2.2　人口統計学的データ

試験対象集団の構成は66.0%が女性、34.0%が男性であり、平均年齢（SD）は53.1（12.1）歳であった。多くの被験者（81.9%）は65歳未満であった。白人（83.1%）が集団の大部分を占め、次いでアジア人（9.4%）、黒人／アフリカ系アメリカ人（6.5%）、アメリカ先住民又はアラスカ先住民（0.5%）、混血（0.3%）及びハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系（0.2%）であった。大部分の被験者（88.8%）は非ヒスパニック系又は非ラテン系であった。治験薬の投与を受けた全被験者のベースライン時の人口統計学的データを表2.7.6.16-3に示す。

表 2.7.6.16-3　ベースライン時の人口統計学的データ（FAS）

	プラセボ			エゼチミブ			EvoMab			
	プラセボ Q2W＋プラセボ QD (N = 76)	プラセボ QM＋プラセボ QD (N = 78)	全体 (N = 154)	プラセボ Q2W＋エゼチミブ QD (N = 77)	プラセボ QM＋エゼチミブ QD (N = 77)	全体 (N = 154)	140 mg Q2W＋プラセボ QD (N = 153)	420 mg QM＋プラセボ QD (N = 153)	全体 (N = 306)	合計 (N = 614)
性別- n (%)										
男性	28 (36.8)	31 (39.7)	59 (38.3)	24 (31.2)	25 (32.5)	49 (31.8)	49 (32.0)	52 (34.0)	101 (33.0)	209 (34.0)
女性	48 (63.2)	47 (60.3)	95 (61.7)	53 (68.8)	52 (67.5)	105 (68.2)	104 (68.0)	101 (66.0)	205 (67.0)	405 (66.0)
民族 - n (%)										
ヒスパニック系又はラテン系	6 (7.9)	8 (10.3)	14 (9.1)	9 (11.7)	11 (14.3)	20 (13.0)	14 (9.2)	21 (13.7)	35 (11.4)	69 (11.2)
非ヒスパニック系又はラテン系	70 (92.1)	70 (89.7)	140 (90.9)	68 (88.3)	66 (85.7)	134 (87.0)	139 (90.8)	132 (86.3)	271 (88.6)	545 (88.8)

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

[redacted]

表 2.7.6.16-3　ベースライン時の人口統計学的データ（FAS）（続き）

	プラセボ			エゼチミブ			EvoMab			
	プラセボ Q2W + プラセボ QD (N = 76)	プラセボ QM + プラセボ QD (N = 78)	全体 (N = 154)	プラセボ Q2W + エゼチミブ QD (N = 77)	プラセボ QM + エゼチミブ QD (N = 77)	全体 (N = 154)	140 mg Q2W + プラセボ QD (N = 153)	420 mg QM + プラセボ QD (N = 153)	全体 (N = 306)	合計 (N = 614)
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)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)	3 (0.5)
アジア人	9 (11.8)	8 (10.3)	17 (11.0)	7 (9.1)	10 (13.0)	17 (11.0)	12 (7.8)	12 (7.8)	24 (7.8)	58 (9.4)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	4 (5.3)	6 (7.7)	10 (6.5)	6 (7.8)	6 (7.8)	12 (7.8)	9 (5.9)	9 (5.9)	18 (5.9)	40 (6.5)
ハワイ先住民又はその他太平洋諸島住民	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
白人	63 (82.9)	63 (80.8)	126 (81.8)	63 (81.8)	60 (77.9)	123 (79.9)	132 (86.3)	129 (84.3)	261 (85.3)	510 (83.1)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
混血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.3)
日本人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)	3 (0.5)
第 1 世代	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.3)
第 2 世代	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第 3 世代	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.2)

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

[redacted]

表 2.7.6.16-3　ベースライン時の人口統計学的データ（FAS）（続き）

	プラセボ			エゼチミブ			EvoMab			
	プラセボ Q2W＋プラセボ QD (N = 76)	プラセボ QM＋プラセボ QD (N = 78)	全体 (N = 154)	プラセボ Q2W＋エゼチミブ QD (N = 77)	プラセボ QM＋エゼチミブ QD (N = 77)	全体 (N = 154)	140 mg Q2W＋プラセボ QD (N = 153)	420 mg QM＋プラセボ QD (N = 153)	全体 (N = 306)	合計 (N = 614)
地域 - n (%)										
北米	39 (51.3)	45 (57.7)	84 (54.5)	43 (55.8)	44 (57.1)	87 (56.5)	88 (57.5)	92 (60.1)	180 (58.8)	351 (57.2)
ヨーロッパ	25 (32.9)	25 (32.1)	50 (32.5)	25 (32.5)	25 (32.5)	50 (32.5)	48 (31.4)	51 (33.3)	99 (32.4)	199 (32.4)
中南米	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)
アジア太平洋	12 (15.8)	8 (10.3)	20 (13.0)	9 (11.7)	8 (10.4)	17 (11.0)	17 (11.1)	10 (6.5)	27 (8.8)	64 (10.4)
年齢 (歳)										
N	76	78	154	77	77	154	153	153	306	614
平均	54.4	52.6	53.5	53.9	53.0	53.4	52.5	52.9	52.7	53.1
SD	10.4	10.7	10.5	11.3	12.7	12.0	13.7	12.1	12.9	12.1
中央値	54.5	54.5	54.5	57.0	56.0	56.0	54.0	55.0	55.0	55.0
Q1, Q3	47.5, 62.5	46.0, 60.0	46.0, 62.0	47.0, 61.0	43.0, 64.0	45.0, 62.0	42.0, 64.0	45.0, 62.0	44.0, 63.0	45.0, 62.0
最小, 最大	29, 77	29, 79	29, 79	25, 77	23, 74	23, 77	20, 79	23, 80	20, 80	20, 80

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



表 2.7.6.16-3　ベースライン時の人口統計学的データ（FAS）（続き）

	プラセボ			エゼチミブ			EvoMab			
	プラセボ Q2W＋プラセボ QD (N = 76)	プラセボ QM＋プラセボ QD (N = 78)	全体 (N = 154)	プラセボ Q2W＋エゼチミブ QD (N = 77)	プラセボ QM＋エゼチミブ QD (N = 77)	全体 (N = 154)	140 mg Q2W＋プラセボ QD (N = 153)	420 mg QM＋プラセボ QD (N = 153)	全体 (N = 306)	合計 (N = 614)
年齢 - n (%)										
＜65 歳	64 (84.2)	69 (88.5)	133 (86.4)	63 (81.8)	59 (76.6)	122 (79.2)	119 (77.8)	129 (84.3)	248 (81.0)	503 (81.9)
≥65 歳	12 (15.8)	9 (11.5)	21 (13.6)	14 (18.2)	18 (23.4)	32 (20.8)	34 (22.2)	24 (15.7)	58 (19.0)	111 (18.1)

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

[redacted]

2.3　有効性の結果

2.3.1　LDL-C のベースラインからの変化率

投与 12 週時点の reflexive LDL-C のベースラインからの変化率及び投与 10 週時点と 12 週時点の reflexive LDL-C のベースラインからの平均変化率の解析結果を表 2.7.6.16-4 に示す。いずれの主要評価項目においても、reflexive LDL-C のベースラインからの変化率において、evolocumab Q2W 群及び QM 群ではプラセボ群及びエゼチミブ群と比較して、統計学的に有意な低下が認められた（各群間差に対する調整後 P 値<0.001）。

投与 12 週時点の reflexive LDL-C のベースラインからの変化率において、Q2W 群及び QM 群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた（群間差［標準誤差〈SE〉］はそれぞれ 57%［2%］及び 55%［2%］）。また、投与 10 週時点と 12 週時点の reflexive LDL-C のベースラインからの平均変化率において、Q2W 群及び QM 群ではプラセボと比較して統計学的に有意な低下が認められた（群間差［SE］はどちらも 57%［2%］）。

投与 12 週時点の reflexive LDL-C のベースラインからの変化率において、Q2W 群及び QM 群ではエゼチミブと比較して統計学的に有意な低下が認められた（群間差［SE］はそれぞれ 39%［2%］及び 38%［2%］）また、投与 10 週時点と 12 週時点の reflexive LDL-C のベースラインからの平均変化率において、Q2W 群及び QM 群ではエゼチミブと比較して統計学的に有意な低下が認められた（群間差［SE］は、それぞれ 39%［2%］及び 40%［2%］）。

表 2.7.6.16-4　reflexive LDL-C のベースラインからの変化率における主解析（FAS）

	EvoMab Q2W vs エゼチミブ QD 又はプラセボ Q2W			EvoMab QM vs エゼチミブ QD 又はプラセボ QM		
	プラセボ Q2W + エゼチミブ QD (N=77)	プラセボ Q2W + プラセボ QD (N=76)	EvoMab 140 mg + プラセボ QD (N=153)	プラセボ QM + エゼチミブ QD (N=77)	プラセボ QM + プラセボ QD (N=78)	EvoMab 420 mg + プラセボ QD (N=153)
Week 12						
要約統計量						
N	70	69	133	69	70	136
平均	-18.88	-0.29	-58.17	-19.19	-1.30	-56.44
SD	12.36	15.56	13.34	13.54	15.06	10.74
SE	1.48	1.87	1.16	1.63	1.80	0.92
中央値	-20.50	-1.55	-59.86	-20.89	-2.05	-57.29
Q1,Q3	(-27.27, -12.80)	(-8.88, 9.29)	(-67.97, -50.99)	(-27.94, -13.08)	(-10.98, 10.40)	(-64.77, -48.34)
最小, 最大	(-46.9, 15.8)	(-56.1, 41.4)	(-84.5, -11.8)	(-44.2, 26.3)	(-42.1, 45.8)	(-84.3, -22.0)
LS 平均 [a]						
推定 (SE)	-17.75 (1.67)	0.10 (1.67)	-57.04 (1.23)	-18.57 (1.56)	-1.34 (1.54)	-56.12 (1.12)
95% CI	(-21.03, -14.46)	(-3.19, 3.39)	(-59.45, -54.63)	(-21.63, -15.51)	(-4.38, 1.69)	(-58.33, -53.91)
治療効果の差 vs エゼチミブ [b]						
推定(SE)	- (-)	- (-)	-39.29 (2.03)	- (-)	- (-)	-37.55 (1.88)
95% CI	(-, -)	(-, -)	(-43.28, -35.31)	(-, -)	(-, -)	(-41.24, -33.86)
p-値	-	-	<0.001	-	-	<0.001
治療効果の差 vs プラセボ [b]						
推定(SE)	- (-)	- (-)	-57.14 (2.03)	- (-)	- (-)	-54.78 (1.87)
95% CI	(-, -)	(-, -)	(-61.14, -53.14)	(-, -)	(-, -)	(-58.46, -51.10)
p-値	-	-	<0.001	-	-	<0.001

EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、N =無作為割付けされた被験者数、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QD = 1 日 1 回（経口、錠剤）、QM = 4 週 1 回(皮下)
算出 LDL-C が< 40 mg/dL 又はトリグリセリドが> 400 mg/dL のとき、可能な場合、血液検体の超遠心法 LDL-C 値に置換する。
[a] 最小二乗平均は、投与群、層化因子（IVRS からの）、予定来院日及び共変量として予定来院日を用いた投与相互作用などの反復測定モデル。
[b] プラセボ（皮下）+プラセボ（経口）又はプラセボ（皮下）+エゼチミブを参照として用いた、各投与頻度群内の投与差。[c] 共通の評価項目に対する最大 p 値
[d] 逐次検定すべての主要及び副次評価項目に対する全体の有意水準を管理する目的の階層的逐次検定法、フォールバック法の組み合わせに基づく調整 p 値。統計的有意差を判断するのに個々の調整 p 値は 0.05 と比較。
Source: Modified from Table 14-4.1.1

表 2.7.6.16-4　reflexive LDL-C のベースラインからの変化率における主解析（FAS）（続き）

	EvoMab Q2W vs エゼチミブ QD 又はプラセボ Q2W			EvoMab QM vs エゼチミブ QD 又はプラセボ QM		
	プラセボ Q2W + エゼチミブ QD (N=77)	プラセボ Q2W + プラセボ QD (N=76)	EvoMab 140 mg + プラセボ QD (N=153)	プラセボ QM + エゼチミブ QD (N=77)	プラセボ QM + プラセボ QD (N=78)	EvoMab 420 mg + プラセボ QD (N=153)
Weeks 10 及び 12 の平均						
要約統計量						
N	75	76	140	72	74	150
平均	-17.88	-0.72	-57.65	-19.77	-0.97	-59.00
SD	10.96	12.49	12.90	12.17	12.98	10.89
SE	1.27	1.43	1.09	1.43	1.51	0.89
中央値	-18.92	-1.24	-60.04	-21.24	-1.17	-60.59
Q1,Q3	(-25.53, -11.00)	(-10.02, 6.78)	(-66.29, -50.00)	(-27.59, -16.72)	(-9.52, 7.05)	(-66.56, -51.36)
最小, 最大	(-37.8, 8.9)	(-34.6, 30.9)	(-79.2, -16.4)	(-44.6, 18.4)	(-34.9, 45.8)	(-84.5, -22.0)
LS 平均 [a]						
推定(SE)	-17.52 (1.46)	-0.43 (1.45)	-56.93 (1.07)	-19.12 (1.39)	-1.41 (1.37)	-58.81 (1.00)
95% CI	(-20.39, -14.65)	(-3.28, 2.42)	(-59.04, -54.81)	(-21.85, -16.38)	(-4.11, 1.30)	(-60.78, -56.84)
治療効果の差 vs エゼチミブ [b]						
推定(SE)	- (-)	- (-)	-39.41 (1.76)	- (-)	- (-)	-39.69 (1.66)
95% CI	(-, -)	(-, -)	(-42.87, -35.94)	(-, -)	(-, -)	(-42.97, -36.42)
p-値	-	-	<0.001	-	-	<0.001
治療効果の差 vs プラセボ [b]						
推定(SE)	- (-)	- (-)	-56.50 (1.76)	- (-)	- (-)	-57.40 (1.66)
95% CI	(-, -)	(-, -)	(-59.95, -53.04)	(-, -)	(-, -)	(-60.66, -54.14)
p-値	-	-	<0.001	-	-	<0.001

EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、N =無作為割付けされた被験者数、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QD = 1 日 1 回（経口、錠剤）、QM = 4 週 1 回(皮下)
算出 LDL-C が< 40 mg/dL 又はトリグリセリドが> 400 mg/dL のとき、可能な場合、血液検体の超遠心法 LDL-C 値に置換する。
a 最小二乗平均は、投与群、層化因子（IVRS からの）、予定来院日及び共変量として予定来院日を用いた投与相互作用などの反復測定モデル。
b プラセボ（皮下）+プラセボ（経口）又はプラセボ（皮下）+エゼチミブを参照として用いた、各投与頻度群内の投与差。c 共通の評価項目に対する最大 p 値
d 逐次検定すべての主要及び副次評価項目に対する全体の有意水準を管理する目的の階層的逐次検定法、フォールバック法の組み合わせに基づく調整 p 値。統計的有意差を判断するのに個々の調整 p 値は 0.05 と比較。
Source: Modified from Table 14-4.1.1

表 2.7.6.16-4　reflexive LDL-C のベースラインからの変化率における主解析（FAS）（続き）

	EvoMab Q2W vs エゼチミブ QD 又はプラセボ Q2W			EvoMab QM vs エゼチミブ QD 又は プラセボ QM		
	プラセボ Q2W + エゼチミブ QD (N=77)	プラセボ Q2W + プラセボ QD (N=76)	EvoMab 140 mg + プラセボ QD (N=153)	プラセボ QM + エゼチミブ QD (N=77)	プラセボ QM + プラセボ QD (N=78)	EvoMab 420 mg + プラセボ QD (N=153)
最小有意差 p-値 (EvoMab vs エゼチミブ) [c]	-	-	<0.001	-	-	<0.001
調整 p-値 (EvoMab vs エゼチミブ) [d]	-	-	**<0.001**	-	-	**<0.001**
最小有意差 p-値 (EvoMab vs プラセボ) [c]	-	-	<0.001	-	-	<0.001
調整 p-値 (EvoMab vs プラセボ) [d]	-	-	**<0.001**	-	-	**<0.001**

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

算出 LDL-C が< 40 mg/dL 又はトリグリセリドが> 400 mg/dL のとき、可能な場合、血液検体の超遠心法 LDL-C 値に置換する。

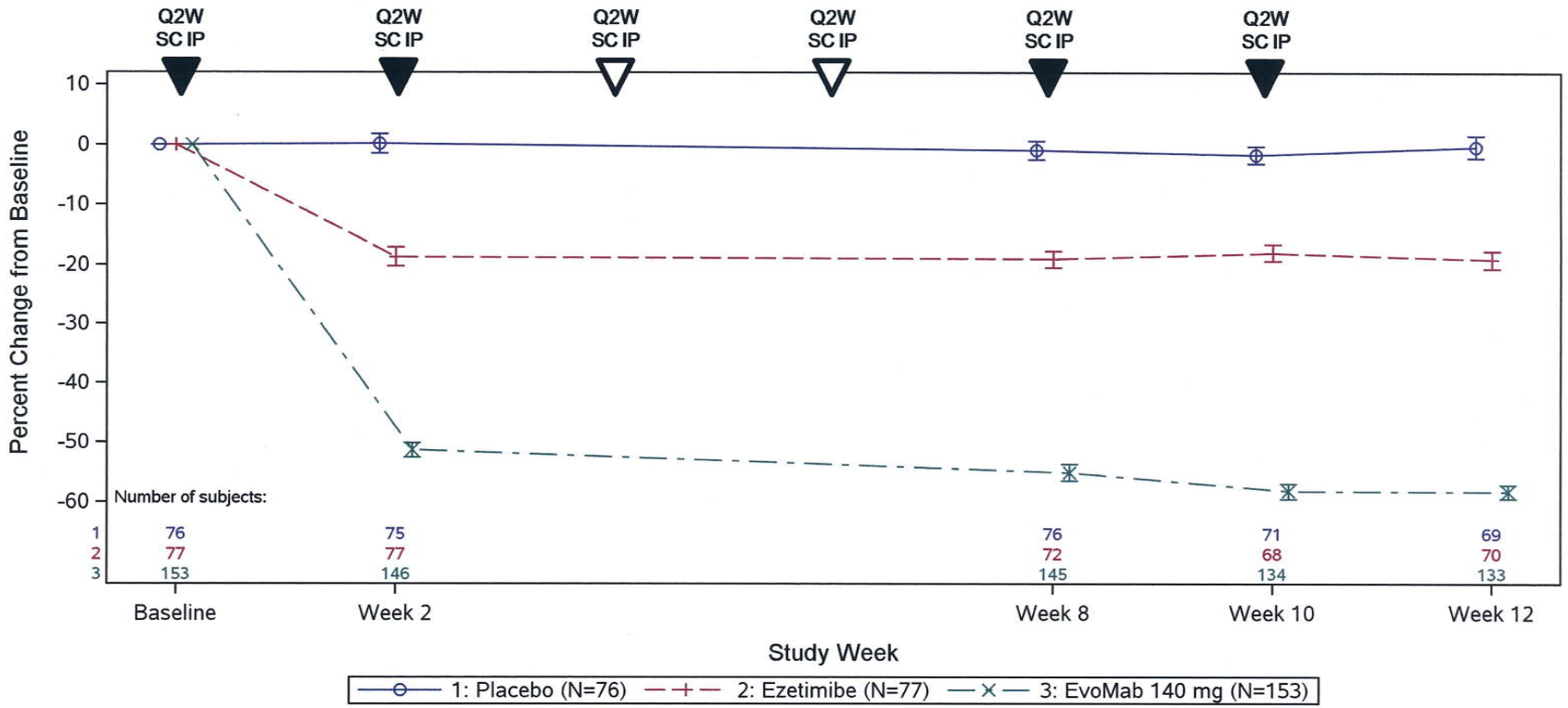
[a] 最小二乗平均は、投与群、層化因子（IVRS からの）、予定来院日及び共変量として予定来院日を用いた投与相互作用などの反復測定モデル。

[b] プラセボ（皮下） +プラセボ（経口）又はプラセボ（皮下） + エゼチミブを参照として用いた、各投与頻度群内の投与差。[c] 共通の評価項目に対する最大 p 値

[d] 逐次検定すべての主要及び副次評価項目に対する全体の有意水準を管理する目的の階層的逐次検定法、フォールバック法の組み合わせに基づく調整 p 値。統計的有意差を判断するのに個々の調整 p 値は 0.05 と比較。

Source: Modified from Table 14-4.1.1

reflexive LDL-C のベースラインからの平均変化率を各規定来院時及び投与群別に図 2.7.6.16-1（Q2W 群）及び図 2.7.6.16-2（QM 群）に示す。投与 2 週時点、8 週時点、10 週時点及び 12 週時点のベースライン後の各時期において、reflexive LDL-C のベースラインからの平均低下率は、evolocumab（Q2W 群又は QM 群）で 51%～61%、エゼチミブで 20%以下、プラセボで 2%以下であった。



EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、IP = 治験薬、LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール、N =無作為割付けされた被験者数、Q2W = 2 週 1 回、SC = 皮下

