2.6.1.5　有害事象による投与中止

本試験において有害事象による投与中止例は認められなかった。

2.6.1.6　死に至った有害事象

本試験において死亡は認められなかった。

2.6.1.7　重篤な有害事象

重篤な有害事象が evolocumab 群 7 例（3.2%）、プラセボ群 5 例（4.6%）に認められた。狭心症（evolocumab Q2W 群及び QM 群で各 1 例）を除き、重篤な有害事象は各 1 件であった。紅斑（evolocumab Q2W 群）、血中 CK 増加（プラセボ QM 群）及びうつ病（プラセボ QM 群）は治験担当医師により治験薬と関連があると判断された。医療機器と関連があると判断された重篤な有害事象は認められなかった。

2.6.1.8　心血管系評価項目と判定された事象

全死因による死亡、心血管系疾患に起因する死亡、心筋梗塞、不安定狭心症のための入院、冠動脈の血行再建、脳卒中、一過性脳虚血発作及び心不全のための入院の有害事象は、独立臨床事象判定委員会による判定を行った。

心血管系評価項目であると判定された有害事象が 3 例に認められた。内訳は evolocumab Q2W 群の 2 例（非致死的心筋梗塞及び外科的冠動脈血行再建術）及び evolocumab QM 群の 1 例（経皮的冠動脈インターベンション）であった。冠動脈以外の血行再建は認められなかった。

2.6.2　臨床検査値の評価と心電図

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

CK が基準値上限（ULN）の 5 倍超を示した被験者は evolocumab 群では認められなかった。プラセボ QM 群では、ベースライン時点で CK 値の異常が認められた 2 例に、ベースライン後に CK 上昇（ULN の 5 倍超及び 10 倍超が各 1 例）が認められた。

ベースライン後の来院時にアラニン・アミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが ULN の 3 倍を超えた被験者は認められなかった。ベースライン時点で総ビリルビン値が正常であったプラセボ QM 群の 1 例に、ベースライン後に ULN の 2 倍超の総ビリルビン上昇が認められた。

2.6.3　抗 evolocumab 抗体産生の状況

evolocumab 群全体の 220 例の被験者について、試験中に抗 evolocumab 抗体検査を実施し、ベースライン時 217 例及びベースライン後 215 例のいずれにおいても、抗 evolocumab 抗体が陽性となった被験者はいなかった。

3.　結論

本試験では、空腹時 LDL-C が 100 mg/dL（2.6 mmol/L）以上で、安定した用量でスタチン及びその他の脂質低下薬の投与を受けている HeFH 被験者を対象に、evolocumab を評価した。本試験のデータから以下の結論が示された。

- evolocumab は LDL-C の低下及びほかの対象とする脂質パラメータの改善において、プラセボより優れていた。
- evolocumab の Q2W 投与と QM 投与は臨床的に同様であり、プラセボと比較して有意に LDL-C を低下させた。
- evolocumab の Q2W 投与と QM 投与は、プラセボと比較して、ApoB、総コレステロール／HDL-C 比、総コレステロール、non-HDL-C、ApoB/ApoA1 比、Lp（a）、トリグリセリド、VLDL-C 及び HDL-C 等のほかの脂質パラメータも改善させた。
- evolocumab を医療機関で投与した場合と自宅で投与した場合で、LDL-C の低下は同様であった。
- evolocumab の投与により、プラセボと比較して血清中非結合型 PCSK9 濃度が著しく低下した。
- 血清中非結合型 evolocumab 濃度は、QM 投与後が Q2W 投与後より高く、AI/pen での投与頻度（Q2W 又は QM）と一致する蓄積を示した。
- 治験中に発現した有害事象は、有害事象の発現率及び重症度、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率、並びに重篤な有害事象の発現率を含めて、総じてプラセボと同様であった。
- 治験中に発現した有害事象の発現率と evolocumab の用量又は投与頻度（Q2W 又は QM）との間に関連は認められなかった。
- 臨床的に重要な治験薬投与と関連のある臨床検査値異常を示す傾向は認められず、抗 evolocumab 抗体産生の所見も認められなかった。また、events of interest を評価した結果、evolocumab の全体的な安全性の評価は変わらなかった。
- AI/pen を用いた evolocumab の Q2W 又は QM での投与は、自宅での自己投与を含む使用目的及び使用条件に関して、安全かつ有効であった。

本試験の結果から、安定した用量でスタチン及びその他の脂質低下薬の投与を受けている HeFH 被験者における evolocumab の Q2W 投与及び QM 投与のベネフィットリスクプロファイルは良好であることが示された。

4.　有害事象の叙述

4.1　死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の症例一覧

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.19-10 に要約する。

表 2.7.6.19-10　死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の要約

番号	被験者 ID	理由			MedDRA 基本語
		死亡	その他の重篤な有害事象	投与中止に至った有害事象	
1	[redacted]		X		冠動脈疾患
2	[redacted]		X		鼠径ヘルニア
3	[redacted]		X		結腸内視鏡検査異常, 消化管内視鏡検査異常
4	[redacted]		X		狭心症
5	[redacted]		X		てんかん
6	[redacted]		X		慢性閉塞性肺疾患
7	[redacted]		X		血中クレアチンホスホキナーゼ増加
8	[redacted]		X		狭心症
9	[redacted]		X		急性膵炎
10	[redacted]		X		急性心筋梗塞
11	[redacted]		X		紅斑
12	[redacted]		X		うつ病

MedDRA = ICH 国際医薬用語集

4.2　重篤な有害事象の叙述

重篤な有害事象の叙述は、下記に示す。

Subject No: [redacted]
Treatment: Placebo SC Q2W
Report: Coronary artery disease

Subject [redacted] was a 51-year-old white woman participating in Study 20110117 who developed coronary artery disease (reported term: mild coronary artery disease with possible microvascular angina). The subject's medical history included heterozygous familial hypercholesterolemia, left ventricular ejection fraction, hypertension, former cigarette use, stroke/cerebral infarction, carotid or vertebral artery disease, peripheral arterial disease, left ear surgery, hysterectomy, unilateral ovariectomy, endometriosis, and deafness. Concomitant medications included candesartan, acetylsalicylic acid, and hydrochlorothiazide. Previous and ongoing treatment for heterozygous familial hypercholesterolemia included ezetimibe, rosuvastatin, and colestyramine.

The subject received the first dose of placebo on 09 July [redacted]. Approximately 2 months and 2 weeks later, on 23 September same year*, the subject experienced chest pain at the center left of her chest radiating through to the back with numbness to the left arm. On the following morning (24 September same year*), the chest pain returned. On that day, she presented to the emergency department and was subsequently hospitalized. An electrocardiogram at rest showed left ventricular hypertrophy at admission, but resolved on the next day. Stress myocardial scintigraphy was clinically negative but electrically positive and indicated mild to moderate inferobasal ischemia. Coronarography showed several lesions of approximately 30% to 40% to the 3 coronary trunks. Angiography of the lower extremities indicated some diffuse atherosclerosis with 40% plaque in the distal aorta and 40% plaque of the mid left subclavicular. Three troponin and creatine kinase-muscle brain (CK-MB) analyses were done and were negative. All other laboratory results were either normal or not clinically significant. On 27 September same year*, a coronary angiogram was performed and showed no major occlusions. Treatment included amlodipine, bisoprolol, hydromorphone, clopidogrel, and candesartan. The event of coronary artery disease was reported as resolved on 28 September same year* and the subject was discharged from the hospital on that day. Discharge medications included candesartan and amlodipine.

The subject's last dose of placebo prior to the event was on 17 September same year*, which was also her last dose in the study. The subject completed the study on 16 October same year*. The

*新薬承認情報提供時に置き換え

investigator reported that there was not a reasonable possibility that the event of coronary artery disease was related to the investigational product or to the device.

Subject No: [redacted]
Treatment: Placebo SC Q2W
Report: Inguinal hernia

Subject [redacted] was a 56-year-old white man participating in Study 20110117 who developed inguinal hernia (reported term: pain in inguinal-region [on both sides] after gardening, hernia inguinalis on both sides). The subject's medical history included heterozygous familial hypercholesterolemia, hypertension, percutaneous coronary intervention, carotid or vertebral artery disease, atherosclerosis of carotid artery, former cigarette use and nicotine abuse, and a family history of coronary heart disease and lipid disorder. Concomitant medications included metoprolol and acetylsalicylic acid. Previous and ongoing treatments for hypercholesterolemia included ezetimibe and atorvastatin.

The subject received the first dose of placebo on 08 May [redacted]. Approximately 4 days later, on 12 May same year*, the subject experienced pain due to inguinal hernia on both sides after gardening. On 04 September same year*, he was hospitalized for elective surgery. The event of inguinal hernia was reported as resolved on 06 September same year* and the subject was discharged from the hospital on the same day.

The subject's last dose of placebo prior to the event was on 08 May same year*. Placebo was continued. The subject's last dose of placebo in the study was on 17 July same year*. The subject completed the study on 14 August same year*. The investigator reported that there was not a reasonable possibility that the event of inguinal hernia was related to the investigational product or to the device.

*新薬承認情報提供時に置き換え

Subject No: [redacted]
Treatment: Evolocumab SC QM 420 mg
Report: Abnormal colonoscopy, Abnormal gastrointestinal endoscopy

Subject [redacted] was a 49-year-old Asian man participating in Study 20110117 who had an abnormal colonoscopy and an abnormal gastrointestinal endoscopy. The subject's medical history included heterozygous familial hypercholesterolemia, percutaneous coronary intervention, chest pain, palpitations, low back pain, acid reflux, left lower abdomen pain, and passing loose stools; he was an ex-smoker. Concomitant medications included unspecified Chinese herbal medicine for cardiovascular disease, omeprazole, acetylsalicylic acid, *Linum usitatissimum* (flax) seed oil, health supplement for prostate care (ingredients unknown), and a health supplement named Mr 75 Degree (ingredients unknown). Previous and current treatment for heterozygous familial hypercholesterolemia included rosuvastatin and ezetimibe.

The subject received the first dose of evolocumab on 30 July [redacted]. Approximately 2 months later, on 27 September same year*, the subject was hospitalized. On 28 September same year*, colonoscopy and gastrointestinal endoscopy revealed acute inflammation in the terminal ileum and a rectal polyp; polypectomy was performed. On 28 September same year*, while hospitalized, the subject underwent esophagogastroduodenoscopy due to his history of acid reflux; gastric biopsy showed *Helicobacter pylori* with active gastritis. Treatment for the event included *Lactobacillus acidophilus*, levofloxacin, and amoxicillin, which were started on 29 September same year*. The outcomes of both the events were reported as resolved on 28 September same year* and the subject was discharged from the hospital on that day.

The subject's last dose of evolocumab prior to the events and in the study was on 24 September same year*. The subject completed the study on 23 October same year*. The investigator reported that there was not a reasonable possibility that the events of abnormal colonoscopy and abnormal gastrointestinal endoscopy were related to investigational product.

*新薬承認情報提供時に置き換え

Subject No: [redacted]
Treatment: Evolocumab SC Q2W 140 mg
Report: Angina pectoris

Subject [redacted] was a 62-year-old white woman participating in Study 20110117 who developed angina pectoris (reported term: increase cardiac chest pain). The subject's medical history included heterozygous familial hypercholesterolemia, hypertension, permanent pacemaker, chest pain, angina due to atherosclerotic coronary disease, mild asthma, ex-smoker, hiatus hernia esophagus, unspecified allergy, and esophagitis. The subject had a family history of premature coronary heart disease and coronary artery bypass graft. Concomitant medications included amlodipine, telmisartan, metoprolol, combination of budesonide and formoterol, levocetirizine, omeprazole, combination of caffeine and paracetamol, carbasalate, acetylsalicylate, levocabastine, glyceryl trinitrate, and ketoconazole. Previous and current treatment for heterozygous familial hypercholesterolemia included rosuvastatin and ezetimibe.

