベースライン特性

第 III 相試験併合集団におけるベースライン特性の詳細を ISE Table 14-2.1.1 に示す。同集団におけるベースライン特性は投与群間で類似していた。第 III 相試験併合集団における主な人口統計学的特性及びベースライン特性の要約を表 2.7.3-20 に示す。

第 III 相試験併合集団における平均（SD）年齢は 57.8（11.2）歳で、49.4%が女性であった。大部分の被験者が白人（91.5%）であり、次いで黒人又はアフリカ系アメリカ人（3.9%）及びアジア人（3.4%）であった。民族は 5.4%がヒスパニック系又はラテン系であった（ISE Table 14-2.1.1）。

その他の主なベースライン CAD 特性及び危険因子の全体的な割合は、冠動脈疾患が 19.8%、脳血管疾患又は末梢動脈疾患が 9.8%、高血圧が 49.2%、若年性 CAD の家族歴が 23.4%及び現喫煙者が 14.0%であった。全体として、12.1%の被験者が 2 型糖尿病を有し、37.2%で空腹時血糖が 100 mg/dL（5.6 mmol/L）以上であり、31.4%が糖尿病の合併のないメタボリックシンドロームであった（ISE Table 14-2.2.1）。その他の規定の心血管系疾患の既往については、ISE Table 14-2.3.1 に投与群別に示す。

ベースライン時の脂質パラメータ、PCSK9、hsCRP を ISE Table 14-2.6.1（従来の単位）及び ISE Table 14-2.7.1（国際単位系）に投与群別に示す。ベースライン時の reflexive LDL-C の平均（SD）血清中濃度は、128.7（49.1）mg/dL（3.3［1.3］mmol/L）であった。ベースライン時の PCSK9 の平均（SD）血清中濃度は、340.5（119.6）ng/mL（4.7［1.7］nmol/L）であった。

NCEP の CHD リスクカテゴリーでは、高リスクが 33.8%、やや高リスクが 9.8%、中リスクが 28.7%、低リスクが 27.8%であった（ISE Table14-2.2.1）。欧州心臓病学会／欧州動脈硬化学会（ESC/EAS）のリスク分類では、超高リスクが 36.9%、高リスクが 10.4%、中リスクが 40.1%、低リスクが 12.6%であった（ISE Table 14-2.2.401）。

治験実施計画書のデザイン（20110114 試験ではスタチン療法なし、20110116 試験では原則スタチン療法なし）から、ベースライン時のスタチン使用は被験者の 72.4%であった（ISE Table 14-2.4.401）。ACC/AHA のスタチン強度の定義によると、高強度は 32.5%、中強度は 38.3%、低強度は 1.5%、スタチン療法なしは 27.6%であった（ISE Table 14-2.5.401）。スタチン以外にも、被験者は魚油や BAS などの脂質低下薬（個々の試験の基準で許可されたもの）を使用していた（ISE Table 14-2.6.401）。魚油及び BAS の使用は投与群間で類似していた。

スタチンの使用は、プラセボ群（81.1%）及び evolocumab 群（74.2%）に比べてエゼチミブ群（50.3%）で低かった。この差は、二重盲検無作為化対照としてエゼチミブを使用した親試験である 20110114 試験（単独療法）、20110115 試験（併用療法：アトルバスタチンコホート）及び 20110116 試験（スタチン忍容性不良）のデザインによるものであった。

同様に、試験のデザイン（表 2.7.3-4）の差により、いくつかのベースライン特性にわずかな差が生じた（冠動脈疾患、若年性 CAD の家族歴、ベースライン時の PCSK9 値など）。しかし、主なベースライン特性は併合解析集団でおおむね類似していた。

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）

分類 サブカテゴリー	Placebo SC			Ezetimibe PO			EvoMab SC			Total
	Q2W (N = 411) n (%)	Q4W (N = 410) n (%)	Overall (N = 821) n (%)	Placebo Q2W + Ezetimibe QD (N=240) n (%)	Placebo Q4W + Ezetimibe QD (N=237) n (%)	Overall (N = 477) n (%)	140 mg Q2W (N = 921) n (%)	420 mg Q4W (N = 927) n (%)	Overall (N = 1848) n (%)	(N = 3146) n (%)
性別- n (%)										
Male	204 (49.6)	206 (50.2)	410 (49.9)	107 (44.6)	107 (45.1)	214 (44.9)	489 (53.1)	480 (51.8)	969 (52.4)	1593 (50.6)
Female	207 (50.4)	204 (49.8)	411 (50.1)	133 (55.4)	130 (54.9)	263 (55.1)	432 (46.9)	447 (48.2)	879 (47.6)	1553 (49.4)
Age (years)										
Mean (SD)	57.6 (11.0)	56.9 (11.9)	57.2 (11.4)	58.7 (10.8)	58.2 (10.9)	58.5 (10.8)	57.4 (11.2)	58.2 (11.3)	57.8 (11.3)	57.8 (11.2)
Baseline cardiovascular disease characteristics										
Coronary artery disease	78 (19.0)	72 (17.6)	150 (18.3)	35 (14.6)	32 (13.5)	67 (14.0)	197 (21.4)	208 (22.4)	405 (21.9)	622 (19.8)
Cerebrovascular or peripheral arterial disease	33 (8.0)	41 (10.0)	74 (9.0)	25 (10.4)	13 (5.5)	38 (8.0)	93 (10.1)	102 (11.0)	195 (10.6)	307 (9.8)
Type 2 diabetes mellitus	35 (8.5)	49 (12.0)	84 (10.2)	27 (11.3)	44 (18.6)	71 (14.9)	128 (13.9)	97 (10.5)	225 (12.2)	380 (12.1)
Metabolic syndrome[a]	119 (29.0)	129 (31.5)	248 (30.2)	86 (35.8)	68 (28.7)	154 (32.3)	319 (34.6)	268 (28.9)	587 (31.8)	989 (31.4)
Fasting glucose ≥ 100 mg/dL	129 (31.4)	148 (36.1)	277 (33.7)	97 (40.4)	79 (33.3)	176 (36.9)	389 (42.2)	329 (35.5)	718 (38.9)	1171 (37.2)
Triglycerides ≥ 150 mg/dL	117 (28.5)	111 (27.1)	228 (27.8)	84 (35.0)	88 (37.1)	172 (36.1)	312 (33.9)	267 (28.8)	579 (31.3)	979 (31.1)
Low HDL-C	120 (29.2)	117 (28.5)	237 (28.9)	70 (29.2)	78 (32.9)	148 (31.0)	276 (30.0)	232 (25.0)	508 (27.5)	893 (28.4)
Current cigarette use	48 (11.7)	66 (16.1)	114 (13.9)	37 (15.4)	35 (14.8)	72 (15.1)	135 (14.7)	118 (12.7)	253 (13.7)	439 (14.0)
Hypertension	189 (46.0)	188 (45.9)	377 (45.9)	111 (46.3)	123 (51.9)	234 (49.1)	482 (52.3)	455 (49.1)	937 (50.7)	1548 (49.2)
Family history of premature CAD	93 (22.6)	93 (22.7)	186 (22.7)	44 (18.3)	49 (20.7)	93 (19.5)	214 (23.2)	243 (26.2)	457 (24.7)	736 (23.4)

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

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）（続き）

Category Subcategory	Placebo SC			Ezetimibe PO			EvoMab SC			Total
	Q2W (N = 411) n (%)	Q4W (N = 410) n (%)	Overall (N = 821) n (%)	Placebo Q2W + Ezetimibe QD (N=240) n (%)	Placebo Q4W + Ezetimibe QD (N=237) n (%)	Overall (N = 477) n (%)	140 mg Q2W (N = 921) n (%)	420 mg Q4W (N = 927) n (%)	Overall (N = 1848) n (%)	(N = 3146) n (%)
NCEP CHD risk categories										
High risk	121 (29.4)	136 (33.2)	257 (31.3)	76 (31.7)	77 (32.5)	153 (32.1)	333 (36.2)	319 (34.4)	652 (35.3)	1062 (33.8)
Moderately high risk	44 (10.7)	31 (7.6)	75 (9.1)	19 (7.9)	25 (10.5)	44 (9.2)	84 (9.1)	105 (11.3)	189 (10.2)	308 (9.8)
Moderate risk	116 (28.2)	112 (27.3)	228 (27.8)	76 (31.7)	70 (29.5)	146 (30.6)	278 (30.2)	250 (27.0)	528 (28.6)	902 (28.7)
Lower risk	130 (31.6)	131 (32.0)	261 (31.8)	69 (28.8)	65 (27.4)	134 (28.1)	226 (24.5)	253 (27.3)	479 (25.9)	874 (27.8)
Risk classification according to ESC/EAS guidelines										
Very high risk	139 (33.8)	152 (37.1)	291 (35.4)	84 (35.0)	82 (34.6)	166 (34.8)	356 (38.7)	349 (37.6)	705 (38.1)	1162 (36.9)
High risk	49 (11.9)	44 (10.7)	93 (11.3)	7 (2.9)	15 (6.3)	22 (4.6)	109 (11.8)	103 (11.1)	212 (11.5)	327 (10.4)
Moderate risk	176 (42.8)	158 (38.5)	334 (40.7)	113 (47.1)	106 (44.7)	219 (45.9)	335 (36.4)	373 (40.2)	708 (38.3)	1261 (40.1)
Low risk	47 (11.4)	56 (13.7)	103 (12.5)	36 (15.0)	34 (14.3)	70 (14.7)	121 (13.1)	102 (11.0)	223 (12.1)	396 (12.6)
Statin use at baseline = Yes	335 (81.5)	331 (80.7)	666 (81.1)	121 (50.4)	119 (50.2)	240 (50.3)	683 (74.2)	688 (74.2)	1371 (74.2)	2277 (72.4)
Statin use at baseline = No	76 (18.5)	79 (19.3)	155 (18.9)	119 (49.6)	118 (49.8)	237 (49.7)	238 (25.8)	239 (25.8)	477 (25.8)	869 (27.6)
Statin therapy intensity per ACC/AHA definition										
High intensity	149 (36.3)	152 (37.1)	301 (36.7)	56 (23.3)	55 (23.2)	111 (23.3)	305 (33.1)	307 (33.1)	612 (33.1)	1024 (32.5)
Moderate intensity	181 (44.0)	179 (43.7)	360 (43.8)	60 (25.0)	59 (24.9)	119 (24.9)	360 (39.1)	365 (39.4)	725 (39.2)	1204 (38.3)
Low intensity	5 (1.2)	0 (0.0)	5 (0.6)	5 (2.1)	5 (2.1)	10 (2.1)	16 (1.7)	16 (1.7)	32 (1.7)	47 (1.5)
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
None	76 (18.5)	79 (19.3)	155 (18.9)	119 (49.6)	118 (49.8)	237 (49.7)	238 (25.8)	239 (25.8)	477 (25.8)	869 (27.6)
Fish oil use	13 (3.2)	12 (2.9)	25 (3.0)	9 (3.8)	10 (4.2)	19 (4.0)	45 (4.9)	36 (3.9)	81 (4.4)	125 (4.0)
Bile acid sequestrants use	5 (1.2)	4 (1.0)	9 (1.1)	3 (1.3)	2 (0.8)	5 (1.0)	11 (1.2)	16 (1.7)	27 (1.5)	41 (1.3)

