Previous treatment for the condition under study included atorvastatin, rosuvastatin and simvastatin (resulting in muscle related statin intolerance). Concomitant medications also included Coumadin (warfarin sodium).

The subject stated that he was working in the yard one week prior to the admission when he started to have right sided back pain with associated lower extremity numbness, relieved by rest and ice packs.

Upon admission to the hospital, treatment included flexeril, percocet and naproxen with great pain relief. The subjects international normalized ratio (INR) was supratherapeutic at 3.1 and 3.4 during his hospitalization, so one dose of Coumadin (warfarin sodium) was held. Numbness and tingling of his legs also resolved and he was able to ambulate with the assistance of a cane. After evaluation, outpatient physical therapy was recommended upon discharge. He was also instructed to resume his home dose/regimen of Coumadin and to schedule a follow up appointment at the clinic no later than 07/Jun/same year* to have his INR checked.

The investigator reported that although the event was deemed possibly related to blinded investigational product, the subject wanted to continue with administration of investigational product; therefore, blinded investigational product was continued.

ADDITIONAL INFORMATION RECEIVED ON 02/JUL/same year*: Details regarding the subjects medical history were updated.

Study Drug : Study Drug Administered : Yes

Case Number	Study ID	Patient ID	Center ID	Related Case	Death Case	Death Date	Dose	Patient Route of Administration	Frequency	Last Dose
[redacted]	20110116.2	[redacted]	[redacted]	No	No	---	---	---	---	---

SAE Reported Term	SAE Preferred Term (SAE Lower Level Term)	Onset Date (Time to Onset)
KIDNEY INFECTION	Kidney infection (Kidney infection)	19-APR-same year* ( )

Case Narrative : This 62 year old Caucasian female was participating in a clinical trial, a double-blind, randomized, multicenter study to evaluate safety and efficacy of AMG 145, compared with ezetimibe, in hypercholesterolemic subjects unable to tolerate an effective dose of a HMG-CoA reductase inhibitor and developed kidney infection.

The subject's medical history included hypercholesterolemia, hypertension, breast augmentation with silicone injection, bilateral mastectomy secondary to complications from breast augmentation, bowel surgery (resection of a generous portion of her bowel)due to complications from silicone injections, fibromyalgia and seasonal allergies. No previous treatment for the condition under study was provided at the time of this report. Concomitant medications included Xyzal (levocetirizine hydrochloride), Bactrim and Septra DS (sulfamethoxazole/trimethoprim), Hyzaar (hydrochlorothiazide/losartan) and Lyrica (pregabalin).

During screening period, on an unspecified date, the subject received run-in placebo. Subsequently, on 04/Mar/[redacted], the subject received the first dose of

blinded investigational product AMG 145 vs placebo vs ezetemibe. Approximately six weeks later, on 18/Apr/same year*, the subject presented to doctor's office with bladder infection. The subject was prescribed Bactrim/Septra DS to take orally; however, the subject reported that with the first dose she got nauseated and she vomited it. The following day, on 19/Apr/same year*, bladder infection worsened and the subject presented to the emergency room with complaints of urinary tract infection characterized by bilateral flank pain, fevers, chills, myalgias, and just not felling well at all whatsoever. Reportedly, the subject's first symptoms began about three days before presentation to emergency room when she noticed some pain with urination and also blood in urine.

Upon arrival to ER the subject was not able to tolerate further doses of this antibiotic. Electrocardiogram, performed while in the ER, disclosed sinus tachycardia, otherwise no acute ST-T wave changes noted. Later that day, the subject was admitted to the hospital for kidney infection. Vital signs upon admission disclosed body temperature of 37.9 degrees Celsius, heart rate of 108, respiratory rate of 16, blood pressure between 85/55 and 99/67 and oxygen saturation of 95%. Laboratory tests revealed white blood cell count of 14.6, hemoglobin of 12.6, platelet count of 237, sodium of 139, potassium of 3.1, chloride of 100, bicarbonate of 26, blood urea nitrogen of 16, creatinine of 0.92, glucose of 154 and calcium of 8.9. Lactic acid levels were between 3.2 and 4. Urinalysis showed white blood cells 1+, nitrites were negative, blood 3+ and specific gravity 1.025. Pregnancy test was negative.

On that same day, computerized tomography abdomen and pelvis revealed earlier myomatous uterus and small collection of air within the urinary bladder, which could probably represent previous catheterization and noted renal calculi was identified. No free air or free fluid was identified. Stomach was decompressing and prominent loop of the jejunum was found, which was found to be nonspecific. Repeated electrocardiogram showed sinus tachycardia, otherwise no acute ST-T wave changes noted.

The following day, on 20/Apr/same year*, lactic acid dropped down to 1.2. Blood culture performed during hospitalization was unremarkable. Urine culture was also performed during hospital stay; however, the results were not provided at the time of this report. Reportedly, during hospital stay, the subject spent one night in ICU (intensive care unit) given her elevated lactate and severe sepsis. Treatment during hospitalization included unspecified IV fluids, Levaquin (levofloxacin), Rocephin (ceftriaxone sodium) and Zosyn (piperacillin sodium/tazobactam sodium).

The event kidney infection was reported to have resolved on 22/Apr/same year* and the subject was discharged from hospital on that same day. Vital signs at the time of discharge disclosed blood pressure of 125/76, heart rate of 75/min, respiratory rate of 18/min, body temperature of 36.4 and oxygen saturation of 95%. Reportedly, the subject had no etiological or predisposing risk-factors such as post-operative complications, immunosuppression, known exposure to tumor necrosis factor inhibitors, malnutrition or failure to thrive, infectious agents, insect bite, IV drug use, alcohol/tobacco/drug abuse, indwelling catheters, recent skin injury, recent travel, or unprotected sex that were associated to the reported event. The subject's last dose of blinded investigational product prior to the event was on 02/Apr/same year*. Blinded investigational product was continued.

The investigator did not provide the causality between the placebo and the event kidney infection. The investigator reported that there was no a reasonable possibility that the event kidney infection was related to the blinded investigational product or device.

ADDITIONAL INFORMATION RECEIVED ON 30/MAY/same year*: Subject's medical history also included muscle related statin intolerance (rosuvastatin/simvastatin/cerivastatin), cervical degenerative disc disease, urinary stress incontinence, osteopenia, post-traumatic stress disorder, depression, right colectomy, perforated cecal diverticulum, removal of ruptured breast implants, silicone breast implants, disseminated superficial actinic pore keratoses, lipoma left triceps muscle, fibrocystic breast disease, insomnia, gastroesophageal reflux disease, chronic low back pain, hemoptysis,

uterine fibroids, red rice yeast allergy, allergic rhinitis, drug allergy to Zetia (ezetimibe), and history of positive result of PPD test.

Concomitant medications included multivitamins (folic acid/ascorbic acid/ergocalciferol/vitamin B complex/retinol/panthenol), Ambien (zolpidem tartrate), propranolol, losartan, hydrochlorothiazide, doxepin and Nexium (esomeprazole magnesium). Treatment medications were updated and included Septra DS (previously reported as a concomitant medication) and Pyridium (phenazopyridine hydrochloride).

The subject was discharged from the hospital on 22/Apr/same year*.

The investigator confirmed there was no relationship between the event and any study activity.

Study Drug : placebo

Study Drug Administered : Yes

Case Number	Study ID	Patient ID	Center ID	Related Case	Death Case	Death Date	Dose	Patient Route of Administration	Frequency	Last Dose
[redacted]	20110116.1	[redacted]	[redacted]	No	No	---	3 ml, UNK	Subcutaneous	---	20-FEB-same year*

SAE Reported Term	SAE Preferred Term (SAE Lower Level Term)	Onset Date (Time to Onset)
DISSECTED AMDOMINAL AORTIC ANNEURYSM	Aortic dissection (Dissecting aortic aneurysm, abdominal)	24-MAR-same year* (24 days)

Case Narrative : This 67 year old Caucasian male subject was participating in a double-blind, randomized, multicenter study to evaluate safety and efficacy of AMG 145, compared with ezetimibe, in hypercholesterolemic subjects unable to tolerate an effective dose of a HMG-CoA reductase inhibitor and developed life threatening dissected amdominal aortic aneurysm.

The subjects medical history included dyslipidemia, hyperlipidemia, type II diabetes mellitus, rheumatic fever, history of prostatic hypertrophy and transurethral prostatectomy (TURP). Previous treatment for the condition under study included Ezetrol (ezetimibe). Concomitant medications included Diabex (metformin hydrochloride), vitamin C (ascorbic acid) and glucosamine.

During screening period for the study, on 28/Feb/same year*, physical examination showed poor bilateral peripheral pulses and a small 2 cm x 2 cm mass in left upper outer quadrant (probable faecal mass). The subject was advised to see his general physician. Subsequently, on 24/Mar/same year*, the subject developed abdominal pain radiating into his back and he was feeling very unwell. The subject was directed to the Emergency Department.

