2.6.1.2　全有害事象

94 例（59.9%）に、治験中に発現した有害事象が 1 件以上認められた。evolocumab 単剤群（57.9%、55/95 例）における有害事象の発現率は、evolocumab＋エゼチミブ群（66.7%、20/30 例）と比較して低く、プラセボ＋エゼチミブ群（59.4%、19/32 例）の発現率と同程度であった。有害事象の発現率と evolocumab の用量との間に明らかな関係は認められなかった。

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 2.7.6.15-11 に示す。

表 2.7.6.15-11　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 + 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 (%)	 350 mg Q4W (N = 31) n (%)	 420 mg Q4W (N = 32) n (%)	 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)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
特発性血腫	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (2.1)	2 (1.3)
冠動脈疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.1)	1 (0.6)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
耳および迷路障害	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (6.3)	1 (3.2)	1 (3.1)	4 (4.2)	5 (3.2)
耳痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.1)	1 (0.6)
耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	2 (1.3)

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]

表 2.7.6.15-11　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 + 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 (%)
耳および迷路障害（続き）							
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
前庭障害	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
眼障害	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (1.3)
角膜びらん	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
眼乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
胃腸障害	1 (3.1)	6 (20.0)	8 (25.0)	5 (16.1)	5 (15.6)	18 (18.9)	25 (15.9)
腹痛	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.1)	2 (1.3)
上腹部痛	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.1)	2 (1.3)
便秘	0 (0.0)	3 (10.0)	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]

表 2.7.6.15-11　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 + 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 (%)	 350 mg Q4W (N = 31) n (%)	 420 mg Q4W (N = 32) n (%)	 全体 (N = 95) n (%)	合計 (N = 157) n (%)
胃腸障害（続き）							
齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.1)	1 (0.6)
心窩部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.1)	1 (0.6)
鼓腸	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.1)	2 (2.1)	3 (1.9)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.1)	1 (0.6)
悪心	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (6.3)	1 (3.2)	1 (3.1)	4 (4.2)	5 (3.2)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
下痢	1 (3.1)	1 (3.3)	1 (3.1)	1 (3.2)	0 (0.0)	2 (2.1)	4 (2.5)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
嚥下障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
鼠径ヘルニア	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
急性膵炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
直腸脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	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、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]

表 2.7.6.15-11　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 + 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 (%)	 350 mg Q4W (N = 31) n (%)	 420 mg Q4W (N = 32) n (%)	 全体 (N = 95) n (%)	合計 (N = 157) n (%)
胃腸障害（続き）							
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (9.4)	4 (13.3)	9 (28.1)	1 (3.2)	4 (12.5)	14 (14.7)	21 (13.4)
胸部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (2.1)	2 (1.3)
注射部位変色	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.1)	1 (0.6)
注射部位血腫	1 (3.1)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.1)	3 (1.9)
注射部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (3.2)	1 (3.1)	3 (3.2)	3 (1.9)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (2.1)	2 (1.3)
無力症	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (1.3)
顔面浮腫	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
疲労	2 (6.3)	0 (0.0)	4 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.2)	6 (3.8)
空腹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	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、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]

表 2.7.6.15-11　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 + 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 (%)	 350 mg Q4W (N = 31) n (%)	 420 mg Q4W (N = 32) n (%)	 全体 (N = 95) n (%)	合計 (N = 157) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）							
注射部位不快感	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
注射部位紅斑	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (1.3)
注射部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
注射部位硬結	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
注射部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
注射部位腫脹	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
限局性浮腫	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
倦怠感	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
免疫系障害	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
季節性アレルギー	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	8 (25.0)	10 (33.3)	8 (25.0)	6 (19.4)	7 (21.9)	21 (22.1)	39 (24.8)

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、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



表 2.7.6.15-11　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 + 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 (%)	 350 mg Q4W (N = 31) n (%)	 420 mg Q4W (N = 32) n (%)	 全体 (N = 95) n (%)	合計 (N = 157) n (%)
感染症および寄生虫症（続き）							
インフルエンザ	2 (6.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	2 (2.1)	5 (3.2)
急性副鼻腔炎	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.1)	2 (1.3)
気管支炎	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (2.1)	3 (1.9)
皮膚真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.1)	1 (0.6)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (2.1)	3 (1.9)
鼻咽頭炎	5 (15.6)	3 (10.0)	2 (6.3)	2 (6.5)	1 (3.1)	5 (5.3)	13 (8.3)
ブドウ球菌性膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.1)	1 (0.6)
上気道感染	0 (0.0)	3 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.1)	2 (2.1)	5 (3.2)
膀胱炎	0 (0.0)	2 (6.7)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	3 (1.9)
眼感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
ウイルス性胃腸炎	1 (3.1)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	3 (1.9)
ヘリコバクター感染	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	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、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]

表 2.7.6.15-11　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 + 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 (%)	 350 mg Q4W (N = 31) n (%)	 420 mg Q4W (N = 32) n (%)	 全体 (N = 95) n (%)	合計 (N = 157) 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)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
鼻炎	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
副鼻腔炎	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (3.2)	0 (0.0)	2 (2.1)	3 (1.9)
歯感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	1 (3.2)	0 (0.0)	3 (3.2)	3 (1.9)
前庭神経炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
ウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.1)	4 (13.3)	3 (9.4)	1 (3.2)	0 (0.0)	4 (4.2)	9 (5.7)
擦過傷	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (1.3)
大腿骨頚部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
上腕骨骨折	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	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、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]

表 2.7.6.15-11　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 + 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 (%)	 350 mg Q4W (N = 31) n (%)	 420 mg Q4W (N = 32) n (%)	 全体 (N = 95) n (%)	合計 (N = 157) n (%)
傷害、中毒および処置合併症（続き）							
四肢損傷	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (1.3)
肉離れ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
網膜損傷	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
交通事故	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
創傷	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
臨床検査	2 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (3.2)	1 (3.1)	3 (3.2)	5 (3.2)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.1)	1 (0.6)
体重増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.1)	1 (0.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (3.2)	0 (0.0)	2 (2.1)	3 (1.9)
好中球数減少	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
白血球数減少	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	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、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]

表 2.7.6.15-11　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 + 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 (%)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	3 (10.0)	0 (0.0)	2 (6.5)	1 (3.1)	3 (3.2)	6 (3.8)
食物不耐性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.1)	1 (0.6)
食欲減退	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	2 (6.5)	0 (0.0)	2 (2.1)	3 (1.9)
耐糖能障害	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
痛風	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	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	7 (21.9)	11 (36.7)	7 (21.9)	5 (16.1)	6 (18.8)	18 (18.9)	36 (22.9)
背部痛	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.2)	2 (6.3)	3 (3.2)	5 (3.2)
四肢痛	1 (3.1)	3 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	2 (2.1)	6 (3.8)
関節痛	1 (3.1)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.1)	3 (1.9)
椎間板変性症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.1)	1 (0.6)
筋力低下	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.1)	2 (1.3)

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]

表 2.7.6.15-11　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 + 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 (%)	 350 mg Q4W (N = 31) n (%)	 420 mg Q4W (N = 32) n (%)	 全体 (N = 95) n (%)	合計 (N = 157) n (%)
筋骨格系および結合組織障害（続き）							
筋骨格痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.1)	1 (0.6)
筋肉痛	1 (3.1)	6 (20.0)	5 (15.6)	1 (3.2)	1 (3.1)	7 (7.4)	14 (8.9)
関節硬直	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
筋肉疲労	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	3 (1.9)
筋痙縮	3 (9.4)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (6.5)	0 (0.0)	3 (3.2)	6 (3.8)
筋炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
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 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
基底細胞癌	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
神経系障害	3 (9.4)	8 (26.7)	3 (9.4)	2 (6.5)	3 (9.4)	8 (8.4)	19 (12.1)
アカシジア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (2.1)	2 (1.3)

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]

表 2.7.6.15-11　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＋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 (%)
神経系障害（続き）							
味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.1)	1 (0.6)
嗜眠	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.1)	2 (1.3)
記憶障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.1)	1 (0.6)
浮動性めまい	1 (3.1)	2 (6.7)	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	5 (3.2)
頭痛	0 (0.0)	6 (20.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	7 (4.5)
感覚鈍麻	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
片頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.1)	1 (0.6)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.1)	1 (0.6)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.1)	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、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]

