2.3.3 有効性の探索的評価項目

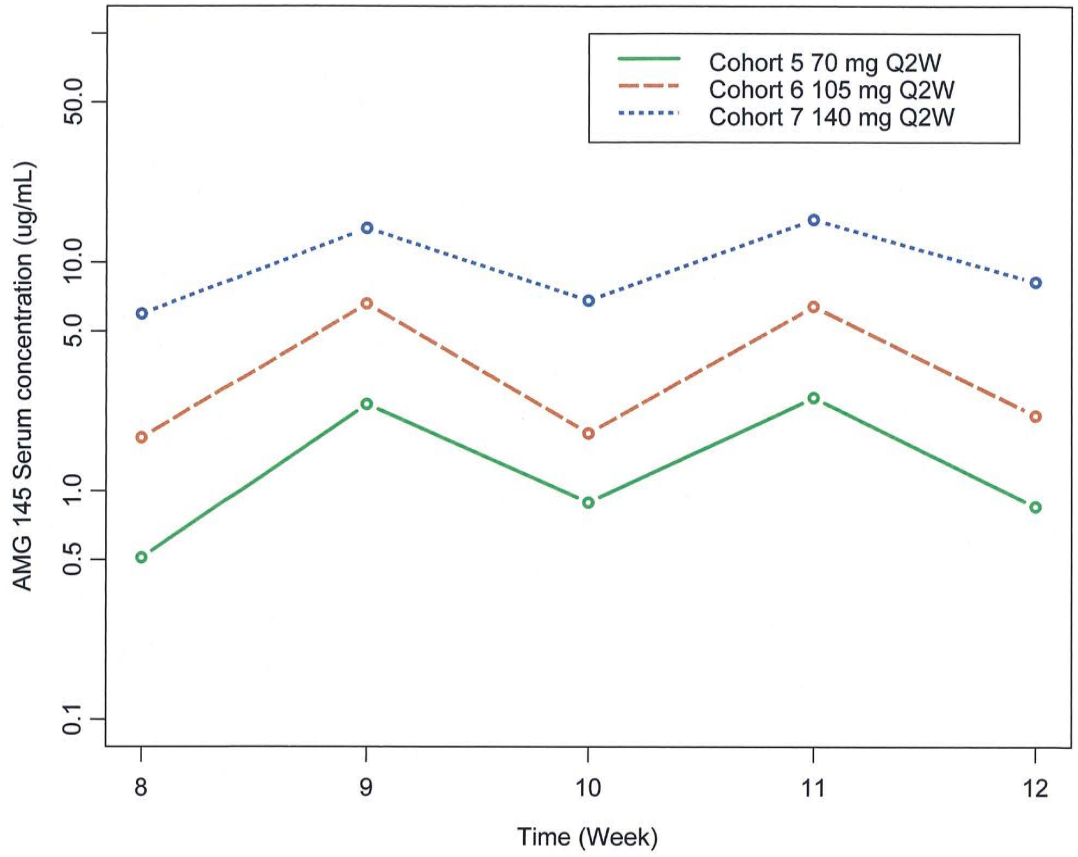
臨床評価項目と明確に判定された事象は、evolocumab群の7例（1.5%）（70 mg Q2W群1例、140 mg Q2W群4例、280 mg Q4W群1例、350 mg Q4W群1例）及びプラセボ群の1例（0.6%）（Q2W群）に認められた。これらの被験者のうち1例（evolocumab 140 mg Q2W群）に致死的な心血管系事象が認められた。

2.4 薬物動態の結果

血清中evolocumab濃度は用量の増加とともに上昇し、投与間隔中での推定される最高濃度から最低濃度への変化は投与頻度と一致する結果であった。PKサブスタディの結果、PKは140 mg以上のSC投与でほぼ線形であった（表2.7.6.13-9及び表2.7.6.13-10）。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、t_{max}はSC投与後約1週間であった。

2.4.1 evolocumabサブスタディにおける薬物動態

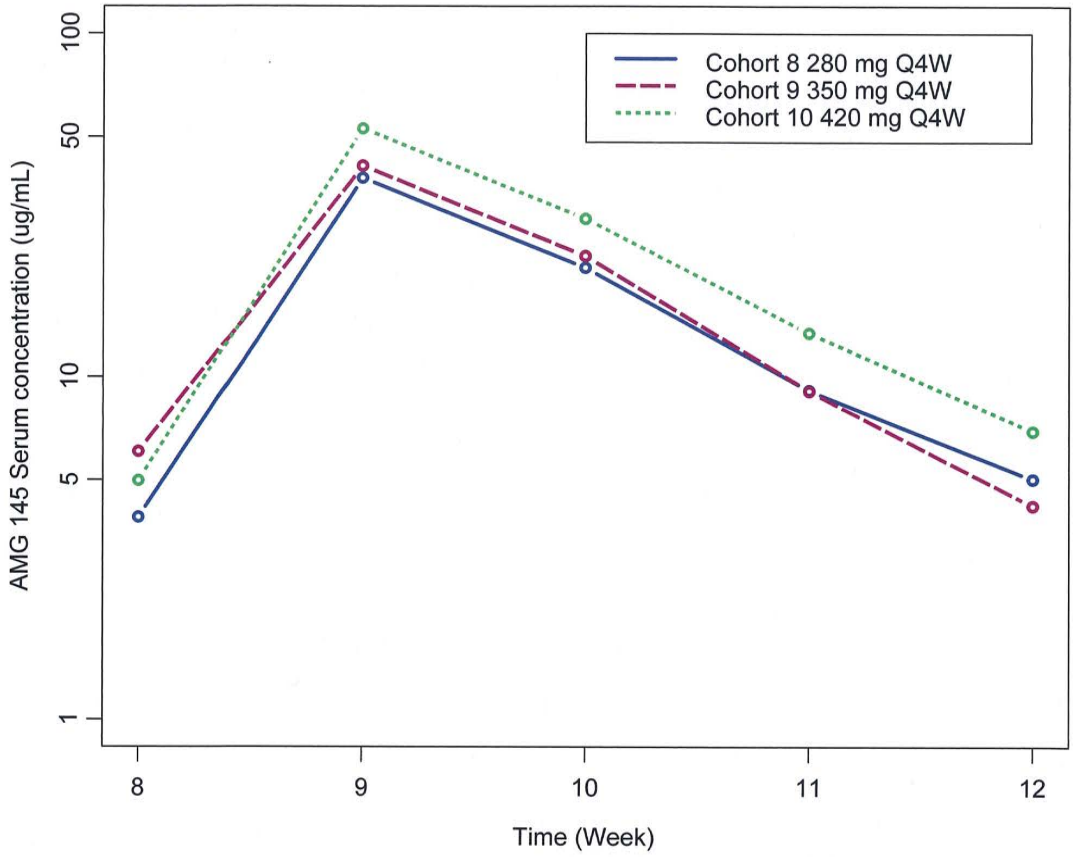
PKサブスタディに登録し、血清中evolocumab濃度が報告された被験者は130例で、このうち82%（107例）の被験者でevolocumab PKパラメータを推定した。血清中evolocumab濃度は用量の増加とともに上昇し、投与間に、投与頻度から予測される最高濃度から最低濃度への変化を示した（Q2W群：図2.7.6.13-2、Q4W群：図2.7.6.13-3）。t_{max}はSC投与後約1週間であり、第I相試験の結果と一致している（Q2W群：表2.7.6.13-9、Q4W群：表2.7.6.13-10）。C_{max}は各投与頻度において用量依存的な増加を示した。また、evolocumabの$AUC_{week8\text{-}12}$も用量依存的な増加を示した。最も低い用量の70 mg Q2W群及び次に低い用量の105 mg Q2W群を140 mg Q2W群と比較した場合、AUCは用量比例性を上回る増加を示し、140 mg Q2W群は70 mg Q2W群と比べて用量は2倍であるが曝露量は4.5倍であり、105 mg Q2Wと比べて用量は1.3倍であるが曝露量は2.2倍であった。しかしながら、ノンコンパートメント解析（NCA）及び血清中evolocumab濃度-時間推移曲線から、Q2W群の140 mg以上及びQ4W群のすべての用量において、ほぼ線形のPKが認められた。



[redacted]

Q2W = 2 週 1 回

図 2.7.6.13-2　PK サブスタディの Q2W 群被験者における
平均血清中 evolocumab 濃度－時間推移曲線



[redacted]

