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 2.7.6.12-10 に示す。

表 2.7.6.12-10 有害事象の要約（治験薬の投与を受けた全被験者）

	プラセボ Total (N = 90) n (%)	evolocumab Q2W Total (N = 136) n (%)	evolocumab Q4W Total (N = 135) n (%)	evolocumab Total (N = 271) n (%)	エゼチミブ QD (N = 45) n (%)	合計 (N = 406) n (%)
有害事象発現例	41 (45.6)	73 (53.7)	64 (47.4)	137 (50.6)	26 (57.8)	204 (50.2)
重篤な有害事象	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (0.7)	3 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.7)
治験薬の投与中止となった有害事象	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
Grade 3 の有害事象発現例	2 (2.2)	4 (2.9)	1 (0.7)	5 (1.8)	2 (4.4)	9 (2.2)
Grade 4 の有害事象発現例	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
Grade 5 の有害事象発現例	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	8 (8.9)	20 (14.7)	11 (8.1)	31 (11.4)	3 (6.7)	42 (10.3)
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)
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)

Q2W = 2 週 1 回、N =無作為割付けし、治験薬を投与した被験者数、 Q4W = 4 週 1 回、QD = 1 日 1 回

有害事象の要約には、臨床評価項目と判定された事象は含まれていない。注）筋肉関連の事象は臨床評価項目ではない。

MedDRA 14.1 版でコード化

Source: Modified from Table 14-6.401.001, Table 14-6.405.002, Table 14-6.405.4.

2.6.1.2 全有害事象

204 例（50.2%）に、治験中に発現した有害事象が 1 件以上認められた。発現率は、evolocumab 群（137/271 例［50.6%］）ではプラセボ群（41/90 例［45.6%］）と比較して高かったが、エゼチミブ群（26/45 例 ［57.8%］）と比較して低かった。治験中に発現した全有害事象を表 2.7.6.12-11 に示す。有害事象共通用語規準（CTCAE、バージョン 4.0）グレード 3 の有害事象が 9 例（2.2%）に認められ、グレード 4 の有害事象が 2 例（0.5%）に認められた。グレード 3 以上の有害事象は全て各 1 件であり、evolocumab 群（7/271 例［2.6%］）、エゼチミブ群（2/45 例［4.4%］）、プラセボ群（2/90 例 ［2.2%］）と、投与群間で偏りはなかった。グレード 4 の有害事象は、IgA 腎症（evolocumab 105 mg Q2W 群）及びクレアチンホスホキナーゼ増加（evolocumab 420 mg Q4W 群）であった。いずれも治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

また本試験において死亡は認められなかった。

表 2.7.6.12-11　治験中に発現した投与群別並びに器官別大分類及び基本語別の有害事象（FAS）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 45) n (%)	プラセボ Q4W (N = 45) n (%)	プラセボ 合計 (N = 90) n (%)	evolocumab Q2W 合計 (N = 136) n (%)	evolocumab Q4W 合計 (N = 135) n (%)	evolocumab 合計 (N = 271) n (%)	エゼチミブ QD (N = 45) n (%)	合計 (N = 406) n (%)
有害事象発現例	19 (42.2)	22 (48.9)	41 (45.6)	73 (53.7)	64 (47.4)	137 (50.6)	26 (57.8)	204 (50.2)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.9)	0 (0.0)	4 (1.5)	0 (0.0)	4 (1.0)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
リンパ節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
血小板増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
心臓障害	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.5)
第一度房室ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
動悸	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
耳および迷路障害	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)	3 (2.2)	0 (0.0)	3 (1.1)	2 (4.4)	6 (1.5)
耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
耳痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
耳漏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
聴力低下	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.4)	2 (0.5)

Page 1 of 9

Footnotes provided on final page of table.

表 2.7.6.12-11　治験中に発現した投与群別並びに器官別大分類及び基本語別の有害事象（FAS）
（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 45) n (%)	プラセボ Q4W (N = 45) n (%)	プラセボ 合計 (N = 90) n (%)	evolocumab Q2W 合計 (N = 136) n (%)	evolocumab Q4W 合計 (N = 135) n (%)	evolocumab 合計 (N = 271) n (%)	エゼチミブ QD (N = 45) n (%)	合計 (N = 406) n (%)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	3 (2.2)	4 (1.5)	0 (0.0)	4 (1.0)
眼瞼炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
夜盲	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼充血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
羞明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃腸障害	3 (6.7)	5 (11.1)	8 (8.9)	13 (9.6)	12 (8.9)	25 (9.2)	5 (11.1)	38 (9.4)
下痢	0 (0.0)	3 (6.7)	3 (3.3)	4 (2.9)	6 (4.4)	10 (3.7)	1 (2.2)	14 (3.4)
悪心	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)	3 (2.2)	2 (1.5)	5 (1.8)	0 (0.0)	6 (1.5)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (0.7)	3 (1.1)	1 (2.2)	4 (1.0)
鼓腸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	1 (2.2)	3 (0.7)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
下腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
痔核	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
舌粘膜剥脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
歯痛	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.5)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (0.2)
食中毒	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃炎	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
消化管運動障害	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	2 (4.4)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	3 (0.7)

Footnotes provided on final page of table.

表 2.7.6.12-11　治験中に発現した投与群別並びに器官別大分類及び基本語別の有害事象（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 45) n (%)	プラセボ Q4W (N = 45) n (%)	プラセボ 合計 (N = 90) n (%)	evolocumab Q2W 合計 (N = 136) n (%)	evolocumab Q4W 合計 (N = 135) n (%)	evolocumab 合計 (N = 271) n (%)	エゼチミブ QD (N = 45) n (%)	合計 (N = 406) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (8.9)	7 (15.6)	11 (12.2)	17 (12.5)	15 (11.1)	32 (11.8)	3 (6.7)	46 (11.3)
疲労	3 (6.7)	1 (2.2)	4 (4.4)	4 (2.9)	3 (2.2)	7 (2.6)	2 (4.4)	13 (3.2)
注射部位硬結	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.9)	1 (0.7)	5 (1.8)	0 (0.0)	5 (1.2)
注射部位紅斑	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)	1 (0.7)	3 (2.2)	4 (1.5)	0 (0.0)	5 (1.2)
注射部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (0.7)	3 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.7)
無力症	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.7)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	1 (2.2)	3 (0.7)
注射部位血腫	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (2.2)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	4 (1.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
疼痛	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.7)
悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
注射部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.5)
注射部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
注射部位腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
倦怠感	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.5)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
胸部不快感	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
非心臓性胸痛	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
免疫系障害	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	1 (2.2)	4 (1.0)
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
季節性アレルギー	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	1 (2.2)	3 (0.7)

Footnotes provided on final page of table.

表 2.7.6.12-11　治験中に発現した投与群別並びに器官別大分類及び基本語別の有害事象（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 45) n (%)	プラセボ Q4W (N = 45) n (%)	プラセボ 合計 (N = 90) n (%)	evolocumab Q2W 合計 (N = 136) n (%)	evolocumab Q4W 合計 (N = 135) n (%)	evolocumab 合計 (N = 271) n (%)	エゼチミブ QD (N = 45) n (%)	合計 (N = 406) n (%)
感染症および寄生虫症	10 (22.2)	8 (17.8)	18 (20.0)	25 (18.4)	30 (22.2)	55 (20.3)	12 (26.7)	85 (20.9)
上気道感染	5 (11.1)	2 (4.4)	7 (7.8)	7 (5.1)	10 (7.4)	17 (6.3)	5 (11.1)	29 (7.1)
鼻咽頭炎	3 (6.7)	0 (0.0)	3 (3.3)	5 (3.7)	6 (4.4)	11 (4.1)	4 (8.9)	18 (4.4)
気管支炎	2 (4.4)	0 (0.0)	2 (2.2)	3 (2.2)	2 (1.5)	5 (1.8)	1 (2.2)	8 (2.0)
副鼻腔炎	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	2(1.5)	3 (2.2)	5 (1.8)	2 (4.4)	8 (2.0)
歯感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (0.7)	3 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.7)
耳感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.7)
虫垂炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
感染性下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
喉頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
乳様突起炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
爪囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (2.2)	2 (0.5)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
歯膿瘍	0 (0.0)	2 (4.4)	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	1 (2.2)	4 (1.0)
気管炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
尿路感染	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	1 (2.2)	4 (1.0)
せつ	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
歯肉感染	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
単純ヘルペス	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
爪真菌症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (0.2)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
中耳炎	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

Footnotes provided on final page of table.

表 2.7.6.12-11　治験中に発現した投与群別並びに器官別大分類及び基本語別の有害事象（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 45) n (%)	プラセボ Q4W (N = 45) n (%)	プラセボ 合計 (N = 90) n (%)	evolocumab Q2W 合計 (N = 136) n (%)	evolocumab Q4W 合計 (N = 135) n (%)	evolocumab 合計 (N = 271) n (%)	エゼチミブ QD (N = 45) n (%)	合計 (N = 406) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	3 (6.7)	3 (3.3)	7 (5.1)	6 (4.4)	13 (4.8)	1 (2.2)	17 (4.2)
節足動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
挫傷	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.7)
肉離れ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
処置による疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
転倒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
上腕骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
靭帯捻挫	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.5)
上肢骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
尾骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (0.2)
仙骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (0.2)
処置によるめまい	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
臨床検査	0 (0.0)	3 (6.7)	3 (3.3)	5 (3.7)	3 (2.2)	8 (3.0)	2 (4.4)	13 (3.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
血中アルブミン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
血中重炭酸塩減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
血圧上昇	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.5)
呼吸音異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
総蛋白減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
血中カルシウム増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (0.2)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (0.2)
ヘマトクリット減少	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
平均赤血球ヘモグロビン減少	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

Footnotes provided on final page of table.

