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

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

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傾向は認められなかった。クレアチンホスホキナーゼ（CPK）値の上昇（基準値上限［ULN］超）がevolocumab群の15/42例（36%）及びプラセボ群の7/14例（50%）に認められた。CPK上昇は、evolocumab群（31件15例）でプラセボ群（7件7例）と比較して多かった。ほとんどのCPK上昇は一過性かつ軽度であり、無処置にて回復した。高分子であることから予測されたとおり、治験薬投与と関連のあるQT間隔の変化は認められなかった（表2.7.6.9-13）。

本試験では、有害事象として筋炎が3例3件に認められた。そのうち中等度は2件であり、1例は420 mg SC投与群、1例は420 mg IV投与群であった。中等度2件のうち、1例はグレード3のCPK上昇、もう1件はグレード4のCPK上昇を併発し、いずれも激しい運動後に発現した。これらの有害事象は、被験者の血液検体中にevolocumabが検出されなくなった観察期後期に発現したため、治験薬投与と関連なしと判断された。3件目の筋炎は21 mg SC投与群に認められ、Day 21に発現、Day 23に回復、軽度、治験薬投与と関連があると判断され、グレード2のCPK上昇を併発した。

表 2.7.6.9-13　Fridericia 補正 QT 間隔（msec）のベースライン後の最大値及びベースライン時のカテゴリーからの延長の最大値

	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)
ベースライン - n(%)									
<= 450	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	42 (100)	14 (100)
> 450 – 480	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
> 480 – 500	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
> 500	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
欠測	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ベースライン後の最高値 - n(%)									
<= 450	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	42 (100)	14 (100)
> 450 – 480	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
> 480 – 500	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
> 500	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
欠測	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

IV = 静脈、SC = 皮下

[redacted]

表 2.7.6.9-13　Fridericia 補正 QT 間隔（msec）のベースライン後の最大値及びベースライン時のカテゴリーからの延長の最大値（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)
ベースライン後の最低値- n(%)									
<= 30	6 (100)	6 (100)	6 (100)	5 (83)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	41 (98)	14 (100)
> 30 – 60	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
> 60	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
欠測	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

IV = 静脈、SC = 皮下

[redacted]

2.6.3　抗 evolocumab 抗体産生の状況

全被験者 56 例の血清検体について、抗 evolocumab 抗体の存在（ベースライン時）又は産生（投与後）の有無を調べた。evolocumab 群 42 例で抗 evolocumab 抗体は陰性であった。プラセボ群 14 例については、1 例の 1 検体（Day 85［EOS］）で抗 evolocumab 結合抗体がわずかに陽性（中和抗体は陰性）となった。

3.　結論

本 FIH 試験で投与された SC 及び IV の投与量において、evolocumab の忍容性が認められた。有害事象及び治験薬投与と関連のある有害事象の発現率に、投与群間での明らかな差は認められなかった。臨床検査値又は臨床パラメータに対し、evolocumab が重要な影響を示す傾向は認められなかった。

evolocumab は 7～420 mg の用量範囲で単回 SC 投与又は IV 投与したとき、非線形の PK を示し、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 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。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。

evolocumab の単回投与により平均 LDL-C、平均総コレステロール及び平均 ApoB が低下し、その後ベースライン値に戻った。すべての投与群で、低下のレベル、最低値到達時間及び低下持続時間に関して、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。非結合型 PCSK9 非結合型平均値についても、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て、用量依存的な低下が認められた。投与後の継時的な非結合型 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。標的媒介性の薬物動態モデルにより、健康被験者を対象に evolocumab を単回 SC 投与又は IV 投与したときの evolocumab、PCSK9 及び LDL-C の PK/PD の関連性を記述できた。
evolocumab は血清中非結合型 PCSK9 を強力に抑制し、70 mg 以上を投与したとき完全かつ持続的に抑制した。evolocumab の投与による血清中トリグリセリド、HDL-C 又は ApoA1 に対する影響は認められなかった。

本試験の結果から、evolocumab の臨床試験を継続することの妥当性を確認することができた。

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治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.10 20110121 試験

治験課題名：健康な日本人被験者を対象に evolocumab の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する無作為化二重盲検プラセボ対照単回投与試験

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（米国）

1.2 治験実施医療機関

[redacted]（[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

健康な日本人被験者を対象に、evolocumab を単回皮下（SC）投与したときの安全性、忍容性及び免疫原性プロファイルを評価する。

1.5.2 副次目的

健康な日本人被験者を対象に、evolocumab を単回 SC 投与したときの薬物動態（PK）プロファイルを明らかにする。

健康な日本人被験者を対象に、evolocumab を単回 SC 投与したときの薬力学（PD）プロファイル（低比重リポ蛋白コレステロール［LDL-C］）を明らかにする。

evolocumab を 210 mg の用量で SC 投与したときの安全性、忍容性、PK プロファイル及び PD プロファイルを日本人被験者と白人被験者で比較する。

1.6 治験方法

本試験は無作為化、プラセボ対照、単回投与試験であり、健康な日本人被験者を対象に、evolocumab を単回 SC 投与したときの安全性、PK 及び PD を評価することを目的にデザインされた。

コホート	集団	被験者数		evolocumab 投与量
		evolocumab	プラセボ	
1	日本人	6	2	70 mg
2	日本人	6	2	210 mg
3	白人	6	2	210 mg
4	日本人	6	2	420 mg

本試験の評価スケジュールを表 2.7.6.10-1 に示す。

表 2.7.6.10-1　評価スケジュール

Informed Consent to be signed prior to any study activities																				
Activity	**Screening**	**Check in**	**Treatment Period**																	
Study Week	-4 to -1		1							2		3	4	5	6	7	9	11	13	
Study Day	-28 to -2	-1	1			2	3	4	5	7	8	11	15	22	29	36	43	57	71	85
Time (in hours)[1]			Pre	0	4	24	48													EOS
General Assessments																				
Informed Consent	X																			
Medical History	X																			
Optional Residency		←			→															
Prior Medications	X	X																		
Body Weight	X																			X
Height	X																			
Physical Examination	X	X						X							X			X		X
Vital Signs (BP, HR, RR, TEMP)[2]	X		X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12-lead ECG[3]	X	X						X							X			X		X
Adverse Event Recording	X	←																		→
Concomitant Medications	X	←																		→
Study Drug Administration				X																
Laboratory Assessments																				
Clinical Chemistry	X	X				X		X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Clinical 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	X
Urine Drug and Alcohol Screen	X	X																		X
Serum Pregnancy Test	X	X																		X
Serum FSH Test (female only)[4]	X																			
HIV, Hep C Ab, HBsAg	X																			
AMG 145 serum PK Collection			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PCSK9 serum levels	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Complete Lipid Profile	X		X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Apo A-1 Apo B	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
Biomarker Development Sample			X			X					X		X		X		X		X	X
1: Time in hours/minutes relative to first dose on day 1																				
2: Vitals signs will include BP, HR, respirations and oral temperature and should be performed after at least 5 minutes in a seated or semi-recumbent position																				
3: ECGs to be performed after at least 5 minutes in a semi-recumbent position																				
4: FSH test for women who are at least 1 year post menopausal																				
Day -1 safety labs will be performed by the site local lab																				

Apo A-1 = アポリポ蛋白 A1、Apo B = アポリポ蛋白 B、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、 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 = 体温、RR = 呼吸数、TEMP = 体温

1.7　被験者数

予定された被験者数は32例（各投与群8例）であり、合計32例が本試験に無作為に割り付けられた。

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～55歳の男女で、LDL-Cが70 mg/dL以上190 mg/dL以下で、BMIが18.0～30.0 kg/m^{2}である者とした。女性被験者は生殖能力がないこと（すなわち、閉経後の女性又は不妊手術を受けた女性）、男性被験者は禁欲する、もしくは非常に効果的な避妊法を実行していることとした。また日本人被験者は、第1、第2又は第3世代であることとした。

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]で調製されたpH [redacted]の溶液である。evolocumabは各コホートの割り付けに従って70 mg、210 mg又は420 mgを単回SC投与した。1回のSC投与液量が1.0 mLを超える場合は投与液を別々のシリンジに分割し、被験者の前腹壁部で部位を変え、30秒以内の間隔で連続して分割投与することとした。

1.9.2　対照薬

プラセボは無色澄明、無菌の凍結液としてevolocumabと同じ容器に充填された上で供給された。内容物は、[redacted] mmol/L [redacted]、[redacted]%（w/v）[redacted]、[redacted]%（w/v）[redacted]で調製されたpH [redacted]の溶液である。プラセボは各コホートの割り付けに従ってSC投与した。

1.10　投与期間

evolocumab又はプラセボの単回投与とした。

1.11　治験の評価項目

1.11.1　主要評価項目

- 有害事象発現率
- バイタルサイン、臨床検査、心電図（ECGs）
- 抗evolocumab抗体産生の発現率

1.11.2 副次評価項目

- evolocumabのPKパラメータ（0から最終測定可能時点までの血清中濃度-時間曲線下面積［AUC_{last}］、0から無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積［AUC_{inf}］、最高血中濃度［C_{max}］、最高血中濃度到達時間［t_{max}］）
- PDパラメータ（ベースラインで補正したLDL-Cの0から84日目までの血清中濃度-時間曲線下面積［$AUC_{0\text{-}84\ days}$］、ベースラインに対するLDL-C比）

1.11.3 探索的評価項目

- プロ蛋白転換酵素サブチリシン/ケキシン9型（PCSK9）、高比重リポ蛋白コレステロール（HDL-C）、総コレステロール、トリグリセリド、アポリポ蛋白A-1（ApoA1）及びアポリポ蛋白B（ApoB）の血清中濃度
- 注目するバイオマーカー（測定した場合）

1.12 統計手法

特定の人口統計学的データ、PDデータ、PKデータ及び安全性データについての記述統計を行った。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、カテゴリカル変数は頻度及び割合を示した。

PDの解析対象集団（各評価項目で1つ）は、少なくとも治験薬（IP）投与を1回受け、1時点以上の評価可能な測定値が得られた全被験者とした。LDL-C濃度の$AUC_{0\text{-}84\ days}$（$AUC_{day\ 1\text{-}85}$と同等）は被験者ごとに算出した。コホート2及び3の実薬投与被験者及び全コホートのプラセボ投与被験者を対象に、LDL-C対数$AUC_{day\ 1\text{-}85}$を従属変数、人種による集団（日本人対白人）、投与群、及び、人種による集団と投与群の交互作用項を独立変数、対数変換したベースラインLDL-Cを共変量として、共分散分析（ANCOVA）を行った。逆変換後、LDL-C $AUC_{day\ 1\text{-}85}$の最小二乗（LS）幾何平均及び幾何平均比（日本人／白人）、並びに比の90%信頼区間（CI）を示した。更に、日本人被験者内でコホート1、2及び4のLDL-C濃度をプラセボ群（プラセボ投与を受けている日本人被験者）と比較した。投与（70 mg、210 mg、420 mg、プラセボ）を独立変数に使用した以外は上述と同じ方法でANCOVAを行った。逆変換後、LS幾何平均値、プラセボとの比及びプラセボとの比の90% CIを示した。