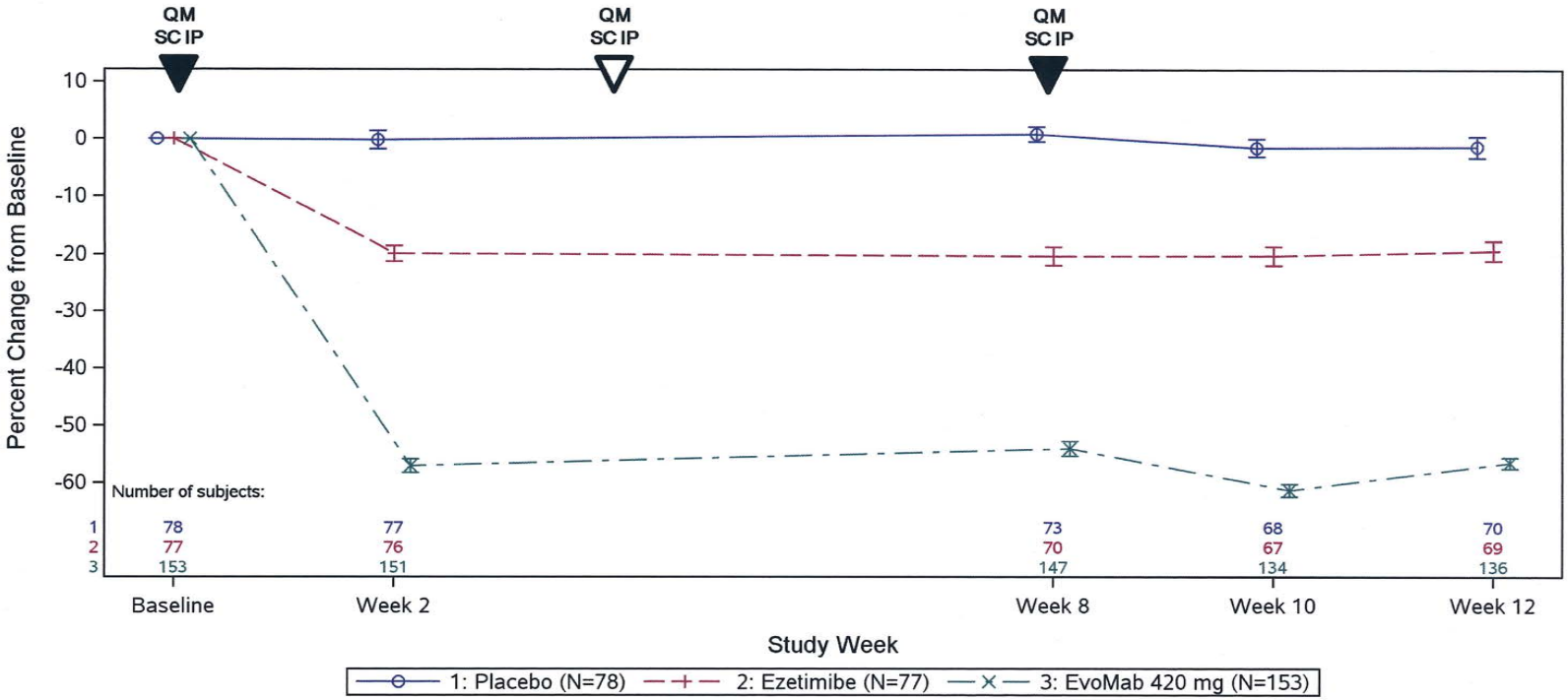
算出 LDL-C が< 40 mg/dL 又はトリグリセリドが> 400 mg/dL のとき、可能な場合、血液検体の超遠心法 LDL-C 値に置換する。

▽は自宅投与、▼は施設での投与を示す。

縦線は平均と標準誤差を示す。プロットは観察データに基づき欠測値は補完していない。

Source: Modified from Figure 14-4.21.1.

図 2.7.6.16-1　各規定来院時及び投与群別の Q2W の reflexive LDL-C のベースラインからの平均変化率（FAS）



EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、IP = 治験薬、LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール、N =無作為割付けされた被験者数、Q2W = 2 週 1 回、SC = 皮下

算出 LDL-C が< 40 mg/dL 又はトリグリセリドが> 400 mg/dL のとき、可能な場合、血液検体の超遠心法 LDL-C 値に置換する。

▽は自宅投与、▼は施設での投与を示す。

縦線は平均と標準誤差を示す。プロットは観察データに基づき欠測値は補完していない。

Source: Modified from Figure 14-4.21.2.

図 2.7.6.16-2　各規定来院時及び投与群別の QM の reflexive LDL-C のベースラインからの平均変化率（FAS）

投与8週時点及び12週時点におけるreflexive LDL-C濃度のベースラインからの平均（SE）低下率をQ2W群（各55%［1%］及び58%［1%］）及びQM群（各54%［1%］及び56%［1%］）について追加解析を行ったところ、AI/penを用いてevolocumabを医療環境下以外（自宅）で自己投与した場合と医療環境下で投与した場合では、LDL-Cの低下は同様であった（表2.7.6.16-5）。

また、投与完了例を解析対象集団とした感度分析により、主要評価項目の解析結果を確認した。各共変量をモデルに含めた解析においても、主解析と一致する結果が認められた。

evolocumab Q2W群及びQM群は、プラセボ群及びエゼチミブ群と比較して、すべてのサブグループ（層別因子、性別、年齢、人種等）において有効性が認められ、サブグループ間で顕著な差は認められなかった。

表 2.7.6.16-5　投与 8 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変化率及びその差（FAS）

	プラセボ			エゼチミブ			EvoMab		
	プラセボ Q2W + プラセボ QD (N = 76)	プラセボ QM + プラセボ QD (N = 78)	全体 (N = 154)	プラセボ Q2W + エゼチミブ QD (N = 77)	プラセボ QM + エゼチミブ QD (N = 77)	全体 (N = 154)	140 mg Q2W + プラセボ QD (N = 153)	420 mg QM + プラセボ QD (N = 153)	全体 (N = 306)
week 8 のベースラインからの変化率 (%)									
n	76	73	149	72	70	142	145	147	292
平均	-0.90	0.89	-0.02	-18.89	-20.12	-19.50	-54.95	-53.96	-54.46
SE	1.51	1.29	0.99	1.38	1.59	1.05	1.41	1.27	0.95
week 12 のベースラインからの変化率(%)									
n	69	70	139	70	69	139	133	136	269
平均	-0.29	-1.30	-0.80	-18.88	-19.19	-19.03	-58.17	-56.44	-57.30
SE	1.87	1.80	1.29	1.48	1.63	1.10	1.16	0.92	0.74
week 12 のベースラインからの変化率(%) - week 8 のベースラインからの変化率(%)									
n	69	69	138	67	64	131	132	134	266
平均	0.49	-2.51	-1.01	0.54	0.70	0.62	-2.39	-1.40	-1.89
SE	1.72	2.14	1.37	1.34	1.92	1.16	1.33	1.15	0.88

EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール、N =無作為割付けされた被験者数、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QD = 1 日 1 回（経口、錠剤）、QM = 4 週 1 回(皮下)、SE = 標準誤差

算出 LDL-C が< 40 mg/dL 又はトリグリセリドが> 400 mg/dL のとき、可能な場合、血液検体の超遠心法 LDL-C 値に置換する。要約は測定値に基づく。

Source: Modified from Table 14-4.6.402.

2.3.2　有効性の副次評価項目

evolocumab Q2W 群及び QM 群では、プラセボ及びエゼチミブと比較して、すべての評価項目（reflexive LDL-C の変化量、reflexive 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、ApoB、総コレステロール／HDL-C 比、総コレステロール及び ApoB/ApoA1 比のベースラインからの変化率）において、投与 12 週時点における値及び投与 10 週時点と 12 週時点における平均値に有意な改善が認められた（調整後 P 値<0.001）。

tier 2 の副次評価項目に外れ値があったため、中央値を用いたノンパラメトリック解析を実施したところ、evolocumab 群では、プラセボ群及びエゼチミブ群と比較して、すべての tier 2 の副次評価項目（Lp（a）、トリグリセリド、VLDL-C 及び HDL-C）に改善が認められた。Lp（a）及び HDL-C のすべての比較、トリグリセリドの一部の比較（evolocumab Q2W 対プラセボ Q2W、evolocumab QM 対プラセボ QM 及びエゼチミブ QM）及び VLDL-C の一部の比較（evolocumab QM 対プラセボ QM 及びエゼチミブ QM）について、統計学的に有意な群間差が認められた。

2.3.3　有効性の三次評価項目

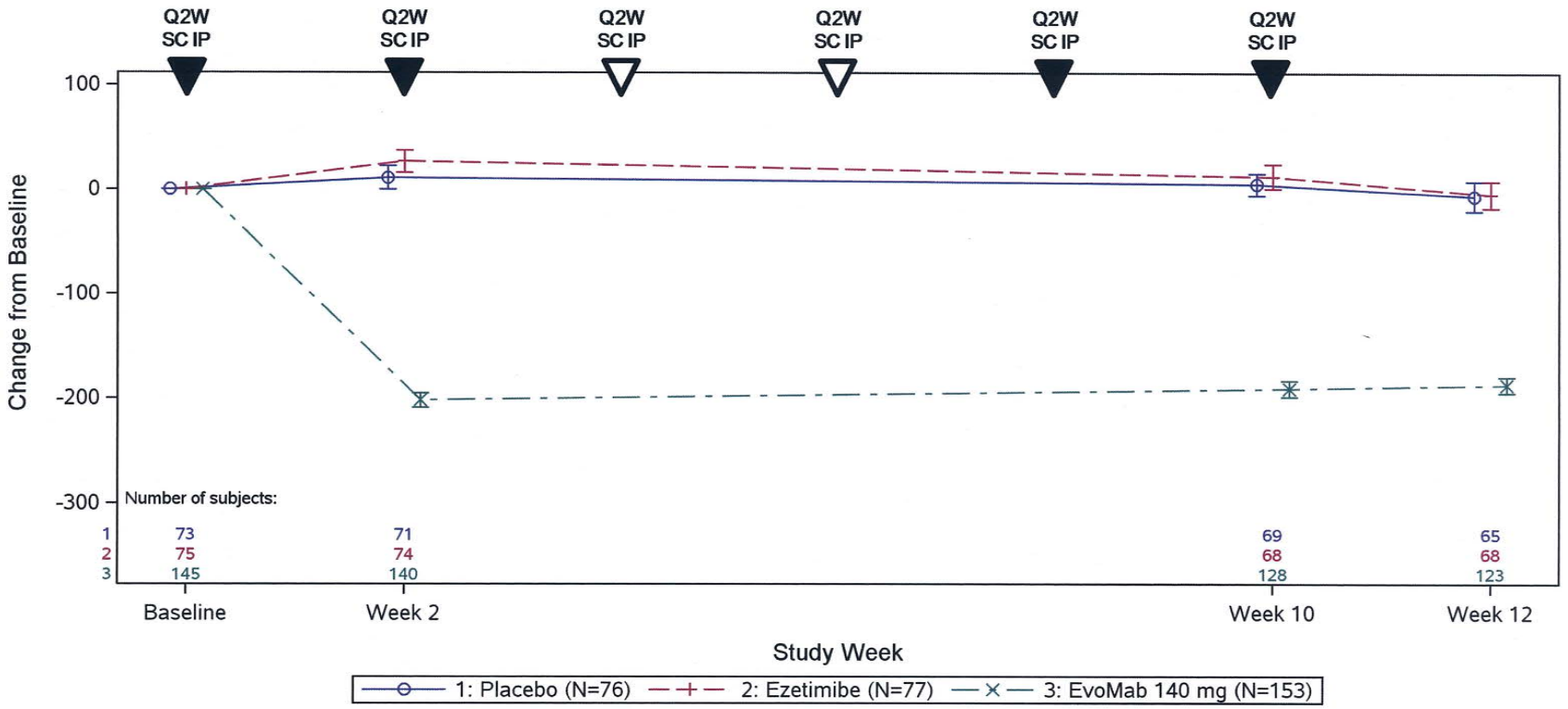
evolocumab をいずれの用法・用量で投与した場合も、プラセボ群と比較して ApoA1 の上昇が認められた。