Q4W = 4 週 1 回

図 2.7.6.13-3　PK サブスタディの Q4W 群被験者における
平均血清中 evolocumab 濃度－時間推移曲線

表 2.7.6.13-9　PK サブスタディの Q2W 群被験者における evolocumab の PK パラメータ

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	10	16	19
	平均	67.3	140	304
	SD	48.8	89.5	200
	CV%	72.5	63.8	65.8
	中央値	48.8	84.0	231
	最小	18.2	60.2	61.5
	最大	154	296	845
C_{max} (μg/mL)	N	10	16	19
	平均	4.52	9.29	17.6
	SD	2.93	5.30	9.31
	CV%	64.8	57.0	51.3
	中央値	3.06	7.35	15.3
	最小	1.70	3.30	4.36
	最大	9.16	17.8	39.8
t_{max} (day)[a]	N	10	16	19
	中央値	7.0	7.0	20
	最小	6.7	5.0	7.0
	最大	21	7.0	23

$AUC_{Week8-12}$ = 8～12 週の evolocumab 濃度曲線下面積

C_{max} =最高血中濃度

t_{max} = 最高血中濃度到達時間

[a] t_{max} Day 56 (Week 8)からの日数として示した。

Q2W = 2 週 1 回、Q4W = 4 週 1 回

[redacted]

表 2.7.6.13-10　PK サブスタディの Q4W 群被験者における evolocumab の PK パラメータ

パラメータ	記述統計	280 mg Q4W	350 mg Q4W	420 mg Q4W
$AUC_{Week8-12}$ (day·μg/mL)	N	18	23	21
	平均	564	524	746
	SD	245	231	342
	CV%	43.3	44.2	45.9
	中央値	585	546	791
	最小	56.6	84.7	211
	最大	979	1090	1310
C_{max} (μg/mL)	N	18	23	21
	平均	41.5	40.3	54.6
	SD	16.4	15.5	23.8
	CV%	39.5	38.3	43.5
	中央値	41.8	42.0	54.6
	最小	4.17	8.31	17.3
	最大	68.6	74.5	103
t_{max} (day) [a]	N	18	23	21
	中央値	7.0	7.0	7.0
	最小	5.0	0.0	3.9
	最大	15	14	14

$AUC_{Week8-12}$ = 8～12 週の evolocumab 濃度曲線下面積

C_{max} =最高血中濃度

t_{max} = 最高血中濃度到達時間

[a] t_{max} Day 56 (Week 8)からの日数として示した。

Q2W = 2 週 1 回、Q4W = 4 週 1 回

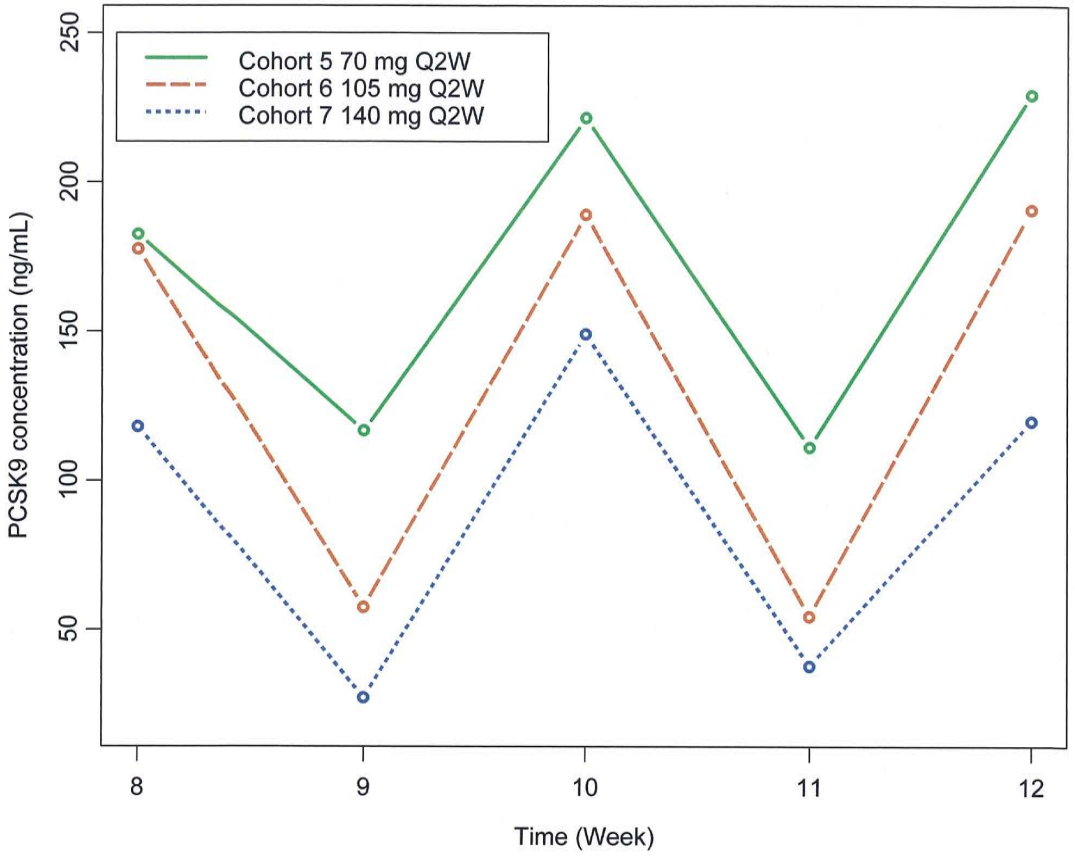
[redacted]

2.5　薬力学の結果

PK サブスタディでは、PCSK9 及び LDL-C の薬力学パラメータを投与 8 週から 12 週まで推定した。

2.5.1　evolocumab サブスタディにおける PCSK9 に関連する薬力学

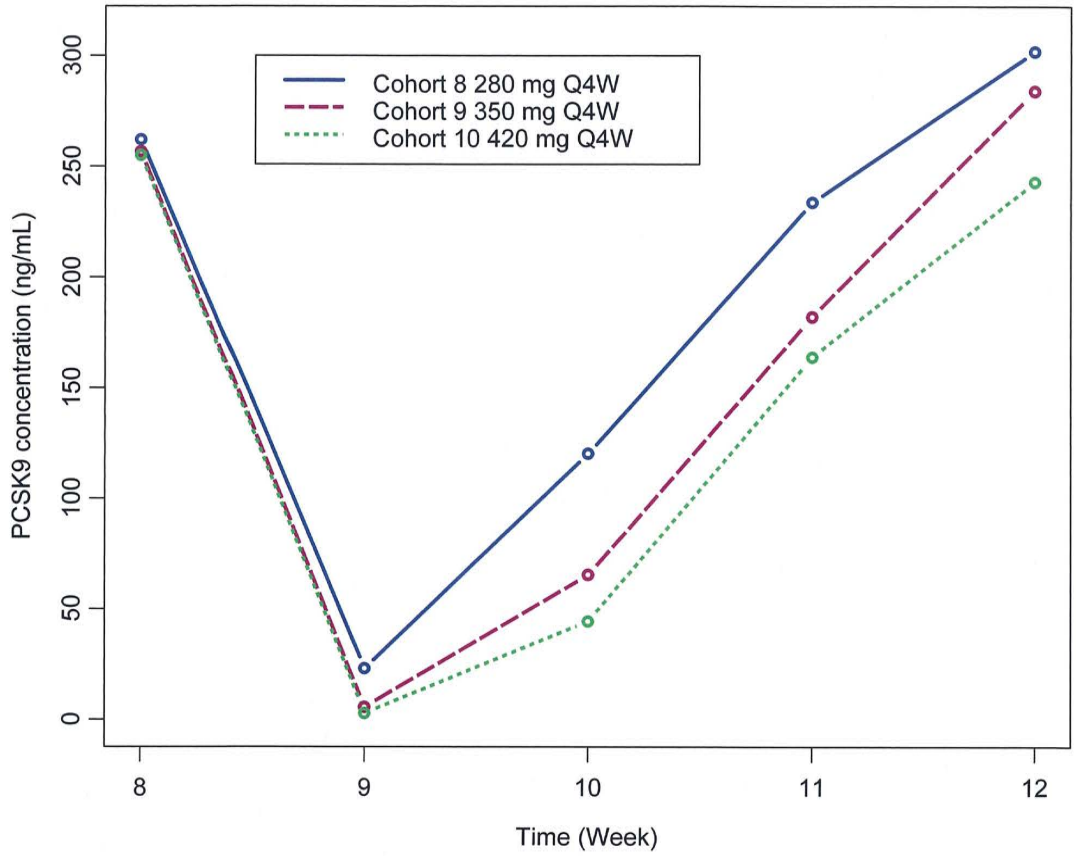
PCSK9 濃度-時間曲線で特徴付けられる PCSK9 濃度の時間平均低下作用は、用量依存的な増加を示した。PCSK9 濃度の最も大きな低下が認められたのは、140 mg SC Q2W 群及び 420 mg SC Q4W 群であった（図 2.7.6.13-4、図 2.7.6.13-5、表 2.7.6.13-11、及び表 2.7.6.13-12）。Q2W 群では Q4W 群と比較して PCSK9 の最大低下が小さく、かつベースライン値に向けての戻りも小さかった。



