Subject No: [redacted]
Treatment: Atorvastatin PO QD 10 mg; Evolocumab SC Q2W 140 mg + Placebo PO QD
Report: Acute myocardial infarction

Subject [redacted] was a 48-year-old white woman participating in Study 20110115 who experienced an acute myocardial infarction. The subject's medical history included hypercholesterolemia, mixed hyperlipidemia, normal systolic function (left ventricular ejection fraction ≥ 50%), uterine leiomyoma, mitral valve prolapse, vitamin B_{12} deficiency, tinnitus, trigeminal neuralgia, antral gastritis, fatty infiltration liver, osteoarthritis left knee, allergic rhinitis, chronic sinusitis, nasal septal deviation, increased blood pressure, ovarian cysts, partial hysterectomy, pneumonia, anemia, left ventricular hypertrophy, atypical chest pain, appendectomy, sinus surgery, carpal tunnel syndrome, asthma, and hematuria. She had a family history of premature coronary artery disease. Concomitant medications included fexofenadine, dicycloverine, propranolol, cyanocobalamin, omeprazole, and alendronate. Previous treatment for hypercholesterolemia and mixed dyslipidemia included pravastatin.

After completing the 4-week lipid stabilization period receiving atorvastatin 10 mg daily, the subject received the first dose of evolocumab and the first dose of placebo both on 07 May [redacted]. Approximately 3 months later, on 11 August same year*, the subject had an episode of syncope and was unconscious for approximately 10 to 15 minutes. When she regained consciousness, she complained of midsternal, non-radiating, gripping chest pain and was subsequently admitted to the critical care unit of the hospital on the same day. On admission, 11 August same year*, laboratory tests revealed troponin I of 0.596 ng/mL, creatine phosphokinase (CK) 531 U/L, and CK MB 50.46 ng/mL; electrocardiogram and chest radiograph were normal. The subject was diagnosed with acute myocardial infarction.

On 12 August same year*, laboratory tests showed troponin I of 0.873 ng/mL, CK 662 U/L, and CK MB 65.13 ng/mL. On 12 August same year*, echocardiogram revealed normal left ventricular systolic function, mild concentric left ventricular hypertrophy likely due to mild hypertension, and no structural substrate for syncope was identified. Chest radiograph showed no acute cardiopulmonary disease or significant interval change. On 12 August same year*, cardiac catheterization showed diffuse disease of 90% ramus. It was reported that a lesion in ramus looked more like a dissection, and medical treatment was recommended. Treatment included acetylsalicylic acid, carvedilol, clopidogrel, and lisinopril. The event acute myocardial infarction

*新薬承認情報提供時に置き換え

was reported as resolved on 13 August same year*, and the subject was discharged from the hospital on that date.

The subject's last dose of evolocumab prior to the event and in the study was on 18 July same year*; the last dose of placebo in the study was on 01 August same year*. The subject completed the study on 22 August same year*. The investigator reported that there was not a reasonable possibility that the event of acute myocardial infarction was related to investigational product.

*新薬承認情報提供時に置き換え

Subject No: [redacted]
Treatment: Simvastatin PO QD 40 mg; Evolocumab SC Q2W 140 mg
Report: Colon cancer metastatic

Subject [redacted] was a 60-year-old white man participating in Study 20110115 who was diagnosed with metastatic colon cancer (reported term: colon cancer with metastisis to liver). The subject's medical history included hypercholesterolemia, ex smoker, *Clostridium difficile*, hiatus hernia, hemorrhoids, numbness bilateral hands, bilateral knee pain, right knee replacement, and family history of congestive heart failure. The subject did not have history of alcohol or substance abuse, no travel, no hepatitis exposure, or recent dietary changes. Concomitant medications included ferrous gluconate and combination of hydrocodone and paracetamol. Previous treatment for hypercholesterolemia and mixed dyslipidemia included simvastatin.

After completing the 4-week lipid stabilization period receiving simvastatin 40 mg daily, the subject received the first dose of evolocumab on 29 April [redacted]. Approximately 2 weeks later, on 12 May same year*, the subject complained of abdominal pain and constipation. On 18 May same year*, the subject was hospitalized with history of abdominal pain and diarrhea. Computerized tomogram of the abdomen and pelvis showed evidence of sigmoid diverticulitis. On 20 May same year*, repeated computerized tomogram showed a 2.8 x 2.6 hypodense mass at the hepatic dome. Liver biopsy performed on 22 May same year* revealed colorectal carcinoma and sigmoid diverticulitis with a 2 x 1.3 cm adjacent abscess. The subject was treated with combination of amoxicillin and clavulanic acid and was discharged on an unspecified date.

On 25 May same year*, the subject was readmitted to the hospital with abdominal pain rated at a 7 on a scale up to10. Physical examination showed 1+ tenderness in the left lower quadrant, no rebound or guarding. The subject denied nausea, vomiting, heartburn, dysphagia, indigestion, bloating or melena. The subject underwent colonoscopy and was confirmed to have colon cancer. Partial colectomy with radiofrequency ablation of the liver mass was performed; surgical biopsy confirmed adenocarcinoma. Lymph nodes were also positive. The computerized tomogram of the abdomen showed possible metastases to the iliac bone.

On 05 June same year*, the subject was noted to have evisceration of the bowel. Postoperatively, the subject developed complication of *C. difficile* colitis as well as wound dehiscence with bowel

*新薬承認情報提供時に置き換え

evisceration requiring emergent surgery and closure with mesh. Additional treatment included metronidazole, combination of piperacillin and tazobactam, tigecycline, vancomycin, blood transfusion, and a combination of sulfamethoxazole and trimethoprim. At the time of the last available report received on 24 September same year*, the event of metastatic colon cancer was not resolved and the subject remained hospitalized.

The subject's last dose of evolocumab prior to the event and in the study was on 13 May same year*. Evolocumab was discontinued due to the event. The subject withdrew consent and discontinued the study on 26 July same year*.

The investigator reported that there was not a reasonable possibility that the event of metastatic colon cancer was related to investigational product.

*新薬承認情報提供時に置き換え

Subject No: [redacted]
Treatment: Simvastatin PO QD 40 mg; Placebo SC QM
Report: Peripheral artery stenosis

Subject [redacted] was a 60-year-old white man participating in Study 20110115 who had peripheral artery stenosis (reported term: iliac artery stenosis). The subject's medical history included hypercholesterolemia, mixed dyslipidemia, myocardial infarction, hypertension, current cigarette use, dyslipidemia, peripheral vascular disease, chronic venous insufficiency of lower extremities, f, coronary artery stenosis, thrombolysis, lower extremity bypass surgery and surgery of varicose veins of the left leg. Concomitant medications included acetylsalicylic acid and perindopril. Previous and current treatment for hypercholesterolemia and mixed dyslipidemia included atorvastatin.

After completing the 4-week lipid stabilization period receiving simvastatin 40 mg daily, the subject received the first dose of placebo on 25 July [redacted]. Approximately 1 month and 3 weeks later, on 16 September same year*, he was hospitalized due to iliac artery stenosis. Upon admission, blood pressure was 160/90 mmHg and pulse rate was 86 per minute. Due to severe stenosis of the iliac artery, the subject was admitted for angiographic percutaneous transluminal angioplasty of the right side common iliac artery and external iliac artery. Other systems were normal. Laboratory tests showed white blood cell (WBC) count 7.22 x 10^9/L, red blood cell (RBC) count 4.59 x 10^{12}/L, hemoglobin 150 g/L, hematocrit 0.43, mean cell volume 93 fL, platelet count 245 x 10^9/L, prothrombin time 11 seconds, prothrombin time 12.2 seconds, international normalized ratio 1.1, activated partial thromboplastin time 23.9 seconds, urea 5.1 mmol/L, and creatinine 79 µmol/L. The subject underwent bypass surgery and stent placement in 'AO', right iliac artery on 16 September same year*. The procedure was uncomplicated. The limb improved and the subject was discharged on 18 September same year* with the following recommendations: resting regimen, care of the groin, and treatment with enoxaparin and clopidogrel. The event of peripheral artery stenosis was reported to have resolved on 18 September same year*.

The subject's last dose of placebo prior to the event and in the study was on 13 September same year*. The subject completed the study on 17 October same year*. The investigator reported that there was no reasonable possibility that the event of peripheral artery stenosis was related to investigational product.

*新薬承認情報提供時に置き換え

20110115 Narrative for Subjects with AEs leading to discontinuation of IP

AMG 145 SUBJECTS

140mg AMG145 Subjects

[redacted]

Subject [redacted] enrolled in study 20110115 was a 56 years old male. Subject received the first and last dose of 140mg AMG 145 on 23 May [redacted]. On 23 May same year* (on the day of first and last dose of AMG 145), the subject experienced a grade 1 nausea leading to withdrawal of AMG 145. On 02 June same year* (11 days after first and last dose of AMG 145), the subject experienced grade 1 abdominal pain upper and pain in extremity leading to withdrawal of AMG 145.The event nausea resolved on 24 May same year*. Events abdominal pain upper and pain in extremity resolved on 11 June same year*. The subject's medical history included back pain and peripheral arterial disease. Relevant concomitant medication included rosuvastatin. On 23 May same year*, the subject discontinued AMG 145. The investigator assessed nausea as related to AMG 145. The investigator assessed the events abdominal pain upper and pain in extremity as unrelated to AMG 145.

[redacted]

Subject [redacted] enrolled in study 20110115 was a 61 years old female. Subject received the first dose of 140mg AMG 145 on 30 July [redacted] and last dose on 13 August same year*. On 25 August same year* (12 days after the last dose of AMG 145), the subject experienced a grade 3 vertigo leading to withdrawal of AMG 145. The event was continuing. The subject's medical history included hypertension. Relevant concomitant medication included rosuvastatin. On 13 August same year*, the subject discontinued AMG 145. The investigator assessed the event as related to AMG 145.

[redacted]

Subject [redacted] enrolled in study 20110115 was a 68 years old female. Subject received the first dose of 140mg AMG 145 and placebo PO on 22 July [redacted]. Subject received the last dose of AMG 145 on 30 September same year* and last dose of placebo PO on 31 October same year*. On 01 October same year* (1 day after last dose of AMG 145), the subject experienced a grade 3 pyrexia leading to withdrawal of AMG 145. The event resolved on 13 October same year*. There was no relevant medical history. There was no relevant concomitant medication. On 30 September same year*, the subject discontinued AMG 145. The investigator assessed the event as related to both AMG 145 and placebo PO and placebo PO was continued.

[redacted]

Subject [redacted] enrolled in study 20110115 was a 72 years old male. Subject received the first dose of 140mg AMG 145 and placebo PO on 17 May [redacted]. Subject received the last dose of AMG 145 on 15 July same year* and last dose of placebo PO on 29 July same year*. On 25 June same year* (40 days after first dose of AMG 145), the subject experienced a grade 2 fatigue leading to withdrawal of both AMG 145 and placebo PO. The event resolved on 01 August same year*. The subject's medical history included hypothyroidism. There was no relevant concomitant medication. On 15 July same year*, the subject discontinued AMG 145. On 29 July same year*, the subject discontinued placebo PO. The investigator assessed the event as related to both AMG 145 and placebo PO.

*新薬承認情報提供時に置き換え

[redacted]

Subject [redacted] enrolled in study 20110115 was a 41 years old female. Subject received the first dose of 140mg AMG 145 on 22 July [redacted] and last dose on 08 September same year*. On 09 August same year* (1 day after last dose of AMG 145), the subject experienced a grade 1 menstruation delayed leading to withdrawal of AMG 145. The event resolved on 24 September same year*. The subject's medical history included Iron deficiency anaemia. There was no relevant concomitant medication. On 08 September same year*, the subject discontinued AMG 145. The investigator assessed the event as related to AMG 145.

