2.7.3.3.5.4　結論

HeFH 及び重症 FH 被験者に evolocumab を投与したところ、20090158 試験、20110117 試験及び 20110271 試験のグローバル集団で約 50%～60%の LDL-C の低下が認められた。20110231 試験及び 20120122 試験で日本人の HeFH 被験者に認められた LDL-C の低下（約 55%～75%）は、グローバル集団の低下と類似していた。

2.7.3.3.6　日本人試験と日本人以外の試験との間での用量反応の類似点

第 I 相試験（20110121 試験）により、evolocumab の単回投与後に日本人被験者と白人被験者間で薬物動態及び薬力学プロファイルの類似性が認められた（2.7.2.2.2.2 項）。日本人被験者と日本人以外の被験者間の薬物動態学的及び薬力学的用量反応の類似点を 2.7.2.3.1 項に示す。

本概要に示した第 II 相及び第 III 相試験の有効性の結果に基づくと、日本人被験者における evolocumab の有効性は、日本人以外の被験者で認められた有効性と類似していた。本邦で実施した第 II 相試験（20110231 試験）と同様、海外第 II 相試験でも 140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W の用量で脂質パラメータに対する最大効果が認められた。これと同様に、本邦で実施した第 III 相試験（20120122 試験）では evolocumab 投与により LDL-C が約 70%～75%低下し、この低下は海外第 III 相試験で認められた低下（約 55%～75%）の範囲内であった（表 2.7.3-10）。20120122 試験で認められたその他の脂質パラメータの変化も、海外第 III 相試験における変化と類似していた。また、第 II 相及び第 III 相日本人及び海外試験において、evolocumab 140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W は臨床的に同等であった。

2.7.3.3.7　家族性高コレステロール血症ホモ接合体

主要な試験の 20110233 試験と進行中の継続投与非盲検試験の 20110271 試験の 2 試験により、12 歳以上の HoFH 患者で evolocumab の有効性（LDL-C、TC、ApoB 及び non-HDL-C の低下）が示されている。

20110233 試験及び 20110271 試験の叙述をそれぞれ 2.7.3.2.3.2.1 項及び 2.7.3.2.3.2.2 項に示し、両試験の有効性の結果を表 2.7.3-12 に示す。

20110233 試験は HoFH を対象とした 2 部形式の試験であり、Part A は第 II 相、非盲検、単群試験で、Part B は第 III 相、二重盲検、無作為化プラセボ対照試験であった。本項では、アフェレーシスを受けていない HoFH 被験者での有効性を頑健なプラセボ対照で評価できるよう、20110233 試験の第 III 相部分に焦点を当てる。非盲検試験の 20110271 試験では、アフェレーシスを受けている HoFH 被験者及びアフェレーシスを受けていない HoFH 被験者における長期有効性データを評価し、本項ではそのデータも提示する。

これまでと同様に、20110271 試験には HoFH 被験者及び重症 FH 被験者が登録されたが、本項では HoFH 被験者についてのみ示す。

20110271 試験は継続中であり、ここに示す解析は [redacted]年[redacted]月[redacted]日を中間データカットされたデータに基づいている。

20110271 試験の HoFH 集団の解析に使用した各グループについて以下に示す。

HoFH 中間解析対象集団	このグループには、20110271 試験で evolocumab の投与を 1 回以上受け、HoFH の臨床基準に合致したか又は根拠となる遺伝情報があった全被験者が含まれた。
アフェレーシス被験者	このグループには、20110271 試験で evolocumab の投与を 1 回以上受け、20110271 試験への登録時にアフェレーシスを受けていた HoFH 中間解析対象集団の全被験者が含まれた。
非アフェレーシス被験者	このグループには、20110271 試験で evolocumab の投与を 1 回以上受け、20110271 試験への登録時にアフェレーシスを受けていなかった HoFH 中間解析対象集団の全被験者が含まれた。
漸増解析対象集団	このグループには、20110271 試験で evolocumab 420 mg Q4W の投与を 12 週間以上受けた後、evolocumab 420 mg Q2W の投与を 12 週間以上受けたすべての非アフェレーシス被験者が含まれた。
青年被験者	このグループには、20110271 試験で evolocumab の投与を 1 回以上受け、ベースライン来院時に 12 歳以上 18 歳未満であったすべての青年被験者が含まれた。

2.7.3.3.7.1 被験者の内訳

20110233 試験の第 III 相パートでは、50 例の被験者を evolocumab 群（33 例）又はプラセボ群（17 例）に無作為に割り付けた（表 2.7.3-38）。evolocumab 群では全 33 例（100.0%）、プラセボ群では 16 例（94.1%）が治験薬の投与を受けた。evolocumab 群で 2 例（6.1%）が治験薬の投与を中止し、いずれも被験者の希望によるものであった。プラセボ群で治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。治験薬の投与を受けた全 49 例が試験を終了した。被験者の内訳の要約を表 2.7.3-38 に示す。

20110271 試験では、[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日の時点で合計 100 例の HoFH 被験者が登録され、うち 54 例（第 II 相 8 例、第 III 相 46 例）は 20110233 試験から移行した被験者であった。この試験は継続中であり、試験を終了した被験者はいなかった。親試験別（20110233 試験、親試験 E 及び非親試験）の被験者の内訳を 20110271 試験の Table 14-1.1.2 に要約する。アフェレーシス、非アフェレーシス及び青年のグループごとの被験者の内訳を表 2.7.3-39 に示す。

表 2.7.3-38 被験者の内訳：20110233 試験（第 III 相）

	Placebo Q4W (N = 17) n (%)	EvoMab 420 mg Q4W (N = 33) n (%)	Total (N = 50) n (%)
治験薬の状況			
治験薬の投与を全く受けなかった被験者	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (2.0)
治験薬の投与を受けた被験者	16 (94.1)	33 (100.0)	49 (98.0)
治験薬の投与を完了した被験者	16 (94.1)	31 (93.9)	47 (94.0)
治験薬の投与を中止した被験者	0 (0.0)	2 (6.1)	2 (4.0)
被験者の希望	0 (0.0)	2 (6.1)	2 (4.0)
試験完了の状況			
試験を完了した被験者	16 (94.1)	33 (100.0)	49 (98.0)
試験を中止した被験者	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (2.0)
完全な同意撤回	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (2.0)

Source: Modified from Table 14-1.1.1 Part B of Study 20110233.

表 2.7.3-39　被験者の内訳：20110271 試験

	Overall HoFH (N = 100) n (%)	Apheresis (N = 34) n (%)	Non-apheresis (N = 66) n (%)	Age < 18 (N = 14) n (%)
治験薬の状況				
治験薬の投与をまだ受けていない被験者	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与を受けた被験者	100 (100.0)	34 (100.0)	66 (100.0)	14 (100.0)
治験薬の投与を現在受けている被験者	90 (90.0)	28 (82.4)	62 (93.9)	12 (85.7)
治験薬の投与を完了した被験者	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与を中止した被験者	10 (10.0)	6 (17.6)	4 (6.1)	2 (14.3)
有害事象	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
妊娠	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
被験者の希望	2 (2.0)	1 (2.9)	1 (1.5)	1 (7.1)
医師の判断	6 (6.0)	5 (14.7)	1 (1.5)	1 (7.1)
試験完了の状況				
試験を現在継続している被験者	99 (99.0)	33 (97.1)	66 (100.0)	14 (100.0)
試験を完了した被験者	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
試験を中止した被験者	1 (1.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)

データカットオフは[redacted]年[redacted]月[redacted]日.
N = number of HoFH subjects enrolled and dosed in study 20110271; HoFH=家族性高コレステロール血症ホモ接合体;
IP = 治験薬; EvoMab=Evolocumab (AMG 145).

Modified from Table 14-1.1.2 of Study 20110271, Table 14-1.1.401 of Study 20110271

2.7.3.3.7.2　人口統計学的特性及びベースライン特性

20110233 試験の第 III 相パートの被験者について、主なベースライン特性の投与群別の要約を表 2.7.3-40 に示す。被験者の約半数（49.0%）が女性であった。ベースライン時の被験者の平均年齢（SD）は 30.9（12.8）歳であり、平均（SD）UC LDL-C は 349.4（137.2）mg/dL（9.0［3.5］mmol/L）であった。

HoFH 中間解析対象集団全体及び 20110271 試験の HoFH 中間解析対象集団内の各サブグループについて、主なベースライン特性の要約を表 2.7.3-41 に示す。HoFH 中間解析対象集団全体では、被験者の約半数（49.0%）が女性であった。ベースライン時の被験者の平均年齢（SD）は 33.8（14.3）歳であり、平均（SD）UC LDL-C は 319.7（128.8）mg/dL（8.3［3.3］mmol/L）であった。

表 2.7.3-40　主なベースライン特性の要約 - 20110233 試験（第 III 相）

分類 サブ分類	Placebo (Q4W) (N = 16) n (%)	EvoMab (420 mg Q4W) (N = 33) n (%)	Total (N = 49) n (%)
性別			
男性	8 (50.0)	17 (51.5)	25 (51.0)
女性	8 (50.0)	16 (48.5)	24 (49.0)
年齢 (歳)			
Mean (SD) 歳	32.1 (13.8)	30.3 (12.4)	30.9 (12.8)
< 18 歳	3 (18.8)	7 (21.2)	10 (20.4)
≥ 18 歳	13 (81.3)	26 (78.8)	39 (79.6)
ベースライン時の心血管系疾患			
冠動脈疾患	6 (37.5)	15 (45.5)	21 (42.9)
脳血管又は末梢動脈疾患	0 (0.0)	4 (12.1)	4 (8.2)
2 型糖尿病	1 (6.3)	2 (6.1)	3 (6.1)
低 HDL-C	13 (81.3)	21 (63.6)	34 (69.4)
現在の喫煙	1 (6.3)	5 (15.2)	6 (12.2)
高血圧	1 (6.3)	4 (12.1)	5 (10.2)
若年性 CAD の家族歴	12 (75.0)	19 (57.6)	31 (63.3)
遺伝子型			
ホモ接合体	8 (50.0)	16 (48.5)	24 (49.0)
ヘテロ接合体	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (2.0)
複合ヘテロ接合体	8 (50.0)	16 (48.5)	24 (49.0)
不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
影響されている遺伝子			
LDL Receptor	15 (93.8)	32 (97.0)	47 (95.9)
Apo B	2 (12.5)	0 (0.0)	2 (4.1)
ARH	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (2.0)
UC LDL-C, Mean (SD)			
mg/dL	335.8 (146.0)	356.0 (134.5)	349.4 (137.2)
mmol/L	8.7 (3.8)	9.2 (3.5)	9.0 (3.5)
算出 LDL-C, Mean (SD)			
mg/dL	335.0 (144.8)	354.5 (136.4)	348.1 (138.0)
mmol/L	8.7 (3.7)	9.2 (3.5)	9.0 (3.6)
PCSK9, Mean (SD)			
ng/mL	674.2 (180.0)	640.3 (207.5)	651.4 (197.7)
nmol/L	9.4 (2.5)	8.9 (2.9)	9.0 (2.7)

ApoB = アポリポ蛋白 B; ARH = 常染色体劣性遺伝高コレステロール血症; CAD = coronary artery disease; FH = 家族性高コレステロール血症; HDL-C = 高比重リポ蛋白コレステロール; HoFH = 家族性高コレステロール血症ホモ接合体; LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール; 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; UC = 超遠心法.

Source: Table 14-2.2.1 Part B of Study 20110233, Table 14-2.4.1 Part B of Study 20110233, Table 14-2.4.2 Part B of Study 20110233, and Table 14-2.5.1 Part B of Study 20110233.

表 2.7.3-41　主なベースライン特性の要約 - 20110271 試験

分類 サブ分類	全 HoFH (N = 100) n (%)	アフェレーシス (N = 34) n (%)	非アフェレーシス (N = 66) n (%)	18 歳未満 (N=14) n (%)
性別				
男性	51 (51.0)	18 (52.9)	33 (50.0)	9 (64.3)
女性	49 (49.0)	16 (47.1)	33 (50.0)	5 (35.7)
年齢 (歳)				
Mean (SD) 歳	33.8 (14.3)	34.3 (15.6)	33.5 (13.6)	14.7 (1.4)
< 18 歳	14 (14.0)	4 (11.8)	10 (15.2)	14 (100.0)
≥ 18 歳	86 (86.0)	30 (88.2)	56 (84.8)	-
ベースライン時の心血管系疾患				
冠動脈疾患	46 (46.0)	18 (52.9)	28 (42.4)	4 (28.6)
脳血管又は末梢動脈疾患	16 (16.0)	11 (32.4)	5 (7.6)	1 (7.1)
2 型糖尿病	3 (3.0)	0 (0.0)	3 (4.5)	0 (0.0)
低 HDL-C	66 (66.0)	22 (64.7)	44 (66.7)	12 (85.7)
現在の喫煙	8 (8.0)	1 (2.9)	7 (10.6)	0 (0.0)
高血圧	15 (15.0)	6 (17.6)	9 (13.6)	0 (0.0)
若年性 CAD の家族歴	54 (54.0)	16 (47.1)	38 (57.6)	5 (35.7)

Part 1 of 3

Footnotes on last page.

表 2.7.3-41　主なベースライン特性の要約 - 20110271 試験（続き）

分類 サブ分類	全 HoFH (N = 100) n (%)	アフェレーシス (N = 34) n (%)	非アフェレーシス (N = 66) n (%)	18 歳未満 (N=14) n (%)
変異を認めない被験者	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
変異を認めた被験者	100 (100.0)	34 (100.0)	66 (100.0)	14 (100.0)
ホモ接合体	46 (46.0)	17 (50.0)	29 (43.9)	5 (35.7)
複合ヘテロ接合体	53 (53.0)	17 (50.0)	36 (54.5)	9 (64.3)
ヘテロ接合体	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
FH に関連した変異を認めない	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
影響されている遺伝子				
LDL Receptor	95 (95.0)	32 (94.1)	63 (95.5)	14 (100.0)
PCSK9 機能獲得	4 (4.0)	2 (5.9)	2 (3.0)	0 (0.0)
Apo B	3 (3.0)	1 (2.9)	2 (3.0)	0 (0.0)
ARH	4 (4.0)	2 (5.9)	2 (3.0)	0 (0.0)
遺伝子が特定されていない	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Part 2 of 3

Footnotes on last page.