表 2.7.6.15-11　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 + 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 (%)	 350 mg Q4W (N = 31) n (%)	 420 mg Q4W (N = 32) n (%)	 全体 (N = 95) n (%)	合計 (N = 157) n (%)
腎および尿路障害（続き）							
夜間頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.1)	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	2 (6.7)	5 (15.6)	0 (0.0)	5 (15.6)	10 (10.5)	12 (7.6)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.4)	3 (3.2)	3 (1.9)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	2 (2.1)	2 (1.3)
咳嗽	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	3 (1.9)
咽喉乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
鼻出血	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
気道うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	2 (1.3)
上気道うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	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、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]

表 2.7.6.15-11　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 + 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 (%)	 350 mg Q4W (N = 31) n (%)	 420 mg Q4W (N = 32) n (%)	 全体 (N = 95) n (%)	合計 (N = 157) n (%)
皮膚および皮下組織障害	3 (9.4)	4 (13.3)	2 (6.3)	2 (6.5)	2 (6.3)	6 (6.3)	13 (8.3)
日光性角化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.1)	1 (0.6)
皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.1)	1 (0.6)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
紅色汗疹	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
多汗症	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
寝汗	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
そう痒症	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	3 (1.9)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (3.2)	0 (0.0)	2 (2.1)	2 (1.3)
紅斑性皮疹	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
痂皮	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.1)	2 (2.1)	2 (1.3)

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]

表 2.7.6.15-11　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 + 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 (%)	 350 mg Q4W (N = 31) n (%)	 420 mg Q4W (N = 32) n (%)	 全体 (N = 95) n (%)	合計 (N = 157) n (%)
血管障害（続き）							
拡張期低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.1)	1 (0.6)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	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、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]

2.6.1.3　主な有害事象

全被験者の5%以上に発現した有害事象は、鼻咽頭炎（8.3%）及び筋肉痛（8.9%）であった。鼻咽頭炎の発現率は、evolocumab 単剤群（5.3%、5/95 例）では、evolocumab＋エゼチミブ群（10.0%、3/30 例）又はプラセボ＋エゼチミブ群（15.6%、5/32 例）と比較して低かった。筋肉痛の発現率は、evolocumab 単剤群（7.4%、7/95 例）では、evolocumab＋エゼチミブ群（20.0%、6/30 例）と比較して低く、プラセボ＋エゼチミブ群（3.1%、1/32 例）と同程度であった。

有害事象共通用語規準（CTCAE、バージョン 4.0）グレード 3 の有害事象が 7 例（4.5%）に認められ、グレード 4 の有害事象が 3 例（1.9%）に認められた。グレード 3 以上の有害事象はそれぞれ各 1 件であった。投与群間では、evolocumab 280 mg 単剤群（4/32 例［12.5%］）、evolocumab 420 mg 単剤群（1/32 例［3.1%］）及び evolocumab＋エゼチミブ群（2/30 例［6.7%］）であった。グレード 4 の有害事象は、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加、筋炎及び失神であった。グレード 4 の有害事象はすべて evolocumab 350 mg 単剤群に認められた。

evolocumab 350 mg 単剤群に認められた 1 件の筋肉関連のミオパチーの有害事象は、独立臨床事象判定委員会で陽性と判定された。

事前に特定した events of interest の評価では、リスクは特定されなかった。

2.6.1.4　治験薬投与と関連のある有害事象

治験薬投与と関連のある有害事象は、evolocumab 単剤群の 17.9%（17/95 例）、evolocumab＋エゼチミブ群の 16.7%（5/30 例）、プラセボ＋エゼチミブ群の 21.9%（7/32 例）で認められた（表 2.7.6.15-12）。治験薬投与と関連のある有害事象の発現率と evolocumab の用量との間に明らかな関係は認められなかった。全被験者の 5%以上に認められた治験薬投与と関連のある有害事象は筋肉痛であり、evolocumab 単剤群、evolocumab＋エゼチミブ群及びプラセボ＋エゼチミブ群でそれぞれ 6.3%、6.7%及び 3.1%に認められた。

表 2.7.6.15-12　投与群別並びに器官別大分類及び基本語別の治験薬と関連のある有害事象（FAS）

器官別大分類 基本語	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 (%)	 350 mg Q4W (N = 31) n (%)	 420 mg Q4W (N = 32) n (%)	 全体 (N = 95) n (%)	合計 (N = 157) n (%)
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)
耳および迷路障害	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
前庭障害	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.1)	1 (0.6)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.1)	1 (0.6)
鼓腸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.1)	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (6.3)	2 (6.7)	3 (9.4)	1 (3.2)	1 (3.1)	5 (5.3)	9 (5.7)
注射部位変色	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.1)	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、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]

表 2.7.6.15-12　投与群別並びに器官別大分類及び基本語別の治験薬と関連のある有害事象（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ 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 (%)	 350 mg Q4W (N = 31) n (%)	 420 mg Q4W (N = 32) n (%)	 全体 (N = 95) n (%)	合計 (N = 157) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）							
注射部位血腫	1 (3.1)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.1)	3 (1.9)
疲労	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (1.3)
空腹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
注射部位不快感	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
注射部位紅斑	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (1.3)
注射部位硬結	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
注射部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
注射部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
注射部位腫脹	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
臨床検査	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (1.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (1.3)

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]

表 2.7.6.15-12　投与群別並びに器官別大分類及び基本語別の治験薬と関連のある有害事象（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ 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 (%)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.1)	2 (2.1)	2 (1.3)
食物不耐性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.1)	1 (0.6)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	3 (9.4)	2 (6.7)	5 (15.6)	2 (6.5)	1 (3.1)	8 (8.4)	13 (8.3)
筋骨格痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.1)	1 (0.6)
筋肉痛	1 (3.1)	2 (6.7)	4 (12.5)	1 (3.2)	1 (3.1)	6 (6.3)	9 (5.7)
筋痙縮	2 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	3 (1.9)
筋炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
神経系障害	2 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (6.3)	3 (3.2)	5 (3.2)
アカシジア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (2.1)	2 (1.3)

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]

表 2.7.6.15-12　投与群別並びに器官別大分類及び基本語別の治験薬と関連のある有害事象（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ 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 (%)	 350 mg Q4W (N = 31) n (%)	 420 mg Q4W (N = 32) n (%)	 全体 (N = 95) n (%)	合計 (N = 157) n (%)
神経系障害（続き）							
味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.1)	1 (0.6)
嗜眠	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.1)	2 (1.3)
浮動性めまい	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.1)	1 (0.6)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.1)	1 (0.6)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.1)	1 (0.6)
夜間頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.1)	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.1)	3 (1.9)
皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.1)	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、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]

表 2.7.6.15-12　投与群別並びに器官別大分類及び基本語別の治験薬と関連のある有害事象（FAS）（続き）

			evolocumab				
器官別大分類 基本語	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 (%)	280 mg Q4W (N = 32) n (%)	350 mg Q4W (N = 31) n (%)	420 mg Q4W (N = 32) n (%)	全体 (N = 95) n (%)	合計 (N = 157) n (%)
皮膚および皮下組織障害（続き）							
そう痒症	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)

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]

2.6.1.5　有害事象による投与中止

治験薬の投与中止に至った有害事象は5例（3.2%）に認められ、その内訳は、evolocumab単剤群が2例、evolocumab＋エゼチミブ群が1例及びプラセボ＋エゼチミブ群が2例であった。

2.6.1.6　死に至った有害事象

本試験において死亡は認められなかった。

2.6.1.7　重篤な有害事象

重篤な有害事象は4例（2.5%）で報告され、いずれもevolocumab単剤群であった。冠動脈疾患（1例、evolocumab 420 mg単剤群）、急性膵炎（1例、evolocumab 280 mg単剤群）、大腿骨頚部骨折（1例、evolocumab 280 mg単剤群）及び失神（1例、evolocumab 350 mg単剤群）であった。冠動脈疾患の重篤な有害事象は、試験への登録前に予定された冠動脈造影及びステント留置術であり、登録後に不安定な兆候又は症状は認められなかった。

