2.6　医療機器による投与

evolocumabの投与完了（定義：AI/penの観察窓全体が黄色に変わること）については、投与済データのうち85本（100%）で認められた。

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2.7.6.2-8に示す。

表2.7.6.2-8　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	evolocumab 140 mg		
	AI/pen (N = 91)	PFS (N = 91)	合計 (N = 96)
有害事象発現例- n (%)	25 (27.5)	26 (28.6)	43 (44.8)
重篤な有害事象	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
IPの投与中止となった有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験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)
Grade 3 AEs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 4 AEs	3 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬と関連のある有害事象発現例- n (%)	5 (5.5)	7 (7.7)	10 (10.4)
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)
治験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)

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、AE = 有害事象

[redacted]

2.7.1.2　全有害事象

薬剤の安全性：

有害事象は、43例（44.8%）に1件以上認められ、PFS群では26例（28.6%）、AI/pen群では25例（27.5%）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）であったが、CTCAEグレード2の有害事象が7例8件に認められ、グレード3の有害事象は認められず、グレード4の有害事象が3例5件に認められた。

グレード4の有害事象は、銃創（重篤）、自殺企図（重篤）及び横紋筋融解症（非重篤）（すべて治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された）、並びに高トリグリセリド血症（非重篤）

（同被験者に2件認められ、いずれも治験担当医師により治験薬と関連があると判断された）であった。

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2.7.6.2-9に示す。

表 2.7.6.2-9　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 140 mg AI/Pen (N = 91) n (%)	evolocumab 140 mg Prefilled Syringe (N = 91) n (%)	合計 (N = 96) n (%)
有害事象発現例	25 (27.5)	26 (28.6)	43 (44.8)
神経系障害	2 (2.2)	10 (11.0)	12 (12.5)
頭痛	0 (0.0)	5 (5.5)	5 (5.2)
浮動性めまい	1 (1.1)	3 (3.3)	4 (4.2)
錯感覚	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.1)
失神寸前の状態	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (2.1)
灼熱感	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.0)
不随意性筋収縮	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
感染症および寄生虫症	5 (5.5)	7 (7.7)	11 (11.5)
上気道感染	1 (1.1)	5 (5.5)	6 (6.3)
毛包炎	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
インフルエンザ	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
クラミジア性尿道炎	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
ウイルス感染	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
ウイルス性扁桃炎	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.0)

Page 1 of 5

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

[redacted]

MedDRA 16.0 版でコード化

表 2.7.6.2-9　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 140 mg AI/Pen (N = 91) n (%)	evolocumab 140 mg Prefilled Syringe (N = 91) n (%)	合計 (N = 96) n (%)
感染症および寄生虫症（続き）			
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	7 (7.7)	3 (3.3)	10 (10.4)
筋肉痛	3 (3.3)	2 (2.2)	5 (5.2)
背部痛	2 (2.2)	1 (1.1)	3 (3.1)
筋力低下	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
横紋筋融解症	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (4.4)	4 (4.4)	7 (7.3)
注射部位疼痛	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (3.1)
注射部位出血	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (2.1)
胸痛	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.0)
疲労	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.0)
血管穿刺部位内出血	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
傷害、中毒および処置合併症	3 (3.3)	2 (2.2)	5 (5.2)

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

[redacted]

MedDRA 16.0 版でコード化

表 2.7.6.2-9　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 140 mg AI/Pen (N = 91) n (%)	evolocumab 140 mg Prefilled Syringe (N = 91) n (%)	合計 (N = 96) n (%)
傷害、中毒および処置合併症（続き）			
擦過傷	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.1)
足骨折	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
銃創	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
肉離れ	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (4.4)	1 (1.1)	5 (5.2)
口腔咽頭痛	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (2.1)
咳嗽	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
鼻出血	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
鼻閉	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.0)
胃腸障害	3 (3.3)	1 (1.1)	4 (4.2)
腹痛	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (2.1)
上腹部痛	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
口唇腫脹	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.0)

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

[redacted]

MedDRA 16.0 版でコード化

表 2.7.6.2-9　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 140 mg AI/Pen (N = 91) n (%)	evolocumab 140 mg Prefilled Syringe (N = 91) n (%)	合計 (N = 96) n (%)
皮膚および皮下組織障害	2 (2.2)	2 (2.2)	4 (4.2)
脱毛症	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.0)
斑状出血	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.0)
そう痒症	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
耳および迷路障害	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
聴力低下	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
眼障害	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.0)
眼刺激	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.0)
代謝および栄養障害	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.0)
高トリグリセリド血症	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.0)
精神障害	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
自殺企図	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.0)

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

[redacted]

MedDRA 16.0 版でコード化

表 2.7.6.2-9　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 140 mg AI/Pen (N = 91) n (%)	evolocumab 140 mg Prefilled Syringe (N = 91) n (%)	合計 (N = 96) n (%)
血管障害	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
起立性高血圧	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.0)

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

[redacted]

MedDRA 16.0 版でコード化

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、上気道感染（6.3%）、頭痛（5.2%）及び筋肉痛（5.2%）であった。治験中に発現した有害事象は大部分が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

治験薬投与と関連のある有害事象を表 2.7.6.2-10 に示す。

医療機器の安全性：

有害事象のうち、医療機器と関連のある有害事象が 3 件認められた。そのうち 2 件は注射部位出血、1 件は注射部位疼痛であった。この 3 件の有害事象はすべて AI/pen に関連し、CTCAE グレード 1 であった。

表 2.7.6.2-10　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 140 mg AI/Pen (N = 91) n (%)	evolocumab 140 mg Prefilled Syringe (N = 91) n (%)	合計 (N = 96) n (%)
有害事象発現例	5 (5.5)	7 (7.7)	10 (10.4)
神経系障害	1 (1.1)	4 (4.4)	5 (5.2)
頭痛	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (2.1)
錯感覚	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.1)
灼熱感	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.0)
不随意性筋収縮	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (3.1)
注射部位疼痛	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (3.1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.1)
筋力低下	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (2.1)
脱毛症	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.0)

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

[redacted]

MedDRA 16.0 版でコード化

表 2.7.6.2-10　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 140 mg AI/Pen (N = 91) n (%)	evolocumab 140 mg Prefilled Syringe (N = 91) n (%)	合計 (N = 96) n (%)
皮膚および皮下組織障害（続き）			
そう痒症	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
代謝および栄養障害	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.0)
高トリグリセリド血症	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.0)

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

[redacted]

MedDRA 16.0 版でコード化

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

1例に自殺企図及び銃創の2件の重篤な有害事象が認められた。いずれも治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

2.7.2　臨床検査値の評価と心電図

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。

2.7.3　抗evolocumab抗体産生の状況

1例で結合型抗evolocumab抗体が陽性であった。被験者[redacted]（投与順1）は、1日目の治験薬投与前、57日目及び試験終了時に既存の結合型抗evolocumab抗体が陽性（中和型抗体は陰性）であった。この被験者は、治験実施計画書に従って両治験薬の投与を受けた。本試験においてこの被験者に有害事象は認められなかった。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、結合型抗evolocumab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と考えられた。