表 2.7.3-41　主なベースライン特性の要約 - 20110271 試験（続き）

分類 サブ分類	全 HoFH (N = 100) n (%)	アフェレーシス (N = 34) n (%)	非アフェレーシス (N = 66) n (%)	18 歳未満 (N=14) n (%)
UC LDL-C, Mean (SD)				
mg/dL	319.7 (128.8)	286.3 (100.1)	336.9 (138.9)	353.9 (129.3)
mmol/L	8.3 (3.3)	7.4 (2.6)	8.7 (3.6)	9.2 (3.3)
算出 LDL-C, Mean (SD)				
mg/dL	322.2 (130.1)	288.5 (102.0)	339.6 (139.9)	355.4 (130.6)
mmol/L	8.3 (3.4)	7.5 (2.6)	8.8 (3.6)	9.2 (3.4)
PCSK9, Mean (SD)				
ng/mL	668.5 (200.8)	711.1 (220.8)	646.6 (187.7)	614.2 (175.1)
nmol/L	9.3 (2.8)	9.9 (3.1)	9.0 (2.6)	8.5 (2.4)

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

ApoB = アポリポ蛋白 B; ARH = 常染色体劣性遺伝高コレステロール血症; CAD = coronary artery disease; FH = 家族性高コレステロール血症; HDL-C = 高比重リポ蛋白コレステロール; HoFH = 家族性高コレステロール血症ホモ接合体; LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール; Mean= 平均値; 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; UC = 超遠心法.

Source: Modified from Table 14-2.2.2 of Study 20110271,Table 14-2.2.6 of Study 20110271, Table 14-2.4.3 of Study 20110271, Table 14-2.4.4 of Study 20110271, Table 14-2.4.11 of Study 20110271, Table 14-2.4.12 of Study 20110271, Table 14-2.2.401 of Study 20110271, Table 14-2.4.401 of Study 20110271, Table 14-2.4.402 of Study 20110271, Table 14-2.5.3 of Study 20110271, Table 14-2.5.11 of Study 20110271, and Table 14-2.5.401 of Study 20110271.

2.7.3.3.7.3　有効性評価項目

20110233 試験の第 III 相パート（二重盲検プラセボ対照試験）により、HoFH 被験者において evolocumab 投与で 12 週時点の UC LDL-C がプラセボに比べて統計学的に有意に低下し、治療効果の差（SE）は 30.9%（6.4%）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。脂質パラメータの変化率をプラセボと比較した治療効果の差の要約を表 2.7.3-42 に示す。evolocumab の投与により副次評価項目及び探索的評価項目である脂質パラメータ（ApoB、TC/HDL-C 比、TC、non-HDL-C、ApoB/ApoA1 比及び Lp（a）を含む）もプラセボに比べて改善した（表 2.7.3-12、20110233 試験の Table 10-3 及び Table 10-5）。

追加解析では、青年（12 歳以上 18 歳未満）被験者のサブグループにおいて LDL-C（SE）が 26.7%（16.0%）低下し、HoFH の集団全体で認められた効果と一致していた。

非盲検の 20110271 試験では、HoFH 被験者での継続投与により、LDL-C の低下に関して evolocumab の有効性が維持された。HoFH 解析対象集団の被験者では、ベースライン（20110233 試験及び親試験 E から移行した被験者の場合は親試験のベースライン）から 24 週時点までの UC LDL-C の平均低下率（SE）が 23.4%（3.5%）であった（表 2.7.3-43）。また、evolocumab の長期投与により副次評価項目である脂質パラメータ（non-HDL-C、ApoB、TC/HDL-C 比、ApoB/ApoA1 比及び Lp（a）を含む）も改善した。

20110271 試験における日本人被験者では、ベースラインから 24 週時点までの平均（SE）UC LDL-C の低下率は 46.5%（14.0%）であった。

漸増解析対象集団における UC LDL-C のベースラインからの平均（SE）低下率は、Q4W 投与の 12 週時点で 16.2%（4.0%）、Q2W 投与の 12 週時点で 22.4%（4.1%）であった。算出 LDL-C のベースラインからの低下率についても同様の結果が認められた。これらの被験者では、より頻度の高い Q2W の投与において Q4W 投与に比べて LDL-C の低下が約 6%大きかった。

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。

青年（12 歳以上 18 歳未満）被験者グループにおける有効性は、LDL-C の低下とその他の脂質パラメータに関して HoFH 集団全体と類似していた。

表 2.7.3-42　HoFH 被験者における脂質パラメータのベースラインからの変化率をプラセボと比較した治療効果の差（SE）：20110233 試験（第 III 相）

評価項目	Evolocumab 420 mg Q4W	
	全解析対象集団 (N = 49)	18 歳未満 (N = 10)
主要評価項目: week 12		
UC LDL-C	-30.9 (6.4)	-26.7 (16.0)
p-Value	<0.001	0.14
Calculated LDL-C	-32.1 (6.4)	NA
p-Value	<0.001[c]	
副次評価項目		
UC LDL-C (mean at weeks 6/12)	-29.8 (5.5)	-26.2 (14.9)
p-Value	<0.001	0.13
Calculated LDL-C (mean at weeks 6/12)	-31.0 (5.6)	NA
p-Value	<0.001	
ApoB (week 12)	-23.1 (5.8)	-16.3 (17.4)
p-Value	<0.001	0.39
ApoB (mean at weeks 6/12)	-22.9 (5.4)	-19.1 (15.2)
p-Value	<0.001	0.25
Lp(a) (week 12)	-11.8 (6.8)	17.3 (22.4)
p-Value	0.088	0.47
Lp (a) (mean at weeks 6/12)	-11.3 (5.9)	3.4 (22.3)
p-Value	0.061	0.89

ApoA1 = アポリポ蛋白 A1; ApoB = アポリポ蛋白 B; HoFH = 家族性高コレステロール血症ホモ接合体; Lp(a) = リポ蛋白（a）; Q4W = 4 週に 1 回 (皮下); SE = 標準誤差; UC = 超遠心法.

Source: Modified from Table 10-1 of Study 20110233, Table 14-4.7.1 Part B of Study 20110233, Table 14-4.7.1.1 Part B of Study 20110233, Table 14-4.9.1 Part B of Study 20110233, Table 14-4.9.1.1 Part B of Study 20110233, Table 14-4.10.1 Part B of Study 20110233, Table 14-4.10.1.1 Part B of Study 20110233, Table 14-4.7.1.411 Part B of Study 20110233, Table 14-4.9.1.412 Part B of Study 20110233, Table 14-4.9.1.413 Part B of Study 20110233, Table 14-4.10.1.412 Part B of Study 20110233, and Table 14-4.10.1.413 Part B of Study 20110233.

表 2.7.3-43　HoFH 被験者における evolocumab 長期投与による脂質パラメータのベースラインからの変化率

ベースライン[a]から OLE24 週までの変化率 (平均値 [標準誤差])	全 HoFH (N = 68)	アフェレーシス (N = 22)	非アフェレーシス (N = 46)	EvoMab 420 mg Titration[b] (Non-apheresis) Q4W (N = 28)	EvoMab 420 mg Titration[b] (Non-apheresis) Q2W (N = 28)	Age < 18 (N = 9)	日本人被験者 (N = 5)
UC LDL-C	-23.4 (3.5)	-13.7 (8.1)	-28.1 (3.3)	-16.2 (4.0)	-22.4 (4.1)	-25.1 (8.6)	-46.5 (14.0)
UC LDL-C が 15%以上低下した被験者, n (%)	46 (68.7)	14 (63.6)	32 (71.1)	15 (53.6)	18 (64.3)	6 (66.7)	-
算出 LDL-C	-23.3 (3.6)	-14.4 (8.1)	-27.6 (3.4)	-16.2 (4.0)	-22.2 (4.1)	-23.4 (8.8)	-51.1 (14.2)
non-HDL-C	-21.5 (3.3)	-12.8 (7.5)	-25.7 (3.2)	-15.5 (3.9)	-21.1 (3.9)	-22.1 (8.4)	-
ApoB	-18.5 (2.8)	-11.1 (6.1)	-22.1 (2.7)	-11.8 (3.4)	-19.0 (3.3)	-18.7 (7.6)	-
TC/HDL-C 比	-20.1 (3.1)	-10.7 (6.8)	-24.6 (3.1)	-21.9 (3.6)	-23.0 (3.6)	-19.5 (6.6)	-
ApoB/ApoA1 比	-22.0 (3.0)	-12.8 (6.5)	-26.3 (3.0)	-14.8 (3.4)	-25.6 (3.3)	-22.8 (7.5)	-
Lp(a)	-14.4 (3.0)	-16.0 (6.7)	-13.7 (3.2)	-4.9 (3.9)	-11.1 (3.5)	-8.4 (7.9)	-

ApoA1 = アポリポ蛋白 A1; ApoB = アポリポ蛋白 B; EvoMab = evolocumab; HDL-C = 高比重リポ蛋白コレステロール; HoFH = 家族性高コレステロール血症ホモ接合体; Lp(a) = リポ蛋白（a）; non-HDL-C = 非高比重リポ蛋白コレステロール; OLE = 非盲検継続 (Study 20110271); Q2W = every 2 weeks (皮下); Q4W = 4 週に 1 回 (皮下); SE = standard error; TC = 総コレステロール; UC = 超遠心法; - = not available.

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

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

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

Source: Modified from (UC LDL-C): Table 14-4.21.4.1 of Study 20110271, Table 14-4.21.4.7 of Study 20110271, Table 14-4.21.5.1 of Study 20110271, Table 14-4.21.5.1-j of Study 20110271, Table 14-4.21.5.9 of Study 20110271, Table 14-4.21.7.1 of Study 20110271, Table 14-4.21.7.9 of Study 20110271, Table 14-4.21.5.401 of Study 20110271, Table 14-4.21.9.1 of Study 20110271; (Calculated LDL-C): Table 14-4.22.4.1 of Study 20110271, Table 14-4.22.5.1 of Study 20110271, Table 14-4.22.5.1-j of Study 20110271, Table 14-4.22.7.1 of Study 20110271, Table 14-4.22.5.401 of Study 20110271,; (Non-HDL-C): Table 14-4.24.4.1 of Study 20110271, Table 14-4.24.5.1 of Study 20110271, Table 14-4.24.7.1 of Study 20110271, Table 14-4.24.5.401 of Study 20110271;(ApoB): Table 14-4.25.4.1 of Study 20110271, Table 14-4.25.5.1 of Study 20110271, Table 14-4.25.7.1 of Study 20110271, Table 14-4.25.5.401 of Study 20110271; (TC/HDL-C): Table 14-4.26.4.1 of Study 20110271, Table 14-4.26.5.1 of Study 20110271, Table 14-4.26.7.1 of Study 20110271, Table 14-4.26.5.401 of Study 20110271; (ApoB/ApoA1): Table 14-4.27.4.1 of Study 20110271, Table 14-4.27.5.1 of Study 20110271, Table 14-4.27.7.1 of Study 20110271 , Table 14-4.27.5.401 of Study 20110271; (Lp[a]): Table 14-4. 32.4.1 of Study 20110271, Table 14-4. 32.5.1 of Study 20110271, Table 14-4. 32.7.1 of Study 20110271, Table 14-4.32.5.401 of Study 20110271.

2.7.3.3.7.4　HoFH の結論

二重盲検プラセボ対照試験において HoFH 被験者に evolocumab 420 mg を Q4W で 12 週間投与したところ、プラセボに比べて LDL-C（約 31%の低下）及びその他の脂質パラメータ（ApoB、TC/HDL-C 比、TC、non-HDL-C、ApoB/ApoA1 比及び Lp（a））の低下に有効であった。また、HoFH の青年被験者（12 歳以上 18 歳未満）における有効性は、成人の HoFH 被験者の有効性と類似していた。

evolocumab の長期投与（24 週）は、HoFH 集団においておよそ 23%の LDL-C 低下の維持に有効であった。ベースラインに比べて、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 被験者において投与頻度を Q4W から Q2W に増やしたところ、LDL-C 低下が約 6%大きくなった。HoFH の青年被験者（12 歳以上 18 歳未満）における有効性は、HoFH 中間解析対象集団全体で認められた有効性と類似していた。HoFH 被験者における evolocumab の長期投与でも、その他の脂質パラメータの改善が認められ維持された。

日本人の HoFH 被験者における長期的な LDL-C の低下（24 週時点におよそ 47%［5 例］）は、HoFH 中間解析対象集団全体で認められた低下よりも大きかった。20110233 試験について最近公表された文献（Raal at al, 2015）にあるように、evolocumab に対する反応は LDLR 機能が残存している患者でより大きい可能性がある。この所見と一致して、LDLR 機能が残存している日本人の HoFH 被験者（4 例［80%］：すべて LDLR 及び PCSK9 遺伝子の突然変異の二重ヘテロ接合体）において LDL-C の頑健な低下が認められ、低下率は 24 週時点で 58%～74%であった。残り 1 例は常染色体劣性高コレステロール血症（LDLRAP1 遺伝子の突然変異のホモ接合体）の被験者であり、24 週時点で LDL-C は 4%上昇した。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1　日本における高コレステロール血症（高コレステロール血症ヘテロ接合体を含む）の適応症に対する用量選択

本邦で実施したevolocumabの第III相試験（20120122試験）で検討した用法・用量は、高コレステロール血症の日本人被験者を対象とした第II相プラセボ対照試験（20110231試験）の有効性及び安全性データの解析結果により決定した。第II相試験の結果から、LDL-C及びその他の脂質パラメータに対する効果は、140 mg Q2W及び420 mg Q4Wで各投与頻度内で最大となり、LDL-C及びその他の脂質パラメータに対する効果は投与期間にわたって同程度であった（表2.7.3-9）。また、140 mg Q2W及び420 mg Q4Wの用法･用量の安全性及び忍容性プロファイルは、第II相試験で検討したその他の2つ（70 mg Q2W及び280 mg Q4W）の用法･用量のプロファイルと同等であり、evolocumabの用量又は投与頻度による有害事象の発現率増加は認められなかった。evolocumab 140 mg Q2W及び420 mg Q4Wの投与は、安全性、忍容性及び有効性について臨床的な観点から同様であることから、これらの用法・用量について論じる際には「臨床的に同等」という表現を使用した。

第III相試験である20120122試験の結果により第II相試験の所見が検証され、HC（HeFHを含む）の日本人患者における脂質低下を目的に、140 mg Q2W及び420 mg Q4Wを臨床的に同等で有効かつ安全な用量として選択する妥当性が更に裏付けられた。また、日本人集団とグローバル集団間で用量反応が類似していたことに基づき、海外第III相試験の結果により日本人被験者におけるevolocumabの有効性プロファイルが裏付けられた。

