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：

- tier 1
  - LDL-C のベースラインからの変化量
  - 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
  - LDL-C が 70 mg/dL（1.8 mmol/L）未満の被験者の割合
  - 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

- 有害事象の発現率
- 各規定来院時の臨床検査値及びバイタルサイン
- 各規定来院時の心電図（ECG）パラメータ（RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTc 間隔等）
- 抗 evolocumab 抗体発現率（結合及び中和抗体）

1.11.5 薬物動態学的評価項目及び薬力学的評価項目

- 投与 10 週時点及び投与 12 週時点の血清中非結合型 evolocumab 濃度及び血清中非結合型 PCSK9 濃度

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

一般的事項

有効性及び安全性の解析は、二重盲検投与期の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。脂質安定化期の解析対象集団は、スタチンの投与を 1 回以上受けた全被験者とし、脂質安定化期の安全性を評価する解析に用いた。ベースライン時の臨床検査値は、Day 1 の測定値とした。各投与頻度において複数の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、統計解析計画書に記載した。

別途指定しない限り、スタチンの各コホート及び投与頻度（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。

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。

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 週時点並びに投与 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。

アトルバスタチンの各用量コホートについて、プラセボ及びエゼチミブに対する有意水準をそれぞれ 0.01 及び 0.04 とし、用量頻度群別に evolocumab と比較した。また、ロスバスタチンとシンバスタチンの各用量コホートについて、プラセボに対する有意水準を 0.05 とし、用量頻度群別に evolocumab と比較した。

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 70 mg/dL（1.8 mmol/L）未満の被験者の割合は、層別因子で調整したCochran-Mantel Haenszelの検定を用いて解析した。

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。

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、投与群別及び基本語別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群全体においていずれかの時点で抗evolocumab抗体産生が認められた被験者の発現率を一覧表にまとめた。

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。

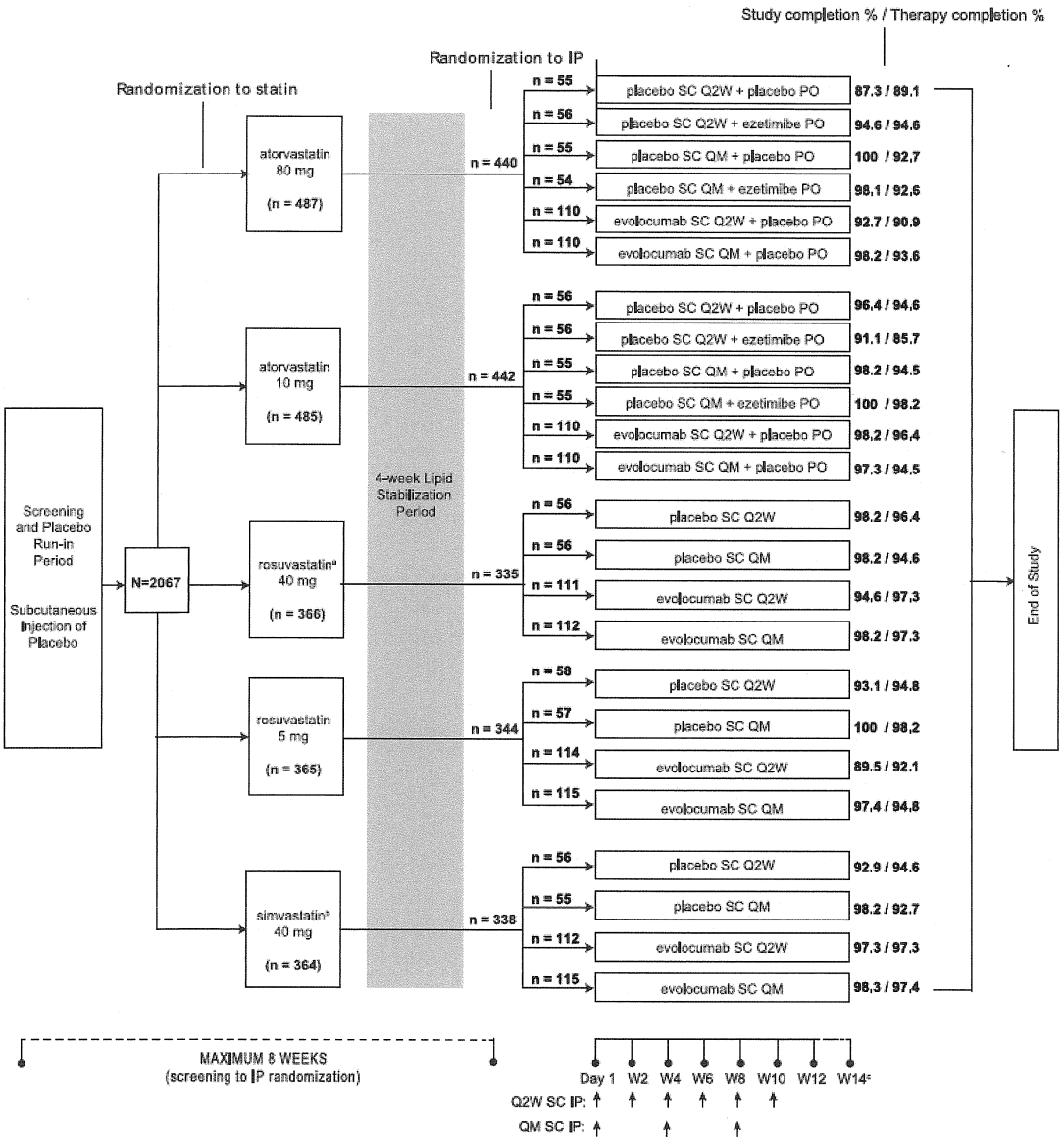
2. 結果の要約

2.1 被験者の内訳

198施設において、合計2067例の被験者が、2段階に無作為に割り付けられた。2067例は、初めに非盲検での5つのスタチンコホート（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］）のいずれか1群に無作為に割り付けられ、4週間の脂質安定化期を経て、二重盲検期の適格性について評価された。

被験者の内訳を図2.7.6.17-1に示す。2067例中1899例がそれぞれのスタチンコホートにおいて、治験薬投与（evolocumab、プラセボ又はエゼチミブ［アトルバスタチンコホートにおいてのみ］）に無作為に割り付けられた。1899例のうち、1896例（99.8%）がスタチンの投与に加え、治験薬の投与を1回以上受け、1826例（96.2%）が試験を完了し、1807例（95.2%）がスタチン及び治験薬の投与を完了した。治験薬の投与を受けた1896例を有効性及び安全性評価項目のFASとした。

治験薬の投与期間における投与中止理由を投与群別に表 2.7.6.17-2 に示す。



IP = 治験薬、 PO = 経口、Q2W = 2 週 1 回、 QM = 1 カ月 1 回、 SC = 皮下

[a] 中等度肝障害の被験者（クレアチニンクリアランス< 60 mL/min ）及びアジア人でロスバスタチンの最高用量に無作為割付けされた被験者はロスバスタチン 20 mg の投与を受ける。

[b] シンバスタチンに無作為割付けされ、禁忌の治療法がある被験者は、低用量（10 又は 20 mg）に 割り付ける。

[c] 治験薬の SC 投与を Q2W で受けている被験者に発現した重篤な有害事象に対する電話連絡。

Source: Table 14-1.1.1, Table 14-1.1.2, Table 14-1.1.3, Table 14-1.1.4, Table 14-1.1.5, Table 14-1.1.6, Table 14-1.1.7, and Table 14-1.1.8

図 2.7.6.17-1　被験者の内訳

表 2.7.6.17-2　二重盲検無作為化期の被験者の内訳及び投与中止理由
（無作為割り付けされた全被験者）

	プラセボ＋スタチンのみ			プラセボ＋アトルバスタチン、エゼチミブ併用			EvoMab＋スタチン			
	Q2W (N = 281) n (%)	QM (N = 278) n (%)	全体 (N = 559) n (%)	プラセボ Q2W＋エゼチミブ QD (N = 112) n (%)	プラセボ QM＋エゼチミブ QD (N = 109) n (%)	全体 (N = 221) n (%)	140 mg Q2W (N = 557) n (%)	420 mg QM (N = 562) n (%)	全体 (N = 1119) n (%)	合計 (N = 1899) n (%)
治験薬の状況										
二重盲検無作為化時期にスタチンの投与を受けた被験者	281 (100.0)	278 (100.0)	559 (100.0)	112 (100.0)	109 (100.0)	221 (100.0)	557 (100.0)	562 (100.0)	1119 (100.0)	1899 (100.0)
スタチン投与を完了	265 (94.3)	266 (95.7)	531 (95.0)	105 (93.8)	105 (96.3)	210 (95.0)	535 (96.1)	538 (95.7)	1073 (95.9)	1814 (95.5)
スタチン投与を中止	16 (5.7)	12 (4.3)	28 (5.0)	6 (5.4)	4 (3.7)	10 (4.5)	22 (3.9)	24 (4.3)	46 (4.1)	84 (4.4)
有害事象	8 (2.8)	7 (2.5)	15 (2.7)	1 (0.9)	2 (1.8)	3 (1.4)	14 (2.5)	10 (1.8)	24 (2.1)	42 (2.2)
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	5 (1.8)	5 (1.8)	10 (1.8)	4 (3.6)	2 (1.8)	6 (2.7)	7 (1.3)	7 (1.2)	14 (1.3)	30 (1.6)
治験依頼者の判断	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.1)
治験担当医師判断	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.2)
追跡不能	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.2)	4 (0.2)
その他	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.2)

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 = 1 カ月 1 回 (皮下)、QD = 1 日 1 回(経口、錠剤)、IP = 治験薬、SC = 皮下
本試験の最終追跡来院を終了せずに 23 例を治験依頼者の判断で延長試験試験に組み入れた。

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　無作為割付けした被験者数 3591 例（臨床データベース上異なる被験者番号で 2 例を手違いで 2 度スクリーニングした。）

Source: Modified from Table 14-1.1.2

表 2.7.6.17-2　二重盲検無作為化期の被験者の内訳及び投与中止理由（無作為割り付けされた全被験者）（続き）

	プラセボ＋スタチンのみ			プラセボ＋アトルバスタチン、エゼチミブ併用			EvoMab＋スタチン			
	Q2W (N = 281) n (%)	QM (N = 278) n (%)	全体 (N = 559) n (%)	プラセボ Q2W＋エゼチミブ QD (N = 112) n (%)	プラセボ QM＋エゼチミブ QD (N = 109) n (%)	全体 (N = 221) n (%)	140 mg Q2W (N = 557) n (%)	420 mg QM (N = 562) n (%)	全体 (N = 1119) n (%)	合計 (N = 1899) n (%)
SC 治験薬の状況										
IP の SC 投与を全く受けなかった	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.2)	3 (0.2)
IP の SC 投与を受けた	281 (100.0)	277 (99.6)	558 (99.8)	112 (100.0)	109 (100.0)	221 (100.0)	555 (99.6)	562 (100.0)	1117 (99.8)	1896 (99.8)
投与完了	264 (94.0)	265 (95.3)	529 (94.6)	102 (91.1)	105 (96.3)	207 (93.7)	531 (95.3)	540 (96.1)	1071 (95.7)	1807 (95.2)
投与中止	17 (6.0)	12 (4.3)	29 (5.2)	10 (8.9)	4 (3.7)	14 (6.3)	24 (4.3)	22 (3.9)	46 (4.1)	89 (4.7)
有害事象	6 (2.1)	4 (1.4)	10 (1.8)	2 (1.8)	2 (1.8)	4 (1.8)	12 (2.2)	7 (1.2)	19 (1.7)	33 (1.7)
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	7 (2.5)	4 (1.4)	11 (2.0)	6 (5.4)	2 (1.8)	8 (3.6)	7 (1.3)	8 (1.4)	15 (1.3)	34 (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)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.1)
治験担当医師判断	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
追跡不能	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.2)
その他	2 (0.7)	3 (1.1)	5 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (0.5)	5 (0.9)	8 (0.7)	14 (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 = 1 カ月 1 回 (皮下)、QD = 1 日 1 回(経口、錠剤)、IP = 治験薬、SC = 皮下
本試験の最終追跡来院を終了せずに 23 例を治験依頼者の判断で延長試験試験に組み入れた。

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　無作為割付けした被験者数 3591 例（臨床データベース上異なる被験者番号で 2 例を手違いで 2 度スクリーニングした。）