On 25/Mar/same year*, the subject was admitted to the hospital. Physical examination showed abdominal distention and abdominal pain. Upon admission, computerized tomography scan was performed and confirmed ruptured infrarenal abdominal aortic aneurysm. He proceeded to emergency surgery and underwent an open abdominal aortic aneurysm repair. He had a large 7 cm infrarenal aneurysm which had ruptured posteriorly. A prosthetic graft was used to repair the aneurysm. The subject recovered extremely well in the Intensive Care Unit for only one night and then quite quickly returned to normal

activities. Reportedly, pathology test was performed and results were not provided at the time of this report. Further treatment included Nexium (esomeprazole magnesium), Coloxyl (docusate sodium) with Senna, cephalothin, Panadol (paracetamol), heparin, potassium chloride, Endone (oxycodone hydrochloride), Zofran (ondansetron), morphine, hydralazine hydrochloride, metoprolol and Movicol (macrogol/potassium chloride/sodium bicarbonate). The event dissected amdominal aortic anneurysm was reported to have resolved on 25/Mar/same year* and the subject was discharged from the hospital on 02/Apr/same year* with no diet restrictions. The subject was instructed not to perform any heavy lifting but to continue to gradually increase the amount of walking. A follow-up plan for reviewing the subject and removing sutures was done.

The investigator reported that there was not a reasonable possibility that life threatening dissected amdominal aortic aneurysm was related to the study conduct or the device.

ADDITIONAL INFORMATION RECEIVED ON 26/JUL/same year*: Additional subjects medical history included current smoker. Additional previous treatment for the condition under study included fish oil, atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin and simvastatin. Previous and concurrent treatment for the condition under study included fish oil.

The investigator reported the subject received the placebo injection on 20/Feb/[redacted]. The subject did not have any risk factors or etiology predisposing him to this event.

Study Drug : placebo

Study Drug Administered : Yes

Case Number	Study ID	Patient ID	Center ID	Related Case	Death Case	Death Date	Dose	Patient Route of Administration	Frequency	Last Dose
[redacted]	20110116.1	[redacted]	[redacted]	No	No	---	UNK	Subcutaneous	---	20-MAR-same year*

SAE Reported Term	SAE Preferred Term (SAE Lower Level Term)	Onset Date (Time to Onset)
INTERVERTEBRAL DISC PROLAPSE	Intervertebral disc protrusion (Intervertebral disc prolapse)	22-MAR-same year* (2 days)

Case Narrative : This 49 year old Caucasian male subject was in a screening phase for a double-blind, randomized, multicenter study to evaluate safety and efficacy of AMG 145, compared with ezetimibe, in hypercholesterolemic subjects unable to tolerate an effective dose of a HMG-CoA reductase inhibitor and developed Intervertebral disc prolapse.

The subjects medical history included dyslipidemia, statin intolerance, myalgia (related to use of statin), back pain, and down right leg pain. Previous treatment for the condition under study was not provided at the time of this report. Concomitant medication included Lescol (fluvastatin sodium).

During the screening examination on 22/Mar/same year*, the subject experienced Intervertebral disc prolapse. On 15/Apr/same year*, the subject was seen on site and complained of myalgia, which he attributed to Lescol. The subject stopped Lescol on 24/Mar/same year*. The subject was seen again on 22/Apr/same year*, for screening laboratories and the subject was in a lot of pain and limping and reported that back ache was a lot of worse and included right leg. There was positive sciatic sign. A nuclear magnetic resonance imaging was performed and showed focal right inferolateral disc prolapse at L4-L5. The subject was

sent home to be treated later in the week.

Subsequently, the subject was hospitalized on 24/Apr/same year* and was seen by surgeon. A discectomy was performed on 30/Apr/same year*. Treatment medication included Zydol (tramadol hydrochloride), and Panadeine (codeine phosphate, paracetamol). The outcome of the event Intervertebral disc prolapse was reported as not resolved and the subject remained hospitalized at the time of this report. No further details were provided at the time of reporting.

The investigator reported that there was no reasonable possibility that event Intervertebral disc prolapse was related to placebo or device.

ADDITIONAL INFORMATION RECEIVED ON 14/MAY/same year*: Additional treatment included pethidine, Kefzol (cefazolin sodium), Panadol (paracetamol), oxycodone, Celebrex (celecomib), Clearlox (macrogol), Zofran (ondansetron), Endone (oxycodone hydrochloride), paracetamol, Duraphen (guaifenesin, pseudoephedrine hydrochloride) and Valium (diazepam).
On 03/May/same year* the event was reported as resolved and the subject was discharged from the hospital the same day.

The investigator reported there were no co suspect medications.

ADDITIONAL INFORMATION RECEIVED ON 16/MAY/same year*: The investigator confirmed placebo injection was administered prior to onset of event. On 30/Apr/same year* the subject underwent L4/5 discectomy and rhizolysis. Administration of initial IP dose was given on May 1, same year* during the hospitalization.

The investigator confirmed there was not a reasonable possibility the event was caused by study conduct or the autoinjector.

ADDITIONAL INFORMATION RECEIVED ON 28/MAY/same year*: The placebo dose was administered on 20/Mar/[redacted] during screening.

ADDITIONAL INFORMATION RECEIVED ON 04/JUN/same year*: The subjects medical history included angina due to atherosclerotic coronary disease, left ventricular ejection fraction > 50 % (normal systolic function), myocardial infarction, former cigarette use, coronary artery bypass graft (CABG) insertion, bilateral carpel tunnel syndrome and repair, deep vein thrombosis left lower leg, intermittent gout, hiatus hernia, depression, gastroesophageal reflux disease, peri-umbilical hernia, anemia (pots CABG). Previous treatment for the condition under study included atorvastatin and rosuvastatin. Concomitant medications included Karvea (irbesartan), Zoloft (sertraline hydrochloride), Pariet (rabeprazole sodium), Aspirin (acetylsalicylic acid), omega- 3 (fish oil) and cholestyramine. On 24/Apr/same year*, the subject was admitted to the hospital with severe pain. On 30/Apr/same year*, right L4/L5 microdiscectomy and rhizolysis were performed. The procedures were successful.

Study Drug : placebo

Study Drug Administered : Yes

Case Number	Study ID	Patient ID	Center ID	Related Case	Death Case	Death Date	Dose	Patient Route of Administration	Frequency	Last Dose
[redacted]	20110116.1	[redacted]	[redacted]	No	No	---	3 ml, UNK	Subcutaneous	---	03-APR-same year*

List of Safety Narratives - Main Page

SAE Reported Term	SAE Preferred Term (SAE Lower Level Term)	Onset Date (Time to Onset)
BIPOLAR EPISODE	Bipolar disorder (Bipolar disorder)	04-MAY-same year* (31 days)

Case Narrative : This 57 year old Caucasian male subject was in a screening phase for a double-blind, randomized, multicenter study to evaluate safety and efficacy of AMG 145, compared with ezetimibe, in hypercholesterolemic subjects unable to tolerate an effective dose of a HMG-CoA reductase inhibitor and developed a bipolar episode.

The subjects medical history included hypercholesterolemia. Previous treatment for the condition under study and concomitant medications were not provided at the time of the report.

During screening for the study, on 03/May/same year*, the subject developed a bipolar episode and was admitted to the hospital on an unspecified date. On 09/May/same year* the event was reported as resolved and the subject was discharged from the hospital on unspecified date.

The investigator reported that there was no reasonable possibility that the event bipolar episode was related to any study activity.

ADDITIONAL INFORMATION RECEIVED ON 04/JUN/same year*: The subjects medical history included dyslipidemia, hypertension (receiving treatment), former cigarette use, benign essential tremors, lap band surgery, fatty liver, inflamed lymph node left thigh, gall bladder removal, bipolar disorder since five years ago*, arthritis bilateral shoulders, arthritis bilateral knees, attention deficit-hyperactivity disorder, gastroesophageal reflux disease, obesity, suicide attempt in five years ago*, right shoulder surgery, abnormal liver function test, lower extremity edema, hypothyroidism and history of muscle related statin intolerance and non-muscle related statin intolerance.

Previous treatment for the condition under study included atorvastatin, rosuvastatin and simvastatin. The subject was statin intolerant and he was not able to tolerate any dose of any statin. Concomitant medications included Vistaril (hydroxyzine hydrochloride), Zetia (ezetimibe), Nexium (esomeprazole magnesium), Ursodiol (ursodeoxycholic acid), primidone, Depakote (valproate semisodium), Cymbalta (duloxetine hydrochloride), lisinopril, multivitamins, fish oil, potassium, L-thyroxine (levothyroxine) and Celebrex (celecoxib).

During placebo run-in period, on 03/Apr/[redacted], the subject received placebo. Approximatley, one month later, on 04/May/same year*, the subject developed a bipolar episode and he was admitted to the hospital on the same day. No relevant laboratory or diagnostic test results were available at the time of this report. On 09/May/same year*, the subject was called, to reschedule an appointment and he informed that he had been discharged from the hospital that same day, after being in the psychiatric ward for the last seven days. The subject stated that bipolar medication was not "therapeutically effective" and that his dose of Depakote was increased. Subsequently on 14/May/same year*, the subject had an unscheduled visit and he reported that he felt himself going into a sub-maniac state and thought that he might become suicidal. The subject was admitted to the hospital and his outpatient medications were adjusted.

The investigator considered the subjects underlying bipolar disorder as a pre-disposing risk factor associated with the event. The investigator reported that subject continued in the clinical study and randomization phase.