2.6.2　臨床検査値の評価と心電図

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

2.6.3　抗evolocumab抗体産生の状況

合計154例の被験者について、抗evolocumab抗体検査を実施し、ベースライン時又はベースライン後のいずれの時点でも、抗evolocumab結合抗体が陽性となった被験者はいなかった。

3.　結論

evolocumabの投与により、エゼチミブと比較して、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は用量依存的に低下し、エゼチミブ群に対する統計学的な有意差が認められた。エゼチミブ群と比較した各evolocumab投与群における低下率の差は、26%～36%であった。また、evolocumab＋エゼチミブの投与によっても、エゼチミブ単剤（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で見たときに統計学的に有意な低下（群間差47%）が認められたことから、ほかの脂質低下療法との併用下でevolocumabを420 mg Q4Wで投与したときの相加的効果が示された。すべてのevolocumab単剤群及びevolocumab＋エゼチミブ群で、エゼチミブと比較して、規定した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、並びにベースラインからの変化率で見たときの投与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）のそれぞれについて用量依存性が認められ、PKサブスタディでは、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た。evolocumabの投与に

より、すべての投与群で、ほぼ完全な抑制に至るまでPCSK9の平均値が低下した。投与8週時～12週時点のLDL-Cの平均値の低下（LDL-C AUEC）は用量依存的であった。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。当該用法・用量でのevolocumab投与によって、安全性に関する臨床的に意味のある所見は認められなかった。evolocumab単剤群における治験中に発現した有害事象の発現率は、evolocumab＋エゼチミブ群と比較して低く、プラセボ＋エゼチミブ群と同程度であった。治験中に発現した有害事象の発現率とevolocumabの用量との間に明らかな関係は認められなかった。本試験の結果から、evolocumab単剤又はエゼチミブとの併用は、本試験が対象とする患者集団において良好なベネフィット-リスクプロファイルを示すことが明らかとなった。また、この結果から、HMG-CoA還元酵素阻害薬の有効用量を忍容できない高脂血症被験者を対象に、420 mg Q4Wの用量でevolocumabの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2.7.6.15-13に示す。

表2.7.6.15-13 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		冠動脈疾患
2	[redacted]		X		急性膵炎
3	[redacted]		X		大腿骨頚部骨折
4	[redacted]		X		失神
5	[redacted]			X	筋肉痛
6	[redacted]			X	筋炎
7	[redacted]			X	筋肉痛
8	[redacted]			X	筋肉痛
9	[redacted]			X	筋痙縮

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]	20090159	[redacted]	[redacted]	No	No	---	280 mg, q4wk	Subcutaneous	q4wk	---

SAE Reported Term	SAE Preferred Term (SAE Lower Level Term)	Onset Date (Time to Onset)
left fracture of femur neck	Femoral neck fracture (Femoral neck fracture)	11-FEB-same year*---

Case Narrative : This 73 year old Caucasian female was participating in a phase 2, randomized, active-control, dose-ranging study to evaluate the LDL-C lowering properties of AMG 145, compared to ezetimibe, when used alone or with low-dose statin, in statin-intolerant subjects with dyslipidemia and experienced left fracture of femur neck and left cracked hip bone.

The subjects medical history included hypercholesterolemia, decreased bone density, chronic urinary tract infection, depression and rheumatoid arthritis. Previous treatment for the condition under study was not provided by the investigator at the time of this report. Concomitant medications included Cephalexin (cefalexin), Caltrate (calcium carbonate), Cipramil (citalopram hydrobromide) and vitamin B (vitamin B complex).

On 11/Feb/same year*, the subject fell, landing on her left hip. The subject was hospitalized on the same day and a left hip x-ray revealed a cracked hip bone. On 12/Feb/same year*, the subject underwent prosthetic unipolar hemiarthroplasty of the left hip. The following day, on 13/Feb/same year*, lab tests revealed hemoglobin 9.8 g/dL, neutrophil percentage 73 %, platelet count 136 and white blood cell count 8.1 10^9/L. A left hip x-ray revealed that left femoral hemiarthroplasty was performed. Normal alignments were shown. There was no evidence for periprosthesis fracture or bone destruction. The event left fracture of femur neck was reported as resolved on 12/Feb/same year*, and the subject was discharged from the hospital on 16/Feb/same year*. The subject's last dose of blinded investigational product was on 09/Feb/[redacted]. Blinded investigational product was continued.

The investigator reported that there was no reasonable possibility that the left fracture of femur neck and left cracked hip bone were related to the blinded investigational product.

ADDITIONAL INFORMATION RECEIVED ON 15/MAR/same year*: The investigator confirmed event was 'left fracture of femur neck', not 'cracked hip bone'.Previous treatment for the condition under study was Crestor (rosuvastatin calcium).

18-Jul-same year* Unblinded due to end of study.

Product : AMG 145 vs placebo

Study Drug Administered : Yes

List of Safety Narratives - Main Page

Case Number	Study ID	Patient ID	Center ID	Related Case	Death Case	Death Date	Dose	Patient Route of Administration	Frequency	Last Dose
[redacted]	20090159	[redacted]	[redacted]	No	No	---	280 mg, q4wk	Subcutaneous	q4wk	---

SAE Reported Term	SAE Preferred Term (SAE Lower Level Term)	Onset Date (Time to Onset)
Acute pancreatitis	Pancreatitis acute (Acute pancreatitis)	07-OCT-same year*---

Case Narrative : This 66 years old Asian male subject was participating in a randomized, multicenter study to evaluate tolerability and efficacy of AMG 145 on LDL-C, compared with ezetimibe, in hypercholesterolemic subjects unable to tolerate an effective dose of a HMG-CoA reductase inhibitor and experienced acute pancreatitis.

The subject's medical history provided by the investigator included hypercholesterolemia, "DDD C/S", right shoulder tendonitis, prostatitis, duodenal ulcer, allergic rhinitis, gastroesophageal reflux disease, non-cardiac chest pain, left testicle cyst and decreased hearing. Previous treatment for the condition under study and concomitant medications included Ezetrol (ezetimibe). Additional concomitant medications included metformin, ramipril and Pariet (rabeprazole sodium).

The subject received the first dose of blinded investigational product AMG 145 vs placebo for hypercholesterolemia on 19/Sep/[redacted]. Approximately 18 days later, on 07/Oct/same year*, the subject experienced acute pancreatitis and was hospitalized on the same date. On 09/Oct/same year*, a computed abdominal tomography showed acute pancreatitis. On 12/Oct/same year*, an ultrasound of abdomen showed adenomyomatosis and associated changes of pericholecystic fluid suggested an inflammatory component; this might be secondary to pancreatitis or hepatitis. The subject was diagnosed with gallbladder adenomyomatosis. The investigator stated that this was an incidental finding and was of no clinical significance. The subject's amylase level was 476 U/L which was elevated. Treatment medications included ciprofloxacin and Flagyl (metronidazole). The investigator reported that there were not any etiological or pre-disposing risk factors associated with the event. The event was reported to have resolved on 16/Oct/same year*, and the subject was discharged on the same day. The subject received the last dose of blinded investigational product prior to the event on 19/Sep/same year*. The blinded investigational product was continued.

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

18-Jul-one year after* Unblinded due to end of study.

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]	20090159	[redacted]	[redacted]	No	No	---	350 mg, q4wk	Subcutaneous	q4wk	---

List of Safety Narratives - Main Page

SAE Reported Term	SAE Preferred Term (SAE Lower Level Term)	Onset Date (Time to Onset)
syncopal episode	Syncope (Syncope)	02-MAR-same year*---

Case Narrative : This 75 year old Caucasian female was participating in a phase 2, randomized, active-control, dose-ranging study to evaluate the LDL-C lowering properties of AMG 145, compared to ezetimibe, when used alone or with low-dose statin, in statin-intolerant subjects with dyslipidemia and experienced a syncopal episode.