[redacted]

Q2W = 2 週 1 回

図 2.7.6.13-4　PK サブスタディの Q2W 群被験者における平均血清中 PCSK9 濃度ー時間推移曲線



[redacted]

Q4W = 4 週 1 回

図 2.7.6.13-5　PK サブスタディの Q4W 群被験者における平均血清中 PCSK9 濃度ー時間推移曲線

表 2.7.6.13-11　PK サブスタディの Q2W 群被験者における PCSK9 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 SC Q2W	105 mg SC Q2W	140 mg SC Q2W
$AUEC_{PCSK9}$ (day·ng/mL)	n	17	20	20
	平均	7010	8390	8610
	SD	2770	2800	3200
	CV%	39.5	33.4	37.2
	中央値	7370	8320	8370
	最小	2670	3260	5170
	最大	14100	13700	19400
$C_{min, PCSK9}$ (ng/mL)	n	17	20	20
	平均	79.1	37.2	17.5
	SD	87.4	45.1	22.0
	CV%	110.5	121.5	125.3
	中央値	61.4	26.6	15.8
	最小	0	0	0
	最大	356	163	73.4
$T_{min, PCSK9}$ (day)	n	17	20	20
	中央値	63	63	63
	最小	56	63	63
	最大	77	77	77
ベースライン PCSK9 (ng/mL)	n	17	20	20
	平均	419	416	394
	SD	130	116	115
	CV%	31.0	28.0	29.2

$AUEC_{PCSK9}$= 8～12 週の PCSK9 の効果曲線下面積

$C_{min, PCSK9}$ = weeks 8～12 に認められた算出 LDL-C 濃度の最小値、C_{min} = 定量限界未満(15 ng/mL)のとき 0

$T_{min, PCSK9}$ = weeks 8～12 に認められた最低 PCSK9 濃度到達時間、ベースライン PCSK9 = 治験薬投与開始前の PCSK9 濃度

SC = 皮下、 Q2W = 2 週 1 回

[redacted]

表 2.7.6.13-12　PK サブスタディの Q4W 群被験者における PCSK9 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 SC Q4W	350 mg SC Q4W	420 mg SC Q4W
$AUEC_{PCSK9}$ (day·ng/mL)	n	20	23	22
	平均	8910	8910	9660
	SD	4430	3340	2380
	CV%	49.7	37.5	24.6
	中央値	8550	8800	9190
	最小	2010	2820	5220
	最大	19900	16200	14600
$C_{min, PCSK9}$ (ng/mL)	n	20	23	22
	平均	16.4	4.78	2.73
	SD	33.2	15.5	7.12
	CV%	202.8	324.3	261.0
	中央値	0	0	0
	最小	0	0	0
	最大	130	71	23.9
$T_{min, PCSK9}$ (day)	n	20	23	22
	中央値	63	63	63
	最小	56	56	63
	最大	63	70	63
Baseline PCSK9 (ng/mL)	n	20	23	22
	平均	479	444	458
	SD	223	120	94.5
	CV%	46.7	27.1	20.6

$AUEC_{PCSK9}$= weeks 8 ～12 の PCSK9 の効果曲線下面積

weeks 8～12 に認められた算出 LDL-C 濃度の最小値、C_{min} = 定量限界未満(15 ng/mL)のとき 0

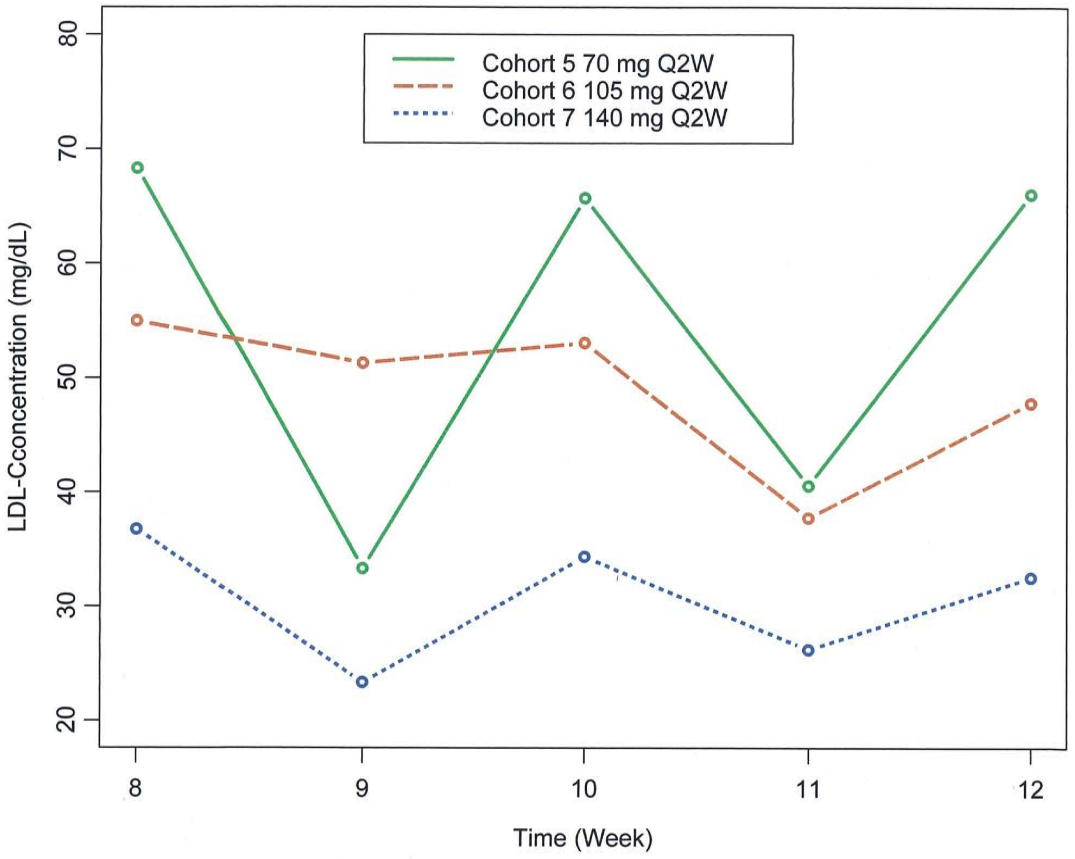
$T_{min, PCSK9}$ = weeks 8～12 に認められた最低 PCSK9 濃度到達時間、ベースライン PCSK9 = 治験薬投与開始前の PCSK9 濃度

SC = 皮下、 Q4W = 4 週 1 回、PCSK9 = プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型

[redacted]