The subject received the first dose of evolocumab on 13 August [redacted]. The investigator reported that subject's chest pain had first been noted in five years ago*. On an unspecified date in May same year*, the subject felt that her condition was deteriorating and this was accompanied by a feeling of pressure on the chest on exertion. Since then, the symptoms had increased on mild exertion. Increased cardiac chest pain was reported on 01 October same year*. Subsequently, on 22 October same year*, the subject was hospitalized for a diagnostic coronary angiogram. Physical examination performed on 22 October same year* revealed blood pressure of 141/77 mmHg, pulse rate of 94 beats per minute (BPM), body temperature of 36.7°C, height of 165 cm, and weight of 70 kg. Heart examination showed S1S2, no souffles. Laboratory tests disclosed white blood cell (WBC) count of 7.6 $x10^9$/L, hemoglobin of 8.2 mmol/L, platelet count of 294 x 10^3/µL, C-reactive protein of 2.2 mg/L, sodium of 139 mmol/L, potassium of 3.7 mmol/L, urea of 4.3 mmol/L, creatinine of 68 mmol/L, glomerular filtration rate of 76 mL/min/1.73m^2, alkaline phosphatase of 92 IU/L, lactate dehydrogenase of 152 U/L, aspartate aminotransferase (AST) of 31 U/L, alanine aminotransferase (ALT) of 33 U/L, and glucose of 8.8 mg/dL. An electrocardiogram showed sinus rhythm of 80/min, QRS 80 ms, PR 174 ms, corrected QT interval (QTc) 425 ms, flat T-segments in V5, V6 negative T s in III, aVR, aVF. Coronary angiogram disclosed subtotal right coronary artery (RCA) and severe main coronary artery stenosis. An echocardiogram revealed normal systolic left ventricular function with an ejection

*新薬承認情報提供時に置き換え

fraction of 60%. No left ventricular hypertrophy (LVH) was noted; however, diastolic dysfunction was observed. Right ventricular function was normal. Signs of tricuspid insufficiency (TI) and signs of pulmonary insufficiency (PI) were noted. Signs of early and late systolic myocardial infarction were seen. Mitral valve (MV) annulus was slightly echogenic. Aortic valve (AV) echogenic, particularly on base cusps was seen. Valve leaflets seemed to open fairly well (difficult to see in 2D). The peak systolic pressure (P_{max}) was 16 mmHg. Atria were within normal dimensions. Heart computerized tomography disclosed calcified ascending aorta and aortic arch.

Due to previous results, on 28 October same year* the subject was admitted to the cardiothoracic surgical ward and repeat coronary angiogram showed proximal subtotal RCA, significant main coronary, significant left anterior descending (LAD), and wall irregularities of the circumflex (Cx) artery. An echocardiogram showed normal left and right ventricular function. No significant valve disease was noted. A computerized tomography of the heart showed extensive calcification of the aortic valve and coronary arteries. Less atherosclerosis was noted in the ascending aorta.

On 01 November same year*, creatinine kinase-muscle brain (CK-MB) was between 16 and 17 U/L. Later that same day, an elective coronary artery bypass graft (CABG) for main coronary artery stenosis and 3-vessel coronary stenosis was carried out. Subtotal right coronary artery stenosis and severe left main stenosis were noted. Due to the calcified ascending aorta and aortic arch, no clamp was placed on the aorta. Following this, the subject remained hemodynamically stable and respiration was stable.

On 02 November same year*, the subject was transferred to the general ward in stable condition. Physical examination disclosed blood pressure of 90/50 mmHg, heart rate of 87 beats per minute, respiratory rate of 12 breaths per minute, oxygen saturation of 97% with 2 L/min of oxygen. Treatment during hospitalization included paracetamol, fraxiparine, oxygen, and combination of glucose, sodium, and magnesium sulfate. Additionally, the subject underwent thorax drains and a temporary epicardial pacemaker lead was placed atrially. On 06 November same year*, the subject was discharged. Discharge medications included cardio acetylsalicylic acid and rosuvastatin. The event was reported as resolved on 25 November same year*.

*新薬承認情報提供時に置き換え

The subject's last dose of evolocumab prior to the event was on 27 August same year*. Evolocumab was continued. The subject's last dose of evolocumab in the study was on 24 October same year*. The subject completed the study on 20 November same year*.

The investigator reported that there was not a reasonable possibility that the event of angina pectoris was related to the investigational product.

*新薬承認情報提供時に置き換え

Subject No: [redacted]
Treatment: Evolocumab SC QM 420 mg
Report: Epilepsy

Subject [redacted] was a 46-year-old white man participating in Study 20110117 who was hospitalized due to epilepsy (reported term: possible epileptic insult). The subject's medical history included heterozygous familial hypercholesterolemia, acute loss of visual acuity, epilepsy, migraine, and transient ischemic attack. The subject had a family history of premature coronary heart disease. Concomitant medications included carbamazepine, colecalciferol, colesevelam, clopidogrel, and folic acid. Previous and ongoing treatment for heterozygous familial hypercholesterolemia included ezetimibe and rosuvastatin.

The subject received the first dose of evolocumab on 01 July [redacted]. Approximately 9 days later, on 10 July same year*, the subject was hospitalized due to epilepsy. The subject had a loss of consciousness for a short time. The subject did not have recent head trauma; he was suspected for viral meningitis. Laboratory tests revealed hemoglobin of 9.8 mmol/L, C-reactive protein 11 mg/L, urea of 4.8 mg/dL, creatinine 99 mg/dL, sodium 141 mEq/L, aspartate aminotransferase (AST) 18 IU/L, alanine aminotransferase (ALT) 19 IU/L, gammaglutamyl transferase 41 IU/L, and glucose of 5.8 mmol/L. Laboratory tests ruled out bacterial meningitis. Treatment included acyclovir and diazepam. Acyclovir was stopped after meningitis was ruled out and the dose of anti-seizure medication was increased to the original dose. The event of epilepsy resolved on 12 July same year* and the subject was discharged from the hospital on that day.

The subject's last dose of evolocumab prior to the event of epilepsy was on 01 July same year*. Evolocumab was continued. The subject's last dose in the study was on 02 September same year*; he completed the study on 30 September same year*.

The investigator reported that there was not a reasonable possibility that the event of epilepsy was related to the investigational product or the device. The investigator reported that the probable cause for the event of epilepsy was a recent reduction in dose of anti-epileptic medication.

*新薬承認情報提供時に置き換え

Subject No: [redacted]
Treatments: Placebo SC QM
Report: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

Subject [redacted] was a 58-year-old white woman participating in Study 20110117 who was hospitalized for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (reported term: COPD exacerbation). The subject's medical history included heterozygous familial hypercholesterolemia, hypertension, COPD, and depressive symptom. The subject was a smoker. The subject's family history included premature coronary heart disease. Concomitant medications included omeprazole, hydrochlorothiazide, codeine, paroxetine, salmeterol, fluticasone, and salbutamol. Previous and ongoing treatment for heterozygous familial hypercholesterolemia included ezetimibe and simvastatin.

The subject received the first dose of placebo on 31 May [redacted]. Fourteen days later, on 14 June same year*, the subject developed COPD and went to the emergency room, and was admitted to the hospital for further control of COPD. The subject did not have any prior episodes of exacerbation of COPD. A thorax radiograph and laboratory tests were performed and the results were not significant. Treatment included acetylsalicylic acid, tiotropium, and prednisone. The event of COPD was reported to have resolved on 20 June same year* and the subject was discharged from the hospital on the same day.

The subject's last dose of placebo prior to the event of COPD was on 31 May same year*. Placebo was continued. The subject's last dose of placebo in the study was on 25 July same year*. The subject completed the study on 27 August same year*. The investigator reported that there was not a reasonable possibility that the event of COPD was related to the investigational product or the autoinjector.

*新薬承認情報提供時に置き換え

Subject No: [redacted]
Treatments: Placebo SC QM
Report: Increased blood creatine phosphokinase

Subject [redacted] was a 58-year-old white man participating in Study 20110117, who developed increased blood creatine phosphokinase (CPK) (reported term: creatine kinase high). The subject's medical history included heterozygous familial hypercholesterolemia, hypertension, former cigarette use, osteoporosis, episodes of mild elevated CPK, and eczema. Concomitant medications included risedronate, lercanidipine, lisinopril, and nebivolol. Previous and ongoing treatment for heterozygous familial hypercholesterolemia included ezetimibe and pravastatin.

The subject received the first dose of placebo on 14 June [redacted].

During screening, on 10 June same year*, laboratory tests showed a CPK level of 347 IU/L. Three days after first dose of placebo, on 17 June same year*, CPK was 242 IU/L.

On 08 August same year*, the subject received his placebo dose. On the same day, CPK was 3083 IU/L; additional laboratory tests showed sodium139 mmol/L, potassium 4.6 mmol/L, chloride 101 mmol/L, bicarbonate 21 mmol/L, blood urea nitrogen (BUN)/urea 8.57 mmol/L, creatinine 125 µmol/L, glucose 4.8 mmol/L, calcium 2.28 mmol/L, phosphorus 1.03 mmol/L, magnesium 0.85 mmol/L, total protein 69 g/L, albumin 44 g/L, total bilirubin 9 µmol/L, direct bilirubin 2 µmol/L, alanine aminotransferase (ALT) 44 IU/L, aspartate aminotransferase (AST) 104 IU/L, alkaline phosphatase 67 IU/L, lactate dehydrogenase 417 U/L, uric acid 434 µmol/L, white blood cells (WBC) 7.3 x 10^9/L, hemoglobin 143 g/L, hematocrit 0.43L/L, red blood cells (RBC) 4.4 x 10^{12}/L, mean cell volume 98 fL, and platelets 210 x 10^9/L. The event was considered medically significant, but the subject did not report any complaints at that time. No actions were taken by the investigator for this event.

On 13 August same year*, the subject was contacted by investigator and reported no complaints, and placebo was withheld. On 27 August same year*, the CPK level was 496 U/L. The event was reported to be resolved on 17 September same year* with a CPK level of 354 IU/L.

The subject's last dose of placebo prior to the event and in the study was on 08 August same year*. The subject completed the study on 10 September same year*. The investigator reported that there

*新薬承認情報提供時に置き換え

was a reasonable possibility that the event of blood CPK increased was related to investigational product; however, it was not related to the device.

Subject No: [redacted]
Treatment: Evolocumab SC QM 420 mg
Report: Angina pectoris

Subject [redacted] was a 46-year-old Asian man participating in Study 20110117 who developed angina pectoris (reported term: worsening of effort-induced angina). The subject's medical history included heterozygous familial hypercholesterolemia, angina due to atherosclerotic coronary disease, effort-induced angina, hypertension, percutaneous coronary intervention (PCI), headache, occasional migraine, and Achilles tendon thickening. The subject had a family history of premature coronary heart disease. Concomitant medications included acetylsalicylic acid, clopidogrel, atenolol, and glyceryl trinitrate. Previous and ongoing treatment for heterozygous familial hypercholesterolemia included atorvastatin.

The subject received the first dose of evolocumab on 13 August [redacted]. Approximately 2 months later, on 08 October same year*, the subject experienced worsening of effort-induced angina. The following day, on 09 October same year*, the subject was hospitalized for further evaluation and treatment. On the same day, the subject underwent PCI with cardiac catheterization of the left circumflex artery. Although instantaneous wave-free ratio (IFR) was 0.83, it was decided to place a stent in the circumflex artery as the subject had ischemic stress noted in the electrocardiogram. The angiogram post PCI showed single vessel coronary artery disease (CAD), successful PCI of the circumflex artery, and a good left ventricular function; ejection fraction of 65% and no residual lesion was noted in the circumflex post PCI. The event of angina pectoris was reported as resolved on 10 October same year*, and the subject was discharged from the hospital on the same day.

