2.7.6.8　20140213 試験

治験課題名：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

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

腎機能正常者、重度腎機能障害（重度RI）患者又は血液透析中末期腎不全（透析中ESRD）患者を対象に、evolocumab 140 mgの単回皮下（SC）投与後の薬物動態（PK）を評価する。

1.5.2　副次目的

- 腎機能正常者、重度RI患者又は透析中ESRD患者を対象に、140 mgの単回SC投与後のevolocumabの安全性、忍容性及び免疫原性を評価する。
- 腎機能正常者、重度RI患者又は透析中ESRD患者を対象に、evolocumab 140 mgの単回SC投与後の低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）の変化を評価する。
- 腎機能正常者、重度RI患者又は透析中ESRD患者を対象に、evolocumab 140 mgの単回SC投与後のプロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン9型（PCSK9）の変化を評価する。

1.6　治験方法

安定した用量でスタチンの投与を受けている腎機能正常者、重度RI患者又は透析中ESRD患者を対象に実施した非盲検単回投与並行群間試験では、被験者を3群のいずれか（1群6例）に割り付け、Day 1にevolocumab 140 mgの単回SC投与（1 mL）を行った。

- 第 1 群：腎機能正常（推算糸球体濾過量［eGFR］が 90 mL/min/1.73 m^2 以上）
- 第 2 群：重度 RI（eGFR が 15～29 mL/min/1.73 m^2）
- 第 3 群：血液透析中 ESRD

各被験者について、PK、安全性、忍容性及び薬力学の評価を Day 57 の試験終了時（EOS）の来院まで行った。

本試験に参加した全被験者の評価スケジュールを表 2.7.6.8-1 に示す。

表 2.7.6.8-1　評価スケジュール（全群）

Activity	Screen		Treatment														
Study Day	-28 to -2	-1	1			2	3	4	6	8	11	15	22	29	43	50	EOS 57
Time (in hours)[1]			Pre	0	4	24	48										
GENERAL & SAFETY ASSESSMENTS																	
Informed consent	X																
Medical history	X	X															
Body weight	X																X
Height	X																
Physical Examination	X	X															X
Vital Signs (BP, HR, RR, TEMP)	X		X														X
12-Lead ECG	X	X															
Adverse Event Recording[2]	X	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
Concomitant Medications Recording	X	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
IP Administration				X													
Prefilled Autoinjector/Pen Delivery Assessment				X													
LABORATORY ASSESSMENTS																	
Clinical Chemistry[3]	X	X															X
Clinical Hematology	X	X															X
Urinalysis[7]	X	X															X
Breathalyzer Alcohol Test	X	X	X														
Urine Drug Screen[7]	X	X															
Serum/urine pregnancy[6]	X	X															X
Serum FSH Test (female only)[4]	X																
HIV, HepCAb, HBsAg	X																
Evolocumab Serum PK Collection			X[5]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PCSK9 Serum Levels	X		X[5]		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
Anti-Evolocumab Antibodies			X											X			X

1: Time in hours relative to the dose on day 1
2: AEs/SAEs - All adverse events observed by the investigator or reported by the subject that occurs after the dose of investigational product through EOS. SAEs - All serious adverse events observed by the investigator or reported by the subject that occur after the informed consent through 30 days after the last dose of investigational product or EOS, whichever is later.
3: Thyroid stimulating hormone, TSH, and HB1AC assessment will be performed at screening only.
4: Only if required to ensure menopause in a female subject
5: Day 1 pre-dose evolocumab serum PK and PCSK9 sample will be collected approximately 1 hour prior to dosing
6: Does not apply to females with history of hysterectomy, bilateral oophorectomy, bilateral salpingectomy, or post-menopausal
7: Group 1 + 2 only

AE = 有害事象、 BP = 血圧、 ECG = 心電図、EOS = 試験終了、FSH = 卵胞刺激ホルモン、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、HR = 心拍数、IP = 治験薬、 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、Pre = 投与前、RR = 呼吸数、SAE = 重篤な有害事象 TEMP = 体温

1.7　被験者数

予定された被験者数は18例（腎機能正常群、重度RI群及び透析中ESRD群各6例）であった。

1.8　診断及び適格性の主な基準

本試験に組入れ可能な被験者は、年齢18歳以上70歳以下、体格指数（BMI）が18 kg/m^{2}以上35 kg/m^{2}以下、LDL-C（超遠心法により直接測定）が70 mg/dL以上190 mg/dL以下で、スクリーニング時にスタチン療法を受けている男女とした。スタチンの用量は、スクリーニング前の3カ月以上にわたって安定しており、試験終了まで変更はないと予想され、それぞれのスタチンの処方と一致していることとした。

第1群には、腎機能正常者（eGFRが90 mL/min/1.73 m^{2}以上）を組み入れた。第2群には、組入れ後6カ月以内に血液透析又は腎移植を必要とせず、試験終了まで重度RIに該当する腎機能と予想される重度RI患者（eGFRが15～29 mL/min/1.73 m^2）を組み入れた。第3群には、組入れ後6カ月以内に腎移植を受けないと予想される透析中ESRD患者を組み入れた。

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い、無菌の防腐剤を含有しない溶液として、固定用量のevolocumabのSC投与用として単回使用、使い捨て、機械式（バネ式）ペン型プレフィルドオートインジェクター（AI/Pen）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]にevolocumab 140 mg/mLを含有するpH [redacted]の溶液であり、1.0 mLが投与可能な液量が充填されていた。

1.9.2　対照薬

該当なし。

1.10　投与期間

evolocumab単回投与前28日間のスクリーニング期と57日間の評価期間を設定し、全治験期間を85日間とした。

1.11　治験の評価項目

1.11.1　主要評価項目

- evolocumabのPKパラメータ［最高血清中濃度（C_{max}）及び投与後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}）］

1.11.2 副次評価項目

- 有害事象発現率
- バイタルサイン、臨床検査
- 抗 evolocumab 抗体の有無
- LDL-C に対するベースラインから Day 57 までの効果曲線下面積（$AUEC_{day1-57}$）
- PCSK9 の血清中濃度

1.12 統計手法

特定の人口統計学的データ、安全性データ、PK データ及び薬力学データについて記述統計を行った。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。

バイタルサイン、心電図及び臨床検査のデータを一覧表に示した。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ごとに集計した。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象も一覧表にまとめた。

PK パラメータ（AUC_{last} 及び C_{max}）を、混合効果モデルを用いた分散分析を用いて解析した。また、Jonckheere-Terpstra 検定を用い、腎機能障害の程度が AUC_{last} 又は C_{max} に及ぼす影響を評価した。

更に、反復測定共分散分析モデルを用い、経時的な LDL-C 及び PCSK9 について解析した。 混合効果モデルを用いた分散分析を用い、LDL-C $AUEC_{day1-57}$ について解析した。また、Jonckheere-Terpstra 検定を用い、腎機能障害の程度が $AUEC_{day1-57}$ に及ぼす影響を評価した。

2. 結果の要約

2.1 被験者の内訳

合計 18 例（腎機能正常群、重度 RI 群及び透析中 ESRD 群各 6 例）の被験者が evolocumab 140 mg の単回 SC 投与を受けた。全被験者 18 例を対象に安全性、忍容性及び PK を解析した。18 例全例が試験を完了した。

2.2 人口統計学的データ

試験対象集団の構成は 39%が女性、61%が男性であり、平均年齢（SD）は 57.2（9.6）歳であった。大部分の被験者（67%）が 65 歳未満であった。 多くの被験者（67%）が白人、33%が黒人であり、全被験者（100%）が非ヒスパニック系又は非ラテン系であった。

全被験者のベースライン時の人口統計学的データを表 2.7.6.8-2 に示し、ベースライン特性（身長、体重、BMI 及び eGFR）を表 2.7.6.8-3 に示す。

表 2.7.6.8-2　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 140 mg			
	腎機能正常 (N = 6)	重度 RI (N = 6)	透析中 ESRD (N = 6)	合計 (N = 18)
性別- n (%)				
男性	4 (66.7)	4 (66.7)	3 (50.0)	11 (61.1)
女性	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (50.0)	7 (38.9)
民族– n (%)				
ヒスパニック/ラテン系	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非ヒスパニック/ラテン系	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	18 (100.0)
人種- n (%)				
黒人 (又はアフリカンアメリカン)	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (66.7)	6 (33.3)
白人	5 (83.3)	5 (83.3)	2 (33.3)	12 (66.7)

ESRD =末期腎不全、最大 = 最大値、最小= 最小値、Q1 =25 パーセンタイル、Q3 =75 パーセンタイル、RI = 腎機能不全、SD = 標準偏差

[redacted]

表 2.7.6.8-2　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）（続き）

	Evolocumab 140 mg			
	腎機能正常 (N = 6)	重度 RI (N = 6)	透析中 ESRD (N = 6)	合計 (N = 18)
年齢 (歳)				
n	6	6	6	18
平均	51.2	63.3	57.0	57.2
SD	9.9	7.8	8.1	9.6
中央値	51.0	66.0	57.5	57.5
Q1, Q3	47.0, 56.0	63.0, 68.0	56.0, 60.0	50.0, 66.0
最小, 最大	36, 66	48, 69	43, 68	36, 69
年齢- n (%)				
< 65 歳	5 (83.3)	2 (33.3)	5 (83.3)	12 (66.7)
≥ 65 歳	1 (16.7)	4 (66.7)	1 (16.7)	6 (33.3)
≥ 75 歳	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Page 2 of 2

ESRD =末期腎不全、最大 = 最大値、最小= 最小値、Q1 =25 パーセンタイル、Q3 =75 パーセンタイル、RI = 腎機能不全、SD = 標準偏差

[redacted]

表 2.7.6.8-3　ベースライン特性（安全性解析対象集団）

	Evolocumab 140 mg			
	腎機能正常 (N = 6)	重度 RI (N = 6)	透析中 ESRD (N = 6)	合計 (N = 18)
身長 (cm)				
n	6	6	6	18
平均	176.74	179.14	170.21	175.36
SD	12.96	13.79	6.86	11.59
中央値	181.61	182.85	168.90	177.90
Q1, Q3	162.56, 185.42	162.60, 187.96	165.10, 177.80	162.60, 185.40
最小, 最大	158.8, 190.5	162.6, 196.0	162.6, 178.0	158.8, 196.0
体重 (kg)				
n	6	6	6	18
平均	79.54	87.32	87.63	84.83
SD	17.80	16.66	12.77	15.41
中央値	86.59	86.16	91.75	91.16
Q1, Q3	61.80, 92.36	77.00, 102.00	89.80, 95.00	77.00, 95.00
最小, 最大	53.6, 96.3	64.2, 108.4	62.0, 95.5	53.6, 108.4

- = 該当なし、BMI =体格指数、eGFR =推算糸球体濾過量、ESRD = 末期腎不全、最大 = 最大値、最小= 最小値、Q1 = 25 パーセンタイル、Q3 =75 パーセンタイル、RI =腎機能障害、SD = 標準偏差