2.5.2　evolocumab サブスタディにおける LDL-C に関連する薬力学

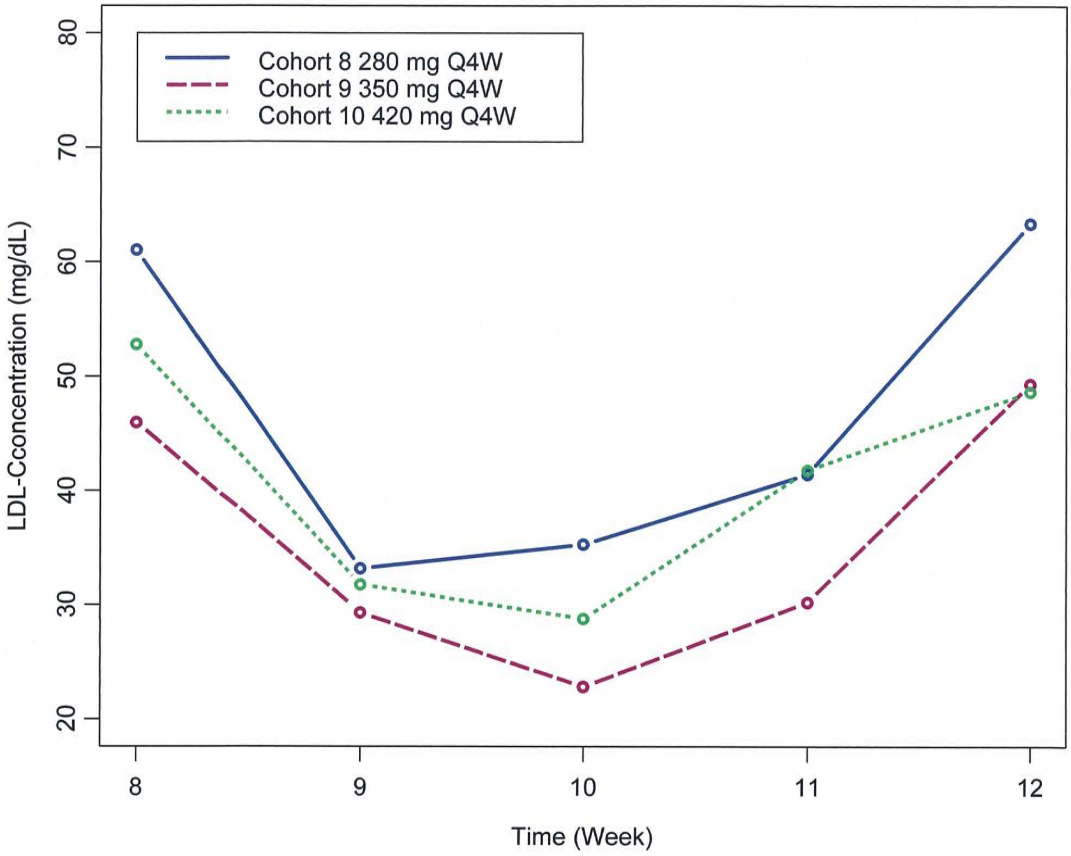
時間平均 LDL-C パラメータを、PK サブスタディで得られた算出 LDL-C 値から推定した（図 2.7.6.13-6、図 2.7.6.13-7、表 2.7.6.13-13、及び表 2.7.6.13-14）。LDL-C の $AUEC_{week8-12}$ は、おおむね用量依存的な低下を示した。PK サブスタディの 140 mg 以上の evolocumab 群では、LDL-C 絶対値の平均最低値（$C_{min, LDL-C}$）は 19～29 mg/dL であり、スタチン投与中の被験者に evolocumab を投与した結果、投与間隔間で頑健な LDL-C 低下作用が認められた。



[redacted]

SC = 皮下、Q2W = 2 週 1 回、 LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール

図 2.7.6.13-6　PK サブスタディの Q2W 群被験者における平均血清中 LDL-C 濃度-時間推移曲線



[redacted]

SC = 皮下、Q4W = 4 週 1 回、 LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール

図 2.7.6.13-7　PK サブスタディの Q4W 群被験者における平均血清中 LDL-C 濃度-時間推移曲線

表 2.7.6.13-13　PK サブスタディの Q2W 群被験者における算出 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 SC Q2W	105 mg SC Q2W	140 mg SC Q2W
$AUEC_{LDLC}$ (day*mg/dL)	n	6	8	13
	平均	1650	1970	2330
	SD	836	733	534
	CV%	50.7	37.2	22.9
	中央値	1760	1790	2380
	最小	290	1170	1280
	最大	2460	3460	3440
$C_{min, LDL-C}$ (mg/dL)	n	6	8	13
	平均	30.5	41.3	19.1
	SD	24.3	21.3	12.3
	CV%	79.6	51.5	64.2
$T_{min, LDL-C}$ (day)	n	6	8	13
	中央値	77	77	63
	最小	63	56	56
	最大	77	77	84
Baseline LDL-C (mg/dL)	n	6	8	13
	平均	105	130	115
	SD	9.84	17.2	22.5
	CV%	9.4	13.3	19.6
$LDL\text{-}C_{substudy\ avg}$ (mg/dL)	n	6	8	13
	平均	45.7	57.5	30.7
	SD	26.9	22.6	14.0
	CV%	58.9	39.3	45.5
$LDL\text{-}C_{substudy\ W12}$ (mg/dL)	n	6	8	13
	平均	53.2	59.9	35.2
	SD	33.5	28.5	16.5
	CV%	62.9	47.5	46.9
$C_{min, LDL-C}$ (ベースラインからの変化率)	n	6	8	13
	平均	-70.5	-68.7	-83.6
	SD	24.8	14.5	11.0
	CV%	-35.1	-21.1	-13.2
$LDL\text{-}C_{substudy\ avg}$ (ベースラインからの変化率)	n	6	8	13
	平均	-55.7	-55.4	-73.5
	SD	27.8	17.1	11.4
	CV%	-50.0	-30.9	-15.4
$LDL\text{-}C_{substudy\ W12}$ (ベースラインからの変化率)	n	6	8	13
	平均	-48.7	-53.8	-68.9
	SD	34.3	21.2	14.9
	CV%	-70.5	-39.3	-21.6

AUEC = weeks 8 ～12 の PCSK9 の効果曲線下面積

$T_{min, LDL-C}$ =最低血中濃度到達時間

ベースライン LDL-C： evolocumab 投与開始前の LDL-C 濃度

$C_{min, LDL-C}$ =最低血中濃度(PK サブスタディ中に認められた LDL-C の最低値)

$LDL\text{-}C_{substudy\ avg}$ = week 9～12 の平均 LDL-C 値

$LDL\text{-}C_{substudy}$ W12 = week 12 の算出 LDL-C 値の平均

SC = 皮下、Q2W = 2 週 1 回

[redacted]

表 2.7.6.13-14　PK サブスタディの Q4W 群被験者における算出 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 SC Q4W	350 mg SC Q4W	420 mg SC Q4W
$AUEC_{LDLC}$ (day*mg/dL)	n	6	9	15
	平均	1930	2320	1980
	SD	251	473	822
	CV%	13.1	20.4	41.4
	中央値	1870	2560	1870
	最小	1630	1640	882
	最大	2300	2830	3760
$C_{min, LDL-C}$ (mg/dL)	n	6	9	15
	平均	28.7	24.8	26.1
	SD	13.4	20.2	14.3
	CV%	46.6	81.7	54.7
$T_{min, LDL-C}$ (day)	n	6	9	15
	中央値	63	70	70
	最小	63	56	63
	最大	70	77	84
Baseline LDL-C (mg/dL)	n	6	9	15
	平均	116	117	111
	SD	18.3	18.1	30.6
	CV%	15.8	15.5	27.7
$LDL\text{-}C_{substudy\ avg}$ (mg/dL)	n	6	9	15
	平均	45.9	33.9	39.7
	SD	18.6	20.2	14.9
	CV%	40.6	59.6	37.5
$LDL\text{-}C_{substudy\ W12}$ (mg/dL)	n	6	9	15
	平均	64.7	45.8	53.7
	SD	26.3	22.5	21.7
	CV%	40.7	49.2	40.4
$C_{min, LDL-C}$ (ベースラインからの変化率)	n	6	9	15
	平均	-76.1	-79.7	-76.1
	SD	7.98	14.8	13.3
	CV%	-10.5	-18.5	-17.5
$LDL\text{-}C_{substudy\ avg}$ (ベースラインからの変化率)	n	6	9	15
	平均	-61.4	-71.6	-62.8
	SD	10.3	13.9	14.5
	CV%	-16.8	-19.4	-23.1
$LDL\text{-}C_{substudy\ W12}$ (ベースラインからの変化率)	n	6	9	15
	平均	-45.1	-61.2	-49.6
	SD	17.5	15.7	21.0
	CV%	-38.8	-25.7	-42.5

AUEC = weeks 8 ～12 の PCSK9 の効果曲線下面積

$T_{min, LDL-C}$ = Time of Cmin, LDL-C 濃度

ベースライン LDL-C： evolocumab 投与開始前の LDL-C 濃度

$C_{min, LDL-C}$ =最低血中濃度(PK サブスタディ中に認められた LDL-C の最低値)

$LDL\text{-}C_{substudy\ avg}$ = week 9～12 の平均 LDL-C 濃度

$LDL\text{-}C_{substudy\ W12}$ = week 12 の算出 LDL-C 濃度の平均

SC = 皮下、Q4W = 4 週 1 回

[redacted]