PK濃度解析対象集団は、1時点以上の評価可能な測定値が得られた実薬投与の全被験者とし、PKパラメータ解析対象集団は、1つ以上のPKパラメータ又は評価項目を推定できる全被験者とした。コホート2及び3の実薬投与被験者を対象に、対数変換したPKパラメータを従属変数、人種による集団を独立変数として、分散分析を行った。逆変換後、PKパラメータの幾何平均値、幾何平均比（日本人／白人）及び比の90% CIを示した。

安全性解析対象集団は、無作為化され、少なくとも治験薬投与を1回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）及び基本語ごとに集計した。有害事象は治験薬投与との関連別に分類した。臨床検査値、心電図又はバイタルサインについては、臨床的意義のある変化を記録した。抗体検査は被験者ごとでリスト化され、投与群ごとにまとめた。

2. 結果の要約

2.1 被験者の内訳

計32例（日本人24例、白人8例）の被験者が無作為化され、治験薬の投与を受けた。日本人被験者24例は、3つのevolocumab投与群及びプラセボ群に6例ずつ割り付けられた。白人被験者8例は、evolocumab 210 mg SC投与群に6例、プラセボ群に2例割り付けられた。

29例（90.6%）の被験者が治験を完了し、3例（9.4%）が治験を早期に中止した。1例は同意撤回し、2例は追跡不能であった。被験者の内訳及び投与中止理由を表2.7.6.10-2に要約する。これらの中止例は、試験結果の解釈に影響を及ぼす可能性はなかったと判断した。

表 2.7.6.10-2　被験者の内訳及び投与中止理由（全被験者）

	日本人						白人		
	70 mg (N = 6) n (%)	210 mg (N = 6) n (%)	420 mg (N = 6) n (%)	evolocumab (N = 18) n (%)	プラセボ (N = 6) n (%)	合計 (N = 24) n (%)	210 mg (N = 6) n (%)	プラセボ (N = 2) n (%)	合計 (N = 8) n (%)
治験薬の状況									
治験薬の投与を全く受けなかった被験者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与を受けた被験者数	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	18 (100.0)	6 (100.0)	24 (100.0)	6 (100.0)	2 (100.0)	8 (100.0)
治験薬の投与を完了した被験者数	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	18 (100.0)	6 (100.0)	24 (100.0)	6 (100.0)	2 (100.0)	8 (100.0)
治験薬の投与を中止した被験者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
試験完了の状況									
試験完了	5 (83.3)	6 (100.0)	5 (83.3)	16 (88.9)	6 (100.0)	22 (91.7)	5 (83.3)	2 (100.0)	7 (87.5)
試験継続中	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
試験中止	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (11.1)	0 (0.0)	2 (8.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (12.5)
同意撤回	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (12.5)

無作為割付した被験者数 32 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

N：無作為割付けし、治験薬を投与した被験者数

Source: modified from Table 14-1.1

2.2　人口統計学的データ

日本人被験者全体の 83.3%及び白人被験者の全員が男性であった。日本人被験者のベースライン時の平均年齢（SD）は 36.0（13.3）歳、白人被験者の平均年齢（SD）は 33.3（10.8）歳であった。全被験者は日本人又は白人（非ヒスパニック系又は非ラテン系）のいずれかであった。治験薬の投与を受けた全被験者のベースライン時の人口統計学的データを表 2.7.6.10-3 に示す。本試験でベースラインの平均値は、群間で類似していた。

表 2.7.6.10-3　ベースライン時の人口統計学的データ

	日本人						白人		
	70 mg (N = 6)	210 mg (N = 6)	420 mg (N = 6)	evolocumab (N = 18)	プラセボ (N = 6)	合計 (N = 24)	210 mg (N = 6)	プラセボ (N = 2)	合計 (N = 8)
性別 - n (%)									
女性	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (16.7)	1 (16.7)	4 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
男性	6 (100.0)	5 (83.3)	4 (66.7)	15 (83.3)	5 (83.3)	20 (83.3)	6 (100.0)	2 (100.0)	8 (100.0)
民族– n (%)									
非ヒスパニック/ラテン系	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	18 (100.0)	6 (100.0)	24 (100.0)	6 (100.0)	2 (100.0)	8 (100.0)
人種 - n (%)									
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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アジア人	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	18 (100.0)	6 (100.0)	24 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (100.0)	2 (100.0)	8 (100.0)
日本人世代 – n (%)									
1 世代	6 (100.0)	5 (83.3)	5 (83.3)	16 (88.9)	5 (83.3)	21 (87.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2 世代	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (11.1)	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3 世代	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N 無作為割付けし、治験薬を投与した被験者数、Q1 25 パーセンタイル、Q3 75 パーセンタイル、SD 標準偏差

Source: Modified from Table 14-2.1

表 2.7.6.10-3　ベースライン時の人口統計学的データ（続き）

	日本人						白人		
	70 mg (N = 6)	210 mg (N = 6)	420 mg (N = 6)	evolocumab (N = 18)	プラセボ (N = 6)	合計 (N = 24)	210 mg (N = 6)	プラセボ (N = 2)	合計 (N = 8)
年齢 (歳)									
n	6	6	6	18	6	24	6	2	8
平均	37.2	32.2	37.3	35.6	37.2	36.0	33.2	33.5	33.3
SD	13.0	11.3	15.1	12.7	16.2	13.3	12.1	9.2	10.8
中央値									
Q1, Q3	26.0, 50.0	21.0, 40.0	23.0, 52.0	24.0, 49.0	24.0, 51.0	24.0, 50.0	22.0, 39.0	27.0, 40.0	24.5, 39.5
最小, 最大	24, 53	20, 49	19, 52	19, 53	18, 54	18, 54	22, 54	27, 40	22, 54

N 無作為割付けし、治験薬を投与した被験者数、Q1 25 パーセンタイル、Q3 75 パーセンタイル、SD 標準偏差

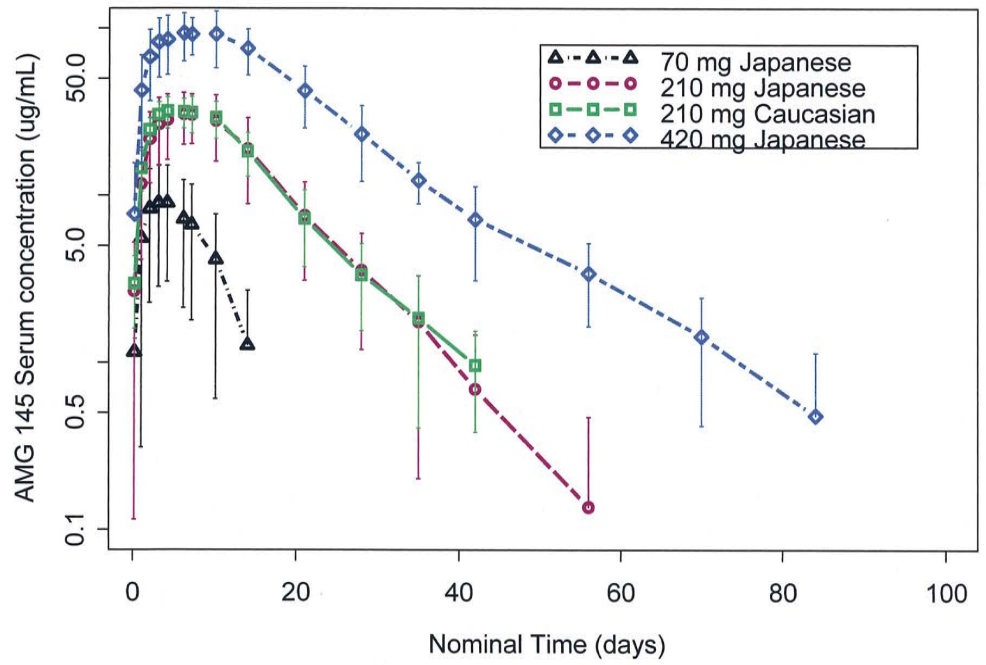
Source: Modified from Table 14-2.1

2.3　有効性の結果

本試験では有効性の評価は実施していない。

2.4　薬物動態の結果

日本人被験者に 70～420 mg の用量範囲で evolocumab を単回 SC 投与した結果、evolocumab は非線形の薬物動態を示した（図 2.7.6.10-1 及び表 2.7.6.10-4）。210 mg 及び 420 mg の SC 投与を受けた被験者では、70 mg SC 投与を受けた被験者と比較した場合、AUC_{inf}平均値に用量比を上回る変化が認められた。210 mg 投与と 420 mg 投与の間では最高血漿中濃度及びAUC_{inf}は、ほぼ用量に比例した変化を示し、この用量範囲で PK が線形であることと一致していた。以上のデータは、ほかの第 I 相試験（20080397 試験及び 20080398 試験）による PK データ及び標的介在性の薬物動態（すなわち、evolocumab の PCSK9 との結合）と一致した。



Source: CSR Figure 10-3.

図 2.7.6.10-1　投与群ごとの平均（SD）血清 evolocumab 濃度-時間推移曲線

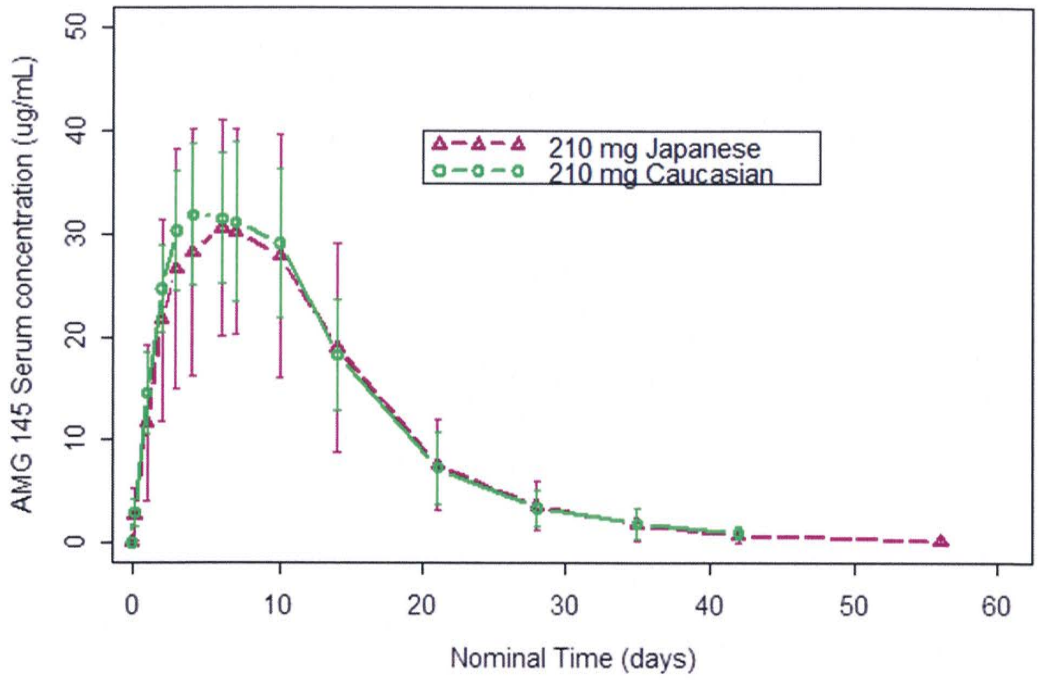
表 2.7.6.10-4　日本人被験者及び白人被験者に evolocumab 皮下投与後のevolocumab のノンコンパートメント PK パラメータ