2.7.3.4.2　海外におけるPHMDの適応症に対する用量選択

evolocumab第III相臨床試験における用法・用量の選択は、PHMDの被験者を対象とした4試験の第II相プラセボ及び／又はエゼチミブ対照試験（20090158試験、20090159試験、20101154試験及び20101155試験）から得られた有効性及び安全性データの個別解析及び併合解析により決定された。解析の結果、140 mg Q2W及び420 mg Q4WはLDL-C及びその他の脂質パラメータに対して効果が各投与頻度内で最大となり、LDL-C及びその他の脂質パラメータに対する効果は投与期間にわたって同程度であった（表2.7.3-9）。更に、140 mg SC Q2W及び420 mg SC Q4Wの用法･用量の安全性及び忍容性プロファイルは、第II相試験で検討したその他の4つ（70及び105 mg Q2W並びに280及び350 mg Q4W）の用法･用量のプロファイルと同等であり、いずれの試験でもevolocumabの用量又は投与頻度による有害事象の発現率増加は認められなかった。evolocumab 140 mg Q2W及び420 mg Q4Wの投与は、安全性、忍容性及び有効性について臨床的な観点から同様であることから、これらの用法・用量について論じる際には「臨床的に同等」という表現を使用した。

第III相試験における140 mg Q2W及び420 mg Q4Wの選択は、母集団薬物動態／薬力学解析により更に裏付けられた。2つの用法・用量による薬力学的反応を10週時点と12週時点のLDL-Cの平均値として評価したところ、投与間隔全体で同程度であった（2.7.2.3.2項）。

第 III 相試験の結果により第 II 相試験での所見が検証され、PHMD の被験者における脂質低下を目的に、140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W を臨床的に同等で有効かつ安全な用量として選択する妥当性が更に示された。

第 III 相試験では、evolocumab の各用量は脂質低下においてプラセボ及びエゼチミブよりも優れており、LDL-C 及びその他の脂質パラメータ（TC、ApoB、non-HDL-C、TC/HDL-C 比、ApoB/ApoA1 比、VLDL-C、TG 及び Lp（a）の減少、HDL-C 及び ApoA1 の増加）に対する治療効果の点から、evolocumab Q2W 及び Q4W は臨床的に同等であった。その要約を試験別に 2.7.3.2 項に、各試験を併合した有効性の評価を 2.7.3.3 項に示す。第 III 相試験では、PHMD の被験者において、evolocumab の投与により早ければ 2 週目の初回評価時に LDL-C の低下が認められ、この低下は 12 週間プラセボ対照第 III 相試験の evolocumab 投与期間を通じて維持された。evolocumab の長期投与（52 週間以上）では、LDL-C の低下及びその他の脂質パラメータの改善が維持され、evolocumab の投与中止によりこれらの脂質パラメータはベースライン値に戻り、投与中止後 12 週時点にリバウンドはみられなかった（2.7.3.3.4.1 項）。

スタチン併用（20110115 試験及び 20110117 試験）、HeFH 集団（20110117 試験）、スタチンを併用又は非併用のスタチン忍容性不良被験者（20110116 試験）又は単独療法（20110114 試験）等、すべての患者層において、evolocumab はプラセボ及びエゼチミブに比べ一貫して LDL-C を低下させた（2.7.3.3.2.2.4 項）。

すべての被験者サブグループ（年齢、人種など）（2.7.3.3.2.2.4 項）及び混合型脂質異常症（3 つの定義）又は重症高コレステロール血症を有する被験者のサブグループ（2.7.3.3.3 項）でも同様の有効性が認められた。

PHMD の被験者に対して、evolocumab 140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W は、その他の脂質パラメータの低下においても同様に有効性を示した。

2.7.4 項に詳述したように、これまでに実施された個別の試験結果並びに併合での安全性データから、evolocumab はベネフィットがリスクを上回っていることが示された。また、これらの試験で使用した 3 種類の製剤（PFS、AI/pen 及び AMD）は、院内投与又は自宅投与（自己投与）での使用目的に関して安全であることが示された。

PHMD の試験集団における evolocumab の有効性及び安全性の結果及び 140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W が臨床的に同等であることに基づき、この適応症においてこの 2 つの用法・用量が推奨されている。

2.7.3.4.3　海外及び日本における HoFH の適応症に対する用量選択

ベースライン時の PCSK9 値が非常に高かったことを考慮して、第 I 相及び第 II 相臨床試験で検討した最も高い用量（420 mg Q4W の SC 投与）を 20110233 試験に参加する非アフェレーシス HoFH 被験者の集団に対する evolocumab の用量として選択した。また、HoFH 被験者が専門医を受診するには移動という大きな問題があることから、20110233 試験及び 20110271 試験では Q4W の用量を選択し、被験者の便宜を図るとともにコンプライアンスの向上を目指した。

HoFH 被験者では、ベースライン時の PCSK9 値が非常に高いため、更なる PCSK9 抑制の必要が生じる可能性があることから、Q4W 投与で十分な効果が得られなかったアフェレーシス被験者及び

非アフェレーシス被験者に対する初回用量として、420 mg Q2W も非盲検継続投与試験（20110271 試験）で評価した。

2.7.3.2.3.2.1 項で論じたように、20110233 試験（Part B）により、evolocumab 420 mg Q4W は HoFH 被験者において LDL-C の低下及びその他の脂質パラメータの改善に関してプラセボよりも優れており、良好なベネフィットリスクプロファイルを示すことが認められた。2.7.3.2.3.2.2 項で論じたように、20110271 試験により、HoFH 被験者において長期投与時に evolocumab の有効性が維持され、420 mg Q2W では更に LDL-C が低下しその他の脂質パラメータの改善も認められた。また、この試験では、青年被験者グループにおいて HoFH 被験者の集団全体と同様の有効性が認められた。

2.7.4 項に詳述したように、安全性プロファイルが類似していることから、PHMD のデータ全体とともに HoFH 被験者のデータを検討した。これまでに実施された個別の試験結果並びに併合での安全性データから、evolocumab はベネフィットがリスクを上回っていることが認められている。

以上のことから、成人及び青年（12 歳以上 18 歳未満）における evolocumab の安全性及び有効性の結果に基づき、420 mg Q2W 及び Q4W の SC 投与が HoFH 患者における用法・用量として推奨されている。初回推奨用量は非アフェレーシス患者で 420 mg Q4W、アフェレーシス患者で 420 mg Q2W であり、臨床反応に基づいてアフェレーシス患者及び非アフェレーシス患者は投与頻度（Q2W 又は Q4W）を切り替えることが可能である。

2.7.3.5　効果の持続及び薬剤耐性

薬剤耐性のエビデンスを伴わない evolocumab 投与の持続的な効果を裏付ける臨床エビデンスを、PHMD 被験者を対象とした 3 試験の対照群を置いた長期（52 週以上）試験（20110109 試験、20110110 試験及び 20120138 試験）のデータを含め、2.7.3.3.4.1 項に要約し、HoFH 被験者（20110271 試験）については 2.7.3.3.7 項に要約する。長期試験の更なる詳細は 2.7.3.2 項の各試験の叙述に示す。

PHMD を対象とした 3 試験の長期試験において、約 50%～60%の LDL-C 濃度の低下が認められ、この低下は各試験期間（124 週以上）にわたって維持された。HoFH での長期試験では、約 23%の LDL-C の低下（非プラセボ補正）が 24 週時点に維持されていた。これまでに 715 例（PHMD 又は HoFH）の被験者が evolocumab の投与を 2 年以上受けたが、有効性は維持され、安全性及び忍容性プロファイルに変化は認められなかった。

LDL-C 及びその他の脂質パラメータの低下は投与を中止すると消失し、被験者が evolocumab から標準療法に切り替えた後もリバウンドのエビデンスは認められなかった。20110110 試験及び 20120138 試験により、親試験 F で evolocumab の投与を受け、継続投与試験で対照群に割り付けられた（すなわち、evolocumab の投与を中止した）被験者では、継続投与試験の 12 週時点の LDL-C 濃度が evolocumab 未投与の被験者のレベルまで戻ることが認められ、リバウンドのエビデンスは認められなかった。

日本人集団における evolocumab 投与の持続的な効果を 2.7.3.3.4.2 項に要約する。2 試験の長期試験（20110110 試験及び 20120138 試験）において、約 70%の LDL-C 濃度の低下が認められ、この低下は各試験期間（64 週以上）にわたって維持された。グローバル集団と同様、evolocumab の効果は投与の中止により消失し、リバウンドのエビデンスは認められなかった。

2.7.3.6 References

Brito JP, Montori VM. Reinitiation of Statins After Statin-associated Musculoskeletal Symptoms: A Patient-Centered Approach. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2013;6(2):243-247.

Brown MS, Goldstein JL. Lowering LDL–not only how low, but how long? Science. 2006;311:1721-1723.

Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients–the PRIMO study. Cardiovasc Drugs Ther. 2005;19:403-414.

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376:1670-1681.

Cohen JD et al. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE) J Clin Lipidol. 2012;6:208-15.

Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem. 1972;18:499–502.

Grundy SM. Statin Discontinuation And Intolerance: The Challenge of Lifelong Therapy. Annals Int Med. 2013;158(7):562-563.

Hochberg Y. A sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance. Biometrika. 1988;75:800-802.

Miller, WG, Myers GL, Sakurabayashi I, et al. Seven direct methods for measuring HDL and LDL cholesterol compared with ultracentrifugation reference measurement procedures. Clin Chem. 2010;56(6): 977-986.

Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, et al. Effect of statins on skeletal muscle function STOMP Study. Circulation. 2013;127:96-103.

Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2015;385 (9965):341-350.

Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. BMJ. 1991;303:893-896.

Stein EA, Honarpour N, Wasserman SM, et al. Effect of the PCSK9 monoclonal antibody, AMG 145, in homozygous familial hypercholesterolemia. Circulation. 2013 Sep 6:[Epub ahead of print]. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004678.

Tomkin GH, Owens D. LDL as a Cause of Atherosclerosis. Open Atheroscl Thromb J. 2012;5:13-21.

Wiens BL. A fixed sequence Bonferroni procedure for testing multiple endpoints. Pharmaceut Statist. 2003;2:211-215.

Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, et al. Discontinuation of statins in routine care settings. A cohort study. Ann Intern Med. 2013;158:526-534.

2.7.3.7　臨床的有効性の概要の付録

補遺 1. Listing of Clinical Studies

表 2.7.3-44　臨床的有効性及び安全性試験の要約

試験のタイプ 地域	試験名	試験の目的	試験デザイン及び対照薬	試験した製品; 用量、用法、投与経路	組み入れられた/解析された被験者数	健康被験者又は被験者の診断と重要な組み入れ基準	試験期間 [a]	試験の現況; 報告書の種類/場所
HeFH を含む高コレステロール血症								
BE Ex-Japan	20110168	PK equivalence, safety, tolerability, complete delivery, and PD (bridging between AMD and AI/pen)	Phase 1, randomized, open-label	EvoMab 420 mg SC Via AMD or AI/pen	292/289	Healthy subjects LDL-C ≥ 70 (1.8 mmol/L) and ≤ 190 mg/dL (4.9 mmol/L) BMI 18 to 32 kg/m^2 Age 18 to 55 years	12 weeks	Complete; full CSR/ 5.3.1.2-1 (20110168)
BE Ex-Japan	20120133	PK equivalence, safety, tolerability, complete delivery, and PD (bridging between PFS and AI/pen)	Phase 1, randomized, crossover, open-label	EvoMab 140 mg SC Via PFS or AI/pen	96/96	Healthy subjects LDL-C ≥ 70 (1.8 mmol/L) and ≤ 190 mg/dL (4.9 mmol/L) BMI 18 to 32 kg/m^2 Age 18 to 55 years	16 weeks	Complete; full CSR/ 5.3.1.2-2 (20120133)
HeFH を含む高コレステロール血症 in Module 5.3.3.1 (Healthy Subject Pharmacokinetic and Initial Tolerability Study Reports)								
PK/PD Ex-Japan	20120136	Intrasubject variability in PK, PD, safety, and tolerability	Phase 1, open-label, crossover, PK/PD	EvoMab 140 mg SC Via vial and syringe	20/20	Healthy subjects LDL-C ≥ 70 (1.8 mmol/L) and ≤ 190 mg/dL (4.9 mmol/L) BMI 18 to 32 kg/m^2 Age 18 to 45 years	16 weeks	Complete; full CSR/ 5.3.3.1-1 (20120136)
PBO 忍容性 Ex-Japan	20120135	Safety, tolerability, and delivery performance	Phase 0, open-label, tolerability	PBO buffer SC Via AMD	100/100	Healthy subjects Age 18 to 55 years	1 day	Complete; abbreviated CSR/ 5.3.3.1-2 (20120135)
PBO 忍容性 Ex-Japan	20110234	Safety, tolerability, and delivery performance	Phase 0, randomized, crossover, tolerability	PBO buffer (1.2 to 3.5 mL) to match viscosity of final EvoMab formulation SC bolus or infusion	48/48	Healthy subjects Age 18 to 55years	2 days	Complete; abbreviated CSR/ 5.3.3.1-3 (20110234)

Footnotes provided on final page of table.

