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 2.7.6.14-11 に示す。

表 2.7.6.14-11 有害事象の要約（全投与被験者）

	プラセボ	evolocumab			
	Q4W (N = 56) n (%)	350 mg Q4W (N = 55) n (%)	420 mg Q4W (N = 56) n (%)	全体 (N = 111) n (%)	合計 (N = 167) n (%)
有害事象発現例	33 (58.9)	32 (58.2)	37 (66.1)	69 (62.2)	102 (61.1)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (1.8)	2 (1.2)
IP の投与中止となった有害事象	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)	3 (1.8)
Grade 3 の有害事象	1 (1.8)	2 (3.6)	4 (7.1)	6 (5.4)	7 (4.2)
Grade 4 の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)
Grade 5 の有害事象	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	6 (10.7)	13 (23.6)	8 (14.3)	21 (18.9)	27 (16.2)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
IP の投与中止となった有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)

AE = 有害事象、IP =治験薬、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、
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 14-6.10.1, Table 14-6.10.2

2.6.1.2 全有害事象

治験薬の投与を受けた合計 167 例（99.4%）を FAS とした。102 例（61.1%）に治験中に少なくとも 1 件有害事象が認められた。

有害事象は、evolocumab 350 mg Q4W 群、evolocumab 420 mg Q4W 群及びプラセボ群のそれぞれ 58.2%、66.1%及び 58.9%で認められた。

NCI 有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 3 の有害事象が 7 例（4.2%）に認められ、グレード 4 の有害事象が 1 例（0.6%）に認められた。グレード 3 以上の有害事象の発現数はすべて各 1 件であり、evolocumab 350 mg 群の 2 例（3.6%）、evolocumab 420 mg の 4 例（7.1%）及びプラセボ群の 1 例（1.8%）で認められた。グレード 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加の事象は、evolocumab 420 mg の 1 例（1.8%）で認められた。

治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象を表 2.7.6.14-12 に示す。

表 2.7.6.14-12　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象（FAS）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q4W (N = 56) n (%)	evolocumab 350 mg Q4W (N = 55) n (%)	 420 mg Q4W (N = 56) n (%)	 全体 (N = 111) n (%)	 合計 (N = 167) n (%)
有害事象発現例	33 (58.9)	32 (58.2)	37 (66.1)	69 (62.2)	102 (61.1)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.6)
リンパ節症	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.6)
心臓障害	0 (0.0)	3 (5.5)	2 (3.6)	5 (4.5)	5 (3.0)
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)
動悸	0 (0.0)	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (2.7)	3 (1.8)
心室性期外収縮	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.6)
耳および迷路障害	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.2)
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)
耳痛	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)
副甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)
眼障害	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.6)
眼のアレルギー	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.6)
胃腸障害	10 (17.9)	2 (3.6)	3 (5.4)	5 (4.5)	15 (9.0)
下痢	3 (5.4)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (1.8)	5 (3.0)
悪心	3 (5.4)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)	5 (3.0)
嘔吐	2 (3.6)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)	4 (2.4)
腹部不快感	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)

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、
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 2.7.6.14-12　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q4W (N = 56) n (%)	evolocumab 350 mg Q4W (N = 55) n (%)	 420 mg Q4W (N = 56) n (%)	 全体 (N = 111) n (%)	 合計 (N = 167) n (%)
胃腸障害（続き）					
腹部膨満	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)
腹痛	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.6)
鼓腸	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)
食中毒	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
胃炎	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (10.7)	8 (14.5)	9 (16.1)	17 (15.3)	23 (13.8)
注射部位疼痛	1 (1.8)	5 (9.1)	2 (3.6)	7 (6.3)	8 (4.8)
末梢性浮腫	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (1.8)	3 (1.8)
無力症	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.2)
疲労	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)	2 (1.2)
インフルエンザ様疾患	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.2)
注射部位血腫	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)	2 (1.2)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)
口渇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)
胸部不快感	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.6)
注射部位紅斑	1 (1.8)	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (1.8)	3 (1.8)
注射部位出血	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.6)
局所腫脹	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
非心臓性胸痛	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
発熱	1 (1.8)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (1.2)
感染症および寄生虫症	18 (32.1)	17 (30.9)	19 (33.9)	36 (32.4)	54 (32.3)
鼻咽頭炎	6 (10.7)	7 (12.7)	7 (12.5)	14 (12.6)	20 (12.0)

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、
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 2.7.6.14-12　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q4W (N = 56) n (%)	evolocumab 350 mg Q4W (N = 55) n (%)	 420 mg Q4W (N = 56) n (%)	 全体 (N = 111) n (%)	 合計 (N = 167) n (%)
感染症および寄生虫症（続き）					
インフルエンザ	6 (10.7)	1 (1.8)	4 (7.1)	5 (4.5)	11 (6.6)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (1.8)	2 (1.2)
上気道感染	0 (0.0)	3 (5.5)	2 (3.6)	5 (4.5)	5 (3.0)
肛門膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)
虫垂炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)
耳感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)
外耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)
術後創感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)
副鼻腔炎	1 (1.8)	3 (5.5)	1 (1.8)	4 (3.6)	5 (3.0)
皮膚細菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)
膣感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)
膀胱炎	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.6)
憩室炎	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.6)
女性性器感染	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
限局性感染	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
口腔ヘルペス	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
肺炎	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
鼻炎	1 (1.8)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (1.2)
唾液腺炎	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.6)
扁桃炎	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
歯感染	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
尿路感染	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
ウイルス性咽頭炎	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
外陰部膣カンジダ症	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)

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、
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 2.7.6.14-12　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q4W (N = 56) n (%)	evolocumab 350 mg Q4W (N = 55) n (%)	 420 mg Q4W (N = 56) n (%)	 全体 (N = 111) n (%)	 合計 (N = 167) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.8)	3 (5.5)	3 (5.4)	6 (5.4)	7 (4.2)
節足動物刺傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)
肉離れ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)
処置による疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)
挫傷	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (1.8)	2 (1.2)
処置後合併症	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
骨格損傷	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.6)
臨床検査	0 (0.0)	3 (5.5)	3 (5.4)	6 (5.4)	6 (3.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)	2 (1.2)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)
心拍数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)
遊離サイロキシン増加	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.6)
体重増加	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.6)
代謝および栄養障害	1 (1.8)	1 (1.8)	3 (5.4)	4 (3.6)	5 (3.0)
ビタミンD欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (1.8)	2 (1.2)
痛風	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)	2 (1.2)
低リン酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)
高血糖	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	5 (8.9)	4 (7.3)	9 (16.1)	13 (11.7)	18 (10.8)
背部痛	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (2.7)	4 (2.4)
筋肉痛	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (2.7)	4 (2.4)

Page 4 of 7

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、
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 2.7.6.14-12　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q4W (N = 56) n (%)	evolocumab 350 mg Q4W (N = 55) n (%)	 420 mg Q4W (N = 56) n (%)	 全体 (N = 111) n (%)	 合計 (N = 167) n (%)
筋骨格系および結合組織障害（続き）					
疝痛部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)
筋拘縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)
筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)
変形性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)
関節痛	1 (1.8)	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (1.8)	3 (1.8)
筋攣縮	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.6)
筋骨格痛	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
四肢痛	3 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.8)
神経系障害	7 (12.5)	4 (7.3)	7 (12.5)	11 (9.9)	18 (10.8)
頭痛	5 (8.9)	3 (5.5)	3 (5.4)	6 (5.4)	11 (6.6)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)
神経根圧迫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)
錯感覚	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)	2 (1.2)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)
感覚鈍麻	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
坐骨神経痛	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
精神障害	0 (0.0)	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (2.7)	3 (1.8)
睡眠障害	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)	2 (1.2)
感情不安定	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.6)
腎および尿路障害	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (1.8)	3 (1.8)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)
腎仙痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)

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、
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 2.7.6.14-12　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q4W (N = 56) n (%)	evolocumab 350 mg Q4W (N = 55) n (%)	 420 mg Q4W (N = 56) n (%)	 全体 (N = 111) n (%)	 合計 (N = 167) n (%)
腎および尿路障害（続き）					
排尿回数減少	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	3 (5.5)	2 (3.6)	5 (4.5)	5 (3.0)
月経不快感	0 (0.0)	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (2.7)	3 (1.8)
非感染性精巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)
外陰腟そう痒症	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (8.9)	3 (5.5)	3 (5.4)	6 (5.4)	11 (6.6)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)	2 (1.2)
副鼻腔うっ血	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.2)
咳嗽	3 (5.4)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	4 (2.4)
発声障害	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.6)
鼻漏	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
上気道うっ血	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	4 (7.1)	6 (10.9)	4 (7.1)	10 (9.0)	14 (8.4)
皮膚灼熱感	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (2.7)	3 (1.8)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)
寝汗	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)
皮膚嚢腫	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.6)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.6)

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、
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 2.7.6.14-12　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q4W (N = 56) n (%)	evolocumab 350 mg Q4W (N = 55) n (%)	 420 mg Q4W (N = 56) n (%)	 全体 (N = 111) n (%)	 合計 (N = 167) n (%)
皮膚および皮下組織障害（続き）					
紅色汗疹	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.6)
多汗症	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
爪成長異常	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
そう痒症	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.6)
発疹	2 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	3 (1.8)
外科および内科処置	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.2)
抜歯	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)
悪性腫瘍摘除	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)

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、
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 群で最も多く認められた有害事象（evolocumab 群の合計、プラセボ群）は、鼻咽頭炎（12.6%、10.7%）、注射部位疼痛（6.3%、1.8%）及び頭痛（5.4%、8.9%）の 3 事象であった。

evolocumab 350 mg 群で最も多く認められた有害事象（evolocumab 350 mg 群、evolocumab 420 mg 群、プラセボ群）は、鼻咽頭炎（12.7%、12.5%、10.7%）、注射部位疼痛（9.1%、3.6%、1.8%）、頭痛（5.5%、5.4%、8.9%）、上気道感染（5.5%、3.6%、0.0%）及び副鼻腔炎（5.5%、1.8%、1.8%）であった。

evolocumab 420 mg 群で最も多く認められた有害事象（evolocumab 350 mg 群、evolocumab 420 mg 群、プラセボ群）は、鼻咽頭炎（12.7%、12.5%、10.7%）、インフルエンザ（1.8%、7.1%、10.7%）及び頭痛（5.5%、5.4%、8.9%）であった。

また、プラセボ群で最も多く認められた有害事象は、鼻咽頭炎、インフルエンザ及び頭痛の 3 事象であった。

2.6.1.4　治験薬投与と関連のある有害事象

治験薬投与と関連のある有害事象は 27 例（16.2%）（evolocumab 350 mg 群 13 例［23.6%］、evolocumab 420 mg 群 8 例［14.3%］、プラセボ群 6 例［10.7%］）に少なくとも 1 件認められた。

