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

第 III 相試験併合集団における副次評価項目のすべての治療効果の差の要約を表 2.7.3-26 に示す。

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

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

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

図 2.7.3-8 には、各副次評価項目である脂質パラメータの 10 週時点と 12 週時点の平均値について、evolocumab とプラセボを比較した治療効果の差及び evolocumab とエゼチミブを比較した治療効果の差を示す。12 週時点でも同様の結果が認められた（ISE Figure 14-4.1.1～ISE Figure 14-4.1.52）。

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）

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

Footnotes are provided at the end of the table

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）（続き）

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

Footnotes are provided at the end of the table.

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）（続き）

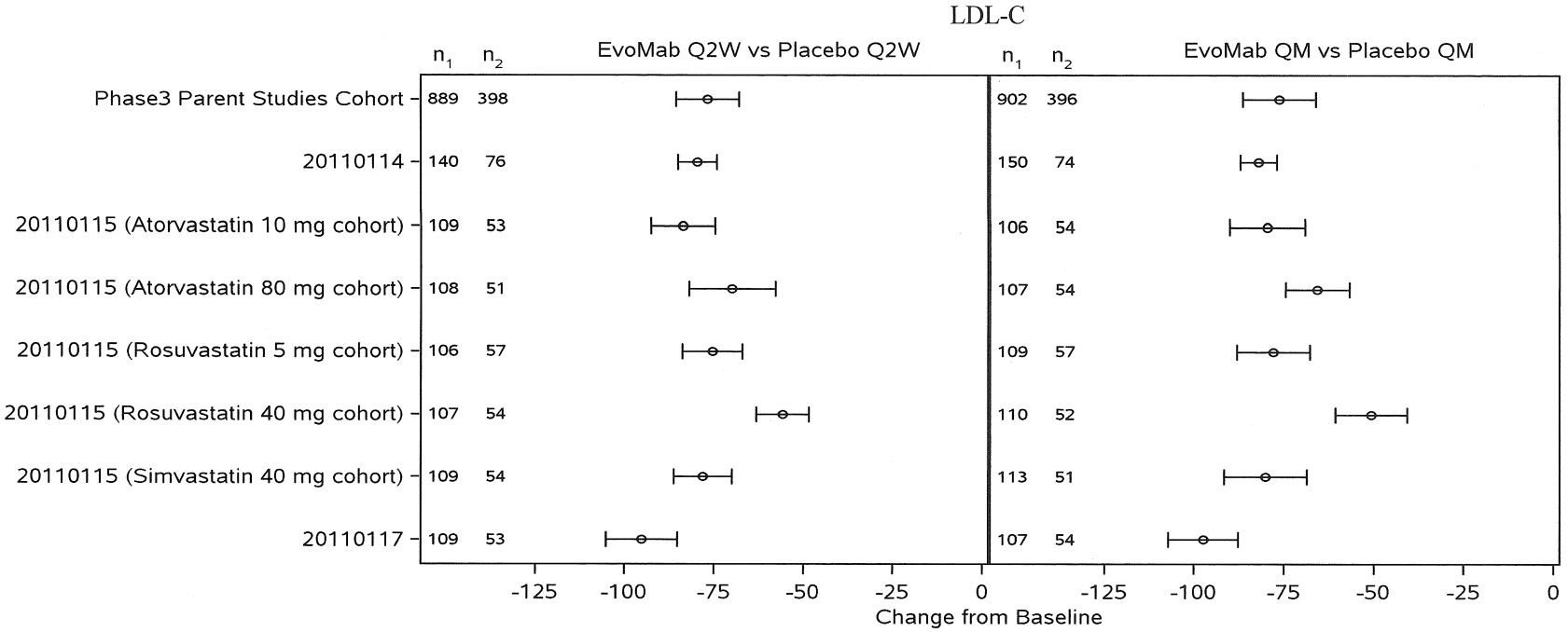
	EvoMab 140 mg Q2W vs Placebo Q2W	EvoMab 420 mg Q4W vs Placebo Q4W	EvoMab 140 mg Q2W vs Ezetimibe QD	EvoMab 420 mg Q4W vs Ezetimibe QD
Triglycerides				
10 週と 12 週の平均値の変化率（%）[a] (95% CI)	-15.65 (-22.37, -8.94)	-21.14 (-24.94, -17.34)	-4.29 (-8.62, 0.03)	-7.96 (-13.20, -2.73)
12 週での変化率(%)[a] (95% CI)	-15.03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

ApoA1 = アポリポ蛋白 A1; ApoB = アポリポ蛋白 B; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); HDL-C = 高比重リポ蛋白コレステロール; LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール; Lp(a) = リポ蛋白（a）; non-HDL-C = 非高比重リポ蛋白コレステロール; Q2W = 2 週に 1 回 (皮下); QD = 1 日に 1 回 (経口錠）; Q4W = 4 週に 1 回 (皮下); VLDL-C = 超低比重リポ蛋白コレステロール.

Note: 結果は変量効果モデルのメタ解析に基づいている. 算出 LDL-C 値が 40 mg/dL 未満又は TG が 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 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。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。.

[a]ベースラインからの変化.

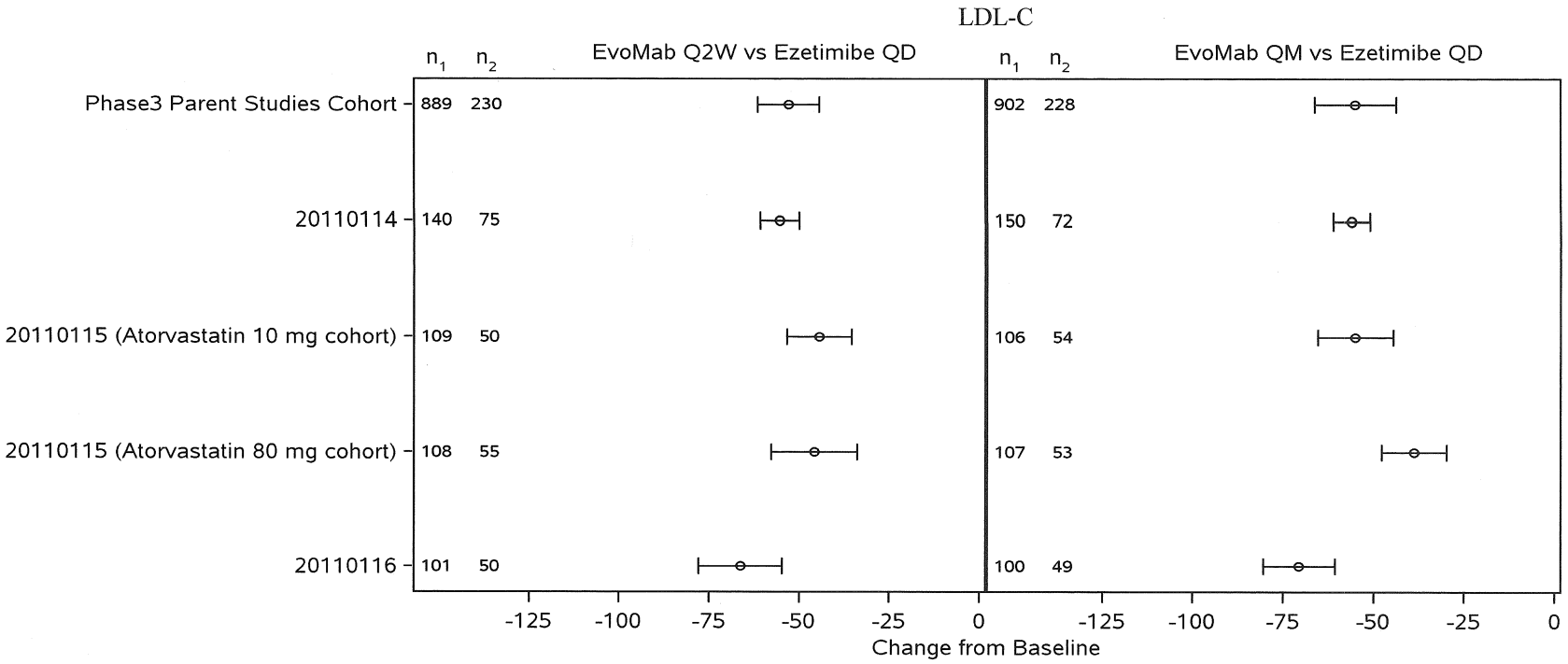
Source: Modified from ISE Table 14-4.1.41 and ISE Table 14-4.1.42.



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; 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); 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]

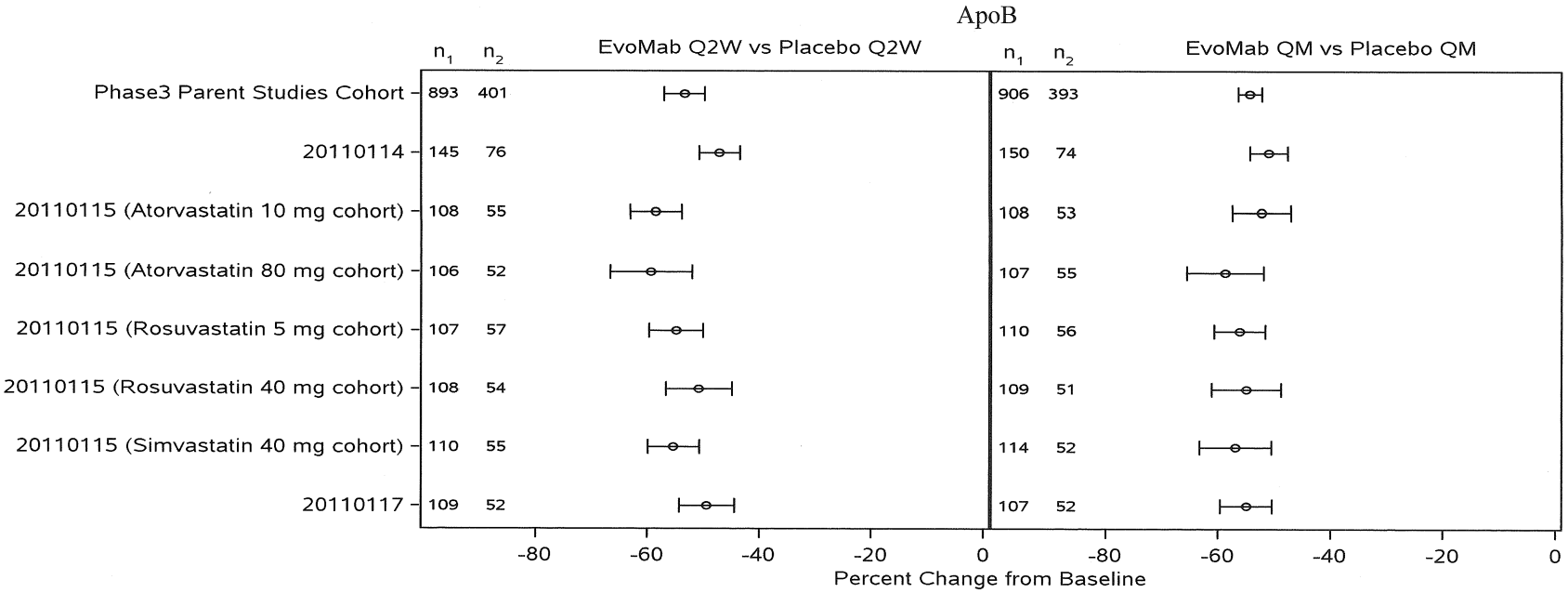
図 2.7.3-8　副次評価項目の 10 週時点と 12 週時点の平均値における治療効果の差のフォレストプロット（プラセボ及びエゼチミブとの比較）
- 全体及び試験別第 III 相試験併合集団（FAS）



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); LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール; 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]

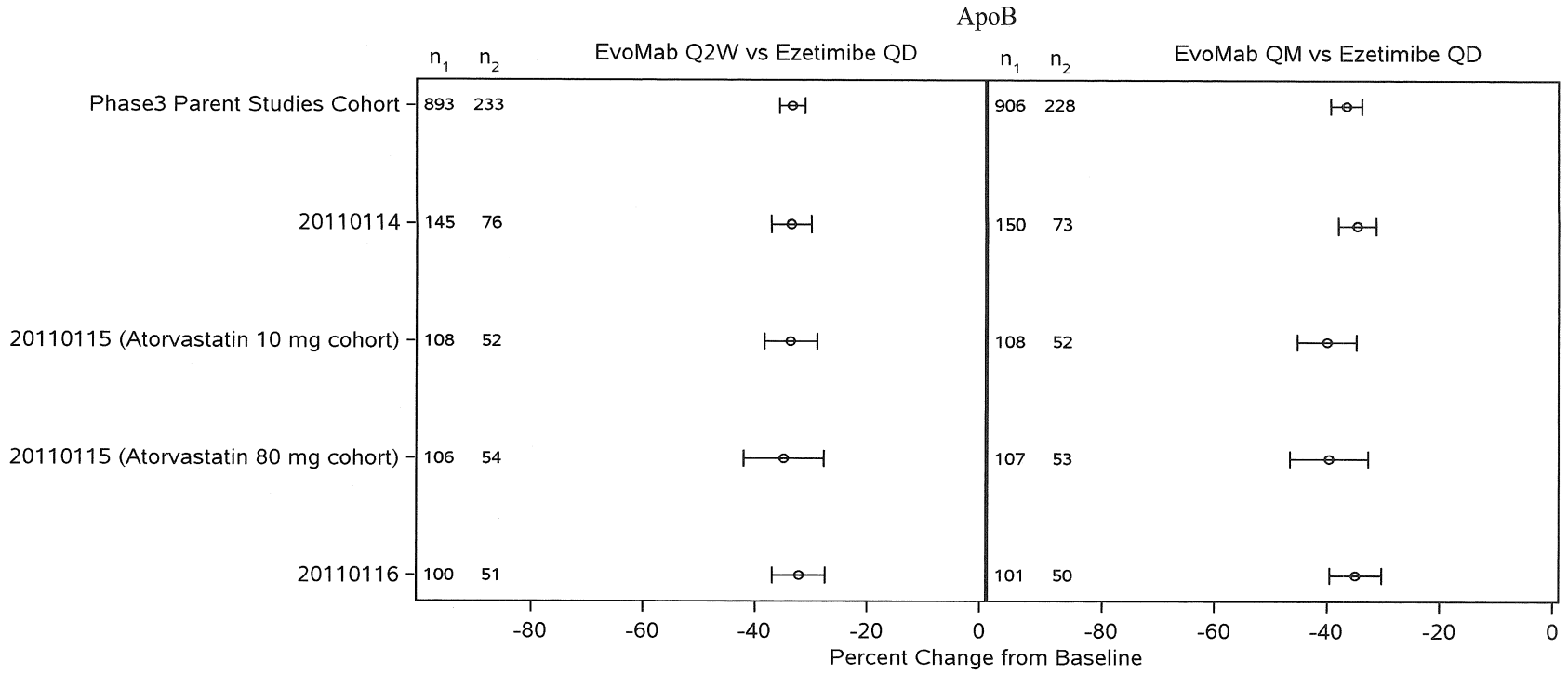
図 2.7.3-8 副次評価項目の 10 週時点と 12 週時点の平均値における治療効果の差のフォレストプロット（プラセボ及びエゼチミブとの比較）
- 全体及び試験別第 III 相試験併合集団（FAS）（続き）



ApoB = アポリポ蛋白 B; 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;
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]

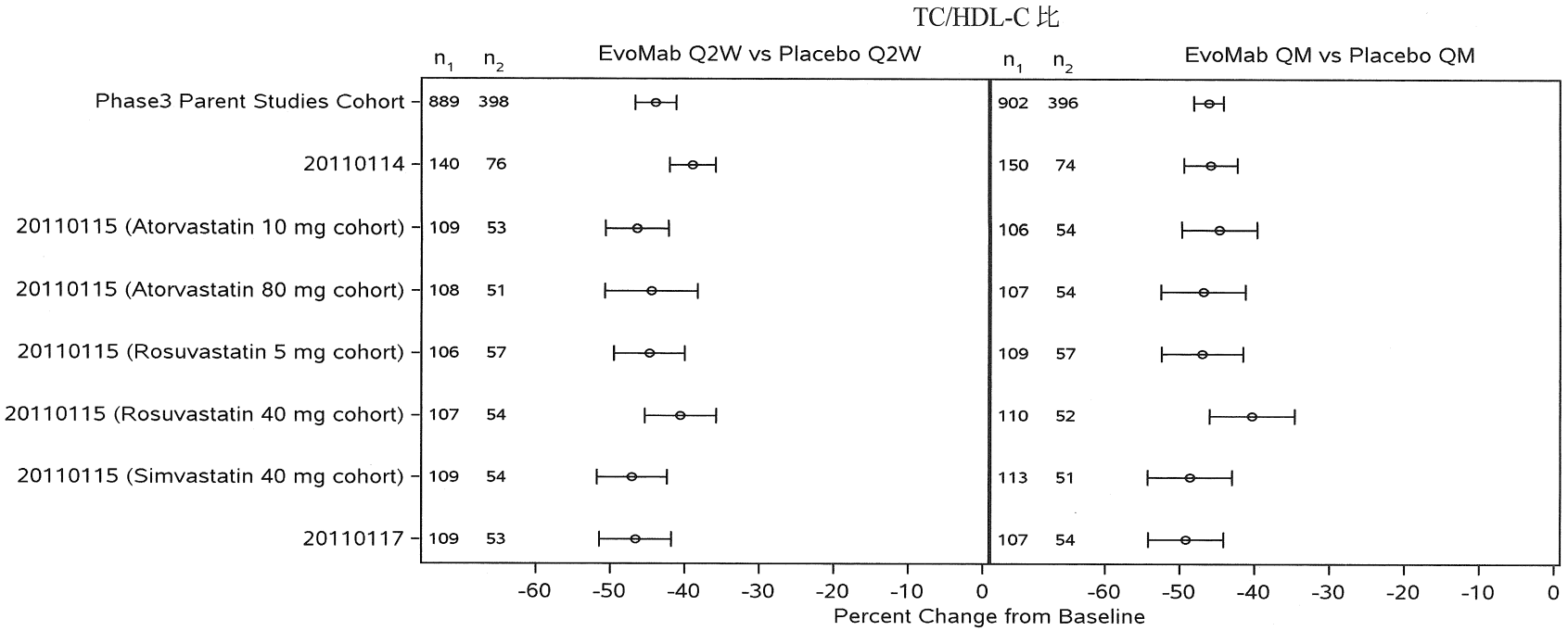
図 2.7.3-8　副次評価項目の 10 週時点と 12 週時点の平均値における治療効果の差のフォレストプロット（プラセボ及びエゼチミブとの比較）
- 全体及び試験別第 III 相試験併合集団（FAS）（続き）



ApoB = アポリポ蛋白 B; 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;
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]

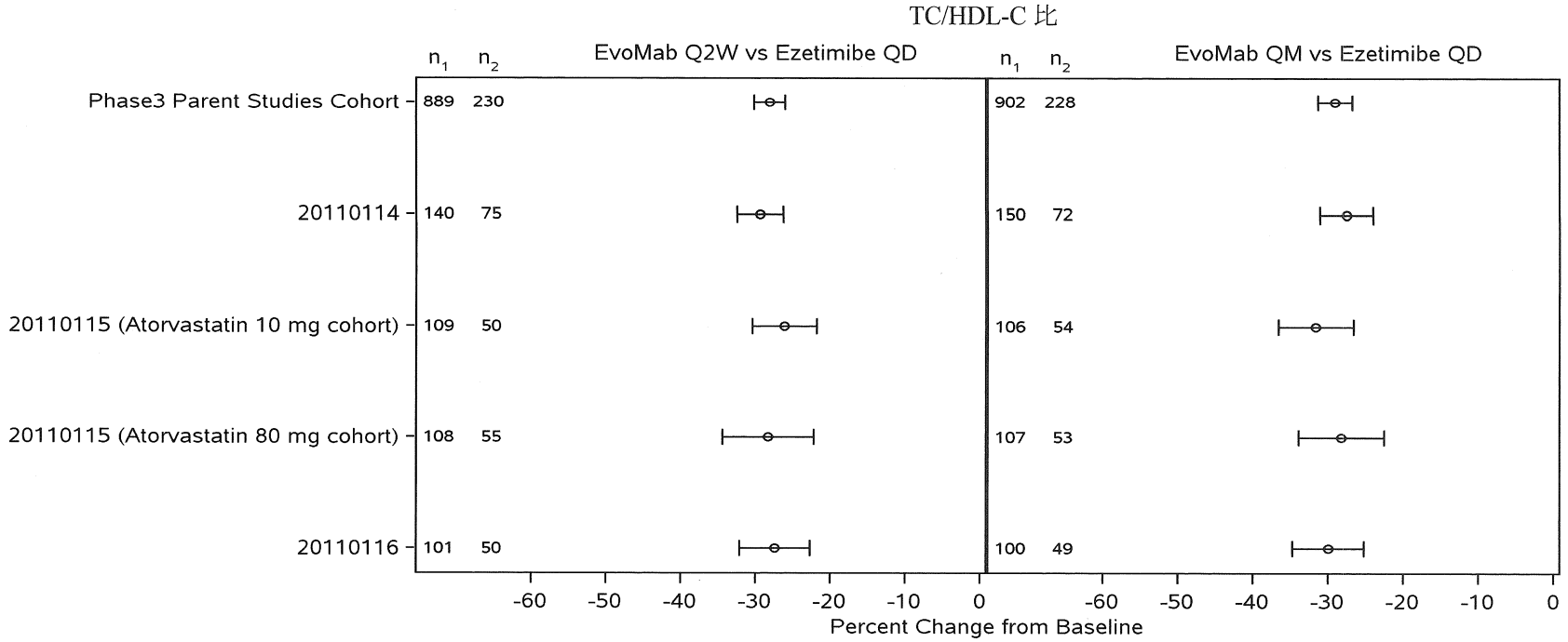
図 2.7.3-8 副次評価項目の 10 週時点と 12 週時点の平均値における治療効果の差のフォレストプロット（プラセボ及びエゼチミブとの比較）
- 全体及び試験別第 III 相試験併合集団（FAS）（続き）



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プラセボの症例; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); Q2W = 2 週に 1 回 (皮下); QM = Q4W = 4 週に 1 回 (皮下); TC/HDL-C = 総コレステロール／高比重リポ蛋白コレステロール比.
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]

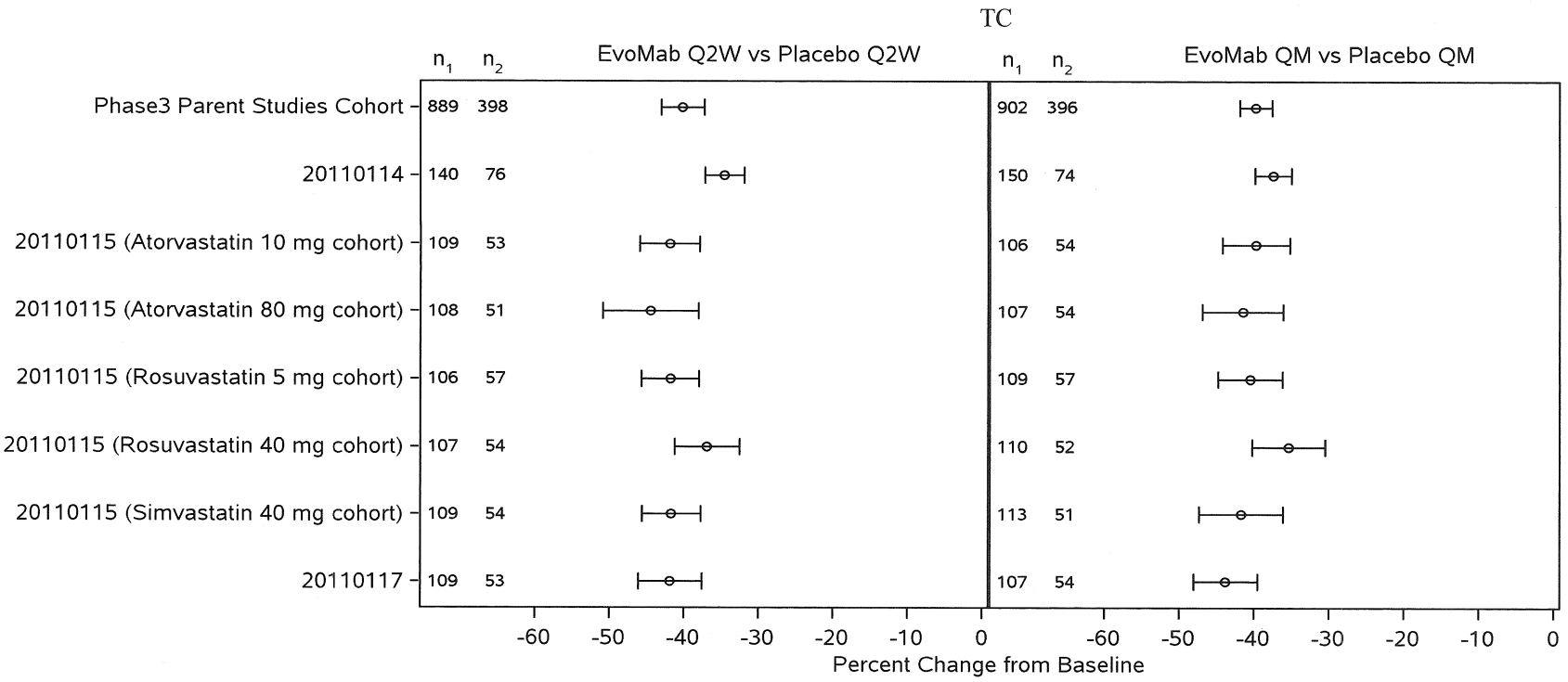
図 2.7.3-8　副次評価項目の 10 週時点と 12 週時点の平均値における治療効果の差のフォレストプロット（プラセボ及びエゼチミブとの比較）- 全体及び試験別第 III 相試験併合集団（FAS）（続き）