表 2.7.3-44　臨床的有効性及び安全性試験の要約（続き）

試験のタイプ 地域	試験名	試験の目的	試験デザイン及び対照薬	試験した製品; 用量、用法、投与経路	組み入れられた/解析された被験者数	健康被験者又は被験者の診断と重要な組み入れ基準	試験期間 [a]	試験の現況; 報告書の種類/ 場所
PBO 忍容性 Ex-Japan	20120101	Safety, tolerability, and delivery performance	Phase 0, randomized, crossover, tolerability	PBO buffer to match viscosity of either 120 or 140 mg/mL EvoMab formulation Positive control: 20 mM sodium citrate, pH 5.0, 5% sorbitol SC injection via syringe	36/36	Healthy subjects Age 19 to 55 years	2 days	Complete; abbreviated CSR/ 5.3.3.1-4 (20120101)
HeFH を含む高コレステロール血症 in Module 5.3.3.3 (Intrinsic Factor Pharmacokinetic Study Reports)								
PK/PD Ex-Japan	20120341	Safety, tolerability, PK, and PD in hepatic impairment	Phase 1, open-label, parallel-group	EvoMab 140 mg SC Via AI/pen	24/24	Subjects with mild, moderate, or no (healthy) hepatic impairment LDL-C ≥ 70 (1.8 mmol/L) and ≤ 190 mg/dL (4.9 mmol/L) BMI 18 to 35 kg/m^2 Age 18 to 55 years	8 weeks	Complete; full CSR/ 5.3.3.3-1 (20120341)
PK/PD Ex-Japan	20140213	Safety, tolerability, PK, and PD in renal impairment	Phase 1, open-label, parallel-group	EvoMab 140 mg SC Via AI/pen	18/18	Subjects with severe renal impairment or end-stage renal disease receiving hemodialysis or normal renal function LDL-C ≥ 70 (1.8 mmol/L) and ≤ 190 mg/dL (4.9 mmol/L) BMI 18 to 35 kg/m^2 Age 18 to 70 years	8 weeks	Complete; full CSR/ 5.3.3.3-2 (20140213)
HeFH を含む高コレステロール血症 in Module 5.3.4.1 (Healthy Subject PD and PK PD Study Reports)								
PK/PD Ex-Japan	20080397	Safety, tolerability, PK, and PD	Phase 1, randomized, double-blind, PBO-controlled, ascending single dose	PBO or EvoMab SC: 7, 21, 70, 210, or 420 mg PBO or EvoMab IV: 21 or 420 mg Via vial and syringe	56/56	Healthy subjects LDL-C ≥ 100 (2.8 mmol/L) and ≤ 190 mg/dL (4.9 mmol/L) BMI 18 to 32 kg/m^2 Age 18 to 45 years	12 to 16 weeks	Complete; full CSR/ 5.3.4.1-1 (20080397)
PK/PD Global	20110121	Safety, tolerability, PK, and PD	Phase 1, randomized, double-blind, PBO-controlled, single-dose	PBO or EvoMab 70, 210, or 420 mg SC Via vial and syringe	32/32	Healthy Japanese and White subjects LDL-C ≥ 70 (1.8 mmol/L) and ≤ 190 mg/dL (4.9 mmol/L) BMI 18 to 30 kg/m^2 Age 18 to 55 years	12 weeks	Complete; full CSR/ 5.3.4.1-2 (20110121)

Footnotes provided on final page of table.

表 2.7.3-44　臨床的有効性及び安全性試験の要約（続き）

試験のタイプ 地域	試験名	試験の目的	試験デザイン及び対照薬	試験した製品; 用量、用法、投与経路	組み入れられた/解析された被験者数	健康被験者又は被験者の診断と重要な組み入れ基準	試験期間 [a]	試験の現況; 報告書の種類/ 場所
HeFH を含む高コレステロール血症 in Module 5.3.4.2 (Patient Subject PD and PK PD Study Reports)								
PK/PD Ex-Japan	20080398	Safety, tolerability, PK, and PD	Phase 1, randomized, double-blind, PBO-controlled, ascending, multiple-dose	**Cohorts 1-5**:PBO or EvoMab 14 or 35 mg SC QW; 140 or 280 mg SC Q2W; 420 mg SC QM **Cohort 6-7**: PBO or EvoMab 140 mg SC Q2W Via vial and syringe	60/57	Age18 to 70 years BMI 18 to 35 kg/m^2 **Cohorts 1-5**: Subjects with hyperlipidemia LDL-C ≥ 70 (1.8 mmol/L) and ≤ 220 mg/dL(5.7 mmol/L) On stable, low to moderate statin dose **Cohort 6**: Subjects with hyperlipidemia LDL-C ≥ 70 (1.8 mmol/L) and ≤ 220 mg/dL (5.7 mmol/L) On stable, high statin dose **Cohort 7**: Subjects with HeFH LDL-C ≥ 70 (1.8 mmol/L) and ≤ 220 mg/dL (5.7 mmol/L) On stable statin dose	12 weeks	Complete; full CSR/ 5.3.4.2-1 (20080398)
HeFH を含む高コレステロール血症 in Module 5.3.5A.1 (Study Reports of Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication)								
Efficacy/ Safety Ex-Japan	20101154	Efficacy (LDL-C and other lipid parameters), safety, tolerability, and PK	Phase 2, randomized, PBO and Eze-controlled, dose-ranging, monotherapy	PBO SC Q2W or QM EvoMab 70, 105, or 140 mg SC Q2W; 280, 350, or 420 mg SC QM via vial and syringe Eze 10 mg PO QD	411/406	Subjects with hypercholesterolemia LDL-C ≥ 100 (2.6 mmol/L) and < 190 mg/dL (4.9 mmol/L) NCEP ATP III Framingham risk score of ≤ 10% No lipid-lowering agents up to 3 months prior Age 18 to 75 years	12 or 14 weeks	Complete; full CSR/ 5.3.5A.1-1 (20101154)

Footnotes provided on final page of table.

表 2.7.3-44　臨床的有効性及び安全性試験の要約（続き）

試験のタイプ 地域	試験名	試験の目的	試験デザイン及び対照薬	試験した製品; 用量、用法、投与経路	組み入れられた/解析された被験者数	健康被験者又は被験者の診断と重要な組み入れ基準	試験期間 [a]	試験の現況; 報告書の種類/ 場所
Efficacy/ Safety Ex-Japan	20101155	Efficacy (LDL-C and other lipid parameters), safety, tolerability, and PK	Phase 2, double-blind, randomized, PBO-controlled, dose-ranging, combination therapy	PBO SC Q2W or QM EvoMab 70, 105, or 140 mg SC Q2W; 280, 350, or 420 mg SC QM Via vial and syringe	631/629	Subjects with hypercholesterolemia LDL-C ≥ 85 mg/dL (2.2 mmol/L) Stable dose of statin with/without Eze Age 18 to 80 years	12 or 14 weeks	Complete; full CSR/ 5.3.5A.1-2 (20101155)
Efficacy/ Safety Ex-Japan	20090158	Efficacy (LDL-C and other lipid parameters), safety, tolerability, and PK	Phase 2, double-blind, randomized, PBO-controlled, combination therapy	PBO SC QM or EvoMab 350 or 420 mg SC QM Via vial and syringe	168/167	Subjects with HeFH (but not with HoFH) LDL-C ≥ 100 mg/dL (2.6 mmol/L) On stable dose of a statin with/without Eze for at least 4 weeks prior Age 18 to 75 years	12 weeks	Complete; full CSR/ 5.3.5A.1-3 (20090158)
Efficacy/ Safety Ex-Japan	20090159	Efficacy (LDL-C and other lipid parameters), safety, tolerability, and PK	Phase 2, randomized, parallel group, double-blind, PBO and Eze-controlled, dose-ranging	EvoMab 280, 350, or 420 mg SC QM Eze 10 mg PO QD + EvoMab 420 mg SC QM Eze 10 mg PO QD + PBO SC QM Via vial and syringe	160/157	Subjects with hypercholesterolemia and documented statin intolerance LDL-C ≥ 100 mg/dL (2.6 mmol/L) with diagnosed CAD or CAD risk equivalent LDL-C ≥ 130 mg/dL (3.4 mmol/L) without diagnosed CAD or risk equivalent and 2 or more risk factors LDL-C ≥ 160 mg/dL (4.1 mmol/L) without diagnosed CAD or risk equivalent and with 1 or no risk factors Age 18 to 75 years	12 weeks	Complete; full CSR/ 5.3.5A.1-4 (20090159)

Footnotes provided on final page of table.

表 2.7.3-44　臨床的有効性及び安全性試験の要約（続き）

試験のタイプ 地域	試験名	試験の目的	試験デザイン及び対照薬	試験した製品; 用量、用法、投与経路	組み入れられた/解析された被験者数	健康被験者又は被験者の診断と重要な組み入れ基準	試験期間 [a]	試験の現況; 報告書の種類/ 場所
Efficacy/ Safety Ex-Japan	20110114	Efficacy (LDL-C and other lipid parameters), safety, tolerability, and PK	Phase 3, double-blind, randomized, parallel group, PBO and Eze-controlled, monotherapy	PBO SC Q2W or QM EvoMab 140 mg SC Q2W or 420 mg SC QM Via AI/pen Eze 10 mg PO QD	615/614	Subjects with NCEP ATP III Framingham risk score of ≤ 10% LDL-C ≥ 100 (2.6 mmol/L) and < 190 mg/dL (4.9 mmol/L) No lipid-lowering agents 3 months prior Age 18 to 80 years	12 or 14 weeks	Complete; full CSR/ 5.3.5A.1-5 (20110114)
Efficacy/ Safety Ex-Japan	20110115	Efficacy (LDL-C and other lipid parameters), safety, tolerability, and PK	Phase 3, double-blind, randomized, PBO and Eze-controlled, combination therapy	PBO SC Q2W or QM EvoMab 140 mg SC Q2W or 420 mg SC QM Via AI/pen Eze 10 mg PO QD	1899/1896 [b]	Subjects with primary hypercholesterolemia and mixed dyslipidemia LDL-C ≥ 80 mg/dL (2.1 mmol/L) if already on an intensive statin LDL-C ≥ 100 mg/dL (2.6 mmol/L) if on a non-intensive statin LDL-C ≥ 150 mg/dL (4.0 mmol/L) if not on a statin No previous intolerance to rosuvastatin, atorvastatin, or simvastatin Age 18 to 80 years	12 or 14 weeks	Complete; full CSR/ 5.3.5A.1-6 (20110115)

Footnotes provided on final page of table.

表 2.7.3-44　臨床的有効性及び安全性試験の要約（続き）

試験のタイプ 地域	試験名	試験の目的	試験デザイン及び対照薬	試験した製品; 用量、用法、投与経路	組み入れられた/解析された被験者数	健康被験者又は被験者の診断と重要な組み入れ基準	試験期間 [a]	試験の現況; 報告書の種類/ 場所
Efficacy/ Safety Ex-Japan	20110116	Efficacy (LDL-C and other lipid parameters), safety, tolerability, and PK	Phase 3, double-blind, randomized, PBO and Eze-controlled	PBO SC Q2W or QM EvoMab 140 mg SC Q2W or 420 mg SC QM Via AI/ pen Eze 10 mg PO QD	307/307	Subjects with hypercholesterolemia and documented statin intolerance LDL-C ≥ 100 mg/dL (2.6 mmol/L) with CAD or CAD risk equivalent LDL-C ≥ 130 mg/dL (3.4 mmol/L) without diagnosed CAD or risk equivalent and ≥2 risk factors LDL-C ≥ 160 mg/dL (4.1 mmol/L) without diagnosed CAD or risk equivalent and with 1 risk factor LDL-C ≥ 190 mg/dL (4.9 mmol/L) without diagnosed CAD or risk equivalent and with no risk factors Age 18 to 80 years	12 or 14 weeks	Complete; full CSR/ 5.3.5A.1-7 (20110116)
Efficacy/ Safety Ex-Japan	20110117	Efficacy (LDL-C and other lipid parameters), safety, tolerability, and PK	Phase 3, double-blind, randomized, PBO-controlled, combination therapy	PBO SC Q2W or QM EvoMab 140 mg SC Q2W or 420 mg SC QM Via AI/pen	331/329	Subjects with HeFH LDL-C ≥ 100 mg/dL (2.6 mmol/L) Age 18 to 80 years On stable dose of a statin with or without eze for 4 weeks	12 or 14 weeks	Complete; full CSR/ 5.3.5A.1-8 (20110117)
Efficacy/ Safety Ex-Japan	20110109	Efficacy (LDL-C and other lipid parameters), safety, and tolerability	Phase 3, double-blind, randomized, PBO-controlled, long-term	PBO or EvoMab 420 mg SC QM Via vial and syringe	905/901	Subjects with hypercholesterolemia LDL-C ≥ 75 mg/dL (1.9 mmol/L) CAD or CAD risk equivalent and not receiving statin therapy with LDL-C ≤ 99 mg/dL (2.6 mmol/L) not eligible Age 18 to 75 years	52 weeks	Complete; full CSR/ 5.3.5A.1-9 (20110109)

Footnotes provided on final page of table.

表 2.7.3-44　臨床的有効性及び安全性試験の要約（続き）

試験のタイプ 地域	試験名	試験の目的	試験デザイン及び対照薬	試験した製品; 用量、用法、投与経路	組み入れられた/解析された被験者数	健康被験者又は被験者の診断と重要な組み入れ基準	試験期間 [a]	試験の現況; 報告書の種類/ 場所
Efficacy/ Safety Japan	20110231	Efficacy (LDL-C and other lipid parameters), safety, tolerability, and PK	Phase 2, double-blind, randomized, PBO-controlled, combination therapy	PBO SC Q2W or QM EvoMab 70 or 140 mg Q2W SC; 280 or 420 mg SC QM Via vial and syringe	310/307	Japanese subjects with high risk for CV events LDL-C ≥ 115 mg/dL (3.0 mmol/L) Age 20 to 80 years	12 or 14 weeks	Complete; full CSR/ 5.3.5A.1-10 (20110231)
Efficacy/ Safety Japan	20120122	Efficacy (LDL-C and other lipid parameters), safety, and tolerability	Phase 3, double-blind, randomized, PBO-controlled, combination therapy	PBO Q2W or QM SC EvoMab 140 mg SC Q2W or 420 mg SC QM Via AI/pen	409/404	Japanese with hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia and high risk for CV events LDL-C ≥ 100 mg/dL (2.6 mmol/L) Age 20 to 85 years	12 or 14 weeks	Complete; full CSR/ 5.3.5A.1-11 (20120122)
Efficacy/ Safety Global	20110110	Efficacy (LDL-C and other lipid parameters), safety, tolerability, and PK	Phase 2 long-term extension Year 1 controlled (vs SoC) Year 2+ open-label EvoMab[c]	**Year 1:** EvoMab 420 mg SC QM + SoC or SoC alone **Years 2 to 5:** EvoMab 420 mg SC QM + SoC Via vial and syringe or AI/pen	1324/1324 (number of subjects included from Japan study 20110231: 219/219)	Completion of a qualifying EvoMab protocol without treatment related SAE that led to IP discontinuation	~ 5 years	Ongoing; interim full CSR/ 5.3.5A.1-12 (20110110)
Efficacy/ Safety Global	20120138	Efficacy (LDL-C and other lipid parameters), safety, and tolerability	Phase 3, long-term extension. Year 1 controlled (vs SoC) Year 2+ open-label EvoMab[c]	**Year 1:** EvoMab 140 mg SC Q2W or 420 mg SC QM + SoC or SoC alone **Year 2:** EvoMab 140 mg SC Q2W or 420 mg SC QM + SoC Via AMD or AI/pen	3478/3478 (number of subjects included from Japan study 20120122: 337/337)	Completion of a qualifying EvoMab protocol without discontinuation of IP for any reason	~3 years	Ongoing; interim full CSR/ 5.3.5A.1-13-1 5.3.5A.1-13-2 (20120138)

Footnotes provided on final page of table.

