2.7.6　個々の試験のまとめ

目次

項	試験番号	治験課題名	添付資料番号	頁
2.7.6.1	20110168	健康被験者を対象にevolocumabを3.5 mLパーソナルインジェクター又は3本のペン型プレフィルドオートインジェクターで皮下投与したときの薬物動態を比較する非盲検無作為化並行群間試験	5.3.1.2-1	8
2.7.6.2	20120133	健康被験者を対象にプレフィルドシリンジとペン型プレフィルドオートインジェクターにて皮下投与した場合のevolocumabの薬物動態を比較する非盲検無作為化クロスオーバー試験	5.3.1.2-2	36
2.7.6.3	20120136	健康成人被験者を対象にevolocumabの個体内変動を評価する非盲検クロスオーバー薬物動態及び薬力学試験	5.3.3.1-1	68
2.7.6.4	20120135	健康成人を対象にプラセボ緩衝液を用いて3.5 mLパーソナルインジェクターの薬剤送達性を評価する非盲検非無作為化試験	5.3.3.1-2	86
2.7.6.5	20110234	健康成人を対象に、粘性のあるプラセボ緩衝液3.5 mLを3種類の投与速度で持続皮下投与したときの忍容性を評価する無作為化クロスオーバー試験	5.3.3.1-3	99
2.7.6.6	20120101	健康成人を対象に、粘性が異なる様々なプラセボ製剤を急速皮下投与したときの忍容性を評価する無作為化クロスオーバー試験	5.3.3.1-4	112
2.7.6.7	20120341	肝機能障害患者及び健康被験者を対象にevolocumabの薬物動態を評価する非盲検並行群間試験	5.3.3.3-1	123
2.7.6.8	20140213	腎機能正常者、重度腎機能障害患者又は血液透析中末期腎不全患者を対象にevolocumabを皮下投与した第I相非盲検単回投与試験	5.3.3.3-2	150
2.7.6.9	20080397	健康被験者を対象にevolocumabの安全性忍容性薬物動態及び薬力学を評価する第I相無作為化二重盲検プラセボ対照用量漸増単回投与試験	5.3.4.1-1	174
2.7.6.10	20110121	健康な日本人被験者を対象にevolocumabの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する無作為化二重盲検プラセボ対照単回投与試験	5.3.4.1-2	216
2.7.6.11	20080398	安定した用量のスタチンを投与中の高脂血症患者を対象にevolocumabの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する第I相無作為化二重盲検プラセボ対照用量漸増反復投与試験	5.3.4.2-1	244
2.7.6.12	20101154	10-year Framingham Risk Score 10%以下の高コレステロール血症患者を対象にevolocumabの忍容性及びLDL-Cに対する有効性を評価する無作為化プラセボ及びエゼチミブ対照用量設定試験	5.3.5A.1-1	299
2.7.6.13	20101155	高コレステロール血症患者を対象にHMG-CoA還元酵素阻害薬併用下のevolocumabの忍容性及びLDL-Cに対する有効性を評価する二重盲検無作為化プラセボ対照多施設共同用量設定試験	5.3.5A.1-2	342

項	試験番号	治験課題名	添付資料番号	頁
2.7.6.14	20090158	家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体を有する被験者を対象にevolocumabの忍容性及びLDL-Cに対する有効性を評価する二重盲検無作為化プラセボ対照多施設共同試験	5.3.5A.1-3	439
2.7.6.15	20090159	HMG-CoA 還元酵素阻害薬の有効用量を忍容できない高コレステロール血症患者を対象に evolocumab の忍容性及び LDL-C に対する有効性をエゼチミブと比較する無作為化多施設共同試験	5.3.5A.1-4	479
2.7.6.16	20110114	10-year Framingham Risk Score 10%以下の被験者を対象に evolocumab 単独脂質低下療法の安全性及び有効性を評価する二重盲検無作為化プラセボ及びエゼチミブ対照多施設共同試験	5.3.5A.1-5	539
2.7.6.17	20110115	原発性高コレステロール血症及び混合型脂質異常症を有する患者を対象に HMG-CoA 還元酵素阻害薬療法併用下の evolocumab の安全性、忍容性及び LDL-C に対する有効性を評価する二重盲検無作為化プラセボ及びエゼチミブ対照多施設共同試験	5.3.5A.1-6	609
2.7.6.18	20110116	HMG-CoA 還元酵素阻害薬の有効用量を忍容できない高コレステロール血症患者を対象に evolocumab の安全性及び有効性をエゼチミブと比較する二重盲検無作為化多施設共同試験	5.3.5A.1-7	783
2.7.6.19	20110117	家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者を対象に evolocumab の安全性、忍容性及び LDL-C に対する有効性を評価する二重盲検無作為化プラセボ対照多施設共同試験	5.3.5A.1-8	853
2.7.6.20	20110109	高脂血症の被験者を対象とした LDL-C に対する evolocumab の長期忍容性及び持続的有効性を評価する二重盲検無作為化プラセボ対照多施設共同試験	5.3.5A.1-9	919
2.7.6.21	20110231	心血管系リスクの高い日本人高コレステロール血症患者を対象に安定した用量のスタチン併用下での evolocumab の忍容性及び LDL-C に対する有効性を評価する二重盲検無作為化プラセボ対照多施設共同試験	5.3.5A.1-10	1073
2.7.6.22	20120122	心血管系リスクが高い高脂血症又は混合型脂質異常症の日本人被験者を対象にスタチン療法と併用したときの evolocumab の安全性、忍容性及び LDL C に対する有効性を評価する二重盲検無作為化プラセボ対照多施設共同試験	5.3.5A.1-11	1133
2.7.6.23	20110110	evolocumab 長期投与の安全性及び有効性を評価する多施設共同比較対照非盲検継続投与試験	5.3.5A.1-12	1205
2.7.6.24	20120138	evolocumab 長期投与の安全性及び有効性を評価する多施設共同比較対照非盲検継続投与（OLE）試験	5.3.5A.1-13-1 5.3.5A.1-13-2	1862
2.7.6.25	20120356	原発性高コレステロール血症又は混合型脂質異常症患者の被験者が自宅で 3.5 mL パーソナルインジェクター又はペン型プレフィルドオートインジェクターを使用し evolocumab を全量投与できることを評価する無作為化多施設共同試験	5.3.5A.4-1	2202

項	試験番号	治験課題名	添付資料番号	頁
2.7.6.26	20120348	原発性高コレステロール血症又は混合型脂質異常症患者を対象とした自宅で使用するプレフィルドシリンジ又はペン型プレフィルドオートインジェクターを使用して evolocumab を被験者が全量投与できることを評価する無作為化多施設共同試験	5.3.5A.4-2	2225
2.7.6.27	20110233	家族性高コレステロールホモ接合体血症患者を対象に evolocumab の安全性、忍容性及び有効性を評価する 2 部形式の第 II/III 相試験	5.3.5B.1-1	2256
2.7.6.28	20110271	重症の家族性高コレステロール血症被験者を対象に evolocumab の長期投与の安全性、忍容性及び LDL C に対する有効性を評価する多施設共同非盲検試験	5.3.5B.2-1	2285

A：高コレステロール血症及び家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体

B：家族性コレステロール血症ホモ接合体

略語・用語一覧

略語又は用語	定義／説明
ACTH	adrenocorticotropic hormone（副腎皮質刺激ホルモン）
AE	adverse event （有害事象）
AI/pen	autoinjector/pen（ペン型プレフィルドオートインジェクター）
ALT	alanine aminotransferase（アラニン・アミノトランスフェラーゼ）
AMD	automated mini-doser（パーソナルインジェクター）
AMG145	evolocumab
ANCOVA	analysis of covariance（共分散分析）
ANOVA	analysis of variance（分散分析）
ApoA1	apolipoprotein A-1（アポリポ蛋白 A-1）
ApoB	apolipoprotein B （アポリポ蛋白 B）
AST	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AUC	area under the concentration-time curve （血清中濃度-時間曲線下面積）
AUC_{inf}	area under the concentration-time curve from time 0 to infinity（投与後 0 時間から無限大までの血清中濃度-時間曲線下面積）
AUC_{last}	area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration（投与後 0 時間から定量可能な最終時点までの血清中濃度-時間曲線下面積）
AUCx-y	area under the concentration-time curve from time x to time y（投与後 x 時間から投与後 y 時間までの血清中濃度-時間曲線下面積）
AUEC	area under effect curve（効果曲線下面積）
AUECx-y	area under the effect curve from time x to time y（投与後 x 時間から投与後 y 時間までの効果曲線下面積）
$AUEC_{LDLC}$	area under the LDL-C effect curve（LDL-C の効果曲線下面積）
$AUEC_{PCSK9}$	area under the PCSK9 effect curve （PCSK9 の効果曲線下面積）
AVE_{LDLC}	average LDL-C concentration（LDL-C 濃度絶対値の平均値）
$AVEPCH_{LDLC}$	average LDL-C percent change from baseline（LDL-C 濃度ベースラインからの平均変化率）
BMI	body mass index（体格指数）
BQL	below the quantifiable level（定量下限未満）
CABG	coronary artery bypass graft（冠動脈バイパス移植）
CAD	coronary artery disease（冠動脈疾患）
CEC	Clinical Endpoint Committee（臨床事象評価委員会）
CHD	coronary heart disease（冠動脈疾患）
CI	confidence interval（信頼区間）
CK	creatine phosphokinase（クレアチンホスホキナーゼ）
C_{max}	maximum observed drug concentration（最高血中濃度）

略語又は用語	定義／説明
CMC	sodium carboxymethylcellulose（カルボキシメチルセルロースナトリウム）
C_{min}	minimum observed drug concentration（最低血中濃度）
CPK	creatine phosphokinase（クレアチンホスホキナーゼ）
CRP	C-reactive protein（C-反応性蛋白）
CSR	Clinical Study Report（治験総括報告書）
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events（有害事象共通用語規準）
CV	coefficient of variation（変動係数）
DHA	docosahexaenoic acid（ドコサヘキサエン酸）
DRAEs	device related adverse events（医療機器関連有害事象）
ECG(s)	electrocardiograms（心電図）
eCRF	electronic case report form（電子症例報告書）
eGFR	estimated glomerular filtration rate（推算糸球体濾過量）
EOS	end of study（試験終了時）
EPA	eicosapentaenoic acid（エイコサペンタエン酸）
Events of interest	既に承認されている脂質低下療法に関連する有害事象（筋肉関連、肝臓、LDL-C 低値に関連する有害事象、糖尿病及び神経認知機能に関連する事象）、ほかのタンパク質注射剤の投与に関連する有害事象（過敏症、注射部位反応）及び PCSK9 の阻害／LDLR の発現増加と理論的に関連している可能性のある有害事象（C 型肝炎）
FAS	full analysis set（最大の解析対象集団
FH	familial hypercholesterolemia（家族性高コレステロール血症）
FIH	first-in-human（初回ヒト対象）
FSH	follicle-stimulating hormone（卵胞刺激ホルモン）
HbA1c	hemoglobin A1c（ヘモグロビン A1c）
HC	hypercholesterolemia（高コレステロール血症）
HDL-C	high density lipoprotein cholesterol （高比重リポ蛋白コレステロール）
HeFH	heterozygous familial hypercholesterolemia（家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体）
HoFH	homozygous familial hypercholesterolemia（家族性高コレステロール血症ホモ接合体）
hsCRP	high-sensitivity C-reactive protein（高感度 C-反応性蛋白）
IAAS	interim all-investigational product analysis set（治験薬投与群のみの中間解析対象集団；Year 2、Year 2+で投与データが得られた被験者）
ICEC	Independent Clinical Endpoint Committee（臨床事象評価委員会）
ICH	International Conference on Harmonisation（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）
ICOAS	interim standard of care controlled period analysis set（標準療法対照期間の中間解析対象集団；Year 1）
IDMC	independent Data Monitoring Committee（独立データモニタリング委員会）
IgA	immunoglobulin A（免疫グロブリン A）
IgG2	immunoglobulin G2（免疫グロブリン G2）