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) ; TC/HDL-C = 総コレステロール／高比重リポ蛋白コレステロール比
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]

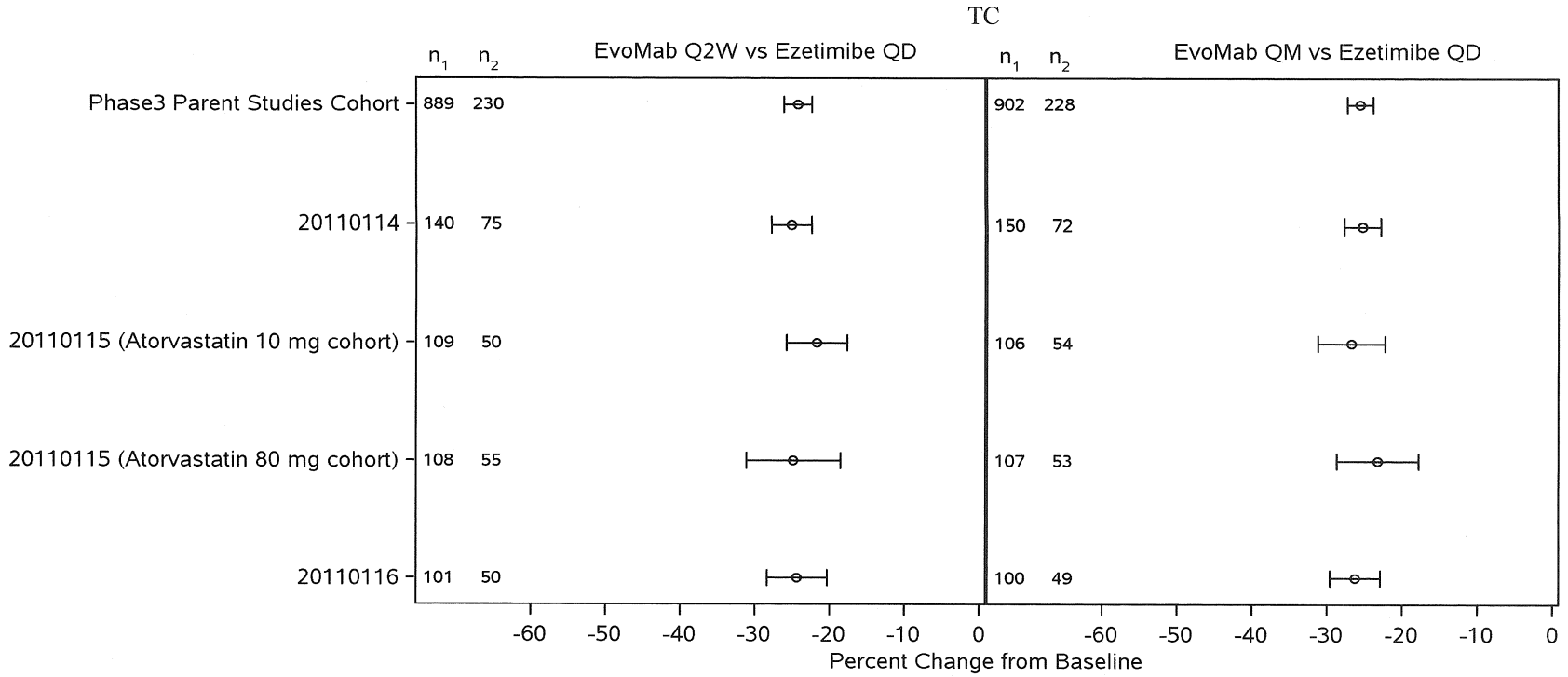
図 2.7.3-8 副次評価項目の 10 週時点と 12 週時点の平均値における治療効果の差のフォレストプロット（プラセボ及びエゼチミブとの比較）
- 全体及び試験別第 III 相試験併合集団（FAS）（続き）



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プラセボの症例; 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]

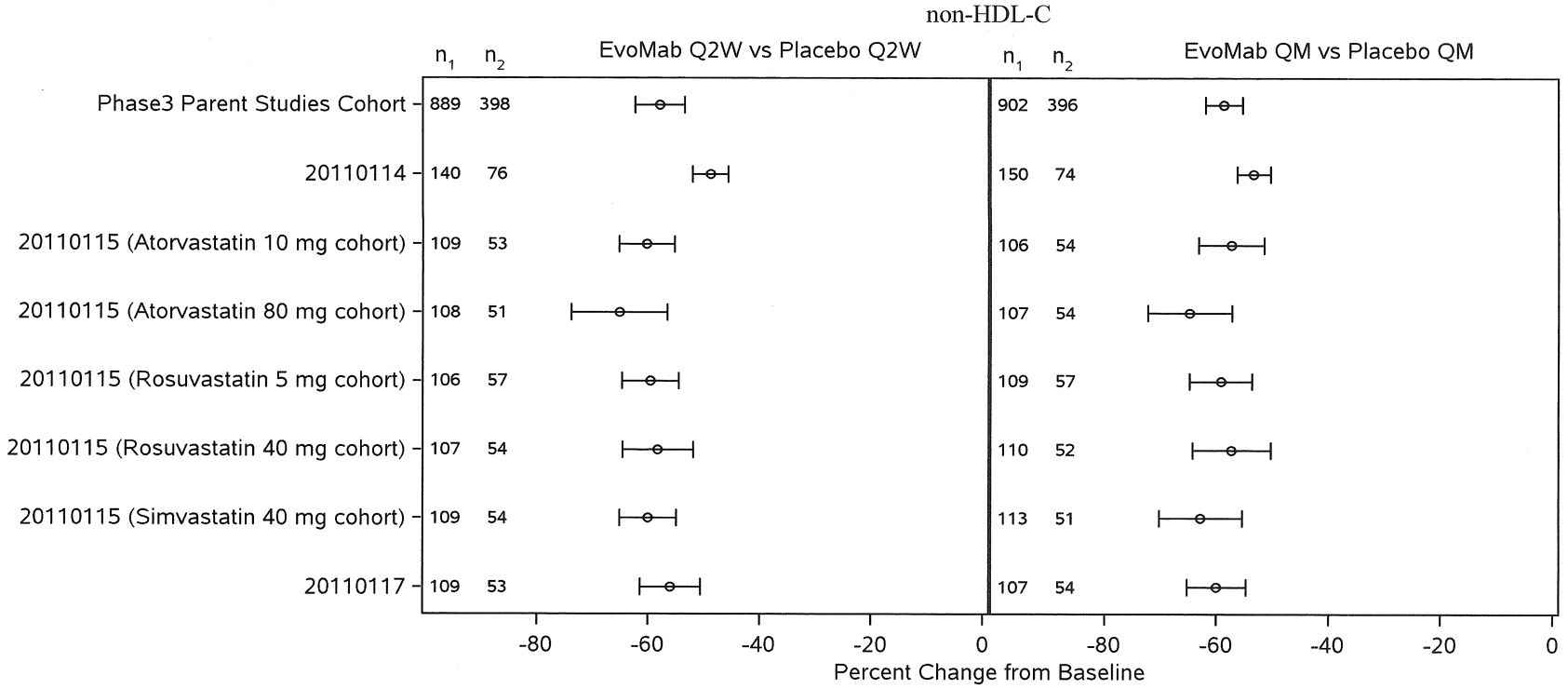
図 2.7.3-8　副次評価項目の 10 週時点と 12 週時点の平均値における治療効果の差のフォレストプロット（プラセボ及びエゼチミブとの比較）- 全体及び試験別第 III 相試験併合集団（FAS）（続き）



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]

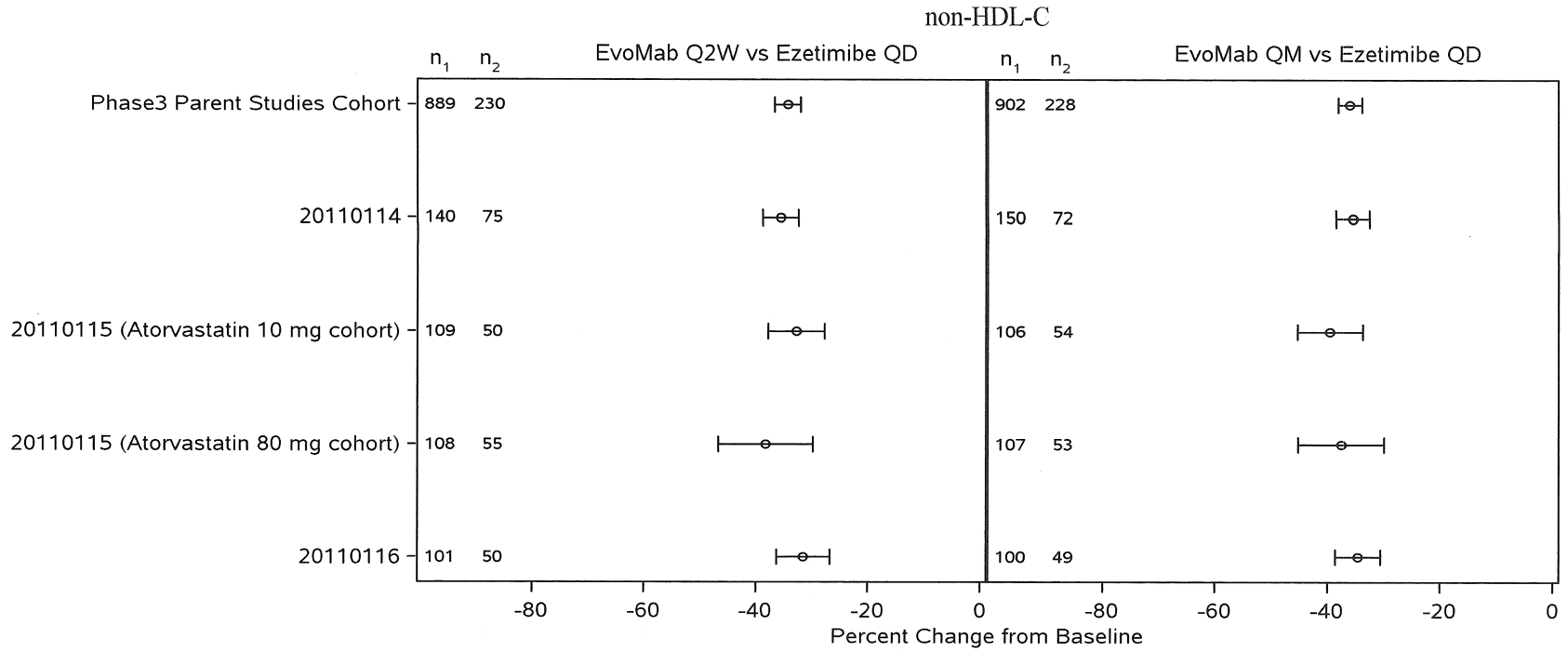
図 2.7.3-8 副次評価項目の 10 週時点と 12 週時点の平均値における治療効果の差のフォレストプロット（プラセボ及びエゼチミブとの比較）
- 全体及び試験別第 III 相試験併合集団（FAS）（続き）



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プラセボの症例; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); non-HDL-C = 非高比重リポ蛋白コレステロール; Q2W = 2 週に 1 回 (皮下); 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]

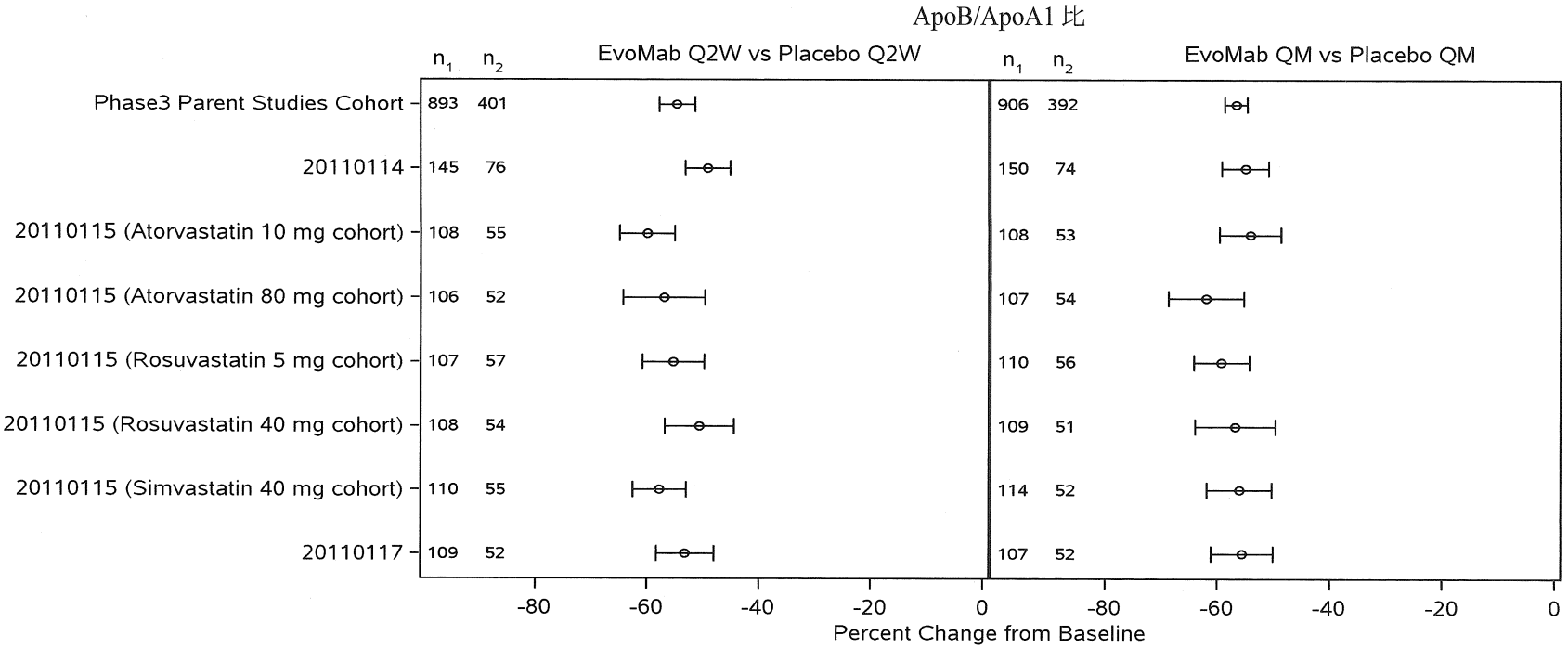
図 2.7.3-8　副次評価項目の 10 週時点と 12 週時点の平均値における治療効果の差のフォレストプロット（プラセボ及びエゼチミブとの比較）
- 全体及び試験別第 III 相試験併合集団（FAS）（続き）



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); non-HDL-C = 非高比重リポ蛋白コレステロール; Q2W = 2 週に 1 回 (皮下); 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]

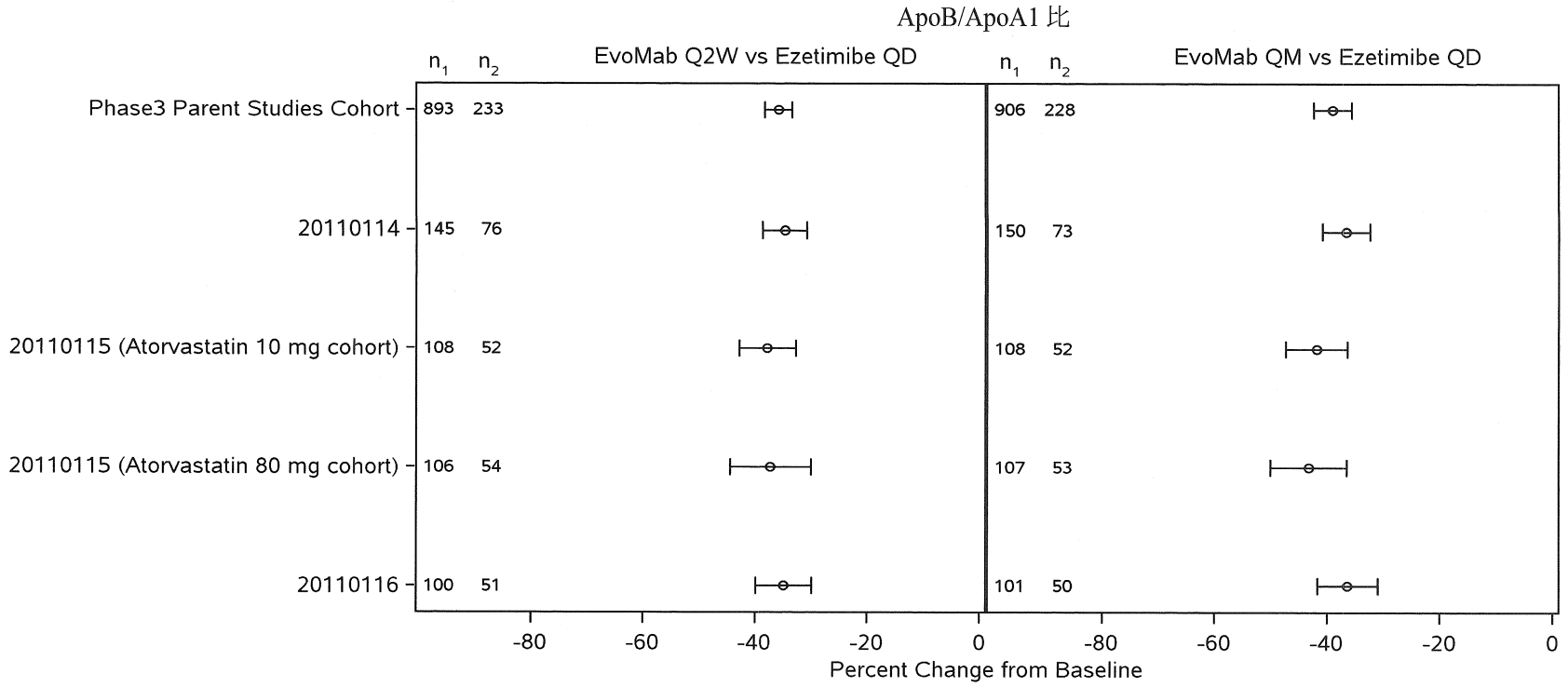
図 2.7.3-8 副次評価項目の 10 週時点と 12 週時点の平均値における治療効果の差のフォレストプロット（プラセボ及びエゼチミブとの比較）
- 全体及び試験別第 III 相試験併合集団（FAS）（続き）



ApoA1 = アポリポ蛋白 A1; ApoB = アポリポ蛋白 B; 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; 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]

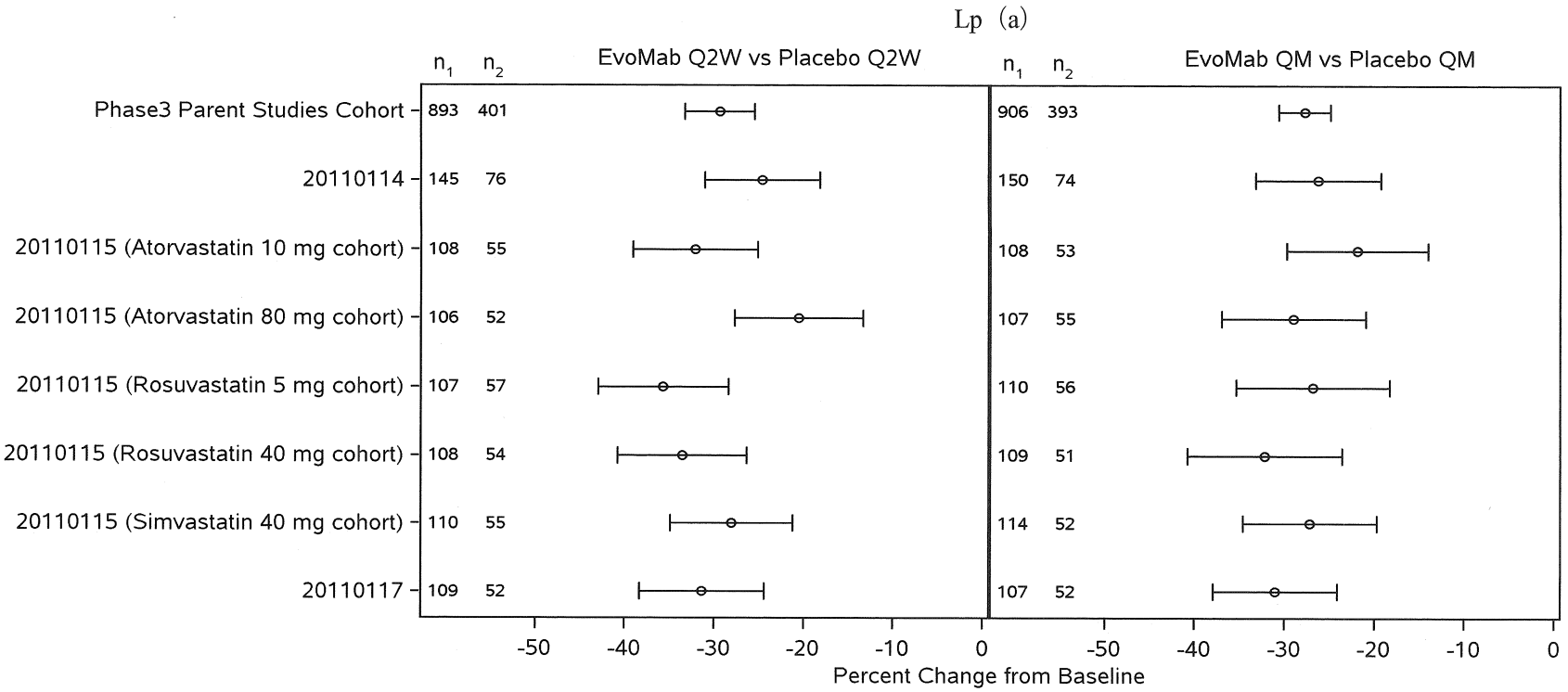
図 2.7.3-8　副次評価項目の 10 週時点と 12 週時点の平均値における治療効果の差のフォレストプロット（プラセボ及びエゼチミブとの比較）
- 全体及び試験別第 III 相試験併合集団（FAS）（続き）



ApoA1 = アポリポ蛋白 A1; ApoB = アポリポ蛋白 B; 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]

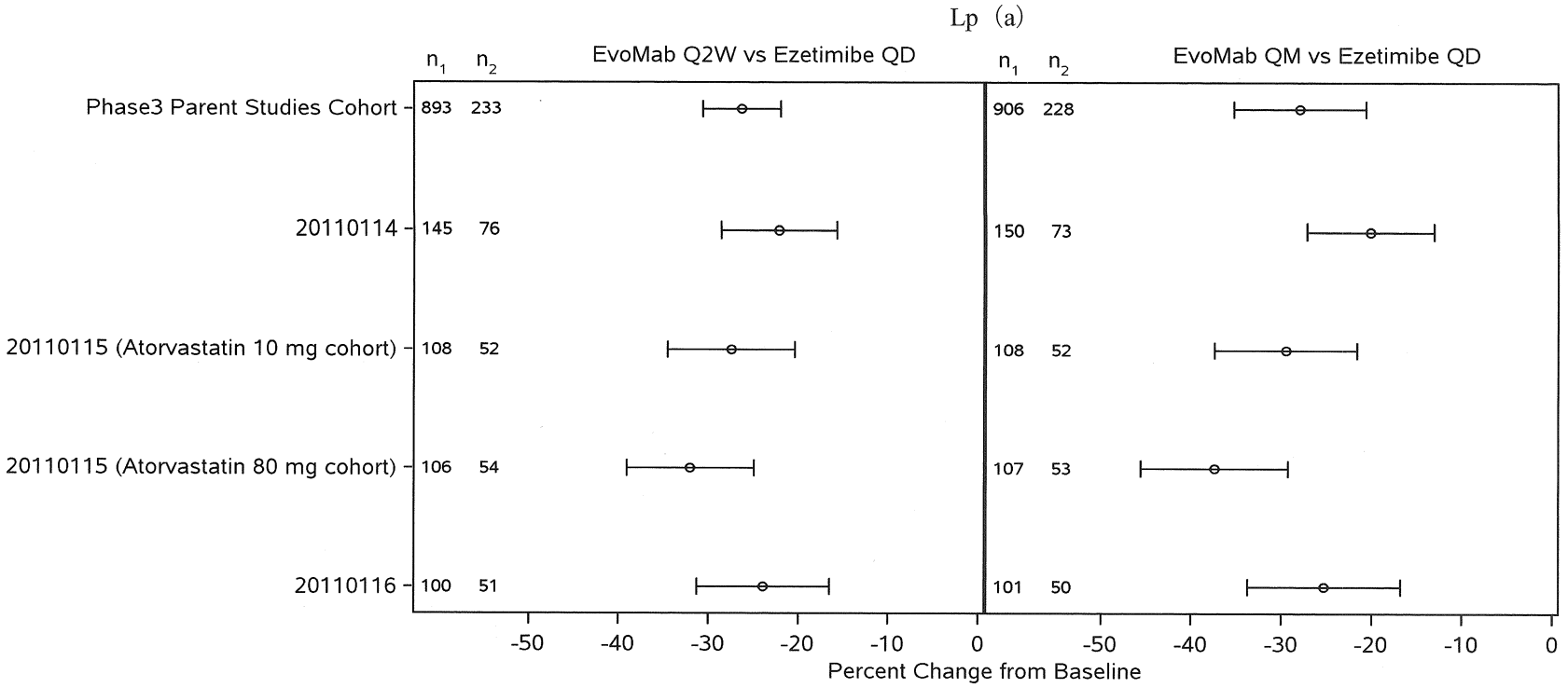
図 2.7.3-8 副次評価項目の 10 週時点と 12 週時点の平均値における治療効果の差のフォレストプロット（プラセボ及びエゼチミブとの比較）
- 全体及び試験別第 III 相試験併合集団（FAS）（続き）