透析が必要な ESRD 群では eGFR 値は算出していない

Source: Modified from Table 14-2.2

表 2.7.6.8-3　ベースライン特性（安全性解析対象集団）（続き）

	Evolocumab 140 mg			
	腎機能正常 (N = 6)	重度 RI (N = 6)	透析中 ESRD (N = 6)	合計 (N = 18)
BMI (kg/m^2)				
n	6	6	6	18
平均	25.12	27.12	30.25	27.50
SD	2.74	3.67	4.26	4.03
中央値	25.23	26.38	31.03	27.00
Q1, Q3	24.52, 27.45	24.28, 29.14	28.56, 33.98	24.52, 30.21
最小, 最大	20.3, 28.0	23.2, 33.3	22.7, 34.1	20.3, 34.1
eGFR ($mL/min/1.73m^2$)				
n	6	6	0	12
平均	96.5	22.3	-	59.4
SD	9.1	5.5	-	39.4
中央値	92.5	23.5	-	58.5
Q1, Q3	90.0, 103.0	17.0, 27.0	-	23.5, 92.5
最小, 最大	89, 112	15, 28	-	15, 112

- = 該当なし、BMI =体格指数、eGFR =推算糸球体濾過量、ESRD = 末期腎不全、最大 = 最大値、最小= 最小値、Q1 =25 パーセンタイル、Q3 =75 パーセンタイル、RI =腎機能障害、SD = 標準偏差

透析が必要な ESRD 群では eGFR 値は算出していない

Source: Modified from Table 14-2.2

2.3 有効性の結果

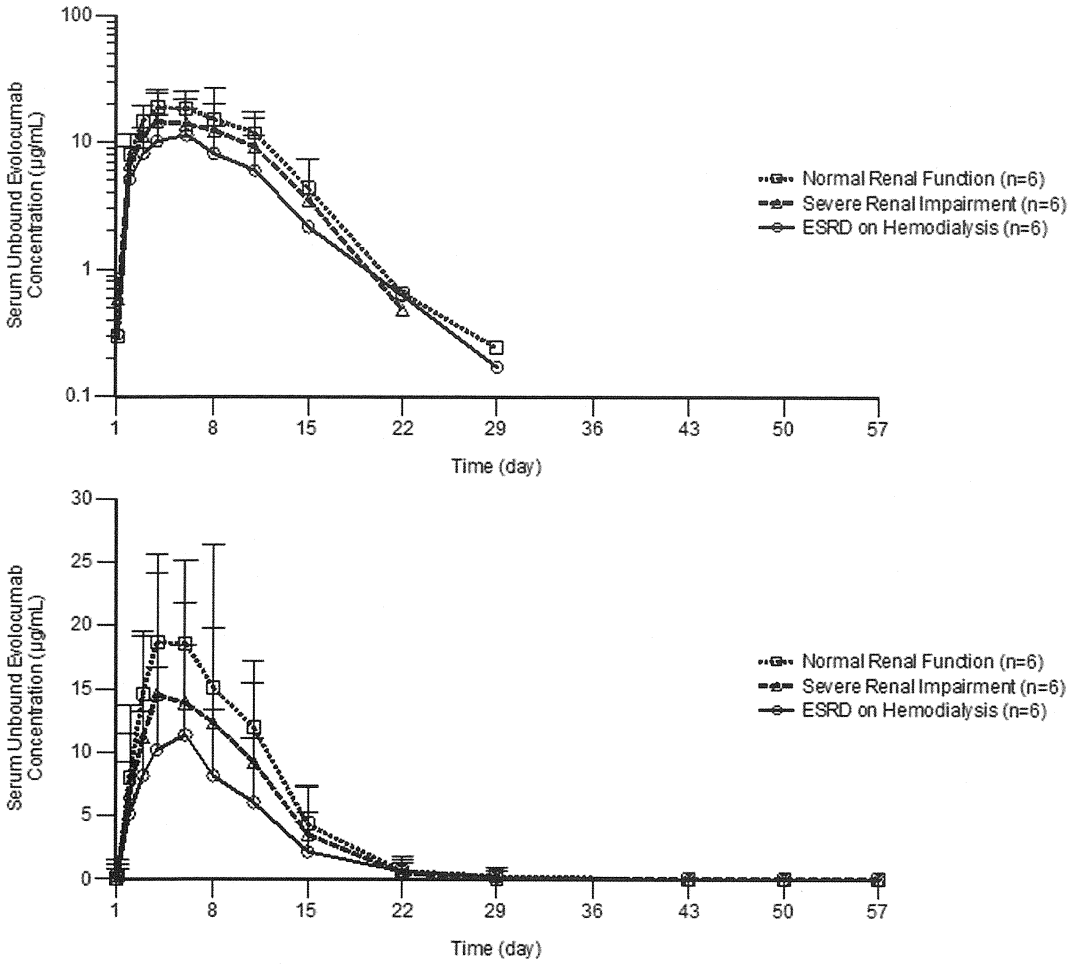
本試験では有効性の評価項目を定めていない。

2.4 薬物動態の結果

非結合型 evolocumab の平均（SD）PK プロファイルを図 2.7.6.8-1 に示す。PK パラメータの要約を表 2.7.6.8-4 に示す。

evolocumab 140 mg 単回 SC 投与後の非結合型 evolocumab の C_{max} 到達時間（t_{max}）の中央値は、腎機能正常群では 3.1 日間、重度 RI 群では 4.0 日間、透析中 ESRD 群では 4.9 日間であった。t_{max} の範囲は 3 群で 3.0～7.0 日と、おおむね同様であった。

C_{max} 及び AUC_{last} によって評価した曝露量は、腎機能障害の程度の悪化とともに低下した。C_{max} の平均 ± SD は、腎機能正常群（21.3 ± 9.00 μg/mL）と比較して、重度 RI 群では 30%（15.1 ± 8.86 μg/mL）、透析中 ESRD 群では 45%（11.7 ± 7.20 μg/mL）低かった。AUC_{last} は、腎機能正常群（185 ± 92.5 day•μg/mL）と比較して、重度 RI 群では約 24%（141 ± 109 day•μg/mL）、透析中 ESRD 群では約 45%（102 ± 80.1 day•μg/mL）低かった。



上部　線形－対数、下部　線形－線形

ESRD = 末期腎不全、 SD = 標準偏差

[redacted]

図 2.7.6.8-1　様々な腎機能を有する被験者に evolocumab 140 mg を単回 SC 投与したときの平均（+SD）血清中非結合型 evolocumab 濃度-時間推移曲線（薬物動態解析対象集団）

表 2.7.6.8-4　様々な腎機能を有する被験者に evolocumab 140 mg を単回 SC 投与したときの非結合型 evolocumab 薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

パラメータ	記述統計	正常 (N = 6)	重度 RI (N = 6)	透析中 ESRD (N = 5 - 6)
t_{max} (day)	中央値	3.1	4.0	4.9[a]
	(最小 – 最大)	(3.0 – 7.0)	(3.0 – 7.0)	(3.0 – 5.0)
C_{max} (μg/mL)	平均 ± SD	21.3 ± 9.00	15.1 ± 8.86	11.7 ± 7.20
	(最小–最大)	(12.8 – 33.2)	(4.81 – 27.4)	(0.00 – 19.9)
AUC_{last} (day•μg/mL)	平均± SD	185 ± 92.5	141 ± 109	102 ± 80.1
	(最小–最大)	(103 – 316)	(27.9 – 297)	(0.00 – 238)

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、ESRD = 末期腎不全、RI = 腎機能障害、SD = 標準偏差、t_{max} = 最高血中濃度

有効数字 2 桁に四捨五入した t_{max} 以外は、有効数字 3 桁として報告した

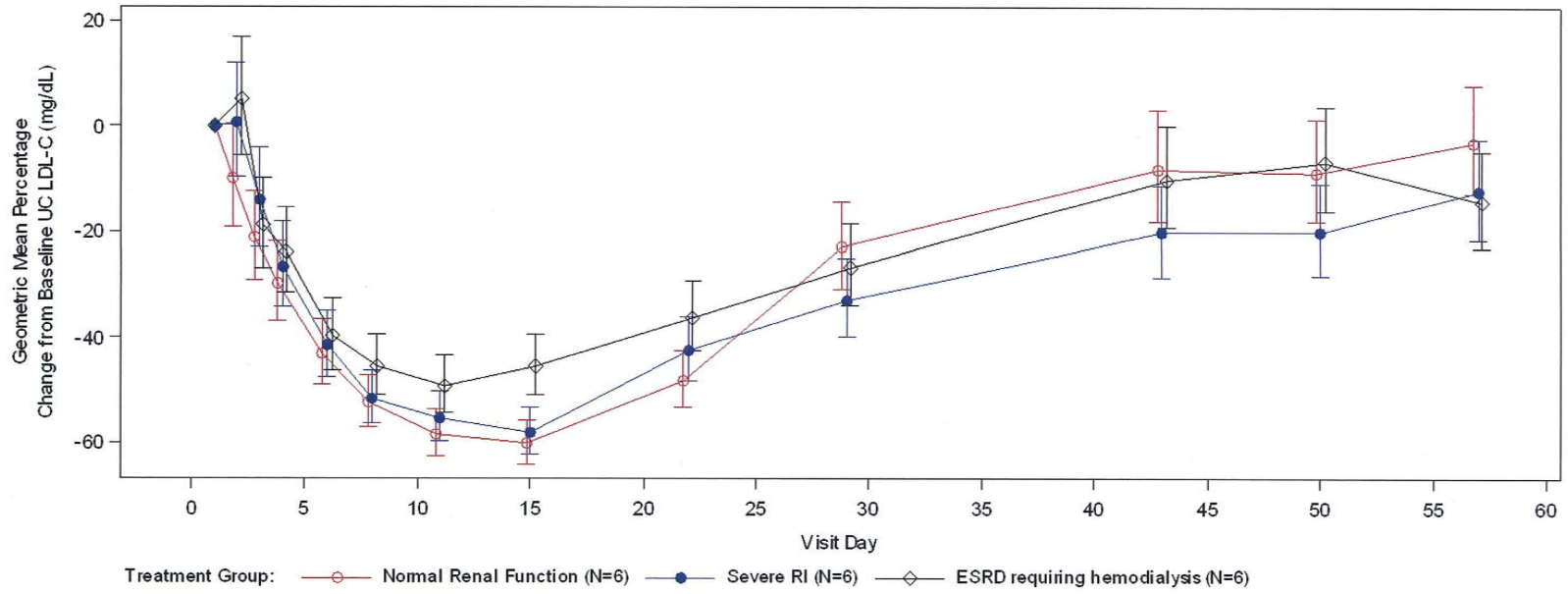
[a] 1 例は濃度を計測できなかった為評価可能な t_{max} がない

[redacted]

2.5　薬力学の結果

2.5.1　LDL-C

ベースライン時の LDL-C 濃度の最小二乗幾何平均は、腎機能正常群（126.0 mg/dL）、重度 RI 群（93.5 mg/dL）及び透析中 ESRD 群（114.7 mg/dL）で同程度であった（P = 0.11）。LDL-C $AUEC_{day1-57}$ を腎機能障害群と腎機能正常群で比較したところ、統計学的に有意な差は認められなかった。各群において、Day 11～15 に LDL-C 濃度の最低値が認められ、ベースラインからの最大平均変化率は 45%以上であった。ベースラインからの最大平均変化率（95%信頼区間［CI］）は、腎機能正常群では-60%（-68%、-51%）、重度 RI 群では-58%（-66%、-48%）、透析中 ESRD 群では-49%（-58%、 -38%）であった（図 2.7.6.8-2）。



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.