略語又は用語	定義／説明
IP	investigational product（治験薬）
IV	intravenous（静脈内投与）
K_d	dissociation constant（解離定数）
LDL	low-density lipoprotein（低比重リポ蛋白）
LDL-C	low-density lipoprotein cholesterol（低比重リポ蛋白コレステロール）
LDLR	low-density lipoprotein receptor（低比重リポ蛋白受容体）
LED	light emitting diode（医療機器ライト）
LH	luteinizing hormone（黄体形成ホルモン）
LLOQ	lower limit of quantitation（定量下限）
LOCF	last observation carried forward
Lp（a）	lipoprotein(a)（リポ蛋白(a)）
LS	least squares（最小二乗）
LSAS	lipid stabilization analysis set（脂質安定化期解析対象集団）
LSM	least squares mean（最小二乗平均）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Affairs（ICH 国際医薬用語集）
MI	myocardial infarction（心筋梗塞）
NCA	noncompartmental analysis（ノンコンパートメント解析）
NCEP ATPⅢ	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel
NCI	National Cancer Institute（アメリカ国立がん研究所）
non-HDL-C	non-high-density lipoprotein cholesterol（非高比重リポ蛋白コレステロール）
NYHA	New York Heart Association（ニューヨーク心臓協会）
OLE	open-label extension（非盲検継続）
PCI	percutaneous coronary intervention（経皮的冠動脈インターベンション）
PCSK9	proprotein convertase subtilisin/kexin type 9（プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型）
PD	parmacodynamics（薬力学）
PHMD	primary hyperlipidemia and mixed dyslipidemia（原発性高脂血症及び混合型脂質異常症）
PK	pharmacokinetics（薬物動態）
PO	oral（経口投与）
PR	PR interval（PR 間隔）
PFS	prefilled syringe（プレフィルドシリンジ）
PT	prothrombin time（プロトロンビン時間）
Q1	first quartile（第 1 四分位数；25 パーセンタイル）
Q3	third quartile（第 3 四分位数；75 パーセンタイル）
Q2W	once every 2 weeks（2 週 1 回）
QM	once every 4 weeks （4 週 1 回）
Q4M	once every 4 months（4 カ月 1 回）

略語又は用語	定義／説明
Q4W	once every 4 weeks （4 週 1 回）
QRS	QRS interval（QRS 間隔）
QT	QT interval（QT 間隔）
QTc	corrected QT interval（QTc 間隔）
QTcB	corrected QT interval B（補正 QT 間隔 Bazett 法）
QTcF	corrected QT interval F（補正 QT 間隔 Fridericia 法）
QW	once a week（週 1 回）
RBC	red blood cell（赤血球）
Reflexive LDL-C	算出 LDL-C が 40 mg/dL（1.0 mmol/L）未満、あるいはトリグリセリドが 400 mg/dL（4.5 mmol/L）以上の場合、UC LDL-C 値を測定してそれを LDL-C とした
RR	RR interval（RR 間隔；心電図のピークからピークの一心拍間隔）
SAE	serious adverse event（重篤有害事象）
SC	subcutaneous(ly)（皮下）
SD	standard deviation（標準偏差）
SE	standard error（標準誤差）
SOC	system organ class（器官別大分類）
SoC	standard of care （標準療法）
TC	total cholesterol（総コレステロール）
TIA	transient ischemic attack（一過性脳虚血発作）
TLC	Therapeutic Lifestyle Changes
t_{max}	time to maximum concentration（最高血中濃度到達時間）
T_{min}	time to minimum concentration （最低血中濃度到達時間）
UC	ultracentrifugation（超遠心法）
UC LDL-C	UC 後に直接法により測定された LDL-C
ULN	upper limit of normal（基準値上限）
VAS	Visual Analog Scale（痛みの評価方法の 1 つ）
VLDL-C	very low density lipoprotein cholesterol（超低比重リポ蛋白コレステロール）
WHO	World Health Organization（世界保健機関）
算出 LDL-C	Friedwald 式により算出された LDL-C

2.7.6.1　20110168 試験

治験課題名：健康被験者を対象に evolocumab を 3.5 mL パーソナルインジェクター又は 3 本のペン型プレフィルドオートインジェクターで皮下投与したときの薬物動態を比較する非盲検無作為化並行群間試験

1.　試験デザイン及び計画の要約

1.1　治験責任医師

米国の 4 施設の医師 4 人

1.2　治験実施医療機関

[redacted]

1.3　治験期間

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の組入れ日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終来院日）

1.4　開発のフェーズ

第 I 相

1.5　目的

1.5.1　主要目的

- 3.5 mL パーソナルインジェクター（AMD）（被験機器）と 3 本のペン型プレフィルドオートインジェクター（AI/pen）（対照機器）の薬物動態学的同等性を評価する。

1.5.2　副次目的

- 3.5 mL AMD 及び 3 本の AI/pen を用い evolocumab を単回投与したときの安全性、忍容性、更に薬物動態パラメータを評価する。
- 3.5 mL AMD 及び 3 本の AI/pen を使用して投与した場合の低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）の反応を比較する。
- 3.5 mL AMD 及び 3 本の AI/pen の投与完了度を評価する。

1.6　治験方法

本試験では、健康被験者を対象にevolocumabをAMD（被験機器）で皮下（SC）投与した場合と3本のAI/pen（対照機器）でSC投与した場合のevolocumabの薬物動態を比較することを目的にデザインされた第I相、非盲検、無作為化、並行群間試験である。被験者は2つの投与群のいずれかに均等に無作為に割り付けられ、投与群Aは総用量420 mgを3本のAI/penを用いて投与し、投与群Bは用量420 mgを1つのAMDにより投与した。被験者に対し、安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討するため、85日間の評価を実施した。evolocumab 420 mg投与後0時間から定量可能な最終時点までの血清中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）を評価するために、治験期間として12週間を選択した。

本試験の評価スケジュールを表2.7.6.1-1に示す。

表 2.7.6.1-1　評価スケジュール

Informed Consent to be signed prior to any study activities

	Screening	Check in	Treatment Period																	
Study Week	-4 to -1									2		3	4	5	6	7	9	11	13	
Study Day	-28 to -2	-1	1			2	3	4	5	7	8	11	15	22	29	36	43	57	71	85
Time (in hours)[1]			Pre	0	4	24	48													EOS
General Assessments																				
Informed Consent	X																			
Medical History	X																			
In House Residency		←			→															
Prior Medications	X																			
Body Weight	X																			X
Height	X																			
Physical Examination	X	X																		X
Vital Signs (BP, HR, RR, TEMP)	X		X																	X
12-lead Electrocardiogram	X	X																		X
Adverse Event Recording	X	←																		→
Concomitant Medications	X	←																		→
Study Drug Administration				X																
Investigational Product Delivery Assessment				X																
Laboratory Assessments																				
Clinical Chemistry[2]	X		X																	X
Clinical Hematology	X		X																	X
Urinalysis	X	X																		X
Urine Drug and Alcohol Screen	X	X																		X
Serum Pregnancy for all women	X																			X
Serum FSH Test (female only)[3]	X																			
HIV, Hep C Ab, HBsAg	X																			
AMG 145 serum PK Collection			X[4]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PCSK9 serum levels	X		X[4]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Complete Lipid Profile	X		X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Anti-AMG 145 Antibodies			X												X					X

1: Time in hours relative to first dose on day 1
2: The TSH assessment will be performed at screening only.
3: FSH test for women who are at least 1 year post menopausal
4: Day 1 pre-dose AMG 145 serum PK and PCSK-9 sample will be collected approximately 5 minutes prior to dosing.

BP = 血圧、EOS = 試験終了、 Hep C Ab = C 型肝炎抗体、HBsAg = B 型肝炎表面抗原、HIV = ヒト免疫不全ウイルス、 HR = 心拍数、 PK = 薬物動態、 PCSK9 =プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型、RR = 呼吸数

1.7　被験者数

予定された被験者は約 280 例（AMD 群：140 例、AI/pen 群：140 例）であり、本試験にて無作為割付を行われた症例は 292 例であった。

1.8　診断及び適格性の主な基準

本試験に組み入れ可能な被験者は、年齢 18 歳以上 55 歳以下、妊娠の可能性のない健康女性及び健康男性とした。主な選択基準は、スクリーニング時の LDL 値が 70 mg/dL 以上 190 mg/dL 以下、BMI が 18～32 kg/m^2 である者とした。

1.9　被験薬、用量及び投与方法

1.9.1　被験薬

投与群 A においては、evolocumab は、無菌、防腐剤を含まない溶液として、固定用量（140 mg）SC 投与用として単回使用の使い捨て、バネ式の AI/pen に充填された上で供給された。AI/pen の内容物は、[redacted]mmol/L[redacted]、[redacted] mmol/L[redacted]、[redacted]%（w/v）[redacted]で調製された pH [redacted] の evolocumab 140 mg/mL 溶液であり、1.0 mL が投与できるように充填されていた。投与群 A では、3 本の AI/pen を使用し、被験者の前腹壁部の四分円の異なる 3 カ所に総用量 420 mg の evolocumab を投与した。3 回の SC 投与間隔は連続して行い、各投与間隔は 1 分以内とした。

投与群 B では、evolocumab は固定用量（420 mg）SC 投与用の AMD に充填されて供給された。AMD の内容物は、[redacted] mmol/L[redacted]、[redacted] mmol/L[redacted]、[redacted]%（w/v）[redacted]で調製された pH [redacted]の evolocumab 120 mg/mL 溶液であり、3.5 mL が投与できるように充填されていた。投与群 B では、AMD を使用し、被験者の前腹壁部に 420 mg の evolocumab を SC 投与し、9 分以上かけて薬剤を投与した。

1.9.2　対照薬

AI/pen は、第 III 相試験で使用した evolocumab 製剤であるため、AI/pen を本試験の対照機器とした。

1.10　投与期間

初回投与日（Day 1）に evolocumab を単回投与し、被験者に対し 85 日間の追跡調査を行った。

1.11　治験の評価項目

1.11.1　主要評価項目

- 投与後 0 時間から定量可能な最終時点までの血清中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）
- 最高血中濃度（C_{max}）

1.11.2 副次評価項目

- 有害事象発現率
- バイタルサイン、心電図（ECGs）の変化及び臨床検査
- 抗 evolocumab 抗体
- 85 日目までの LDL-C の効果曲線下面積（$AUEC_{day1\text{-}85}$）（0 より上及び LDL-C 値より下の面積）
- AI/pen による投与完了度（定義：AI/pen の観察窓全体が黄色に変わること）
- AMD による投与完了度（定義：医療機器ライトが薄緑色から濃緑色になること、投与中に液の漏出が認められないこと、医療機器の観察窓が投与完了を示すこと）
- 最高血中濃度到達時間（t_{max}）など、evolocumab の血清中薬物動態パラメータ
- PCSK9 の血清中濃度

1.12 統計手法

一般的事項

特定の人口統計学的データ、安全性データ、薬物動態データ及び薬力学データについて記述統計量を示した。連続変数の要約統計量は、平均値、中央値、標準偏差及び範囲などであり、カテゴリカル変数に関しては頻度数及び割合を示した。

主要評価項目の解析

PK パラメータを求めるために、ノンコンパートメント法を用いて evolocumab の血清中濃度-時間データを解析し、被験者ごとに一覧表にした。各被験者の PK パラメータの推定及び各時点の要約統計量を算出するときには、定量下限未満の血清中濃度は 0 とした。記述統計を用いて各医療機器の PK パラメータを算出した。