The subject's last dose of evolocumab prior to the event was on 08 October same year*, which was also his last dose in the study. The subject completed the study on 05 November same year*. The investigator reported that there was no reasonable possibility that the event of angina pectoris was related to investigational product or the device.

*新薬承認情報提供時に置き換え

Subject No: [redacted]
Treatment: Evolocumab SC Q4W 420 mg
Report: Acute pancreatitis

Subject [redacted] was a 51-year-old white man participating in Study 20110117 who developed acute pancreatitis. The subject's medical history included heterozygous familial hypercholesterolemia, recurrent tonsillitis, reactive arthritis, moderate alcohol use, and a family history of premature coronary heart disease. He had no medical history of pancreatitis. Concomitant medication included folic acid. Previous and current treatment for hypercholesterolemia included ezetimibe and rosuvastatin.

The subject received the first dose of evolocumab in Study 20110117 on 14 August [redacted]. Approximately 2 months later, on 27 October same year*, the subject was hospitalized for investigation of central abdominal pain. Upon admission, laboratory tests results showed amylase 2918 U/L, alanine aminotransferase (ALT) 90 IU/L, chloride 104 mmol/L, creatinine of 62 µmol/L, potassium of 3.7 mmol/L, sodium of 142 mmol/L, urea of 3.8 mmol/L, C-reactive protein (CRP) of 1.4 mg/dL, gamma-glutamyltransferase (GGT) of 278 IU/L, glomerular filtration rate of 69 mL/min, hematocrit of 0.46 L/L, hemoglobin of 16.4 g/dL, lymphocytes of 0.68 × 10^9/L, mean cell hemoglobin of 34.9 pg, neutrophil count of 8.10 x 10^9/L, red blood cell (RBC) count of 4.70 x 10^{12}/L, white blood cell (WBC) count of 9.42 x 10^9/L, and platelet count of 118 x 10^9/L. On 27 October same year*, supine and erect abdominal and chest radiographs were within normal limits. On the same day, a non-contrast computerized tomogram scan of the abdomen and pelvis was suggestive of possible pancreatitis although inflammation surrounding a duodenal ulcer could not be excluded; no free air was seen, and no other abnormalities were noted. The investigator reported that the subject had never experienced pancreatitis in the past. Treatment included tramadol, combination of paracetamol and tramadol, parecoxib, combination of amoxicillin and clavulanate, and intravenous infusion containing combination of electrolytes (not otherwise specified) and glucose. The event of acute pancreatitis was reported as resolved on 30 October same year*, and the subject was discharged from the hospital on that same day.

On 02 November same year*, laboratory tests results showed neutrophils of 7.81 x 10^9/L, RBC count of 4.13 x 10^{12}/L, WBC count of 9.72 x 10^9/L, mean cell hemoglobin of 34.4 pg, lymphocyte count of 0.97 x 10^9/L, hemoglobin of 14.2 g/dL, hematocrit of 40.7%, CRP of 226 mg/dL, and amylase of 186 U/L. On 04 November same year*, full blood count, urea, and electrolytes were normal. During

*新薬承認情報提供時に置き換え

physical examination, cardiovascular and respirations were normal; abdomen was tender in epigastrium; pulse was 100 beats per minute, and blood pressure was 140/70 mmHg.

The subject's screening triglycerides on 30 July, same year* were 87 mg/dl. Baseline AST and ALT were 84 U/L and 87 U/L, respectively, on 14 August same year*.

The subject's last dose of evolocumab prior to the event and in the study was on 08 October same year*. The subject completed the study on 07 November same year*.

The investigator reported that there was not a reasonable possibility that the event of acute pancreatitis was related to investigational product or to the device.

*新薬承認情報提供時に置き換え

Subject No: [redacted]
Treatment: Evolocumab SC Q2W 140 mg
Report: Acute myocardial infarction

Subject [redacted] was a 47-year-old Asian man participating in Study 20110117 who developed acute myocardial infarction. The subject's medical history included heterozygous familial hypercholesterolemia, congestive heart failure (New York Heart Association Class II), myocardial infarction, coronary artery bypass graft, stroke/cerebral infarction, hypertension, penicillin allergy, gastroesophageal reflux disease, type 2 diabetes mellitus, intermittent headaches, angina due to atherosclerotic coronary disease, left ventricular systolic dysfunction (30%-39%), cigarette use, and central obesity. Concomitant medications included furosemide, enalapril, isosorbide dinitrate, atenolol, ivabradine, acetylsalicylic acid, montelukast, desloratadine, and salbutamol. Previous and ongoing treatment for heterozygous familial hypercholesterolemia included atorvastatin.

The subject received the first dose of evolocumab on 31 July [redacted]. Approximately 3 weeks later, on 21 August same year*, the subject developed acute myocardial infarction and was admitted to the hospital on the following day, 22 August same year*. The subject was admitted with chest pain and was diagnosed with non-ST elevated myocardial infarction. The subject's troponin I was 1.307 ng/mL. Treatment included fenoterol, prednisone, omeprazole, clopidogrel, enoxaparin, furosemide, and ipratropium. The investigator reported the following as risk factors for the event: ischemic heart disease, low ejection fraction, hypertension, and smoking. On 26 August same year*, the event acute myocardial infarction was reported to have resolved and the subject was discharged from the hospital.

The subject's last dose of evolocumab prior to the event was on 14 August same year*. Evolocumab was continued. The subject's last dose in the study was on 11 October same year* and he completed the study on 05 November same year*. The investigator reported that there was no reasonable possibility that the event of acute myocardial infarction was related to investigational product or the device.

*新薬承認情報提供時に置き換え

Subject No: [redacted]
Treatment: Evolocumab SC Q2W 140 mg
Report: Erythema

Subject [redacted] was a 54-year-old white woman participating in Study 20110117 who developed erythema (reported term: red dots). The subject's medical history included heterozygous familial hypercholesterolemia, iron deficiency, cystitis, photosensitivity reaction, generalized pruritus following vitamin D_3/calcium substitution, and rash and edema due to allergy to aspartame. The subject had a family history of premature coronary heart disease (CHD; in first degree male relative). No relevant concomitant medications were reported. Previous and current treatment for hypercholesterolemia included rosuvastatin.

The subject received the first dose of evolocumab on 10 May [redacted]. Approximately 2 months later, on 03 July same year*, the subject developed erythema that appeared 5 to 6 hours after the evolocumab injection and persisted for several weeks. Reportedly, the erythema did not occur after each injection but was first noted after the week 8 injection on 03 July same year* as only a weak reaction. Symptoms associated with the erythema included pruritus.

Subsequently, on 17 July same year*, after the week 10 injection, some erythema on the neck accompanied by pruritus was noted again. However, the event did not appear clinically significant. Approximately 9 hours after the injection, the pruritus had stopped. On that same day (17 July same year*), the subject's laboratory tests revealed antinuclear antibody (ANA) less than 1:160 (unit not provided), anti-myeloperoxidase (MPO) anti-neutrophil-cytoplasm antibodies (p-ANCA) less than 0.7 U/mL, anti-proteinase3 (PR3) anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (c-ANCA) less than 0.2 IU/mL, C-reactive protein (CRP) 0.1 mg/dL, and rheumatoid factor 9 IU/mL. On an unknown date, laboratory tests showed a low ferritin of 7.3 ng/mL. Treatment for the event of erythema included cortisone cream.

On 22 July same year* anti-evolocumab antibodies were negative. Subsequently, on 03 September same year*, a skin biopsy was taken at the region of the left hand joint. Histopathological findings revealed slight acanthotic epidermical tissue with hyperorthokeratosis and focal parakeratosis. The stratum granulosum was not impaired. There were no significant atypical keratinocytes. There were some rare exocytoses of the lymphocytes. There were clear hints of a lymphocytic inflammatory infiltrate reaching the deep subcutaneous fat tissue. This infiltrate was mainly located in the perivascular areas and was composed of cellular elements such as lymphocytes, histiocytes, plasma cells, and neutrophil granulocytes. At the border to the subcutaneous tissue there were some obliterated vessels which contained hyaline thrombi.

*新薬承認情報提供時に置き換え

At the latter region; however, there were no atypical endothelial cells present. The lymphoid cellular infiltrate was composed of CD3 and CD5 positive lymphoid cells in equal portion of each of these 2 cell types. Furthermore there were infiltrates of CD-20 and CD79a positive lymphocytes. As far as the T-lymphocytes were concerned there were some more CD-4 positive T helper cells as compared to CD8 positive cytotoxic cells. Reportedly, due to the aforementioned histopathological findings there was superficial and deep perivascular dermatitis with fibrin thrombi. The determination of nosology of the fibrin thrombi was difficult. As the dermatitis affected the deep subcutaneous fat tissue compartment of the skin, there were signs of a panniculitis as part of an edema nodosa. This was judged as being possibly drug induced. Due to substantial plasma cell infiltrates, the histopathological findings could also be due to either borreliosis, necrobiosis lipoidica or due to scleroderma. Immunofluorescence assessment with antibodies against immunoglobulin (Ig) A, IgG, IgM, and C3c disclosed fine structured granular focal deposits of C3c in the areas of the basal membrane and in parts of the vessel wall structures (DIF). There was possible presence of a vasculitis based on the immunofluorescence testing results.

The investigator reported that histological examination showed that vasculitis was possible, but there was no definite confirmation: vasculitis could not be ruled out but there was no scientific proof of vasculitis either. The investigator further commented that a final diagnosis could not be given by histological examination alone.

On 20 September same year*, anti-evolocumab antibodies were negative, and the event of erythema was reported as resolved on that same date (20 September same year*).

The subject's last dose of evolocumab prior to the event was on 03 July same year*. Evolocumab was continued. The subject's last dose of evolocumab in the study was on 17 July same year*. The subject completed the study on 15 August same year*. The investigator reported that there was a reasonable possibility that the event of erythema was related to investigational product and not related to the device. It was reported that since the subject was known to have experienced erythema and pruritus before the study, a causal relationship with investigational product was possible but was considered questionable.

*新薬承認情報提供時に置き換え

Subject No: [redacted]
Treatment: Placebo SC QM
Report: Depression

Subject [redacted] was a 54-year-old white man participating in Study 20110117 who suffered from depression. The subject's medical history included heterozygous familial hypercholesterolemia, congestive heart failure New York Heart Association (NYHA) class II, moderate left ventricular systolic dysfunction (LVEF 30-39%), myocardial infarction, coronary artery bypass graft, depression, familial history of premature chronic heart disease, and drug hypersensitivity to diclofenac and penicillin. The subject was a former smoker. Concomitant medications included cilazapril, torasemide, acetylsalicylic acid, captopril, nebivolol, and zolpidem. Previous and current treatment for hypercholesterolemia included rosuvastatin and ezetimibe.

The subject received the first dose of placebo on 04 June [redacted]. Approximately 2 and half months later, on 13 August same year*, the subject admitted himself to a psychiatric clinic due to depression. Treatment for the event included paroxetine. The event was reported as resolved on 16 August same year*; the subject was discharged on the same day.

The subject's last dose of placebo prior to the event and in the study was on 31 July same year*. The subject completed the study on 28 August same year*.