The subjects medical history included hypercholesterolemia, hyperlipidemia, hypothyroidism, hypertension, sinus bradycardia previous to an artificial pacemaker insertion, hysterectomy, parathyroid surgery with unspecified complications, renal artery stenosis and subsequent renal artery stent placement and allergy to penicillin, hydralazine and verapamil. The subject had known history of syncopal episodes similar to the event, one two years previous to the event and a second one in past October. The subject did not have a history of smoking, alcohol consumption or drug use, strokes or transient ischemic attacks. No previous treatment for the condition under study was provided at the time of the report. Concomitant medications included Premarin (estrogen), metoprolol, calcitriol, calcium and magnesium supplement, aspirin and multivitamins.

The subject received the first dose of blinded investigational product AMG 145 on 11/Jan/[redacted]. Approximately two months later, on 02/Mar/same year*, the subject experienced a syncopal episode and was hospitalized. Reportedly, the subject was cleaning her living room, bent down to pick up a pillow and placed it on the couch and then she completely lost consciousness. According to her son, her eyes rolled back and she passed out. The event was not associated to incontinence, tongue biting, jaw pain, signs of trauma or pain. No focal weakness or seizure-like activity was reported. The subject remained unresponsive for about 20 minutes. By the time emergency services arrived she was noted slow to respond and disoriented for about 10 minutes. Upon arrival to the hospital, her vital signs included blood pressure of 208/75 and heart rate of 64 with stable oxygen saturation levels. Laboratory tests revealed creatine phosphokinase of 312 /U/L, creatine phosphokinase MB (CK-MB) fraction of 8 ng/mL, CK-MB index of 3.6, creatinine of 0.81 mg/dL, glucose of 112 mg/dL, potassium of 3.8 mmol/L, sodium of 142 mmol/L, hemoglobin of 11.4, troponin of 0.03 ng/mL and white blood cell count of 12.4. An electrocardiogram revealed paced rhythm rate of 61 and non-specific ST-T wave changes. There were some criteria for LVH, which was not noted before pacemaker insertion. At the hospital, the subject regained consciousness, but the last thing she remembered was placing the pillow on the couch. The subject reported having a mild frontal headache which she described as a sinus headache, not being the worst of her life. She had some dry mucous and tolerated some fluids. Saline bolus was started. The subject stated otherwise being in her usual state of health and denied significant weight loss, weight gain, fevers, chills, nausea, vomiting, chest pain, shortness of breath, lower extremity edema, non-sustained ventricular tachycardia, lightheadedness or dizziness upon standing, headaches, visual or auditory symptoms, incontinence, trauma to her head or worse headaches in her life. The subject stated that this had been her first episode of syncope since she had pacemaker insertion and the most significant where she did not recall the events occurring between being in her living room and being evaluated in the hospital. The event was reported to have resolved later the same day. On 03/Mar/same year*, the subject was doing well, denied any new syncopal episodes, dizziness, headaches or lightheadedness. Vital signs included blood pressure of 177/70, heart rate in the 60s and oxygen saturation of 98%. At physical examination she was alert and oriented in no acute distress. Cardiac examination showed regular S1, S2 with no obvious murmurs, rubs or gallops. Device interrogation with Medronic showed stable dual chamber pacemaker and stable right atrial and right ventricular lead parameters. A Treadmill/Echo scan revealed fair results. Laboratory test results revealed CK-MB fraction of 11.9, CK-MBB index of 3.5, glucose of 85, thyroid stimulating hormone of 2.2 and white blood cell count of 6.3. On 04/Mar/same year*, a magnetic resonance angio of the head without contrast revealed unremarkable results. The attending physician stated that he doubts a neurological etiology as there was no history of focal weakness, transient weakness or seizure-like activity. He considered the possibility of endocrine abnormality given the subjects history of parathyroid surgery with complications. The subject remained hospitalized at the time of the report. The subjects last dose of blinded investigational product prior to the event was

on 08/Feb/same year*. Blinded investigational product was continued.

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

ADDITIONAL INFORMATION RECEIVED ON 26/MAR/same year*: Additional medical history included anemia. Reportedly, the subject denied any palpitations, chest pains, lightheadedness, focal weakness during or preceding the episode of syncope. Additionally, the subject denied any auditory symptoms or visual symptoms. When she regained consciousness she remembers feeling a little bit lightheaded. She denied any history of strokes in the past or transient ischemic attack (TIA). During hospitalization, the subject underwent workup for possible TIA and possible CVA including pacemaker evaluation, 2-D echocardiogram and magnetic resonance angiogram of the brain. Her pacemaker was checked and was functioning properly. The 2-D echocardiogram showed normal left ventricular function. Additionally, the subject underwent carotid ultrasound to rule out any possible source for possible TIA. All the studies appeared to be nondiagnostic and the carotids ultrasound was negative. Thyroid function is within normal limits. The subject was noted to have B12 vitamin in the lower range of 272 and was started on replacement. Her hospital stay was also complicated by poorly controlled blood pressure. Reportedly, her blood pressure medications were increased. Her metoprolol dose was increased from 50 mg daily to 50 mg twice a day and was started on lisinopril 10 mg daily and hydralazine. The investigator reported that there was no specific treatment performed for the event syncopal episode. On 05/Mar/same year*, the subjects vital signs included body temperature of 36 degrees, heart rate of 72 beats per minute, systolic blood pressure 170/78, respiratory rale of 17 and saturation of 94% on room air. The subject had no acute distress, was alert and oriented, denied any new focal weakness and had no new syncopal episodes. The subject was discharged from the hospital on the same day. The investigator stated that the subject did not suffer any loss of appetite, nausea, vomiting or diarrhea prior to the occurrence of the event and had no obvious signs of blood loss associated with the occurrence of the event. The subject was noted to be mildly dehydrated. As reported, the event had an unclear etiology but it did appear to be possibly of cardiovascular etiology.

18-Jul-same year*: Unblinded due to end of study.

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]	20090159	[redacted]	[redacted]	No	No	---	420 mg, q4wk	Subcutaneous	q4wk	---

SAE Reported Term	SAE Preferred Term (SAE Lower Level Term)	Onset Date (Time to Onset)
Worsening of coronary artery disease	Coronary artery disease (Coronary artery disease progression)	16-SEP-same year*---

Case Narrative : This 59 year old, Caucasian, male subject was participating in a clinical trial, a randomized, multicenter study to evaluate tolerability and efficacy of AMG 145 on LDL-C, compared with ezetimibe, in hypercholesterolemic subjects unable to tolerate an effective dose of a HMG-CoA reductase inhibitor and developed worsening of coronary artery disease.

The subjects medical history included hypercholesterolemia, coronary artery disease, benign prostatic hyperplasia, myocardial infarction (nine years ago*, four years ago*), stent placement, a 5 vessels coronary artery bypass grafting (nine years ago*), bilateral inguinal hernia, 3 cm aortic aneurysm, bilateral knee meniscus tear, appendicitis, appendectomy, pneumonia, transient ischemic attack, chest pain, type II diabetes mellitus, gout, anxiety, hypertension, dizziness, stomach ulcer, abdomen obese, allergy to Plavix and tetanus, myalgia with Lipitor, Mevacor, Crestor, Pravachol and Zocor. Previous treatment for the indication treated included Vytorin (ezetimibe, simvastatin). Concomitant medications reported included Zocor (simvastatin), Aspirin (acetylsalicylic acid), Toprol (metoprolol succinate), Xanax (alprazolam), Flomax (morniflumate), lisinopril, multivitamins and Nitro (nitroglycerin trinitrate).

At screening visit, on 25/Aug/same year*, the subject reported chest pain with negative stress test, done on 22/Aug/same year*. On 22/Aug/same year*, a myocardial perfusion test was found abnormal with ejection fraction at 56%. The subject received the first dose of blinded investigational product AMG 145 vs placebo for hypercholesterolemia on 01/Sep/[redacted]. On 02/Sep/same year*, the subject visited a cardiologist and on 16/Sep/same year* the subject had a scheduled coronary angiogram. On the same day, due to progression of coronary artery disease, a PTCA/stent placement was performed. Treatment for the event included Effient (prasugrel hydrochloride). The investigator stated that myocardial perfusion results were not provided by the subject prior to randomization. The outcome of the event worsening of coronary artery disease was reported as resolved on 17/Sep/same year* and the subject was discharged on stable condition. Blinded investigational drug was continued.