表 2.7.3-44　臨床的有効性及び安全性試験の要約（続き）

試験のタイプ 地域	試験名	試験の目的	試験デザイン及び対照薬	試験した製品; 用量、用法、投与経路	組み入れられた/解析された被験者数	健康被験者又は被験者の診断と重要な組み入れ基準	試験期間 [a]	試験の現況; 報告書の種類/ 場所
HeFH を含む高コレステロール血症 in Module 5.3.5A.4 (Other Study Reports)								
Efficacy/ Safety Ex-Japan	20120356	User ability to self administer, efficacy (LDL-C), safety, and tolerability	Phase 3, randomized, combination therapy, clinical home use	EvoMab 420 mg SC QM Via AMD or AI/pen	164/164	Subjects with primary hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia LDL-C ≥ 85 mg/dL (2.2 mmol/L) Age 18 to 80 years	12 weeks	Complete; full CSR/ 5.3.5A.4-1 (20120356)
Efficacy/ Safety Ex-Japan	20120348	User ability to self administer, efficacy (LDL-C), safety, and tolerability	Phase 3, randomized, combination therapy, clinical home use	EvoMab 140 mg SC Q2W Via PFS or AI/pen	149/149	Subjects with primary hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia LDL-C ≥ 85 mg/dL (2.2 mmol/L) Age 18 to 80 years	8 weeks	Complete; full CSR/ 5.3.5A.4-2 (20120348)
家族性高コレステロール血症ホモ接合体 in Module 5.3.5B.1 (Study Reports of Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication)								
Efficacy/ Safety Ex-Japan	20110233	Efficacy (LDL-C and other lipid parameters), safety, tolerability, and PK	**Part A**: phase 2, open-label, single-arm, pilot **Part B**: phase 3, double-blind, randomized, PBO-controlled	**Part A:** EvoMab 420 mg SC QM **Part B:** PBO or EvoMab 420 mg SC QM Via vial and syringe or AI/pen	**Part A**: 8/8 **Part B:** 50/49	Subjects with HoFH On a stable low-fat diet and pre-existing, lipid-lowering therapies at least 4 weeks prior with LDL-C ≥ 130 mg/dL (3.4 mmol/L) Age 12 to 80 years	**Part A**: 12 weeks **Part B**: 12 weeks	Complete; full CSR/ 5.3.5B.1-1 (20110233)

Footnotes provided on final page of table.

表 2.7.3-44　臨床的有効性及び安全性試験の要約（続き）

試験のタイプ 地域	試験名	試験の目的	試験デザイン及び対照薬	試験した製品; 用量、用法、投与経路	組み入れられた/解析された被験者数	健康被験者又は被験者の診断と重要な組み入れ基準	試験期間 [a]	試験の現況; 報告書の種類/ 場所
家族性高コレステロール血症ホモ接合体 in Module 5.3.5B.2 (Study Reports of Uncontrolled Clinical Studies)								
Efficacy/ Safety Global	20110271	Efficacy (LDL-C and other lipid parameters), safety, and tolerability	Phase 2/3, open-label, long-term	EvoMab 420 mg SC QM or SC Q2W (if eligible) Via vial and syringe or AI/pen	247/242 (of the 242 subjects, 100 were HoFH) (Total number of Japanese subjects was 8: 7 subjects with HoFH and 1 subject with severe FH)	Completion of a qualifying EvoMab protocol without treatment related SAE that led to IP discontinuation and have a diagnosis of severe FH If de-novo subject then must have severe FH and be on background lipid-lowering therapy for ≥ 4 weeks prior LDL-C ≥ 100 mg/dL (2.6 mmol/L) (with CAD or CAD risk equivalent) or ≥ 130 mg/dL (3.4 mmol/L) (no CAD or CAD risk equivalent) Age 12 to 80 years	~ 5 years	Ongoing; interim full CSR/ 5.3.5B.2-1 (20110271)

AI/pen = ペン型プレフィルドオートインジェクター; AMD = パーソナルインジェクター (also referred to as the 3.5 mL personal injector); BE = 生物学的同等性; BMI = body mass index; CAD = 冠動脈疾患; CSR = clinical study report; CV = 心血管系; Efficacy/ Safety= 有効性／安全性; EvoMab = AMG 145 (evolocumab); Eze = ezetimibe; FH = 家族性高コレステロール血症; HeFH = 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体; HoFH = 家族性高コレステロール血症ホモ接合体; IP = 治験薬; IV = 経静脈(ly); LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール; NCEP ATP = National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel; PBO = placebo; PD = 薬物動態; PFS = プレフィルドシリンジ; PK = 薬力学; PO = 経口; QD = 1 日に 1 回; Q2W = 2 週に 1 回; QM = 4 週に 1 回 (also defined as once monthly); QW = 1 週に 1 回; SAE = 重篤な有害事象; SC = 皮下(ly); SoC = 標準療法

[a] スクリーニングは含まない.

[b] 数は治験薬に割り付けられた数を示す

[c] 試験の Year 1 は SoC 対照。 試験の残りの期間は非盲検でありすべての被験者が evolocumab 投与を受けた。これらの試験の中間解析データは申請資料に含まれている。

Japan=日本人のみ; Ex-Japan=日本人を含まない; Global=日本人を含む

補遺 2. 代替評価項目としての脂質パラメータの文献レビュー

1. CVD リスクの代替評価項目としての LDL-C

臨床開発において、LDL-C は最も優れた、確立された代替評価項目の 1 つと考えられている。治療標的及び心血管系イベントの代替評価項目として LDL-C を裏付けるエビデンスは多岐にわたり、以下に分類される。

- 疫学研究により LDL-C と心血管系イベントとの間で連続した比例関係が認められており、これは複数の国及び地域で再現されている（1.1 項）。
- LDL-C の変動に関連する遺伝的変異は CVD リスクに対して予想どおりの影響を示した（1.2 項）。
- LDL-C 低下療法の介入試験（1.3 項）
  - レジンなどの非全身薬物療法及びアフェレーシスや部分的空腸バイパスなどの非薬物療法を含む非スタチン試験
  - スタチン試験

抗 PCSK9 療法において、LDL-C は以下の理由から特に重要な代替評価項目である。

- 機能獲得型変異及び機能喪失型変異の両者についての研究により、PCSK9 経路の遺伝的変異が LDL-C に双方向性の影響を及ぼすこと及びそれに伴う心血管系リスクへの影響が確認されている。
- 抗 PCSK9 療法はスタチンと同様の経路（LDL 受容体の発現増加）により LDL-C を低下させる。また、スタチンによる LDL-C の低下と心血管系リスク間に強力なエビデンスがある。

1.1. 疫学研究における LDL-C との階層的及び連続的な関係

疫学データから、LDL-C（あるいは TC）と将来の心血管系事象との間には、階層的及び連続的な関係があることが認められており、これは LDL-C 分布の下限に位置する LDL-C 値にも当てはまる。LDL-C は TC の主要な動脈硬化性の画分であることから、過去の研究ではまず LDL-C の代替マーカーとして TC を評価した。Framingham Heart Study（Wilson et al, 1998）、Multiple Risk Factor Intervention Trial（MRFIT）（Stamler et al, 1986）及び Lipid Research Clinics（LRC）試験（LRC Program, 1984a、LRC Program, 1984b）のすべてにおいて、当初 CAD が認められなかった男女で LDL-C（TC）の値と CAD の新規発現率との間に直接的な関係が認められた。CAD が確定している人々では再発性冠動脈事象に対して同様の関係が認められている（Wong et al, 1991、Pekkanen et al, 1990、Rossouw et al, 1990）。LDL-C 高値の有病率により、米国における冠動脈粥状硬化症のほぼ普遍的な発症及び CAD 発症の生涯リスク（男性で 49%、女性で 32%）を概ね説明可能である（Lloyd-Jones et al, 1999）。異なる地域の集団を比較した研究により、コレステロール値が高い集団ではコレステロール値が低い集団に比べてアテローム性動脈硬化症及び CAD がより多く認められることが判明している（Keys et al, 1984、Keys et al, 1980、McGill, 1968）。コレステロール値が低い地域からコレステロール値が高い地域へと移住すると、コレステロール値が上昇し、それに伴って CAD の有病率が高くなる（Kagan et al, 1974、Toor et al, 1960）。LDL-C 値の広い範囲で、血清中コ

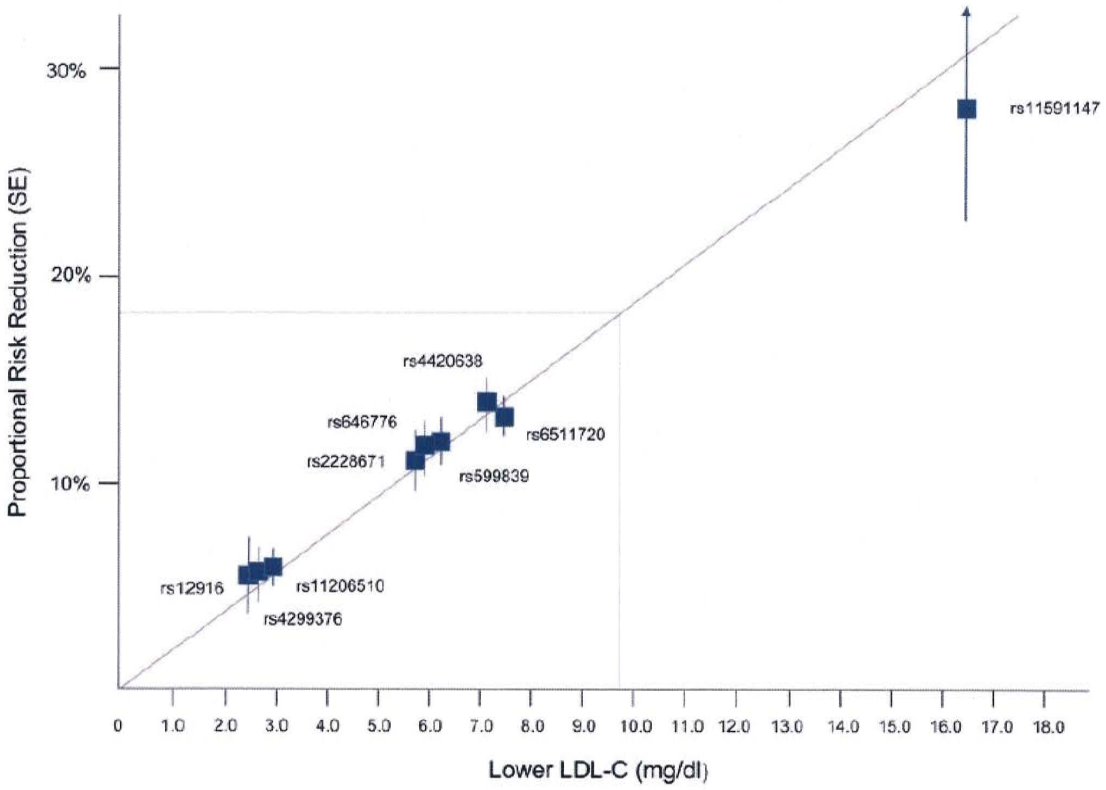
レステロール値とCADの初発又は再発との間に正の相関が認められている（Stamler et al, 1986）。過去の前向きデータでは、より低いコレステロール値でCADリスクが底打ちすることが示唆されたが、より大規模な試験においてこの底打ち現象は認められなかった（Law, 1999、Law et al, 1994a、Stamler et al, 1986）。生まれつき血清中コレステロール値が低い集団（TC150 mg/dL［3.9 mmol/L］未満又はLDL-C 100 mg/dL［2.6 mmol/L］未満）では、CADの発現率が極端に低い（Law, 1999、Law et al, 1994a、Law et al, 1994c、Grundy et al, 1990、People's Republic of China-United States Cardiovascular and Cardiopulmonary Epidemiology Research Group, 1992、Keys et al, 1980、Hooper et al, 2007）。

最近実施された2つのメタアナリシスに、これらの研究に由来する多くの患者レベルのデータが組み入れられた（The Emerging Risk Factors Collaboration, 2009、Prospective Studies Collaboration, 2007）。これらの解析は、100を超える観察研究に参加した被験者それぞれおよそ30万例及び90万例の結果を要約した。これら2つの解析で得られた結果を総合すると、血漿中LDL-C濃度とCADリスクとの間ではほぼ対数線形の正の相関が明らかであった。更に、複数国の多様な患者集団、並びに糖尿病及び既存のCAD患者及びCADでない患者を対象にした複数の研究の結果に基づき、LDL-CとCADリスクとの関係は高度に一般化可能である（Pekkanen et al, 1990）。独立予測因子としてのLDL-Cの役割は、広範囲な研究でバリデートされている一次及び二次予防集団における臨床リスクスコアにLDL-Cが組み入れられていることによっても明らかである（Cooper and O'Flynn, 2008、Hippisley-Cox et al, 2007、D'Agostino et al, 2008）。

1.2. LDL-C及びCADリスクにおける遺伝的多様性の関与

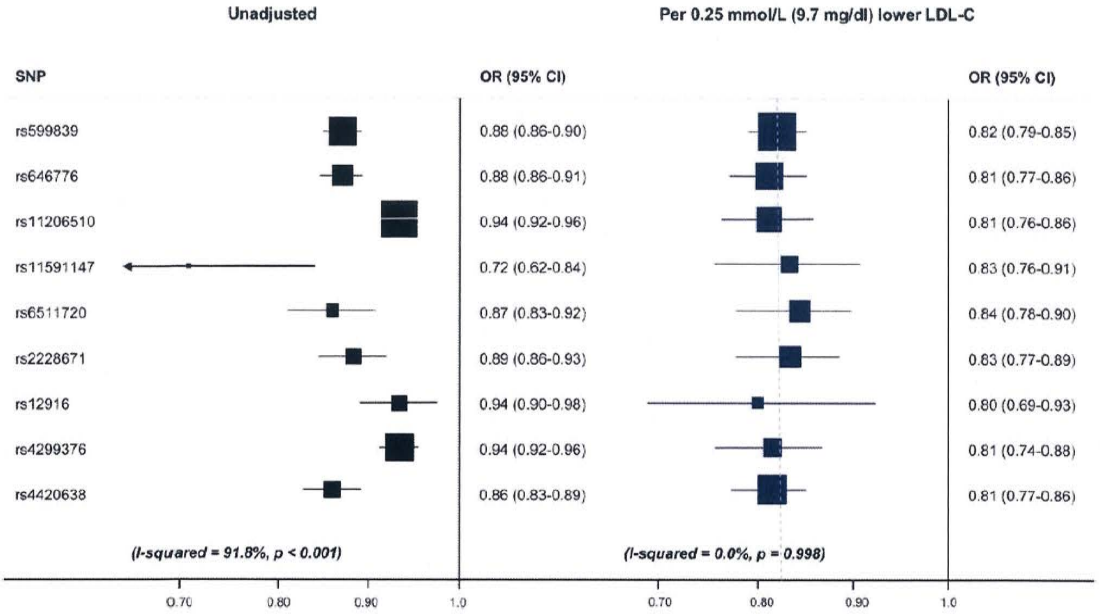
ヒトの遺伝的特徴と疾患に関する研究により、突然変異によるLDL-C値の変動とCADリスクとの双方向性の濃度反応関係が明らかになっている（Cohen et al, 2006、Abifadel et al, 2003）。