The investigator reported that there was a reasonable possibility that the event of depression was related to investigational product

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.20 20110109 試験

治験課題名：高脂血症の被験者を対象としたLDL-Cに対するevolocumabの長期忍容性及び持続的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

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、カナダ、南アフリカ、チェコ共和国、デンマーク、ハンガリー、ベルギー、オーストラリア及びオーストリアの87施設の医師

1.2 治験実施医療機関

[redacted]（南アフリカ）、その他87施設

1.3 治験期間

2012年1月5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

- 脂質低下基礎療法との併用下でevolocumabを1カ月に1回（QM）52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

- 脂質低下基礎療法を受けている高脂血症被験者を対象に、evolocumabを52週間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。
- 脂質低下基礎療法を受けている高脂血症被験者を対象に、evolocumabを52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、総コレステロール、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。

- 脂質低下基礎療法を受けている高脂血症被験者を対象に、evolocumab を長期間 SC 投与したときの治療効果の一貫性をプラセボとの比較により評価する。

1.6 治験方法

本試験は evolocumab QM 投与、多施設共同、二重盲検、ダブルダミー、無作為化、プラセボ対照第 III 相試験であった。本試験に組み入れ可能な被験者は中央測定施設によるスクリーニング時の LDL-C 値が 75 mg/dL（1.9 mmol/L）以上であり、National Cholesterol Education Program（NCEP）Adult Treatment Panel（ATP）III Therapeutic Lifestyle Changes（TLC）の食事療法に従うよう指導され、またスクリーニング時の LDL-C、NCEP ATP III のリスクカテゴリー及びスタチン療法に基づいて、4 週間の安定化期間、以下の 4 種類のうちいずれかの脂質低下基礎療法に割り付けられた。

1. 薬物療法不要－食事療法のみ
2. 低用量の薬物療法が必要－食事療法にアトルバスタチン 10 mg を 1 日に 1 回（QD）経口（PO）投与を追加
3. 高用量の薬物療法が必要－食事療法にアトルバスタチン 80 mg PO QD を追加
4. 最高用量の薬物療法が必要－食事療法にアトルバスタチン 80 mg PO QD 及びエゼチミブ 10 mg PO QD を追加

4 週間の安定化期終了時に、NCEP のリスクカテゴリーの目標 LDL-C 値（冠動脈疾患［CAD］を有する又は CAD リスクが同等である被験者では 75 mg/dL［1.9 mmol/L］以上かつ 100 mg/dL［2.6 mmol/L］未満、あるいは CAD を有しない又は CAD リスクが同等である被験者では 75 mg/dL［1.9 mmol/L］以上かつ 130 mg/dL［3.4 mmol/L］未満）に到達しなかった被験者については、基礎療法の用量を次の治療レベルまで増量し、更に 4 週間の安定化期に移行した後、LDL-C に基づいて本試験に組み入れ可能か否かを再評価した。治療レベルの変更は最高 2 回まで可能とした。試験開始前の LDL-C 値が 75 mg/dL（1.9 mmol/L）未満の被験者はスクリーニング不適格とした。

最高用量の薬物療法（食事療法にアトルバスタチン 80 mg PO QD 及びエゼチミブ 10 mg PO QD を追加）を受けた被験者は、4 週間の安定化期終了時の LDL-C が 75 mg/dL（1.9 mmol/L）以上であった場合は適格とした。最高用量の基礎療法を受けた被験者で、4 週間の安定化期終了時の LDL-C が 75 mg/dL（1.9 mmol/L）未満であった場合は、食事療法に加えてアトルバスタチン 80 mg PO QD に変更し、更に 4 週間の脂質安定化期に移行した後に、最終採血時点の LDL-C に基づいて本試験に組み入れ可能か否かを再評価した。

本試験に組み入れ可能であることを確認後、被験者を evolocumab 420 mg SC QM 群又はプラセボ SC QM 群に 2 : 1 の割合で無作為に割り付けた。無作為化には基礎療法を因子とする層別割り付けを用いた。無作為割り付けされた投与群に加え、中央測定施設による脂質パネル、ApoA1、ApoB、高感度 C-反応性蛋白（hsCRP）及び Lp（a）の測定結果は、治験薬（IP）の投与後、脂質安定化期後試験終了時（EOS）の臨床データベースの開鍵まで、治験担当医師、被験者及び治験チームに知らされなかった。

また本試験では、全被験者に対しステロイドホルモン検体（副腎皮質刺激ホルモン［ACTH］、卵胞刺激ホルモン［FSH］、黄体形成ホルモン［LH］、コルチゾール、テストステロン及びエストラジオール）の採取及び測定並びにビタミンE検査のための採血を実施した。更にビタミンE測定を行うため、約100例をビタミンEサブスタディに登録し、初回投与日（Day 1）、投与12週時点及び52週時点の来院時に追加の血液検体を採取した。

全被験者について治験薬の最終投与を48週時点に実施し、試験終了時の来院及び脂質の最終評価を投与52週時点に実施した。

独立データモニタリング委員会は、本試験及びその他実施中のevolocumabの試験から得られた最新の安全性データを評価し、被験者に対する安全性に関し回避可能なリスクが増加していないことを確認した。独立データモニタリング委員会用の解析は、Amgen社外部の独立な生物統計グループにより実施された。

本試験の評価スケジュールを表2.7.6.20-1に、ビタミンEサブスタディの追加手順のスケジュールを表2.7.6.20-2に示す。

表 2.7.6.20-1　評価スケジュール（全被験者）

Study Day / Time point	Screening & Placebo Run-in [a]	End of Each 4 Week Lipid Stabilization Period [b]	D1 [c]	Every 4 Week Visit	M3 Week 12	Week 13	M6 Week 24	M9 Week 36	Week 37	M12 EOS Week 52/ Early Term
General Procedures										
Informed consent	X									
Medical history	X									
Vital Signs (sitting BP, HR)	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Review for AEs/SAEs	X[d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant therapy [e]	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Dietary instruction	X		X	X	X	X	X	X	X	
Physical exam	X		X							X
Body height			X							
Body weight			X		X		X	X		X
Waist circumference			X							X
12-lead ECG	X		X			X	X		X	X
Randomization			X[f]							
Central Laboratory										
Fasting lipids, ApoA1, ApoB	X	X[h]	X		X	X	X	X	X	X
PK (evolocumab)[g]; PCSK9	X		X		X	X	X	X	X	X
Chemistry	X	X[h]	X		X		X	X		X
Hematology	X		X		X		X	X		X
HbA1c /Fasting Glucose	X		X		X		X	X		X
Coagulation	X		X				X			X
hsCRP, Lp(a)			X				X			X
TSH, eGFR	X									
Fasting Vitamin E, Steroids			X		X[i]		X	X		X
Biomarkers (blood)[j]			X				X			X
Anti-evolocumab antibodies			X		X		X	X		X
Serum pregnancy (females of childbearing potential) FSH	X[k]	X[h]			X		X	X		X
Urinalysis			X		X		X	X		X
Investigational Product										
Placebo run-in	X									
IP administration, QM			X	X[l]	X		X	X		
Background therapy dispensation and tablet count	X[m]									

Footnotes defined on next page

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、 ECG =心電図、eGFR =推算糸球体濾過量、EOS =試験終了、FSH =卵胞刺激ホルモン、HbA1c = ヘモグロビン A1c 、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、QM = 4 週 1 回、SAE =重篤な有害事象、TSH =甲状腺刺激ホルモン

[a] If a subject was rescreened, the 6ml placebo injection did not need to be repeated.

[b] At the end of the lipid stabilization period, the subject was assessed for screen failure, up-titration, or randomization.

[c] D1 = day of first administration of IP.

[d] Adverse events/serious adverse events were collected from the time of informed consent.

[e] Concomitant therapy was collected in all subjects entering the lipid stabilization period.

[f] Randomization should have occurred within 5 to 10 days of the central lab screening fasting LDL-C sample.

[g] PK samples were taken before IP administration, if applicable. Screening samples and samples from subjects who had not received evolocumab were not to be assayed for evolocumab.

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

[i] Vitamin E sample only

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

[k] FSH = in applicable subjects for study entry のみ – see exclusion criteria

[l] Last IP was given at week 48. IP was administered after vital signs, ECG, and blood sampling procedures.

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

表 2.7.6.20-2　ビタミンＥサブスタディにおける追加評価スケジュール

実施日 / 時期 [a]	Day 1[a]	Week 12	Week 52
同意取得	X		
空腹時ビタミン E (血清 Vit E, LDL-Vit E, HDL-Vit E, RBC-Vit E 及び非 HDL-Vit E)	X	X	X

略号　HDL =高比重リポ蛋白コレステロール、LDL =低比重リポ蛋白コレステロール、RBC = 赤血球、Vit =ビタミン

[a] D1 =治験薬初回投与日

1.7　被験者数

予定された被験者数は 900 例（evolocumab 群 600 例及びプラセボ群 300 例）であり、本試験に無作為割り付けが行われた症例は合計 905 例（evolocumab 群 602 例及びプラセボ群 303 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 75 歳以下の男女とした。被験者は、スクリーニング時の空腹時 LDL-C が 75 mg/dL（1.9 mmol/L）以上かつスクリーニング時及び脂質安定化期終了時の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。NCEP ATP III のリスクカテゴリーに従い、脂質安定化期終了時の LDL-C 値が CAD を有する又は CAD リスクが同等である被験者では、75 mg/dL（1.9 mmol/L）以上かつ 100 mg/dL（2.6 mmol/L）未満、CAD を有しないか又は CAD リスクが同等である被験者では 75 mg/dL（1.9 mmol/L）以上かつ 130 mg/dL（3.4 mmol/L）未満、あるいは最高用量の基礎療法を受けた被験者では 75 mg/dL（1.9 mmol/L）以上である者とした。脂質安定化期において NCEP のリスクレベルの目標 LDL-C 値に到達しなかった被験者について

は、基礎療法の用量を増量し、上述の「1.6 治験方法」の項のとおり、組み入れ可能か否かを再評価した。

主な除外基準は、CAD と診断されている又は CAD リスクが同等であり、スタチンの投与を受けていない、スクリーニング時の LDL-C が 99 mg/dL（2.6 mmol/L）以下である被験者、ニューヨーク心臓協会（NYHA）のクラス II、III 又は IV の心不全を有する又は直近の左室駆出率が 30%未満であった被験者、無作為割り付け前 3 カ月以内に不整脈が認められ、薬剤によってコントロールされていない被験者、無作為割り付け前 3 カ月以内に心筋梗塞、不安定狭心症、経皮的冠動脈インターベンション（PCI）、冠動脈バイパス移植（CABG）又は脳卒中が認められた被験者、心臓手術又は血行再建が予定されている被験者、1 型糖尿病を有する被験者、あるいは新たに 2 型糖尿病と診断されたか（無作為割り付け前 6 カ月以内あるいは新たなスクリーニング時の空腹時血漿グルコースが 126 mg/dL［7.0 mmol/L］以上又は HbA1c が 6.5%以上）又はコントロール不良の 2 型糖尿病（HbA1c が 8.5%超）を有する被験者等であった。

除外基準の詳細な一覧は、治験実施計画書の 4 項（16.1.1 項）に規定した。

1.9　被験薬、用量及び投与方法

1.9.1　被験薬

evolocumab は、無菌、無色澄明の凍結液として供給され、[redacted] mmol/L [redacted]、[redacted]%（w/v）[redacted]、[redacted]%（w/v）[redacted] で調製された pH [redacted] の evolocumab 70 mg/mL 溶液であり、1 mL が投与可能な液量が充填されていた。各バイアルは単回使用のみとした。

evolocumab 420 mg は QM で SC 投与した。各投与量は 70 mg/mL として合計 6 mL を数回に分けて投与（2 mL を 3 回投与など）し、すべて 30 分以内に完了することとした。

プラセボは無色澄明、無菌、蛋白を含まない凍結液として evolocumab と同じ容器に充填された上で供給された。内容物は、[redacted]mmol/L [redacted]、[redacted]%（w/v）[redacted]、[redacted]%（w/v）[redacted] で調製された pH [redacted] の溶液であった。プラセボは QM SC 投与した。各プラセボ投与は合計 6 mL を数回に分けて投与（2 mL を 3 回投与など）し、すべて 30 分以内に完了することとした。