治験薬投与と関連のある有害事象を表 2.7.6.14-13 に示す。

evolocumab 群で最も多く認められた治験薬投与と関連のある有害事象（evolocumab 群の合計、プラセボ群）は、注射部位疼痛（5.4%、1.8%）、頭痛（3.6%、0.0%）及び皮膚灼熱感（2.7%、0.0%）の 3 事象であった。evolocumab 350 mg 群で最も多く認められた治験薬投与と関連のある有害事象（evolocumab 350 mg 群、evolocumab 420 mg 群、プラセボ群）は、注射部位疼痛（7.3%、3.6%、1.8%）、頭痛（5.5%、1.8%、0.0%）及び注射部位紅斑（3.6%、0.0%、0.0%）の 3 事象であり、evolocumab 420 mg 群では、最も多く認められた治験薬投与と関連のある有害事象（evolocumab 350 mg 群、evolocumab 420 mg 群、プラセボ群）は、注射部位疼痛（7.3%、3.6%、1.8%）及び皮膚灼熱感（1.8%、3.6%、0.0%）であった。同群におけるその他の治験薬投与と関連のある事象の発現数はそれぞれ各 1 件であり、重篤と判断された有害事象はなかった。

表 2.7.6.14-13　治験薬投与と関連のある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 Q4W (N = 56) n (%)	evolocumab 350 mg Q4W (N = 55) n (%)	 420 mg Q4W (N = 56) n (%)	 全体 (N = 111) n (%)	 合計 (N = 167) n (%)
有害事象発現例	6 (10.7)	13 (23.6)	8 (14.3)	21 (18.9)	27 (16.2)
心臓障害	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.6)
心室性期外収縮	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.6)
内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)
副甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)
胃腸障害	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)	3 (1.8)
下痢	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.2)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)
腹部膨満	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.6)
鼓腸	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.8)	5 (9.1)	4 (7.1)	9 (8.1)	10 (6.0)
注射部位疼痛	1 (1.8)	4 (7.3)	2 (3.6)	6 (5.4)	7 (4.2)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)
注射部位血腫	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)	2 (1.2)
注射部位紅斑	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (1.8)	2 (1.2)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	2 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	3 (1.8)

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、
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 2.7.6.14-13　治験薬投与と関連のある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 Q4W (N = 56) n (%)	evolocumab 350 mg Q4W (N = 55) n (%)	 420 mg Q4W (N = 56) n (%)	 全体 (N = 111) n (%)	 合計 (N = 167) n (%)
感染症および寄生虫症（続き）					
インフルエンザ	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
上気道感染	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.6)
ウイルス性咽頭炎	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)
低リン酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)
ビタミンD欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)	2 (1.2)
単径部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.6)
関節痛	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.6)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.6)
神経系障害	1 (1.8)	4 (7.3)	2 (3.6)	6 (5.4)	7 (4.2)
頭痛	0 (0.0)	3 (5.5)	1 (1.8)	4 (3.6)	4 (2.4)
錯感覚	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)	2 (1.2)
感覚鈍麻	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
精神障害	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (1.8)	2 (1.2)
感情不安定	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.6)
睡眠障害	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.6)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)	2 (1.2)

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、
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 2.7.6.14-13　治験薬投与と関連のある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 Q4W (N = 56) n (%)	evolocumab 350 mg Q4W (N = 55) n (%)	 420 mg Q4W (N = 56) n (%)	 全体 (N = 111) n (%)	 合計 (N = 167) n (%)
生殖系および乳房障害（続き）					
月経不快感	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)	2 (1.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.8)	2 (3.6)	2 (3.6)	4 (3.6)	5 (3.0)
皮膚灼熱感	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (2.7)	3 (1.8)
多汗症	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
そう痒症	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.6)

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、
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

被験者 3 例（evolocumab 350 mg 群 1 例［体重増加］、evolocumab 420 mg 群 1 例［単径部痛、下痢及び悪心］及びプラセボ群 1 例［虫垂炎後の処置後合併症］）に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。

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

3 件の重篤な有害事象（心房細動、虫垂炎及び術後創感染）が、2 例（1.2%）の被験者で報告され、いずれも evolocumab 420 mg Q4W 群であった。この 3 件の重篤な有害事象のうち治験担当医師により治験薬と関連があると判断されたものはなかった。

2.6.2　臨床検査値の評価と心電図

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

2.6.3　抗 evolocumab 抗体産生の状況

evolocumab 群又はプラセボ群の被験者に結合抗体又は中和抗体は検出されなかった。

3.　結論

HeFH 被験者を対象に evolocumab を投与した結果、検討したいずれの用量でも（350 mg Q4W 及び 420 mg Q4W）、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統計学的に有意な低下が認められた（P<0.001）。低下率は用量依存的であり、420 mg 投与群で最大の効果が認められた。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それぞれ 44%及び 56%であった。また、この患者集団を対象に evolocumab を投与した結果、いずれの evolocumab 群でも、プラセボと比較して、ほとんどの副次評価項目（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並びに投与 12 週時点の 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）に、統計学的に有意な低下が認められた（P<0.001）。

evolocumab の PK 及び薬力学のデータから、350 mg Q4W 又は 420 mg Q4W で evolocumab の投与を受けた PK サブスタディの HeFH 被験者において、evolocumab の曝露量は用量依存的であり、PCSK9 及び LDL-C の低下作用は頑健であることが示された。350 mg Q4W から 420 mg Q4W にかけて、evolocumab の PK に用量に比例した増加が認められた。evolocumab を投与した結果、いずれの投与群でも、最大効果時に PCSK9 がほぼ完全に抑制され、ベースライン未満（～350 mg/mL）の PCSK9 抑制が 12 週間まで維持された。PK サブスタディにおける投与 8 週時から 12 週時点までの LDL-C の平均値の低下は、350 mg Q4W 投与及び 420 mg Q4W 投与でそれぞれ 60%及び 79%であった。

当該患者集団を対象とした evolocumab 投与では、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。

本第 II 相試験の結果から、evolocumab は HeFH 被験者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り、本試験が対象とした患者集団及びほかの高脂血症及び混合型脂質異常症を有する患者集団を対象に評価を続けることの妥当性が示された。

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 2.7.6.14-14 に示す。

表 2.7.6.14-14 死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の要約

番号	被験者 ID	理由			MedDRA 基本語
		死亡	その他の重篤な有害事象	投与中止に至った有害事象	
1	[redacted]			X	処置後合併症
2	[redacted]			X	体重増加
3	[redacted]		X		心房細動
4	[redacted]		X		虫垂炎，術後創感染
5	[redacted]			X	鼠径部痛, 下痢, 悪心

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 Administered : Yes

Case Number	Study ID	Patient ID	Center ID	Related Case	Death Case	Death Date	Dose	Patient Route of Administration	Frequency	Last Dose
[redacted]	20090158	[redacted]	[redacted]	No	No	---	UNK	---	---	---

SAE Reported Term	SAE Preferred Term (SAE Lower Level Term)	Onset Date (Time to Onset)
Vertebro-basilar transient ischemic attack	Transient ischaemic attack (Transient ischaemic attack)	09-MAR-same year*---

Case Narrative : This 60 year old Caucasian male was participating in a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the effect of AMG 145 on LDL-C in subjects with heterozygous familial hypercholesterolaemia and experienced vertebro-basilar transient ischaemic attack.

The subjects medical history included heterozygous familial hypercholesterolaemia (biochemically severe phenotype), ischemic heart disease and coronary artery bypass graft. Concomitant medications included atorvastatin, ezetimibe and Aspirin CV (acetylsalicylic acid).

The subject received the first dose of blinded investigational product AMG 145 vs placebo on 13/Jan/[redacted]. Approximately two months later, on 09/Mar/same year* at 23:30, the subject experienced severe vertigo. The subject went to the emergency room (ER) where his blood pressure was found to be 200/100. The subject was not admitted to the hospital and by 03:00 on 10/Mar/same year*, the symptoms had resolved. No investigations were performed in the ER. According to the investigator, the subject had experienced probable vertebro-basilar transient ischaemic attack. It was noted that the subject had discontinued Aspirin CV on 02/Mar/same year*, which was reportedly restarted on 12/Mar/same year*. Treatment for the event included Adalat (nifedipine). This vertebro-basilar transient ischaemic attack was considered an important medical event by the investigator who reported it as resolved on 10/Mar/same year* with "clinically no neurological fallout". Blinded investigational product was continued.

The investigator reported that there was no reasonable possibility that the event vertebro-basilar transient ischaemic attack was related to blinded investigational product.

ADDITIONAL INFORMATION RECEIVED ON 19/MAR/same year*: The subject received the first dose of blinded investigational product AMG 145 vs placebo on 16/Jan/same year*. The last dose of blinded investigational product was on 12/Feb/same year*.

ADDITIONAL INFORMATION RECEIVED ON 18/JUL/same year*: The subject was aware of his hypercholesterolemia since twenty years ago* on wards but initial formal diagnosis was made on 21/Nov/twelve years ago*. Previous and intermittent treatment for the condition under study due to financial constraints included atorvastatin and cholestyramine with long periods without treatment.

The subject had not had previous episodes of the reported event.The subject has associated risk factors with the event such as coronary artery bypass graft (CABG) in Nov/twelve years ago* for known cardiovascular disease; he was a smoker since aged 18, quit in twelve years ago* but restarted in four years ago* and permanently quit in Dec/two years ago*. However no risk factors, including hypertension and diabetes mellitus were reported. At the time of the event the subject's blood pressure was high likely due to the agitation plus stress; thereafter his blood pressure had been normal, so hypertension did not meet the criteria of a SAE per investigator.

List of Safety Narratives - Main Page

Product : AMG 145 vs placebo

Study Drug Administered : Yes

Case Number	Study ID	Patient ID	Center ID	Related Case	Death Case	Death Date	Dose	Patient Route of Administration	Frequency	Last Dose
[redacted]	20090158	[redacted]	[redacted]	No	No	---	UNK	---	---	---

SAE Reported Term	SAE Preferred Term (SAE Lower Level Term)	Onset Date (Time to Onset)
acute coronary syndrome	Acute coronary syndrome (Acute coronary syndrome)	10-FEB-same year*---
atrial fibrillation episode	Atrial fibrillation (Atrial fibrillation)	10-FEB-same year*---

Case Narrative : This 65 year old Caucasian female was participating in a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the effect of AMG 145 on LDL-C in subjects with heterozygous familial hypercholesterolemia and developed acute coronary syndrome without ST elevation and atrial fibrillation episode.

The subjects medical history included familial hypercholesterolemia, angina, coronary artery bypass graft, hypertension, ex-smoker and several coronary catheterizations. Previous treatment for the condition under study was not provided by the investigator at the time of this report. Concomitant medications included Aspirin (acetylsalicylic acid), bisoprolol, isosorbide dinitrate, halazepam and thiamazole.