得られた PK パラメータ（AUC_{last} 及び C_{max}）は対数変換後、分散分析（ANOVA）モデルを用いて統計学的に解析を行った。本解析の独立変数は投与方法であり、投与群 A（AI/pen）を対照機器として使用し、投与群 B（AMD）を被験機器として使用した。各医療機器の平均値は逆変換し、各医療機器の幾何平均を算出した。更に、各医療機器の平均差を逆変換し、被験機器の反応を対照機器に対する比として評価した。最後に、各平均差の 90%信頼区間（CI）の下限値及び上限値を逆変換し、対照機器の 90%CI を算出した。AUC_{last} 及び C_{max} のいずれにおいても AI/pen に対する AMD の比の 90% CI が完全に 0.80～1.25 の範囲内にある場合を、2 つの医療機器は薬物動態学的同等と判断した。

主要評価項目の解析には薬物動態解析対象集団とし、治験薬の全量投与を受け、評価項目（C_{max} 又は AUC_{last}）の適切な推定値が 1 点以上得られた被験者のみを組み入れた。2 種類の感度分析を行い、一方の感度分析では全量又は一部の用量の投与を受けた全被験者を組み入れ、もう一方の解析では全量投与を受けた被験者を組み入れ、体重をモデルの共変量に用いた。

副次評価項目の解析

UC LDL-C の $AUEC_{day1\text{-}day85}$ を被験者ごとに算出した。UC LDL-C の $AUEC_{day1\text{-}day85}$ 対数値は、混合効果 ANOVA モデルを用いて解析した。本解析の独立変数は医療機器とした。対数変換したベースライン LDL-C を共変量に用いた。

LDL-C 及び PCSK9 の経時的な解析に関しては、LDL-C 及び PCSK9 を対数変換後、反復測定共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。独立変数は医療機器、時間及び治療-時間交互作用とした。対数変換したベースライン LDL-C 及び PCSK9 を共変量として用い、被験者を変量効果として用いた。

主解析には全量投与を受けた被験者を組み入れ、感度分析には全量又は一部の用量の投与を受けた全被験者を組み入れた。

各投与群で投与完了となった医療機器の数及び割合を算出した。また、それぞれの達成度評価の質問についても頻度、割合を示した。

安全性評価項目の解析

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 16.1 を用いて器官別大分類及び基本語にてコード化した。治験中に発現した有害事象及び治験薬投与と関連のある有害事象、医療機器と関連のある有害事象、死に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率を要約した。

臨床検査パラメータ及びバイタルサインを一覧表にし、正常範囲外の臨床検査値については、高値又は低値であることを示した。

いずれかの時点で抗 evolocumab 抗体（結合抗体及び、陽性の場合は中和抗体）産生が認められた被験者の数及び割合を一覧にまとめた。

2. 結果の要約

2.1 被験者の内訳

2 種類の投与群のいずれか 1 群に無作為化された 292 例の被験者は、289 例（99.0%）が治験薬（全量又は一部の用量）の投与を受け、このうち 267 例（91.4%）が試験を完了した（試験終了時の手順を実施）。

25 例（8.6%）の被験者が、同意の撤回（16 例、5.5%）又は追跡不能（9 例、3.1%）のため試験を中止した。

被験者の内訳及び投与中止理由を表 2.7.6.1-2 に示す。

表 2.7.6.1-2　被験者の内訳及び投与中止理由（全被験者）

	evolocumab 420 mg		
	3xAI/Pen (N = 146) n (%)	AMD (N = 146) n (%)	合計 (N = 292) n (%)
治験薬の状況			
IP の投与を全く受けなかった被験者数	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (1.0)
IP の投与を受けた被験者数	145 (99.3)	144 (98.6)	289 (99.0)
IP の投与を完了した被験者数	145 (99.3)	144 (98.6)	289 (99.0)
IP の投与を中止した被験者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
試験完了の状況			
試験完了	133 (91.1)	134 (91.8)	267 (91.4)
試験中止	13 (8.9)	12 (8.2)	25 (8.6)
追跡不能	4 (2.7)	5 (3.4)	9 (3.1)
同意撤回	9 (6.2)	7 (4.8)	16 (5.5)

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、IP = 治験薬
スクリーニングした被験者数 293 例
最初の被験者の組入れ日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　最後の被験者の最終来院日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

[redacted]

2.2　人口統計学的データ

投与群別にベースラインの人口統計学的データを表 2.7.6.1-3 に示す。被験者は 81.7%が男性、18.3%が女性であり、平均年齢（SD）は 37.3（10.6）歳であった。全被験者が 55 歳以下であったが、大部分の被験者は白人（69.9%）であり、次いで黒人（22.1%）、アジア人（6.6%）であった。

表 2.7.6.1-3　ベースライン時の人口統計学的データ（安全性解析対象集団）

	evolocumab 420 mg		
	3xAI/Pen (N = 145)	AMD (N = 144)	合計 (N = 289)
性別 - n (%)			
女性	26 (17.9)	27 (18.8)	53 (18.3)
男性	119 (82.1)	117 (81.3)	236 (81.7)
民族 - n (%)			
ヒスパニック/ラテン系	55 (37.9)	57 (39.6)	112 (38.8)
非ヒスパニック/ラテン系	90 (62.1)	87 (60.4)	177 (61.2)
人種 - n (%)			
アジア人	14 (9.7)	5 (3.5)	19 (6.6)
黒人 (又はアフリカンアメリカン)	31 (21.4)	33 (22.9)	64 (22.1)
混血	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.7)
白人、アジア人	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.7)
その他	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.7)
白人	96 (66.2)	106 (73.6)	202 (69.9)
年齢(歳)			
N	145	144	289
平均	36.2	38.4	37.3
SD	10.6	10.6	10.6
中央値	35.0	38.5	37.0
Q1, Q3	26.0, 46.0	28.0, 48.0	28.0, 47.0
最小, 最大	20, 55	19, 55	19, 55

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、Q =パーセンタイル、SD = 標準偏差

[redacted]

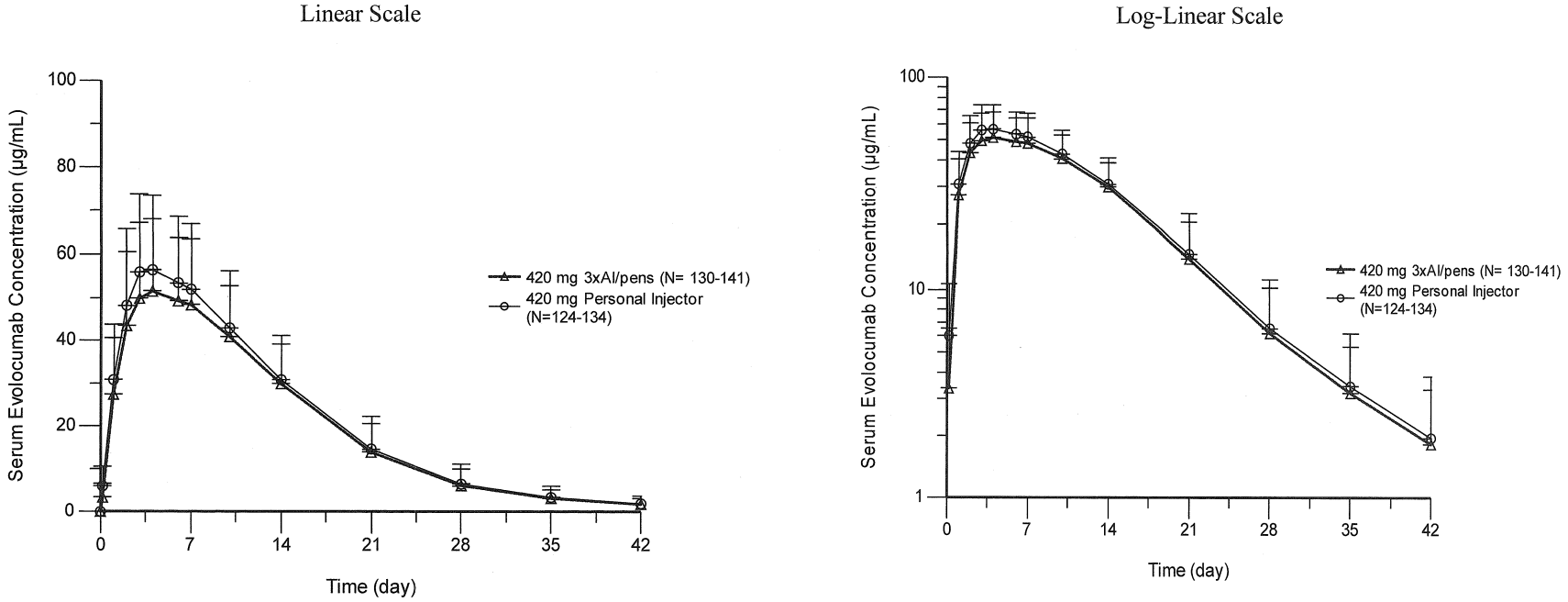
2.3　有効性の結果

本試験では有効性の評価項目を定めていない。

2.4　薬物動態の結果

evolocumab 420 mg の全量 SC 投与を受けた被験者において、平均血清 evolocumab 濃度-時間推移曲線は 3 本の AI/pen を用いて投与した場合と AMD の場合で同様であった（図 2.7.6.1-1）。いずれの医療機器でも、t_{max} の中央値は 4.0 日であった（表 2.7.6.1-4）。C_{max} 及び AUC_{last} の 3 本の AI/pen に対する AMD の比（90% CI）の最小二乗（LS）幾何平均の推定値はそれぞれ 1.10（1.03～1.18）及び 1.06（0.97～1.14）であった。事前に定義した判断基準に基づき、2 つの医療機器は薬物動態学的に同等であることを確認した（表 2.7.6.1-5）。

感度分析においても同様の結果が認められた。



Note: Mean and SD values are shown for timepoints at which more than 50% of the serum evolocumab concentrations are above the lower limit of quantitation.

[redacted]

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、 SD = 標準偏差

図 2.7.6.1-1　健康被験者に evolocumab 420 mg を AMD（被験）又は 3 本の AI/pen（対照）で SC 投与したときの平均（SD）血清中 evolocumab 濃度-時間推移曲線（全量投与を受けた被験者）

表 2.7.6.1-4　健康被験者に evolocumab 420 mg を AMD（被験）又は 3 本の AI/pen（対照）で SC 投与したときの血清中 PK パラメータ（全量投与を受けた被験者）

記述統計	Evolocumab 420 mg AMD (被験)			Evolocumab 420 mg 3 AI/pens (対照)		
	t_{max} (day)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (day•μg/mL)	t_{max} (day)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (day•μg/mL)
N	130	130	118	135	135	122
平均	NR	59.0	924	NR	53.7	870
SD	NR	17.2	346	NR	16.8	309
最小	2.0	8.63	162	1.9	14.8	190
中央値	4.0	56.6	841	4.0	51.2	815
最大	9.9	103	2150	10	108	2010
CV%	NR	29.2	37.5	NR	31.3	35.5

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、 AUC_{last} =投与後 0 時間から定量可能な最終時点までの血清中濃度-時間曲線下面積、C_{max} = 最高血中濃度、CV =変動係数、 SD = 標準偏差、 t_{max} = 最高血中濃度到達時間

[redacted]

表 2.7.6.1-5　健康被験者に evolocumab 420 mg を AMD（被験）又は 3 本の AI/pen（対照）で SC 投与したときの PK パラメータ
（薬物動態解析対象集団 - 全量投与を受けた被験者）

		AMD (被験) (N = 130)			3 AI/pens (対照) (N = 135)		被験/対照比 [a]	
パラメータ(単位)	n	LSMean	90% CI	n	LSMean	90% CI	LSMean	90% CI
AUC_{last} (day*ug/mL)	118	862.62	(815.31, 912.68)	122	817.55	(773.43, 864.18)	1.06	(0.97, 1.14)
C_{max} (ug/mL)	130	56.19	(53.59, 58.93)	135	51.07	(48.74, 53.51)	1.10	(1.03, 1.18)