1.9.2　併用薬

アトルバスタチン 10 mg（1 ボトル 90 錠入り）及びアトルバスタチン 80 mg（1 ボトル 90 錠入り）は [redacted] が製造した。エゼチミブ 10 mg（1 ボトル 30 錠入り又は 1 ブリスターパック 30 錠入り）は [redacted] 又は [redacted]（米国及びカナダ以外では [redacted] として知られる）が製造した。アトルバスタチン及びエゼチミブには補助ラベルを貼付し、Amgen 社（米国カリフォルニア州サウザンドオークス）、Amgen 社（オランダ、ブレダ）又は [redacted]（[redacted]）が配布した。

1.10 投与期間

被験者は、最短で4週間、最長で12週間の脂質安定化期（基礎療法の用量増加を2回まで実施できるようにするため）に続いて、二重盲検下で52週間の治験薬（evolocumab QM又はプラセボ）投与を受けた。

1.11 治験の評価項目

1.11.1 主要評価項目

- 投与52週時点における超遠心法（UC）によるLDL-Cのベースラインからの変化率

1.11.2 副次評価項目

1.11.2.1 仮説検定

tier 1

- 投与52週時点におけるLDL-Cのベースラインからの変化量
- 投与52週時点におけるLDL-Cが70 mg/dL（1.8 mmol/L）未満に到達した被験者の割合
- 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週時点における総コレステロールのベースラインからの変化率
- 投与52週時点における総コレステロールのベースラインからの変化率
- 投与52週時点におけるNon-HDL-Cのベースラインからの変化率
- 投与52週時点におけるApoBのベースラインからの変化率
- 投与52週時点における総コレステロール／HDL-C比のベースラインからの変化率
- 投与52週時点におけるApoB/ApoA1比のベースラインからの変化率

tier 2

- 投与52週時点におけるLp（a）のベースラインからの変化率
- 投与52週時点におけるトリグリセリドのベースラインからの変化率
- 投与52週時点におけるHDL-Cのベースラインからの変化率
- 投与52週時点におけるVLDL-Cのベースラインからの変化率

1.11.2.2 推定

- 投与52週時点におけるLDL-Cの投与12週時点からの変化率

1.11.2.3 三次評価項目

- 投与52週時点におけるApoA1のベースラインからの変化率

1.11.3 安全性評価項目

- 有害事象の発現率

- 各規定来院時の臨床検査値（ステロイドホルモン検体及びビタミンEを含む）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（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）

1.11.4 薬物動態学的評価項目

- 特定の時点（投与12週、13週、24週、36週、37週及び52週）の血清中evolocumab濃度

1.11.5 探索的評価項目

- 全死因による死亡、心血管系疾患に起因する死亡、心筋梗塞、不安定狭心症のための入院、冠動脈の血行再建、脳卒中及び心不全のための入院等の評価判定の対象となる有害事象の発現率
- 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、トリグリセリド、VLDL-C、HDL-C、ApoA1、Lp（a）
- 各規定評価時の高感度C-反応性蛋白（hsCRP）
- 各規定評価時のヘモグロビンA1c（HbA1c）
- 各規定評価時のプロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン9型（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。evolocumabのプラセボに対する優越性についての評価は、有効性のすべての評価項目について実施した。

LDL-Cに関するすべての主要評価項目及び副次評価項目の解析には、UC LDL-Cを使用した。探索的評価項目やLDL-Cについての経時的な解析には、算出LDL-C値を使用した。

解析に使用するLDL-C値を選択するため、reflexive法を用いて感度分析を行った。reflexive LDL-Cは、算出LDL-C値が40 mg/dL（1.0 mmol/L）未満であるか又はトリグリセリドが400 mg/dL（4.5 mmol/L）を超えていない限り算出LDL-C値を使用し、この基準に該当する場合は、同じ血液検体からUC LDL-C値が得られていれば、算出LDL-C値に代えてUC LDL-C値を使用した。

被験者の内訳、人口統計学的データ、ベースライン特性及び治験薬に対する曝露量を集計した。

有害事象、LDL-C及び脂質安定化期における脂質低下基礎療法の要約統計量を示した。

連続変数の要約統計量は、被験者数、平均値、中央値、標準偏差（SD）又は標準誤差（SE）、最小値及び最大値などであった。カテゴリカル変数に関しては、頻度及び割合を算出した。

主要評価項目及び副次評価項目（tier 1及びtier 2）については、family-wise error rateを0.05以下に制御するため階層的検定法を用いた。別途指定しない限り、ほかのすべての仮説検定は、有意水準0.05の両側検定とした。

死亡、心筋梗塞、不安定狭心症のための入院、脳卒中及び心不全のための入院は、独立臨床事象判定委員会による判定を行った。判定された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52週時点におけるUC LDL-Cのベースラインからの変化率を評価するため、反復測定線形効果モデルを用いて投与52週時点における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の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は行わなかった。

有効性の副次評価項目の解析（仮説検定）

仮説検定のtier 1及びtier 2での解析は、主要評価項目と同様であった。投与52週時点におけるLDL-Cが70 mg/dL［1.8 mmol/L］未満に到達した被験者の割合は、層別因子で調整したCochran-Mantel-Haenszelの検定を用いて解析した。

有効性の副次評価項目の解析（推定）

以下の推定を行い、evolocumabを長期間投与したときの効果の一貫性を評価した。

- 投与12週時点及び52週時点における治療効果（evolocumab対プラセボ）の一貫性については、反復測定線形効果モデルから投与52週時点の治療効果と投与12週時点の治療効果の差の95%信頼区間（CI）を求めた。この評価はFAS及び効果持続性解析対象集団を用いて実施した。
- 投与12週時点から52週時点までのベースラインで調整したLDL-Cが70 mg/dL［1.8 mmol/L］未満に到達した被験者の割合については、治療効果としてベースラインで調整した投与52週時点における投与12週時点からの変化率は共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて評価した。95% CIの評価は効果持続性解析対象集団を用いた。

安全性評価項目の解析

有害事象、臨床検査パラメータ及び脂質安定化期における脂質低下基礎療法の要約統計量を示した。有害事象は、最新版の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。すべての有害事象について、サブグループ解析の結果（適切な場合、層別因子、年齢、人種及び性別ごと）を示した。死亡の発現率は判定された有害事象データベースから集計した。

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、臨床検査値のシフトテーブルを示した。いずれかの時点で抗evolocumab抗体産生が認められた被験者数及び割合を集計した。

各規定来院時のステロイドホルモン検体（ACTH、FSH、LH、コルチゾール、テストステロン、エストラジオール）は、投与群別に記述統計量を示した。

各規定来院時の血清中ビタミンE及び標準化ビタミンEは、FASを対象に、投与群別に記述統計量を示した。

各規定来院時のビタミンE（血清中ビタミンE、LDL-ビタミンE、HDL-ビタミンE、赤血球［RBC］ビタミンE及びNon-HDL-ビタミンE）サブスタディ用検体は、投与群別に記述統計量を示した（実測値及び標準化値）。

2. 結果の要約

2.1 被験者の内訳

米国、カナダ、南アフリカ、チェコ共和国、デンマーク、ハンガリー、ベルギー、オーストラリア及びオーストリアの88施設において、合計905例の被験者が無作為に割り付けられた。これらの被験者のうち、901例が1回以上の治験薬（evolocumab 420 mg SC QM又はプラセボSC QM）の投与を受け、855例が試験を完了し、800例が治験実施計画書に従って治験薬投与を完了した。無作為割り付けされた905例のうち、有効性評価項目及び安全性評価項目の解析に用いたFASは、治験薬の投与を受けた901例（99.6%）とした（evolocumab QM群に割り付けられた602例中599例［99.5%］及びプラセボQM群に割り付けられた303例中302例［99.7%］）。

被験者の内訳を表2.7.6.20-3に示す。

表 2.7.6.20-3　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）

	食事療法のみ		食事療法＋アトロバスタチン 10mg		食事療法＋アトロバスタチン 80mg		食事療法＋アトロバスタチン 80mg＋エゼチミブ 10mg		合計	
	プラセボ QM (N = 38) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 74) n (%)	プラセボ QM (N = 129) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 256) n (%)	プラセボ QM (N = 73) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 146) n (%)	プラセボ QM (N = 63) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 126) n (%)	プラセボ QM (N = 303) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 602) n (%)
治験薬の状況										
IP の投与を全く受けなかった被験者数	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.5)
IP の投与を受けた被験者数	37 (97.4)	74 (100.0)	129 (100.0)	254 (99.2)	73 (100.0)	145 (99.3)	63 (100.0)	126 (100.0)	302 (99.7)	599 (99.5)
投与を完了した被験者数	32 (84.2)	62 (83.8)	117 (90.7)	225 (87.9)	67 (91.8)	127 (87.0)	58 (92.1)	112 (88.9)	274 (90.4)	526 (87.4)
投与を中止した被験者数	5 (13.2)	12 (16.2)	12 (9.3)	29 (11.3)	6 (8.2)	18 (12.3)	5 (7.9)	14 (11.1)	28 (9.2)	73 (12.1)
同意撤回	2 (5.3)	1 (1.4)	3 (2.3)	4 (1.6)	1 (1.4)	2 (1.4)	2 (3.2)	1 (0.8)	8 (2.6)	8 (1.3)
有害事象	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.8)	7 (2.7)	2 (2.7)	3 (2.1)	1 (1.6)	1 (0.8)	4 (1.3)	12 (2.0)
妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
被験者の希望	0 (0.0)	4 (5.4)	4 (3.1)	9 (3.5)	2 (2.7)	9 (6.2)	2 (3.2)	2 (1.6)	8 (2.6)	24 (4.0)
治験依頼者の判断	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	4 (0.7)
治験担当医師判断	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
追跡不能	1 (2.6)	3 (4.1)	1 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.7)	9 (1.5)
その他	2 (5.3)	2 (2.7)	2 (1.6)	5 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (5.6)	4 (1.3)	14 (2.3)

N = 無作為割付けした被験者数、EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、QM = 4 週 1 回 (皮下)、IP = 治験薬
無作為割付けした被験者数 2120 例、最初の被験者の組入れ日 2012 年 1 月 5 日　最後の被験者の最終来院日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

[redacted]

表 2.7.6.20-3　被験者の内訳及び投与中止理由（無作為割り付けされた全被験者）（続き）

	食事療法 のみ		食事療法＋アトロバスタチン 10mg		食事療法＋アトロバスタチン 80mg		食事療法＋アトロバスタチン 80mg＋エゼチミブ 10mg		合計	
	プラセボ QM (N = 38) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 74) n (%)	プラセボ QM (N = 129) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 256) n (%)	プラセボ QM (N = 73) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 146) n (%)	プラセボ QM (N = 63) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 126) n (%)	プラセボ QM (N = 303) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 602) n (%)
試験完了の状況										
完了した被験者	33 (86.8)	66 (89.2)	123 (95.3)	244 (95.3)	71 (97.3)	137 (93.8)	60 (95.2)	121 (96.0)	287 (94.7)	568 (94.4)
中止した被験者	5 (13.2)	8 (10.8)	6 (4.7)	12 (4.7)	2 (2.7)	9 (6.2)	3 (4.8)	5 (4.0)	16 (5.3)	34 (5.6)
同意撤回	3 (7.9)	1 (1.4)	3 (2.3)	6 (2.3)	1 (1.4)	2 (1.4)	2 (3.2)	2 (1.6)	9 (3.0)	11 (1.8)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡不能	1 (2.6)	5 (6.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.7)	11 (1.8)
その他	1 (2.6)	2 (2.7)	2 (1.6)	3 (1.2)	1 (1.4)	4 (2.7)	1 (1.6)	1 (0.8)	5 (1.7)	10 (1.7)