表 2.7.6.12-11　治験中に発現した投与群別並びに器官別大分類及び基本語別の有害事象（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 45) n (%)	プラセボ Q4W (N = 45) n (%)	プラセボ 合計 (N = 90) n (%)	evolocumab Q2W 合計 (N = 136) n (%)	evolocumab Q4W 合計 (N = 135) n (%)	evolocumab 合計 (N = 271) n (%)	エゼチミブ QD (N = 45) n (%)	合計 (N = 406) n (%)
代謝および栄養障害	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (1.5)	4 (3.0)	6 (2.2)	1 (2.2)	8 (2.0)
食欲減退	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.7)
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	1 (2.2)	3 (0.7)
高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
2型糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	4 (8.9)	10 (22.2)	14 (15.6)	21 (15.4)	16 (11.9)	37 (13.7)	3 (6.7)	54 (13.3)
背部痛	0 (0.0)	4 (8.9)	4 (4.4)	4 (2.9)	5 (3.7)	9 (3.3)	1 (2.2)	14 (3.4)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.7)	2 (1.5)	7 (2.6)	1 (2.2)	8 (2.0)
四肢痛	2 (4.4)	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (1.5)	4 (3.0)	6 (2.2)	0 (0.0)	8 (2.0)
関節痛	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (2.2)	2 (1.5)	1 (0.7)	3 (1.1)	0 (0.0)	5 (1.2)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
筋骨格痛	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.7)
頚部痛	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.7)
滑液包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
肋軟骨炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
関節滲出液	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
中足骨痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋痙縮	0 (0.0)	2 (4.4)	2 (2.2)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.7)
骨端症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
顎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
肩回旋筋腱板症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
腱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
骨痛	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
尺骨部痛	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋力低下	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
骨粗鬆症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (0.2)

Footnotes provided on final page of table.

表 2.7.6.12-11　治験中に発現した投与群別並びに器官別大分類及び基本語別の有害事象（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 45) n (%)	プラセボ Q4W (N = 45) n (%)	プラセボ 合計 (N = 90) n (%)	evolocumab Q2W 合計 (N = 136) n (%)	evolocumab Q4W 合計 (N = 135) n (%)	evolocumab 合計 (N = 271) n (%)	エゼチミブ QD (N = 45) n (%)	合計 (N = 406) n (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
基底細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
子宮平滑筋腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
神経系障害	6 (13.3)	3 (6.7)	9 (10.0)	13 (9.6)	4 (3.0)	17 (6.3)	3 (6.7)	29 (7.1)
頭痛	3 (6.7)	1 (2.2)	4 (4.4)	7 (5.1)	1 (0.7)	8 (3.0)	1 (2.2)	13 (3.2)
浮動性めまい	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (2.2)	4 (2.9)	0 (0.0)	4 (1.5)	1 (2.2)	7 (1.7)
錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
顔面部神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
嗜眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
失神寸前の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
坐骨神経痛	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.5)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
体位性めまい	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
不随意性筋収縮	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
神経圧迫	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (0.2)
精神障害	1 (2.2)	2 (4.4)	3 (3.3)	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	5 (1.2)
不眠症	0 (0.0)	2 (4.4)	2 (2.2)	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	4 (1.0)
失見当識	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.2)	1 (0.7)	4 (1.5)	0 (0.0)	4 (1.0)
血尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
出血性膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
IgA 腎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
ミクロアルブミン尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)

Footnotes provided on final page of table.

表 2.7.6.12-11　治験中に発現した投与群別並びに器官別大分類及び基本語別の有害事象（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 45) n (%)	プラセボ Q4W (N = 45) n (%)	プラセボ 合計 (N = 90) n (%)	evolocumab Q2W 合計 (N = 136) n (%)	evolocumab Q4W 合計 (N = 135) n (%)	evolocumab 合計 (N = 271) n (%)	エゼチミブ QD (N = 45) n (%)	合計 (N = 406) n (%)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.2)	2 (1.5)	5 (1.8)	1 (2.2)	6 (1.5)
月経過多	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
膀胱瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
前立腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
腟出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
外陰腟乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (11.1)	4 (8.9)	9 (10.0)	18 (13.2)	11 (8.1)	29 (10.7)	3 (6.7)	41 (10.1)
副鼻腔うっ血	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (2.2)	7 (5.1)	1 (0.7)	8 (3.0)	0 (0.0)	10 (2.5)
口腔咽頭痛	2 (4.4)	1 (2.2)	3 (3.3)	6 (4.4)	1 (0.7)	7 (2.6)	1 (2.2)	11 (2.7)
咳嗽	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)	4 (2.9)	2 (1.5)	6 (2.2)	2 (4.4)	9 (2.2)
喘息	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
上気道うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
上気道咳症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
アレルギー性副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.5)
労作性呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
呼吸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
気道うっ血	2 (4.4)	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.7)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
咽喉刺激感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
喘鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
鼻出血	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
湿性咳嗽	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)

Footnotes provided on final page of table.

表 2.7.6.12-11　治験中に発現した投与群別並びに器官別大分類及び基本語別の有害事象（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 45) n (%)	プラセボ Q4W (N = 45) n (%)	プラセボ 合計 (N = 90) n (%)	evolocumab Q2W 合計 (N = 136) n (%)	evolocumab Q4W 合計 (N = 135) n (%)	evolocumab 合計 (N = 271) n (%)	エゼチミブ QD (N = 45) n (%)	合計 (N = 406) n (%)
皮膚および皮下組織障害	2 (4.4)	0 (0.0)	2 (2.2)	5 (3.7)	4 (3.0)	9 (3.3)	0 (0.0)	11 (2.7)
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
発疹	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.7)
皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
逆むけ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
光線過敏性反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚硬結	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
アレルギー性皮膚炎	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
外科および内科処置	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
歯科インプラント埋込み	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
血管障害	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)	4 (2.9)	0 (0.0)	4 (1.5)	2 (4.4)	7 (1.7)
高血圧	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)	3 (2.2)	0 (0.0)	3 (1.1)	1 (2.2)	5 (1.2)
拡張期高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (0.2)

Page 9 of 9

N =無作為割付けし、治験薬を投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回、Q4W = 4 週 1 回
有害事象の要約には、臨床評価項目と判定された事象は含まれていない。注）筋肉関連の事象は臨床評価項目ではない
MedDRA 14.1 版でコード化

[redacted]

Source: 14-6.402.001

2.6.1.3　主な有害事象

evolocumab 群で最も多く認められた 3 つの有害事象（evolocumab、エゼチミブ、プラセボの順）は、上気道感染（17/271 例［6.3%］、5/45 例［11.1%］、7/90 例［7.8%］）、鼻咽頭炎（11/271 例［4.1%］、4/45 例［8.9%］、3/90 例［3.3%］）、下痢（10/271 例［3.7%］、1/45 例［2.2%］、3/90 例［3.3%］）であった。治験中に発現した有害事象の発現率と evolocumab の用量、又は evolocumab の投与頻度に明らかな関連性は認められなかった。

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を表 2.7.6.12-12 に示す。治験担当医師により治験薬投与との関連性が否定できないと判断された有害事象が 406 例中 42 例（10.3%）に認められた。治験薬投与と関連のある有害事象は、evolocumab 群の 11.4%（31/271 例）、エゼチミブ群の 6.7%（3/45 例）、プラセボ群の 8.9%（8/90 例）に認められた。

治験薬投与と関連のある有害事象として evolocumab 群で最も多く認められた 3 つの有害事象（evolocumab、エゼチミブ、プラセボの順）は、注射部位硬結（5/271 例［1.8%］、0/45 例［0%］、0/90 例［0%］）、筋肉痛（5/271 例［1.8%］、0/45 例［0%］、0/90 例［0%］）、疲労（4/271 例［1.5%］、1/45 例［2.2%］、2/90 例［2.2%］）であった。治験薬投与と関連のある有害事象のうち、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。グレード 3 又はグレード 4 の有害事象はいずれも治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

表 2.7.6.12-12　投与群別並びに器官別大分類及び基本語別の治験薬投与と関連のある有害事象
（FAS）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 45) n (%)	プラセボ Q4W (N = 45) n (%)	プラセボ 合計 (N = 90) n (%)	evolocumab Q2W 合計 (N = 136) n (%)	evolocumab Q4W 合計 (N = 135) n (%)	evolocumab 合計 (N = 271) n (%)	エゼチミブ QD (N = 45) n (%)	合計 (N = 406) n (%)
有害事象発現例	3 (6.7)	5 (11.1)	8 (8.9)	20 (14.7)	11 (8.1)	31 (11.4)	3 (6.7)	42 (10.3)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
血小板増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
心臓障害	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.5)
第一度房室ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
動悸	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
羞明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	3 (1.1)	1 (2.2)	4 (1.0)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (2.2)	3 (0.7)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)

Footnotes provided on final page of table.