CI = 信頼区間

LS Mean = オリジナルスケールへ変換した自然対数スケールに基づく SAS PROC MIXED からの最小二乗幾何平均

AMD = パーソナルインジェクター

[a] 比率及び CI はオリジナルスケールへ変換した自然対数スケールに基づく

[redacted]

2.5　薬力学の結果

UC LDL-C $AUEC_{day1-85}$ の AI/pen に対する AMD の比の最小二乗幾何平均の推定値（95% CI）（安全性解析対象集団 - 全量投与を受けた被験者）は 1.00（0.96～1.04）であり、薬物動態学的同等性と一致した（表 2.7.6.1-6）。UC LDL-C 及び PCSK9 の経時的な低下は両群においてほぼ同様であった（図 2.7.6.1-2 及び図 2.7.6.1-3）。

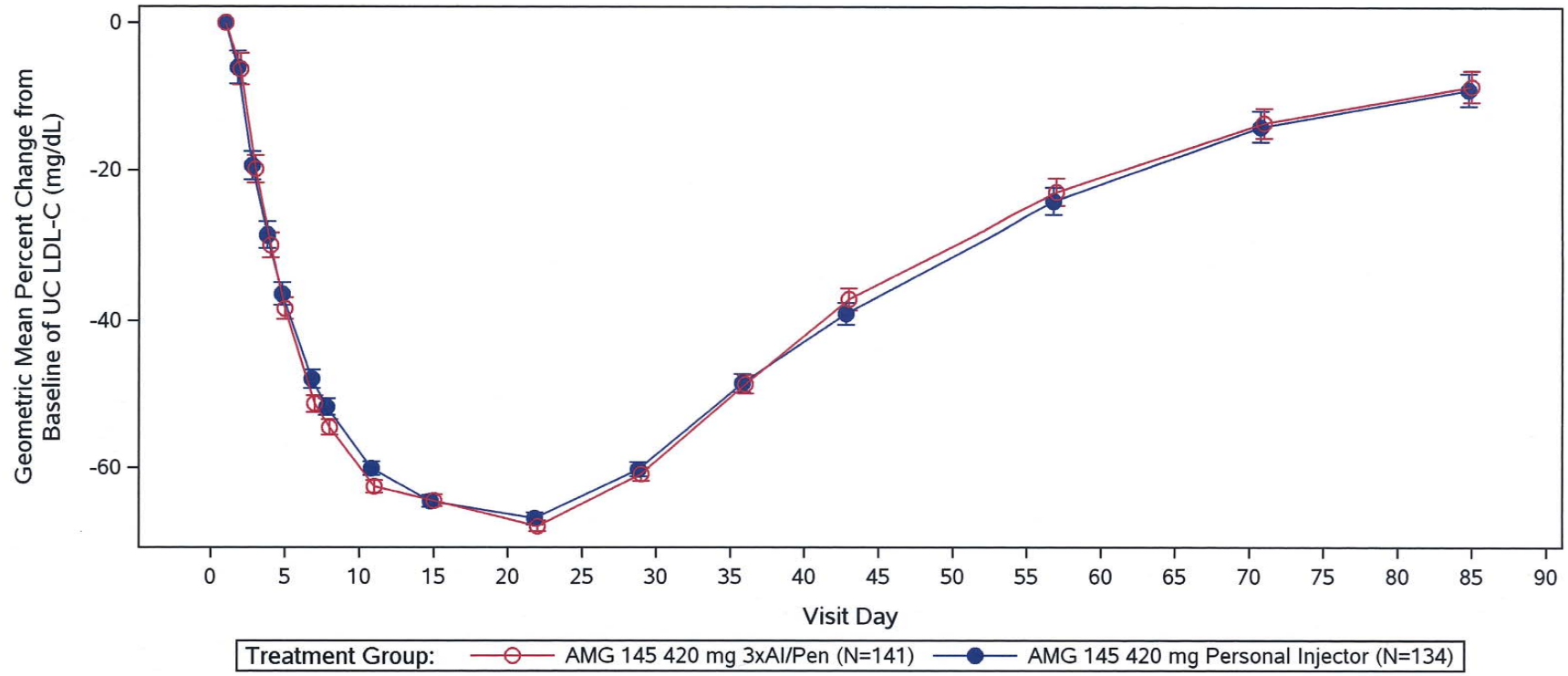
また、感度分析でも同様の結果が認められた。

表 2.7.6.1-6　健康被験者に evolocumab 420 mg を AMD（被験）又は 3 本の AI/pen（対照）で SC 投与したときの UC LDL-C の $AUEC_{day1-85}$（安全性解析対象集団 - 全量投与を受けた被験者）

	AMD (N = 134)			3xAI/Pens (N = 141)			AMD と 3xAI/Pens[a] の比	
パラメータ(単位)	n	LSMean	95% CI	n	LSMean	95% CI	LSMean	95% CI
AUEC (day•mg/dL)	123	6073.19	(5908.88, 6242.06)	130	6066.34	(5907.30, 6229.67)	1.00	(0.96, 1.04)
AUEC (day•mmol/L)	123	157.05	(152.80, 161.42)	130	156.88	(152.76, 161.10)		

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、AUEC =効果曲線下面積、CI = 信頼区間
LS Mean = オリジナルスケールへ変換した自然対数スケールに基づく SAS PROC MIXED からの最小二乗幾何平均
[a] 比率及び CI はオリジナルスケールへ変換した自然対数スケールに基づく

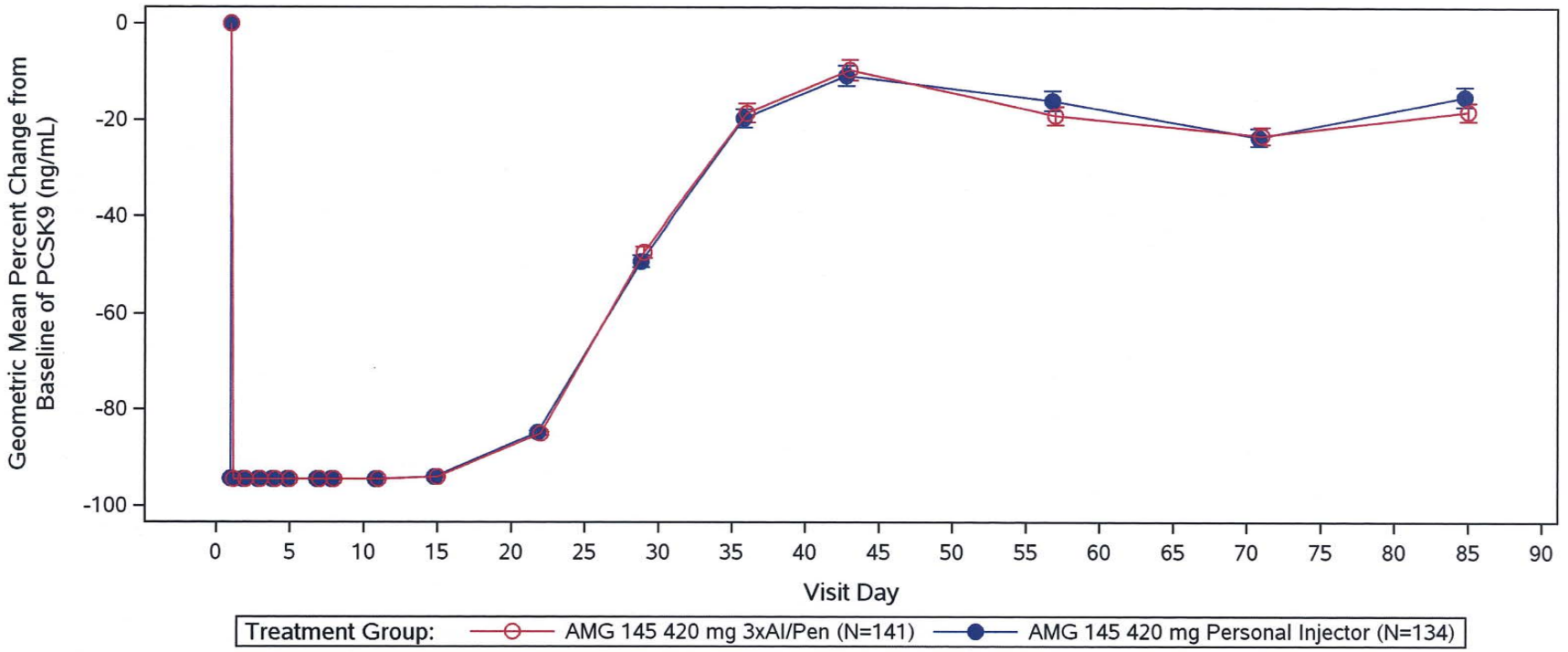
[redacted]



Values on the x-axis have been shifted slightly for ease of reading.
Geometric mean percentage change is generated by (modeled based ratio to baseline - 1)*100

[redacted]

図 2.7.6.1-2　健康被験者に evolocumab 420 mg を AMD（被験）又は 3 本の AI/pen（対照）で SC 投与したときの UC LDL-C のベースラインからの経時的な幾何平均変化率（+/-標準誤差）
（安全性解析対象集団 - 全量投与を受けた被験者）



Values on the x-axis have been shifted slightly for ease of reading.
Geometric mean percentage change is generated by (modeled based ratio to baseline - 1)*100
BQL of PCSK9 is set at low limit level of 15 ng/mL.

[redacted]

図 2.7.6.1-3　健康被験者に evolocumab 420 mg を AMD（被験）又は 3 本の AI/pen（対照）で SC 投与したときの PCSK9 のベースラインからの経時的な幾何平均変化率（+/-標準誤差）
（安全性解析対象集団 - 全量投与を受けた被験者）

2.6　医療機器による投与

evolocumabの投与完了は、AI/penについては観察窓全体が黄色に変わること、AMDについては投与中に液の漏出が認められず、医療機器の観察窓が薄緑色から濃緑色に変わること、医療機器の観察窓が投与完了を示すことと定義した。使用したAI/penは435本中430本（98.9%）、AMDは144本中134本（93.1%）において、evolocumabの投与完了が認められた。

2.7　安全性の結果

2.7.1　有害事象

2.7.1.1　有害事象の要約

有害事象の要約を表2.7.6.1-7に示す。

表 2.7.6.1-7　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	evolocumab 420 mg		
	3xAI/Pen (N = 145)	AMD (N = 144)	合計 (N = 289)
有害事象発現例- n (%)	66 (45.5)	102 (70.8)	168 (58.1)
Grade 1	59 (40.7)	90 (62.5)	149 (51.6)
Grade ≥ 2	7 (4.8)	12 (8.3)	19 (6.6)
Grade ≥ 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
IP の投与中止となった有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
致死的な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験の手順／活動に関連	4 (2.8)	12 (8.3)	16 (5.5)
治験薬と関連のある有害事象発現例 - n (%)	35 (24.1)	59 (41.0)	94 (32.5)
Grade 1	35 (24.1)	56 (38.9)	91 (31.5)
Grade ≥ 2	0 (0.0)	3 (2.1)	3 (1.0)
Grade ≥ 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
IP の投与中止となった有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
致死的な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験の手順／活動に関連	2 (1.4)	3 (2.1)	5 (1.7)
機器と関連のある有害事象発現例- n (%)	39 (26.9)	70 (48.6)	109 (37.7)
Grade 1	39 (26.9)	66 (45.8)	105 (36.3)
Grade ≥ 2	0 (0.0)	4 (2.8)	4 (1.4)
Grade ≥ 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
IP の投与中止となった有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
致死的な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験の手順／活動に関連	2 (1.4)	5 (3.5)	7 (2.4)

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、IP = 治験薬

[redacted]

2.7.1.2　全有害事象

有害事象は168例（58.1%）に1件以上認められ、AI/pen群では66例（45.5%）、AMD群では102例（70.8%）に認められた。

有害事象の重症度は、ほとんどは軽度（有害事象共通用語規準[CTCAE]グレード1）であった。CTCAEグレード2の有害事象が19例に認められ、グレード3以上の有害事象は認められなかった。