ゲノムワイド関連解析が、LDL-C平均値の差に関連するとして多数のSNPを特定したが、これらにより集団におけるLDL-C変動のかなりの部分が説明可能である（Teslovich et al, 2010）。最近発表されたメタアナリシスは、生涯LDL-C曝露と心血管系リスクとの関係を推定する方法として、9つのSNPを用いている（Ference et al, 2012）。この解析では、SNPと心血管系リスクの関連は各SNPによるLDL-Cへの影響により説明可能であり、LDL-Cとリスクの関係は、SNPが変わっても一貫していた。疫学研究で認められたように、LDL-Cとリスクとの関係は連続的で、対数線形的であった（図2.7.3-16）。LDL-C低下単位量あたりのリスク減少は脂質低下介入試験で認められたよりも有意に大きく、低LDL-Cへの曝露期間（低LDL-Cへの生涯曝露対後半生における薬理学的LDL-C減少）が総合的な心血管系リスクに重要な役割を果たす可能性を示唆した（図2.7.3-17）。



四角は各アレルの CAD 発症に対する相対リスク減少 (1 – オッズ比)を絶対 LDL-C 低下量 (mg/dL)に対してプロットしたものである。縦線は相対リスク減少の点推定値と標準誤差を示している。 一塩基多型は LDL-C 低下との関連の重要さの順にプロットした。原点から引かれた実線は長期曝露した際の単位 LDL-C 低下あたりの CAD の相対リスク減少を示している。
Source: Ference et al, 2012

図 2.7.3-16　単位別の低 LDL-C における長期曝露が CAD リスクに及ぼす対数線形的影響



CI = 信頼区間; OR = オッズ比; SNP = 一塩基多型
Unadjusted OR for the association between each exposure allele and the risk of CAD as described in Figure 17and after adjustment per 0.125 mmol/L lower LDL-C.
Source: Ference et al, 2012

図 2.7.3-17　低 LDL-C 単位別の曝露対立遺伝子と CAD リスクとの関連

PCSK9 に関する遺伝的変異の発見並びに対応する LDL-C 値及び心血管系リスクへの見識は、CAD リスクにおける LDL-C の役割についての重要な追加的洞察をもたらしている。PCSK9 機能獲得型突然変異の最初の同定により、遺伝性の原発性高脂血症及び早期 CAD の新たな原因が明らかになった（Abifadel et al, 2009、Lopez, 2008、Abifadel et al, 2003）。その後、既知の低コレステロール血症を有する複数の家系において機能喪失型突然変異が発見された（Abifadel et al, 2009）。集団ベースの遺伝疫学研究は、PCSK9 機能喪失型突然変異が LDL-C 平均値を下げ（白人被験者で平均 15%及び黒人被験者で平均 29%の低下）、CAD イベントを起こりにくくする（白人被験者で 47%及び黒人被験者で 88%の CAD リスクの相対的低下）ことを確認した（図 2.7.3-18）（Cohen et al, 2006）。機能喪失型の表現型は、PCSK9 における SNP の関与により LDL-C 低値と心血管系リスクの減少に寄与するとの所見を裏付けるものと思われる（Ference et al, 2012）。

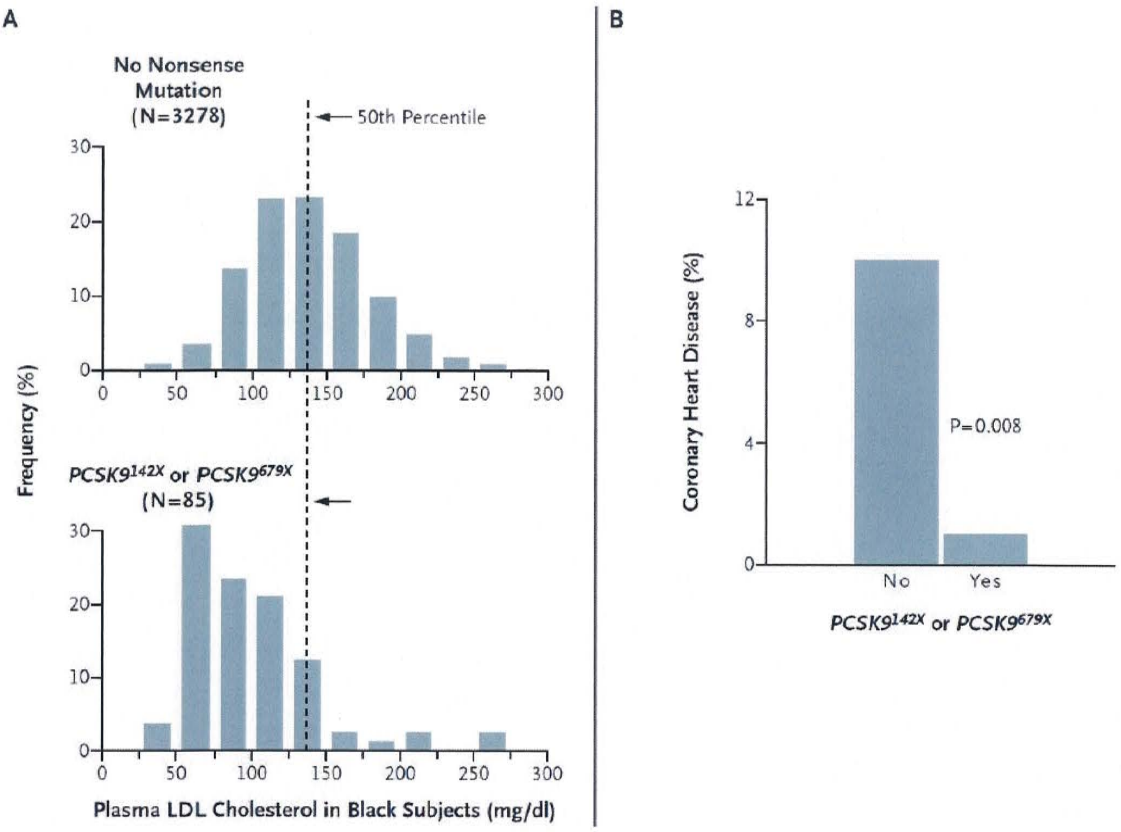


図 A では PCSK9^{142X} 又は PCSK9^{679X} アレルを持たない 3278 人の黒人のベースラインの血漿 LDL-C 値の分布を示し(上)、それら 2 つのアレルのうち 1 つを持つ 85 人の黒人の値の分布（下）と比較した。. 図 B は 2 つのグループでの、ベースラインでは CAD の既往が無く 15 年の経過観察期間に CAD を発症した参加者の割合（%）を示した。. LDL-C 値を mmol/L に変換する際には 0.02586 を乗じた。
Source: Cohen et al, 2006

図 2.7.3-18　PCSK9^{142X} 又は PCSK9^{679X} 対立遺伝子の有無別の黒人被験者における血漿中 LDL-C 値の分布（パネル A）及び CAD の発現率（パネル B）

1.3.　LDL-C 低下療法の介入試験

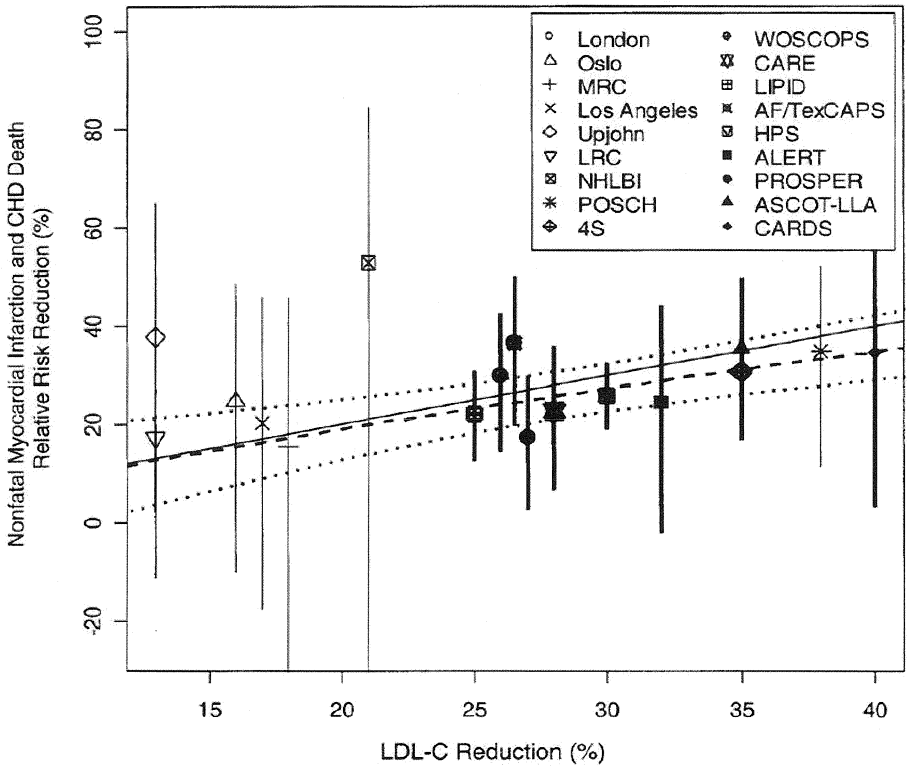
LDL-C 低下を目的とした無作為化臨床試験から、LDL-C 低下メカニズムとは無関係に LDL-C 低下と心血管系リスク低下との一貫した対数線形関係が明らかになっている（CTTC, 2010、Robinson et al, 2005、Stamler et al, 1986）。

CVD イベントリスクの高い患者におけるコレステロール値低下には、初期の介入として食事療法、BAS 投与、及び空腸バイパス手術が行われた。主に LDL-C に対する効果を 2 年超にわたって評価したそれらの盲検（食事療法を除く）介入に関する 9 試験は、1 つのメタアナリシスによって要約されている（表 2.7.3-45）（Robinson et al, 2005）。これらの試験は、デザイン（被験者数など）や LDL-C への治療効果レベル（およそ 13%～40%の LDL-C の低下）の点で異なっていたが、所見は一貫しており、食事療法、手術、ナイアシン及び BAS などの LDL-C 低下療法は CAD イベントのリスクを減らすというコレステロール仮説を支持している（表 2.7.3-45 及び図 2.7.3-19）。

これら初期の試験に続いてスタチンの試験が実施され、LDL-C 低下のベネフィットに関する強力な臨床エビデンスをもたらした（表 2.7.3-45）。一般にスタチン投与は非スタチン療法に比べて LDL-C を大きく減らし、より説得力のある結果をもたらした（図 2.7.3-19）。最近発表された患者

レベルのメタアナリシス（CTTC, 2010）は、26 試験の被験者 16 万例以上のデータを使って行われ、LDL-C 低下と血管系イベント発現との一貫した関係を明らかにした。それによると、1 mmol/L の LDL-C 低下で主要冠動脈イベント、血行再建及び虚血性脳卒中の 5 年発現率が 22%低下する。試験は LDL-C 平均値の低下が大きいほどリスク低下効果が大きいことを示すとともに、LDL-C と転帰との関係は試験間で一貫していた。閾値は認められず、LDL-C 低下とリスク低下との関係は連続的で対数線形であった（Besseling et al, 2013）。

患者レベルの LDL-C の達成率に関する PROVE IT-TIMI 22 試験の解析により、より低い LDL-C に達した患者ほどベネフィットが大きいことが認められた（Wiviott et al, 2005）。このポストホック解析において、試験期間中の達成 LDL-C と臨床事象の相対ハザードとの間に有意で単調かつ階層的な関係が認められた。ベースライン時の LDL-C 濃度及びその他の複数の共変量で補正したとき、LDL-C が 40 mg/dL（1.0 mmol/L）以下となった患者では LDL-C が 80～100 mg/dL（2.1～2.6 mmol/L）であった患者に比べてハザードが約 40%低かった。



食事、胆汁酸再吸収抑制剤、外科手術、スタチン臨床試験による LDL-C 低下に伴う非致死的心筋梗塞又は CAD 死亡の 5 年相対リスクの推定変化（波線）と 95%確率区間（点線）。 実線の傾き=1. . 各試験の推定リスクは 95%信頼区間とともにプロットした。 スタチンの臨床試験は太い記号で示した. 試験の頭文字: MRC = Medical Research Council; LRC = Lipid Research Clinics; NHLBI = National Heart, Lung, and Blood Institute; POSCH = Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias; 4S = Scandinavian Simvastatin Survival Study; WOSCOPS = West of Scotland Coronary Prevention Study; CARE = Cholesterol and Recurrent Events study; LIPID = Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease; AF/TexCAPS = Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; HPS = Heart Protection Study; ALERT = Assessment of LEscol in Renal Transplantation; PROSPER = PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk; ASCOT-LLA = Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm; CARDS = Collaborative Atorvastatin Diabetes Study
Source: Robinson et al, 2005

図 2.7.3-19　食事療法、BAS、手術及びスタチンの試験における LDL-C 平均値の低下に伴う非致死的心筋梗塞又は CAD 死亡の 5 年相対リスクの推定変化量