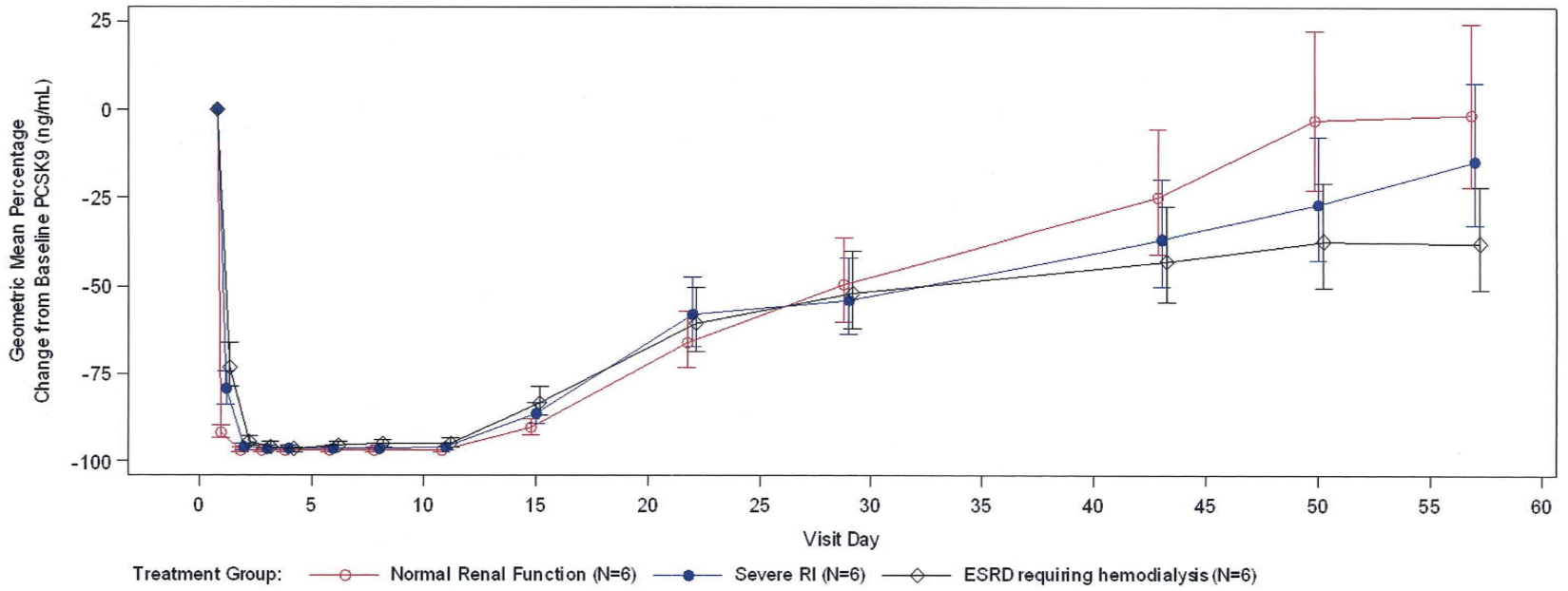
[redacted]

ESRD = 末期腎不全、LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール、RI = 腎機能障害、UC = 超遠心分離法

図 2.7.6.8-2　UC LDL-C（mg/dL）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）

2.5.2 PCSK9

ベースライン時の PCSK9 濃度の最小二乗幾何平均は、安定した用量でスタチンの投与を受けている腎機能正常群（456.9 ng/mL）、重度 RI 群（399.3 ng/mL）及び透析中 ESRD 群（449.4 ng/mL）で同程度であった（P = 0.69）。evolocumab 140 mg の単回 SC 投与後、平均 PCSK9 濃度は各群で急速に低下し、PCSK9 の濃度-時間推移曲線は腎機能正常群、重度 RI 群及び透析中 ESRD 群で同様であった（ベースライン時からの低下率は、投与後 4 時間では各群で 73%以上であり、Day 2 から Day 11 までは各群で 94%以上であった）（図 2.7.6.8-3）。



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]

BQL = 定量限界未満、 ESRD = 末期腎不全、PCSK9 =プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型、RI = 腎機能障害

図 2.7.6.8-3　PCSK9 のベースライン時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）

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 2.7.6.8-5 に示す。

表 2.7.6.8-5　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	Evolocumab 140 mg			
	正常 (N = 6) n (%)	重度 RI (N = 6) n (%)	透析中 ESRD (N = 6) n (%)	合計 (N = 18)
有害事象発現例- n (%)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	4 (22.2)
Grade ≥ 2	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (11.1)
Grade ≥ 3	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (5.6)
Grade ≥ 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (5.6)
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)	0 (0.0)
治験中止となった有害事象	0 (0.0)	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)	0 (0.0)
治験薬と関連のある有害事象発現例- n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade ≥ 2	0 (0.0)	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)	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)	0 (0.0)
治験中止となった有害事象	0 (0.0)	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)	0 (0.0)

ESRD = 末期腎不全、 RI =腎機能障害

Source: Modified from Table 14-6.1

2.6.1.2　全有害事象

治験中に発現した有害事象は、腎機能正常群の 1 例（17%）（同一被験者に皮膚炎及び歯感染）、重度 RI 群の 1 例（17%）（高カリウム血症［グレード 3 かつ重篤］及び腹痛）及び透析中 ESRD 群の 2 例（33%）（挫傷 1 例、上気道咳症候群及び嘔吐 1 例）に 1 件以上認められた。

高カリウム血症を除いて、すべての有害事象がグレード 1 又は 2 であった。

事前に規定された有害事象を評価した結果、肝毒性／薬物性肝障害の基準に該当する被験者は認められなかった。

治験中に発現した有害事象の要約を器官別大分類及び基本語別に表 2.7.6.8-6 に示す。

表 2.7.6.8-6　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 正常 (N = 6) n (%)	 重度 RI (N = 6) n (%)	 透析中 ESRD (N = 6) n (%)	 合計 (N = 18) n (%)
有害事象発現例	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	4 (22.2)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (11.1)
腹痛	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (5.6)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (5.6)
感染症および寄生虫症	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
歯感染	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (5.6)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (5.6)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (5.6)
高カリウム血症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (5.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (5.6)
上気道咳症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (5.6)

ESRD = 末期腎不全、 RI =腎機能障害

MedDRA 17.1 版でコード化

Source: Modified from Table 14-6.2

表 2.7.6.8-6　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 正常 (N = 6) n (%)	 重度 RI (N = 6) n (%)	 透析中 ESRD (N = 6) n (%)	 合計 (N = 18) n (%)
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
皮膚炎	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)

ESRD = 末期腎不全、 RI =腎機能障害

MedDRA 17.1 版でコード化

Source: Modified from Table 14-6.2

2.6.1.3　主な有害事象

2例以上に認められた有害事象はなかった。

2.6.1.4　治験薬投与と関連のある治験中に発現した有害事象

evolocumab投与又はAI/Penと関連のある有害事象は認められなかった。

2.6.1.5　有害事象による投与中止

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例は認められなかった。

2.6.1.7　重篤な有害事象

重篤な有害事象として、高カリウム血症（6.3 mmol/L）が1例（6%）に認められた。重度RI患者に発現したこの有害事象は治験担当医師によって慢性腎臓病によるものと判断され、ポリスチレンスルホン酸ナトリウムの投与により回復した。また、治験担当医師によりこの有害事象は治験薬投与と関連なしと判断され、被験者は治験を継続した。

2.6.2　臨床検査値の評価と心電図

臨床的に意味のある臨床検査値又はバイタルサインの変化はなかった。

2.6.3　抗evolocumab抗体産生の状況

抗evolocumab抗体が陽性となった被験者は認められなかった。

3.　結論

140 mg単回SC投与後のC_{max}及びAUC_{last}によって評価したevolocumabの曝露量は、腎機能正常者と比較し、重度RI患者及び透析中ESRD患者では低かった。t_{max}の中央値は全群で同程度であった。重度RI患者及び透析中ESRD患者におけるevolocumabの薬力学及び安全性は、腎機能正常者と同様であり、LDL-C低下に臨床的に意味のある差はなかった。以上の結果から、重度RI患者又は透析中ESRD患者に対し、evolocumabを投与することは問題なく、重度RI患者又は透析中ESRD患者に対する用量調節は不要であると考えられた。

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 2.7.6.8-7 に示す。

表 2.7.6.8-7 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		高カリウム血症

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]	20140213	[redacted]	[redacted]	No	No	---	140 mg, UNK	Subcutaneous	---	---

SAE Reported Term	SAE Preferred Term (SAE Lower Level Term)	Onset Date (Time to Onset)
HYPERKALEMIA WORSENING	Hyperkalaemia (Hyperkalemia)	03-OCT-same year* ( )

Case Narrative : Initial Receipt Date = 06/Oct/same year*.

This 63 years old, Male subject was participating in a clinical trial, phase I, open-label, single-dose study of evolocumab (AMG 145) administered subcutaneously to subjects with hyperlipidemia on stable doses of a statin with normal renal function or stage 4 renal impairment or stage 5 renal impairment receiving hemodialysis and developed hyperkalemia worsening.

The subject's medical history included hyperlipidemia, mitral regurgitation, stroke subacute, tricuspid regurgitation, cataracts, diabetic retinopathy, chronic rhinitis, otitis media, chronic back pain, gout, degenerative joint disease, ataxia, cardiomegaly, closed fracture humerus, pelvis fracture, decreased range of motion left shoulder, cholecystectomy, diabetic gastroparesis syndrome, cholelithiasis, fatty liver, gastrointestinal bleed, pancreatitis biliary, gastritis, diastolic dysfunction, gastroesophageal reflux disease, irritable colon, colon polyp, anemia, chronic kidney disease, peritoneal catheter placement, urinary tract infection, episode of acute kidney failure, hydronephrosis left, systemic inflammatory response syndrome, sinus tachycardia, escherichia coli, shingles, secondary hyperparathyroidism, diabetes mellitus - type II, hyperkalemia, hypothyroidism, hyperlipidemia, obesity, vitamin D deficiency, hyponatremia, sinus bradycardia, brachial plexus injury, bi-polar disorder, polyneuropathy, sciatica, hypogonadism, sleep apnea, acute respiratory failure, calcified pulmonary nodules, "ST-T wave changes", premature atrial contractions, hypertension, pulmonary hypertension, and "spinal stimulator implant". Concomitant medications included loratadine, fentanyl, omeprazole, valproic acid, Synthroid (levothyroxine sodium), hydralazine, Humalog (insulin lispro), Aggrenox (acetylsalicylic acid, dipyridamole), amlodipine, atenolol, furosemide, Zemplar (paricalcitol), terazosin, cholecalciferol, Vicodin (hydrocodone bitartrate, paracetamol), Percocet (oxycodone hydrochloride, oxycodone terephthalate, paracetamol), and simvastatin.