本試験において、死亡例及び有害事象による中止例は認められなかった。

evolocumabによる特定の臨床検査パラメータ、心電図又はバイタルサインへの臨床的に重要な影響を及ぼす兆候は認められなかった。

治験中に発現した各有害事象の発現率を器官別大分類及び基本語別に表2.7.6.1-8に示す。

表 2.7.6.1-8　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	evolocumab 420 mg 3xAI/Pen (N = 145) n (%)	 AMD (N = 144) n (%)	 合計 (N = 289) n (%)
有害事象発現例	66 (45.5)	102 (70.8)	168 (58.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	27 (18.6)	56 (38.9)	83 (28.7)
硬結	2 (1.4)	33 (22.9)	35 (12.1)
注射部位紅斑	14 (9.7)	0 (0.0)	14 (4.8)
医療機器挿入合併症	0 (0.0)	11 (7.6)	11 (3.8)
注射部位疼痛	7 (4.8)	2 (1.4)	9 (3.1)
埋込み部位紅斑 [a]	0 (0.0)	5 (3.5)	5 (1.7)
注射部位出血	5 (3.4)	0 (0.0)	5 (1.7)
埋込み部位浮腫 [a]	0 (0.0)	4 (2.8)	4 (1.4)
医療機器による疼痛	0 (0.0)	4 (2.8)	4 (1.4)
疲労	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
発熱	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
埋込み部位硬結 [a]	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
注射部位内出血	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
注射部位浮腫	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
倦怠感	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
血管穿刺部位出血	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	21 (14.5)	41 (28.5)	62 (21.5)
紅斑	18 (12.4)	37 (25.7)	55 (19.0)
そう痒症	1 (0.7)	8 (5.6)	9 (3.1)
斑状出血	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (1.0)
発疹	3 (2.1)	0 (0.0)	3 (1.0)
ざ瘡	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
皮膚炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)

Page 1 of 4

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、 MedDRA = ICH 国際医薬用語集

[a] 埋込み部位とは AMD を設置した部位

MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.1-8　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	evolocumab 420 mg 3xAI/Pen (N = 145) n (%)	 AMD (N = 144) n (%)	合計 (N = 289) n (%)
胃腸障害	11 (7.6)	25 (17.4)	36 (12.5)
上腹部痛	2 (1.4)	8 (5.6)	10 (3.5)
腹部不快感	1 (0.7)	7 (4.9)	8 (2.8)
腹部膨満	1 (0.7)	4 (2.8)	5 (1.7)
悪心	3 (2.1)	2 (1.4)	5 (1.7)
腹部圧痛	0 (0.0)	4 (2.8)	4 (1.4)
下痢	1 (0.7)	3 (2.1)	4 (1.4)
腹痛	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (1.0)
消化不良	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
歯痛	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
便秘	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
舌乳頭肥大	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
口内炎	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
嘔吐	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
神経系障害	9 (6.2)	18 (12.5)	27 (9.3)
失神寸前の状態	1 (0.7)	8 (5.6)	9 (3.1)
頭痛	4 (2.8)	4 (2.8)	8 (2.8)
浮動性めまい	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (1.0)
錯感覚	0 (0.0)	3 (2.1)	3 (1.0)
感覚鈍麻	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
灼熱感	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
体位性めまい	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
失神	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	13 (9.0)	9 (6.3)	22 (7.6)
上気道感染	10 (6.9)	7 (4.9)	17 (5.9)
体部白癬	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
毛包炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)

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、 MedDRA = ICH 国際医薬用語集

MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.1-8　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	evolocumab 420 mg 3xAI/Pen (N = 145) n (%)	 AMD (N = 144) n (%)	合計 (N = 289) n (%)
感染症および寄生虫症（続き）	13 (9.0)	9 (6.3)	22 (7.6)
足部白癬	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	7 (4.8)	7 (4.9)	14 (4.8)
靭帯捻挫	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (1.0)
挫傷	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.7)
口唇損傷	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
肉離れ	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
足関節部骨折	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
第 1 度熱傷	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
第 2 度熱傷	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
鎖骨骨折	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
脳振盪	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
体内異物	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
切開部位出血	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
術後創合併症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
処置による疼痛	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
表在性異物	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
臨床検査	3 (2.1)	5 (3.5)	8 (2.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.4)	4 (2.8)	6 (2.1)
血中トリグリセリド増加	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
体重増加	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	4 (2.8)	4 (2.8)	8 (2.8)
関節痛	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (1.0)
筋肉痛	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.7)
背部痛	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
筋骨格痛	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
頚部痛	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)

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、 MedDRA = ICH 国際医薬用語集

MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.1-8　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	evolocumab 420 mg 3xAI/Pen (N = 145) n (%)	evolocumab 420 mg AMD (N = 144) n (%)	合計 (N = 289) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.4)	6 (4.2)	8 (2.8)
鼻閉	1 (0.7)	3 (2.1)	4 (1.4)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	4 (2.8)	4 (1.4)
咽喉刺激感	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
代謝および栄養障害	1 (0.7)	3 (2.1)	4 (1.4)
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	3 (2.1)	3 (1.0)
食欲亢進	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
精神障害	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (1.0)
不安	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
不眠症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
睡眠障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
血管障害	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
潮紅	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
高血圧	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
眼障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
眼充血	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
免疫系障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
季節性アレルギー	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
メラノサイト性母斑	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
乳房圧痛	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
乳汁漏出症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)

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、 MedDRA = ICH 国際医薬用語集

MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

2.7.1.3　主な有害事象

全被験者の5%以上に認められた有害事象は、紅斑（19.0%）、硬結（12.1%）、上気道感染（5.9%）であった。

有害事象は主に注射部位反応に関連したもの（紅斑及び硬結）であり、一過性かつ軽度であった。

2.7.1.4　治験薬投与と関連のある有害事象

有害事象と治験薬投与（evolocumab投与、表2.7.6.1-9）及び医療機器（AI/pen又はAMD、表2.7.6.1-10）との関連性について治験担当医師が評価した結果、治験薬投与又は医療機器と関連のある重篤な有害事象は認められなかった。

医療機器の安全性

投与方法がそれぞれの医療機器で異なっているため、AI/penを用いて治験薬投与を受けた被験者とAMDを用いて治験薬投与を受けた被験者間で安全性に関する評価結果を比較することは適切ではない。

AI/pen群では、総用量420 mgのevolocumabを1分未満の投与間隔で1.0 mLずつ3回注射し、治験担当医師により医療機器と関連ありと判断された有害事象が39例（26.9%）に1件以上認められた。

AMD群では、総用量420 mgのevolocumabを3.5 mLとして9分以上かけて投与し、治験担当医師により医療機器と関連ありと判断された1件以上の有害事象が70例（48.6%）の被験者に認められた。

有害事象のうち、医療機器と関連のある有害事象は主に注射部位反応であり、紅斑、注射部位紅斑、埋込み部位（AMD適用部位）紅斑、硬結、埋込み部位（AMD適用部位）硬結であった。これらの有害事象は軽度（CTCAEグレード1）であり、持続時間は、被験者の大多数（約75%）が1日以内であった。

治験薬投与と関連のある基本語別の有害事象を表2.7.6.1-9に示す。

医療機器と関連のある器官別大分類及び基本語別の有害事象を表2.7.6.1-10に示す。

表 2.7.6.1-9　治験薬投与と関連のある器官別大分類及び基本語別の有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	evolocumab 420 mg 3xAI/Pen (N = 145) n (%)	 AMD (N = 144) n (%)	合計 (N = 289) n (%)
有害事象発現例	35 (24.1)	59 (41.0)	94 (32.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (13.1)	36 (25.0)	55 (19.0)
硬結	1 (0.7)	19 (13.2)	20 (6.9)
注射部位紅斑	14 (9.7)	0 (0.0)	14 (4.8)
注射部位疼痛	7 (4.8)	2 (1.4)	9 (3.1)
医療機器挿入合併症	0 (0.0)	8 (5.6)	8 (2.8)
埋込み部位紅斑 [a]	0 (0.0)	5 (3.5)	5 (1.7)
埋込み部位浮腫 [a]	0 (0.0)	4 (2.8)	4 (1.4)
医療機器による疼痛	0 (0.0)	3 (2.1)	3 (1.0)
埋込み部位硬結 [a]	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
注射部位出血	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
注射部位浮腫	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	14 (9.7)	30 (20.8)	44 (15.2)
紅斑	12 (8.3)	26 (18.1)	38 (13.1)
そう痒症	1 (0.7)	7 (4.9)	8 (2.8)
皮膚炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃腸障害	3 (2.1)	16 (11.1)	19 (6.6)
腹部不快感	1 (0.7)	5 (3.5)	6 (2.1)
上腹部痛	1 (0.7)	5 (3.5)	6 (2.1)
悪心	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (1.0)
腹部膨満	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (0.7)
腹痛	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
腹部圧痛	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
下痢	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
消化不良	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
神経系障害	2 (1.4)	7 (4.9)	9 (3.1)
頭痛	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (1.0)

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、 MedDRA = ICH 国際医薬用語集

[a] 埋込み部位とは AMD を設置した部位

MedDRA 16.1 版でコード化

Modified from CSR Table 14-6.3

表 2.7.6.1-9　治験薬投与と関連のある器官別大分類及び基本語別の有害事象
（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	evolocumab 420 mg 3xAI/Pen (N = 145) n (%)	 AMD (N = 144) n (%)	合計 (N = 289) n (%)
神経系障害（続き）	2 (1.4)	7 (4.9)	9 (3.1)
失神寸前の状態	0 (0.0)	3 (2.1)	3 (1.0)
灼熱感	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
錯感覚	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.7)
筋肉痛	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.7)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
足部白癬	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
血管障害	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
潮紅	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)

Page 2 of 2

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、 MedDRA = ICH 国際医薬用語集

[a] 埋込み部位とは AMD を設置した部位

MedDRA 16.1 版でコード化

Modified from CSR Table 14-6.3

表 2.7.6.1-10　医療機器と関連のある器官別大分類及び基本語別の有害事象
（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	evolocumab 420 mg 3xAI/Pen (N = 145) n (%)	 AMD (N = 144) n (%)	合計 (N = 289) n (%)
有害事象発現例	39 (26.9)	70 (48.6)	109 (37.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (15.9)	52 (36.1)	75 (26.0)
硬結	2 (1.4)	33 (22.9)	35 (12.1)
注射部位紅斑	14 (9.7)	0 (0.0)	14 (4.8)
医療機器挿入合併症	0 (0.0)	11 (7.6)	11 (3.8)
注射部位疼痛	5 (3.4)	1 (0.7)	6 (2.1)
埋込み部位紅斑 [a]	0 (0.0)	5 (3.5)	5 (1.7)
注射部位出血	5 (3.4)	0 (0.0)	5 (1.7)
埋込み部位浮腫 [a]	0 (0.0)	4 (2.8)	4 (1.4)
医療機器による疼痛	0 (0.0)	4 (2.8)	4 (1.4)
埋込み部位硬結 [a]	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
注射部位内出血	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
注射部位浮腫	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	17 (11.7)	37 (25.7)	54 (18.7)
紅斑	17 (11.7)	37 (25.7)	54 (18.7)
そう痒症	0 (0.0)	3 (2.1)	3 (1.0)
斑状出血	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃腸障害	3 (2.1)	15 (10.4)	18 (6.2)
上腹部痛	2 (1.4)	5 (3.5)	7 (2.4)
腹部不快感	1 (0.7)	5 (3.5)	6 (2.1)
腹部膨満	0 (0.0)	4 (2.8)	4 (1.4)
腹部圧痛	0 (0.0)	3 (2.1)	3 (1.0)
腹痛	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
神経系障害	1 (0.7)	10 (6.9)	11 (3.8)
失神寸前の状態	0 (0.0)	6 (4.2)	6 (2.1)