Lp(a) = リポ蛋白（a）; 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; 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]

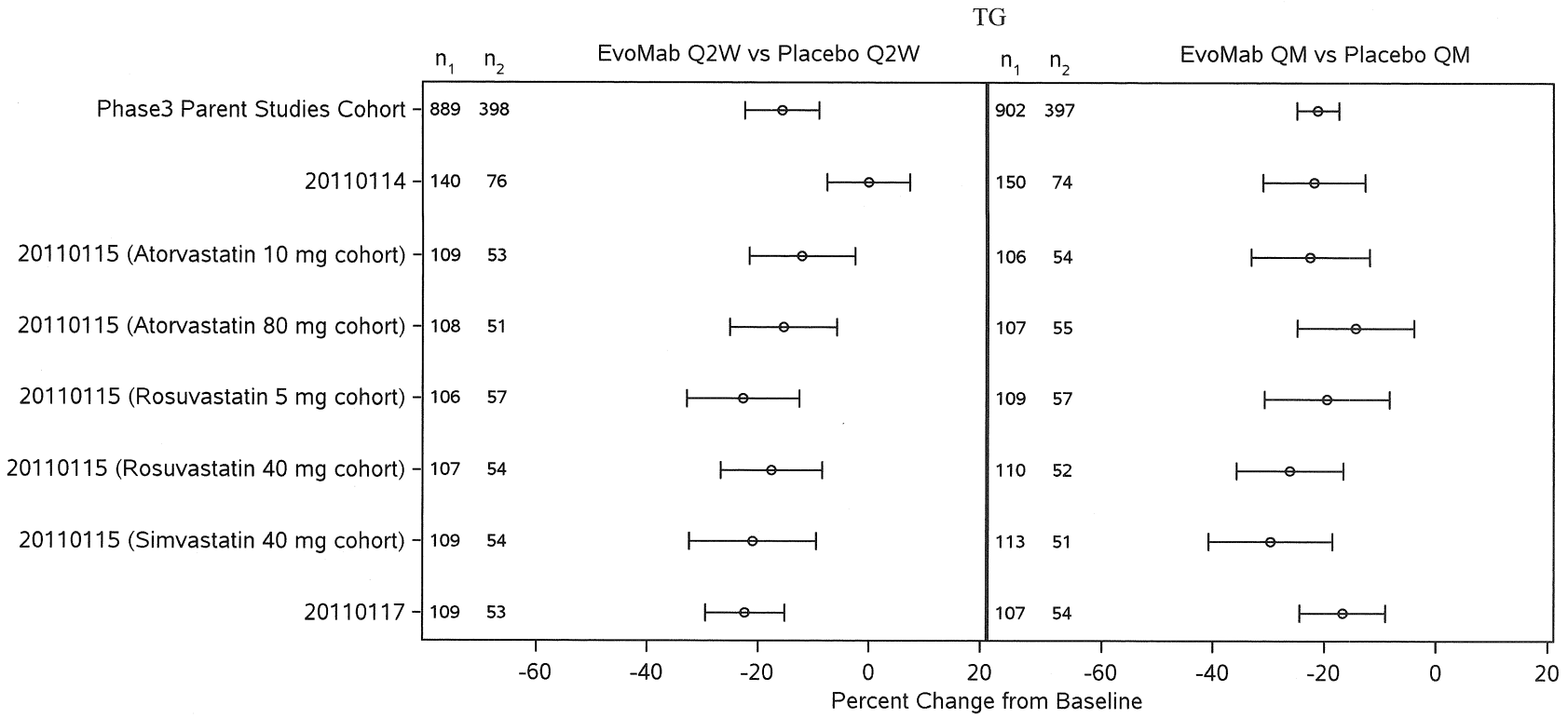
図 2.7.3-8　副次評価項目の 10 週時点と 12 週時点の平均値における治療効果の差のフォレストプロット（プラセボ及びエゼチミブとの比較）
- 全体及び試験別第 III 相試験併合集団（FAS）（続き）



Lp(a) = リポ蛋白（a）; 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]

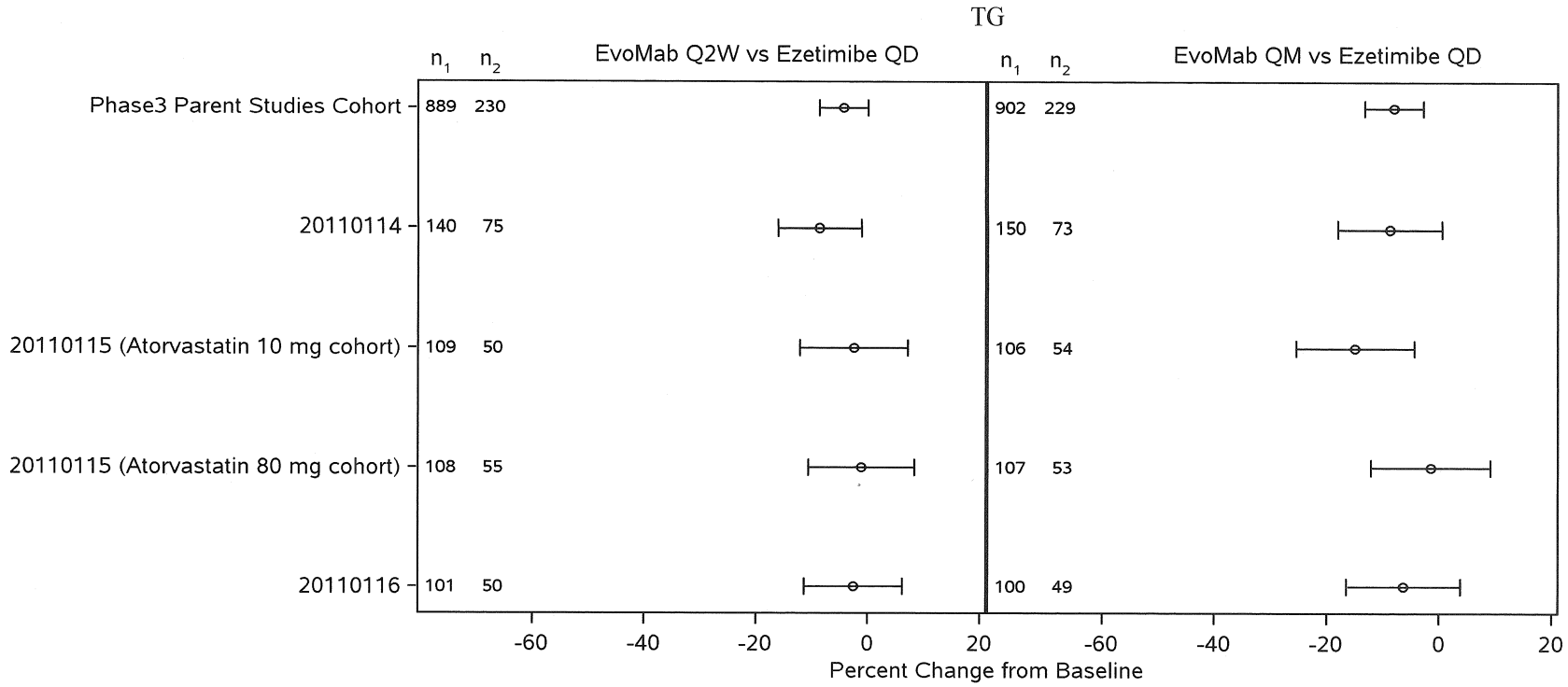
図 2.7.3-8　副次評価項目の 10 週時点と 12 週時点の平均値における治療効果の差のフォレストプロット（プラセボ及びエゼチミブとの比較）
- 全体及び試験別第 III 相試験併合集団（FAS）（続き）



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プラセボの症例; 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]

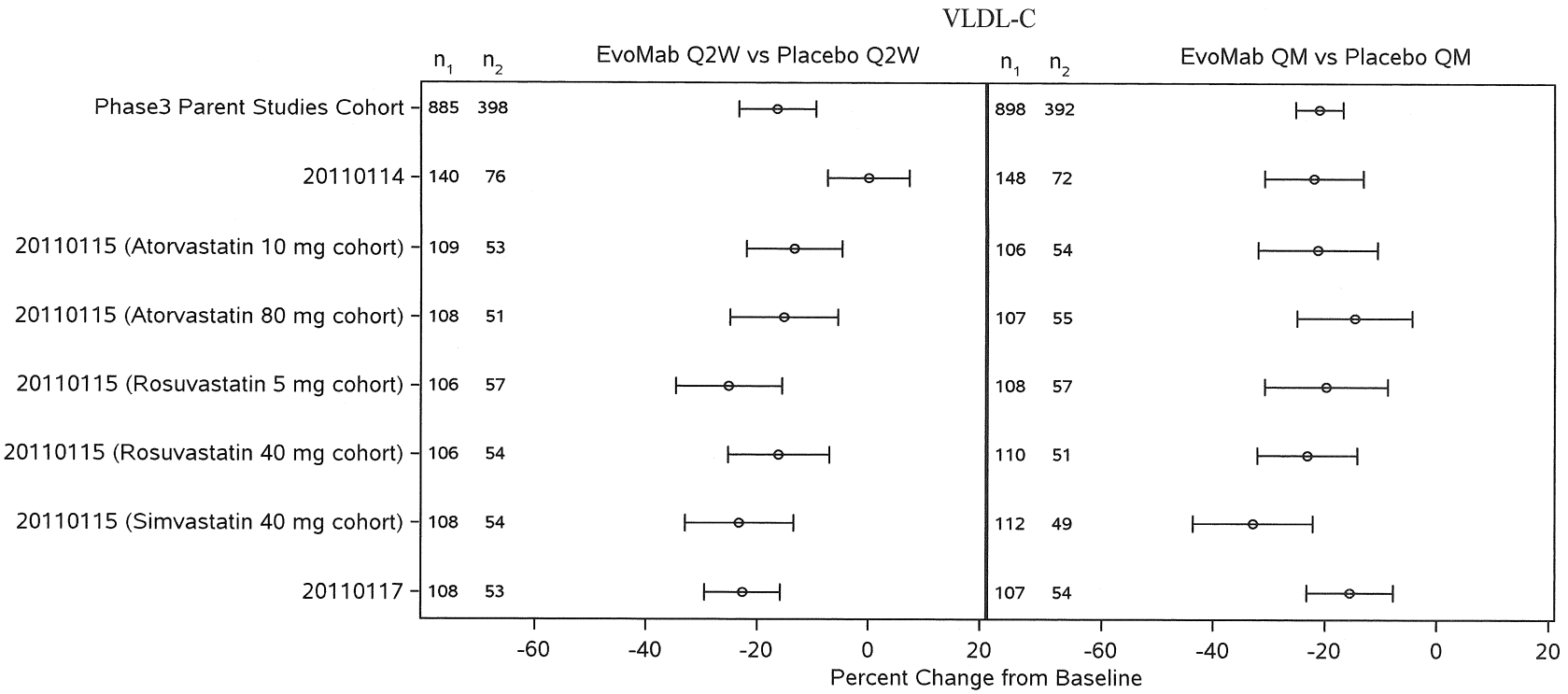
図 2.7.3-8　副次評価項目の 10 週時点と 12 週時点の平均値における治療効果の差のフォレストプロット（プラセボ及びエゼチミブとの比較）
- 全体及び試験別第 III 相試験併合集団（FAS）（続き）



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]

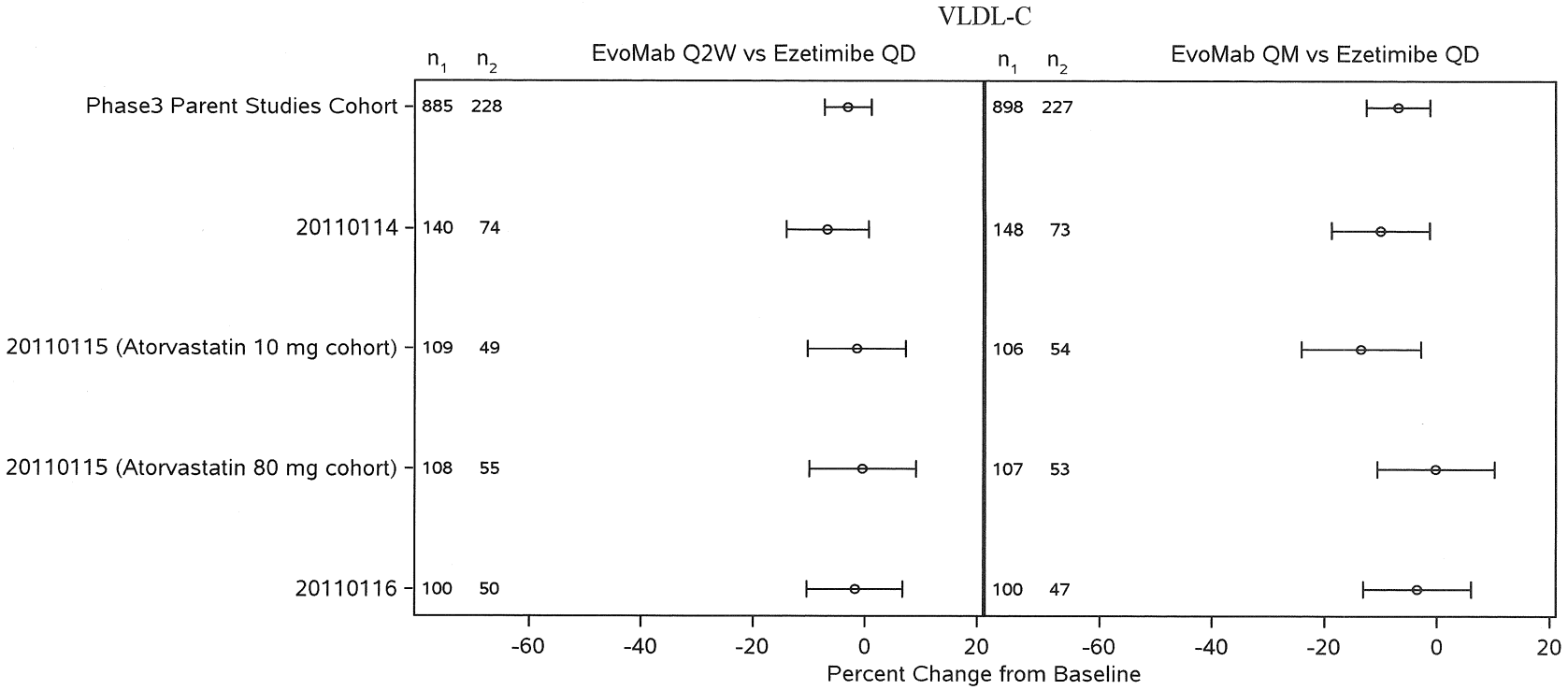
図 2.7.3-8 副次評価項目の 10 週時点と 12 週時点の平均値における治療効果の差のフォレストプロット（プラセボ及びエゼチミブとの比較）
- 全体及び試験別第 III 相試験併合集団（FAS）（続き）



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プラセボの症例; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); Q2W = 2 週に 1 回 (皮下); QM = Q4W = 4 週に 1 回 (皮下); VLDL-C = 超低比重リポ蛋白コレステロール.
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]

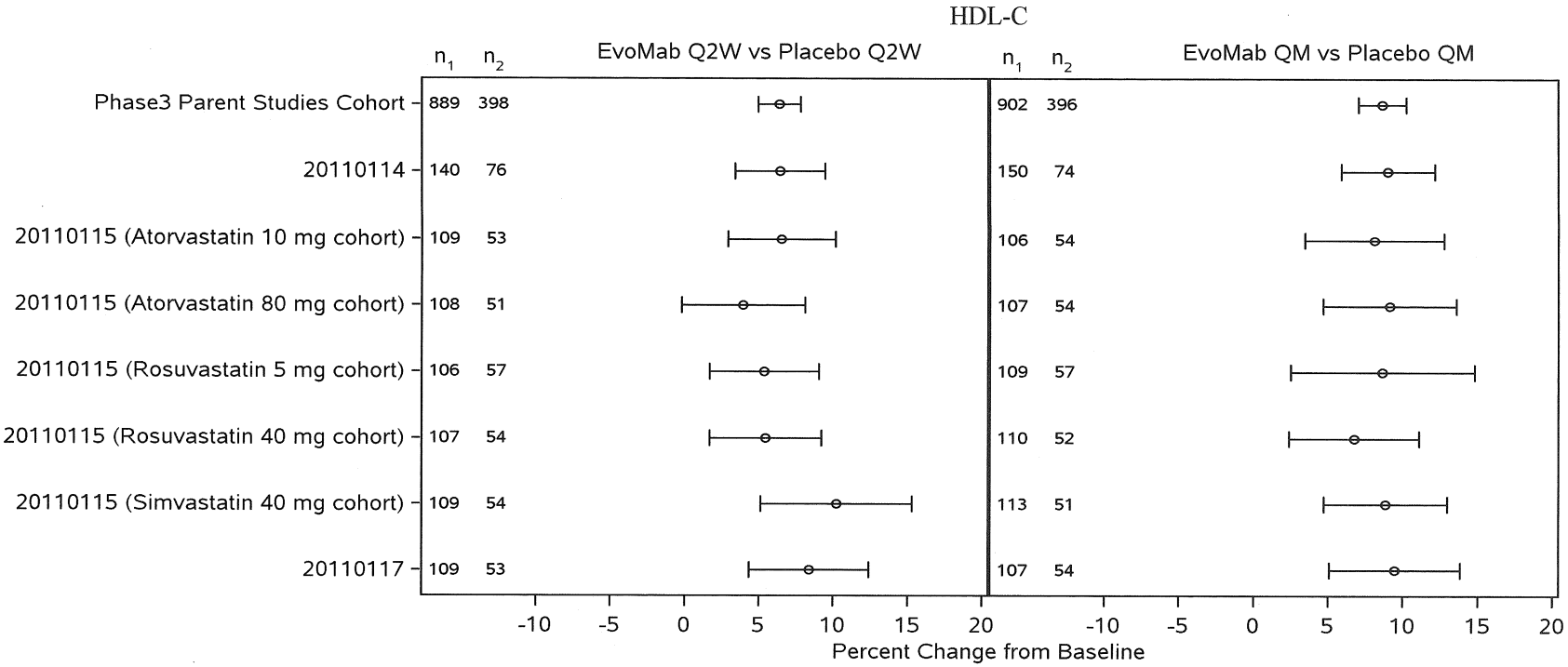
図 2.7.3-8　副次評価項目の 10 週時点と 12 週時点の平均値における治療効果の差のフォレストプロット（プラセボ及びエゼチミブとの比較）
- 全体及び試験別第 III 相試験併合集団（FAS）（続き）



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) ; VLDL-C = 超低比重リポ蛋白コレステロール.
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]

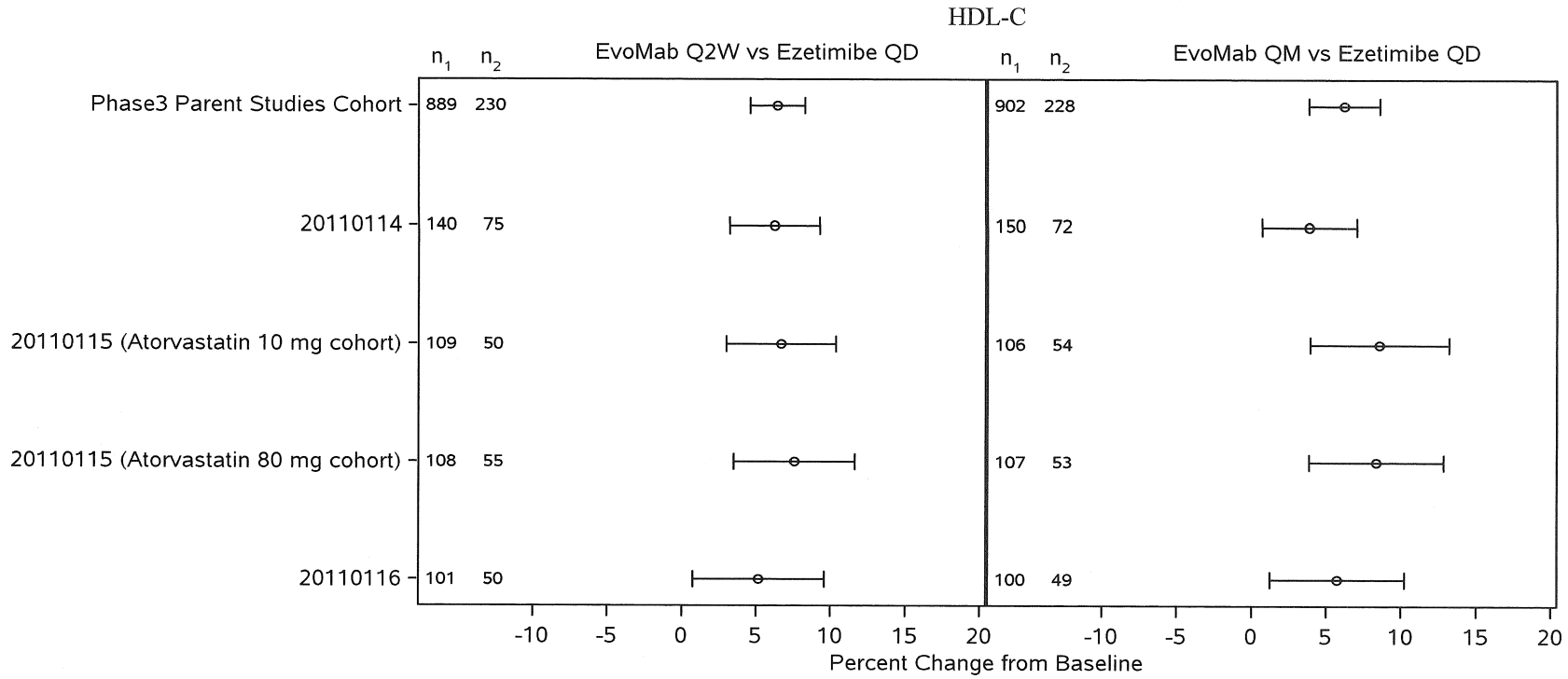
図 2.7.3-8 副次評価項目の 10 週時点と 12 週時点の平均値における治療効果の差のフォレストプロット（プラセボ及びエゼチミブとの比較）
- 全体及び試験別第 III 相試験併合集団（FAS）（続き）



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プラセボの症例; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); HDL-C = 高比重リポ蛋白コレステロール; 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 2.7.3-8　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）（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); HDL-C = 高比重リポ蛋白コレステロール; 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 2.7.3-8 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）（続き）