Source: Modified from Table 14-1.1.2

表 2.7.6.17-2　二重盲検無作為化期の被験者の内訳及び投与中止理由（無作為割り付けされた全被験者）（続き）

	プラセボ＋スタチン のみ			プラセボ＋アトルバスタチン、エゼチミブ併用			EvoMab＋スタチン			
	Q2W (N = 281) n (%)	QM (N = 278) n (%)	全体 (N = 559) n (%)	プラセボ Q2W＋エゼチミブ QD (N = 112) n (%)	プラセボ QM＋エゼチミブ QD (N = 109) n (%)	全体 (N = 221) n (%)	140 mg Q2W (N = 557) n (%)	420 mg QM (N = 562) n (%)	全体 (N = 1119) n (%)	合計 (N = 1899) n (%)
治療の状況										
割り付けられた IP の投与を受けた	281 (100.0)	277 (99.6)	558 (99.8)	112 (100.0)	109 (100.0)	221 (100.0)	555 (99.6)	562 (100.0)	1117 (99.8)	1896 (99.8)
スタチン治療を受け割り付けられた IP の投与を受けた	281 (100.0)	277 (99.6)	558 (99.8)	112 (100.0)	109 (100.0)	221 (100.0)	555 (99.6)	562 (100.0)	1117 (99.8)	1896 (99.8)
スタチン治療及びわりつけられた IP の投与完了	264 (94.0)	265 (95.3)	529 (94.6)	102 (91.1)	105 (96.3)	207 (93.7)	531 (95.3)	540 (96.1)	1071 (95.7)	1807 (95.2)
試験の状況										
完了した被験者	263 (93.6)	275 (98.9)	538 (96.2)	104 (92.9)	108 (99.1)	212 (95.9)	526 (94.4)	550 (97.9)	1076 (96.2)	1826 (96.2)
中止した被験者	18 (6.4)	3 (1.1)	21 (3.8)	8 (7.1)	1 (0.9)	9 (4.1)	31 (5.6)	12 (2.1)	43 (3.8)	73 (3.8)
同意撤回	10 (3.6)	3 (1.1)	13 (2.3)	5 (4.5)	1 (0.9)	6 (2.7)	11 (2.0)	10 (1.8)	21 (1.9)	40 (2.1)
死亡	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
中止	5 (1.8)	0 (0.0)	5 (0.9)	3 (2.7)	0 (0.0)	3 (1.4)	18 (3.2)	0 (0.0)	18 (1.6)	26 (1.4)
追跡不能	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.4)	4 (0.4)	6 (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 = 1 カ月 1 回 (皮下)、QD = 1 日 1 回(経口、錠剤)、IP = 治験薬、SC = 皮下
本試験の最終追跡来院を終了せずに 23 例を治験依頼者の判断で延長試験試験に組み入れた。

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　無作為割付けした被験者数 3591 例（臨床データベース上異なる被験者番号で 2 例を手違いで 2 度スクリーニングした。）

Source: Modified from Table 14-1.1.2

2.2　人口統計学的データ

試験対象集団の構成は54.2%が男性、45.8%が女性であり、平均年齢（SD）は59.8（9.9）歳であった。ほとんどの被験者（evolocumab 65.6%、プラセボ及びアトルバスタチン［エゼチミブ投与あり］61.1%、プラセボ及びいずれかのスタチン［エゼチミブ投与なし］64.0%）は65歳未満であった。白人（94.0%）が集団の大部分を占め、黒人／アフリカ系アメリカ人（4.0%）、アジア人（1.3%）、ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系（0.2%）、アメリカ先住民又はアラスカ先住民（0.1%）及び混血（0.1%）であった。大部分の被験者（95.4%）は非ヒスパニック系又は非ラテン系であった。ベースライン時の人口統計学的データは投与群間及びスタチンコホート間で類似していた。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2.7.6.17-3に示す。

表 2.7.6.17-3　ベースライン時の人口統計学的データ（FAS）

	プラセボ＋スタチン のみ			プラセボ＋アトルバスタチン、エゼチミブ併用			EvoMab＋スタチン			
	Q2W (N = 281)	QM (N = 277)	全体 (N = 558)	プラセボ Q2W＋エゼチミブ QD (N = 112)	プラセボ QM＋エゼチミブ QD (N = 109)	全体 (N = 221)	140 mg Q2W (N = 555)	420 mg QM (N = 562)	全体 (N = 1117)	合計 (N = 1896)
性別- n (%)										
男性	147 (52.3)	144 (52.0)	291 (52.2)	59 (52.7)	53 (48.6)	112 (50.7)	317 (57.1)	308 (54.8)	625 (56.0)	1028 (54.2)
女性	134 (47.7)	133 (48.0)	267 (47.8)	53 (47.3)	56 (51.4)	109 (49.3)	238 (42.9)	254 (45.2)	492 (44.0)	868 (45.8)
民族 - n (%)										
ヒスパニック又はラテン系	13 (4.6)	16 (5.8)	29 (5.2)	6 (5.4)	5 (4.6)	11 (5.0)	25 (4.5)	22 (3.9)	47 (4.2)	87 (4.6)
非ヒスパニック又はラテン系	268 (95.4)	261 (94.2)	529 (94.8)	106 (94.6)	104 (95.4)	210 (95.0)	530 (95.5)	540 (96.1)	1070 (95.8)	1809 (95.4)
人種- n (%)										
アメリカンインディアン又はアラスカ先住民	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
アジア人	6 (2.1)	0 (0.0)	6 (1.1)	2 (1.8)	4 (3.7)	6 (2.7)	7 (1.3)	6 (1.1)	13 (1.2)	25 (1.3)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	9 (3.2)	7 (2.5)	16 (2.9)	4 (3.6)	6 (5.5)	10 (4.5)	28 (5.0)	21 (3.7)	49 (4.4)	75 (4.0)
ハワイ先住民又はその他太平洋諸島住民	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.2)
白人	263 (93.6)	268 (96.8)	531 (95.2)	106 (94.6)	98 (89.9)	204 (92.3)	515 (92.8)	532 (94.7)	1047 (93.7)	1782 (94.0)
その他	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	1 (0.2)	4 (0.4)	7 (0.4)
混血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.1)
日本人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N=無作為割付けし治験薬を投与した被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM =1 カ月 1 回(皮下)、QD = 1 日 1 回(経口、錠剤)、SD = 標準偏差

Source: Modified from Table 14-2.2.2

表 2.7.6.17-3　ベースライン時の人口統計学的データ（FAS）（続き）

	プラセボ＋スタチン のみ			プラセボ＋アトルバスタチン、エゼチミブ併用			EvoMab＋スタチン			
	Q2W (N = 281)	QM (N = 277)	全体 (N = 558)	プラセボ Q2W＋エゼチミブ QD (N = 112)	プラセボ QM＋エゼチミブ QD (N = 109)	全体 (N = 221)	140 mg Q2W (N = 555)	420 mg QM (N = 562)	全体 (N = 1117)	合計 (N = 1896)
地域 - n (%)										
北米	97 (34.5)	108 (39.0)	205 (36.7)	41 (36.6)	39 (35.8)	80 (36.2)	236 (42.5)	213 (37.9)	449 (40.2)	734 (38.7)
ヨーロッパ	174 (61.9)	163 (58.8)	337 (60.4)	67 (59.8)	66 (60.6)	133 (60.2)	307 (55.3)	331 (58.9)	638 (57.1)	1108 (58.4)
アジア太平洋	10 (3.6)	6 (2.2)	16 (2.9)	4 (3.6)	4 (3.7)	8 (3.6)	12 (2.2)	18 (3.2)	30 (2.7)	54 (2.8)
年齢 (歳)										
n	281	277	558	112	109	221	555	562	1117	1896
平均	59.8	60.0	59.9	60.7	60.9	60.8	59.2	60.0	59.6	59.8
SD	9.7	10.6	10.2	9.6	9.0	9.3	9.7	10.1	9.9	9.9
中央値	61.0	62.0	61.0	62.0	62.0	62.0	60.0	61.0	60.0	61.0
Q1, Q3	54.0, 66.0	54.0, 67.0	54.0, 67.0	53.0, 68.0	55.0, 67.0	54.0, 68.0	53.0, 66.0	53.0, 68.0	53.0, 67.0	53.0, 67.0
最小, 最大	20, 80	22, 80	20, 80	35, 79	40, 80	35, 80	23, 80	22, 79	22, 80	20, 80
年齢 - n (%)										
< 65 歳	187 (66.5)	170 (61.4)	357 (64.0)	64 (57.1)	71 (65.1)	135 (61.1)	379 (68.3)	354 (63.0)	733 (65.6)	1225 (64.6)
≥ 65 歳	94 (33.5)	107 (38.6)	201 (36.0)	48 (42.9)	38 (34.9)	86 (38.9)	176 (31.7)	208 (37.0)	384 (34.4)	671 (35.4)

N=無作為割付けし治験薬を投与した被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM =1 カ月 1 回(皮下)、QD = 1 日 1 回(経口、錠剤)、SD = 標準偏差

Source: Modified from Table 14-2.2.2

2.3　有効性の結果

2.3.1　投与 12 週時点における LDL-C のベースラインからの変化率

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 週時点と投与 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は、スタチンの各コホートではプラセボ群と比較して、また、アトルバスタチンコホートではエゼチミブ群と比較して、evolocumab Q2W 群及び QM 群で統計学的に有意であった（調整後 P 値<0.001）（表 2.7.6.17-4）。

スタチン併用下で evolocumab を投与した結果、投与 12 週時点における reflexive LDL-C のベースラインからの変化率において、プラセボ群と比較してすべてのコホートの Q2W 群で 68%（3%）～76%（5%）及び QM 群で 55%（5%）～71%（5%）の統計学的に有意な低下が認められた（群間差［標準誤差；SE］）。また、reflexive LDL-C の投与 10 週時点と 12 週時点の平均値のベースラインから変化率において、evolocumab 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、群間差（SE）はすべてのコホートの Q2W 群で 66%（4%）～75%（5%）、すべてのコホートの QM 群で 63%（3%）～75%（4%）であった。スタチンコホート間でのプラセボとの群間差は複数の理由（スタチン基礎療法の中止又は遵守のばらつき、各群の LDL-C のベースラインからの変化量の差及び実薬の投与中止の差）によりばらつきが認められた。例えば、ロスバスタチン 40 mg による基礎療法を併用した evolocumab QM 群の 1 例は、スタチンと evolocumab をいずれも投与中止した結果、LDL-C のベースラインからの増加量が大きな外れ値となった。

12 週時点における reflexive LDL-C のベースラインからの変化率において、evolocumab 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、群間差（SE）はアトルバスタチンの両コホートの Q2W 群で 40%（3%）～47%（5%）、アトルバスタチンの両コホートの QM 群で 39%（5%）～41%（3%）であった。同様に、reflexive LDL-C の投与 10 週時点と 12 週時点の平均値において、ベースラインからの低下が認められ、群間差はアトルバスタチンの両コホートの Q2W 群で 38%（3%）～45%（5%）、QM 群で 43%（3%）～44%（4%）であった。

各規定来院時及びスタチンコホートの投与群ごとの reflexive LDL-C のベースラインからの平均変化率を図 2.7.6.17-2 に、投与 12 週時点における値及び投与 10 週時点並びに 12 週時点の平均値を図 2.7.6.17-3 に示す。

表 2.7.6.17-4　reflexive LDL-C のベースラインからの変化率における主解析（FAS）

スタチン治療	治療差	EvoMab 140 mg Q2W vs エゼチミブ QD 又はプラセボ Q2W		EvoMab 420 mg QM vs エゼチミブ QD 又はプラセボ QM	
		Week 12	Week 10/12	Week 12	Week 10/12
アトルバスタチン 10 mg	治療差 vs エゼチミブ [a]				
	推定 (SE)	-39.60 (3.15)	-37.53 (2.79)	-41.10 (3.41)	-43.49 (3.15)
	95% CI	(-45.81, -33.40)	(-43.03, -32.03)	(-47.83, -34.37)	(-49.70, -37.28)
	名目 p-値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	調整 p-値 [b]	<0.001		<0.001	
	治療差 vs プラセボ [a]				
	推定 (SE)	-71.42 (3.11)	-69.95 (2.76)	-59.16 (3.44)	-62.82 (3.17)
	95% CI	(-77.55, -65.29)	(-75.38, -64.51)	(-65.94, -52.38)	(-69.06, -56.57)
	名目 p-値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	調整 p-値 [b]	<0.001		<0.001	
アトルバスタチン 80 mg	治療差 vs エゼチミブ [a]				
	推定 (SE)	-47.20 (5.24)	-44.95 (4.75)	-38.88 (4.73)	-43.81 (4.19)
	95% CI	(-57.54, -36.86)	(-54.32, -35.57)	(-48.21, -29.56)	(-52.06, -35.55)
	名目 p-値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	調整 p-値 [b]	<0.001		<0.001	
	治療差 vs プラセボ [a]				
	推定 (SE)	-76.29 (5.36)	-74.92 (4.85)	-70.51 (4.72)	-74.81 (4.15)
	95% CI	(-86.87, -65.72)	(-84.49, -65.35)	(-79.81, -61.20)	(-83.00, -66.62)
	名目 p-値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	調整 p-値 [b]	<0.001		<0.001	
ロスバスタチン 5 mg	治療差 vs プラセボ [a]				
	推定 (SE)	-68.21 (3.30)	-66.88 (2.93)	-64.49 (3.21)	-66.58 (3.05)
	95% CI	(-74.72, -61.70)	(-72.67, -61.08)	(-70.84, -58.14)	(-72.60, -60.56)
	名目 p-値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	調整 p-値 [b]	<0.001		<0.001	