The subject received the first dose of blinded investigational study product AMG 145 vs placebo on 26/Jan/[redacted]. Approximately 15 days later, on 10/Feb/same year*, the subject developed thoracic pain with nausea and cold sweats. Reportedly, a cardiac enzymes study was normal. An electrocardiogram revealed alteration of ventricular repolarization (V4/V6) without ST elevation. A chest x-ray was normal. The event atrial fibrillation episode was reported as resolved on 10/Feb/same year*. The event acute coronary syndrome without ST elevation was ongoing at the time of this report and the subject remained hospitalized. The subjects last dose of blinded investigational product prior to the event was on 26/Jan/same year*. Blinded investigational drug was continued.

The investigator reported that there was a not reasonable possibility that the events acute coronary syndrome without ST elevation and atrial fibrillation episode were related to the blinded investigational product.

ADDITIONAL INFORMATION RECEIVED ON 13/MAR/same year*: Additional medical history reported included dyslipidemia, lupus, cholecystectomy, vitiligo, trigger finger and in situ carcinoma of left breast with subsequent radiotherapy, ischemic heart disease since eighteen years ago* with double aortocoronary bypass (internal mammary artery [IMA] to middle anterior descending [AD] and saphenous vein to distal AD), prolonged chest pain without elevation of markers for myocardial damage and negative stress test for the induction of ischemia, paroxysmal atrial fibrillation reversed pharmacologically, and insertable holter monitor carrier due to clinical symptoms of syncope. Previous treatment for the condition under study included rosuvastatin and concurrent use of Ezetrol (ezetimibe). Additional concomitant medications reported included amiloride, hydrochlorothiazide, omeprazole, and Uniket (isosorbide mononitrate). The investigator updated the event acute coronary syndrome without ST elevation to the final diagnosis of acute coronary syndrome. Admission laboratory values, on 10/Feb/same year*, included total cholesterol 116, creatinine 0.9, glucose 117, triglycerides 52, uric acid 4, high density lipoprotein 61, low density lipoprotein 45, serial markers of myocardial damage were negative, thyroid function was normal, ions and transaminases were normal and hemogram was normal. Transthoracic echocardiography (TTE) revealed sinus rhythm 46 beats per minute; left ventricle has normal dimensions, global and segmental contractility normal; mitral valve normal; mild mitral insufficiency (MI); slightly sclerotic aortic valve, normally functioning; normal right cavities, moderate

tricuspid insufficiency (TI); and systolic pulmonary artery pressure (PAPs) normal. Seven days later, on 17/Feb/same year*, coronary angiography revealed ischemic heart disease; single-vessel disease occlusion of middle anterior descending; and saphenous view graft to anterior descending with proximal stenosis treated with drug eluting stent implant. Treatment for the events acute coronary syndrome and atrial fibrillation episode included eating low in salt and fat, Aspirin, Acovil (ramipril), Plavix (clopidogrel bisulfate), angioplasty, and the implantation of a stent. The outcome of the event acute coronary syndrome was reported as resolved on 18/Feb/same year*. On that same day, the subject was discharged from the hospital on a stable condition.

ADDITIONAL INFORMATION RECEIVED ON 09/APR/same year*: The investigator confirmed Crestor (rosuvastatin calcium) as previous and current treatment for the condition under study, as it has been taken concurrently with the blinded investigational product.

ADDITIONAL INFORMATION RECEIVED ON 18/APR/same year*: The subject received the first dose of blinded investigational product on 27/Jan/same year*.

Product : AMG 145 vs placebo Study Drug Administered : Yes

Case Number	Study ID	Patient ID	Center ID	Related Case	Death Case	Death Date	Dose	Patient Route of Administration	Frequency	Last Dose
[redacted]	20090158	[redacted]	[redacted]	No	No	---	UNK	---	---	---

SAE Reported Term	SAE Preferred Term (SAE Lower Level Term)	Onset Date (Time to Onset)
acute apendicitis	Appendicitis (Acute appendicitis)	24-JAN-one year after*---
surgical wound infection	Postoperative wound infection (Surgical wound infection)	03-FEB-one year after*---

Case Narrative : This 33 year old Caucasian male was participating in a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the effect of AMG 145 on LDL-C in subjects with heterozygous familial hypercholesterolemia and developed acute appendicitis and surgical wound infection.

The subjects medical history included familial hypercholesterolemia. No additional medical history, no previous treatment for the condition under study and no concomitant medications were reported.

The subject received the first dose of blinded investigational product AMG 145 vs placebo on 14/Nov/[redacted]. Approximately two months later, on 24/Jan/one year after*, the subject developed acute abdominal pain and was hospitalized with acute appendicitis. He underwent laparoscopic appendectomy on 25/Jan/one year after*. The event acute appendicitis was reported as resolved on 26/Jan/one year after* and the subject was discharged on the same day. Approximately one week later, the subject developed a surgical wound infection. Treatment for the event included Augmentine (amoxicillin sodium, clavulanate potassium). The event was reported as not resolved at the time of this report. The subjects last dose of blinded investigational product prior to the event was on 10/Jan/one year after*. The action taken with blinded investigational product was not reported.

The investigator reported that there was no reasonable possibility that the events acute appendicitis and surgical wound infection were related to blinded investigational product.

ADDITIONAL INFORMATION WAS RECEIVED ON 13/MAR/one year after*: Subjects familial hypercholesterolemia was diagnosed in same year* and treated with "lipid lowering therapy" since Jul/same year*. No additional medical history or concomitant medications were provided by the investigator. The event surgical wound infection was reported to be resolved on 13/Feb/one year after*. Blinded investigational product was continued.

[redacted]

Subject [redacted] enrolled in study 20090158 was a 38 year old male diagnosed with heterozygous familial hypercholesterolemia. Subject received the first dose of evolocumab 350 mg SC Q4W on 08 December [redacted]. On 05 January one year after* (29 days after the last dose of investigational product), the subject experienced grade 1 weight increased leading to withdrawal of the investigational product. Subject did not receive any treatment for the adverse event. The event was ongoing. Medical history included allergies. Relevant concomitant medications included ezetimibe and allergy products. The subject discontinued evolocumab (last dose on 08 December same year*) after receiving 1 dose of treatment. The investigator reported the event as unrelated to evolocumab.

[redacted]

Subject [redacted] enrolled in study 20090158 was a 68-year-old female diagnosed with heterozygous familial hypercholesterolemia. Subject received the first dose of evolocumab 420 mg SC Q4W on 17 August [redacted]. On 18 August same year* (1 day after the last dose of investigational product), the subject experienced grade 1 nausea. On 19 August same year*, the subject experienced grade 1 diarrhoea and grade 1 groin pain leading to withdrawal of investigational product. Subject did not receive any treatment for the adverse events. The event nausea resolved on 02 September same year*, and the events diarrhoea and groin pain resolved on 07 September same year*. Medical history included allergies, osteoarthritis, and spinal stenosis. Concomitant medications included ASA, ezetimibe, loratidine, and metoprolol. The subject discontinued evolocumab (last dose on 17 August same year*) after receiving 1 dose of treatment. The investigator reported the events as related to evolocumab.

[redacted]

Subject [redacted] enrolled in Study 20090158 was a 48-year-old female diagnosed with mixed dyslipidemia. Subject received first dose (and last dose) of placebo SC QM on 21 December [redacted]. On 20 February one year after* (62 days after the first dose of placebo), the subject experienced grade 1 post-procedural complication (faint and sweaty after blood draw) leading to withdrawal of investigational product. The event resolved on 20 February one year after*. Relevant concomitant medication included ezetimibe, bupropion, rosuvastatin, amiloride/hydrochlorothiazide, levothyroxine, estradiol, fish oil, and calcium. The subject had a medical history of hypothyroidism, depression, hysterectomy, menopause, and water retention. The investigator reported the event as unrelated to placebo.

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.15 20090159 試験

治験課題名：HMG-CoA 還元酵素阻害薬の有効用量を忍容できない高コレステロール血症患者を対象に evolocumab の忍容性及び LDL-C に対する有効性をエゼチミブと比較する無作為化多施設共同試験（GAUSS：Goal Achievement after Utilizing an anti-PCSK9 antibody in Statin Intolerant Subjects）

1. 試験デザイン及び計画の要約

1.1 治験責任医師

[redacted]医師、その他オーストラリア、ベルギー、カナダ、デンマーク、フィンランド、スペイン、スウェーデン、米国の 32 施設の医師

1.2 治験実施医療機関

[redacted]、その他 32 施設

1.3 治験期間

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の組入れ日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終来院日）

1.4 開発のフェーズ

第 II 相

1.5 目的

1.5.1 主要目的

- HMG-CoA 還元酵素阻害薬の有効用量を忍容できない高コレステロール血症被験者を対象に、evolocumab を 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）におけるベースラインからの変化率に対する効果をエゼチミブとの比較により評価する。

1.5.2 副次目的

- HMG-CoA 還元酵素阻害薬の有効用量を忍容できない高コレステロール血症被験者を対象に、3 用量の evolocumab 単剤の SC 投与、エゼチミブ併用下での高用量 evolocumab の SC 投与又はエゼチミブ単剤投与を行ったときの安全性及び忍容性を評価する。
- HMG-CoA 還元酵素阻害薬の有効用量を忍容できない高コレステロール血症被験者を対象に、evolocumab 単剤の SC 投与、エゼチミブ併用下での evolocumab の SC 投与又はエゼチミブ単剤投与を 12 週間行ったときの LDL-C の変化量、並びに非高比重リポ蛋白コレステロール（non-HDL-C）、アポリポ蛋白 B（ApoB）、総コレステロール／高比重リポ蛋白コレステロール（HDL-C）比及び ApoB／アポリポ蛋白 A-1（ApoA1）比の変化率に対する効果を評価する。

- HMG-CoA 還元酵素阻害薬の有効用量を忍容できない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、HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン療法）の有効用量を忍容できない高コレステロール血症被験者を対象に、evolocumab の忍容性及び有効性をエゼチミブとの比較により評価する、第 II 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照及びエゼチミブ対照試験であった。スクリーニング・プラセボ導入期後、適格な被験者について、以下の 5 つの投与群に均等に無作為に割り付けた。

- evolocumab 280 mg 4 週 1 回（Q4W）SC 投与群
- evolocumab 350 mg Q4W SC 投与群
- evolocumab 420 mg Q4W SC 投与群
- evolocumab 420 mg Q4W SC 投与及びエゼチミブ 10 mg 1 日 1 回（QD）経口投与群
- プラセボ Q4W SC 投与及びエゼチミブ 10 mg QD 経口投与群

無作為化には、スクリーニング時の LDL-C 値（130 mg/dL［3.4 mmol/L］未満又は 130 mg/dL 以上）及びベースライン時のスタチン投与（あり／なし）を因子とする層別割り付けを用いた。無作為に割り付けられた被験者は、3 回の治験薬（IP）SC 投与 6 mL のうち、初回投与を Day 1 に、更に 4 週及び 8 週の 2 回にわたり SC 投与を受け、投与 12 週時点の試験終了時の来院及び脂質の最終評価をもって試験を完了した。安全性及び有効性のデータは規定来院時に収集した。任意での PK サブスタディへの参加に同意した被験者は、更に 9 週、10 週及び 11 週に来院した。

本試験の評価スケジュールを表 2.7.6.15-1 に、PK サブスタディの追加手順スケジュールを表 2.7.6.15-2 に示す。

表 2.7.6.15-1　評価スケジュール（全被験者）

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

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

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

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

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

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

[e] evolocumab was not measured in screening samples or samples from subjects not receiving evolocumab.