2.7.6.19 20110117 試験

治験課題名：家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者を対象に evolocumab の安全性、忍容性及び LDL-C に対する有効性を評価する二重盲検無作為化プラセボ対照多施設共同試験（RUTHERFORD-2）

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、その他カナダ、オランダ、南アフリカ、スペイン、米国、ドイツ、英国、ノルウェー、スウェーデン、フランス、スイス、オーストラリア、ニュージーランド及び香港の 38 施設の医師

1.2 治験実施医療機関

[redacted]、その他 38 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

家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体（HeFH）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、プラセボとの比較により評価する。

1.5.2 副次目的

- HeFH 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プラセボとの比較により評価する。
- HeFH 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、プラセボとの比較により評価する。

- 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）未満を達成したHeFH被験者の割合に対する効果を、プラセボとの比較により評価する。

1.5.3 三次目的

- HeFH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に対する効果を、プラセボとの比較により評価する。
- 投与10週時点及び12週時点における薬物動態学的曝露量を明らかにする。

1.5.4 探索的目的

- HeFH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変化率、並びに高感度C-反応性蛋白（hsCRP）のベースラインからのカテゴリーの変化に対する経時的な効果をプラセボとの比較により明らかにする。
- evolocumabの投与を受けた被験者について、心血管系事象の発現率を評価する。

1.6 治験方法

本試験は、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間第III相試験であり、安定した用量でスタチン及びその他の脂質低下療法を受けているHeFH被験者を対象に、evolocumabをQ2W又はQMにて12週間SC投与したときのLDL-Cのベースラインからの変化率に対する効果をプラセボとの比較により評価することを目的にデザインされた。

6週間のスクリーニング期間を設け、無作為割り付け前にSC投与の忍容性を確認するため、プラセボをSC投与した。ペン型プレフィルドオートインジェクター（AI/pen）3本を連続して投与することで、全被験者がQM投与の投与液量（3.0 mL）に相当するプラセボのSC投与を受けた。スクリーニング期に被験者（又は指名された者）は、実施医療機関の職員による治験薬の自己投与（又は投与）の訓練を受けた。

6週間のスクリーニング期間後、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。無作為割り付け時には、スクリーニング時のLDL-C値（160 mg/dL［4.2 mmol/L］未満又は160 mg/dL以上）及びベースライン時のエゼチミブの使用状況（あり又はなし）を因子とする層別割り付けを用いた。

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	100
Evolocumab QM	Evolocumab 420 mg SC QM	100
プラセボ Q2W	プラセボ SC Q2W	50
プラセボ QM	プラセボ SC QM	50

SC = 皮下、 Q2W = 2 週 1 回、QM = 4 週 1 回

被験者は初回投与日（Day 1）に治験薬（evolocumab 又はプラセボ）の SC 投与を受け、脂質パラメータ測定用の血液検体採取等の評価のため、投与 2 週時点、8 週時点、10 週時点及び 12 週時点に治験実施医療機関に来院した。血清中非結合型 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 週時点に採取することとした。

被験者（又は訓練及び指名された者）あるいは資格を有する治験実施医療機関の職員は、Day 1、投与 2 週時点（Q2W）、8 週時点（Q2W 及び QM）及び 10 週時点（Q2W）の来院時に、医療機関で AI/pen を用いて治験薬の SC 投与を行った。被験者（又は訓練及び指名された者）は、投与 4 週時点（Q2W 及び QM）及び 6 週時点（Q2W）に自宅で AI/pen を用いて治験薬の SC 投与を行った。evolocumab の Q2W 群は、140 mg が充填された AI/pen 1 本を用いて投与を行い、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。

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 2.7.6.19-1 に示す。

表 2.7.6.19-1　評価スケジュール

Study Day / Time point	Screening period	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	
Pharmacokinetics (evolocumab)[e], PCSK9		X	X				X	X	
Chemistry	X[f]	X				X		X	
Hematology	X	X				X		X	
hsCRP		X					X	X	
HbA1c	X							X	
TSH	X								
Biomarkers (blood)[g]		X					X	X	
Anti-evolocumab antibodies		X						X	
HCV antibodies	X[h]								
HCV viral load		X[h]	X[h]			X[h]		X[h]	
Serum pregnancy; FSH[i]	X							X	
Urine pregnancy		X	X			X			
Urinalysis		X						X	
Investigational Product									
Screening period	X								
Autoinjector/Pen instruction	X	X	X						
Q2W SC IP on-site		X	X			X	X		
Q2W SC IP home-use setting				X	X				
QM SC IP on-site		X				X			
QM SC IP home-use setting				X					
SC IP dispense			X						
SC IP reconcile						X			

AE =有害事象、ApoA1 = アポリポ蛋白 A-1、ApoB = アポリポ蛋白 B、BP =血圧、CV = 心血管系、D1 = day 1、 ECG = 心電図、EOS =試験終了、FSH =卵胞刺激ホルモン、HbA1c = ヘモグロビン A1c 、HCV = C 型肝炎ウイルス、HR = 心拍数、 hsCRP = 高感度 C 反応性蛋白、IP = 治験薬、Lp(a) = リポ蛋白、PCSK9 = プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型、Q2W = 2 週 1 回、 QM = 4 週 1 回、SAE = 重篤な有害事象、SC = 皮下、TSH =甲状腺刺激ホルモン

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

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

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

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

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

[f] Included serum glucose.

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

[h] HCV antibodies only in high risk subjects or if alanine aminotransferase or aspartate aminotransferase > 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 criteria.

1.7　被験者数

予定された被験者数は約 300 例（evolocumab 群 200 例、プラセボ群 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 331 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。更に被験者は、Simon Broome Register Group の診断基準により HeFH と診断され、LDL-C スクリーニング前の 4 週間以上にわたって既承認のスタチン及びほかのすべての脂質低下薬を安定した用量で使用し、中央測定施設によるスクリーニング時の空腹時 LDL-C が 100 mg/dL（2.6 mmol/L）以上かつ空腹時トリグリセリドが 400 mg/dL（4.5 mmol/L）以下である者とした。

家族性高コレステロール血症ホモ接合体被験者、無作為割り付け前 4 カ月以内に LDL 又は血漿のアフェレーシスを受けた被験者、ニューヨーク心臓協会（NYHA）のクラス III 又は IV の心不全を有するか又は直近の左室駆出率が 30%未満であった被験者は除外した。また、被験者の安全性へのリスクとなる、あるいは治験の評価、手順又は完了を妨げると考えられる臨床的に重要な疾患及び状態の病歴又は所見を有する被験者も除外した。

1.9　被験薬、用量及び投与方法

1.9.1　被験薬

本試験の被験薬は evolocumab SC 及びプラセボ SC であり、Amgen 社が治験薬の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 投与用として単回使用の使い捨て、バネ式の AI/pen に充填されて供給された。AI/pen の内容物は、[redacted] mmol/L [redacted]、[redacted] mmol/L [redacted]、[redacted]%（w/v）[redacted] で調製された pH [redacted] の evolocumab 140 mg/mL 溶液であり、1.0 mL が投与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、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

1.9.2　対照薬

evolocumab 及びプラセボをすべて被験薬としたため、本試験において対照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12週時点におけるLDL-Cのベースラインからの平均変化率

1.11.2 副次評価項目

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

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

- 治験中に発現した有害事象の発現率
- 治験薬と関連のある有害事象の発現率
- 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 12 週時点における血清中 evolocumab 濃度及び血清中 PCSK9 濃度とした。

1.11.6 探索的評価項目

- 心血管系評価項目と判定された事象の発現率（全死因による死亡、心血管系疾患に起因する死亡、心筋梗塞［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、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、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者とした。別途指定しない限り、投与頻度（Q2W 及び QM）別に解析を行った。evolocumab のプラセボ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 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。心血管系評価項目の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

投与 12 週時点における LDL-C のベースラインからの変化率及び投与 10 週時点並びに 12 週時点における LDL-C のベースラインからの平均変化率を評価するため、各投与頻度群において反復測定線形効果モデルを用いて evolocumab の有効性をプラセボと比較した。反復測定線形効果モデルには投与群、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。同モデルにおいて欠測値の補完を行わなかった。

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 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

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。

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。

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

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

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時別に記述統計量を示した。心血管系評価項目の有害事象の発現率は投与群別に集計した。

2. 結果の要約

2.1 被験者の内訳

合計 331 例が 4 群のいずれか 1 群に無作為に割り付けられた。

- evolocumab 群：221 例（Q2W 群：111 例、QM 群：110 例）
- プラセボ群：110 例（Q2W 群：55 例、QM 群：55 例）

治験薬の投与を受けた合計 329 例（99.4%）（evolocumab 220 例、プラセボ 109 例）の被験者を FAS とした。合計 312 例（94.3%）が試験を完了した。

被験者の内訳を表 2.7.6.19-2 に示す。

表 2.7.6.19-2　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			EvoMab			
	Q2W (N = 55) n (%)	QM (N = 55) n (%)	全体 (N = 110) n (%)	140 mg Q2W (N = 111) n (%)	420 mg QM (N = 110) n (%)	全体 (N = 221) n (%)	合計 (N = 331) n (%)
治験薬の状況							
投与を全く受けなかった被験者数	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.6)
投与を受けた被験者数	54 (98.2)	55 (100.0)	109 (99.1)	110 (99.1)	110 (100.0)	220 (99.5)	329 (99.4)
投与完了	53 (96.4)	54 (98.2)	107 (97.3)	109 (98.2)	108 (98.2)	217 (98.2)	324 (97.9)
投与中止	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.8)	3 (1.4)	5 (1.5)
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)
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 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.8)	3 (1.4)	5 (1.5)
治験依頼者の判断	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験担当医師判断	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
試験完了の状況							
完了	49 (89.1)	54 (98.2)	103 (93.6)	101 (91.0)	108 (98.2)	209 (94.6)	312 (94.3)
中止	6 (10.9)	1 (1.8)	7 (6.4)	10 (9.0)	2 (1.8)	12 (5.4)	19 (5.7)
同意撤回	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (2.7)	1 (0.9)	2 (1.8)	3 (1.4)	6 (1.8)
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	4 (7.3)	0 (0.0)	4 (3.6)	9 (8.1)	0 (0.0)	9 (4.1)	13 (3.9)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