N = 無作為割付けした被験者数、EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、QM = 4 週 1 回 (皮下)、IP = 治験薬
無作為割付けした被験者数 2120 例、最初の被験者の組入れ日 2012 年 1 月 5 日　最後の被験者の最終来院日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

[redacted]

2.2　人口統計学的データ

試験対象集団の構成は47.7%が男性、52.3%が女性であり、被験者の平均年齢（SD）は56.2（10.6）歳であった。ほとんどの被験者（evolocumab群77%及びプラセボ群77.8%）は65歳未満であった。白人（80.4%）が集団の大部分を占め、黒人／アフリカ系アメリカ人（8.4%）、アジア人（6.3%）、アメリカ先住民又はアラスカ先住民（0.2%）、混血（0.2%）、ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系（0.1%）及びその他（4.3%）であった。日本人2例（2世1例及び3世1例）はプラセボ群であった。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2.7.6.20-4に示す。

表 2.7.6.20-4　ベースライン時の人口統計学的データ（FAS）

	食事療法 のみ		食事療法＋アトロバスタチン 10mg		食事療法＋アトロバスタチン 80mg		食事療法＋アトロバスタチン 80mg＋エゼチミブ 10mg		合計	
	プラセボ QM (N = 37)	EvoMab 420 mg QM (N = 74)	プラセボ QM (N = 129)	EvoMab 420 mg QM (N = 254)	プラセボ QM (N = 73)	EvoMab 420 mg QM (N = 145)	プラセボ QM (N = 63)	EvoMab 420 mg QM (N = 126)	プラセボ QM (N = 302)	EvoMab 420 mg QM (N = 599)
性別 - n (%)										
男性	15 (40.5)	35 (47.3)	59 (45.7)	109 (42.9)	33 (45.2)	76 (52.4)	33 (52.4)	70 (55.6)	140 (46.4)	290 (48.4)
女性	22 (59.5)	39 (52.7)	70 (54.3)	145 (57.1)	40 (54.8)	69 (47.6)	30 (47.6)	56 (44.4)	162 (53.6)	309 (51.6)
民族- n (%)										
ヒスパニック系又はラテン系	7 (18.9)	7 (9.5)	8 (6.2)	14 (5.5)	2 (2.7)	9 (6.2)	0 (0.0)	3 (2.4)	17 (5.6)	33 (5.5)
非ヒスパニック系又はラテン系	30 (81.1)	67 (90.5)	121 (93.8)	240 (94.5)	71 (97.3)	136 (93.8)	63 (100.0)	123 (97.6)	285 (94.4)	566 (94.5)
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)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
アジア人	5 (13.5)	11 (14.9)	6 (4.7)	15 (5.9)	1 (1.4)	5 (3.4)	4 (6.3)	10 (7.9)	16 (5.3)	41 (6.8)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	7 (18.9)	11 (14.9)	8 (6.2)	18 (7.1)	5 (6.8)	12 (8.3)	3 (4.8)	12 (9.5)	23 (7.6)	53 (8.8)
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)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)
白人	25 (67.6)	50 (67.6)	112 (86.8)	217 (85.4)	65 (89.0)	123 (84.8)	46 (73.0)	86 (68.3)	248 (82.1)	476 (79.5)
その他	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (1.6)	4 (1.6)	2 (2.7)	4 (2.8)	9 (14.3)	17 (13.5)	13 (4.3)	26 (4.3)
混血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)

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

[a]北米はカナダ及びアメリカなど、ヨーロッパはオーストリア、ベルギー、チェコ共和国、デンマーク及びハンガリーなど、アジア太平洋は、オーストラリア及び南アフリカなど

Source: Modified from Table 14-2.2.1

表 2.7.6.20-4　ベースライン時の人口統計学的データ（FAS）（続き）

	食事療法のみ		食事療法＋アトロバスタチン 10mg		食事療法＋アトロバスタチン 80mg		食事療法＋アトロバスタチン 80mg＋エゼチミブ 10mg		合計	
	プラセボ QM (N = 37)	EvoMab 420 mg QM (N = 74)	プラセボ QM (N = 129)	EvoMab 420 mg QM (N = 254)	プラセボ QM (N = 73)	EvoMab 420 mg QM (N = 145)	プラセボ QM (N = 63)	EvoMab 420 mg QM (N = 126)	プラセボ QM (N = 302)	EvoMab 420 mg QM (N = 599)
日本人	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
第 1 世代	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第 2 世代	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
第 3 世代	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
地域 - n (%)[a]										
北米	28 (75.7)	53 (71.6)	87 (67.4)	156 (61.4)	43 (58.9)	91 (62.8)	19 (30.2)	44 (34.9)	177 (58.6)	344 (57.4)
ヨーロッパ	3 (8.1)	13 (17.6)	33 (25.6)	81 (31.9)	26 (35.6)	46 (31.7)	15 (23.8)	25 (19.8)	77 (25.5)	165 (27.5)
アジア太平洋	6 (16.2)	8 (10.8)	9 (7.0)	17 (6.7)	4 (5.5)	8 (5.5)	29 (46.0)	57 (45.2)	48 (15.9)	90 (15.0)

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

[a]北米はカナダ及びアメリカなど、ヨーロッパはオーストリア、ベルギー、チェコ共和国、デンマーク及びハンガリーなど、アジア太平洋は、オーストラリア及び南アフリカなど

Source: Modified from Table 14-2.2.1

表 2.7.6.20-4　ベースライン時の人口統計学的データ（FAS）（続き）

	食事療法 のみ		食事療法＋アトロバスタチン 10mg		食事療法＋アトロバスタチン 80mg		食事療法＋アトロバスタチン 80mg＋エゼチミブ 10mg		合計	
	プラセボ QM (N = 37)	EvoMab 420 mg QM (N = 74)	プラセボ QM (N = 129)	EvoMab 420 mg QM (N = 254)	プラセボ QM (N = 73)	EvoMab 420 mg QM (N = 145)	プラセボ QM (N = 63)	EvoMab 420 mg QM (N = 126)	プラセボ QM (N = 302)	EvoMab 420 mg QM (N = 599)
年齢 (歳)										
N	37	74	129	254	73	145	63	126	302	599
平均	53.5	50.7	57.0	57.2	58.4	57.8	55.9	54.2	56.7	55.9
SD	12.4	11.9	10.6	10.3	8.7	9.4	9.0	11.5	10.1	10.8
中央値	54.0	51.0	59.0	59.0	59.0	59.0	56.0	57.0	57.0	58.0
Q1, Q3	43.0, 63.0	42.0, 61.0	51.0, 64.0	50.0, 65.0	53.0, 65.0	54.0, 64.0	52.0, 62.0	46.0, 62.0	51.0, 64.0	49.0, 64.0
最小, 最大	26, 75	25, 72	22, 74	25, 75	38, 74	27, 73	26, 75	25, 74	22, 75	25, 75
年齢- n (%)										
< 65 歳	29 (78.4)	64 (86.5)	97 (75.2)	185 (72.8)	54 (74.0)	111 (76.6)	55 (87.3)	101 (80.2)	235 (77.8)	461 (77.0)
≥ 65 歳	8 (21.6)	10 (13.5)	32 (24.8)	69 (27.2)	19 (26.0)	34 (23.4)	8 (12.7)	25 (19.8)	67 (22.2)	138 (23.0)

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

[a]北米はカナダ及びアメリカなど、ヨーロッパはオーストリア、ベルギー、チェコ共和国、デンマーク及びハンガリーなど、アジア太平洋は、オーストラリア及び南アフリカなど

Source: Modified from Table 14-2.2.1

2.3 有効性の結果

2.3.1 投与 52 週時点における LDL-C のベースラインからの変化率

脂質低下基礎療法と併用したときの evolocumab（420 mg SC QM）の UC LDL-C のベースラインから投与 52 週時点までの変化率（SE）は、プラセボ QM と比較して-57.0%（2.1%）であった（調整後 P 値<0.001）（表 2.7.6.20-5）。reflexive LDL-C 値及び算出 LDL-C 値を用いて、脂質低下基礎療法と併用したときの evolocumab QM の LDL-C のベースラインから投与 52 週時点までの変化率を追加解析したところ、プラセボと比較して、群間差はそれぞれ-58.0%（2.1%）及び-59.3%（2.3%）であった（調整後 P 値<0.001）。

表 2.7.6.20-5 投与 52 週時点における UC LDL-C のベースラインからの変化率の主解析（FAS）

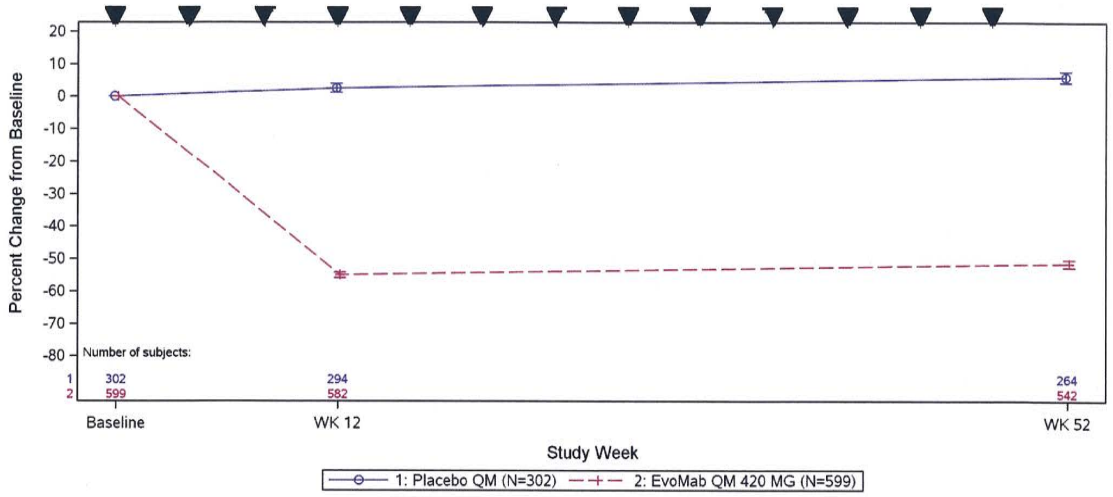
	プラセボ QM (N = 302)	EvoMab 420 mg QM (N = 599)
要約統計量		
N	264	542
平均	6.03	-51.45
SD	27.39	28.02
SE	1.69	1.20
中央値	1.66	-57.63
Q1, Q3	(-9.60, 16.26)	(-68.63, -42.66)
最小,最大	(-91.7, 173.9)	(-95.1, 111.2)
LS 平均 [a]		
推定	6.83	-50.14
SE	1.75	1.24
95% CI	(3.40, 10.27)	(-52.58, -47.69)
治療差 [b]		
推定	-	-56.97
SE	-	2.10
95% CI	(-, -)	(-61.08, -52.85)
p-値	-	< 0.001
調整 p-値 [c]	-	**< 0.001**

CI =信頼区間、N = 無作為割付けし治験薬を投与した被験者数、EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール、QM = 4 週 1 回 (皮下)、SE = 標準誤差

[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]プラセボを参照として用いた、各投与頻度群内の治療差。
[c]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。

[redacted]

evolocumab QM の投与を受けた被験者では、試験開始後 12 週間で LDL-C のベースラインからの大幅な低下が達成され、この低下は 52 週時点（EOS）まで持続した（図 2.7.6.20-1）。



矢印は投与予定日を示す。
N = 無作為割付けし治験薬を投与した被験者数、EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール、QM = 4 週 1 回 (皮下)、WK =week
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 14-4.27.1

図 2.7.6.20-1　規定来院時及び投与群別の UC LDL-C のベースラインからの平均変化率（FAS）

プラセボ調整した投与 52 週時点における UC LDL-C の平均変化率のサブグループ解析（基礎療法、年齢、性別、人種、地域、UC LDL-C、体格指数［BMI］、耐糖能、高血圧、習慣的喫煙、CAD のリスク因子、若年性 CAD の家族歴、PCSK9、トリグリセリド及び NCEP 高リスク）により、evolocumab QM は全サブグループにわたって有効であり、顕著な差は認められなかった。