[f] FSH only in females and if applicable.

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

[h] IP must have been administered after vital signs, ECG, and blood sampling procedures.

表 2.7.6.15-2　PK サブスタディにおける追加評価

試験日/時点[a]	スクリーニング及び プラセボ導入	W9[b]	W10[b]	W11[b]
同意取得	X			
空腹時脂質, ApoA1, ApoB		X	X	X
PK (evolocumab; PCSK9)		X	X	X
バイタルサイン(座位 BP, HR)		X	X	X
AEs/SAEs のレビュー		X	X	X
併用薬		X	X	X
12 誘導 ECG		X	X	

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

[a] D1 = 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 150 例（各投与群 30 例）であり、合計 160 例が本試験に無作為に割り付けられた。

1.8　診断及び適格性の主な基準

本治験に組み入れ可能な被験者は、年齢 18 歳以上、75 歳以下の男女とした。被験者は、スタチン投与中ではない、又は低用量スタチン（1 週間の最大総用量をアトルバスタチンは 70 mg 以下、シンバスタチンは 140 mg 以下、プラバスタチンは 140 mg 以下、ロスバスタチンは 35 mg 以下、lovastatin は 140 mg 以下、フルバスタチンは 280 mg 以下、上記以外のスタチンは 1 週間の最大総用量を最小量の錠剤の 7 倍と定義した）投与中であることとした。被験者は、National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III のリスクカテゴリーとして提示された LDL-C の目標に達しておらず、中央測定施設によるスクリーニング時の LDL-C レベルが次のとおりであることとした。

- 空腹時 LDL-C が 100 mg/dL（2.6 mmol/L）以上（冠動脈疾患［CAD］と診断されているか又は同等の CAD リスクを有する被験者の場合）
- 空腹時 LDL-C が 130 mg/dL（3.4 mmol/L）以上（CAD と診断されておらず、同等のリスクも有していないが、リスク因子を 2 つ以上有する被験者の場合）
- 空腹時 LDL-C が 160 mg/dL（4.1 mmol/L）以上（CAD と診断されておらず、同等のリスクも有しておらず、かつリスク因子を 1 つ有するか又は有しない被験者の場合）

被験者はスタチン忍容性不良の既往を有することとした（1 種類以上のスタチンの投与を受けたことがあり、筋肉痛［筋肉痛〈muscle pain〉、筋肉痛〈soreness〉、筋力低下、筋痙攣］あるいはミオパチー［筋肉痛に加えてクレアチンホスホキナーゼ〈CK〉上昇］のため、いずれの用量も忍容できなかったか、あるいは前述の 1 週間の最大総用量を超えて増量されたスタチンを忍容できなかったが、スタチンを減量又は中止したとき症状が軽快又は改善した者であること）。スクリーニング時の空腹時トリグリセリドは 400 mg/dL（4.5 mmol/L）以下であることとした。

LDL-C のスクリーニング前の 6 週間に、紅色酵母米、ナイアシン（200 mg/day 超）、オメガ 3 脂肪酸（1000 mg/day 超）、あるいはスタチン、エゼチミブ、胆汁酸再吸収抑制樹脂又はスタノール及

びスタノールエステル類以外の脂質低下薬（フィブラート及びフィブラート誘導体等）を摂取していた被験者は除外した。その他の主要な除外基準は、ニューヨーク心臓協会のクラスIII又はIVの心不全、直近の左室駆出率が30%未満、あるいは無作為割り付け前3カ月におけるコントロール不良の重篤な不整脈、心筋梗塞、不安定狭心症、経皮的冠動脈インターベンション（PCI）、冠動脈バイパス移植又は脳卒中とした。

1.9　被験薬、用量及び投与方法

1.9.1　被験薬

evolocumabは、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evolocumab 70 mg/mL溶液であり、1 mLが投与可能な液量が充填されていた。以下に述べるように、割り付けられた投与濃度を得るために、evolocumabは、280 mg Q4W、350 mg Q4W又は420 mg Q4Wの用量で、6 mLバイアルとして各群にSC投与した。盲検化を維持するために、evolocumab及びプラセボは以下に示すとおりに投与した。

投与群	evolocumab (70 mg/mL) 投与量の合計 (バイアルの用量、 mL)	プラセボ投与量の合計 (バイアルの用量、mL)
プラセボ Q4W＋エゼチミブ	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
evolocumab 420 mg Q4W＋エゼチミブ	6 mL（1.0＋1.0＋1.0＋1.0＋1.0＋1.0）	無

Q4W＝4週1回

1.9.2　対照薬

プラセボは無色澄明、無菌の凍結液としてevolocumabと同じ容器に充填された上で供給され、成分はevolocumabの賦形剤であった。プラセボは各群の治療割り付けに従ってQ4WでSC投与した。

エゼチミブ10 mg錠は、ZETIA®（エゼチミブ）の添付文書の指示どおりに、12週間にわたって1日1回経口投与した。

1.10　投与期間

被験者は、最長治験期間を18週間として、最長6週間のスクリーニング・プラセボ導入期後、12週間の投与期で投与を受けた。

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

更に、投与12週時点の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及びリポ蛋白（a）［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プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン9型（PCSK9）をその他の有効性の指標とし、上記に定義した副次評価項目と同じ方法で評価した。

1.11.3 安全性評価項目

- 有害事象発現率
- 各規定来院時の安全性に関連する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（結合抗体及び中和抗体）

1.11.4 薬物動態学的評価項目

- 特定の来院時の血清evolocumab濃度及び血清PCSK9濃度
- 投与8週時から12週時点までに得られたevolocumabの最高血中濃度到達時間
- evolocumabの最高血中濃度（C_{max}）及びevolocumabの血中濃度-時間曲線下面積
- 血清中非結合型PCSK9の効果曲線下面積、到達した最低血中非結合型PCSK9濃度及び最低血中PCSK9濃度が観測された時間
- LDL-Cの効果曲線下面積（AUEC）、到達した最低血清中LDL-C濃度（$C_{min,\ LDL\text{-}C}$）、最低血清中LDL-C濃度が観測された時間、投与12週時点のLDL-C濃度（$LDLC,\ substudy\ W12$）、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

陽性と判定された臨床事象（死亡、心虚血事象［心筋梗塞、不安定狭心症のための入院、冠動脈再建］、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）は有害事象とは別に収集し解析した。筋肉関連事象はすべて（有害事象及び CK 上昇のいずれも）判定に供したが、臨床事象と判断されなかったため、判定されたか否かにかかわらず、有害事象又は CK 上昇として解析した。

1.12 統計手法

一般的事項

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（SD）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。

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

LDL-C のすべての主要評価項目及び副次評価項目の解析において、可能な場合は超遠心法 UC 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

主要評価項目である投与 12 週時点における LDL-C のベースラインからの変化率については、evolocumab の有効性を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。

主要評価項目には共分散分析（ANCOVA）モデルを用い、各 evolocumab 群の有効性をエゼチミブ単剤との比較により評価した。投与群及び層別因子をモデルに含めた共分散分析（ANCOVA）を用いて評価した。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。

副次評価項目及び探索的評価項目の解析

副次評価項目のベースラインからの変化及び変化率に関する解析は、主要評価項目の主解析と同様の方法で実施した。多重性の調整は行わず、すべての検定の有意水準を 0.05 とした。

脂質関連の探索的評価項目には欠測値の補完を行わず、記述統計を用いて投与群及び規定来院ごとに要約した。

安全性評価項目の解析

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。各投与群ごとに、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、並びに治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率を、器官別大分類及び基本語ごとに頻度の高い順に要約した。いずれかの投与群で被験者の 5%以上に認められた有害事象、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（LDL-C が 130 mg/dL 未満又は 130 mg/dL 以上）、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。報告書では、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。臨床検査所見、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 160 例の被験者が無作為に割り付けられた。全体として、96 例が 3 つの evolocumab Q4W 単剤群のいずれか（それぞれの evolocumab 単剤群に 32 例ずつ）、31 例が evolocumab 420 mg Q4W＋エゼチミブ群、33 例がプラセボ Q4W＋エゼチミブ群に無作為に割り付けられた。合計 157 例（98.1%）の被験者が治験薬の投与を受け、合計 155 例（96.9%）が治験を完了した。

被験者の内訳を表 2.7.6.15-3 に示す。

表 2.7.6.15-3　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 Q4W ＋エゼチミブ QD (N = 33) n (%)	evolocumab 420 mg Q4W ＋エゼチミブ QD (N = 31) n (%)	evolocumab 280 mg Q4W (N = 32) n (%)	evolocumab 350 mg Q4W (N = 32) n (%)	evolocumab 420 mg Q4W (N = 32) n (%)	evolocumab 全体 (N = 96) n (%)	合計 (N = 160) n (%)
治験薬の状況							
IP の投与を全く受けなかった被験者数	1 (3.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)	3 (1.9)
IP の投与を受けた被験者数	32 (97.0)	30 (96.8)	32 (100.0)	31 (96.9)	32 (100.0)	95 (99.0)	157 (98.1)
IP 投与を完了した被験者数	30 (90.9)	29 (93.5)	32 (100.0)	29 (90.6)	30 (93.8)	91 (94.8)	150 (93.8)
IP 投与を中止した被験者数	2 (6.1)	1 (3.2)	0 (0.0)	2 (6.3)	2 (6.3)	4 (4.2)	7 (4.4)
同意撤回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	1 (0.6)
有害事象	2 (6.1)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (3.1)	2 (2.1)	5 (3.1)
妊娠	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)
被験者の希望	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.6)
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)
治験担当医師判断	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
その他	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、Q4W =4 週 1 回、QD = 1 日 1 回、IP =治験薬
無作為割付けした被験者数 236 例、最初の被験者の組入れ日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　最後の被験者の最終来院日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

[redacted]