[redacted]

Subject [redacted] enrolled in study 20110115 was a 59 years old male. Subject received the first and last dose of 140mg AMG 145 on 17 July [redacted]. Subject received the first dose of placebo PO on 17 July same year* and last dose on 06 August same year*. On 23 July same year* (6 days after the first and last dose of AMG 145), the subject experienced a grade 2 cardiac failure leading to withdrawal of AMG 145 and placebo PO. The event resolved on 06 August same year*. The subject's medical history included congestive heart failure, coronary artery disease, and hypertension. There was no relevant concomitant medication. On 17 July same year*, the subject discontinued AMG 145. On 06 August same year*, the subject discontinued placebo PO. The investigator assessed the event as unrelated to both AMG 145 and placebo PO.

[redacted]

Subject [redacted] enrolled in study 20110115 was a 65 years old female. Subject received the first dose of 140mg AMG 145 and placebo PO on 21 March [redacted]. Subject received the last dose of AMG 145 on 04 April same year* and last dose of placebo PO on 13 June same year*. On 04 April same year* (day of last dose of AMG 145), the subject experienced a grade 2 oral papule and a grade 2 papule leading to withdrawal of AMG 145. The events resolved on 06 April same year*. There was no relevant medical history. There was no relevant concomitant medication. On 04 April same year*, the subject discontinued AMG 145. The investigator assessed the events as related to both AMG 145 and placebo PO and placebo PO was continued.

[redacted]

Subject [redacted] enrolled in study 20110115 was a 50 years old female. Subject received the first and last dose of 140mg AMG 145 on 30 May [redacted]. On 30 May same year* (day of first and last dose of AMG 145), the subject experienced a grade 1 injection site rash leading to withdrawal of AMG 145. The event resolved on 04 June same year*. There was no relevant medical history. There was no relevant concomitant medication. On 30 May same year*, the subject discontinued AMG 145. The investigator assessed the event as related to AMG 145.

[redacted]

Subject [redacted] enrolled in study 20110115 was a 74 years old female. Subject received the first dose of 140mg AMG 145 and placebo PO on 23 May [redacted]. Subject received the last dose of AMG 145 on 01 August same year* and last dose of placebo PO on 17 July same year*. On 10 June same year* (19 days after first dose of placebo), the subject experienced a grade 2 myalgia and a grade 2 nightmare leading to withdrawal of placebo PO. The events resolved on 16 June same year*. There was no relevant medical history. Relevant concomitant medication included atorvastatin. On 17 July same year*, the subject discontinued placebo PO. The investigator assessed the events as related to placebo PO and unrelated to AMG 145 and AMG 145 was continued.

*新薬承認情報提供時に置き換え

[redacted]
Subject [redacted] enrolled in study 20110115 was a 42 years old male. Subject received the first dose of 140mg AMG 145 and placebo PO on 11 July [redacted]. Subject received the last dose of AMG 145 on 17 September same year* and last dose of placebo PO on 12 September same year*. On 27 August same year* (48 days after first dose of placebo PO), the subject experienced a grade 1 diarrhea leading to withdrawal of placebo PO. The event resolved on 12 September same year*. There was no relevant medical history. Relevant concomitant medication included atorvastatin. On 12 September same year*, the subject discontinued placebo PO. The investigator assessed the event as related to placebo PO and unrelated to AMG 145 and AMG 145 was continued.

420mg AMG145 Subjects

[redacted]
Subject [redacted] enrolled in study 20110115 was a 56 years old male. Subject received the first and last dose of 420mg AMG 145 on 20 April [redacted]. Subject received the first dose of placebo PO on 20 April same year* and last dose on 22 May same year*. On 08 May same year* (19 days after the first and last dose of AMG 145), the subject experienced a grade 1 myalgia leading to withdrawal of both AMG 145 and placebo PO. The event was continuing. There was no relevant medical history. Relevant concomitant medication included atorvastatin. On 20 April same year*, the subject discontinued AMG 145. On 22 May same year*, the subject discontinued placebo PO. The investigator assessed the event as related to placebo PO and unrelated to AMG 145.

[redacted]
Subject [redacted] enrolled in study 20110115 was a 65 years old male. Subject received the first dose of 420mg AMG 145 on 30 July [redacted] and last dose on 27 August same year*. On 03 September same year* (7 days after last dose of AMG 145), the subject experienced a grade 2 headache and a grade 2 vertigo leading to withdrawal of AMG 145. The events resolved on 08 September same year*. There was no relevant medical history. Relevant concomitant medication included simvastatin. On 27 August same year*, the subject discontinued AMG 145. The investigator assessed the events as related to AMG 145.

[redacted]
Subject [redacted] enrolled in study 20110115 was a 61 years old female. Subject received the first dose of 420mg AMG 145 on 22 July [redacted] and last dose on 19 August same year*. On 05 August same year* (15 days after first dose of AMG 145), the subject experienced a grade 1 arthralgia, a grade 2 influenza like illness and grade 1 mood swings leading to withdrawal of AMG 145. On 01 September same year* (13 days after last dose of AMG 145), the subject experienced a grade 2 disorientation and a grade 2 vision blurred leading to withdrawal of AMG 145. On 02 September same year* (14 days after last dose of AMG 145), the subject experienced a grade 2 tremor leading to withdrawal of AMG 145.The event vision blurred resolved on 01 September same year*. The event tremor resolved on 02 September same year*. The events arthralgia, influenza like illness, mood swings and disorientation were continuing. There was no relevant medical history. Relevant concomitant medication included rosuvastatin. On 19 August same year*, the subject discontinued AMG 145. The investigator assessed the events as related to AMG 145.

*新薬承認情報提供時に置き換え

[redacted]

Subject [redacted] enrolled in study 20110115 was a 47 years old female. Subject received the first and last dose of 420mg AMG 145 on 25 April [redacted]. Subject received the first dose of placebo PO on 25 April same year* and last dose on 17 May same year*. On 01 May same year* (6 days after the first and last dose of AMG 145), the subject experienced a grade 2 headache leading to withdrawal of both AMG 145 and placebo PO. The subject's medical history included anxiety and chronic fatigue syndrome. Relevant concomitant medication included atorvastatin and combivent. The event was continuing. On 25 April same year*, the subject discontinued AMG 145. On 17 May same year*, the subject discontinued placebo PO. The investigator assessed the event as related to both AMG 145 and placebo PO.

[redacted]

Subject [redacted] enrolled in study 20110115 was a 65 years old female. Subject received the first and last dose of 420mg AMG 145 on 17 April [redacted]. On 09 May same year* (23 days after first and last dose of AMG 145), the subject experienced a grade 2 pain in extremity (bilateral hand pain) and a grade 2 pain in extremity (bilateral leg pain) leading to withdrawal of AMG 145. The events resolved on 27 June same year*. The subject's medical history included peripheral arterial disease. Relevant concomitant medication included rosuvastatin. On 17 April same year*, the subject discontinued AMG 145. The investigator assessed the events as related to AMG 145.

[redacted]

Subject [redacted] enrolled in study 20110115 was a 51 years old male. Subject received the first dose of 420mg AMG 145 and placebo PO on 09 July [redacted]. Subject received the last dose of AMG 145 on 03 September same year* and last dose of placebo PO on 08 October same year*. On 15 August same year* (38 days after first dose of placebo PO), the subject experienced a grade 2 arthralgia leading to withdrawal of placebo PO. Subject received diclofenac as treatment for the event. The event was continuing. There was no relevant medical history. Relevant concomitant medication included atorvastatin. On 08 October same year*, the subject discontinued placebo PO. The investigator assessed the event as unrelated to both AMG 145 and placebo PO and AMG 145 was continued.

[redacted]

Subject [redacted] enrolled in study 20110115 was a 60 years old female. Subject received the first dose of 420mg AMG 145 and placebo PO on 27 June [redacted]. Subject received the last dose of AMG 145 and placebo PO on 19 August same year*. On 19 July same year* (23 days after the first dose of placebo PO), the subject experienced a grade 1 nausea leading to withdrawal of placebo PO. The event resolved on 30 July same year*. There was no relevant medical history. Relevant concomitant medication included atorvastatin. On 19 August same year*, the subject discontinued placebo PO. The investigator assessed the event as related to placebo PO and unrelated to AMG 145 and AMG 145 was continued.

EZETIMIBE SUBJECTS

[redacted]

Subject [redacted] enrolled in study 20110115 was a 66 years old female. Subject received the first dose of placebo SC and 10mg Ezetimibe on 23 July [redacted]. Subject received the last dose of placebo SC on 03 October same year* and last dose of Ezetimibe on 06 August same year*. On 24 July same year* (1 day after the first

*新薬承認情報提供時に置き換え

dose of Ezetimibe), the subject experienced a grade 2 abdominal discomfort, a grade 2 disorientation, a grade 2 dizziness, a grade 2 fatigue and grade 2 myalgia leading to withdrawal of Ezetimibe. The events abdominal discomfort and dizziness resolved on 26 July same year*. The events disorientation, fatigue and myalgia resolved on 29 July same year*. The subject's medical history included anxiety. Relevant concomitant medication included atorvastatin. On 06 August same year*, the subject discontinued Ezetimibe. The investigator assessed the events as related to both placebo SC and Ezetimibe and placebo SC was continued.

[redacted]
Subject [redacted] enrolled in study 20110115 was a 71 years old male. Subject received the first and last dose of placebo SC on 01 July [redacted]. Subject received the first dose of 10mg Ezetimibe on 01 July same year* and last dose on 03 July same year*. On 02 July same year* (1 day after the first dose of Ezetimibe), the subject experienced a grade 2 rash (rash on both thighs inner side) and a grade 2 rash (rash on left bale) leading to withdrawal of Ezetimibe. The events resolved on 06 July same year*. The subject's medical history included erythema. Relevant concomitant medication included atorvastatin. On 03 July same year*, the subject discontinued Ezetimibe. The investigator assessed the events as related to Ezetimibe and unrelated to placebo SC.

[redacted]
Subject [redacted] enrolled in study 20110115 was a 64 years old male. Subject received the first and last dose of placebo SC on 16 July [redacted]. Subject received the first dose of 10mg Ezetimibe on 16 July same year* and last dose on 29 July same year*. On 29 July same year* (14 days after the first and last dose of placebo SC), the subject experienced a grade 1 magnesium deficiency leading to withdrawal of placebo SC and Ezetimibe. The subject received magnesium as treatment for the event. The event was continuing. On 23 August same year* (39 days after the first and last dose of placebo SC), the subject experienced a grade 1 dizziness, a grade 1 hypotension and a grade 1 syncope leading to withdrawal of placebo SC. The events resolved on 23 August same year*. There was no relevant medical history. Relevant concomitant medication included simvastatin. On 16 July same year*, the subject discontinued placebo SC. On 29 July same year*, the subject discontinued Ezetimibe. The investigator assessed the events as unrelated to both placebo SC and Ezetimibe.

[redacted]
Subject [redacted] enrolled in study 20110115 was a 43 years old male. Subject received the first and last dose of placebo SC on 18 July [redacted]. Subject received the first dose of 10mg Ezetimibe on 18 July same year* and last dose on 08 October same year*. On 22 July same year* (4 days after the first and last dose of placebo SC), the subject experienced a grade 3 arthralgia and a grade 3 joint swelling leading to withdrawal of placebo SC. The events resolved on 27 July same year*. There was no relevant medical history. Relevant concomitant medication included atorvastatin. On 18 July same year*, the subject discontinued placebo SC. The investigator assessed the events as related to placebo SC and unrelated to Ezetimibe and Ezetimibe was continued.

PLACEBO SUBJECTS

[redacted]
Subject [redacted] enrolled in study 20110115 was a 78 years old male. Subject received the first dose of placebo SC and placebo PO on 31 May [redacted]. Subject received the last dose of placebo SC on 25 July same year* and last dose of placebo PO on 08 August same year*. On 23 July same year* (54 days after the first dose of

*新薬承認情報提供時に置き換え

placebo PO), the subject experienced a grade 1 myalgia leading to withdrawal of placebo PO. The event was continuing. There was no relevant medical history. Relevant concomitant medication included atorvastatin. On 08 August same year*, the subject discontinued placebo PO. The investigator assessed the event as related to placebo PO and unrelated to placebo SC.