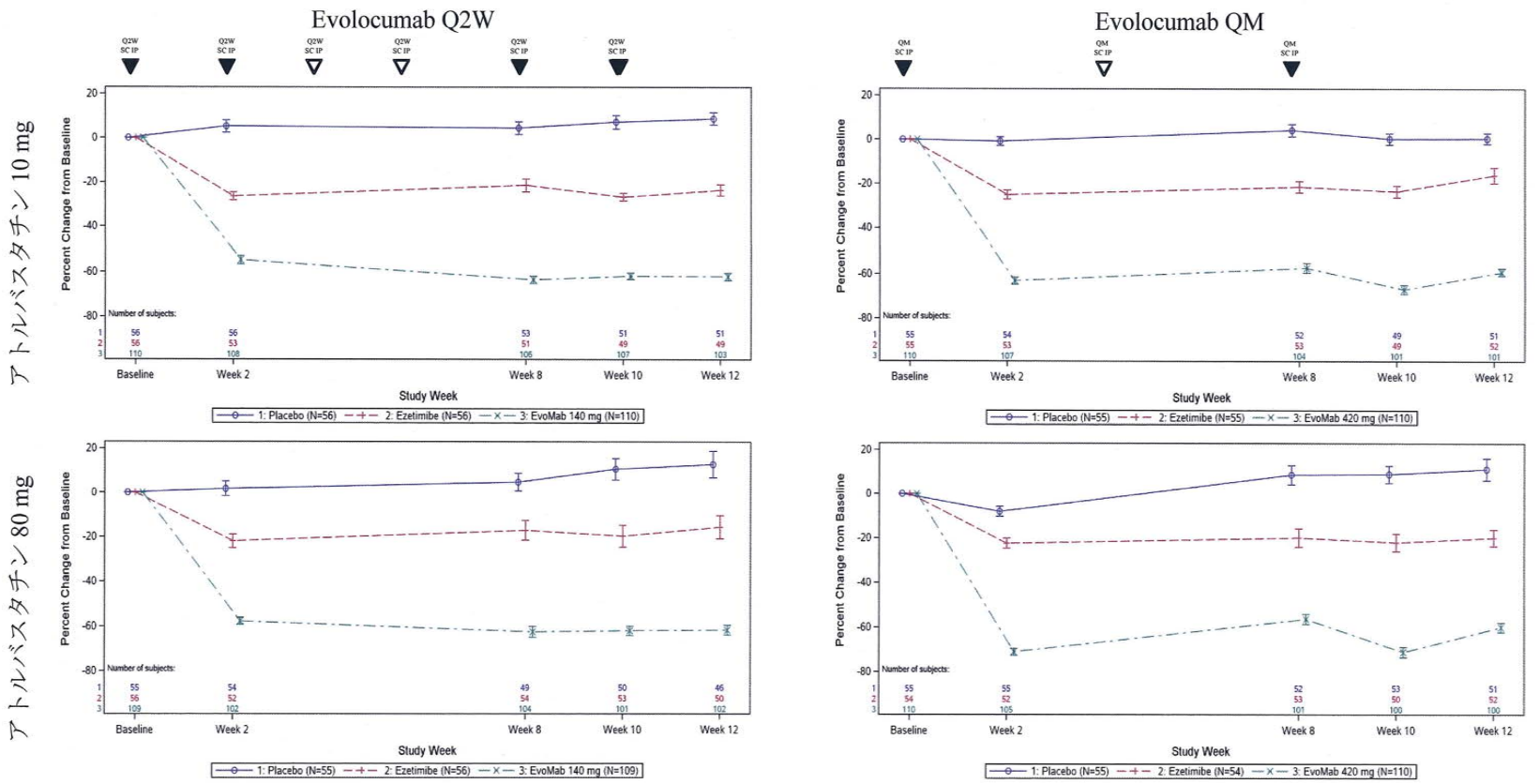
CI = 信頼区間、EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回 (皮下)、QM = 1 カ月 1 回(皮下)、SE = 標準誤差
算出 LDL-C < 40 mg/dL 又は トリグリセリド> 400 mg/dL のとき、可能ならば、同じ血液検体の超遠心分離法の LDL-C に置換する。
[a] 同じ投与頻度群内の治療差は群内のプラセボを参照として用いる。
[b] すべての主要、副次評価項目の全体の有意差を管理する目的で、階層的逐次検定法と fallback 法の逐次検定の併用に基づく調整 p-値。

個々の調整 p-値を 0.05 と比較し統計学的有意を判断した。
Source: Modified from Table 14-4.1.1, Table 14-4.1.2, Table 14-4.1.3, Table 14-4.1.4, and Table 14-4.1.5

表 2.7.6.17-4　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）

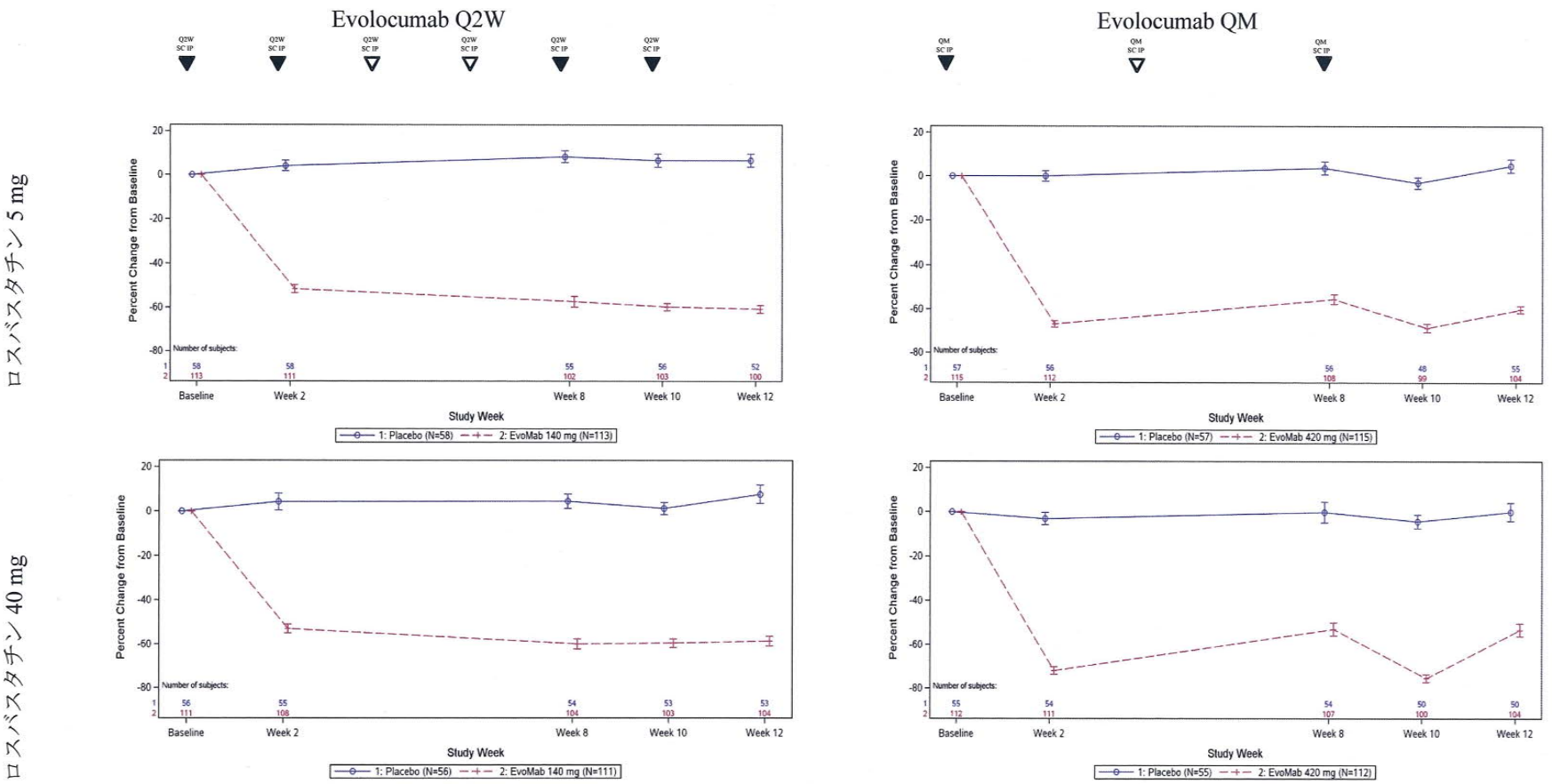
スタチン治療	治療差	EvoMab 140 mg Q2W vs エゼチミブ QD 又はプラセボ Q2W		EvoMab 420 mg QM vs エゼチミブ QD 又はプラセボ QM	
		Week 12	Week 10/12	Week 12	Week 10/12
ロスバスタチン 40 mg	治療差 vs プラセボ [a]				
	推定 (SE)	-68.31 (4.42)	-65.66 (3.81)	-54.98 (5.23)	-62.91 (4.27)
	95% CI	(-77.04, -59.57)	(-73.19, -58.12)	(-65.31, -44.65)	(-71.37, -54.46)
	名目 p-値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	調整 p-値 [b]	<0.001		<0.001	
シンバスタチン 40 mg	治療差 vs プラセボ [a]				
	推定 (SE)	-70.56 (3.12)	-69.43 (2.74)	-60.41 (4.41)	-68.45 (4.17)
	95% CI	(-76.72, -64.41)	(-74.86, -64.01)	(-69.11, -51.72)	(-76.68, -60.22)
	名目 p-値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	調整 p-値 [b]	<0.001		<0.001	

CI = 信頼区間、EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回 (皮下)、QM = 1 カ月 1 回(皮下)、SE = 標準誤差
算出 LDL-C < 40 mg/dL 又は トリグリセリド> 400 mg/dL のとき、可能ならば、同じ血液検体の超遠心分離法の LDL-C に置換する。
[a] 同じ投与頻度群内の治療差は群内のプラセボを参照として用いる。
[b] すべての主要、副次評価項目の全体の有意差を管理する目的で、階層的逐次検定法と fallback 法の逐次検定の併用に基づく調整 p-値。
個々の調整 p-値を 0.05 と比較し統計学的有意を判断した。
Source: Modified from Table 14-4.1.1 Table 14-4.1.2 Table 14-4.1.3 Table 14-4.1.4, and Table 14-4.1.5