パラメータ	記述統計	70 mg SC 日本人	210 mg SC 日本人	210 mg SC 白人	420 mg SC 日本人
AUC_{last} (day*μg/mL)	n	6	6	6	6
	平均	76.3	501	504	1970
	SD	58.0	218	139	749
	CV%	75.9	43.5	27.7	38.1
	中央値	80.6	541	516	1910
	最小	0.00	235	303	1220
	最大	140	777	708	2920
AUC_{inf} (day*μg/mL)	n	5	6	6	6
	平均	108	511	542	2510
	SD	51.5	220	160	1250
	CV%	47.8	43.1	29.4	49.9
	中央値	118	551	552	2500
	最小	30.6	244	312	1250
	最大	153	795	725	4620
C_{max} (μg/mL)	n	6	6	6	6
	平均	9.53	31.9	33.0	104
	SD	6.37	11.1	7.06	31.4
	CV%	66.8	34.8	21.4	30.2
	中央値	10.3	34.3	35.4	121
	最小	0.00	15.8	23.7	60.2
	最大	17.0	44.9	41.2	133
t_{max} (day)	n	5	6	6	6
	平均	NR	NR	NR	NR
	SD	NR	NR	NR	NR
	CV%	NR	NR	NR	NR
	中央値	3.0	6.5	6.0	6.5
	最小	2.0	4.0	3.0	3.0
	最大	4.0	9.0	7.0	10

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、AUC_{inf} =投与後 0 時間から無限大までの血清中濃度-時間曲線下面積、C_{max} =最高血中濃度、t_{max} =有効数字 2 桁の中央値としてのみ報告された最高血中濃度到達時間、NR = 報告なし、SC = 皮下、SD = 標準偏差、CV% = 変動係数

[redacted]

evolocumab 210 mg を単回 SC 投与した日本人被験者の PK プロファイルは、同じ用量を投与した白人被験者と同様であった（図 2.7.6.10-2 及び表 2.7.6.10-5）。日本人被験者を白人被験者と比較した場合、C_{max} の比の点推定値（90% CI）は 0.955（0.655、1.391）、AUC_{inf} の比の点推定値（90% CI）は 0.947（0.589、1.524）であった。最高血中濃度到達時間の中央値（範囲）は、日本人被験者では 6.5（4.0～9.0）日、白人被験者では 6.0（3.0～7.0）日であった（表 2.7.6.10-4）。



Source: CSR Figure 10-4.

図 2.7.6.10-2　evolocumab 210 mg 単回皮下投与後の日本人被験者及び白人被験者における平均（SD）evolocumab 濃度-時間推移曲線

表 2.7.6.10-5　日本人被験者及び白人被験者（コホート 2 及び 3）における evolocumabSC 投与後の evolocumab PK パラメータの最小二乗幾何平均

パラメータ(単位)	日本人(被験) (N=6)		白人(対象) (N=6)		(被験/対象)[b]の比率	
	n	LS Mean[a]	n	LS Mean[a]	LS Mean	90% CI
C_{max} (μg/mL)	6	30.0	5	31.4	0.955	(0.655,1.391)
AUC_{last} (day*μg/mL)	6	455.0	5	479.8	0.948	(0.586,1.536)
AUC_{inf} (day*μg/mL)	6	465.3	5	491.2	0.947	(0.589,1.524)

[a] LS Mean =SAS PROC Mixed procedure からの最小二乗幾何平均

[b] 比率及び CI は自然対数スケールデータをオリジナスケールに変換したものを基にした。

CI = 信頼区間、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、 AUC_{inf} =投与後 0 時間から無限大までの血清中濃度-時間曲線下面積、C_{max} =最高血中濃度、

N 実薬投与を受けた被験者数、 n 対応する PK パラメータが適切に推測可能な被験者数

コホート 2 日本人被験者に 210 mg を SC 投与、コホート 3 白人被験者に 210 mg を SC 投与

[redacted]

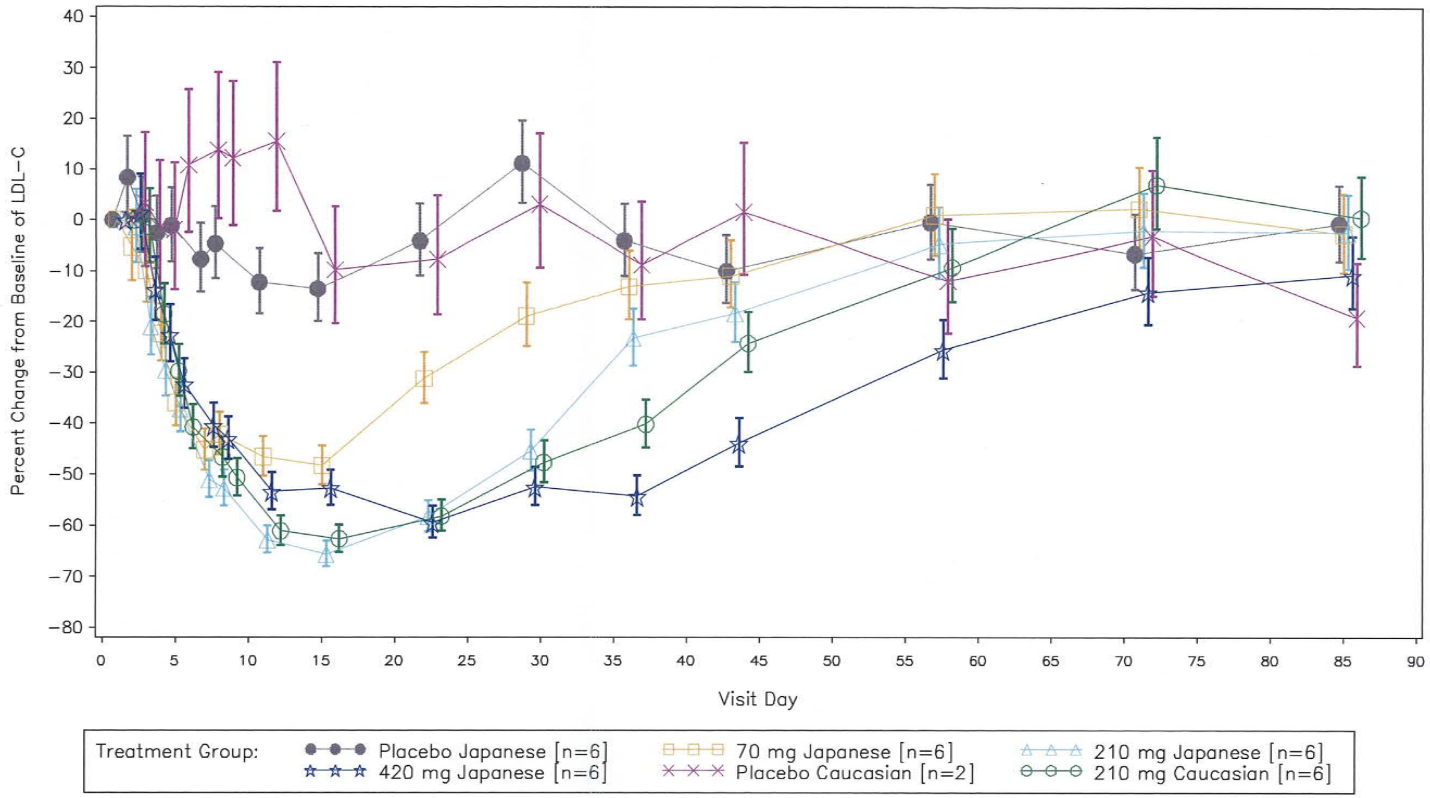
2.5　薬力学の結果

日本人試験対象集団において、すべてのevolocumab投与群でLDL-C濃度がベースライン値と比較して低下した（図2.7.6.10-3及び表2.7.6.10-6）。試験のいずれかの時点のベースラインからの最大低下率の平均値はevolocumab 70 mg群48.246%、210 mg群65.595%、420 mg群59.329%であり、プラセボと比較した最大低下率の平均値はevolocumab 70 mg群40.713%、210 mg群60.287%、420 mg群57.615%であった。LDL-C解析結果から、evolocumab 210 mg投与群及び420 mg投与群はプラセボ群と比較して、LDL-Cの用量補正AUCに統計学的に有意な低下が認められた（210 mg群：P=0.004、420 mg群：P<0.001）。

evolocumab 210 mgを投与した結果、全ての時点でLDL-C濃度において、日本人被験者と白人被験者で同程度の低下が認められた（図2.7.6.10-4及び表2.7.6.10-7）。210 mg単回投与後では、プラセボと比較したときのLDL-Cのベースラインからの最大低下率は、白人被験者66.272%に対し、日本人被験者60.287%であった。各群はDay 15に最低値に達した後、徐々に上昇して試験終了時までにほぼベースライン値に戻った。日本人被験者におけるLDL-C $AUC_{day\ 1\text{-}85}$のプラセボに対する比（0.803）は白人被験者（0.817）と同程度であった。

日本人試験対象集団において、すべてのevolocumab群でPCSK9の平均値は低下し、Day 2時点でほぼ完全に抑制された。PCSK9濃度は徐々にベースライン値へ戻り、70 mg群ではDay 43まで、210 mg群及び420 mg群では試験終了時（Day 85）までベースライン値未満が持続した。その他のPD評価項目では、総コレステロール値及びApoB値にLDL-Cと同パターンの変化が認められた。

本試験において、evolocumab 210 mgを投与した日本人被験者と白人被験者との間では、PDの評価結果に大きな差は認められなかった。



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

[redacted]