The subject received the first dose of open label investigational product on 03/Sep/[redacted]. Approximately one month later on 02/Oct/same year*, the subject reported to the primary care office with abdominal pain. The subject was given prescription for Valium (diazepam) and was ordered for routine laboratory tests. The subject's laboratory test showed high level of potassium 6.3 mmol/l. The subject had ureteral stents and so the subject was sent for urgent computed tomography (CT) to rule out obstruction. On 03/Oct/same year*, the subject was hospitalized for work-up and no obstruction was noted. Potassium levels normalized and abdominal pain resolved. The outcome of the event hyperkalemia worsening was reported as resolved on 05/Oct/same year* and the subject was discharged from the hospital on the same day. The subject's last dose of investigational product prior to the event was on 03/Sep/same year*. Investigational product was continued.

The investigator reported that there was not a reasonable possibility that the event hyperkalemia worsening was related to investigational product, device, and to the conduct of study.

ADDITIONAL INFORMATION RECEIVED ON 16/Dec/same year*: As per investigator, chronic kidney disease was the cause of the event. On 02/Sep/same year*, the laboratory result showed potassium 5.2. It did not appear as though an electrocardiogram (EKG) was available per medical records obtained. Additional treatment medication included Kayexelate (sodium polystyrene sulfonate).

2.7.6.9　20080397 試験

治験課題名：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

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]

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 の単回皮下（SC）投与又は静脈内（IV）投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

1.5.2　副次目的

- 単回 SC 投与又は IV 投与したときの evolocumab の薬物動態（PK）プロファイルを明らかにする。
- 薬力学（PD）プロファイルとして低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）を明らかにする。
- 免疫原性プロファイルを評価する。

1.6　治験方法

本試験は、健康被験者を対象とし 7 種類の用量コホートを設定した初回ヒト対象（FIH）、単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増単回投与試験である。被験者のスクリーニング期間は最長 21 日間とした。予定されたコホートの被験者数、無作為割り付け比、投与経路、治験薬の用量及び用量漸増方法を表 2.7.6.9-1 に示す。

表 2.7.6.9-1　試験の無作為割り付け

コホート[a]	n	経路	Evolocumab 又はプラセボ
1	8	SC	7 mg
2	8	SC	21 mg
3	8	SC	70 mg
4[b]	8	IV	21 mg
5	8	SC	210 mg
6	8	SC	420 mg
7	8	IV	420 mg

IV＝静脈、SC＝皮下

[a] 各コホートに関して、最初 2 例を組み入れ 1：1 に無作為に割付け同日に同じ治験実施施設で投与する。この 2 例での割付けは盲検下にあるが 1 例には evolocumab を投与し、1 例にはプラセボを投与する。各コホートの残る被験者の投与は、続行が安全であると考えられ、24 時間後に開始する（6 例の被験者は evolocumab 又はプラセボに 5：1 に無作為に割付けられる）。

[b] コホート 3 の 8 例全例に投与後コホート 4 の被験者に投与する

用量漸増の判断は、主に evolocumab の安全性及び忍容性に基づいて行われた。コホート 4 を除き（表 2.7.6.9-1 参照）、全被験者について、少なくとも 15 日目までの入手可能な試験データ（人口統計学的データ、治療歴、併用薬、有害事象、心電図［ECG］、バイタルサイン、臨床検査データ、PK データ）の盲検下評価（用量評価チーム［DLRT］による）に基づき、先行する用法・用量に十分な忍容性が認められた場合にのみ、高用量コホートへ移行した。

被験者は初回投与日の前日（Day −1）に治験実施医療機関へ入院し、Day 1 に全ての投与前手順が完了後、治験薬の単回投与を受けた。被験者は、Day 4（投与後約 72 時間）の全評価が完了するまで治験実施医療機関に入院し、その後退院した。コホート 1、2、3、4 の被験者は追加評価のため Day 5、Day 6、Day 8、Day 11、Day 15、Day 22、Day 29、Day 36、Day 43、Day 57、Day 71、Day 85（Day 85＝試験終了時［EOS］）に外来にて再来院し、コホート 5、6、7 の被験者は追加評価のため、上記と同じ日に加えて Day 99 及び Day 113 に外来にて再来院した（Day 113＝EOS）。

本試験の評価スケジュールを表 2.7.6.9-2 に示す。

表 2.7.6.9-2　評価スケジュール（全被験者）

Product: AMG 145
Protocol Number: 20080397
Date: [redacted]

Appendix A. Schedule of Assessments

Dosing Cohorts 1-4: 7 mg SC, 21 mg SC ,70 mg SC & 21 mg IV	Screening	Check in	Treatment Period																				End of Study
Study Week			w1											w2		w3	w4	w5	w6	w7	w9	w11	w13
Study Day	-21 to -2	-1	d1	1	1	1	1	1	2	3	4[e]	5	6	7	8	11	15	22	29	36	43	57	71	85
Time post-dose			0h	0.5h	1h	4h	8h	12h	24h															
In House Residency		X	X	X	X	X	X	X	X	X														
Informed Consent	X																							
Medical History	X	X																						
Physical Examination	X	X									X								X			X		X
Vital Signs	X	X	X						X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Height	X																							
Weight	X																							X
12-Lead ECG	X	X	X[a]	X[b]		X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]
Clinical Chemistry	X	X							X		X				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hematology	X	X							X		X				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urinalysis	X	X							X		X				X	X	X	X	X	X	X		X	X
HIV Ab, HbsAg, HepC Ab	X																							
HCV Viral Load Test	X[g]																							X
Urine Drug and Alcohol Screen	X	X																						X
Pregnancy Test (females only)	X	X																						X
FSH [h](females only)	X																							
AMG 145 Administration			X																					
AMG 145 Concentrations (PK)			X	X[c]	X[c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PCSK9 Serum Levels	X	X	X	X[c]	X[c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Complete Lipid Profiled [d]	X	X	X						X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Apo A-1 and Apo B	X	X	X						X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Seroreactivity Sampling			X																X			X		X
Biomarker Development Sample [f]			X						X						X		X		X		X	X	X	X
Concomitant Medications	←																							→
Adverse Events	←																							→

[a] Three (3) baseline ECGs collected approx. 30 minutes apart, with each baseline ECG in triplicate 1 minute apart [ie, total of 9 ECGs]
[b] Triplicate ECGs to be performed approximately one minute apart
[c] IV cohorts only. Sampels taken at 0.5 hours and 1 hour after the start of IV infusion
[d] under fasted conditions
[e] All Day 4 Assessments should occur prior to discharge
[f] For all subjects, 6 mL of blood will be collected at each timepoint. If a subject signs the optional pharmacogenetic consent form, DNA may be isolated from this sample and used for exploratory pharmacogenetic research
[g] For subjects with a negative Hepatitis C Antibody test at screening, a Hepatitis C Virus (HCV) Viral Load test will be performed at Screening to confirm eligibility
[h] FSH test for women who are at least 1 year post menopausal and need to meet the eligibility criterion of the study

Approved

表 2.7.6.9-2　評価スケジュール（全被験者）（続き）

Product: AMG 145
Protocol Number: 20080397
Date: [redacted]

Dosing Cohorts 5-7: 210 mg SC, 420mg SC and 420mg IV	Screening	Check in	Treatment Period																								End of Study
Study Week			w1												w2		w3	w4	w5	w6	w7	w9	w11	w13	w15	w17
Study Day	-21 to -2	-1	d1	1	1	1	1	1	2	3	4[e]	5	6	7	8	11	15	22	29	36	43	57	71	85	99	113
Time post-dose			0h	0.5h	1h	4h	8h	12h	24h																	
In House Residency		X	X	X	X	X	X	X	X	X																
Informed Consent	X																									
Medical History	X	X																								
Physical Examination	X	X									X								X			X		X		X
Vital Signs	X	X	X						X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Height	X																									
Weight	X																									X
12-Lead ECG	X	X	X[a]	X[b]		X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]
Clinical Chemistry	X	X							X		X				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hematology	X	X							X		X				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urinalysis	X	X							X		X				X	X	X	X	X	X	X		X		X	X
HIV Ab, HbsAg, HepC Ab	X																									
HCV Viral Load Test	X[g]																									X
Urine Drug and Alcohol Screen	X	X																								X
Pregnancy Test (females only)	X	X																						X		X
FSH [h](females only)	X																									
AMG 145 Administration			X																							
AMG 145 Concentrations (PK)			X	X[c]	X[c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PCSK9 Serum Levels	X	X	X	X[c]	X[c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Complete Lipid Profiled [d]	X	X	X						X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Apo A-1 and Apo B	X	X	X						X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Seroreactivity Sampling			X																X			X		X		X
Biomarker Development Sample [f]			X						X						X		X		X		X		X		X	X
Concomitant Medications	←	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	→
Adverse Events	←	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	→

[a] Three (3) baseline ECGs collected approx. 30 minutes apart, with each baseline ECG in triplicate 1 minute apart [ie, total of 9 ECGs]
[b] Triplicate ECGs to be performed approximately one minute apart
[c] IV cohorts only. Sampels taken at 0.5 hours and 1 hour after the start of IV infusion
[d] under fasted conditions
[e] All Day 4 Assessments should occur prior to discharge
[f] For all subjects, 6 mL of blood will be collected at each timepoint. If a subject signs the optional pharmacogenetic consent form, DNA may be isolated from this sample and used for exploratory pharmacogenetic research
[g] For subjects with a negative Hepatitis C Antibody test at screening, a Hepatitis C Virus (HCV) Viral Load test will be performed at Screening to confirm eligibility
[h] FSH test for women who are at least 1 year post menopausal and need to meet the eligibility criterion of the study

Approved

Ab = 抗体、Apo A-1 = アポリポ蛋白 A-1、 Apo B =アポリポ蛋白 B、 ECG = 心電図、HBsAg = B 型肝炎表面抗原、 HCV = C 型肝炎抗体、Hep C = C 型肝炎抗体、HIV =ヒト免疫不全ウイルス、IV = 静脈内、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、SC = 皮下、w = 週