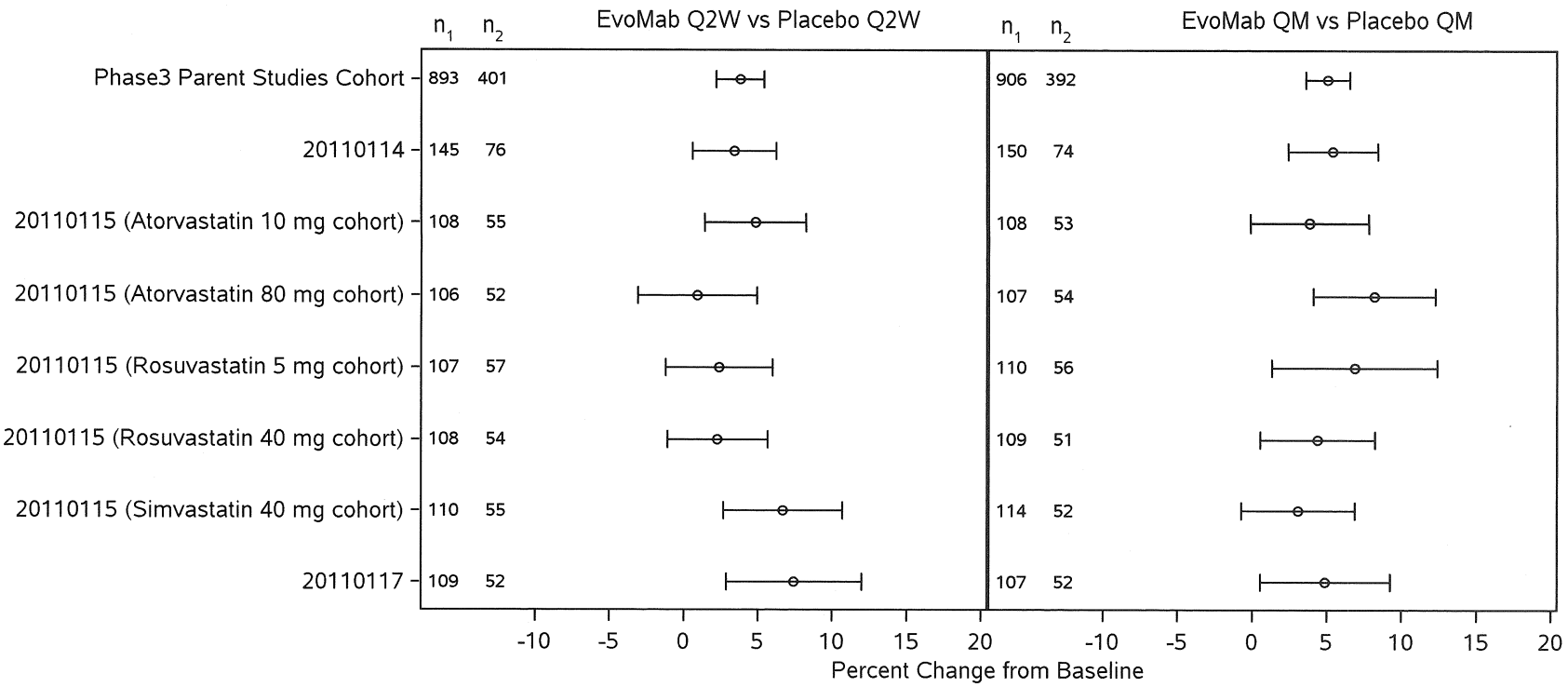
上述の第 III 相試験コホートにおける副次評価項目の詳細な結果を以下の図表に示す。

副次評価項目	表のリンク (10 週と 12 週の平均及び 12 週)		図のリンク (12 週[10 週と 12 週の平均は上に示す])	
	プラセボ対照	エゼチミブ対照	プラセボ対照	エゼチミブ対照
ベースラインからの変化量				
LDL-C	ISE Table 14-4.1.17 (mg/dL) ISE Table 14-4.1.18 (mmol/L)	ISE Table 14-4.1.19 (mg/dL) ISE Table 14-4.1.20 (mmol/L)	ISE Figure 14-4.1.6	ISE Figure 14-4.1.8
ベースラインからの変化率（%）				
ApoB	ISE Table 14-4.1.23	ISE Table 14-4.1.24	ISE Figure 14-4.1.14	ISE Figure 14-4.1.16
TC/HDL-C	ISE Table 14-4.1.25	ISE Table 14-4.1.26	ISE Figure 14-4.1.18	ISE Figure 14-4.1.20
TC	ISE Table 14-4.1.39	ISE Table 14-4.1.40	ISE Figure 14-4.1.46	ISE Figure 14-4.1.48
Non-HDL-C	ISE Table 14-4.1.21	ISE Table 14-4.1.22	ISE Figure 14-4.1.10	ISE Figure 14-4.1.12
ApoB/ApoA1	ISE Table 14-4.1.27	ISE Table 14-4.1.28	ISE Figure 14-4.1.22	ISE Figure 14-4.1.24
Lp (a)	ISE Table 14-4.1.29	ISE Table 14-4.1.30	ISE Figure 14-4.1.26	ISE Figure 14-4.1.28
Triglycerides	ISE Table 14-4.1.31	ISE Table 14-4.1.32	ISE Figure 14-4.1.30	ISE Figure 14-4.1.32
VLDL-C	ISE Table 14-4.1.35	ISE Table 14-4.1.36	ISE Figure 14-4.1.38	ISE Figure 14-4.1.40
HDL-C	ISE Table 14-4.1.33	ISE Table 14-4.1.34	ISE Figure 14-4.1.34	ISE Figure 14-4.1.36

2.7.3.3.2.4　第 III 相試験における三次評価項目：ApoA1

第 III 相試験コホートにおける三次評価項目（ApoA1 の変化率及び変化量）の治療効果の差のフォレストプロットを図 2.7.3-9（10 週時点と 12 週時点の平均の evolocumab とプラセボの比較及び evolocumab とエゼチミブの比較）、ISE Figure 14-4.1.42（12 週時点の evolocumab とプラセボの比較）及び ISE Figure 14-4.1.44（12 週時点の evolocumab とエゼチミブの比較）に示す。第 III 相試験併合集団における三次評価項目の解析の詳細な結果を ISE Table 14-4.1.37 及び ISE Table 14-4.1.38 に示す。第 III 相試験併合集団における ApoA1 のベースラインからの変化率の治療効果の差の要約を ISE Table 14-4.1.53 に試験別及びコホート別に示す。

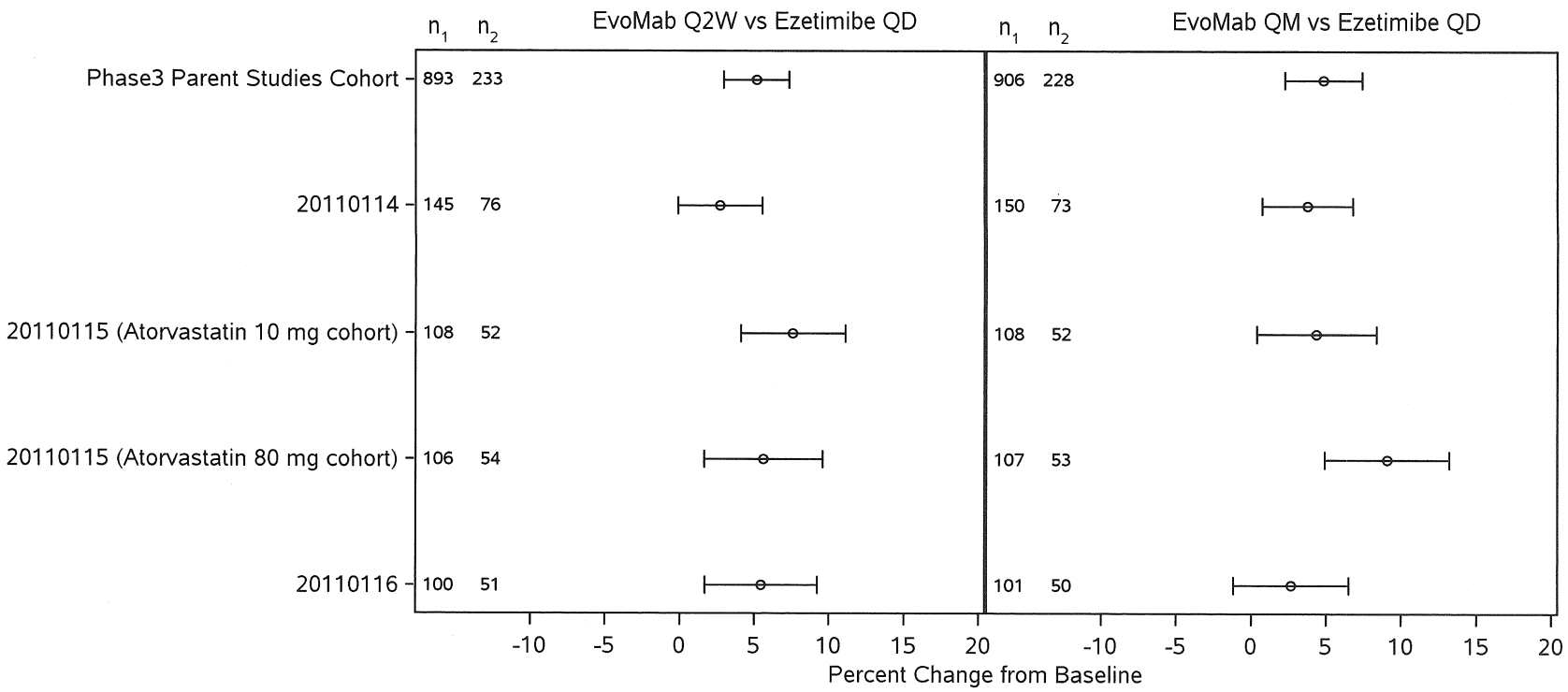
evolocumab Q2W 及び Q4W により、プラセボ及びエゼチミブに比べて ApoA1 にわずかな増加（プラセボとの比較：4%～5%、エゼチミブとの比較：4%～6%）が認められ、その効果は各第 III 相親試験 B で同程度であった。



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; 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 2.7.3-9　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）



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 2.7.3-9 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（続き）

2.7.3.3.2.5　併合解析の結論

PHMD の被験者を対象とした 4 試験の 12 週時点の第 III 相試験の併合解析により、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 の低下において、プラセボ（約 60%～70%）及びエゼチミブ（約 40%）よりも優れ、その他の脂質パラメータの改善においても優れていた。
- evolocumab の投与により LDL-C、TC、ApoB、non-HDL-C、Lp（a）、TC/HDL-C 比、ApoB/ApoA1 比が、プラセボ及びエゼチミブに比べて統計学的に有意に減少し、HDL-C が統計学的に有意に増加した。プラセボに比べて VLDL-C 及び TG が統計学的に有意に減少した。ApoA1 も増加したが、統計学的に有意な変化ではなかった。
- 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、evolocumab の 140 mg Q2W と 420 mg Q4W の用法・用量は臨床的に同等であり、臨床的に意味のある差は認められなかった。
- evolocumab を院内投与した場合と自宅投与（自己投与）した場合で、LDL-C の低下は臨床的に同程度であった。
- evolocumab はすべてのサブグループにおいてプラセボ及びエゼチミブよりも有効であり、サブグループ間（人種、民族、年齢、性別、地域、耐糖能障害、NCEP 高リスク及びベースライン時のスタチン強度［2.7.3.3.3 項のサブグループ解析に基づく］）で顕著な差は認められなかった。

2.7.3.3.3　PHMD：サブグループにおける結果の比較

PHMD 適応症の範囲内で、混合型脂質異常症及び重症高コレステロール血症の被験者からなる 4 つのサブグループについて、第 III 相試験併合集団（20110114 試験、20110115 試験、20110116 試験及び 20110117 試験から抽出）のサブグループ解析を実施した。

混合型脂質異常症について広く認められている定義がないため、LDL-C 上昇に加えて TG 上昇又は HDL-C 低値に基づく混合型脂質異常症の 3 つの異なる定義を用いて第 III 相試験併合集団を解析した。適格性のある全被験者でスクリーニング時に LDL-C が上昇していた。Friedewald 式及び UC により LDL-C を決定したため、臨床検査による空腹時 TG が 400 mg/dL（4.5 mmol/L）を超える被験者はすべての第 III 相親試験 B から除外されることに基づき、混合型脂質異常症の 2 つのサブグループでは、TG が 150 mg/dL（1.7 mmol/L）以上及び 200 mg/dL（2.2 mmol/L）以上を TG 上昇と定義した。3 つ目の混合型脂質異常症のサブグループでは、男性で 40 mg/dL（1.0 mmol/L）未満、女性で 50 mg/dL（1.3 mmol/L）未満を HDL-C 低値と定義した。

重症高コレステロール血症のサブグループには、スタチンの投与を受けている場合はスクリーニング時の算出 LDL-C が 160 mg/dL（4.1 mmol/L）以上、スクリーニング時にスタチンの投与を受けていない場合は算出 LDL-C が 240 mg/dL（6.2 mmol/L）以上の被験者を含めた。

2.7.3.3.3.1　被験者の内訳

併合解析に含まれる3152例のうち、以下のコホートが各サブグループ解析の対象となった（表2.7.3-27）。

- 1148例（36.4%）が混合型脂質異常症の定義1（LDL-C上昇及びスクリーニング時のTGが150 mg/dL［1.7 mmol/L］以上）に合致した。
- 535例（17.0%）が混合型脂質異常症の定義2（LDL-C上昇及びスクリーニング時のTGが200 mg/dL［2.2 mmol/L］以上）に合致した。
- 855例（27.1%）が混合型脂質異常症の定義3（LDL-C上昇及びスクリーニング時のHDL-Cが男性で40 mg/dL［1.0 mmol/L］未満又は女性で50 mg/dL［1.3 mmol/L］未満）に合致した。
- 438例（13.9%）が重症高コレステロール血症の定義（スクリーニング時にスタチンの投与を受けている被験者ではスクリーニング時のLDL-Cが160 mg/dL［4.1 mmol/L］以上、スクリーニング時にスタチンの投与を受けていない被験者ではスクリーニング時のLDL-Cが240 mg/dL［6.2 mmol/L］以上）に合致した。

各サブグループには、第III相親試験Bにおいて被験者を登録した24カ国のうち20カ国以上から1例以上の被験者が含まれた（ISE Table 14-1.2.2、ISE Table 14-1.2.3、ISE Table 14-1.2.4、ISE Table 14-1.2.5）。各サブグループに含まれる全被験者が治験薬の投与を受けており、また、それぞれの親試験BでFASに含められていた。

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）

	Placebo SC			Ezetimibe PO			EvoMab SC			
	Q2W (N=413) n (%)	Q4W (N=411) n (%)	Overall (N=824) n (%)	Placebo Q2W + Ezetimibe QD (N=240) n (%)	Placebo Q4W + Ezetimibe QD (N=237) n (%)	Overall (N=477) n (%)	140 mg Q2W (N=924) n (%)	420 mg Q4W (N=927) n (%)	Overall (N=1851) n (%)	Total (N=3152) n (%)
第Ⅲ相親試験コホート	413 (100.0)	411 (100.0)	824 (100.0)	240 (100.0)	237 (100.0)	477 (100.0)	924 (100.0)	927 (100.0)	1851 (100.0)	3152 (100.0)
Mixed Dyslipidemia Definition 1 コホート	133 (32.2)	142 (34.5)	275 (33.4)	93 (38.8)	99 (41.8)	192 (40.3)	358 (38.7)	323 (34.8)	681 (36.8)	1148 (36.4)
Mixed Dyslipidemia Definition 2 コホート	50 (12.1)	74 (18.0)	124 (15.0)	53 (22.1)	45 (19.0)	98 (20.5)	172 (18.6)	141 (15.2)	313 (16.9)	535 (17.0)
Mixed Dyslipidemia Definition 3 コホート t	106 (25.7)	111 (27.0)	217 (26.3)	65 (27.1)	76 (32.1)	141 (29.6)	267 (28.9)	230 (24.8)	497 (26.9)	855 (27.1)
重症高コレステロール血症コホート	49 (11.9)	61 (14.8)	110 (13.3)	23 (9.6)	25 (10.5)	48 (10.1)	130 (14.1)	150 (16.2)	280 (15.1)	438 (13.9)

EvoMab = Evolocumab (AMG 145); N = 割り付けされた被験者数; Q2W = 2 週に 1 回 (皮下), Q4W = 4 週に 1 回 (皮下); QD = 1 日に 1 回 (経口錠）.
重症高コレステロール血症: スクリーニング時の算出 LDL-C がスクリーニング時にスタチン服用被験者は 160 mg/dL 以上、スタチン非服用者は 240 mg/dL 以上
Mixed dyslipidemia definition 1: スクリーニング時の中性脂肪が 150 mg/dL 以上 (1.7 mmol/L 以上).
Mixed dyslipidemia definition 2: スクリーニング時の中性脂肪が 200 mg/dL 以上 (2.2 mmol/L 以上).
Mixed dyslipidemia definition 3: スクリーニング時の HDL-C 40 mg/dL 未満; 1.0 mmol/L 未満 (男性) 又は 50 mg/dL 未満;1.3 mmol/L 未満 (女性).

[redacted]

2.7.3.3.3.2　人口統計学的特性及びベースライン特性

各サブグループ及び第 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 2.7.3-28 に示す。

各サブグループにおいて被験者の約半数（範囲：42.8%～50.7%）が女性であった。各サブグループにおけるベースライン時の被験者の平均（SD）年齢は 55.2（11.7）～57.4（10.7）歳であった。予想されたとおり、混合型脂質異常症の被験者は併合集団の被験者に比べ、2 型糖尿病（17.2%～19.8%に対し 12.1%）、メタボリックシンドローム（52.2%～58.5%に対し 31.4%）又は空腹時血糖が 100 mg/dL（5.5 mmol/L）以上（45.1%～51.8%に対し 37.2%）になりやすい傾向が認められた。

NCEP の CHD リスクは、各サブグループで約 40%が高リスク、10%がやや高リスク、30%が中リスク及び 20%が低リスクであった。ESC/EAS のリスク分類は、混合型脂質異常症の被験者の約 45%が超高リスク、10%が高リスク、30%が中リスク及び 15%が低リスクであった。重症高コレステロール血症のサブグループでは、混合型脂質異常症のサブグループに比べて高リスクの被験者の割合が高かった（ESC/EAS：20.1%）。

混合型脂質異常症の被験者の約 70%、重症高コレステロール血症の被験者の 89.0%及び併合集団の被験者の 72.4%がベースライン時にスタチンを使用していた。重症高コレステロール血症のサブグループの定義に基づくと、このグループでは併合集団全体に比べて平均 LDL-C が高かった（それぞれ 179.1 mg/dL［4.6 mmol/L］及び 128.7 mg/dL［3.3 mmol/L］）。そのため、重症高コレステロール血症のサブグループではスタチンの使用率がより高くなることが予想される。重症高コレステロール血症のサブグループにおいてベースライン時にスタチンを使用していなかった被験者は、全例が 20110116 試験（スタチン忍容性不良）の被験者であった。

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）

Category Subcategory	Mixed Dyslipidemia Definition 1 (N = 1148) n (%)	Mixed Dyslipidemia Definition 2 (N = 535) n (%)	Mixed Dyslipidemia Definition 3 (N = 855) n (%)	Severe Hyper-cholesterolemia (N = 438) n (%)	Integrated Phase 3 Parent Studies Cohort (N = 3146) n (%)
Sex - n (%)					
Male	637 (55.5)	306 (57.2)	423 (49.5)	216 (49.3)	1593 (50.6)
Female	511 (44.5)	229 (42.8)	432 (50.5)	222 (50.7)	1553 (49.4)
Age (years)					
Mean (SD)	57.4 (10.7)	57.0 (10.3)	55.4 (11.5)	55.2 (11.7)	57.8 (11.2)
Baseline cardiovascular disease characteristics					
Coronary artery disease	242 (21.1)	112 (20.9)	200 (23.4)	104 (23.7)	622 (19.8)
Cerebrovascular or peripheral arterial disease	122 (10.6)	55 (10.3)	85 (9.9)	57 (13.0)	307 (9.8)
Type 2 diabetes mellitus	197 (17.2)	106 (19.8)	159 (18.6)	42 (9.6)	380 (12.1)
Metabolic syndrome[a]	599 (52.2)	313 (58.5)	459 (53.7)	155 (35.4)	989 (31.4)
Fasting glucose ≥ 100 mg/dL	546 (47.6)	277 (51.8)	386 (45.1)	151 (34.5)	1171 (37.2)
Triglycerides ≥ 150 mg/dL	775 (67.5)	446 (83.4)	433 (50.6)	169 (38.6)	979 (31.1)
Low HDL-C	527 (45.9)	287 (53.6)	702 (82.1)	149 (34.0)	893 (28.4)
Current cigarette use	188 (16.4)	98 (18.3)	161 (18.8)	76 (17.4)	439 (14.0)
Hypertension	652 (56.8)	320 (59.8)	449 (52.5)	206 (47.0)	1548 (49.2)
Family history of premature CAD	251 (21.9)	107 (20.0)	228 (26.7)	157 (35.8)	736 (23.4)
NCEP CHD risk categories					
High risk	465 (40.5)	228 (42.6)	353 (41.3)	170 (38.8)	1062 (33.8)
Moderately high risk	138 (12.0)	67 (12.5)	82 (9.6)	45 (10.3)	308 (9.8)
Moderate risk	326 (28.4)	146 (27.3)	253 (29.6)	123 (28.1)	902 (28.7)
Lower risk	219 (19.1)	94 (17.6)	167 (19.5)	100 (22.8)	874 (27.8)

Footnotes on last page

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 試験のサブグループ（FAS）（続き）

Category Subcategory	Mixed Dyslipidemia Definition 1 (N = 1148) n (%)	Mixed Dyslipidemia Definition 2 (N = 535) n (%)	Mixed Dyslipidemia Definition 3 (N = 855) n (%)	Severe Hyper-cholesterolemia (N = 438) n (%)	Integrated Phase 3 Parent Studies Cohort (N=3146) n (%)
Risk classification per ESC/EAS guidelines					
Very high risk	498 (43.4)	241 (45.0)	377 (44.1)	173 (39.5)	1162 (36.9)
High risk	89 (7.8)	40 (7.5)	80 (9.4)	88 (20.1)	327 (10.4)
Moderate risk	422 (36.8)	186 (34.8)	255 (29.8)	136 (31.1)	1261 (40.1)
Low risk	139 (12.1)	68 (12.7)	143 (16.7)	41 (9.4)	396 (12.6)
Statin use at baseline = Yes	826 (72.0)	382 (71.4)	623 (72.9)	390 (89.0)	2277 (72.4)
Statin use at baseline = No	322 (28.0)	153 (28.6)	232 (27.1)	48 (11.0)	869 (27.6)
Statin therapy intensity per ACC/AHA definition					
High intensity	366 (31.9)	165 (30.8)	306 (35.8)	183 (41.8)	1024 (32.5)
Moderate intensity	437 (38.1)	206 (38.5)	301 (35.2)	178 (40.6)	1204 (38.3)
Low intensity	22 (1.9)	11 (2.1)	15 (1.8)	27 (6.2)	47 (1.5)
Unknown	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.5)	2 (0.1)
None	322 (28.0)	153 (28.6)	232 (27.1)	48 (11.0)	869 (27.6)
Reflexive LDL-C, Mean (SD)					
mg/dL	129.9 (52.4)	129.6 (52.2)	128.8 (51.1)	179.1 (74.3)	128.7 (49.1)
mmol/L	3.4 (1.4)	3.4 (1.4)	3.3 (1.3)	4.6 (1.9)	3.3 (1.3)
PCSK9, Mean (SD)					
ng/mL	353.1 (124.6)	353.9 (123.9)	347.3 (119.5)	375.0 (131.1)	340.5 (119.6)
nmol/L	4.9 (1.7)	4.9 (1.7)	4.8 (1.7)	5.2 (1.8)	4.7 (1.7)

Footnotes on last page

ACC/AHA = American College of Cardiology/American Heart Association; CHD=CAD = 冠動脈疾患; EAS/ESC = European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society; 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; 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 ISE Table 14-2.1.1, ISE Table 14-2.1.2, ISE Table 14-2.2.1, ISE Table 14-2.2.2, ISE Table 14-2.6.2, ISE Table 14-2.7.2, ISE Table 14-2.1.3, ISE Table 14-2.2.3, ISE Table 14-2.5.3, ISE Table 14-2.6.3, ISE Table 14-2.7.3, ISE Table 14-2.1.4, ISE Table 14-2.2.4, ISE Table 14-2.6.4, ISE Table 14 2.7.4, ISE Table 14-2.1.5, ISE Table 14-2.2.5, ISE Table 14-2.5.5, ISE Table 14-2.6.1, ISE Table 14-2.6.5, ISE Table 14-2.7.1, ISE Table 14 2.7.5, ISE Table 14-2.2.402, ISE Table 14-2.2.403, ISE Table 14-2.2.404, ISE Table 14 2.2.405, ISE Table 14-2.2.401, ISE Table 14-2.4.401, ISE Table 14-2.5.401, ISE Table 14-2.4.402, ISE Table 14-2.4.403, ISE Table 14-2.4.404, ISE Table 14-2.4.405, ISE Table 14-2.5.402, ISE Table 14-2.5.403, ISE Table 14-2.5.404, and ISE Table 14-2.5.405.