2.3.4　有効性の探索的評価項目

evolocumab 群で、各規定評価時点における脂質の副次パラメータにベースラインからの改善が認められた。

2.4　薬力学の結果

evolocumab Q2W 群では、ベースライン後の各評価時点で非結合型 PCSK9 の低下が維持され（図 2.7.6.16-3）、ベースラインからの平均低下率は投与 2 週時点で 74.9%、投与 10 週時点で 69.5%、投与 12 週時点（Q2W 後 2 週時点）で 69.0%であった。evolocumab QM 群では、非結合型 PCSK9 のベースラインからの平均低下率は投与 2 週時点で 89.5%、投与 10 週時点で 83.9%であり、その後投与 12 週時点（QM 後 4 週時点）で 39.2%であった（図 2.7.6.16-4）。



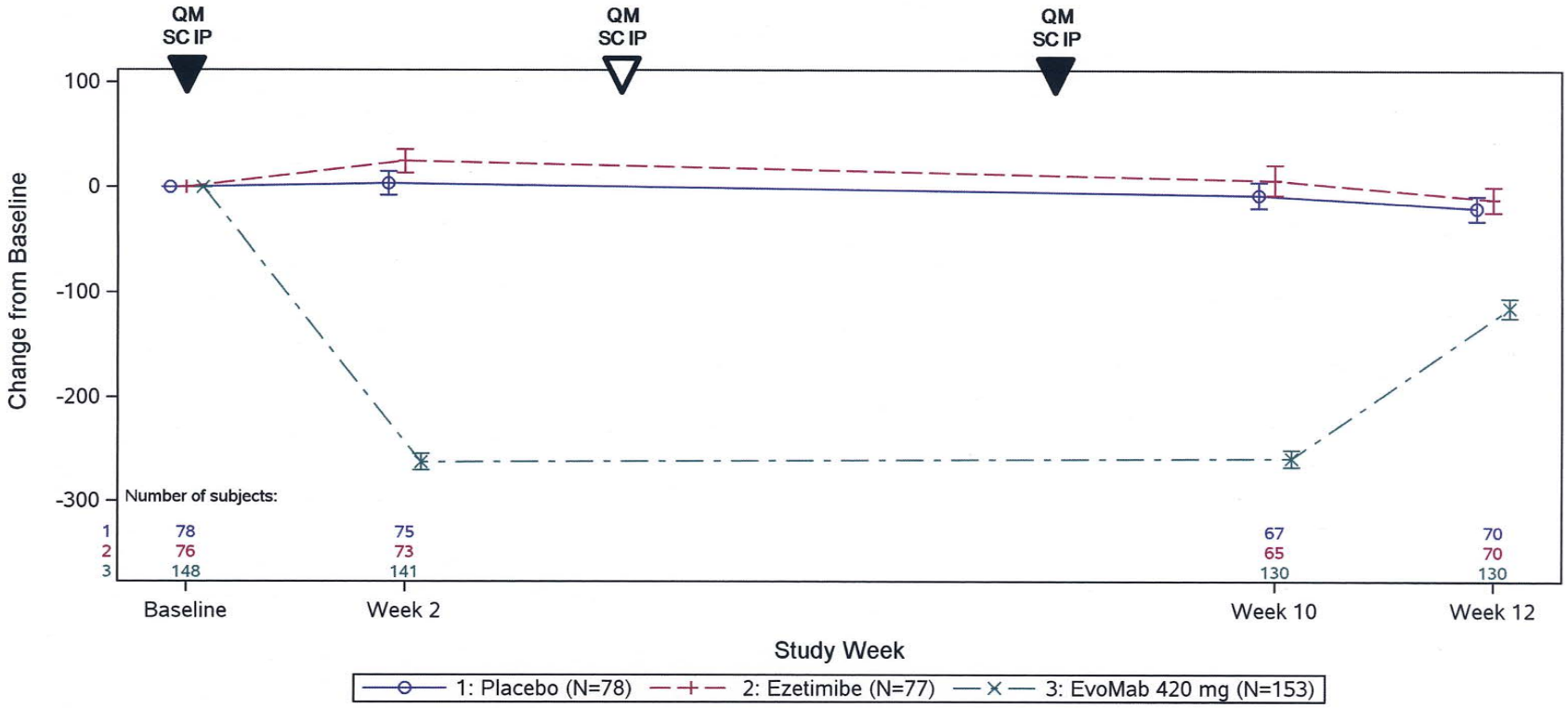
▽は自宅投与、▼は施設での投与を示す。

EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、IP = 治験薬、LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール、N =無作為割付けされた被験者数、Q2W = 2 週 1 回、SC = 皮下

縦線は平均と標準誤差を示す。プロットは観察データに基づき欠測値は補完していない。

Source: Modified from Figure 14-4.34.1.

図 2.7.6.16-3　各規定来院時及び投与群別 Q2W の PCSK9 のベースラインからの変化量の平均値（ng/mL）（FAS）



▽は自宅投与、▼は施設での投与を示す。

EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、IP = 治験薬、LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール、N =無作為割付けされた被験者数、Q2W = 2 週 1 回、SC = 皮下

縦線は平均と標準誤差を示す。プロットは観察データに基づき欠測値は補完していない。

Source: Modified from Figure 14-4.34.2.

図 2.7.6.16-4　各規定来院時及び投与群別の QM の PCSK9 のベースラインからの変化量の平均値（ng/mL）（FAS）

2.5　薬物動態の結果

非結合型 evolocumab の血清中濃度-時間データの記述統計量を表 2.7.6.16-6 に示す。血清中非結合型 evolocumab 濃度は QM 投与群が Q2W 投与群より高く、投与頻度（Q2W 又は QM）と一致する蓄積を示した。Q2W 群の投与 2 週時点、10 週時点及び 12 週時点における最低濃度の平均値（SD）は、それぞれ 4.14 （3.64） μg/mL、10.9 （8.64）μg/mL 及び 12.0 （10.1）μg/mL であった。QM 群では、投与 2 週時点、10 週時点及び 12 週時点における平均濃度（SD）はそれぞれ 33.6 （14.6）μg/mL、42.4 （22.5） μg/mL 及び 16.4 （12.6）μg/mL であった。QM 群では、投与 2 週時点及び 10 週時点における検体採取は投与後 2 週時点に相当し、投与 12 週時点は QM 投与のトラフに相当した（evolocumab 投与後 4 週時点）。AI/pen を用いて evolocumab を 12 週間投与した結果、血清中非結合型 evolocumab 濃度は定常状態に近づいた。

表 2.7.6.16-6　evolocumab SC 投与後の血清中非結合型 evolocumab 濃度-時間データ
（薬物動態解析対象集団）

	EvoMab Q2W				EvoMab QM			
記述統計	投与前	Week 2	Week 10	Week 12	投与前	Week 2	Week 10	Week 12
N	117	104	115	112	129	114	128	133
平均	0.00	4.14	10.9	12.0	0.00	33.6	42.4	16.4
SD	0.00	3.64	8.64	10.1	0.00	14.6	22.5	12.6
最小	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.91	3.55	0.866
中央値	0.00	3.00	7.95	9.97	0.00	31.9	37.5	13.1
最大	0.00	19.1	39.0	59.8	0.00	75.9	104	60.8
CV%	NR	88.0	79.3	84.4	NR	43.3	53.0	76.8

CV% = 変動係数、EvoMab = evolocumab、最大= 最大値、 最小 = 最小値、 NR = 未報告、 Q2W = 2 週 1 回、QM = 1 カ月 1 回、SD = 標準偏差

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 2.7.6.16-7 に示す。

表 2.7.6.16-7　有害事象の要約（FAS）

	プラセボ			エゼチミブ			EvoMab		
	プラセボ Q2W ＋プラセボ QD (N = 76) n (%)	プラセボ QM ＋プラセボ QD (N = 78) n (%)	全体 (N = 154) 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 (%)
有害事象発現例	34 (44.7)	34 (43.6)	68 (44.2)	35 (45.5)	35 (45.5)	70 (45.5)	73 (47.7)	61 (39.9)	134 (43.8)
Grade ≥ 2	17 (22.4)	12 (15.4)	29 (18.8)	16 (20.8)	14 (18.2)	30 (19.5)	30 (19.6)	22 (14.4)	52 (17.0)
Grade ≥ 3	1 (1.3)	2 (2.6)	3 (1.9)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	4 (2.6)	2 (1.3)	6 (2.0)
Grade ≥ 4	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
重篤な有害事象	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	3 (2.0)	1 (0.7)	4 (1.3)
IP の投与中止となった有害事象	3 (3.9)	3 (3.8)	6 (3.9)	4 (5.2)	1 (1.3)	5 (3.2)	4 (2.6)	3 (2.0)	7 (2.3)
重篤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
非重篤	3 (3.9)	3 (3.8)	6 (3.9)	4 (5.2)	1 (1.3)	5 (3.2)	4 (2.6)	2 (1.3)	6 (2.0)
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)
機器に関連した有害事象	1 (1.3)	4 (5.1)	5 (3.2)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	4 (2.6)	4 (2.6)	8 (2.6)
Grade ≥ 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
Grade ≥ 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade ≥ 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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)、QD = 1 日 1 回（経口、錠剤）、QM = 4 週 1 回(皮下)

Source: Modified from Table 14-6.1.1.

2.6.1.2　全有害事象

有害事象の発現率は投与群間で同様であり、evolocumab 群で 43.8%（evolocumab Q2W 群：47.7%、evolocumab QM 群：39.9%）、プラセボ群で 44.2%（プラセボ Q2W 群：44.7%、プラセボ QM 群：43.6%）、エゼチミブ群で 45.5%（エゼチミブ Q2W 群：45.5%、エゼチミブ QM 群：45.5%）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 以上の有害事象が 10 例（1.6%）に認められ、evolocumab 群 6 例（2.0%）、プラセボ群 3 例（1.9%）、エゼチミブ群 1 例（0.6%）であった。グレード 4 の有害事象は、2 例（0.3%）（evolocumab Q2W 群：1 例、プラセボ QM 群：1 例）に認められた。グレード 4 の有害事象はいずれも血中クレアチンホスホキナーゼ（CK）増加であり、治験担当医師により治験薬と関連があると判断された。いずれも重篤な有害事象ではなく、無処置で治験薬の投与中止後に回復した。

本試験において、心血管系評価項目と判定された有害事象又は冠動脈以外の血行再建が認められた被験者はいなかった。

事前に規定されたほかの脂質低下療法と関連のある event of interest（糖尿病、肝臓、筋肉に関連するもの）、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）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）を評価した結果、evolocumab の安全性評価結果に影響はなかった。

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 2.7.6.16-8 に示す。

また、治験薬投与と関連ありと判断された器官別大分類及び基本語別の有害事象を ISS の表 14-6.604.7（日本語訳）（5.3.5.3 項）に示す。

表 2.7.6.16-8　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			エゼチミブ			EvoMab		
	プラセボ Q2W＋プラセボ QD (N = 76) n (%)	プラセボ QM＋プラセボ QD (N = 78) n (%)	全体 (N = 154) 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 (%)
有害事象発現例	34 (44.7)	34 (43.6)	68 (44.2)	35 (45.5)	35 (45.5)	70 (45.5)	73 (47.7)	61 (39.9)	134 (43.8)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	3 (2.0)	4 (1.3)
貧血	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
出血性貧血	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)
好中球減少症	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)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	4 (2.6)	5 (1.6)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
頻脈	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)
心室性期外収縮	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)