2.3.2　有効性の副次評価項目

表 2.7.6.20-6 に要約したように、脂質低下基礎療法と併用したとき、evolocumab QM 群ではプラセボ QM 群と比較して、有効性の副次評価項目のうち tier 1 及び tier 2 のすべてにおいて統計学的に有意な変化（調整後 P 値<0.001）が認められた。

表 2.7.6.20-6　副次評価項目の要約

評価項目	推定治療差 (95% CI)[a] EvoMab 420 mg QM vs プラセボ QM
Tier 1 副次評価項目	
week 52 の UC LDL-C のベースラインからの変化量（mg/dL）	-57.8 (-62.3, -53.3)
week 52 に UC LDL-C < 70 mg/dL (1.8 mmol/L) となった被験者の割合	75.8 (70.8, 79.7)
week 12 の UC LDL-C のベースラインからの変化率	-57.5 (-60.6, -54.4)
week 12 の総コレステロールのベースラインからの変化率	-35.2 (-37.2, -33.1)
week 52 の総コレステロールのベースラインからの変化率	-33.4 (-36.2, -30.7)
week 52 の非 HDL-C のベースラインからの変化率	-50.3 (-54.2, -46.3)
week 52 の ApoB のベースラインからの変化率	-44.2 (-47.6, -40.8)
week 52 の総コレステロール/HDL-C 比のベースラインからの変化率	-37.1 (-40.4, -33.9)
week 52 の ApoB/ApoA1 比のベースラインからの変化率	-46.2 (-49.8, -42.6)
Tier 2 副次評価項目 s	
week 52 の Lp(a) のベースラインからの変化率	-22.4 (-26.2, -18.6)
week 52 のトリグリセリドのベースラインからの変化率	-11.5 (-17.2, -5.9)
week 52 の VLDL-C のベースラインからの変化率	-29.2 (-40.2, -18.1)
week 52 の HDL-C のベースラインからの変化率	5.4 (3.3, 7.6)
三次評価項目	
week 52 の ApoA1 のベースラインからの変化率	3.0 (1.3, 4.6)

ApoA1 = アポリポ蛋白 A-1、ApoB = アポリポ蛋白 B、 CI = 信頼区間、EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、HDL-C =高比重リポ蛋白コレステロール、LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール、Lp(a) =リポ蛋白(a)、 N = 無作為割付けし治験薬を投与した被験者数、QM = 4 週 1 回 (皮下)、UC =超遠心法、VLDL-C = 超低比重リポ蛋白コレステロール、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。

[a] Wilson Score 法を用い、算出した 95% 信頼区間。

Modified from Table 14-4.24.1 and Table 14-4.22.1

2.3.3　探索的評価項目

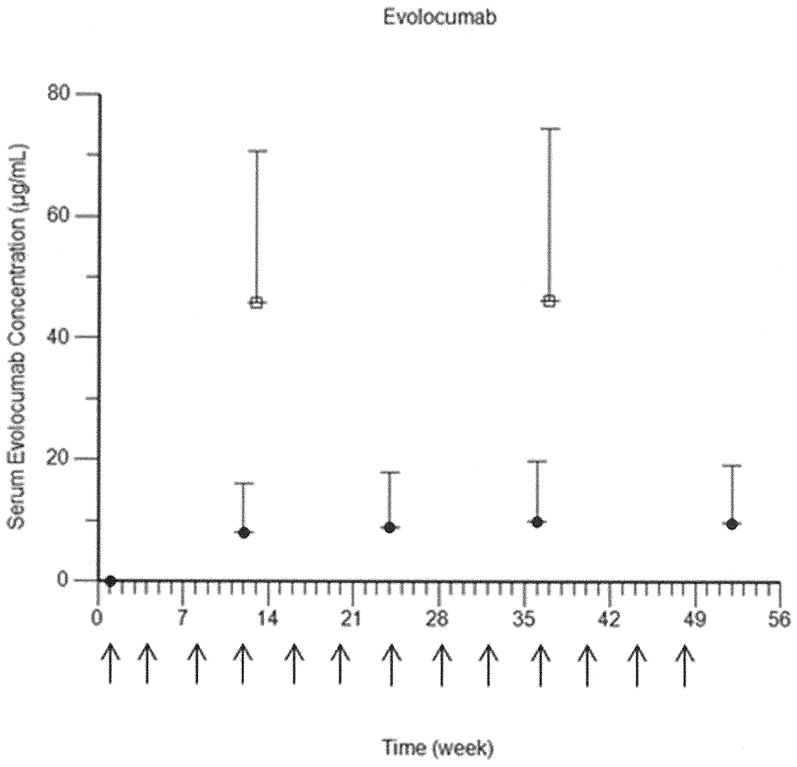
全死因による死亡、心血管系疾患に起因する死亡、心筋梗塞、不安定狭心症のための入院、冠動脈の血行再建、脳卒中、心不全のための入院及び筋肉関連の有害事象は、独立臨床事象判定委員会による判定を行った。evolocumab QM 群 6 例（1.0%）及びプラセボ QM 群 2 例（0.7%）に陽性と判定された有害事象が認められた。evolocumab 群における有害事象は、心血管系疾患に起因する死亡が 3 件、非致死的心筋梗塞が 1 件、PCI による血行再建が 1 件、一過性脳虚血発作が 1 件及びクレアチンホスホキナーゼ（CK）上昇を伴う筋肉痛が 1 件であった。プラセボ群における有害事象は、PCI による血行再建が 1 件及び CABG による血行再建が 1 件であった。更に、判定された死亡の事象 1 件が 30 日間の追跡調査中に認められた。この被験者は死亡の 3 週間前に試験を完了していた。

2.4　薬物動態の結果

薬物動態用検体は Day 1 投与前、12 週時投与前、13 週時、24 週時投与前、36 週時投与前、37 週時及び 52 週時（試験終了時、48 週時の最終投与後 4 週間）に採取した。52 週間にわたって

evolocumab 420 mg QM を SC 投与したとき、投与 12 週時点、24 週時点、36 週時点及び 52 週時点における最低血清中非結合型 evolocumab 濃度（投与間の最低薬物濃度［C_{min}］）の平均値（SD）は安定しており、8.23（9.05）～10.3（11.2） μg/mL であった。投与 13 週時点及び 37 週時点における血清中非結合型 evolocumab の投与間の最高薬物濃度（C_{max}）の平均値（SD）は、それぞれ 47.4（24.4） μg/mL 及び 49.4（23.2） μg/mL であった（図 2.7.6.20-2）。

- ○ 最高濃度
- ● 最低濃度



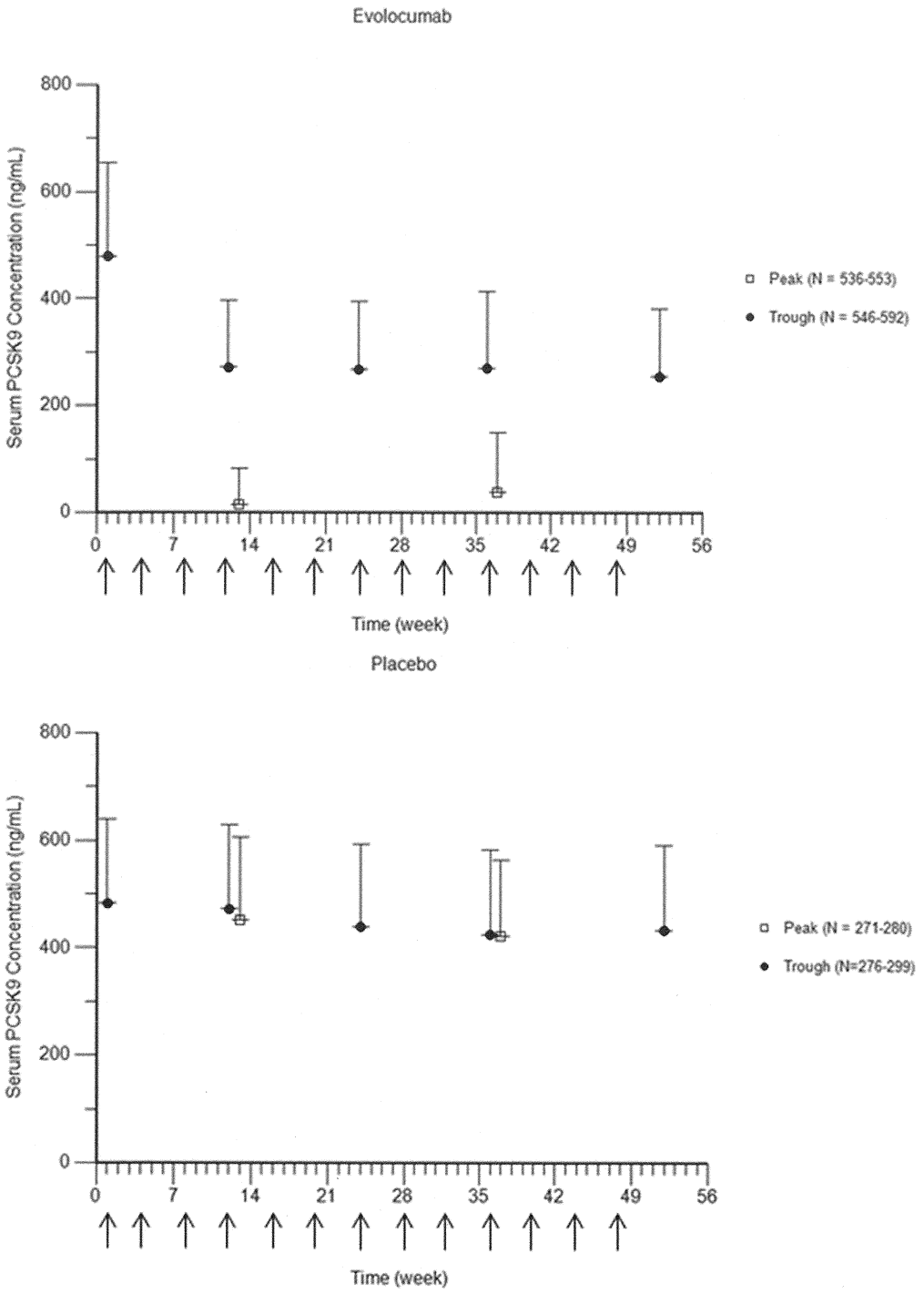
矢印は投与予定日を示す。
QM = 4 週 1 回、SC = 皮下、SD = 標準偏差

[redacted]

図 2.7.6.20-2　高脂血症患者に evolocumab 420 mg QM を SC 投与したときの平均（+SD）血清中非結合型 evolocumab 濃度-時間プロファイル

2.5　薬力学の結果

evolocumab QM 群では、平均（SD）血清中非結合型 PCSK9 濃度は Day 1 の投与前と比較して低下し、evolocumab 濃度の最高値が観測された投与 13 週時点及び 37 週時点における中央値は、それぞれほぼ定量下限（LLOQ）（15 ng/mL 未満）であった（図 2.7.6.20-3）。非結合型 evolocumab 濃度のトラフ値が観測された時点において、非結合型 PCSK9 濃度は安定しており、253（123）～269（129） ng/mL であった。プラセボ群の非結合型 PCSK9 濃度の平均値は 52 週間にわたって安定しており、423（139）～483（156） ng/mL であった。evolocumab QM 群の Day 1 の平均非結合型 PCSK9 濃度は 479（172） ng/mL であり、プラセボ QM 群で観測された濃度と同様であった。