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

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）（続き）

Category Subcategory	Placebo SC			Ezetimibe PO			EvoMab SC			Total
	Q2W (N = 411) n (%)	Q4W (N = 410) n (%)	Overall (N = 821) n (%)	Placebo Q2W + Ezetimibe QD (N=240) n (%)	Placebo Q4W + Ezetimibe QD (N=237) n (%)	Overall (N = 477) n (%)	140 mg Q2W (N = 921) n (%)	420 mg Q4W (N = 927) n (%)	Overall (N = 1848) n (%)	(N = 3146) n (%)
Reflexive LDL-C (mg/dL)										
Mean	117.7	122.1	119.9	140.0	137.3	138.7	129.5	130.6	130.0	128.7
SD	40.2	42.7	41.5	54.3	47.8	51.1	50.6	51.6	51.1	49.1
Reflexive LDL-C (mmol/L)										
Mean	3.0	3.2	3.1	3.6	3.6	3.6	3.4	3.4	3.4	3.3
SD	1.0	1.1	1.1	1.4	1.2	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3
PCSK9 (ng/mL)										
Mean	342.9	352.7	347.8	326.8	302.1	314.5	347.0	341.1	344.0	340.5
SD	119.6	121.3	120.4	121.0	102.0	112.5	118.4	122.1	120.3	119.6
PCSK9 (nmol/L)										
Mean	4.8	4.9	4.8	4.5	4.2	4.4	4.8	4.7	4.8	4.7
SD	1.7	1.7	1.7	1.7	1.4	1.6	1.6	1.7	1.7	1.7

ACC/AHA = American College of Cardiology/American Heart Association ; CHD=CAD = 冠動脈疾患; EAS = European Atherosclerosis Society; ESC = European Society of Cardiology; HDL-C = 高比重リポ蛋白コレステロール; LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール; NCEP = National Cholesterol Education Program; PCSK9 = プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型; PO = oral; QD = 1 日に 1 回; Q2W = 2 週に 1 回 (皮下); Q4W= 4 週に 1 回 (皮下); SC = 皮下; SD = 標準偏差.

メタボリックシンドロームの被験者(非糖尿病)の定義:以下の 3 つ以上のベースライン時の要素を持つ: 腹囲の増大(非アジア男性では ≥ 102 cm、非アジア女性では ≥ 88 cm、アジア男性では ≥ 90 cm、アジア女性では ≥ 80 cm);中性脂肪 ≥ 150 mg/dL; 低 low HDL-C (ベースライン HDL-C が男性では < 40 mg/dL、女性では < 50 mg/dL); 収縮期血圧 ≥ 130 mmHg, 拡張期血圧 ≥ 85 mmHg, 又は高血圧; 空腹時血糖値 ≥ 100 mg/dL.

Source: Modified from ISE Table 14-2.1.1, ISE Table 14-2.2.1, ISE Table 14-2.6.1, ISE Table 14-2.7.1, ISE Table 14-2.2.401, ISE Table 14-2.4.401, ISE Table 14-2.5.401, and ISE Table 14-2.6.401.

4試験の第III相親試験（20110114試験、20110115試験、20110116試験及び20110117試験）の各試験及び併合解析集団について、主なベースライン特性の比較を表2.7.3-21に示す。

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

Category Subcategory	Study 20110114 (Monotherapy)	Study 20110115 (Combination Therapy)	Study 20110116 (Statin-Intolerant)	Study 20110117 (HeFH)	Integrated Cohort
N	614	1896	307	329	3146
Female (%)	66%	46%	46%	42%	49%
Age (years)					
Mean (SD)	53 (12)	60 (10)	62 (10)	51 (13)	58 (11)
Baseline cardiovascular disease characteristics (%)					
Coronary artery disease	<1%	23%	29%	31%	20%
Cerebrovascular or peripheral arterial disease	<1%	10%	16%	17%	10%
Type 2 diabetes mellitus	<1%	16%	20%	7%	12%
Metabolic syndrome[a]	31%	31%	37%	29%	31%
Triglycerides ≥ 150 mg/dL (≥ 1.7 mmol/L)	29%	29%	52%	27%	31%
Low HDL-C	24%	28%	33%	34%	28%
Current cigarette use	12%	15%	8%	16%	14%
Hypertension	29%	57%	59%	33%	49%
Family history of premature CAD	10%	20%	32%	59%	23%

Footnotes provided on last page

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（続き）

Category Subcategory	Study 20110114 (Monotherapy)	Study 20110115 (Combination Therapy)	Study 20110116 (Statin-Intolerant)	Study 20110117 (HeFH)	Integrated Cohort
NCEP CHD risk categories (%)					
High risk	1%	39%	56%	43%	34%
Moderately high risk	5%	11%	15%	6%	10%
Moderate risk	37%	28%	17%	27%	29%
Lower risk	57%	22%	12%	24%	28%
Risk classification according to ESC/EAS guidelines (%)					
Very high risk	8%	43%	56%	42%	37%
High risk	2%	5%	9%	58%	10%
Moderate risk	57%	43%	29%	0%	40%
Low risk	33%	9%	6%	0%	13%
Statin use at baseline (%)	-	69.1%	18%	100%	72%

Footnotes provided on last page

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（続き）

Category Subcategory	Study 20110114 (Monotherapy)	Study 20110115 (Combination Therapy)	Study 20110116 (Statin-Intolerant)	Study 20110117 (HeFH)	Integrated Cohort
Reflexive LDL-C (mg/dL)					
Mean	142.9	109.1	193.1	155.5	128.7
SD	22.9	41.1	58.5	44.9	49.1
Reflexive LDL-C (mmol/L)					
Mean	3.7	2.8	5.0	4.0	3.3
SD	0.6	1.1	1.5	1.2	1.3
PCSK9 (ng/mL)					
Mean	272.1	353.9	285.8	443.9	340.5
SD	86.1	111.9	97.5	139.8	119.6
PCSK9 (nmol/L)					
Mean	3.8	4.9	4.0	6.2	4.7
SD	1.2	1.6	1.4	1.9	1.7

CHD=CAD = 冠動脈疾患; EAS = European Atherosclerosis Society; ESC = European Society of Cardiology; HDL-C = 高比重リポ蛋白コレステロール; HeFH = 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体; LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール; NCEP = National Cholesterol Education Program; PCSK9 = プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型; SD = 標準偏差.

[a] メタボリックシンドロームの被験者(非糖尿病)の定義:以下の 3 つ以上のベースライン時の要素を持つ: 腹囲の増大(非アジア男性では ≥ 102 cm、非アジア女性では ≥ 88 cm、アジア男性では ≥ 90 cm、アジア女性では ≥ 80 cm);中性脂肪 ≥ 150 mg/dL; 低 low HDL-C (ベースライン HDL-C が男性では < 40 mg/dL、女性では < 50 mg/dL); 収縮期血圧 ≥ 130 mmHg, 拡張期血圧 ≥ 85 mmHg, 又は高血圧; 空腹時血糖値 ≥ 100 mg/dL.

Source: Modified from:

Demographics: Table 14-2.2.1 of Study 20110114, Table 14-2.2.2 of Study 20110115, Table 14-2.2.1 of Study 20110116, Table 14-2.2.1 of Study 20110117, ISE Table 14-2.1.1; Lipids and PCSK9: Table 14-2.4.1 of Study 20110114, Table 14-2.4.1 of Study 20110115, Table 14-2.4.1 of Study 20110116, Table 14-2.4.1 of Study 20110117, ISE Table 14-2.6.1; Lipids and PCSK9, SI Units: Table 14-2.4.2 of Study 20110114, Table 14-2.4.7 of Study 20110115, Table 14-2.4.2 of Study 20110116, Table 14-2.4.2 of Study 20110117, ISE Table 14-2.7.1; ESC/EAS: ISE Table 14-2.1.403, ISE Table 14-2.1.405, ISE Table 14-2.1.407, ISE Table 14-2.1.409, ISE Table 14-2.2.401;CAD: Table 14-2.5.1 of Study 20110114, Table 14-2.5.2 of Study 20110115, Table 14-2.5.1 of Study 20110116, Table 14-2.5.1 of Study 20110117, ISE Table 14-2.2.1; Medications: Table 14-2.8.1 of Study 20110114, Table 14-2.6.401 of Study 20110115, Table 14-2.7.1 of Study 20110116, Table 14-2.7.1 of Study 20110117, ISE Table 14-2.4.401.

