## 2.5　薬物動態の結果

evolocumab を反復投与したときの薬物動態は、非線形の挙動を示した。evolocumab（140 mg 超 SC）を投与した結果、リガンドである PCSK9 がほぼ完全に抑制される濃度となると、evolocumab の薬物動態はおおむね線形であり、ほかの IgG2 抗体と変わらない薬物動態特性を示した。evolocumab の最大血清中濃度は、初回及び最終の SC 投与後およそ 1 週間に認められた。血清中 evolocumab 濃度は Q2W 投与では蓄積を示したが、420 mg の Q4W 投与では投与頻度が少ないことに一致して蓄積は少なかった。（図 2.7.6.11-7）。これらのコホートの PK パラメータを表 2.7.6.11-8 に示す。

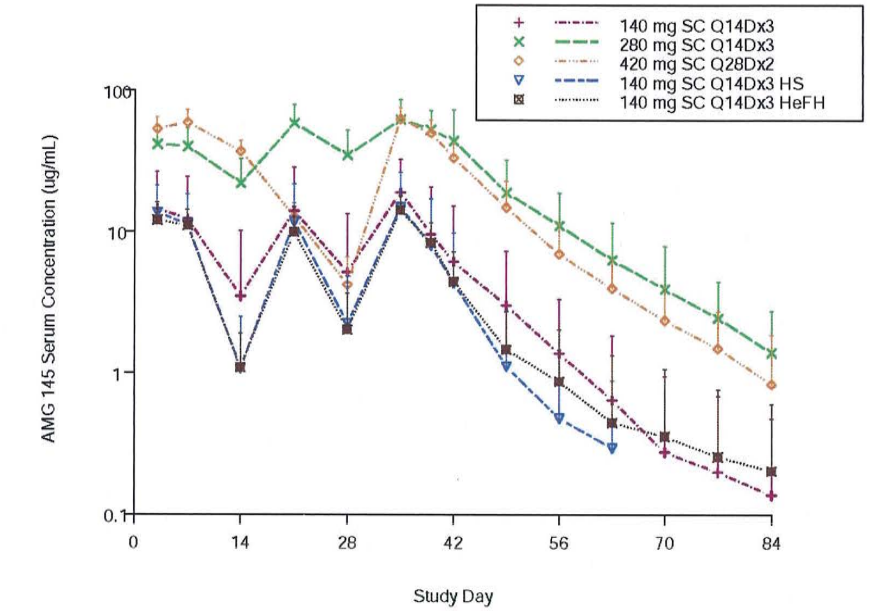



図 2.7.6.11-7　投与群別の時間に対する平均（+SD）血清中非結合型 evolocumab 濃度

表 2.7.6.11-8　投与群別の evolocumab の PK パラメータ

| パラメータ | 記述統計 | コホート 3 (140 mg Q2W x 3) | コホート 4 (280 mg Q2W x 3) | コホート 5 (420 mg Q4W x 2) | コホート 6 (140 mg Q2W x 3) | コホート 7 (140 mg Q2W x 3) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (μg/mL) | n | 6 | 6 | 6 | 9 | 4 |
| | 平均 | 20.3 | 62.8 | 63.6 | 16.3 | 14.7 |
| | SD | 13.2 | 22.7 | 11.2 | 10.8 | 2.88 |
| | CV % | 65.0% | 36.2% | 17.6% | 65.9% | 19.5% |
| | 最小 | 9.06 | 36.0 | 49.0 | 2.96 | 12.2 |
| | 中央値 | 17.1 | 59.4 | 63.0 | 17.3 | 14.2 |
| | 最大 | 45.3 | 104 | 82.4 | 37.0 | 18.3 |
| $t_{max}$ (day) | n | 6 | 6 | 6 | 9 | 4 |
| | 平均 | 24 | 31 | 21 | 16 | 27 |
| | SD | 17 | 7.0 | 15 | 16 | 16 |
| | CV % | 68% | 23% | 73% | 100% | 59% |
| | 最小 | 2.9 | 21 | 6.9 | 2.9 | 3.0 |
| | 中央値 | 35 | 35 | 21 | 3.0 | 35 |
| | 最大 | 35 | 35 | 35 | 35 | 35 |



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

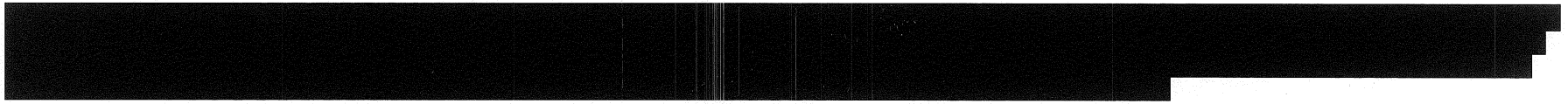
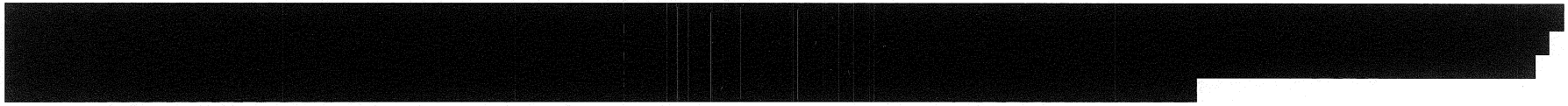


表 2.7.6.11-8　投与群別の evolocumab の PK パラメータ（続き）

| パラメータ | 記述統計 | コホート 3 (140 mg Q2W x 3) | コホート 4 (280 mg Q2W x 3) | コホート 5 (420 mg Q4W x 2) | コホート 6 (140 mg Q2W x 3) | コホート 7 (140 mg Q2W x 3) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $AUC_{last}$ (day·μg/mL) | n | 6 | 6 | 6 | 8 | 4 |
| | 平均 | 226 | 1200 | 903 | 181 | 165 |
| | SD | 249 | 634 | 280 | 157 | 69.1 |
| | CV % | 110% | 52.8% | 31.0% | 86.9% | 41.9% |
| | 最小 | 76.1 | 530 | 576 | 16.7 | 75.2 |
| | 中央値 | 119 | 1070 | 840 | 151 | 172 |
| | 最大 | 725 | 2370 | 1400 | 472 | 240 |
| $AUC_{tau}$ (day·μg/mL) | n | 6 | 6 | 6 | 9 | 4 |
| | 平均 | 168 | 749 | 823 | 137 | 128 |
| | SD | 156 | 312 | 224 | 119 | 35.8 |
| | CV % | 92.7% | 41.7% | 27.2% | 86.9% | 27.9% |
| | 最小 | 67.0 | 394 | 560 | 8.24 | 75.2 |
| | 中央値 | 98.4 | 682 | 771 | 122 | 142 |
| | 最大 | 479 | 1310 | 1230 | 362 | 154 |



$AUC_{last}$ =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、$AUC_{0\text{-}tau}$ =最終投与後 1 投与間隔の定量可能な最終時点までの血清中濃度-時間曲線下面積、$C_{max}$ =最高血中濃度、CV % = 変動係数、SD = 標準偏差、$t_{max}$ =最高血中濃度到達時間



高用量スタチンを投与中の被験者における evolocumab の $C_{max}$ 及び投与後 0 時間から定量可能な最終時点までの AUC（$AUC_{last}$）は、低～中用量スタチンを投与中の被験者と比較してわずかに低かった。低～中用量スタチン投与中の被験者を高用量スタチン投与中の被験者と比較したところ、薬物動態の変化による PCSK9 及び LDL-C の反応に差は認められなかった。

HeFH を有する被験者における evolocumab の $C_{max}$ は、同用法・用量（140 mg SC Q2W × 3）の evolocumab 群の低～中用量スタチンを投与中の HeFH を有しない被験者と比較してわずかに低かったが、$AUC_{last}$ 値は同程度であった。このような薬物動態の変化により HeFH である被験者と HeFH ではない被験者間で、PCSK9 及び LDL-C の反応に差は認められなかった。

## 2.6　安全性の結果

### 2.6.1　有害事象

#### 2.6.1.1　有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.11-9 に示す。

表 2.7.6.11-9　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

| | 低～中用量スタチン | | | | | 高用量スタチン | HeFH | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 14 mg QW x 6 (N = 6) n (%) | 35 mg QW x 6 (N = 6) n (%) | 140 mg Q2W x 3 (N = 6) n (%) | 280 mg Q2W x 3 (N = 6) n (%) | 420 mg Q4W x 2 (N = 6) n (%) | 140 mg Q2W x 3 (N = 9) n (%) | 140 mg Q2W x 3 (N = 4) n (%) | 全 evolocumab (N = 43) n (%) | 全プラセボ (N = 14) n (%) |
| 有害事象発現例 | 2 (33.3) | 5 (83.3) | 4 (66.7) | 6 (100.0) | 3 (50.0) | 7 (77.8) | 1 (25.0) | 28 (65.1) | 9 (64.3) |
| 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) | 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) | 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) | 0 (0.0) |
| 治験薬と関連した有害事象発現例 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 6 (100.0) | 0 (0.0) | 2 (22.2) | 0 (0.0) | 10 (23.3) | 2 (14.3) |
| 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) | 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) | 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

Source: Modified from Table 14-6.3.1, Part 1, Table 14-6.3.1, Part 2, Table 14-6.3.2, Part 1, Table 14-6.3.2, Part 2, Listing 10 and Listing 9.

### 2.6.1.2　全有害事象

evolocumab 群の 28/43 例（65.1%）、プラセボ群の 9/14 例（64.3%）に有害事象が認められた。evolocumab 群 43 例においては 83 件の有害事象が認められ、そのうち 65 件（78%）が軽度、16 件（19%）が中等度、2 件（2%）が重度であった（関節痛 1 件［14 mg QW］及び失神寸前の状態 1 件［高用量スタチン］）。プラセボ群 14 例においては 22 件の有害事象が認められ、そのうち 17 件（77%）が軽度、5 件（23%）が中等度であった。生命を脅かす又は死に至る有害事象は認められなかった。

有害事象の発現率に関して、evolocumab 群とプラセボ群で有意差は認められなかった。

低～中用量スタチンの投与中に認められた有害事象を表 2.7.6.11-10 に、高用量スタチンの投与中又は HeFH 被験者に認められた有害事象を表 2.7.6.11-11 に示す。

表 2.7.6.11-10　治験中に発現した投与群並びに器官別大分類別及び基本語別の有害事象（安全性解析対象集団）
（パート 1/2）

| | 低～中用量スタチン | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N = 10)<br>n (%) | 14 mg<br>QWx6<br>(N = 6)<br>n (%) | 35 mg<br>QWx6<br>(N = 6)<br>n (%) | 140 mg<br>Q2Wx3<br>(N = 6)<br>n (%) | 280 mg<br>Q2Wx3<br>(N = 6)<br>n (%) | 420 mg<br>Q4Wx2<br>(N = 6)<br>n (%) | evolocumab<br>(N = 30)<br>n (%) |
| 治験中に発現した有害事象が認められた被験者数 | 7 (70.0) | 2 (33.3) | 5 (83.3) | 4 (66.7) | 6 (100.0) | 3 (50.0) | 20 (66.7) |
| 感染症および寄生虫症 | 3 (30.0) | 0 (0.0) | 4 (66.7) | 3 (50.0) | 4 (66.7) | 1 (16.7) | 12 (40.0) |
| 鼻咽頭炎 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 3 (10.0) |
| 気管支炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (3.3) |
| 上気道感染 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 2 (6.7) |
| ウイルス性上気道感染 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (6.7) |
| 限局性感染 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |
| レンサ球菌性咽頭炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |
| 副鼻腔炎 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |
| 尿路感染 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 2 (33.3) | 3 (50.0) | 0 (0.0) | 7 (23.3) |



MedDRA 14.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.11-10　治験中に発現した投与群並びに器官別大分類別及び基本語別の有害事象（安全性解析対象集団）
（パート 1/2）（続き）

| | 低～中用量スタチン | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N = 10)<br>n (%) | 14 mg<br>QWx6<br>(N = 6)<br>n (%) | 35 mg<br>QWx6<br>(N = 6)<br>n (%) | 140 mg<br>Q2Wx3<br>(N = 6)<br>n (%) | 280 mg<br>Q2Wx3<br>(N = 6)<br>n (%) | 420 mg<br>Q4Wx2<br>(N = 6)<br>n (%) | evolocumab<br>(N = 30)<br>n (%) |
| 筋骨格系および結合組織障害（続き） | | | | | | | |
| 関節痛 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (6.7) |
| 背部痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 2 (6.7) |
| 滑液包炎 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |
| 筋肉痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 2 (6.7) |
| 関節可動域低下 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |
| 筋痙縮 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 頚部腫瘤 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (20.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 3 (50.0) | 0 (0.0) | 6 (20.0) |
| 疲労 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 2 (6.7) |
| 注射部位血腫 | 2 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |
| 注射部位出血 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |
| 無力症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |



MedDRA 14.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.11-10　治験中に発現した投与群並びに器官別大分類別及び基本語別の有害事象（安全性解析対象集団）
（パート 1/2）（続き）

| | 低～中用量スタチン | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N = 10)<br>n (%) | 14 mg<br>QWx6<br>(N = 6)<br>n (%) | 35 mg<br>QWx6<br>(N = 6)<br>n (%) | 140 mg<br>Q2Wx3<br>(N = 6)<br>n (%) | 280 mg<br>Q2Wx3<br>(N = 6)<br>n (%) | 420 mg<br>Q4Wx2<br>(N = 6)<br>n (%) | evolocumab<br>(N = 30)<br>n (%) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態（続き） | | | | | | | |
| 注射部位疼痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |
| 注射部位反応 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |
| 血管穿刺部位疼痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |
| 胃腸障害 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 3 (50.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 5 (16.7) |
| 便秘 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (6.7) |
| 下痢 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |
| 腹部膨満 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |
| 腹部圧痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |
| 嚥下障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |
| 鼓腸 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |
| 下腹部痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 齲歯 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 歯痛 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |



MedDRA 14.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.11-10　治験中に発現した投与群並びに器官別大分類別及び基本語別の有害事象（安全性解析対象集団）
（パート 1/2）（続き）

| | 低～中用量スタチン | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N = 10)<br>n (%) | 14 mg<br>QWx6<br>(N = 6)<br>n (%) | 35 mg<br>QWx6<br>(N = 6)<br>n (%) | 140 mg<br>Q2Wx3<br>(N = 6)<br>n (%) | 280 mg<br>Q2Wx3<br>(N = 6)<br>n (%) | 420 mg<br>Q4Wx2<br>(N = 6)<br>n (%) | evolocumab<br>(N = 30)<br>n (%) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 1 (16.7) | 3 (10.0) |
| 斑状出血 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |
| 紅斑 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 皮膚疼痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (3.3) |
| そう痒症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |
| 紅斑性皮疹 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 2 (6.7) |
| 節足動物刺傷 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 挫傷 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |
| 肉離れ | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (3.3) |
| 代謝および栄養障害 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (10.0) |
| 脱水 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |



MedDRA 14.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.11-10　治験中に発現した投与群並びに器官別大分類別及び基本語別の有害事象（安全性解析対象集団）
（パート 1/2）（続き）

| | 低～中用量スタチン | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N = 10)<br>n (%) | 14 mg<br>QWx6<br>(N = 6)<br>n (%) | 35 mg<br>QWx6<br>(N = 6)<br>n (%) | 140 mg<br>Q2Wx3<br>(N = 6)<br>n (%) | 280 mg<br>Q2Wx3<br>(N = 6)<br>n (%) | 420 mg<br>Q4Wx2<br>(N = 6)<br>n (%) | evolocumab<br>(N = 30)<br>n (%) |
| 代謝および栄養障害（続き） | | | | | | | |
| 痛風 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |
| 高カルシウム血症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |
| 神経系障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 2 (6.7) |
| 味覚異常 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |
| 頭痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 感覚鈍麻 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |
| 失神寸前の状態 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 3 (10.0) |
| 鼻閉 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (6.7) |
| 呼吸困難 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |
| 鼻出血 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |



MedDRA 14.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.11-10　治験中に発現した投与群並びに器官別大分類別及び基本語別の有害事象（安全性解析対象集団）
（パート 1/2）（続き）

| | 低～中用量スタチン | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N = 10)<br>n (%) | 14 mg<br>QWx6<br>(N = 6)<br>n (%) | 35 mg<br>QWx6<br>(N = 6)<br>n (%) | 140 mg<br>Q2Wx3<br>(N = 6)<br>n (%) | 280 mg<br>Q2Wx3<br>(N = 6)<br>n (%) | 420 mg<br>Q4Wx2<br>(N = 6)<br>n (%) | evolocumab<br>(N = 30)<br>n (%) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き） | | | | | | | |
| 低音性連続性ラ音 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 副鼻腔うっ血 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 喘鳴 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 臨床検査 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 2 (6.7) |
| 心雑音 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |
| 肝機能検査異常 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |
| 好酸球数増加 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 内分泌障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (3.3) |
| 甲状腺機能低下症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (3.3) |
| 腎および尿路障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |
| 血尿 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |



MedDRA 14.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.11-10　治験中に発現した投与群並びに器官別大分類別及び基本語別の有害事象（安全性解析対象集団）
（パート 1/2）（続き）

| | 低～中用量スタチン | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N = 10)<br>n (%) | 14 mg<br>QWx6<br>(N = 6)<br>n (%) | 35 mg<br>QWx6<br>(N = 6)<br>n (%) | 140 mg<br>Q2Wx3<br>(N = 6)<br>n (%) | 280 mg<br>Q2Wx3<br>(N = 6)<br>n (%) | 420 mg<br>Q4Wx2<br>(N = 6)<br>n (%) | evolocumab<br>(N = 30)<br>n (%) |
| 腎および尿路障害（続き） | | | | | | | |
| 腎結石症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |
| 外科および内科処置 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 脂肪腫切除 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 2 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 基底細胞癌 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 扁平上皮癌 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 血管障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 静脈瘤 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |



MedDRA 14.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.11-11　治験中に発現した投与群並びに器官別大分類別及び基本語別の有害事象（安全性解析対象集団）
（パート 2/2）

| | 高用量スタチン | | HeFH | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N = 2)<br>n (%) | 140 mg<br>Q2Wx3<br>(N = 9)<br>n (%) | プラセボ<br>(N = 2)<br>n (%) | 140 mg<br>Q2Wx3<br>(N = 4)<br>n (%) | 全 evolocumab<br>(N = 43)<br>n (%) | 全プラセボ<br>(N = 14)<br>n (%) |
| 治験中に発現した有害事象が認められた被験者数 | 1 (50.0) | 7 (77.8) | 1 (50.0) | 1 (25.0) | 28 (65.1) | 9 (64.3) |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (50.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 13 (30.2) | 4 (28.6) |
| 鼻咽頭炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (7.0) | 1 (7.1) |
| 気管支炎 | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (4.7) | 0 (0.0) |
| 上気道感染 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (4.7) | 0 (0.0) |
| ウイルス性上気道感染 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (4.7) | 1 (7.1) |
| 限局性感染 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |
| レンサ球菌性咽頭炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |
| 副鼻腔炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 1 (7.1) |
| 尿路感染 | 1 (50.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 1 (7.1) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (50.0) | 2 (22.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 9 (20.9) | 1 (7.1) |



MedDRA 14.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.11-11　治験中に発現した投与群並びに器官別大分類別及び基本語別の有害事象（安全性解析対象集団）
（パート 2/2）（続き）

| | 高用量スタチン | | HeFH | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N = 2)<br>n (%) | 140 mg<br>Q2Wx3<br>(N = 9)<br>n (%) | プラセボ<br>(N = 2)<br>n (%) | 140 mg<br>Q2Wx3<br>(N = 4)<br>n (%) | 全 evolocumab<br>(N = 43)<br>n (%) | 全プラセボ<br>(N = 14)<br>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 (0.0) | 2 (4.7) | 0 (0.0) |
| 背部痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (4.7) | 0 (0.0) |
| 滑液包炎 | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (4.7) | 0 (0.0) |
| 筋肉痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (4.7) | 0 (0.0) |
| 関節可動域低下 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |
| 筋痙縮 | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |
| 頚部腫瘤 | 1 (50.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.1) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (50.0) | 2 (22.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 8 (18.6) | 3 (21.4) |
| 疲労 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (4.7) | 0 (0.0) |
| 注射部位血腫 | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (4.7) | 2 (14.3) |
| 注射部位出血 | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (4.7) | 0 (0.0) |
| 無力症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |



MedDRA 14.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.11-11　治験中に発現した投与群並びに器官別大分類別及び基本語別の有害事象（安全性解析対象集団）
（パート 2/2）（続き）

| | 高用量スタチン | | HeFH | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N = 2)<br>n (%) | 140 mg<br>Q2Wx3<br>(N = 9)<br>n (%) | プラセボ<br>(N = 2)<br>n (%) | 140 mg<br>Q2Wx3<br>(N = 4)<br>n (%) | 全 evolocumab<br>(N = 43)<br>n (%) | 全プラセボ<br>(N = 14)<br>n (%) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態（続き） | | | | | | |
| 注射部位疼痛 | 1 (50.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 1 (7.1) |
| 注射部位反応 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |
| 血管穿刺部位疼痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |
| 胃腸障害 | 1 (50.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (25.0) | 6 (14.0) | 2 (14.3) |
| 便秘 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (4.7) | 0 (0.0) |
| 下痢 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (25.0) | 2 (4.7) | 0 (0.0) |
| 腹部膨満 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |
| 腹部圧痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |
| 嚥下障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |
| 鼓腸 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |
| 下腹部痛 | 1 (50.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.1) |
| 齲歯 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.1) |
| 歯痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.1) |



MedDRA 14.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.11-11　治験中に発現した投与群並びに器官別大分類別及び基本語別の有害事象（安全性解析対象集団）
（パート 2/2）（続き）

| | 高用量スタチン | | HeFH | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N = 2)<br>n (%) | 140 mg<br>Q2Wx3<br>(N = 9)<br>n (%) | プラセボ<br>(N = 2)<br>n (%) | 140 mg<br>Q2Wx3<br>(N = 4)<br>n (%) | 全 evolocumab<br>(N = 43)<br>n (%) | 全プラセボ<br>(N = 14)<br>n (%) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 (0.0) | 2 (22.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (11.6) | 0 (0.0) |
| 斑状出血 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |
| 紅斑 | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |
| 皮膚疼痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |
| そう痒症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |
| 紅斑性皮疹 | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (7.0) | 1 (7.1) |
| 節足動物刺傷 | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |
| 挫傷 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 1 (7.1) |
| 肉離れ | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |
| 代謝および栄養障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (7.0) | 0 (0.0) |
| 脱水 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |



MedDRA 14.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.11-11　治験中に発現した投与群並びに器官別大分類別及び基本語別の有害事象（安全性解析対象集団）
（パート 2/2）（続き）

| | 高用量スタチン | | HeFH | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N = 2)<br>n (%) | 140 mg<br>Q2Wx3<br>(N = 9)<br>n (%) | プラセボ<br>(N = 2)<br>n (%) | 140 mg<br>Q2Wx3<br>(N = 4)<br>n (%) | 全 evolocumab<br>(N = 43)<br>n (%) | 全プラセボ<br>(N = 14)<br>n (%) |
| 代謝および栄養障害（続き） | | | | | | |
| 痛風 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |
| 高カルシウム血症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |
| 神経系障害 | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (7.0) | 0 (0.0) |
| 味覚異常 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |
| 頭痛 | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |
| 感覚鈍麻 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |
| 失神寸前の状態 | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (50.0) | 0 (0.0) | 3 (7.0) | 2 (14.3) |
| 鼻閉 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (4.7) | 0 (0.0) |
| 呼吸困難 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |
| 鼻出血 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |



MedDRA 14.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.11-11　治験中に発現した投与群並びに器官別大分類別及び基本語別の有害事象（安全性解析対象集団）
（パート 2/2）（続き）

| | 高用量スタチン | | HeFH | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N = 2)<br>n (%) | 140 mg<br>Q2Wx3<br>(N = 9)<br>n (%) | プラセボ<br>(N = 2)<br>n (%) | 140 mg<br>Q2Wx3<br>(N = 4)<br>n (%) | 全 evolocumab<br>(N = 43)<br>n (%) | 全プラセボ<br>(N = 14)<br>n (%) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き） | | | | | | |
| 低音性連続性ラ音 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.1) |
| 副鼻腔うっ血 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (50.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.1) |
| 喘鳴 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.1) |
| 臨床検査 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (4.7) | 1 (7.1) |
| 心雑音 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |
| 肝機能検査異常 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |
| 好酸球数増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.1) |
| 内分泌障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |
| 甲状腺機能低下症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |
| 腎および尿路障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |
| 血尿 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |



MedDRA 14.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.11-11　治験中に発現した投与群並びに器官別大分類別及び基本語別の有害事象（安全性解析対象集団）
（パート 2/2）（続き）

| | 高用量スタチン | | HeFH | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N = 2)<br>n (%) | 140 mg<br>Q2Wx3<br>(N = 9)<br>n (%) | プラセボ<br>(N = 2)<br>n (%) | 140 mg<br>Q2Wx3<br>(N = 4)<br>n (%) | 全 evolocumab<br>(N = 43)<br>n (%) | 全プラセボ<br>(N = 14)<br>n (%) |
| 腎および尿路障害<br>（続き） | | | | | | |
| 腎結石症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |
| 外科および内科処置 | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |
| 脂肪腫切除 | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物<br>（嚢胞およびポリープを含む） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (14.3) |
| 基底細胞癌 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.1) |
| 扁平上皮癌 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.1) |
| 血管障害 | 1 (50.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.1) |
| 静脈瘤 | 1 (50.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.1) |



MedDRA 14.0 版でコード化

[redacted]

### 2.6.1.3　主な有害事象

全体として3例以上に認められた有害事象（evolocumab群、プラセボ群）は、鼻咽頭炎（3例［7.0%］、1例［7.1%］）、注射部位血腫（2例［4.7%］、2例［14.3%］）及びウイルス性上気道感染（2例［4.7%］、1例［7.1%］）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群及びプラセボ群のそれぞれ10/43例（23.3%）及び2/14例（14.3%）で認められた。多く（88%）が軽度と判断され、3例以上に認められた治験薬投与と関連のある有害事象は、注射部位血腫のみであった（evolocumab群2例［4.7%］及びプラセボ群1例［7.1%］）。

低～中用量スタチンの投与に認められた治験薬投与と関連のある有害事象を表2.7.6.11-12に、高用量スタチンの投与中又はHeFHに認められた治験薬投与と関連のある有害事象を表2.7.6.11-13に示す。

表 2.7.6.11-12　治験薬投与と関連のある投与群並びに器官別大分類別及び基本語別の有害事象（安全性解析対象集団）
（パート 1/2）

| | 低～中用量スタチン | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N = 10)<br>n (%) | 14 mg<br>QWx6<br>(N = 6)<br>n (%) | 35 mg<br>QWx6<br>(N = 6)<br>n (%) | 140 mg<br>Q2Wx3<br>(N = 6)<br>n (%) | 280 mg<br>Q2Wx3<br>(N = 6)<br>n (%) | 420 mg<br>Q4Wx2<br>(N = 6)<br>n (%) | evolocumab<br>(N = 30)<br>n (%) |
| 治験中に発現した治験薬投与と関連のある有害事象が認められた被験者数 | 1 (10.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 6 (100.0) | 0 (0.0) | 8 (26.7) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (10.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (50.0) | 0 (0.0) | 4 (13.3) |
| 注射部位血腫 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |
| 注射部位出血 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |
| 疲労 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |
| 注射部位疼痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |
| 注射部位反応 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |
| 胃腸障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |
| 鼓腸 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |



MedDRA 14.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.11-12　治験薬投与と関連のある投与群並びに器官別大分類別及び基本語別の有害事象（安全性解析対象集団）
（パート 1/2）（続き）

| | 低～中用量スタチン | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N = 10)<br>n (%) | 14 mg<br>QWx6<br>(N = 6)<br>n (%) | 35 mg<br>QWx6<br>(N = 6)<br>n (%) | 140 mg<br>Q2Wx3<br>(N = 6)<br>n (%) | 280 mg<br>Q2Wx3<br>(N = 6)<br>n (%) | 420 mg<br>Q4Wx2<br>(N = 6)<br>n (%) | evolocumab<br>(N = 30)<br>n (%) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |
| 挫傷 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |
| 臨床検査 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |
| 肝機能検査異常 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |
| 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) | 1 (3.3) |
| 背部痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |
| 神経系障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |
| 味覚異常 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |



MedDRA 14.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.11-12　治験薬投与と関連のある投与群並びに器官別大分類別及び基本語別の有害事象（安全性解析対象集団）
（パート 1/2）（続き）

| | 低～中用量スタチン | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N = 10)<br>n (%) | 14 mg<br>QWx6<br>(N = 6)<br>n (%) | 35 mg<br>QWx6<br>(N = 6)<br>n (%) | 140 mg<br>Q2Wx3<br>(N = 6)<br>n (%) | 280 mg<br>Q2Wx3<br>(N = 6)<br>n (%) | 420 mg<br>Q4Wx2<br>(N = 6)<br>n (%) | evolocumab<br>(N = 30)<br>n (%) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |
| 斑状出血 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |

Page 3 of 3

MedDRA 14.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.11-13　治験薬投与と関連のある投与群並びに器官別大分類別及び基本語別の有害事象（安全性解析対象集団）
（パート 2/2）

| | 高用量スタチン | | HeFH | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N = 2)<br>n (%) | 140 mg<br>Q2Wx3<br>(N = 9)<br>n (%) | プラセボ<br>(N = 2)<br>n (%) | 140 mg<br>Q2Wx3<br>(N = 4)<br>n (%) | 全 evolocumab<br>(N = 43)<br>n (%) | 全プラセボ<br>(N = 14)<br>n (%) |
| 治験中に発現した治験薬投与と関連のある有害事象が認められた被験者数 | 1 (50.0) | 2 (22.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 10 (23.3) | 2 (14.3) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (50.0) | 2 (22.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (14.0) | 2 (14.3) |
| 注射部位血腫 | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (4.7) | 1 (7.1) |
| 注射部位出血 | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (4.7) | 0 (0.0) |
| 疲労 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |
| 注射部位疼痛 | 1 (50.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 1 (7.1) |
| 注射部位反応 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |
| 胃腸障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |
| 鼓腸 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |



MedDRA 14.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.11-13　治験薬投与と関連のある投与群並びに器官別大分類別及び基本語別の有害事象（安全性解析対象集団）
（パート 2/2）（続き）

| | 高用量スタチン | | HeFH | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N = 2)<br>n (%) | 140 mg<br>Q2Wx3<br>(N = 9)<br>n (%) | プラセボ<br>(N = 2)<br>n (%) | 140 mg<br>Q2Wx3<br>(N = 4)<br>n (%) | 全 evolocumab<br>(N = 43)<br>n (%) | 全プラセボ<br>(N = 14)<br>n (%) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |
| 挫傷 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |
| 臨床検査 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |
| 肝機能検査異常 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 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 (2.3) | 0 (0.0) |
| 背部痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |
| 神経系障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |
| 味覚異常 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |



MedDRA 14.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.11-13　治験薬投与と関連のある投与群並びに器官別大分類別及び基本語別の有害事象（安全性解析対象集団）
（パート 2/2）（続き）

| | 高用量スタチン | | HeFH | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 器官別大分類<br>基本語 | プラセボ<br>(N = 2)<br>n (%) | 140 mg<br>Q2Wx3<br>(N = 9)<br>n (%) | プラセボ<br>(N = 2)<br>n (%) | 140 mg<br>Q2Wx3<br>(N = 4)<br>n (%) | 全 evolocumab<br>(N = 43)<br>n (%) | 全プラセボ<br>(N = 14)<br>n (%) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |
| 斑状出血 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) |



MedDRA 14.0 版でコード化

[redacted]

#### 2.6.1.5　有害事象による投与中止

本試験において有害事象による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。

高分子で予測される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 2.7.6.11-14）。

表 2.7.6.11-14　補正 QT 間隔（Fridericia）のベースライン後の最大値及びベースラインからの延長の最大値のカテゴリー（安全性解析対象集団）
（パート 1/2）

| | 低～中用量スタチン | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| QTcF (msecs) | 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) | evolocumab (N = 30) |
| ベースライン- n(%) | | | | | | | |
| <= 450 | 10 (100) | 6 (100) | 5 (83) | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 29 (97) |
| > 450 ～ 480 | 0 (0) | 0 (0) | 1 (17) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (3) |
| > 480 ～ 500 | 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) |
| 欠測 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| ベースライン後最高 - n(%) | | | | | | | |
| <= 450 | 10 (100) | 6 (100) | 5 (83) | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 29 (97) |
| > 450～ 480 | 0 (0) | 0 (0) | 1 (17) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (3) |
| > 480～ 500 | 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) |
| 欠測 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |



QW = 週 1 回、Q2W = 2 週 1 回、Q4W = 4 週 1 回

[redacted]

Source: Modified from Table 14-8.1.1

表 2.7.6.11-14　補正 QT 間隔（Fridericia）のベースライン後の最大値及びベースラインからの延長の最大値のカテゴリー（安全性解析対象集団）
（パート 2/2）（続き）

| | 低～中用量スタチン | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| QTcF (msecs) | 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) | evolocumab (N = 30) |
| ベースラインからの最大増加 - n(%) | | | | | | | |
| <= 30 | 10 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 30 (100) |
| > 30 ～ 60 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| > 60 | 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) |



QW = 週 1 回、Q2W = 2 週 1 回、Q4W = 4 週 1 回

[redacted]

Source: Modified from Table 14-8.1.1

表 2.7.6.11-14　補正 QT 間隔（Fridericia）のベースライン後の最大値及びベースラインからの延長の最大値のカテゴリー（安全性解析対象集団）（パート 2/2）（続き）

| | 高用量スタチン | | HeFH | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| QTcF (msecs) | プラセボ (N = 2) | 140 mg Q2Wx3 (N = 9) | プラセボ (N = 2) | 140 mg Q2Wx3 (N = 4) | 全 evolocumab (N = 43) | 全プラセボ (N = 14) |
| ベースライン - n(%) | | | | | | |
| <= 450 | 2 (100) | 9 (100) | 2 (100) | 4 (100) | 42 (98) | 14 (100) |
| > 450 ～480 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (2) | 0 (0) |
| > 480～ 500 | 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) |
| 欠測 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| ベースライン後最高 - n(%) | | | | | | |
| <= 450 | 2 (100) | 8 (89) | 2 (100) | 4 (100) | 41 (95) | 14 (100) |
| > 450 ～480 | 0 (0) | 1 (11) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (5) | 0 (0) |
| > 480 ～500 | 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) |
| 欠測 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |

Page 3 of 4

QW = 週 1 回、Q2W = 2 週 1 回、Q4W = 4 週 1 回

[redacted]

Source: Modified from Table 14-8.1.1

表 2.7.6.11-14　補正 QT 間隔（Fridericia）のベースライン後の最大値及びベースラインからの延長の最大値のカテゴリー（安全性解析対象集団）（パート 2/2）（続き）

| | 高用量スタチン | | HeFH | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| QTcF (msecs) | プラセボ (N = 2) | 140 mg Q2Wx3 (N = 9) | プラセボ (N = 2) | 140 mg Q2Wx3 (N = 4) | 全 evolocumab (N = 43) | 全プラセボ (N = 14) |
| ベースラインからの最大増加- n(%) | | | | | | |
| <= 30 | 2 (100) | 9 (100) | 2 (100) | 4 (100) | 43 (100) | 14 (100) |
| > 30 ～ 60 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| > 60 | 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) |

Page 4 of 4

QW = 週 1 回、Q2W = 2 週 1 回、Q4W = 4 週 1 回

[redacted]

Source: Modified from Table 14-8.1.1

### 2.6.3　抗 evolocumab 抗体産生の状況

1 例において抗 evolocumab 結合抗体が陽性となった。被験者 [redacted]（140 mg Q2W × 3 の高用量スタチンコホート）の 29 日目の検体は、結合抗体が陽性であったが、中和抗体は陰性であった。本試験において、当該被験者で報告された 2 件の有害事象（34 日目の節足動物刺傷及び紅斑）と抗体が陽性となったこととの関連性は認められなかった。