2.6　安全性の結果

2.6.1　有害事象

2.6.1.1　有害事象の要約

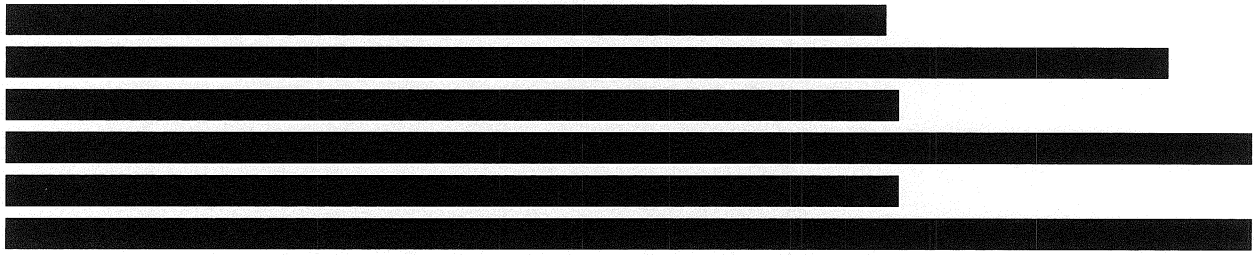
有害事象の要約を表 2.7.6.13-15 に示す。

表 2.7.6.13-15　治験中に発現した投与群別の有害事象の発現率（FAS）

	プラセボ		evolocumab						
	Q2W (N = 78) n (%)	Q4W (N = 77) 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 = 629) n (%)
有害事象発現例	33 (42.3)	38 (49.4)	41 (51.9)	52 (65.8)	43 (55.1)	45 (57.0)	48 (60.8)	48 (60.0)	348 (55.3)
重篤な有害事象	4 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	4 (5.1)	2 (2.5)	2 (2.5)	2 (2.5)	15 (2.4)
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)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
重篤	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)
非重篤	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)
Grade 3	3 (3.8)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (2.5)	6 (7.7)	1 (1.3)	2 (2.5)	1 (1.3)	17 (2.7)
Grade 4	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)
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	7 (9.0)	4 (5.2)	4 (5.1)	9 (11.4)	4 (5.1)	6 (7.6)	7 (8.9)	9 (11.3)	50 (7.9)
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)
重篤	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)
非重篤	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、
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 15.0 版でコード化

Source: Modified from Table 14-6.1.1, Table 14-6.401.1, and Table 14-6.401.3.



2.6.1.2　全有害事象

348例（55.3%）の被験者に、治験中に発現した有害事象が1件以上認められた。治験中に発現した有害事象の発現率は、evolocumab群（277/474例［58.4%］）ではプラセボ群（71/155例［45.8%］）より高かった。

有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード3の有害事象の発現率は、evolocumab群（13/474例［2.7%］）とプラセボ群（4/155例［2.6%］）で同程度であった。グレード3以上の有害事象は、下痢を除き全て各1件であり、下痢はevolocumab 140 mg Q2W群及びプラセボQ4W群にそれぞれ1例発現した。グレード4の有害事象は、evolocumab群の1例（0.2%）に認められ、プラセボ群では認められなかった（寛骨臼骨折が1例、evolocumab 140 mg Q2W群に認められた）。

注目した有害事象の評価では、リスクは特定されなかった。独立臨床事象評価委員会に筋肉関連の評価項目を1件提出したが、横紋筋融解症、ミオパチー、筋肉痛のいずれの事前規定の基準に満たなかった。

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を表2.7.6.13-16に示す。

表 2.7.6.13-16　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）

	プラセボ		evolocumab						
器官別大分類 基本語	Q2W (N = 78) n (%)	Q4W (N = 77) 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 = 629) n (%)
有害事象発現例	33 (42.3)	38 (49.4)	41 (51.9)	52 (65.8)	43 (55.1)	45 (57.0)	48 (60.8)	48 (60.0)	348 (55.3)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (0.3)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (0.3)
心臓障害	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	4 (5.1)	2 (2.5)	2 (2.5)	2 (2.5)	13 (2.1)
うっ血性心不全	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	3 (0.5)
心臓弁閉鎖不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.2)
心室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	3 (0.5)
狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
心房細動	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)
冠動脈疾患	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)
頻脈	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)

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 15.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.13-16　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		evolocumab						合計
	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)	(N = 629)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
耳および迷路障害	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	3 (0.5)
回転性めまい	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (0.3)
耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼障害	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (2.5)	0 (0.0)	3 (3.8)	2 (2.5)	2 (2.5)	12 (1.9)
眼瞼炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.2)
霧視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (0.3)
霰粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
結膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼出血	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
眼瞼浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
虹彩炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	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 15.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.13-16　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		evolocumab						合計
	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)	(N = 629)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
眼障害（続き）									
視力障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃腸障害	8 (10.3)	5 (6.5)	6 (7.6)	12 (15.2)	6 (7.7)	13 (16.5)	10 (12.7)	13 (16.3)	73 (11.6)
悪心	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	3 (3.8)	4 (5.1)	3 (3.8)	4 (5.0)	16 (2.5)
下痢	2 (2.6)	2 (2.6)	1 (1.3)	4 (5.1)	2 (2.6)	1 (1.3)	2 (2.5)	3 (3.8)	17 (2.7)
腹痛	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (2.5)	6 (1.0)
消化不良	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.5)	6 (1.0)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (2.5)	4 (0.6)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.5)	7 (1.1)
便秘	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	5 (0.8)
鼓腸	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	6 (1.0)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
下腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.3)

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 15.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.13-16　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		evolocumab						合計
	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)	(N = 629)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
胃腸障害（続き）									
上腹部痛	2 (2.6)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.6)
大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
びらん性食道炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
硬便	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
食中毒	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
歯肉炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
痔核	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
裂孔ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
口腔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
舌浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	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 15.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.13-16　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		evolocumab						合計
	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)	(N = 629)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (5.1)	5 (6.5)	5 (6.3)	4 (5.1)	3 (3.8)	7 (8.9)	7 (8.9)	9 (11.3)	44 (7.0)
疲労	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.5)	5 (6.3)	10 (1.6)
胸痛	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (2.5)	6 (1.0)
ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.2)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (0.3)
注射部位そう痒感	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	3 (0.5)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.3)
胸部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
歩行障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
注射部位紅斑	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
注射部位血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	1 (1.3)	0 (0.0)	4 (0.6)
注射部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (0.3)
注射部位反応	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)

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 15.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.13-16　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 = 78) n (%)	プラセボ Q4W (N = 77) n (%)	evolocumab 70 mg Q2W (N = 79) n (%)	evolocumab 105 mg Q2W (N = 79) n (%)	evolocumab 140 mg Q2W (N = 78) n (%)	evolocumab 280 mg Q4W (N = 79) n (%)	evolocumab 350 mg Q4W (N = 79) n (%)	evolocumab 420 mg Q4W (N = 80) n (%)	合計 (N = 629) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）									
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
末梢性浮腫	1 (1.3)	2 (2.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	7 (1.1)
疼痛	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)
発熱	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
肝胆道系障害	2 (2.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
胆嚢炎	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
急性胆嚢炎	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
胆石症	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
脂肪肝	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	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 15.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.13-16　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）

	プラセボ		evolocumab						
器官別大分類 基本語	Q2W (N = 78) n (%)	Q4W (N = 77) 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 = 629) n (%)
免疫系障害（続き）									
季節性アレルギー	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)
感染症および寄生虫症	16 (20.5)	15 (19.5)	22 (27.8)	22 (27.8)	23 (29.5)	18 (22.8)	18 (22.8)	18 (22.5)	152 (24.2)
鼻咽頭炎	6 (7.7)	5 (6.5)	9 (11.4)	8 (10.1)	7 (9.0)	8 (10.1)	8 (10.1)	8 (10.0)	59 (9.4)
上気道感染	2 (2.6)	2 (2.6)	2 (2.5)	3 (3.8)	4 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.0)	17 (2.7)
尿路感染	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	4 (0.6)
気管支炎	1 (1.3)	3 (3.9)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.3)	10 (1.6)
毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.2)
胃腸炎	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	5 (0.8)
咬傷感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (0.3)
歯膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (0.3)
ダニ皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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 15.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.13-16　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）

	プラセボ		evolocumab						
器官別大分類 基本語	Q2W (N = 78) n (%)	Q4W (N = 77) 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 = 629) n (%)
感染症および寄生虫症（続き）									
急性副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.3)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)	4 (0.6)
クラミジア感染	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)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)	3 (0.5)
耳感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
皮膚真菌感染	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
真菌性性器感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
歯肉感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
インフルエンザ	2 (2.6)	1 (1.3)	3 (3.8)	3 (3.8)	6 (7.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	16 (2.5)
下気道感染	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)