2.7.3.3.2.2　第 III 相試験併合の主要評価項目：LDL-C

主要評価項目を解析した結果、第 III 相試験併合集団では、evolocumab は LDL-C の低下においてプラセボ及びエゼチミブよりも優れていた（それぞれ表 2.7.3-22 及び表 2.7.3-23）。併合解析の 2 つの主要評価項目（12 週時点の LDL-C のベースラインからの変化率、10 週時点と 12 週時点の LDL-C の平均変化率）では、evolocumab 140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W で reflexive LDL-C に統計学的に有意な低下が認められ（多重性を調整した $P < 0.001$）、ランダム効果モデルにおける治療効果の差（SE）は、プラセボに比べて 60.4%（2.1%）～66.7%（2.8%）の低下、エゼチミブに比べて 38.2%（1.3%）から 40.3%（1.2%）の低下であった。

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）

	EvoMab Q2W vs Placebo Q2W		EvoMab Q4W vs Placebo Q4W	
	Placebo (N=411)	EvoMab 140 mg (N=818)	Placebo (N=410)	EvoMab 420 mg (N=825)
Mean of Weeks 10 and 12				
Summary Statistics				
N	398	788	396	802
Mean	4.72	-60.76	2.74	-62.37
SE	1.16	0.58	1.14	0.71
Median	0.49	-62.99	0.00	-65.01
Q1,Q3	(-8.25, 12.34)	(-71.76, -54.19)	(-9.48, 10.50)	(-73.47, -56.76)
Min,Max	(-41.5, 134.3)	(-93.0, 38.7)	(-71.0, 151.6)	(-94.3, 146.0)
LS Mean [a]				
Estimate (SE)	5.15 (0.94)	-60.78 (0.67)	2.73 (1.04)	-62.74 (0.73)
95% CI	(3.30, 7.00)	(-62.09, -59.47)	(0.69, 4.76)	(-64.17, -61.31)
Fixed Effects Treatment difference[a]				
Estimate (SE)	- (-)	-65.93 (1.16)	- (-)	-65.47 (1.27)
95% CI	(-, -)	(-68.20, -63.66)	(-, -)	(-67.96, -62.98)
p-value	-	<0.001	-	<0.001
Random Effects Treatment difference [b]				
Estimate (SE)	- (-)	-65.74 (2.62)	- (-)	-64.98 (2.31)
95% CI	(-, -)	(-70.86, -60.61)	(-, -)	(-69.51, -60.45)
Q statistic	-	34.60	-	23.20
d.f. of Q statistic	-	6	-	6
I-squared statistic	-	0.83	-	0.74
p-value	-	<0.001	-	<0.001
最大 p 値 [c]	-	<0.001	-	<0.001
調整 p 値 [d]	-	**<0.001**	-	**<0.001**

Footnotes on last page

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）（続き）

	EvoMab Q2W vs Placebo Q2W		EvoMab Q4W vs Placebo Q4W	
	Placebo (N=411)	EvoMab 140 mg (N=818)	Placebo (N=410)	EvoMab 420 mg (N=825)
Week 12				
Summary Statistics				
N	374	754	370	753
Mean	5.31	-61.02	3.50	-57.30
SE	1.33	0.64	1.35	0.75
Median	0.00	-63.45	1.11	-60.31
Q1,Q3	(-8.75, 12.96)	(-73.08, -53.06)	(-10.73, 13.33)	(-68.12, -50.00)
Min,Max	(-56.1, 146.2)	(-94.0, 44.1)	(-71.3, 149.5)	(-96.9, 146.0)
LS Mean [a]				
Estimate (SE)	6.08 (1.06)	-60.89 (0.75)	3.84 (1.19)	-56.98 (0.84)
95% CI	(4.00, 8.15)	(-62.35, -59.42)	(1.50, 6.18)	(-58.62, -55.34)
Fixed Effects Treatment difference[a]				
Estimate (SE)	- (-)	-66.96 (1.29)	- (-)	-60.82 (1.46)
95% CI	(-, -)	(-69.50, -64.42)	(-, -)	(-63.68, -57.96)
p-value	-	<0.001	-	<0.001
Random Effects Treatment difference [b]				
Estimate (SE)	- (-)	-66.73 (2.81)	- (-)	-60.39 (2.13)
95% CI	(-, -)	(-72.24, -61.22)	(-, -)	(-64.57, -56.21)
Q statistic	-	31.84	-	14.99
d.f. of Q statistic	-	6	-	6
I-squared statistic	-	0.81	-	0.60
p-value	-	<0.001	-	<0.001

Footnotes on last page

EvoMab = Evolocumab (AMG 145); LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール; N = 20110114, 20110115, 20110117 試験の全解析対象集団の被験者数; Q2W = 2 週に 1 回 (皮下); Q4W = 4 週に 1 回 (皮下).
算出 LDL-C 値が 40 mg/dL 未満又は TG が 400 mg/dL 未満の場合、算出 LDL-C は対応する UC LDL-C 値に可能であれば置換した

[a] 投与群、試験、投与群と試験の交互作用、ベースライン時の LDL-C（連続値）、来院時期、投与群と来院時期を含む反復測定モデルによる最小二乗平均

[b] 群間差は Dersimonian-Laird の変量効果推定を用いた。Q 及び I 二乗統計量は異質性の測度として求めた。

[c] 複数の評価項目の最大 p 値

[d] すべての主要及び副次評価項目における全体の有意水準をコントロールするため、逐次検定、Hochberg 法、Fallback 法を用い、調整 p 値を求めた。

個々の調整 p 値は統計的な有意差を確認するため 0.05 と比較する。.
最大 p 値 及び調整 p 値はランダム効果解析に基づく。

Source: Modified from ISE Table 14-4.1.1.

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）

	EvoMab Q2W vs Ezetimibe QD		EvoMab Q4W vs Ezetimibe QD	
	Placebo Q2W + Ezetimibe QD (N=240)	EvoMab 140 mg + Placebo QD (N=475)	Placebo Q4W + Ezetimibe QD (N=237)	EvoMab 420 mg + Placebo QD (N=475)
Mean of Weeks 10 and 12				
Summary Statistics				
N	230	458	228	463
Mean	-19.57	-59.31	-19.61	-60.57
SE	1.34	0.76	1.28	0.76
Median	-22.20	-61.97	-22.62	-63.17
Q1,Q3	(-30.43, -12.56)	(-69.75, -51.69)	(-31.78, -11.70)	(-69.86, -53.56)
Min,Max	(-57.4, 133.5)	(-93.0, 38.7)	(-64.1, 86.3)	(-90.0, 56.9)
LS Mean [a]				
Estimate (SE)	-19.79 (1.17)	-59.31 (0.83)	-19.53 (1.12)	-60.87 (0.79)
95% CI	(-22.08, -17.49)	(-60.93, -57.69)	(-21.73, -17.34)	(-62.42, -59.31)
Fixed Effects Treatment difference[a]				
Estimate (SE)	- (-)	-39.52 (1.43)	- (-)	-41.33 (1.37)
95% CI	(-, -)	(-42.33, -36.71)	(-, -)	(-44.02, -38.64)
p-value	-	<0.001	-	<0.001
Random Effects Treatment difference [b]				
Estimate (SE)	- (-)	-38.87 (1.26)	- (-)	-40.26 (1.17)
95% CI	(-, -)	(-41.34, -36.41)	(-, -)	(-42.57, -37.96)
Q statistic	-	2.48	-	2.39
d.f. of Q statistic	-	3	-	3
I-squared statistic	-	0.00	-	0.00
p-value	-	<0.001	-	<0.001
最大 p 値 [c]	-	<0.001	-	<0.001
調整 p 値 [d]	-	**<0.001**	-	**<0.001**

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

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）（続き）

	EvoMab Q2W vs Ezetimibe QD		EvoMab Q4W vs Ezetimibe QD	
	Placebo Q2W + Ezetimibe QD (N=240)	EvoMab 140 mg + Placebo QD (N=475)	Placebo Q4W + Ezetimibe QD (N=237)	EvoMab 420 mg + Placebo QD (N=475)
Week 12				
Summary Statistics				
N	218	436	218	433
Mean	-19.12	-59.44	-18.24	-57.33
SE	1.46	0.85	1.39	0.77
Median	-21.79	-62.14	-21.66	-59.52
Q1,Q3	(-31.08, -11.33)	(-71.04, -51.41)	(-31.25, -10.98)	(-66.67, -49.88)
Min,Max	(-55.5, 138.2)	(-93.0, 44.1)	(-58.0, 86.3)	(-96.9, 53.8)
LS Mean [a]				
Estimate (SE)	-18.67 (1.28)	-59.39 (0.91)	-18.24 (1.23)	-56.90 (0.87)
95% CI	(-21.20, -16.15)	(-61.17, -57.61)	(-20.66, -15.83)	(-58.60, -55.19)
Fixed Effects Treatment difference[a]				
Estimate (SE)	- (-)	-40.72 (1.57)	- (-)	-38.65 (1.50)
95% CI	(-, -)	(-43.80, -37.63)	(-, -)	(-41.61, -35.70)
p-value	-	<0.001	-	<0.001
Random Effects Treatment difference [b]				
Estimate (SE)	- (-)	-39.63 (1.41)	- (-)	-38.16 (1.29)
95% CI	(-, -)	(-42.39, -36.86)	(-, -)	(-40.69, -35.63)
Q statistic	-	2.41	-	0.94
d.f. of Q statistic	-	3	-	3
I-squared statistic	-	0.00	-	0.00
p-value	-	<0.001	-	<0.001

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; N = 20110114, 20110115 (アトルバスタチン 10 mg 及び 80 mg 集団のみ),20110116 試験の全解析対象集団の被験者数; Q2W = 2 週に 1 回 (皮下); QD = 1 日に 1 回 (経口錠) ; Q4W = 4 週に 1 回 (皮下).
算出 LDL-C 値が 40 mg/dL 未満又は TG が 400 mg/dL 未満の場合、算出 LDL-C は対応する UC LDL-C 値に可能であれば置換した

[a] 投与群、試験、投与群と試験の交互作用、ベースライン時の LDL-C（連続値）、来院時期、投与群と来院時期を含む反復測定モデルによる最小二乗平均

[b] 群間差は Dersimonian-Laird の変量効果推定を用いた。Q 及び I 二乗統計量は異質性の測度として求めた。

[c] 複数の評価項目の最大 p 値

[d] すべての主要及び副次評価項目における全体の有意水準をコントロールするため、逐次検定、Hochberg 法、fallback 法を組み合わせ、調整 p 値を求めた。個々の調整 p 値は統計的な有意差を確認するため 0.05 と比較する。.
最大 p 値 及び調整 p 値はランダム効果解析に基づく。