1.7　被験者数

予定された被験者数は56例（各コホート8例）であり、本試験にて無作為割り付けが行われた症例は合計56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；年齢18歳以上45歳以下の健康女性（文書により妊娠の可能性がないことが証明されていること）、又は健康男性（パートナーが妊娠していない者。パートナーが妊娠する可能性がある場合、本試験への参加をパートナーに説明し、試験中及び投与後6カ月間は極めて有効な避妊法を実施することに同意する者）；スクリーニング時のLDL-C値が100 mg/dL以上190 mg/dL以下である者；スクリーニング時の体格指数（BMI）が18～32 kg/m^{2}である者；12誘導心電図（心室レート並びにPR間隔、RR間隔、QRS間隔、QT間隔及びQTcF間隔を報告）が正常範囲内あるいは治験担当医師及び治験依頼者により臨床的に許容される者；治験担当医師及びAmgen社の医師の判断により被験者の安全性にリスクをもたらす、あるいは治験の評価、手順又は完了を妨げると考えられる臨床的に重要な障害、状態又は疾患の既往又は所見を有しない者；スクリーニング時の身体所見、心電図又は臨床検査値の評価において臨床的に重要な異常が認められない者；投与日前の14日以内又は半減期の5倍の期間内（いずれか長い方）及び治験期間全体を通して、処方薬、非処方薬、ビタミン剤又はサプリメントを使用しない者とした。

1.9　被験薬、用量及び投与方法

1.9.1　被験薬

evolocumabは、濃度70 mg/mLの無菌、無色澄明の凍結液として、バイアルに充填された上で供給された。内容物は、[redacted] mmol/L [redacted]、[redacted]%（w/v）[redacted]、[redacted]%（w/v）[redacted] [redacted] で調製されたpH [redacted] の溶液である。予定された用量（7～420 mg）及び投与方法（SC又はIV）は上記の「1.6 治験方法」の項参照。

1.9.2　対照薬

プラセボは無色澄明、無菌、蛋白を含まない凍結液としてevolocumabと同じ容器に充填された上で供給された。プラセボの内容物は、[redacted] mmol/L [redacted]、[redacted]%（w/v）[redacted]、[redacted]%（w/v）[redacted] で調製されたpH [redacted] の溶液であった。投与方法（SC又はIV）は上記の「1.6 治験方法」の項参照。

1.10　投与期間

被験者は治験薬（evolocumab又はプラセボ）の単回投与を受けた。

1.11 治験の評価項目

1.11.1 主要評価項目

単回 SC 投与又は IV 投与における evolocumab の安全性及び忍容性

1.11.2 副次評価項目

- 単回 SC 投与又は IV 投与における evolocumab の PK プロファイル
- 単回 SC 投与又は IV 投与における evolocumab の PD プロファイル（LDL-C）

1.11.3 探索的評価項目

探索的評価項目は以下に対する evolocumab の効果とした。

- HDL-C（高比重リポ蛋白コレステロール）
- 総コレステロール
- トリグリセリド
- ApoA1
- ApoB
- プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型（PCSK9）

1.12 統計手法

安全性評価の対象は、evolocumab 又はプラセボの単回投与を受けた全被験者とした。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（SOC）別、基本語別、投与群別及び治験薬投与との関連性別に集計した。臨床検査データ、心電図及びバイタルサインを一覧にして評価した。臨床検査データについて、値の大きさや変化の範囲に応じ、経時的な推移、及び／又は、ベースラインからの変化量を要約した。心電図データについて、QT 間隔、QTcF 間隔、及び、RR 間隔の実測値・ベースラインからの変化量の経時的な推移を示した。QT 間隔、QTcF 間隔について、反復測定共分散分析により解析を行った。心拍数及び血圧についても反復測定共分散分析により解析を行った。抗 evolocumab 抗体データについても一覧に示した。

PK 解析対象集団は、1 件以上の PK パラメータ又は評価項目が適切に推定できる被験者とし、PK パラメータについてはノンコンパートメント解析を実施した。各 PK パラメータの投与群別の要約統計量を算出し、ポピュレーション PK/PD 解析は非線形混合効果モデルを用いて実施した。

LDL-C のベースラインに対する比は対数変換し、反復測定共分散分析により解析した。また、Day 85 までの血清中濃度-時間曲線下面積（AUC）を被験者ごとに算出し、AUC は対数変換後、共分散分析により解析した。PD に関する評価項目（HDL-C、総コレステロール、トリグリセリド、ApoA1、ApoB 及び PCSK9）について、LDL-C と同様に反復測定解析を実施した。ApoB 及び PCSK9 については LDL-C と同様に AUC について評価した。

用量増加に伴う傾向を明らかにするため、反復測定共分散分析又は共分散分析を実施したすべての評価項目について、Jonckheere-Terpstra 検定を行った。

2. 結果の要約

2.1 被験者の内訳

56例の被験者が、evolocumab群42例、プラセボ群14例に無作為に割り付けられ、40例（evolocumab群30例、プラセボ群10例）がSC投与を受け、16例（evolocumab群12例、プラセボ群4例）がIV投与を受けた。56例の被験者のうち53例（95%）が治験を完了し、治験薬の投与を受けた56例を安全性及びPKに関する解析対象集団とした。

被験者の内訳を表2.7.6.9-3に示す。

表 2.7.6.9-3　被験者の内訳及び投与中止理由（全被験者）

	evolocumab								
	7 mg SC	21 mg SC	70 mg SC	210 mg SC	420 mg SC	21 mg IV	420 mg IV	すべて evolocumab	プラセボ
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
無作為割付けした被験者数	6	6	6	6	6	6	6	42	14
治験薬の投与を完了した被験者数	5 (83)	6 (100)	5 (83)	6 (100)	6 (100)	5 (83)	6 (100)	39 (93)	14 (100)
治験薬の投与継続中の被験者数	0 (0)	0 (0)	0 (0)	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数	1 (17)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	3 (7)	0 (0)
逸脱	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
同意撤回	1 (17)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	3 (7)	0 (0)
疾患進行	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
管理上の判断	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
追跡不能	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
死亡	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
妊娠	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
その他	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

注　無作為割付けした被験者数を基にした割合

IV =静脈、 SC = 皮下

[redacted]

2.2　人口統計学的データ

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 2.7.6.9-4 に示す。evolocumab 群及びプラセボ群のほとんどの被験者は男性であったが、evolocumab 群の被験者は、プラセボ群で白人の割合が高いという点で異なっていた（81% 対 100%）。平均年齢（SD）は、evolocumab 群が 31.2（7.8）歳、プラセボ群が 31.0（8.6）歳であった。

表 2.7.6.9-4　ベースライン時の人口統計学的データ（治験薬の投与を受けた全被験者）

	evolocumab								
	7 mg SC (N = 6)	21 mg SC (N = 6)	70 mg SC (N = 6)	210 mg SC (N = 6)	420 mg SC (N = 6)	21 mg IV (N = 6)	420 mg IV (N = 6)	すべて evolocumab (N = 42)	プラセボ (N = 14)
性別 - n(%)									
女性	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (2)	1 (7)
男性	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	5 (83)	6 (100)	41 (98)	13 (93)
人種/民族 n(%)									
白人	5 (83)	6 (100)	3 (50)	4 (67)	5 (83)	5 (83)	6 (100)	34 (81)	14 (100)
黒人又はアフリカンアメリカン	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5)	0 (0)
ヒスパニック/ラテン系	1 (17)	0 (0)	2 (33)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	5 (12)	0 (0)
アジア人	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
日本人	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
アメリカンインディアン又はアラスカ先住民	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ハワイ先住民又はその他太平洋諸島	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
アボリジニー	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
その他	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)

SD=標準偏差、 IV = 静脈、 SC = 皮下、 Q =パーセンタイル

安全性解析対象集団= evolocumab 又はプラセボの投与を受けたことのある被験者

その他に分類された被験者 [redacted] の人種は、HMONG と特定された。

[redacted]

表 2.7.6.9-4　ベースライン時の人口統計学的データ（治験薬の投与を受けた全被験者）（続き）

	evolocumab								
	7 mg SC (N = 6)	21 mg SC (N = 6)	70 mg SC (N = 6)	210 mg SC (N = 6)	420 mg SC (N = 6)	21 mg IV (N = 6)	420 mg IV (N = 6)	すべて evolocumab (N = 42)	プラセボ (N = 14)
年齢 – 歳									
N	6	6	6	6	6	6	6	42	14
平均	36.3	24.7	32.8	27.5	31.3	31.0	34.8	31.2	31.0
SD	6.8	5.8	9.3	5.2	8.9	8.7	6.0	7.8	8.6
中央値	39.0	22.0	34.0	28.5	31.0	26.5	35.0	30.0	27.5
Q1, Q3	29.0, 41.0	21.0, 28.0	24.0, 42.0	22.0, 31.0	23.0, 37.0	26.0, 40.0	30.0, 38.0	24.0, 37.0	24.0, 42.0
最小, 最大	27, 43	20, 35	20, 43	21, 34	21, 45	23, 44	27, 44	20, 45	19, 45

SD=標準偏差、 IV = 静脈、SC = 皮下、 Q =パーセンタイル

安全性解析対象集団= evolocumab 又はプラセボの投与を受けたことのある被験者

その他に分類された被験者 [redacted] の人種は、HMONG と特定された。

[redacted]