N =無作為割付けされた被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QD = 1 日 1 回（経口、錠剤）
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.16-8　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			エゼチミブ			EvoMab		
	プラセボ Q2W + プラセボ QD (N = 76) n (%)	プラセボ QM + プラセボ QD (N = 78) n (%)	全体 (N = 154) 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 (%)
耳および迷路障害	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	2 (2.6)	1 (1.3)	3 (1.9)	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)
耳垢栓塞	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)
耳不快感	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)
聴覚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
聴力低下	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼓膜障害	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)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	3 (2.0)	1 (0.7)	4 (1.3)
結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
眼のアレルギー	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)
眼脂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
視力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)

N =無作為割付けされた被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)、QD = 1 日 1 回（経口、錠剤）
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.16-8　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			エゼチミブ			EvoMab		
	プラセボ Q2W＋プラセボ QD (N = 76) n (%)	プラセボ QM＋プラセボ QD (N = 78) n (%)	全体 (N = 154) 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 (%)
眼障害（続き）									
眼乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜剥離	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)
胃腸障害	9 (11.8)	6 (7.7)	15 (9.7)	7 (9.1)	6 (7.8)	13 (8.4)	14 (9.2)	16 (10.5)	30 (9.8)
下痢	5 (6.6)	1 (1.3)	6 (3.9)	2 (2.6)	1 (1.3)	3 (1.9)	4 (2.6)	5 (3.3)	9 (2.9)
悪心	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	1 (1.3)	2 (2.6)	3 (1.9)	3 (2.0)	5 (3.3)	8 (2.6)
便秘	3 (3.9)	1 (1.3)	4 (2.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	5 (3.3)	1 (0.7)	6 (2.0)
腹部不快感	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
上腹部痛	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)

N =無作為割付けされた被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)、QD = 1 日 1 回（経口、錠剤）
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.16-8　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			エゼチミブ			EvoMab		
	プラセボ Q2W＋プラセボ QD (N = 76) n (%)	プラセボ QM＋プラセボ QD (N = 78) n (%)	全体 (N = 154) 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 (%)
胃腸障害（続き）									
鼓腸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
排便回数増加	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)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
過敏性腸症候群	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)
急性膵炎	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)
口の錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
歯痛	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
嘔吐	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)
腹痛	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下腹部痛	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便通不規則	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸出血	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)

N =無作為割付けされた被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)、QD = 1 日 1 回（経口、錠剤）
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.16-8　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			エゼチミブ			EvoMab		
	プラセボ Q2W＋プラセボ QD (N = 76) n (%)	プラセボ QM＋プラセボ QD (N = 78) n (%)	全体 (N = 154) 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 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (3.9)	7 (9.0)	10 (6.5)	5 (6.5)	5 (6.5)	10 (6.5)	18 (11.8)	13 (8.5)	31 (10.1)
注射部位紅斑	0 (0.0)	3 (3.8)	3 (1.9)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	4 (2.6)	1 (0.7)	5 (1.6)
注射部位疼痛	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (2.0)	5 (1.6)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (2.0)	5 (1.6)
疲労	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (2.6)	1 (1.3)	3 (1.9)	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
注射部位硬結	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
注射部位内出血	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (1.3)	2 (2.6)	1 (1.3)	3 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)
投与部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)

N =無作為割付けされた被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)、QD = 1 日 1 回（経口、錠剤）
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.16-8　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			エゼチミブ			EvoMab		
	プラセボ Q2W＋プラセボ QD (N = 76) n (%)	プラセボ QM＋プラセボ QD (N = 78) n (%)	全体 (N = 154) 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 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）									
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
注射部位出血	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
注射部位刺激感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
注射部位腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
疼痛	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)
注射部位炎症	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)
注射部位蕁麻疹	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)
腫脹	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)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
胆道仙痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)

N =無作為割付けされた被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)、QD = 1 日 1 回（経口、錠剤）
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.16-8　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			エゼチミブ			EvoMab		
	プラセボ Q2W＋プラセボ QD (N = 76) n (%)	プラセボ QM＋プラセボ QD (N = 78) n (%)	全体 (N = 154) 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 (%)
免疫系障害	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
季節性アレルギー	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	11 (14.5)	10 (12.8)	21 (13.6)	14 (18.2)	13 (16.9)	27 (17.5)	23 (15.0)	20 (13.1)	43 (14.1)
尿路感染	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (1.3)	3 (3.9)	0 (0.0)	3 (1.9)	4 (2.6)	3 (2.0)	7 (2.3)
鼻咽頭炎	1 (1.3)	2 (2.6)	3 (1.9)	4 (5.2)	2 (2.6)	6 (3.9)	3 (2.0)	3 (2.0)	6 (2.0)
上気道感染	3 (3.9)	1 (1.3)	4 (2.6)	2 (2.6)	3 (3.9)	5 (3.2)	1 (0.7)	4 (2.6)	5 (1.6)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.0)	0 (0.0)	3 (1.0)
歯膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
歯感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
膀胱炎	3 (3.9)	0 (0.0)	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)

N =無作為割付けされた被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)、QD = 1 日 1 回（経口、錠剤）
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.16-8　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			エゼチミブ			EvoMab		
	プラセボ Q2W＋プラセボ QD (N = 76) n (%)	プラセボ QM＋プラセボ QD (N = 78) n (%)	全体 (N = 154) 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 (%)
感染症および寄生虫症（続き）									
副鼻腔炎	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)
急性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃腸炎	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
アデノウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
真菌性性器感染	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)
ウイルス性喉頭炎	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)
リンパ節感染	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)
マイコバクテリア感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
爪真菌症	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)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
ブドウ球菌皮膚感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)

N =無作為割付けされた被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)、QD = 1 日 1 回（経口、錠剤）
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.16-8　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			エゼチミブ			EvoMab		
	プラセボ Q2W＋プラセボ QD (N = 76) n (%)	プラセボ QM＋プラセボ QD (N = 78) n (%)	全体 (N = 154) 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 (%)
感染症および寄生虫症（続き）									
膣感染	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
ウイルス性咽頭炎	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)
外陰部膣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルペスウイルス感染	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咬傷感染	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
限局性感染	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)
中耳炎	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)
歯周炎	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)
レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性膣炎	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)

N =無作為割付けされた被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)、QD = 1 日 1 回（経口、錠剤）
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.16-8　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			エゼチミブ			EvoMab		
	プラセボ Q2W＋プラセボ QD (N = 76) n (%)	プラセボ QM＋プラセボ QD (N = 78) n (%)	全体 (N = 154) 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 (%)
感染症および寄生虫症（続き）									
外陰腟真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.6)	1 (1.3)	3 (1.9)	1 (1.3)	3 (3.9)	4 (2.6)	3 (2.0)	4 (2.6)	7 (2.3)
節足動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.0)	3 (1.0)
転倒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
肉離れ	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
処置による疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
上肢骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
背部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
擦過傷	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)

N =無作為割付けされた被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)、QD = 1 日 1 回（経口、錠剤）
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.16-8　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			エゼチミブ			EvoMab		
	プラセボ Q2W＋プラセボ QD (N = 76) n (%)	プラセボ QM＋プラセボ QD (N = 78) n (%)	全体 (N = 154) 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 (%)
臨床検査	1 (1.3)	3 (3.8)	4 (2.6)	3 (3.9)	0 (0.0)	3 (1.9)	6 (3.9)	2 (1.3)	8 (2.6)
肝酵素上昇	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (2.0)	0 (0.0)	3 (1.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
尿中血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
心雑音	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
甲状腺機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
白血球数異常	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)
肝機能検査異常	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)
体重増加	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中白血球陽性	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)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)

N =無作為割付けされた被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)、QD = 1 日 1 回（経口、錠剤）
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.16-8　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			エゼチミブ			EvoMab		
	プラセボ Q2W＋プラセボ QD (N = 76) n (%)	プラセボ QM＋プラセボ QD (N = 78) n (%)	全体 (N = 154) 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 (%)
代謝および栄養障害（続き）									
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
食欲亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	7 (9.2)	6 (7.7)	13 (8.4)	6 (7.8)	5 (6.5)	11 (7.1)	15 (9.8)	10 (6.5)	25 (8.2)
背部痛	0 (0.0)	3 (3.8)	3 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (2.0)	5 (1.6)
関節痛	2 (2.6)	0 (0.0)	2 (1.3)	3 (3.9)	0 (0.0)	3 (1.9)	1 (0.7)	3 (2.0)	4 (1.3)
筋骨格痛	2 (2.6)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	3 (2.0)	0 (0.0)	3 (1.0)
筋肉痛	1 (1.3)	2 (2.6)	3 (1.9)	2 (2.6)	1 (1.3)	3 (1.9)	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
四肢痛	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	3 (2.0)	0 (0.0)	3 (1.0)
外骨腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
筋痙縮	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)

N =無作為割付けされた被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)、QD = 1 日 1 回（経口、錠剤）
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.16-8　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			エゼチミブ			EvoMab		
	プラセボ Q2W＋プラセボ QD (N = 76) n (%)	プラセボ QM＋プラセボ QD (N = 78) n (%)	全体 (N = 154) 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 (%)
筋骨格系および結合組織障害（続き）									
側腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
関節可動域低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
筋骨格系胸痛	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)
筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
肩回旋筋腱板症候群	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)
腱障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
尾骨痛	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)
筋膜炎	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
線維筋痛	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)
関節硬直	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)
関節腫脹	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	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、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)、QD = 1 日 1 回（経口、錠剤）
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.16-8　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			エゼチミブ			EvoMab		
	プラセボ Q2W＋プラセボ QD (N = 76) n (%)	プラセボ QM＋プラセボ QD (N = 78) n (%)	全体 (N = 154) 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 (%)
筋骨格系および結合組織障害（続き）									
変形性関節症	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)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.3)	2 (2.6)	3 (1.9)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
腎癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
甲状腺の良性新生物	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱癌	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂肪腫	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)
皮膚乳頭腫	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)

N =無作為割付けされた被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)、QD = 1 日 1 回（経口、錠剤）
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.16-8　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			エゼチミブ			EvoMab		
	プラセボ Q2W＋プラセボ QD (N = 76) n (%)	プラセボ QM＋プラセボ QD (N = 78) n (%)	全体 (N = 154) 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 (%)
神経系障害	4 (5.3)	3 (3.8)	7 (4.5)	6 (7.8)	7 (9.1)	13 (8.4)	8 (5.2)	10 (6.5)	18 (5.9)
頭痛	3 (3.9)	1 (1.3)	4 (2.6)	4 (5.2)	1 (1.3)	5 (3.2)	5 (3.3)	5 (3.3)	10 (3.3)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	2 (2.6)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	3 (2.0)	3 (1.0)
体位性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
嗜眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
坐骨神経痛	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)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
緊張性頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
灼熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
反射減弱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎炎性脊髄症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N =無作為割付けされた被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)、QD = 1 日 1 回（経口、錠剤）
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.16-8　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			エゼチミブ			EvoMab		
	プラセボ Q2W＋プラセボ QD (N = 76) n (%)	プラセボ QM＋プラセボ QD (N = 78) n (%)	全体 (N = 154) 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 (%)
精神障害	0 (0.0)	3 (3.8)	3 (1.9)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
不眠症	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)
うつ病	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リビドー減退	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気分動揺	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪夢	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)
腎および尿路障害	2 (2.6)	2 (2.6)	4 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	4 (2.6)	0 (0.0)	4 (1.3)
排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
血尿	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
腎嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
尿路の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)