この評価結果で、当該被験者で安全性プロファイルに差があるという兆候は認められなかった。

## 3.　結論

evolocumab の安全性及び忍容性のプロファイルは、本試験で検討した最高用量まで良好であることを確認した。また、死亡、重篤な有害事象、有害事象による中止は認められなかった。

evolocumab を投与した結果、LDL-C の用量依存的な低下が認められ、3 つの高用量漸増コホートで投与終了時点における最大の低下が認められた。LDL-C 低下の持続期間も用量依存的であり、用量 280 mg Q2W 及び 420 mg Q4W の evolocumab 群で最も長く持続した。また、evolocumab を投与した結果、非結合型 PCSK9 に用量依存的な低下が認められ、140 mg 及び 280 mg の用量漸増コホートで投与終了時点における最大の低下が認められた。スタチンの用量（低～中用量又は高用量）又は HeFH の診断のいずれも、evolocumab の薬力学に影響を及ぼさないと考えられた。

evolocumab を反復投与したとき、薬物動態は非線形であった。evolocumab（140 mg 超 SC）の投与により、リガンドである PCSK9 がほぼ完全に抑制される濃度で、evolocumab はおおむね線形な薬物動態を示した。最高血清中 evolocumab 濃度は、初回及び最終の SC 投与後およそ 1 週間に認められた。血清中 evolocumab 濃度は Q2W 投与では蓄積を示したが、420 mg の Q4W 投与では、投与頻度が少ないことに一致して蓄積は少なかった。

本試験の結果から、高コレステロール血症患者を対象に、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。

## 2.7.6.12 20101154 試験

治験課題名：10-year Framingham Risk Score 10%以下の高コレステロール血症患者を対象にevolocumabの忍容性及びLDL-Cに対する有効性を評価する無作為化プラセボ及びエゼチミブ対照用量設定試験（MENDEL：**M**onoclonal antibody against PCSK9 to reduce **E**levated LDL-C in subjects currently **N**ot receiving **D**rug therapy for **E**asing **L**ipid levels）

### 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、その他オーストラリア、ベルギー、カナダ、デンマーク、米国の51施設の医師

### 1.2 治験実施医療機関

[redacted]、その他51施設

### 1.3 治験期間

2011年7月6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II相

### 1.5 目的

#### 1.5.1 主要目的

- 高コレステロール血症被験者を対象に単剤療法としてevolocumabを2週に1回（Q2W）又は4週に1回（Q4W）12週間皮下（SC）投与したときの低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）のベースラインからの変化率に対する効果をプラセボとの比較により評価する。

#### 1.5.2 副次目的

- 高コレステロール血症被験者を対象に、evolocumabの単剤療法として6つの各用法・用量群においてSC投与したときの安全性及び忍容性をプラセボ及びエゼチミブとの比較により評価する。
- 高コレステロール血症被験者を対象に、evolocumabの単剤療法、エゼチミブ又はプラセボを12週間SC投与したときのLDL-Cの変化量、非高比重リポ蛋白コレステロール（non-HDL-C）、アポリポ蛋白B（ApoB）、総コレステロール／高比重リポ蛋白コレステロール（HDL-C）比及びApoB／アポリポ蛋白A-1（ApoA1）比の変化率に対する効果を評価する。

- 高コレステロール血症患者を対象に、evolocumab を SC 投与したときの薬物動態（PK）を明らかにする。

## 1.6 治験方法

二重盲検、無作為化、プラセボ及びエゼチミブ対照、用量設定第 II 相試験である本試験は、高コレステロール血症患者を対象に、evolocumab を Q2W 又は Q4W の単剤療法として 12 週間 SC 投与したときの LDL-C のベースラインからの変化率に対する効果及び安全性をプラセボとの比較により評価することを目的にデザインされた。非盲検対照治療群としてエゼチミブを単剤投与した。プラセボ対照デザインを適用するため、10-year Framingham Risk Score 10%以下の被験者を登録した。6 週間のスクリーニング・プラセボ導入期後、適格な被験者を 9 群のいずれかに均等に無作為に割り付けた。無作為化には、スクリーニング時の LDL-C 値（130 mg/dL［3.4 mmol/L］未満又は 130 mg/dL 以上）を因子とする層別割り付けを用いた。治験デザインの概略図を図 2.7.6.12-1 に示す。

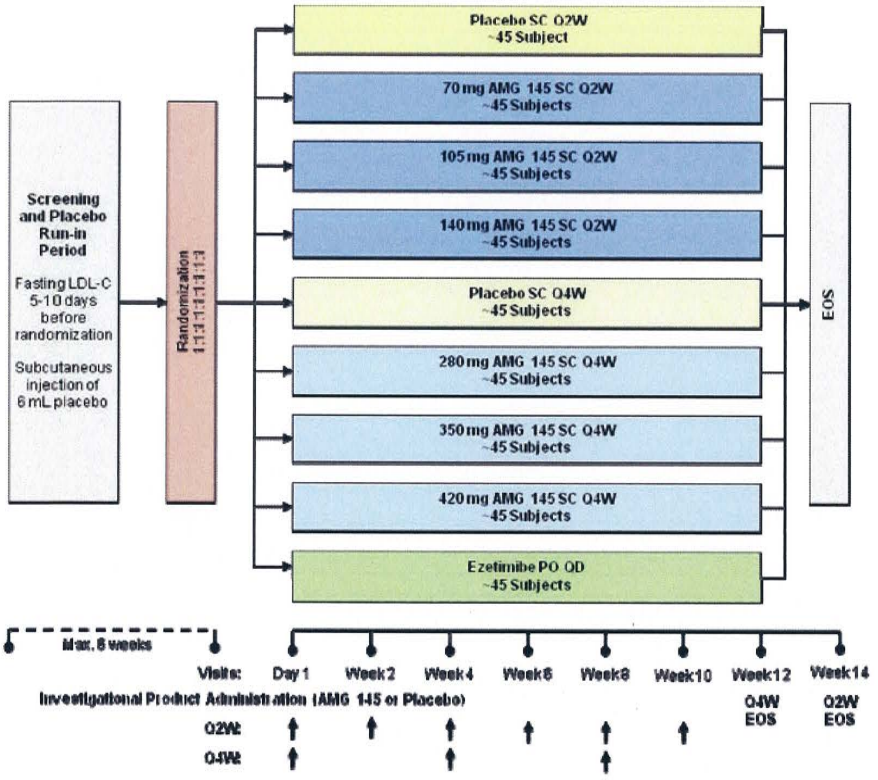



図 2.7.6.12-1 試験デザイン及び投与の概略図

無作為割り付け日（Day 1）に被験者は治験薬（IP）の初回投与を受け、また、脂質パラメータ測定用の検体等の治験評価データを収集するため、2 週、4 週、6 週、8 週、10 週、12 週及び 14 週（14 週の来院は Q2W 群のみ）に治験実施医療機関に来院することとした。試験終了時（EOS）の来院は、エゼチミブ群及び治験薬 Q4W 群に割り付けた被験者は 12 週、治験薬 Q2W 群に割り付けた被験者は 14 週とした。

治験期間中の規定来院時に、全被験者を対象とし evolocumab 及びプロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型（PCSK9）の濃度を測定した。また、すべての被験者に対し、任意での PK サブスタディへの同意取得を依頼した。PK サブスタディでは、治験実施医療機関への来院が更に 2 回（9 週及び 11 週）必要となった。

本試験の評価スケジュールを表 2.7.6.12-1 に、PK サブスタディの追加手順スケジュールを表 2.7.6.12-2 に示す。

表 2.7.6.12-1　評価スケジュール（全被験者）

| Study Day/Timepoint[a] | Screening & Placebo Run-in | D1 | W2 | W4 | W6 | W8 | W10 | W12 Q4W EOS[b] | W14 Q2W EOS[b] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ***General Procedures*** | | | | | | | | | |
| Informed consent | X | | | | | | | | |
| Medical history | X | | | | | | | | |
| Vital signs (sitting BP, HR) | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Review for AEs/SAEs | X[c] | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Concomitant therapy | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Dietary instruction | X | X | X | X | X | X | X | X | |
| Physical exam | | X | | | | | | X[d] | X |
| Body height, waist circumference | | X | | | | | | | |
| Body weight | | X | | | | | | X | |
| 12-lead ECG | X | X | | X | | X | X | X[d] | X |
| Randomization | | X[e] | | | | | | | |
| ***Central Laboratory*** | | | | | | | | | |
| Fasting lipids, ApoA1, ApoB | X[f] | X[f] | X | X | X | X | X | X[f] | X |
| PK (evolocumab; PCSK9)[g] | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Chemistry | X | X | X | X | X | X | | X | X |
| Hematology | X | X | | X | | X | | X | X |
| Coagulation | X | X | X | X | X | X | | X | X |
| hsCRP, Lp(a) | | X | | | | | | X | |
| HbA1c | X | | | | | | | X | |
| TSH, eGFR, fasting glucose, FSH[h] | X | | | | | | | | |
| Biomarkers (blood)[i] | | X | X | X | | | | X | |
| Anti-evolocumab antibodies | | X | | X | | | | (X)[d] | X |
| Serum pregnancy (females of childbearing potential) | X | | | | | | | (X)[d] | X |
| Urinalysis | | X | | | | | | (X)[d] | X |
| ***Investigational Product*** | | | | | | | | | |
| Placebo run-in | X | | | | | | | | |
| Ezetimibe dispensation | | X | | X | | X | | | |
| Ezetimibe tablet count | | | | X | | X | | X | |
| IP administration, Q2W[j] | | X | X | X | X | X | X | | |
| IP administration, Q4W[j] | | X | | X | | X | | | |

D = 日、W = 週、Q4W = 4 週 1 回、EOS =試験終了、Q2W = 2 週 1 回、BP = 血圧、 HR = 心拍数、AE =有害事象、SAE = 重篤な有害事象、 ECG = 心電図、 ApoA1 =アポリポ蛋白 A-1、ApoB = アポリポ蛋白 B、 PK = 薬物動態、PCSK9 =プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型、 hsCRP =高感度 C 反応性蛋白、 Lp(a) = リポ蛋白、HbA1c = ヘモグロビン A1c 、TSH = 甲状腺刺激ホルモン、 eGFR =推算糸球体濾過量、FSH =卵胞刺激ホルモン、 IP = 治験薬

[a] D1 = day of first administration of IP; a visit window of ± 3 days applied to all other visits.

[b] Subjects on the Q4W IP schedule ended the study with the week 12 visit; subjects on the Q2W IP schedule ended the study with the week 14 visit.

[c] Only SAEs and study-related AEs were collected during the screening period.

[d] Only subjects on the Q4W IP schedule or on ezetimibe.

[e] Randomization was to occur within approximately 5 to 10 days of the screening LDL-C sample that determined eligibility.

[f] Included LDL-C measurement by preparative ultracentrifugation.

[g] evolocumab was not measured in screening samples and samples from subjects not receiving evolocumab.

[h] FSH only in females and if applicable.

[i] If the subject consented to pharmacogenetics analyses, DNA was extracted from some of the blood samples (eg, biomarker samples).

[j] IP was to be administered after vital signs, ECG, and blood sampling procedures.