EvoMab = evolocumab (AMG 145)、IP = 治験薬、N =無作為割付けし治験薬を投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回、QM = 4 週 1 回

無作為割付けした被験者数 415 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

注）本試験の最終経過観察来院を終了前に継続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 57.8%が男性、42.2%が女性であり、平均年齢（SD）は 51.2（12.6）歳であった。多くの被験者（85.1%）は 65 歳未満であった。白人（90.0%）が集団の大部分を占め、次いでアジア人（4.9%）、その他（4.3%）、黒人／アフリカ系アメリカ人（0.9%）であった。ほとんどの被験者（99.4%）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でおおむね類似していた。

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 2.7.6.19-3 に示す。

表 2.7.6.19-3　ベースライン時の人口統計学的データ（FAS）

	プラセボ			EvoMab			
	Q2W (N = 54)	QM (N = 55)	全体 (N = 109)	140 mg Q2W (N = 110)	420 mg QM (N = 110)	全体 (N = 220)	合計 (N = 329)
性別- n (%)							
男性	29 (53.7)	31 (56.4)	60 (55.0)	66 (60.0)	64 (58.2)	130 (59.1)	190 (57.8)
女性	25 (46.3)	24 (43.6)	49 (45.0)	44 (40.0)	46 (41.8)	90 (40.9)	139 (42.2)
民族- n (%)							
ヒスパニック系又はラテン系	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
非ヒスパニック系又はラテン系	53 (98.1)	55 (100.0)	108 (99.1)	110 (100.0)	109 (99.1)	219 (99.5)	327 (99.4)
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)	0 (0.0)
アジア人	1 (1.9)	3 (5.5)	4 (3.7)	4 (3.6)	8 (7.3)	12 (5.5)	16 (4.9)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)
ハワイ先住民又はその他太平洋諸島住民	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白人	50 (92.6)	49 (89.1)	99 (90.8)	99 (90.0)	98 (89.1)	197 (89.5)	296 (90.0)
その他	2 (3.7)	3 (5.5)	5 (4.6)	6 (5.5)	3 (2.7)	9 (4.1)	14 (4.3)
混血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
日本人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
地域- n (%)							
北米	15 (27.8)	7 (12.7)	22 (20.2)	28 (25.5)	24 (21.8)	52 (23.6)	74 (22.5)
ヨーロッパ	30 (55.6)	36 (65.5)	66 (60.6)	55 (50.0)	57 (51.8)	112 (50.9)	178 (54.1)
アジア太平洋	9 (16.7)	12 (21.8)	21 (19.3)	27 (24.5)	29 (26.4)	56 (25.5)	77 (23.4)
年齢 (歳)							
N	54	55	109	110	110	220	329
平均	51.1	46.8	48.9	52.6	51.9	52.3	51.2
SD	14.2	12.1	13.3	12.3	12.0	12.1	12.6
中央値	52.5	48.0	50.0	54.0	52.0	53.0	52.0
Q1, Q3	45.0, 62.0	38.0, 56.0	40.0, 56.0	44.0, 62.0	44.0, 60.0	44.0, 62.0	43.0, 60.0
最小, 最大	19, 78	21, 71	19, 78	20, 78	22, 79	20, 79	19, 79
年齢 - n (%)							
< 65 歳	44 (81.5)	53 (96.4)	97 (89.0)	92 (83.6)	91 (82.7)	183 (83.2)	280 (85.1)
≥ 65 歳	10 (18.5)	2 (3.6)	12 (11.0)	18 (16.4)	19 (17.3)	37 (16.8)	49 (14.9)

EvoMab = evolocumab (AMG 145); 最大 = 最大値、最小 = 最小値、 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、Q1 = 25 パーセンタイル、Q3 =75 パーセンタイル、Q2W = 2 週 1 回、QM = 4 週 1 回、 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を表 2.7.6.19-4 に示す。いずれの主要評価項目においても、reflexive LDL-C のベースラインからの変化率において、evolocumab Q2W 群及び QM 群ではプラセボ群と比較して、統計学的に有意な低下が認められた（調整後 P 値< 0.001）。

投与 12 週時点の reflexive LDL-C のベースラインからの変化率において、Q2W 群及び QM 群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた（群間差［標準誤差；SE］はそれぞれ 59%［3%］及び 61%［4%］）。また、evolocumab の投与により、Q2W 群及び QM 群の両群においてプラセボと比較して、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 60%［3%］及び 66%［3%］）。

reflexive LDL-C のベースラインからの平均変化率を各規定来院時及び投与群ごとに図 2.7.6.19-1（Q2W 投与）及び図 2.7.6.19-2（QM 投与）に示す。2 週、8 週、10 週及び 12 週のベースライン後の規定評価時点において、reflexive LDL-C のベースラインからの平均低下率は、evolocumab 群全体で 58%～66%、プラセボ群全体で 2%以下であった。

追加解析を行い、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変化率を比較したところ、自宅での投与（患者が自己投与した場合）及び医療機関での投与後の evolocumab の有効性がそれぞれ示された（表 2.7.6.19-5）。AI/pen を用いて evolocumab を自宅で投与した場合と医療機関で投与した場合で、reflexive 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 群及び QM 群はプラセボと比較して、すべてのサブグループ（層別因子、性別、年齢、人種等）において有効性が認められ、サブグループ間で顕著な差は認められなかった。

表 2.7.6.19-4　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 プラセボ Q2W		EvoMab QM vs プラセボ QM	
	プラセボ Q2W (N=54)	EvoMab 140 mg (N=110)	プラセボ QM (N=55)	EvoMab 420 mg (N=110)
Week 12				
要約統計量				
N	51	104	46	103
平均	-1.32	-60.77	4.76	-56.29
SD	22.17	15.36	25.39	21.76
SE	3.10	1.51	3.74	2.14
中央値	-2.33	-62.69	2.78	-58.79
Q1,Q3	(-11.32, 4.86)	(-71.59, -52.66)	(-7.76, 17.91)	(-68.07, -49.85)
最小,最大	(-41.5, 127.4)	(-89.5, -4.1)	(-45.5, 94.6)	(-85.3, 75.3)
LS 平均 [a]				
推定 (SE)	-2.02 (2.49)	-61.25 (1.77)	5.53 (3.25)	-55.74 (2.25)
95% CI	(-6.93, 2.89)	(-64.74, -57.76)	(-0.88, 11.95)	(-60.18, -51.30)
治療差 [b]				
推定(SE)	- (-)	-59.23 (2.98)	- (-)	-61.27 (3.91)
95% CI	(-, -)	(-65.11, -53.35)	(-, -)	(-69.00, -53.55)
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、最大 = 最大値、 最小 = 最小値、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、SE = 標準誤差、Q1 =25 パーセンタイル、Q3 =75 パーセンタイル、Q2W =2 週 1 回、 QM = 4 週 1 回、

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、超遠心法 LDL-C 値と置換した。

[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、各投与頻度群内の治療差。

[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 2.7.6.19-4　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 プラセボ Q2W		EvoMab QM vs プラセボ QM	
	プラセボ Q2W (N=54)	EvoMab 140 mg (N=110)	プラセボ QM (N=55)	EvoMab 420 mg (N=110)
Weeks 10 と 12 の平均				
要約統計量				
N	53	109	54	107
平均	-0.49	-60.74	2.08	-63.62
SD	22.54	14.11	20.19	19.12
SE	3.10	1.35	2.75	1.85
中央値	-2.58	-62.46	1.36	-67.09
Q1,Q3	(-9.57, 5.47)	(-70.72, -53.14)	(-8.43, 9.43)	(-75.34, -57.99)
最小,最大	(-41.5, 134.3)	(-87.0, -16.9)	(-45.5, 57.3)	(-89.0, 75.3)
LS 平均 [a]				
推定(SE)	-1.08 (2.41)	-61.23 (1.71)	2.30 (2.41)	-63.25 (1.70)
95% CI	(-5.84, 3.67)	(-64.61, -57.85)	(-2.46, 7.06)	(-66.61, -59.88)
治療差 [b]				
推定(SE)	- (-)	-60.15 (2.88)	- (-)	-65.55 (2.90)
95% CI	(-, -)	(-65.83, -54.46)	(-, -)	(-71.27, -59.83)
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、最大 = 最大値、 最小 = 最小値、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、SE = 標準誤差、Q1 = 25 パーセンタイル、Q3 =75 パーセンタイル、Q2W =2 週 1 回、 QM = 4 週 1 回、

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、超遠心法 LDL-C 値と置換した。

[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、各投与頻度群内の治療差。

[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 2.7.6.19-4　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 プラセボ Q2W		EvoMab QM vs プラセボ QM	
	プラセボ Q2W (N=54)	EvoMab 140 mg (N=110)	プラセボ QM (N=55)	EvoMab 420 mg (N=110)
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、最大 = 最大値、 最小 = 最小値、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、SE = 標準誤差、Q1 = 25 パーセンタイル、Q3 =75 パーセンタイル、Q2W =2 週 1 回、 QM = 4 週 1 回、