3.　結論

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が事前に規定した範囲内であったことから、PFS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の変化は、各医療機器で同様の薬力学的な反応を示した。

有害事象は大部分が一過性かつ軽度であった。安全性解析の結果は先行する試験と一致し、新たなリスクは特定されなかった。

医療機器と関連のある有害事象（注射部位出血及び注射部位疼痛）は、先行する試験と同様の報告であった。

evolocumabの投与完了（定義：AI/penの観察窓全体が黄色に変わること）は、使用したAI/penの85本（100%）で認められた。

4. 有害事象の叙述

4.1 死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の症例一覧

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.2-11 に要約する。

表 2.7.6.2-11 死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の要約

番号	被験者 ID	理由			MedDRA 基本語
		死亡	その他の重篤な有害事象	投与中止に至った有害事象	
1	[redacted]		X		銃創, 故意の自傷行為

MedDRA = ICH 国際医薬用語集

4.2 重篤な有害事象の叙述

重篤な有害事象の叙述は、下記に示す。

List of Safety Narratives - Main Page

Study Drug : AMG 145 Study Drug Administered : Yes

Case Number	Study ID	Patient ID	Center ID	Related Case	Death Case	Death Date	Dose	Patient Route of Administration	Frequency	Last Dose
[redacted]	20120133	[redacted]	[redacted]	No	No	---	140 mg, UNK	Subcutaneous	---	19-APR-[redacted]

SAE Reported Term	SAE Preferred Term (SAE Lower Level Term)	Onset Date (Time to Onset)
self inflicted gunshot wound to chest	Gun shot wound (Gun shot wound)	20-MAY-same year* (31 days)
self inflicted gunshot wound to chest	Intentional self-injury (Intentional self-injury)	20-MAY-same year* (31 days)

Case Narrative : This 37 year old Caucasian male was participating in an open label randomized crossover study in healthy volunteers to compare the pharmacokinetics of AMG 145 when delivered subcutaneously via a prefilled syringe versus a prefilled autoinjector/pen and experienced a gunshot to chest.

The subjects medical history included hypercholesterolemia and allergy to cefazolin and penicillin. The subject was reported to be healthy and had no history of smoking, alcohol or drug use. Previous treatment for the condition under study was not reported. Concomitant medications included Alli (orlistat) and Sleep Aid (doxylamine succinate).

The subject received the first dose of open label investigational product AMG 145 on an unspecified date. On an unknown date, the subject did not show up for his study visit. The subjects wife informed the investigator that the subject had sustained a self-inflicted gunshot wound to the center of the chest and was admitted to the hospital on 20/May/same year*. Reportedly, the subject had recently been suicidal.

Upon arrival to the hospital, the subject was in class II hemorrhagic shock; he was tachycardic in the 120s and hypertensive at 144/66 and had low oxygen saturation which increased to 97% following needle decompression; with a Glasgow Coma Scale score of 14-15. FAST exam performed in the emergency room was negative for blood in the abdomen. Chest x-ray did not reveal the presence of a bullet; however, there appeared to be a pulmonary contusion and possibly some amount of hemothorax into the left chest wall, as well as pneumothorax. Ultrasound of the heart showed no injury to the heart, no pericardiac effusion; therefore, no cardiac tamponade. Cardiac window confirmed no tamponade or cardiac injury.

The subject was immediately taken to surgery as the bullet did traverse through the chest wall and exited posteriorly with trauma which consisted of fracture of a rib at that location. A chest tube was placed in the left side of the chest for hemothorax and 300 cc of blood was evacuated. A second chest x-ray, compared to earlier study from the same day, showed left thoracotomy tube had been placed; no obvious pneumothorax; extensive subcutaneous emphysema on the left side was again noted; extensive parenchymal changes in the left lung; the right lung remained free of active disease; and endotracheal and nasogastric tubes remained in place. Repeat chest x-ray revealed extensive subcutaneous emphysema on the left; left thoracotomy tube; no obvious pneumothorax; parenchymal changes in the left lower lung which could be related to atelectasis infiltrate or pulmonary injury; the right lung remained free of active disease; endotracheal tube was seen with the tip projecting over the upper tracheal air column; and nasogastric tube seen entering the stomach.

Computerized tomography (CT) of the abdomen and pelvis revealed no definite evidence of acute changes of the abdomen or pelvis; severe post-traumatic changes partially seen in the left lung base. Spiral CT scan of the chest showed extensive post-traumatic changes in the left hemithorax with a large pneumothorax, extensive pulmonary contusions, residual anterior pneumothorax and subcutaneous emphysema.

The subject was placed on a ventilator due to respiratory failure and admitted to the intensive care unit. Laboratory test revealed glucose 152 and 148 mg/dl, calcium 8.1 mg/dl, white blood cell count 9.1, red blood cell count 4.43 M/mcl, hemoglobin 14.3 g/dL, hematocrit 42.5%, and platelet count 197 K/mcl. Blood gases showed pH 7.27, pCO2 54.0 mmHg, PO2 29.0 mmHg, HCO3 25 mEq/L, total CO2 27.0 mmol/L, base excess -3.0 mmol/L, and saturation 46%. On 21/May/same year*, transthoracic echocardiogram revealed left ventricle with ejection fraction of 55-60% and mild hypokinesis of the basal-mid anteroseptal wall. Reportedly, the echocardiographic views were limited due to the subject being supine and intubated. An electrocardiogram was also ordered; however, results were not provided. Bronchoscopy revealed methicillin sensitive Staphylococcus aureus which was treated with vancomycin. Sputum culture grew Beta lactamase positive Moraxella catarrhalis for which aztreonam was initiated.

On 24/May/same year*, x-ray of the abdomen, kidneys, ureters and bladder showed nasogastric tube within the stomach; left chest tube with its side hole outside of the rib cage; and an opacity in the left lung base which could represent atelectasis versus pneumonia. CT of the chest, performed on 26/May/same year*, revealed no pulmonary embolism, moderately severe left lung consolidative atelectasis and/or pneumonia; moderate right lower lobe consolidative atelectasis and/or pneumonia; mild atelectasis in the remaining bilateral lungs; and bilateral pleural effusions.

On 28/May/same year*, chest x-ray was performed to confirm PICC line placement; bilateral pulmonary infiltrates were noted. Chest x-ray performed the next day showed improvement of the parenchymal infiltration in the right perihilar region; there was minimal improvement of the atelectatic pleural process at the left lung base; and there was no significant change in the cardiomediastinal silhouette or in the position of the right PICC line, left chest tube or nasogastric tube.

On 30/May/same year*, chest x-ray revealed very minimal improvement of the parenchymal consolidation at the left mid and lower lung field; there was no significant change in the rest of the lungs; withdrawal of the left chest tube was noted. Additional laboratory values obtained during hospitalization included white blood cell count 20,100, hemoglobin 8.6, hematocrit 25.7, platelet count 317,000 and creatinine 0.70. Additional treatment included mupirocin, propofol, morphine sulfate, rocuronium bromide, diphenhydramine hydrochloride, ketamine hydrochloride, Ancef (cefazolin sodium), tetanus and diphtheria toxoids, Succinylcholine chloride (suxamethonium chloride), unspecified IV fluids, packed red blood cells, Solu-Medrol (methylprednisolone sodium succinate), furosemide, fentanyl, enoxaparin, lorazepam, ipratropium bromide, hydromorphone, famotidine, oxycodone, Acetaminophen (paracetamol), lactulose, chlorhexidine and azithromycin.