表 2.7.3-45　主要なメタ回帰アナリシスの登録基準に合致した無作為化対照コレステロール低下試験の特徴

Study/Type	Year	Intervention	Population	Total, n	Mean Follow-Up, yrs	Baseline LDL-C, Mean, mg/dl	LDL-C, % Reduction	Non-Fatal MI/CHD, Death, % Reduction (95% CI)	Stroke, % Reduction (95% CI)
Diet									
London hospitals (41)	1965	Low-fat diet	CHD, men only	264	3	179*	11*	3 (−54 to 39)	
Oslo (42)	1966	PUFA	CHD, men only	458	5	200*	16*	25 (−10 to 48)	
MRC (43)	1968	Soy oil	CHD, men only	393	4	185*	18*	16 (−32 to 46)	
Los Angeles (44)	1969	PUFA	High-risk primary, men only	846	5	158*	17*	17 (−29 to 46)	
Sydney (26)	1978	PUFA	CHD, men only	458	5	192*	4*	−65 (−185 to 4)	
Bile acid sequestrant									
Upjohn (27)	1978	Colestipol	Primary and CVD	2,278	3	214*	13*	38 (−11 to 65)	
NHLBI (28)	1984	Cholestyramine	CHD	116	5	236	21	53 (−44 to 85)	
LRC (29)	1984	Cholestyramine	Moderate-risk primary, men only	3,806	5	216	13	17 (−9 to 37)	
Surgery									
POSCH (30)	1998	Ileal bypass	CHD	838	5	179	38	31 (−1 to 53)	
Statin									
4S (31)	1994	Simvastatin	CHD	4,444	5.4	188	35	31 (21 to 39)	29 (2 to 48)
WOSCOPS (32)	1995	Pravastatin	High-risk primary, men only	6,595	4.9	192	26	30 (15 to 43)	10 (−34 to 40)
CARE (68,70)	1996	Pravastatin	CHD	4,159	5	139	28	23 (7 to 36)	32 (2 to 52)
LIPID (34,71)	1998	Pravastatin	CHD	9,014	6.1	150	25	22 (13 to 31)	17 (−2 to 33)
AFCAPS/TexCAPS (45)	1998	Lovastatin	Moderate-risk primary	6,605	5.2	150	26.5	37 (20 to 50)	90 (−83 to 99)‡
HPS (36,72)	2002	Simvastatin	CHD, CVD, diabetes	20,536	5	131†	30	26 (19 to 32)	24 (14 to 33)
PROSPER (69)	2002	Pravastatin	Elderly, primary and CVD	5,804	3.2	147	27	17 (3 to 30)	−4 (−33 to 19)
ALERT (38)	2003	Fluvastatin	Renal transplant, primary, CHD and CVD	2,102	5.1	159	32	25 (−2 to 44)	
ASCOT-LLA (39)	2003	Atorvastatin	High-risk primary, CVD	10,305	3.3	133	35	35 (17 to 50)	27 (4 to 45)
CARDS (40)	2004	Atorvastatin	Diabetes	2,838	3.9	117	40	35 (3 to 56)	41 (−2 to 66)

*LDL-C was not measured in these trials. LDL-C was estimated as approximately 68% of total cholesterol. LDL-C reduction was estimated as 14% greater than total cholesterol reduction. †Direct LDL-C measurement. LDL-C estimated by Friedewald equation, 150 to 155 mg/dl. ‡Stroke events in the treatment group = 0; standard error was calculated using stroke events = 0.5.

AFCAPS/TexCAPS = Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; ALERT = Assessment of LEscol in Renal Transplantation; ASCOT-LLA = Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm; CARDS = Collaborative Atorvastatin Diabetes Study; CARE = Cholesterol and Recurrent Events study; CHD = coronary heart disease; CI = confidence interval; CVD = other cardiovascular disease such as stroke, transient ischemic attack, or peripheral arterial disease; 4S = Scandinavian Simvastatin Survival Study; HPS = Heart Protection Study; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; LIPID = Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease; LRC = Lipid Research Clinics; MI = myocardial infarction; MRC = Medical Research Council; NHLBI = National Heart, Lung, and Blood Institute; POSCH = Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias; primary = primary prevention, no known CHD, CVD, or diabetes; PROSPER = PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk; PUFA = polyunsaturated fatty acids; WOSCOPS = West of Scotland Coronary Prevention Study.

Source: Robinson et al, 2005

2. 代替評価項目及び適応症の構成要因としてのその他の脂質パラメータ

心血管系リスクに関する初期の疫学研究及び脂質低下療法に関する試験は、主に測定が比較的容易で信頼性が高く、広く利用可能なことを理由にTCを利用して被験者集団を規定し、薬剤の有効性を評価した。

TCがアテローム生成促進性のApoB含有粒子及びアテローム生成抑制性のApoA1含有粒子の両方から成るコレステロールを示すという理解が進んだことで、アテローム生成促進成分とアテローム生成抑制成分の相反する作用をまとめずに分けて評価することに焦点が移った。アテローム生成促進性のApoB粒子から成るコレステロール画分は、LDL-C又はnon-HDL-Cとして測定される。non-HDL-CはApoBに関連するすべてのコレステロールの総称で、LDL-C以外のVLDL-Cや中間比重リポ蛋白コレステロール（IDL-C）も含む。したがってTG値が高い場合にはnon-HDL-Cの方が適切な可能性があり、LDL-C値はアテローム生成促進性のApoB含有リポ蛋白から成るコレステロールを部分的にしか反映しない。アテローム生成抑制性粒子から成るコレステロール成分は、一般にHDL-Cを測定することによって評価され、アテローム生成促進性画分とアテローム生成抑制性画分の影響はTC/HDL-C比という1つの評価項目に統合される。

予測能がより高いリポ蛋白パラメータを取り入れようと、粒子数又は粒子数の代替評価項目（アテローム生成促進性粒子数の尺度としてのApoB、アテローム生成抑制性粒子数の測度としてのApoA1［ApoA1濃度］、及びApoBのApoA1に対する比など）を中心に評価が行われている。アポリポ蛋白濃度及びそれらの比は、コレステロール画分よりも正確に心血管系リスクを反映しうるが、費用及び利用可能性の点で難があり、主に研究又は専門クリニックでの利用に限られている。将来的には、技術の進歩によってアポリポ蛋白測定値の利用がより広がる可能性がある。

2.1. 総コレステロール

TCはLDL-C、IDL-C（通常は無視しうる）、VLDL-C（通常はTG値に基づいて推定される）及びHDL-Cからなる。LDL-CがTCの大半を占めるため、頻繁にその両方が同様の心血管系リスクとの相関を示すのは当然である。TCが心血管系リスクの強力な予測因子であること、及びTCの薬理学的な低下に伴って心血管系リスクが減少することは大量の文献で確証されている（Reiner et al, 2011）。TCは、現在においてもFramingham Risk Scoreにおける非常に重要なベースライン変数の1つである（Castelli et al, 1992）。

2.2. 総コレステロールのHDL-Cに対する比

TCのHDL-Cに対する比は心血管系リスクの強力な予測因子（Hong et al, 1991、Castelli et al, 1992、Kinosian et al, 1995、Criqui and Golomb, 1998）で、その予測能はApoBと同等である（Mora, 2009）ことが確認されている。TCのHDL-Cに対する比は、TCと同様に10-year Framingham Risk Scoreの評価に実質的に組み込まれており、臨床脂質プロファイルにおいて頻繁に報告されていている。TCと同様にこの比についてはNational Cholesterol Education Program（NCEP）Adult Treatment Panel（ATP）III及び欧州心臓病学会（European Society of Cardiology：ESC）／欧州動脈硬化学会（European Atherosclerosis Society：EAS）共同ガイドラインステートメントにおいて心血管系リスクベースライン評価の一環として算出することが推奨された（Expert Panel 1993、Reiner et al, 2011）。

2.3. non-HDL-C

non-HDL-C は VLDL-C、IDL-C 及び LDL-C の合計であり、すべてのアテローム生成促進性の ApoB 含有リポ蛋白の 1 つの評価単位である。non-HDL-C は特に、LDL-C と non-HDL-C との関係が変化する VLDL-C 上昇（200 mg/dL 以上、一般にメタボリックシンドローム、糖尿病及び高 TG 血症に付随するほかの疾患にみられる）患者における心血管系リスクの測定単位として LDL-C よりも優れている可能性がある。少なくとも 1 試験が、non-HDL-C は糖尿病患者における心血管系リスクの予測において LDL-C より優れる可能性があると示唆しており（Liu, 2005）、米国糖尿病協会（American Diabetes Association）及び米国心臓病学会（American College of Cardiology）は CVD の代謝リスク因子を有する患者における副次標的として non-HDL-C を推奨した（Brunzell, 2008）。

一般的には、最近のあるメタアナリシスはスタチン投与被験者において non-HDL-C が LDL-C 又は ApoB よりも将来の心血管系リスクに強く関連する可能性があることを示唆し（Boekholdt et al, 2012）、スタチン療法中の安定した冠動脈疾患患者を対象にした別の試験は non-HDL-C が ApoB と同程度に心血管系残存リスクを予測することを示した（Kastelein et al, 2008）。

2.4. ApoB

アポリポ蛋白 B（ApoB）はアテローム生成促進性リポ蛋白（VLDL-C、IDL-C、LDL-C）の主要なアポリポ蛋白である。ApoB は LDL-C 以外のアテローム生成促進性リポ蛋白コレステロールの存在を反映するため、LDL-C 及び non-HDL-C に代わる心血管系リスクのマーカーとして提案されている。1 つの LDL-C 粒子に 1 つの ApoB 分子が存在する。TG 上昇（200 mg/dL 以上）がない場合、循環血中の ApoB の約 90%が LDL-C に関連し、LDL-C と ApoB は強く相関する。TG 上昇がある場合、VLDL-C の増加によって ApoB 値が上昇するため、ApoB は LDL-C よりも non-HDL-C と密接に相関する。

臨床現場における ApoB の利用は、検査に費用がかかり活用の可能性も限られるために利用が限定されている状況であるが、複数のプロスペクティブ試験は ApoB が LDL-C よりも正確な心血管系リスク測度として徐々に普及する可能性を示唆している（Ingelsson et al, 2007、Shai et al, 2004、Mora et al, 2009、Benn et al, 2007、Ridker et al, 2005、Jiang et al, 2004、Pischon et al, 2005、Bruno et al, 2006、Chien et al, 2007、Holme et al, 2008、McQueen et al, 2008、Parish et al, 2009、Talmud et al, 2002）。したがって ApoB は、新規脂質低下療法の試験におけるベースラインリスク及び治療効果の重要な評価項目である。

2.5. VLDL-C 及びトリグリセリド

VLDL-C は高度にアテローム生成促進性のレムナントリポ蛋白の存在と強く相関する（Grundy, 1998、Krauss and Siri, 2004）。小さな VLDL 粒子はそれら自体がコレステロールに富む粒子で、LDL と同等のアテローム生成促進能を有する（Grundy, 1998、Havel, 1990、Krauss, 1998）。したがって VLDL-C を測定することで LDL-C では捕捉できない心血管系リスクの成分の特徴が明らかになる。

VLDL-C と良好な相関を示し、臨床現場でより一般的に測定される血清中 TG 値も心血管系リスク因子であり、アテローム生成促進性のレムナントリポ蛋白と相関する（Grundy, 1998）。PROVE

IT-TIMI 22 試験において、150 mg/dL 超の TG 値は LDL-C 又は HDL-C とは独立して有意な追加リスクをもたらした（Miller, 2008）。更に最近の遺伝学的証拠により、TG 値と CVD との関係性が確認されている。低 TG 値に関連する突然変異を検討した試験は、アポリポ蛋白 C3 遺伝子に機能喪失型突然変異がある場合、こうした変異がない場合に比べて TG 値が 39%低下し、冠動脈疾患のリスクが 40%低下することを明らかにした（Triglyceride and HDL Working Group, 2014）。

また、TG 値は Friedewald 式で LDL-C 算出を行うのに必要なため、LDL-C 低下に関するあらゆる試験において TG を測定する必要がある（Friedewald, 1972）。

2.6. Lp（a）

リポ蛋白（a）［Lp（a）］は亜型の LDL である。アポリポ蛋白（a）に共有結合した LDL 粒子をいう。血清中 Lp（a）濃度は、主に遺伝的に調節される Apo(a)産生に大きく依存する。Lp（a）は動脈壁に集まり、その後マクロファージに取り込まれる（Koschinsky and Marcovina, 2004）。また Lp（a）はプラスミノーゲンと同族で、フィブリンのプラスミノーゲンへの結合を競合的に阻害する。したがって Lp（a）は、プラスミノーゲンのプラスミンへの変換を阻害することで内皮損傷による血栓症を促進するおそれがある（Rouy et al, 1991）。

血清中 Lp（a）濃度は、LDL-C、non-HDL-C 及びその他の心血管系リスク因子とは独立して CAD リスクと連続的な正の相関を示す（Nordestgaard et al, 2010、Kamstrup et al, 2009）。治療標的としての Lp（a）低下を支持する強力な病態生理学的根拠はあるが、Lp（a）を確実に低下させる薬理学的手段はまだ存在せず（Tziomalos et al, 2009）、Lp（a）低下のための薬理学的介入が心血管系リスクに及ぼす効果については不明である。

Lp（a）の薬理学的低下は、LDL-C 低下療法で予想されるよりも心血管系リスクを低下させる可能性があり、Lp（a）値が特に高いために心血管系リスクが高い人々を対象とした新規療法となりうる。

2.7. HDL-C 及び ApoA1

強力な疫学的根拠により、HDL-C が CAD の独立したリスク因子で、CAD の罹病率及び死亡率に連続的に逆相関し、特定される閾値のないことが明らかになっている（Wilson 1998、Gordon, 1989、Abbott, 1988、Wilson, 1980、Assmann, 1996）。HDL 粒子は *in vitro* でコレステロール逆輸送に関与し、アテローム生成を抑制すると考えられる抗酸化特性及び抗炎症特性を有する（Reilly and Tall, 2007、Rosenson et al, 2011）。病態生理学的に、薬剤による HDL-C の変化によって心血管系リスクを低下させる見込みがあるため、HDL-C を測定して新規脂質低下薬の HDL-C を介した効果の有無を調べることは妥当である。ほかのリポ蛋白にほとんど影響を与えずに主に HDL-C 値を上昇させる薬剤がないため、薬剤による HDL-C 上昇だけで心血管系リスクが低下することを確認するのは困難であった。ナイアシンやフィブラートなど、HDL-C を上昇させ良好な結果を示した薬剤は、LDL-C や TG にも大きな影響を及ぼす。コレステロールエステル転送蛋白（CETP）阻害薬 torcetrapib など、結果が思わしくなかった薬剤には血圧への大きな副作用があった。

HDL は主に ApoA1 に結合したリポ蛋白であることから、ApoA1 を測定すること HDL-C の測定と同様である場合が多い。ApoB と LDL との関係と同様に、ApoA1 濃度は HDL-C 濃度に相関するが、