Source: Modified from ISE Table 14-4.1.2.

reflexive 法から得られた結果と比較するために、主要評価項目について算出 LDL-C を用いた解析も実施した（表 2.7.3-24）。これらの結果は、算出 LDL-C 濃度が 40 mg/dL（1.03 mmol/L）未満又は TG が高値の場合、算出 LDL-C による解析結果が UC LDL-C よりも低値になることを示すエビデンス（Friedewald et al, 1972）と一致しており、そのため、LDL-C 低下率の治療効果の差の推定値が大きくなった。しかし、臨床現場で一般的に利用されているのは算出 LDL-C 値である事実を考慮して、添付文書では 10 週時点と 12 週時時点の算出 LDL-C の平均値を記載した。

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）

		ベースライン[a]からの変化率の治療効果の差(95% CI)	
主要評価項目	解析方法	EvoMab Q2W	EvoMab Q4W
Evolocumab vs Placebo			
Mean of weeks 10 and 12	Reflexive LDL-C[b]	-65.74 (-70.86, -60.61)	-64.98 (-69.51, -60.45)
	Calculated LDL-C	-68.17 (-74.04, -62.30)	-66.99 (-71.47, -62.51)
Week 12	Reflexive LDL-C[b]	-66.73 (-72.24, -61.22)	-60.39 (-64.57, -56.21)
	Calculated LDL-C	-69.23 (-75.37, -63.09)	-62.28 (-66.39, -58.18)
Evolocumab vs Ezetimibe			
Mean of weeks 10 and 12	Reflexive LDL-C[b]	-38.87 (-41.34, -36.41)	-40.26 (-42.57, -37.96)
	Calculated LDL-C	-40.38 (-42.96, -37.80)	-41.54 (-44.29, -38.79)
Week 12	Reflexive LDL-C[b]	-39.63 (-42.39, -36.86)	-38.16 (-40.69, -35.63)
	Calculated LDL-C	-41.43 (-44.62, -38.24)	-39.17 (-41.75, -36.58)

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

[a] 群間差の推定には Dersimonian-Laird の変量効果推定を用いた。

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

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

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

reflexive LDL-C 濃度について、自宅投与（自己投与）での evolocumab の有効性を示す 8 週時点の値と院内投与での evolocumab の有効性を示す 12 週時点の値を比較する解析を実施した（ISE Table 14-4.5.401）。AI/pen を用いて evolocumab を自宅で投与した場合と院内で投与した場合で、reflexive LDL-C の低下は臨床的に同程度であった。8 週時点のベースラインからの変化率に対し、12 週時点のベースラインからの変化率の平均（SE）差は-0.53（0.41）であった。この解析では、投与環境（院内又は自宅）にかかわらず、一貫した LDL-C の低下が認められた。evolocumab は患者による自己投与可能とする予定である。

2.7.3.3.2.2.2　主要評価項目の感度分析

各評価時に LDL-C 値が欠測している被験者数の要約表を ISE Table 14-4.14.401～ISE Table 14-4.14.409 に試験別に示す。併合解析集団において LDL-C 値が欠測している被験者をプラセボ及びエゼチミブと比較した要約表を、それぞれ ISE Table 14-4.14.410 及び ISE Table 14-4.14.411 に示す。

99.0%以上の被験者には、ベースライン後のLDL-C値が1つ以上あった。2週時点、8週時点、10週時点及び12週時点にLDL-C値が欠測していた被験者の割合は、それぞれ約2%、5%、11%及び9%であった。

主要解析の頑健性を評価するため、各試験内で投与完了例の解析対象集団（CAS）で主要解析を再実施し、ノン・パラメトリック解析を実施した。CASは、治験薬の投与スケジュールを遵守し、主要評価項目について実測値がすべて揃っているFAS被験者から構成された。感度分析の結果は、各親試験における有効性の主解析の結果と一致し、同程度であった（20110114試験の10.1.3項、20110115試験の10.1.3項、20110116試験の10.1.3項、20110117試験の10.1.3項）。

2.7.3.3.2.2.3　第III相親試験と併合解析集団の比較：LDL-C

4試験の第III相親試験（20110114試験～20110117試験）の各試験及び併合解析集団について、主要評価項目の比較を表2.7.3-25に示す。

また、4試験の第III相親試験及び併合解析集団における主要評価項目をプラセボと比較したフォレストプロットを図2.7.3-4（20110114試験、20110115試験及び20110117試験）、エゼチミブと比較したフォレストプロットを図2.7.3-5（20110114試験、20110115試験［アトルバスタチン10 mg及び80 mgコホート］及び20110116試験）に示す。

併合試験及び個別の試験で認められたように、単独療法（20110114試験）、スタチン併用（20110115試験及び20110117試験）、低用量／非通常用量スタチンを併用又は併用しなかったスタチン忍容性不良被験者（20110116試験）、及びHeFH集団（20110117試験）において、evolocumabはプラセボ及びエゼチミブに比べて一貫してLDL-Cを低下させた。また、これらの試験では異なる種類及び用量のスタチンが使用されたが、LDL-Cの低下は一貫していた。第III相試験コホートにおいて、12週時点のLDL-C及び10週時点と12週時点の平均LDL-Cに対する効果に関し、evolocumab 140 mg Q2W及び420 mg Q4Wは臨床的に同等であった。LDL-C及びその他の脂質パラメータに対する治療効果には、2用量間では臨床的に意味のある差が認められなかった。

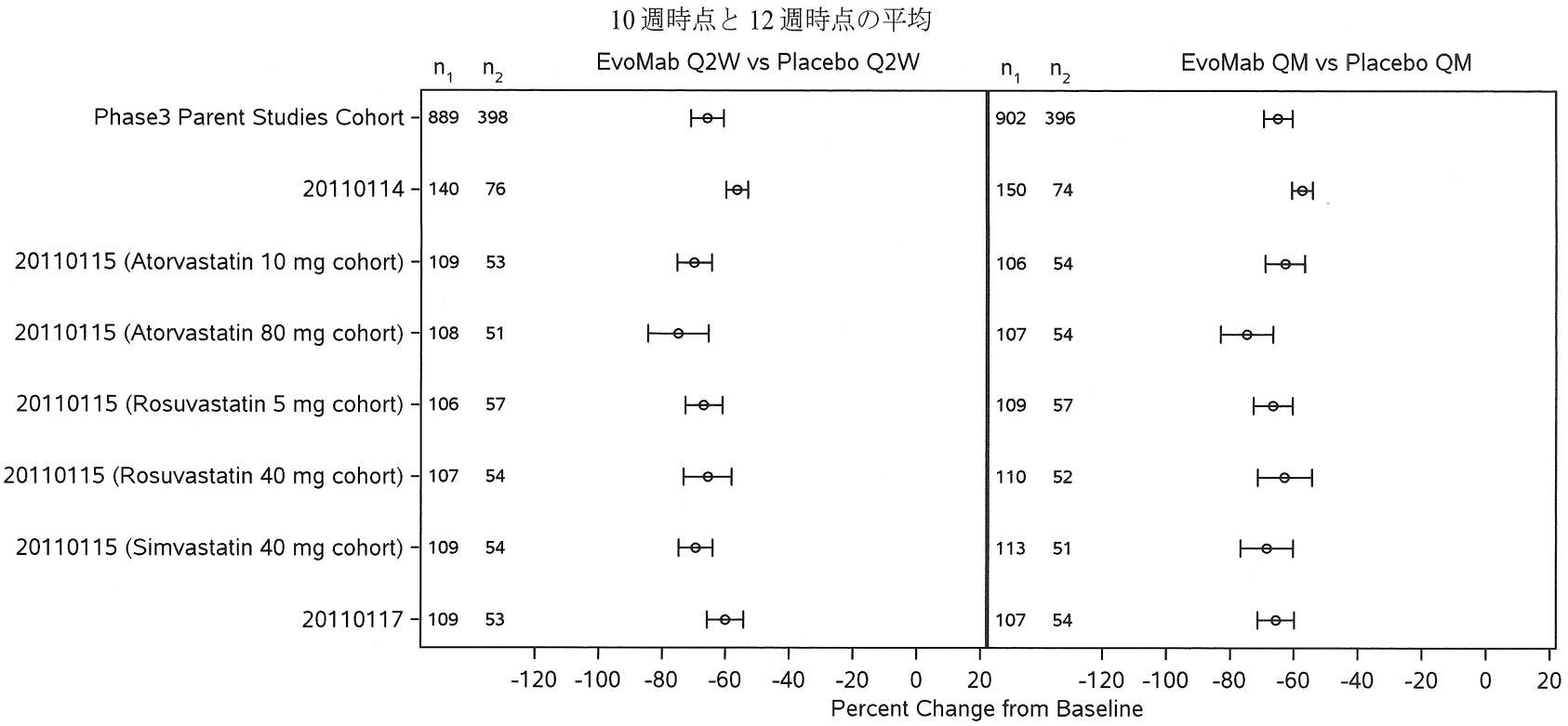
表 2.7.3-25　reflexive LDL-C 濃度又は算出 LDL-C 濃度に基づく主要評価項目の治療効果の差に関する第 III 相親試験及び併合解析集団間の比較