表 2.7.6.12-2　PK サブスタディにおける追加評価

| 試験日/時点 [a] | スクリーニング及び<br>プラセボ導入 | W9[b] | W11[b] |
|---|---|---|---|
| 同意取得 | X | | |
| 空腹時脂質、 ApoA1, ApoB | | X | X |
| PK (evolocumab; PCSK9) | | X | X |
| バイタルサイン(座位 BP, HR) | | X | X |
| AEs/SAEs のレビュー | | X | X |
| 併用薬 | | X | X |
| 12 誘導 ECG | | X | |

W = 週、ApoA1 = アポリポ蛋白 A-1、 ApoB = アポリポ蛋白 B、PK = 薬物動態、PCSK9 = プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型、 BP =血圧、HR = 血圧、AE = 有害事象、SAE = 重篤な有害事象、 ECG = 心電図

[a] D1 = 治験薬の初回投与日。その他の来院日は±3 日の来院期間。

[b] 追加の来院日。

## 1.7　被験者数

予定された被験者数は 405 例（各投与群 45 例）であり、本試験にて無作為割り付けを行われた症例は合計 411 例であった。

## 1.8　診断及び適格性の主な基準

本試験に組み入れ可能な被験者は、年齢 18～75 歳で、空腹時 LDL-C が 100 mg/dL 以上 190 mg/dL 未満かつ、空腹時トリグリセリドが 400 mg/dL 以下である男女とした。プラセボ対照デザインを適用するため、被験者は National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III による Framingham Risk Score が 10%以下であることとした。

LDL-C スクリーニング前の 3 カ月間に脂質低下薬を使用していた被験者は試験から除外した。また、被験者の安全性へのリスクとなる、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疾患及び状態の病歴又は所見を有する被験者も除外した。

## 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。

割り付けられた投与濃度を得るため、以下のとおり evolocumab を 70 mg、105 mg、140 mg（Q2W 群）、又は 280 mg、350 mg、420 mg（Q4W 群）の用量で、2 mL（Q2W 投与）又は 6 mL（Q4W 投与）溶液として、各群に SC 投与した。投与液は分割して別々の部位に注射することを可能とした。投与群の盲検化を維持するために、evolocumab 及びプラセボを、表 2.7.6.12-3 に示すとおりに投与した。

表 2.7.6.12-3　投与群ごとの被験薬の調整

| 投与群 | evolocumab (70 mg/mL)投与量の合計 (バイアルの用量[a]、mL) | プラセボ投与量の合計 (バイアルの用量、mL) |
|---|---|---|
| プラセボ Q2W | 無 | 2 mL (0.5 + 0.5 + 0.5 + 0.5) |
| evolocumab 70 mg Q2W | 1 mL (0.5 + 0.5 ) | 1 mL (0.5 + 0.5) |
| evolocumab 105 mg Q2W | 1.5 mL (0.5 + 0.5 + 0.5) | 0.5 mL (0.5) |
| evolocumab 140 mg Q2W | 2.0 mL (0.5 + 0.5 + 0.5 + 0.5) | None |
| プラセボ Q4W | 無 | 6 mL (1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1) |
| evolocumab 280 mg Q4W | 4 mL (1 + 1 + 1 + 1) | 2 mL (1 + 1) |
| evolocumab 350 mg Q4W | 5 mL (1 + 1 + 1 + 1 + 1) | 1 mL (1) |
| evolocumab 420 mg Q4W | 6 mL (1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1) | 無 |

Q2W = 2 週 1 回、Q4W = 4 週 1 回

[a] evolocumab の各無菌バイアルは evolocumab 70 mg/mL が注入可能な 1mL 封入されている。

### 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、成分は evolocumab の賦形剤であった。プラセボは各群の治療割り付けに従って Q2W 又は Q4W のいずれかにより SC 投与した。エゼチミブ 10 mg 錠は、ZETIA®（エゼチミブ）の添付文書の指示どおりに、12 週間にわたって 1 日 1 回経口投与した。

## 1.10　投与期間

被験者は 12 週間の投与期間にて evolocumab、プラセボ又はエゼチミブの投与を受けた。

## 1.11　治験の評価項目

### 1.11.1　主要評価項目

- 投与 12 週時点における LDL-C のベースラインからの変化率

### 1.11.2　副次評価項目

- 投与 12 週時点における LDL-C のベースラインからの変化量
- 投与 12 週時点における non-HDL-C のベースラインからの変化率
- 投与 12 週時点における ApoB のベースラインからの変化率
- 投与 12 週時点における総コレステロール/HDL-C 比のベースラインからの変化率
- 投与 12 週時点における ApoB/ApoA1 比のベースラインからの変化率

### 1.11.3　安全性評価項目

- 有害事象発現率
- 各規定来院時の臨床検査値及びバイタルサイン
- 各規定来院時の心電図パラメータ（PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTc 間隔等）
- 抗 evolocumab 抗体発現率（結合及び中和抗体）

### 1.11.4 薬物動態及び薬力学評価項目

- 特定の時点の血清中非結合型 evolocumab 濃度及び血清中非結合型 PCSK9 濃度
- 投与 8 週時点から 12 週時点までに得られた最高血中濃度到達時間（$t_{max}$）、最高血中濃度（$C_{max}$）、最低血中濃度（$C_{min}$）及び血清中濃度-時間曲線下面積（AUC）（PK サブスタディの PK パラメータ評価項目）
- 血清中非結合型 PCSK9 の効果曲線下面積（$AUEC_{PCSK9}$）、到達した最低血清中非結合型 PCSK9 濃度（$C_{min, PCSK9}$）、最低血清中 PCSK9 濃度観測時間（$t_{min, PCSK9}$）
- LDL-C の効果曲線下面積（AUEC）、到達した最低血清中 LDL-C 濃度（$C_{min, LDL-C}$）、最低血清中 LDL-C 濃度観測時間（$t_{min, LDL-C}$）、投与 8 週時点から 12 週時点までの LDL-C 濃度の平均値（LDL-C, substudy avg）、投与 12 週時点の LDL-C 濃度（LDL-C, substudy W12）、ベースライン時の最初の LDL-C（PK サブスタディの評価項目である算出 LDL-C パラメータ）

### 1.11.5 探索的評価項目

- 以下の事象の発現率
  - 死亡（全死因、心血管系）
  - 心虚血事象（心筋梗塞、不安定狭心症のための入院、冠動脈の血行再建）
  - 心不全のための入院
  - 脳血管系事象（一過性脳虚血発作、脳卒中）
  - 冠動脈以外の血行再建
- LDL-C、総コレステロール、non-HDL-C、ApoB、総コレステロール/HDL-C 比、ApoB/ApoA1 比、トリグリセリド、VLDL-C、HDL-C、ApoA1、リポ蛋白（a）［Lp（a）］及び高感度 C-反応性蛋白（hsCRP）のベースラインから各規定来院時までの変化量及び変化率

## 1.12 統計手法

連続変数の要約統計量は、被験者数、平均値、中央値、標準偏差又は標準誤差、25 パーセンタイル（Q1）、75 パーセンタイル（Q3）、最小値及び最大値などであった。カテゴリカル変数に関しては、頻度及び割合を示した。

プログラム全体の統合解析を行うため、本試験及びその他の第 II 相試験では、独立臨床事象判定委員会にて、死亡、主要な心血管系有害事象及び筋肉関連事象の判定を行った。

LDL-C のすべての主要評価項目解析及び副次評価項目解析では、可能な場合は超遠心法（UC）による LDL-C を使用した。探索的評価項目についての解析や継時的な解析では、算出した LDL-C を使用した。

evolocumab の治療効果は以下のように、2 つの投与頻度群ごとに評価し、各投与頻度群内で用量ごとに評価した。

(1) Q2W で投与された evolocumab 各用量の治療効果をプラセボと比較した。

(2) Q4W で投与された evolocumab 各用量の治療効果をプラセボと比較した。

各投与頻度群内の検定については、第1種の過誤は0.05を用いた。

各投与頻度について、有効性の主要評価項目である投与12週時点におけるベースラインからのLDL-C変化率を共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析し、evolocumabの各用量群における有効性をプラセボとの比較により評価した。ANCOVAモデルには投与群及び層別因子の項を含めた。evolocumabの有効性は、ファミリー単位の過誤率（family-wise error rate）を0.05以下に制御するため、多重性の調整には階層的逐次検定法を用いて評価した。有意水準は0.05とし、最高用量のevolocumabをプラセボと比較した。最高用量のevolocumabで統計的な有意差が認められた場合に、次に高い用量を評価した。用量ごとの検定を用量の高い順に行い、有意水準を0.05とする統計的な有意差が認められない用量に達した場合、あるいは投与頻度群内で最も低い用量の検定が終わるまでのいずれか早い時期まで継続した。

副次評価項目のベースラインからの変化量及び変化率に関する主解析は、主要評価項目の主解析と同様の方法で実施した。副次評価項目及びその他の主要評価項目以外の項目については、多重性の調整を行わなかった。

有害事象は、ICH国際医薬用語集（MedDRA）バージョン14.1を用いてコード化した。全有害事象は、無作為割り付けした投与群ごとに要約した。治験中に発現した有害事象及び重篤な有害事象、治験薬投与と関連のある有害事象及び重篤な有害事象、併せて治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、器官別大分類及び基本語ごとに頻度の高い順に集計した。いずれかの投与群で被験者の5%以上に認められた有害事象及び重篤な有害事象、治験薬投与と関連のある有害事象及び重篤な有害事象の要約を、基本語ごとに頻度の高い順に示した。層別因子、年齢群（65歳未満、65歳以上）、性別及び人種（適切な場合）によるサブグループ解析の結果を、器官別大分類及び基本語ごとに頻度の高い順に示した。なお、人種について、全登録被験者の5%に満たないものは、要約のため1つにまとめた。臨床検査、心電図及びバイタルサインの測定結果は経時的に要約した。臨床検査値のシフトテーブルを示した。

## 2. 結果の要約

### 2.1 被験者の内訳

米国、カナダ、オーストラリア、ベルギー及びデンマークの52施設において、合計411例の被験者がevolocumabの6群（70 mg Q2W群：45例、105 mg Q2W群：46例、140 mg Q2W群：45例、280 mg Q4W群：46例、350 mg Q4W群：46例、420 mg Q4W群：46例）、プラセボの2群（Q2W群：46例、Q4W群：45例）、あるいはエゼチミブ群（46例）に無作為に割り付けられた。合計406例（98.8%）の被験者が治験薬の投与を受け、397例（96.6%）が治験を完了した。治験薬の投与を受けた406例が、有効性及び安全性の解析に用いられた。合計364例を投与完了例の解析対象集団とした。治験薬投与を中止した被験者の内訳及び投与中止理由を表2.7.6.12-4に示す。

表 2.7.6.12-4　被験者の内訳及び投与中止理由（無作為割り付けされた全被験者）

| | プラセボ | | エゼチミブ | Evolocumab | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Q2W (N = 46) n (%) | Q4W (N = 45) n (%) | QD (N = 46) n (%) | 70 mg Q2W (N = 45) n (%) | 105 mg Q2W (N = 46) n (%) | 140 mg Q2W (N = 45) n (%) | 280 mg Q4W (N = 46) n (%) | 350 mg Q4W (N = 46) n (%) | 420 mg Q4W (N = 46) n (%) | Total (N = 411) n (%) |
| 治験薬の状況 | | | | | | | | | | |
| IP の投与を全く受けなかった被験者数 | 1 (2.2) | 0 (0.0) | 1 (2.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.2) | 1 (2.2) | 1 (2.2) | 5 (1.2) |
| IP の投与を受けた被験者数 | 45 (97.8) | 45 (100.0) | 45 (97.8) | 45 (100.0) | 46 (100.0) | 45 (100.0) | 45 (97.8) | 45 (97.8) | 45 (97.8) | 406 (98.8) |
| IP 投与を完了した被験者数 | 39 (84.8) | 40 (88.9) | 44 (95.7) | 44 (97.8) | 44 (95.7) | 42 (93.3) | 42 (91.3) | 43 (93.5) | 43 (93.5) | 381 (92.7) |
| IP 投与を中止した被験者数 | 6 (13.0) | 5 (11.1) | 1 (2.2) | 1 (2.2) | 2 (4.3) | 3 (6.7) | 3 (6.5) | 2 (4.3) | 2 (4.3) | 25 (6.1) |
| 同意撤回 | 0 (0.0) | 2 (4.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.2) | 1 (2.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (1.0) |
| 有害事象 | 1 (2.2) | 1 (2.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (0.5) |
| 妊娠 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.2) | 1 (0.2) |
| 死亡 | 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) | 0 (0.0) |
| 被験者の希望 | 2 (4.3) | 1 (2.2) | 1 (2.2) | 1 (2.2) | 0 (0.0) | 1 (2.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (1.5) |
| 治験依頼者の判断 | 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) | 0 (0.0) |
| 治験担当医師判断 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.2) |
| 追跡不能 | 1 (2.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.2) |
| その他 | 2 (4.3) | 1 (2.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (4.3) | 1 (2.2) | 1 (2.2) | 2 (4.3) | 1 (2.2) | 10 (2.4) |



N = 無作為割付けされた被験者数、Q2W = 2 週 1 回、Q4W = 4 週 1 回、IP = 治験薬
無作為割付けした被験者数 652 例、最初の被験者の組入れ日 2011 年 6 月 6 日　最後の被験者の最終来院日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

[redacted]