[redacted]

Subject [redacted] enrolled in study 20110115 was a 61 years old male. Subject received the first dose and last dose of placebo SC on 11 July [redacted]. On 12 July same year* (1 day after the first and last dose of placebo SC), the subject experienced a grade 2 myalgia leading to withdrawal of placebo. On 20 July same year* (9 days after the first and last dose of placebo), the subject experienced a grade 1 insomnia leading to withdrawal of placebo. The event myalgia resolved on 27 July same year*. There was no relevant medical history. Relevant concomitant medication included rosuvastatin. The event insomnia resolved on 27 August same year*. On 11 July same year*, the subject discontinued placebo. The investigator assessed the events as related to placebo.

[redacted]

Subject [redacted] enrolled in study 20110115 was a 77 years old female. Subject received the first dose of placebo SC on 12 July [redacted] and last dose on 26 July same year*. On 26 July same year* (14 days after the first dose of placebo), the subject experienced a grade 3 paraesthesia leading to withdrawal of placebo. The event was continuing. There was no relevant medical history. Relevant concomitant medication included simvastatin. On 26 July same year*, the subject discontinued placebo. The investigator assessed the event as related to placebo.

[redacted]

Subject [redacted] enrolled in study 20110115 was a 43 years old male. Subject received the first dose of placebo SC and placebo PO on 18 July [redacted]. Subject received the last dose of placebo SC on 11 September same year* and last dose of placebo PO on 11 October same year*. On 15 September same year* (61 days after the first dose of placebo PO), the subject experienced a grade 1 alanine aminotransferase increased leading to withdrawal of placebo PO. The event resolved on 23 September same year*. There was no relevant medical history. Relevant concomitant medication included atorvastatin. On 11 October same year*, the subject discontinued placebo PO. The investigator assessed the event as related to placebo SC and unrelated to placebo SC.

[redacted]

Subject [redacted] enrolled in study 20110115 was a 62 years old male. Subject received the first dose of placebo SC on 16 July [redacted] and last dose on 11 September same year*. On 13 September same year* (2 days after last dose of placebo), the subject experienced a grade 3 myalgia leading to withdrawal of placebo. The event was continuing. There was no relevant medical history. Relevant concomitant medication included simvastatin. On 11 September same year*, the subject discontinued placebo. The investigator assessed the event as related to placebo.

[redacted]

Subject [redacted] enrolled in study 20110115 was a 53 years old male. Subject received the first

*新薬承認情報提供時に置き換え

dose of placebo SC on 01 August [redacted] and last dose on 26 September same year*. On 30 September same year* (4 days after the last dose of placebo), the subject experienced a grade 1 liver function test abnormal leading to withdrawal of placebo. The event resolved on 18 October same year*. There was no relevant medical history. Relevant concomitant medication included rosuvastatin. On 26 September same year*, the subject discontinued placebo. The investigator assessed the event as unrelated to placebo.

[redacted]

Subject [redacted] enrolled in study 20110115 was a 52 years old female. Subject received the first dose of placebo SC and placebo PO on 18 June [redacted]. Subject received the last dose of placebo SC on 04 July same year* and last dose of placebo PO on 31 July same year*. On 13 July same year* (9 days after last dose of placebo SC), the subject experienced a grade 2 vomiting leading to withdrawal of both placebo SC and placebo PO. The event resolved on 16 July same year*. Subject's medical history included heartburn. Relevant concomitant medication included atorvastatin. On 04 July same year*, the subject discontinued placebo SC. On 31 July same year*, the subject discontinued placebo PO. The investigator assessed the event as unrelated to both placebo SC and placebo PO.

[redacted]

Subject [redacted] enrolled in study 20110115 was a 59 years old female. Subject received the first dose of placebo SC and placebo PO on 09 April [redacted]. Subject received the last dose of placebo SC on 06 June same year* and last dose of placebo PO on 18 June same year*. On 07 June same year* (60 days after the first dose of placebo PO), the subject experienced a grade 2 liver function test abnormal leading to withdrawal of placebo PO. The event was continuing. There was no relevant medical history. Relevant concomitant medication included atorvastatin. On 18 June same year*, the subject discontinued placebo PO. The investigator assessed the event as unrelated to placebo SC and unrelated to placebo PO.

[redacted]

Subject [redacted] enrolled in study 20110115 was a 62 years old female. Subject received the first dose of placebo SC on 08 May [redacted] and last dose on 03 July same year*. On 05 July same year* (2 days after the last dose of placebo), the subject experienced a grade 1 dizziness leading to withdrawal of placebo. The event resolved on 16 July same year*. The subject's medical history included peripheral neuropathy. Relevant concomitant medication included simvastatin. On 03 July same year*, the subject discontinued placebo. The investigator assessed the event as related to placebo.

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.18 20110116 試験

治験課題名：HMG-CoA 還元酵素阻害薬の有効用量を忍容できない高コレステロール血症患者を対象に evolocumab の安全性及び有効性をエゼチミブと比較する二重盲検無作為化多施設共同試験

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、オーストラリア、オランダ、デンマーク、スペイン、ドイツ、英国、ベルギー、フランス、カナダ、スイス、香港及びポーランドの 50 施設の医師

1.2 治験実施医療機関

[redacted]（米国[redacted]）、その他 50 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

スタチンの有効用量を忍容できない高コレステロール血症被験者を対象に、evolocumab を 2 週に 1 回（Q2W）及び 1 カ月に 1 回（QM）12 週間皮下（SC）投与したときの低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）のベースラインからの変化率に対する効果をエゼチミブとの比較により評価する。

1.5.2 副次目的

- スタチンの有効用量を忍容できない高コレステロール血症被験者を対象に、evolocumab を Q2W 及び QM にて SC 投与したときの安全性及び忍容性をエゼチミブとの比較により評価する。
- スタチンの有効用量を忍容できず、かつ、本試験への組み入れ時に脂質低下薬の投与を受けていない高コレステロール血症被験者を対象に、evolocumab を Q2W 及び QM にて 12 週間 SC 投与したときの LDL-C のベースラインからの変化率に対する効果をエゼチミブとの比較により評価する。
- スタチンの有効用量を忍容できない高コレステロール血症被験者、並びにスタチンの有効用量を忍容できず、かつ、本試験への組み入れ時に脂質低下薬の投与を受けていない高コレステロール血症被験者を対象に、evolocumab を Q2W 及び QM にて 12 週間 SC 投与したときの LDL-C

のベースラインからの変化量、並びに非高比重リポ蛋白コレステロール（non-HDL-C）、アポリポ蛋白B（ApoB）、総コレステロール／高比重リポ蛋白コレステロール（HDL-C）比、ApoB／アポリポ蛋白A-1（ApoA1）比、リポ蛋白（a）［Lp（a）］、トリグリセリド、超低比重リポ蛋白コレステロール（VLDL-C）及びHDL-Cのベースラインからの変化率に対する効果をエゼチミブとの比較により評価する。

- スタチンの有効用量を忍容できない高コレステロール血症被験者を対象に、evolocumabをQ2W及びQMにて12週間SC投与したときのLDL-Cが70 mg/dL（1.8 mmol/L）未満となった被験者の割合に対する効果をエゼチミブとの比較により評価する。

1.5.3　三次目的

- スタチンの有効用量を忍容できない高コレステロール血症被験者を対象に、evolocumabをQ2W及びQMにて12週間SC投与したときのApoA1のベースラインからの変化率をエゼチミブとの比較により評価する。
- 投与10週時点及び投与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

- スタチンの有効用量を忍容できない高コレステロール血症被験者を対象に、evolocumabをQ2W及びQMにてSC投与したときのプロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン9型（PCSK9）濃度のベースラインからの変化量、LDL-C、総コレステロール、non-HDL-C、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おける心血管系事象の発現率を評価する。

1.6　治験方法

本試験は、第III相、多施設共同、二重盲検、無作為化、ダブルダミー、エゼチミブ対照、並行群間比較試験であり、2種類以上のスタチンの投与を試みた結果、ミオパチー、すなわち、筋肉痛（クレアチンホスホキナーゼ［CK］上昇を伴わない筋肉痛、筋肉痛又は筋力低下）、筋炎（CK値の上昇を伴う筋肉症状）、あるいは横紋筋融解症（著しいCK上昇を伴う筋肉症状）のため、いずれの用量も忍容できなかった、あるいは治験実施計画書に規定されたスタチンの1週間の最大総投与量を超える増量を忍容できなかった高コレステロール血症被験者を対象に、evolocumabの有効性及び安全性をエゼチミブとの比較により評価することを目的にデザインされた。

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

6週間のスクリーニング期間に続き、以下に示すとおり、被験者を4群のいずれかに2：2：1：1の割合で無作為に割り付けた。無作為化には、スクリーニング時のLDL-C値（180 mg/dL［4.7 mmol/L］未満又は180 mg/dL以上）及びベースライン時のスタチン使用の有無を因子とする層別割り付けを行った。

投与群	治験薬及び用量	計画した被験者数
Evolocumab Q2W	Evolocumab 140 mg SC Q2W及びプラセボ PO QD	100
Evolocumab QM	Evolocumab 420 mg SC QM及びプラセボ PO QD	100
エゼチミブ Q2W	プラセボ SC Q2W及びエゼチミブ 10 mg PO QD	50
エゼチミブ QM	プラセボ SC QM及びエゼチミブ 10 mg PO QD	50

PO＝経口、 QD＝1日1回、QM＝4週1回、 Q2W＝2週1回、 SC＝皮下

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）及び経口（PO）投与（エゼチミブ又はプラセボ）を受け、脂質パラメータ測定用の検体採取等の評価のため、投与2週時点（Q2W群）、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（又は指名された者）あるいは資格を有する治験実施医療機関の職員は、Day 1、投与2週時点（Q2W）、8週時点（Q2W又はQM）及び10週時点（Q2W）の来院時に、医療環境下でAI/penを用いて治験薬のSC投与を行った。被験者（又は指名された熟練者）は、投与4週時点（Q2W又はQM）及び6週時点（Q2W）に、医療環境下以外（自宅）でAI/penを用いて治験薬のSC投与を行った。evolocumabの各Q2W群は、140 mgが投与可能な液量が充填されたAI/pen 1本を用いて投与を行い、各QM群は、合計投与量を420 mgとするためAI/pen 3本を用いて投与を行った。PO投与の治験薬はすべて自己投与であった。

QM群については投与12週時点の治験実施医療機関への来院、Q2W群については投与14週時点の電話連絡をもって試験終了（EOS）とした。

本試験の評価スケジュールを以下の表2.7.6.18-1に示す。

表 2.7.6.18-1　評価スケジュール

Study Day/Time point[a]	Screen-ing	Day 1[a] Visit	Week 2 Visit	Week 4	Week 6	Week 8 Visit	Week 10 Visit	Week 12 Visit QM EOS	Week 14[b] Q2W EOS
General Procedures									
Informed consent	X								
Medical history	X								
Vital Signs (sitting BP, HR)	X	X	X			X	X	X	
Review for AEs/SAEs/CV events	X[c]	X	X			X	X	X	X
Concomitant therapy	X	X	X			X	X	X	
Dietary instruction	X	X	X			X	X		
Physical exam	X							X	
Body weight, waist circumference		X						X	
Body height	X								
12 lead ECG	X	X					X	X	
Randomization		X[d]							
Central Laboratory									
Fasting lipids	X	X	X			X	X	X	
ApoA1, ApoB, Lp(a)		X					X	X	
PK (evolocumab)[e], PCSK9		X	X				X	X	
Chemistry	X[f]	X				X		X	
Hematology	X	X				X		X	
hsCRP		X						X	
HbA1c	X							X	
TSH	X								
Biomarkers (blood)[g]		X					X	X	
Anti-evolocumab antibodies		X						X	
HCV antibodies	X[h]								
HCV viral load		X[h]	X[h]			X[h]		X[h]	
Serum pregnancy; FSH[i]	X							X	
Urine pregnancy[i]		X	X			X			
Urinalysis		X						X	
Investigational Product									
Placebo run-in	X								
PO IP dispensation		X	X			X			
PO IP tablet count			X			X		X[j]	
Autoinjector/Pen Instruction	X	X	X						
Q2W SC IP on-site		X	X			X	X		
Q2W SC IP 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			