2.7.3.3.3.3　主要評価項目：LDL-C の変化率

LDL-C のベースラインから 10 週時点と 12 週時点の平均変化率及び 12 週時点の変化率の主要評価項目について、各サブグループにおける治療効果の差を表 2.7.3-29 に示す。この解析の結果により、混合型脂質異常症（定義 1～3）及び重症高コレステロール血症の被験者では、LDL-C の低下において evolocumab がプラセボ及びエゼチミブよりも優れていることが認められた。いずれの主要評価項目についても、evolocumab Q2W 群及び Q4W 群ではプラセボ群と比較して、reflexive LDL-C において、統計学的に有意な低下が認められた（多重性を調整した $P < 0.001$）。治療効果の差は evolocumab とプラセボとの比較で 50.8%～70.5%の低下、evolocumab とエゼチミブとの比較で 33.8%～44.2%の低下であった。

プラセボと比較した場合、evolocumab Q2W 及び Q4W の治療効果に差があり、evolocumab Q4W 群で大きな正の外れ値があったためであった。エゼチミブと比較した場合、LDL-C 低下における evolocumab の有効性は evolocumab Q2W 及び evolocumab Q4W の用法・用量間で臨床的に同等であった。

表 2.7.3-29　サブグループにおける主要評価項目
（FAS）

サブグループ 主要評価項目	治療効果の差 [a] (95% CI) EvoMab 140 mg Q2W vs Placebo Q2W	治療効果の差 [a] (95% CI) EvoMab 420 mg Q4W vs Placebo Q4W	治療効果の差 [a] (95% CI) EvoMab 140 mg Q2W vs Ezetimibe QD	治療効果の差 [a] (95% CI) EvoMab 420 mg Q4W vs Ezetimibe QD
Mixed dyslipidemia definition 1				
10 週と 12 週の平均値のベースラインからの変化率（%）	-68.9 (-73,0, -64.8)	-65.3 (-69.4, -61.2)	-39.2 (-43.0, -35.5)	-44.2 (-48.3, -40.1)
12 週での変化率(%) from baseline at week 12	-70.5 (-75.0, -66.0)	-59.0 (-64.1, -53.9)	-41.5 (-45.9, -37.0)	-39.5 (-44.2, -34.7)
調整 p 値 [b]	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Mixed dyslipidemia definition 2				
10 週と 12 週の平均値のベースラインからの変化率（%）	-65.8 (-71.5, -60.1)	-60.9 (-67.1, -54.7)	-41.2 (-46.0, -36.4)	-43.4 (-49.7, -37.0)
12 週での変化率(%) from baseline at week 12	-66.4 (-72.7, -60.1)	-52.9 (-61.2, -44.6)	-42.3 (-48.1, -36.6)	-37.7 (-45.6, -29.7)
調整 p 値 [b]	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Mixed dyslipidemia definition 3				
10 週と 12 週の平均値のベースラインからの変化率（%）	-65.9 (-69.8, -61.9)	-63.7 (-68.9, -58.5)	-42.0 (-47.7, -36.4)	-42.5 (-47.9, -37.1)
12 週での変化率(%) from baseline at week 12	-68.3 (-72.8, -63.7)	-57.2 (-63.5, -51.0)	-42.7 (-48.3, -37.0)	-39.6 (-45.8, -33.3)
調整 p 値 [b]	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Severe hypercholesterolemia				
10 週と 12 週の平均値のベースラインからの変化率（%）	-63.8 (-70.9, -56.7)	-53.4 (-61.8, -45.1)	-33.8 (-47.7, -19.9)	-35.1 (-46.3, -23.8)
12 週での変化率(%) from baseline at week 12	-63.6 (-71.4, -55.7)	-50.8 (-59.9, -41.8)	-36.8 (-51.6, -22.1)	-34.3 (-45.3, -23.3)
調整 p 値 [b]	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

EvoMab = Evolocumab (AMG 145); Q2W = 2 週に 1 回 (皮下), Q4W = 4 週に 1 回 (皮下); QD = 1 日に 1 回 (経口錠)
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] 各投与間隔での治療効果の差はプラセボ又はエゼチミブを対照とした。[b] 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。

Mixed dyslipidemia definition 1: スクリーニング時の中性脂肪が 150 mg/dL 以上 (1.7 mmol/L 以上)。 Mixed dyslipidemia definition 2: スクリーニング時の中性脂肪が 200 mg/dL 以上 (2.2 mmol/L 以上)。 Mixed dyslipidemia definition 3: スクリーニング時の HDL-C 40 mg/dL 未満; 1.0 mmol/L 未満 (男性) 又は 50 mg/dL 未満; 1.3 mmol/L 未満 (女性)。重症高コレステロール血症: スクリーニング時の算出 LDL-C がスクリーニング時にスタチン服用被験者は 160 mg/dL 以上、スタチン非服用者は 240 mg/dL 以上。Source: Modified from ISE Table 14-4.2.1, ISE Table 14-4.3.1, ISE Table 14-4.4.1, ISE Table 14-4.5.1, ISE Table 14-4.2.2, ISE Table 14-4.3.2, ISE Table 14-4.4.2, and ISE Table 14-4.5.2.

上述した各サブグループにおける主要評価項目（LDL-C のベースラインから 10 週時点と 12 週時点の平均変化率及び 12 週時点の変化率）について、Q2W 及び Q4W の解析の詳細な結果を以下の ISE の図表に示す。

サブグループ	表のリンク		図のリンク (すべての投与群が各図に示されている)	
	vs placebo (Q2W & Q4W)	vs ezetimibe (Q2W & Q4W)	Q2W	Q4W
Mixed dyslipidemia definition 1	ISE Table 14-4.3.1	ISE Table 14-4.3.2	ISE Figure 14-4.3.1	ISE Figure 14-4.3.2
Mixed dyslipidemia definition 2	ISE Table 14-4.4.1	ISE Table 14-4.4.2	ISE Figure 14-4.4.1	ISE Figure 14-4.4.2
Mixed dyslipidemia definition 3	ISE Table 14-4.5.1	ISE Table 14-4.5.2	ISE Figure 14-4.5.1	ISE Figure 14-4.5.2
Severe hyper-cholesterolemia	ISE Table 14-4.2.1	ISE Table 14-4.2.2	ISE Figure 14-4.2.1	ISE Figure 14-4.2.2

Mixed dyslipidemia definition 1: スクリーニング時の中性脂肪が 150 mg/dL 以上 (1.7 mmol/L 以上)。 Mixed dyslipidemia definition 2: スクリーニング時の中性脂肪が 200 mg/dL 以上 (2.2 mmol/L 以上)。 Mixed dyslipidemia definition 3: スクリーニング時の HDL-C 40 mg/dL 未満; 1.0 mmol/L 未満 (男性) 又は 50 mg/dL 未満; 1.3 mmol/L 未満 (女性)。重症高コレステロール血症: スクリーニング時の算出 LDL-C がスクリーニング時にスタチン服用被験者は 160 mg/dL 以上、スタチン非服用者は 240 mg/dL 以上。

2.7.3.3.3.4　副次評価項目：その他の脂質パラメータ

各サブグループにおける副次評価項目の治療効果の差の要約を表 2.7.3-30（evolocumab Q2W とプラセボの比較）、表 2.7.3-31（evolocumab Q4W とプラセボの比較）、表 2.7.3-32（evolocumab Q2W とエゼチミブの比較）及び表 2.7.3-33（evolocumab Q4W とエゼチミブの比較）に示す。

各サブグループにおいて、evolocumab Q2W 及び Q4W によりすべての副次評価項目の tier 1（LDL-C のベースラインからの変化量［mg/dL 及び mmol/L］、ApoB、TC/HDL-C 比、TC、non-HDL-C 及び ApoB/ApoA1 比のベースラインからの変化率）がプラセボ及びエゼチミブに比べて有意に改善した（多重性を調整した $P \leqq 0.002$）。治療効果の差はサブグループ間でおおむね同程度であった。

副次評価項目の tier 2 について、evolocumab Q2W により各サブグループで Lp（a）、TG 及び VLDL-C がプラセボに比べて有意に減少した一方、混合型脂質異常症のサブグループで HDL-C が有意に増加した。また、evolocumab Q4W により各サブグループで Lp（a）がプラセボに比べて有意に減少し、HDL-C が有意に増加した一方、混合型脂質異常症のサブグループで TG 及び VLDL-C が有意に減少した。エゼチミブに比べると、evolocumab Q2W 及び Q4W により各サブグループで Lp（a）が有意に減少した。混合型脂質異常症のサブグループでは、evolocumab Q4W により HDL-C がエゼチミブに比べて有意に増加した。

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）

	Mixed Dyslipidemia Definition 1	Mixed Dyslipidemia Definition 2	Mixed Dyslipidemia Definition 3	Severe Hypercholesterolemia
Tier 1 副次評価項目				
Reflexive LDL-C				
10 週と 12 週の平均値の変化量[a] (95% CI) – mg/dL	-78.0 (-82.8, -73.1)	-72.7 (-79.8, -65.6)	-77.0 (-82.2, -71.8)	-85.5 (-97.2, -73.8)
12 週での変化量[a] (95% CI) – mg/dL	-79.0 (-84.1, -74.0)	-73.0 (-80.6, -65.5)	-79.1 (-84.7, -73.5)	-83.8 (-96.4, -71.2)
10 週と 12 週の平均値の変化量[a] (95% CI) – mmol/L	-2.019 (-2.144, -1.894)	-1.885 (-2.069, -1.701)	-1.993 (-2.128, -1.858)	-2.213 (-2.517, -1.910)
12 週での変化量[a] (95% CI) – mmol/L	-2.047 (-2.179, -1.916)	-1.893 (-2.088, -1.698)	-2.048 (-2.194, -1.903)	-2.170 (-2.497, -1.844)
最大 p 値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
調整 p 値	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**
ApoB				
10 週と 12 週の平均値の変化率（%）[a] (95% CI)	-55.36 (-58.75, -51.97)	-53.53 (-58.38, -48.68)	-53.80 (-57.24, -50.36)	-49.35 (-55.22, -43.47)
12 週での変化率(%)[a] (95% CI)	-56.45 (-60.20, -52.71)	-53.96 (-59.21, -48.71)	-54.98 (-58.99, -50.97)	-48.81 (-55.55, -42.06)
最大 p 値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
調整 p 値	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**
Total cholesterol/HDL-C ratio				
10 週と 12 週の平均値の変化率（%）[a] (95% CI)	-46.21 (-49.31, -43.11)	-44.03 (-48.93, -39.13)	-46.17 (-49.28, -43.06)	-44.11 (-49.80, -38.43)
12 週での変化率(%)[a] (95% CI)	-46.48 (-49.90, -43.06)	-44.45 (-49.82, -39.08)	-47.01 (-50.55, -43.47)	-43.17 (-49.42, -36.92)
最大 p 値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
調整 p 値	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**
Total cholesterol				
10 週と 12 週の平均値の変化率（%）[a] (95% CI)	-42.42 (-45.20, -39.63)	-39.63 (-43.91, -35.34)	-43.21 (-46.12, -40.31)	-41.37 (-46.40, -36.33)
12 週での変化率(%)[a] (95% CI)	-43.29 (-46.26, -40.31)	-39.61 (-44.17, -35.05)	-44.41 (-47.63, -41.20)	-40.57 (-46.10, -35.04)
最大 p 値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
調整 p 値	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**

Page 1 of 3

(Footnotes are provided at the end of the table.)

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）（続き）

	Mixed Dyslipidemia Definition 1	Mixed Dyslipidemia Definition 2	Mixed Dyslipidemia Definition 3	Severe Hypercholesterolemia
Tier 1 副次評価項目 (続き)				
Non-HDL-C				
10 週と 12 週の平均値の変化率（%）[a] (95% CI)	-58.55 (-62.17, -54.93)	-54.59 (-59.83, -49.35)	-57.11 (-60.62, -53.60)	-57.70 (-64.29, -51.11)
12 週での変化率(%)[a] (95% CI)	-59.48 (-63.41, -55.55)	-54.37 (-59.97, -48.76)	-58.52 (-62.53, -54.51)	-56.95 (-64.23, -49.66)
最大 p 値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
調整 p 値	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**
ApoB/ApoA1 ratio				
10 週と 12 週の平均値の変化率（%）[a] (95% CI)	-56.14 (-59.74, -52.54)	-53.62 (-58.50, -48.74)	-53.99 (-57.63, -50.36)	-51.54 (-58.13, -44.95)
12 週での変化率(%)[a] (95% CI)	-56.29 (-60.20, -52.37)	-53.19 (-58.42, -47.96)	-54.53 (-58.81, -50.24)	-51.61 (-58.95, -44.27)
最大 p 値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
調整 p 値	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**
Tier 2 副次評価項目				
Lp(a)				
10 週と 12 週の平均値の変化率（%）[a] (95% CI)	-34.60 (-39.37, -29.83)	-35.45 (-43.42, -27.47)	-34.64 (-40.24, -29.04)	-30.71 (-40.56, -20.87)
12 週での変化率(%)[a] (95% CI)	-36.22 (-41.42, -31.02)	-36.05 (-44.84, -27.27)	-36.92 (-42.88, -30.96)	-31.48 (-41.81, -21.16)
p 値 [b]	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
調整 p 値	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**
Triglycerides				
10 週と 12 週の平均値の変化率（%）[a] (95% CI)	-18.15 (-24.34, -11.96)	-16.89 (-27.25, -6.52)	-18.73 (-25.38, -12.08)	-25.64 (-35.59, -15.69)
12 週での変化率(%)[a] (95% CI)	-17.24 (-24.84, -9.63)	-13.63 (-27.38, 0.13)	-16.93 (-24.78, -9.07)	-23.37 (-33.06, -13.68)
p 値 [b]	<0.001	0.002	<0.001	<0.001
調整 p 値	**<0.001**	**0.006**	**<0.001**	**<0.001**

(Footnotes are provided at the end of the table.)

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）（続き）

	Mixed Dyslipidemia Definition 1	Mixed Dyslipidemia Definition 2	Mixed Dyslipidemia Definition 3	Severe Hypercholesterolemia
Tier 2 副次評価項目 (続き)				
VLDL-C				
10 週と 12 週の平均値の変化率（%）[a] (95% CI)	-17.98 (-23.72, -12.25)	-17.78 (-26.20, -9.36)	-20.01 (-26.23, -13.79)	-22.37 (-31.88, -12.86)
12 週での変化率(%)[a] (95% CI)	-17.27 (-24.11, -10.44)	-13.09 (-23.85, -2.32)	-17.79 (-25.32, -10.27)	-22.18 (-31.78, -12.57)
p 値 [b]	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
調整 p 値	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**
HDL-C				
10 週と 12 週の平均値の変化率（%）[a] (95% CI)	7.21 (4.71, 9.72)	7.81 (3.33, 12.29)	7.03 (4.20, 9.87)	5.90 (1.17, 10.64)
12 週での変化率(%)[a] (95% CI)	6.75 (3.80, 9.70)	8.16 (2.71, 13.60)	6.54 (3.23, 9.86)	6.37 (1.03, 11.70)
p 値 [b]	<0.001	0.003	<0.001	0.050
調整 p 値	**<0.001**	**0.006**	**<0.001**	**0.10**

ApoA1 = アポリポ蛋白 A1; ApoB = アポリポ蛋白 B; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); HDL-C = 高比重リポ蛋白コレステロール; LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール; Lp(a) = リポ蛋白（a）; non-HDL-C = 非高比重リポ蛋白コレステロール; Q2W = 2 週に 1 回 (皮下); Q4W = 4 週に 1 回 (皮下); VLDL-C = 超低比重リポ蛋白コレステロール.

Mixed dyslipidemia definition 1: スクリーニング時の中性脂肪が 150 mg/dL 以上 (1.7 mmol/L 以上)。 Mixed dyslipidemia definition 2: スクリーニング時の中性脂肪が 200 mg/dL 以上 (2.2 mmol/L 以上)。 Mixed dyslipidemia definition 3: スクリーニング時の HDL-C 40 mg/dL 未満; 1.0 mmol/L 未満 (男性) 又は 50 mg/dL 未満; 1.3 mmol/L 未満 (女性)。重症高コレステロール血症: スクリーニング時の算出 LDL-C がスクリーニング時にスタチン服用被験者は 160 mg/dL 以上、スタチン非服用者は 240 mg/dL 以上。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] ベースラインからの変化.

[b] Union-intersection 検定の p 値

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。各評価項目における群間差は、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り求めた。 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。.

Source: Modified from ISE Table 14-4.2.27, ISE Table 14-4.3.27, ISE Table 14-4.4.27, and ISE Table 14-4.5.27.

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）

	Mixed Dyslipidemia Definition 1	Mixed Dyslipidemia Definition 2	Mixed Dyslipidemia Definition 3	Severe Hypercholesterolemia
Tier 1 副次評価項目				
Reflexive LDL-C				
10 週と 12 週の平均値の変化量[a] (95% CI) – mg/dL	-77.5 (-82.7, -72.3)	-70.5 (-78.2, -62.7)	-72.6 (-79.4, -65.7)	-82.1 (-95.2, -69.0)
12 週での変化量[a] (95% CI) – mg/dL	-71.0 (-77.3, -64.7)	-62.9 (-73.0, -52.8)	-65.6 (-73.5, -57.6)	-78.6 (-93.2, -64.1)
10 週と 12 週の平均値の変化量[a] (95% CI) – mmol/L	-2.007 (-2.143, -1.871)	-1.825 (-2.026, -1.625)	-1.879 (-2.057, -1.702)	-2.128 (-2.467, -1.789)
12 週での変化量[a] (95% CI) – mmol/L	-1.839 (-2.002, -1.675)	-1.630 (-1.891, -1.368)	-1.697 (-1.903, -1.491)	-2.038 (-2.414, -1.662)
最大 p 値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
調整 p 値	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**
ApoB				
10 週と 12 週の平均値の変化率（%）[a] (95% CI)	-55.55 (-58.72, -52.39)	-52.19 (-56.94, -47.45)	-53.93 (-58.22, -49.63)	-45.78 (-51.81, -39.74)
12 週での変化率(%)[a] (95% CI)	-49.42 (-53.30, -45.54)	-44.92 (-51.10, -38.75)	-47.02 (-52.17, -41.87)	-42.91 (-49.37, -36.45)
最大 p 値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
調整 p 値	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**
Total cholesterol/HDL-C ratio				
10 週と 12 週の平均値の変化率（%）[a] (95% CI)	-48.48 (-51.83, -45.13)	-46.95 (-52.33, -41.57)	-47.42 (-51.88, -42.95)	-39.92 (-46.27, -33.57)
12 週での変化率(%)[a] (95% CI)	-44.53 (-48.43, -40.63)	-42.00 (-48.31, -35.68)	-42.99 (-48.20, -37.79)	-36.98 (-43.49, -30.48)
最大 p 値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
調整 p 値	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**
Total cholesterol				
10 週と 12 週の平均値の変化率（%）[a] (95% CI)	-41.64 (-44.50, -38.78)	-38.48 (-42.83, -34.14)	-43.63 (-47.37, -39.89)	-34.96 (-40.54, -29.38)
12 週での変化率(%)[a] (95% CI)	-37.99 (-41.40, -34.58)	-33.73 (-39.13, -28.34)	-39.09 (-43.47, -34.70)	-33.59 (-39.64, -27.53)
最大 p 値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
調整 p 値	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**

Page 1 of 3

(Footnotes are provided at the end of the table.)

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）（続き）

	Mixed Dyslipidemia Definition 1	Mixed Dyslipidemia Definition 2	Mixed Dyslipidemia Definition 3	Severe Hypercholesterolemia
Tier 1 副次評価項目 (続き)				
Non-HDL-C				
10 週と 12 週の平均値の変化率（%）[a] (95% CI)	-58.63 (-62.41, -54.85)	-54.16 (-59.80, -48.52)	-57.67 (-62.49, -52.86)	-48.35 (-55.66, -41.05)
12 週での変化率(%)[a] (95% CI)	-53.24 (-57.78, -48.69)	-47.45 (-54.64, -40.26)	-51.57 (-57.21, -45.93)	-45.66 (-53.36, -37.96)
最大 p 値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
調整 p 値	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**
ApoB/ApoA1 ratio				
10 週と 12 週の平均値の変化率（%）[a] (95% CI)	-57.54 (-60.95, -54.14)	-55.47 (-60.72, -50.22)	-56.08 (-60.79, -51.37)	-46.13 (-53.25, -39.01)
12 週での変化率(%)[a] (95% CI)	-51.41 (-55.47, -47.35)	-49.05 (-55.39, -42.70)	-49.25 (-54.96, -43.55)	-42.37 (-50.06, -34.69)
最大 p 値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
調整 p 値	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**
Tier 2 副次評価項目				
Lp(a)				
10 週と 12 週の平均値の変化率（%）[a] (95% CI)	-32.42 (-38.25, -26.59)	-31.14 (-40.71, -21.57)	-30.47 (-37.11, -23.84)	-24.84 (-32.26, -17.42)
12 週での変化率(%)[a] (95% CI)	-29.83 (-36.13, -23.52)	-28.95 (-39.73, -18.17)	-28.02 (-35.21, -20.84)	-23.41 (-30.91, -15.90)
p 値 [b]	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
調整 p 値	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**
Triglycerides				
10 週と 12 週の平均値の変化率（%）[a] (95% CI)	-22.11 (-29.64, -14.58)	-20.76 (-33.30, -8.22)	-27.63 (-35.98, -19.29)	-9.49 (-19.82, 0.85)
12 週での変化率(%)[a] (95% CI)	-21.12 (-30.25, -11.99)	-17.13 (-33.00, -1.26)	-23.29 (-33.07, -13.51)	-7.65 (-19.07, 3.76)
p 値 [b]	<0.001	0.001	<0.001	0.19
調整 p 値	**<0.001**	**0.003**	**<0.001**	**0.37**

(Footnotes are provided at the end of the table.)

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）（続き）

	Mixed Dyslipidemia Definition 1	Mixed Dyslipidemia Definition 2	Mixed Dyslipidemia Definition 3	Severe Hypercholesterolemia
Tier 2 副次評価項目 (続き)				
VLDL-C				
10 週と 12 週の平均値の変化率（%）[a] (95% CI)	-21.31 (-28.33, -14.30)	-19.81 (-30.59, -9.03)	-26.81 (-34.71, -18.90)	-8.87 (-19.18, 1.44)
12 週での変化率(%)[a] (95% CI)	-19.94 (-28.72, -11.15)	-15.88 (-30.47, -1.29)	-21.48 (-30.98, -11.98)	-5.93 (-17.41, 5.56)
p 値 [b]	<0.001	<0.001	<0.001	0.18
調整 p 値	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**0.37**
HDL-C				
10 週と 12 週の平均値の変化率（%）[a] (95% CI)	10.22 (6.69, 13.75)	13.44 (7.05, 19.82)	7.66 (3.57, 11.75)	6.58 (2.06, 11.11)
12 週での変化率(%)[a] (95% CI)	9.36 (5.69, 13.04)	12.37 (5.87, 18.88)	6.86 (2.39, 11.33)	3.85 (-1.00, 8.70)
p 値 [b]	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
調整 p 値	**<0.001**	**<0.001**	**0.001**	**0.003**

ApoA1 = アポリポ蛋白 A1; ApoB = アポリポ蛋白 B; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); HDL-C = 高比重リポ蛋白コレステロール; LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール; Lp(a) = リポ蛋白（a）; non-HDL-C = 非高比重リポ蛋白コレステロール; TC = 総コレステロール; Q2W = 2 週に 1 回 (皮下); QD = 1 日に 1 回 (経口錠）; Q4W = 4 週に 1 回 (皮下); VLDL-C = 超低比重リポ蛋白コレステロール.

Mixed dyslipidemia definition 1: スクリーニング時の中性脂肪が 150 mg/dL 以上 (1.7 mmol/L 以上)。 Mixed dyslipidemia definition 2: スクリーニング時の中性脂肪が 200 mg/dL 以上 (2.2 mmol/L 以上)。 Mixed dyslipidemia definition 3: スクリーニング時の HDL-C 40 mg/dL 未満; 1.0 mmol/L 未満 (男性) 又は 50 mg/dL 未満; 1.3 mmol/L 未満 (女性)。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] ベースラインからの変化.

[b] Union-intersection 検定の p 値

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。各評価項目における群間差は、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り求めた。 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。.

Source: Modified from ISE Table 14-4.2.27, ISE Table 14-4.3.27, ISE Table 14-4.4.27, and ISE Table 14-4.5.27.