Source: CSR Table 14-1.1.1

表 2.7.6.12-4　被験者の内訳及び投与中止理由（無作為割り付けされた全被験者）（続き）

| | プラセボ | | エゼチミブ | Evolocumab | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Q2W (N = 46) n (%) | Q4W (N = 45) n (%) | QD (N = 46) n (%) | 70 mg Q2W (N = 45) n (%) | 105 mg Q2W (N = 46) n (%) | 140 mg Q2W (N = 45) n (%) | 280 mg Q4W (N = 46) n (%) | 350 mg Q4W (N = 46) n (%) | 420 mg Q4W (N = 46) n (%) | 合計 (N = 411) n (%) |
| 試験完了の状況 | | | | | | | | | | |
| 完了した被験者 | 44 (95.7) | 42 (93.3) | 45 (97.8) | 45 (100.0) | 45 (97.8) | 44 (97.8) | 44 (95.7) | 44 (95.7) | 44 (95.7) | 397 (96.6) |
| 中止した被験者 | 2 (4.3) | 3 (6.7) | 1 (2.2) | 0 (0.0) | 1 (2.2) | 1 (2.2) | 2 (4.3) | 2 (4.3) | 2 (4.3) | 14 (3.4) |
| 同意撤回 | 0 (0.0) | 2 (4.4) | 1 (2.2) | 0 (0.0) | 1 (2.2) | 1 (2.2) | 1 (2.2) | 2 (4.3) | 1 (2.2) | 9 (2.2) |
| 死亡 | 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) | 0 (0.0) |
| 中止 | 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) | 0 (0.0) |
| 追跡不能 | 1 (2.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (0.5) |
| その他 | 1 (2.2) | 1 (2.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.2) | 3 (0.7) |



N = 無作為割付けされた被験者数、Q2W = 2 週 1 回、Q4W = 4 週 1 回、IP = 治験薬
無作為割付けした被験者数 652 例、最初の被験者の組入れ日 2011 年 6 月 6 日　最後の被験者の最終来院日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

[redacted]

Source: CSR Table 14-1.1.1

## 2.2 人口統計学的データ

試験対象集団の構成は65.8%（267/406例）が女性、34.2%（139/406例）が男性であり、平均年齢（SD）は50.6（11.8）歳であった。ほとんどの被験者（89.9%、365/406例）は65歳未満であった。白人（78.6%、319/406例）が集団の大部分を占めていた。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2.7.6.12-5に示す。

表2.7.6.12-5 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）

| | 全プラセボ (N = 90) | エゼチミブ (N = 45) | 全evolocumab (N = 271) | 合計 (N = 406) |
|---|---|---|---|---|
| 性別 - n (%) | | | | |
| 男性 | 35 (38.9) | 19 (42.2) | 85 (31.4) | 139 (34.2) |
| 女性 | 55 (61.1) | 26 (57.8) | 186 (68.6) | 267 (65.8) |
| 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) | 3 (1.1) | 3 (0.7) |
| アジア人 | 3 (3.3) | 1 (2.2) | 13 (4.8) | 17 (4.2) |
| 黒人又はアフリカ系アメリカ人 | 15 (16.7) | 9 (20.0) | 40 (14.8) | 64 (15.8) |
| ハワイ先住民又はその他太平洋諸島住民 | 1 (1.1) | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 2 (0.5) |
| 白人 | 71 (78.9) | 35 (77.8) | 213 (78.6) | 319 (78.6) |
| その他 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| 地域 - n (%) | | | | |
| 北米 | 78 (86.7) | 36 (80.0) | 223 (82.3) | 337 (83.0) |
| その他 | 12 (13.3) | 9 (20.0) | 48 (17.7) | 69 (17.0) |
| 年齢 (歳) | | | | |
| N | 90 | 45 | 271 | 406 |
| 平均 | 51.6 | 50.0 | 50.4 | 50.6 |
| SD | 11.3 | 12.0 | 12.0 | 11.8 |
| 中央値 | 51.5 | 52.0 | 52.0 | 52.0 |
| Q1, Q3 | 45.0, 60.0 | 44.0, 58.0 | 42.0, 59.0 | 43.0, 59.0 |
| 最小, 最大 | 19, 74 | 21, 70 | 18, 75 | 18, 75 |

N = 無作為割付けし治験薬を投与した被験者数、SD = 標準偏差

Source: CSR Table 14-2.2.2

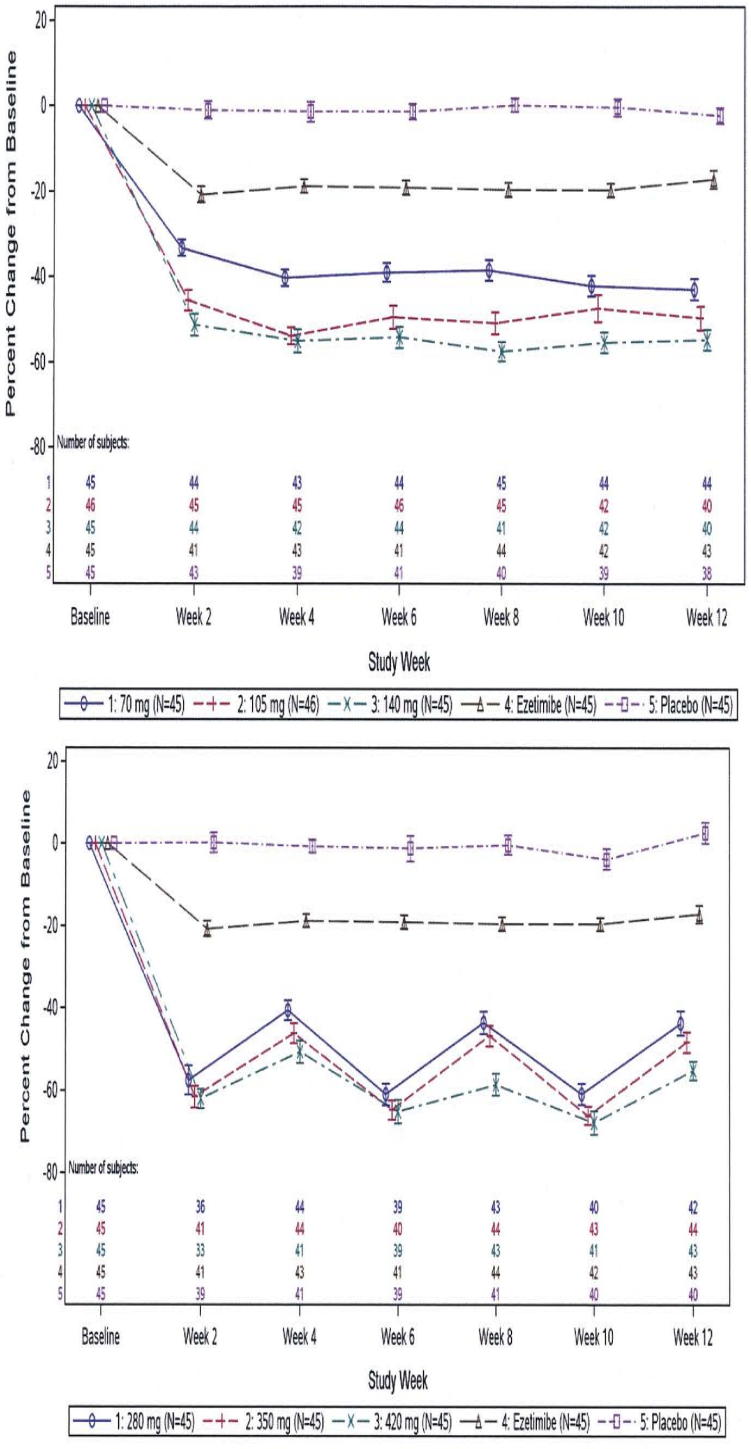
## 2.3 有効性の結果

### 2.3.1 有効性の主要評価項目

有効性の主要評価項目の解析結果によって、投与頻度がQ2W及びQ4Wのすべてのevolocumab群では、プラセボと比較して投与12週時点におけるUC LDL-Cのベースラインからの変化率において、統計学的に有意な低下が認められた（P<0.001）（図2.7.6.12-2及び表2.7.6.12-6）。

感度分析により、主要評価項目の解析結果を確認した。サブグループ解析（層別因子及び各ベースライン共変量による）においても、投与頻度がQ2W及びQ4Wの各evolocumab群では、プラセ

ボと比較して投与 12 週時点における UC LDL-C のベースラインからの変化率の低下が認められた。各共変量をモデルに含めた ANCOVA においても、主解析と一致する結果が認められた。




N = 無作為割付けされ治験薬の投与を受けた被験者数
縦線は平均と標準誤差を示す。プロットは観察データに基づき欠測値は補完していない。
Source: Figure 14-4.23.1 and Figure 14-4.23.2

**図 2.7.6.12-2　投与頻度 Q2W（上）及び Q4W（下）における算出 LDL-C のベースラインからの平均変化率**

表 2.7.6.12-6　投与 12 週時点の UC LDL-C のベースラインからの変化率

| | evolocumab Q2W vs. プラセボ Q2W | | | | evolocumab Q4W vs. プラセボ Q4W | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | evolocumab | | | | evolocumab | | |
| | プラセボ (N=45) | 70 mg (N=45) | 105 mg (N=46) | 140 mg (N=45) | プラセボ (N=45) | 280 mg (N=45) | 350 mg (N=45) | 420 mg (N=45) |
| 要約統計量 | | | | | | | | |
| n | 44 | 45 | 46 | 44 | 43 | 45 | 45 | 45 |
| 平均 | -4.18 | -41.48 | -44.33 | -51.41 | 3.56 | -39.85 | -44.03 | -48.93 |
| SD | 13.89 | 16.67 | 21.92 | 15.59 | 20.19 | 18.22 | 14.93 | 14.49 |
| SE | 2.09 | 2.49 | 3.23 | 2.35 | 3.08 | 2.72 | 2.23 | 2.16 |
| 95% CI (平均) | (-8.41, 0.04) | (-46.49, -36.47) | (-50.84, -37.82) | (-56.15, -46.67) | (-2.66, 9.77) | (-45.33, -34.38) | (-48.52, -39.54) | (-53.28, -44.57) |
| 中央値 | -1.85 | -45.86 | -50.55 | -52.72 | 0.00 | -43.38 | -47.90 | -52.35 |
| Q1, Q3 | -12.76, 4.45 | -50.89, -37.20 | -59.25, -35.09 | -66.96, -40.45 | -6.46, 9.29 | -50.48, -33.04 | -52.25, -38.00 | -57.40, -40.85 |
| 最小, 最大 | -39.8, 23.1 | -67.7, 11.7 | -76.1, 21.5 | -81.6, -17.0 | -35.8, 66.7 | -72.7, 0.3 | -73.2, -6.2 | -77.8, -15.8 |
| L.S. 平均 [a] | | | | | | | | |
| 推定 | -3.71 | -40.98 | -43.87 | -50.93 | 4.54 | -39.02 | -43.20 | -47.98 |
| SE | 2.66 | 2.64 | 2.60 | 2.66 | 2.64 | 2.57 | 2.57 | 2.58 |
| 95% CI | (-8.96, 1.55) | (-46.19, -35.77) | (-49.01, -38.74) | (-56.19, -45.68) | (-0.67, 9.76) | (-44.10, -33.95) | (-48.27, -38.12) | (-53.08, -42.89) |
| 治療群間差 [b] | | | | | | | | |
| 推定 | - | -37.27 | -40.17 | -47.23 | - | -43.57 | -47.74 | -52.53 |
| SE | - | 3.68 | 3.66 | 3.70 | - | 3.62 | 3.62 | 3.62 |
| 95% CI | (-, -) | (-44.53, -30.02) | (-47.38, -32.95) | (-54.52, -39.93) | (-, -) | (-50.71, -36.42) | (-54.89, -40.60) | (-59.67, -45.38) |
| p-値 | - | <0.001 | <0.001 | <0.001 | - | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

Page 1 of 1

N =無作為割付けされ治験薬の投与を受けた被験者数、Q2W = 2 週 1 回、Q4W = 4 週 1 回
[a] 共変数として治療群及び層化因子を含む ANCOVA モデルからの最小二乗平均。week 12 の超遠心分離（UC）LDL-C 値の欠測は、時系列データの欠測に最直前のデータを補完する方法（LOCF）及び算出 LDL-C 値を用い補完した。
[b] 各用量群内の治療差は同群のプラセボを参照として用いた。
階層順次検定法を多重比較≤ 0.05 のときファミリーワイズエラー率を管理するため用いた。各用量群内の検定では 0.05 の第 1 種過誤を用いた。

[redacted]