N =無作為割付けされた被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)、QD = 1 日 1 回（経口、錠剤）
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.16-8　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			エゼチミブ			EvoMab		
	プラセボ Q2W + プラセボ QD (N = 76) n (%)	プラセボ QM + プラセボ QD (N = 78) n (%)	全体 (N = 154) 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 (%)
腎および尿路障害（続き）									
膀胱脱	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
着色尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿意切迫	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)
腎結石症	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)
膿尿	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)
生殖系および乳房障害	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	3 (2.0)	0 (0.0)	3 (1.0)
機能障害性子宮出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
骨盤痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
閉経後出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
月経過多	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)

N =無作為割付けされた被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)、QD = 1 日 1 回（経口、錠剤）
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.16-8　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			エゼチミブ			EvoMab		
	プラセボ Q2W＋プラセボ QD (N = 76) n (%)	プラセボ QM＋プラセボ QD (N = 78) n (%)	全体 (N = 154) 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 (%)
生殖系および乳房障害（続き）									
不正子宮出血	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精巣嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	3 (3.9)	1 (1.3)	4 (2.6)	3 (2.0)	4 (2.6)	7 (2.3)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
咽頭の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
胸水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
咽喉刺激感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
鼻閉	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N =無作為割付けされた被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)、QD = 1 日 1 回（経口、錠剤）
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.16-8　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			エゼチミブ			EvoMab		
	プラセボ Q2W＋プラセボ QD (N = 76) n (%)	プラセボ QM＋プラセボ QD (N = 78) n (%)	全体 (N = 154) 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 (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き）									
鼻茸	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (2.6)	1 (1.3)	3 (1.9)	3 (3.9)	6 (7.8)	9 (5.8)	7 (4.6)	4 (2.6)	11 (3.6)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)
そう痒症	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
発疹	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
寝汗	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
酒さ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N =無作為割付けされた被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)、QD = 1 日 1 回（経口、錠剤）
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.16-8　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			エゼチミブ			EvoMab		
	プラセボ Q2W＋プラセボ QD (N = 76) n (%)	プラセボ QM＋プラセボ QD (N = 78) n (%)	全体 (N = 154) 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 (%)
皮膚および皮下組織障害（続き）									
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚炎	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
黒子	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外科および内科処置	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔手術	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	4 (5.3)	2 (2.6)	6 (3.9)	1 (1.3)	2 (2.6)	3 (1.9)	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
高血圧	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
低血圧	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)

N =無作為割付けされた被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)、QD = 1 日 1 回（経口、錠剤）
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.16-8　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			エゼチミブ			EvoMab		
	プラセボ Q2W＋プラセボ QD (N = 76) n (%)	プラセボ QM＋プラセボ QD (N = 78) n (%)	全体 (N = 154) 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 (%)
血管障害（続き）									
ほてり	3 (3.9)	1 (1.3)	4 (2.6)	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢冷感	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)

N =無作為割付けされた被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)、QD = 1 日 1 回（経口、錠剤）
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

2.6.1.3　主な有害事象

evolocumabの投与を受けた被験者の2%超に認められた有害事象（evolocumab、プラセボ、エゼチミブ全体の発現率）は、頭痛（3.3%、2.6%、3.2%）、下痢（2.9%、3.9%、1.9%）、悪心（2.6%、0.6%、1.9%）、尿路感染（2.3%、1.3%、1.9%）であった。

2.6.1.4　医療機器と関連のある有害事象

15例（2.4%）に医療機器と関連のある有害事象が1件以上認められ、すべてが注射部位反応であった（表2.7.6.16-9）。また、医療機器と関連のある有害事象のほとんどは軽度（CTCAEグレード1）であった。グレード2の有害事象は2例に認められ、グレード3以上の有害事象は認められなかった。医療機器と関連のある有害事象はいずれも重篤な有害事象ではなく、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.16-9　治験中に発現した医療機器と関連のある基本語別の有害事象（FAS）

	治験薬 Q2W SC 投与			治験薬 QM SC 投与		
基本語	プラセボ Q2W + プラセボ QD (N = 76) n (%)	プラセボ Q2W + エゼチミブ QD (N = 77) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W + プラセボ QD (N = 153) n (%)	プラセボ QM + プラセボ QD (N = 78) n (%)	プラセボ QM + エゼチミブ QD (N = 77) n (%)	EvoMab 420 mg QM + プラセボ QD (N = 153) n (%)
有害事象発現例	1 (1.3)	1 (1.3)	4 (2.6)	4 (5.1)	1 (1.3)	4 (2.6)
注射部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (2.6)	0 (0.0)	2 (1.3)
注射部位紅斑	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.7)
注射部位硬結	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位刺激感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)
注射部位蕁麻疹	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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)、QD = 1 日 1 回（経口、錠剤）、QM = 4 週 1 回(皮下)、SC = 皮下
MedDRA 16.1 版でコード化

Source: Modified from Table 14-6.7.1.

2.6.1.5　有害事象による投与中止

治験薬（SC及び／又はPO）の投与中止に至った有害事象は18例（2.9%）に認められた。投与中止の割合は、evolocumab、プラセボ及びエゼチミブ全体でそれぞれ 2.3%、3.9%及び 3.2%であった。治験担当医師により治験薬と関連があると判断され、投与中止に至った有害事象は、6例（1.0%）11件に認められた。内訳は、evolocumab Q2W群の2例4件、evolocumab QM群の1例1件、プラセボQ2W群の1例2件及びエゼチミブQ2W群の2例4件であり、プラセボQM群及びエゼチミブQM群では認められなかった。治験薬の投与中止に至った医療機器に関連する有害事象は認められなかった。重篤な有害事象による治験薬の投与中止は2例に認められた。内訳は、evolocumab Q2W群の1例（肝酵素上昇）及びevolocumab QM群の1例（急性膵炎）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

重篤な有害事象が6例（1.0%）7件に認められたが、複数の被験者に認められた重篤な有害事象はなかった。治験担当医師により治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象は、evolocumab Q2W群の1例（肝酵素上昇）及びevolocumab QM群の1例（急性膵炎）であった。医療機器と関連があると判断された重篤な有害事象は認められなかった。

2.6.2　臨床検査値の評価と心電図

特定の臨床検査パラメータ、心電図又はバイタルサインにおいて、臨床的に重要かつ治験薬投与と関連がある異常変動は認められなかった。

CK上昇の発現率は投与群間で同様であった。基準値上限（ULN）の5倍超のCKが4例に認められた。これらの4例中3例では、CK上昇を伴う激しい運動が行われており、もう1例は4日前に手術を受けていた。4例中2例が治験薬の投与を中止した。4例全症例が次回の検査までにULNの5倍未満に戻った。

肝機能検査異常の発現率は投与群間で同様であった。ベースライン後の来院時期を問わず、ULNの3倍超のアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が認められた被験者は9例であった。これらのうち、4例が治験薬（SC又はPO）の投与を中止した。ALT上昇及びAST上昇の各1件を除くすべてのALT上昇及びAST上昇は、次回の検査時にULNの3倍未満に戻った。

2.6.3　抗evolocumab抗体産生の状況

evolocumab群全体の304例の被験者について、試験中に抗evolocumab抗体検査を実施し、ベースライン時297例及びベースライン後284例のいずれにおいても、抗evolocumab抗体が陽性となった被験者はいなかった。

3. 結論

本試験では、10-year Framingham Risk Score 10%以下の原発性高脂血症及び混合型脂質異常症被験者を対象に、evolocumab 単剤療法を評価した。プラセボ対照、二重盲検の試験デザインを用いることにより、スタチン不耐症や、スタチン又はエゼチミブ等のほかの脂質低下療法との併用等の交絡因子がない状態で、evolocumab の治療効果と安全性を評価することが可能であった。本試験のデータから以下の結論が示された。

- evolocumab は、LDL-C の低下及びほかに対象とする脂質パラメータの改善において、プラセボ及びエゼチミブより優れており、良好なベネフィット-リスクプロファイルを示した。
- evolocumab の Q2W 投与と QM 投与は臨床的に同等であり、エゼチミブ及びプラセボと比較して有意に LDL-C を低下させた。
- evolocumab の Q2W 投与と QM 投与は、プラセボ又はエゼチミブと比較して、ApoB、総コレステロール／HDL-C 比、総コレステロール、non-HDL-C、ApoB/ApoA1 比、Lp（a）、トリグリセリド、VLDL-C 及び HDL-C 等のほかの脂質パラメータも改善させた。
- evolocumab を医療環境下で投与した場合と医療環境下以外（自宅）で投与した場合では、LDL-C の低下は同様であった。
- evolocumab の投与により、プラセボ及びエゼチミブと比較して血清中非結合型 PCSK9 濃度が著しく低下し、濃度は適切な目標範囲と一致した。
- 血清中非結合型 evolocumab 濃度は、QM 投与群が Q2W 投与群より高く、AI/pen での投与頻度（Q2W 又は QM）と一致する蓄積を示した。
- 治験中に発現した有害事象は、有害事象の発現率及び重症度、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率、並びに重篤な有害事象の発現率を含めて、プラセボ及びエゼチミブと同様であった。
- 治験中に発現した有害事象の発現率と evolocumab の用量又は投与頻度（Q2W 又は QM）との間に関連は認められなかった。
- 治験薬投与と関連のある、臨床的に重要な臨床検査値異常を示す兆候は認められず、evolocumab 単剤療法の免疫原性の所見は認められなかった。また、events of interest を包括的な検索方法で評価した結果、evolocumab の全体的な安全性の評価は変わらなかった。
- AI/pen を用いた evolocumab の Q2W 又は QM での投与は、医療環境下以外（自宅）での自己投与を含む使用目的及び使用条件において、安全かつ有効であった。

本試験の結果から、evolocumab 単剤療法のベネフィット-リスクプロファイルは、10-year Framingham Risk Score 10%以下の原発性高脂血症及び混合型脂質異常症被験者において、良好であることが示された。

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 2.7.6.16-10 に要約する。

表 2.7.6.16-10　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		乳癌
2	[redacted]		X		膀胱癌
3	[redacted]		X		上肢骨折
4	[redacted]		X	X	肝酵素上昇、血中クレアチンホスホキナーゼ増加
5	[redacted]		X		腎癌、胸水
6	[redacted]		X	X	急性膵炎
7	[redacted]			X	肝機能検査異常、肝機能検査異常
8	[redacted]			X	四肢痛
9	[redacted]			X	疲労
10	[redacted]			X	リビドー減退
11	[redacted]			X	帯状疱疹
12	[redacted]			X	浮動性めまい
13	[redacted]			X	関節痛、末梢冷感
14	[redacted]			X	筋肉痛、筋力低下
15	[redacted]			X	便秘
16	[redacted]			X	発疹、回転性めまい
17	[redacted]			X	頭痛
18	[redacted]			X	浮動性めまい
19	[redacted]			X	悪心、上腹部痛
20	[redacted]			X	筋痙縮
21	[redacted]			X	筋骨格系胸痛
22	[redacted]			X	血中クレアチンホスホキナーゼ増加、肝酵素上昇

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。

Subject No: [redacted]
Treatment: Placebo SC QM + ezetimibe PO QD 10 mg
Report: Breast cancer

Subject [redacted] was a 61-year-old postmenopausal Asian woman participating in Study 20110114 who developed breast cancer (reported term: carcinoma left breast). The subject's medical history included hypercholesterolemia, and stable angina due to atherosclerotic coronary disease (not reported by the subject at screening or randomization visits). She was a former smoker and reported no family history of cancer. No concomitant medications were reported at the time of randomization; during the study, amlodipine, glyceryl trinitrate, acetylsalicylic acid, clopidogrel, and atorvastatin were initiated.