		ベースラインからの変化率の治療効果の差(%)									
		Study 20110115 (併用療法)		Study 20110117 (HeFH)		Study 20110116 (スタチン不耐性)		Study 20110114 (単独療法)		併合集団	
主要評価項目	解析方法	EvoMab Q2W	EvoMab Q4W	EvoMab Q2W	EvoMab Q4W	EvoMab Q2W	EvoMab Q4W	EvoMab Q2W	EvoMab Q4W	EvoMab Q2W	EvoMab Q4W
Evolocumab vs Placebo											
Mean of weeks	Reflexive LDL-C[a]	-69	-67	-60	-66	-	-	-57	-57	-66	-65
10 &12	Calculated LDL-C	-72	-70	-61	-66	-	-	-57	-60	-68	-67
Week 12	Reflexive LDL-C[a]	-71	-62	-59	-61	-	-	-57	-55	-67	-60
	Calculated LDL-C	-74	-65	-61	-60	-	-	-59	-57	-69	-62
Evolocumab vs Ezetimibe											
Mean of weeks	Reflexive LDL-C[a]	-40	-44	-	-	-37	-39	-39	-40	-39	-40
10 &12	Calculated LDL-C	-43	-46	-	-	-38	-39	-40	-41	-40	-42
Week 12	Reflexive LDL-C[a]	-42	-40	-	-	-38	-38	-39	-38	-40	-38
	Calculated LDL-C	-43	-42	-	-	-39	-38	-40	-38	-41	-39

EvoMab = Evolocumab (AMG 145); HeFH = 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体; LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール; Q2W = 2 週に 1 回 (皮下); Q4W= 4 週に 1 回 (皮下)

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

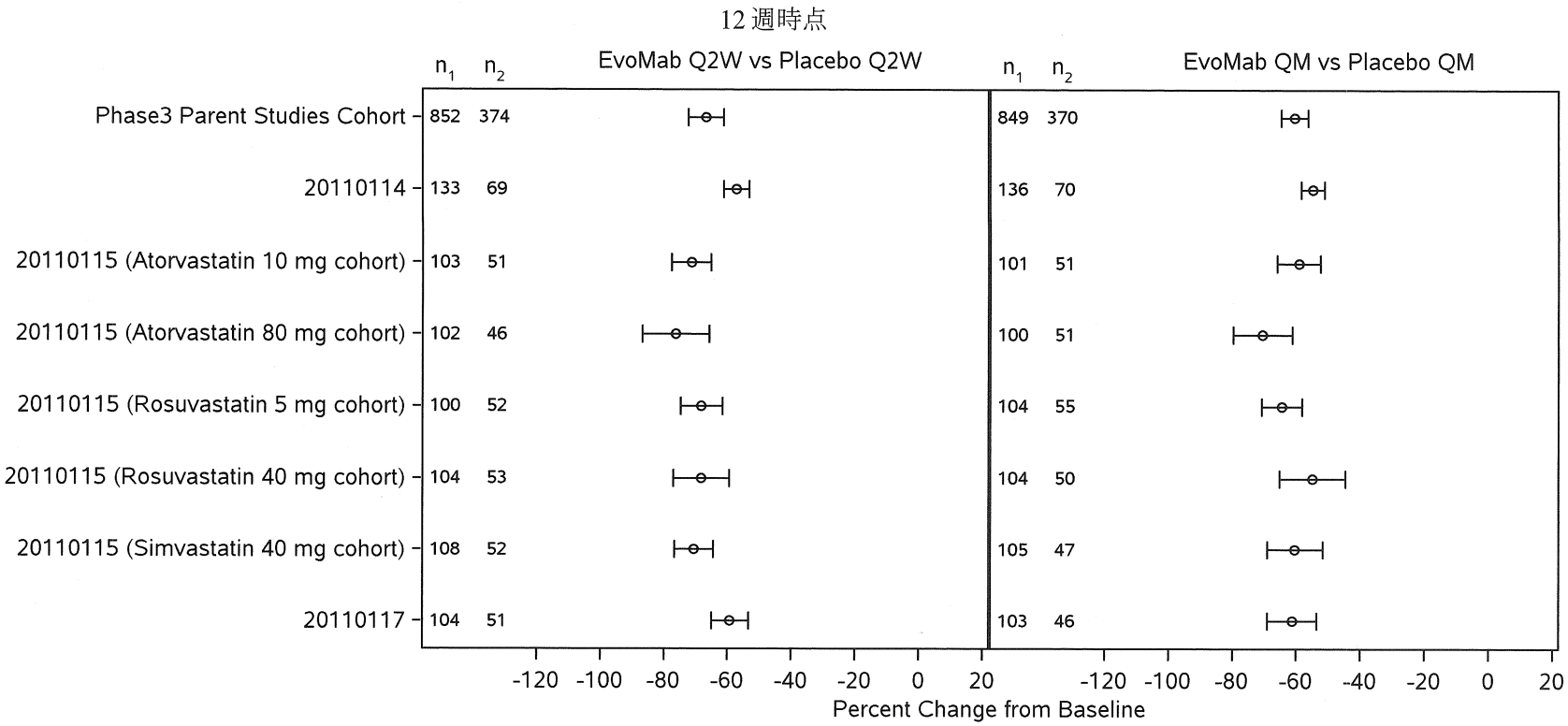
Source: Table 10-4 of Study 20110114; Table 14-4.2.1 of Study 20110115, Table 14-4.2.13 of Study 20110115; Table 10-4 of Study 20110116; Table 10-3 of Study 20110117; 表 2.7.3-24; ISE Table 14-4.1.1, ISE Table 14-4.1.2, ISE Table 14-4.3.401, ISE Table 14-4.3.402..



n1 = 反復測定モデルにおける当該サブグループかつ evolocumab の症例数; n2 = 反復測定モデルにおける当該サブグループかつプラセボの症例数; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); Q2W = 2 週に 1 回 (皮下); QM = Q4W = 4 週に 1 回 (皮下)
最小二乗平均の群間差と 95%信頼区間は反復測定モデルを用いて算出した。欠測値の補完は行わなかった。併合した群間差は変量効果メタ解析モデルにより算出した。

[redacted]

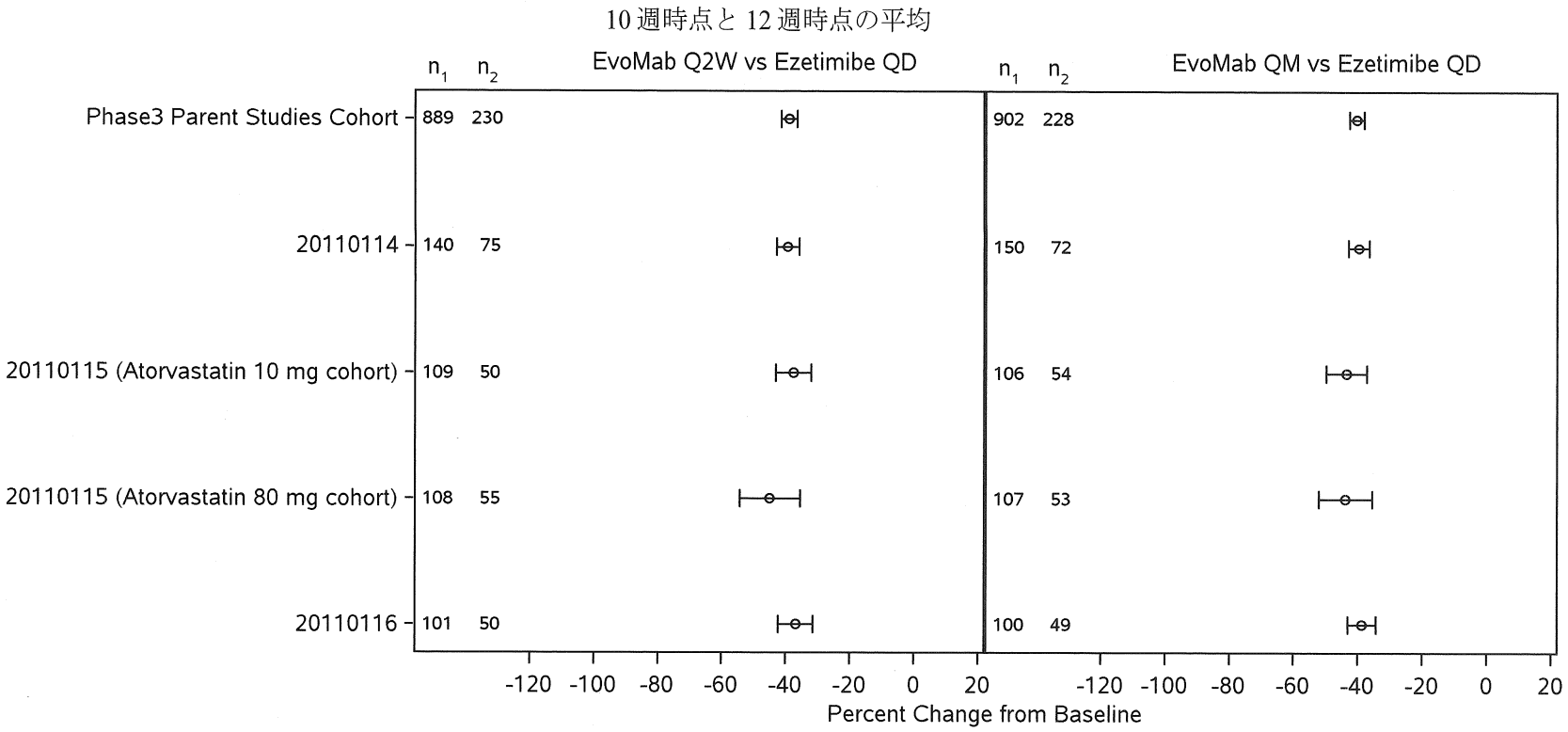
図 2.7.3-4　LDL-C のベースラインからの変化率における治療効果の差のフォレストプロット（プラセボとの比較）
第 III 相試験併合集団（FAS）



n1 = 反復測定モデルにおける当該サブグループかつ evolocumab の症例数; n2 = 反復測定モデルにおける当該サブグループかつプラセボの症例数; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); Q2W = 2 週に 1 回 (皮下); QM = Q4W = 4 週に 1 回 (皮下)
最小二乗平均の群間差と 95%信頼区間は反復測定モデルを用いて算出した。欠測値の補完は行わなかった。併合した群間差は変量効果メタ解析モデルにより算出した。

[redacted]