表 2.7.6.12-12　投与群別並びに器官別大分類及び基本語別の治験薬投与と関連のある有害事象（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 45) n (%)	プラセボ Q4W (N = 45) n (%)	プラセボ合計 (N = 90) n (%)	evolocumab Q2W 合計 (N = 136) n (%)	evolocumab Q4W 合計 (N = 135) n (%)	evolocumab 合計 (N = 271) n (%)	エゼチミブ QD (N = 45) n (%)	合計 (N = 406) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4.4)	2 (4.4)	4 (4.4)	12 (8.8)	5 (3.7)	17 (6.3)	1 (2.2)	22 (5.4)
注射部位硬結	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.9)	1 (0.7)	5 (1.8)	0 (0.0)	5 (1.2)
疲労	2 (4.4)	0 (0.0)	2 (2.2)	4 (2.9)	0 (0.0)	4 (1.5)	1 (2.2)	7 (1.7)
注射部位紅斑	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (2.2)	3 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.0)
注射部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (0.7)	3 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.7)
注射部位血腫	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.5)
注射部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.5)
注射部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
臨床検査	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)	3 (2.2)	1 (0.7)	4 (1.5)	0 (0.0)	5 (1.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
血中アルブミン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)

Footnotes provided on final page of table.

表 2.7.6.12-12　投与群別並びに器官別大分類及び基本語別の治験薬投与と関連のある有害事象（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 45) n (%)	プラセボ Q4W (N = 45) n (%)	プラセボ合計 (N = 90) n (%)	evolocumab Q2W 合計 (N = 136) n (%)	evolocumab Q4W 合計 (N = 135) n (%)	evolocumab 合計 (N = 271) n (%)	エゼチミブ QD (N = 45) n (%)	合計 (N = 406) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (2.2)	4 (2.9)	2 (1.5)	6 (2.2)	0 (0.0)	8 (2.0)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.2)	2 (1.5)	5 (1.8)	0 (0.0)	5 (1.2)
顎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋痙縮	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋力低下	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
神経系障害	2 (4.4)	0 (0.0)	2 (2.2)	3 (2.2)	0 (0.0)	3 (1.1)	1 (2.2)	6 (1.5)
頭痛	2 (4.4)	0 (0.0)	2 (2.2)	3 (2.2)	0 (0.0)	3 (1.1)	1 (2.2)	6 (1.5)
精神障害	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
不眠症	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚硬結	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)

N =無作為割付けし、治験薬を投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回、Q4W = 4 週 1 回
有害事象の要約には、臨床評価項目と判定された事象は含まれていない。注）筋肉関連の事象は臨床評価項目ではない
MedDRA 14.1 版でコード化

[redacted]

Source: 14-6.402.004.

2.6.1.5　有害事象による投与中止

プラセボ群の 2 例（2.2%）に、治験薬の投与中止に至った有害事象（無力症及び疲労 1 例、不随意性筋収縮 1 例）が認められた。

2.6.1.6　死に至った有害事象

本試験において死亡は認められなかった。

2.6.1.7　重篤な有害事象

重篤な有害事象が 3 例（0.7%）に認められた。このうち 2 例は evolocumab Q2W 群（グレード 3 の虫垂炎、グレード 4 の IgA 腎症）、1 例は evolocumab Q4W 群（グレード 3 の上腕骨骨折）であった。重篤な有害事象はいずれも治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。IgA 腎症の

事象（被験者 [redacted] ）は当初、腎不全と診断され、治験担当医師により治験薬との因果関係は可能性ありと判断されていたが、のちにIgA腎症との診断に報告が更新され、治験担当医師による評価は、治験薬と関連なしに変更された（治験総括報告書 Appendix 11）。

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。6例（1.5%）（プラセボ群2例、evolocumab 70 mg Q2W群2例、105 mg Q2W群1例、420 mg Q4W群1例）に、ベースライン後のクレアチンホスホキナーゼ（CK）値が基準値上限（ULN）の5倍を超える事象が認められた。これらのうち1例（420 mg Q4W）は、ベースライン後のCK値がULNの10倍を超えていた。これらの事象はベースライン後の1時点のみで発現していた。2例（0.5%）（evolocumab 70 mg Q2W群1例、350 mg Q4W群1例）に、ベースライン後のアラニン・アミノトランスフェラーゼ値がULNの3倍を超える事象が認められた。これら事象はベースライン後の1時点のみで認められた。

2.6.3　抗evolocumab抗体産生の状況

evolocumab群でベースライン後の結果が得られた269例のうち、evolocumab 105 mg Q2W群の1例（0.4%、被験者 [redacted] ）でDay 29に抗evolocumab結合抗体が陽性（中和抗体は陰性）となった。試験終了時には、当該被験者の抗evolocumab抗体は陰性であった。この被験者は治験実施計画書に従い、すべての治験薬投与を受けた。プラセボ群でベースライン後の結果が得られた被験者83例のうち、プラセボQ4W群の1例（1%、被験者 [redacted] ）で、試験終了時に結合抗体が陽性（中和抗体は陰性）となった。

3.　結論

本試験の結果から、単剤投与時のevolocumabは、本試験が対象とする患者集団において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。また、この結果から、高脂血症患者を対象に140 mg Q2W及び420 mg Q4Wの用量によるevolocumab投与を更に評価することは妥当であると思われた。

4.　有害事象の叙述

4.1　死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の症例一覧

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象を表2.7.6.12-13に示す。

表 2.7.6.12-13　死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象

番号	被験者 ID	理由			MedDRA 基本語
		死亡	その他の重篤な有害事象	投与中止に至った有害事象	
1	[redacted]		X		IgA 腎症
2	[redacted]		X		骨接合 上腕骨骨折
3	[redacted]		X		虫垂炎

MedDRA = ICH 国際医薬用語集

4.2　重篤な有害事象の叙述

重篤な有害事象の叙述は、下記に示す。

List of Safety Narratives - Main Page

Product : AMG 145 vs placebo

Study Drug Administred : Yes

Case Number	Study ID	Patient ID	Center ID	Related Case	Death Case	Death Date	Dose	Patient Route of Administration	Frequency	Last Dose
[redacted]	20101154.1	[redacted]	[redacted]	No	No	---	UNK	---	---	16-DEC-same year*

SAE Reported Term	SAE Preferred Term (SAE Lower Level Term)	Onset Date (Time to Onset)
IGA nephropathy	IgA nephropathy (IgA nephropathy)	13-JAN-one year after* (28 days)

Case Narrative : This 49 year old, white, female was participating in a clinical trial, a randomized, placebo and ezetimibe controlled, dose-ranging study to evaluate tolerability and efficacy of AMG 145 on LDL-C in hypercholesterolemic subjects with a 10 Year Framingham risk score of 10% or less and experienced suspect renal failure.

The subject's medical history provided by the investigator included hypercholesterolemia, low back pain, oral angioedema, bacterial meningitis, reflux esophagitis, moderate mitralis valve insufficiency, varices and smoker. Previous treatment for the condition under study was not provided by the investigator at the time of this report. Concomitant medications included furosemide, buprenorphine, paracetamol and omeprazole.

The subject received the first dose of blinded investigational product for hypercholesterolemia on 07/Oct/[redacted]. Approximately two months later, on 04/Dec/same year*, the subject presented with increasing non pitting edema in both legs, resistant to therapy with furosemide. At her scheduled week 12 visit, on 29/Dec/same year*, urine sample was obtained and analysis showed increased red blood cell of 866 and urine microalbuminuria with urine microalbumin of 3537 mg/l. Further laboratory tests disclosed decreasing amount of blood albumin of 28 g/l and total blood protein was 55 g/l. Subsequently at week 14 visit, on 13/Jan/one year after*, the subject had elevated blood pressure. The subject did not feel sickness however suspect renal failure was observed. The event was reported as not resolved. She was advised by the nephrologist to undergo a scheduled biopsy of kidney on 06/Feb/one year after*. No further details were provided. The subject's last dose of blinded investigational product prior to the event was on 16/Dec/same year*. Blinded investigational product was permanently discontinued.

The investigator reported that there was a reasonable possibility that the event suspect renal failure was related to blinded investigational product.

ADDITIONAL INFROMATION RECEIVED ON 23/JAN/one year after*: The investigator reported that the subject had no history of obstructive uropathy, hemorrhage/hypovolemia, recent systemic or local infection, rhabdomyolysis or recent exposure to iodinated contras material. The subject did not receive any previous treatment for the condition under study as reported by the investigator. Additional concomitant medications included Dafalgan (paracetamol) since twenty-one years ago* and ibuprofen (19/Oct/same year*-11/Jan/one year after*). On 25/09/same year* the subject's blood pressure was 142/84. Baseline urinalysis, performed on 07/Oct/same year*, revealed urine specific gravity of 1.017, urine pH of 6.5, protein +1 (proteinuria), glucose was normal, bilirubin was negative, blood of +1 (hematuria), red blood cel count of 23/HPF and white blood cell count of 1/HPF. Baseline laboratory tests disclosed total bilirubin of 3 umol/L, urea of 4.8 mmol/L, creatinine of 70 umol/L, total protein of 66 g/L and albumin of 35 g/L. On 04/Dec/same year*, the subject developed increasing edema of both legs, therapy resistant to furosemide. On 13/Dec/same year* and 16/Dec/same year* the subject's blood pressure was 142/95 and 118/76 respectively. Subsequently, on 29/Dec/same year*, the subject's blood pressure was 128/82. Urine analysis confirmed proteinuria and hematuria. The following day, on 30/Dec/same year*, hypoalbuminemia and hyponatremia were detected. On 11/Jan/one year after*, laboratory tests disclosed albumin of 3.46 g/dL, cholesterol of 278 mg/dL,