The investigator reported that there was no reasonable possibility that the event worsening of coronary artery disease was related to the blinded investigational product.

18-Jul-one year after* End of Study Unblinding

[redacted]

Subject [redacted] enrolled in study 20090159 was a 70-year-old female diagnosed with hypercholesterolemia. Subject received the first dose of evolocumab 420 mg SC Q4W on 22 November [redacted]. On 12 December same year* (21 days after the last dose of investigational product), the subject experienced grade 2 myalgia leading to withdrawal of investigational product. Subject received Diclofenac for the myalgia. The event resolved on 10 January one year after*. Subject has a medical history of osteoarthritis. The subject discontinued evolocumab (last dose on 22 November same year*) after receiving 1 dose of treatment. The investigator reported the event as related to evolocumab.

[redacted]

Subject [redacted] enrolled in study 20090159 was a 48-year-old male diagnosed with hypercholesterolemia. Subject received the first dose of evolocumab 350 mg SC Q4W on 15 December [redacted]. On 24 December same year* (10 days after the last dose of investigational product), the subject experienced grade 4 myositis leading to withdrawal of investigational product. The event resolved on 02 January one year after*. There was no relevant medical history. Medications included ASA. The subject discontinued evolocumab (last dose on 15 December same year*) after receiving 1 dose of treatment. The investigator reported the event as related to evolocumab.

[redacted]

Subject [redacted] enrolled in study 20090159 was a 66-year-old female diagnosed with hypercholesterolemia. Subject received the first dose of ezetimibe 10 mg PO QD + evolocumab 420 mg SC Q4W on 23 September [redacted]. On 25 October same year* (5 days after the last dose of evolocumab), the subject experienced grade 2 myalgia leading to withdrawal of investigational product. Subject received Dozol for the myalgia. The event resolved on 01 December same year*. Subject has a medical history of osteoarthritis and neck, shoulder and musculoskeletal pain. The subject discontinued both evolocumab (last dose 21 October same year*) and ezetimibe (last dose on 25 October same year*). The investigator reported the event as related to evolocumab.

[redacted]

Subject [redacted] enrolled in Study 20090159 was a 70-year-old male diagnosed with mixed dyslipidemia. Subject received first dose of placebo SC QM and ezetimibe 10 mg PO QD on 31 January [redacted]. On 01 February same year* (day 2 of placebo and ezetimibe), the subject experienced grade 2 myalgia leading to withdrawal of investigational product. The subject discontinued investigational product on 27 February same year*; simvastatin was also discontinued. The event persisted after discontinuation of investigational product and simvastatin, and was ongoing at the end of study. Relevant concomitant medication included simvastatin, amlodipine, acetylsalicylic acid, tramadol, and pregabalin. The subject had a medical history of operated L1 osteotomy. The investigator reported the event as related to placebo and ezetimibe.

[redacted]

Subject [redacted] enrolled in Study 20090159 was a 68-year-old male diagnosed with mixed dyslipidemia. Subject received first (and last) dose of placebo SC QM and ezetimibe

*新薬承認情報提供時に置き換え

10 mg PO QD on 14 November [redacted]. On 20 November same year* (6 days after start of placebo and ezetimibe), the subject experienced grade 2 muscle spasms leading to withdrawal of investigational product. The event resolved on 27 November same year*. Concomitant medications included alprazolam, metronidazole, fexofenadine, and tadalafil. The subject had a medical history of allergic rhinitis, anxiety, chronic bronchitis, emphysema, fusiform abdominal aortic aneurysm, lumbosacral spondylosis, nephrolithiasis, diarrhea, epididymitis, erectile dysfunction, and orchitis. The investigator reported the event as related to placebo and ezetimibe.

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.16 20110114 試験

治験課題名：10-year Framingham Risk Score 10%以下の被験者を対象にevolocumab単独脂質低下療法の安全性及び有効性を評価する二重盲検無作為化プラセボ及びエゼチミブ対照多施設共同試験

1. 試験デザイン及び計画の要約

1.1 治験責任医師

[redacted]医師、その他米国、デンマーク、ベルギー、オーストラリア、カナダ、フランス、韓国、台湾及びトルコの70施設の医師

1.2 治験実施医療機関

[redacted]（[redacted]USA）、その他70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III相

1.5 目的

1.5.1 主要目的

10-year Framingham Risk Score 10%以下の被験者を対象に単剤療法として、evolocumabを2週に1回（Q2W）及び1カ月に1回（QM）12週間皮下（SC）投与したときの低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）のベースラインからの変化率に対する効果をプラセボ及びエゼチミブとの比較により評価する。

1.5.2 副次目的

- 10-year Framingham Risk Score 10%以下の被験者を対象に、evolocumabの単剤療法としてQ2W及びQMにてSC投与したときの安全性及び忍容性をプラセボ及びエゼチミブとの比較により評価する。
- 10-year Framingham Risk Score 10%以下の被験者を対象に、evolocumabの単剤療法としてQ2W及びQMにて12週間SC投与したときのLDL-Cのベースラインからの変化量、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、ApoB／アポリポ蛋白A-1（ApoA1）比、リポ蛋白（a）［Lp（a）］、トリグリセリド、超低比重リポ蛋白コレステロール（VLDL-C）及び

HDL-C のベースラインからの変化率に対する効果を、プラセボ及びエゼチミブとの比較により評価する。

- 10-year Framingham Risk Score 10%以下の被験者を対象に、evolocumab の単剤療法として Q2W 及び QM にて 12 週間 SC 投与したときの LDL-C が 70 mg/dL（1.8 mmol/L）未満となった被験者の割合に対する効果を、プラセボ及びエゼチミブとの比較により評価する。

1.5.3 三次目的

- 10-year Framingham Risk Score 10%以下の被験者を対象に、evolocumab の単剤療法として Q2W 又は QM にて 12 週間 SC 投与したときの ApoA1 のベースラインからの変化率に対する効果を、プラセボ及びエゼチミブとの比較により評価する。
- 投与 10 週時点及び 12 週時点における薬物動態学的曝露量を明らかにする。

1.5.4 探索的目的

- 10-year Framingham Risk Score 10%以下の被験者を対象に、evolocumab の単剤療法として Q2W 及び QM にて SC 投与したときのプロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型（PCSK9）濃度のベースラインからの変化量、LDL-C、総コレステロール、non-HDL-C、アポリポ蛋白 B（ApoB）、総コレステロール／HDL-C 比、ApoB/ApoA1 比、トリグリセリド、VLDL-C、HDL-C、ApoA1 及び Lp（a）のベースラインからの変化量及び変化率、並びに高感度 C 反応性蛋白（hsCRP）のベースラインからのカテゴリーの変化に対する経時的な効果をプラセボ及びエゼチミブとの比較により明らかにする。
- evolocumab の投与を受けた被験者について、心血管系事象の発現率を評価する。

1.6 治験方法

本試験は、第 III 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、ダブルダミー、プラセボ及びエゼチミブ対照、並行群間比較試験であり、10-year Framingham Risk Score 10%以下の高脂血症被験者を対象に、evolocumab の単剤療法として Q2W 又は QM にて 12 週間 SC 投与したときの LDL-C のベースラインからの変化率に対する効果をプラセボとの比較により評価することを目的にデザインされた。

6 週間のスクリーニング期間を設け、無作為割り付け前に SC 投与の忍容性を確認するため、プラセボを SC 投与した。ペン型プレフィルドオートインジェクター（AI/pen）3 本を連続して投与することで、全被験者が QM 投与の投与液量（3.0 mL）に相当するプラセボの SC 投与を受けた。

6 週間のスクリーニング期間に続き、以下に示すとおり、被験者を 6 群のいずれかに 2：2：1：1：1：1の割合で無作為に割り付けた。無作為化には、スクリーニング時の LDL-C 値（130 mg/dL［3.4 mmol/L］未満又は 130 mg/dL 以上）を因子とする層別割り付けを行った。