The subject received the first dose of placebo injection and ezetimibe on 06 February [redacted]. Approximately 2 months later, on 10 April same year*, a routine mammogram showed a suspicious lesion in the left breast and a lymph node with a thickened cortex in the left axilla. An ultrasound was performed over the left axilla and showed a lymph node with a thickened cortex and an indeterminate ultrasound appearance. A fine needle biopsy was performed on both lesions. Biopsy results revealed that the left breast lesion was malignant and the left axillary lymph node was benign and consistent with a reactive lymph node. The subject was diagnosed with left breast cancer, and a surgery was scheduled on 21 May same year*. As of 26 July same year*, the event of breast cancer was reported as ongoing.

The subject's last dose of placebo and ezetimibe prior to the event was on 04 April same year*. Ezetimibe was continued. The investigator reported that there was not a reasonable possibility that the event breast cancer was related to ezetimibe, placebo, or device. The subject completed the study on 24 May same year*.

*新薬承認情報提供時に置き換え

Subject No: [redacted]
Treatment: Placebo SC QM + Placebo PO QD
Report: Bladder cancer

Subject [redacted] was a 69-year-old white man participating in Study 20110114, who developed bladder cancer. The subject's medical history included dyslipidemia, dyspepsia, gastritis, duodenal ulcer, Meniere's disease, impaired fasting glucose, anxiety, depression, peripheral neuropathy, basal cell carcinoma, osteoarthritis, recurrent upper respiratory tract infections, and hemorrhoids. He was a former smoker. Concomitant medications included lorazepam.

The subject received the first dose of placebo (both oral and injection) on 26 March [redacted]. Approximately 3 weeks later, on 16 April same year*, the subject developed hematuria and was initially diagnosed with renal calculi. A cystoscopy performed on an unknown date revealed a cancerous bladder lesion. Approximately 2 months and 2 weeks after the first dose of placebo, on 06 June same year*, the subject was hospitalized for bladder cancer. The subject underwent a transurethral resection of the bladder tumor on the same day and was discharged from the hospital on 07 June same year*. The event of bladder cancer was reported as resolved on 06 June same year*.

The subject's last dose of placebo injection prior to the event was on 22 May same year*. Oral placebo was continued, and he received the last dose on 20 June same year*. The investigator reported that there was no reasonable possibility that the event cancer of bladder was related to placebo. The subject completed the study on 20 June same year*.

*新薬承認情報提供時に置き換え

Subject No: [redacted]
Treatment: Evolocumab SC QM 420 mg + Placebo PO QD
Report: Acute pancreatitis

Subject [redacted] was a 62-year-old white woman participating in Study 20110114 who developed acute pancreatitis. Her medical history included hyperlipidemia, hypertension, gastroesophageal reflux disease, depression, obstructive sleep apnea, anxiety, seasonal allergies, mitral regurgitation, mild aortic and tricuspid insufficiency, fibromyalgia, arthritis, osteoarthritis of spine, generalized osteoarthrosis, bladder suspension, irritable bowel syndrome, and allergy to pseudoephedrine and sulfa antibiotics. The subject had undergone cholecystectomy and appendectomy in thirty-seven years ago*. The subject consumed alcohol (2 to 3 glasses of wine daily) chronically.

Concomitant medications included vitamin B complex, irbesartan, hydrochlorothiazide, colecalciferol, valporate semisodium, guaifenesin, sertraline, bupropion hydrochloride, lorazepam, fexofenadine hydrochloride, omeprazole, valproate semisodium, and vitamin C and multivitamin combinations.

The subject received the first dose of evolocumab and oral placebo on 04 March [redacted]. Approximately 6 weeks later, on 19 April same year*, the subject was taken to the emergency room with abdominal pain and was admitted on that same day with possible acute pancreatitis. The subject's history of cholecystectomy was reported as a risk factor for the reported event. Triglyceride level on 20 March same year* was 149 mg/dL. Before hospitalization the subject reported that she had a usual lunch, no supper, and woke up from her nap with pain that did not subside. The subject was in her usual state of health before this episode; she had gained 30 pounds in 1 year and daytime sleepiness was worse recently. Additionally it was noted that the subject's concomitant mediation valproate semisodium (Depakote) was recently increased.

On 19 April same year*, all systems review was negative; abdomen was soft, no masses, and bowel sounds were present. The subject's blood pressure was 132/73, pulse 65 beats/min, temperature 97.4 Fahrenheit, respiratory rate 18, and oxygen saturation 98%. Laboratory tests performed on 19 April same year* showed the following results: white blood cell count (WBC) 6.1 x 10^9/L, hemoglobin 13.4 g/dL, hematocrit 37% - 38%, platelet count 180 x 10^9/L, aspartate aminotransferase (AST) 36 U/L, alanine aminotransferase (ALT) 18 U/L, and albumin 3.9 g/dL. Amylase was reported as 103 IU/L on an undocumented date. The subject's condition

*新薬承認情報提供時に置き換え

improved overnight with intravenous fluids and bowel rest. On 20 April same year*, laboratory tests were repeated and showed the following results: WBC 4.8 x 10^9/L, hemoglobin 11.7 g/dL, hematocrit 35%, platelet count 151 x 10^9/L, sodium 134 mmol/L, potassium 3.4 mmol/L, chloride 102 mmol/L, carbon dioxide 24 mEq/L, blood urea nitrogen 8 mmol/L, AST 107 U/L, ALT 83 U/L, and albumin 3.1 g/dL. A computerized tomogram was reported as negative with slight dilatation of ducts noted.

The investigator reported that pancreatitis was a single episode that was mild. The treatment provided during hospitalization included diphenhydramine hydrochloride (Benadryl), potassium chloride, ondansetron, pantoprazole, and valsartan. The subject was discharged from the hospital on 22 April same year*. Concomitant valproate semisodium had a black box warning for pancreatitis in its label; therefore, it was discontinued on 26 April same year*. On 29 April same year* amylase was 52 IU/L and lipase was 46 IU/L. On 30 April same year*, liver function tests were reported as normal. The event of acute pancreatitis resolved on 09 August same year*.

The subject's last dose of evolocumab prior to the event was on 01 April same year*. The investigator reported that there was a reasonable possibility that the event acute pancreatitis was related to evolocumab or oral placebo; valproate semisodium was considered a co-suspect drug. The subject completed the study on 09 August same year*.

*新薬承認情報提供時に置き換え

Subject No: [redacted]
Treatment: Evolocumab SC Q2W 140 mg + Placebo PO QD
Report: Renal cancer, Pleural effusion

Subject [redacted] was a 62-year-old white woman participating in Study 20110114 who developed renal cancer (reported term: cancer of the left kidney) and pleural effusion (reported term: right pleural effusion). Her medical history included hyperlipidemia, hypertension, overactive bladder appendectomy, cholecystectomy, nicotine dependence, anemia, osteoporosis, osteoarthritis, migraine headaches, depression, anxiety, gastrointestinal reflux disease, gall stones, hashimoto thyroiditis, diarrhea predominant irritable bowel syndrome, peptic ulcer, and pyelonephritis. The subject was a chronic smoker for almost 40 years, had no history of alcohol use or illicit drugs use and reported no family history of cancer.

Concomitant medications included codeine, amoxicillin, acetylsalicylic acid, caffeine, paracetamol, codeine, amoxicillin, ciprofloxacin, fentanyl, flebobag ring lact, hyoscine, nicotine, cefazolin, furosemide, ondansetron, dextrose and sodium chloride injection, bisacodyl, glyceryl trinitrate, calcium carbonate, zolpidem, hydrocodone, lactulose, docusate, omeprazole, albuterol, and salbutamol.

The subject received the first dose of evolocumab and oral placebo on 11 March [redacted]. The next day, on 12 March same year*, the subject's urine was positive for blood and she was referred to a urologist. On 18 April same year*, repeat urinalysis showed hematuria. The renal ultrasound was normal on the same day and after evaluation, the investigator reported that the subject had no gross hematuria. Two days later, computerized tomography of abdomen and pelvis without intravenous contrast showed an exophytic lesion extending into the renal sinus fat measuring 2 cm in the left kidney. The impression of the diagnostics test was reported as a significant abnormality of exophytic lesion that extended into the renal sinus fat and appeared as a solid, enhancing lesion; probably a mucosal lesion arising from the lower pole collecting system left kidney and then extending exophytically into the renal sinus fat. On 19 April same year*, the previous event term was updated to cancer of the left kidney.

On 03 May same year*, ureteroscopy was performed and 6 days later, on 09 May same year*, the subject underwent a left hand assisted laparoscopic nephrectomy. The final diagnosis after pathology of urinary tract (left kidney) reported a clear cell renal cell carcinoma, 2.7 x 2 x 1.3 cm confined

*新薬承認情報提供時に置き換え

in the kidney, Fuhrman grade 3, Stage I, T1A N0 M0 kidney cancer, status post resection. The event cancer of the left kidney was reported as not resolved on 20 May same year*.

Three days after the surgery, on 12 May same year*, the subject experienced a sudden onset of left sided chest pain above the left breast which was reported as sharp in nature, radiating to the left shoulder area and was assessed as 9/10 in intensity which subsequently decreased to 4 - 5 /10 intensity. Chest radiograph revealed a moderate right pleural effusion. IR thoracentesis ultrasound of the right chest revealed scant amount fluid at the right lung base, not amenable to aspiration. The event of right pleural effusion was reported to be resolved on 12 May same year*. Two days later, on 14 May same year* the subject was discharged from the hospital. The subject's last dose of evolocumab prior to the events of kidney cancer and pleural effusion was on 28 March same year*. The investigator reported that there was no reasonable possibility that the events cancer of the left kidney and right pleural effusion were related to evolocumab.

The subject was last seen on 06 June same year*, when she presented to the hospital for evaluation of newly diagnosed kidney cancer, Stage I, T1A N0 M0 kidney cancer, status post resection. The subject completed the study on 14 June same year*.

*新薬承認情報提供時に置き換え

Subject No: [redacted]
Treatment: Evolocumab SC Q2W 140 mg + Placebo PO QD
Report: Increased hepatic enzyme

Subject [redacted] was a 59-year-old white woman participating in Study 20110114 who developed increased hepatic enzyme (reported term: elevated liver enzymes greater than 8 times upper level of normal [ULN]). Her medical history included hypercholesterolemia, hypertension, exertional dyspnea , asthma, sleep apnea, bilateral lower extremity edema, gastroesophageal reflux disease, gastric ulcer, irritable bowel syndrome, nocturia, urinary incontinence, osteoarthritis, osteopenia, compression fracture T4, fibromyalgia, night sweats, psoriasis, hypothyroidism, abdominal aortic aneurysm, insomnia, depression, and allergy to sulfa and amoxicillin. The subject had no history of prior or current use of alcohol, recreational drugs or special diets or exposure to environmental or industrial chemical agents.