protein/creatinine ratio of 1.82 g/g and total protein of 6.0 g/dL. Kidney echocardiogram disclosed increased right kidney and corticomedular differentiation. Immunologic screening was negative. Treatment with Preterax (inapamide/perindopril erbumine), Venoruton (heparin sodium) and furosemide was started. Subsequently, on 13/Jan/one year after*, urinalysis disclosed urine specific gravity of 1.012, urine pH of 6.5, protein +2 (proteinuria), glucose was normal, bilirubin was negative, blood of +3 (hematuria), red blood cel count of 134/HPF and white blood cell count of 4/HPF. Laboratory tests disclosed total bilirubin <3 umol/L, total protein of 58 g/L, albumin of 28 g/L, and platelet count of 621G/L. On that same day, nephrotic syndrome characterized by oedema of legs, hypoalbuminemia, hyperlipidemia, microscopic hematuria and proteinuria was diagnosed. No cardiac etiology of AHT (acute hypertension) was suspected. The event term was updated from suspected renal failure to nephrotic syndrome. The event nephrotic syndrome was reported as ongoing at the time of this report. The investigator also reported that the subject's symptoms were getting a little better; therefore, no kidney biopsy would be done at this time. Ibuprofen was reported as co-suspect drug; however, it was reported that hematuria and proteinuria were detected in urinalysis before the first intake of ibuprofen.

ADDITIONAL INFORMATION RECEIVED ON 10/FEB/one year after*: Additional laboratory tests performed on 06/Feb/one year after* disclosed platelet count of 414 1000/mm3, white blood cell count of 9280 /mm3, red blood cell count of 4.22 milj/mm3, hematocrit of 40.9%, hemoglobin of 13.5 g/dl, creatinine of 0.74 mg/dL, urea of 36.2 mg/dL (normal range 17-43 mg/dL), sodium of 148 mmol/L, potassium of 5.62 mmol/L, chloride of 93 mmol/L, magnesium of 2.56 mmol/L, total protein of 5.5 g/dL, alpha-2 globulins of 13.1%, gamma globulins of 10.6%, albumin of 3.39 g/dL, beta globulins of 0.56 g/dL, gamma globulins of 0.58 g/dL, total cholesterol of 287 mg/dL, low density lipoprotein cholesterol of 172 mg/dL; hepatitis A IgG, hepatitis Bs AL and hepatitic C AL were negative. Antinuclear antibody was positive with a 'Core: Titer 80', DNA antibody was within normal limits and antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) was negative. Urinalysis disclosed urine pH of 7.0, creatinine of 0.83 g/L; glucose, ketones, bilirubin, urobilinogen, nitrites and leucocyte esterase were negative; urine protein of 1.37 g/L, protein/creatinine ratio of 1.65 g/g, microalbumin of 1156.2 mg/L, microalbumin of 1393.0 mg/g of creatinine, blood of 3+, white blood cell count of 22/mcL, red blood cell count of 1099/mcL and squamous epithelial cells positive. At the time of this report, the investigator reported that, clinically there had been no change in subject's condition.

ADDITIONAL INFORMATION RECEIVED ON 21/Feb/one year after*: Additional medical history included bacterial meningitis, allergy to fish (haring, rollmops) causing oral angioedema, and low back pain secondary to hernia nucleus pulposus L4L5 left with anterior and posterior with artrodese L4L5, hernia nucleous pulposus L5S1 left with artrodese L5S1, laminectomy with discectomy and "PLIFF". The investigator reported indications for prolonged use of buprenorphine as low back pain, Dafalgan (paracetamol) as common analgesic, and ibuprofen as common analgesic and shoulder pain. The etiology of baseline hematuria and proteinuria was unknown as the subject had no history of kidney pathology. The investigator stated that it could be associated to subclinical cystitis; however, no urine culture was performed. Baseline platelet count was 354 GI/L. The investigator reported that etiology for platelet count of 621 G/L on 13/Jan/one year after* was unknown.

ADDITIONAL INFORMATION RECEIVED ON 29/Feb/one year after*: Additional medical history included failed back surgery and an allergy to penicillin. The subject had no family history of kidney disease. She had noticed increasing malleolar oedema since November of unspecified year. The subject was admitted to hospital on 27/Feb/one year after* to undergo a kidney biopsy due to persistent nephrotic syndrome. Further investigations of kidney biopsy revealed an immunoglobulin A (IgA) nephritis. Subject's vital signs on admission included blood pressure of 130/80 mmHg, and pulse of 63. Edema was significantly less under diuretics. The subject had some cramps in the hands and legs since diuretics were started. The subject was placed on sodium restricted diet and started ACE inhibition. Mono therapy at higher dose with perindopril was proposed. Laboratory test results during hospitalization revealed cholesterol of 273 mg/dl and low density lipoprotein cholesterol of 167 mg/dl, partly caused by the nephrotic syndrome, and therapy with statin was proposed. Therapy treatment at discharge included Transtec (buprenorphine), Venoruton, furosemide and perindopril. The investigator reported that there was no reasonable

possibility that the event IgA nephritis was related to blinded investigational product, because it already existed before first intake and biopsy showed etiology of IgA nephritis.

ADDITIONAL INFORMATION RECEIVED ON 28/MAR/one year after*: The event term was updated to final diagnosis IgA nephropathy and not nephrotic syndrome and IgA nephritis as previously reported. The investigator reported that there was no reasonable possiblity that the event IgA nephropathy was related to blinded investigational product.

ADDITIONAL INFORMATION RECEIVED ON 05/APR/one year after*: The investigator stated that IgA nephropathy was a variable disease (mild during several years), sometimes severe and resulting in dialysis. The subject's arterial tension, renal function and urinalysis (loss of proteins and sediment) were to be monitored at least twice a year. Therapy was long-lasting: ACE- inhibition as well as restriction of food proteins. The investigator also stated that it seemed quite impossible to foresee resolution date in the near future, and that the final outcome would be available after many years.

Product : AMG 145 vs placebo

Study Drug Administred : Yes

Case Number	Study ID	Patient ID	Center ID	Related Case	Death Case	Death Date	Dose	Patient Route of Administration	Frequency	Last Dose
[redacted]	20101154.1	[redacted]	[redacted]	No	No	---	UNK	---	---	---

SAE Reported Term	SAE Preferred Term (SAE Lower Level Term)	Onset Date (Time to Onset)
osteosynthesis material removal	Osteosynthesis (Osteosynthesis)	23-MAR-one year after*---
right humeral fracture	Humerus fracture (Humerus fracture)	24-NOV-same year*---

Case Narrative : This 61 year old white female subject was participating in a randomized, placebo and ezetimibe controlled, dose-ranging study to evaluate tolerability and efficacy of AMG 145 on LDL-C in hypercholesterolemic subjects with a 10 year Framingham risk score of 10% or less and experienced right humeral fracture.

The subject's medical history provided by the investigator included hypercholesterolemia and osteoporosis. The investigator reported that the subject did not receive any previous treatment for the condition under study. Concomitant medications included calcium, Aclasta (zoledronic acid) and D-cure (cholecalciferol).

The subject received the first dose of blinded investigational product AMG 145 vs placebo for hypercholesterolemia on 26/Sep/[redacted]. Approximately two months later, on 24/Nov/same year*, the subject had an accidental fall and fractured her right humerus and was hospitalized on the same day. The following day, on 25/Nov/same year*, osteosynthesis surgery was performed. Laboratory or diagnostic tests were not performed around the time of the event. No further information was provided by the investigator at the time of this report. The event was reported as resolved on 27/Nov/same year*, and the subject was discharged on that same date. The subject's last dose of blinded investigational product prior to the event was on 24/Nov/same year*. Blinded investigational product was continued.

The investigator reported that there was no reasonable possibility that the event right humeral fracture was related to the blinded investigational product. The investigator stated that there were no suspect medications.

ADDITIONAL INFORMATION RECEIVED ON 18/APR/one year after*: The Investigator reported follow up to the event occurring from 27/Nov/same year*, that on 22/Mar/one year after* the subject was hospitalized for the removal osteosynthesis material. The following day, on 23/Mar/one year after*, the removal of the osteosynthesis material was performed without complications. The event was reported as resolved and the subject was discharged from the hospital. The investigator reported that the subject did not receive Ezitimide.

Product : AMG 145 vs placebo

Study Drug Administred : Yes

Case Number	Study ID	Patient ID	Center ID	Related Case	Death Case	Death Date	Dose	Patient Route of Administration	Frequency	Last Dose
[redacted]	20101154.1	[redacted]	[redacted]	No	No	---	---	---	---	04-AUG-same year*

SAE Reported Term	SAE Preferred Term (SAE Lower Level Term)	Onset Date (Time to Onset)
Left cerebellar infarct	Cerebellar infarction (Cerebellar infarction)	18-AUG-same year* (14 days)

Case Narrative : This 50 year old white male subject was participating in a randomized, placebo and ezetimibe controlled, dose-ranging study to evaluate tolerability and efficacy of AMG 145 on LDL-C in hypercholesterolemic subjects with a 10 year Framingham risk score of 10% or less and experienced left cerebellar infarct.