表 2.7.6.15-3　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 Q4W ＋エゼチミブ QD (N = 33) n (%)	evolocumab 420 mg Q4W ＋エゼチミブ QD (N = 31) n (%)	evolocumab 280 mg Q4W (N = 32) n (%)	evolocumab 350 mg Q4W (N = 32) n (%)	evolocumab 420 mg Q4W (N = 32) n (%)	evolocumab 全体 (N = 96) n (%)	合計 (N = 160) n (%)
試験完了の状況							
完了した被験者	31 (93.9)	30 (96.8)	32 (100.0)	31 (96.9)	31 (96.9)	94 (97.9)	155 (96.9)
中止した被験者	2 (6.1)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (3.1)	2 (2.1)	5 (3.1)
同意撤回	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.0)	3 (1.9)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡不能	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.6)

N =無作為割付けされた被験者数、Q4W =4 週 1 回、QD = 1 日 1 回、IP =治験薬
無作為割付けした被験者数 236 例、最初の被験者の組入れ日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　最後の被験者の最終来院日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

[redacted]

2.2　人口統計学的データ

試験対象集団の構成は 63.7%が女性、36.3%が男性であり、被験者の平均年齢（SD）は 61.8（8.4）歳であった。過半数の被験者（56.1%）が 65 歳未満であった。白人（88.5%）が集団の大部分を占め、次いで黒人及びアジア人（各 5.1%）、ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系、日本人及びその他（各 1%未満）であった。ほとんどの被験者（98.7%）は非ヒスパニック系又は非ラテン系であった。被験者 2 例（1.3%）はヒスパニック系又はラテン系であり、いずれもプラセボ＋エゼチミブ群に無作為に割り付けられた。

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 2.7.6.15-4 に示す。

表 2.7.6.15-4　ベースライン時の人口統計学的データ（FAS）

	プラセボ Q4W ＋エゼチミブ QD (N = 32)	evolocumab 420 mg Q4W ＋エゼチミブ QD (N = 30)	evolocumab 280 mg Q4W (N = 32)	evolocumab 350 mg Q4W (N = 31)	evolocumab 420 mg Q4W (N = 32)	evolocumab 全体 (N = 95)	合計 (N = 157)
性別- n (%)							
男性	14 (43.8)	7 (23.3)	14 (43.8)	10 (32.3)	12 (37.5)	36 (37.9)	57 (36.3)
女性	18 (56.3)	23 (76.7)	18 (56.3)	21 (67.7)	20 (62.5)	59 (62.1)	100 (63.7)
民族- n (%)							
ヒスパニック又はラテン系	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
非ヒスパニック又はラテン系	30 (93.8)	30 (100.0)	32 (100.0)	31 (100.0)	32 (100.0)	95 (100.0)	155 (98.7)
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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アジア人	2 (6.3)	5 (16.7)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	8 (5.1)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	2 (6.3)	1 (3.3)	2 (6.3)	2 (6.5)	1 (3.1)	5 (5.3)	8 (5.1)
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)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.1)	1 (0.6)
白人	28 (87.5)	24 (80.0)	28 (87.5)	29 (93.5)	30 (93.8)	87 (91.6)	139 (88.5)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
混血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Page 1 of 3

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

[redacted]

表 2.7.6.15-4　ベースライン時の人口統計学的データ（FAS）（続き）

	プラセボ Q4W ＋エゼチミブ QD (N = 32)	evolocumab 420 mg Q4W ＋エゼチミブ QD (N = 30)	evolocumab 280 mg Q4W (N = 32)	evolocumab 350 mg Q4W (N = 31)	evolocumab 420 mg Q4W (N = 32)	evolocumab 全体 (N = 95)	合計 (N = 157)
日本人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.1)	1 (0.6)
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)
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)
第 3 世代	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.1)	1 (0.6)
地域- n (%)							
北米	16 (50.0)	11 (36.7)	14 (43.8)	17 (54.8)	16 (50.0)	47 (49.5)	74 (47.1)
その他	16 (50.0)	19 (63.3)	18 (56.3)	14 (45.2)	16 (50.0)	48 (50.5)	83 (52.9)
年齢 (歳)							
n	32	30	32	31	32	95	157
平均	62.4	62.0	62.2	62.3	60.0	61.5	61.8
SD	6.6	7.2	10.1	9.1	8.6	9.3	8.4
中央値	63.0	63.5	64.0	65.0	61.5	63.0	63.0
Q1, Q3	57.5, 67.5	58.0, 66.0	55.5, 70.0	58.0, 68.0	54.0, 67.5	55.0, 68.0	56.0, 68.0
最小, 最大	48, 73	45, 73	34, 75	40, 75	39, 74	34, 75	34, 75

N =無作為割付けし治験薬を投与した被験者数、Q1 = 25 パーセンタイル、 Q3 =75 パーセンタイル、 Q4W = 4 週に 1 回、 QD = 1 日 1 回、SD = 標準偏差

[redacted]

表 2.7.6.15-4　ベースライン時の人口統計学的データ（FAS）（続き）

	プラセボ Q4W ＋エゼチミブ QD (N = 32)	evolocumab 420 mg Q4W ＋エゼチミブ QD (N = 30)	evolocumab 280 mg Q4W (N = 32)	evolocumab 350 mg Q4W (N = 31)	evolocumab 420 mg Q4W (N = 32)	evolocumab 全体 (N = 95)	合計 (N = 157)
年齢- n (%)							
＜65 歳	18 (56.3)	17 (56.7)	18 (56.3)	15 (48.4)	20 (62.5)	53 (55.8)	88 (56.1)
≥65 歳	14 (43.8)	13 (43.3)	14 (43.8)	16 (51.6)	12 (37.5)	42 (44.2)	69 (43.9)

N =無作為割付けし治験薬を投与した被験者数、Q1 = 25 パーセンタイル、 Q3 =75 パーセンタイル、 Q4W = 4 週に 1 回、QD = 1 日 1 回、SD = 標準偏差

[redacted]

2.3　有効性の結果

2.3.1　有効性の主要評価項目

すべてのevolocumab単剤群でプラセボ＋エゼチミブ群と比較して、投与12週時点におけるUC LDL-Cのベースラインから変化率で用量依存的に低下し、統計学的な有意差が認められた（P<0.001、表2.7.6.15-5、図2.7.6.15-1）。プラセボ＋エゼチミブ群と比較した変化率の差は、evolocumab 280 mg、350 mg及び420 mgの単剤群でそれぞれ26%、28%及び36%であった。LDL-Cの低下は投与期間の早期に認められ、すべてのevolocumabで12週まで維持された。投与12週時点におけるLDL-Cのベースラインからの低下率の最小二乗平均は、プラセボ＋エゼチミブ群の15%に対して、evolocumab 280 mg単剤群で41%、evolocumab 350 mg単剤群で43%、evolocumab 420 mg単剤群で51%であった。

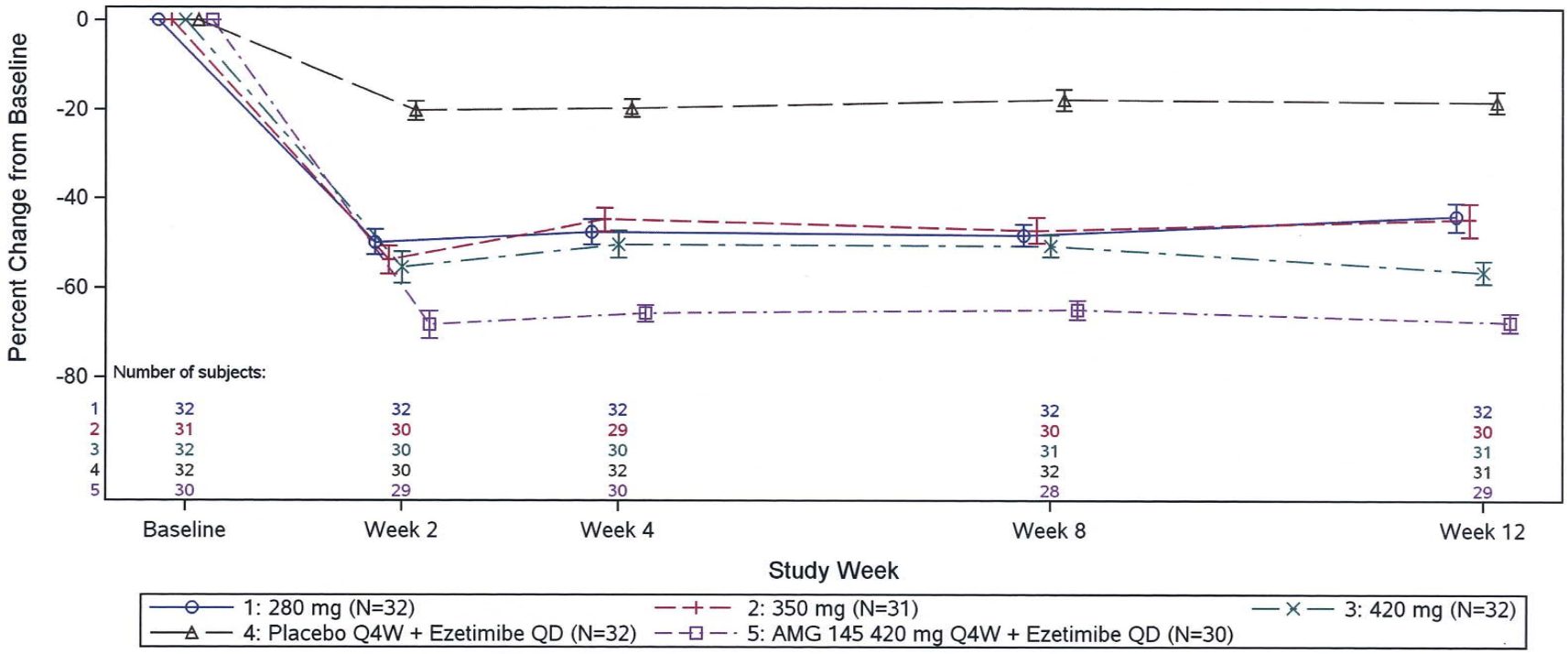
また、evolocumab＋エゼチミブ群では、プラセボ＋エゼチミブ群と比較して、12週時におけるUC LDL-Cのベースラインからの変化率にも統計学的に有意な低下（群間差47%）が認められた（P<0.001）（表2.7.6.15-5）。

表 2.7.6.15-5　投与 12 週時点の UC LDL-C のベースラインからの変化率（FAS）

	プラセボ Q4W＋エゼチミブ QD (N = 32)	evolocumab Q4W 280 mg (N = 32)	350 mg (N = 31)	420 mg (N = 32)	420 mg＋エゼチミブ QD (N = 30)
要約統計量					
n	32	32	31	31	30
平均	-16.06	-42.11	-43.96	-52.03	-63.33
SD	13.56	17.31	20.92	11.34	11.07
SE	2.40	3.06	3.76	2.04	2.02
95% CI (平均)	(-20.95, -11.17)	(-48.36, -35.87)	(-51.63, -36.29)	(-56.19, -47.87)	(-67.47, -59.20)
中央値	-17.16	-45.77	-47.55	-55.79	-63.69
Q1, Q3	-25.47, -4.62	-52.93, -34.00	-56.52, -37.38	-61.07, -42.62	-71.77, -55.19
最小, 最大	-42.3, 15.2	-73.3, -5.3	-80.6, 18.9	-74.1, -29.6	-83.4, -36.7
治療群間差 [a]					
推定	-	-26.01	-27.82	-35.94	-47.29
SE	-	4.08	4.12	4.11	3.22
95% CI	(-, -)	(-34.08, -17.93)	(-35.97, -19.67)	(-44.08, -27.80)	(-53.73, -40.84)
p-値	-	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

CI =信頼区間、LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール、N =無作為割付けされ治験薬の投与を受けた被験者数、Q1 =25 パーセンタイル、 Q3 =75 パーセンタイル、
Q4W = 4 週 1 回、QD = 1 日 1 回、 SE = 標準誤差

[a] 治療群間差はプラセボ+エゼチミブ群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（evolocumab 単独投与群）。
Source: modified Table 14-4.1.1 and modified Table 14-4.1.2.



LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール、 N =無作為割付けされ治験薬の投与を受けた被験者数、Q4W = 4 週 1 回、QD = 1 日 1 回
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。

[redacted]

図 2.7.6.15-1　規定来院時及び投与群毎の LDL-C のベースラインからの平均変化率（FAS）

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）では、ほとんどのevolocumab単剤群及びevolocumab＋エゼチミブ群で、プラセボ＋エゼチミブ群と比較して、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。主解析のANCOVAモデルにほかの共変量を含めた調整解析の結果も主要な解析結果と一貫していた。

2.3.2　有効性の副次評価項目

すべてのevolocumab単剤群及びevolocumab＋エゼチミブ群で、プラセボ＋エゼチミブ群と比較して、有効性の副次評価項目（投与12週時点におけるUC LDL-Cのベースラインからの変化量、並びに投与12週時点の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）のそれぞれに用量依存的な低下が認められ、また、プラセボ＋エゼチミブ群に対する統計学的な有意差が認められた（P<0.001）（表2.7.6.15-6）。その他の有効性の指標（HDL-C、VLDL-C、トリグリセリド、総コレステロール、ApoA1、Lp（a）及びPCSK9）については、evolocumabの投与により、すべてのevolocumab単剤群で、プラセボ＋エゼチミブ群と比較して、投与12週時点の総コレステロール及び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、統計学的に有意な低下が認められた（P≤0.05）。またevolocumabの投与により、すべてのevolocumab単剤群で、プラセボ＋エゼチミブ群と比較してHDL-Cが一貫して上昇し、この結果はevolocumab 420 mg単剤群で統計学的に有意であった。すべてのevolocumab単剤群で、プラセボ＋エゼチミブ群と比較して、投与12週時点のApoA1にも統計学的に有意な上昇が認められた。いずれの投与群でも、プラセボ＋エゼチミブ群と比較してトリグリセリド及びVLDL-Cの低下が認められたが、統計学的に有意ではなかった。evolocumab＋エゼチミブの投与により、プラセボ＋エゼチミブ群と比較して、投与12週時点の総コレステロール、HDL-C、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、統計学的に有意な低下が認められた（P≤0.05）。evolocumab＋エゼチミブ群とプラセボ＋エゼチミブ群で、投与12週時点におけるトリグリセリドのベースラインからの変化率に群間差は認められなかった。evolocumab＋エゼチミブの投与では、プラセボ＋エゼチミブ群と比較して、投与12週時点におけるApoA1のベースラインからの変化率は9%大きく、統計学的に有意な上昇が認められた。

表 2.7.6.15-6　投与 12 週時点における有効性の副次評価項目及びその他の有効性のパラメータのプラセボ＋エゼチミブ群との群間差（推定値）の要約 （FAS）

	evolocumab Q4W 単独 vs プラセボ Q4W＋エゼチミブ QD			
脂質パラメータ	evolocumab 280 mg Q4W (N = 32)	evolocumab 350 mg Q4W (N = 31)	evolocumab 420 mg Q4W (N = 32)	evolocumab 420 mg Q4W＋エゼチミブ QD (N = 30)
week 12 のベースラインからの絶対変化量				
LDL-C (mg/dL)[a]	-52.6	-55.5	-76.6	-91.9
95% CI	(-70.8, -34.5)	(-74.0, -37.1)	(-94.9, -58.3)	(-108.7, -75.0)
p-値	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
LDL-C (mmol/L)[a]	-1.361	-1.436	-1.980	-2.376
95% CI	(-1.831, -0.892)	(-1.914, -0.959)	(-2.453, -1.506)	(-2.812, -1.941)
p-値	< 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]	-21.38	-22.13	-29.88	-38.23
95% CI	(-28.29, -14.48)	(-29.10, -15.16)	(-36.84, -22.92)	(-43.81, -32.64)
p-値	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
総コレステロール	-19.09	-19.77	-26.98	-33.12
95% CI	(-25.18, -12.99)	(-25.92, -13.62)	(-33.12, -20.83)	(-37.97, -28.26)
p-値	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
非-HDL-C[a]	-24.86	-26.66	-33.60	-45.00
95% CI	(-32.13, -17.59)	(-33.99, -19.32)	(-40.93, -26.28)	-50.81, -39.18
p-値	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
HDL-C	6.94	6.53	8.52	11.06
95% CI	(-0.07, 13.95)	(-0.54, 13.61)	(1.45, 15.58)	(4.88, 17.24)
p-値	0.052	0.070	0.019	< 0.001
ApoA1	7.41	8.29	8.87	8.68
95% CI	(1.69, 13.13)	(2.52, 14.06)	(3.10, 14.63)	(3.31, 14.06)
p-値	0.012	0.005	0.003	0.002

Q4W = 4 週 1 回、QD =1 日 1 回、 N =無作為割付けし治験薬を投与した被験者数、 LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール、 CI = 信頼区間、 ApoB = アポリポ蛋白 B、 非-HDL-C =非高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、ApoA1 = アポリポ蛋白 A-1、VLDL-C = 超低比重リポ蛋白コレステロール、 Lp(a) = リポ蛋白(a)、PCSK9 =プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型

治療群間差はプラセボ + エゼチミブ群を参照と用いて得た。

[a] 有効性副次評価項目として確認

Source: Tables 14-4.10.1, 14-4.10.2, 14-4.10.4, 14-4.10.5, 14-4.11.1, 14-4.11.2, 14-4.12.1, 14-4.12.2, 14-4.13.1, 14-4.13.2, 14-4.14.1, 14-4.14.2, 14-4.15.1, 14-4.15.2, 14-4.16.1, 14-4.16.2, 14-4.17.1, 14-4.17.2, 14-4.18.1, 14-4.18.2, 14-4.19.1, 14-4.19.2, 14-4.20.1, 14-4.20.2, 14-4.21.1, and 14-4.21.2.

表 2.7.6.15-6　投与 12 週時点における有効性の副次評価項目及びその他の有効性のパラメータのプラセボ＋エゼチミブ群との群間差（推定値）の要約 （FAS）（続き）

	evolocumab Q4W 単独 vs プラセボ Q4W＋エゼチミブ QD			
脂質パラメータ	evolocumab 280 mg Q4W (N = 32)	evolocumab 350 mg Q4W (N = 31)	evolocumab 420 mg Q4W (N = 32)	evolocumab 420 mg Q4W＋エゼチミブ QD (N = 30)
トリグリセリド	-12.45	-13.75	-8.65	-10.60
95% CI	(-27.41, 2.52)	(-28.85, 1.36)	(-23.74, 6.43)	(-29.28, 8.08)
p-値	0.10	0.074	0.26	0.26
VLDL-C	-14.42	-15.60	-1.78	-24.97
95% CI	(-36.00, 7.16)	(-37.56, 6.36)	(-23.54, -19.97)	(-45.73, -4.21)
p-値	0.19	0.16	0.87	0.019
Lp(a)	-18.03	-12.37	-15.67	-21.68
95% CI	(-27.27, -8.79)	(-21.77, -2.96)	(-24.99, -6.36)	(-31.48, -11.88)
p-値	< 0.001	0.010	0.001	< 0.001
総コレステロール/HDL-C[a]	-22.36	-23.91	-30.95	-37.92
95% CI	(-28.92, -15.80)	(-30.53, -17.29)	(-37.56, -24.34)	(-43.77, -32.07)
p-値	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
ApoB/ApoA1[a]	-25.10	-26.81	-34.05	-41.25
95% CI	(-31.57, -18.62)	(-33.35, -20.27)	(-40.57, -27.52)	(-46.99, -35.50)
p-値	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
week 12 の測定値 (ng/mL)				
PCSK9	-173.3	-168.3	-157.5	-211.8
95% CI	(-214.4, -132.2)	(-209.5, -127.1)	(-198.7, -116.3)	(-250.9, -172.7)
p-値	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

Q4W = 4 週 1 回、QD =1 日 1 回、N =無作為割付けし治験薬を投与した被験者数、LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール、CI = 信頼区間、ApoB = アポリポ蛋白 B、非-HDL-C =非高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、ApoA1 = アポリポ蛋白 A-1、VLDL-C = 超低比重リポ蛋白コレステロール、Lp(a) = リポ蛋白(a)、PCSK9 =プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型