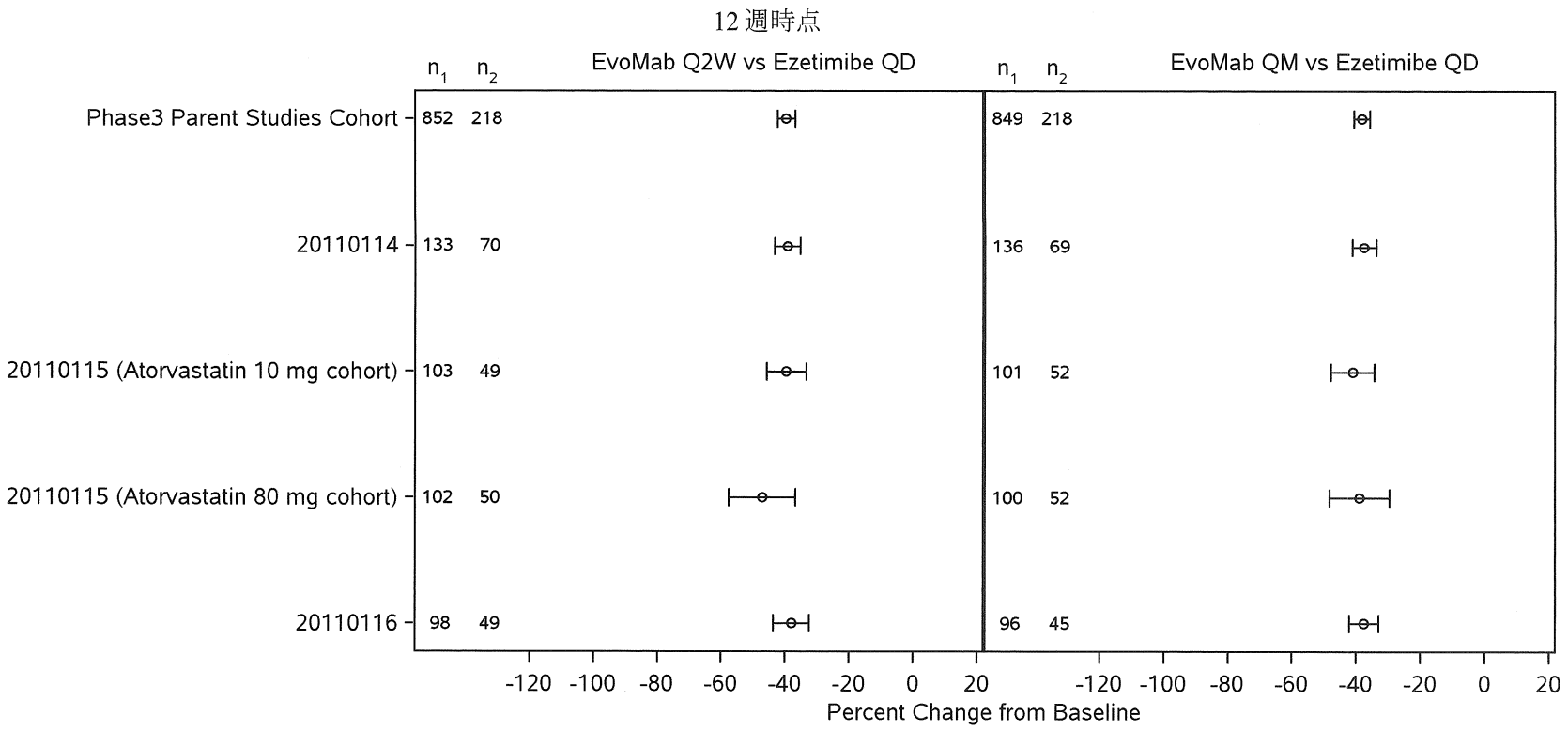
図 2.7.3-4　LDL-C のベースラインからの変化率における治療効果の差のフォレストプロット（プラセボとの比較）
第 III 相試験併合集団（FAS）（続き）



n1 = 反復測定モデルにおける当該サブグループかつ evolocumab の症例数; n2 = 反復測定モデルにおける当該サブグループかつエゼチミブの症例; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); Q2W = 2 週に 1 回 (皮下); QM = Q4W = 4 週に 1 回 (皮下); QD = 1 日に 1 回 (経口錠) ;
最小二乗平均の群間差と 95%信頼区間は反復測定モデルを用いて算出した。欠測値の補完は行わなかった。併合した群間差は変量効果メタ解析モデルにより算出した。

[redacted]

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）



n1 = 反復測定モデルにおける当該サブグループかつ evolocumab の症例数; n2 = 反復測定モデルにおける当該サブグループかつエゼチミブの症例; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); Q2W = 2 週に 1 回 (皮下); QM = Q4W = 4 週に 1 回 (皮下); QD = 1 日に 1 回 (経口錠) ;
最小二乗平均の群間差と 95%信頼区間は反復測定モデルを用いて算出した。欠測値の補完は行わなかった。併合した群間差は変量効果メタ解析モデルにより算出した。

[redacted]

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）（続き）

2.7.3.3.2.2.4　主要評価項目のサブグループ解析

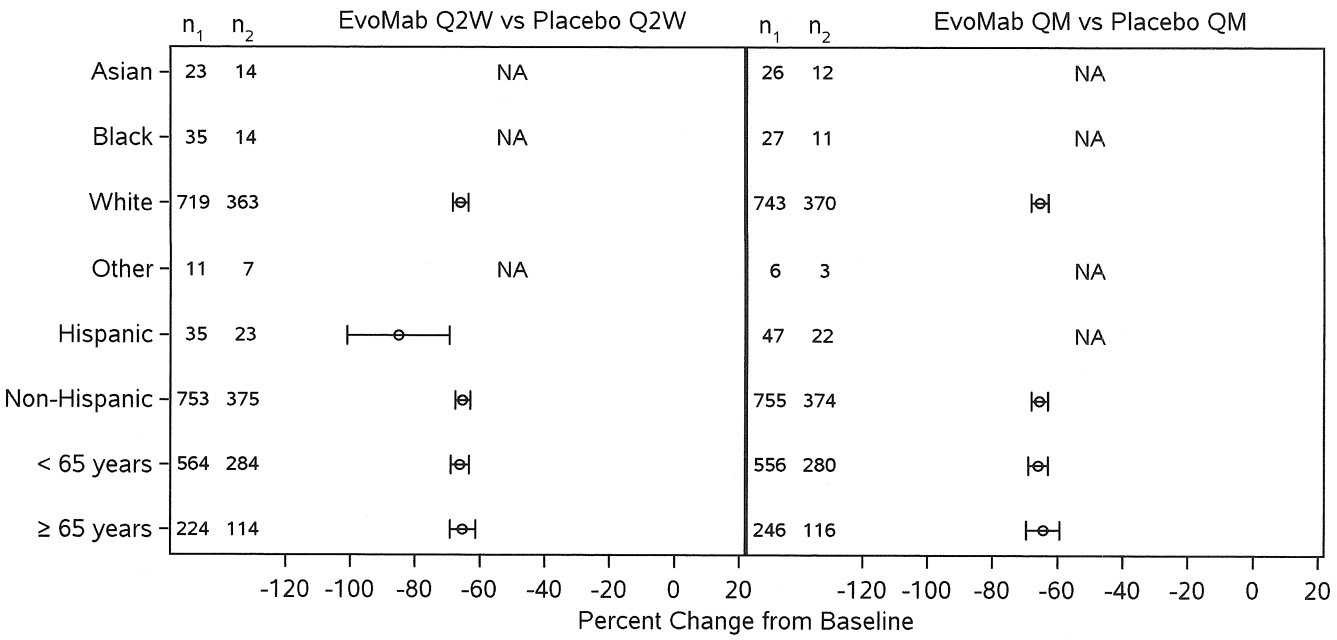
主要評価項目について10週時点と12週時点の平均をプラセボ及びエゼチミブと比較したサブグループ解析の結果を、それぞれ図2.7.3-6及び図2.7.3-7に要約する。併合解析集団のサブグループ解析の詳細な結果はISE Table 14-4.1.3～ISE Table 14-4.1.16に示す。evolocumab 140 mg Q2W及び420 mg Q4Wは、第III相試験併合解析集団のすべてのサブグループ（人種、民族、性別、年齢、地域、耐糖能障害及びベースライン時のスタチン強度）において、プラセボ及びエゼチミブよりも高い有効性を示し、サブグループ間で顕著な差は認められなかった。

12週時点のLDL-Cのベースラインからの変化率についても、各サブグループで同様の結果が認められた（プラセボとの比較：ISE Figure 14-4.6.401、エゼチミブとの比較：ISE Figure 14-4.6.402）。

75歳以上の被験者について、LDL-Cの変化に関する来院別の追加のサブグループ解析を実施した（ISE Table 14-4.1.401）。このグループにおけるLDL-Cの低下は、第III相試験併合集団で認められた低下と同様であった。

evolocumabに追加して魚油やBASなどの脂質低下療法を使用した被験者では、併合解析集団全体と比べて同様のLDL-Cの低下が認められた。12週時点のLDL-Cのベースラインからの平均変化率は、BASを併用した被験者（ISE Table 14-4.16.401）で-43.6%～-55.1%、魚油を使用した被験者（ISE Table 14-4.16.402）で-55.4%～-60.7%であった。併合解析集団全体における12週時点のLDL-Cのベースラインからの平均変化率は-57.3%～-61.0%であった（ISE Table 14-4.1.1）。