The subject's medical history included hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, prior transient ischemic attack (recurrent cerebrovascular accident) in May same year* evidence of right sided vertebral stenosis, history of mild asymptomatic carotid artery disease, 30-35 % reduction of the luminal diameter, known cerebral vascular disease, moderate stenosis at the origin of the vertebral artery proximal to the posterior inferior cerebral artery origin, hypertension, remote history of peptic ulcer disease, Peyronie's disease, penile implant, tonsillectomy, the subject did not smoke but he chewed tobacco and occasional alcohol use. Previous treatment for the condition under study was Lipitor (atorvastatin). Concomitant medications included Aspirin (acetylsalicylic acid), lisinopril, valacyclovir hydrochloride, clonazepam and hydrocodone with acetaminophen.

The subject received the first and only dose of blinded investigational product AMG 145 vs placebo for hypercholesterolemia on 04/Aug/[redacted]. Fourteen days later, on 18/Aug/same year*, the subject presented to the Emergency Department with a transient episode of left upper and lower extremity weakness. The subject also reported numbness and tingling of the left side that occurred approximately two hours prior to the presentation to the emergency department and lasted 5 to 10 minutes. The subject denied any residual deficits. He noted slurred speech and facial droop, also reported some left visual changes making it difficult to focus from the left eye. This was reported as an intermittent problem and became worse over the past several days. The subject was admitted to the hospital on the same day for further evaluation. Transient ischemic attack was first diagnosed however, laboratory and diagnostic tests confirmed left cerebellar infarct. His vital signs were body temperature of 97.9, heart rate of 83, respiratory rate of 20 and blood pressure of 117/69. Laboratory test results showed white blood cell (WBC) count of 16.7 K/micr, red blood cell count of 5.83 mil/uL, hemoglobin of 16.5 g/dL, hematocrit of 49.1 %, platelet count of 264 000, glucose of 113 mg/dL, creatinine of 2.2 mg/dL, anion gap of 19 mEq/L, prothrombin time of 12.7 sec, international normalized

ratio of 1.0, sodium of 140 mEq/L, potassium of 4.1 mEq/L, chloride of 100 mEq/L, carbon dioxide of 25 mEq/L, calcium of 110 mg/dL, creatine kinase of 80 IU/L, creatine kinase MB of 14 ng/mL, estimated glomerular filtration rate of 32 mL/min. Computerized tomogram (CT) of the head was negative for hemorrhagic involvement. Chest X-ray showed frontal view of the chest within normal limits. Heart mediastinum, lungs and bony thorax were normal. EKG showed ventricular rate of 70 BPM, atrial rate of 70 BPM, P-R interval of 128 ms, QRS duration of 84 ms, QT of 368 ms, QTc of 397 ms, P axis of 57 degrees, R axis of 57 degrees and T axis of 53 degrees. There were no ischemic changes, normal sinus rhythm and no significant change was found when compared with ECG of 13/May/same year*. On 19/Aug/same year*, capillary glucose was 110 mg/dL, homocysteine of 10.2 uMol/L. On 21/Aug/same year*, the subject presented recurrent symptoms of left-sided weakness and facial droop and he was seen by neurologist to rule out any cardiac etiology. His left-sided weakness improved. His vital signs were blood pressure of 140/70, heart rate of 70, regular rhythm and normal body temperature. Electrocardiogram showed sinus rhythm at the rate of 70 beats per minute with non-specific ST abnormalities in anterior leads. Laboratory test results showed white blood cell count of 5.2, hemoglobin of 11.7, potassium of 4, blood urea nitrogen of 11, creatinine of 0.8, abnormal homocysteine level of 13.6 and TSH of 0.49. The investigator reported that hemoglobin drop was due to rehydration and a CT revealed that no bleeding was present. On 22/Aug/same year*, transesophageal echocardiogram showed that there were no valvular pathologies that might explain an embolic event. The subject had a complete blood count that was unremarkable, but borderline anemia of 12.3 g of hemoglobin, normal WBC and normal platelets. Liver and renal function was within normal limits. Folate mildly was low, vitamin B12 was low and TSH within normal limits. On 22/Aug/same year*, the subject was started on Plavix (clopidogrel). On an unspecified date, a computerized tomogram angiogram of the head showed an acute left inferomedial cerebellar infarct and left basilar artery occlusion. Tandem stenosis of the right vertebral artery including moderate stenosis of the origin and a mild stenosis of the distal segment. A second computerized tomogram of the head was performed and showed acute infarct at the inferomedial aspect of the left cerebellar hemisphere. CT cerebral perfusion study was within normal limits. The posterior fossa was not evaluated in this test. The investigator reported that because of initial dehydration without acute kidney injury the subject was started on unspecified intravenous fluids. The subject was placed on gemfibrozil. The investigator reported the subjects occupation (lawn worker) and the lack of water intake as the most likely causes of dehydration. The investigator stated that dehydration did not meet serious criteria. The event was reported to have resolved on 18/Aug/same year* and the subject was discharged from the hospital on 22/Aug/same year*. The subject's last dose of blinded investigational product prior to the event was on 04/Aug/same year*. Blinded investigational product was permanently discontinued.

The investigator reported that there was not a reasonable possibility that the event left cerebellar infarct was related to the blinded investigational product.

Product : AMG 145 vs placebo Study Drug Administred : Yes

Case Number	Study ID	Patient ID	Center ID	Related Case	Death Case	Death Date	Dose	Patient Route of Administration	Frequency	Last Dose
[redacted]	20101154.1	[redacted]	[redacted]	No	No	---	---	---	---	---

SAE Reported Term	SAE Preferred Term (SAE Lower Level Term)	Onset Date (Time to Onset)
Appendicitis	Appendicitis (Appendicitis)	05-SEP-same year*---

Case Narrative : This 63 year old Caucasian female subject was participating in a randomized, placebo and ezetimibe controlled, dose-ranging study to evaluate tolerability and efficacy of AMG 145 on LDL-C in hypercholesterolemic subjects with a 10 year Framingham risk score of 10% or less and developed appendicitis.

The subjects medical history included hypercholesterolemia, three caesarean sections and hiatal hernia repair. The investigator reported that the subject had not received previous treatment for the condition under study, only diet. Concomitant medications included lisinopril, hydrochlorothiazide, Aspirin (acetylsalicylic acid) and Fosamax (alendronate sodium).

The subject received the first dose of blinded investigational product AMG 145 vs placebo for hypercholesterolemia on 28/Jul/[redacted]. Approximately one month and a week later, on 05/Sep/same year*, the subject was admitted to hospital with right lower quadrant pain, tenderness, nausea and vomiting. An abdomen/pelvis computerized tomography showed acute appendicitis. No abscess was seen and no bowel obstruction was noted. The gallbladder was moderately distended. The common bile duct was mildly dilated. A chest x-ray showed the heart top normal in transverse diameter. The lung fields were clear. No focal infiltrates, no effusions and no acute chest pathology were seen. On the same day, the subject underwent a laparoscopic appendectomy, and the procedure was well tolerated by the subject. Pathology results confirmed an acute suppurative appendix. Treatment for the event included intravenous Unasyn (sultamicillin). The event resolved on 07/Sep/same year* and the subject was discharged from the hospital on the same day, with Percocet (oxycodone hydrochloride, oxycodone terephthalate, paracetamol) for pain at home, as needed. The subjects last dose of blinded investigational product prior to the event was on 24/Aug/same year*. Blinded investigational product was continued.

The investigator reported that there was no reasonable possibility that appendicitis was related to the blinded investigational product.

2.7.6.13 20101155 試験

治験課題名：高コレステロール血症患者を対象にHMG-CoA還元酵素阻害薬併用下のevolocumabの忍容性及びLDL-Cに対する有効性を評価する二重盲検無作為化プラセボ対照多施設共同用量設定試験（LAPLACE： LDL-C Assessment w/ PCSK9 monoclonaL Antibody inhibition Combined with statin thErapy）

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、カナダ及び欧州の77施設の医師

1.2 治験実施医療機関

[redacted]、その他米国、カナダ及び欧州の77施設

1.3 治験期間

2011年7月18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、スタチン併用下で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、スタチン療法併用下でevolocumabの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、スタチン療法併用下でevolocumab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スタチン療法併用下のプラセボとの比較により評価する。

- 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、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

本試験は、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間用量設定第 II 相試験であり、高コレステロール血症被験者を対象に、スタチン療法併用下で Q2W 又は Q4W の evolocumab を 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。最大 6 週間のスクリーニング・プラセボ導入期後、エゼチミブ併用下又は非併用下で 4 週間以上にわたって安定した用量でスタチン療法を受けていた適格な被験者を、evolocumab 又はプラセボの 8 投与群のいずれかに均等に無作為に割り付けた（表 2.7.6.13-1）。無作為化には、スクリーニング時の LDL-C 値（130 mg/dL 未満又は 130 mg/dL 以上）及びベースライン時のエゼチミブ使用（あり／なし）を因子とする層別割り付けを用いた。

表 2.7.6.13-1 無作為割り付け

投与群	治験薬及び用量	投与頻度	計画 N
1	AMG 145 70 mg	Q2W x 6	75
2	AMG 145 105 mg	Q2W x 6	75
3	AMG 145 140 mg	Q2W x 6	75
4	プラセボ	Q2W x 6	75
5	AMG 145 280 mg	Q4W x 3	75
6	AMG 145 350 mg	Q4W x 3	75
7	AMG 145 420 mg	Q4W x 3	75
8	プラセボ	Q4W x 3	75