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 15.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.13-16　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 = 78) n (%)	プラセボ Q4W (N = 77) n (%)	evolocumab 70 mg Q2W (N = 79) n (%)	evolocumab 105 mg Q2W (N = 79) n (%)	evolocumab 140 mg Q2W (N = 78) n (%)	evolocumab 280 mg Q4W (N = 79) n (%)	evolocumab 350 mg Q4W (N = 79) n (%)	evolocumab 420 mg Q4W (N = 80) n (%)	合計 (N = 629) n (%)
感染症および寄生虫症（続き）									
中耳炎	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)
咽頭炎	2 (2.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.0)
レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
肺炎	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (2.5)	2 (2.5)	2 (2.6)	2 (2.5)	1 (1.3)	0 (0.0)	10 (1.6)
マイコプラズマ性肺炎	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
術後創感染	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
鼻炎	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
唾液腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (2.5)	2 (2.6)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.1)
皮膚感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
股部白癬	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
歯感染	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)
ウイルス感染	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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 15.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.13-16　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		evolocumab						合計
	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)	(N = 629)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感染症および寄生虫症（続き）									
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
外陰膣真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.6)	3 (3.9)	3 (3.8)	7 (8.9)	9 (11.5)	2 (2.5)	3 (3.8)	4 (5.0)	33 (5.2)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	5 (0.8)
裂傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	3 (0.5)
処置後合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.2)
サンバーン	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.2)
寛骨臼骨折	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)
動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
頚椎骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
角膜擦過傷	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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 15.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.13-16　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）

	プラセボ		evolocumab						
器官別大分類 基本語	Q2W (N = 78) n (%)	Q4W (N = 77) 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 = 629) n (%)
傷害、中毒および処置合併症 （続き）									
上顎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
擦過傷	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)
転倒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
手骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
関節脱臼	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)
靱帯断裂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
靱帯捻挫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.3)
四肢損傷	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
多発性外傷	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)
肉離れ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
処置による疼痛	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	4 (0.6)
肋骨骨折	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)
交通事故	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)
軟部組織損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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 15.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.13-16　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）

	プラセボ		evolocumab						
器官別大分類 基本語	Q2W (N = 78) n (%)	Q4W (N = 77) 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 = 629) n (%)
傷害、中毒および処置合併症 （続き）									
熱傷	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)
歯牙破折	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.6)
創傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
臨床検査	2 (2.6)	4 (5.2)	3 (3.8)	4 (5.1)	2 (2.6)	6 (7.6)	6 (7.6)	3 (3.8)	30 (4.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (2.5)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.5)	8 (1.3)
尿量増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.2)
関節吸引	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
血中カリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
拡張期血圧上昇	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)

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 15.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.13-16　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		evolocumab						合計
	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)	(N = 629)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
臨床検査（続き）									
血圧上昇	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.5)
血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
尿中血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
心雑音	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (0.3)
グリコヘモグロビン増加	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.3)
心拍数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
肝酵素上昇	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
好酸球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
前立腺特異性抗原増加	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.3)
プロトロンビン時間異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
尿検査異常	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)

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 15.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.13-16　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 = 78) n (%)	プラセボ Q4W (N = 77) n (%)	evolocumab 70 mg Q2W (N = 79) n (%)	evolocumab 105 mg Q2W (N = 79) n (%)	evolocumab 140 mg Q2W (N = 78) n (%)	evolocumab 280 mg Q4W (N = 79) n (%)	evolocumab 350 mg Q4W (N = 79) n (%)	evolocumab 420 mg Q4W (N = 80) n (%)	合計 (N = 629) n (%)
臨床検査（続き）									
体重増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.3)
尿中白血球陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	4 (5.1)	2 (2.5)	3 (3.8)	3 (3.8)	14 (2.2)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (0.3)
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	3 (0.5)
糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.3)
痛風	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
高カルシウム血症	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)
低血糖症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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 15.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.13-16　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）

	プラセボ		evolocumab						
器官別大分類 基本語	Q2W (N = 78) n (%)	Q4W (N = 77) 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 = 629) n (%)
代謝および栄養障害（続き）									
低マグネシウム血症	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)
ケトアシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
2 型糖尿病	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	8 (10.3)	10 (13.0)	10 (12.7)	12 (15.2)	8 (10.3)	13 (16.5)	17 (21.5)	11 (13.8)	89 (14.1)
背部痛	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.6)	4 (5.1)	3 (3.8)	3 (3.8)	16 (2.5)
筋痙縮	2 (2.6)	1 (1.3)	3 (3.8)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	3 (3.8)	14 (2.2)
筋骨格痛	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.5)	5 (0.8)
関節痛	0 (0.0)	3 (3.9)	4 (5.1)	5 (6.3)	2 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	16 (2.5)
筋緊張	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.2)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	3 (0.5)
関節炎	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)

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 15.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.13-16　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）

	プラセボ		evolocumab						
器官別大分類 基本語	Q2W (N = 78) n (%)	Q4W (N = 77) 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 = 629) n (%)
筋骨格系および結合組織障害（続き）									
単径部痛	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)
椎間板突出	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
関節滲出液	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
関節腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
筋骨格系胸痛	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋肉痛	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (2.5)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	4 (5.1)	0 (0.0)	11 (1.7)
頚部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.6)
結節性変形性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
変形性関節症	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
四肢痛	2 (2.6)	2 (2.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (2.5)	1 (1.3)	0 (0.0)	9 (1.4)
顎痛	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)
関節周囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
肩回旋筋腱板症候群	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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 15.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.13-16　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 = 78) n (%)	プラセボ Q4W (N = 77) n (%)	evolocumab 70 mg Q2W (N = 79) n (%)	evolocumab 105 mg Q2W (N = 79) n (%)	evolocumab 140 mg Q2W (N = 78) n (%)	evolocumab 280 mg Q4W (N = 79) n (%)	evolocumab 350 mg Q4W (N = 79) n (%)	evolocumab 420 mg Q4W (N = 80) n (%)	合計 (N = 629) n (%)
筋骨格系および結合組織障害（続き）									
側弯症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
重感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (0.3)
変形性脊椎症	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)
脊椎すべり症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
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）	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	4 (0.6)
肺の良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.2)
膀胱癌	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (0.3)
脂肪腫	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)
神経系傷害	4 (5.1)	1 (1.3)	2 (2.5)	4 (5.1)	7 (9.0)	4 (5.1)	9 (11.4)	5 (6.3)	36 (5.7)
頭痛	2 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	4 (5.1)	1 (1.3)	2 (2.5)	2 (2.5)	13 (2.1)

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 15.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.13-16　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		evolocumab						合計
	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)	(N = 629)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
神経系傷害（続き）									
浮動性めまい	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.1)	1 (1.3)	7 (1.1)
片頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.2)
錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	4 (0.6)
失神	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	3 (0.5)
灼熱感	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
構語障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
顔面不全麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
嗜眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
神経学的症状	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)
神経根痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
坐骨神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	3 (0.5)

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 15.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.13-16　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		evolocumab						合計
	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)	(N = 629)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
精神障害	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	3 (3.8)	2 (2.6)	1 (1.3)	5 (6.3)	1 (1.3)	16 (2.5)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	3 (0.5)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.2)
急性ストレス反応	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
アルコール離脱症候群	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)
譫妄	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)
うつ病	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
不眠症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.5)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)	7 (1.1)
落ち着きのなさ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
睡眠障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.3)
物質乱用	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)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	5 (0.8)
膀胱痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	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 15.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.13-16　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 = 78) n (%)	プラセボ Q4W (N = 77) n (%)	evolocumab 70 mg Q2W (N = 79) n (%)	evolocumab 105 mg Q2W (N = 79) n (%)	evolocumab 140 mg Q2W (N = 78) n (%)	evolocumab 280 mg Q4W (N = 79) n (%)	evolocumab 350 mg Q4W (N = 79) n (%)	evolocumab 420 mg Q4W (N = 80) n (%)	合計 (N = 629) n (%)
腎および尿路障害（続き）									
腎結石症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (0.3)
血尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	2 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (2.5)	1 (1.3)	1 (1.3)	9 (1.4)
陰茎出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.2)
前立腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.2)
良性前立腺肥大症	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
乳房腫瘤	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
機能障害性子宮出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
勃起不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
乳頭痛	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)
卵巣嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	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 15.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.13-16　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）