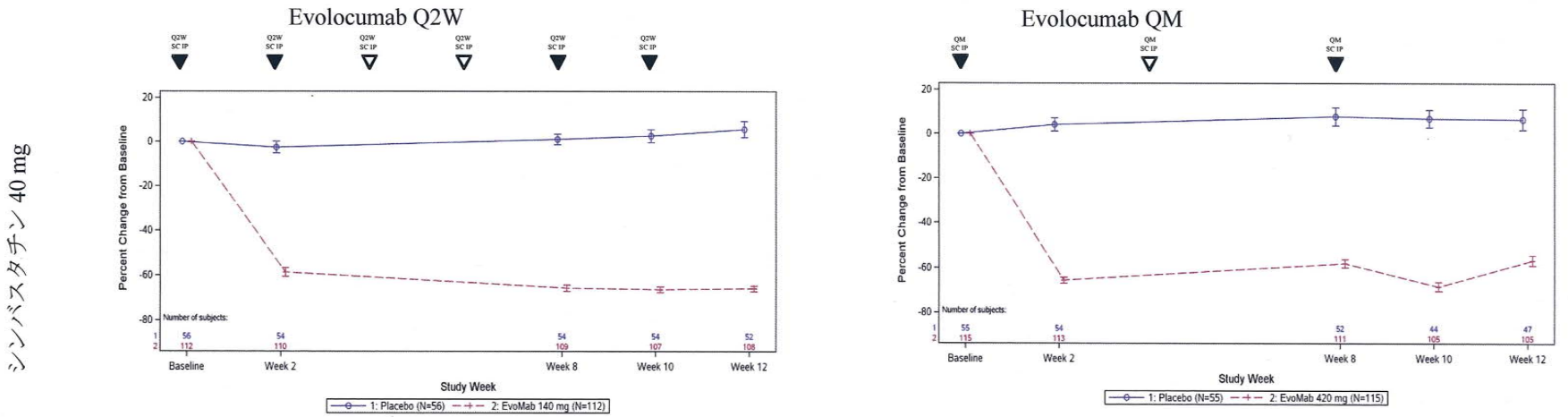
脚注は図最終ページに示した。

図 2.7.6.17-2　各規定来院時及び投与群別の reflexive LDL-C のベースラインからの平均変化率（FAS）



脚注は図最終ページに示した。

図 2.7.6.17-2　各規定来院時及び投与群別の reflexive LDL-C のベースラインからの平均変化率（FAS）（続き）



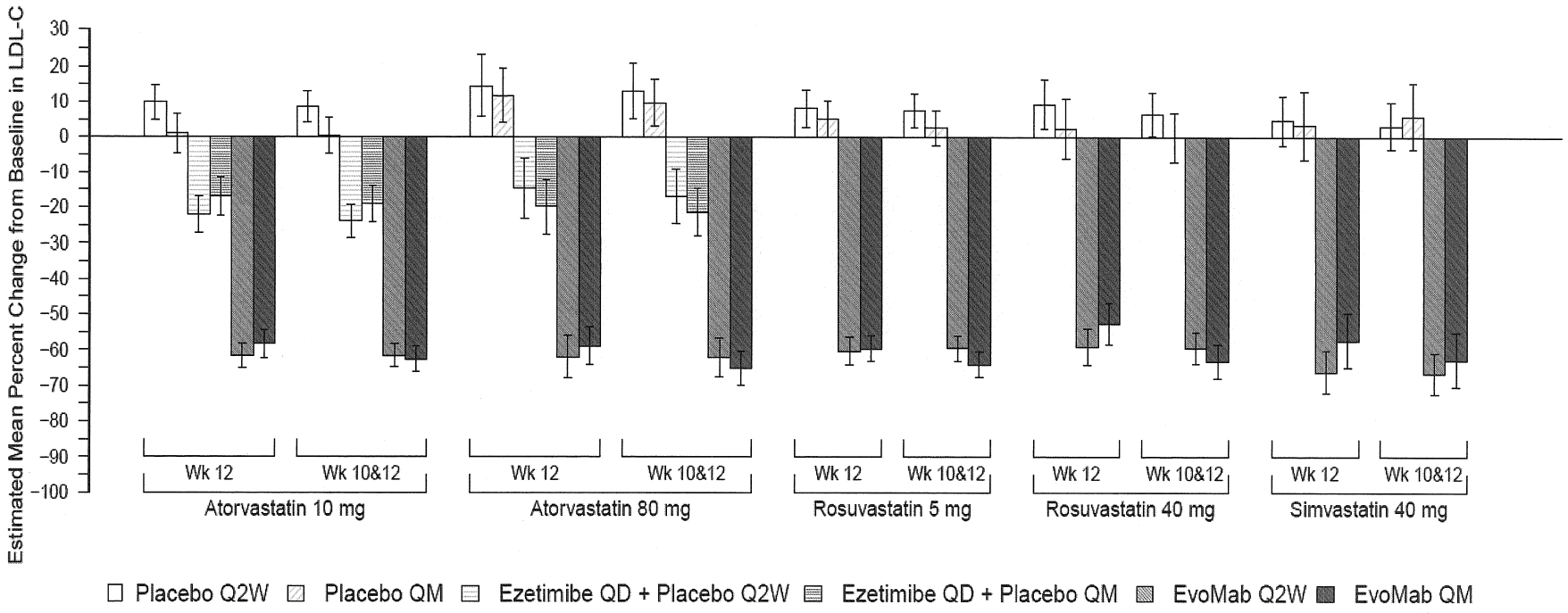
▽は自宅使用、▼は施設での投与を示す

N =解析対象集団は、ロスバスタチン 40 mg に無作為割付けし、投与した被験者数、EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回 (皮下)、QM = 1 カ月 1 回(皮下)

算出 LDL-C < 40 mg/dL 又は トリグリセリド> 400 mg/dL のとき、可能ならば、同じ血液検体の超遠心分離法の LDL-C に置換する。

垂直線は平均周囲の標準誤差を示す。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。

図 2.7.6.17-2　各規定来院時及び投与群別の reflexive LDL-C のベースラインからの平均変化率（FAS）（続き）



EvoMab = evolocumab (AMG 145)、LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール、QD = 1 日 1 回、Q2W = 2 週 1 回 (皮下)、 QM =1 カ月 1 回 (皮下)
Source: Table 14-4.1.1, Table 14-4.1.2, Table 14-4.1.3, Table 14-4.1.4, Table 14-4.1.5

図 2.7.6.17-3　投与群別の 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 のベースラインからの平均変化率を追加解析したところ、evolocumab を AI/pen を用いて自宅で投与した場合と医療機関で投与した場合で、LDL-C の低下は同様であった。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 及び QM は、すべてのスタチンコホートのプラセボ及びアトルバスタチンコホートのエゼチミブと比較して、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。

2.3.2　有効性の副次評価項目

evolocumab Q2W 群及び QM 群では、すべてのスタチンコホートのプラセボ及びアトルバスタチンコホートのエゼチミブと比較して、tier1 のすべての副次評価項目（reflexive LDL-C の変化量、並びに non-HDL-C、ApoB、総コレステロール／HDL-C 比及び ApoB/ApoA1 比のベースラインからの変化率）において、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。

以下の項目を除いて、evolocumab Q2W 群及び QM 群では、すべてのスタチンコホートで、tier 2 のすべての副次評価項目（reflexive LDL-C 70 mg/dL［1.8 mmol/L］未満の被験者の割合、Lp（a）、トリグリセリド、VLDL-C 及び HDL-C のベースラインからの変化率）に有意な改善が認められた。

- トリグリセリド及び VLDL-C（プラセボに対して evolocumab Q2W + アトルバスタチン 10 mg 及び 80 mg）
- トリグリセリド及び VLDL-C（エゼチミブに対して evolocumab Q2W 及び QM + アトルバスタチン 10 mg 及び 80 mg）
- HDL-C（プラセボに対して evolocumab Q2W + アトルバスタチン 80 mg）

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、すべてのスタチンコホートのプラセボ群及びアトルバスタチンコホートのエゼチミブ群と比較して、ApoA1 の上昇が認められた。

2.3.4　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　薬物動態の結果

evolocumab をスタチン（アトルバスタチン、ロスバスタチン又はシンバスタチン）と併用投与したとき、血清中非結合型 evolocumab 濃度は QM 群が Q2W 群より高く、投与頻度（Q2W 又は QM）

と一致した蓄積を示した。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血清中濃度の平均値（SD）は、それぞれ 1.66 （2.14） μg/mL、5.02 （4.96） μg/mL 及び 5.37 （5.66） 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血清中濃度（SD）は、それぞれ 25.8 （13.5） μg/mL、31.5 （19.6） μg/mL 及び 9.68 （9.20） 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、12 週時点は QM 群でのトラフに相当した。AI/pen を用いて evolocumab を Q2W 又は QM で反復投与した結果、血清中 evolocumab 濃度は定常状態に近づいた。

アトルバスタチン 80 mg（高用量）と併用し、投与 12 週時点における非結合型 evolocumab のトラフ値は、アトルバスタチン 10 mg（低用量）と併用投与後と比較して約 30%低かった。アトルバスタチンと同様に、ロスバスタチン 40 mg と併用し、投与 12 週時点における非結合型 evolocumab のトラフ値は、ロスバスタチン 5 mg との併用投与後より低かった。

非結合型 evolocumab の血清中濃度-時間データの記述統計量を表 2.7.6.17-5（スタチンコホート別）に示す。

表 2.7.6.17-5　特定のスタチン療法併用下での evolocumab SC 投与後の血清中 evolocumab 濃度-時間

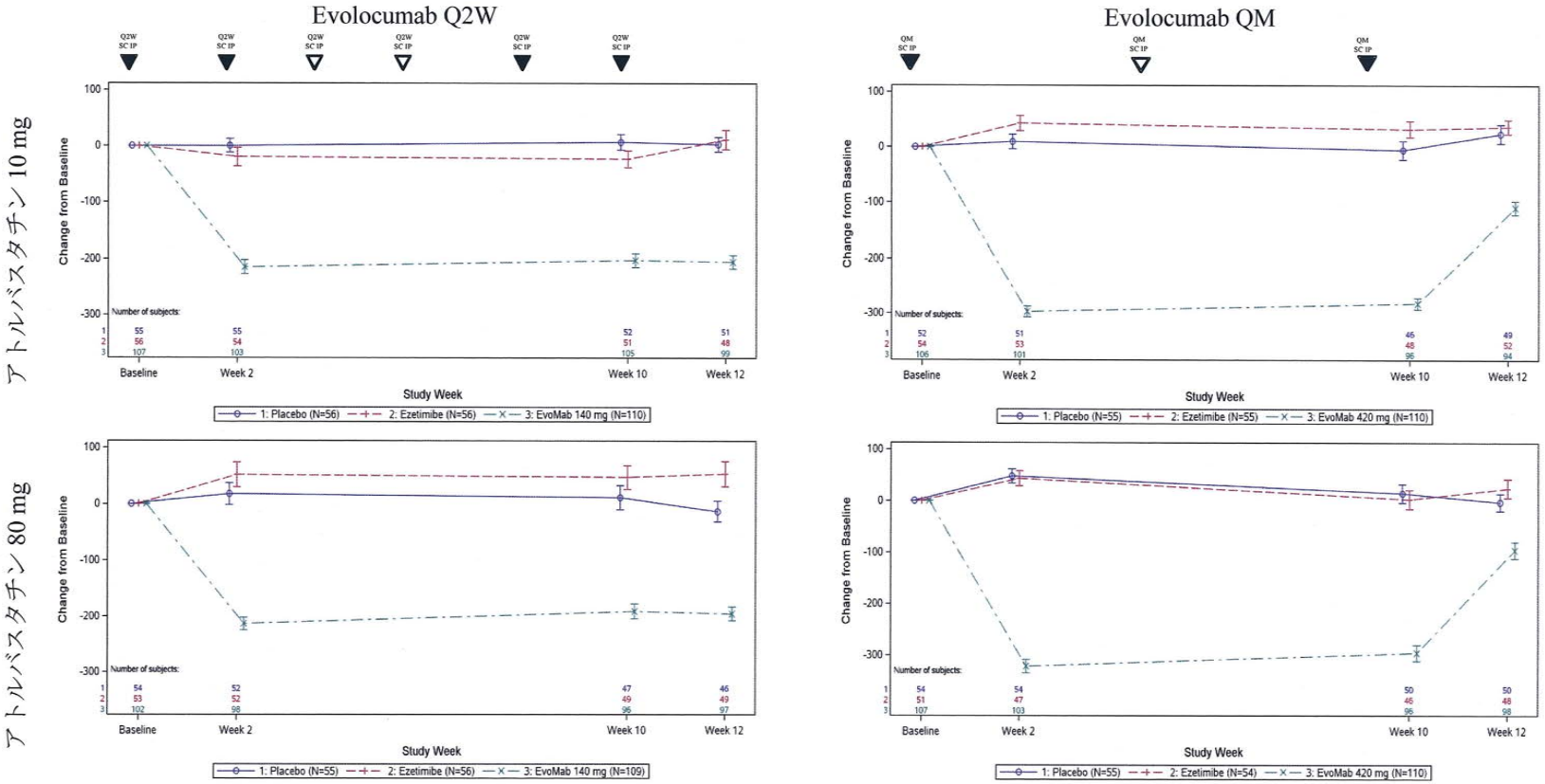
記述統計	Evolocumab 140 mg Q2W								Evolocumab 420 mg QM							
	D1	W2	W10	W12	D1	W2	W10	W12	D1	W2	W10	W12	D1	W2	W10	W12
	アトルバスタチンとの併用療法															
	10 mg アトルバスタチン				80 mg アトルバスタチン				10 mg アトルバスタチン				80 mg アトルバスタチン			
n	104	88	99	102	96	84	97	99	92	76	91	90	93	77	90	93
平均	0.00	2.21	6.01	6.63	0.00	1.55	4.63	5.03	0.00	28.8	35.0	12.4	0.00	23.8	27.5	8.09
SD	0.00	2.66	6.19	7.19	0.00	1.93	3.93	4.48	0.00	14.9	19.2	10.3	0.00	13.6	19.1	8.54
最小	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.940	0.00	0.00	0.00	0.00
中央値	0.00	1.37	4.03	4.28	0.00	1.06	3.69	3.49	0.00	27.3	31.4	8.40	0.00	22.2	23.3	5.77
最大	0.00	13.1	32.6	46.5	0.00	9.33	16.8	20.4	0.00	73.6	94.3	43.1	0.00	77.3	123	48.4
CV%	NA	120.2	102.9	108.4	NA	124.2	84.8	89.0	NA	51.7	54.7	82.9	NA	57.3	69.3	105.5
	ロスバスタチンとの併用療法															
	5 mg ロスバスタチン				40 mg ロスバスタチン				5 mg ロスバスタチン				40 mg ロスバスタチン			
n	100	85	95	100	94	82	92	96	99	78	95	100	92	80	89	90
平均	0.00	1.59	5.58	6.04	0.00	1.05	3.09	2.86	0.00	27.5	33.7	10.2	0.00	22.2	27.3	6.74
SD	0.00	1.92	5.71	6.56	0.00	1.77	3.41	3.21	0.00	12.3	16.5	7.60	0.00	13.6	22.5	8.15
最小	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	2.86	4.35	0.945	0.00	2.90	0.00	0.00
中央値	0.00	1.12	3.70	3.51	0.00	0.00	2.06	2.02	0.00	27.3	32.3	8.03	0.00	19.0	22.4	3.74
最大	0.00	10.3	30.6	40.7	0.00	10.9	16.0	15.9	0.00	67.0	78.9	33.8	0.00	68.6	136	38.5
CV%	NA	121.0	102.3	108.7	NA	168.0	110.1	112.2	NA	44.9	49	74.6	NA	61.4	82.4	121
	シンバスタチンとの併用療法															
	40 mg シンバスタチン								40 mg シンバスタチン							
	D1	W2	W10	W12					D1	W2	W10	W12				
n	90	74	88	92					90	81	88	90				
平均	0.00	1.82	5.85	6.20					0.00	27.4	34.3	11.3				
SD	0.00	2.09	4.67	4.98					0.00	13.1	20.9	10.9				
最小	0.00	0.00	0.00	0.00					0.00	0.00	0.00	0.00				
中央値	0.00	1.39	4.85	4.93					0.00	28.3	34.2	8.89				
最大	0.00	10.3	21.1	22.6					0.00	67.2	97.3	70.2				
CV%	NA	114.7	79.7	80.2					NA	47.8	61.0	95.7				