Concomitant medications included amlodipine, clonidine, losartan, levothyroxine, metoclopramide, nitrofurantion, pantoprazole, venlafaxine, pregabalin, zolpidem, acetyl salicylic acid, dicycloverine, vitamin D, and raloxifen.

On 25 February [redacted], the subject received the first dose of evolocumab and oral placebo. Laboratory results on the same day revealed aminotransferase (ALT) of 23 U/L, aspartate aminotransferase (AST) of 16 U/L, direct bilirubin of 0.1 mg/dL, alkaline phosphatase of 86 U/L, total bilirubin of 0.2 mg/dL, creatine phosphokinase (CPK) of 82 U/L, and lactate dehydrogenase (LDH) of 198 U/L.

On 19 April same year*, the subject underwent a planned left achilles tendon repair and removal of 3 bone spurs. During the peri-procedure period the subject received bupivicaine, cefazolin, dexamethasone, fentanyl, ketorolac, lidocaine, midazolam, and propofol. Post-operatively, starting on 19 April same year*, the subject received ciprofloxacin and oxycodone until 25 and 26 April same year*, respectively. On 23 April same year*, laboratory tests obtained prior to evolocumab administration revealed ALT and AST levels to be higher than 8 x ULN; ALT of 493 U/L, AST of 422 U/L, direct bilirubin of 0.6 mg/dL, alkaline phosphatase of 116 U/L, total bilirubin of 0.9 mg/dL, CPK of 2246 U/L, and LDH of 456 U/L. The subject was reported to be asymptomatic and instructed to stop evolocumab on 26 April same year*. On 26 April same year*, laboratory tests revealed ALT of 127 U/L, AST of 45 U/L and CPK of 624 U/L. On 29 April same year*, laboratory tests revealed ALT of 71 U/L, AST of 23 U/L and CPK of 221 U/L.

*新薬承認情報提供時に置き換え

On 29 May same year*, laboratory tests revealed ALT of 21 U/L, AST of 16 U/L, direct bilirubin of 0.1 mg/dL, alkaline phosphatase of 76 U/L, total bilirubin of 0.3 mg/dL, CPK of 73 U/L, and LDH of 201 U/L. The event of increased hepatic enzyme was considered resolved on the same date. The last dose of evolocumab prior to the event elevated liver enzyme was on 08 April same year*. Evolocumab was discontinued and the subject received the last dose on 23 April same year* and the last dose of oral placebo on 25 April same year*. The investigator reported that there was a reasonable possibility that the event increased hepatic enzyme was related to evolocumab. The subject completed the study on 12 June same year*.

*新薬承認情報提供時に置き換え

Subject No: [redacted]
Treatment: Evolocumab SC Q2W 140 mg + Placebo PO QD
Report: Upper limb fracture

Subject [redacted] was a 26-year-old white man participating in Study 20110114 who had an upper limb fracture (reported term: fracture left wrist, comminuted impact fracture of ulna and radius). The subject's medical history included dyslipidemia, intermittent dyspepsia, torn anterior cruciate ligament of the right knee, right knee meniscus tear, and depression. Previous treatment for hypercholesterolemia included diet. The subject was a non-smoker. Concomitant medications included oxycocet and ibuprofen.

The subject received the first dose of evolocumab and oral placebo on 28 February [redacted]. Approximately 2 months and 3 weeks later, on 17 May same year*, the subject fell from his bike, fractured his left wrist, and was hospitalized on the same date. He underwent a surgical intervention. Treatment for the event included acetaminophen, oxycodone, bupivacaine with lidocaine, ceftriazone, cefazolin, gentamicin, and ibuprofen.

The subject was discharged from the hospital on 20 May same year*. Discharge diagnosis included severely comminuted distal impacted fracture of the left wrist, status post open reduction and internal fixation of the left wrist and distal radius. The event was reported resolved on 15 July same year*.

The subject's last dose of evolocumab prior to the event and in the study was on 09 May same year*. His last dose of oral placebo was on 23 May same year* and he completed the study on 06 June same year*.

The investigator reported that there was no reasonable possibility that the event of upper limb fracture was related to evolocumab or device.

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.17 20110115 試験

治験課題名：原発性高コレステロール血症及び混合型脂質異常症を有する患者を対象にHMG-CoA還元酵素阻害薬療法併用下のevolocumabの安全性、忍容性及びLDL-Cに対する有効性を評価する二重盲検無作為化プラセボ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、チェコ、英国、カナダ、デンマーク、ドイツ、ロシア、ハンガリー、イタリア、オーストラリア、オランダ、ベルギー、スウェーデン、スイス、スペイン、フランス及び香港の197施設の医師

1.2 治験実施医療機関

[redacted]、その他197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

- 原発性高コレステロール血症及び混合型脂質異常症被験者を対象に、HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）療法併用下でevolocumabを2週に1回（Q2W）又は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、プラセボとの比較により評価する。

1.5.2 副次目的

- 原発性高コレステロール血症及び混合型脂質異常症被験者を対象に、スタチン療法併用下でevolocumabをQ2W及びQMでSC投与したときの安全性及び忍容性をプラセボ又はエゼチミブとの比較により評価する。
- 原発性高コレステロール血症及び混合型脂質異常症被験者を対象に、スタチン療法併用下でevolocumabをQ2W又はQMで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、プラセボ又はエゼチミブとの比較により評価する。

- evolocumab を Q2W 及び QM で 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、エゼチミブとの比較により評価する。

1.5.3 三次目的

- 原発性高コレステロール血症及び混合型脂質異常症被験者を対象に、スタチン療法併用下で evolocumab を Q2W 及び QM で 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

- 原発性高コレステロール血症又は混合型脂質異常症被験者を対象に、スタチン療法併用下で Q2W 及び QM の evolocumab を 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、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ベースラインからの変化率、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変化に対する経時的な効果をプラセボ又は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、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、並行群間第 III 相試験であり、原発性高コレステロール血症及び混合型脂質異常症被験者を対象に、スタチン療法併用下で evolocumab を Q2W 又は QM で 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。

スクリーニング期を設け、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。

スクリーニング期間終了後、脂質安定化期に移行するため、非盲検でスタチンを投与する 5 つのコホート（アトルバスタチン 10 mg 又は 80 mg、ロスバスタチン 5 mg 又は 40 mg、シンバスタチン 40 mg）のいずれかに無作為に割り付けた。スタチンの各コホートへの無作為化は、組み入れ時のスタチン療法（スタチンなし、非高用量スタチン、高用量スタチン）を因子とする層別割り付けを行った。

脂質安定化期終了後、スタチンの各コホートにおいて、適格な被験者を盲検下にて治験薬（evolocumab 140 mg SC Q2W 又は 420 mg QM、プラセボ SC 及び／又は経口［PO］、あるいはエゼチミブ 10 mg PO［アトルバスタチンコホートのみ］）投与に無作為に割り付けた。スタチンの各コホートにおいて、evolocumab の各群に 100 例、プラセボ及びエゼチミブの各群（エゼチミブ群はアトルバスタチンコホートのみ）に 50 例を無作為に割り付けることとした。

被験者は初回投与日（Day 1）に治験薬（IP）の SC 投与（evolocumab 又はプラセボ）又は PO 投与（エゼチミブ又はプラセボ）を受け（スタチン基礎療法併用下）、また、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、医療機関で 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 本を投与した。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は、本試験及びその他実施中の evolocumab の試験から得られた最新の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。独立データモニタリング委員会用の解析は、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 2.7.6.17-1 に示す。

表 2.7.6.17-1　評価スケジュール（全被験者）

Study Day / Time point	Screening & Placebo Run-in	End of Lipid Stab Period	D1[a] Visit	W2 Visit	W4	W6	W8 Visit	W10 Visit	W12 Visit QM EOS	W14[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	X
Concomitant therapy	X		X	X			X	X	X	
Dietary instruction	X		X	X			X	X		
Physical exam	X								X	
Body height	X									
Body weight, waist circumference			X						X	
12 lead ECG	X		X					X	X	
Randomization to Statin	X									
Randomization to IP			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[j]	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[j]							X	
Urinalysis			X						X	
Urine pregnancy[k]			X	X			X			
Investigational Product										
Placebo run-in	X									
PO IP dispensation (Atorva cohort only)			X	X			X			
PO IP tablet count (Atorva cohort only)				X			X		X	
Autoinjector/Pen Instruction	X		X	X						
Q2W SC IP on-site			X	X			X	X		
Q2W SC IP non-clinic setting					X	X				
QM SC IP on-site			X				X			
QM SC IP non-clinic setting					X					
SC IP dispense				X						
SC IP reconcile							X			
Background therapy (statins) dispensation and tablet count		X[l]								

Footnotes defined on next page

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)、 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] Only subjects on Q2W SC IP schedule; W14subject was contacted by the site, eg, by phone call

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

[d] Randomization occurred within 510 days after obtaining the end of lipid stabilization safety labs used to determine eligibility

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

[f] Included 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] Serum pregnancy in females of childbearing potential, FSH only if applicable per protocol exclusion criteria

[j] At the end the 4 week lipid stabilization period a blood draw for chemistry and serum pregnancy (females of childbearing potential only) by central laboratory was required. These laboratory results applied to relevant exclusion criteria

[k] Urine pregnancy in females of childbearing potential

[l] Background therapy was dispensed at different visits depending on region. Tablet reconciliation for compliance purposes was performed regularly.

1.7 被験者数

予定された被験者数は 1700 例であり、アトルバスタチン 10 mg 及び 80 mg コホートが 800 例、ロスバスタチン 5 mg 及び 40 mg コホートが 600 例、シンバスタチン 40 mg コホートが 300 例であった。本試験では合計 2067 例に対し、2 段階の無作為割り付けを行った。

1.8 診断及び適格性の主な基準

本試験に組み入れ可能な被験者は、年齢 18 歳以上 80 歳以下の男女とした。被験者は空腹時トリグリセリドが 400 mg/dL（4.5 mmol/L）以下である者とした。既に高用量スタチン療法を受けている被験者は、スクリーニング時の空腹時 LDL-C が 80 mg/dL（2.1 mmol/L）以上である者とした。非高用量スタチン療法を受けている被験者は、スクリーニング時の空腹時 LDL-C が 100 mg/dL（2.6 mmol/L）以上である者とした。スクリーニング時にスタチンを投与していない被験者は、空腹時 LDL-C が 150 mg/dL（4.0 mmol/L）以上である者とした。

スタチン不耐性（治験担当医師の判断による）又はロスバスタチン、アトルバスタチンもしくはシンバスタチンに対する不耐性を有する又はその既往がある被験者は除外した。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が、固定用量の SC 投与用として単回使用の使い捨て、バネ式の AI/pen に充填されて供給された。AI/pen の内容物は、[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 溶液であり、1.0 mL が投与可能な液量が充填されていた。

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）[redacted] 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て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

非盲検下でのスタチン基礎療法として、ロスバスタチン（5 mg 又は 40 mg）、アトルバスタチン（10 mg 又は 80 mg）又はシンバスタチン（40 mg）の投与を行った。特定の併用薬の投与中にシンバスタチン 40 mg に割り付けられた被験者は、10 mg 又は 20 mg の用量でシンバスタチンの投与を受けた。

1.10 投与期間

本試験ではスクリーニング期を最長 8 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