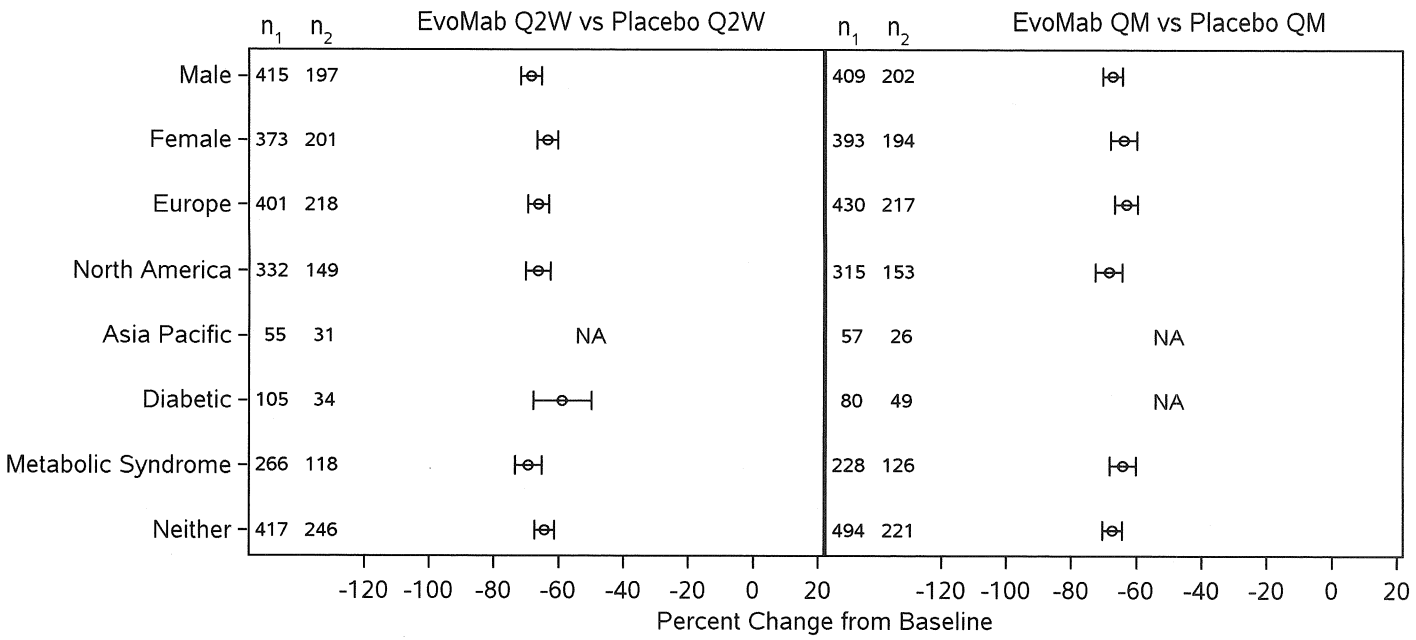
サブグループ全体で認められたプラセボ及び／又はエゼチミブと比較したときのevolocumab Q2W及びQ4WによるLDL-Cの低下は、個々の第III相親試験でも同様に認められた（20110114試験の10.1.4項、20110115試験の10.1.4項、20110116試験の10.1.4項、20110117試験の10.1.4項）。1試験以上の個別の親試験Bで解析したサブグループは、年齢、性別、人種、地域、ベースライン時のLDL-C、BMI、耐糖能障害の有無、高血圧、喫煙習慣、若年性CADの家族歴、ベースライン時のPCSK9値、ベースライン時のTG、HeFHの状態、脂質低下療法及びNCEP高リスクであった。



Includes Studies 20110114, 20110115 and 20110117;n1 = 反復測定モデルにおける当該サブグループかつ evolocumab の症例数; n2 = 反復測定モデルにおける当該サブグループかつプラセボの症例; Q2W = 2 週に 1 回 (皮下); QM = Q4W = 4 週に 1 回 (皮下); EvoMab = Evolocumab (AMG 145)
算出 LDL-C 値が 40 mg/dL 未満又は TG が 400 mg/dL 未満の場合、算出 LDL-C は対応する UC LDL-C 値に可能であれば置換した
最小二乗平均の群間差と 95%信頼区間は反復測定モデルを用いて算出した。欠測値の補完は行わなかった。
NA は群間差が推定不能であったことを意味する。

[redacted]

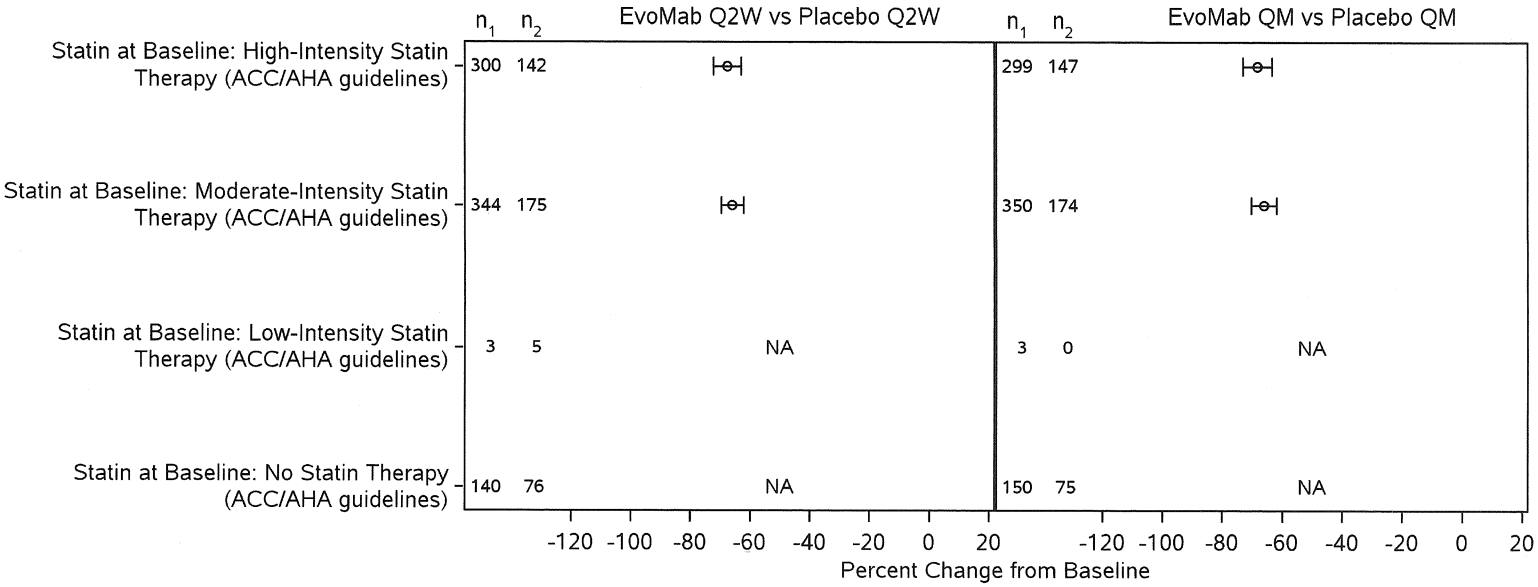
図 2.7.3-6　10 週時点と 12 週時点の平均 LDL-C のベースラインからの変化率に関するサブグループ解析（プラセボとの比較）
第 III 相試験併合集団（FAS）



Includes Studies 20110114, 20110115 and 20110117; n1 = 反復測定モデルにおける当該サブグループかつ evolocumab の症例数; n2 = 反復測定モデルにおける当該サブグループかつプラセボの症例; Q2W = 2 週に 1 回 (皮下); QM = Q4W = 4 週に 1 回 (皮下); EvoMab = Evolocumab (AMG 145)
算出 LDL-C 値が 40 mg/dL 未満又は TG が 400 mg/dL 未満の場合、算出 LDL-C は対応する UC LDL-C 値に可能であれば置換した
最小二乗平均の群間差と 95%信頼区間は反復測定モデルを用いて算出した。欠測値の補完は行わなかった。
NA は群間差が推定不能であったことを意味する。

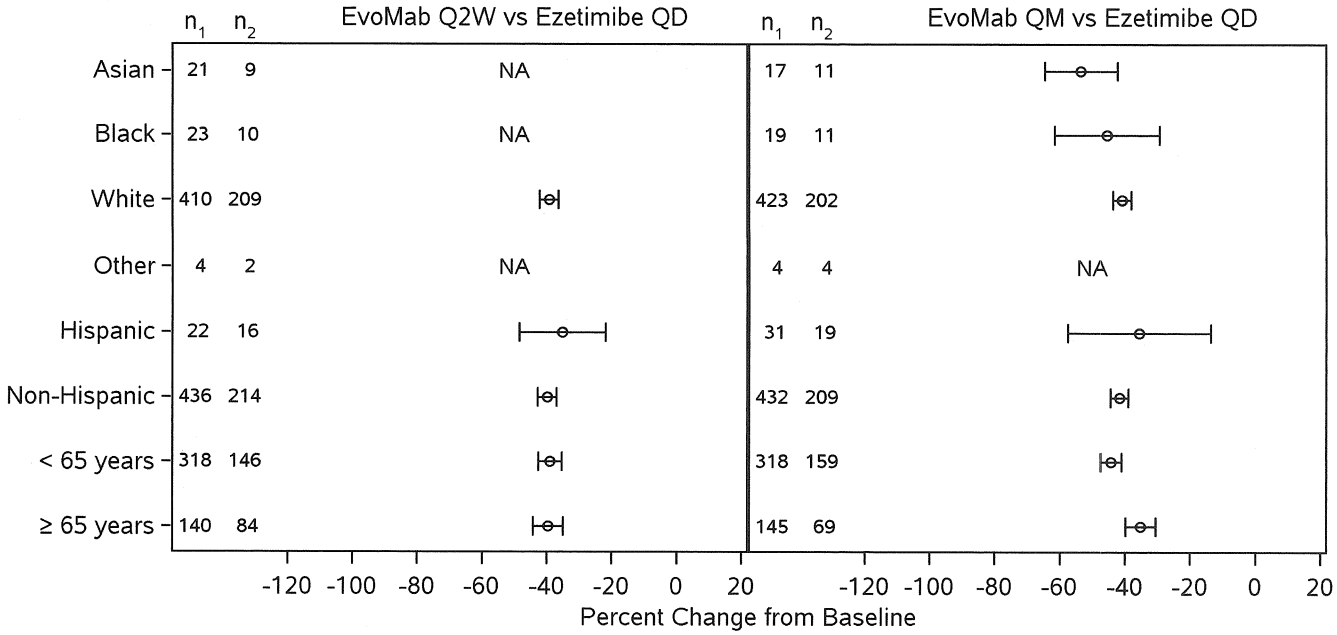
[redacted]