The outcome of the event gunshot to chest was not provided and the subject remained hospitalized at the time of this report. The subjects last dose of investigational product prior to the event and action taken were not provided.

The investigator did not provide the causality between he event gunshot to chest and open label investigational product.

ADDITIONAL INFORMATION RECEIVED ON 03/Jun/same year*: On 20/May/same year*, the subject suffered a gunshot wound that appeared to have been self-inflicted and related to depression. The subject did not have a history of depression. According to his wife, this was a sudden change in his mental

condition. The injury was not fatal and the subject was in stable condition.

The investigator stated that there was no reasonable possibility that the event was related to investigational product.

ADDITIONAL INFORMATION RECEIVED ON 13/JUN/same year*: The investigator updated the event term from gunshot to chest to gunshot to chest (self inflicted). The subjects race was updated from Caucasian to Hispanic.

On 01/Jun/same year*, CT of the chest without contrast revealed severe lingular consolidative opacity that could be pneumonia; underlying neoplastic lesion in the consolidated lung could not be excluded; additional moderate severe bilateral patchy nodular and consolidative interstitial atelectasis and/or pneumonia as described; bilateral pleural effusions; mild pneumoperitoneum; and mild diffuse left lateral chest wall subcutaneous edema/fluid induration.

Chest x-ray, performed on 03/Jun/same year*, showed no significant change in bilateral infiltrate; cardiac silhouette was stable in appearance; endotracheal tube was replaced by a tracheostomy tube; nasogastric tube was removed; and PICC line remained in place.

On 04/Jun/same year*, a video swallow study revealed silent penetration into the supraglottic airway with nectar thick consistencies; there was delayed pharyngeal triggering; no pooling was seen; this did not occur with honey thick, pureed or solid consistencies.

On 05/Jun/same year*, psychiatry consultation indicated that the subject has had at least one depressive episode in the past and that the family psychiatric history was negative. The subject was diagnosed with major depressive disorder with psychotic features. The subjects noted stressors included financial loss and personal losses. During the session the subject focus was on coping with impulsivity, anxiety, sadness, helplessness and self defeating problems. He was started on unspecified psychiatric treatment. The subject remained hospitalized at the time of this report although he was improving. The investigator is planning an early termination study visit to obtain further details of this suicide attempt.

The investigator reported that there was not a reasonable possibility that the event gunshot to chest (self inflicted) was related to investigational product. The investigator did not provide causality between the event gunshot to chest (self inflicted) and the autoinjector pen or prefilled syringe.

ADDITIONAL INFORMATION RECEIVED ON 19/JUN/same year*: The investigator updated the event term from gunshot to chest (self inflicted) to self inflicted gunshot wound to chest. Reportedly, the subject denied any history of depression at screening. The investigator reported that the subject received the first and only dose of investigational product on 19/Apr/same year*.

CT of the chest was performed on 27/May/same year* and not on 26/May/same year*, as previously reported. On 31/May/same year*, the subject underwent tracheostomy and percutaneous endoscopic gastrostomy which was tolerated well. On 12/Jun/same year*, chest X-ray revealed marked interval improvement in the appearance of the chest X-ray with residual parenchymal density left midlung zone as described.

The event was reported as resolved on 13/Jun/same year* and the subject was discharged from the hospital on the same day. Reportedly, depression was stable and the subject will seek medical follow up. The subject was also advised to seek psychiatric follow up at discharge; however, he declined. The investigator reported that the subject completed participation in trial.

The investigator reported that there was not a reasonable possibility that the event self inflicted gunshot wound to chest was related to investigational product, autoinjector pen or prefilled syringe. No co-suspect medications were identified by the investigator.

2.7.6.3　20120136 試験

治験課題名：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

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

1.2　治験実施医療機関

[redacted]（米国[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

健康成人被験者を対象に、evolocumab 140 mg を皮下（SC）投与したときの薬物動態及び薬力学プロファイル（低比重リポ蛋白コレステロール［LDL-C］により評価）の個体内変動を評価する。

1.5.2　副次目的

健康成人被験者を対象に、evolocumab の安全性、忍容性及び免疫原性プロファイルを評価する。

1.6　治験方法

被験者 20 例を登録し、2 つの投与期のそれぞれにおいて evolocumab 140 mg の SC 投与を行った。各投与期は 56 日間とし、安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討するため、112 日間の評価を実施した。

本試験の評価スケジュールを以下の表 2.7.6.3-1 に示す。

表 2.7.6.3-1　評価スケジュール

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	70	77	84	98	105	112
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			X				X								X		X
Vital Signs (BP, HR, RR, TEMP)	X		X			X								X				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			X				X								X		X
Clinical Hematology	X	X				X								X			X				X								X		X
Urinalysis	X	X															X														
Urine Drug and Alcohol Screen	X	X															X														X
Serum Pregnancy for all women	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	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	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	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 w omen w ho are at least 1 year post menopausal

3: Day 1 pre-dose AMG 145 serum PK and PCSK-9 sample w ill be collected approximately 5 minutes prior to dosing

*: TSH assessments w ill be performed at screening only.

BP =血圧、 ECG = 心電図、EOS = 試験終了、FSH =卵胞刺激ホルモン、Hep C = 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、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、RR = 安静時呼吸数、 TEMP = 体温

1.7　被験者数

予定された被験者数は20例であり、合計20例が本試験に登録された。

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45歳以下の男女とした。主な選択基準は、スクリーニング時に算出したLDL-C値が70 mg/dL以上190 mg/dL以下かつ体格指数（BMI）が18～32 kg/m^{2}である者としたが、これらに限定しなかった。

1.9　被験薬、用量及び投与方法

1.9.1　被験薬

evolocumabはAmgen社が製造及び梱包を行った。evolocumabは、濃度70 mg/mLの無菌、無色澄明のSC投与用液剤約1 mLとして、5 ccバイアル（70 mg/バイアル）に充填された上で供給された。各バイアルは単回使用とした。

1.9.2　対照薬

本試験において対照薬は使用しなかった。

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間と112日間の試験期間（2回の投与期と試験終了時［EOS］の来院時含む）を設定し、全試験期間を140日とした。

1.11　治験の評価項目

1.11.1　主要評価項目

- evolocumabの血清中薬物動態パラメータ（最高血中濃度［C_{max}］、最高血中濃度到達時間［t_{max}］及び濃度-時間曲線下面積［AUC_t］）
- LDL-Cの$AUC_{day1\text{-}56}$

1.11.2　副次評価項目

- 治験中に発現した有害事象
- バイタルサイン、心電図（ECG）及び安全性に関する臨床検査の変化
- 抗evolocumab抗体

1.12 統計手法

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。

LDL-C、高比重リポ蛋白コレステロール（HDL-C）、総コレステロール、non-HDL-C及びトリグリセリドの報告には、従来の単位mg/dLを用いた。薬物動態パラメータのAUC及びC_{max}並びに薬力学パラメータのLDL-Cの$AUC_{day1\text{-}56}$については、混合効果の分散分析を実施した。