Q2W = 2 週 1 回、Q4W = 4 週 1 回

無作為割り付け日（Day 1）に被験者は治験薬の初回投与を受け、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。試験終了時の来院は、治験薬 Q4W 群に割り付けた被験者は 12 週時、治験薬 Q2W 群に割り付けた被験者は 14 週時とした。

試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 2.7.6.13-2 に、PK サブスタディの追加手順スケジュールを表 2.7.6.13-3 に示す。

表 2.7.6.13-2　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	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)[f]	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, FSH[h]	X								
Biomarkers (blood)[g]		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								
IP administration, Q2W		X	X	X	X	X	X		
IP administration, Q4W		X		X		X			

AE 有害事象、ApoA1 = アポリポ蛋白 A-1、 ApoB = アポリポ蛋白 B、 BP =血圧、D = 日、 ECG =心電図、 eGFR =推算糸球体濾過量、EOS = 試験終了、FSH =卵胞刺激ホルモン、HbA1c = ヘモグロビン A1c 、HR =心拍数、hsCRP =高感度 C 反応性蛋白、 IP = 治験薬、 Lp(a) = リポ蛋白、 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、 Q2W = 2 週 1 回、Q4W = 4 週 1 回、SAE = 重篤な有害事象、TSH =甲状腺刺激ホルモン、W = week

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

[b] Subjects on Q4W investigational product schedule ended the study with the week 12 visit, subjects on Q2W investigataional product schedule ended the study with the week 14 visit

[c] Only serious adverse events and study-related adverse events were collected during the screening period

[d] Only subjects on Q4W investigational product schedule

[e] Randomization occurred within approximately 5 to 10 days of the screening fasting LDL-C sample

[f] Included LDL-C measurement by preparative ultracentrifugation

[g] PK samples were taken prior to investigational product administration, if applicable; screening samples and samples from subjects who have not received evolocumab were not assayed for evolocumab

[h] FSH only in women and if applicable (see exclusion Section 4.2.18 of the protocol [Appendix 1])

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

表 2.7.6.13-3　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 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[b]	X[b]
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 = week、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、ApoA1 = アポリポ蛋白 A-1、 ApoB = アポリポ蛋白 B

[a] D1 = IP 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 600 例（8 投与群の各群 75 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 631 例であった。

1.8　診断及び適格性の主な基準

本試験に組み入れ可能な被験者は、年齢 18 歳以上 80 歳以下、スクリーニング時の空腹時 LDL-C が 85 mg/dL（2.2 mmol/L）以上、LDL-C スクリーニング前の 4 週間以上にわたってエゼチミブ併用下又は非併用下で安定した用量でスタチン投与を受け、用量漸増が不要であった男女とした。また、スクリーニング時の空腹時 LDL-C が、85 mg/dL（2.2 mmol/L）以上 100 mg/dL（2.6 mmol/L）未満の被験者の登録は、予定された総被験者数の約 20%以下に制限した。

主要な除外基準は、LDL-C のスクリーニング評価を行う前の 6 週間以内に、スタチン又はエゼチミブ以外の脂質低下薬（胆汁酸封鎖樹脂、フィブラート、フィブラート誘導体等）を使用していた患者、あるいはスタノール、紅色酵母米、ナイアシン（200 mg/day 超）又はオメガ 3 脂肪酸（1000 mg/day 超）（ドコサヘキサエン酸［DHA］、エイコサペンタエン酸［EPA］等）を摂取していた被験者とした。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。以下のとおり、割り付けられた投与濃度を得るため、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 2.7.6.13-4 に示すとおりに投与した。

表 2.7.6.13-4　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)	無
プラセボ Q4W	無	6 mL (1.0 + 1.0 + 1.0 + 1.0 + 1.0 + 1.0)
evolocumab 280 mg Q4W	4 mL (1.0 + 1.0 + 1.0 + 1.0)	2 mL (1.0 + 1.0)
evolocumab 350 mg Q4W	5 mL (1.0 + 1.0 + 1.0 + 1.0 + 1.0)	1 mL (1.0)
evolocumab 420 mg Q4W	6 mL (1.0 + 1.0 + 1.0 + 1.0 + 1.0 + 1.0)	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、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、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。Q2W SC 投与は 1 回あたり 2 mL、Q4W SC 投与は 1 回あたり 6 mL を上述のように分割して注射した。

1.10　投与期間

被験者は最長 6 週間のスクリーニング・プラセボ導入期に続き、12 週間の投与期間にて投与を受けた。

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（ECG）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 薬物動態学的評価項目

- 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_t）（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
- 各規定来院時における以下の各脂質パラメータのベースラインからの変化量及び変化率
  - 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
  - Lp（a）

- hsCRP

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及び副次評価項目の解析では、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経時的な解析では、算出したLDL-Cを使用した。

主要評価項目の解析

evolocumabの治療効果は以下のように、2つの投与頻度群毎に評価し、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、各用量のevolocumabによ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。

副次評価項目の解析

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。

安全性評価項目の解析

有害事象は、ICH国際医薬用語集（MedDRA）バージョン15.0を用いてコード化した。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

合計 631 例の被験者が evolocumab の 6 群（70 mg Q2W 群：79 例、105 mg Q2W 群：79 例、140 mg Q2W 群：78 例、280 mg Q4W 群：79 例、350 mg Q4W 群：79 例、420 mg Q4W 群：80 例）、あるいはプラセボの 2 群（Q2W 群：78 例、Q4W 群：79 例）に無作為に割り付けられた。治験薬の投与を受けた 629 例（99.7%）が、有効性及び安全性の解析に用いられた。合計 630 例（99.8%）が試験を完了した。

被験者の内訳を表 2.7.6.13-5 に示す。

表 2.7.6.13-5　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		Evolocumab						
	Q2W (N = 78) n (%)	Q4W (N = 79) n (%)	70 mg Q2W (N = 79) n (%)	105 mg Q2W (N = 79) n (%)	140 mg Q2W (N = 78) n (%)	280 mg Q4W (N = 79) n (%)	350 mg Q4W (N = 79) n (%)	420 mg Q4W (N = 80) n (%)	合計 (N = 631) n (%)
治験薬の状況									
IP の投与を全く受けなかった被験者数	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
IP の投与を受けた被験者数	78 (100.0)	77 (97.5)	79 (100.0)	79 (100.0)	78 (100.0)	79 (100.0)	79 (100.0)	80 (100.0)	629 (99.7)
IP 投与を完了した被験者数	78 (100.0)	76 (96.2)	77 (97.5)	77 (97.5)	76 (97.4)	77 (97.5)	79 (100.0)	76 (95.0)	616 (97.6)
IP 投与を中止した被験者数	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (2.5)	2 (2.5)	2 (2.6)	2 (2.5)	0 (0.0)	4 (5.0)	13 (2.1)
同意撤回	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)
有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
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)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)
被験者の希望	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)	6 (1.0)
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)
治験担当医師判断	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (0.3)
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)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)

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 934 例、最初の被験者の組入れ日 2011 年 7 月 18 日　最後の被験者の最終来院日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

[redacted]

Source: Table 14-1.1.1

表 2.7.6.13-5　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		evolocumab						
	Q2W (N = 78) n (%)	Q4W (N = 79) n (%)	70 mg Q2W (N = 79) n (%)	105 mg Q2W (N = 79) n (%)	140 mg Q2W (N = 78) n (%)	280 mg Q4W (N = 79) n (%)	350 mg Q4W (N = 79) n (%)	420 mg Q4W (N = 80) n (%)	合計 (N = 631) n (%)
試験完了の状況									
完了した被験者	78 (100.0)	79 (100.0)	79 (100.0)	79 (100.0)	77 (98.7)	79 (100.0)	79 (100.0)	80 (100.0)	630 (99.8)
中止した被験者	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
同意撤回	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)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
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)
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)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)

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 934 例、最初の被験者の組入れ日 2011 年 7 月 18 日　最後の被験者の最終来院日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

[redacted]

Source:　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49.3%が男性、50.7%が女性であり、平均年齢（SD）は60.5（9.5）歳であった。大部分の被験者（62.2%）は65歳未満であった。白人（88.7%）が集団の大部分を占め、次いで黒人（7.9%）、アジア人（1.9%）、アメリカ先住民又はアラスカ先住民、太平洋諸島系、「その他」（各0.5%）であった。ほとんどの被験者（96.7%）は非ヒスパニック系又は非ラテン系であった。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2.7.6.13-6に示す。

表 2.7.6.13-6　ベースライン時の人口統計学的データ（FAS）

	プラセボ		evolocumab						
	Q2W (N = 78)	Q4W (N = 77)	70 mg Q2W (N = 79)	105 mg Q2W (N = 79)	140 mg Q2W (N = 78)	280 mg Q4W (N = 79)	350 mg Q4W (N = 79)	420 mg Q4W (N = 80)	合計 (N = 629)
性別 - n (%)									
男性	36 (46.2)	36 (46.8)	35 (44.3)	54 (68.4)	33 (42.3)	39 (49.4)	41 (51.9)	36 (45.0)	310 (49.3)
女性	42 (53.8)	41 (53.2)	44 (55.7)	25 (31.6)	45 (57.7)	40 (50.6)	38 (48.1)	44 (55.0)	319 (50.7)
民族 - n (%)									
ヒスパニック又はラテン系	1 (1.3)	6 (7.8)	5 (6.3)	0 (0.0)	6 (7.7)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.5)	21 (3.3)
非ヒスパニック又はラテン系	77 (98.7)	71 (92.2)	74 (93.7)	79 (100.0)	72 (92.3)	78 (98.7)	79 (100.0)	78 (97.5)	608 (96.7)
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)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
アジア人	0 (0.0)	2 (2.6)	1 (1.3)	3 (3.8)	1 (1.3)	2 (2.5)	2 (2.5)	1 (1.3)	12 (1.9)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	6 (7.7)	0 (0.0)	6 (7.6)	8 (10.1)	9 (11.5)	8 (10.1)	4 (5.1)	9 (11.3)	50 (7.9)
ハワイ先住民又はその他太平洋諸島住民	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
白人	72 (92.3)	74 (96.1)	72 (91.1)	67 (84.8)	67 (85.9)	64 (81.0)	72 (91.1)	70 (87.5)	558 (88.7)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.5)
混血	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)