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、ECG = 心電図、EOS =試験終了、 FSH = 卵胞刺激ホルモン、 HbA1c = ヘモグロビン A1c 、HCV = C 型肝炎ウイルス、 HR =心拍数、hsCRP = 高感度 C 反応性蛋白、IP = 治験薬、Lp(a) =リポ蛋白、PCSK9 = プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型、PK = 薬物動態、PO =経口 (口からの)、Q2W = 2 週 1 回、QM =4 週 1 回、SAEs = 重篤な有害事象、SC = 皮下、TSH = 甲状腺刺激ホルモン

[a] Day 1 = day of first administration of IP; a visit window of ± 3 days applied to all other visits
[b] Subjects on Q2W SC IP schedule; subject was being contacted by the site at week 14, eg, by phone call
[c] Only AEs possibly related to study procedures and SAEs were collected during the screening period
[d] Randomization occurred within 5 - 10 days of the screening LDL-C sample that determined eligibility
[e] PK samples were taken prior to IP administration, if applicable
[f] includes fasting glucose
[g] If the subject consented to pharmacogenetics analyses, DNA was extracted from some of the blood samples, eg, biomarker samples
[h] HCV antibodies only in high risk subjects or if ALT or AST > 2x upper limit of normal at any time during screening; viral load only in subjects positive for HCV
[I] Pregnancy testing in females of childbearing potential, FSH only if applicable per exclusion criterion
[j] All subjects took oral IP (ezetimibe or placebo) daily until the week 12 visit

1.7　被験者数

予定された被験者数は約 300 例（evolocumab 群 200 例、エゼチミブ群 100 例）であり、本試験にて無作為割り付けが行われた症例は合計 307 例であった。

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。また、被験者は 2 種類以上のスタチン（有効用量）の投与を試みた結果、ミオパチー、すなわち、筋肉痛（CK 上昇を伴わない筋肉痛、筋肉痛又は筋力低下）、筋炎（CK 値の上昇を伴う筋肉症状）、あるいは横紋筋融解症（著しい CK 上昇を伴う筋肉症状）のため、いずれの用量も忍容できなかった、あるいは本試験で規定したスタチンの 1 週間の最大総投与量を超える増量を忍容できなかったことが文書により証明されていることとした。これらの症状は、スタチンの投与中止又は減量により回復していなければならないこととした。被験者は、National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel（NCEP ATP III）のリスクカテゴリーに従い、中央測定施設によるスクリーニング時の空腹時 LDL-C が以下のとおりである者とした。

- 冠動脈疾患（CAD）と診断されているか又は CAD リスクが同等である被験者の場合、空腹時 LDL-C が 100 mg/dL（2.6 mmol/L）以上
- CAD と診断されていないか又は CAD リスクが同等であり、かつリスク因子を 2 つ以上有する被験者の場合、空腹時 LDL-C が 130 mg/dL（3.4 mmol/L）以上
- CAD と診断されていないか又は CAD リスクが同等であり、かつリスク因子を 1 つ有する被験者の場合、空腹時 LDL-C が 160 mg/dL（4.1 mmol/L）以上
- CAD と診断されていないか又は CAD リスクが同等であり、かつリスク因子を有しない被験者の場合、空腹時 LDL-C が 190 mg/dL（4.9 mmol/L）以上

中央測定施設の分析で測定されたスクリーニング時の空腹時トリグリセリドは、400 mg/dL（4.5 mmol/L）以下であることとした。

被験者の安全性へのリスクになる、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は除外した。

1.9　被験薬、用量及び投与方法

1.9.1　被験薬

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

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

evolocumab は、以下の 2 つの用法・用量のいずれかで投与した。

- evolocumab 140 mg（AI/pen 1 本）SC Q2W

- evolocumab 420 mg（AI/pen 3 本）SC QM

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

プラセボ SC は、以下の 2 つの用法・用量のいずれかで投与した。

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

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

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

1.9.2 併用薬

evolocumab、プラセボ及びエゼチミブをすべて被験薬としたため、本試験において併用薬は使用しなかった。

1.10 投与期間

本試験ではスクリーニング期を最長 6 週間、投与期間を 12 週間とした。

1.11 治験の評価項目

1.11.1 主要評価項目

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

1.11.2 副次評価項目

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

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

- tier 2
  - Lp（a）のベースラインからの変化率
  - トリグリセリドのベースラインからの変化率
  - VLDL-C のベースラインからの変化率
  - HDL-C のベースラインからの変化率

1.11.3 三次評価項目

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

1.11.4 安全性評価項目

- 有害事象発現率
- 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

1.11.5 薬物動態及び薬力学

薬物動態学的評価項目及び薬力学的評価項目は、投与 10 週時点及び 12 週時点における血清中 evolocumab 濃度及び血清中 PCSK9 濃度であった。

1.11.6 探索的評価項目

- 心血管系評価項目と判定された事象の発現率（全死因による死亡、心血管系疾患に起因する死亡、心筋梗塞［MI］、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、あるいは一過性脳虚血発作［TIA］）
- 冠動脈以外の血行再建
- 各規定来院時の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、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、Lp（a）、トリグリセリド、VLDL-C、HDL-C 及び ApoA1
- 各規定評価時の hsCRP
- 各規定評価時のヘモグロビン A1c（HbA1c）
- 各規定評価時の PCSK9 のベースラインからの変化量

1.12 統計手法

1.12.1.1.1 一般的事項

有効性及び安全性の解析は、最大の解析対象集団（FAS）を用いて実施した。FASは、無作為化され、治験薬（SC又はPO）の投与を1回以上受けたすべての被験者とした。また、有効性の解析は、FASのうち本試験への組み入れ時にベースラインの脂質低下薬の投与を受けていなかった被験者からなる、単剤療法解析対象集団（MAS）に対しても実施した。別途指定しない限り、投与頻度（Q2W及びQM）別に解析を行った。evolocumabのエゼチミブに対する優越性を全評価項目について評価した。各投与頻度における複数の評価項目（主要評価項目及び副次評価項目）によって生じる多重性の調整については「統計解析計画書」（16.1.9項）に記載する。

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

心血管系死亡、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。臨床評価項目の有害事象の発現率は投与群ごとに集計した。冠動脈以外の血行再建のデータは収集したが判定は行わなかった。

1.12.1.1.2 主要評価項目の解析

主要評価項目である投与12週時点におけるLDL-Cのベースラインからの変化率及び投与10週時点及び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の有効性をエゼチミブと比較した。反復測定モデルには投与群、層別因子、来院時期及び投与群と来院時期の交互作用の項を含めた。反復測定線形効果モデルを使用した際は欠測値の補完を行わなかった。

1.12.1.1.3 副次評価項目及び三次評価項目の解析

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

1.12.1.1.4 薬物動態学的評価項目及び薬力学的評価項目の解析

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

1.12.1.1.5 安全性評価項目の解析

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 16.1 を用いてコード化した。治験中に発現した有害事象、重篤な有害事象及び治験薬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（SOC）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集計した。

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

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

1.12.1.1.6 探索的評価項目の解析

脂質パラメータ関連の探索的評価項目は、投与群別及び規定来院時別に記述統計量を示した。臨床評価項目の有害事象の発現率は投与群別に要約した。

2. 結果の要約

2.1 被験者の内訳

合計 307 例の被験者が 4 群のいずれか 1 群に無作為に割り付けられた。205 例が evolocumab 群（Q2W 103 例、QM 102 例）、102 例がエゼチミブ群（Q2W 51 例、QM 51 例）に無作為に割り付けられた。治験薬の投与を受けた合計 307 例（100%）（evolocumab 205 例、エゼチミブ 102 例）の被験者を FAS とした。合計 290 例（94.5%）が試験を完了した。

被験者の内訳を表 2.7.6.18-2 に示す。

表 2.7.6.18-2　被験者の内訳及び投与中止理由
（無作為化された全被験者）

	エゼチミブ			EvoMab			
	プラセボ Q2W＋エゼチミブ QD (N = 51) n (%)	プラセボ QM＋エゼチミブ QD (N = 51) n (%)	全体 (N = 102) n (%)	140 mg Q2W ＋プラセボ QD (N = 103) n (%)	420 mg QM ＋プラセボ QD (N = 102) n (%)	全体 (N = 205) n (%)	Total (N = 307) n (%)
SC 治験薬の状況							
IP の SC 投与を全く受けなかった被験者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
IP の SC 投与を受けた被験者数	51 (100.0)	51 (100.0)	102 (100.0)	103 (100.0)	102 (100.0)	205 (100.0)	307 (100.0)
投与を完了した被験者数	48 (94.1)	48 (94.1)	96 (94.1)	98 (95.1)	99 (97.1)	197 (96.1)	293 (95.4)
投与を中止した被験者数	3 (5.9)	3 (5.9)	6 (5.9)	5 (4.9)	3 (2.9)	8 (3.9)	14 (4.6)
有害事象	3 (5.9)	3 (5.9)	6 (5.9)	4 (3.9)	2 (2.0)	6 (2.9)	12 (3.9)
妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
被験者の希望	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
治験依頼者の判断	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験担当医師判断	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Page 1 of 3

EvoMab = evolocumab (AMG 145)、IP =治験薬、N =無作為割付けされた被験者数、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)、QD = 1 日 1 回（経口、錠剤）、SC = 皮下
無作為割付けした被験者数 426 例、最初の被験者の組入れ日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　最後の被験者の最終来院日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
本試験の最終経過観察来院を終了前に延長試験に組み入れた被験者は、「治験依頼者の判断」に分類した。
Source: Modified from Table 14-1.1.1

表 2.7.6.18-2　被験者の内訳及び投与中止理由
（無作為化された全被験者）（続き）

	エゼチミブ			EvoMab			
	プラセボ Q2W＋エゼチミブ QD (N = 51) n (%)	プラセボ QM＋エゼチミブ QD (N = 51) n (%)	全体 (N = 102) n (%)	140 mg Q2W ＋プラセボ QD (N = 103) n (%)	420 mg QM ＋プラセボ QD (N = 102) n (%)	全体 (N = 205) n (%)	Total (N = 307) n (%)
経口治験薬の状況							
IP の経口投与を全く受けなかった被験者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
IP の経口投与を受けた被験者数	51 (100.0)	51 (100.0)	102 (100.0)	103 (100.0)	101 (99.0)	204 (99.5)	306 (99.7)
投与を完了した被験者数	47 (92.2)	41 (80.4)	88 (86.3)	97 (94.2)	91 (89.2)	188 (91.7)	276 (89.9)
投与を中止した被験者数	4 (7.8)	10 (19.6)	14 (13.7)	6 (5.8)	11 (10.8)	17 (8.3)	31 (10.1)
有害事象	3 (5.9)	8 (15.7)	11 (10.8)	5 (4.9)	10 (9.8)	15 (7.3)	26 (8.5)
妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
被験者の希望	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	3 (1.0)
治験依頼者の判断	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験担当医師判断	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
その他	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

EvoMab = evolocumab (AMG 145)、IP =治験薬、N =無作為割付けされた被験者数、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)、QD = 1 日 1 回（経口、錠剤）、SC = 皮下
無作為割付けした被験者数 426 例、最初の被験者の組入れ日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　最後の被験者の最終来院日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
本試験の最終経過観察来院を終了前に延長試験に組み入れた被験者は、「治験依頼者の判断」に分類した。
Source: Modified from Table 14-1.1.1