図 2.7.3-6　10 週時と 12 週時の平均 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）（続き）



20110114, 20110115, 20110117 試験を含む; n1 = 反復測定モデルにおける当該サブグループかつ evolocumab の症例数; n2 = 反復測定モデルにおける当該サブグループかつプラセボの症例; Q2W = 2 週に 1 回 (皮下); QM = Q4W = 4 週に 1 回 (皮下); EvoMab = Evolocumab (AMG 145)
算出 LDL-C 値が 40 mg/dL 未満又は TG が 400 mg/dL 未満の場合、算出 LDL-C は対応する UC LDL-C 値に可能であれば置換した
最小二乗平均の群間差と 95%信頼区間は反復測定モデルを用いて算出した。欠測値の補完は行わなかった。
NA は群間差が推定不能であったことを意味する。
[a] 20110114 試験の結果, [redacted]

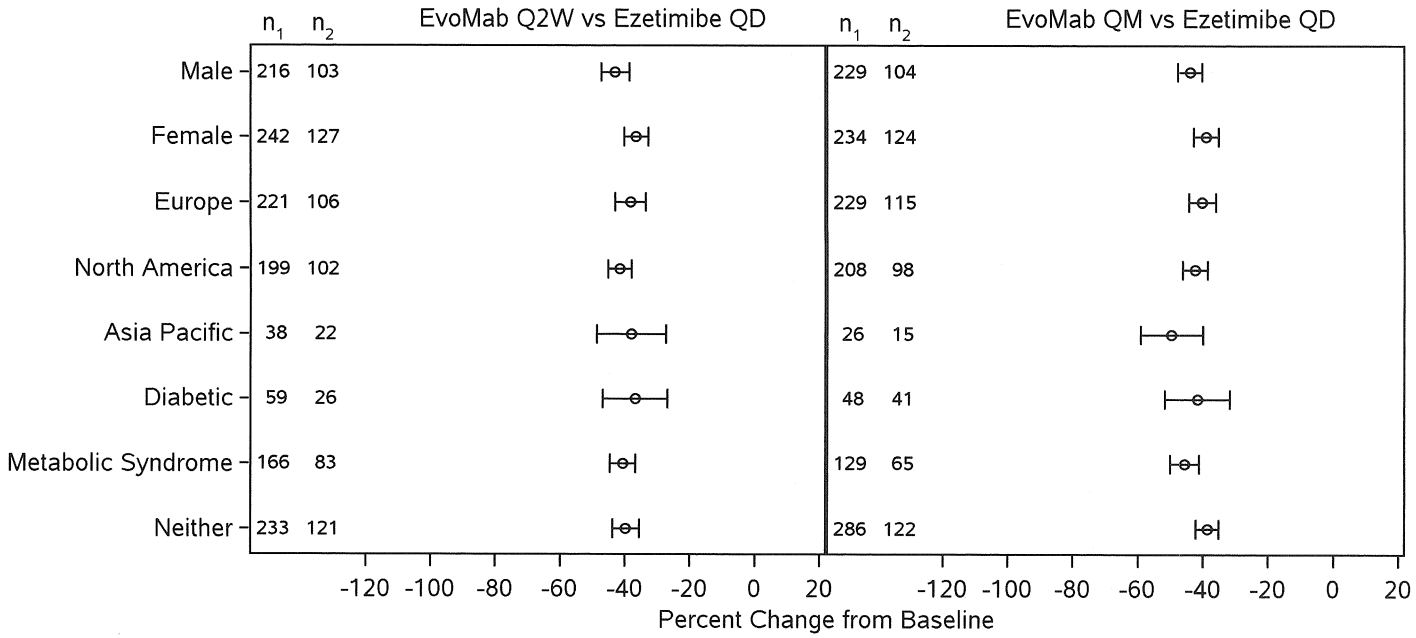
図 2.7.3-6　10 週時と 12 週時の平均 LDL-C のベースラインからの変化率に関するサブグループ解析（プラセボとの比較）
第 III 相試験併合集団（FAS）（続き）



20110114, 20110115 (アトルバスタチン 10 mg 及び 80 mg 集団のみ), 20110116 試験を含む; n1 = 反復測定モデルにおける当該サブグループかつ evolocumab の症例数; n2 = 反復測定モデルにおける当該サブグループかつエゼチミブの症例; Q2W = 2 週に 1 回 (皮下); QM = Q4W = 4 週に 1 回 (皮下); EvoMab = Evolocumab (AMG 145)
算出 LDL-C 値が 40 mg/dL 未満又は TG が 400 mg/dL 未満の場合、算出 LDL-C は対応する UC LDL-C 値に可能であれば置換した
最小二乗平均の群間差と 95%信頼区間は反復測定モデルを用いて算出した。欠測値の補完は行わなかった。
NA は群間差が推定不能であったことを意味する。ベースライン時のスタチン強度のサブグループ解析では、試験と投与群の交互作用の項を除いた。

[redacted]

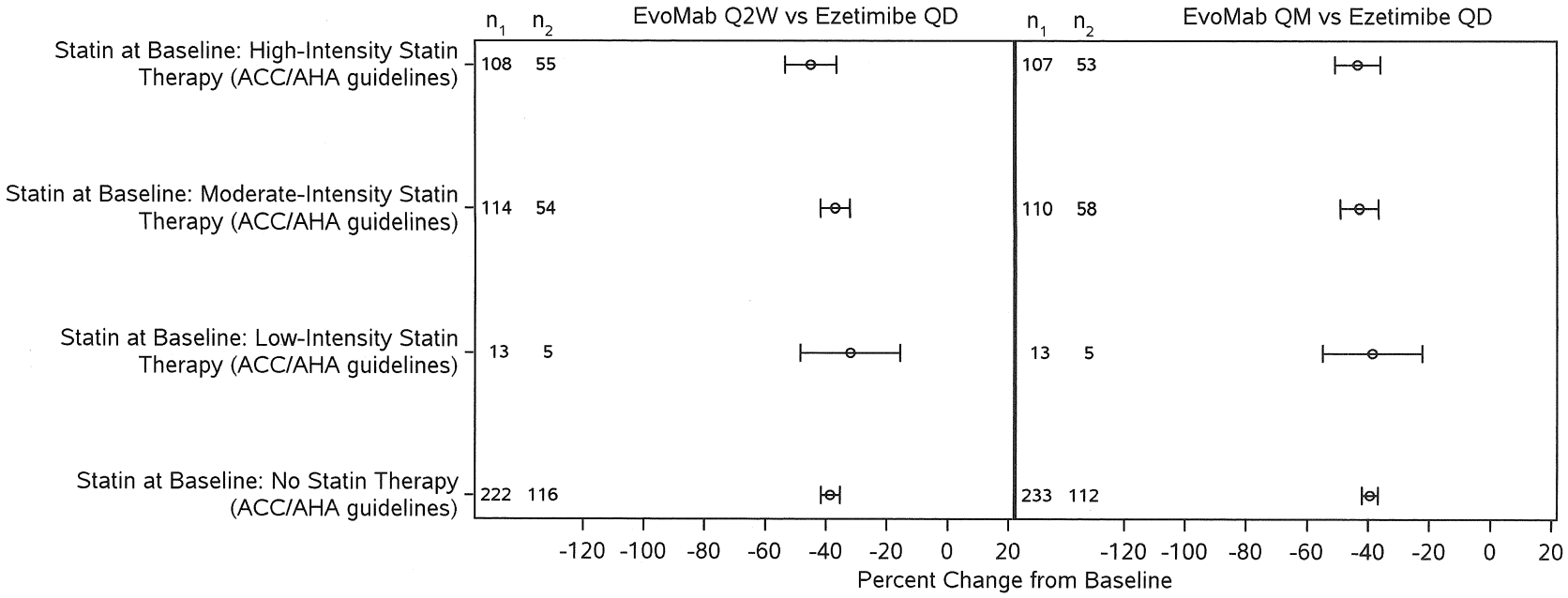
図 2.7.3-7　10 週時点と 12 週時点の平均 LDL-C のベースラインからの変化率に関するサブグループ解析（エゼチミブとの比較）
第 III 相試験併合集団（FAS）



20110114, 20110115 (アトルバスタチン 10 mg 及び 80 mg 集団のみ), 20110116 試験を含む; n1 = 反復測定モデルにおける当該サブグループかつ evolocumab の症例数; n2 = 反復測定モデルにおける当該サブグループかつエゼチミブの症例; Q2W = 2 週に 1 回 (皮下); QM = Q4W = 4 週に 1 回 (皮下); EvoMab = Evolocumab (AMG 145)
算出 LDL-C 値が 40 mg/dL 未満又は TG が 400 mg/dL 未満の場合、算出 LDL-C は対応する UC LDL-C 値に可能であれば置換した
最小二乗平均の群間差と 95%信頼区間は反復測定モデルを用いて算出した。欠測値の補完は行わなかった。
NA は群間差が推定不能であったことを意味する。 ベースライン時のスタチン強度のサブグループ解析では、試験と投与群の交互作用の項を除いた。

[redacted]

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）（続き）



20110114, 20110115 (アトルバスタチン 10 mg 及び 80 mg 集団のみ), 20110116 試験を含む; n1 = 反復測定モデルにおける当該サブグループかつ evolocumab の症例数; n2 = 反復測定モデルにおける当該サブグループかつエゼチミブの症例; Q2W = 2 週に 1 回 (皮下); QM = Q4W = 4 週に 1 回 (皮下); EvoMab = Evolocumab (AMG 145)
算出 LDL-C 値が 40 mg/dL 未満又は TG が 400 mg/dL 未満の場合、算出 LDL-C は対応する UC LDL-C 値に可能であれば置換した
最小二乗平均の群間差と 95%信頼区間は反復測定モデルを用いて算出した。欠測値の補完は行わなかった。
NA は群間差が推定不能であったことを意味する。ベースライン時のスタチン強度のサブグループ解析では、試験と投与群の交互作用の項を除いた。

[redacted]

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）（続き）