## 2.3.2　有効性の副次評価項目

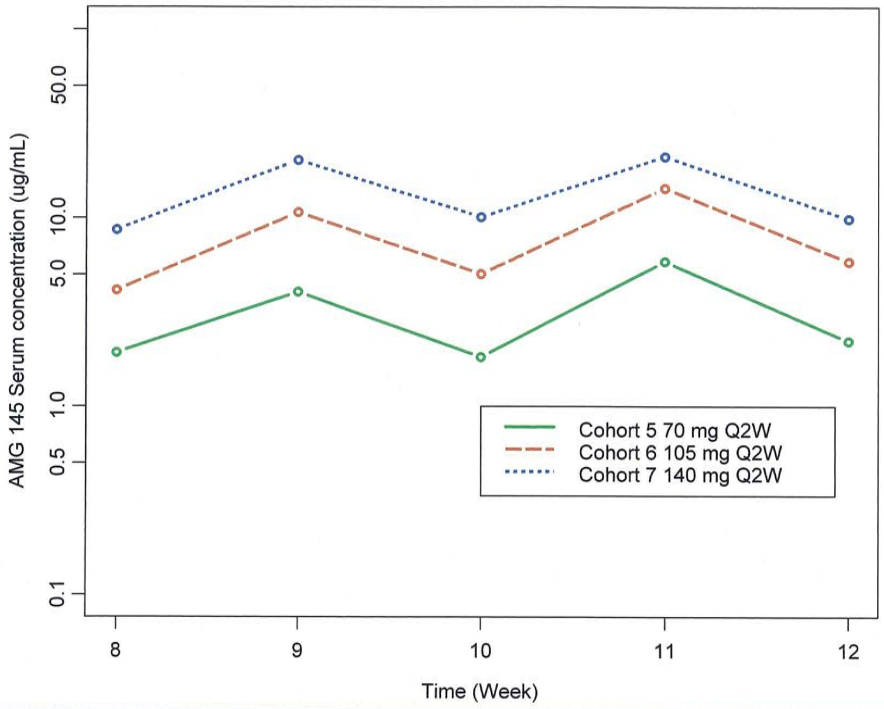
投与頻度が Q2W 及び Q4W のすべての evolocumab 群では、プラセボ及びエゼチミブと比較して、有効性の主要な副次評価項目（投与 12 週時点における UC LDL-C のベースラインからの変化量、投与 12 週時点における non-HDL-C、ApoB、総コレステロール／HDL-C 比及び ApoB/ApoA1 比のベースラインからの変化率）のそれぞれにおいて、用量依存的で、かつ、統計的に有意な低下が認められた（P<0.001）。有効性の主要な副次評価項目のそれぞれに認められた低下は、evolocumab の各投与頻度群（Q2W 及び Q4W）内において用量依存的であり、最大の低下が認められたのは、各投与頻度群の最も高い用量（140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W）であった。

その他の主要な脂質パラメータについては、evolocumab を投与した結果、投与頻度が Q2W 及び Q4W のすべての evolocumab 群（特に注記のない場合）では投与 12 週時点における総コレステロー

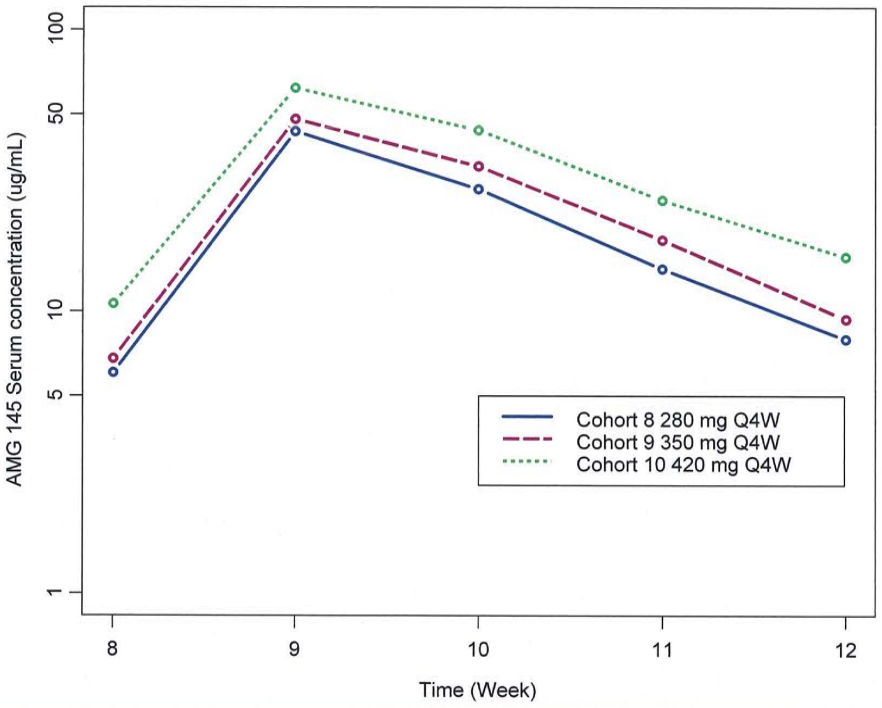
ル、VLDL-C（280 mg 及び 350 mg を除く）及び Lp（a）のベースラインからの変化率並びに投与 12 週時点に測定された PCSK9 において、プラセボと比較し統計学的に有意な低下が認められた（P≤0.05）。また、evolocumab 投与群において HDL-C の上昇が一貫して認められ、105 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群では、HDL-C の上昇はプラセボに比較して統計学的に有意であった。ApoA1 でも、各投与頻度群で最も低い用量（70 mg Q2W 及び 280 mg Q4W）を除くすべての evolocumab 群で、投与 12 週時点においてプラセボと比較して統計学的に有意な上昇が認められた。トリグリセリド値は、投与頻度が Q2W 及び Q4W のすべての evolocumab 群でプラセボと比較して低下したが、いずれの群でもプラセボに対する統計学的な有意差は認められなかった。ごく少数の例外はあるが、その他の主要な脂質パラメータに対する evolocumab の効果は用量依存的であり、最も大きな低下又は上昇が認められたのは、各投与頻度で最も高い用量の evolocumab 群（140 mg Q2W 及び 420 mg Q4W）であった。

## 2.4　薬物動態の結果

PK サブスタディの結果、evolocumab の曝露量は用量とともに増加し、140 mg 以上の SC 投与でほぼ線形であった。evolocumab を 12 週間投与したところ、血清中 evolocumab 濃度はほぼ定常状態に達した。$t_{max}$ は SC 投与後約 1 週間だった。（図 2.7.6.12-3 及び 表 2.7.6.12-7）




[redacted]




[redacted]

図 2.7.6.12-3　PK サブスタディの Q2W 投与群（上）及び Q4W 投与群（下）被験者における平均血清中 evolocumab 濃度-時間推移曲線

表 2.7.6.12-7　PK サブスタディによる evolocumab の PK パラメータ

| Q2W 群のパラメータ | 記述統計 | 70 mg Q2W | 105 mg Q2W | 140 mg Q2W |
|---|---|---|---|---|
| $AUC_{Week8-12}$ (day·μg/mL) | n | 15 | 16 | 21 |
| | 平均 | 89.6 | 227 | 387 |
| | SD | 59.3 | 217 | 271 |
| | CV% | 66.1 | 95.5 | 70.0 |
| | 中央値 | 66.7 | 117 | 288 |
| | 最小 | 22.3 | 24.3 | 42.9 |
| | 最大 | 253 | 639 | 1010 |
| $C_{max}$ (μg/mL) | n | 15 | 16 | 21 |
| | 平均 | 6.40 | 14.6 | 23.7 |
| | SD | 4.52 | 12.2 | 14.7 |
| | CV% | 70.7 | 83.2 | 61.7 |
| | 中央値 | 5.27 | 9.53 | 18.9 |
| | 最小 | 0.962 | 2.14 | 1.98 |
| | 最大 | 20.7 | 36.9 | 55.0 |
| $t_{max}$ (day) | n | 15 | 16 | 21 |
| | 中央値 | 21 | 21 | 20 |
| | 最小 | 5.1 | 7.0 | 6.0 |
| | 最大 | 25 | 21 | 27 |
| Q4W 群のパラメータ | | 280 mg Q4W | 350 mg Q4W | 420 mg Q4W |
| $AUC_{Week8-12}$ (day·μg/mL) | n | 23 | 23 | 21 |
| | 平均 | 617 | 704 | 962 |
| | SD | 455 | 454 | 459 |
| | CV% | 73.7 | 64.5 | 47.7 |
| | 中央値 | 544 | 634 | 954 |
| | 最小 | 43.7 | 96.8 | 306 |
| | 最大 | 1780 | 1710 | 1890 |
| $C_{max}$ (μg/mL) | n | 23 | 23 | 21 |
| | 平均 | 43.9 | 48.4 | 62.9 |
| | SD | 25.7 | 26.4 | 24.3 |
| | CV% | 58.4 | 54.5 | 38.6 |
| | 中央値 | 38.5 | 47.5 | 63.3 |
| | 最小 | 2.71 | 6.32 | 27.8 |
| | 最大 | 97.5 | 109 | 116 |
| $t_{max}$ (day) | n | 23 | 23 | 21 |
| | 中央値 | 7.0 | 7.0 | 7.0 |
| | 最小 | 3.0 | 3.0 | 3.9 |
| | 最大 | 14 | 15 | 13 |

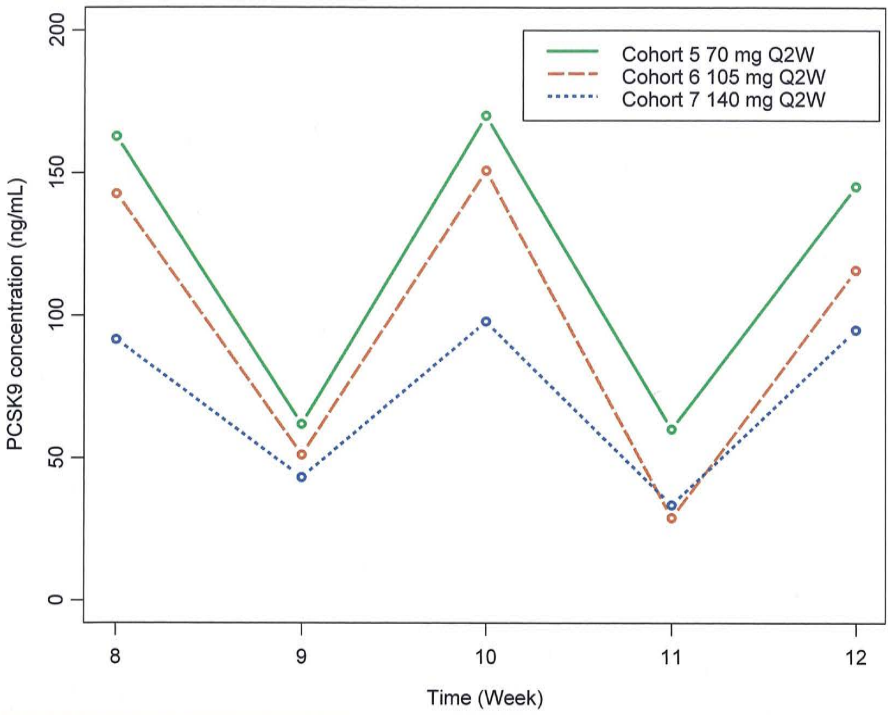
$AUC_{Week8-12}$ = 8 ~12 週の血清中濃度-時間曲線下面積、 $C_{max}$ = 最高血中濃度、 n = 数、 Q2W = 2 週 1 回、Q4W = 4 週 1 回、SD = 標準偏差、 $t_{max}$ =最高血中濃度到達時間

[redacted]