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、超遠心法 LDL-C 値と置換した。

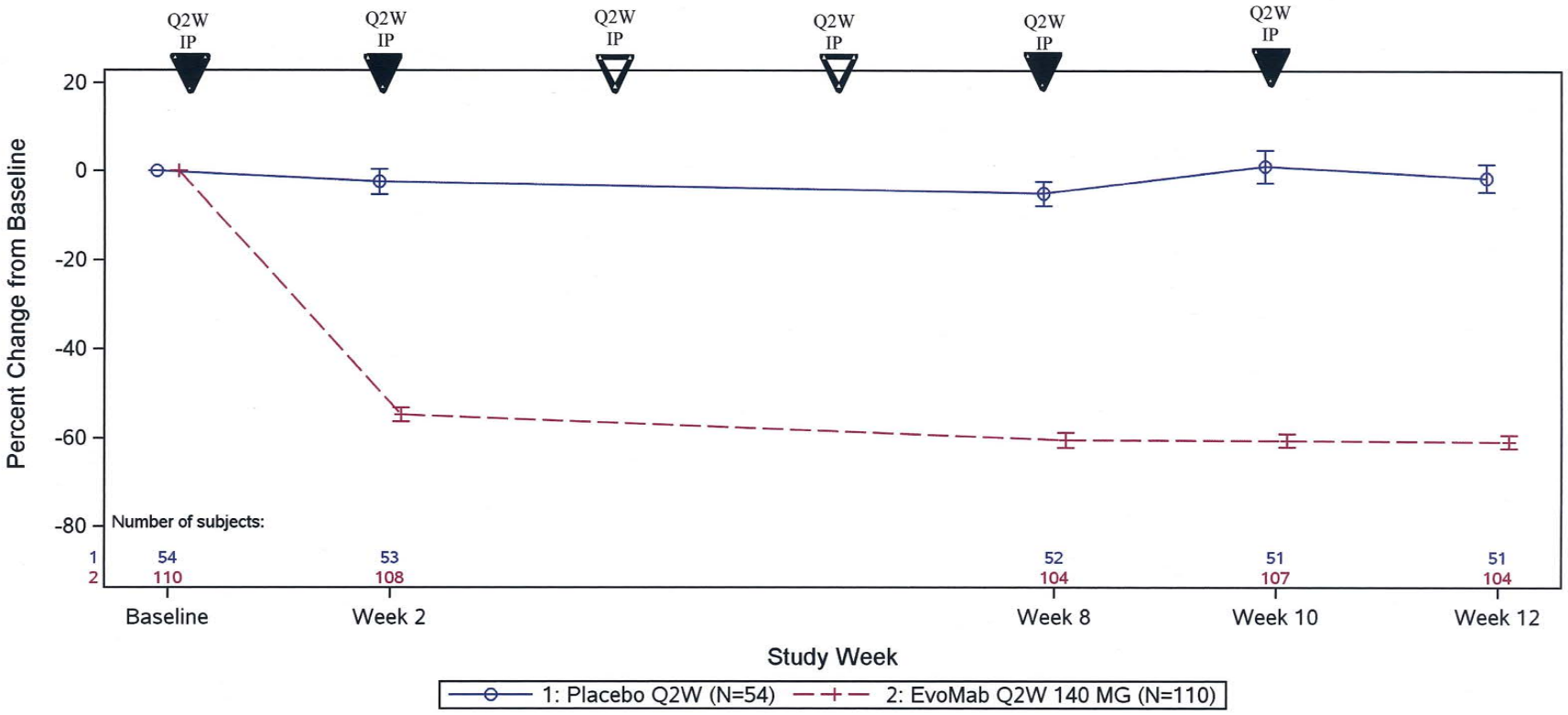
[a]投与群、層化因子（IVRS からの）、予定来院日及び共変量として予定来院日を用いた投与相互作用などの反復測定モデルからの最小二乗平均。

[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、各投与頻度群内の治療差。

[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。

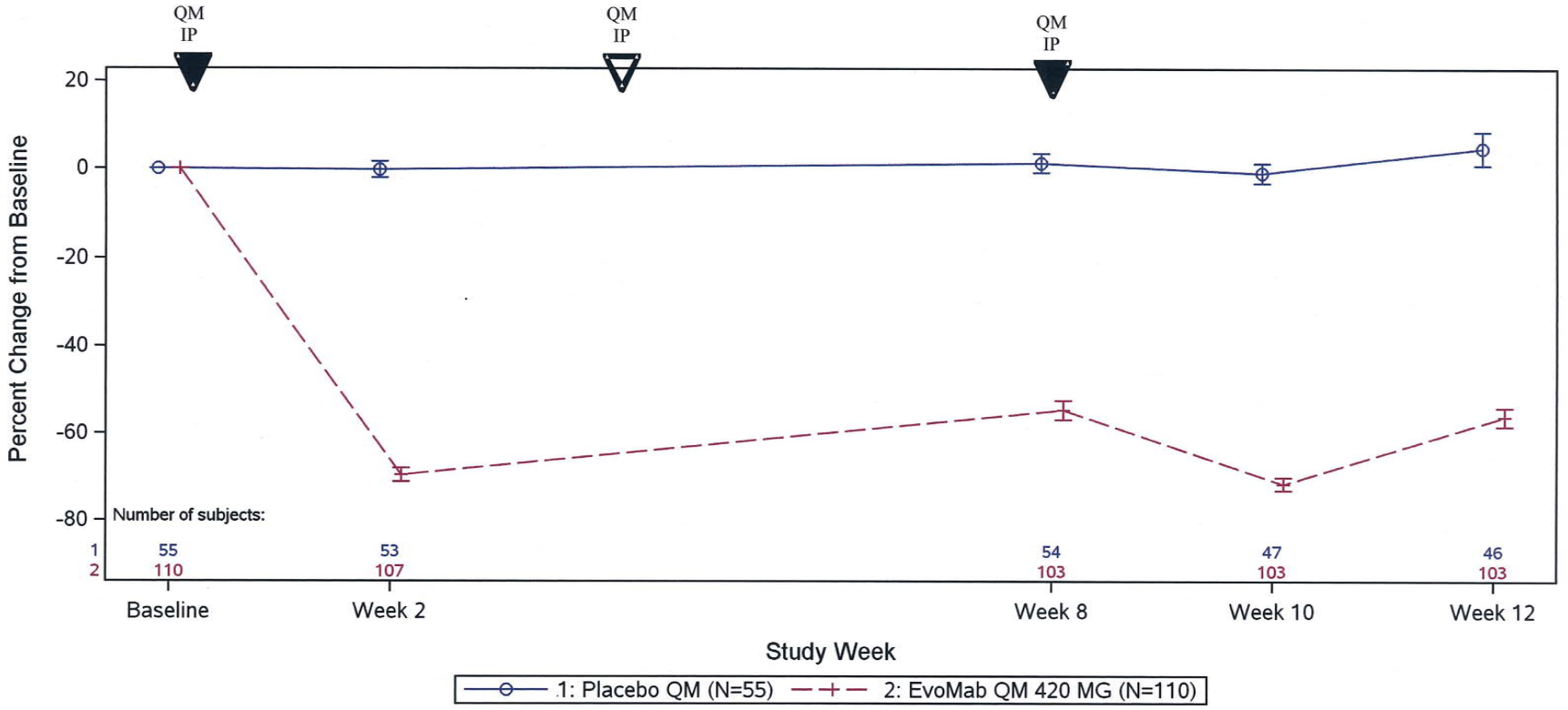
Source: Modified from Table 14-4.1.1



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 = 解析対象集団において無作為割付けし、投与した被験者数、 Q2W = 2 週 1 回
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、超遠心法 LDL-C 値と置換した。
▽は自宅使用、▼は施設での投与を示す。
縦線は平均と標準誤差を示す。プロットは観察データに基づき欠測値は補完していない。

Source: Modified from Figure 14-4.21.1

図 2.7.6.19-1　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変化率（FAS）



EvoMab = evolocumab (AMG 145)、IP = 治験薬、LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール、N = 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、 QM =4 週 1 回
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、超遠心法 LDL-C 値と置換した。
▽は自宅使用、▼は施設での投与を示す。
縦線は平均と標準誤差を示す。プロットは観察データに基づき欠測値は補完していない。

Source: Modified from Figure 14-4.21.2

図 2.7.6.19-2　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変化率（FAS）

表 2.7.6.19-5　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変化率及びその差（FAS）

	プラセボ			EvoMab		
	Q2W (N = 54)	QM (N = 55)	全体 (N = 109)	140 mg Q2W (N = 110)	420 mg QM (N = 110)	全体 (N = 220)
week 8 のベースラインからの変化率(%)						
n	52	54	106	104	103	207
平均	-4.77	1.40	-1.63	-60.42	-54.70	-57.58
SE	2.65	2.17	1.73	1.69	2.25	1.41
week 12 のベースラインからの変化率(%)						
n	51	46	97	104	103	207
平均	-1.32	4.76	1.56	-60.77	-56.29	-58.54
SE	3.10	3.74	2.42	1.51	2.14	1.31
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	50	46	96	99	98	197
平均	1.02	3.17	2.05	-1.03	-0.73	-0.88
SE	2.88	3.46	2.23	1.66	1.34	1.07

EvoMab = evolocumab (AMG 145)、LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール、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、Q2W = 2 週 1 回、QM =4 週 1 回、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、超遠心法 LDL-C 値と置換した。要約は測定値に基づく。Source: Modified from Table 14-4.6.402.