血清中evolocumab濃度は確立された分析法を用いて測定した。各投与期において、被験者の血清中evolocumab濃度-時間のプロットと平均濃度-時間のプロットを示した。C_{max}、t_{max}及びAUC_{last}等（これらに限らない）の薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント解析を用いて評価した。得られた結果について対数変換した薬物動態パラメータ（AUC_{last}及びC_{max}）は、投与期を独立変数、被験者を変量効果として、混合効果分散分析モデルを用いて解析した。AUC_{last}及びC_{max}の個体間及び個体内の変動は、95%信頼区間（CI）とともに示した。

LDL-Cの$AUC_{day1\text{-}56}$は、被験者別及び投与期別に算出した。LDL-Cの対数変換$AUC_{day1\text{-}56}$は、混合効果分散分析モデルを用いて解析した。本解析の独立変数を投与期、対数変換したベースラインLDL-Cを共変量として用い、被験者を変量効果とした。LDL-Cの$AUC_{day1\text{-}56}$の個体間及び個体内の変動について95% CIを算出した。

有害事象は、ICH国際医薬用語集（MedDRA）バージョン15.1を用いてコード化した。治験中に発現した有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与と関連のある有害事象、治験薬投与と関連のある重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び死に至った有害事象の発現率は、器官別大分類及び基本語別に集計した。

また、治験期間全体の臨床検査パラメータ及びバイタルサインを要約した。

2. 結果の要約

2.1 被験者の内訳

米国の1施設において合計20例が登録された。全20例が予定された2回のうち、1回以上evolocumab 140 mgのSC投与を受け、18例が2回すべての投与を受けて試験を完了した。2例が同意の撤回により早期に治験を中止した。

被験者の内訳を表2.7.6.3-2に示す。

表 2.7.6.3-2　被験者の内訳及び投与中止理由（全被験者）

	140 mg (N = 20) 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)
IP の投与を受けた被験者数	20 (100.0)
IP の投与を完了した被験者数	18 (90.0)
IP の投与を中止した被験者数	2 (10.0)
試験完了の状況	
試験完了	18 (90.0)
試験中止	2 (10.0)
同意撤回	2 (10.0)
追跡不能	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)
治験依頼者の判断	0 (0.0)

Page 1 of 1

N = 被験者数
スクリーニングした被験者数 39 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

試験対象集団の構成は 65%が男性、35%が女性であり、平均年齢（SD）は 33.2（5.5）歳であった。全被験者が 46 歳未満であった。白人（70%）が集団の大部分を占め、次いで黒人／アフリカ系アメリカ人（30%）であった。全被験者が非ヒスパニック系又は非ラテン系であった。

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

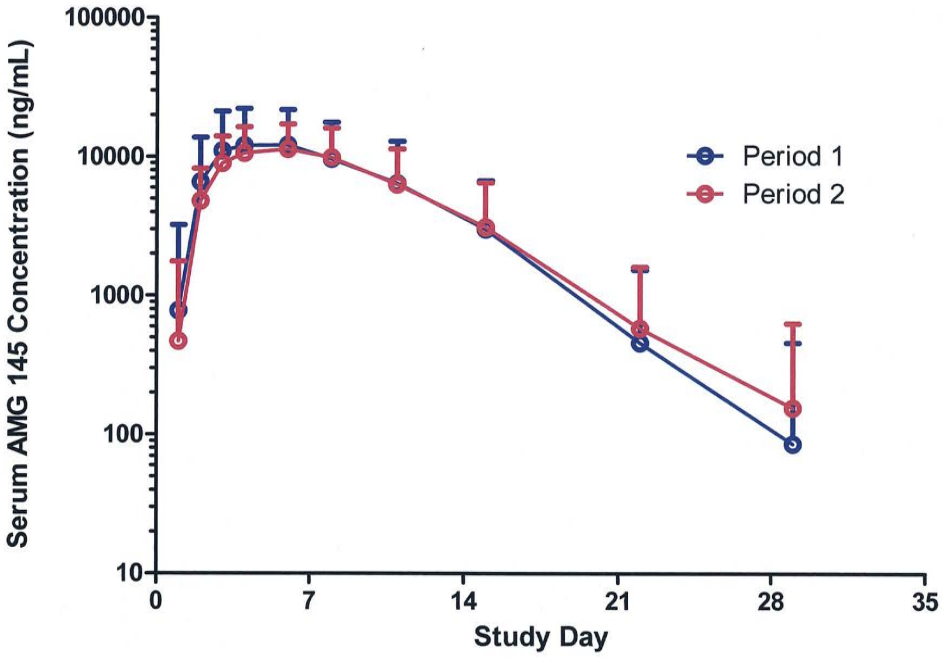
投与期別の平均（SD）血清中 evolocumab 濃度-時間プロファイルを図 2.7.6.3-1 に示す。投与期別の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.3-3 に示す。

evolocumab の薬物動態パラメータは、先行する試験において観察された結果と一致していた。血清中 evolocumab 濃度推移曲線から、evolocumab 140 mg の SC 投与においては、初回投与から再投与までの休薬期間は 56 日間で十分であることが示された。さらに、薬物動態パラメータは各投与期全体で類似していたことから、投与期の影響はないと示唆された。

- t_{max}の中央値は各投与後4日（時期1及び時期2でそれぞれDay 4及びDay 61）であった。
- 平均（SD）C_{max}は、時期1が13.0（10.4） μg/mL、時期2が11.7（5.9） μg/mLであった。
- 時期1及び時期2の平均（SD）AUC_{last}は、それぞれ96.5（78.7） day•μg/mL及び97.7（58.5） day•μg/mLであった。

evolocumabの薬物動態プロファイル及び薬物動態パラメータは、2つの時期においておおむね類似していた。以上よりevolocumabの薬物動態については、個体内より個体間の変動が大きいことが明らかになった（表2.7.6.3-4）。

- evolocumab投与後のC_{max}について、個体間及び個体内の変動（変動係数［CV］%［95% CI］）は、それぞれ78.8%（54.8%～148.4%）及び32.6%（24.1%～50.7%）であった。
- AUC_{last}の個体間及び個体内の変動（CV%［95% CI］）は、それぞれ129.3%（84.3%～308.5%）及び45.2%（33.1%～72.5%）であった。



注）平均（SD）として報告しているAMG 145の濃度は定量限界（< 800 ng/mL）未満の値を0として求めた。
略号 SD =標準偏差

[redacted]

図 2.7.6.3-1　投与期別の平均（SD）evolocumab濃度-時間推移曲線

表 2.7.6.3-3　投与期別の evolocumab 薬物動態パラメータ

	平均 (SD) PK パラメータ		
期間	t_{max}[a] (day)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (day • μg/mL)
1	4.0 (2.0 – 5.0)	13.0 (10.4)	96.5 (78.7)
2	4.0 (1.0 – 5.0)	11.7 (5.9)	97.7 (58.5)