EvoMab = evolocumab、Q2W = 2 週 1 回、QM = 1 週 1 回、 SD = 標準偏差、最小=最小値、最大 = 最大値、 CV% =変動係数、NA = 該当なし

[redacted]

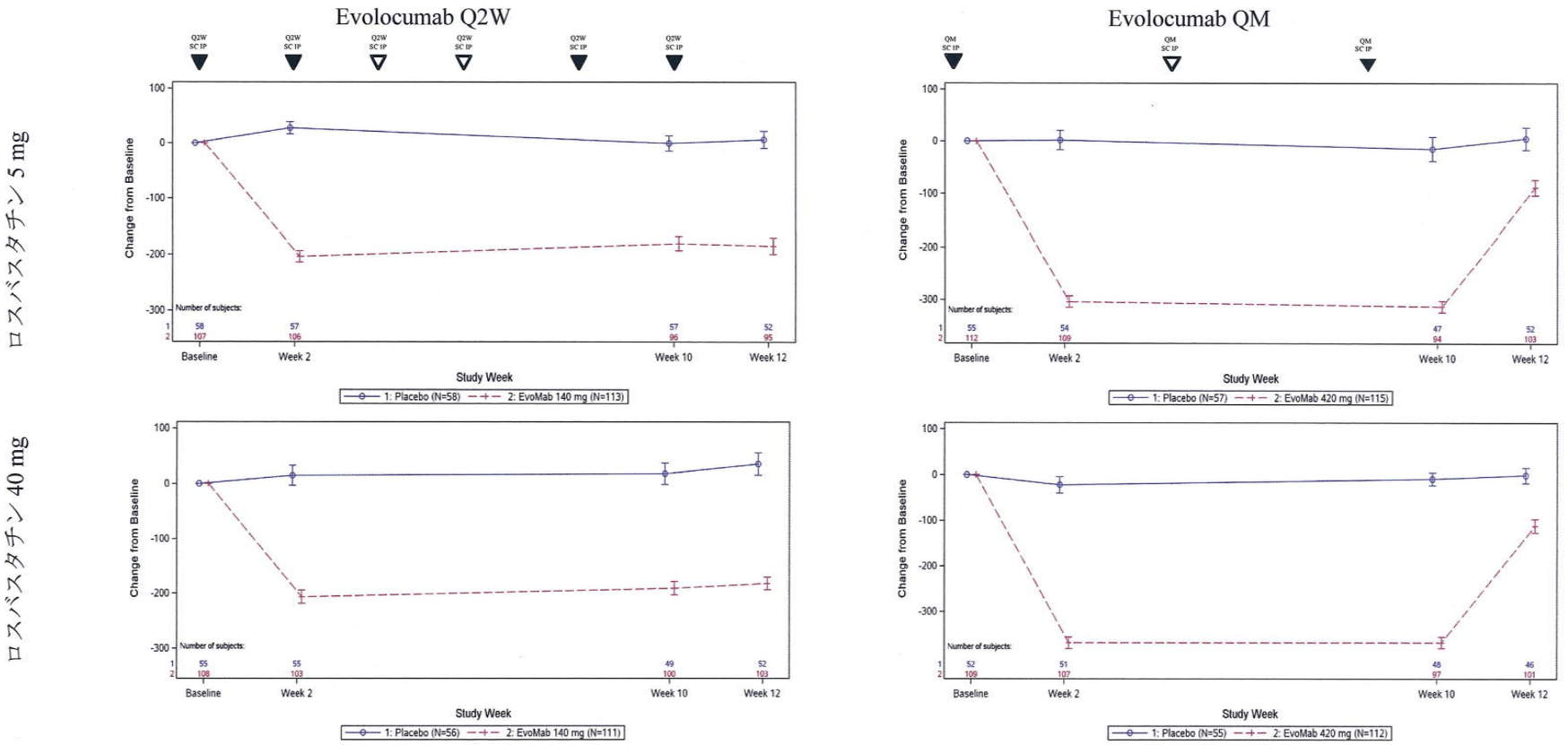
2.5　薬力学の結果

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 2.7.6.17-4）、ベースラインからの平均低下率（エゼチミブ投与例を除く FAS）は投与 2 週時点で 54.7%、投与 10 週時点で 47.7%、投与 12 週時点（evolocumab Q2W 投与後 2 週）で 51.7%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（エゼチミブ投与例を除く FAS）は投与 2 週時点で 91.0%、投与 10 週時点で 88.3%であり、その後投与 12 週時点（evolocumab QM 投与後 4 週）で 23.3%であった。



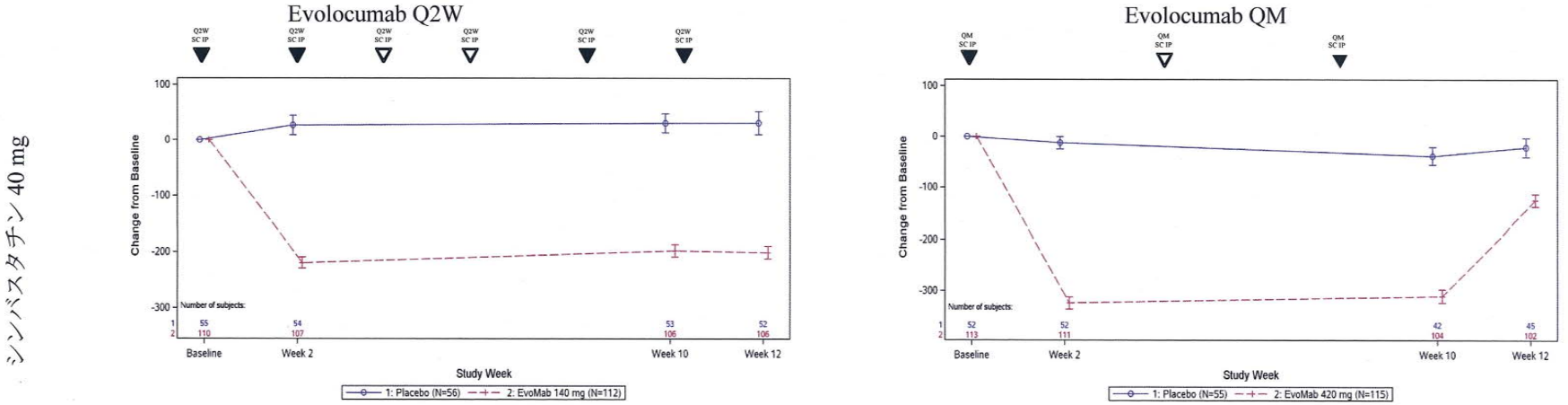
脚注は図最終ページに示した。

図 2.7.6.17-4　各規定来院時及び投与群別の Q2W 及び QM の PCSK9 のベースラインからの変化量の平均値（ng/mL）



脚注は図最終ページに示した。

図 2.7.6.17-4　各規定来院時及び投与群別の Q2W 及び QM の PCSK9 のベースラインからの変化量の平均値（ng/mL）（続き）



▽は自宅投与、▼は施設での投与を示す

N =解析対象集団は、シンバスタチン 40 mg に無作為割付けし、投与した被験者数、EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回 (皮下)、QM = 1 カ月 1 回(皮下)、PCSK9 =プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型、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 14-4.52.11, Figure 14-4.52.12, Figure 14-4.52.13, Figure 14-4.52.14, Figure 14-4.52.15, Figure 14-4.52.16, Figure 14-4.52.17, Figure 14-4.52.18, Figure 14-4.52.19, and Figure 14-4.52.20

図 2.7.6.17-4　各規定来院時及び投与群別の Q2W 及び QM の PCSK9 のベースラインからの変化量の平均値（ng/mL）（続き）

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 2.7.6.17-6 及び表 2.7.6.17-7 に示す。

表 2.7.6.17-6　治験中に発現した有害事象の要約（エゼチミブ投与例を除く FAS）

	プラセボ			EvoMab		
	Q2W (N = 281) n (%)	QM (N = 277) n (%)	全体 (N = 558) n (%)	140 mg Q2W (N = 555) n (%)	420 mg QM (N = 562) n (%)	全体 (N = 1117) n (%)
有害事象発現例	110 (39.1)	109 (39.4)	219 (39.2)	202 (36.4)	204 (36.3)	406 (36.3)
Grade ≥ 2	44 (15.7)	51 (18.4)	95 (17.0)	84 (15.1)	68 (12.1)	152 (13.6)
Grade ≥ 3	11 (3.9)	12 (4.3)	23 (4.1)	17 (3.1)	12 (2.1)	29 (2.6)
Grade ≥ 4	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)	4 (0.7)	2 (0.4)	6 (0.5)
重篤な有害事象	6 (2.1)	7 (2.5)	13 (2.3)	13 (2.3)	10 (1.8)	23 (2.1)
IP の投与中止となった有害事象	6 (2.1)	6 (2.2)	12 (2.2)	13 (2.3)	8 (1.4)	21 (1.9)
重篤	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (0.7)	5 (0.9)	1 (0.2)	6 (0.5)
非重篤	5 (1.8)	4 (1.4)	9 (1.6)	10 (1.8)	7 (1.2)	17 (1.5)
致死的な有害事象	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
機器に関連した有害事象	1 (0.4)	5 (1.8)	6 (1.1)	4 (0.7)	7 (1.2)	11 (1.0)
Grade ≥ 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Grade ≥ 3	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)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N=エゼチミブに無作為割付けされた被験者を除く解析対象集団の無作為割付けし、投与した被験者数、EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回 (皮下)、QM = 1 カ月 1 回(皮下)
MedDRA 16.1 版でコード化
Source: Modified from Table 14-6.1.1.