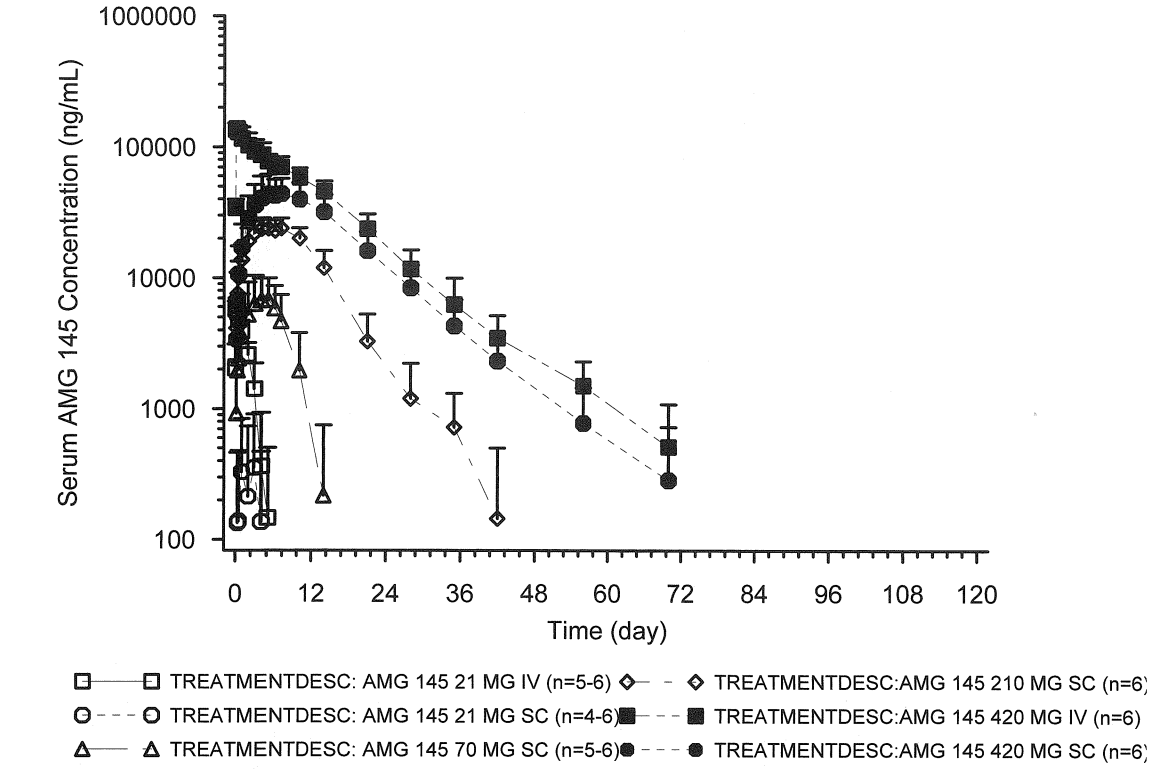
2.3 有効性の結果

本試験では有効性の評価項目は定めていない。

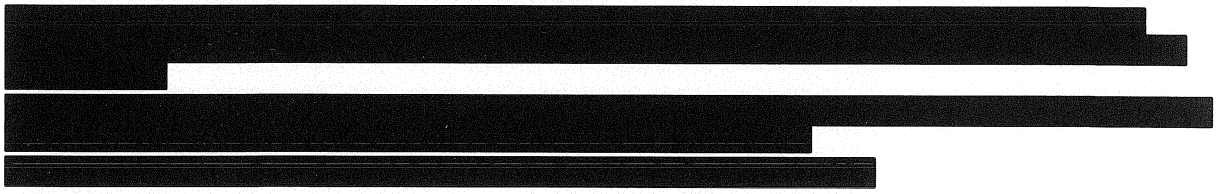
2.4 薬物動態の結果

evolocumabを、7～420 mgの用量範囲で単回SC投与又はIV投与したとき、PKは非線形だった。最高血中濃度（C_{max}）及びAUCの平均値により評価した曝露量は用量比以上に増加した。単回SC投与したときの最高血中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は2～7日間であり、用量の増加に伴い遅延した。SC投与したときの見かけのクリアランスが210 mg以上のSC用量でプラトーに達したことから、これらの濃度では大部分の期間で、観察された抗体の消失はPCSK9への結合を介したものではないことが示唆された。evolocumab 420 mg群のSC投与の相対曝露量は、IV投与の約55%であった。観測された用量-反応関係から、evolocumabとPCSK9及びLDL-Cを関連付けた曝露量-反応関係を導いた。健康被験者に単回SC投与又はIV投与したときのevolocumabのPK及びPDを記述するため、標的媒介性の薬物動態モデルを開発した。間接反応モデルにより、非結合型PCSK9とLDL-Cの関係を記述した。evolocumabとPCSK9の相互作用がevolocumabのPKに影響を及ぼしたことから、非線形の消失プロファイルとなった。evolocumabは血清中PCSK9に結合し、*in vivo*におけるK_dの推定値は0.2 nmol/Lであった。evolocumabは血清中非結合型PCSK9を強力に抑制し、70 mg以上のSC投与で完全かつ持続的に抑制した。全体として、曝露量-反応モデルは観察されたデータとおおむね一致し、健康被験者にevolocumabを単回投与したときのLDL-C低下の程度及び持続時間を予測できるものであった。

evolocumabをSC投与又はIV投与したときのコホート別の平均血清中evolocumab濃度-時間推移曲線を図2.7.6.9-1に示し、SC投与又はIV投与したときのコホート別のPKパラメータの平均値の要約を表2.7.6.9-5に示す。



IV = 静脈、LLOQ =定量下限、SC = 皮下、SD =標準偏差



LLOQ = 800 ng/mL.

図 2.7.6.9-1　健康被験者に evolocumab を単回 SC 投与又は IV 投与したときの平均（+標準偏差）血清中 evolocumab 濃度-時間推移曲線（片対数）

表 2.7.6.9-5　健康被験者に evolocumab を単回 SC 投与又は IV 投与したときの evolocumab の PK パラメータの平均値（標準偏差）

Treatment Description	N	t_{max} (day)[a]	C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-t} (day•µg/mL)	CL (mL/day)	V_{ss} (mL)	CL/F (mL/day)
evolocumab 7 mg SC	6	NC	0 (0)	0 (0)	NC	NC	NC
evolocumab 21 mg SC	6	2.0 (1.0 - 3.0)	0.526 (0.590)	0.771 (1.06)	NC	NC	NC
evolocumab 70 mg SC	6	4.0 (3.0 - 5.0)	7.19 (3.54)	48.1 (29.9)	NC	NC	2420 (3100)
evolocumab 210 mg SC	6	5.5 (4.0 - 10.0)	24.7 (4.27)	343 (94.1)	NC	NC	636 (165)
evolocumab 420 mg SC	6	7.0 (4.0 - 7.0)	46.0 (17.2)	842 (333)	NC	NC	581 (300)
evolocumab 21 mg IV	6	NR	6.11 (0.864)	10.7 (3.28)	1640 (384)	3340 (558)	NC
evolocumab 420 mg IV	6	NR	139 (16.0)	1550 (348)	278 (54.2)	3340 (460)	NC

[a] t_{max} (day)は中央値(最小-最大)、IV 投与の t_{max} の報告はない(NR)

AUC_{0-t} =投与後 0 時間から最終時点までの血清中濃度-時間曲線下面積、CL = IV 投与後の血清クリアランス、CL/F = SC 投与後の見かけの血清クリアランス、C_{max} =最高血中濃度、IV = 静脈、 NC = 算出せず、NR =未報告、 SC = 皮下、SD = 標準偏差、 t_{max} = 最高血中濃度到達時間、V_{ss} = IV 投与後の定常状態分布

[redacted]

2.5　薬力学の結果

evolocumabの単回投与により平均LDL-Cは低下し、その後ベースライン値に戻った（表 2.7.6.9-6、表 2.7.6.9-7、及び図 2.7.6.9-2）。ベースラインでの平均値は113～143 mg/dLであった。投与後Day 22付近で平均最低値は40～44 mg/dLに到達し（420 mg SC投与群及び420 mg IV投与群）、その後Day 71付近までにほぼベースライン値に戻った。すべての投与群において、低下のレベル、最低値到達時間及び低下持続時間に関し、平均値の低下と用量との関連性が認められたが、投与経路（SC又はIV）との関連性は認められなかった。

平均総コレステロール及び平均ApoBについては、LDL-Cの結果と定性的には同様であった。evolocumabの単回投与により、低下のレベル、最低値到達時間及び低下持続時間に関し、平均値に用量に依存した低下が認められた。

非結合型PCSK9平均値についても、evolocumabの単回投与により、低下のレベル及び低下持続時間に関し、用量に依存していることが認められた（表 2.7.6.9-8及び表 2.7.6.9-9）。ベースライン平均値は全ての群で219～320 ng/mLであった。210 mg群及び420 mg群（SC又はIV）では、投与後数時間以内にPCSK9平均値が定量下限（LLOQ）未満（15 ng/mL）まで低下しDay 11まで持続したが、その後ベースライン値もしくはベースライン値付近に戻った。投与後の経時的な非結合型PCSK9の低下の用量反応は、LDL-C、総コレステロール及びApoBの低下の用量反応との間に良好な相関関係が認められた。また、低下及びベースライン値への戻りの時間的経過にも同様に密接な相関関係が認められた。

平均HDL-C及びApoA1平均値については、いずれの投与群においても経時的な変化はほとんど認められず、evolocumab投与の影響を示す所見は認められなかった。トリグリセリド平均値は経時的に大きく変化したが、68～189 mg/dLの範囲内に留まり、投与の影響を示す所見は認められなかった。

表 2.7.6.9-6　LDL-C の $AUC_{0\text{-}84days}$（day•mg/dL）の最小二乗幾何平均の要約 - SC 投与コホート

		evolocumab					
	プラセボ (N=14)	7mg SC (N=6)	21mg SC (N=6)	70mg SC (N=6)	210mg SC (N=6)	420mg SC (N=6)	傾向
最小二乗幾何平均	9,503.21	10328.45	9,201.37	9,058.90	8,069.22	6,401.36	0.0095
プラセボとの比率		1.09	0.97	0.95	0.85	0.67	
95% 信頼区間		(0.97,1.22)	(0.87,1.08)	(0.85,1.07)	(0.76,0.95)	(0.60,0.76)	
P-値		0.1522	0.5461	0.4000	0.0037	<.0001	

$AUC_{0\text{-}84days}$ = day 1 から day 85 までの血清中濃度-時間曲線下面積、IV = 静脈、 LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール、SC = 皮下

対数スケール上の Jonckheere-Terpstra 検定による傾向。

被験者 [redacted]、[redacted]、[redacted]は治験からの早期脱落に伴い要約には含めなかった。

LDL の単位 mmol/L を mg/dL に変換するには 38.67 をかける。

[redacted]

表 2.7.6.9-7　LDL-C の $AUC_{0\text{-}84days}$（day•mg/dL）の最小二乗幾何平均の要約 - IV 投与コホート

	プラセボ (N=14)	evolocumab 21mg IV (N=6)	evolocumab 420mg IV (N=6)	傾向
最小二乗幾何平均	9,503.21	9,031.89	6,026.12	0.0046
プラセボとの比率		0.95	0.63	
95% 信頼区間		(0.85,1.07)	(0.57,0.71)	
P-値		0.3753	<.0001	