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）

	Mixed Dyslipidemia Definition 1	Mixed Dyslipidemia Definition 2	Mixed Dyslipidemia Definition 3	Severe Hypercholesterolemia
Tier 1 副次評価項目				
Reflexive LDL-C				
10 週と 12 週の平均値の変化量[a] (95% CI) – mg/dL	-54.6 (-60.4, -48.9)	-57.8 (-65.0, -50.5)	-55.4 (-63.0, -47.9)	-60.7 (-91.6, -29.9)
12 週での変化量[a] (95% CI) – mg/dL	-57.6 (-64.0, -51.2)	-59.0 (-67.3, -50.7)	-56.7 (-64.5, -48.9)	-67.8 (-99.6, -35.9)
10 週と 12 週の平均値の変化量[a] (95% CI) – mmol/L	-1.415 (-1.565, -1.265)	-1.496 (-1.683, -1.310)	-1.436 (-1.632, -1.240)	-1.573 (-2.372, -0.775)
12 週での変化量[a] (95% CI) – mmol/L	-1.492 (-1.659, -1.326)	-1.529 (-1.745, -1.314)	-1.470 (-1.671, -1.268)	-1.755 (-2.579, -0.930)
最大 p 値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
調整 p 値	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**0.002**
ApoB				
10 週と 12 週の平均値の変化率（%）[a] (95% CI)	-33.82 (-37.34, -30.30)	-36.85 (-41.34, -32.36)	-35.86 (-40.20, -31.52)	-28.33 (-39.29, -17.36)
12 週での変化率(%)[a] (95% CI)	-36.12 (-40.17, -32.08)	-38.67 (-43.89, -33.46)	-37.06 (-41.72, -32.41)	-29.90 (-41.46, -18.35)
最大 p 値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
調整 p 値	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**
Total cholesterol/HDL-C ratio				
10 週と 12 週の平均値の変化率（%）[a] (95% CI)	-27.50 (-30.74, -24.26)	-30.29 (-34.82, -25.77)	-29.58 (-33.63, -25.52)	-23.71 (-35.34, -12.08)
12 週での変化率(%)[a] (95% CI)	-28.12 (-31.74, -24.51)	-30.04 (-35.05, -25.03)	-28.95 (-33.27, -24.63)	-25.40 (-37.77, -13.03)
最大 p 値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
調整 p 値	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**0.002**
Total cholesterol				
10 週と 12 週の平均値の変化率（%）[a] (95% CI)	-24.83 (-27.69, -21.97)	-26.86 (-30.74, -22.98)	-26.89 (-30.86, -22.91)	-22.40 (-33.39, -11.41)
12 週での変化率(%)[a] (95% CI)	-26.43 (-29.68, -23.18)	-27.96 (-32.44, -23.48)	-27.16 (-31.19, -23.13)	-24.82 (-36.26, -13.39)
最大 p 値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
調整 p 値	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**0.002**

(Footnotes are provided at the end of the table.)

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）（続き）

	Mixed Dyslipidemia Definition 1	Mixed Dyslipidemia Definition 2	Mixed Dyslipidemia Definition 3	Severe Hypercholesterolemia
Tier 1 副次評価項目 (続き)				
Non-HDL-C				
10 週と 12 週の平均値の変化率（%）[a] (95% CI)	-32.97 (-36.45, -29.50)	-35.63 (-40.14, -31.13)	-35.19 (-40.05, -30.33)	-29.08 (-42.19, -15.96)
12 週での変化率(%)[a] (95% CI)	-34.92 (-38.90, -30.93)	-36.88 (-42.15, -31.61)	-35.44 (-40.42, -30.47)	-32.14 (-45.94, -18.34)
最大 p 値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
調整 p 値	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**0.001**
ApoB/ApoA1 ratio				
10 週と 12 週の平均値の変化率（%）[a] (95% CI)	-34.77 (-38.31, -31.23)	-35.68 (-40.24, -31.12)	-37.11 (-41.78, -32.44)	-31.39 (-42.03, -20.75)
12 週での変化率(%)[a] (95% CI)	-36.18 (-40.15, -32.21)	-36.16 (-41.17, -31.14)	-36.45 (-41.40, -31.49)	-32.22 (-43.86, -20.57)
最大 p 値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
調整 p 値	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**
Tier 2 副次評価項目				
Lp(a)				
10 週と 12 週の平均値の変化率（%）[a] (95% CI)	-26.67 (-32.72, -20.61)	-31.39 (-40.94, -21.84)	-21.52 (-27.87, -15.17)	-20.95 (-34.47, -7.42)
12 週での変化率(%)[a] (95% CI)	-26.77 (-33.14, -20.41)	-31.09 (-41.16, -21.01)	-21.89 (-28.67, -15.12)	-25.38 (-39.55, -11.22)
p 値 [b]	<0.001	<0.001	<0.001	0.002
調整 p 値	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**0.016**
Triglycerides				
10 週と 12 週の平均値の変化率（%）[a] (95% CI)	-1.84 (-8.60, 4.92)	-8.03 (-17.81, 1.75)	-1.99 (-9.38, 5.40)	0.28 (-14.03, 14.59)
12 週での変化率(%)[a] (95% CI)	-2.53 (-10.62, 5.56)	-8.67 (-20.96, 3.62)	-3.17 (-11.46, 5.12)	-0.23 (-15.08, 14.62)
p 値 [b]	0.83	0.27	0.75	0.99
調整 p 値	**1.00**	**1.00**	**1.00**	**1.00**

(Footnotes are provided at the end of the table.)

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）（続き）

	Mixed Dyslipidemia Definition 1	Mixed Dyslipidemia Definition 2	Mixed Dyslipidemia Definition 3	Severe Hypercholesterolemia
Tier 2 副次評価項目 (続き)				
VLDL-C				
10 週と 12 週の平均値の変化率（%）[a] (95% CI)	1.25 (-5.02, 7.51)	-2.93 (-11.35, 5.49)	0.58 (-6.70, 7.87)	4.12 (-9.90, 18.15)
12 週での変化率(%)[a] (95% CI)	1.55 (-5.37, 8.46)	-1.98 (-11.32, 7.36)	-0.19 (-8.80, 8.41)	1.05 (-13.79, 15.88)
p 値 [b]	0.91	0.76	0.95	0.72
調整 p 値	**1.00**	**1.00**	**1.00**	**1.00**
HDL-C				
10 週と 12 週の平均値の変化率（%）[a] (95% CI)	5.46 (2.23, 8.70)	6.01 (1.00, 11.03)	5.65 (1.46, 9.84)	4.53 (-2.80, 11.86)
12 週での変化率(%)[a] (95% CI)	4.70 (1.13, 8.28)	4.92 (-0.46, 10.30)	5.34 (0.83, 9.85)	4.94 (-3.20, 13.09)
p 値 [b]	0.003	0.036	0.030	0.47
調整 p 値	**0.016**	**0.22**	**0.18**	**1.00**

ApoA1 = アポリポ蛋白 A1; ApoB = アポリポ蛋白 B; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); HDL-C = 高比重リポ蛋白コレステロール; LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール; Lp(a) = リポ蛋白（a）; non-HDL-C = 非高比重リポ蛋白コレステロール; TC = 総コレステロール; Q2W = 2 週に 1 回 (皮下); Q4W = 4 週に 1 回 (皮下); VLDL-C = 超低比重リポ蛋白コレステロール.

Mixed dyslipidemia definition 1: スクリーニング時の中性脂肪が 150 mg/dL 以上 (1.7 mmol/L 以上)。 Mixed dyslipidemia definition 2: スクリーニング時の中性脂肪が 200 mg/dL 以上 (2.2 mmol/L 以上)。 Mixed dyslipidemia definition 3: スクリーニング時の HDL-C 40 mg/dL 未満; 1.0 mmol/L 未満 (男性) 又は 50 mg/dL 未満; 1.3 mmol/L 未満 (女性)。重症高コレステロール血症: スクリーニング時の算出 LDL-C がスクリーニング時にスタチン服用被験者は 160 mg/dL 以上、スタチン非服用者は 240 mg/dL 以上。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] ベースラインからの変化.

[b] Union-intersection 検定の p 値

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。各評価項目における群間差は、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り求めた。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。 endpoints. 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。.

Source: Modified from ISE Table 14-4.2.28, ISE Table 14-4.3.28, ISE Table 14-4.4.28, and ISE Table 14-4.5.28.

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）

	Mixed Dyslipidemia Definition 1	Mixed Dyslipidemia Definition 2	Mixed Dyslipidemia Definition 3	Severe Hypercholesterolemia
Tier 1 副次評価項目				
Reflexive LDL-C				
10 週と 12 週の平均値の変化量[a] (95% CI) – mg/dL	-59.0 (-64.1, -53.9)	-57.7 (-65.7, -49.6)	-56.4 (-63.2, -49.6)	-57.0 (-78.8, -35.2)
12 週での変化量[a] (95% CI) – mg/dL	-53.6 (-59.6, -47.7)	-52.3 (-61.6, -43.0)	-53.9 (-61.4, -46.4)	-55.3 (-77.1, -33.4)
10 週と 12 週の平均値の変化量[a] (95% CI) – mmol/L	-1.529 (-1.661, -1.397)	-1.494 (-1.703, -1.285)	-1.461 (-1.637, -1.285)	-1.477 (-2.042, -0.912)
12 週での変化量[a] (95% CI) – mmol/L	-1.389 (-1.543, -1.236)	-1.355 (-1.596, -1.115)	-1.397 (-1.591, -1.203)	-1.432 (-1.999, -0.866)
最大 p 値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
調整 p 値	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**
ApoB				
10 週と 12 週の平均値の変化率（%）[a] (95% CI)	-38.63 (-42.40, -34.86)	-36.15 (-41.63, -30.66)	-36.88 (-41.65, -32.11)	-35.25 (-46.43, -24.07)
12 週での変化率(%)[a] (95% CI)	-33.52 (-38.07, -28.98)	-30.07 (-37.52, -22.63)	-33.51 (-39.13, -27.89)	-32.97 (-44.30, -21.65)
最大 p 値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
調整 p 値	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**
Total cholesterol/HDL-C ratio				
10 週と 12 週の平均値の変化率（%）[a] (95% CI)	-31.84 (-35.57, -28.11)	-30.37 (-36.05, -24.69)	-32.35 (-37.06, -27.64)	-23.67 (-33.91, -13.43)
12 週での変化率(%)[a] (95% CI)	-28.29 (-32.72, -23.86)	-25.82 (-32.71, -18.92)	-29.64 (-35.24, -24.05)	-21.72 (-32.45, -10.99)
最大 p 値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
調整 p 値	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**0.002**
Total cholesterol				
10 週と 12 週の平均値の変化率（%）[a] (95% CI)	-26.65 (-29.64, -23.65)	-25.08 (-29.86, -20.29)	-28.93 (-32.83, -25.02)	-23.28 (-31.73, -14.83)
12 週での変化率(%)[a] (95% CI)	-23.38 (-26.86, -19.90)	-21.19 (-27.16, -15.21)	-26.52 (-31.05, -21.98)	-23.24 (-31.82, -14.65)
最大 p 値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
調整 p 値	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**

(Footnotes are provided at the end of the table.)

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）（続き）

	Mixed Dyslipidemia Definition 1	Mixed Dyslipidemia Definition 2	Mixed Dyslipidemia Definition 3	Severe Hypercholesterolemia
Tier 1 副次評価項目(続き)				
Non-HDL-C				
10 週と 12 週の平均値の変化率（%）[a] (95% CI)	-37.23 (-41.11, -33.36)	-35.24 (-41.13, -29.35)	-37.62 (-42.75, -32.49)	-30.91 (-41.97, -19.86)
12 週での変化率(%)[a] (95% CI)	-32.67 (-37.23, -28.10)	-29.83 (-37.59, -22.08)	-34.24 (-40.16, -28.31)	-29.85 (-41.00, -18.71)
最大 p 値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
調整 p 値	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**
ApoB/ApoA1 ratio				
10 週と 12 週の平均値の変化率（%）[a] (95% CI)	-41.93 (-46.05, -37.81)	-40.01 (-45.54, -34.48)	-37.97 (-43.21, -32.72)	-28.81 (-41.58, -16.05)
12 週での変化率(%)[a] (95% CI)	-37.63 (-42.35, -32.91)	-35.04 (-41.69, -28.39)	-35.11 (-41.00, -29.21)	-25.83 (-38.99, -12.67)
最大 p 値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
調整 p 値	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**0.002**
Tier 2 副次評価項目				
Lp(a)				
10 週と 12 週の平均値の変化率（%）[a] (95% CI)	-33.40 (-39.60, -27.20)	-32.32 (-41.42, -23.22)	-31.26 (-39.45, -23.08)	-18.75 (-32.87, -4.64)
12 週での変化率(%)[a] (95% CI)	-35.30 (-43.13, -27.46)	-32.51 (-42.13, -22.89)	-30.35 (-39.18, -21.52)	-18.75 (-32.74, -4.76)
p 値[b]	<0.001	<0.001	<0.001	0.034
調整 p 値	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**0.27**
Triglycerides				
10 週と 12 週の平均値の変化率（%）[a] (95% CI)	-3.41 (-11.37, 4.55)	-0.47 (-13.05, 12.12)	-11.54 (-21.59, -1.50)	5.97 (-11.73, 23.66)
12 週での変化率(%)[a] (95% CI)	-1.71 (-11.26, 7.84)	2.93 (-12.53, 18.39)	-8.92 (-21.62, 3.78)	5.57 (-15.05, 26.19)
p 値[b]	0.54	0.64	0.014	0.80
調整 p 値	**1.00**	**1.00**	**0.028**	**1.00**

(Footnotes are provided at the end of the table.)

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）（続き）

	Mixed Dyslipidemia Definition 1	Mixed Dyslipidemia Definition 2	Mixed Dyslipidemia Definition 3	Severe Hypercholesterolemia
Tier 2 副次評価項目 (続き)				
VLDL-C				
10 週と 12 週の平均値の変化率（%）[a] (95% CI)	-1.39 (-8.64, 5.87)	1.47 (-9.56, 12.49)	-8.55 (-17.24, 0.14)	7.18 (-10.39, 24.74)
12 週での変化率(%)[a] (95% CI)	3.25 (-5.24, 11.73)	7.02 (-7.21, 21.25)	-3.63 (-14.63, 7.38)	6.78 (-13.90, 27.46)
p 値 [b]	0.13	0.26	0.005	0.72
調整 p 値	**0.53**	**1.00**	**0.020**	**1.00**
HDL-C				
10 週と 12 週の平均値の変化率（%）[a] (95% CI)	8.55 (4.82, 12.29)	10.05 (3.76, 16.34)	7.92 (3.59, 12.24)	2.54 (-5.49, 10.56)
12 週での変化率(%)[a] (95% CI)	7.23 (3.33, 11.13)	8.33 (1.89, 14.76)	6.77 (2.13, 11.42)	-0.33 (-9.06, 8.40)
p 値 [b]	<0.001	0.005	<0.001	0.17
調整 p 値	**<0.001**	**0.032**	**0.005**	**1.00**

ApoA1 = アポリポ蛋白 A1; ApoB = アポリポ蛋白 B; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); HDL-C = 高比重リポ蛋白コレステロール; LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール; Lp(a) = リポ蛋白（a）; non-HDL-C = 非高比重リポ蛋白コレステロール; TC = 総コレステロール; Q2W = 2 週に 1 回 (皮下); QD = 1 日に 1 回 (経口錠）; Q4W = 4 週に 1 回 (皮下); VLDL-C = 超低比重リポ蛋白コレステロール.

Mixed dyslipidemia definition 1: スクリーニング時の中性脂肪が 150 mg/dL 以上 (1.7 mmol/L 以上)。 Mixed dyslipidemia definition 2: スクリーニング時の中性脂肪が 200 mg/dL 以上 (2.2 mmol/L 以上)。 Mixed dyslipidemia definition 3: スクリーニング時の HDL-C 40 mg/dL 未満; 1.0 mmol/L 未満 (男性) 又は 50 mg/dL 未満; 1.3 mmol/L 未満 (女性)。重症高コレステロール血症: スクリーニング時の算出 LDL-C がスクリーニング時にスタチン服用被験者は 160 mg/dL 以上、スタチン非服用者は 240 mg/dL 以上。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] ベースラインからの変化.

[b] Union-intersection 検定の p 値

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。各評価項目における群間差は、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り求めた。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。.

Source: Modified from ISE Table 14-4.2.28, ISE Table 14-4.3.28, ISE Table 14-4.4.28, and ISE Table 14-4.5.28.

副次評価項目の経時的な結果の要約を表 2.7.3-34 に示す。

いずれの評価時期においても evolocumab Q2W 及び Q4W によりすべてのサブグループで副次評価項目の tier 1（ApoB、TC/HDL-C 比、TC、non-HDL-C 及び ApoB/ApoA1 比）の各項目がプラセボ及びエゼチミブに比べて減少した。プラセボに比べ、いずれの評価時期においても evolocumab Q2W 及び Q4W によりすべての副次評価項目の tier 2 が改善した（Lp（a）、TG 及び VLDL-C は減少、HDL-C は増加）。エゼチミブに比べ、いずれの評価時期においても evolocumab Q2W 及び Q4W によりすべてのサブグループで Lp（a）が減少し、混合型脂質異常症の被験者で HDL-C が増加した。また、TG 及び VLDL-C の減少率は evolocumab 群とエゼチミブ群の間で同程度であった。

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）

パラメータ	結果の要約	要約した表と図のリンク
Tier 1 副次評価項目		
Reflexive LDL-C (変化量)	· Evolocumab は全てのサブグループにおいて全ての解析でプラセボと比較して reflexive LDL-C を低下させた。 · Evolocumab は全てのサブグループにおいて全ての解析でエゼチミブと比較して reflexive LDL-C を低下させた。	ISE Table 14-4.2.29, ISE Table 14-4.2.30, ISE Table 14-4.3.29, ISE Table 14-4.3.30, ISE Table 14-4.4.29, ISE Table 14-4.4.30, ISE Table 14-4.5.29, ISE Table 14-4.5.30
ApoB (% 変化率)	· Evolocumab は全てのサブグループにおいて全ての解析でプラセボと比較して ApoB を低下させた。 · Evolocumab は全てのサブグループにおいて全ての解析でエゼチミブと比較して ApoB を低下させた。	ISE Figure 14-4.2.5, ISE Figure 14-4.2.6, ISE Table 14-4.2.33, ISE Table 14-4.2.34, ISE Figure 14-4.3.5, ISE Figure 14-4.3.6, ISE Table 14-4.3.33, ISE Table 14-4.3.34, ISE Figure 14-4.4.5, ISE Figure 14-4.4.6, ISE Table 14-4.4.33, ISE Table 14-4.4.34, ISE Figure 14-4.5.5, ISE Figure 14-4.5.6, ISE Table 14-4.5.33, ISE Table 14-4.5.34
Total cholesterol/ HDL-C ratio (%変化率)	· Evolocumab は全てのサブグループにおいて全ての解析でプラセボと比較して total cholesterol/HDL-C ratio を低下させた。Evolocumab は全てのサブグループにおいて全ての解析でエゼチミブと比較して total cholesterol/HDL-C ratio を低下させた。	ISE Figure 14-4.2.7, ISE Figure 14-4.2.8, ISE Table 14-4.2.35, ISE Figure 14-4.3.7, ISE Figure 14-4.3.8, ISE Table 14-4.3.35, ISE Figure 14-4.4.7, ISE Figure 14-4.4.8, ISE Table 14-4.4.35, ISE Figure 14-4.5.7, ISE Figure 14-4.5.8, ISE Table 14-4.5.35
総コレステロール (% 変化率)	· Evolocumab は全てのサブグループにおいて全ての解析でプラセボと比較して総コレステロールを低下させた。Evolocumab は全てのサブグループにおいて全ての解析でエゼチミブと比較して総コレステロールを低下させた。	ISE Figure 14-4.2.21, ISE Figure 14-4.2.22, ISE Table 14-4.2.46, ISE Table 14-4.2.47, ISE Figure 14-4.3.21, ISE Figure 14-4.3.22, ISE Table 14-4.3.46, ISE Table 14-4.3.47, ISE Figure 14-4.4.21, ISE Figure 14-4.4.22, ISE Table 14-4.4.46, ISE Table 14-4.4.47, ISE Figure 14-4.5.21, ISE Figure 14-4.5.22, ISE Table 14-4.5.46, ISE Table 14-4.5.47
Non-HDL-C (%変化率)	· Evolocumab は全てのサブグループにおいて全ての解析でプラセボと比較して non-HDL-C を低下させた。 · Evolocumab は全てのサブグループにおいて全ての解析でエゼチミブと比較して non-HDL-C を低下させた。	ISE Figure 14-4.2.3, ISE Figure 14-4.2.4, ISE Table 14-4.2.31, ISE Table 14-4.2.32, ISE Figure 14-4.3.3, ISE Figure 14-4.3.4, ISE Table 14-4.3.31, ISE Table 14-4.3.32, ISE Figure 14-4.4.3, ISE Figure 14-4.4.4, ISE Table 14-4.4.31, ISE Table 14-4.4.32, ISE Figure 14-4.5.3, ISE Figure 14-4.5.4, ISE Table 14-4.5.31, ISE Table 14-4.5.32
ApoB/ApoA1 ratio (% 変化率)	· Evolocumab は全てのサブグループにおいて全ての解析でプラセボと比較して ApoB/ApoA1 ratio を低下させた。 · Evolocumab は全てのサブグループにおいて全ての解析でエゼチミブと比較して ApoB/ApoA1 ratio を低下させた。	ISE Figure 14-4.2.9, ISE Figure 14-4.2.10, ISE Table 14-4.2.36, ISE Figure 14-4.3.9, ISE Figure 14-4.3.10, ISE Table 14-4.3.36, ISE Figure 14-4.4.9, ISE Figure 14-4.4.10, ISE Table 14-4.4.36, ISE Figure 14-4.5.9, ISE Figure 14-4.5.10, ISE Table 14-4.5.36

Footnotes on last page

**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）（続き）**

パラメータ	結果の要約	要約した表と図のリンク
Tier 2 副次評価項目		
Lp(a) (%変化率)	・ Evolocumab は全てのサブグループにおいて全ての解析でプラセボと比較して Lp(a)を低下させた。 ・ Evolocumab は全てのサブグループにおいて全ての解析でエゼチミブと比較して Lp(a)を低下させた。	ISE Figure 14-4.2.11, ISE Figure 14-4.2.12, ISE Table 14-4.2.37, ISE Figure 14-4.3.11, ISE Figure 14-4.3.12, ISE Table 14-4.3.37, ISE Figure 14-4.4.11, ISE Figure 14-4.4.12, ISE Table 14-4.4.37, ISE Figure 14-4.5.11, ISE Figure 14-4.5.12, ISE Table 14-4.5.37
中性脂肪 (%変化率)	・ Evolocumab は全てのサブグループにおいて全ての解析でプラセボと比較して中性脂肪を低下させた。 Evolocumab は全てのサブグループにおいて全ての解析でエゼチミブと比較して中性脂肪を低下させた。	ISE Figure 14-4.2.13, ISE Figure 14-4.2.14, ISE Table 14-4.2.38, ISE Table 14-4.2.39, ISE Figure 14-4.3.13, ISE Figure 14-4.3.14, ISE Table 14-4.3.38, ISE Table 14-4.3.39, ISE Figure 14-4.4.13, ISE Figure 14-4.4.14, ISE Table 14-4.4.38, ISE Table 14-4.4.39, ISE Figure 14-4.5.13, ISE Figure 14-4.5.14, ISE Table 14-4.5.38, ISE Table 14-4.5.39
VLDL-C (%変化率)	・ Evolocumab は全てのサブグループにおいて全ての解析でプラセボと比較して VLDL を低下させた。 Evolocumab は全てのサブグループにおいて全ての解析でエゼチミブと比較して VLDL を低下させた。	ISE Figure 14-4.2.17, ISE Figure 14-4.2.18, ISE Table 14-4.2.42, ISE Table 14-4.2.43, ISE Figure 14-4.3.17, ISE Figure 14-4.3.18, ISE Table 14-4.3.42, ISE Table 14-4.3.43, ISE Figure 14-4.4.17, ISE Figure 14-4.4.18, ISE Table 14-4.4.42, ISE Table 14-4.4.43, ISE Figure 14-4.5.17, ISE Figure 14-4.5.18, ISE Table 14-4.5.42, ISE Table 14-4.5.43
HDL-C (%変化率)	・ Evolocumab は全てのサブグループにおいて全ての解析でプラセボと比較して HDL-C を上昇させた。 Evolocumab は混合型脂質異常症(Definition 1, 2, and 3)のサブグループにおいて全ての解析でエゼチミブと比較して HDL-C を上昇させたが、重症高コレステロール血症被験者では上昇を認めなかった。	ISE Figure 14-4.2.15, ISE Figure 14-4.2.16, ISE Table 14-4.2.40, ISE Table 14-4.2.41, ISE Figure 14-4.3.15, ISE Figure 14-4.3.16, ISE Table 14-4.3.40, ISE Table 14-4.3.41, ISE Figure 14-4.4.15, ISE Figure 14-4.4.16, ISE Table 14-4.4.40, ISE Table 14-4.4.41, ISE Figure 14-4.5.15, ISE Figure 14-4.5.16, ISE Table 14-4.5.40, ISE Table 14-4.5.41

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; LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール ; non-HDL-C = 非高比重リポ蛋白コレステロール; Lp(a) = リポ蛋白（a）; Mixed dyslipidemia definition 1: スクリーニング時の中性脂肪が 150 mg/dL 以上 (1.7 mmol/L 以上)。 Mixed dyslipidemia definition 2: スクリーニング時の中性脂肪が 200 mg/dL 以上 (2.2 mmol/L 以上)。 Mixed dyslipidemia definition 3: スクリーニング時の HDL-C 40 mg/dL 未満; 1.0 mmol/L 未満 (男性) 又は 50 mg/dL 未満; 1.3 mmol/L 未満 (女性)。 VLDL-C = 超低比重リポ蛋白コレステロール.