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、 MedDRA = ICH 国際医薬用語集

[a] 埋込み部位とは AMD を設置した部位

MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.1-10　医療機器と関連のある器官別大分類及び基本語別の有害事象
（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	evolocumab 420 mg 3xAI/Pen (N = 145) n (%)	 AMD (N = 144) n (%)	合計 (N = 289) n (%)
神経系障害（続き）	1 (0.7)	10 (6.9)	11 (3.8)
錯感覚	0 (0.0)	3 (2.1)	3 (1.0)
頭痛	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.7)
挫傷	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.7)
筋肉痛	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.7)

Page 2 of 2

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、 MedDRA = ICH 国際医薬用語集

MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

2.7.1.5　有害事象による投与中止

本試験において有害事象による投与中止例は認められなかった。

2.7.1.6　死に至った有害事象

本試験において死亡例は認められなかった。

2.7.1.7　重篤な有害事象

本試験において重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.2　臨床検査値の評価と心エコー図

2.7.2.1　血液検査、生化学検査及び尿検査の評価

evolocumab による特定の臨床検査パラメータへの臨床的に重要な影響を及ぼす兆候は認められなかった。

2.7.2.2 バイタルサイン及び心エコー図

本試験において収縮期血圧又は拡張期血圧のバイタルサインに変動は認められなかった。

2.7.3 抗 evolocumab 抗体産生の状況

289 例について、抗 evolocumab 抗体検査を実施し、288 例で投与前の結果が、282 例でベースライン後の結果が得られた。1 例で既存の抗 evolocumab 結合抗体が陽性であった。被験者 [redacted]（AI/pen 群）は、1 日目（治験薬投与前）、29 日目及び 85 日目に抗 evolocumab 結合抗体の陽性反応（中和抗体は陰性）が認められた。この被験者は治験実施計画書に従い、全量の治験薬投与を受けた。本試験中にグレード 1 の有害事象が 3 件認められ（筋肉痛及び 2 件の頭痛）、このうち 2 件の有害事象（筋肉痛及び頭痛）は治験担当医師によって治験薬及び医療機器と関連ありと判断された。この被験者の各投与後の C_{max} 値及び AUC_{last} 値は、本試験でほかの被験者で認められた値の範囲内であった。したがって、抗 evolocumab 結合抗体存在下でも、この被験者の evolocumab の薬物動態は影響を受けなかった。

3. 結論

AUC_{last} 及び C_{max} のいずれに関しても、AI/pen に対する AMD の比の 90% CI が事前に規定した範囲内であったことから、AMD 及び AI/pen は薬物動態学的に同等であることが示され、本試験における主要評価項目は達成された。更に、LDL-C 及び PCSK9 の変化は、各医療機器で同様の薬力学的な反応を示した。

治験中に発現した有害事象は主に注射部位反応に関連した事象（紅斑及び硬結）であり、一過性かつ軽度であった。安全性解析の結果は先行する evolocumab 試験の結果と一致しており、新たなリスクは特定されなかった。

各群で医療機器と関連のある有害事象の発現が予測されていたが、2 つの医療機器の投与法の差異（AI/pen は 1.0 mL ずつ分割して 1 分未満の投与間隔で 3 回注射、AMD は 3.5 mL を 9 分間以上かけて投与）と一致していた。医療機器と関連のある有害事象で重篤な事象はなかった。

- AI/pen 群で認められた医療機器と関連のある有害事象は、AI/pen を使用した先行する evolocumab 試験で認められたものと同様であった。
- AMD 群で認められた医療機器と関連のある有害事象は、AMD を使用した先行するプラセボ緩衝液を用いた evolocumab 試験で認められたものと同様であった。

evolocumab の投与を完了したのは、使用した AI/pen 435 本中 430 本（98.9%）、AMD 144 本中 134 本（93.1%）であった。

4. 有害事象の叙述

死亡、重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.2　20120133 試験

治験課題名：健康被験者を対象にプレフィルドシリンジとペン型プレフィルドオートインジェクターにて皮下投与した場合の evolocumab の薬物動態を比較する非盲検無作為化クロスオーバー試験

1.　試験デザイン及び計画の要約

1.1　治験責任医師

[redacted]医師、その他米国の 2 施設の医師

1.2　治験実施医療機関

[redacted]（[redacted]）、その他[redacted]及び[redacted]の 2 施設

1.3　治験期間

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の組入れ日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終来院日）

1.4　開発のフェーズ

第 I 相

1.5　目的

1.5.1　主要目的

- プレフィルドシリンジ（PFS）（被験機器）とペン型プレフィルドオートインジェクター（AI/pen）（対照機器）の薬物動態学的（PK）同等性を評価する。

1.5.2　副次目的

- evolocumab を単回投与したときの安全性、忍容性及び PK パラメータを評価する。
- PFS 及び AI/pen を使用して投与した場合の低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）の反応を比較する。
- AI/pen の投与完了度を評価する。

1.6　治験方法

この第 I 相、多施設、無作為化試験は、evolocumab を PFS（被験機器）で皮下（SC）投与した場合と、AI/pen（対照機器）で SC 投与した場合の薬物動態学的同等性を評価するようにデザインされ

た。健康被験者を表 2.7.6.2-1 のとおり、PFS 又は AI/pen の各投与群に均等に無作為に割り付け、evolocumab 140 mg の SC 投与を行った。

表 2.7.6.2-1　無作為割り付け

	被験者数	期間 1	期間 2
投与順 1	48	AI/pen (対照)	PFS (被験)
投与順 2	48	PFS (被験)	AI/pen (対照)

AI/pen = ペン型プレフィルドオートインジェクター、PFS = プレフィルドシリンジ

それぞれの単回投与は 56 日間のウォッシュアウト期で分けられ、各投与期の長さは 56 日間とした。被験者に対し安全性、忍容性、PK 及び薬力学を検討するため、113 日間の評価を行った。

本試験の評価スケジュールを表 2.7.6.2-2 に示す。

表 2.7.6.2-2　評価スケジュール（全被験者）

Informed Consent to be signed prior to any study activities

Activity	Screening	Check in	Treatment Period 1													Check in	Treatment Period 2												
Study Day	-28 to -2	-1	1			2	3	4	6	8	11	15	22	29	43	50	56	57		58	59	60	62	64	67	71	78	85	99	106	113
Time (in hours)[1]			Pre	0	4	24	48											Pre	0	4	24	48								EOS
General Assessments																														
Informed Consent	X																													
Medical History	X																													
In House Residency		←	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	←	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———
Body Weight	X																													X
Height	X																													
Physical Examination	X		X															X												X
Vital Signs (BP, HR, RR, TEMP)	X		X															X												X
12-lead ECG	X	X															X													X
Adverse Event Recording	X	←	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———
Concomitant Medications	X	←	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———
Study Drug Administration				X															X											
Laboratory Assessments																														
Clinical Chemistry*	X		X															X												X
Clinical Hematology	X		X															X												X
Urinalysis	X	X															X													X
Urine Drug and Alcohol Screen	X	X															X													X
Serum Pregnancy for all women	X																													X
Serum FSH Test (female only)[2]	X																													
HIV, Hep C Ab, HBsAg	X																													
AMG 145 serum PK Collection			X[3]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X[3]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PCSK9 serum levels	X		X[3]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X[3]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Complete Lipid Profile	X		X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Point-of-Care Lipid Testing			X				X	X	X	X			X					X				X	X	X	X			X			X
Anti-AMG 145 Antibodies			X											X				X											X			X

1: Time in hours relative to first dose on day 1
2: FSH test for women who are at least 1 year post menopausal
3: Day 1 pre-dose AMG 145 serum PK and PCSK-9 sample will be collected approximately 5 minutes prior to dosing
*: The TSH assessment will be performed at screening only.

EOS =試験終了、BP =血圧、HR = 心拍数、 RR = 呼吸数、ECG = 心電図、 FSH =卵胞刺激ホルモン、 HIV = ヒト免疫不全ウイルス、Hep C Ab = C 型肝炎抗体、HBsAg = B 型肝炎表面抗原、PCSK9 = プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型

PK =薬物動態

1.7　被験者数

約 96 例（投与順 1［AI/pen 先行群］48 例、投与順 2［PFS 先行群］48 例）

1.8　診断及び適格性の主な基準

本試験に組み入れ可能な被験者は、年齢 18 歳以上 55 歳以下で、妊娠の可能性のない健康女性及び健康男性とした。主な選択基準は、スクリーニング時の LDL 値が 70 mg/dL 以上 190 mg/dL 以下、BMI が 18～32 kg/m^2 である者とした。

1.9　被験薬、用量及び投与方法

1.9.1　被験薬

evolocumab は、無菌、防腐剤を含まない溶液として、固定用量の SC 投与用として単回使用の使い捨て PFS、又はバネ式 AI/pen に充填された上で供給された。PFS 及び AI/pen の内容物は、いずれも [redacted] mmol/L [redacted]、[redacted] mmol/L [redacted]、[redacted]%（w/v）[redacted] で調製された pH [redacted] の evolocumab 140 mg/mL 溶液であり、1.0 mL が投与できるように充填されていた。

被験者は、時期 1 及び 2 において、1 日目（それぞれ試験の Day 1 及び Day 57）の朝に、前腹壁部に evolocumab（140 mg）の単回 SC 投与を受けた。

1.9.2　対照薬

AI/pen は、第 III 相試験で使用した evolocumab 製剤であるため、AI/pen を本試験の対照機器とした。

1.10　投与期間

治験薬（IP）初回投与前の 28 日間のスクリーニング期と 113 日間の試験期間（2 回の投与期と試験終了時の来院時含む）を設定し、全治験期間を 140 日とした。

1.11　治験の評価項目

1.11.1　主要評価項目

- 投与後 0 時間から定量可能な最終時点までの血清中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）
- 各投与間の最高血中濃度（C_{max}）

1.11.2　副次評価項目

- 有害事象発現率
- バイタルサイン、心電図（ECGs）の変化及び臨床検査
- 抗 evolocumab 抗体

- 56 日目までの LDL-C の効果曲線下面積（$AUEC_{day1-56}$）（0 より上かつ LDL-C 値より下の面積）
- evolocumab の血清中 PK パラメータ
- AI/pen による投与完了度（定義：AI/pen の観察窓全体が黄色に変わること）

1.11.3 探索的評価項目

- 総コレステロール、トリグリセリド、高比重リポ蛋白コレステロール（HDL-C）及び超遠心法 UC LDL-C に対する evolocumab の効果

1.12 統計手法

一般的事項

特定の人口統計学的データ、安全性データ、薬物動態データ及び薬力学データについて記述統計量を示した。連続変数の要約統計量は、平均値、中央値、標準偏差（SD）及び範囲などであり、カテゴリカル変数に関しては、頻度及び割合を示した。

主要評価項目の解析

PK パラメータを求めるために、ノンコンパートメント法を用いて evolocumab の血清中濃度-時間データを解析し、被験者ごとに一覧表にした。各被験者の PK パラメータの推定及び各時点の要約統計量を算出するときには、定量下限未満の血清中濃度は 0 とした。記述統計を用いて各医療機器の PK パラメータを算出した。

得られた PK パラメータ（AUC_{last} 及び C_{max}）は対数変換後、混合効果分散分析（ANOVA）モデルを用いて統計学的に解析を行った。本解析の独立変数は医療機器、投与期及び投与順であった。医療機器、投与期及び投与順は固定効果とし、被験者（投与順でネスト）を変量効果とした。PFS を被験機器、AI/pen を対照機器として使用した。各医療機器の平均値は逆変換し、各医療機器の幾何平均を算出した。更に、各医療機器の平均値の差を逆変換し、被験機器の反応を対照機器に対する比として評価した。最後に、各平均差の 90%信頼区間（CI）の下限値及び上限値を逆変換し、対照機器の 90% CI を算出した。AUC_{last} 及び C_{max} のいずれに関しても、PFS の AI/pen に対する比の 90% CI が完全に 0.80～1.25 の範囲内にある場合、2 つの医療機器は薬物動態学的に同等と判断した。