略号 AUC_{last} = 濃度-時間曲線下面積、C_{max} =最高血中濃度、PK = 薬物動態、SD = 標準偏差、t_{max} =最高血中濃度到達時間

[a] t_{max} 中央値及び最小値・最大値として示した。

[redacted]

表 2.7.6.3-4　薬物動態パラメータの個体間及び個体内変動の推定値
（薬物動態解析対象集団）

パラメータ（単位）	変量効果	推定	CV%	95% CI
C_{max} (μg/mL)	個体間	1.62	78.76	(54.79, 148.40)
	個体内	1.11	32.58	(24.12, 50.70)
AUC_{last} (day • μg/mL)	個体間	2.67	129.34	(84.28, 308.53)
	個体内	1.20	45.15	(33.07, 72.49)

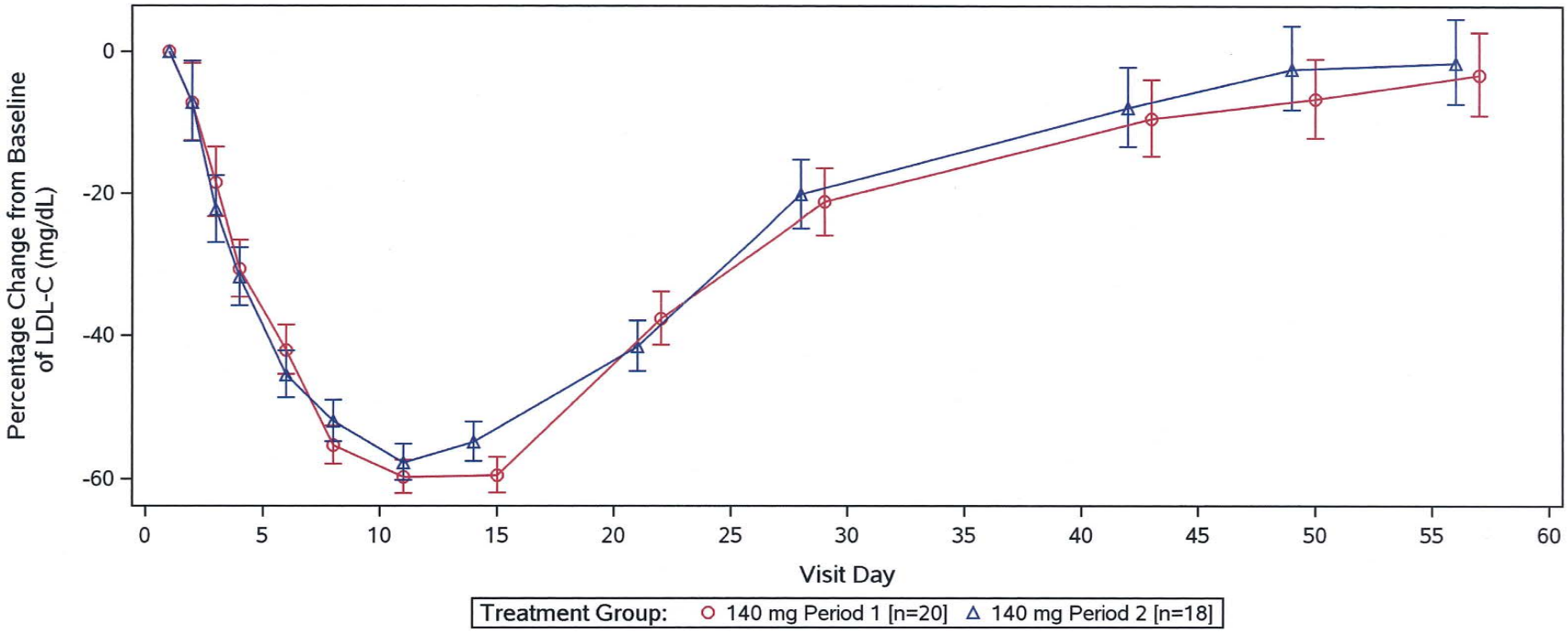
Page 1 of 1

略号　AUC_{last} = 濃度-時間曲線下面積、CV =変動係数、CI = 信頼区間、 C_{max} = 最高血中濃度
推定値は、混合効果モデルから生成した。
混合モデルは期間を固定効果、被験者を変量効果として含んだ。
本解析は自然対数スケールに基づく。

Source: Modified from Table 14-9.1

2.5　薬力学の結果

LDL-C の経時的な低下は両時期でほぼ同様であった（図 2.7.6.3-2）。個体間及び個体内の経時的な LDL-C 変動を、対数変換したデータから求めた 95% CI とともに表 2.7.6.3-5 に示す。これらのデータより薬力学パラメータについては、個体内より個体間の変動が大きいことが明らかになった。



[redacted]

LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール

図 2.7.6.3-2　LDL-C のベースラインからの経時的な変化率（+/-標準誤差）

表 2.7.6.3-5　LDL-C の $AUC_{day1-56}$ の個体間及び個体内の変動推定値
（薬力学解析対象集団）

パラメータ（単位）	変量効果	推定	CV%	95% CI
LDL-C $AUC_{day1-56}$ (mg*day/dL)	個体間	1.04	18.69	(12.32, 38.90)
	固体内	1.01	7.51	(5.12, 14.03)

Page 1 of 1

略号　AUC＝濃度-時間曲線下面積、CI＝信頼区間、CV =変動係数、LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール
推定値は、混合効果モデルから生成した。混合モデルは期間を固定効果、被験者を変量効果として含んだ。
本解析は自然対数スケールに基づく。

Source: Modified from Table 14-11.8

2.6　安全性の結果

2.6.1　有害事象

2.6.1.1　有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.3-6 に示す。

表 2.7.6.3-6　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	140 mg 時期 1 (N = 20)	140 mg 時期 2 (N = 18)	140 mg 合計 (N = 20)
有害事象発現例- n (%)	9 (45.0)	5 (27.8)	12 (60.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止となった有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
試験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)
治験薬と関連のある有害事象発現例- n (%)	5 (25.0)	0 (0.0)	5 (25.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止となった有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
試験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)

[redacted]

2.6.1.2　全有害事象

有害事象は、12 例（60.0%）に 1 件以上認められ、時期 1（45%、9 例）においては時期 2（28%、5 例）より多く認められた。本試験では重篤な有害事象、死に至った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。本試験で認められた有害事象はすべて軽度（有害事象共通用語規準［CTCAE、バージョン 4.0］グレード 1）であった。

治験中に発現した器官別大分類及び基本語別ごとの有害事象を表 2.7.6.3-7 に示す。

表 2.7.6.3-7　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	140 mg 時期 1 (N = 20) n (%)	140 mg 時期 2 (N = 18) n (%)	140 mg 合計 (N = 20) n (%)
有害事象発現例	9 (45.0)	5 (27.8)	12 (60.0)
胃腸障害	2 (10.0)	1 (5.6)	3 (15.0)
嘔吐	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (10.0)
消化不良	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (5.0)
悪心	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (10.0)	1 (5.6)	3 (15.0)
注射部位紅斑	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (10.0)
発熱	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (5.0)
感染症および寄生虫症	2 (10.0)	1 (5.6)	3 (15.0)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (5.0)
咽頭炎	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
副鼻腔炎	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (10.0)	1 (5.6)	3 (15.0)
挫傷	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (10.0)