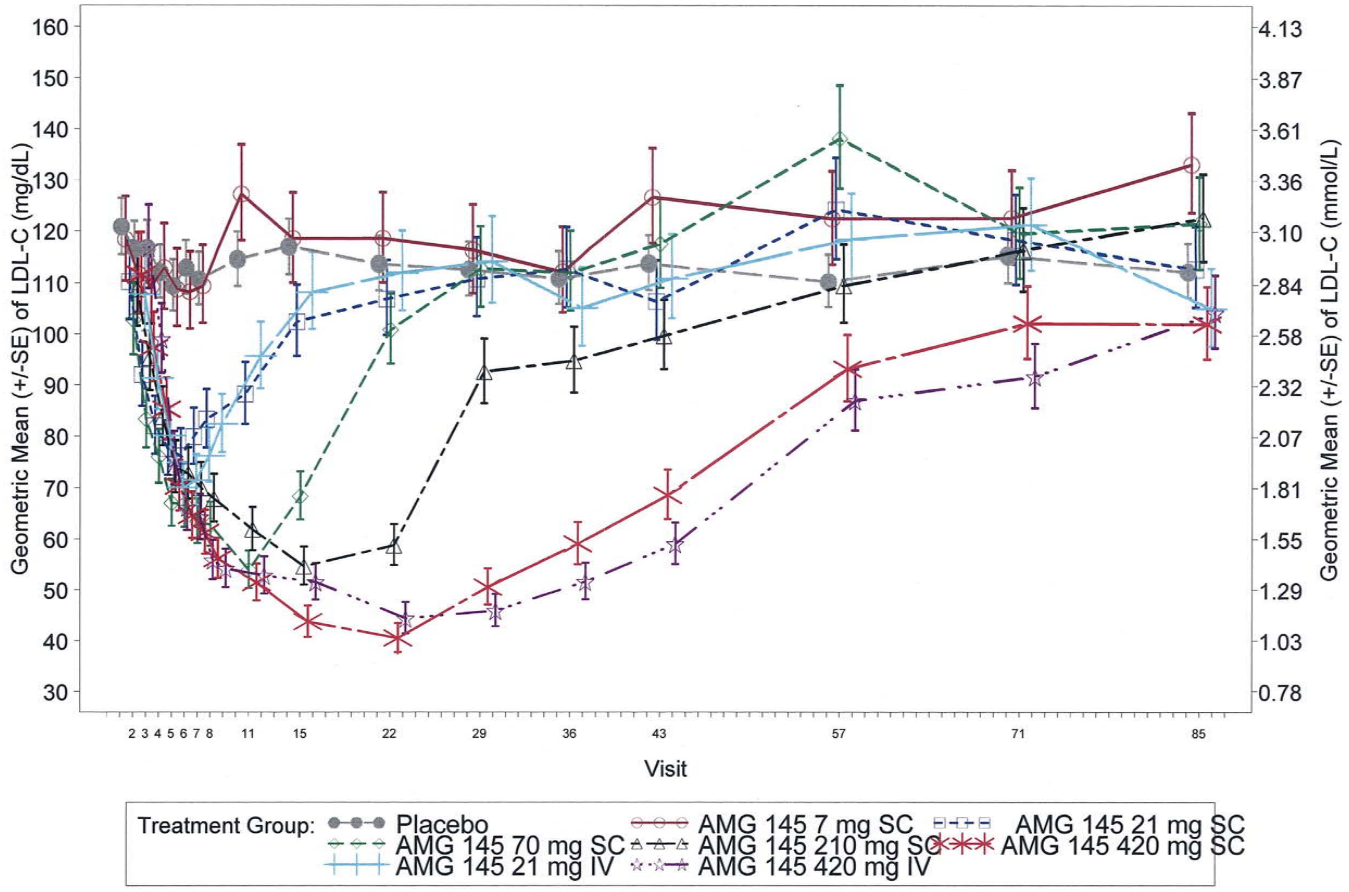
$AUC_{0\text{-}84days}$ = day 1 から day 85 までの血清中濃度-時間曲線下面積、IV = 静脈、 LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール、SC = 皮下

対数スケール上の Jonckheere-Terpstra 検定による傾向。

被験者 [redacted]、[redacted]、[redacted] は治験からの早期脱落に伴い要約には含めなかった。

LDL の単位 mmol/L を mg/dL に変換するには 38.67 をかける。

[redacted]



Note: Values on the x-axis have been shifted slightly for ease of reading and D indicates Day.

IV = 静脈、LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール、SC = 皮下、SE = 標準誤差

[redacted]

図 2.7.6.9-2　LDL-C の経時的な幾何平均（±標準誤差）

表 2.7.6.9-8　PCSK9 の $AUC_{0\text{-}84days}$（day•ng/mL）の最小二乗幾何平均の要約 - SC 投与コホート

	プラセボ (N=14)	evolocumab 7mg SC (N=6)	evolocumab 21mg SC (N=6)	evolocumab 70mg SC (N=6)	evolocumab 210mg SC (N=6)	evolocumab 420mg SC (N=6)	傾向
最小二乗幾何平均	22399.39	18470.09	18467.27	16530.01	11433.88	12804.81	<.0001
プラセボとの比率		0.82	0.82	0.74	0.51	0.57	
95% 信頼区間		(0.69, 0.98)	(0.70, 0.97)	(0.62, 0.88)	(0.43, 0.60)	(0.48, 0.67)	
P-値		0.0317	0.0223	0.0009	<.0001	<.0001	

$AUC_{0\text{-}84days}$ = day 1 から day 85 までの血清中濃度-時間曲線下面積、IV = 静脈、SC = 皮下、PCSK9 = プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型

対数スケール上の Jonckheere-Terpstra 検定による傾向。

被験者 [redacted]、[redacted]、[redacted]は治験からの早期脱落に伴い要約には含めなかった。

[redacted]

表 2.7.6.9-9　PCSK9 の $AUC_{0\text{-}84days}$（day•ng/mL）の最小二乗幾何平均の要約 - IV 投与コホート

		evolocumab		
	プラセボ (N=14)	21mg IV (N=6)	420mg IV (N=6)	傾向
最小二乗幾何平均	22399.39	18028.83	8,708.72	<.0001
プラセボとの比率		0.80	0.39	
95% 信頼区間		(0.67, 0.96)	(0.33, 0.46)	
P-値		0.0185	<.0001	

$AUC_{0\text{-}84days}$ = day 1 から day 85 までの血清中濃度-時間曲線下面積、IV = 静脈、SC = 皮下、PCSK9 = プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型

対数スケール上の Jonckheere-Terpstra 検定による傾向。

被験者 [redacted]、[redacted]、[redacted] は治験からの早期脱落に伴い要約には含めなかった。

[redacted]

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 2.7.6.9-10 に示す。

表 2.7.6.9-10　有害事象の要約（全投与被験者）

	evolocumab								
	7 mg SC	21 mg SC	70 mg SC	210 mg SC	420 mg SC	21 mg IV	420 mg IV	すべて evolocumab	プラセボ
	(N=6) n (%)	(N=6) n (%)	(N=6) n (%)	(N=6) n (%)	(N=6) n (%)	(N=6) n (%)	(N=6) n (%)	(N=42) n (%)	(N=14) n (%)
有害事象発現例	3 (50)	4 (67)	4 (67)	5 (83)	2 (33)	6 (100)	5 (83)	29 (69)	10 (71)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (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 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grade 1[a]	4	8	9	2	17	13	9	62 (82)	24 (96)
Grade 2[a]	1	2	0	1	6	2	1	13 (17)	1 (4)
Grade 3[a]	0	0	1	0	0	0	0	1 (1)	0 (0)
Grade 4[a]	0	0	0	0	0	0	0	0 (0)	0 (0)
Grade 5[a]	0	0	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	2 (33)	3 (50)	4 (67)	2 (33)	1 (17)	4 (67)	2 (33)	18 (43)	10 (71)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (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 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
治験中の死亡[b]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

[a] 治験薬投与開始前に発現した可能性のある有害事象を含む

[b] 治験中、又は治験薬最終投与から 30 日以内のいずれかより長期に発現した死亡。

N=解析対象集団の被験者数、安全性解析対象集団= evolocumab 又はプラセボの投与を受けたことのある被験者

IV = 静脈、SC = 皮下

[redacted]

CSR Table 11-2, Listing 6

2.6.1.2　全有害事象

evolocumab 群の 69%（29/42 例）及びプラセボ群の 71%（10/14 例）に有害事象が認められた。有害事象の発現率と evolocumab の用量、あるいは有害事象の発現率と evolocumab の投与経路（SC 又は IV）に明らかな関連性は認められなかった。

evolocumab 群の 42 例に 76 件の有害事象が認められた。このうち 82%（62/76 件）は軽度、17%（13/76 件）は中等度、1%（1/76 件）は重度（70 mg SC 投与群の被験者の歯感染の有害事象）であった。プラセボ群の 14 例に 25 件の有害事象が認められた。このうち 96%（24/25 件）は軽度、4%（1/25 件）は中等度であった。

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 2.7.6.9-11 に示す。

表 2.7.6.9-11　治験中に発現した投与群別並びに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 7 mg SC (N = 6) n (%)	 21 mg SC (N = 6) n (%)	 70 mg SC (N = 6) n (%)	 210 mg SC (N = 6) n (%)	 420 mg SC (N = 6) n (%)	 21 mg IV (N = 6) n (%)	 420 mg IV (N = 6) n (%)	 すべて evolocumab (N = 42) n (%)	 プラセボ (N = 14) n (%)
有害事象発現例	3 (50)	4 (67)	4 (67)	2 (33)	6 (100)	5 (83)	5 (83)	29 (69)	10 (71)
感染症および寄生虫症	1 (17)	1 (17)	4 (67)	0 (0)	3 (50)	3 (50)	1 (17)	13 (31)	5 (36)
咽頭炎	0 (0)	1 (17)	2 (33)	0 (0)	1 (17)	3 (50)	0 (0)	7 (17)	1 (7)
上気道感染	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	3 (7)	2 (14)
胃腸炎	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
外耳炎	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
鼻炎	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
副鼻腔炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
歯感染	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)

IV = 静脈、 SC = 皮下

安全性解析対象集団= evolocumab 又はプラセボの投与を受けたことのある被験者

[redacted]

表 2.7.6.9-11　治験中に発現した投与群別並びに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 7 mg SC (N = 6) n (%)	 21 mg SC (N = 6) n (%)	 70 mg SC (N = 6) n (%)	 210 mg SC (N = 6) n (%)	 420 mg SC (N = 6) n (%)	 21 mg IV (N = 6) n (%)	 420 mg IV (N = 6) n (%)	 すべて evolocumab (N = 42) n (%)	プラセボ (N = 14) n (%)
感染症および寄生虫症（続き）									
感染	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)
ウイルス感染	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (17)	1 (17)	2 (33)	0 (0)	3 (50)	2 (33)	2 (33)	11 (26)	3 (21)
咳嗽	1 (17)	0 (0)	2 (33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	4 (10)	3 (21)
鼻閉	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	2 (5)	2 (14)
しゃっくり	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
鼻部障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
口腔咽頭痛	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	2 (14)
咽頭の炎症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (2)	0 (0)
湿性咳嗽	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)

IV = 静脈、 SC = 皮下

安全性解析対象集団= evolocumab 又はプラセボの投与を受けたことのある被験者

[redacted]

表 2.7.6.9-11　治験中に発現した投与群別並びに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）

	evolocumab								
器官別大分類 基本語	7 mg SC (N = 6) n (%)	21 mg SC (N = 6) n (%)	70 mg SC (N = 6) n (%)	210 mg SC (N = 6) n (%)	420 mg SC (N = 6) n (%)	21 mg IV (N = 6) n (%)	420 mg IV (N = 6) n (%)	すべて evolocumab (N = 42) n (%)	プラセボ (N = 14) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き）									
鼻漏	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
副鼻腔障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
上気道咳症候群	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)
臨床検査	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	4 (67)	0 (0)	4 (67)	10 (24)	2 (14)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	3 (50)	0 (0)	4 (67)	9 (21)	2 (14)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)

IV = 静脈、 SC = 皮下

安全性解析対象集団= evolocumab 又はプラセボの投与を受けたことのある被験者

[redacted]