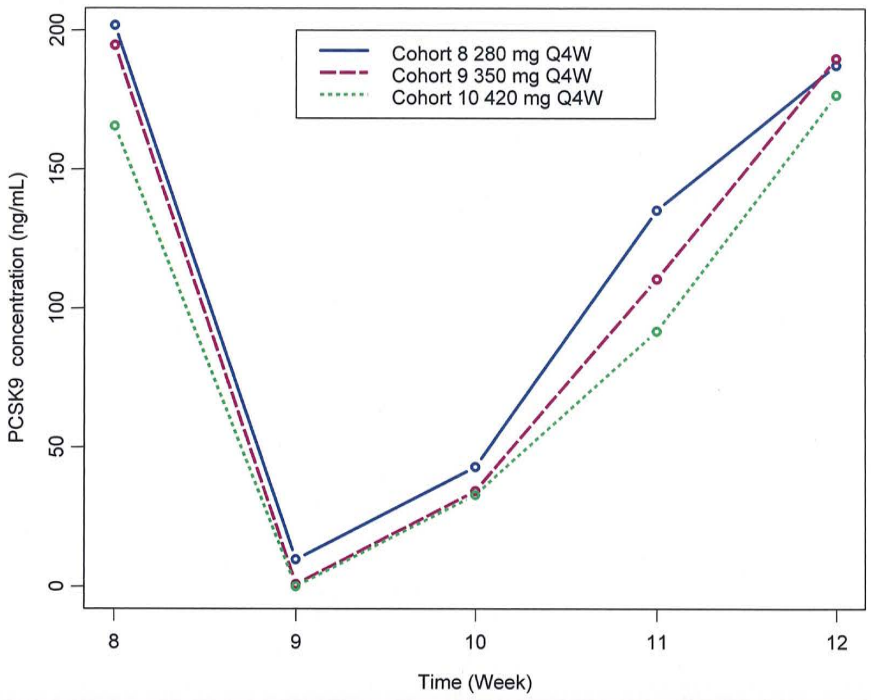
## 2.5　薬力学の結果

PCSK9 の変動は Q2W 投与及び Q4W 投与のいずれにおいても認められ、投与間隔の最後にベースライン値に戻る特徴が認められた（図 2.7.6.12-4）。より高頻度の投与で予測されたとおり、Q2W で投与したところ、Q4W 投与と比較して PCSK9 の最大低下が小さいだけでなく、投与間隔の最後にベースライン値に向けての上昇も小さかった。140 mg Q2W 投与によって、50 ng/mL 未満への最大低下が認められ、投与間隔の最後においては、PCSK9 の平均値を約 100 ng/mL に維持した。この

結果とは対照的に、Q4W の投与では、最大の効果が認められた時点でほぼ完全な PCSK9 抑制が認められたが、投与間隔の最後に約 150 ng/mL に戻った。こうした変化は、投与間隔中での血清中 evolocumab 濃度の低下と一致した。投与 8 週時点から 12 週時点に観測された最大低下（$t_{min, PCSK9}$）の中央値は投与 1 週間後に認められた。PCSK9 濃度の最低値（$C_{min, PCSK9}$）が観測された時点での PCSK9 濃度の平均値は、140 mg Q2W 群では 14.1 ng/mL、420 mg Q4W 群では定量下限未満であった。PCSK9 濃度-時間曲線下面積から特徴付けられる PCSK9 濃度の時間平均低下作用は、おおむね用量依存的な増加を示した。




[redacted]




[redacted]

**図 2.7.6.12-4　PK サブスタディの Q2W 投与群（上）及び Q4W 投与群（下）被験者における平均血清中 PCSK9 濃度-時間推移曲線**

PK サブスタディでは、LDL-C の時間平均の低下を評価するために、AUEC を推定した。PK と同様、Q2W 投与及び Q4W 投与のいずれにおいても、算出 LDL-C の AUEC 平均値に用量依存的な増加

が認められた（表 2.7.6.12-8 及び表 2.7.6.12-9）。evolocumab 単剤療法を受けた被験者では、140 mg Q2W 投与後又は 420 mg Q4W 投与後に最大の低下が達成された。140 mg Q2W 投与及び 420 mg Q4W 投与では、投与間隔の最後においては evolocumab による最大の LDL-C 低下作用は維持されなかった。LDL-C 低下の最低値（$C_{min, LDL-C}$）が観測された時点での LDL-C 平均値のベースラインからの変化率は、140 mg Q2W 投与及び 420 mg Q4W 投与のいずれにおいても-71%であった。LDL-C のベースラインから投与 12 週時点までの変化率は、140 mg Q2W 投与では-59%、420 mg Q4W 投与では-54%であった。ベースラインからの推定 LDL-C の変化率は、投与 8 週時点から 12 週時点までの平均で、140 mg Q2W 投与及び 420 mg Q4W 投与のいずれにおいても-63%であった。投与 12 週時点の LDL-C の戻りは、PCSK9 濃度のベースライン値への戻りと一致していた。PK サブスタディで投与 12 週時点に得られた LDL-C 濃度は、治験全体の全被験者で得られた濃度と同程度であった。

最低値が観測された時点での LDL-C 濃度絶対値の平均値（$C_{min, LDL-C}$）は、140 mg Q2W 投与及び 420 mg Q4W 投与のいずれにおいても 41 mg/dL であった（表 2.7.6.12-8 及び表 2.7.6.12-9）。投与 12 週時点までに LDL-C はベースライン値へ戻りつつあり、これは血清中 evolocumab 濃度の低下と一致した。LDL-C, $_{substudy\ W12}$ 濃度は、140 mg Q2W 投与では 58 mg/dL、420 mg Q4W 投与では 64 mg/dL であった。

投与 8 週時点から 12 週時点までの LDL-C, $_{substudy\ avg}$ 濃度は、140 mg Q2W 投与では 51 mg/dL、420 mg Q4W 投与では 52 mg/dL であった。

表 2.7.6.12-8　PK サブスタディの evolocumab Q2W 投与群における
算出 LDL-C のノンコンパートメントパラメータ

| パラメータ | 記述統計 | 70 mg Q2W | 105 mg Q2W | 140 mg Q2W |
|---|---|---|---|---|
| AUEC (day*mg/dL) | n | 17 | 10 | 13 |
| | 平均 | 1710 | 2260 | 2340 |
| | SD | 690 | 488 | 350 |
| | CV% | 40.3 | 21.6 | 15.0 |
| | 中央値 | 1830 | 2310 | 2320 |
| | 最小 | 1.37 | 1200 | 1710 |
| | 最大 | 2450 | 2940 | 2930 |
| $T_{min,\ LDL\text{-}C}$ (day) | n | 17 | 10 | 13 |
| | 中央値 | 63.0 | 63.0 | 70.0 |
| | 最小 | 56.0 | 63.0 | 56.0 |
| | Max | 84.0 | 63.0 | 84.0 |
| ベースライン LDL-C (mg/dL) | n | 17 | 10 | 13 |
| | 平均 | 143 | 137 | 134 |
| | SD | 21.4 | 19.3 | 19.5 |
| | CV% | 15.0 | 14.1 | 14.6 |
| $C_{min,\ LDL\text{-}C}$ (mg/dL) | n | 17 | 10 | 13 |
| | 平均 | 61.9 | 38.8 | 40.5 |
| | SD | 29.2 | 11.8 | 20.4 |
| | CV% | 47.2 | 30.5 | 50.3 |
| LDL-C $_{substudy\ avg}$ (mg/dL) | n | 17 | 10 | 13 |
| | 平均 | 80.2 | 56.6 | 51.1 |
| | SD | 28.1 | 19.2 | 22.5 |
| | CV% | 35.1% | 34.0% | 44.1% |
| LDL-$C_{substudy\ W12}$ (mg/dL) | n | 17 | 10 | 13 |
| | 平均 | 84.7 | 62.6 | 57.8 |
| | SD | 27.5 | 26.0 | 29.1 |
| | CV% | 32.5% | 41.5% | 50.3% |
| $C_{min,\ LDL\text{-}C}$ (ベースラインからの変化率) | n | 17 | 10 | 13 |
| | 平均 | -56.6 | -71.8 | -71.0 |
| | SD | 20.7 | 7.22 | 12.4 |
| | CV% | -36.6 | -10.1 | -17.5 |
| LDL-C $_{substudy\ avg}$ (ベースラインからの変化率) | n | 17 | 10 | 13 |
| | 平均 | -43.1 | -59.0 | -63.2 |
| | SD | 21.6 | 16.3 | 14.8 |
| | CV% | -50.0 | -27.7 | -23.3 |
| LDL-$C_{substudy\ W12}$ (ベースラインからの変化率) | n | 17 | 10 | 13 |
| | 平均 | -40.2 | -54.8 | -58.6 |
| | SD | 19.3 | 17.4 | 18.3 |
| | CV% | -47.9 | -31.7 | -31.1 |

AUEC = week 8～12 の PK サブスタディ中ベースライン LDL-C 未満の場合算出した濃度時間曲線下面積、ベースライン LDL-C：evolocumab 投与開始前の LDL-C 濃度、 $C_{min,\ LDL\text{-}C}$ = 最小測定値 (PK サブスタディ中測定された LDL-C の最低値)、LDL-C $_{substudy\ avg}$ = week 9～12 までの平均 LDL-C 濃度、LDL-$C_{substudy\ W12}$ = week 12 の平均算出 LDL-C 濃度、Q2W = 2 週 1 回、Q4W = 4 週 1 回、$T_{min,\ LDL\text{-}C}$ = $C_{min,\ LDL\text{-}C}$ 濃度到達時間

[redacted]

表 2.7.6.12-9　PK サブスタディの evolocumab Q4W 投与群における算出 LDL-C のノンコンパートメントパラメータ

| パラメータ | 記述統計 | 280 mg Q4W | 350 mg Q4W | 420 mg Q4W |
|---|---|---|---|---|
| AUEC (day*mg/dL) | n | 13 | 14 | 15 |
| | 平均 | 2010 | 2070 | 2460 |
| | SD | 421 | 645 | 590 |
| | CV% | 21.0 | 31.1 | 23.9 |
| | 中央値 | 1980 | 1970 | 2610 |
| | 最小 | 1260 | 994 | 1020 |
| | Max | 2960 | 3430 | 3430 |
| $T_{min,\ LDL\text{-}C}$ (day) | n | 13 | 14 | 15 |
| | 中央値 | 70.0 | 70.0 | 70.0 |
| | 最小 | 56.0 | 56.0 | 56.0 |
| | Max | 77.0 | 77.0 | 77.0 |
| ベースライン LDL-C (mg/dL) | n | 13 | 14 | 15 |
| | 平均 | 138 | 133 | 140 |
| | SD | 26.0 | 20.6 | 19.5 |
| | CV% | 18.9 | 15.5 | 13.9 |
| $C_{min,\ LDL\text{-}C}$ (mg/dL) | n | 13 | 14 | 15 |
| | 平均 | 49.5 | 42.0 | 40.5 |
| | SD | 21.6 | 16.2 | 18.1 |
| | CV% | 43.6 | 38.5 | 44.6 |
| LDL-C $_{substudy\ avg}$ (mg/dL) | n | 13 | 14 | 15 |
| | 平均 | 66.8 | 59.4 | 51.8 |
| | SD | 32.4 | 17.6 | 15.5 |
| | CV% | 48.4% | 29.7% | 29.9% |
| LDL-$C_{substudy\ W12}$ (mg/dL) | n | 13 | 14 | 15 |
| | 平均 | 84.8 | 76.1 | 63.5 |
| | SD | 43.2 | 14.4 | 14.5 |
| | CV% | 51.0% | 18.9% | 22.9% |
| $C_{min,\ LDL\text{-}C}$ (ベースラインからの変化率) | n | 13 | 14 | 15 |
| | 平均 | -65.1 | -68.4 | -70.6 |
| | SD | 11.8 | 11.6 | 14.2 |
| | CV% | -18.1 | -17.0 | -20.1 |
| LDL-C $_{substudy\ avg}$ (ベースラインからの変化率) | n | 13 | 14 | 15 |
| | 平均 | -53.1 | -55.1 | -62.6 |
| | SD | 18.4 | 17.8 | 14.0 |
| | CV% | -34.6 | -32.2 | -22.3 |
| LDL-$C_{substudy\ W12}$ (ベースラインからの変化率) | n | 13 | 14 | 15 |
| | 平均 | -40.0 | -42.0 | -54.2 |
| | SD | 19.8 | 12.8 | 11.2 |
| | CV% | -49.6 | -30.5 | -20.7 |

AUEC = week 8～12 の PK サブスタディ中ベースライン LDL-C 未満の場合算出した濃度時間曲線下面積、ベースライン LDL-C：evolocumab 投与開始前の LDL-C 濃度、$C_{min,\ LDL\text{-}C}$ = 最小測定値 (PK サブスタディ中測定された LDL-C の最低値)、LDL-C $_{substudy\ avg}$ = week 9～12 までの平均 LDL-C 濃度、LDL-$C_{substudy\ W12}$ = week 12 の平均算出 LDL-C 濃度、Q2W = 2 週 1 回、Q4W = 4 週 1 回、$T_{min,\ LDL\text{-}C}$ = $C_{min,\ LDL\text{-}C}$ 濃度到達時間

[redacted]