MedDRA 15.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.3-7　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	140 mg 時期 1 (N = 20) n (%)	140 mg 時期 2 (N = 18) n (%)	140 mg 合計 (N = 20) n (%)
傷害、中毒および処置合併症（続き）			
関節損傷	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (5.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (5.0)	1 (5.6)	2 (10.0)
背部痛	1 (5.0)	1 (5.6)	2 (10.0)
筋肉痛	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
神経系障害	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (10.0)
頭痛	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (10.0)
浮動性めまい	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
耳および迷路障害	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
耳不快感	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (5.0)
月経困難症	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (5.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (5.0)

MedDRA 15.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.3-7　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	140 mg 時期 1 (N = 20) n (%)	140 mg 時期 2 (N = 18) n (%)	140 mg Total (N = 20) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き）			
咳嗽	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (5.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
アレルギー性皮膚炎	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
そう痒症	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
外科および内科処置	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
抜歯	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)

MedDRA 15.1 版でコード化

[redacted]

2.6.1.3　主な有害事象

背部痛、挫傷、頭痛、注射部位紅斑及び嘔吐の有害事象がそれぞれ2例（10.0%）に認められ、その他すべての有害事象は各1件であった。

2.6.1.4　治験薬投与と関連のある有害事象

5例（25.0%）に、治験薬投与と関連のある有害事象が1件以上認められた（表2.7.6.3-8）。治験薬投与と関連のある有害事象は、時期1（25%、5例）において時期2（0%、0例）より多く認められた。注射部位紅斑及び嘔吐の有害事象が2例に認められ、その他すべての治験薬投与と関連のある有害事象は各1件であった。

表 2.7.6.3-8　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	140 mg 時期 1 (N = 20) n (%)	140 mg 時期 2 (N = 18) n (%)	140 mg 合計 (N = 20) n (%)
有害事象発現例	5 (25.0)	0 (0.0)	5 (25.0)
胃腸障害	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (10.0)
嘔吐	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (10.0)
悪心	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (10.0)
注射部位紅斑	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (10.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
背部痛	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
神経系障害	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
浮動性めまい	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
頭痛	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)

MedDRA 15.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.3-8　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	140 mg 時期 1 (N = 20) n (%)	140 mg 時期 2 (N = 18) n (%)	140 mg 合計 (N = 20) n (%)
皮膚および皮下組織障害	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
そう痒症	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)

MedDRA 15.1 版でコード化

[redacted]

2.6.1.5　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。

2.6.1.6　死に至った有害事象

本試験において死亡は認められなかった。

2.6.1.7　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。

2.6.2　臨床検査値の評価と心電図

特定の臨床検査パラメータ、心電図又はバイタルサインにおいて、臨床的に重要かつ治験薬投与と関連がある異常変動は認められなかった。

本試験において、治験薬投与と関連のある臨床的に重要な臨床検査値異常を示す傾向は認められなかった。10例にクレアチンホスホキナーゼ（CK）上昇が認められたが、おおむね軽度で一過性であり、いずれの被験者も治験薬の投与中止には至らなかった。1例にグレード3（基準値上限［ULN］の3倍超）のCK上昇が認められ、別の1例にグレード4（ULNの10倍超）のCK上昇が認められた。いずれの上昇も時間的に激しい運動と関連しており、有害事象として報告されなかった。

2.6.3　抗evolocumab抗体産生の状況

全20例の被験者について、試験中に抗evolocumab抗体検査を実施し、抗evolocumab抗体が陽性となった被験者はいなかった。

3.　結論

本試験において、健康成人を対象として実施した薬物動態解析により、evolocumab 140 mgをSC投与したときの血清中非結合型evolocumabのC_{max}（32.6%［24.1%～50.7%］）、AUC_{last}（45.1%［33.1%～72.5%］）並びにLDL-C（7.5%［5.1%～14.0%］）の$AUC_{day1\text{-}56}$個体内変動（CV%［95% CI］）を適切に評価することができた。安全性解析の結果は先行するevolocumabの試験と一致しており、新たなリスクは特定されなかった。

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。

2.7.6.4　20120135 試験

治験課題名：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

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

1.2　治験実施医療機関

[redacted]（米国[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 0 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の皮下（SC）投与での薬剤送達性を評価する。

1.5.2　副次目的

3.5 mL パーソナルインジェクターを使用したときの安全性及び忍容性を評価する。

1.6　治験方法

本試験では、100 例の被験者が登録され、1 日に 3 回、各投与間隔を 15 分以上として、プラセボ緩衝液 3.5 mL が充填された 3.5 mL パーソナルインジェクターによる投与を受けた。投与は治験実施医療機関の職員が行った。被験者に対して投与翌日に電話連絡による評価を実施し、有害事象の有無を確認した。

本試験の評価スケジュールを以下の表 2.7.6.4-1 に示す。

表 2.7.6.4-1　評価スケジュール

Informed Consent to be signed prior to any study activities

	Screening	Check-In	Treatment Period				Follow-Up
Days	-21 to -2	-1	1				2
			Pre-Application	1[c]	2[c]	3[c]	EOS
GENERAL & SAFETY ASSESSMENTS							
Informed consent	X						
In-house residence		←	—	—	—	→	
Medical history	X						
Concomitant medications	←	—	—	—	—	—	→
Adverse events				←	—	—	→
Serious adverse events	←	—	—	—	—	—	→
Physical examination	X						
Vital signs	X		X			X[a]	
Weight	X						
Height	X						
Adverse event follow-up phone call							X[b]
LABORATORY ASSESSMENTS							
Serum pregnancy test	X	X					
Clinical hematology	X						
Clinical chemistry	X						
Urine drug and alcohol screen	X	X					
HIV, HepCAb, HBsAg	X						
DEVICE APPLICATION							
Device application and placebo administration[c]				X	X	X	
ASSESSMENTS							
Device delivery assessment[d]				X	X	X	
Safety latch orientation assessment[e]				X	X	X	

EOS =試験終了、HBsAg = B 型肝炎表面抗原、HepCAb = C 型肝炎抗体、HIV = ヒト免疫不全ウイルス

[a] Vital signs in period 3 collected after removal of the third 3.5 mL personal injector device.

[b] The adverse event follow-up phone call was performed on day 2 approximately 24 hours after removal of the last 3.5 mL personal injector device.

[c] A minimum of 15 minutes was required between the removal of 1 device and the application of the next device.

[d] The potential for leakage was observed while the 3.5 mL personal injector was applied to a subject's abdomen. Device delivery assessment also included observation for the complete delivery (the light on the device turning solid green and visually assessing through the window on the device whether or not all the placebo from the cartridge was delivered).

[e] The safety latch orientation assessment captured whether or not the needle safety latch returned to its original position after removal of the device.