図 2.7.6.10-3　LDL-C のベースラインからの経時的な変化率（+/-標準誤差）

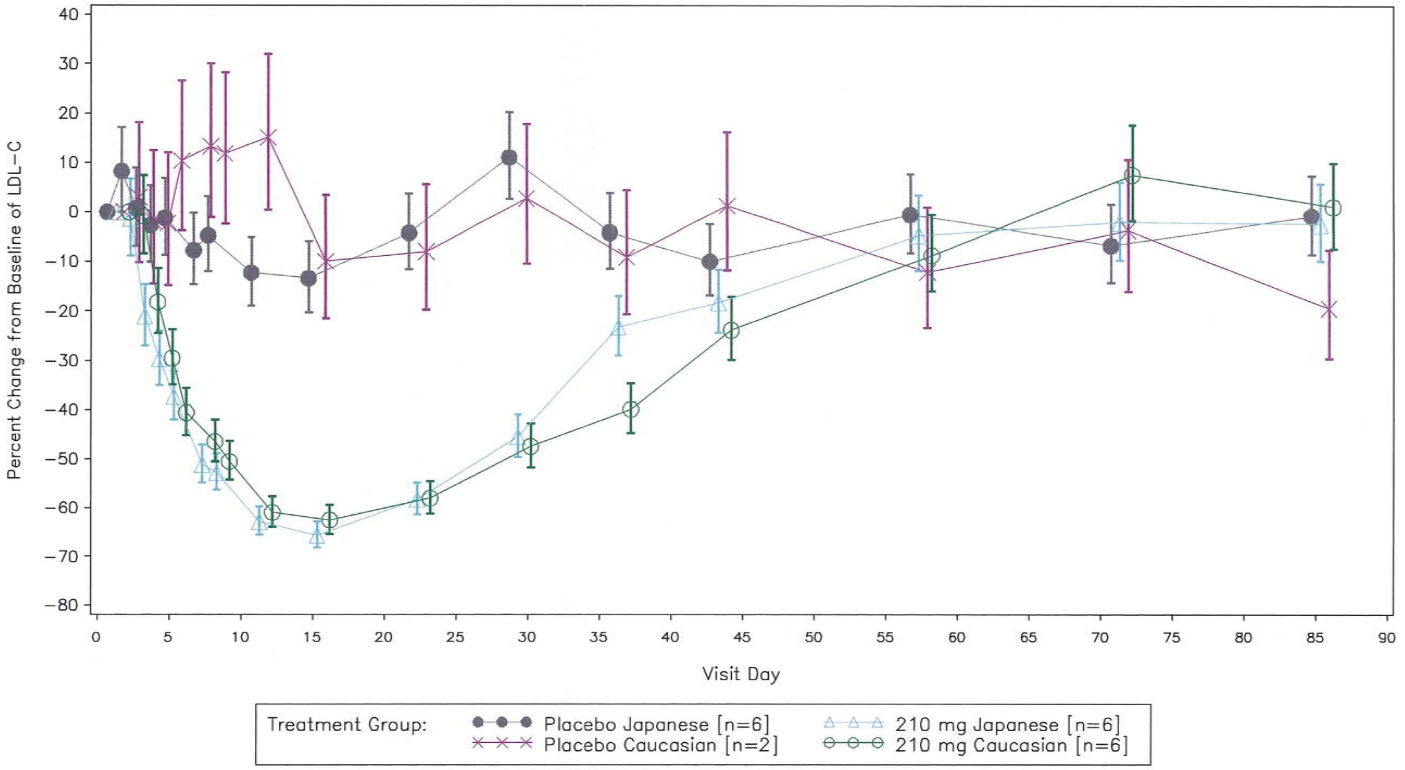
表 2.7.6.10-6　日本人被験者における各用量群の LDL-C $AUC_{day\ 1-85}$ のプラセボ群との比較

	プラセボ (N=6)	70 mg (N=5)	210 mg (N=6)	420 mg (N=5)
LS 幾何平均 (mg*day/dL)	9,805.3	8,795.8	7,874.1	6,748.6
ベースラインとの LS 幾何平均比	0.966	0.866	0.776	0.665
90% CI	(0.890,1.047)	(0.793,0.946)	(0.715,0.841)	(0.608,0.727)
プラセボとの比率		0.897	0.803	0.688
90% CI		(0.796,1.011)	(0.716,0.900)	(0.609,0.778)
P-Value		0.13	0.004	<0.001

CI = 信頼区間、LS = 最小二乗、N=早期に終了した被験者を除外した解析における被験者数

自然対数 AUC – 自然対数(ベースライン LDL-C *84)から算出したベースラインとの比率

[redacted]



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

[redacted]

図 2.7.6.10-4　日本人被験者及び白人被験者における LDL-C のベースラインからの変化率（+/-標準誤差）

表 2.7.6.10-7　日本人被験者及び白人被験者における LDL-C $AUC_{day\ 1\text{-}85}$ の比較

	日本人		白人	
	プラセボ (N=6)	210 mg (N=6)	プラセボ (N=2)	210 mg (N=5)
LS 幾何平均 (mg*day/dL)	9,837.0	7,900.5	9,830.0	8,034.7
ベースラインとの LS 幾何平均の比率	0.965	0.775	0.964	0.788
90% CI	(0.854,1.090)	(0.687,0.875)	(0.780,1.192)	(0.686,0.905)
プラセボとの比率		0.803		0.817
90% CI		(0.677,0.953)		(0.631,1.059)
P-値 [a]		0.041		0.19
[日本人/白人]		0.983		
90% CI		(0.817,1.183)		
P-値 [b]		0.87		

[a]: p-値は対応するプラセボと比較した各用量に関連した。

[b]: p-値は白人に対する日本人における 210 mg と関連した。

CI = 信頼区間、LS = 最小二乗、N=早期に終了した被験者を除外した解析における被験者数

自然対数 AUC – 自然対数(ベースライン LDL-C *84)から算出したベースラインとの比率

[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 2.7.6.10-8 に示す。

表 2.7.6.10-8　有害事象の要約

	日本人					白人		すべて
	70 mg (N = 6)	210 mg (N = 6)	420 mg (N = 6)	evolocumab (N = 18)	プラセボ (N = 6)	210 mg (N = 6)	プラセボ (N = 2)	プラセボ (N = 8)
有害事象発現例- n (%)	2 (33.3)	5 (83.3)	4 (66.7)	11 (61.1)	4 (66.7)	3 (50.0)	2 (100.0)	6 (75.0)
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)	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)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験の手順／活動に関連	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (22.2)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (12.5)
治験薬と関連のある有害事象発現例- n (%)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (16.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (12.5)
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)	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)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験の手順／活動に関連	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = 無作為割付けし治験薬を投与した被験者数

[redacted]

Source: CSR Table 14-6-1.

2.6.1.2　全有害事象

evolocumab 群の日本人の 61.1%（11/18 例）及びプラセボ群の日本人の 66.7%（4/6 例）に有害事象が認められた。内訳として evolocumab 70 mg 群の 33.3%（2/6 例）、210 mg 群の 83.3%（5/6 例）、420 mg 群の 66.7%（4/6 例）に有害事象が認められた。

白人では、evolocumab 210 mg 群の 50%（3/6 例）及びプラセボ群の全被験者（2/2 例）に有害事象が認められた。

治験中に発現した基本語別の有害事象を表 2.7.6.10-9 に示す。

表 2.7.6.10-9　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）

	日本人					白人		すべて
器官別大分類 基本語	70 mg (N = 6) n (%)	210 mg (N = 6) n (%)	420 mg (N = 6) n (%)	evolocumab (N = 18) n (%)	プラセボ (N = 6) n (%)	210 mg (N = 6) n (%)	プラセボ (N = 2) n (%)	プラセボ (N = 8) n (%)
有害事象発現例	2 (33.3)	5 (83.3)	4 (66.7)	11 (61.1)	4 (66.7)	3 (50.0)	2 (100.0)	6 (75.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	4 (66.7)	2 (33.3)	6 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (100.0)	4 (50.0)
上気道感染	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (50.0)	1 (12.5)
毛包炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻喉頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
細菌性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (12.5)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (12.5)

MedDRA 14.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.10-9　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）

	日本人					白人		すべて
器官別大分類 基本語	70 mg (N = 6) n (%)	210 mg (N = 6) n (%)	420 mg (N = 6) n (%)	evolocumab (N = 18) n (%)	プラセボ (N = 6) n (%)	210 mg (N = 6) n (%)	プラセボ (N = 2) n (%)	プラセボ (N = 8) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	5 (27.8)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (12.5)
炎症	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位血腫	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (5.6)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (12.5)
注射部位疼痛	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常便	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第 2 度熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA 14.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.10-9　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）

	日本人					白人		すべて
	70 mg (N = 6)	210 mg (N = 6)	420 mg (N = 6)	evolocumab (N = 18)	プラセボ (N = 6)	210 mg (N = 6)	プラセボ (N = 2)	プラセボ (N = 8)
器官別大分類 基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
傷害、中毒および処置合併症（続き）								
口唇損傷	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
点状出血	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚亀裂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
腱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)

MedDRA 14.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.10-9　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）

	日本人					白人		すべて
	70 mg (N = 6)	210 mg (N = 6)	420 mg (N = 6)	evolocumab (N = 18)	プラセボ (N = 6)	210 mg (N = 6)	プラセボ (N = 2)	プラセボ (N = 8)
器官別大分類 　基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
神経系障害								
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (50.0)	1 (12.5)

MedDRA 14.1 版でコード化

[redacted]

2.6.1.3　主な有害事象

日本人で最も多く認められた有害事象は、炎症2例（evolocumab 70 mg群及びevolocumab 210 mg群）、上気道感染2例（いずれも210 mg群）であり、その他に報告された有害事象はすべて1件ずつであった。炎症はいずれもSOC分類で一般・全身障害および投与部位の状態の事象であった。

白人で最も多く認められた有害事象は上気道感染及び頭痛であり、それぞれevolocumab群の1例、プラセボ群の1例に認められた。

2.6.1.4　治験薬投与と関連のある有害事象

日本人で治験担当医師により治験薬投与と関連があると判断された有害事象は、8.3%（2/24例）に認められた（表2.7.6.10-10）。事象は異常便（evolocumab 70 mg群）及び筋肉痛（プラセボ群）であった。白人では治験薬投与と関連のある有害事象は、25.0%（2/8例）に認められ、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（10248 U/L）1例、頭痛1例であった。いずれもevolocumab 210 mg群の被験者であった。

表 2.7.6.10-10　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）

	日本人					白人		すべて
器官別大分類 基本語	70 mg (N = 6) n (%)	210 mg (N = 6) n (%)	420 mg (N = 6) n (%)	evolocumab (N = 18) n (%)	プラセボ (N = 6) n (%)	210 mg (N = 6) n (%)	プラセボ (N = 2) n (%)	プラセボ (N = 8) n (%)
有害事象発現例	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (16.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (12.5)
胃腸障害	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常便	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA 14.1 版でコード化

N =無作為割付けし治験薬を投与した被験者数

[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

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

evolocumab が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臨床的に重要な影響を及ぼす傾向は認められなかった。

心拍数で補正した Fridericia 補正 QTc 間隔（QTcF）のベースライン後の最大値が 450 msec を超えた被験者はいなかった。ベースラインと比較して QTcF が 60 msec を超える増加を示した被験者は認められなかった。

2.6.3　抗 evolocumab 抗体産生の状況

Day 29 に抗 evolocumab 結合抗体が evolocumab 70 mg 群の日本人 1 例（被験者 [redacted]）に検出された。この被験者に中和抗体は検出されなかった。ほかに抗 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