表 2.7.6.9-11　治験中に発現した投与群別並びに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）

	evolocumab								
器官別大分類 基本語	7 mg SC (N = 6) n (%)	21 mg SC (N = 6) n (%)	70 mg SC (N = 6) n (%)	210 mg SC (N = 6) n (%)	420 mg SC (N = 6) n (%)	21 mg IV (N = 6) n (%)	420 mg IV (N = 6) n (%)	すべて evolocumab (N = 42) n (%)	プラセボ (N = 14) n (%)
胃腸障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	2 (33)	2 (33)	0 (0)	5 (12)	1 (7)
下痢	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	2 (5)	1 (7)
鼓腸	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	2 (5)	0 (0)
腹部膨満	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
便秘	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
胃食道逆流性疾患	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
鼠径ヘルニア	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
悪心	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
下腹部痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (50)	1 (17)	5 (12)	4 (29)

IV = 静脈、 SC = 皮下

安全性解析対象集団= evolocumab 又はプラセボの投与を受けたことのある被験者

[redacted]

表 2.7.6.9-11　治験中に発現した投与群別並びに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）

	evolocumab								
器官別大分類 基本語	7 mg SC (N = 6) n (%)	21 mg SC (N = 6) n (%)	70 mg SC (N = 6) n (%)	210 mg SC (N = 6) n (%)	420 mg SC (N = 6) n (%)	21 mg IV (N = 6) n (%)	420 mg IV (N = 6) n (%)	すべて evolocumab (N = 42) n (%)	プラセボ (N = 14) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）									
悪寒	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
疲労	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (2)	1 (7)
注入部位出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (2)	0 (0)
疼痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
血管穿刺部位血腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
注射部位血腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)
注射部位出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)
小結節	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	2 (33)	5 (12)	1 (7)
筋炎	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	3 (7)	0 (0)

IV = 静脈、 SC = 皮下

安全性解析対象集団= evolocumab 又はプラセボの投与を受けたことのある被験者

[redacted]

表 2.7.6.9-11　治験中に発現した投与群別並びに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 7 mg SC (N = 6) n (%)	 21 mg SC (N = 6) n (%)	 70 mg SC (N = 6) n (%)	 210 mg SC (N = 6) n (%)	 420 mg SC (N = 6) n (%)	 21 mg IV (N = 6) n (%)	 420 mg IV (N = 6) n (%)	 すべて evolocumab (N = 42) n (%)	プラセボ (N = 14) n (%)
筋骨格系および結合組織障害（続き）									
関節痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
筋痙縮	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (2)	0 (0)
側腹部痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	2 (33)	0 (0)	0 (0)	3 (7)	2 (14)
挫傷	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (7)
擦過傷	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
関節捻挫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
裂傷	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (7)
代謝および栄養障害	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	3 (7)	0 (0)

IV = 静脈、 SC = 皮下

安全性解析対象集団= evolocumab 又はプラセボの投与を受けたことのある被験者

[redacted]

表 2.7.6.9-11　治験中に発現した投与群別並びに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 7 mg SC (N = 6) n (%)	 21 mg SC (N = 6) n (%)	 70 mg SC (N = 6) n (%)	 210 mg SC (N = 6) n (%)	 420 mg SC (N = 6) n (%)	 21 mg IV (N = 6) n (%)	 420 mg IV (N = 6) n (%)	 すべて evolocumab (N = 42) n (%)	プラセボ (N = 14) n (%)
代謝および栄養障害（続き）									
脱水	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
食物渇望	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
食欲亢進	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
神経系障害	2 (33)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (7)	0 (0)
頭痛	2 (33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5)	0 (0)
失神寸前の状態	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
血液およびリンパ系障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
好酸球増加症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)

IV = 静脈、 SC = 皮下

安全性解析対象集団= evolocumab 又はプラセボの投与を受けたことのある被験者

[redacted]

表 2.7.6.9-11　治験中に発現した投与群別並びに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）

	evolocumab								
器官別大分類 基本語	7 mg SC (N = 6) n (%)	21 mg SC (N = 6) n (%)	70 mg SC (N = 6) n (%)	210 mg SC (N = 6) n (%)	420 mg SC (N = 6) n (%)	21 mg IV (N = 6) n (%)	420 mg IV (N = 6) n (%)	すべて evolocumab (N = 42) n (%)	プラセボ (N = 14) n (%)
心臓障害	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
洞性頻脈	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
耳および迷路障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
耳痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (2)	0 (0)

IV = 静脈、 SC = 皮下

安全性解析対象集団= evolocumab 又はプラセボの投与を受けたことのある被験者

[redacted]

2.6.1.3　主な有害事象

多く認められた器官別大分類の有害事象は、感染症および寄生虫症（基本語では咽頭炎、上気道感染など）18 例（evolocumab 群 13/42 例［31%］、プラセボ群 5/14 例［36%］）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（咳嗽、口腔咽頭痛などの基本語）14 例（evolocumab 群 11/42 例［26%］、プラセボ群 3/14 例［21%］）であった。

2.6.1.4　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は、evolocumab 群 43%（18/42 例）及びプラセボ群 71%（10/14 例）に認められた（表 2.7.6.9-12）。発現率の高かった有害事象は、咽頭炎 6 例（evolocumab 群 12%［5/42 例］、プラセボ群 7%［1/14 例］）、咳嗽 5 例（evolocumab 群 7%［3/42 例］、プラセボ群 14%［2/14 例］）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 3 例（evolocumab 群 5%［2/42 例］、プラセボ群 7%［1/14 例］）及び口腔咽頭痛 3 例（evolocumab 群 2%［1/42 例］、プラセボ群 14%［2/14 例］）であった。

治験薬投与と関連のある有害事象の発現率と evolocumab の用量、又は evolocumab の投与経路（SC 又は IV）に明らかな関連性は認められなかった。

表 2.7.6.9-12　治験薬投与と関連のある投与群別、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 7 mg SC (N = 6) n (%)	 21 mg SC (N = 6) n (%)	 70 mg SC (N = 6) n (%)	 210 mg SC (N = 6) n (%)	 420 mg SC (N = 6) n (%)	 21 mg IV (N = 6) n (%)	 420 mg IV (N = 6) n (%)	 すべて evolocumab (N = 42) n (%)	プラセボ (N = 14) n (%)
有害事象発現例	2 (33)	3 (50)	4 (67)	1 (17)	4 (67)	2 (33)	2 (33)	18 (43)	10 (71)
感染症および寄生虫症	1 (17)	1 (17)	4 (67)	0 (0)	2 (33)	1 (17)	0 (0)	9 (21)	3 (21)
咽頭炎	0 (0)	1 (17)	2 (33)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	5 (12)	1 (7)
上気道感染	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	2 (5)	0 (0)
胃腸炎	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
外耳炎	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
鼻炎	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
感染	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)
ウイルス感染	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)

IV = 静脈、 SC = 皮下

安全性解析対象集団= evolocumab 又はプラセボの投与を受けたことのある被験者

[redacted]

表 2.7.6.9-12　治験薬投与と関連のある投与群別、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 7 mg SC (N = 6) n (%)	 21 mg SC (N = 6) n (%)	 70 mg SC (N = 6) n (%)	 210 mg SC (N = 6) n (%)	 420 mg SC (N = 6) n (%)	 21 mg IV (N = 6) n (%)	 420 mg IV (N = 6) n (%)	 すべて evolocumab (N = 42) n (%)	 プラセボ (N = 14) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (17)	0 (0)	2 (33)	0 (0)	2 (33)	1 (17)	0 (0)	6 (14)	3 (21)
咳嗽	1 (17)	0 (0)	2 (33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (7)	2 (14)
鼻閉	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (7)
鼻部障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
口腔咽頭痛	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	2 (14)
鼻漏	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
副鼻腔障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
上気道咳症候群	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)
胃腸障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	3 (7)	1 (7)
鼓腸	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	2 (5)	0 (0)

IV = 静脈、 SC = 皮下

安全性解析対象集団= evolocumab 又はプラセボの投与を受けたことのある被験者

[redacted]

表 2.7.6.9-12　治験薬投与と関連のある投与群別、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）

	evolocumab								
器官別大分類 基本語	7 mg SC (N = 6) n (%)	21 mg SC (N = 6) n (%)	70 mg SC (N = 6) n (%)	210 mg SC (N = 6) n (%)	420 mg SC (N = 6) n (%)	21 mg IV (N = 6) n (%)	420 mg IV (N = 6) n (%)	すべて evolocumab (N = 42) n (%)	プラセボ (N = 14) n (%)
胃腸障害（続き）									
腹部膨満	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
下痢	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (7)
臨床検査	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (33)	0 (0)	1 (17)	3 (7)	1 (7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	2 (5)	1 (7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)

IV = 静脈、 SC = 皮下

安全性解析対象集団= evolocumab 又はプラセボの投与を受けたことのある被験者

[redacted]

表 2.7.6.9-12　治験薬投与と関連のある投与群別、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）

	evolocumab								
器官別大分類 基本語	7 mg SC (N = 6) n (%)	21 mg SC (N = 6) n (%)	70 mg SC (N = 6) n (%)	210 mg SC (N = 6) n (%)	420 mg SC (N = 6) n (%)	21 mg IV (N = 6) n (%)	420 mg IV (N = 6) n (%)	すべて evolocumab (N = 42) n (%)	プラセボ (N = 14) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	3 (7)	1 (7)
関節痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
筋痙縮	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (2)	0 (0)
筋炎	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
側腹部痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5)	0 (0)
食物渇望	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
食欲亢進	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
神経系障害	1 (17)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5)	0 (0)

IV = 静脈、 SC = 皮下

安全性解析対象集団= evolocumab 又はプラセボの投与を受けたことのある被験者

[redacted]

表 2.7.6.9-12　治験薬投与と関連のある投与群別、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）

	evolocumab								
器官別大分類 基本語	7 mg SC (N = 6) n (%)	21 mg SC (N = 6) n (%)	70 mg SC (N = 6) n (%)	210 mg SC (N = 6) n (%)	420 mg SC (N = 6) n (%)	21 mg IV (N = 6) n (%)	420 mg IV (N = 6) n (%)	すべて evolocumab (N = 42) n (%)	プラセボ (N = 14) n (%)
神経系障害（続き）									
頭痛	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
失神寸前の状態	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
血液およびリンパ系障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
好酸球増加症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
耳および迷路障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
耳痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (2)	3 (21)

IV = 静脈、 SC = 皮下

安全性解析対象集団= evolocumab 又はプラセボの投与を受けたことのある被験者

[redacted]

表 2.7.6.9-12　治験薬投与と関連のある投与群別、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）

	evolocumab								
器官別大分類 基本語	7 mg SC (N = 6) n (%)	21 mg SC (N = 6) n (%)	70 mg SC (N = 6) n (%)	210 mg SC (N = 6) n (%)	420 mg SC (N = 6) n (%)	21 mg IV (N = 6) n (%)	420 mg IV (N = 6) n (%)	すべて evolocumab (N = 42) n (%)	プラセボ (N = 14) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）									
注入部位出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (2)	0 (0)
疲労	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)
注射部位血腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)
注射部位出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)

IV = 静脈、 SC = 皮下

安全性解析対象集団= evolocumab 又はプラセボの投与を受けたことのある被験者

[redacted]