表 2.7.6.17-7　治験中に発現した有害事象の要約（アトルバスタチンコホート全体の FAS）

	プラセボ			エゼチミブ			EvoMab		
	プラセボ Q2W ＋プラセボ QD (N = 111) n (%)	プラセボ QM ＋プラセボ QD (N = 110) n (%)	全体 (N = 221) n (%)	プラセボ Q2W ＋エゼチミブ QD (N = 112) n (%)	プラセボ QM ＋エゼチミブ QD (N = 109) n (%)	全体 (N = 221) n (%)	140 mg Q2W ＋プラセボ QD (N = 219) n (%)	420 mg QM ＋プラセボ QD (N = 220) n (%)	全体 (N = 439) n (%)
有害事象発現例	45 (40.5)	40 (36.4)	85 (38.5)	48 (42.9)	41 (37.6)	89 (40.3)	85 (38.8)	77 (35.0)	162 (36.9)
Grade ≥ 2	19 (17.1)	16 (14.5)	35 (15.8)	29 (25.9)	15 (13.8)	44 (19.9)	40 (18.3)	19 (8.6)	59 (13.4)
Grade ≥ 3	6 (5.4)	4 (3.6)	10 (4.5)	5 (4.5)	2 (1.8)	7 (3.2)	10 (4.6)	3 (1.4)	13 (3.0)
Grade ≥ 4	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)	3 (0.7)
重篤な有害事象	3 (2.7)	3 (2.7)	6 (2.7)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	7 (3.2)	3 (1.4)	10 (2.3)
IP の投与中止となった有害事象	2 (1.8)	4 (3.6)	6 (2.7)	3 (2.7)	1 (0.9)	4 (1.8)	6 (2.7)	4 (1.8)	10 (2.3)
重篤	0 (0.0)	3 (2.7)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.5)
非重篤	2 (1.8)	2 (1.8)	4 (1.8)	3 (2.7)	1 (0.9)	4 (1.8)	6 (2.7)	4 (1.8)	10 (2.3)
致死的な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
機器に関連した有害事象	0 (0.0)	3 (2.7)	3 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (0.9)
Grade ≥ 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
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)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N=解析対象集団の累積したアトルバスタチンコホートの無作為割付けし、投与した被験者数、EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回 (皮下)、QM = 1 カ月 1 回(皮下)、QD = 1 日 1 回（経口、錠剤）、IP=治験薬
MedDRA 16.1 版でコード化

Source: Modified from Table 14-6.1.7

2.6.1.2　全有害事象

有害事象の発現率はevolocumab群とプラセボ（エゼチミブ投与例を除くFAS）群で同様であり、evolocumab群で36.3%（evolocumab Q2W群36.4%、evolocumab QM群36.3%）、プラセボ群で39.2%（プラセボQ2W群39.1%及びプラセボQM群39.4%）であった。

evolocumab群では、プラセボ（エゼチミブ投与例を除くFAS）群と比較して有害事象のほとんどは重症度が軽度（有害事象共通用語規準［CTCAE、バージョン4.03］グレード1）又は中等度（CTCAEグレード2）であった。グレード3以上の有害事象の発現率は、evolocumab群で2.6%、プラセボ群で4.1%であった。グレード4以上の有害事象は、evolocumab群では6例（0.5%）、プラセボ群では3例（0.5%）に認められた。

また、evolocumab+アトルバスタチン併用群とエゼチミブ+アトルバスタチン併用（アトルバスタチン全体のFAS）群の比較では、エゼチミブが投与されなかった被験者は、エゼチミブ投与を除くFAS解析に含めた。有害事象の発現率は投与群間で同様であり、evolocumab群で36.9%、プラセボ群で38.5%、エゼチミブ群で40.3%であった。

evolocumab+アトルバスタチン併用群では、エゼチミブ+アトルバスタチン併用（アトルバスタチン全体のFAS）群と比較して有害事象のほとんどは重症度が軽度（CTCAEグレード1）又は中等度（CTCAEグレード2）であった。グレード3以上の有害事象の発現率は、evolocumab群で3.0%、プラセボ群で4.5%、エゼチミブ群で3.2%であった。グレード4以上の有害事象は、evolocumab群では3例（0.7%）、プラセボ群では2例（0.9%）に認められ、エゼチミブ群で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、エゼチミブ投与例を除くFASについて表2.7.6.17-11に、アトルバスタチンコホート全体のFASについて表2.7.6.17-12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Table 14-6.604.5（日本語訳）（5.3.5.3項）に示す。

2.6.1.3　主な有害事象

evolocumab群とプラセボ群（エゼチミブ投与例を除くFAS）において、いずれかの投与群で2%以上に認められた有害事象（evolocumab 群、プラセボ群）は、背部痛（1.8%、2.5%）、頭痛（1.7%、2.7%）、関節痛（1.7%、1.6%）、筋肉痛（1.1%、2.0%）及び下痢（1.1%、1.6%）であった。

evolocumab+アトルバスタチン併用群とエゼチミブ+アトルバスタチン併用（アトルバスタチン全体のFAS）群の比較において、evolocumab投与例の2%を超えて認められた有害事象（evolocumab群、プラセボ群、エゼチミブ群）は、関節痛（2.5%、0.9%、1.8%）、疲労（2.3%、0.9%、0.9%）及び筋痙縮（2.3%、1.4%、2.7%）であった。

2.6.1.4　医療機器と関連のある有害事象

医療機器と関連のある有害事象は、evolocumab群11例（1.0%）、プラセボ群（エゼチミブ投与例を除くFAS）6例（1.1%）に認められた。いずれかの投与群で複数に認められた医療機器と関連のある有害事象は、注射部位反応の所見と一致した。治験薬の投与中止に至ったグレード2の疲労

1件を除き、すべて重症度が軽度（CTCAEグレード1）であり、いずれも重篤な有害事象ではなかった。

evolocumab+アトルバスタチン併用群とエゼチミブ+アトルバスタチン併用（アトルバスタチン群全体のFAS）群の比較において、医療機器と関連のある有害事象は、evolocumab群4例（0.9%）、エゼチミブ群（エゼチミブ群の被験者はQ2W又はQMでのプラセボのSC投与も受けた）1例（0.5%）、プラセボ群3例（1.4%）に認められ、注射部位反応の所見とおおむね一致した。先に述べたグレード2の疲労1件を除き、すべて重症度が軽度（CTCAEグレード1）であり、いずれも重篤な有害事象ではなかった。

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、evolocumab群21例（1.9%）、プラセボ群12例（2.2%）、エゼチミブ群4例（1.8%）に認められた。治験担当医師により治験薬と関連があると判断された有害事象は19例（evolocumab Q2W群：8例、evolocumab QM群：5例、プラセボ群：5例、エゼチミブ群：1例）に認められた。重篤な有害事象による治験薬の投与中止は9例であった。

2.6.1.6　死に至った有害事象

プラセボ群（エゼチミブ投与例を除くFAS）の1例に死亡（急性心筋梗塞）が認められた。その他に1例（被験者[redacted]、エゼチミブ群、出血性卒中）の死亡が最終来院後に報告された。これらの死亡例はいずれも心血管系評価項目として陽性と判定された事象であった。

2.6.1.7　重篤な有害事象

evolocumab群とプラセボ群（エゼチミブ投与例を除くFAS）の比較において、重篤な有害事象がevolocumab群23例（2.1%）、プラセボ群13例（2.3%）に認められた。いずれかの投与群で複数の被験者に発現した重篤な有害事象は、胃腸出血（プラセボ群2例）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た重篤な有害事象は5例各1件に認められ、虚血性脳卒中（evolocumab Q2W群）、急性糸球体腎炎（evolocumab QM群）、急性腎盂腎炎（evolocumab Q2W群）、筋肉痛（プラセボ群）及び薬物性肝障害（プラセボ群）であった。

evolocumab+アトルバスタチン併用群とエゼチミブ+アトルバスタチン併用群（アトルバスタチン全体のFAS）の比較において、重篤な有害事象がevolocumab群10例（2.3%）、プラセボ群6例（2.7%）、エゼチミブ群2例（0.9%）に認められた。いずれかの投与群で複数の被験者に発現した重篤な有害事象は認められなかった。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3例各1件に認められ、急性腎盂腎炎（evolocumab Q2W群）、筋肉痛（プラセボ群）及び薬物性肝障害（プラセボ群）であった。

2.6.1.8　心血管系評価項目と判定された事象

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、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、独立臨床事象評価委員会（CEC）による判定を行った。

2.6.1.8.1　evolocumab とプラセボの比較

心血管系評価項目であると判定された事象は、evolocumab 群 5 例（0.4%）、プラセボ群（エゼチミブ投与例を除く FAS）2 例（0.4%）に認められた。これらの有害事象を表 2.7.6.17-8 に示す。内訳は、心筋梗塞による死亡（プラセボ群）1 例、非致死的心筋梗塞、冠動脈の血行再建、非致死的虚血性脳卒中及び心不全による入院であった。

冠動脈以外の血行再建は 2 例（プラセボ群及び evolocumab 420 mg QM 群で各 1 例）に報告された。冠動脈以外の血行再建のデータは収集したが CEC による判定は行わなかった。

表 2.7.6.17-8　有害事象（心血管系事象）の発現率（エゼチミブ投与例を除く FAS）

	プラセボ			EvoMab		
	Q2W (N = 281) n (%)	QM (N = 277) n (%)	全体 (N = 558) n (%)	140 mg Q2W (N = 555) n (%)	420 mg QM (N = 562) n (%)	全体 (N = 1117) n (%)
臨床評価項目と判定された事象発現例	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)	3 (0.5)	2 (0.4)	5 (0.4)
死亡	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心血管系	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋梗塞(致死的又は非致死的)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.3)
致死的	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非致死的	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.3)
冠動脈血行再建術	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
PCI	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
脳血管イベント	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
卒中(非致死的)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
虚血性	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
心不全による入院	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)

N=エゼチミブに無作為割付けされた被験者を除く解析対象集団の無作為割付けし、投与した被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、 Q2W = 2 週 1 回 (皮下)、QM = 1 カ月 1 回 (皮下)、PCI = 経皮冠動脈インターベンション
要約は測定値に基づく。

Source: Modified from Table 14-8.9.1

2.6.1.8.2 evolocumab+アトルバスタチン併用とエゼチミブ+アトルバスタチン併用の比較

心血管系評価項目であると判定された有害事象は、evolocumab 群 3 例（0.7%）、エゼチミブ群（アトルバスタチン全体の FAS）2 例（0.9%）に認められ、プラセボ群では報告されなかった。これらの有害事象を表 2.7.6.17-9 に示す。内訳は、非致死的心筋梗塞、非致死的虚血性脳卒中、心不全による入院及び出血性卒中による死亡 1 例（エゼチミブ群）であった。

冠動脈以外の血行再建は 1 例（evolocumab QM 群）に認められ、2.6.1.8.1 項に述べた有害事象と同一である。冠動脈以外の血行再建のデータは収集したが、CEC による判定は行わなかった。

表 2.7.6.17-9　有害事象（心血管系事象）の発現率（アトルバスタチンコホート全体の FAS）

	プラセボ			エゼチミブ			EvoMab		
	プラセボ Q2W + プラセボ QD (N = 111) n (%)	プラセボ QM + プラセボ QD (N = 110) n (%)	全体 (N = 221) n (%)	プラセボ Q2W + エゼチミブ QD (N = 112) n (%)	プラセボ QM + エゼチミブ QD (N = 109) n (%)	全体 (N = 221) n (%)	140 mg Q2W + プラセボ QD (N = 219) n (%)	420 mg QM + プラセボ QD (N = 220) n (%)	全体 (N = 439) n (%)
臨床評価項目と判定された事象発現例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.5)	3 (0.7)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心血管系	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋梗塞(非致死的)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.5)
脳血管イベント	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
卒中(非致死的又は致死的)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
致死的(脳出血)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非致死的(虚血性)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心不全による入院	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)

N=解析対象集団の累積したアトルバスタチンコホートの無作為割付けし、投与した被験者数、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)
要約は、測定値に基づく。

Source: Modified from Table 14-8.9.2

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。

クレアチンホスホキナーゼ（CK）上昇の発現率は、投与群間及びスタチンコホート間で同様であった。ベースライン後に基準値上限（ULN）の5倍超のCKが3例（evolocumab QM群、プラセボQM群及びプラセボQ2W群で各1例）に認められた。これらの3例中1例では、CK上昇を伴う激しい運動が行われていた。全3例が次回の検査までにULNの5倍未満に回復し、治験薬の投与を完了した。