2.3.2　有効性の副次評価項目

evolocumab Q2W 群及び QM 群では、プラセボと比較して、tier 1 のすべての評価項目（reflexive LDL-C の変化量、reflexive LDL-C 70 mg/dL［1.8 mmol/L］未満の被験者の割合、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）。

また、evolocumab Q2W 群及び QM 群では、プラセボと比較して tier 2 のすべての評価項目（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）の投与 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）。

2.3.3　有効性の三次評価項目

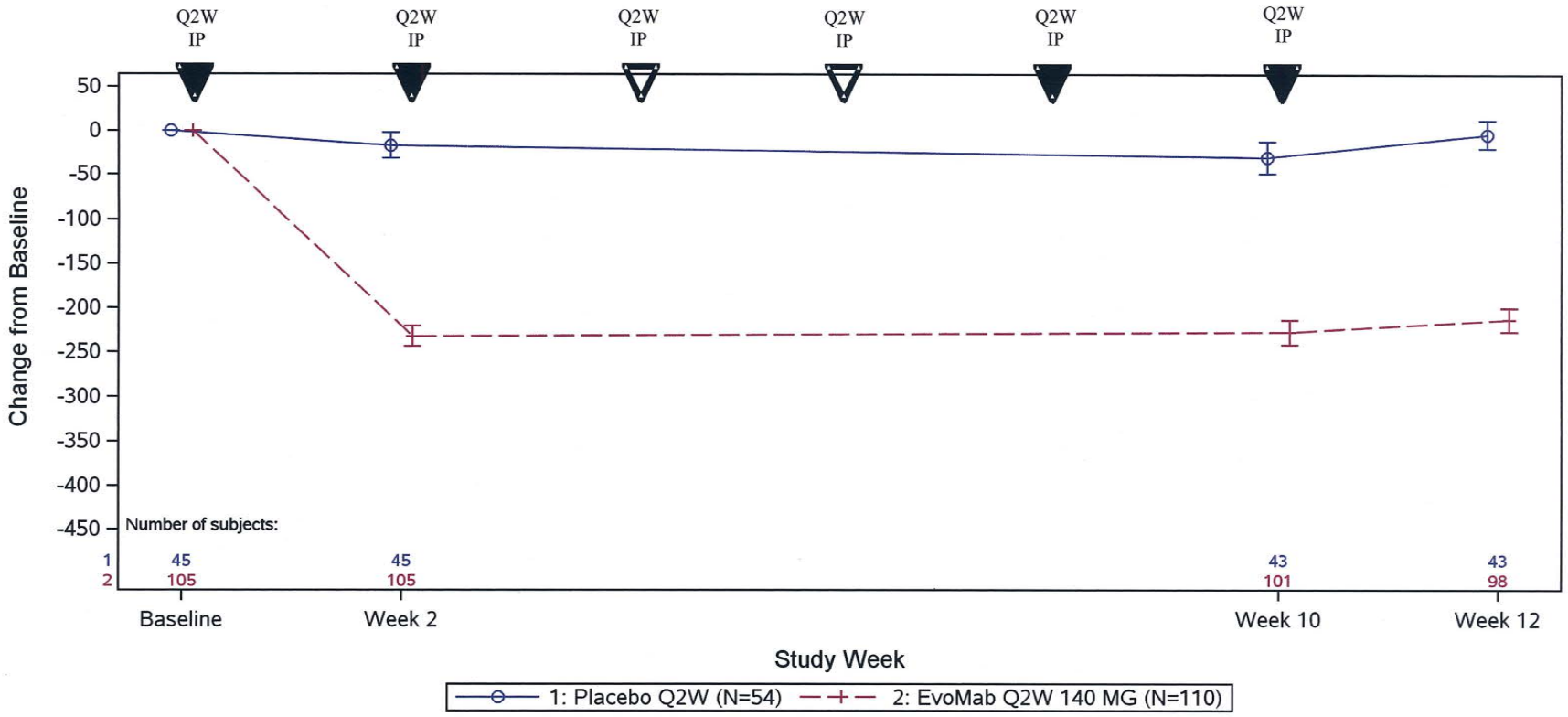
evolocumab をいずれの用法・用量で投与した場合も、プラセボ群と比較して ApoA1 の上昇が認められた。

2.3.4　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評価項目にベースラインからの改善が認められた。

2.4　薬力学の結果

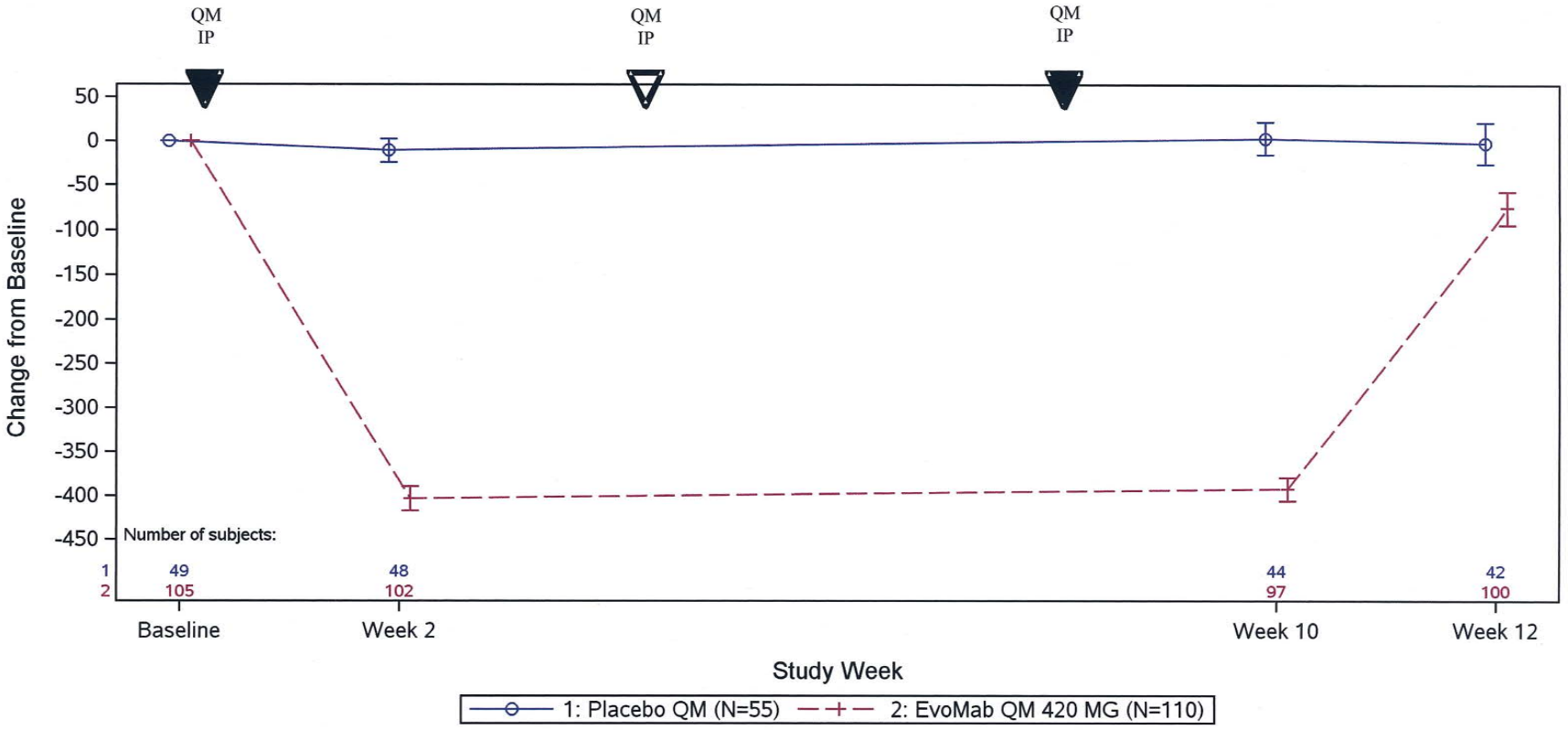
evolocumab Q2W 群では（図 2.7.6.19-3）、ベースライン後の各評価時点で非結合型 PCSK9 の低下が維持され、ベースラインからの平均低下率は投与 2 週時点で 52.2%、投与 10 週時点で 49.3%、投与 12 週時点（Q2W 後 2 週時点）で 47.3%であった。evolocumab QM 群では（図 2.7.6.19-4）、非結合型 PCSK9 のベースラインからの平均低下率は投与 2 週時点で 93.6%、投与 10 週時点で 90.3%であり、その後投与 12 週時点（QM 後 4 週時点）で 13.5%であった。



EvoMab = evolocumab (AMG 145)、IP = 治験薬、、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、 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
▽は自宅使用、▼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 2.7.6.19-3　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（ng/mL）（FAS）



EvoMab = evolocumab (AMG 145)、IP = 治験薬、、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、 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
▽は自宅使用、▼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 14-4.34.2 .