N = 無作為割付けし治験薬を投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回、 Q4W = 4 週 1 回



表 2.7.6.13-6　ベースライン時の人口統計学的データ（FAS）（続き）

	プラセボ		evolocumab						
	Q2W (N = 78)	Q4W (N = 77)	70 mg Q2W (N = 79)	105 mg Q2W (N = 79)	140 mg Q2W (N = 78)	280 mg Q4W (N = 79)	350 mg Q4W (N = 79)	420 mg Q4W (N = 80)	合計 (N = 629)
日本人	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)
第 1 世代	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)
第 2 世代	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)
第 3 世代	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)
地域- n (%)									
北米	49 (62.8)	46 (59.7)	41 (51.9)	52 (65.8)	57 (73.1)	48 (60.8)	45 (57.0)	56 (70.0)	394 (62.6)
その他	29 (37.2)	31 (40.3)	38 (48.1)	27 (34.2)	21 (26.9)	31 (39.2)	34 (43.0)	24 (30.0)	235 (37.4)
年齢 (歳)									
n	78	77	79	79	78	79	79	80	629
平均	60.2	60.1	59.4	58.8	62.4	60.3	61.9	60.9	60.5
SD	8.8	9.6	9.9	9.7	10.2	8.4	8.8	10.3	9.5
中央値	61.0	63.0	62.0	59.0	63.5	61.0	64.0	63.0	62.0
Q1, Q3	55.0, 67.0	56.0, 67.0	53.0, 67.0	53.0, 66.0	56.0, 69.0	57.0, 66.0	57.0, 68.0	57.0, 68.5	55.0, 67.0
最小, 最大	39, 76	32, 79	24, 78	29, 80	18, 79	39, 76	38, 77	30, 79	18, 80

N = 無作為割付けし治験薬を投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回、 Q4W = 4 週 1 回、 Q1 = 25 パーセンタイル、Q3 =75 パーセンタイル

[redacted]

表 2.7.6.13-6　ベースライン時の人口統計学的データ（FAS）（続き）

	プラセボ		evolocumab						
	Q2W (N = 78)	Q4W (N = 77)	70 mg Q2W (N = 79)	105 mg Q2W (N = 79)	140 mg Q2W (N = 78)	280 mg Q4W (N = 79)	350 mg Q4W (N = 79)	420 mg Q4W (N = 80)	合計 (N = 629)
年齢 - n (%)									
< 65 歳	54 (69.2)	47 (61.0)	51 (64.6)	55 (69.6)	43 (55.1)	51 (64.6)	45 (57.0)	45 (56.3)	391 (62.2)
≥ 65 歳	24 (30.8)	30 (39.0)	28 (35.4)	24 (30.4)	35 (44.9)	28 (35.4)	34 (43.0)	35 (43.8)	238 (37.8)

N = 無作為割付けし治験薬を投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回、 Q4W = 4 週 1 回

[redacted]

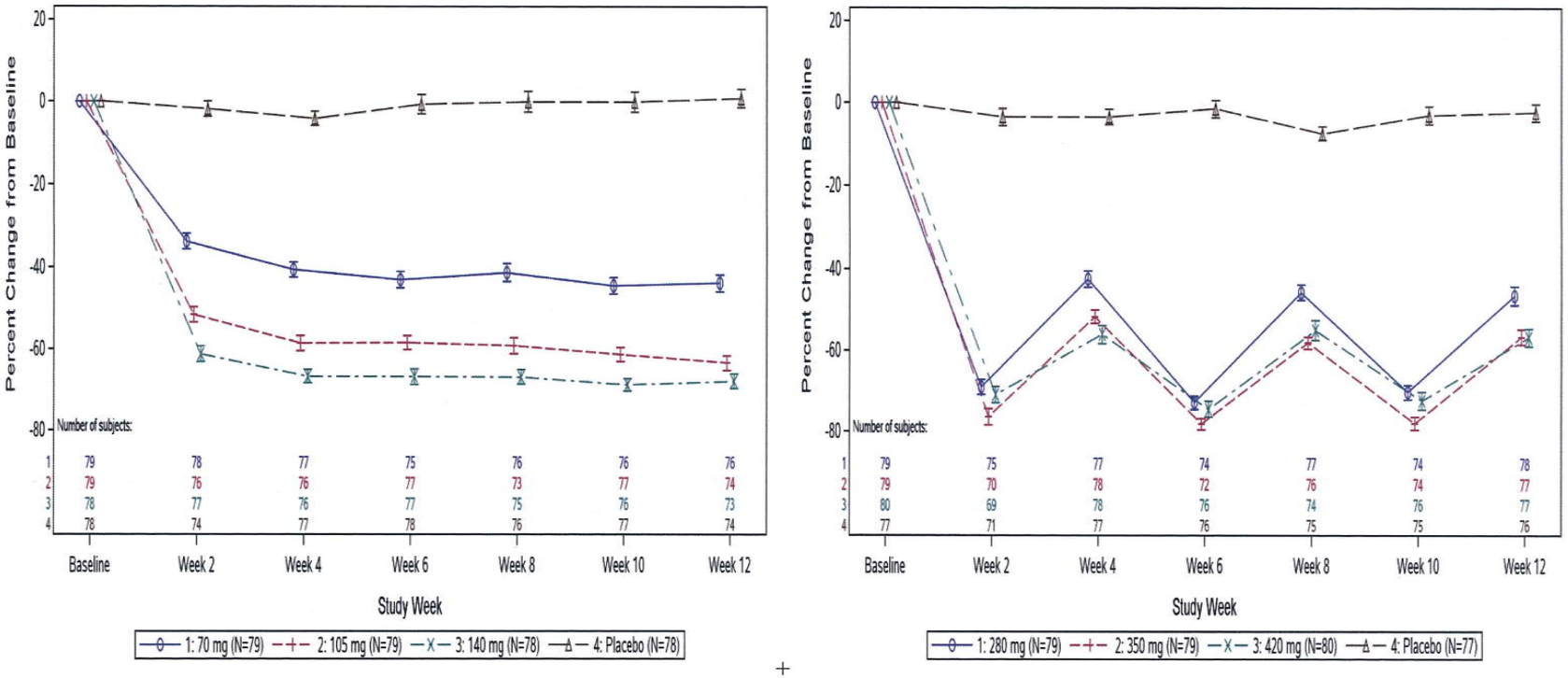
2.3　有効性の結果

2.3.1　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

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、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 2.7.6.13-1 及び表 2.7.6.13-7）。

UC LDL-C の変化率は、Q4W の 350 mg と 420 mg で認められた低下が同程度であったが、これらを除けば各 evolocumab 投与頻度（Q2W 及び Q4W）群内で用量依存的であった。プラセボ群に対する UC LDL-C の低下率は、Q2W 群で 42%（70 mg）から 66%（140 mg）であり、Q4W 群で 42%（280 mg）から 50%（350 mg 及び 420 mg）であった。LDL-C の低下は投与期間の早期（投与開始 2 週の初回観察）に認められ、すべての evolocumab 投与群で 12 週まで維持された。投与 12 週時点のベースラインからの UC LDL-C 低下率の最小二乗（LS）平均は、プラセボ Q2W 群の 3%上昇及びプラセボ Q4W 群の 1%低下に対して、evolocumab Q2W 群で 39%～63%、evolocumab Q4W 群で 43%～51%であった。

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（層別因子別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 投与群で、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 = 無作為割付けし治験薬を投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回、 Q4W = 4 週 1 回、LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール
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 2.7.6.13-1　投与頻度 Q2W（左）及び Q4W（右）における LDL-C のベースラインからの平均変化率（FAS）