2.7.3.3.3.5　三次評価項目 ApoA1

混合型脂質異常症のサブグループでは、evolocumab Q2W 及び Q4W 群において、プラセボ群及びエゼチミブ群に比べ ApoA1 にわずかな増加（プラセボとの比較：3%～9%、エゼチミブとの比較：1%～9%）が認められた。

重症高コレステロール血症のサブグループでは、Q2W 群で、プラセボ群及びエゼチミブ群に比べてわずかな増加（それぞれ 1%～6%及び 7%～8%）が認められた。また、Q4W 群でエゼチミブ群に比べてわずかな減少（-5%～-6%）が認められた。

以下の ISE の図表において、ApoA1 のデータを詳述する。

サブグループ	表のリンク		図のリンク (全治療群は各図に示されている)	
	vs placebo (Q2W & Q4W)	vs ezetimibe (Q2W & Q4W)	Q2W	Q4W
Mixed dyslipidemia definition 1	ISE Table 14-4.3.23	ISE Table 14-4.3.24	ISE Figure 14-4.3.19	ISE Figure 14-4.3.20
Mixed dyslipidemia definition 2	ISE Table 14-4.4.23	ISE Table 14-4.4.24	ISE Figure 14-4.4.19	ISE Figure 14-4.4.20
Mixed dyslipidemia definition 3	ISE Table 14-4.5.23	ISE Table 14-4.5.24	ISE Figure 14-4.5.19	ISE Figure 14-4.5.20
Severe hyper-cholesterolemia	ISE Table 14-4.2.23	ISE Table 14-4.2.24	ISE Figure 14-4.2.19	ISE Figure 14-4.2.20

Mixed dyslipidemia definition 1: スクリーニング時の中性脂肪が 150 mg/dL 以上 (1.7 mmol/L 以上)。 Mixed dyslipidemia definition 2: スクリーニング時の中性脂肪が 200 mg/dL 以上 (2.2 mmol/L 以上)。 Mixed dyslipidemia definition 3: スクリーニング時の HDL-C 40 mg/dL 未満; 1.0 mmol/L 未満 (男性) 又は 50 mg/dL 未満; 1.3 mmol/L 未満 (女性)。重症高コレステロール血症: スクリーニング時の算出 LDL-C がスクリーニング時にスタチン服用被験者は 160 mg/dL 以上、スタチン非服用者は 240 mg/dL 以上。

2.7.3.3.3.6　サブグループ解析の結論

PHMD の適応症の範囲内で、規定の定義（混合型脂質異常症はスクリーニング時の TG 又は HDL-C、重症高コレステロール血症は基準に合致）に合致した被験者の 4 つのコホートに基づくサブグループ解析により、evolocumab は解析した各サブグループで LDL-C の有意な低下においてプラセボ及びエゼチミブより優れていることが示された。LDL-C の低下はサブグループ間で同程度であった。その他の脂質パラメータもサブグループ間で良好な変動を示した。

2.7.3.3.4　長期投与試験

PHMD 被験者を対象とした 3 試験（12 週間超）（20110109 試験、20110110 試験及び 20120138 試験）と、非盲検継続投与試験（20110271 試験）における重症 FH 被験者のデータにより、継続投与における evolocumab の有効性が裏付けられた。

20110109 試験は、evolocumab 420 mg SC Q4W 又はプラセボ SC Q4W に無作為に割り付けられた原発性高コレステロール血症（家族性ヘテロ接合体及び非家族性）及び混合型脂質異常症被験者を対象とした、第 III 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、長期投与（52 週間）試験であった。20110109 試験における有効性については 2.7.3.2.3.1.5.1 項に記載する。

20110110 試験（5 年間）及び 20120138 試験（3 年間）は、それぞれ第 II 相試験又は第 III 相試験において親試験 E を完了した、原発性高脂血症（家族性ヘテロ接合体及び非家族性）及び混合型脂質異常症被験者を対象とした、進行中の長期継続投与試験であり、これらの試験それぞれの 1 年目は標準療法との比較対照試験とした。これらの試験の 1 年目に、被験者は非盲検下で evolocumab + 標準療法（evolocumab 群）又は単独での標準療法（対照群）を受けた。2 年目以降は、全被験者に対して非盲検下で evolocumab + 標準療法を実施した。20110110 試験及び 20120138 試験における長期有効性については、それぞれ 2.7.3.2.3.1.5.2 項及び 2.7.3.2.3.1.5.3 項に記載する。

20110271 試験は、HoFH を含む重症 FH 被験者を対象とした、進行中の第 II/III 相長期継続投与試験である。前述のとおり、本試験うち重症 FH のデータは、PHMD の適応症の裏づけに用いた。これらの被験者の長期有効性については 2.7.3.2.3.1.5.4 項に示す。本試験における HoFH 被験者のデータは 2.7.3.2.3.2.2 項に示す。

進行中の試験（20110110 試験、20120138 試験及び 20110271 試験）についてのデータは、[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日時点のデータを用いた 20120138 試験での日本人被験者の LDL-C 値を除き、[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日時点のデータを用いた解析に基づく。

各継続投与試験の特徴の要約を表 2.7.3-2（第 II 相試験）及び表 2.7.3-3（第 III 相試験）に示す。

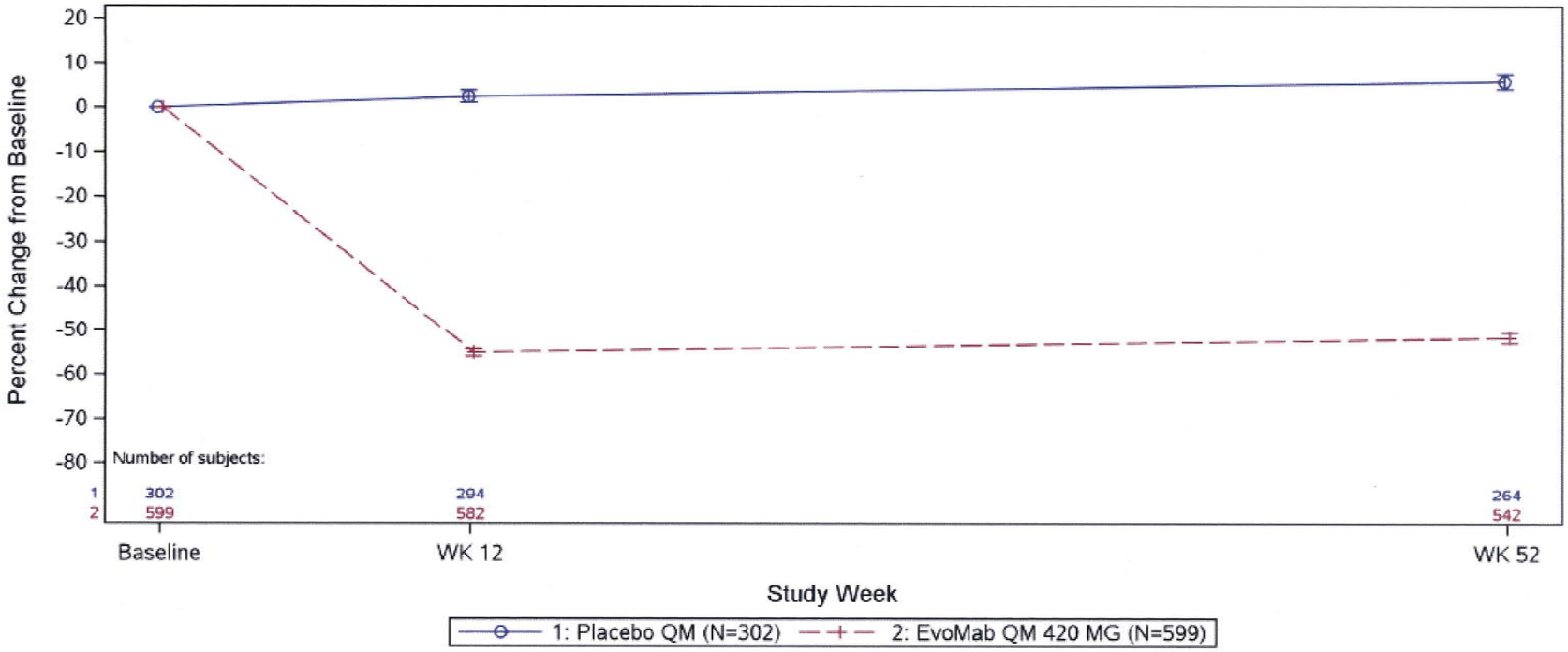
2.7.3.3.4.1 項に 20110109 試験、20110110 試験、20120138 試験及び 20110271 試験から得られたグローバル集団における長期有効性について記載する。2.7.3.3.4.2 項に日本人集団（20110110 試験及び 20120138 試験に登録された 20110231 試験及び 20120122 試験の被験者）における長期有効性について記載する。

2.7.3.3.4.1　グローバル集団（PHMD）における継続投与試験

20110109 試験において、4 種類のうちの 1 種類の脂質低下療法と併用したとき、UC、reflexive LDL-C 値又は算出 LDL-C 値を用いてプラセボ Q4W と比較した evolocumab Q4W のベースラインから 52 週時点までの LDL-C の変化率の差は、それぞれ-57.0%、-58.0%及び-59.3%であった（$P < 0.001$）。evolocumab Q4W の投与を受けた被験者では、試験開始後 12 週間で LDL-C のベースラインからの低下が達成され、52 週時点の試験終了まで維持された（図 2.7.3-10）。また、evolocumab の投与により、TC、non-HDL-C、ApoB、TC/HDL-C 比、ApoB/ApoA1 比、Lp（a）、VLDL-C 及び TG がプラセボに比べて有意に長期間低下した（表 2.7.3-10）。

20110109 試験において各評価時点に UC LDL-C 値が欠測していた被験者数の要約を ISE Table 14-4.13.401 に示す。算出 LDL-C 及び reflexive LDL-C の欠測値はそれぞれ ISE Table 14-4.13.402 及び ISE Table 14-4.13.403 に示す。全体として、97.9%の被験者にベースライン後の UC LDL-C 値が 1 つ以上あった。12 週時点及び 52 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 3%及び 10%であった。

更に詳細な解析における 52 週時点の LDL-C のベースラインからの変化率の感度分析（20110109 試験の Table 14-4.2.1）とノンパラメトリック解析（20110109 試験の Table 14-4.6.1）の結果は一致し、その程度は、on-treatment 法（20110109 試験の Table 14-4.4.1）及び as-observed 法（20110109 試験の Table 14-4.5.1）を用いた共分散分析（ANCOVA）モデルによる感度分析から得られた結果と同様に、有効性の主要評価項目の解析と同程度であった。



Page 1 of 1

N = number of subjects randomized and dosed in the full analysis set; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); QM = monthly (subcutaneous)
Vertical lines represent the standard error around the mean. Plot is based on observed data and no imputation is used for missing values.

[redacted]

QM=Q4W= 4 週に 1 回

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）

20110109 試験と同様に、進行中の両試験（20110110 試験及び 20120138 試験）で LDL-C 濃度に約 50%～60%の低下が認められ、親試験 F の治療割り付け（evolocumab 群又は対照群）にかかわらず、evolocumab の長期投与を受けた被験者においてこの低下が維持された。

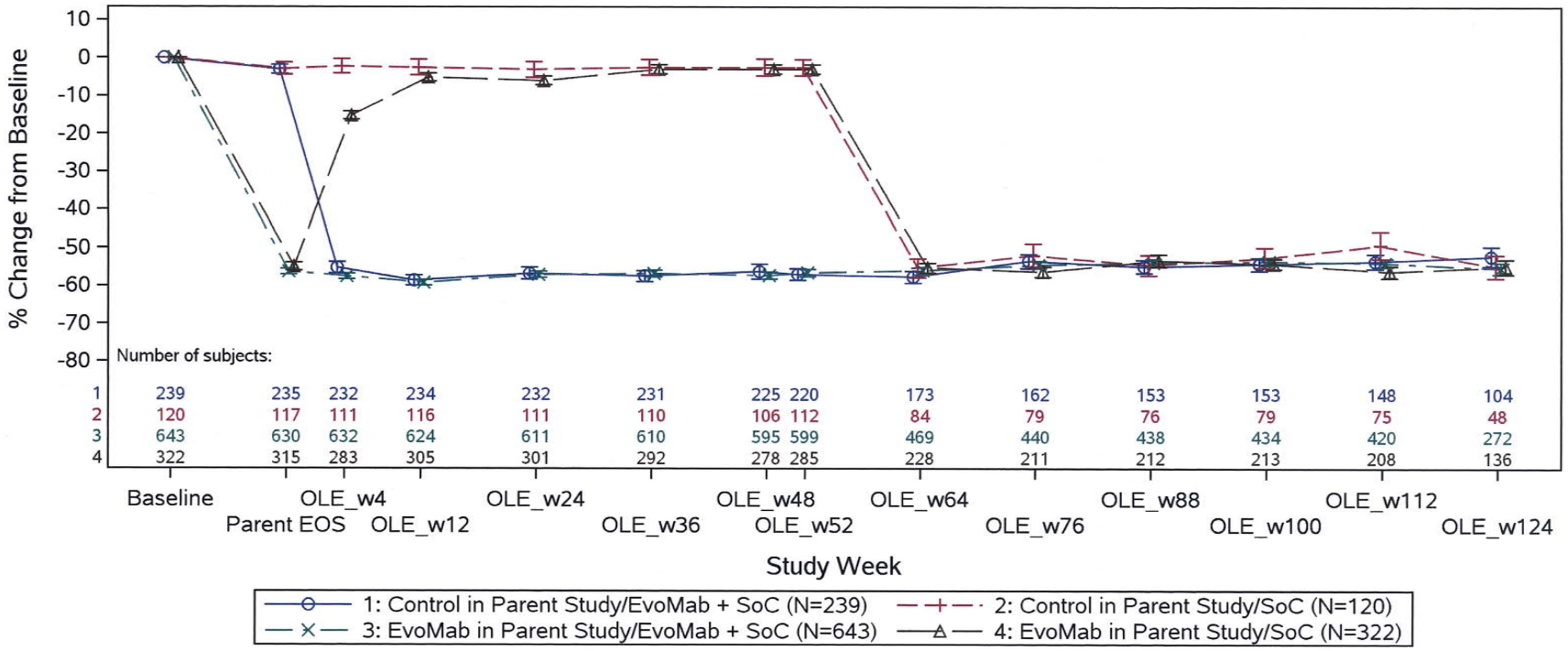
それ以降の測定時点（20110110 試験では 124 週まで、20120138 試験では 48 週まで）における LDL-C の低下が 12 週時点の低下と同程度であったことから、evolocumab の効果は長期使用時に安定していることが示された（図 2.7.3-11 及び図 2.7.3-12）。

同様に、20110110 試験及び 20120138 試験では、evolocumab の長期投与により、ほかの脂質パラメータのベースラインからの改善（non-HDL-C、ApoB、TC、Lp（a）、TG 及び VLDL-C の低下、並びに HDL-C 及び ApoA1 の上昇）が認められた。

更に、親試験 F で evolocumab の投与を受け、非盲検継続投与試験で標準療法に無作為に割り付けられた被験者において、非盲検継続投与試験の 12 週時点に LDL-C 及びほかの脂質パラメータがほぼベースライン値に回復し、リバウンドはみられなかった。

20110271 試験の重症 FH 被験者において、12 週時点及び 24 週時の LDL-C の低下はそれぞれ 52%及び 38%であり、ほかの継続投与試験と同程度であった。また、ほかの脂質パラメータの変化もほかの継続投与試験と同程度であった。

evolocumab は長期投与されることを想定している。



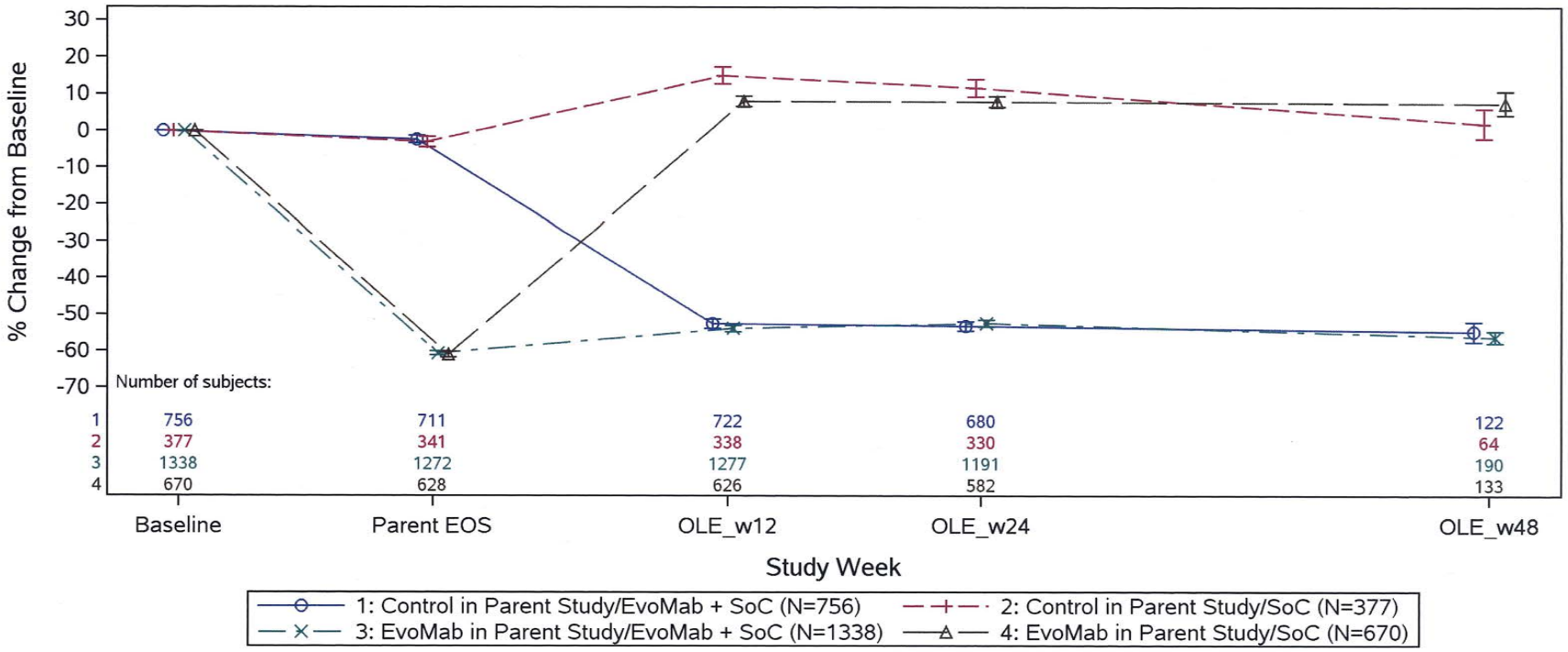
データカットオフは[redacted]年[redacted]月[redacted]日.

N = 20110110 試験に割り付けされた被験者数; EvoMab = Evolocumab (AMG145); SoC = 標準療法; OLE = 非盲検継続.

OLE_w52 およびその前の OLE での来院は SoC 対照期間であり、OLE_w52 後の OLE での来院は all-IP 期間であった。プロットは観測値に基き、欠測値に対する補完は行わなかった。ベースライン値は親試験のベースライン値とした。.

[redacted]

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）



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

N = 割り付けされた被験者数 in study 20120138; EvoMab = Evolocumab (AMG145); SoC = 標準療法; OLE = 非盲検継続.
OLE_w48 前の OLE での来院は SoC 対照期間であり、OLE_w48 およびその後の OLE での来院は all-IP 期間であった。
プロットは観測値に基き、欠測値に対する補完は行わなかった。ベースライン値は親試験のベースライン値とした。.
[redacted]

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）

これらの長期投与試験のデータから以下のことが示された。

- evolocumab の投与により LDL-C が約 50%～60%低下し、この低下は試験期間中（124 週間以上）維持された。
- LDL-C 値及びほかの脂質パラメータに対する evolocumab の効果は、長期投与により 124 週まで、更にそれ以降も維持された。
- evolocumab の効果は投与の中止により可逆的となり（ベースラインに回復）、リバウンドはみられなかった。

2.7.3.3.4.2　日本人集団（HC［HeFH を含む］）を対象とした継続投与試験

進行中の第 II 相（20110110 試験）及び第 III 相（20120138 試験）の非盲検継続投与試験では、両試験の日本人集団において LDL-C 濃度の約 70%の低下が認められ、親試験（20110231 及び 20120122 試験）の投与群（evolocumab 群又は対照群）にかかわらず、evolocumab の長期投与の間維持された。

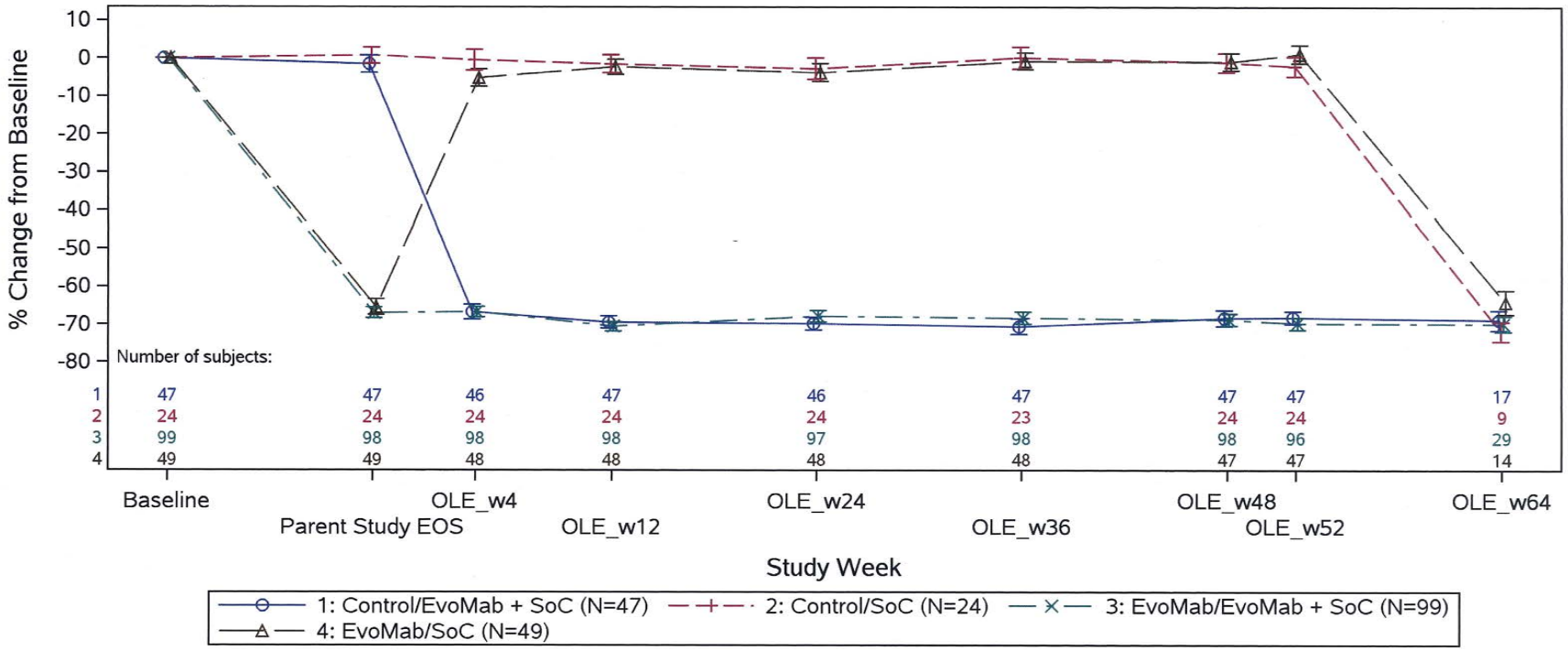
後の測定時点（20110110 試験の 64 週まで（図 2.7.3-13、[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ）及び 20120138 試験の 48 週まで（図 2.7.3-14、[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ）における日本人被験者の LDL-C 低下が 12 週時点の低下と同程度であったことから、evolocumab の効果は長期使用時に安定していることが示された。12 週時点の LDL-C の変化率は 2 試験で同程度であった。

20120138 試験では、evolocumab 140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W の投与頻度別に LDL-C のベースラインからの変化率を解析した（図 2.7.3-15、[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ）。投与頻度にかかわらず、evolocumab Q2W 又は Q4W の投与で LDL-C の変化率は類似していた。

20110110 試験（Table 14-4.600.5-j～Table 14-4.601.23-j、データカットオフ日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及び 20120138 試験（Table 14-4.600.6-j～Table 14-4.600.24-j、データカットオフ日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では、evolocumab の長期投与により、ほかの脂質パラメータにベースラインからの改善（non-HDL-C、ApoB、TC、Lp（a）、TG 及び VLDL-C の低下並びに HDL-C 及び ApoA1 の上昇）が認められた。

更に、親試験（20110231 及び 20120122 試験）で evolocumab の投与を受け、非盲検継続投与試験で標準療法に無作為に割り付けられた被験者において、非盲検継続投与試験の 12 週時点に LDL-C 及びほかの脂質パラメータがほぼベースライン値に回復し、リバウンドはみられなかった。

evolocumab は日本人被験者に長期投与されることを想定している。



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

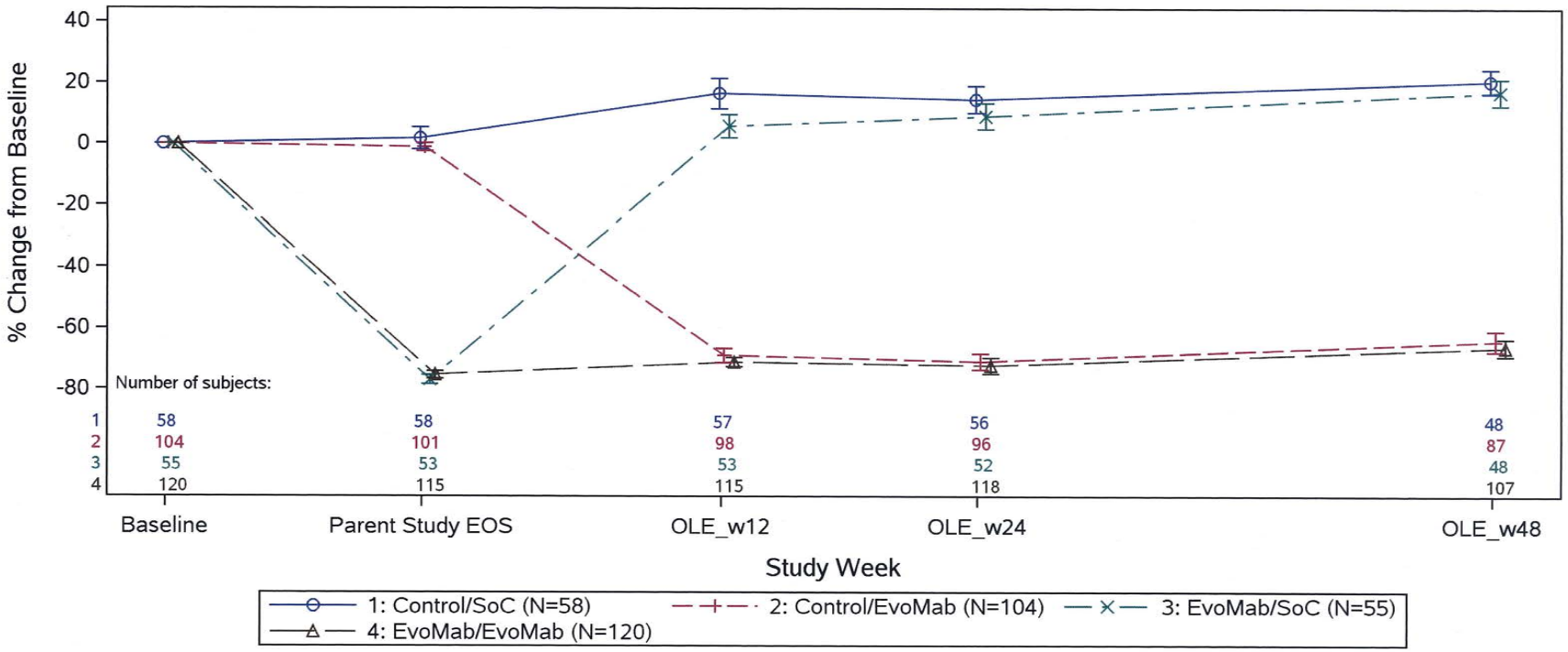
20110231, 20110110 試験を含む。

N = 20110110 試験で割り付けされた日本人被験者の数; EvoMab = Evolocumab (AMG145); SoC = 標準療法; OLE = 非盲検継続.