投与群	治験薬及び用量	計画した被験者数
Evolocumab Q2W	Evolocumab 140 mg SC Q2W 及びプラセボ PO QD	150
Evolocumab QM	Evolocumab 420 mg SC QM 及びプラセボ PO QD	150
エゼチミブ (Q2W)	プラセボ SC Q2W 及びエゼチミブ 10 mg PO QD	75
エゼチミブ (QM)	プラセボ SC QM 及び エゼチミブ 10 mg PO QD	75
プラセボ Q2W	プラセボ SC Q2W 及び プラセボ PO QD	75
プラセボ QM	プラセボ SC QM 及びプラセボ PO QD	75

SC = 皮下、Q2W = 2 週 1 回、 PO = 経口、QD = 1 日 1 回、 QM = 1 カ月 1 回

被験者は初回投与日（Day 1）治験薬（IP）の SC 投与（evolocumab 又はプラセボ）及び経口（PO）投与（エゼチミブ又はプラセボ）を受け、脂質パラメータ測定用の血液検体採取等の評価のため、投与 2 週時点、8 週時点、10 週時点及び 12 週時点に治験実施医療機関に来院した。血清中 evolocumab 及び PCSK9 の濃度測定用の血液検体は、Day 1、投与 2 週時点、10 週時点及び 12 週時点に採取した。

被験者（又は訓練及び指名された者）あるいは資格を有する治験実施医療機関の職員は、Day 1、投与 2 週時点（Q2W）、8 週時点（Q2W 又は QM）及び 10 週時点（Q2W）の来院時に、医療環境下で AI/pen を用いて治験薬の SC 投与を行った。被験者（又は訓練及び指名された者）は、投与 4 週時点（Q2W 又は QM）及び 6 週時点（Q2W）に医療環境下以外（自宅）で AI/pen を用いて治験薬の SC 投与を行った。evolocumab の各 Q2W 群は、140 mg が投与可能な液量が充填された AI/pen 1 本を用いて投与を行い、各 QM 群は、合計投与量を 420 mg とするため AI/pen 3 本を用いて投与を行った。PO 投与の治験薬はすべて自己投与であった。

QM 群については投与 12 週時点の治験実施医療機関への来院、Q2W 群については投与 14 週時点の電話連絡をもって試験終了とした。独立データモニタリング委員会（IDMC）は、本試験及び evolocumab を用いたその他継続中の試験から更新される安全性データを評価し、被験者に対する安全性に関し回避可能なリスクが増加していないことを確認した。IDMC の検討は、Amgen 社外部の独立した生物統計グループにより実施された。

本試験の評価スケジュールを以下の表 2.7.6.16-1 に示す。

表 2.7.6.16-1　評価スケジュール（全被験者）

Study Day / Time Point[a]	Screening	D1 Visit	Week 2 Visit	Week 4	Week 6	Week 8 Visit	Week 10 Visit	Week 12 Visit (QM EOS)	Week 14[b] (Q2W EOS)
General Procedures									
Informed consent	X								
Medical history	X								
Vital Signs (sitting BP, HR)	X	X	X			X	X	X	
Review for AEs/SAEs/CV events	X[c]	X	X			X	X	X	X
Concomitant therapy	X	X	X			X	X	X	
Dietary instruction	X	X	X			X	X		
Physical exam	X							X	
Body weight, waist circumference		X						X	
Body height	X								
12 lead ECG	X	X					X	X	
Randomization		X[d]							
Central Laboratory									
Fasting lipids	X	X	X			X	X	X	
ApoA1, ApoB, Lp(a)		X					X	X	
PK (evolocumab)[e], PCSK9		X	X				X	X	
Chemistry	X[f]	X				X		X	
Hematology	X	X				X		X	
hsCRP		X						X	
HbA1c	X							X	
TSH	X								
Biomarkers (blood)[g]		X					X	X	
Anti-evolocumab antibodies		X						X	
HCV antibodies	X[h]								
HCV viral load		X[h]	X[h]			X[h]		X[h]	
Serum pregnancy; FSH[i]	X							X	
Urine pregnancy		X	X			X			
Urinalysis		X						X	

AEs = 有害事象、 ApoA1 = アポリポ蛋白 A-1、 ApoB = アポリポ蛋白 B、 BP =血圧、CV =心血管系、D1 = day 1、ECG = 心電図、EOS =試験終了、 FSH = 卵胞刺激ホルモン、HbA1c = ヘモグロビン A1c 、HCV = C 型肝炎ウイルス、HR =心拍数、hsCRP = 高感度 C 反応性蛋白、IP = 治験薬、Lp(a) =リポ蛋白、PCSK9 = プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型、PK = 薬物動態、PO = 経口 (口からの)、Q2W = 2 週 1 回、QM = 1 カ月 1 回、SAEs = 重篤な有害事象、 SC = 皮下、 TSH =甲状腺刺激ホルモン、W = week

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

[b] Subjects on Q2W SC IP schedule; subject was contacted by the site at week 14 (eg, by phone call).

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

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

[e] PK samples were taken prior to IP administration, if applicable.

[f] Includes fasting glucose.

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

[h] HCV antibodies only in high risk subjects or if ALT or AST > 2x ULN at any time during screening; viral load only in subjects positive for HCV.

[i] Pregnancy testing in females of childbearing potential, FSH only if applicable per exclusion criterion.

[j] All subjects took oral IP (ezetimibe or placebo) daily until the week 12 visit.

表 2.7.6.16-1　評価スケジュール（全被験者）（続き）

Study Day / Time Point[a]	Screening	D1 Visit	Week 2 Visit	Week 4	Week 6	Week 8 Visit	Week 10 Visit	Week 12 Visit (QM EOS)	Week 14[b] (Q2W EOS)
Investigational Product									
Placebo	X								
PO IP dispensation		X	X			X			
PO IP tablet count			X			X		X[j]	
Autoinjector/pen instruction	X	X	X						
Q2W SC IP on-site		X	X			X	X		
Q2W SC IP home-use setting				X	X				
QM SC IP on-site		X				X			
QM SC IP home-use setting				X					
SC IP dispense			X						
SC IP reconcile						X			

AEs = 有害事象、 ApoA1 = アポリポ蛋白 A-1、 ApoB = アポリポ蛋白 B、 BP =血圧、 CV =心血管系、D1 = day 1、 ECG = 心電図、EOS =試験終了、 FSH = 卵胞刺激ホルモン、HbA1c = ヘモグロビン A1c 、HCV = C 型肝炎ウイルス、 HR =心拍数、hsCRP = 高感度 C 反応性蛋白、IP = 治験薬、Lp(a) =リポ蛋白、PCSK9 = プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型、PK = 薬物動態、PO = 経口 (口からの)、Q2W = 2 週 1 回、QM = 1 カ月 1 回、SAEs = 重篤な有害事象、 SC = 皮下、 TSH =甲状腺刺激ホルモン、W = Week

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

[b] Subjects on Q2W SC IP schedule; subject was contacted by the site at week 14 (eg, by phone call).

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

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

[e] PK samples were taken prior to IP administration, if applicable.

[f] Includes fasting glucose.

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

[h] HCV antibodies only in high risk subjects or if ALT or AST > 2x ULN at any time during screening; viral load only in subjects positive for HCV.

[i] Pregnancy testing in females of childbearing potential, FSH only if applicable per exclusion criterion.

[j] All subjects took oral IP (ezetimibe or placebo) daily until the week 12 visit.