本試験の PD、PK 及び安全性のデータより、evolocumab は LDL-C 及びその他の特定の脂質パラメータに対して優れた効果があり、良好なベネフィットリスクプロファイルを示すことが明らかとなった。これらの結果から、日本人被験者を対象に evolocumab の臨床試験を継続することの妥当性を確認することができた。

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治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.11 20080398 試験

治験課題名：安定した用量のスタチンを投与中の高脂血症患者を対象にevolocumabの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する第I相無作為化二重盲検プラセボ対照用量漸増反復投与試験

1. 試験デザイン及び計画の要約

1.1 治験責任医師

[redacted]医師、その他米国の9施設の医師

1.2 治験実施医療機関

[redacted]（[redacted]）、その他9施設

1.3 治験期間

2010年6月28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

安定した用量でスタチンを投与中の被験者を対象に、evolocumabを反復皮下（SC）投与したときの安全性、忍容性及び免疫原性のプロファイルを評価する。

1.5.2 副次目的

- 安定した用量のスタチン療法に対する併用療法としてevolocumabを反復SC投与したときの薬物動態プロファイルを明らかにする。
- 安定した用量のスタチン療法に対する併用療法としてevolocumabを反復SC投与したときの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］）を明らかにする。
- 安定した用量のスタチン療法に対する併用療法としてevolocumabを投与したときのプロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン9型（PCSK9）及びLDL-Cの曝露-反応関係を明らかにする。
- 低～中用量スタチンを使用している被験者と高用量スタチンを使用している被験者との間で、evolocumabに対する薬物動態及び薬力学反応を比較する。
- 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体（HeFH）を有しない被験者とHeFHを有する被験者との間で、evolocumabに対する薬物動態及び薬力学反応を比較する。

1.6 治験方法

本試験は第 I 相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験であり、安定した用量のスタチンを投与中の高コレステロール血症被験者を対象に SC 投与したときの evolocumab の反復漸増投与の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価することを目的にデザインされた。

本試験では、表 2.7.6.11-1 に示すとおり、7 つの用量コホートを設定した。

表 2.7.6.11-1 コホートの割り付け及び用法・用量

コホート	evolocumab 用量(mg)	投与頻度	総投与量 (mg)	計画 N	evolocumab: プラセボ	高コレステロール血症患者
1	14	QWx6	84	8	3:1	低用量～中用量のスタチン
2	35	QWx6	210	8	3:1	
3	140	Q2Wx3	420	8	3:1	
4	280	Q2Wx3	840	8	3:1	
5	420	Q4Wx2	840	8	3:1	
6	140	Q2Wx3	420	12	3:1	高用量のスタチン投与中の HeFH 患者
7	140	Q2Wx3	420	6	2:1	

HeFH =家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体、QW = 週 1 回、Q2W = 2 週 1 回、Q4W = 4 週 1 回

注　evolocumab 及びプラセボは皮下注射により投与。各コホート内でプラセボの投与量は実薬の投与量と一致した(範囲： 0.2 mL [コホート 1]～ 6.0 mL [コホート 5])。

用量漸増の判断は、evolocumab の安全性及び忍容性に基づいて行われた。各コホートの安全性データとともに、薬物動態及び薬力学データを評価した。各コホートの安全性及び忍容性は、各被験者に対し、治験薬の初回投与後 21 日以上の調査後に検討された。用量漸増の決定後、次のコホートへの登録を開始した。コホート 5 は、コホート 4 への登録完了後直ちに登録を開始した。コホート 6 及び 7 は、コホート 3 からの用量漸増後にコホート 4 と同時に登録を開始した。

本試験の評価スケジュールを表 2.7.6.11-2 に示す。

表 2.7.6.11-2　評価スケジュール

Study Week	Screening	Baseline	Treatment Period (Weeks)								Follow-up Period (Weeks)							EOS
			W1			W2	W3	W4	W5	W6	W7	W8	W9	W10	W11	W12		W13
Study day	-35 to -5	-4	1	1	4	8	15	22	29	36	40	43	50	57	64	71	78	85
Time post-dose (hours)			0	2	72	168	336	504	672									
Informed Consent	X																	
IP administration			X[a,b]			X	X[a]	X	X[a,b]	X								
Medical History	X	X																
WHO HeFH assessment[c]	X																	
Physical examination	X[d]	X	X	X	X	X	X		X			X		X		X		X[d]
Vital signs	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12-lead ECG	X	X	X[e]	X[f]	X[f]	X[f]	X[f]	X[f]	X[f]	X[f]		X[f]	X[f]	X[f]	X[f]	X[f]		X[f]
Clinical chemistry[g,h], hematololgy[g,i], urinalysis	X	X	X		X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X		X
HIV Ab, Hbs Ag, HepC Ab	X																	
HCV viral load test	X																	X
Urine drug and alcohol screen	X[j]		X			X	X	X	X[j]	X		X	X	X[j]	X	X	X	X[j]
PCSK9 serum levels and evolocumab concentrations[k]	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Complete lipid profile, ApoA1, Apo B[g]	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Footnotes defined on last page of this table

表 2.7.6.11-2　評価スケジュール（続き）

Study Week	Screening	Baseline	Treatment Period (Weeks)								Follow-up Period (Weeks)						EOS
			W1			W2	W3	W4	W5	W6	W7	W8	W9	W10	W11	W12	W13
Lipoprotein analysis[g]	X		X		X	X	X				X						X
Anti- evolocumab antibodies			X						X				X				X
Biomarker samples[l]	X		X			X		X		X		X		X	X	X	X
Concomitant medications	◄- - - -

1.7　被験者数

予定された被験者数は58例（コホート1～5：各8例、コホート6：12例、コホート7：6例）とし、本試験にて無作為割付を行われた症例は合計60例であり、57例に治験薬投与を行った。

1.8　診断及び適格性の主な基準

コホート1～5：

本試験に組み入れ可能な被験者は、高脂血症と診断され、BMI 18 kg/m^{2}以上35 kg/ m^{2}以下、LDL-C値70～220 mg/dL、トリグリセリド値400 mg/dL以下である、年齢18歳以上70歳以下の男女とした。被験者は、登録より1カ月以上前から安定した用量で低～中用量スタチンを投与中であり、治験期間中はその投与を継続することとした（低～中用量スタチン療法は、以下の種類及び用量のスタチンとした：ロスバスタチン［クレストール®］40 mg/day未満、アトルバスタチン［リピトール®］80 mg/day未満及びシンバスタチン20～80 mg/day）。コホート1～5の被験者は、スクリーニングから30日以内に脂質値に影響を及ぼすことが知られている薬剤（スタチン以外）を使用した者は除外した。常染色体優性高コレステロール血症（HeFHを含む）又は家族性高コレステロール血症ホモ接合体と診断されている被験者は、コホート1～5から除外した。

コホート6：

コホート6の選択基準及び除外基準はコホート1～5と同様であるが、コホート6の被験者は、ロスバスタチン（クレストール®）40 mg/day又はアトルバスタチン（リピトール®）80 mg/dayといった高用量スタチンを安定して投与中（1カ月以上）であることとした。

コホート7：

コホート7の選択基準及び除外基準はコホート1～5と同様であったが、WHOの基準によるスコアが9ポイント以上であることに基づきHeFHと診断された被験者に限定した。本群にはスタチン投与の条件（低～中用量又は高用量）を設定しなかったが、脂質低下薬の投与を受けている被験者は、安定した用量（登録前より3カ月以上の間に用量の変更がないこと）を投与中であることとした。被験者は、治験終了までこの用量で投与することとした。

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]で調製されたpH[redacted]の溶液である。evolocumabは反復SC投与として前述のコホート別に投与した。

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。プラセボは evolocumab と同じ方法で投与した。

1.10 投与期間

本試験では、コホート 1～4、6 及び 7 の被験者については 6 週間の投与期間、コホート 5 の被験者については 8 週間の投与期間に加え、投与開始前の 5～35 日間のスクリーニング期と治験薬の初回投与から 85 日目までの追跡調査期間を設定した。これより各被験者の治験参加期間は 90 日から 120 日であった。

1.11 治験の評価項目

1.11.1 主要評価項目

- 有害事象発現率
- 抗 evolocumab 抗体発現率（結合及び中和抗体）バイタルサイン、臨床検査及び心電図（ECGs）の変化

1.11.2 副次評価項目

- 血清中非結合型 evolocumab 濃度及びそれに基づいて算出された薬物動態パラメータ（最高血中濃度［C_{max}］、血清中濃度-時間曲線下面積［AUC］及び全身クリアランス）
- LDL-C（直接分析により測定）及び PCSK9 値、及びそれらのベースラインに対する比

1.11.3 探索的評価項目

各評価項目の値、及びベースラインに対する比（評価項目／ベースライン）

- 高比重リポ蛋白コレステロール（HDL-C）
- 総コレステロール
- トリグリセリド
- アポリポ蛋白 A-1（ApoA1）
- アポリポ蛋白 B（ApoB）
- C-反応性蛋白（CRP）
- リポ蛋白分析（粒子径及び数）

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、標準偏差及び範囲などであり、カテゴリカル変数は頻度及び割合を示した。

すべての解析は、被験者に割り付けられた用法・用量に従って行った。プラセボ群のデータは全コホートを統合した。

安全性解析対象集団は、evolocumab 又はプラセボ投与を受けた全被験者とした。治験中有害事象が認められた被験者数及び割合を器官別大分類別、基本語別、投与群別及び治験薬投与との関連性別に一覧表にまとめた。各被験者の臨床検査データ、心電図、バイタルサイン及び抗 evolocumab 抗体データを一覧表にして評価した。心電図データについては、QT 間隔、QTcF 間隔、QTcB 間隔及び RR 間隔の経時的変化又はベースラインからの経時的変化、並びに各被験者の最大値を要約した。経時的な心拍数及び血圧のデータの要約及びベースラインからの変化量を示した。

薬力学解析対象集団は、ベースライン値が得られ、ベースライン後の値が 1 つ以上得られた全被験者とした。LDL-C、PCSK9、HDL-C、総コレステロール、non-HDL-C、トリグリセリド、ApoA1 及び ApoB については、反復測定共分散分析（ANCOVA）を実施した。LDL-C 及び PCSK9 については、投与間隔に基づき、各被験者の標準化 AUC を算出した。算出した標準化 AUC は対数変換し、ANCOVA を実施した。投与による効果がないとした帰無仮説の下での P 値を求めた。CRP について、経時的な要約と、ベースラインからの経時的な変化量及び変化率を示した。

薬物動態解析対象集団は、1 件以上の薬物動態パラメータ又は評価項目が適切に推定できた全被験者とした。血清中 evolocumab 濃度-時間を用いて、ノンコンパートメント法により薬物動態パラメータを算出した。記述統計を用いて各用量の薬物動態パラメータを要約した。副次的な目的として間接反応モデルを用いて、evolocumab により PCSK9 を抑制して LDL-C の分解速度を上昇させる追加療法として、安定した用量のスタチン併用下で投与したときの evolocumab と LDL-C の関係を特定した。