1.7　被験者数

予定された被験者数は100例であり、本試験に登録された症例は合計100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歳以下で、BMIが18.0～35.0 kg/m^{2}の健康な男女とした。

1.9　被験薬、用量及び投与方法

1.9.1　被験薬

被験薬は、3.5 mLパーソナルインジェクターに充填された[redacted]%カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC）を含有するプラセボ緩衝液であった。プラセボ緩衝液はAmgen社が製造及び梱包を行った。被験機器は3.5 mLパーソナルインジェクターであり、CMC緩衝液3.5 mLが充填されたカートリッジと共に包装した。カートリッジは被験者の腹部に投与する前に3.5 mLパーソナルインジェクターに挿入した。

1.9.2　対照薬

本試験において対照薬は使用しなかった。

1.10　投与期間

本試験は、スクリーニング期を21日間、投与期間を1日間及び有害事象報告のためのDay 2の電話連絡による評価期間で構成され、全試験期間を23日間とした。

1.11　治験の評価項目

1.11.1　主要評価項目

- プラセボ緩衝液3.5 mLのSC投与完了（定義：医療機器ライト［LED］が濃緑色に変わること、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）

1.11.2　副次評価項目

- 有害事象発現率

1.12　統計手法

特定の人口統計学的データ、安全性データ及び医療機器のSC投与での薬剤送達性のデータについて、記述統計量を示した。データ解析は、安全性解析対象集団の被験者（プラセボ緩衝液が充填された3.5 mLパーソナルインジェクターを用いて、投与を1回以上受けた全被験者）を対象に実施

した。連続変数の要約統計量は、平均値、中央値、標準偏差（SD）及び範囲であり、カテゴリカル変数に関しては頻度及び割合とした。

被験者の反復観察に適切な方法を用いて、プラセボ緩衝液の SC 投与完了（有無）となった医療機器の数量及び割合（95%信頼区間［CI］を含む）を集計した。更に、漏出（有無）のデータ、医療機器の濃緑ライト点灯（有無）のデータ及び観察窓の残留物（有無）のデータについて、要約（頻度及び割合）を行った。

治験中に発現した全有害事象は、器官別大分類別及び基本語別に集計した。また、死に至った有害事象、重篤な有害事象、3.5 mL パーソナルインジェクターを用いた投与又はその他の治験実施計画書で必要とされた治療の中止に至った有害事象及び治験中に発現した重要な有害事象を集計した。

治験期間全体のバイタルサインも一覧に示した。

2. 結果の要約

2.1 被験者の内訳

米国の 1 施設において、本試験に登録された合計 100 例がプラセボ緩衝液が充填された 3.5 mL パーソナルインジェクターを用いた投与を 3 回受け、試験を中止した被験者はいなかった。全 100 例の被験者を安全性解析対象集団とした。

2.2 人口統計学的データ

本試験に登録された被験者は 54%が男性、46%が女性であり、平均年齢（SD）は 34.6（11.0）歳であった。白人が集団の 52%を占め、次いで黒人（31%）及びアジア人（10%）であった。

2.3 有効性の結果

プラセボ緩衝液 3.5 mL の SC 投与完了（すなわち、医療機器の LED が濃緑色に変わり、投与中に液の漏出が認められず、医療機器の観察窓が投与完了を示した）は、投与の 94.7%（CI 91.5%、96.7%）（284/300 回）で達成された。投与完了となった割合は、3 回のうち初回投与時となる時期 1 の 86.0%（CI 77.9%、91.5%）から、時期 2 及び 3 の 99.0%（CI 94.6%、99.8%）まで上昇した（表 2.7.6.4-2）。

表 2.7.6.4-2　投与期別のプラセボ緩衝液の SC 投与完了となった数及び割合
（安全性解析対象集団）

	時期 1 (N = 100)	時期 2 (N = 100)	時期 3 (N = 100)
成功率 (N /N1) (%)	86/100 (86.0%)	99/100 (99.0%)	99/100 (99.0%)
95% CI	(77.9%, 91.5%)	(94.6%, 99.8%)	(94.6%, 99.8%)

CI=信頼区間

N は本解析の集団の被験者数、N1 は本解析の集団の機器数

変量効果ロジスティック回帰モデル（p=0.7468）では被験者効果の裏付けがなかったため、Wilson Score CI を用いた。

[redacted]

2.4　薬物動態の結果

本試験では、薬物動態の解析は実施しなかった。

2.5　薬力学の結果

本試験では、薬力学の解析は実施しなかった。

2.6　安全性の結果

2.6.1　有害事象

2.6.1.1　有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.4-3 に示す。

表 2.7.6.4-3　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	合計 (N = 100)
有害事象発現例- n (%)	72 (72.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)
IP の投与中止となった有害事象	0 (0.0)
致死的な有害事象	0 (0.0)
機器に関連した有害事象 - n (%)	72 (72.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)
機器の使用中止となった有害事象	0 (0.0)
致死的な有害事象	0 (0.0)

Page 1 of 1

[redacted]

2.6.1.2　全有害事象

有害事象が 72%（72/100 例）に認められた。本試験では、重篤な有害事象、死に至った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。

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を表 2.7.6.4-4 に示す。

表 2.7.6.4-4　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	合計 (N = 100) n (%)
有害事象発現例	72 (72.0)
皮膚および皮下組織障害	66 (66.0)
紅斑	56 (56.0)
皮膚硬結	43 (43.0)
そう痒症	20 (20.0)
皮膚疼痛	4 (4.0)
皮膚刺激	1 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	32 (32.0)
硬結	23 (23.0)
限局性浮腫	5 (5.0)
埋込み部位腫脹	3 (3.0)
医療機器による疼痛	2 (2.0)
カテーテル留置部位疼痛	1 (1.0)

Page 1 of 2

MedDRA 16.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.4-4　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	合計 (N = 100) n (%)
胃腸障害	30 (30.0)
腹部膨満	17 (17.0)
上腹部痛	16 (16.0)
下腹部痛	7 (7.0)
腹部圧痛	4 (4.0)
腹部不快感	1 (1.0)
神経系障害	7 (7.0)
灼熱感	4 (4.0)
感覚鈍麻	2 (2.0)
頭痛	1 (1.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.0)
切開部位浮腫	1 (1.0)

MedDRA 16.0 版でコード化

[redacted]

2.6.1.3　主な有害事象

5%以上に認められた有害事象は、紅斑（56%）、皮膚硬結（43%）、硬結（23%）、そう痒症（20%）、腹部膨満（17%）、上腹部痛（16%）、下腹部痛（7%）及び限局性浮腫（5%）であった。

2.6.1.4　治験薬投与と関連のある有害事象

頭痛を除いて、すべての有害事象が治験薬投与と関連があると判断された（表 2.7.6.4-5）。

表 2.7.6.4-5　治験中に発現した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	合計 (N = 100) n (%)
治験薬投与と関連のある有害事象発現例	72 (72.0)
皮膚および皮下組織障害	66 (66.0)
紅斑	56 (56.0)
皮膚硬結	43 (43.0)
そう痒症	20 (20.0)
皮膚疼痛	4 (4.0)
皮膚刺激	1 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	32 (32.0)
硬結	23 (23.0)
限局性浮腫	5 (5.0)
埋込み部位腫脹	3 (3.0)
医療機器による疼痛	2 (2.0)
カテーテル留置部位疼痛	1 (1.0)