OLE_w52 およびその前の OLE での来院は SoC 対照期間であり、OLE_w52 後の OLE での来院は all-IP 期間であった。プロットは観測値に基き、欠測値に対する補完は行わなかった。ベースライン値は親試験のベースライン値とした。.

[redacted]

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）



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

20120122, 20120138 試験を含む。

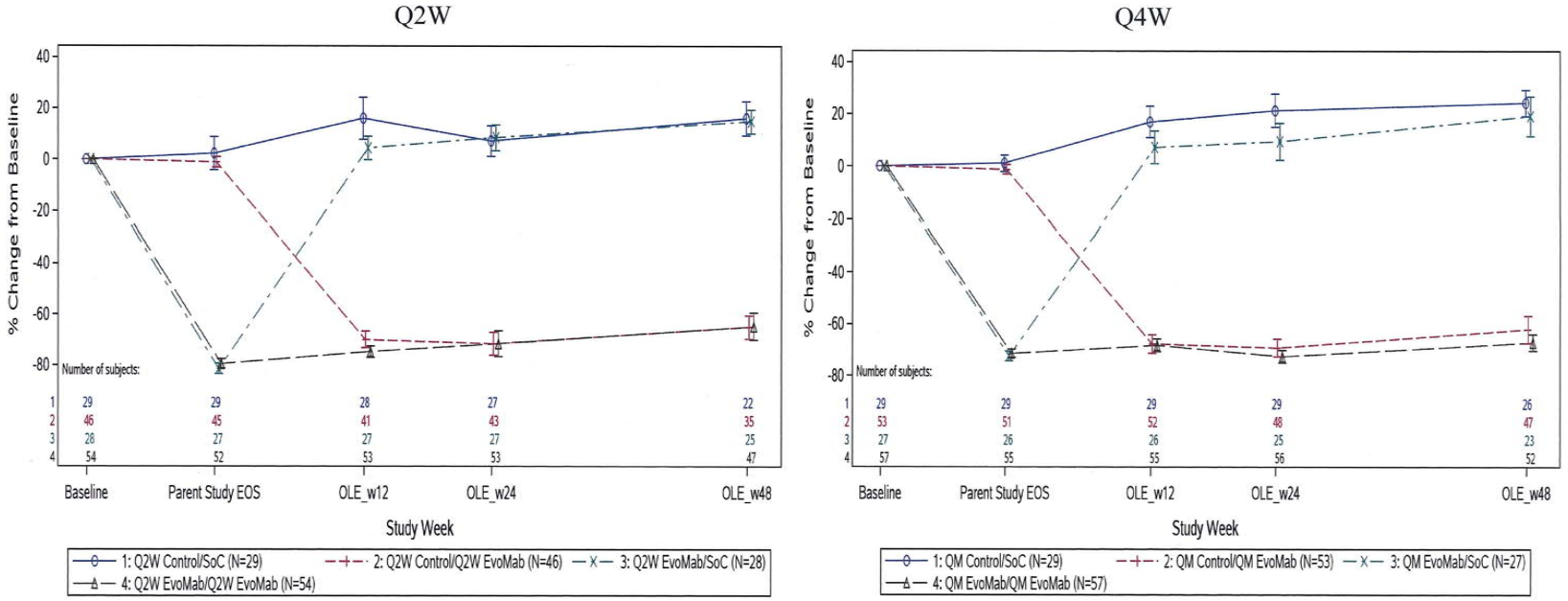
N = 20120138 試験で割り付けされた日本人被験者の数; EvoMab = Evolocumab (AMG145); SoC = 標準療法; OLE = 非盲検継続.

OLE_w48 前の OLE での来院は SoC 対照期間であり、OLE_w48 およびその後の OLE での来院は all-IP 期間であった。

プロットは観測値に基き、欠測値に対する補完は行わなかった。ベースライン値は親試験のベースライン値とした。.

[redacted]

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）



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

20120122, 20120138 試験を含む。
N = 20120138 試験で割り付けされた日本人被験者の数; EvoMab = Evolocumab (AMG145); SoC = 標準療法; OLE = 非盲検継続; Q2W = 2 週に 1 回.; QM=Q4W = 4 週に 1 回.
OLE_w48 前の OLE での来院は SoC 対照期間であり、OLE_w48 およびその後の OLE での来院は all-IP 期間であった。全被験者が all-IP 期間では EvoMab と SoC を投与された。
縦線は平均値と標準誤差を示す。 プロットは観測値に基き、欠測値に対する補完は行わなかった。
ベースライン値は親試験のベースライン値とした。.

Source: Modified from Japan-specific Study 20120138 Supplemental CSR Figure 14-4.2.2 and Figure 14-4.2.3

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）

日本人集団を対象とした継続投与試験のデータから以下のことが示された。

- evolocumabの投与によりLDL-Cが約70%低下し、この低下は試験期間中（64週間以上）維持された。
- LDL-C及びほかの脂質パラメータに対するevolocumabの効果は、継続投与により64週まで、更にそれ以降も維持された。
- evolocumabの効果は投与の中止により可逆的となり（ベースラインに回復）、リバウンドはみられなかった。
- 日本人集団におけるevolocumabの継続投与時の有効性は、グローバル集団における有効性と類似していた。

2.7.3.3.5　HeFH被験者における有効性の比較

第II相試験である20090158試験及び第III相試験である20110117試験において、HeFH被験者におけるevolocumabの有効性を評価した。また、第II/III相試験である20110271試験において、重症FH被験者における長期有効性を評価した。本項には、これらの試験で得られたHeFH又は重症FH被験者における有効性の比較を示す。これらの3試験について12週時点の有効性評価項目を示す。2.7.3.2.1.2項の要約には、20110117試験における10週時点と12週時点の有効性評価項目の平均及び20110271試験における24週時点の有効性評価項目を示す。

これらの個々の試験の叙述を2.7.3.2.3.1項に示す。

2.7.3.3.5.1　被験者の内訳

HeFH及び重症FH被験者の内訳を表2.7.3-35に示す。

第II相試験である20090158試験では、168例の被験者をevolocumab群（112例）又はプラセボ群（56例）に無作為に割り付けた。167例（99.4%）の被験者が治験薬の投与を受け、治験を完了した。evolocumab群の1例（0.6%）が試験を中止した。

第III相試験である20110117試験では、331例の被験者をevolocumab群（221例）又はプラセボ群（110例）に無作為に割り付けた。329例（99.4%）の被験者が治験薬の投与を受け、312例（94.3%）が治験を完了した。evolocumab群の12例（5.4%）及びプラセボ群の7例（6.4%）が試験を中止した。本試験で最終来院日より前に継続投与試験（20120138試験）に登録された被験者は中止例（「治験依頼者による決定」）として記載した。

進行中の第II/III相非盲検長期継続投与試験である20110271試験では、147例が重症FH中間解析対象集団に含まれた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日の時点で、142例（96.6%）が治験薬の投与を受け、治験を完了している被験者はいなかった。1例（0.7%）が試験を中止した。

日本人症例を評価した2試験では、被験者のおよそ6%がHeFHの診断を受け、その内訳は20110231試験で17例（5.5%）（evolocumab群11例［5.4%］及びプラセボ群6例［5.9%］）及び20120122試験で24例（5.9%）（evolocumab群13例［6.4%］及びプラセボ群11例［5.4%］）であった。詳細については20110231試験のTable 14-2.6.2及び20120122試験のTable 14-2.5.2に示す。

表 2.7.3-35　HeFH 及び重症 FH 被験者の内訳

	Study 20090158 (HeFH)			Study 20110117 (HeFH)			Study 20110271 (severe FH)
分類	Placebo	EvoMab	Total	Placebo	EvoMab	Total	Total
無作為割付けされた症例数	56	112	168	110	221	331	NA
登録された（無作為割付けなし）症例数	NA	NA	NA	NA	NA	NA	147
治験薬を投与された症例数（%）	56 (100.0)	111 (99.1)	167 (99.4)	109 (99.1)	220 (99.5)	329 (99.4)	142 (96.6)
試験完了症例数（%）	56 (100.0)	111 (99.1)	167 (99.4)	103 (93.6)	209 (94.6)	312 (94.3)	0 (0.0)
試験中止症例数（%）	0	1 (0.9)	1 (0.6)	7 (6.4)	12 (5.4)	19 (5.7)	1(0.7)
同意撤回	0	0	0	3 (2.7)	3 (1.4)	6 (1.8)	1(0.7)
治験依頼者の判断	0	0	0	4 (3.6)	9 (4.1)	13 (3.9)	0
その他	0	1 (0.9)	1 (0.6)	0	0	0	0

EvoMab = evolocumab; IP = 治験薬; NA = not applicable.

Note: 「治験依頼者の判断」とされた被験者は本試験の最終フォローアップ来院前に継続試験に組み入れられた

データカットオフは [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 for Study 20110271.

Source: Modified from Table 14-1.1.1 of Study 20090158, Table 14-1.1.1 of Study 20110117.

2.7.3.3.5.2　人口統計学的特性及びベースライン特性

HeFH 及び重症 FH 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 2.7.3-36 に示す。3 試験において被験者のおよそ 40%～50%が女性であった。ベースライン時の被験者の平均年齢（SD）は 49.6（12.7）歳～53.9（12.2）歳であり、集団全体の平均（SD）算出 LDL-C は 153.4（44.3）mg/dL（4.0［1.1］mmol/L）～188.8（63.1）mg/dL（4.9［1.6］mmol/L）であった。

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

分類	Study 20090158 (HeFH) Placebo (N = 56)	Study 20090158 (HeFH) EvoMab (N = 111)	Study 20090158 (HeFH) Total (N = 167)	Study 20110117 (HeFH) Placebo (N = 109)	Study 20110117 (HeFH) EvoMab (N = 220)	Study 20110117 (HeFH) Total (N = 329)	Study 20110271 (Severe FH) EvoMab (N = 142)
性別 - n (%)							
男性	24 (42.9)	65 (58.6)	89 (53.3)	60 (55.0)	130 (59.1)	190 (57.8)	86 (60.6)
女性	32 (57.1)	46 (41.4)	78 (46.7)	49 (45.0)	90 (40.9)	139 (42.2)	56 (39.4)
年齢 (歳)							
Mean (SD)	49.3 (11.3)	49.7 (13.4)	49.6 (12.7)	48.9 (13.3)	52.3 (12.1)	51.2 (12.6)	53.9 (12.2)
年齢区分 - n (%)							
< 65 歳	51 (91.1)	92 (82.9)	143 (85.6)	97 (89.0)	183 (83.2)	280 (85.1)	-
≥ 65 歳	5 (8.9)	19 (17.1)	24 (14.4)	12 (11.0)	37 (16.8)	49 (14.9)	-
体重 (kg)							
Mean (SD)	81.9 (15.6)	82.8 (16.2)	82.5 (16.0)	80.7 (17.9)	82.2 (16.6)	81.7 (17.0)	-
Body mass index (kg/m^2)							
Mean (SD)	28.6 (4.5)	28.2 (4.6)	28.4 (4.6)	27.6 (5.1)	28.1 (4.3)	27.9 (4.6)	
現在の喫煙	8 (14.3)	20 (18.0)	28 (16.8)	17 (15.6)	35 (15.9)	52 (15.8)	17 (12.0)
高血圧	9 (16.1)	36 (32.4)	45 (26.9)	36 (33.0)	71 (32.3)	107 (32.5)	70 (49.3)
若年性 CAD の家族歴	33 (58.9)	73 (65.8)	106 (63.5)	67 (61.5)	126 (57.3)	193 (58.7)	80 (56.3)

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

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（続き）

分類	Study 20090158 (HeFH) Placebo (N = 56)	Study 20090158 (HeFH) EvoMab (N = 111)	Study 20090158 (HeFH) Total (N = 167)	Study 20110117 (HeFH) Placebo (N = 109)	Study 20110117 (HeFH) EvoMab (N = 220)	Study 20110117 (HeFH) Total (N = 329)	Study 20110271 (Severe FH) EvoMab (N = 142)
ベースライン時の心血管系疾患							
冠動脈疾患	10 (17.9)	25 (22.5)	35 (21.0)	26 (23.9)	77 (35.0)	103 (31.3)	76 (53.5)
脳血管又は末梢動脈疾患	2 (3.6)	9 (8.1)	11 (6.6)	18 (16.5)	38 (17.3)	56 (17.0)	26 (18.3)
2 型糖尿病	3 (5.4)	4 (3.6)	7 (4.2)	9 (8.3)	15 (6.8)	24 (7.3)	15 (10.6)
メタボリックシンドローム[a]	16 (28.6)	31 (27.9)	47 (28.1)	27 (24.8)	68 (30.9)	95 (28.9)	-
空腹時血糖値 ≥ 100 mg/dL	5 (8.9)	16 (14.4)	21 (12.6)	31 (28.4)	80 (36.4)	111 (33.7)	-
NCEP CHD リスクカテゴリー							
High risk	16 (28.6)	35 (31.5)	51 (30.5)	42 (38.5)	100 (45.5)	142 (43.2)	-
Moderately high risk	2 (3.6)	9 (8.1)	11 (6.6)	4 (3.7)	15 (6.8)	19 (5.8)	-
Moderate risk	12 (21.4)	37 (33.3)	49 (29.3)	27 (24.8)	63 (28.6)	90 (27.4)	-
Lower risk	26 (46.4)	30 (27.0)	56 (33.5)	36 (33.0)	42 (19.1)	78 (23.7)	-
被験者が報告した脂質調整薬	56 (100.0)	111 (100.0)	167 (100.0)	109 (100.0)	220 (100.0)	329 (100.0)	-
Statins	56 (100.0)	111 (100.0)	167 (100.0)	109 (100.0)	220 (100.0)	329 (100.0)	-
Atorvastatin	21 (37.5)	36 (32.4)	57 (34.1)	41 (37.6)	74 (33.6)	115 (35.0)	-
Fluvastatin	1 (1.8)	4 (3.6)	5 (3.0)	0	1 (0.5)	1 (0.3)	-
Lovastatin	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (1.2)	0	1 (0.5)	1 (0.3)	-
Pravastatin	1 (1.8)	3 (2.7)	4 (2.4)	5 (4.6)	6 (2.7)	11 (3.3)	-
Rosuvastatin	20 (35.7)	53 (47.7)	73 (43.7)	52 (47.7)	109 (49.5)	161 (48.9)	-
Simvastatin	12 (21.4)	15 (13.5)	27 (16.2)	11 (10.1)	29 (13.2)	40 (12.2)	-
Ezetimibe	35 (62.5)	72 (64.9)	107 (64.1)	69 (63.3)	135 (61.4)	204 (62.0)	-
Fish oil supplements	2 (3.6)	2 (1.8)	4 (2.4)	4 (3.7)	11 (5.0)	15 (4.6)	-

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

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（続き）

分類	Study 20090158 (HeFH) Placebo (N = 56)	Study 20090158 (HeFH) EvoMab (N = 111)	Study 20090158 (HeFH) Total (N = 167)	Study 20110117 (HeFH) Placebo (N = 109)	Study 20110117 (HeFH) EvoMab (N = 220)	Study 20110117 (HeFH) Total (N = 329)	Study 20110271 (Severe FH) EvoMab (N = 142)
LDL-C, UC (mg/dL)							
Mean (SD)	160.8 (44.0)	153.1 (41.4)	155.7 (42.3)	-	-	-	184.8 (61.7)
LDL-C, UC (mmol/L)							
Mean (SD)	4.2 (1.1)	4.0 (1.1)	4.0 (1.1)	-	-	-	4.8 (1.6)
LDL-C, calculated (mg/dL)							
Mean (SD)	158.7 (46.6)	150.7 (43.1)	153.4 (44.3)	151.9 (40.1)	157.4 (47.4)	-	188.8 (63.1)
LDL-C, calculated (mmol/L)							
Mean (SD)	4.1 (1.2)	3.9 (1.1)	4.0 (1.1)	3.9 (1.0)	4.1 (1.2)	-	4.9 (1.6)
LDL-C, reflexive (mg/dL)							
Mean (SD)	-	-	-	151.3 (39.4)	157.5 (47.4)	155.5 (44.9)	-
LDL-C, reflexive (mmol/L)							
Mean (SD)	-	-	-	3.9 (1.0)	4.1 (1.2)	4.0 (1.2)	-
PCSK9 (ng/mL)							
Mean (SD)	599.8 (175.1)	600.6 (185.3)	600.3 (181.4)	436.4 (134.8)	447.2 (142.1)	443.9 (139.8)	676.8 (243.2)
PCSK9 (nmol/L)							
Mean (SD)				6.1 (1.9)	6.2 (2.0)	6.2 (1.9)	9.4 (3.4)

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

CHD=CAD = coronary heart disease; 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; Mean=平均値; 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; - = not available.

[a] 20090158 試験での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; 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 ≥ 110 mg/dL 又は 2 型糖尿病.

20110117 試験での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..

[b] 20090158 試験では空腹時血糖値が ≥ 110 mg/dL 又は 2 型糖尿病.

20110271 試験のデータカットオフは [redacted]年 [redacted]月 [redacted]日.

Source: Modified from: Demographics: Table 14-2.2.1 of Study 20090158, Table 14-2.3.1 of Study 20090158, Table 14-2.2.1 of Study 20110117, Table 14-2.3.1 of Study 20110117, Table 14-2.2.5 of Study 20110271; Lipids and PCSK9: Table 14-2.4.1 of Study 20090158, Table 14-2.5.1 of Study 20090158, Table 14-2.4.1 of Study 20110117, Table 14-2.21.3 of Study 20110117, Table 14-2.4.9 of Study 20110271; Lipids and PCSK9, SI Units: Table 14-2.4.2 of Study 20090158, Table 14-2.4.2 of Study 20110117, Table 14-2.4.10 of Study 20110271; Statins: Table 14-2.6.1 of Study 20090158, Table 14-2.7.1 of Study 20110117, Table 9-4 of Study 20110117; CHD: Table 14-2.7.1 of Study 20090158, Table 14-2.5.1 of Study 2011017, Table 14-2.5.9 of Study 20110271.

2.7.3.3.5.3　HeFH 被験者における有効性評価項目

20090158 試験、20110117 試験及び 20110271 試験における脂質パラメータの変化率の要約を表 2.7.3-37 に示す。

二重盲検プラセボ対照試験である 20090158 試験及び 20110117 試験により、HeFH 被験者において evolocumab 投与で 12 週時点の LDL-C がプラセボに比べて統計学的に有意に低下し、群間差は約 60%であることが示された。evolocumab の投与により、ApoB、TC/HDL-C 比、TC、non-HDL-C、ApoB/ApoA1 比、Lp（a）、TG、VLDL-C、HDL-C 及び ApoA1 を含むその他の脂質パラメータもプラセボ群と比較して改善した。

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

日本人集団を評価した 2 試験（20110231 試験及び 20120122 試験）では、HeFH 被験者のサブグループにおける有効性解析として、主解析である LDL-C 変化率について集計した。20110231 試験では、12 週時点において evolocumab 140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W の投与により、LDL-C はプラセボに比べてそれぞれ約 55%（2 例）及び 64%（3 例）低下した（20110231 試験の Table 14-4.6.38）。20120122 試験でも、HeFH 被験者に evolocumab 及びアトルバスタチン（5 mg 又は 20 mg）を投与したとき、ベースラインから 12 週時点までに LDL-C が低下し、平均低下率は 140 mg Q2W 投与で 74%（5 mg、3 例）及び 75%（20 mg、4 例）、420 mg Q4W 投与で 66%（5 mg、3 例）及び 74%（20 mg、3 例）であった（20120122 試験の Table 14-4.21.1 及び Table 14 4.21.2）。

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

	ベースラインから 12 週までの脂質パラメータの変化率 (%)			
	Evolocumab vs Placebo			
	Study 20090158 (HeFH)	Study 20110117 (HeFH)		Study 20110271 (Severe FH)
脂質パラメータ s	EvoMab 420 mg Q4W (n = 56)	EvoMab 140 mg Q2W (n = 104)	EvoMab 420 mg Q4W (n = 103)	EvoMab 420 mg Q4W [a] (n = 117)
LDL-C (calculated)	-59	-61	-60	-54
LDL-C (UC)	-56	-	-	-52
LDL-C (reflexive)	-	-59	-61	-
non-HDL-C	-53	-55	-55	-49
ApoB	-46	-49	-49	-43
TC/HDL-C	-45	-46	-45	-42
TC	-40	-41	-40	-37
ApoB/ApoA1	-45	-54	-50	-46
Lp(a)	-31	-32	-28	-22
TG	-20	-20	-12	-12
VLDL-C	-36	-21	-9	-16
HDL-C	7	9	9	10
ApoA1	2	9	4	6

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

ApoA1 = アポリポ蛋白 A1; ApoB = アポリポ蛋白 B; EvoMab = evolocumab; 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; 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; 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; QD = 1 日に 1 回; Q4W = 4 週に 1 回; 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.

データカットオフは [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 for Study 20110271.

[a] 重症 FH 中間解析集団の 117 人のうち 7 人はアフェレーシスを受けており evolocumab420 mg Q2W 投与を受けている。詳細は 2.7.3.2.3.1.5.4 に記載されている。20110271 試験の表 14-4.21.6.1、表 Table 14-4.22.61 はそれぞれ非アフェレーシス、アフェレーシス集団の UC LDL-C と算出 LDL-C の要約である。

Source: Table 9-2 of Study 20090158, Table 14-4.1.1 of Study 20090158, Table 14-4.5.1 of Study 20090158, Table 10-4 of Study 20110117, Table 10-5 of Study 20110117, Table 14-4.1.1 of Study 20110117, Table 14-4.1.2 of Study 20110117, Table 14-4.17.1 of Study 20110117,表 2.7.3-10(for Study 20110271), Table 14-4.21.6.1 of Study 20110271, Table 14-4.22.6.1 of Study 20110271Table 14-4.23.6.1 of Study 20110271, Table 14-4.28.6.1 of Study 20110271, Table 14-4.29.6.1 of Study 20110271, Table 14-4.30.6.1 of Study 20110271, Table 14-4.31.6.1 of Study 20110271, Table 14-4.32.6.1 of Study 20110271