2. 結果の要約

2.1 被験者の内訳

米国の 10 施設において、合計 60 例の被験者が無作為に割り付けられた。46 例が evolocumab 群に割り付けられ（14 mg 週 1 回［QW］ × 6 回 : 7 例、35 mg QW × 6 回 : 6 例、280 mg 2 週 1 回［Q2W］ × 3 回 : 7 例、420 mg 4 週 1 回［Q4W］ × 2 回 : 6 例及び 140 mg Q2W × 3 回 : 20 例）、14 例がプラセボ群に割り付けられた。

被験者3例（evolocumab群）は、治験薬投与の前に治験を中止した（表2.7.6.11-3）。中止の理由は、同意撤回（2例）及び管理上の判断（1例）であった。その他のevolocumab群の43例（93.5%）及びプラセボ群の全14例（100.0%）が治験を完了した。

治験薬を投与した計57例の被験者を安全性解析対象集団とし、計33例を薬物動態解析対象集団とした。

登録された11例（evolocumab群：9例、プラセボ群：2例）から得られたデータが、治験実施計画の目的を達成するために十分であると判断されたことから、高用量スタチンコホート（コホート6）に12例目かつ最後の被験者が登録される前に、治験の終了が決定された。

表 2.7.6.11-3　被験者の内訳及び投与中止理由（全被験者）
（パート 1/2）

	低～中用量スタチン						
	プラセボ (N = 10) n (%)	14 mg QWx6 (N = 7) n (%)	35 mg QWx6 (N = 6) n (%)	140 mg Q2Wx3 (N = 7) n (%)	280 mg Q2Wx3 (N = 7) n (%)	420 mg Q4Wx2 (N = 6) n (%)	evolocumab (N = 33) n (%)
治験薬の状況							
治験薬の投与を全く受けなかった被験者数	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	3 (9.1)
治験薬の投与を受けた被験者数	10 (100.0)	6 (85.7)	6 (100.0)	6 (85.7)	6 (85.7)	6 (100.0)	30 (90.9)
治験薬の投与を完了した被験者数	10 (100.0)	6 (85.7)	6 (100.0)	6 (85.7)	6 (85.7)	6 (100.0)	30 (90.9)
治験薬の投与を中止した被験者数	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	3 (9.1)

Page 1 of 4

HeFH =家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体、QW = 週 1 回、Q2W = 2 週 1 回、Q4W = 4 週 1 回

無作為割付けした被験者数 60 例

最初の被験者の組入れ日 2010 年 6 月 28 日　最後の被験者の最終来院日 [redacted]年[redacted]月[redacted]日

[redacted]

Source: Modified from Table 14-1.1

表 2.7.6.11-3　被験者の内訳及び投与中止理由（全被験者）
（パート 1/2）（続き）

	低～中用量スタチン						
	プラセボ (N = 10) n (%)	14 mg QWx6 (N = 7) n (%)	35 mg QWx6 (N = 6) n (%)	140 mg Q2Wx3 (N = 7) n (%)	280 mg Q2Wx3 (N = 7) n (%)	420 mg Q4Wx2 (N = 6) n (%)	evolocumab (N = 33) n (%)
試験完了の状況							
試験完了	10 (100.0)	6 (85.7)	6 (100.0)	6 (85.7)	6 (85.7)	6 (100.0)	30 (90.9)
試験中止	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	3 (9.1)
逸脱	0 (0.0)	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)	0 (0.0)
同意撤回	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)
管理上の判断	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (3.0)
追跡不能	0 (0.0)	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)	0 (0.0)
妊娠	0 (0.0)	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)	0 (0.0)

HeFH =家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体、QW = 週 1 回、Q2W = 2 週 1 回、Q4W = 4 週 1 回

無作為割付けした被験者数 60 例

最初の被験者の組入れ日 2010 年 6 月 28 日　最後の被験者の最終来院日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

[redacted]

Source: Modified from Table 14-1.1

表 2.7.6.11-3　被験者の内訳及び投与中止理由（全被験者）
（パート 2/2）（続き）

	高用量スタチン		HeFH			
	プラセボ (N = 2) n (%)	140 mgQ2Wx3 (N = 9) n (%)	プラセボ (N = 2) n (%)	140 mgQ2Wx3 (N = 4) n (%)	全 evolocumab (N = 46) n (%)	全プラセボ (N = 14) n (%)
治験薬の状況						
治験薬の投与を全く受けなかった被験者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.5)	0 (0.0)
治験薬の投与を受けた被験者数	2 (100.0)	9 (100.0)	2 (100.0)	4 (100.0)	43 (93.5)	14 (100.0)
治験薬の投与を完了した被験者数	2 (100.0)	9 (100.0)	2 (100.0)	4 (100.0)	43 (93.5)	14 (100.0)
治験薬の投与を中止した被験者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.5)	0 (0.0)

Page 3 of 4

HeFH =家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体、QW = 週 1 回、Q2W = 2 週 1 回、Q4W = 4 週 1 回

無作為割付けした被験者数 60 例

最初の被験者の組入れ日 2010 年 6 月 28 日　最後の被験者の最終来院日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

[redacted]

Source: Modified from Table 14-1.1

表 2.7.6.11-3　被験者の内訳及び投与中止理由（全被験者）
（パート 2/2）（続き）

	高用量スタチン		HeFH			
	プラセボ (N = 2) n (%)	140 mgQ2Wx3 (N = 9) n (%)	プラセボ (N = 2) n (%)	140 mgQ2Wx3 (N = 4) n (%)	全 evolocumab (N = 46) n (%)	全プラセボ (N = 14) n (%)
試験完了の状況						
試験完了	2 (100.0)	9 (100.0)	2 (100.0)	4 (100.0)	43 (93.5)	14 (100.0)
試験中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.5)	0 (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	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)
管理上の判断	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	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)

HeFH =家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体、QW = 週 1 回、Q2W = 2 週 1 回、Q4W = 4 週 1 回

無作為割付けした被験者数 60 例

最初の被験者の組入れ日 2010 年 6 月 28 日　最後の被験者の最終来院日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

[redacted]

Source: Modified from Table 14-1.1

2.2　人口統計学的データ

被験者の 54%（31/57 例）が男性、46%（26/57 例）が女性であり、白人が集団の大部分を占め（82%、47/57 例）、ヒスパニック系又はラテン系 12%（7/57 例）、アフリカ系アメリカ人 4%（2/57 例）、アジア人 2%（1/57 例）であった。evolocumab 群及びプラセボ群の平均年齢（SD）は同様であり（それぞれ 57.0［8.8］歳及び 56.5［7.3］歳）、その範囲は 24～70 歳であった。ほとんどの被験者（48/57 例、84%）が 65 歳未満であった。

投与群のベースライン時の人口統計学的データを表 2.7.6.11-4 に示す。

表 2.7.6.11-4　安全性解析対象集団におけるベースライン時の人口統計学的データ

	低～中用量スタチン					高用量スタチン	HeFH	全 evolocumab	全プラセボ
	14 mg QW x 6 (N = 6)	35 mg QW x 6 (N = 6)	140 mg Q2W x 3 (N = 6)	280 mg Q2W x 3 (N = 6)	420 mg Q4W x 2 (N = 6)	140 mg Q2W x 3 (N = 9)	140 mg Q2W x 3 (N = 4)	(N = 43)	(N = 14)
性別 - n (%)									
女性	4 (66.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	4 (66.7)	3 (50.0)	3 (33.3)	0 (0.0)	18 (41.9)	8 (57.1)
男性	2 (33.3)	5 (83.3)	3 (50.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	6 (66.7)	4 (100.0)	25 (58.1)	6 (42.9)
人種/民族- n (%)									
白人	6 (100.0)	6 (100.0)	4 (66.7)	6 (100.0)	3 (50.0)	7 (77.8)	2 (50.0)	34 (79.1)	13 (92.9)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	2 (4.7)	0 (0.0)
非ヒスパニック/ラテン系	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (50.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	6 (14.0)	1 (7.1)
アジア人	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
年齢(歳)									
平均	61.3	63.7	56.2	56.3	53.8	58.2	45.0	57.0	56.5
SD	4.0	6.3	7.3	8.6	4.9	7.6	15.1	8.8	7.3
中央値	61.5	64.5	53.5	56.0	52.5	58.0	49.5	57.0	56.5
Q1, Q3	58.0, 64.0	57.0, 69.0	51.0, 62.0	54.0, 64.0	50.0, 55.0	55.0, 64.0	34.0, 56.0	53.0, 64.0	50.0, 62.0
最小, 最大	56, 67	57, 70	49, 68	42, 66	50, 63	42, 68	24, 57	24, 70	47, 70
年齢 - n (%)									
< 65 歳	5 (83.3)	3 (50.0)	5 (83.3)	5 (83.3)	6 (100.0)	7 (77.8)	4 (100.0)	35 (81.4)	13 (92.9)
≥ 65 歳	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	8 (18.6)	1 (7.1)

HeFH =家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体、QW = 週 1 回、Q2W = 2 週 1 回、Q4W = 4 週 1 回、SD = 標準偏差

Source: Modified from Table 14-2.1, Part 1 and Table 14-2.1, Part 2.

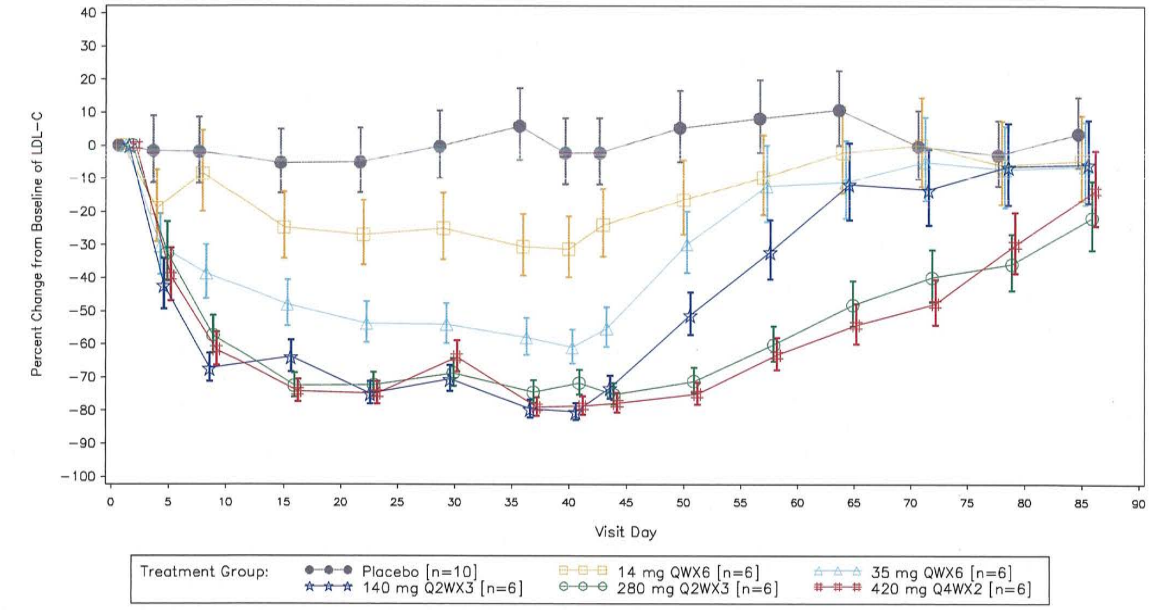
2.3　有効性の結果

本試験では有効性の評価項目は定めていない。

2.4　薬力学の結果

evolocumab を投与した結果、LDL-C 及び非結合型 PCSK9 に用量依存的な低下が認められた。

投与終了時点（43 日目又は 57 日目）で、用量の高い 3 つの漸増コホート（140 mg、280 mg 及び 420 mg）における平均 LDL-C のベースラインからの低下率はそれぞれ 73%、75%及び 63%であった（図 2.7.6.11-1）。本試験において用量の高い 3 つの漸増コホートのいずれかの時点で観測された LDL-C のベースラインからの最大低下の平均値は、それぞれ 81%、75%及び 79%であった。LDL-C データを解析したところ、すべての evolocumab 用量漸増コホート（14 mg 以外）でプラセボと比較して LDL-C の標準化 AUC に統計学的に有意な低下（すべて P<0.001）が認められた（表 2.7.6.11-5）。ベースライン後、最初の時点（4 日目）と早期にプラセボと比較して LDL-C に統計学的に有意な低下（P≤0.05）が認められ（35 mg コホート、140 mg コホート、280 mg コホート及び 420 mg コホート）、280 mg 及び 420 mg の evolocumab 群ではそれぞれ 78 日目及び 71 日目の時点まで持続した。