1.7　被験者数

予定された被験者数は 600 例（evolocumab 群 300 例、対照群 300 例［プラセボ又はエゼチミブ］）であり、本試験にて無作為割り付けが行われた症例は合計 615 例であった（evolocumab Q2W 群 153 例、evolocumab QM 群 153 例、プラセボ Q2W 群 77 例、プラセボ QM 群 78 例、エゼチミブ Q2W 群 77 例、エゼチミブ QM 群 77 例）。

1.8　診断及び適格性の主な基準

本試験に組み入れ可能な被験者は、年齢 18 歳以上 80 歳以下の成人の男女とした。さらに被験者は、中央測定施設によるスクリーニング時の空腹時 LDL-C が 100 mg/dL（2.6 mmol/L）以上 190 mg/dL（4.9 mmol/L）未満、空腹時トリグリセリドが 400 mg/dL（4.5 mmol/L）以下かつ、National Cholesterol Education Program（NCEP）Adult Treatment Panel III による Framingham Risk Score が 10%以下であることとした。

LDL-C スクリーニング前の 3 カ月間に脂質低下薬を使用していた被験者は試験から除外した。また、被験者の安全性へのリスクとなる、あるいは治験の評価、手順又は完了を妨げると考えられる臨床的に重要な疾患及び状態の病歴又は所見を有する被験者も除外した。

1.9 被験薬、用量及び投与方法

1.9.1 被験薬

本試験の被験薬は、evolocumab SC、プラセボ SC、エゼチミブ PO 及びプラセボ PO であった。

evolocumab SC 及びプラセボ SC は Amgen 社が製造及び梱包を行った。evolocumab は、無菌、防腐剤を含有しない溶液として、固定用量の SC 投与用として単回投与の使い捨て、バネ式の AI/pen に充填された上で供給された。AI/pen には、[redacted] mmol/L [redacted]、[redacted] mmol/L [redacted]、[redacted]%（w/v）[redacted] で調製された pH [redacted] の evolocumab 140 mg/mL 溶液 1.0 mL が投与できるように充填されていた。

evolocumab は、以下の 2 つの用法・用量のいずれかで投与した。

- evolocumab 140 mg（AI/pen 1 本）SC Q2W
- evolocumab 420 mg（AI/pen 3 本）SC QM

プラセボ SC は、[redacted]%（w/v）[redacted]、[redacted] mmol/L [redacted]、[redacted] mmol/L [redacted]、[redacted]%（w/v）ポリソルベート 80 で調整された pH [redacted] の溶液であり、1.0 mL が投与可能な液量が、同様に AI/pen に充填されていた。

プラセボ SC は、以下の 2 つの用法・用量のいずれかで投与した。

- プラセボ（AI/pen 1 本）SC Q2W
- プラセボ（AI/pen 3 本）SC QM

エゼチミブ PO は [redacted] 社が製造及び供給を行ったが、Amgen 社が自社の治験薬交付手順に従い交付した。プラセボ PO はカプセルに充填しエゼチミブと同じ外観とした。

エゼチミブ 10 mg 錠又はそのプラセボは、ZETIA®（エゼチミブ）の添付文書の指示どおりに、1 日 1 回 PO 投与した。

1.9.2 併用薬

evolocumab、プラセボ及びエゼチミブは被験薬としたため、本試験における併用薬については該当なし。

1.10 投与期間

本試験ではスクリーニング期を最長 6 週間、投与期間を 12 週間とした。

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
- 投与 10 週時点及び 12 週時点における LDL-C のベースラインからの平均変化率

1.11.2 副次評価項目

以下のパラメータにおける投与 12 週時点の値及び投与 10 週時点と 12 週時点の平均値のそれぞれを評価項目とした。

- tier 1
  - LDL-C のベースラインからの変化量
  - LDL-C 70 mg/dL（1.8 mmol/L）未満に到達した被験者の割合
  - non-HDL-C のベースラインからの変化率
  - ApoB のベースラインからの変化率
  - 総コレステロール／HDL-C 比のベースラインからの変化率
  - ApoB/ApoA1 比のベースラインからの変化率
- tier 2
  - Lp（a）のベースラインからの変化率
  - トリグリセリドのベースラインからの変化率
  - VLDL-C のベースラインからの変化率
  - HDL-C のベースラインからの変化率

1.11.3 三次評価項目

- 投与 12 週時点における ApoA1 のベースラインからの変化率
- 投与 10 週時点及び 12 週時点における ApoA1 のベースラインからの平均変化率

1.11.4 安全性評価項目

- 有害事象発現率
- 治験薬と関連のある有害事象発現率
- 各規定来院時の臨床検査値及びバイタルサイン
- 各規定来院時の心電図パラメータ（RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTc 間隔等）
- 抗 evolocumab 抗体

1.11.5 薬物動態及び薬力学

薬物動態学的評価項目及び薬力学的評価項目は、投与 10 週時点及び 12 週時点における血清中非結合型 evolocumab 濃度及び血清中非結合 PCSK9 濃度とした。

1.11.6 探索的評価項目

- 心血管系評価項目と判定された事象の発現率（全死因による死亡、心血管系疾患に起因する死亡、心筋梗塞、不安定狭心症のための入院、冠動脈の血行再建、脳卒中、心不全のための入院又は一過性脳虚血発作［TIA］）
- 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、Lp（a）、トリグリセリド、VLDL-C、HDL-C 及び ApoA1
- 各規定評価時の hsCRP
- 各規定評価時のヘモグロビン A1c（HbA1c）
- 各規定評価時の PCSK9 のベースラインからの変化量

1.12 統計手法

1.12.1.1.1 一般的事項

有効性及び安全性の解析は、最大の解析対象集団（FAS）を用いて実施した。FAS は、無作為化され、治験薬（SC 又は PO）の投与を 1 回以上受けたすべての被験者とした。別途指定しない限り、投与頻度（Q2W 及び QM）別に解析を行った。evolocumab のプラセボ及びエゼチミブに対する優越性についての評価は、有効性のすべての評価項目について実施した。各投与頻度群、また各対照群に対し、複数の評価項目（主要評価項目及び副次評価項目）の検定を行うことによる多重性の調整については、「統計解析計画書」（16.1.9 項）に記載する。

別途指定しない限り、LDL-C に関連するすべての解析において reflexive 法を用いた（reflexive LDL-C）。この方法では、算出された LDL-C が 40 mg/dL（1.0 mmol/L）未満、又はトリグリセリドが 400 mg/dL（4.5 mmol/L）超の基準に該当しない場合は算出 LDL-C を用い、この基準に該当する場合は超遠心法による UC LDL-C の測定値を用いた。

死亡、心筋梗塞、不安定狭心症のための入院、冠動脈の血行再建、脳卒中、一過性脳虚血発作及び心不全のための入院の有害事象は、独立臨床事象判定委員会による判定を行った。心血管系評価項目における有害事象の発現率は投与群ごとに集計した。

1.12.1.1.2 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及び投与 10 週時点並びに 12 週時点における LDL-C のベースラインからの平均変化率を評価するため、各投与頻度群において反復測定線形効果モデルを用いて evolocumab の有効性をプラセボ及びエゼチミブと比較した。反復測定モデルには投与群、層別因子、来院時期及び投与群と来院時期の交互作用の項を含めた。反復測定線形効果モデルを使用した際は欠測値の補完を行わなかった。

1.12.1.1.3 副次評価項目及び三次評価項目の解析

副次評価項目及び三次評価項目の統計モデルは、主要評価項目と同様であった。LDL-C が 70 mg/dL（1.8 mmol/L）未満に到達した被験者の割合は、層別因子で調整した Cochran-Mantel Haenszel の検定を用いて解析した。

1.12.1.1.4 薬物動態学的評価項目及び薬力学的評価項目の解析

evolocumab 及び PCSK9 の平均血清中濃度データは、投与後の経過時間を用いて示した。薬物動態濃度については要約統計量を示した。

1.12.1.1.5 安全性評価項目の解析

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 16.1 を用いてコード化した。治験中に発現した有害事象、重篤な有害事象及び治験薬（SC 又は PO）の投与中止に至った有害事象の発現率は、投与群ごとに器官別大分類及び基本語別に集計した。

コールセンターにて確認された有害事象については、治験担当医師に照会した上で、電子症例報告書（eCRF）への記録を依頼し、その後臨床データベースに入力した。このような有害事象は、治験担当医師により医療機器との関連性が否定できないと判断されたものを含めて、治験中に発現した有害事象として報告した。

医療機器（AI/pen）と関連のある有害事象は、投与群ごとに基本語ごとに頻度の高い順に集計した。

また、ほかの脂質低下療法と関連のある有害事象（糖尿病、肝臓、筋肉に関するもの）、ほかのタンパク質注射剤の投与と関連のある有害事象（過敏症、注射部位反応等）及び PCSK9 阻害／LDL 受容体の発現増加と理論的に関連している可能性のある有害事象（C 型肝炎）について、カテゴリー別及び基本語別に集計した。