表 2.7.6.18-2　被験者の内訳及び投与中止理由（無作為化された全被験者）（続き）

	エゼチミブ			EvoMab			
	プラセボ Q2W＋エゼチミブ QD (N = 51) n (%)	プラセボ QM＋エゼチミブ QD (N = 51) n (%)	全体 (N = 102) n (%)	140 mg Q2W ＋プラセボ QD (N = 103) n (%)	420 mg QM ＋プラセボ QD (N = 102) n (%)	全体 (N = 205) n (%)	Total (N = 307) n (%)
治験薬の状況							
いずれかの IP 投与を受けた被験者数	51 (100.0)	51 (100.0)	102 (100.0)	103 (100.0)	102 (100.0)	205 (100.0)	307 (100.0)
SC 及び経口両方の IP 投与を受けた被験者数	51 (100.0)	51 (100.0)	102 (100.0)	103 (100.0)	101 (99.0)	204 (99.5)	306 (99.7)
SC 及び経口の IP 投与を完了した被験者数	47 (92.2)	40 (78.4)	87 (85.3)	96 (93.2)	90 (88.2)	186 (90.7)	273 (88.9)
試験完了の状況							
完了した被験者	45 (88.2)	50 (98.0)	95 (93.1)	94 (91.3)	101 (99.0)	195 (95.1)	290 (94.5)
中止した被験者	6 (11.8)	1 (2.0)	7 (6.9)	9 (8.7)	1 (1.0)	10 (4.9)	17 (5.5)
同意撤回	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	3 (1.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験依頼者の判断	5 (9.8)	0 (0.0)	5 (4.9)	8 (7.8)	0 (0.0)	8 (3.9)	13 (4.2)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)

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

無作為割付けした被験者数 426 例、最初の被験者の組入れ日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　最後の被験者の最終来院日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

本試験の最終経過観察来院を終了前に延長試験に組み入れた被験者は、「治験依頼者の判断」に分類した。

Source: Modified from Table 14-1.1.1

2.2 人口統計学的データ

試験対象集団の構成は46%が女性、54%が男性であり、平均年齢（SD）は61.5（9.8）歳であった。多くの被験者（58.6%）は65歳未満であった。白人（93.5%）が集団の大部分を占め、次いでアジア人（3.3%）、黒人／アフリカ系アメリカ人（2.3%）、その他（0.7%）及びハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系（0.3%）であった。大部分の被験者（97.7%）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2.7.6.18-3に示す。

表 2.7.6.18-3 ベースライン時の人口統計学的データ（FAS）

	エゼチミブ 全体 (N = 102)	EvoMab 全体 (N = 205)	合計 (N = 307)
性別- n (%)			
男性	53 (52.0)	113 (55.1)	166 (54.1)
女性	49 (48.0)	92 (44.9)	141 (45.9)
民族- n (%)			
ヒスパニック系又はラテン系	3 (2.9)	4 (2.0)	7 (2.3)
非ヒスパニック系又はラテン系	99 (97.1)	201 (98.0)	300 (97.7)
人種- n (%)			
アジア人	4 (3.9)	6 (2.9)	10 (3.3)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (1.0)	6 (2.9)	7 (2.3)
ハワイ先住民又はその他太平洋諸島住民	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
白人	95 (93.1)	192 (93.7)	287 (93.5)
その他	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
日本人	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
第1世代	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
地域- n (%)			
北米	42 (41.2)	70 (34.1)	112 (36.5)
ヨーロッパ	45 (44.1)	109 (53.2)	154 (50.2)
アジア太平洋	15 (14.7)	26 (12.7)	41 (13.4)
年齢 (歳)			
N	102	205	307
平均	61.0	61.7	61.5
SD	9.4	10.0	9.8
中央値	62.0	63.0	63.0
Q1, Q3	56.0, 68.0	56.0, 68.0	56.0, 68.0
最小, 最大	31, 78	22, 80	22, 80
年齢- n (%)			
< 65 歳	62 (60.8)	118 (57.6)	180 (58.6)
≥ 65 歳	40 (39.2)	87 (42.4)	127 (41.4)

EvoMab = evolocumab (AMG 145)、N = 解析対象集団において無作為割付けし、投与した被験者数、SD = 標準偏差
Source: Modified from Table 14-2.2.1

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 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、evolocumab Q2W 群及び QM 群でエゼチミブ群と比較して統計学的に有意であった（調整後 P 値<0.001）（表 2.7.6.18-4、図 2.7.6.18-1、図 2.7.6.18-2）。

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 38%［3%］及び 38%［2%］）。また、投与 10 週時点と 12 週時点の reflexive LDL-C 平均値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［SE］はそれぞれ 37%［3%］及び 39%［2%］）。

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低下（SE）を Q2W 群（それぞれ 56%［2%］及び 56%［2%］）及び QM 群（それぞれ 56%［1%］及び 54%［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治験実施施設で投与した場合では、LDL-C の低下は同様であった（表 2.7.6.18-5）。

投与完了例からなる解析集団を用いた感度分析の結果は、有効性の主解析の結果と一致した。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、年齢及び人種等）において有効性が認められ、サブグループ間に顕著な差は認められなかった。

表 2.7.6.18-4　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		EvoMab QM vs エゼチミブ QD	
	プラセボ Q2W + エゼチミブ QD (N=51)	EvoMab 140 mg + プラセボ QD (N=103)	プラセボ QM + エゼチミブ QD (N=51)	EvoMab 420 mg + プラセボ QD (N=102)
Week 12				
要約統計量				
N	49	98	45	96
平均	-18.48	-56.25	-17.28	-54.26
SD	13.20	17.99	13.40	13.41
SE	1.89	1.82	2.00	1.37
中央値	-19.35	-59.50	-18.79	-56.91
Q1,Q3	(-25.15, -13.28)	(-69.48, -49.32)	(-26.96, -5.67)	(-63.80, -46.18)
最小, 最大	(-53.9, 10.9)	(-82.9, 10.4)	(-41.4, 10.9)	(-76.2, -12.9)
LS 平均 [a]				
推定(SE)	-18.08 (2.52)	-56.14 (1.91)	-15.05 (2.13)	-52.60 (1.58)
95% CI	(-23.05, -13.11)	(-59.92, -52.36)	(-19.25, -10.85)	(-55.72, -49.48)
治療差 [b]				
推定(SE)	- (-)	-38.06 (2.87)	- (-)	-37.55 (2.33)
95% CI	(-, -)	(-43.73, -32.39)	(-, -)	(-42.16, -32.94)
p-値	-	<0.001	-	<0.001

CI = 信頼区間、EvoMab = evolocumab (AMG 145)、LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール、 LS =最小二乗、N = 解析対象集団で無作為割付けし治験薬を投与した被験者数、Q2W =2 週 1 回 (皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)、QD =1 日 1 回 (経口、錠剤)、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 値と伴に算出 LDL-C を置き換える。

[a]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からの最小二乗平均。

[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 2.7.6.18-4　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		EvoMab QM vs エゼチミブ QD	
	プラセボ Q2W + エゼチミブ QD (N=51)	EvoMab 140 mg + プラセボ QD (N=103)	プラセボ QM + エゼチミブ QD (N=51)	EvoMab 420 mg + プラセボ QD (N=102)
Weeks 10 及び 12 の平均				
要約統計量				
n	50	101	49	100
平均	-19.79	-56.39	-19.23	-56.70
SD	12.12	17.01	12.31	13.19
SE	1.71	1.69	1.76	1.32
中央値	-20.46	-60.50	-19.93	-59.60
Q1,Q3	(-26.34, -12.23)	(-67.05, -48.36)	(-28.30, -10.53)	(-66.33, -50.35)
最小,最大	(-52.3, 6.2)	(-83.5, 8.9)	(-38.8, 6.4)	(-78.4, -12.4)
LS 平均 [a]				
推定 (SE)	-19.21 (2.40)	-56.11 (1.83)	-16.62 (2.03)	-55.31 (1.53)
95% CI	(-23.94, -14.47)	(-59.73, -52.49)	(-20.63, -12.62)	(-58.33, -52.30)
治療差 [b]				
推定(SE)	- (-)	-36.90 (2.71)	- (-)	-38.69 (2.21)
95% CI	(-, -)	(-42.26, -31.55)	(-, -)	(-43.06, -34.32)
p-値	-	<0.001	-	<0.001
最小有意差 p-値 [c]	-	<0.001	-	<0.001
調整 p-値 [d]	-	**<0.001**	-	**<0.001**

CI = 信頼区間、EvoMab = evolocumab (AMG 145)、LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール、 LS =最小二乗、N = 解析対象集団で無作為割付けし治験薬を投与した被験者数、Q2W =2 週 1 回 (皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)、QD =1 日 1 回 (経口、錠剤)、SE =標準誤差

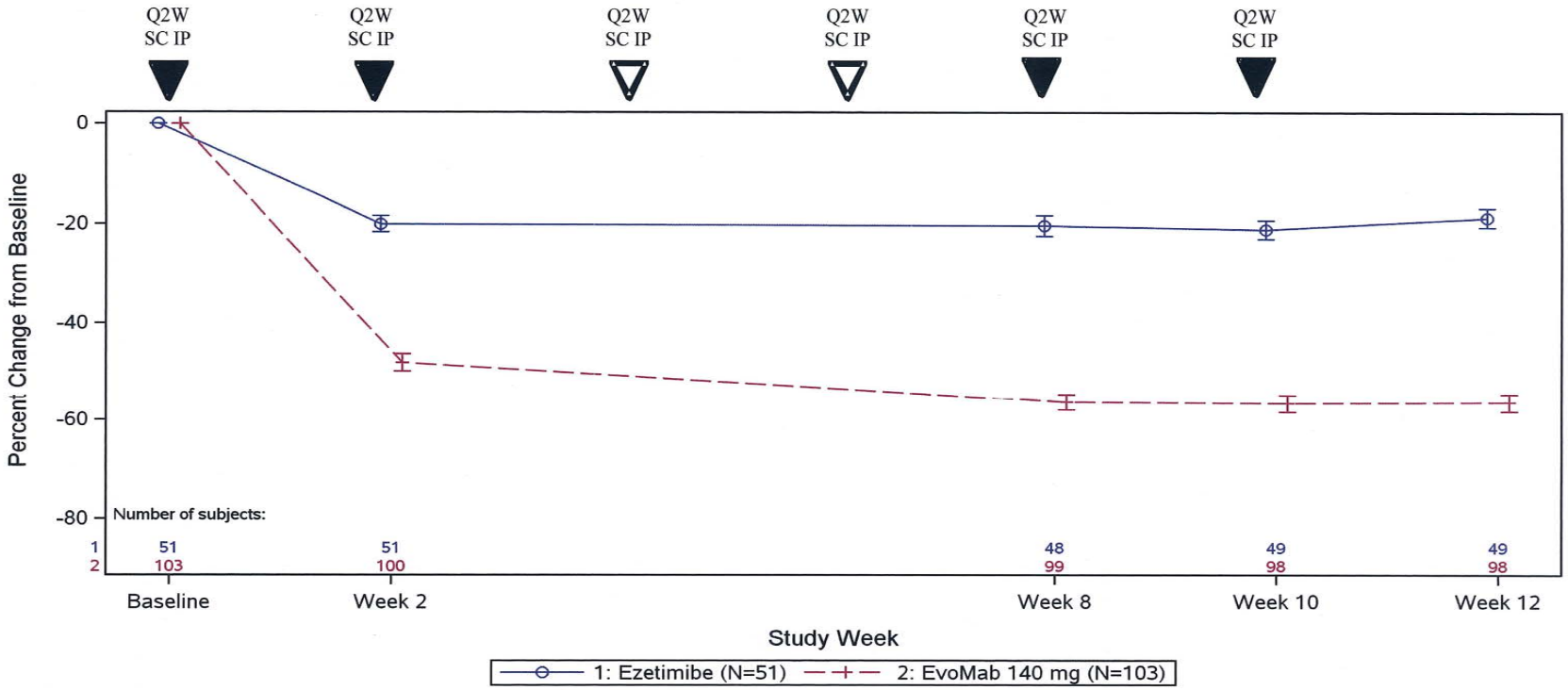
算出 LDL-C が< 40 mg/dL 又はトリグリセリドが> 400 mg/dL のとき、可能な場合、血液検体の超遠心法 LDL-C 値と伴に算出 LDL-C を置き換える。