[redacted]

図 2.7.6.11-1　低～中用量スタチンの投与を受けているコホート 1～5 の LDL-C のベースラインからの経時的な変化率（±標準誤差）

表 2.7.6.11-5　用量漸増コホート（コホート 1～5）における LDL-C の標準化 AUC の最小二乗幾何平均及びプラセボとの比較

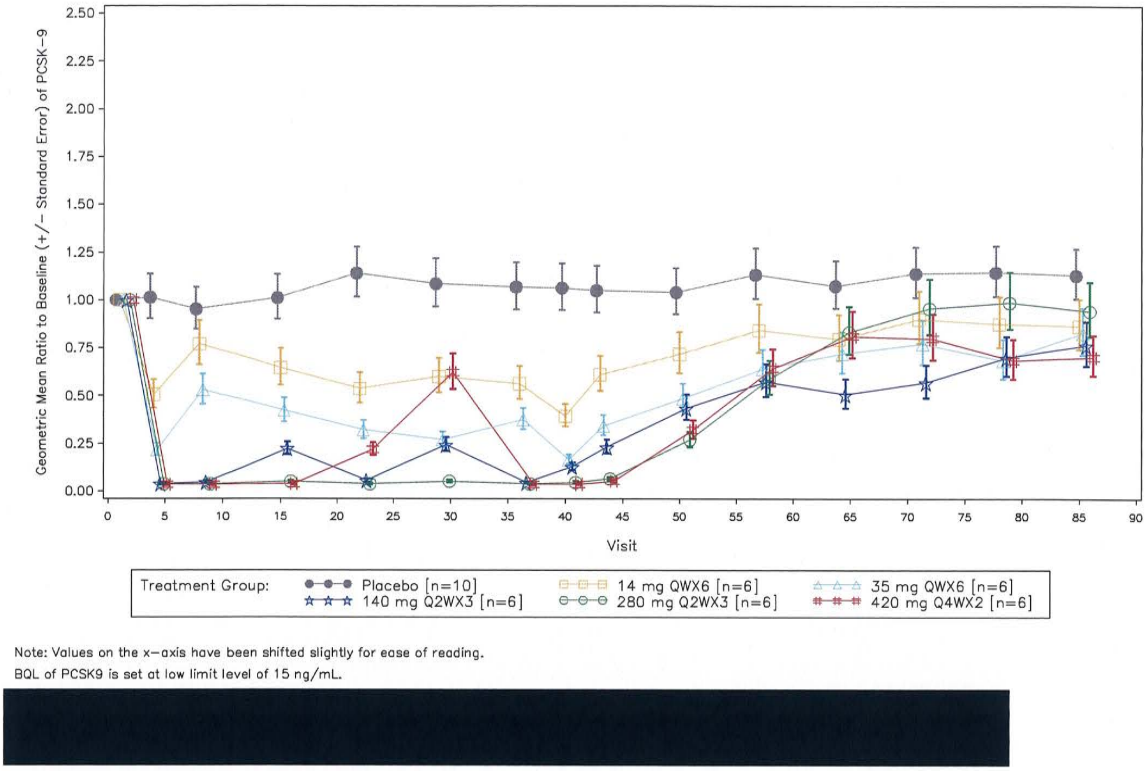
	低～中用量スタチン					
	プラセボ (N=10)	14 mg QWx6 (N=6)	35 mg QWx6 (N=6)	140 mg Q2Wx3 (N=6)	280 mg Q2Wx3 (N=6)	420 mg Q4Wx2 (N=6)
LS 幾何平均 (mg*day/dL)	110.8	84.1	58.9	37.8	40.3	36.4
LS 幾何平均 ベースラインとの比率	1.00	0.76	0.53	0.34	0.36	0.33
プラセボとの比率 95% CI		0.76 (0.58,1.00)	0.53 (0.41,0.70)	0.34 (0.26,0.45)	0.36 (0.28,0.48)	0.33 (0.25,0.43)
p-値 [a]		0.052	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

CI = 信頼区間、 LS = 最小二乗、QW = 週 1 回、Q2W = 2 週 1 回、Q4W = 4 週 1 回

[a] 各用量の対応するプラセボと比較した p-値。ベースラインとの比率は、標準化 AUC をベースライン LDL-C で割り算出した。420 mg Q4W x 2 コホートの被験者に関して、標準化 AUC は $AUC_{day1\text{-}day57}$/(計画した day 1 及び day 57 の実際の期間)。その他のコホートに関しては、標準化 AUC は $AUC_{day1\text{-}day43}$/(計画した day 1 及び day 43 の実際の期間)。計画した day 43 の来院時の LDL-C 結果がない 1 例に関して、線形補間法を用い day 40 及び day 50 で補完した。

Source: Modified from Table 14-10.1.3.

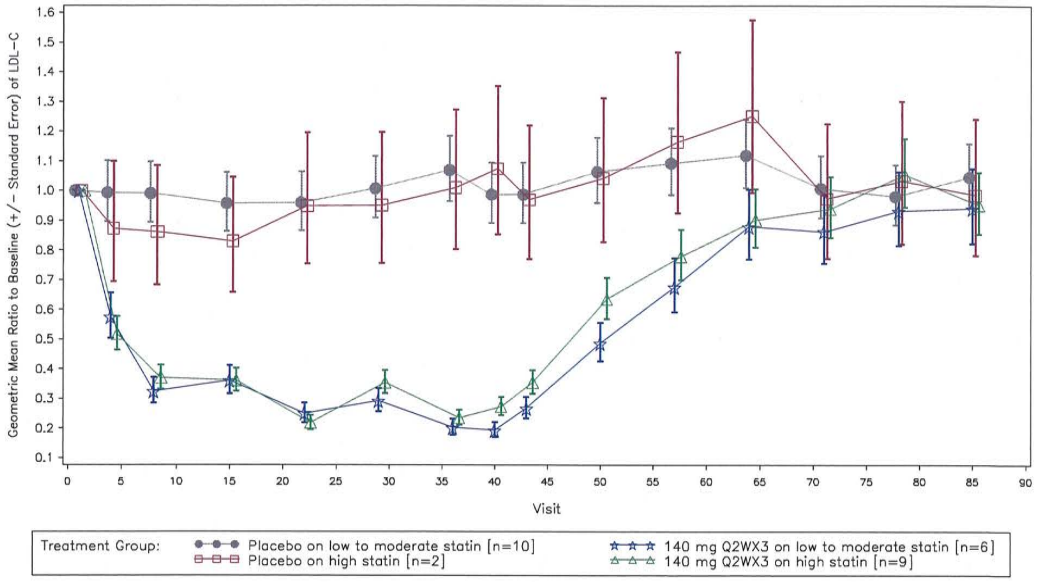
投与終了時点（43 日目）で、非結合型 PCSK9 のベースラインからの低下率の平均値は、140 mg 及び 280 mg の用量漸増コホートで最も大きかった（それぞれ 77%及び 94%）（図 2.7.6.11-2）。本試験においていずれかの時点で観測された非結合型 PCSK9 のベースラインからの最大低下の平均値は両コホートとも 96%以上であり、定量下限値である 15 ng/mL 未満への PCSK9 の完全抑制に相当した。420 mg 用量漸増コホートでは、投与終了時点（57 日目）における非結合型 PCSK9 の平均低下は、140 mg 及び 280 mg の用量漸増コホートより小さかった（36%）。しかし、本試験においていずれかの時点で観測された非結合型 PCSK9 のベースラインからの最大低下の平均値は同じであった（96%以上、完全抑制）。PCSK9 データを解析したところ、すべての evolocumab 用量漸増コホートでプラセボと比較して PCSK9 の標準化 AUC に統計学的に有意な低下（すべて P<0.001）が示された。ベースライン後最初の時点（4 日目）で、各 evolocumab 用量漸増コホートでプラセボと比較して PCSK9 に統計学的に有意な低下（P≤0.05）が認められ、各 evolocumab コホート（14 mg 以外）で少なくとも投与終了時点（それぞれ 43 日目又は 57 日目）まで持続した。



[redacted]