ApoA1 は HDL-C よりも信頼性の高い HDL 粒子数の指標であり、場合によっては心血管系リスクの指標としてより重要な可能性がある（Rubenfire et al, 1998）。

2.8. ApoB の ApoA1 に対する比

TC の HDL に対する比と同様に、ApoB の ApoA1 に対する比（ApoB/ApoA1 比）はアテローム生成促進性リポ蛋白とアテローム生成抑制性リポ蛋白の両方の評価項目を 1 つのパラメータにまとめたものである。TC の HDL に対する比とは違い、ApoB/ApoA1 比の成分は粒子数をより正確に反映し、分子 ApoB はアテローム生成促進性粒子しか反映しない（TC は HDL を含む）。これらの特性のために、ApoB/ApoA1 比はコレステロール画分の比に比べて予測的価値に優れると考えられる。

実際、INTERHEART 試験では ApoB/ApoA1 比が心筋梗塞のリスク因子の中でオッズ比 4.73（99%信頼区間 3.93～5.69）の最も有意な因子となり（Yusuf et al, 2004）、ほかの複数の試験でも ApoB/ApoA1 比がコレステロール画分の比と同等（The Emerging Risk Factors Collaboration, 2009、Taskinen et al, 2010）かそれ以上に強力な（Kastelein et al, 2008）リスク予測因子であることが明らかになった。米国臨床内分泌学会（American Association of Clinical Endocrinologists）は、LDL-C がコントロールされていても TG 値が 150 mg/dL 超又は HDL-C 値が 40 mg/dL 未満の冠動脈疾患（CAD）リスクが高い患者（糖尿病又はメタボリックシンドロームの患者に多い）において、ApoB/ApoA1 比を利用して残存リスク評価を評価するよう勧告している。アポリポ蛋白は臨床現場ではコレステロール画分ほど広く利用されていないが、技術の進歩によりその入手可能性が向上し費用が手ごろになれば、臨床利用及び試験が増加する可能性がある。ApoB/ApoA1 比は当面、研究及び専門クリニックにおける心血管系リスクの強力な指標である。

3. 要約

LDL-C に加え、TC、ApoB、non-HDL-C、VLDL-C、TG、Lp（a）、TC/HDL-C 比、ApoB/ApoA1 比、HDL-C 及び ApoA1 などのほかの脂質パラメータは脂質代謝の重要な側面を反映し、いずれも心血管系リスクに相関することが明らかになっている。これらの評価項目のいくつかは LDL-C では完全に捕捉できない心血管系リスクの側面の特性を示し、non-HDL-C や ApoB などは、総合的な心血管系リスクの指標として LDL-C に匹敵する可能性がある（Sniderman, 2011、Robinson, 2009）。

上述した脂質パラメータのそれぞれに心血管系リスク評価における固有の利点があり、これらのパラメータの科学的な理解及び治療ガイドラインへの組入れが絶えず進んでいる。evolocumab 臨床開発プログラムでは広範囲の集団が試験され、大規模コホートでは著しい個体間変動が確認されたことから、被験者集団及び被験者ごとにベースラインリスク及び治療効果を完全に把握するためには、これらの各パラメータの測定が重要と考えられる。

Literature Review References

Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB, Wilson PW. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women: the Framingham Study. JAMA 1988;260:3456-60.

Abifadel M, Rabès JP, Devillers M, et al. Mutations and polymorphisms in the proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) gene in cholesterol metabolism and disease. Hum Mutat. 2009;30:520–529.

Abifadel M, Varret M, Rabès J-P, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nat Genet. 2003;34:154-156.

Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A, Huang Y. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk: the PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. Atherosclerosis 1996;124(suppl 6):S11-S20.

Benn M, Nordestgaard BG, Jensen GB, Tybjaerg-Hansen A. Improving prediction of ischemic cardiovascular disease in the general population using apolipoprotein B: the Copenhagen City Heart Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007;27:661–670.

Besseling J, van Capelleveen J, Kastelein JJ, Hovingh GK. LDL cholesterol goals in high-risk patients: how low do we go and how do we get there? Drugs. 2013;73(4):293-301.

Boekholdt S, Arsenault B, Mora S, et al. Association of LDL Cholesterol, Non–HDL Cholesterol, and Apolipoprotein B Levels With Risk of Cardiovascular Events Among Patients Treated With Statins. JAMA. 2012;307(12):1302-1309.

Bruno G, Merletti F, Biggeri A, et al. Effect of age on the association of non-high-density-lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B with cardiovascular mortality in a Mediterranean population with type 2 diabetes: the Casale Monferrato study. Diabetologia. 2006; 49:937–944.

Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. J Am Coll Cardiol 2008; 51:1512–1524.

Castelli WP, Anderson K, Wilson PW, Levy D. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. Ann Epidemiol. 1992;2:23-28.

Chien KL, Hsu HC, Su TC, Chen MF, Lee YT, Hu FB. Apolipoprotein B and non-high density lipoprotein cholesterol and the risk of coronary heart disease in Chinese. J Lipid Res. 2007;48: 2499–2505.

Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. N Engl J Med. 2006;354:1264-1272.

Cooper A, O'Flynn N. Guideline development group. Risk assessment and lipid modification for primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of NICE guidance. BMJ. 2008;336:1246-1248.

Criqui MH, Golomb BA. Epidemiologic aspects of lipid abnormalities. Am J Med. 1998;105:48S-57S.

CTTC. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376:1670-1681.

D'Agostino RB, Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care: The Framingham Heart Study. Circulation. 2008;117:743-753.

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). JAMA. 1993;269:3015-3023.

Ference BA, Wonsuk Y, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease. J Am Coll Cardiol. 2012;60:2631-2639.

Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem. 1972;18:499–502.

Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, Jacobs DR Jr, Bangdiwala S, Tyroler HA. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. Circulation. 1989;79:8-15.

Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. Am J Cardiol. 1998;81:18B-25B.

Grundy SM, Wilhelmsen L, Rose G, Campbell RWF, Assmann G. Coronary heart disease in high-risk populations: lessons from Finland. Eur Heart J. 1990;11:462-471.

Havel RJ. Role of triglyceride-rich lipoproteins in progression of atherosclerosis. Circulation 1990;81:694-6.

Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. Br J Med. 2007;335:136.

Holme I, Aastveit AH, Jungner I, Walldius G. Relationships between lipoprotein components and risk of myocardial infarction: age, gender and short versus longer follow-up periods in the Apolipoprotein MOrtalityRISk study (AMORIS). J Intern Med. 2008;264:30–38.

Hong MK, Romm PA, Reagan K, Green CE, Rackley CE. Usefulness of the total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio in predicting angiographic coronary artery disease in women. Am J Cardiol.1991;68:1646-50.

Hooper AJ, Marais AD, Tanyanyiwa DM, Burnett JR. The C679X mutation in PCSK9 is present and lowers blood cholesterol in a Southern African population. Atherosclerosis. 2007:193:445-448.

Ingelsson E, Schaefer EJ, Contois JH, et al. Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women. JAMA. 2007;298:776–785.

Jiang R, Schulze MB, Li T, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB, Hu FB. Non-HDL cholesterol and apolipoprotein B predict cardiovascular disease events among men with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2004;27:1991–1997.

Kagan A, Harris BR, Winkelstein W Jr, et al. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii, and California: demographic, physical, dietary and biochemical characteristics. J Chron Dis. 1974;27:345-364.2007:193:445-448.

Kamstrup PR, Tybjærg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. JAMA. 2009;301:2331–2339.

Kastelein JJ, van der Steeg WA, Holme I, et al. Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment. Circulation. 2008;117:3002–9.

Keys A, Arvanis C, Blackburn H. Seven countries: a multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1980;381.

Keys A, Menotti A, Aravanis C, et al. The Seven Countries Study: 2,289 deaths in 15 years. Prev Med. 1984;13:141-154.

Kinosian B, Glick H, Preiss L, Puder KL. Cholesterol and coronary heart disease: predicting risks in men by changes in levels and ratios. J Investig Med. 1995;43:443-50.

Koschinsky ML, Marcovina SM. Structure-function relationships in apolipoprotein(a): insights into lipoprotein(a) assembly and pathogenicity. Curr Opin Lipidol. 2004;15:167–174.

Krauss RM, Siri PW. Metabolic abnormalities: triglyceride and lowdensity lipoprotein. Endocrinol Metab Clin North Am. 2004;33: 405–415.

Krauss RM. Atherogenicity of triglyceride-rich lipoproteins. Am J Cardiol. 1998;81:13B-7B.

Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? Br Med J. 1994a;308:367-372.

Law MR, Wald NJ, Wu T, Hackshaw A, Bailey A. Systematic underestimation of association between serum cholesterol concentration and ischaemic heart disease in observational studies: data from the BUPA study. Br Med J. 1994c;308:363-366.

Law MR. Lowering heart disease risk with cholesterol reduction: evidence from observational studies and clinical trials. Eur Heart J Suppl. 1999;(suppl S):S3-S8.

Liu J, Sempos C, Donahue R, Dorn J, Trevisan M, Grundy SM. Joint distribution of non-HDL and LDL cholesterol and coronary heart disease risk prediction among individuals with and without diabetes. Diabetes Care 2005;28(8):1916-1921.

Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. Lancet. 1999;353:89-92.

Lopez D. PCSK9: An enigmatic protease. Biochimica et Biophysica Acta. 2008;1781:184–191.

LRC Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I: Reduction in the incidence of coronary heart disease. JAMA. 1984a;251:351-364.

LRC Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II: The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. JAMA. 1984b;251:365-374.

McGill HC Jr. Introduction to the geographic pathology of atherosclerosis. Lab Invest. 1968;18:465-467.

McQueen MJ, Hawken S,Wang X, et al, INTERHEART study investigators. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. Lancet. 2008;372:224–233.

Miller M, Cannon CP, Murphy SA, et al. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after ccute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 Trial. J Am Coll Cardiol 2008;51:724–30.

Mora S, Otvos JD, Rifai N, Rosenson RS, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein particle profiles by nuclear magnetic resonance compared with standard lipids and apolipoproteins in predicting incident cardiovascular disease in women. Circulation. 2009;119:931–939.

Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al, European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor. Eur Heart J. 2010;31:2844–2853.

Parish S, Peto R, Palmer A, et al., International Studies of Infarct Survival Collaborators. The joint effects of apolipoprotein B, apolipoprotein A1, LDL cholesterol, and HDL cholesterol on risk: 3510 cases of acute myocardial infarction and 9805 controls. Eur Heart J. 2009;30:2137–2146.

Pekkanen J, Linn S, Heiss G, et al. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. N Engl J Med. 1990;322(24):1700-1707.

People's Republic of China-United States Cardiovascular and Cardiopulmonary Epidemiology Research Group. An epidemiological study of cardiovascular and cardiopulmonary disease risk factors in four populations in the People's Republic of China: baseline report from the P.R.C.-U.S.A. Collaborative Study. Circulation. 1992;85:1083-1096.

Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. Circulation. 2005;112: 3375–3383.

Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths. Lancet. 2007;370:1829–1839.

Reilly MP, Tall AR. HDL proteomics: pot of gold or Pandora's box? J Clin Invest. 2007;117:595–598.

Reiner Z, Catapano A, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur. Heart J. 2011;32:1769–1818.

Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. JAMA. 2005;294:326–333.

Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. J Am Coll Cardiol. 2005;46:1855-1862.

Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. J Am Coll Cardiol 2009;53:316–322.

Rosenson RS, Brewer HB Jr., Chapman MJ, et al. HDL measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events. Clin Chem. 2011;57:392–410.

Rossouw JE, Lewis B, Rifkind BM. The value of lowering cholesterol after myocardial infarction. N Engl J Med. 1990;323:1112-1119.

Rouy D, Grailhe P, Nigon F, Chapman J, Angles-Cano E. Lipoprotein(a) impairs generation of plasmin by fibrin-bound tissue-type plasminogen activator. In vitro studies in a plasma milieu. ArteriosclerThromb. 1991;11:629–638.

Rubenfire M, Coletti AT, Mosca L. Treatment strategies for management of serum lipids: lessons learned from lipid metabolism, recent clinical trials, and experience with the HMG CoA reductase inhibitors. Prog Cardiovasc Dis. 1998;41:95-116.

Shai I, Rimm EB, Hankinson SE, et al. Multivariate assessment of lipid parameters as predictors of coronary heart disease among postmenopausal women: potential implications for clinical guidelines. Circulation. 2004;110:2824–2830.

Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, de Graaf J, Furberg CD. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2011;4(3):337-45.

Stamler J, Wentworth D, Neaton JD, for the MRFIT Research Group. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356 222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). JAMA. 1986;256:2823-2828.

Talmud PJ, Hawe E, Miller GJ, Humphries ST. Nonfasting apolipoprotein B and triglyceride levels as a useful predictor of coronary heart disease risk in middle-aged UK men. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002;22:1918–1923.

Taskinen MR, Barter PJ, Ehnholm C, Sullivan DR, Mann K, Simes J, Best JD, Hamwood S, Keech AC on behalf of the FIELD Study Investigators. Ability of traditional lipid ratios and apolipoprotein ratios to predict cardiovascular risk in people with type 2 diabetes. Diabetologia 2010;53:1846–1855.

Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, et al. Biological, clinical, and population relevance of 95 loci for blood lipids. Nature. 2010;466(7307):707–713.

The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. JAMA. 2009;302(18):1993-2000.

Toor M, Katchalsky A, Agmon J, Allalouf D. Atherosclerosis and related factors in immigrants to Israel. Circulation. 1960;22:265-279.

Triglyceride and HDL Working Group of the Exome Sequencing Project, National Heart, Lung, and Blood Institute. Loss-of-Function Mutations in APOC3, Triglycerides, and Coronary Disease. N Engl J Med 2014;371:22-31.

Tziomalos K, Athyros VG, Wierzbicki AS, Mikhailidis DP. Lipoprotein a: where are we now? Curr Opin Cardiol. 2009;24:351–357.

Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP, Feinleib M, McNamara PM, Kannel WB. Prevalence of coronary heart disease in the Framingham Offspring Study: role of lipoprotein cholesterols. Am J Cardiol 1980;46:649-54.

Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation. 1998;97:1837-1847.

Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, Ray KK, Pfeffer MA, Braunwald E for the PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Can Low-Density Lipoprotein Be Too Low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: A PROVE IT-TIMI 22 Substudy. J Am Coll Cardiol. 2005;46:1411–1416.

Wong ND, Wilson PWF, Kannel WB. Serum cholesterol as a prognostic factor after myocardial infarction: the Framingham Study. Ann Intern Med. 1991;115:687-693.

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004;364(9438):937-52.