[a]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からの最小二乗平均。

[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



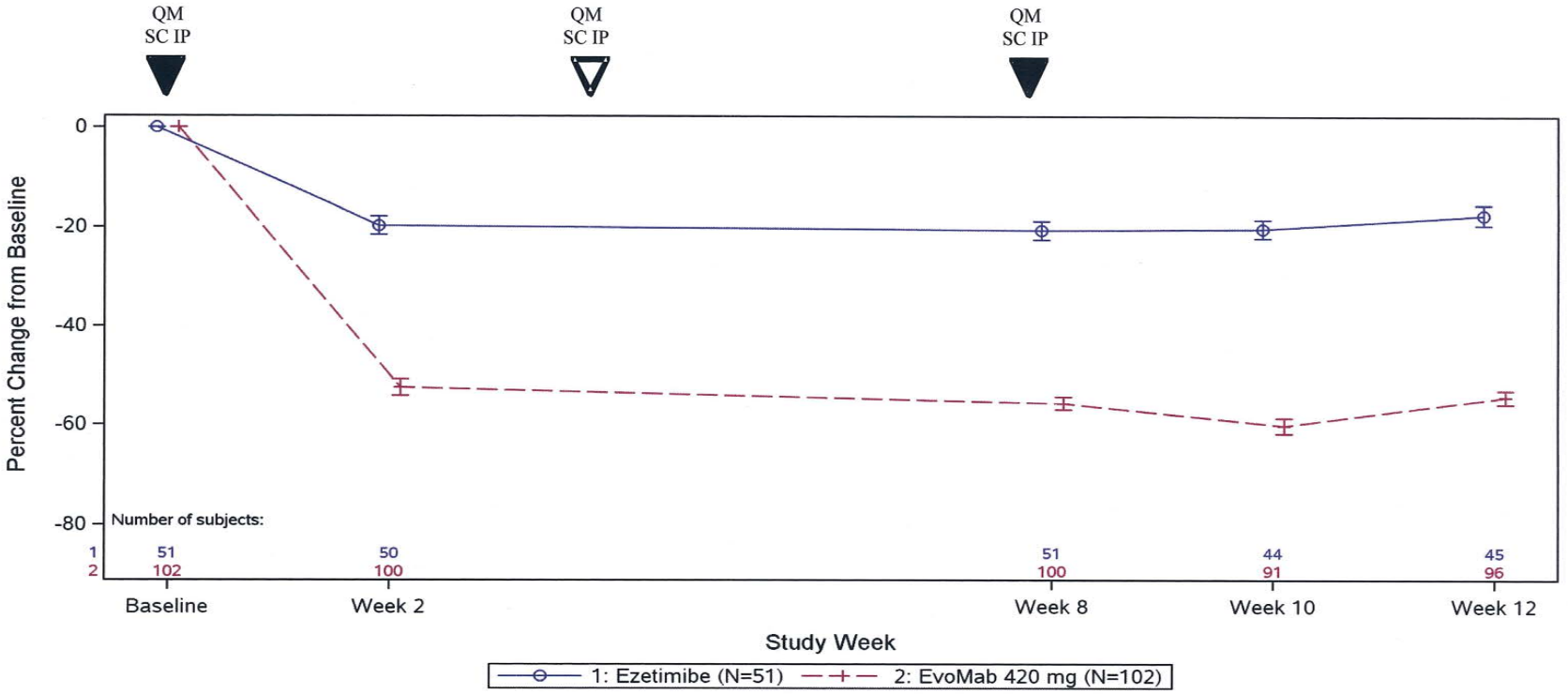
▽は自宅投与、▼は施設での投与を示す。

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 =解析対象集団で無作為割付けし治験薬を投与した被験者数、Q2W =2 週 1 回、SC = 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 値と伴に算出 LDL-C を置き換える。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。

Source: Modified from Figure 14-4.21.1

図 2.7.6.18-1　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）



▽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 =解析対象集団で無作為割付けし治験薬を投与した被験者数、QM = 4 週 1 回、SC = 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 値と伴に算出 LDL-C を置き換える。

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。

Source: Modified from Figure 14-4.21.2

図 2.7.6.18-2　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）

表 2.7.6.18-5　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）

	エゼチミブ			EvoMab		
	プラセボ Q2W ＋エゼチミブ QD (N = 51)	プラセボ QM ＋エゼチミブ QD (N = 51)	全体 (N = 102)	140 mg Q2W ＋プラセボ QD (N = 103)	420 mg QM ＋プラセボ QD (N = 102)	全体 (N = 205)
week 8 のベースラインからの変化率(%)						
N	48	51	99	99	100	199
平均	-20.11	-20.44	-20.28	-56.16	-55.54	-55.85
SD	14.33	13.52	13.84	16.35	12.97	14.72
SE	2.07	1.89	1.39	1.64	1.30	1.04
week 12 のベースラインからの変化率(%)						
N	49	45	94	98	96	194
平均	-18.48	-17.28	-17.91	-56.25	-54.26	-55.26
SD	13.20	13.40	13.24	17.99	13.41	15.88
SE	1.89	2.00	1.37	1.82	1.37	1.14
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	46	45	91	95	94	189
平均	1.11	4.02	2.55	-0.47	1.47	0.49
SD	8.46	11.49	10.13	12.17	9.82	11.08
SE	1.25	1.71	1.06	1.25	1.01	0.81

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 =解析対象集団で無作為割付けし治験薬を投与した被験者数、 Q2W =2 週 1 回(皮下) 、QM = 4 週 1 回 (皮下) 、QD = 1 日 1 回 (経口、錠剤)、SC = 皮下、SD = 標準偏差、 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 値と伴に算出 LDL-C を置き換える。要約は測定値に基づく。

Source: Modified from Table 14-4.20.401

2.3.2　有効性の副次評価項目

evolocumab Q2W 群及び QM 群では、エゼチミブと比較して、すべての評価項目（reflexive LDL-C の平均変化量、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）。

evolocumab Q2W 群及び QM 群では、エゼチミブと比較して、投与 12 週時点における Lp（a）及び投与 10 週時点と 12 週時点の Lp（a）の平均値に統計学的に有意な改善が認められた。その他の tier 2 の副次評価項目である HDL-C、トリグリセリド及び VLDL-C については、エゼチミブと比較して有意な改善は認められなかった。

2.3.3　有効性の三次評価項目

evolocumab 群で、投与 12 週時点における ApoA1 及び投与 10 週時点と 12 週時点の ApoA1 の各平均値に、わずかな増加（Q2W 群 4%～6%及び QM 群 2%～3%）が認められた。

2.4　薬物動態の結果

血清中非結合型 evolocumab 濃度は AI/pen を用いた 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（表 2.7.6.18-6）。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 3.45 （3.28） μg/mL、9.98（7.31） μg/mL 及び 10.8 （8.88） 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 30.3 （12.0） μg/mL、39.3 （18.6） μg/mL 及び 15.9 （11.5） μg/mL であり、投与 2 週時点及び 10 週時点の検体採取は evolocumab 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 evolocumab 濃度はほぼ定常状態に近づいた。

表 2.7.6.18-6　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）

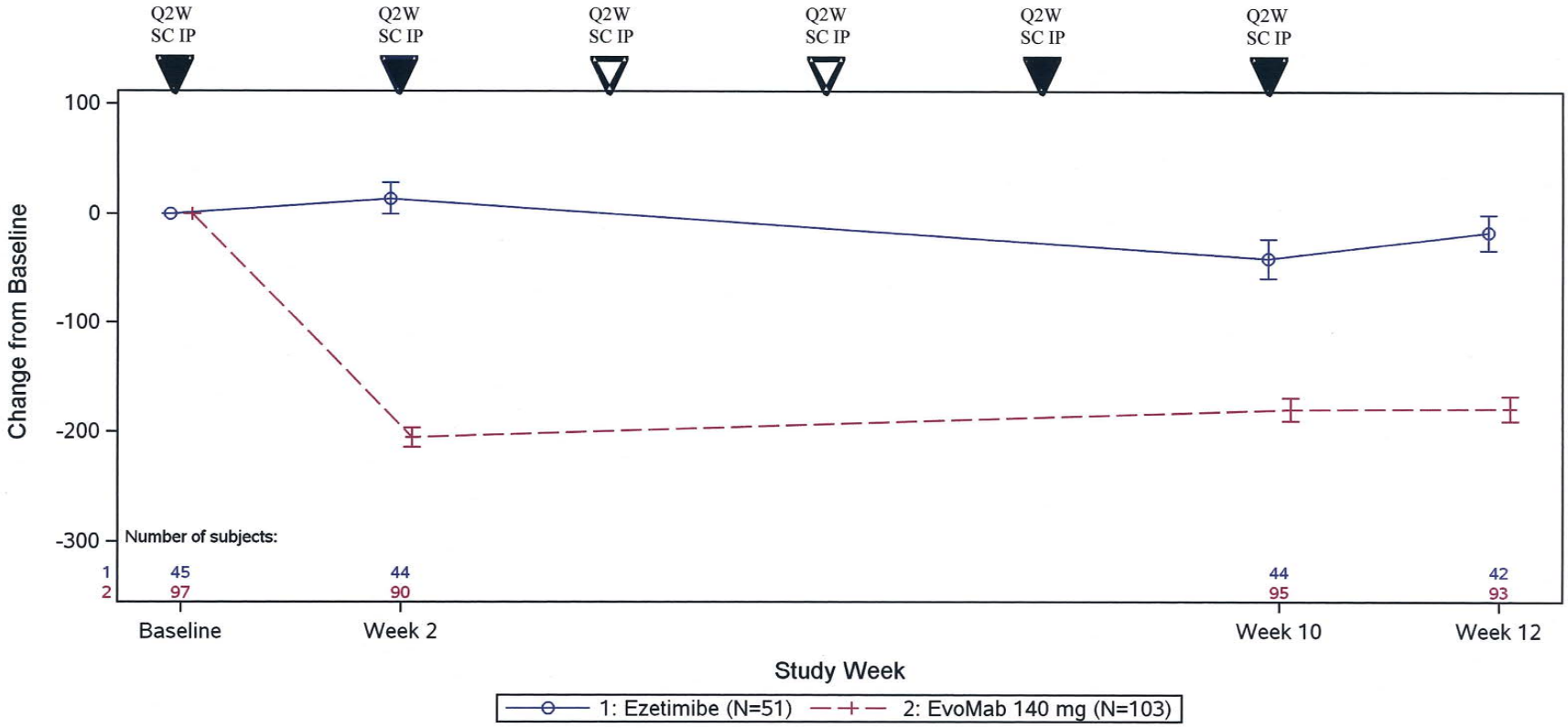
	Evolocumab SC Q2W				Evolocumab SC QM			
記述統計	投与前	Week 2	Week 10	Week 12	投与前	Week 2	Week 10	Week 12
N	85	71	81	88	85	79	91	95
平均	0.00	3.45	9.98	10.8	0.00	30.3	39.3	15.9
SD	0.00	3.28	7.31	8.88	0.00	12.0	18.6	11.5
最小	0.00	0.00	0.802	0.00	0.00	4.02	10.1	2.17
中央値	0.00	2.55	8.16	8.58	0.00	28.1	34.8	12.8
最大	0.00	17.1	38.6	43.8	0.00	69.8	107	63.3
CV%	NR	95.1	73.3	81.9	NR	39.5	47.5	72.2