肝機能検査異常の発現率は、投与群間及びスタチンコホート間で同様であった。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13例であった。ALT上昇及びAST上昇各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倍未満に回復した。

2.6.3　抗evolocumab抗体産生の状況

evolocumab群全体の1115例（ベースライン時1108例及びベースライン後1078例）について、試験中に抗evolocumab抗体検査を実施し、3例はベースライン時に抗evolocumab結合抗体の結果が陽性であった。これらの被験者に中和抗体は検出されなかった。

3.　結論

本試験では、原発性高脂血症及び混合型脂質異常症被験者を対象に、スタチン併用療法下でのevolocumabを評価した。プラセボ及びエゼチミブ対照、二重盲検の試験デザインを用いることにより、一般的なスタチン3製剤（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）を併用したときのevolocumabの治療効果及び安全性を評価することが可能であった。また、本試験のデザインを用いることでevolocumabとアトルバスタチンの併用及びエゼチミブとアトルバスタチンの併用の有効性及び安全性の比較が可能であった。本試験のデータから以下の結論が示された。

- LDL-Cの低下及びほかの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と比べてevolocumabの優越性が示された。
- スタチン併用時のevolocumab Q2W投与とQM投与は臨床的に同等であり、プラセボ（すべてのスタチンコホート）及びエゼチミブ（アトルバスタチンコホート）と比較して有意にLDL-Cを低下させた。
- evolocumab Q2W及びQM投与により、reflexive LDL-C、non-HDL-C、ApoB、総コレステロール／HDL-C比、総コレステロール、ApoB/ApoA1比、reflexive LDL-Cの変化及びLp（a）を含む脂質の副次パラメータにおいて、すべてのスタチンコホートでプラセボと比較して統計学的に有意な改善が認められた。トリグリセリド、VLDL-C及びHDL-Cについては、ロスバスタチン及びシンバスタチンコホートでプラセボと比較して統計学的に有意な改善が認められた。

- evolocumab を医療機関で投与した場合と自宅で投与した場合で、LDL-C の低下は臨床的に同様であった。
- 血清中非結合型 evolocumab 濃度は、すべてのスタチンコホートで QM 群が Q2W 群より高く、AI/pen での投与頻度（Q2W 又は QM）と一致した蓄積を示した。
- evolocumab の投与により、すべてのスタチンコホートでプラセボと比較して、また、アトルバスタチンの両コホートで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。
- 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、evolocumab、プラセボ及びエゼチミブの投与を受けた被験者間での有害事象は同様であった。
- 有害事象の発現率と evolocumab の用量又は投与頻度（Q2W 又は QM）との間に関係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なかった。筋肉及び肝臓に関連する臨床検査値異常の発現率は、投与群間及びスタチンコホート間で同様であった。
- 投与後に evolocumab に対する中和抗体の発現は認められなかった。3 例がベースライン時に既存の抗 evolocumab 結合抗体陽性と判定され、これらの被験者のうち 1 例は投与 12 週時点の結果も陽性であったが、臨床的に重要な有害事象は認められなかった。
- AI/pen を用いた evolocumab の Q2W 又は QM での投与は、自宅での自己投与を含む使用目的及び使用条件に関して、安全かつ有効であった。

本試験の結果から、スタチン併用療法下での evolocumab のベネフィットリスクプロファイルは、原発性高脂血症患者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 2.7.6.17-10 に要約する。

表 2.7.6.17-10　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	X	X	急性心筋梗塞
2	[redacted]		X		肺炎
3	[redacted]		X		高血圧クリーゼ, トロポニン増加
4	[redacted]		X		急性腎不全
5	[redacted]		X		細菌性尿路感染
6	[redacted]		X	X	カンピロバクター感染
7	[redacted][a]		X		筋肉痛
8	[redacted]		X		損傷
9	[redacted]		X		股関節形成
10	[redacted]		X		膀胱新生物
11	[redacted]		X		脳血管発作
12	[redacted]		X		卵巣癌
13	[redacted]		X	X	急性腎盂腎炎, 発熱
14	[redacted]		X		脊椎痛
15	[redacted]		X		橈骨骨折
16	[redacted]		X	X	マイコプラズマ性肺炎, アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
17	[redacted]		X		乳房痛
18	[redacted]		X	X	薬物性肝障害
19	[redacted]		X		胆嚢炎
20	[redacted]		X	X	急性糸球体腎炎
21	[redacted]		X	X	昏睡, 心筋梗塞,肺水腫,心室細動
22	[redacted]		X		上腹部痛
23	[redacted]		X		多形性腺腫
24	[redacted]		X		脱水, 起立性低血圧
25	[redacted]		X		胃腸炎
26	[redacted]		X		急性心筋梗塞
27	[redacted]		X	X	虚血性脳卒中

MedDRA = ICH 国際医薬用語集

表 2.7.6.17-10　死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の要約（続き）

番号	被験者 ID	理由			MedDRA 基本語
		死亡	その他の重篤な有害事象	中止に至った有害事象	
28	[redacted]		X		大動脈瘤
29	[redacted]		X		咬傷感染
30	[redacted]		X		遠隔転移を伴う肺腺癌
31	[redacted]		X		胃腸出血, 大発作痙攣, 単純ヘルペス性髄膜脳炎,
32	[redacted]		X		裂孔ヘルニア
33	[redacted]		X		急性冠動脈症候群, 肩回旋筋腱板症候群
34	[redacted]		X		胃腸出血
35	[redacted]		X		感情障害
36	[redacted]		X		急性心筋梗塞
37	[redacted]		X	X	遠隔転移を伴う結腸癌
38	[redacted]		X		末梢動脈狭窄
39	[redacted]			X	上腹部痛, 悪心, 四肢痛
40	[redacted]			X	回転性めまい
41	[redacted]			X	疲労
42	[redacted]			X	月経遅延
43	[redacted]			X	心不全
44	[redacted]			X	丘疹, 口内丘疹
45	[redacted]			X	注射部位発疹
46	[redacted]			X	筋肉痛, 悪夢
47	[redacted]			X	下痢
48	[redacted]			X	筋肉痛
49	[redacted]			X	頭痛, 回転性めまい
50	[redacted]			X	関節痛, 失見当識, インフルエンザ様疾患, 気分動揺, 振戦, 霧視

MedDRA = ICH 国際医薬用語集

表 2.7.6.17-10　死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の要約（続き）

番号	被験者 ID	理由			MedDRA 基本語
		死亡	その他の重篤な有害事象	中止に至った有害事象	
51	[redacted]			X	頭痛
52	[redacted]			X	四肢痛
53	[redacted]			X	関節痛
54	[redacted]			X	悪心
55	[redacted]			X	腹部不快感, 失見当識, 浮動性めまい, 疲労, 筋肉痛
56	[redacted]		X	X	骨髄炎, 発疹
57	[redacted]			X	マグネシウム欠乏, 悪夢, 浮動性めまい, 低血圧, 失神
58	[redacted]			X	関節痛, 関節腫脹
59	[redacted]			X	筋肉痛
60	[redacted]			X	不眠症, 筋肉痛
61	[redacted]			X	錯感覚
62	[redacted]			X	筋肉痛
63	[redacted]			X	肝機能検査異常
64	[redacted]			X	嘔吐
65	[redacted]			X	肝機能検査異常
66	[redacted]			X	浮動性めまい

MedDRA = ICH 国際医薬用語集

表 2.7.6.17-11　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
（エゼチミブ投与例を除く FAS）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 281) n (%)	プラセボ QM (N = 277) n (%)	プラセボ 全体 (N = 558) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W (N = 555) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 562) n (%)	EvoMab 全体 (N = 1117) n (%)
有害事象発現例	110 (39.1)	109 (39.4)	219 (39.2)	202 (36.4)	204 (36.3)	406 (36.3)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
心臓障害	7 (2.5)	3 (1.1)	10 (1.8)	11 (2.0)	10 (1.8)	21 (1.9)
動悸	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)	3 (0.5)	4 (0.7)	7 (0.6)
急性心筋梗塞	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
左脚ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.2)

N=エゼチミブに無作為割付けされた被験者を除く解析対象集団の無作為割付けし、投与した被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回 (皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.17-11　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
（エゼチミブ投与例を除く FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 281) n (%)	プラセボ QM (N = 277) n (%)	プラセボ 全体 (N = 558) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W (N = 555) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 562) n (%)	EvoMab 全体 (N = 1117) n (%)
心臓障害（続き）						
急性冠動脈症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
狭心症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
上室性不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
心房頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
第二度房室ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
QT 延長症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
僧帽弁閉鎖不全症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
結節性調律	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
洞性徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)

N=エゼチミブに無作為割付けされた被験者を除く解析対象集団の無作為割付けし、投与した被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回 (皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.17-11　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
（エゼチミブ投与例を除く FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 281) n (%)	プラセボ QM (N = 277) n (%)	プラセボ 全体 (N = 558) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W (N = 555) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 562) n (%)	EvoMab 全体 (N = 1117) n (%)
心臓障害（続き）						
三尖弁閉鎖不全症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
心室細動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
不整脈	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房細動	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第一度房室ブロック	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.2)
発育性股関節形成不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)

N=エゼチミブに無作為割付けされた被験者を除く解析対象集団の無作為割付けし、投与した被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回 (皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)
MedDRA 16.1 版でコード化



表 2.7.6.17-11　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
（エゼチミブ投与例を除く FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 281) n (%)	プラセボ QM (N = 277) n (%)	プラセボ 全体 (N = 558) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W (N = 555) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 562) n (%)	EvoMab 全体 (N = 1117) n (%)
先天性、家族性および遺伝性障害（続き）						
遺伝性出血性毛細血管拡張症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
耳および迷路障害	3 (1.1)	5 (1.8)	8 (1.4)	4 (0.7)	3 (0.5)	7 (0.6)
回転性めまい	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)	2 (0.4)	2 (0.4)	4 (0.4)
耳垢栓塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
耳痛	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
耳そう痒症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳部腫脹	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中耳の炎症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)

N=エゼチミブに無作為割付けされた被験者を除く解析対象集団の無作為割付けし、投与した被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回 (皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.17-11　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
（エゼチミブ投与例を除く FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 281) n (%)	プラセボ QM (N = 277) n (%)	プラセボ 全体 (N = 558) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W (N = 555) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 562) n (%)	EvoMab 全体 (N = 1117) n (%)
内分泌障害（続き）						
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
眼障害	7 (2.5)	1 (0.4)	8 (1.4)	6 (1.1)	2 (0.4)	8 (0.7)
結膜炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.2)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
眼そう痒症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
網膜剥離	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
霧視	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
視力障害	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
硝子体剥離	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
結膜出血	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼脂	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N=エゼチミブに無作為割付けされた被験者を除く解析対象集団の無作為割付けし、投与した被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回 (皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.17-11　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
（エゼチミブ投与例を除く FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 281) n (%)	プラセボ QM (N = 277) n (%)	プラセボ 全体 (N = 558) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W (N = 555) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 562) n (%)	EvoMab 全体 (N = 1117) n (%)
眼障害（続き）						
眼瞼嚢胞	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
光視症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	21 (7.5)	20 (7.2)	41 (7.3)	35 (6.3)	24 (4.3)	59 (5.3)
下痢	2 (0.7)	7 (2.5)	9 (1.6)	7 (1.3)	5 (0.9)	12 (1.1)
悪心	5 (1.8)	3 (1.1)	8 (1.4)	4 (0.7)	4 (0.7)	8 (0.7)
腹痛	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)	5 (0.9)	2 (0.4)	7 (0.6)
嘔吐	4 (1.4)	0 (0.0)	4 (0.7)	3 (0.5)	3 (0.5)	6 (0.5)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.5)	2 (0.4)	5 (0.4)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	4 (0.7)	1 (0.2)	5 (0.4)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.7)	0 (0.0)	4 (0.4)
便秘	4 (1.4)	0 (0.0)	4 (0.7)	3 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.3)

N=エゼチミブに無作為割付けされた被験者を除く解析対象集団の無作為割付けし、投与した被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回 (皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.17-11　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
（エゼチミブ投与例を除く FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 281) n (%)	プラセボ QM (N = 277) n (%)	プラセボ 全体 (N = 558) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W (N = 555) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 562) n (%)	EvoMab 全体 (N = 1117) n (%)
胃腸障害（続き）						
消化不良	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)	3 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.3)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.3)
変色便	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.2)
鼓腸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.2)
下腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
異常便	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
腸憩室	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
おくび	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
胃炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
口の感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
腸出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
メレナ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)