主要評価項目の解析は薬物動態解析対象集団とし、治験薬を全量投与した被験者とした。2 種類の感度分析を行い、一方の感度分析では、投与が全量もしくは一部の用量（治験薬の投与量の誤差による）にかかわらず、得られたすべての結果を用いた。もう一方の感度分析では、いずれかの投与期に PK パラメータの欠測があったすべての被験者を除外した。

副次評価項目の解析

UC LDL-C の $AUEC_{day1-56}$ を被験者ごとに算出した。UC LDL-C の $AUEC_{day1-56}$ 対数値は、混合効果 ANOVA モデルを用いて解析した。本解析の独立変数は医療機器、投与期及び投与順とし、被験者（投与順でネスト）を変量効果とした。

それぞれの LDL-C の経時的な解析に関しては、LDL-C を対数変換後、反復測定共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。独立変数は医療機器（AI/pen を対照機器）、投与期、投与

順、日数及び医療機器-日数間交互作用であった。対数変換したベースライン LDL-C を共変量として用い、投与順内の被験者及び時間別の被験者を変量効果として用いた。

記述統計を用いて各医療機器の PK パラメータを要約した。

AI/pen による投与を評価するため、投与完了となった医療機器の数及び割合を算出した。

安全性評価項目の解析

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 16.0 を用いて器官別大分類及び基本語にてコード化した。治験中に発現した有害事象及び治験薬投与と関連のある有害事象、医療機器と関連のある有害事象、死に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率を要約した。

臨床検査及びバイタルサインを一覧にし、正常範囲外の臨床検査値については、高値又は低値であることを示した。

いずれかの時点で抗 evolocumab 抗体（結合抗体及び、陽性の場合は中和抗体）産生が認められた被験者の数及び割合を示した。

2. 結果の要約

2.1 被験者の内訳

2 種類の投与群のいずれかに無作為化された 96 例（100%）の被験者は、全例が治験薬の投与を 1 回以上受け、このうち 80 例（83%）が試験を完了し（EOS 手順を実施）、16 例（17%）が治験を中止した（各投与群 8 例）。最も多く報告された投与中止理由は「治験依頼者の判断」（6 例［6%］）であり、そのうち 4 例は薬物スクリーニング陽性、1 例は併用薬を必要とする感染症、1 例は自殺企図／銃創であった。有害事象により投与を中止した被験者は認められなかった。被験者の内訳及び投与中止理由を表 2.7.6.2-3 に示す。

表 2.7.6.2-3　被験者の内訳及び投与中止理由（全被験者）

	投与順 1 (AI/pen: PFS) (N = 48) n (%)	投与順 2 (PFS: AI/pen) (N = 48) n (%)	合計 (N = 96) n (%)
治験薬の状況			
IP の投与を全く受けなかった被験者数	0 (0)	0 (0)	0 (0)
IP の投与を受けた被験者数	48 (100)	48 (100)	96 (100)
IP の投与を完了した被験者数	44 (92)	43 (90)	87 (91)
IP の投与を中止した被験者数	4 (8)	5 (10)	9 (9)
治験依頼者の判断	4 (8)	2 (4)	6 (6)
被験者の要望	0 (0)	3 (6)	3 (3)
試験完了の状況			
試験完了	40 (83)	40 (83)	80 (83)
試験中止	8 (17)	8 (17)	16 (17)
治験依頼者の判断	4 (8)	2 (4)	6 (6)
追跡不能	3 (6)	1 (2)	4 (4)
同意撤回	1 (2)	5 (10)	6 (6)

AI/pen = ペン型プレフィルドオートインジェクター、 IP =治験薬、PFS = プレフィルドシリンジ
スクリーニングした被験者数 174 例
最初の被験者の組入れ日 [redacted]年[redacted]月[redacted]日　最後の被験者の最終来院日 [redacted]年[redacted]月[redacted]日
Source:Modified from Table 14-1.1

2.2　人口統計学的データ

被験者は 81.3%が男性、18.8%が女性であり、平均年齢（SD）は 37.1（10.2）歳であった。大部分の被験者は白人（68.8%）であり、次いで黒人（20.8%）、アジア人（9.4%）であった。

治験薬の投与を受けた全被験者のベースライン時の人口統計学的データを表 2.7.6.2-4 に示す。

表 2.7.6.2-4　ベースライン時の人口統計学的データ（安全性解析対象集団）

	投与順 1 (AI/pen: PFS) (N = 48)	投与順 2 (PFS: AI/pen) (N = 48)	合計 (N = 96)
性別- n (%)			
女性	6 (12.5)	12 (25.0)	18 (18.8)
男性	42 (87.5)	36 (75.0)	78 (81.3)
民族- n (%)			
ヒスパニック/ラテン系	18 (37.5)	20 (41.7)	38 (39.6)
非ヒスパニック/ラテン系	30 (62.5)	28 (58.3)	58 (60.4)
人種- n (%)			
アジア人	6 (12.5)	3 (6.3)	9 (9.4)
黒人 (又はアフリカンアメリカン)	11 (22.9)	9 (18.8)	20 (20.8)
混血	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
黒人又はアフリカンアメリカン、白人	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
白人	30 (62.5)	36 (75.0)	66 (68.8)
年齢(歳)			
N	48	48	96
平均	35.7	38.5	37.1
SD	9.2	11.0	10.2
中央値	37.0	39.0	38.0
Q1, Q3	27.5, 43.5	29.0, 48.5	28.5, 46.0
最小, 最大	18, 53	19, 55	18, 55
年齢別 - n (%)			
< 65 歳	48 (100.0)	48 (100.0)	96 (100.0)
≥ 65 歳	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥ 75 歳	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AI/pen = ペン型プレフィルドオートインジェクター、 PFS = プレフィルドシリンジ、Q = パーセンタイル、SD =標準偏差

Source:Modified from Table 14-2.1

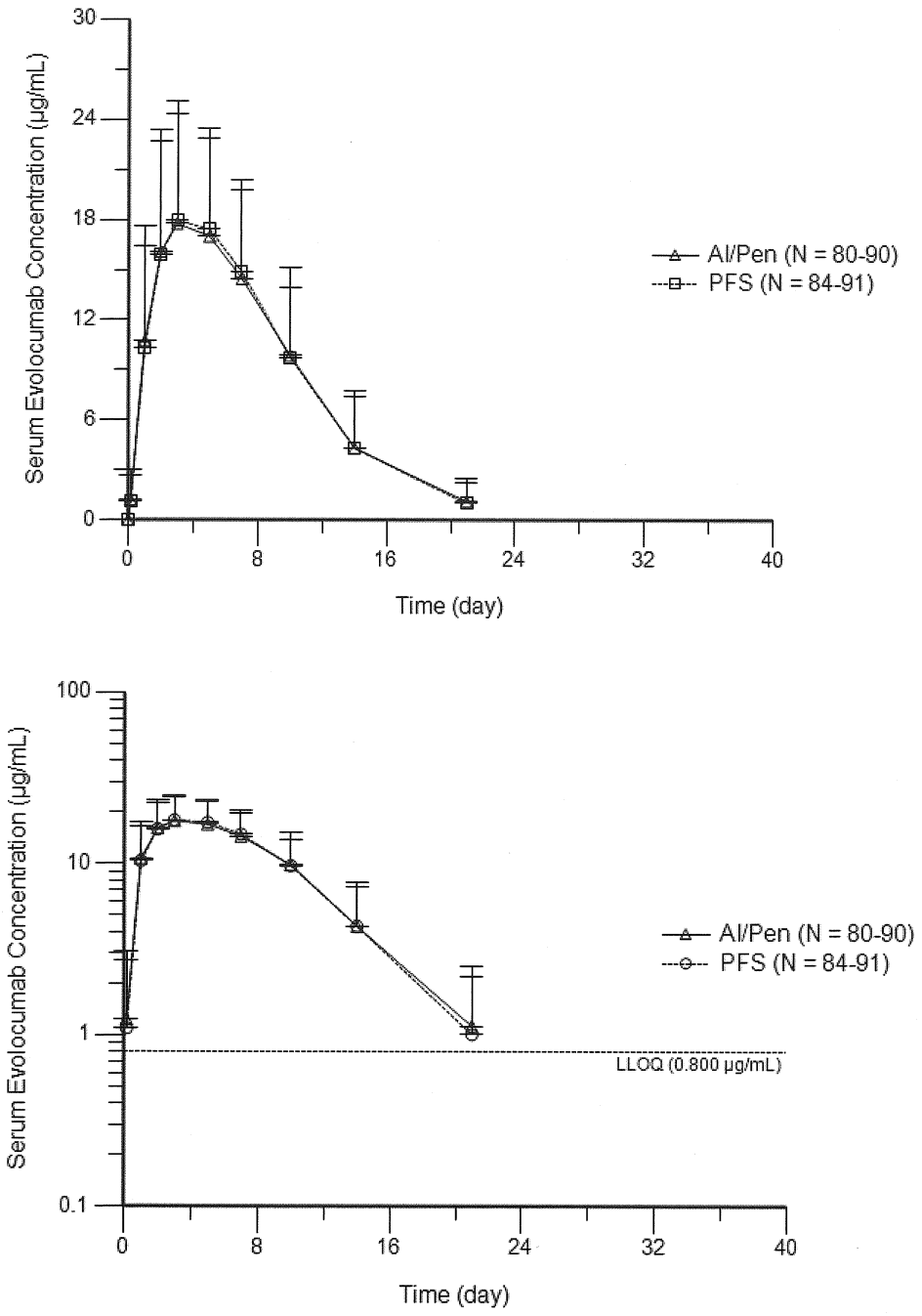
2.3 有効性の結果

本試験では有効性の評価項目を定めていない。

2.4 薬物動態の結果

AI/pen 又は PFS を用いて evolocumab 140 mg をそれぞれ単回 SC 投与したとき、2 群の平均血清中 evolocumab 濃度-時間推移曲線は同様であった（図 2.7.6.2-1）。各投与期での最高血中濃度到達時間の中央値は、いずれの医療機器でも 3.0 日であった。PFS の AI/pen に対する C_{max} 及び AUC_{last} の比の最小二乗（LS）幾何平均の推定値（90% CI）はそれぞれ 1.02（0.98～1.07）及び 1.01（0.95～1.08）であった。事前に定義した判断基準に基づき、2 つの医療機器は薬物動態学的に同等であることを確認した。PK パラメータの要約を表 2.7.6.2-5 及び表 2.7.6.2-6 に示す。

(上部 = 線形目盛、 下部 = 対数線形目盛)



[redacted]

AI/pen =ペン型プレフィルドオートインジェクター、 LLOQ =定量下限、SD = 標準偏差、PFS = プレフィルドシリンジ

平均濃度時間プロファイルは、評価可能なすべての濃度を基にしている

図 2.7.6.2-1　健康被験者に evolocumab を PFS 又は AI/pen で単回 SC 投与したときの平均（SD）血清中 evolocumab 濃度-時間推移曲線

表 2.7.6.2-5　健康被験者に evolocumab を PFS 又は AI/pen で単回 SC 投与したときの血清中 PK パラメータ
（評価可能な全被験者）