治療群間差はプラセボ＋エゼチミブ群を参照と用いて得た。

[a] 有効性副次評価項目として確認

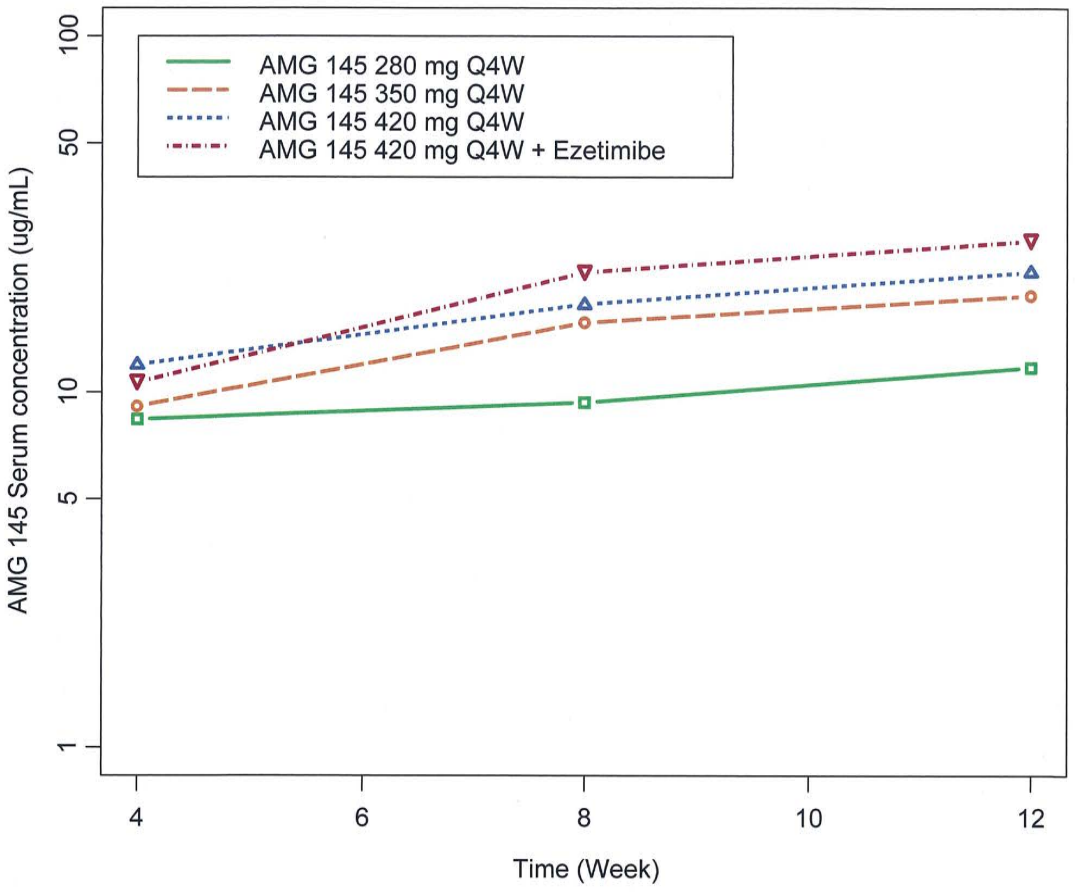
Source: Tables 14-4.10.1, 14-4.10.2, 14-4.10.4, 14-4.10.5, 14-4.11.1, 14-4.11.2, 14-4.12.1, 14-4.12.2, 14-4.13.1, 14-4.13.2, 14-4.14.1, 14-4.14.2, 14-4.15.1, 14-4.15.2, 14-4.16.1, 14-4.16.2, 14-4.17.1, 14-4.17.2, 14-4.18.1, 14-4.18.2, 14-4.19.1, 14-4.19.2, 14-4.20.1, 14-4.20.2, 14-4.21.1, and 14-4.21.2.

2.3.3 探索的評価項目

被験者2例（1.3%）に3件（PCI 2件及び非致死性の心筋梗塞1件）の陽性と判定された臨床事象が認められた。evolocumab 420 mg単剤群の2例にそれぞれ1件のPCIが認められた。そのうち1例には非ST上昇型心筋梗塞が認められ、PCIによる治療を受けた。

2.4 薬物動態の結果

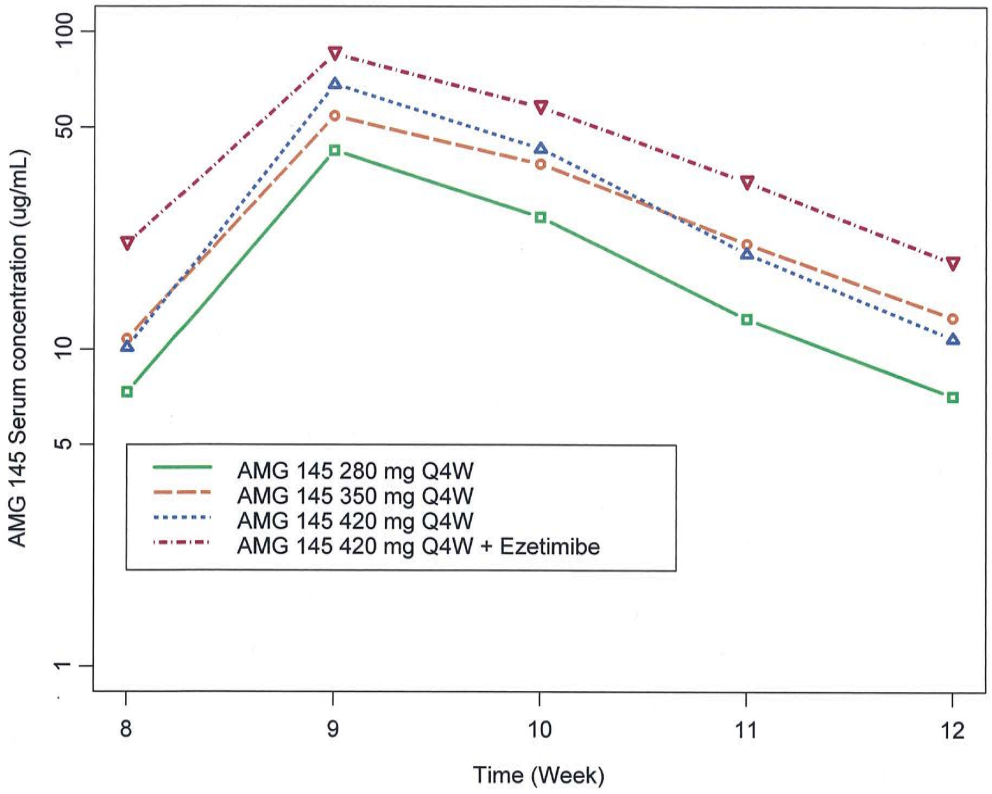
evolocumabのPKデータのノンコンパートメント解析を行ったところ、PKサブスタディにおいてevolocumabの投与を受けたスタチン忍容性不良の被験者で、用量依存的なevolocumabの曝露が認められた（図2.7.6.15-2、図2.7.6.15-3）。evolocumab 280 mg、350 mg及び420 mgの用量範囲の単剤投与で、evolocumabのPKに用量に比例した増加が認められ、C_{max}はevolocumab投与の1週間後であった（表2.7.6.15-7）。evolocumabのPKに関するこれらの結果は、過去に報告されたほかの第I相及び第II相試験と一致した。



Q4W = 4 週 1 回

[redacted]

図 2.7.6.15-2　evolocumab SC Q4W の投与を受けた全被験者における投与群ごとのトラフ時の平均血清 evolocumab 濃度－時間推移曲線



Q4W = 4 週 1 回

[redacted]

図 2.7.6.15-3　evolocumab SC Q4W の投与を受けた PK サブスタディの被験者における投与群ごとの平均血清 evolocumab 濃度－時間推移曲線

表 2.7.6.15-7　evolocumab SC Q4W の投与を受けた PK サブスタディの被験者における投与群ごとの evolocumab のノンコンパートメント薬物動態パラメータ推定値

パラメータ	記述統計	evolocumab 280 mg	evolocumab 350 mg	evolocumab 420 mg	エゼチミブ + evolocumab 420 mg
AUC_{last} (day*ug/mL)	n	9	10	7	9
	平均	632	893	1020	1360
	SD	373	708	423	556
	CV%	58.9	79.3	41.3	40.9
	中央値	623	672	1040	1350
	最小	88.3	180	388	560
	最大	1260	2160	1740	2310
C_{max} (ug/mL)	n	9	10	7	9
	平均	42.3	54.4	68.4	86.3
	SD	22.9	31.3	24.7	37.0
	CV%	54.0	57.5	36.1	42.9
	中央値	42.1	46.3	73.0	84.7
	最小	7.01	18.7	29.9	33.9
	最大	75.1	117	105	153
T_{max} (day)	n	9	10	7	9
	中央値	7.0	7.0	7.0	7.0
	最小	5.0	5.0	7.0	5.0
	最大	8.9	8.0	8.1	12

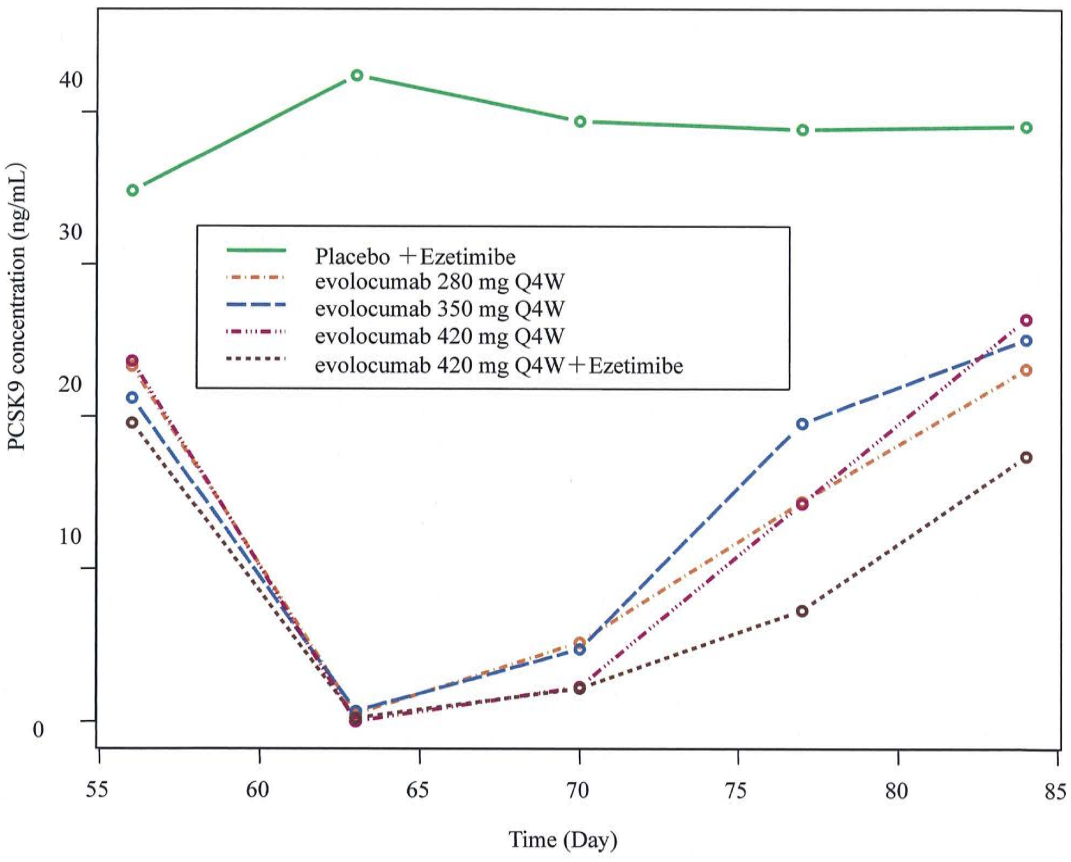
AUC_{last} = 8 ~12 週の血清中濃度-時間曲線下面積、

C_{max} =最高血中濃度、CV =変動係数、 SD =標準偏差、T_{max} =最高血中濃度到達時間

[redacted]