図 2.7.6.19-4　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（ng/mL）（FAS）

2.5　薬物動態の結果

非結合型 evolocumab の血清中濃度-時間データの記述統計量を表 2.7.6.19-6 に示す。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）と一致する蓄積を示した。Q2W 群の投与 2 週時点、10 週時点及び 12 週時点における最低濃度の平均値（SD）は、それぞれ 1.58（2.76）μg/mL、5.50（7.69）μg/mL 及び 5.57（7.46）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（SD）濃度は、それぞれ 26.2（11.8）μg/mL、31.9（18.0）μg/mL 及び 8.50（7.17）μg/mL であった。QM 群では、投与 2 週時点及び 10 週時点における検体採取は投与後 2 週時点に相当し、投与 12 週時点は QM 投与でのトラフ値（evolocumab 投与後 4 週時点）であった。AI/pen を用いて evolocumab を 12 週間投与した結果、血清中非結合型 evolocumab 濃度は定常状態に近づいた。

表 2.7.6.19-6　evolocumab SC 投与後の血清中非結合型 evolocumab 濃度-時間データ（μg/mL）
（薬物動態解析対象集団）

	EvoMab Q2W				EvoMab QM			
記述統計	投与前	Week 2	Week 10	Week 12	投与前	Week 2	Week 10	Week 12
N	102	90	102	101	101	92	102	105
平均	0	1.58	5.50	5.57	0	26.2	31.9	8.50
SD	0	2.76	7.69	7.46	0	11.8	18.0	7.17
最小	0	0	0	0	0	4.22	0.928	0
中央値	0	0.902	3.73	3.50	0	25.8	29.3	6.65
最大	0	17.1	53.9	56.8	0	69.6	107	37.3
CV%	NR	175.1	139.9	133.8	NR	44.9	56.4	84.3

CV% =変動係数 EvoMab = evolocumab; 最大 = 最大値、 最小 = 最小値、 NR = 未報告、 Q2W = 2 週 1 回、 QM = 4 週 1 回、 SD = 標準偏差.

Source: [redacted]

2.6 安全性の結果

2.6.1 有害事象

2.6.1.1 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.19-7 に示す。

表 2.7.6.19-7 治験中に発現した有害事象の要約（FAS）

	プラセボ			EvoMab		
	Q2W (N = 54) n (%)	QM (N = 55) n (%)	全体 (N = 109) n (%)	140 mg Q2W (N = 110) n (%)	420 mg QM (N = 110) n (%)	全体 (N = 220) n (%)
有害事象発現例	23 (42.6)	30 (54.5)	53 (48.6)	61 (55.5)	63 (57.3)	124 (56.4)
Grade ≥ 2	5 (9.3)	10 (18.2)	15 (13.8)	19 (17.3)	15 (13.6)	34 (15.5)
Grade ≥ 3	0 (0.0)	3 (5.5)	3 (2.8)	4 (3.6)	2 (1.8)	6 (2.7)
Grade ≥ 4	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
重篤な有害事象	2 (3.7)	3 (5.5)	5 (4.6)	3 (2.7)	4 (3.6)	7 (3.2)
IP の投与中止となった有害事象	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)
非重篤	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)
機器に関連した有害事象	2 (3.7)	3 (5.5)	5 (4.6)	3 (2.7)	11 (10.0)	14 (6.4)
Grade ≥ 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
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 = 解析対象集団において無作為割付けし、投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回、QM = 4 週 1 回

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

evolocumab 群（evolocumab Q2W 群 55.5%、evolocumab QM 群 57.3%）で 124 例（56.4%）及びプラセボ群（プラセボ Q2W 群 42.6%、プラセボ QM 群 54.5%）で 53 例（48.6%）に、治験中に発現した有害事象が 1 件以上認められた。

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 9 例（evolocumab Q2W 群 3.6%、evolocumab QM 群 1.8%、プラセボ QM 群 5.5%）に認められ、そのうちグレード 4 の有害事象は 3 例（急性心筋梗塞［evolocumab Q2W 群］、血中クレアチンホスホキナーゼ（CK）増加［プラセボ QM 群］及びうつ病［プラセボ QM 群］）に認められた。

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 event of interest（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 event of interest（C 型肝炎）を評価した結果、evolocumab の安全性評価結果に影響はなかった。

治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象を表 2.7.6.19-8 に示す。

また、治験薬投与と関連ありと判断された器官別大分類及び基本語別の有害事象を ISS の Table 14-6.604.6（日本語訳）（5.3.5.3 項）に示す。

表 2.7.6.19-8　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象（FAS）

器官別大分類 基本語	プラセボ			EvoMab		
	Q2W (N = 54) n (%)	QM (N = 55) n (%)	全体 (N = 109) n (%)	140 mg Q2W (N = 110) n (%)	420 mg QM (N = 110) n (%)	全体 (N = 220) n (%)
有害事象発現例	23 (42.6)	30 (54.5)	53 (48.6)	61 (55.5)	63 (57.3)	124 (56.4)
血液およびリンパ系障害	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
特発性血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
リンパ節症	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	1 (1.9)	1 (1.8)	2 (1.8)	3 (2.7)	3 (2.7)	6 (2.7)
狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.4)
不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
心血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
急性心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
うっ血性心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)

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、 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 2.7.6.19-8　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 54) n (%)	プラセボ QM (N = 55) n (%)	プラセボ 全体 (N = 109) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W (N = 110) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 110) n (%)	EvoMab 全体 (N = 220) n (%)
心臓障害（続き）						
冠動脈疾患	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋虚血	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
耳痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
眼障害	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (1.8)	3 (2.7)	0 (0.0)	3 (1.4)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
眼出血	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
眼痛	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
胃腸障害	4 (7.4)	4 (7.3)	8 (7.3)	12 (10.9)	11 (10.0)	23 (10.5)
悪心	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	5 (4.5)	3 (2.7)	8 (3.6)

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、 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 2.7.6.19-8　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ			EvoMab		
	Q2W (N = 54) n (%)	QM (N = 55) n (%)	全体 (N = 109) n (%)	140 mg Q2W (N = 110) n (%)	420 mg QM (N = 110) n (%)	全体 (N = 220) n (%)
胃腸障害（続き）						
下痢	1 (1.9)	1 (1.8)	2 (1.8)	2 (1.8)	2 (1.8)	4 (1.8)
胃食道逆流性疾患	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (1.8)	2 (0.9)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)	2 (0.9)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
便秘	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
痔核	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
急性膵炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
上腹部痛	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
便習慣変化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
肛門出血	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
排便回数増加	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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、 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 2.7.6.19-8　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 54) n (%)	プラセボ QM (N = 55) n (%)	プラセボ 全体 (N = 109) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W (N = 110) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 110) n (%)	EvoMab 全体 (N = 220) n (%)
胃腸障害（続き）						
鼡径ヘルニア	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸管ポリープ	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	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	3 (5.6)	6 (10.9)	9 (8.3)	8 (7.3)	12 (10.9)	20 (9.1)
注射部位内出血	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	3 (2.7)	3 (1.4)
注射部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (1.8)	3 (1.4)
注射部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (1.8)	3 (1.4)
注射部位血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.4)
末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (1.8)	2 (0.9)
適用部位内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
空腹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)

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、 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 2.7.6.19-8　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ			EvoMab		
	Q2W (N = 54) n (%)	QM (N = 55) n (%)	全体 (N = 109) n (%)	140 mg Q2W (N = 110) n (%)	420 mg QM (N = 110) n (%)	全体 (N = 220) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）						
注射部位炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
局所腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
無力症	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
注射部位出血	1 (1.9)	1 (1.8)	2 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
小結節	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
疲労	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位疼痛	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
局所反応	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口渇	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)

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、 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 2.7.6.19-8　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 54) n (%)	プラセボ QM (N = 55) n (%)	プラセボ 全体 (N = 109) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W (N = 110) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 110) n (%)	EvoMab 全体 (N = 220) n (%)
肝胆道系障害（続き）						
脂肪肝	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
免疫系障害	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
季節性アレルギー	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
感染症および寄生虫症	10 (18.5)	9 (16.4)	19 (17.4)	25 (22.7)	23 (20.9)	48 (21.8)
鼻咽頭炎	2 (3.7)	3 (5.5)	5 (4.6)	8 (7.3)	11 (10.0)	19 (8.6)
上気道感染	2 (3.7)	1 (1.8)	3 (2.8)	3 (2.7)	4 (3.6)	7 (3.2)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.5)	2 (1.8)	7 (3.2)
尿路感染	2 (3.7)	1 (1.8)	3 (2.8)	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.4)
咽頭炎	1 (1.9)	1 (1.8)	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (1.8)	2 (0.9)
ウイルス性気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)

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、 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 2.7.6.19-8　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 54) n (%)	プラセボ QM (N = 55) n (%)	プラセボ 全体 (N = 109) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W (N = 110) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 110) n (%)	EvoMab 全体 (N = 220) n (%)
感染症および寄生虫症（続き）						
細菌性尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
カンジダ感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
ウイルス性消化管感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
咬傷感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
下気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
肺感染	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
細菌性中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
毛包炎	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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、 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 2.7.6.19-8　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 54) n (%)	プラセボ QM (N = 55) n (%)	プラセボ 全体 (N = 109) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W (N = 110) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 110) n (%)	EvoMab 全体 (N = 220) n (%)
感染症および寄生虫症（続き）						
胃腸炎	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭炎	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性咽頭炎	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯髄炎	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下組織膿瘍	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス血症	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性上気道感染	1 (1.9)	1 (1.8)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	9 (8.2)	8 (7.3)	17 (7.7)
挫傷	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	5 (4.5)	4 (3.6)	9 (4.1)
擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)