N=エゼチミブに無作為割付けされた被験者を除く解析対象集団の無作為割付けし、投与した被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回 (皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.17-11　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
（エゼチミブ投与例を除く FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 281) n (%)	プラセボ QM (N = 277) n (%)	プラセボ 全体 (N = 558) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W (N = 555) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 562) n (%)	EvoMab 全体 (N = 1117) n (%)
胃腸障害（続き）						
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
口内丘疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
歯痛	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
腹部圧痛	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便通不規則	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
齲歯	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸出血	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔核	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂孔ヘルニア	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏性腸症候群	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇浮腫	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N=エゼチミブに無作為割付けされた被験者を除く解析対象集団の無作為割付けし、投与した被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回 (皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.17-11　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
（エゼチミブ投与例を除く FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 281) n (%)	プラセボ QM (N = 277) n (%)	プラセボ 全体 (N = 558) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W (N = 555) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 562) n (%)	EvoMab 全体 (N = 1117) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (4.3)	17 (6.1)	29 (5.2)	24 (4.3)	37 (6.6)	61 (5.5)
疲労	2 (0.7)	3 (1.1)	5 (0.9)	9 (1.6)	7 (1.2)	16 (1.4)
胸痛	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.4)	4 (0.7)	6 (0.5)
注射部位疼痛	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	5 (0.9)	6 (0.5)
発熱	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.5)	3 (0.5)	6 (0.5)
インフルエンザ様疾患	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.5)	4 (0.4)
末梢性浮腫	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)	2 (0.4)	2 (0.4)	4 (0.4)
注射部位内出血	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.5)	3 (0.3)
注射部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)
局所腫脹	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.5)	3 (0.3)

N=エゼチミブに無作為割付けされた被験者を除く解析対象集団の無作為割付けし、投与した被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回 (皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.17-11　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
（エゼチミブ投与例を除く FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 281) n (%)	プラセボ QM (N = 277) n (%)	プラセボ 全体 (N = 558) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W (N = 555) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 562) n (%)	EvoMab 全体 (N = 1117) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）						
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
無力症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
胸部不快感	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
嚢胞	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
医療機器不具合	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
脂肪壊死	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
空腹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
注射部位分泌物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
注射部位紅斑	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
注射部位血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
注射部位発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
易刺激性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
倦怠感	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)

N=エゼチミブに無作為割付けされた被験者を除く解析対象集団の無作為割付けし、投与した被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回 (皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.17-11　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
（エゼチミブ投与例を除く FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 281) n (%)	プラセボ QM (N = 277) n (%)	プラセボ 全体 (N = 558) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W (N = 555) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 562) n (%)	EvoMab 全体 (N = 1117) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）						
小結節	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
口渇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
熱感	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体温変動感	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
炎症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位炎症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位反応	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位蕁麻疹	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N=エゼチミブに無作為割付けされた被験者を除く解析対象集団の無作為割付けし、投与した被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回 (皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.17-11　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
（エゼチミブ投与例を除く FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 281) n (%)	プラセボ QM (N = 277) n (%)	プラセボ 全体 (N = 558) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W (N = 555) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 562) n (%)	EvoMab 全体 (N = 1117) n (%)
肝胆道系障害	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.2)
胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
胆嚢障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
脂肪肝	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
水腫性胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
胆道仙痛	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆石症	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬物性肝障害	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
過敏症	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)

N=エゼチミブに無作為割付けされた被験者を除く解析対象集団の無作為割付けし、投与した被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回 (皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.17-11　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
（エゼチミブ投与例を除く FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 281) n (%)	プラセボ QM (N = 277) n (%)	プラセボ 全体 (N = 558) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W (N = 555) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 562) n (%)	EvoMab 全体 (N = 1117) n (%)
感染症および寄生虫症	31 (11.0)	23 (8.3)	54 (9.7)	60 (10.8)	48 (8.5)	108 (9.7)
鼻咽頭炎	5 (1.8)	3 (1.1)	8 (1.4)	7 (1.3)	8 (1.4)	15 (1.3)
上気道感染	3 (1.1)	3 (1.1)	6 (1.1)	9 (1.6)	6 (1.1)	15 (1.3)
尿路感染	2 (0.7)	3 (1.1)	5 (0.9)	7 (1.3)	6 (1.1)	13 (1.2)
気管支炎	2 (0.7)	4 (1.4)	6 (1.1)	8 (1.4)	1 (0.2)	9 (0.8)
膀胱炎	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	4 (0.7)	3 (0.5)	7 (0.6)
鼻炎	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)	1 (0.2)	4 (0.7)	5 (0.4)
急性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	1 (0.2)	4 (0.4)
胃腸炎	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)	4 (0.7)	0 (0.0)	4 (0.4)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.3)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.3)
インフルエンザ	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.3)

N=エゼチミブに無作為割付けされた被験者を除く解析対象集団の無作為割付けし、投与した被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回 (皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.17-11　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（エゼチミブ投与例を除く FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 281) n (%)	プラセボ QM (N = 277) n (%)	プラセボ 全体 (N = 558) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W (N = 555) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 562) n (%)	EvoMab 全体 (N = 1117) n (%)
感染症および寄生虫症（続き）						
外耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)
咽頭炎	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.7)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.3)
憩室炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
咬傷感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
下気道感染	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
気道感染	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.2)
アデノウイルス性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
カンジダ性亀頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
細菌性気管支炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
カンピロバクター感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)

N=エゼチミブに無作為割付けされた被験者を除く解析対象集団の無作為割付けし、投与した被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回 (皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.17-11　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
（エゼチミブ投与例を除く FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 281) n (%)	プラセボ QM (N = 277) n (%)	プラセボ 全体 (N = 558) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W (N = 555) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 562) n (%)	EvoMab 全体 (N = 1117) n (%)
感染症および寄生虫症（続き）						
ウイルス性結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
細菌性膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
感染性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
歯肉感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
歯肉炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
肛径部膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
単純ヘルペス	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
膿痂疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
喉頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
乳腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)

N=エゼチミブに無作為割付けされた被験者を除く解析対象集団の無作為割付けし、投与した被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回 (皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.17-11　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
（エゼチミブ投与例を除く FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 281) n (%)	プラセボ QM (N = 277) n (%)	プラセボ 全体 (N = 558) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W (N = 555) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 562) n (%)	EvoMab 全体 (N = 1117) n (%)
感染症および寄生虫症（続き）						
口腔カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
口腔ヘルペス	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
口腔感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
骨髄炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
急性中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
耳下腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
肺炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
細菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
急性腎盂腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
細菌性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
足部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
歯膿瘍	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
歯感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)

N=エゼチミブに無作為割付けされた被験者を除く解析対象集団の無作為割付けし、投与した被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回 (皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.17-11　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
（エゼチミブ投与例を除く FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 281) n (%)	プラセボ QM (N = 277) n (%)	プラセボ 全体 (N = 558) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W (N = 555) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 562) n (%)	EvoMab 全体 (N = 1117) n (%)
感染症および寄生虫症（続き）						
気管炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
消化管感染	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単純ヘルペス性髄膜脳炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
麦粒腫	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
限局性感染	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中耳炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪囲炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
マイコプラズマ性肺炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N=エゼチミブに無作為割付けされた被験者を除く解析対象集団の無作為割付けし、投与した被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回 (皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.17-11　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
（エゼチミブ投与例を除く FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 281) n (%)	プラセボ QM (N = 277) n (%)	プラセボ 全体 (N = 558) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W (N = 555) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 562) n (%)	EvoMab 全体 (N = 1117) n (%)
感染症および寄生虫症（続き）						
細菌性尿路感染	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性膣炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰膣真菌感染	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	8 (2.8)	8 (2.9)	16 (2.9)	25 (4.5)	13 (2.3)	38 (3.4)
挫傷	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	3 (0.5)	4 (0.7)	7 (0.6)
節足動物咬傷	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	5 (0.9)	0 (0.0)	5 (0.4)
裂傷	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.4)	3 (0.5)	5 (0.4)
交通事故	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)

N=エゼチミブに無作為割付けされた被験者を除く解析対象集団の無作為割付けし、投与した被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回 (皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.17-11　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
（エゼチミブ投与例を除く FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 281) n (%)	プラセボ QM (N = 277) n (%)	プラセボ 全体 (N = 558) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W (N = 555) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 562) n (%)	EvoMab 全体 (N = 1117) n (%)
傷害、中毒および処置合併症（続き）						
転倒	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.2)
関節脱臼	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
肉離れ	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (0.7)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.2)
術後貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
上顎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
足骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
体内異物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
眼内異物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
手骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
熱疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
靭帯捻挫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
四肢損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)

N=エゼチミブに無作為割付けされた被験者を除く解析対象集団の無作為割付けし、投与した被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回 (皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.17-11　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
（エゼチミブ投与例を除く FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 281) n (%)	プラセボ QM (N = 277) n (%)	プラセボ 全体 (N = 558) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W (N = 555) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 562) n (%)	EvoMab 全体 (N = 1117) n (%)
傷害、中毒および処置合併症（続き）						
半月板損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
末梢動脈再狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
橈骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
サンバーン	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
歯牙破折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
上肢骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
手首関節骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
節足動物刺傷	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節損傷	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢圧挫損傷	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋断裂	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置による疼痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N=エゼチミブに無作為割付けされた被験者を除く解析対象集団の無作為割付けし、投与した被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回 (皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.17-11　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
（エゼチミブ投与例を除く FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 281) n (%)	プラセボ QM (N = 277) n (%)	プラセボ 全体 (N = 558) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W (N = 555) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 562) n (%)	EvoMab 全体 (N = 1117) n (%)
傷害、中毒および処置合併症（続き）						
肋骨骨折	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨格損傷	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	9 (3.2)	4 (1.4)	13 (2.3)	7 (1.3)	13 (2.3)	20 (1.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.7)	4 (0.4)
血中クレアチニン増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
血中ブドウ糖増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)

N=エゼチミブに無作為割付けされた被験者を除く解析対象集団の無作為割付けし、投与した被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回 (皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.17-11　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
（エゼチミブ投与例を除く FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 281) n (%)	プラセボ QM (N = 277) n (%)	プラセボ 全体 (N = 558) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W (N = 555) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 562) n (%)	EvoMab 全体 (N = 1117) n (%)
臨床検査（続き）						
甲状腺生検	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
血中乳酸増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
血中テストステロン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
血中尿酸増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
心雑音	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
心電図ＰＲ延長	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
心電図ＱＴ延長	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)

N=エゼチミブに無作為割付けされた被験者を除く解析対象集団の無作為割付けし、投与した被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回 (皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.17-11　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
（エゼチミブ投与例を除く FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 281) n (%)	プラセボ QM (N = 277) n (%)	プラセボ 全体 (N = 558) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W (N = 555) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 562) n (%)	EvoMab 全体 (N = 1117) n (%)
臨床検査（続き）						
ヘマトクリット減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
肝酵素上昇	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
国際標準比増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
体重増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
尿中白血球陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
血液 pH 上昇	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
収縮期血圧低下	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N=エゼチミブに無作為割付けされた被験者を除く解析対象集団の無作為割付けし、投与した被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回 (皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.17-11　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
（エゼチミブ投与例を除く FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 281) n (%)	プラセボ QM (N = 277) n (%)	プラセボ 全体 (N = 558) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W (N = 555) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 562) n (%)	EvoMab 全体 (N = 1117) n (%)
臨床検査（続き）						
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚動脈雑音	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査異常	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	5 (1.8)	2 (0.7)	7 (1.3)	8 (1.4)	7 (1.2)	15 (1.3)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
糖尿病	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)

N=エゼチミブに無作為割付けされた被験者を除く解析対象集団の無作為割付けし、投与した被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回 (皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.17-11　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
（エゼチミブ投与例を除く FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 281) n (%)	プラセボ QM (N = 277) n (%)	プラセボ 全体 (N = 558) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W (N = 555) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 562) n (%)	EvoMab 全体 (N = 1117) n (%)
代謝および栄養障害（続き）						
痛風	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.2)
高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.2)
2 型糖尿病	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
高カリウム血症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
高ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
低カリウム血症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
低リン酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
食欲亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
ビタミン D 欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
高尿酸血症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血糖症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多飲症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N=エゼチミブに無作為割付けされた被験者を除く解析対象集団の無作為割付けし、投与した被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、Q2W = 2 週 1 回 (皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]