2.5　薬力学の結果

evolocumab の薬力学データのノンコンパートメント解析の結果、PK サブスタディにおいて evolocumab の投与を受けたスタチン忍容性不良の被験者で、PCSK9 及び LDL-C の低下作用が頑健であることが示された。evolocumab の投与により、すべての投与群で、最大効果時にほぼ完全な抑制に至るまで PCSK9 の平均値が低下し、ベースライン未満の PCSK9 抑制が 12 週まで維持された（図 2.7.6.15-4、表 2.7.6.15-8）。これらの投与方法では、LDL-C の平均の最大低下時の値は 60～82 g/dL であった（図 2.7.6.15-5、表 2.7.6.15-9）。LDL-C AUEC から評価した 8～12 週の LDL-C の平均値の低下は用量依存的であり、その範囲は evolocumab 280 mg 単剤群の平均値 2670 day•mg/dL から evolocumab 420 mg 単剤群の平均値 3680 day•mg/dL までであった。PK サブスタディのデータから、本試験の対象集団において LDL-C の最大の低下を得るために、evolocumab 420 mg の SC 投与を選択することが支持された。evolocumab 420 mg＋エゼチミブの投与では、LDL-C AUEC の平均値（3830 day•mg/dL）は evolocumab 420 mg 単剤群と比較してわずかに高く、エゼチミブの相加的効果と一致した。



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

[redacted]

図 2.7.6.15-4　evolocumab SC Q4W の投与を受けた PK サブスタディの被験者における投与群ごとの平均血清 PCSK9 濃度－時間推移曲線

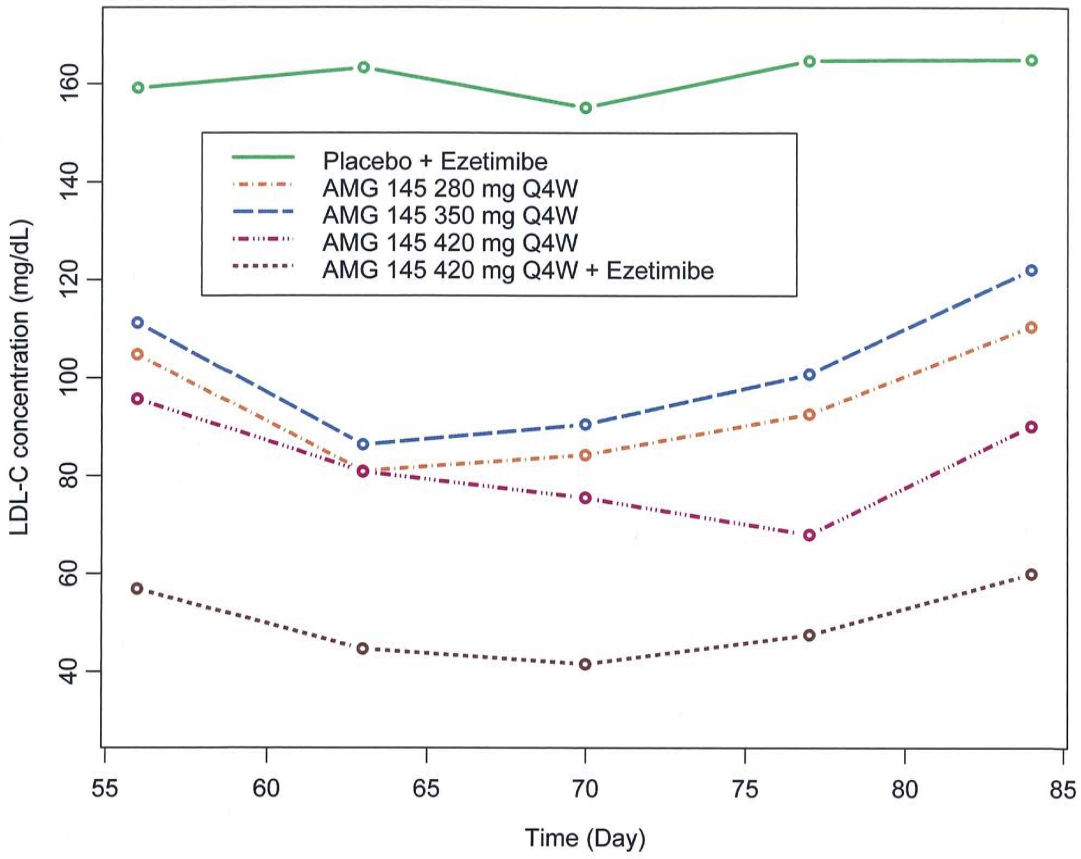
表 2.7.6.15-8　evolocumab SC Q4W の投与を受けた PK サブスタディの被験者における投与群ごとの PCSK9 のノンコンパートメント薬力学パラメータ推定値

パラメータ	記述統計	evolocumab 280 mg	evolocumab 350 mg	evolocumab 420 mg	エゼチミブ＋evolocumab 420 mg	エゼチミブ＋プラセボ
AUEC (day*ng/mL)	n	9	9	7	8	6
	平均	8130	7250	7310	8710	244
	SD	2240	1620	1550	2850	426
	CV%	27.6	22.3	21.2	32.7	174.7
	中央値	8160	7820	6880	8330	26.8
	最小	3600	4520	5630	4790	0.00
	最大	10900	9210	9640	12500	1070
C_{min} (ng/mL)	n	9	9	7	8	6
	平均	4.63	6.51	0.00	2.13	317
	SD	9.19	9.80	0.00	6.01	26.3
	CV%	198.4	150.5	NR	282.8	8.3
	中央値	0.00	0.00	0.00	0.00	312
	最小	0.00	0.00	0.00	0.00	289
	最大	20.9	20.6	0.00	17.0	363
T_{min} (day)	n	9	9	9	8	6
	中央値	63.0	63.0	63.0	63.0	63.0
	最小	63.0	63.0	63.0	63.0	56.0
	最大	63.0	63.0	63.0	63.0	84.0
ベースライン PCSK9 (ng/mL)	n	9	9	7	8	6
	平均	398	379	365	381	329
	SD	75.0	74.4	47.6	87.4	51.1
	CV%	18.8	19.6	13.1	22.9	15.5

AUEC = 8～12 週の PCSK9 の効果曲線下面積、C_{min} =最低血中濃度(PK サブスタディ中の最低 PCSK9)、CV =変動係数、PCSK9 =プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型、 Q4W =4 週 1 回、SC = 皮下、SD = 標準偏差、T_{min} =最高血中濃度到達時間

ベースライン PCSK9：治験薬投与開始前の PCSK9 濃度

[redacted]



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

[redacted]

図 2.7.6.15-5　evolocumab SC Q4W の投与を受けた PK サブスタディの被験者における投与群ごとの平均血清中 LDL-C 濃度－時間推移曲線

表 2.7.6.15-9　evolocumab SC Q4W の投与を受けた PK サブスタディの被験者における投与群ごとの LDL-C のノンコンパートメント薬力学パラメータ推定値

パラメータ	記述統計	evolocumab 280 mg	evolocumab 350 mg	evolocumab 420 mg	エゼチミブ + evolocumab 420 mg	エゼチミブ + プラセボ
AUEC (day*mg/dL)	n	8	8	6	8	7
	平均	2670	2900	3680	3830	1250
	SD	942	900	669	745	674
	CV%	35.3	31.1	18.2	19.4	53.9
	中央値	2580	2820	3470	3640	1250
	最小	1330	1760	3060	2820	385
	最大	4010	4520	4540	4980	2190
C_{min} (mg/dL)	n	8	8	6	8	7
	平均	76.3	81.5	59.7	38.6	147
	SD	42.0	41.5	13.7	15.9	11.5
	CV%	55.1	51.0	23.0	41.3	7.8
	中央値	83.0	64.5	59.5	37.5	148
	最小	17.0	40.0	39.0	11.0	126
	最大	154	159	75.0	58.0	163
T_{min} (day)	n	8	8	6	8	7
	中央値	66.5	63.0	77.0	70.0	70.0
	最小	63.0	63.0	70.0	63.0	56.0
	最大	77.0	77.0	84.0	77.0	84.0
ベースライン LDL-C (mg/dL)	n	8	8	6	8	7
	平均	187	202	211	185	206
	SD	38.5	66.9	10.8	34.7	24.6
	CV%	20.6	33.1	5.1	18.8	11.9
LDL-C $_{substudy\ W12}$ (mg/dL)	n	8	8	6	8	7
	平均	111	122	90.2	60.0	165
	SD	49.4	40.5	26.2	19.0	21.4
	CV%	44.7	33.2	29.1	31.7	13.0

AUEC = 8～12 週の PCSK9 の効果曲線下面積、C_{min} =最低血中濃度(PK サブスタディ中の最低 LDL-C 値)、CV =変動係数、LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール、PK = 薬物動態、SD = 標準偏差、T_{min} =最高血中濃度到達時間

[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 2.7.6.15-10 に示す。

表 2.7.6.15-10　有害事象の要約（全投与被験者）

	プラセボ Q4W ＋エゼチミブ QD (N = 32) n (%)	evolocumab 420 mg Q4W ＋エゼチミブ QD (N = 30) n (%)	evolocumab 280 mg Q4W (N = 32) n (%)	evolocumab 350 mg Q4W (N = 31) n (%)	evolocumab 420 mg Q4W (N = 32) n (%)	evolocumab 全体 (N = 95) n (%)	合計 (N = 157) n (%)
有害事象発現例	19 (59.4)	20 (66.7)	22 (68.8)	15 (48.4)	18 (56.3)	55 (57.9)	94 (59.9)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	1 (3.2)	1 (3.1)	4 (4.2)	4 (2.5)
IP の投与中止となった有害事象	2 (6.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.1)	2 (2.1)	5 (3.2)
重篤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非重篤	2 (6.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.1)	2 (2.1)	5 (3.2)
Grade 3	0 (0.0)	2 (6.7)	4 (12.5)	0 (0.0)	1 (3.1)	5 (5.3)	7 (4.5)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.7)	0 (0.0)	3 (3.2)	3 (1.9)
Grade 5	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 (21.9)	5 (16.7)	8 (25.0)	3 (9.7)	6 (18.8)	17 (17.9)	29 (18.5)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
IP の投与中止となった有害事象	2 (6.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.1)	2 (2.1)	5 (3.2)
重篤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非重篤	2 (6.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.1)	2 (2.1)	5 (3.2)

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 15.0 版でコード化

[redacted]