記述統計	EvoMab 140 mg SC Autoinjector/pen (対照)			EvoMab 140 mg SC Prefilled Syringe (被験)		
	t_{max} (day)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (day•μg/mL)	t_{max} (day)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (day•μg/mL)
	期間 1					
N	46	46	42	47	47	43
平均	NR	18.8	188	NR	18.0	176
SD	NR	7.45	95.6	NR	6.08	74.1
最小	2.0	7.35	69.8	2.0	10.5	66.6
中央値	3.0	18.7	169	3.0	16.4	162
最大	7.1	45.3	535	7.0	35.3	400
CV%	NR	39.7	51.0	NR	33.7	42.0
	期間 2					
N	39	39	32	40	40	31
平均	NR	18.4	188	NR	19.9	197
SD	NR	7.16	104	NR	6.62	100
最小	0.97	7.72	49.3	2.0	11.3	92.7
中央値	3.0	17.6	159	3.1	18.4	163
最大	5.1	42.7	540	7.0	43.3	484
CV%	NR	38.9	55.4	NR	33.3	50.9
	両期間併合					
N	85	85	74	87	87	74
平均	NR	18.6	188	NR	18.9	185
SD	NR	7.28	98.6	NR	6.36	86.0
最小	0.97	7.35	49.3	2.0	10.5	66.6
中央値	3.0	18.1	167	3.0	17.0	163
最大	7.1	45.3	540	7.0	43.3	484
CV%	NR	39.1	52.5	NR	33.7	46.4

AUC_{last} = 投与後 0 時間から定量可能な最終時点までの血清中濃度-時間曲線下面積、C_{max} =最高血中濃度、 CV = 変動係数、 EvoMab = evolocumab、 NR = 報告なし、 SC = 皮下、 SD = 標準偏差、 t_{max} = 最高血中濃度到達時間

[redacted]

表 2.7.6.2-6　健康被験者に evolocumab を PFS 又は AI/pen で単回 SC 投与したときの最小二乗平均
（全量投与を受けた評価可能な全被験者による主要 PK 評価）

	PFS (N = 87)			AI/pen (N = 85)			PFS:AI/pen[a] 比	
パラメータ(単位)	n	LS Mean	90% CI	n	LS Mean	90% CI	LS Mean	90% CI
AUC_{last} (day•μg/mL)	74	170.29	(156.46, 185.33)	74	168.32	(154.68, 183.16)	1.01	(0.95, 1.08)
C_{max} (μg/mL)	87	17.78	(16.75, 18.88)	85	17.36	(16.34, 18.44)	1.02	(0.98, 1.07)

AI/pen = ペン型プレフィルドオートインジェクター、AUC_{last}=投与後 0 時間から定量可能な最終時点までの血清中濃度-時間曲線下面積、CI = 信頼区間、C_{max} =最高血中濃度、LS = 最小二乗、PFS = プレフィルドシリンジ、LS Mean = オリジナルスケールへ変換した自然対数スケールに基づく SAS PROC MIXED からの最小二乗幾何平均
[a]比率及び CI はオリジナルスケールへ変換した自然対数スケールに基づく

Source: Modified from Table 14-9.4.1

2.5　薬力学の結果

PFS の AI/pen に対する LDL-C $AUEC_{day1\text{-}56}$ の比の最小二乗幾何平均の推定値（90% CI）は 1.00（0.97～1.03）であり、薬物動態学的同等性と一致した（表 2.7.6.2-7）。UC LDL-C 及びプロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型（PCSK9）の経時的な低下は、いずれの群においてもほぼ同様であった（図 2.7.6.2-2 及び図 2.7.6.2-3）。

表 2.7.6.2-7　健康被験者に evolocumab を PFS 又は AI/pen で単回 SC 投与したときの UC LDL-C の $AUEC_{day1\text{-}56}$（安全性解析対象集団）

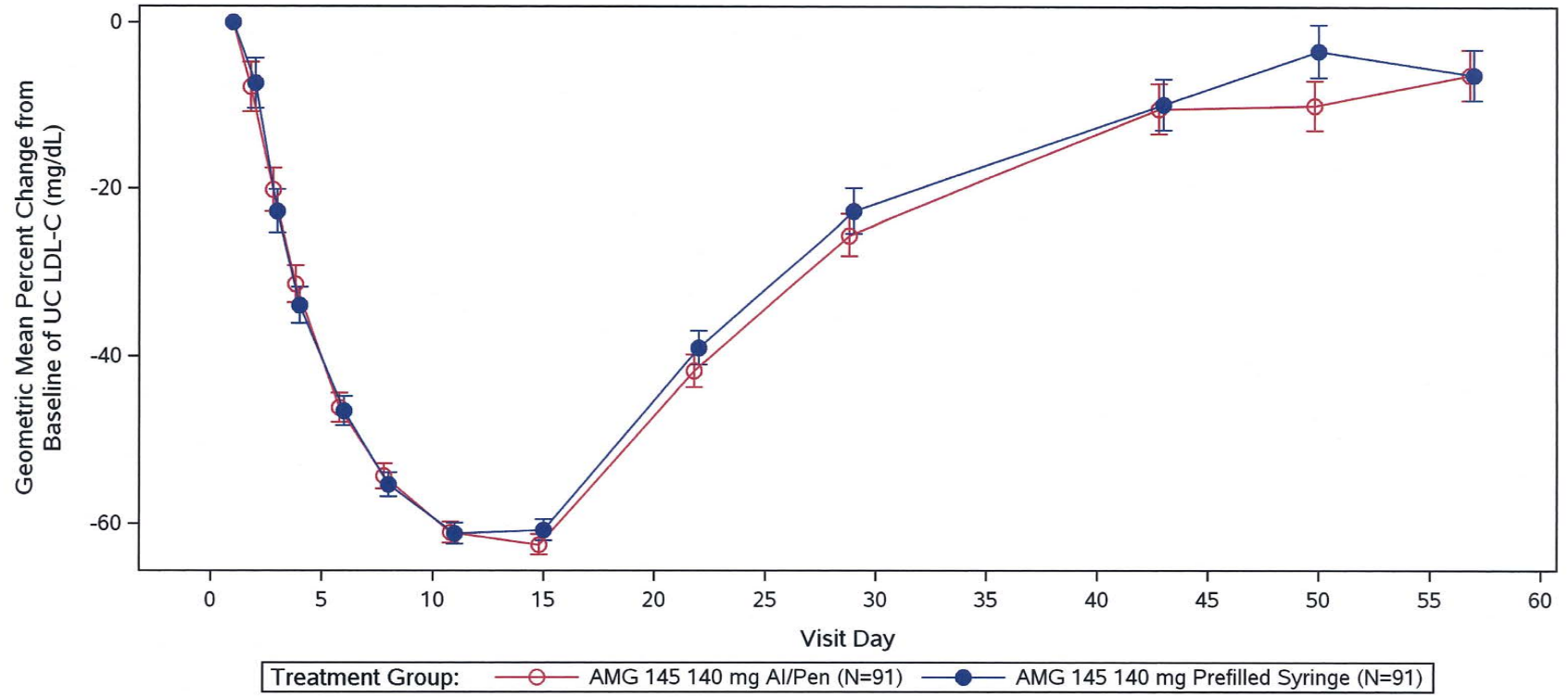
	PFS (N = 91)			AI/pen (N = 91)			PFS to AI/pen[a] 比	
パラメータ(単位)	n	LS Mean	95% CI	n	LS Mean	95% CI	LS Mean	95% CI
$AUEC_{day1\text{-}day56}$ (day•mg/dL)	86	4462.09	(4220.63, 4717.36)	82	4459.88	(4217.51, 4716.18)	1.00	(0.97, 1.03)
$AUEC_{day1\text{-}day56}$ (day•mmol/L)	86	115.39	(109.15, 121.99)	82	115.33	(109.07, 121.96)		

AI/pen = ペン型プレフィルドオートインジェクター、$AUEC_{day1\text{-}day56}$ = ベースラインから Day 56 までの血清中濃度-時間曲線下面積、CI = 信頼区間、LS = 最小二乗平均、 PFS = プレフィルドシリンジ

LS Mean = オリジナルスケールへ変換した自然対数スケールに基づく SAS PROC MIXED からの最小二乗幾何平均

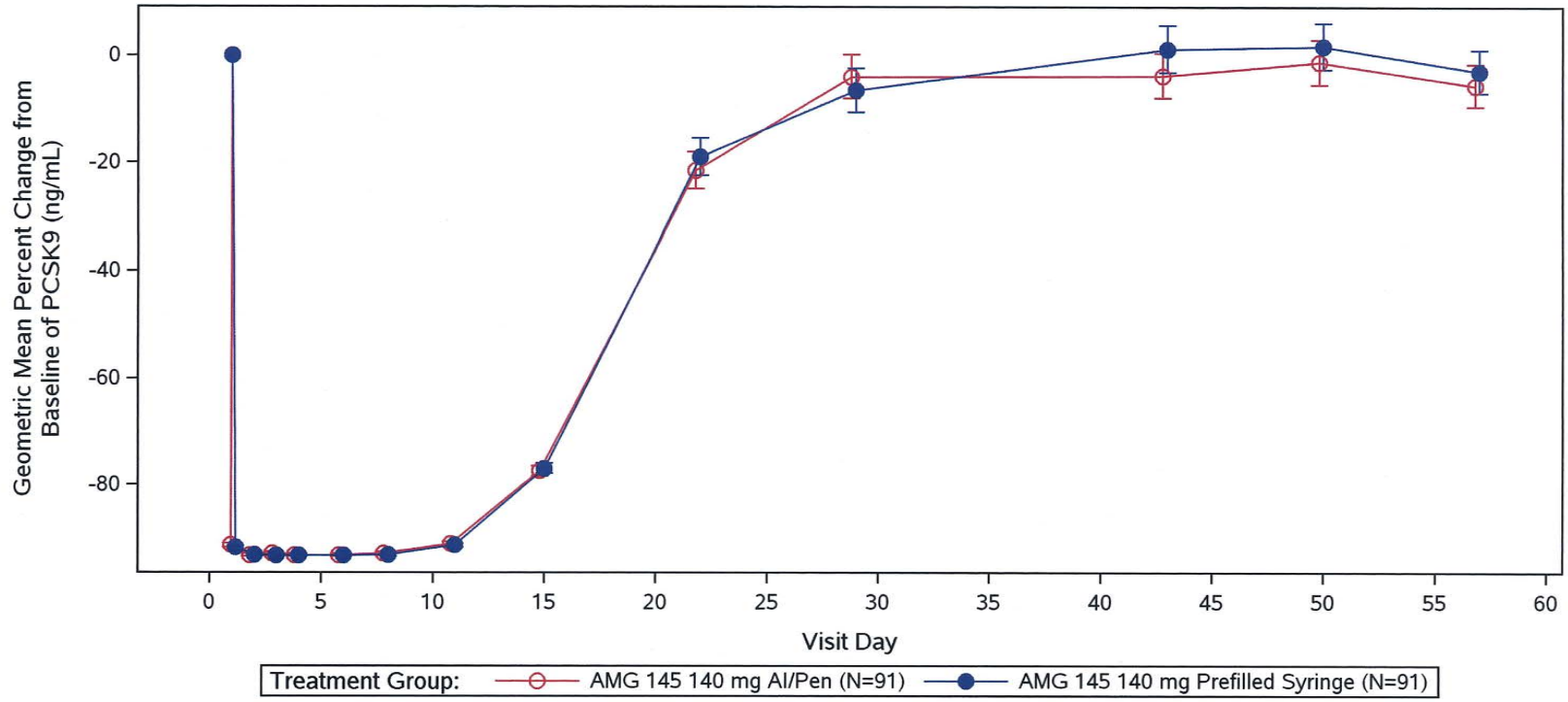
[a]比率及び CI はオリジナルスケールへ変換した自然対数スケールに基づく

Source: Modified from Table 14-11.1



AI/pen = ペン型プレフィルドオートインジェクター、AMG 145 = evolocumab、LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール、 UC = 超遠心分離法

図 2.7.6.2-2　健康被験者に evolocumab を PFS 又は AI/pen で単回 SC 投与したときの UC LDL-C のベースラインからの経時的な幾何平均変化率（±標準誤差）（安全性解析対象集団）



[redacted]

AI/pen = ペン型プレフィルドオートインジェクター、 AMG 145 = evolocumab、PCSK9 = プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型

図 2.7.6.2-3　健康被験者に evolocumab を PFS 又は AI/pen で単回 SC 投与したときの PCSK9 のベースラインからの経時的な幾何平均変化率（±標準誤差）（安全性解析対象集団）