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、 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 2.7.6.19-8　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ			EvoMab		
	Q2W (N = 54) n (%)	QM (N = 55) n (%)	全体 (N = 109) n (%)	140 mg Q2W (N = 110) n (%)	420 mg QM (N = 110) n (%)	全体 (N = 220) n (%)
傷害、中毒および処置合併症（続き）						
転倒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.9)
節足動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
角膜損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
関節脱臼	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
靱帯捻挫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
肉離れ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
背部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
手骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
関節損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
処置による疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
上肢骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
第 1 度熱傷	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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、 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 2.7.6.19-8　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 54) n (%)	プラセボ QM (N = 55) n (%)	プラセボ 全体 (N = 109) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W (N = 110) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 110) n (%)	EvoMab 全体 (N = 220) n (%)
臨床検査	3 (5.6)	2 (3.6)	5 (4.6)	1 (0.9)	2 (1.8)	3 (1.4)
結腸内視鏡検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
消化管内視鏡検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
国際標準比増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
尿量減少	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心雑音	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心拍数減少	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘリコバクター検査陽性	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	3 (5.5)	3 (2.8)	1 (0.9)	3 (2.7)	4 (1.8)
痛風	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)	2 (0.9)

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、 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 2.7.6.19-8　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 54) n (%)	プラセボ QM (N = 55) n (%)	プラセボ 全体 (N = 109) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W (N = 110) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 110) n (%)	EvoMab 全体 (N = 220) n (%)
代謝および栄養障害（続き）						
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
糖尿病	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
食物渇望	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血糖症	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	6 (11.1)	5 (9.1)	11 (10.1)	19 (17.3)	21 (19.1)	40 (18.2)
背部痛	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.8)	6 (5.5)	8 (3.6)
関節痛	1 (1.9)	1 (1.8)	2 (1.8)	7 (6.4)	1 (0.9)	8 (3.6)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.5)	1 (0.9)	6 (2.7)
四肢痛	1 (1.9)	2 (3.6)	3 (2.8)	2 (1.8)	3 (2.7)	5 (2.3)
筋痙縮	2 (3.7)	0 (0.0)	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (2.7)	4 (1.8)
腱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.7)	3 (1.4)

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、 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 2.7.6.19-8　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 54) n (%)	プラセボ QM (N = 55) n (%)	プラセボ 全体 (N = 109) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W (N = 110) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 110) n (%)	EvoMab 全体 (N = 220) n (%)
筋骨格系および結合組織障害（続き）						
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.4)
筋骨格痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.4)
関節炎	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
側腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
筋肉疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋硬化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
腱痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
尾骨痛	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外骨腫	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板突出	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格硬直	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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、 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 2.7.6.19-8　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 54) n (%)	プラセボ QM (N = 55) n (%)	プラセボ 全体 (N = 109) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W (N = 110) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 110) n (%)	EvoMab 全体 (N = 220) n (%)
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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
皮膚良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
神経系障害	2 (3.7)	6 (10.9)	8 (7.3)	9 (8.2)	12 (10.9)	21 (9.5)
頭痛	1 (1.9)	3 (5.5)	4 (3.7)	4 (3.6)	5 (4.5)	9 (4.1)
浮動性めまい	1 (1.9)	3 (5.5)	4 (3.7)	0 (0.0)	4 (3.6)	4 (1.8)
錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
味覚異常	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.9)
てんかん	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
嗜眠	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
下肢静止不能症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)

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、 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 2.7.6.19-8　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 54) n (%)	プラセボ QM (N = 55) n (%)	プラセボ 全体 (N = 109) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W (N = 110) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 110) n (%)	EvoMab 全体 (N = 220) n (%)
神経系障害（続き）						
失神	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
異常感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
睡眠の質低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
精神障害	1 (1.9)	1 (1.8)	2 (1.8)	3 (2.7)	2 (1.8)	5 (2.3)
不眠症	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (1.8)	2 (0.9)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
双極性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
神経過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
うつ病	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.9)
蛋白尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)

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、 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 2.7.6.19-8　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 54) n (%)	プラセボ QM (N = 55) n (%)	プラセボ 全体 (N = 109) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W (N = 110) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 110) n (%)	EvoMab 全体 (N = 220) n (%)
腎および尿路障害（続き）						
腎仙痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
血尿	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房嚢胞	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.7)	4 (7.3)	6 (5.5)	7 (6.4)	6 (5.5)	13 (5.9)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)	2 (1.8)	4 (1.8)
鼻閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
口腔咽頭痛	2 (3.7)	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)

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、 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 2.7.6.19-8　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 54) n (%)	プラセボ QM (N = 55) n (%)	プラセボ 全体 (N = 109) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W (N = 110) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 110) n (%)	EvoMab 全体 (N = 220) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き）						
睡眠時無呼吸症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
喘息	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
慢性気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
労作性呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
鼻出血	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
咽喉刺激感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻潰瘍	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.9)	4 (7.3)	5 (4.6)	6 (5.5)	8 (7.3)	14 (6.4)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)

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、 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 2.7.6.19-8　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 54) n (%)	プラセボ QM (N = 55) n (%)	プラセボ 全体 (N = 109) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W (N = 110) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 110) n (%)	EvoMab 全体 (N = 220) n (%)
皮膚および皮下組織障害（続き）						
皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
結節性紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
皮膚疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
そう痒症	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
皮膚腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
皮膚潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
皮膚症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
紅斑	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
脂肪肥大症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
寝汗	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
全身性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
黄色腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)

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、 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 2.7.6.19-8　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 54) n (%)	プラセボ QM (N = 55) n (%)	プラセボ 全体 (N = 109) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W (N = 110) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 110) n (%)	EvoMab 全体 (N = 220) n (%)
皮膚および皮下組織障害（続き）						
多汗症	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
汗疹	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外科および内科処置	2 (3.7)	1 (1.8)	3 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低比重リポ蛋白アフェレーシス	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抜歯	1 (1.9)	1 (1.8)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.6)	1 (0.9)	5 (2.3)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.9)
神経原性ショック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)

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、 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 2.7.6.19-8　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ Q2W (N = 54) n (%)	プラセボ QM (N = 55) n (%)	プラセボ 全体 (N = 109) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W (N = 110) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 110) n (%)	EvoMab 全体 (N = 220) n (%)
血管障害（続き）						
静脈障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)

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、 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



2.6.1.3　主な有害事象

evolocumab 群において 2%を超えて認められた有害事象（evolocumab、プラセボ全体の発現率）は、鼻咽頭炎（8.6%、4.6%）、頭痛（4.1%、3.7%）、挫傷（4.1%、0.9%）、背部痛（3.6%、0.9%）、悪心（3.6%、0.9%）、関節痛（3.6%、1.8%）、上気道感染（3.2%、2.8%）、インフルエンザ（3.2%、0%）、筋肉痛（2.7%、0%）及び四肢痛（2.3%、2.8%）であった。

2.6.1.4　医療機器と関連のある有害事象

19 例（5.8%）（evolocumab Q2W 群 3 例［2.7%］、evolocumab QM 群 11 例［10.0%］、プラセボ Q2W 群 2 例［3.7%］、プラセボ QM 群 3 例［5.5%］）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。医療機器と関連のある有害事象を表 2.7.6.19-9 に示す。ほとんどは注射部位反応であり、そのうち 2 例以上に認められた有害事象は挫傷、注射部位内出血、注射部位反応、注射部位血腫及び注射部位出血であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象や、重篤な有害事象は認められなかった。CTCAE グレード 3 以上の有害事象は認められず、CTCAE グレード 2 の有害事象は 1 例において 2 件（蜂巣炎及び発疹）認められた。右下肢の蜂巣炎及び発疹（被験者 [redacted]、evolocumab QM 群）は治験薬投与 2 週目の投与 14 日後に発現し、蜂巣炎に対してフルクロキサシリンが投与された。いずれの事象も 7 日以内に回復した。治験担当医師により、蜂巣炎は治験薬、試験手順及び医療機器と関連があると判断され、発疹は試験手順及び医療機器と関連があると判断された。いずれの有害事象も治験薬の投与中止には至らなかった。当該被験者においては、ほかに注射部位反応に関する有害事象は認められなかった。関連する既往歴として 2 型糖尿病が報告された。

表 2.7.6.19-9　治験中に発現した基本語別の医療機器と関連のある有害事象（FAS）

	Q2W		QM	
基本語	プラセボ (N = 54) n (%)	EvoMab (N = 110) n (%)	プラセボ (N = 55) n (%)	EvoMab (N = 110) n (%)
有害事象発現例	2 (3.7)	3 (2.7)	3 (5.5)	11 (10.0)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.7)
注射部位内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	3 (2.7)
注射部位反応	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (1.8)
注射部位血腫	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)
適用部位内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
注射部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
注射部位炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
注射部位出血	1 (1.9)	1 (0.9)	1 (1.8)	0 (0.0)
注射部位疼痛	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
局所反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)

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、Q2W = 2 週 1 回、QM =4 週 1 回

MedDRA 16.1 版でコード化

Source: Modified from Table 14-6.7.2