	プラセボ		evolocumab						
器官別大分類 基本語	Q2W (N = 78) n (%)	Q4W (N = 77) 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 = 629) n (%)
生殖系および乳房障害（続き）									
骨盤痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
膣ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (6.4)	5 (6.5)	6 (7.6)	10 (12.7)	3 (3.8)	8 (10.1)	1 (1.3)	5 (6.3)	43 (6.8)
咳嗽	1 (1.3)	2 (2.6)	3 (3.8)	3 (3.8)	0 (0.0)	6 (7.6)	1 (1.3)	3 (3.8)	19 (3.0)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (0.3)
鼻閉	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	5 (0.8)
口腔咽頭痛	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (2.5)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	7 (1.1)
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	4 (0.6)
喘息	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
慢性閉塞性肺疾患	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
労作性呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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 15.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.13-16　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 = 78) n (%)	プラセボ Q4W (N = 77) n (%)	evolocumab 70 mg Q2W (N = 79) n (%)	evolocumab 105 mg Q2W (N = 79) n (%)	evolocumab 140 mg Q2W (N = 78) n (%)	evolocumab 280 mg Q4W (N = 79) n (%)	evolocumab 350 mg Q4W (N = 79) n (%)	evolocumab 420 mg Q4W (N = 80) n (%)	合計 (N = 629) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き）									
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
高炭酸ガス血症	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
咽頭の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
湿性咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
肺うっ血	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)
肺塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
鼻漏	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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	2 (2.6)	2 (2.6)	4 (5.1)	4 (5.1)	3 (3.8)	1 (1.3)	2 (2.5)	5 (6.3)	23 (3.7)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.2)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.2)
過角化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.2)
内出血発生の増加傾向	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	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 15.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.13-16　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		evolocumab						合計
	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)	(N = 629)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
皮膚および皮下組織障害（続き）									
全身性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.2)
乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (0.3)
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)	1 (1.3)	1 (0.2)
日光性角化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚炎	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)
アレルギー性皮膚炎	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
斑状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
紅斑	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.5)
発疹	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
脂漏	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)
脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚反応	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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 15.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.13-16　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 = 78) n (%)	プラセボ Q4W (N = 77) n (%)	evolocumab 70 mg Q2W (N = 79) n (%)	evolocumab 105 mg Q2W (N = 79) n (%)	evolocumab 140 mg Q2W (N = 78) n (%)	evolocumab 280 mg Q4W (N = 79) n (%)	evolocumab 350 mg Q4W (N = 79) n (%)	evolocumab 420 mg Q4W (N = 80) n (%)	合計 (N = 629) n (%)
皮膚および皮下組織障害（続き）									
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
社会環境	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)
身体的暴行	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)
外科および内科処置	2 (2.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.6)
胆嚢切除	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
冠動脈バイパス	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
歯内療法	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
抜歯	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
血管障害	4 (5.1)	2 (2.6)	0 (0.0)	3 (3.8)	3 (3.8)	0 (0.0)	4 (5.1)	2 (2.5)	18 (2.9)
潮紅	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	3 (0.5)

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 15.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.13-16　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）

	プラセボ		evolocumab						
器官別大分類 基本語	Q2W (N = 78) n (%)	Q4W (N = 77) 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 = 629) n (%)
血管障害（続き）									
末梢動脈閉塞性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.2)
進行性高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
血腫	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
高血圧	1 (1.3)	2 (2.6)	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.6)	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)	10 (1.6)
低血圧	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
起立性低血圧	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)

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 15.0 版でコード化

[redacted]

2.6.1.3　主な有害事象

evolocumab 群で多く認められた有害事象は、鼻咽頭炎（evolocumab：10.1% 、プラセボ：7.1%）、咳嗽（evolocumab：3.4%、プラセボ：1.9%）、悪心（evolocumab：3.2%、プラセボ：0.6%）であった。

2.6.1.4　治験薬投与と関連のある有害事象

治験中に発現した有害事象の発現率と evolocumab の用法用量との間に関連性は認められなかった。治験薬投与と関連のある有害事象は、evolocumab 群の 8.2%（39/474 例）、プラセボ群の 7.1%（11/155 例）で報告された（表 2.7.6.13-17）。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（発現数 3 例以上）認められた有害事象は、筋痙縮（evolocumab：0.8%、プラセボ：1.3%）、下痢（evolocumab：0.8%、プラセボ：0.6%）、悪心（evolocumab：0.6%、プラセボ：0%）、潮紅（evolocumab： 0.6%、プラセボ：0%）であった。

表 2.7.6.13-17　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）

	プラセボ		evolocumab						
器官別大分類 基本語	Q2W (N = 78) n (%)	Q4W (N = 77) 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 (%)	420mg Q4W (N = 80) n (%)	合計 (N = 629) n (%)
治験薬投与と関連のある有害事象発現例	7 (9.0)	4 (5.2)	4 (5.1)	9 (11.4)	4 (5.1)	6 (7.6)	7 (8.9)	9 (11.3)	50 (7.9)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	5 (6.3)	11 (1.7)
下痢	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	5 (0.8)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (0.3)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.5)	3 (0.5)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (0.3)
硬便	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
鼓腸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
歯肉炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	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 15.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.13-17　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）

	プラセボ		evolocumab						
器官別大分類 基本語	Q2W (N = 78) n (%)	Q4W (N = 77) 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 (%)	420mg Q4W (N = 80) n (%)	合計 (N = 629) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (2.5)	0 (0.0)	8 (1.3)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
注射部位紅斑	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
注射部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (0.3)
注射部位そう痒感	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
注射部位反応	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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 15.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.13-17　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）

	プラセボ		evolocumab						
器官別大分類 基本語	Q2W (N = 78) n (%)	Q4W (N = 77) 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 (%)	420mg Q4W (N = 80) n (%)	合計 (N = 629) n (%)
感染症および寄生虫症（続き）									
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
臨床検査	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
心拍数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (0.3)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.2)
ケトアシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	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 15.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.13-17　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）

	プラセボ		evolocumab						
器官別大分類 基本語	Q2W (N = 78) n (%)	Q4W (N = 77) 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 (%)	420mg Q4W (N = 80) n (%)	合計 (N = 629) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.6)	2 (2.6)	1 (1.3)	3 (3.8)	1 (1.3)	2 (2.5)	2 (2.5)	1 (1.3)	14 (2.2)
筋痙縮	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	1 (1.3)	6 (1.0)
関節痛	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
頚部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
四肢痛	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
神経系障害	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	6 (1.0)
片頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.2)
灼熱感	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
浮動性めまい	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
頭痛	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
嗜眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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 15.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.13-17　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）

	プラセボ		evolocumab						
器官別大分類 基本語	Q2W (N = 78) n (%)	Q4W (N = 77) 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 (%)	420mg Q4W (N = 80) n (%)	合計 (N = 629) n (%)
精神障害	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.5)
うつ病	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
落ち着きのなさ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
睡眠障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
勃起不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
口腔咽頭痛	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
鼻漏	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.5)	3 (0.5)

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 15.0 版でコード化



表 2.7.6.13-17　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）

	プラセボ		evolocumab						
器官別大分類 基本語	Q2W (N = 78) n (%)	Q4W (N = 77) 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 (%)	420mg Q4W (N = 80) n (%)	合計 (N = 629) n (%)
皮膚および皮下組織障害（続き）									
全身性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.2)
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)	1 (1.3)	1 (0.2)
乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
外科および内科処置	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
胆嚢切除	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
血管障害	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	5 (0.8)
潮紅	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	3 (0.5)
血腫	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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 15.0 版でコード化

[redacted]

2.6.1.5　有害事象による投与中止

evolocumab 群の 2 例（0.4%）に、治験薬の投与中止に至った有害事象が認められ、プラセボ群では認められなかった。

2.6.1.6　死に至った有害事象

死亡が 1 件認められた。

2.6.1.7　重篤な有害事象

治験中に発現した重篤な有害事象は、evolocumab 群（2.3%、11 例）とプラセボ群（2.6%、4 例）で同程度であった。1 件の冠動脈バイパス（被験者 [redacted]、プラセボ Q2W 群）が確認され、臨床評価項目の事象として報告された。この事象は、誤って最終的な臨床データベース並びに結果の表及び一覧に重篤な有害事象として記録された（Appendix 21、データベース正誤表を参照）。治験中に発現した重篤な有害事象として蜂巣炎及び肺炎がそれぞれ 2 例（0.3%）、各事象ともに evolocumab 140 mg Q2W 群に 1 例及び evolocumab 350 mg Q4W 群に 1 例報告された。その他すべての重篤な有害事象の発現数は各 1 件であった。

2.6.2　臨床検査値の評価と心電図

evolocumab による特定の臨床検査パラメータ、心電図又はバイタルサインへの臨床的に重要な影響を示す兆候は認められなかった。

2.6.3　抗 evolocumab 抗体産生の状況

抗 evolocumab 抗体が陽性となった被験者は認められなかった。

3.　結論

スタチン療法併用下で evolocumab を投与した結果、投与頻度が Q2W 及び Q4W のすべての evolocumab 群での投与 12 週時点の UC LDL-C のベースラインからの変化率が、プラセボと比較して統計学的に有意な低下を示した（P<0.001）。プラセボと比較した投与 12 週時点におけるベースラインからの低下率は、140 mg Q2W 群で 66%、420 mg Q4W 群で 50%であった。また、スタチン療法併用下で evolocumab を投与した結果、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、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、統計学的に有意な低下が認められた（P<0.001）。主要評価項目及び副次評価項目で認められた低下率は、350 mg Q4W 及び 420 mg Q4W では同程度であったことを除けば、各 evolocumab 投与頻度（Q2W 及び Q4W）群内で用量依存的であった。