MedDRA 16.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.4-5　治験中に発現した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	合計 (N = 100) n (%)
胃腸障害	30 (30.0)
腹部膨満	17 (17.0)
上腹部痛	16 (16.0)
下腹部痛	7 (7.0)
腹部圧痛	4 (4.0)
腹部不快感	1 (1.0)
神経系障害	6 (6.0)
灼熱感	4 (4.0)
感覚鈍麻	2 (2.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.0)
切開部位浮腫	1 (1.0)

MedDRA 16.0 版でコード化

[redacted]

2.6.1.5　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治験薬の投与中止例は認められなかった。

2.6.1.6　死に至った有害事象

本試験において死亡は認められなかった。

2.6.1.7　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。

2.6.2　臨床検査値の評価と心電図

治験実施計画書に従い、臨床検査値データはスクリーニング時のみに評価した。本試験では臨床的に重要な臨床検査値の異常は認められなかった。

2.6.3　抗 evolocumab 抗体産生の状況

該当事項なし。

3.　結論

本試験では、非盲検下で健康成人を対象にパーソナルインジェクターを用いてプラセボ緩衝液 3.5 mL を投与したときの投与送達性及び安全性を評価した。

本 3.5 mL パーソナルインジェクターはプラセボ緩衝液投与の成功率は高く、試行の約 95% が投与完了となった。投与期別にみると、3.5 mL パーソナルインジェクターの初回使用時では投与完了となった割合が低く（86%）、2 回目及び 3 回目の使用時では高かった（99%）。

安全性の解析では、プラセボ緩衝液 3.5 mL の腹部への SC 投与と関連のある新たな安全性の兆候は特定されなかった。本試験では、医療機関における 3.5 mL パーソナルインジェクターの使用に関して、安全性のリスクは特定されなかった。

4.　有害事象の叙述

本試験において、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。

2.7.6.5　20110234 試験

治験課題名：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

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

1.2　治験実施医療機関

[redacted]（米国[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 0 相

1.5　目的

1.5.1　主要目的

- 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（SC）投与したときの投与直後の疼痛 Visual Analog Scale（VAS）スコアを比較する。

1.5.2　副次目的

- プラセボ緩衝液の SC 投与に関連した有害事象を評価する。
- プラセボ緩衝液 3.5 mL を 3 種類の速度で持続 SC 投与したときの VAS スコアと、1.2 mL を SC 投与したときについて、投与直後の VAS スコアを比較する。
- 4 種類の投与方法について、投与開始 1 時間（±5 分）後に評価した VAS スコアを比較する。
- 投与開始 1 時間（±5 分）後に評価した VAS スコアと投与直後の VAS スコアについて、各投与法内で比較する。
- 各投与法における疼痛について、被験者による順位付けを基に疼痛知覚を比較する。
- 該当する場合、各投与法における腫脹を評価する。

1.6 治験方法

本試験は、無作為化、クロスオーバー、単一施設第0相試験であり、Williamsデザインを用いた4種類の投与順で、プラセボ緩衝液1.2 mLを5秒かけてSC投与又はプラセボ緩衝液3.5 mLを3種類の速度で持続投与したときのVASスコアを評価することを目的にデザインされた。被験者48例を以下の4種類の投与順のいずれかに1：1：1：1の割合で無作為に割り付けた。

すべての投与法において、経験と資格があり訓練を受けた医療従事者が皮下に注射針を穿刺挿入した。投与部位は、臍を中心として腹部を4つの四半部とした。以下の表に示すスケジュールに従い、各四半部に1回ずつ投与した。

投与順	期間				被験者数
	1	2	3	4	
1	A	B	D	C	12
2	B	C	A	D	12
3	C	D	B	A	12
4	D	A	C	B	12

A: 5秒以内に1.2 mLを注入
B: 1分以上かけて3.5 mLを注入
C: 4分以上かけて3.5 mLを注入
D: 10分以上かけて3.5 mLを注入

期間1: 右上腹部に投与
期間2: 左上腹部に投与
期間3: 左上腹部に投与
期間4: 右下腹部に投与

各投与は約2時間の間隔で行った。被験者は、各投与直後及び各投与1時間後にVASを用いて注射部位疼痛の程度を評価した。また4回目の投与後に、4回のSC投与における疼痛が最も弱いものから最も強いものまで順位付けを行った。有害事象についてもデータを収集した。

1.7 被験者数

予定された被験者数は48例であり、本試験に登録された症例は合計48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歳以下の健康な男女とした。

1.9 被験薬、用量及び投与方法

1.9.1 被験薬

本試験では、evolocumab最終製剤と粘性が一致する、カルボキシメチルセルロースナトリウムを含有するプラセボ緩衝液を用いた。

被験者は合計4回のSC投与を受けた。

A：1.2 mL – 5秒以内で注射

B：3.5 mL – 投与速度を3500 μL/minとし、1分以上かけて持続投与

C：3.5 mL – 投与速度を875 μL/minとし、4分以上かけて持続投与

D：3.5 mL – 投与速度を350 μL/minとし、10分以上かけて持続投与

1.9.2 対照薬

本試験において対照薬は使用しなかった。

1.10 投与期間

本試験では、スクリーニング期を 21 日間、投与期間を 2 日間とし、全試験期間を 23 日間とした。

1.11 治験の評価項目

1.11.1 主要評価項目

投与直後に評価した VAS スコア

1.11.2 副次評価項目

- SC 投与に関連した有害事象の発現率
- 被験者が順位付けにより評価した注射部位疼痛の知覚
- 投与 1 時間後に評価した VAS スコア
- 拡大比（spread ratio）及び腫脹指数（swelling index）

1.12 統計手法

特定の人口統計学的データ、ベースライン特性及び安全性データの記述統計量を示した。また、VAS スコア及び疼痛の順位を要約した。連続変数の要約統計量は、平均値、中央値、標準偏差及び範囲であり、カテゴリカル変数に関しては頻度及び割合とした。

治験中に発現した有害事象が認められた被験者の数及び割合を器官別大分類及び基本語別に集計した。さらに有害事象を投与法別に分類した。

疼痛の VAS スコアは反復測定分散分析を用いて解析した。投与中に漏出が生じた場合の VAS スコアは解析から除外した。投与法、評価時間（投与の直後又は 1 時間後）、評価時期と投与法の交互作用、投与期、投与順を独立変数とし、投与順内の被験者及び評価時期と被験者の交互作用を変量効果とした。投与法と評価時間の各組合せについて、最小二乗（LS）平均を示した。主解析は、投与法 B、C、D の投与直後に評価した VAS スコアとした。投与法 B、C、D の投与直後に評価した VAS スコアと投与法 A との比較、投与 1 時間後に収集した VAS スコアの 4 種類の投与法間のペアワイズ比較、並びに 1 時間後に収集した VAS スコアと投与直後に収集した VAS スコアとの各投与法内の比較を副次解析とした。対応する平均差の 95%信頼区間（CI）を示した。多重比較の補正は行わなかった。図による VAS スコアの要約（箱ひげ図など）を示した。