CV% = 変動係数、EvoMab = evolocumab、最大=最大値、最小=最小値、NR =該当無し、Q2W = 2 週 1 回、QM = 4 週 1 回、SC = 皮下、SD = 標準偏差

[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、ベースラインからの低下率は投与 2 週時点で 72.6%、投与 10 週時点で 61.8%、投与 12 週時点（Q2W 後 2 週時点）で 61.1%であった（図 2.7.6.18-3）。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 46.4%、投与 10 週時点で 93.9%であり、その後投与 12 週時点（QM 後 4 週時点）で 27.2%であった（図 2.7.6.18-4）。



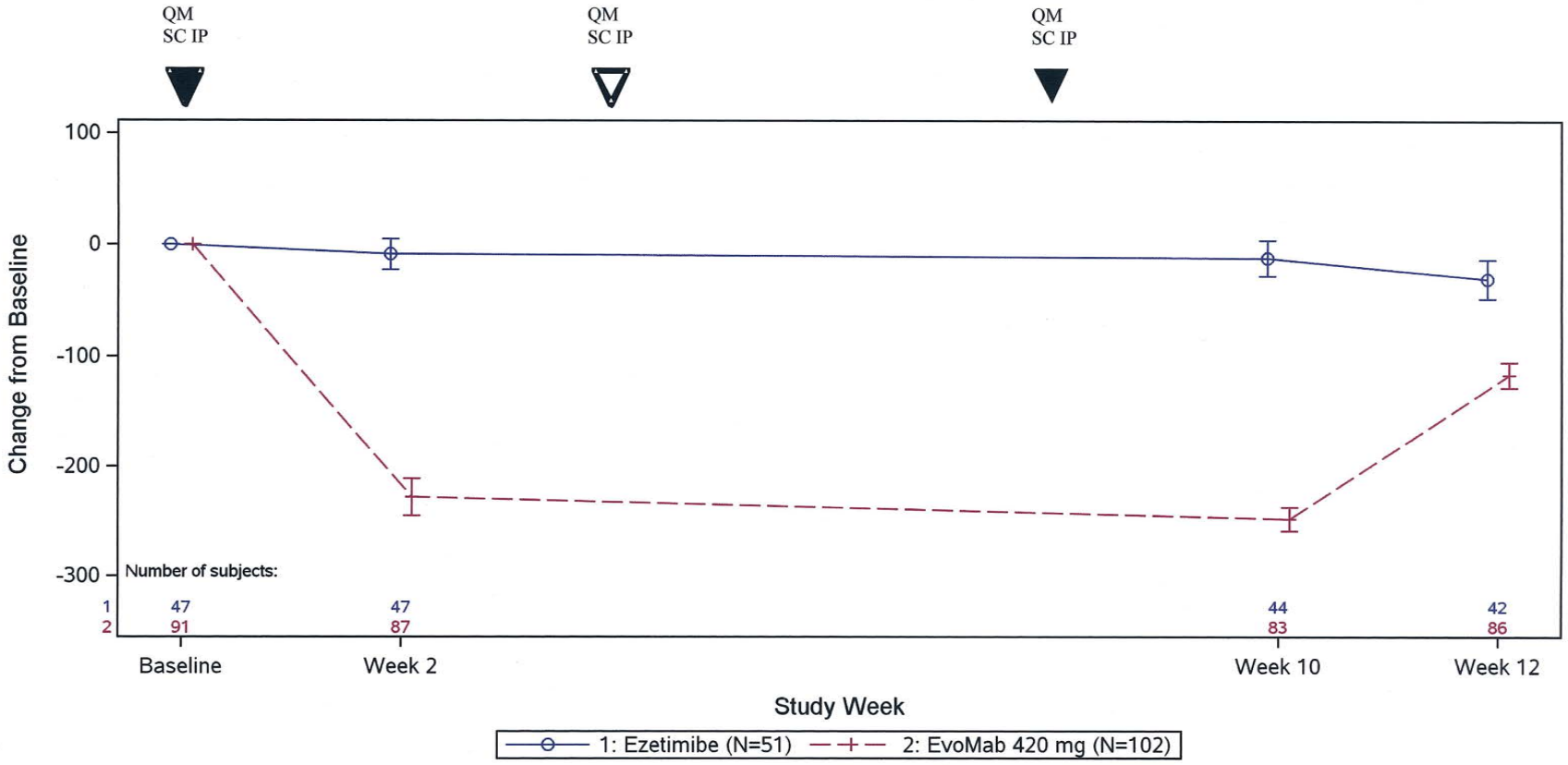
EvoMab = evolocumab (AMG 145)、IP = 治験薬、N =解析対象集団で無作為割付けし治験薬を投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回、 PCSK9 = プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型、SC = 皮下、SE =標準誤差

▽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 14-4.34.1

図 2.7.6.18-3　各規定来院時及び投与群別 Q2W の非結合型 PCSK9 のベースラインからの変化量の平均値（SE）（ng/mL）（FAS）



EvoMab = evolocumab (AMG 145)、IP = 治験薬、N =解析対象集団で無作為割付けし治験薬を投与した被験者数、QM=4 週 1 回、 PCSK9 = プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型、SC = 皮下、SE =標準誤差

▽は自宅投与、▼は施設での投与を示す。

縦線は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 2.7.6.18-4　各規定来院時及び投与群別 QM の非結合型 PCSK9 のベースラインからの変化量の平均値（SE）（ng/mL）（FAS）

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 2.7.6.18-7 に示す。

表 2.7.6.18-7 有害事象の要約（FAS）

	エゼチミブ			EvoMab		
	プラセボ Q2W＋エゼチミブ QD (N=51) n (%)	プラセボ QM＋エゼチミブ QD (N=51) n (%)	エゼチミブ 全体 (N=102) n (%)	140 mg Q2W＋プラセボ QD (N=103) n (%)	420 mg QM ＋プラセボ QD (N=102) n (%)	EvoMab 全体 (N=205) n (%)
有害事象発現例	35 (68.6)	39 (76.5)	74 (72.5)	63 (61.2)	72 (70.6)	135 (65.9)
Grade ≥ 2	14 (27.5)	14 (27.5)	28 (27.5)	27 (26.2)	30 (29.4)	57 (27.8)
Grade ≥ 3	0 (0.0)	2 (3.9)	2 (2.0)	4 (3.9)	0 (0.0)	4 (2.0)
Grade ≥ 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
重篤な有害事象	1 (2.0)	3 (5.9)	4 (3.9)	5 (4.9)	1 (1.0)	6 (2.9)
IP の投与中止となった有害事象	4 (7.8)	9 (17.6)	13 (12.7)	6 (5.8)	11 (10.8)	17 (8.3)
重篤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
非重篤	4 (7.8)	9 (17.6)	13 (12.7)	6 (5.8)	11 (10.8)	17 (8.3)
死亡	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 (5.9)	3 (2.9)	2 (1.9)	4 (3.9)	6 (2.9)
Grade ≥ 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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	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 =解析対象集団で無作為割付けし治験薬を投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回 (皮下) 、QD = 1 日 1 回 (経口、錠剤)、QM = 4 週 1 回 (皮下).

MedDRA 16.1 版でコード化.

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 65.9%（evolocumab Q2W 群 61.2%、evolocumab QM 群 70.6%）、エゼチミブ群で 72.5%（エゼチミブ Q2W 群 68.6%、エゼチミブ QM 群 76.5%）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 6 例に認められ（evolocumab 群 4 例［2.0%］、エゼチミブ群 2 例［2.0%］）、そのうちグレード 4 の有害事象が 1 例（evolocumab Q2W 群：膀胱移行上皮癌）に認められたが、治験担当医師により治験薬と因果関係なしと判断された。

本試験において、9 例（2.9%）に医療機器と関連のある有害事象が 1 件以上認められた。主な有害事象は注射部位反応であり、注射部位紅斑（3 例）及び注射部位内出血（2 例）であった。医療機

器関連の有害事象はすべて軽度（CTCAE グレード 1）であった。治験薬の投与中止に至った医療機器と関連のある有害事象は認められなかった。

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。

本試験において、臨床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。

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 2.7.6.18-8 に示す。

また、治験薬と投与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 14-6.604.8（日本語訳）（5.3.5.3 項）に示す。

表 2.7.6.18-8　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	エゼチミブ			EvoMab		
	プラセボ Q2W ＋エゼチミブ QD (N = 51) n (%)	プラセボ QM ＋エゼチミブ QD (N = 51) n (%)	全体 (N = 102) n (%)	140 mg Q2W ＋プラセボ QD (N = 103) n (%)	420 mg QM＋ プラセボ QD (N = 102) n (%)	全体 (N = 205) n (%)
有害事象発現例	35 (68.6)	39 (76.5)	74 (72.5)	63 (61.2)	72 (70.6)	135 (65.9)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
リンパ節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
心臓障害	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (2.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.5)
狭心症	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
動悸	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
耳および迷路障害	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	6 (5.9)	9 (4.4)
耳垢栓塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.5)
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.0)

N =解析対象集団で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 = 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 2.7.6.18-8　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	エゼチミブ プラセボ Q2W ＋エゼチミブ QD (N = 51) n (%)	エゼチミブ プラセボ QM ＋エゼチミブ QD (N = 51) n (%)	エゼチミブ 全体 (N = 102) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W ＋プラセボ QD (N = 103) n (%)	EvoMab 420 mg QM＋ プラセボ QD (N = 102) n (%)	EvoMab 全体 (N = 205) n (%)
耳および迷路障害（続き）						
頭位性回転性めまい	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
眼障害	1 (2.0)	3 (5.9)	4 (3.9)	1 (1.0)	4 (3.9)	5 (2.4)
核性白内障	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
眼刺激	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
虹彩炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
流涙増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
霧視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
眼充血	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
光視症	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視力障害	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硝子体浮遊物	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	8 (15.7)	14 (27.5)	22 (21.6)	11 (10.7)	20 (19.6)	31 (15.1)

N =解析対象集団で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 = 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 2.7.6.18-8　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	エゼチミブ			EvoMab		
	プラセボ Q2W ＋エゼチミブ QD (N = 51) n (%)	プラセボ QM ＋エゼチミブ QD (N = 51) n (%)	全体 (N = 102) n (%)	140 mg Q2W ＋プラセボ QD (N = 103) n (%)	420 mg QM＋ プラセボ QD (N = 102) n (%)	全体 (N = 205) n (%)
胃腸障害（続き）						
悪心	2 (3.9)	5 (9.8)	7 (6.9)	3 (2.9)	6 (5.9)	9 (4.4)
腹部膨満	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	4 (3.9)	2 (2.0)	6 (2.9)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	4 (3.9)	6 (2.9)
下痢	3 (5.9)	4 (7.8)	7 (6.9)	3 (2.9)	2 (2.0)	5 (2.4)
腹痛	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
嘔吐	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (2.0)	3 (2.9)	1 (1.0)	4 (2.0)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	3 (1.5)
上腹部痛	0 (0.0)	2 (3.9)	2 (2.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
消化不良	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.0)
便通不規則	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
変色便	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
鼓腸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
胃障害	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

N =解析対象集団で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 = 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 2.7.6.18-8　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	エゼチミブ			EvoMab		
	プラセボ Q2W ＋エゼチミブ QD (N = 51) n (%)	プラセボ QM ＋エゼチミブ QD (N = 51) n (%)	全体 (N = 102) n (%)	140 mg Q2W ＋プラセボ QD (N = 103) n (%)	420 mg QM＋ プラセボ QD (N = 102) n (%)	全体 (N = 205) n (%)
胃腸障害（続き）						
胃食道逆流性疾患	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
肛門周囲痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
嚥下障害	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
排便回数増加	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管運動障害	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼠径ヘルニア	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔浮腫	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳下腺腫大	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (15.7)	18 (35.3)	26 (25.5)	15 (14.6)	15 (14.7)	30 (14.6)
疲労	4 (7.8)	6 (11.8)	10 (9.8)	3 (2.9)	6 (5.9)	9 (4.4)
注射部位紅斑	0 (0.0)	3 (5.9)	3 (2.9)	2 (1.9)	2 (2.0)	4 (2.0)