臨床検査、心電図及びバイタルサインの測定結果は経時的に要約した。特定のパラメータについては臨床検査値のシフトテーブルを示した。evolocumab 群においていずれかの時点で抗 evolocumab 抗体産生の発現率を集計した。

1.12.1.1.6 探索的評価項目の解析

脂質パラメータに関連する探索的評価項目は、投与群別及び規定来院時別に記述統計量を示した。心血管系評価項目の有害事象の発現率は投与群別に要約した。

2. 結果の要約

2.1 被験者の内訳

合計 615 例の被験者が 6 群のいずれか 1 群に無作為に割り付けられた。

- evolocumab 群：306 例（evolocumab Q2W 群：153 例、evolocumab QM 群：153 例）
- プラセボ群：155 例（プラセボ Q2W 群：77 例、プラセボ QM 群：78 例）

- エゼチミブ群：154例（エゼチミブQ2W群：77例、エゼチミブQM群：77例）

治験薬の投与を受けた合計614例（99.8%）の被験者をFASとした。プラセボQ2W群の1例（1.3%）は治験薬SC又は治験薬POのいずれの投与も受けなかった。合計598例（97.2%）が試験を完了し、試験完了率は各投与群間で同様であった。

被験者の内訳を表2.7.6.16-2に示す。

表 2.7.6.16-2　被験者の内訳及び投与中止理由
（ランダム化された全被験者）

	プラセボ			エゼチミブ			EvoMab			
	プラセボ Q2W＋プラセボ QD (N = 77) n (%)	プラセボ QM＋プラセボ QD (N = 78) n (%)	全体 (N = 155) n (%)	プラセボ Q2W＋エゼチミブ QD (N = 77) n (%)	プラセボ QM＋エゼチミブ QD (N = 77) n (%)	全体 (N = 154) n (%)	140 mg Q2W＋プラセボ QD (N = 153) n (%)	420 mg QM＋プラセボ QD (N = 153) n (%)	全体 (N = 306) n (%)	合計 (N = 615) n (%)
SC 治験薬の状況										
IP の SC 投与を全く受けなかった被験者数	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
IP の SC 投与を受けた被験者数	76 (98.7)	78 (100.0)	154 (99.4)	77 (100.0)	77 (100.0)	154 (100.0)	153 (100.0)	153 (100.0)	306 (100.0)	614 (99.8)
投与を完了した被験者数	72 (93.5)	73 (93.6)	145 (93.5)	71 (92.2)	74 (96.1)	145 (94.2)	141 (92.2)	150 (98.0)	291 (95.1)	581 (94.5)
投与を中止した被験者数	4 (5.2)	5 (6.4)	9 (5.8)	6 (7.8)	3 (3.9)	9 (5.8)	12 (7.8)	3 (2.0)	15 (4.9)	33 (5.4)
有害事象	2 (2.6)	2 (2.6)	4 (2.6)	3 (3.9)	0 (0.0)	3 (1.9)	4 (2.6)	1 (0.7)	5 (1.6)	12 (2.0)
妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
被験者の希望	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (1.3)	4 (2.6)	1 (0.7)	5 (1.6)	9 (1.5)
治験依頼者の判断	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.2)
治験担当医師判断	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
追跡不能	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	5 (0.8)
その他	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	5 (0.8)

EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、 IP =治験薬、 N =無作為割付けされた被験者数、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)、QD = 1 日 1 回（経口、錠剤）、SC = 皮下
無作為割付けした被験者数 1059 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 2.7.6.16-2　被験者の内訳及び投与中止理由（ランダム化された全被験者）（続き）

	プラセボ			エゼチミブ			EvoMab			
	プラセボ Q2W＋プラセボ QD (N = 77) n (%)	プラセボ QM＋プラセボ QD (N = 78) n (%)	全体 (N = 155) n (%)	プラセボ Q2W＋エゼチミブ QD (N = 77) n (%)	プラセボ QM＋エゼチミブ QD (N = 77) n (%)	全体 (N = 154) n (%)	140 mg Q2W＋プラセボ QD (N = 153) n (%)	420 mg QM＋プラセボ QD (N = 153) n (%)	全体 (N = 306) n (%)	合計 (N = 615) n (%)
経口治験薬の状況										
IP の経口投与を全く受けなかった被験者数	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
IP の経口投与を受けた被験者数	76 (98.7)	78 (100.0)	154 (99.4)	77 (100.0)	77 (100.0)	154 (100.0)	153 (100.0)	153 (100.0)	306 (100.0)	614 (99.8)
投与を完了した被験者数	73 (94.8)	72 (92.3)	145 (93.5)	71 (92.2)	71 (92.2)	142 (92.2)	142 (92.8)	147 (96.1)	289 (94.4)	576 (93.7)
投与を中止した被験者数	3 (3.9)	6 (7.7)	9 (5.8)	6 (7.8)	6 (7.8)	12 (7.8)	11 (7.2)	6 (3.9)	17 (5.6)	38 (6.2)
有害事象	3 (3.9)	2 (2.6)	5 (3.2)	4 (5.2)	1 (1.3)	5 (3.2)	4 (2.6)	3 (2.0)	7 (2.3)	17 (2.8)
妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
被験者の希望	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (1.3)	0 (0.0)	3 (3.9)	3 (1.9)	4 (2.6)	2 (1.3)	6 (2.0)	11 (1.8)
治験依頼者の判断	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験担当医師判断	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
追跡不能	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	5 (0.8)
その他	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)

EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、 IP =治験薬、 N =無作為割付けされた被験者数、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)、QD = 1 日 1 回（経口、錠剤）、SC = 皮下
無作為割付けした被験者数 1059 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 2.7.6.16-2　被験者の内訳及び投与中止理由（ランダム化された全被験者）（続き）

	プラセボ			エゼチミブ			EvoMab			
	プラセボ Q2W＋プラセボ QD (N = 77) n (%)	プラセボ QM＋プラセボ QD (N = 78) n (%)	全体 (N = 155) n (%)	プラセボ Q2W＋エゼチミブ QD (N = 77) n (%)	プラセボ QM＋エゼチミブ QD (N = 77) n (%)	全体 (N = 154) n (%)	140 mg Q2W＋プラセボ QD (N = 153) n (%)	420 mg QM＋プラセボ QD (N = 153) n (%)	全体 (N = 306) n (%)	合計 (N = 615) n (%)
治験薬の状況										
いずれかの IP 投与を受けた被験者数	76 (98.7)	78 (100.0)	154 (99.4)	77 (100.0)	77 (100.0)	154 (100.0)	153 (100.0)	153 (100.0)	306 (100.0)	614 (99.8)
SC 及び経口両方の IP 投与を受けた被験者数	76 (98.7)	78 (100.0)	154 (99.4)	77 (100.0)	77 (100.0)	154 (100.0)	153 (100.0)	153 (100.0)	306 (100.0)	614 (99.8)
SC 及び経口の IP 投与を完了した被験者数	72 (93.5)	72 (92.3)	144 (92.9)	70 (90.9)	71 (92.2)	141 (91.6)	141 (92.2)	147 (96.1)	288 (94.1)	573 (93.2)
試験完了の状況										
完了した被験者	74 (96.1)	77 (98.7)	151 (97.4)	73 (94.8)	76 (98.7)	149 (96.8)	147 (96.1)	151 (98.7)	298 (97.4)	598 (97.2)
中止した被験者	3 (3.9)	1 (1.3)	4 (2.6)	4 (5.2)	1 (1.3)	5 (3.2)	6 (3.9)	2 (1.3)	8 (2.6)	17 (2.8)
同意撤回	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	3 (0.5)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験依頼者の判断	2 (2.6)	0 (0.0)	2 (1.3)	3 (3.9)	0 (0.0)	3 (1.9)	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)	8 (1.3)
追跡不能	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)	6 (1.0)

EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、 IP =治験薬、 N =無作為割付けされた被験者数、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)、QD = 1 日 1 回（経口、錠剤）、SC = 皮下
無作為割付けした被験者数 1059 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]