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。PCSK9 濃度-時間曲線で特徴付けられる PCSK9 濃度の時間平均低下作用は、用量依存的な増加を示した。PCSK9 濃度の最も大きな低下が認められたのは、140 mg SC Q2W 群及び 420 mg SC Q4W 群であった。LDL-C の $AUEC_{week8-12}$ にはおおむね用量依存的な低下が認められ、PCSK9 濃度の低下と一致していた。PK サブスタディの 140 mg 以上の evolocumab 群では、算出された LDL-C 絶対値の平均最低値（$C_{min, LDL-C}$）から、スタチン投与中の被験者に evolocumab を投与した結果、投与間隔間で頑健な LDL-C 低下作用が認められた。

本条件下での evolocumab 投与で、安全性に関する臨床的に重要な所見は認められなかった。治験中に発現した有害事象の全体的な発現率は、evolocumab 群ではプラセボ群と比べて高かった。治験中に発現した有害事象の発現率と evolocumab の用量・用法との間に関連性は認められなかった。

本試験の結果から、スタチン療法併用時の 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。さらに、この結果から、高脂血症被験者を対象に 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 2.7.6.13-18 に示す。

表 2.7.6.13-18 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		急性胆嚢炎
2				X	疲労
3			X		頚椎骨折, 手骨折, 裂傷
4			X		心房細動
5			X		関節痛
6			X		脊椎すべり症
7			X		膀胱癌
8			X		陰茎出血
9			X		慢性閉塞性肺疾患, 失神, 尿路感染
10			X		冠動脈疾患
11			X		肺塞栓症
12			X		冠動脈バイパス
13			X		蜂巣炎, 肺炎
14		X	X		うっ血性心不全, 肺炎
15			X		身体的暴行,物質乱用, 挫傷,

MedDRA = ICH 国際医薬用語集

表 2.7.6.13-18　死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象（続き）

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	
16	[redacted]		X	X	寛骨臼骨折, 神経学的症状, 肋骨骨折, 蜂巣炎, 頻脈, 貧血, 譫妄, 関節脱臼, 低マグネシウム血症, 疼痛, 交通事故, 多発性外傷, アルコール離脱症候群,

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]	20101155	[redacted]	[redacted]	No	No	---	UNK	---	---	---

SAE Reported Term	SAE Preferred Term (SAE Lower Level Term)	Onset Date (Time to Onset)
acute cholecystitis	Cholecystitis acute (Acute cholecystitis)	11-DEC-same year*---

Case Narrative : This 72 year old male was participating in a phase 2, randomized, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, multiple-dose, parallel-group study to evaluate the LDL-C lowering properties of AMG 145, compared to placebo and ezetimibe when used as add-on therapy in dyslipidemic and developed acute cholecystitis.

The subject's medical history included hypercholesterolemia. According to the investigator, the subject did not have previous episodes of cholecystitis. The subject did not receive any previous treatment for the condition under study. Concomitant medications included furosemide, E.C. ASA (acetylsalicylic acid), simvastatin and acetaminophen.

The subject received the first dose of blinded investigational product vs placebo for hypercholesterolemia on 21/Nov/[redacted]. Approximately twenty days later, on 11/Dec/same year*, the subject presented to the emergency room with acute abdominal pain. Biochemistry was normal however and abdominal echocardiogram revealed calculus and cholecystitis. The subject was started on morphine. No further details were available. The event was reported to have resolved on 13/Dec/same year* and the subject was discharged from the hospital on the same date. Reportedly, the subject was scheduled for elective cholecystectomy on 16/Jan/one year after*. The subject's last dose of blinded investigational product prior to the event was on 05/Dec/same year*. Blinded investigational product was continued.

The investigator reported that there was no reasonable possibility that the event acute cholecystitis was related to blinded investigational product. There were no co-suspect medications as reported by the investigator.

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]	20101155	[redacted]	[redacted]	No	No	---	---	---	---	17-NOV-same year*

SAE Reported Term	SAE Preferred Term (SAE Lower Level Term)	Onset Date (Time to Onset)
C6 perched facette with a right C6 facette fracture and undisplaced C2 fracture	Cervical vertebral fracture (Cervical vertebral fracture)	17-NOV-same year* (1 day)
Left thumb fracture	Hand fracture (Fractured thumb)	17-NOV-same year* (1 day)
Scalp laceration	Laceration (Scalp laceration)	17-NOV-same year* (1 day)

List of Safety Narratives - Main Page

Case Narrative : This 60 year old Caucasian male subject was participating in a clinical trial, TIMI 57 - a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter, dose-ranging study to evaluate tolerability and efficacy of AMG 145 on LDL-C in combination with HMG-CoA reductase inhibitors in hypercholesterolemic subjects and experienced C6 perched facette with a right C6 facette fracture, left thumb fracture, undisplaced C2 fracture and scalp laceration.

The subject's medical history provided by the investigator included hypercholesterolemia since 08/Marltwenty-three years ago* and hypertension since June sixteen years ago*. Previous and current treatment for the condition under study included Crestor (rosuvastatin calcium). Further concomitant medications included glucosamine.

The subject received the first dose of blinded investigational product AMG 145 vs placebo for hypercholesterolemia on 22/Sep/[redacted]. Approximately two months after, on 17/Nov/same year*, the subject fell from about 12 feet from his boat and landed on his head. The subject was hospitalized on that same date. Upon admission, he denied any loss of consciousness after fall. The investigator reported that fall was an accident and dizziness or syncope were not associated. The subject had a large scalp laceration and was complaining of neck pain and right shoulder pain which radiated down to his right 1st, 3rd and 4th fingers. Initial trauma evaluation revealed a normal airway breathing circulation, his Glasgow coma scale was 15 and the chest was clear and nontender. The abdomen was soft and nontender with normal bowel sounds. He had no tenderness in his lumbar and thoracic spine but he was tender just at the base of the C-spine. The collar was kept in place. The subject had a large laceration from just about the bridge of his nose, up the nose to his forehead and around the frontal parietal area to just above his left ear. The subject underwent a chest x-ray which revealed that the bones, soft tissues, cardiac; silhouette and mediastinum were normal and the lungs were clear. A cervical spine x-ray showed normal alignment to C6 and the C7-T1 level was not visualized. No acute process was seen on the single view. A thoracic spine x-ray revealed that the alignment was normal. There was a minor degenerative change through the C-spine with minor endplate osteophytes. No other acute vertebral or disc abnormality was seen. A right shoulder x-ray did not show any acute process. The glenohumeral joint position was not adequately assessed and no acute process was visualized. A left thumb x-ray demonstrated a fracture of the base of the distal phalanx along the dorsal aspect with oblique fracture through to the articular surface and there was mild shift of this fragment. No other fractures were seen. A head computed tomography (CT) showed no evidence of intracranial hemorrhage or mass effect. A hypodensity was present in the inferior aspect of the basal ganglia which likely represented either a benign new epithelial cyst, Virchow-Robins space or less likely a lacunar infarction. A cervical spine CT scan revealed that dextroconvex cervical scoliosis was present. Moderate multilevel degenerative endplate, uncinate and facet changes were present in the cervical spine. A fracture of the cervical spine was present involving the right lateral mass of C6 which extended into the foremen transversarium. Therefore the right vertebral artery was at risk of an injury. There was also a fracture of the inferior articular facet of C6. Anterior subluxation of the right C6 inferior articular facet over the right C7 superior fascicular facet was noted with a perched right C6-7 facet joint. There was also 6 mm of anterior subluxation of C6 and C7 and a fracture of the C2 vertebrae which was orientated in coronal plane extending from the right lateral mass into the body to the left lateral mass into the left foramen transversarium and left pedicle. This fracture was undisplaced. A small suspected corner fracture was noted involving the anterior inferior corner of C3 vertebral body. The subjects facial scalp laceration was closed with sutures on his facet and clips through his scalp. The same day, the subject underwent C5-T1 fusion and C5/C6 laminectomy. The subjects left thumb was splinted and subject also had a neck brace. Additional treatment included Oxycontin (oxycodone hydrochloride), Colace (docusate sodium) and Percocet (oxycodone hydrochloride, oxycodone terephthalate, paracetamol). The events left thumb fracture and undisplaced C2 fracture were reported as resolving at the time of this report. The subject was discharged on 28/Nov/same year*. The events scalp laceration and C6 perched facette with a right C6 facette fracture were reported as resolved on 17/Nov/same year* and 28/Nov/same year*, respectively. The subject was discharged from the hospital on 28/Nov/same year*. The last dose of the blinded investigational product prior to the events was on 17/Nov/same year*. Reportedly, blinded investigational product was completed prior to the event.