N =解析対象集団で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 = 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 2.7.6.18-8　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	エゼチミブ プラセボ Q2W ＋エゼチミブ QD (N = 51) n (%)	エゼチミブ プラセボ QM ＋エゼチミブ QD (N = 51) n (%)	エゼチミブ 全体 (N = 102) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W ＋プラセボ QD (N = 103) n (%)	EvoMab 420 mg QM＋ プラセボ QD (N = 102) n (%)	EvoMab 全体 (N = 205) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）						
胸痛	0 (0.0)	2 (3.9)	2 (2.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.5)
注射部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.5)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.0)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
注射部位発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.0)
末梢性浮腫	2 (3.9)	1 (2.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.0)
発熱	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
胸部不快感	0 (0.0)	2 (3.9)	2 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
歩行障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
空腹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
注射部位内出血	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
注射部位刺激感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
注射部位腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)

N =解析対象集団で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 = 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 2.7.6.18-8　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	エゼチミブ			EvoMab		
	プラセボ Q2W ＋エゼチミブ QD (N = 51) n (%)	プラセボ QM ＋エゼチミブ QD (N = 51) n (%)	全体 (N = 102) n (%)	140 mg Q2W ＋プラセボ QD (N = 103) n (%)	420 mg QM＋ プラセボ QD (N = 102) n (%)	全体 (N = 205) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）						
注射部位蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
易刺激性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
不活発	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
ワクチン接種部位結節	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
不快感	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位血腫	0 (0.0)	2 (3.9)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位小水疱	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
局所腫脹	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	1 (2.0)	2 (3.9)	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口渇	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管穿刺部位血腫	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N =解析対象集団で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 = 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 2.7.6.18-8　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	エゼチミブ プラセボ Q2W ＋エゼチミブ QD (N = 51) n (%)	エゼチミブ プラセボ QM ＋エゼチミブ QD (N = 51) n (%)	エゼチミブ 全体 (N = 102) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W ＋プラセボ QD (N = 103) n (%)	EvoMab 420 mg QM＋ プラセボ QD (N = 102) n (%)	EvoMab 全体 (N = 205) n (%)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
薬物過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	13 (25.5)	6 (11.8)	19 (18.6)	20 (19.4)	17 (16.7)	37 (18.0)
鼻咽頭炎	3 (5.9)	0 (0.0)	3 (2.9)	5 (4.9)	2 (2.0)	7 (3.4)
副鼻腔炎	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	4 (3.9)	5 (2.4)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	3 (1.5)
尿路感染	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
気管支炎	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
膀胱炎	0 (0.0)	2 (3.9)	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.0)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.0)
急性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
体部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
カンジダ感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

N =解析対象集団で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 = 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 2.7.6.18-8　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	エゼチミブ			EvoMab		
	プラセボ Q2W ＋エゼチミブ QD (N = 51) n (%)	プラセボ QM ＋エゼチミブ QD (N = 51) n (%)	全体 (N = 102) n (%)	140 mg Q2W ＋プラセボ QD (N = 103) n (%)	420 mg QM＋ プラセボ QD (N = 102) n (%)	全体 (N = 205) n (%)
感染症および寄生虫症（続き）						
咬傷感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
伝染性単核症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
インフルエンザ	3 (5.9)	0 (0.0)	3 (2.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
迷路炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
爪感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
咽頭炎	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
歯感染	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
気管気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
細菌性尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
ウイルス性咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
感染性関節炎	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚真菌感染	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N =解析対象集団で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 = 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 2.7.6.18-8　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	エゼチミブ プラセボ Q2W ＋エゼチミブ QD (N = 51) n (%)	エゼチミブ プラセボ QM ＋エゼチミブ QD (N = 51) n (%)	エゼチミブ 全体 (N = 102) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W ＋プラセボ QD (N = 103) n (%)	EvoMab 420 mg QM＋ プラセボ QD (N = 102) n (%)	EvoMab 全体 (N = 205) n (%)
感染症および寄生虫症（続き）						
歯肉膿瘍	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎感染	0 (0.0)	2 (3.9)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯髄炎	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (2.0)	4 (3.9)	4 (3.9)	8 (3.9)
挫傷	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
肉離れ	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
節足動物刺傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
眼内異物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
関節脱臼	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
関節損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
靭帯捻挫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

N =解析対象集団で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 = 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 2.7.6.18-8　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	エゼチミブ			EvoMab		
	プラセボ Q2W ＋エゼチミブ QD (N = 51) n (%)	プラセボ QM ＋エゼチミブ QD (N = 51) n (%)	全体 (N = 102) n (%)	140 mg Q2W ＋プラセボ QD (N = 103) n (%)	420 mg QM＋ プラセボ QD (N = 102) n (%)	全体 (N = 205) n (%)
傷害、中毒および処置合併症（続き）						
上肢骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
臨床検査	3 (5.9)	3 (5.9)	6 (5.9)	7 (6.8)	2 (2.0)	9 (4.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.0)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.0)
肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
収縮期血圧低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
上部消化管内視鏡検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
平均赤血球容積増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
単球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

N =解析対象集団で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 = 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 2.7.6.18-8　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	エゼチミブ プラセボ Q2W ＋エゼチミブ QD (N = 51) n (%)	エゼチミブ プラセボ QM ＋エゼチミブ QD (N = 51) n (%)	エゼチミブ 全体 (N = 102) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W ＋プラセボ QD (N = 103) n (%)	EvoMab 420 mg QM＋ プラセボ QD (N = 102) n (%)	EvoMab 全体 (N = 205) n (%)
臨床検査（続き）						
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
血中ブドウ糖増加	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図ＱＴ延長	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
赤血球数減少	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重増加	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	4 (7.8)	4 (3.9)	4 (3.9)	3 (2.9)	7 (3.4)
食欲減退	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
体液貯留	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
痛風	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
高カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

N =解析対象集団で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 = 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 2.7.6.18-8　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	エゼチミブ プラセボ Q2W ＋エゼチミブ QD (N = 51) n (%)	エゼチミブ プラセボ QM ＋エゼチミブ QD (N = 51) n (%)	エゼチミブ 全体 (N = 102) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W ＋プラセボ QD (N = 103) n (%)	EvoMab 420 mg QM＋ プラセボ QD (N = 102) n (%)	EvoMab 全体 (N = 205) n (%)
代謝および栄養障害（続き）						
高ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
高尿酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
低血糖症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
食欲亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
ビタミンD欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
高血糖	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カリウム血症	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	14 (27.5)	20 (39.2)	34 (33.3)	26 (25.2)	36 (35.3)	62 (30.2)
筋肉痛	7 (13.7)	11 (21.6)	18 (17.6)	7 (6.8)	9 (8.8)	16 (7.8)
四肢痛	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	12 (11.8)	14 (6.8)
筋痙縮	3 (5.9)	1 (2.0)	4 (3.9)	5 (4.9)	8 (7.8)	13 (6.3)

N =解析対象集団で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 = 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 2.7.6.18-8　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	エゼチミブ プラセボ Q2W ＋エゼチミブ QD (N = 51) n (%)	エゼチミブ プラセボ QM ＋エゼチミブ QD (N = 51) n (%)	エゼチミブ 全体 (N = 102) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W ＋プラセボ QD (N = 103) n (%)	EvoMab 420 mg QM＋ プラセボ QD (N = 102) n (%)	EvoMab 全体 (N = 205) n (%)
筋骨格系および結合組織障害（続き）						
背部痛	1 (2.0)	2 (3.9)	3 (2.9)	4 (3.9)	5 (4.9)	9 (4.4)
関節痛	2 (3.9)	2 (3.9)	4 (3.9)	5 (4.9)	3 (2.9)	8 (3.9)
筋骨格硬直	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (2.9)	5 (2.4)
筋骨格痛	1 (2.0)	2 (3.9)	3 (2.9)	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
滑液包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
筋力低下	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.0)
尾骨痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
鼡径部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
四肢不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋緊張	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
変形性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
関節周囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

N =解析対象集団で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 = 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 2.7.6.18-8　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	エゼチミブ プラセボ Q2W ＋エゼチミブ QD (N = 51) n (%)	エゼチミブ プラセボ QM ＋エゼチミブ QD (N = 51) n (%)	エゼチミブ 全体 (N = 102) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W ＋プラセボ QD (N = 103) n (%)	EvoMab 420 mg QM＋ プラセボ QD (N = 102) n (%)	EvoMab 全体 (N = 205) n (%)
筋骨格系および結合組織障害（続き）						
肩回旋筋腱板症候群	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
脊柱管狭窄症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
腱炎	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
関節硬直	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部痛	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	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）	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	1 (1.0)	4 (2.0)
基底細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
膀胱移行上皮癌第３期	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
脂肪腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
遠隔転移を伴う神経内分泌癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
ボーエン病	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁平上皮癌	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N =解析対象集団で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 = 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 2.7.6.18-8　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	エゼチミブ プラセボ Q2W ＋エゼチミブ QD (N = 51) n (%)	エゼチミブ プラセボ QM ＋エゼチミブ QD (N = 51) n (%)	エゼチミブ 全体 (N = 102) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W ＋プラセボ QD (N = 103) n (%)	EvoMab 420 mg QM＋ プラセボ QD (N = 102) n (%)	EvoMab 全体 (N = 205) n (%)
神経系障害	6 (11.8)	13 (25.5)	19 (18.6)	8 (7.8)	19 (18.6)	27 (13.2)
頭痛	3 (5.9)	6 (11.8)	9 (8.8)	4 (3.9)	12 (11.8)	16 (7.8)
浮動性めまい	0 (0.0)	2 (3.9)	2 (2.0)	3 (2.9)	2 (2.0)	5 (2.4)
錯感覚	1 (2.0)	4 (7.8)	5 (4.9)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.0)
坐骨神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.0)
灼熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
感覚鈍麻	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
嗜眠	0 (0.0)	2 (3.9)	2 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
睡眠の質低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
下肢静止不能症候群	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋緊張低下	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	4 (7.8)	2 (3.9)	6 (5.9)	2 (1.9)	4 (3.9)	6 (2.9)
不安	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.0)

N =解析対象集団で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 = 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 2.7.6.18-8　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	エゼチミブ プラセボ Q2W ＋エゼチミブ QD (N = 51) n (%)	エゼチミブ プラセボ QM ＋エゼチミブ QD (N = 51) n (%)	エゼチミブ 全体 (N = 102) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W ＋プラセボ QD (N = 103) n (%)	EvoMab 420 mg QM＋ プラセボ QD (N = 102) n (%)	EvoMab 全体 (N = 205) n (%)
精神障害（続き）						
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.0)
うつ病	1 (2.0)	2 (3.9)	3 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
睡眠障害	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
睡眠時随伴症	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (2.0)	2 (3.9)	3 (2.9)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.0)
下部尿路症状	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
夜間頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
着色尿	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎結石症	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿臭異常	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

N =解析対象集団で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 = 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 2.7.6.18-8　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	エゼチミブ			EvoMab		
	プラセボ Q2W ＋エゼチミブ QD (N = 51) n (%)	プラセボ QM ＋エゼチミブ QD (N = 51) n (%)	全体 (N = 102) n (%)	140 mg Q2W ＋プラセボ QD (N = 103) n (%)	420 mg QM＋ プラセボ QD (N = 102) n (%)	全体 (N = 205) n (%)
生殖系および乳房障害（続き）						
良性前立腺肥大症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
乳房腫瘤	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖器病変	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (5.9)	6 (11.8)	9 (8.8)	5 (4.9)	4 (3.9)	9 (4.4)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.5)
咳嗽	0 (0.0)	2 (3.9)	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
口腔咽頭痛	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
喘息	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
呼吸困難	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
上気道咳症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
過換気	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道分泌増加	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N =解析対象集団で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 = 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]