図 2.7.6.11-2　低～中用量スタチンの投与を受けているコホート 1～5 の PCSK9 のベースラインに対する経時的な幾何平均比（±標準誤差）

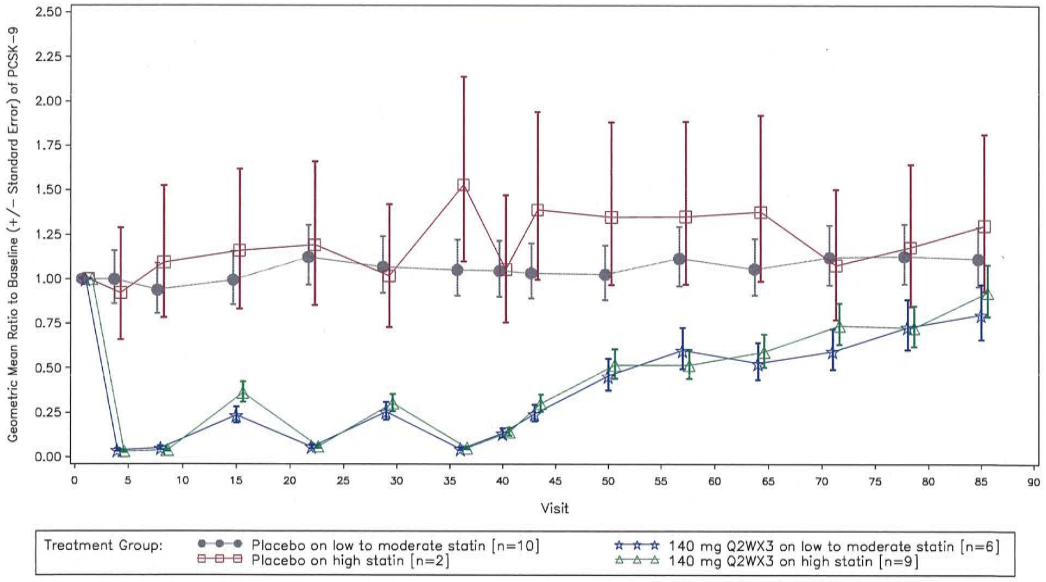
投与終了時点（43 日目）で、高用量スタチンを投与中である evolocumab 群の被験者の LDL-C 及び非結合型 PCSK9 のベースラインからの平均低下率はそれぞれ 65%及び 70%であった（図 2.7.6.11-3、図 2.7.6.11-4）。本試験においていずれかの時点で観測された LDL-C 及び非結合型 PCSK9 のベースラインからの最大平均低下率は、それぞれ 78%及び 97%以上（完全抑制）であった。用量 140 mg の evolocumab 群とプラセボ群における高用量スタチンを投与中の被験者を比較したところ、LDL-C の標準化 AUC 及び非結合型 PCSK9 の標準化 AUC に統計学的に有意な低下（P<0.001）が認められた。しかし、同用法・用量の evolocumab 群の高用量スタチンを投与中の被験者と低～中用量スタチンを投与中の被験者を比較したところ、差は認められなかった（表 2.7.6.11-6）。



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

[redacted]

図 2.7.6.11-3　高用量スタチンコホート（コホート 6）及び低～中用量スタチンコホート（コホート 3）の LDL-C のベースラインに対する経時的な幾何平均比（±標準誤差）



Note: Values on the x-axis have been shifted slightly for ease of reading.
BQL of PCSK9 is set at low limit level of 15 ng/mL.

[redacted]

図 2.7.6.11-4　高用量スタチンコホート（コホート 6）及び低～中用量スタチンコホート（コホート 3）の PCSK9 のベースラインに対する経時的な幾何平均比（±標準誤差）

表 2.7.6.11-6　高用量スタチンコホート（コホート 6）及び低～中用量スタチンコホート（コホート 3）における LDL-C の標準化 AUC の最小二乗幾何平均及び投与群間の比較

	低～中用量スタチン		高用量スタチン	
	プラセボ (N=10)	140 mg Q2Wx3 (N=6)	プラセボ (N=2)	140 mg Q2Wx3 (N=9)
LS 幾何平均 (mg*day/dL)	110.8	37.8	90.2	35.0
LS 幾何平均 ベースラインとの比率	1.00	0.34	0.93	0.36
プラセボとの比率		0.34		0.38
95% CI		(0.26,0.45)		(0.26,0.57)
p-値 [a]		<0.001		<0.001
140 mg との比率				1.05
95% CI				(0.81,1.37)
p-値 [b]				0.69

AUC =血清中濃度-時間曲線下面積、CI = 信頼区間、LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール、LS = 最小二乗、Q2W = 2 週 1 回、140 mg との比率 = 140 mg は 低～中用量スタチン投与中のコホート 3

[a] 各用量の対応するプラセボと比較した p-値

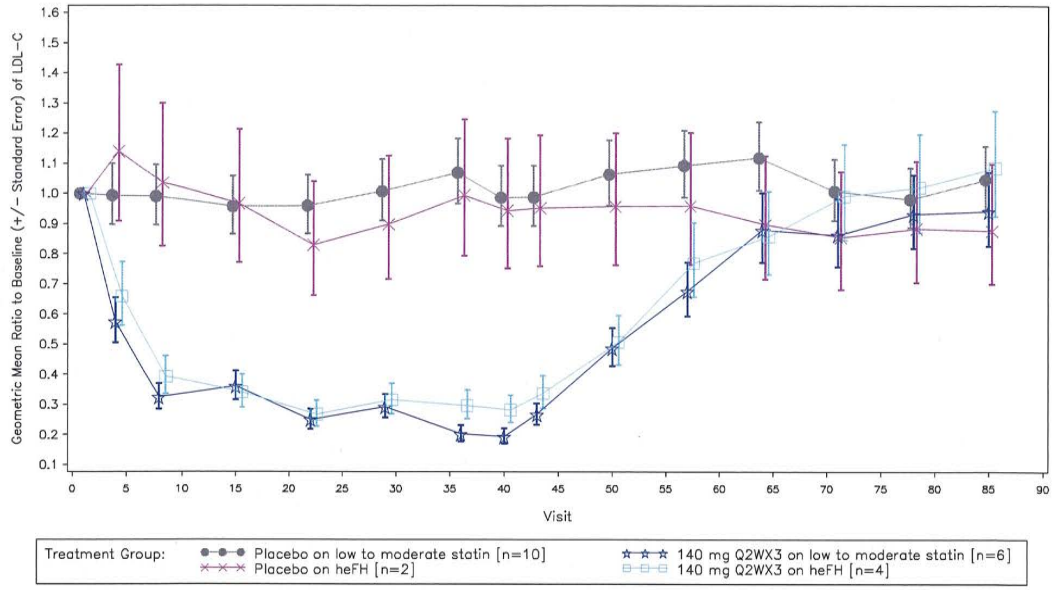
[b] 高用量スタチン投与中の 140 mg Q2W と対応する低～中用量スタチン投与中の 140 mg Q2W の被験者とを比較した p-値

ベースラインとの比率は、標準化 AUC をベースライン LDL-C で割り算出した。

標準化 AUC は $AUC_{day1\text{-}day43}$/(計画した day 1 及び day 43 の実際の期間)。計画した day 43 の来院時の LDL-C 結果がない 1 例に関して、線形補間法を用い day 40 及び day 50 で補完した。

Source: Modified from Table 14-10.1.3.

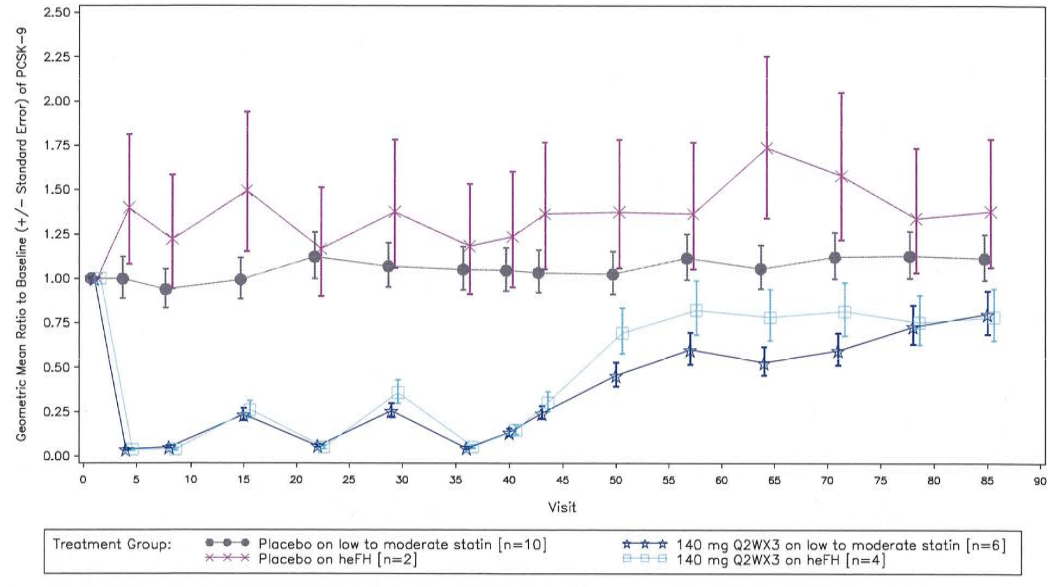
投与終了時点で、evolocumab 群の HeFH を有する被験者の LDL-C 及び非結合型 PCSK9 のベースラインからの低下率の平均値は、それぞれ 66%及び 70%であった（図 2.7.6.11-5、図 2.7.6.11-6）。本試験においていずれかの時点で観測された LDL-C 及び非結合型 PCSK9 のベースラインからの最大低下の平均値は、それぞれ 73%及び 96%以上（完全抑制）であった。用量 140 mg の evolocumab 群の HeFH を有する被験者で、プラセボ群の HeFH を有する被験者と比較して LDL-C の標準化 AUC 及び非結合型 PCSK9 の標準化 AUC に統計学的に有意な低下（P<0.001）が認められた。しかし、同用法・用量の evolocumab 群の低～中用量スタチンを投与中である HeFH を有する被験者と HeFH を有しない被験者を比較したところ、差は認められなかった（表 2.7.6.11-7）。



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

[redacted]

図 2.7.6.11-5　HeFH コホート（コホート 7）及び低～中用量スタチンコホート（コホート 3）の LDL-C のベースラインに対する経時的な幾何平均比（±標準誤差）



Note: Values on the x-axis have been shifted slightly for ease of reading.
BQL of PCSK9 is set at low limit level of 15 ng/mL.

[redacted]

図 2.7.6.11-6　コホート 3 及び 7 の PCSK9 のベースラインに対する経時的な幾何平均比（±標準誤差）

表 2.7.6.11-7　HeFH コホート（コホート 7）及び低～中用量スタチンコホート（コホート 3）における LDL-C の標準化 AUC の最小二乗幾何平均及び投与群間の比較

	低～中用量スタチン		HeFH	
	プラセボ (N=10)	140 mg Q2Wx3 (N=6)	プラセボ (N=2)	140 mg Q2Wx3 (N=4)
LS 幾何平均 (mg*day/dL)	110.8	37.8	157.0	50.5
LS 幾何平均 ベースラインとの比率	1.00	0.34	0.96	0.38
プラセボとの比率 95% CI		0.34 (0.26,0.45)		0.40 (0.25,0.63)
p-値 [a]		<0.001		<0.001
140 mg との比率 95% CI				1.13 (0.80,1.58)
p-値 [b]				0.48

AUC =血清中濃度-時間曲線下面積、CI =信頼区間、HeFH = 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体、LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール、LS = 最小二乗、Q2W = 2 週 1 回、140 mg との比率= 140 mg は低～中用量スタチン投与中のコホート 3

[a] 各用量の対応するプラセボと比較した p-値。

[b] 140 mg Q2W の HeFH 患者と対応する低～中用量スタチン投与中の 140 mg Q2W の非 HeFH 患者とを比較した p-値。

ベースラインとの比率は、標準化 AUC をベースライン LDL-C で割り算出した。

標準化 AUC は $AUC_{day1\text{-}day43}$/(計画した day 1 及び day 43 の実際の期間)。

計画した day 43 の来院時の LDL-C 結果がない 1 例に関して、線形補間法を用い day 40 及び day 50 で補完した。

Source: Modified from Table 14-10.1.3.