表 2.7.6.13-7　投与 12 週時点の UC LDL-C のベースラインからの変化率（FAS）

	evolocumab Q2W vs. プラセボ Q2W				evolocumab Q4W vs. プラセボ Q4W			
		evolocumab				evolocumab		
	プラセボ (N=78)	70 mg (N=79)	105 mg (N=79)	140 mg (N=78)	プラセボ (N=77)	280 mg (N=79)	350 mg (N=79)	420 mg (N=80)
要約統計量								
n	78	78	78	77	77	78	79	78
平均	2.42	-39.40	-57.82	-63.69	-1.56	-43.50	-51.61	-51.91
SD	18.23	18.54	15.06	15.76	17.96	19.94	14.62	19.35
SE	2.06	2.10	1.71	1.80	2.05	2.26	1.64	2.19
95% CI (平均)	(-1.69, 6.53)	(-43.58, -35.22)	(-61.22, -54.42)	(-67.26, -60.11)	(-5.64, 2.52)	(-48.00, -39.00)	(-54.89, -48.34)	(-56.28, -47.55)
中央値	3.17	-38.25	-60.07	-65.45	-3.36	-45.50	-51.67	-56.42
Q1, Q3	-7.69, 12.90	-50.00, -28.91	-67.88, -51.02	-74.06, -56.27	-11.33, 7.14	-56.15, -35.29	-63.96, -42.22	-66.27, -43.10
最小, 最大	-47.2, 62.9	-80.3, 12.9	-86.0, -13.5	-89.4, 6.7	-43.2, 60.9	-85.2, 47.7	-80.1, -6.2	-79.4, 12.3
L.S. 平均 [a]								
推定	2.76	-39.06	-57.48	-63.34	-0.98	-42.82	-50.98	-51.31
SE	2.39	2.39	2.39	2.40	2.51	2.52	2.51	2.53
95% CI	(-1.94, 7.46)	(-43.76, -34.36)	(-62.18, -52.79)	(-68.06, -58.62)	(-5.91, 3.95)	(-47.78, -37.86)	(-55.93, -46.03)	(-56.28, -46.34)
治療群間差 [b]								
推定	-	-41.82	-60.24	-66.10	-	-41.84	-50.00	-50.33
SE	-	2.73	2.73	2.73	-	2.90	2.89	2.90
95% CI	(-, -)	(-47.18, -36.45)	(-65.61, -54.88)	(-71.48, -60.72)	(-, -)	(-47.55, -36.13)	(-55.69, -44.31)	(-56.04, -44.62)
p-値	-	<0.001	<0.001	<0.001	-	<0.001	<0.001	<0.001

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、SE =標準誤差、CI =信頼区間、Q =パーセンタイル、L.S.=二乗平均、LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール

[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、プラセボと比較して有効性の副次評価項目（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、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、統計学的に有意な低下が認められた（P<0.001）（表2.7.6.13-8）。有効性の各副次評価項目で認められた低下は、Q4Wの350 mgと420 mgでは同程度であったが、これらを除けば、各evolocumab投与頻度（Q2W及びQ4W）群内で用量依存的であった。

その他の有効性パラメータ（HDL-C、超低比重リポ蛋白コレステロール［VLDL-C］、トリグリセリド、総コレステロール、ApoA1、リポ蛋白（a）［Lp（a）］、PCSK9）のうち、投与12週時点のトリグリセリド、総コレステロール、VLDL-C及びLp（a）のベースラインからの変化率並びに投与12週時点に観測されたPCSK9において、すべてのevolocumab群及び投与頻度群で、プラセボと比較して統計学的に有意な低下が認められた（P<0.02）。投与12週時点におけるこれらのパラメータの低下は、Q2W及びQ4W投与頻度群内で、おおむね用量依存的であった。

また、280mg Q4W群を除くすべてのevolocumab群では、プラセボと比較して、投与12週時点におけるHDL-Cに統計学的に有意な上昇が認められた（P≤0.031）。350 mg Q4W群を除き、いずれのevolocumab群でも、プラセボと比較して投与12週時点のApoA1に統計学的に有意な上昇は認められなかった（P=0.014）。HDL-C及びApoA1の上昇は、いずれの投与頻度（Q2W及びQ4W）群でも用量依存的ではなかった。

表 2.7.6.13-8　投与 12 週時点での副次評価項目及び重要な脂質パラメータにおけるプラセボに対する群間差（推定値）（FAS）

脂質パラメータ	evolocumab vs Q2W プラセボ			evolocumab vs Q4W プラセボ		
	evolocumab 70 mg (N = 79)	evolocumab 105 mg (N = 79)	evolocumab 140 mg (N = 78)	evolocumab 280 mg (N = 79)	evolocumab 350 mg (N = 79)	evolocumab 420 mg (N = 80)
Week 12 のベースラインからの絶対変化						
UC LDL-C (mg/dL) [a]	-50.7	-77.4	-79.2	-50.6	-61.1	-61.1
95% CI	(-58.5, -43.0)	(-85.2, -69.6)	(-87.0, -71.5)	(-58.0, -43.1)	(-68.5, -53.7)	(-68.6, -53.7)
p-値	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
UC LDL-C (mmol/L) [a]	-1.312	-2.001	-2.049	-1.307	-1.581	-1.581
95% CI	(-1.513, -1.111)	(-2.203, -1.800)	(-2.250, -1.848)	(-1.500, -1.115)	(-1.772, -1.389)	(-1.773, -1.389)
p-値	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Week 12 のベースラインからの変化率(%)						
ApoB[a]	-34.74	-50.15	-56.45	-34.38	-40.77	-42.03
95% CI	(-39.56, -29.92)	(-54.97, -45.33)	(-61.28, -51.61)	(-39.51, -29.25)	(-45.88, -35.66)	(-47.16, -36.90)
p-値	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
総コレステロール	-26.23	-39.35	-42.54	-26.90	-32.58	-33.03
95% CI	(-30.20, -22.25)	(-43.33, -35.37)	(-46.53, -38.55)	(-30.85, -22.95)	(-36.52, -28.65)	(-36.98, -29.08)
p-value	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
非 HDL-C[a]	-38.44	-55.42	-61.40	-37.79	-45.80	-47.58
95% CI	(-43.39, -33.48)	(-60.37, -50.47)	(-66.37, -56.43)	(-42.94, -32.65)	(-50.92, -40.67)	(-52.72, -42.44)
p-値	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
HDL-C	6.95	6.60	8.10	1.64	5.51	4.54
95% CI	(2.31, 11.58)	(1.97, 11.23)	(3.45, 12.75)	(-2.48, 5.75)	(1.41, 9.62)	(0.43, 8.66)
p-値	0.003	0.005	< 0.001	0.43	0.009	0.031
ApoA1	2.95	0.55	0.31	1.25	4.75	3.60
95% CI	(-1.02, 6.92)	(-3.42, 4.52)	(-3.67, 4.29)	(-2.53, 5.04)	(0.98, 8.52)	(-0.18, 7.39)
p-値	0.15	0.78	0.88	0.52	0.014	0.062

Footnotes and abbreviations are defined on the last page of this table.

表 2.7.6.13-8　投与 12 週時点での副次評価項目及び重要な脂質パラメータにおけるプラセボに対する群間差（推定値）（FAS）（続き）

脂質パラメータ	evolocumab vs Q2W プラセボ			evolocumab vs Q4W プラセボ		
	evolocumab 70 mg (N = 79)	evolocumab 105 mg (N = 79)	evolocumab 140 mg (N = 78)	evolocumab 280 mg (N = 79)	evolocumab 350 mg (N = 79)	evolocumab 420 mg (N = 80)
トリグリセリド	-18.11	-24.94	-33.70	-13.42	-13.71	-19.37
95% CI	(-30.22, -6.00)	(-37.05, -12.82)	(-45.85, -21.55)	(-24.56, -2.28)	(-24.82, -2.61)	(-30.51, -8.23)
p-値	0.004	< 0.001	< 0.001	0.018	0.016	< 0.001
VLDL-C	-23.39	-29.69	-44.27	-21.09	-22.22	-32.35
95% CI	(-39.17, -7.60)	(-45.53, -13.85)	(-60.06, -28.48)	(-35.52, -6.66)	(-36.61, -7.84)	(-46.78, -17.92)
p-値	0.004	< 0.001	< 0.001	0.004	0.003	< 0.001
Lp(a)	-18.00	-32.12	-32.29	-18.16	-22.80	-23.08
95% CI	(-26.11, -9.89)	(-40.21, -24.04)	(-40.46, -24.13)	(-25.81, -10.50)	(-30.43, -15.17)	(-30.76, -15.40)
p-値	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
総コレステロール /HDL-C[a]	-31.40	-43.38	-47.74	-27.73	-35.97	-35.65
95% CI	(-35.83, -26.97)	(-47.81, -38.94)	(-52.18, -43.29)	(-32.06, -23.39)	(-40.29, -31.65)	(-39.99, -31.32)
p-値	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
ApoB/ApoA1[a]	-34.75	-47.30	-53.44	-33.77	-42.40	-42.93
95% CI	(-39.53, -29.97)	(-52.08, -42.52)	(-58.23, -48.65)	(-39.20, -28.33)	(-47.81, -36.98)	(-48.36, -37.50)
p-値	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Week 12 の測定値(ng/mL)						
PCSK9	-237.1	-276.1	-308.1	-199.8	-204.6	-243.1
95% CI	(-267.1, -207.0)	(-305.8, -246.5)	(-337.9, -278.3)	(-227.0, -172.6)	(-231.7, -177.6)	(-270.4, -215.7)
p-値	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

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、LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール、HDL-C=高比重リポ蛋白コレステロール、VLDL-C＝超低比重リポ蛋白コレステロール、Lp(a) = リポ蛋白、PCSK9 =プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型、CI =信頼区間、ApoA1 =アポリポ蛋白 A-1、ApoB = アポリポ蛋白 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。

[b] 有効性の副次評価項目として特定した。

Source: Table 14-4.10.1, Table 14-4.10.3, Table 14-4.11.1, Table 14-4.12.1, Table 14-4.13.1, Table 14-4.14.1, Table 14-4.15.1, Table 14-4.16.1, Table 14-4.17.1, Table 14-4.18.1, Table 14-4.19.1, Table 14-4.402.10, and Table 14-4.21.1.