矢印は投与予定日を示す。

QM = 4 週 1 回、SC = 皮下、 SD = 標準偏差

PCSK9 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 9

図 2.7.6.20-3　高脂血症被験者に evolocumab 420 mg QM 又はプラセボを SC 投与したときの平均（+SD）血清中非結合型 PCSK9 濃度-時間プロファイル

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 2.7.6.20-7 に示す。

表 2.7.6.20-7 有害事象の要約（FAS）

	プラセボ QM (N = 302) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 599) n (%)
有害事象発現例(n%)	224 (74.2)	448 (74.8)
Grade ≥ 2	141 (46.7)	269 (44.9)
Grade ≥ 3	15 (5.0)	47 (7.8)
Grade ≥ 4	0 (0.0)	6 (1.0)
重篤な有害事象	13 (4.3)	33 (5.5)
IP の投与中止となった有害事象	3 (1.0)	13 (2.2)
重篤	0 (0.0)	4 (0.7)
非重篤	3 (1.0)	9 (1.5)
死亡 [a]	0 (0.0)	2 (0.3)

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

MedDRA 16.1 版でコード化

治験薬初回投与から試験終了までに発現した事象を有害事象とした。

[a]試験終了来院後に死亡が 1 件報告された。

Source: Modified from Table 14-6.1.1

2.6.1.2 全有害事象

有害事象は 672 例（75%）の被験者に 1 件以上認められた。有害事象の発現率は、evolocumab 群（74.8%、448/599 例）とプラセボ群（74.2%、224/302 例）で同様であり、大部分が軽度又は中等度であった。National Cancer Institute（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE、バージョン 4.0）グレード 3 以上の有害事象は、evolocumab QM 群及びプラセボ QM 群でそれぞれ 7.8%（47 例）及び 5.0%（15 例）に認められ、グレード 4 以上の有害事象は、evolocumab QM 群で 1.0%（6 例）に認められたが、プラセボ QM 群では認められなかった。

治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象を表 2.7.6.20-9 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 14-6.604.9（日本語訳）（5.3.5.3 項）に示す。

2.6.1.3 主な有害事象

evolocumab QM 群及びプラセボ QM 群それぞれで 5%以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎（evolocumab QM 群 10.5%、プラセボ QM 群 9.6%）、上気道感染（evolocumab QM 群 9.3%、プラセ

ボ QM 群 6.3%）、インフルエンザ（evolocumab QM 群 7.5%、プラセボ QM 群 6.3%）及び背部痛（evolocumab QM 群 6.2%、プラセボ QM 群 5.6%）であった。

2.6.1.4　有害事象による投与中止

治験薬の投与中止に至った有害事象は、evolocumab QM 群及びプラセボ QM 群でそれぞれ 2.2%（13 例）及び 1.0%（3 例）に認められた。evolocumab QM 群の 2 例（0.3%）に筋肉痛が認められ、ほかに evolocumab QM 群又はプラセボ QM 群の 2 例以上に認められた有害事象はなかった。

2.6.1.5　死に至った有害事象

死に至った有害事象は 2 件（心不全、心筋梗塞）認められ、更に試験終了後に 1 例 1 件（心突然死）認められた。死亡 3 件はすべて evolocumab QM 群であった。

2.6.1.6　重篤な有害事象

重篤な有害事象は、evolocumab QM 群 33 例（5.5%）、プラセボ QM 群 13 例（4.3%）に認められた。同一事象の発現が 2 例を超える重篤な有害事象は認められなかったが、evolocumab QM 群でそれぞれ 2 例（0.3%）に認められた重篤な有害事象は、狭心症、動悸、心室性期外収縮、頭位性回転性めまい、背部痛及び肺塞栓症であった。プラセボ QM 群では 2 例（0.7%）に狭心症が認められたが、そのほかに 1 例（0.3%）を超える重篤な有害事象は認められなかった。

2.6.2　臨床検査値の評価と心電図

ベースライン後のいずれかの時点で CK が基準値上限（ULN）の 5 倍を超えた被験者は、evolocumab QM 群 7 例（1.2%）及びプラセボ QM 群 1 例（0.3%）であった。ベースライン後のいずれかの時点の CK が ULN の 10 倍を超えた被験者は、evolocumab QM 群 3 例（0.5%）及びプラセボ QM 群 1 例（0.3%）であった。ほとんどの場合、これらの上昇は一過性であり（ULN の 5 倍未満に回復）、身体活動に関連していた。evolocumab QM 群の CK 上昇が認められた被験者では、1 例を除く全例が治験薬投与を完了した。

ベースライン後のいずれかの時点のアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が ULN の 3 倍を超えた被験者は、evolocumab QM 群 5 例（0.8%）及びプラセボ QM 群 3 例（1.0%）であった。ベースライン後のいずれかの時点の ALT 又は AST が ULN の 5 倍を超えた被験者は、evolocumab QM 群 3 例（0.5%）及びプラセボ QM 群 1 例（0.3%）であった。ベースライン後のいずれかの時点の総ビリルビンが ULN の 2 倍を超えた被験者は、evolocumab QM 群 5 例（0.8%）及びプラセボ QM 群 1 例（0.3%）であった。ベースライン後のいずれかの来院時に ALT 又は AST が ULN の 3 倍を超え、かつ、総ビリルビンが ULN の 2 倍を超えた被験者はいなかった。

evolocumab QM を投与したとき、ステロイドホルモン分析において ACTH、FSH、LH、コルチゾール、テストステロン又はエストラジオールにベースラインからの変動は認められなかった。

evolocumab QM により LDL-C が低下しても、ACTH 上昇又はコルチゾール低下は認められなかった。また、FSH 上昇あるいはテストステロン低下又はエストラジオール低下も認められなかった。バイタルサイン又はその他の安全性に関連する結果に変動は認められなかった。

投与 52 週時点における標準化平均血清中ビタミン E 濃度は、evolocumab QM 群及びプラセボ QM 群の両群ともベースライン濃度と同様であった。evolocumab QM 群の合計 55 例及びプラセボ QM 群の合計 45 例がビタミン E サブスタディに登録された。evolocumab QM 群とプラセボ QM 群の間で、標準化ビタミン E 濃度、HDL 中の総ビタミン E 又は標準化ビタミン E、あるいは RBC 中ビタミン E により示された組織中ビタミン E に顕著な差は認められなかった。

LDL-C が低値であった被験者を対象としたサブグループ解析では、LDL-C 25 mg/dL 未満又は 40 mg/dL 未満に到達した被験者について、全有害事象、重篤な有害事象、CK 上昇及びアミノトランスフェラーゼ上昇が、LDL-C 40 mg/dL 以上であった被験者と比較して明らかに上回る結果は認められなかった。

2.6.3 抗 evolocumab 抗体産生の状況

evolocumab QM 群に無作為割り付けられた 2 例において、ベースライン時に既存の抗 evolocumab 結合抗体が陽性と判定され、evolocumab QM 群の 1 例が一時的に抗 evolocumab 結合抗体が陽性となった。抗 evolocumab 中和抗体が陽性となった被験者はいなかった。

3. 結論

52 週間のプラセボ対照試験を実施した結果、さまざまな心血管系リスクを有し、LDL-C 及び NCEP ATP III のリスクカテゴリーに従った心血管系リスクに基づいて最適化された脂質低下基礎療法を併用している高脂血症被験者において、evolocumab QM の厳密な評価を実施することができた。本試験のデザイン及び無作為割り付け方式により、evolocumab QM の LDL-C 及びその他の脂質パラメータにおける長期安全性及び治療効果に関する情報が得られた。

本試験の結果から、以下の結論が示された。

- LDL-C の低下及びその他の対象とする脂質パラメータの改善において、プラセボと比べて evolocumab の優越性が示された。
- evolocumab 420 mg QM は、52 週間にわたって UC LDL-C の低下に有効であった。LDL-C が最も大きく低下したのは算出 LDL-C であり、次いで reflexive LDL-C 及び UC LDL-C であった。
- 投与 52 週時点における UC LDL-C の低下が投与 12 週時点に認められた低下と同様であったことから、evolocumab の効果は長期使用でも安定していることが示された。
- evolocumab 群では、プラセボ群と比較して投与 52 週時点における UC LDL-C 濃度が 70 mg/dL（1.8 mmol/L）未満であった被験者の割合が有意に高かった。
- evolocumab 群では、プラセボと比較して総コレステロール、non-HDL-C、ApoB、総コレステロール／HDL-C 比、ApoB/ApoA1 比、Lp（a）、VLDL-C 及びトリグリセリドに長期にわたる低下が認められた。

- evolocumab 群では、プラセボと比較して HDL-C 及び ApoA1 に長期にわたる上昇が認められた。
- evolocumab 420 mg SC QM の最低血清中非結合型 evolocumab 濃度（C_{min}）の平均値は、52 週間にわたって安定していた。トラフ値時点における evolocumab 群の血清中非結合型 PCSK9 濃度の平均値は、Day 1 投与前と比較して低下し、52 週間にわたって一貫性を示した。
- evolocumab を長期間投与したとき、evolocumab によるビタミン E 濃度又はステロイドホルモン生合成への悪影響は認められなかった。
- evolocumab に長期間曝露されたとき、安全性の兆候はみられなかった。52 週間の投与において、evolocumab の忍容性は良好であった。
- 治験中に発現した有害事象の大部分が軽度又は中等度であった。重篤な有害事象や、有害事象による投与中止の頻度は比較的低く、おおむねプラセボと同様であった。
- 治験薬投与と関連のある臨床的に重要な臨床検査値異常を示す兆候は認められなかった。筋肉及び肝損傷に関連した有害事象及び臨床検査値異常の発現率は、投与群間で同様であった。
- evolocumab の投与により低 LDL-C 値を達成した被験者を対象とした安全性の解析では、明らかに低 LDL-C 値に関連したリスクは特定されなかった。

本試験の結果から、安定した用量でスタチンの投与を受けている高脂血症被験者において、evolocumab のベネフィットリスクプロファイルは良好であることが示された。

4. 有害事象の叙述

4.1 死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の症例一覧

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.20-8 に示す。

表 2.7.6.20-8　死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の要約

番号	被験者 ID	理由			MedDRA 基本語
		死亡	その他の重篤な有害事象	投与中止に至った有害事象	
1	[redacted]		X		外耳道の外骨腫
2	[redacted]		X		頭位性回転性めまい
3	[redacted]		X		皮膚感染
4	[redacted]		X		狭心症
5	[redacted]		X		椎間板突出
6	[redacted]			X	注射部位紅斑, 注射部位そう痒感, 注射部位腫脹, 注射部位蕁麻疹
7	[redacted]			X	一過性脳虚血発作
8	[redacted]		X		過量投与
9	[redacted]		X		交通事故, 多発骨折
10	[redacted]			X	筋痙縮, 筋肉痛
11	[redacted]		X		胆道障害
12	[redacted]	X	X		心不全
13	[redacted]	X	X		心筋梗塞
14	[redacted]		X		胃炎
15	[redacted]		X		前兆を伴う片頭痛
16	[redacted]		X		変形性関節症
17	[redacted]		X		子宮癌
18	[redacted]			X	血中アルカリホスファターゼ増加, アラニンアミノトランスフェラーゼ増加, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
19	[redacted]			X	片頭痛, 皮膚臭異常, 神経過敏
20	[redacted]		X	X	呼吸困難, 腎新生物, 胸膜炎, 肺炎, 腎明細胞癌
21	[redacted]		X		動悸

MedDRA = ICH 国際医薬用語集

表 2.7.6.20-8　死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の要約（続き）

番号	被験者 ID	理由			MedDRA 基本語
		死亡	その他の重篤な有害事象	投与中止に至った有害事象	
22	[redacted]		X		肺塞栓症
23	[redacted]			X	筋肉痛
24	[redacted]		X		人工乳房移植, 医療機器不具合
25	[redacted]		X	X	そう痒症, 心房細動, 洞性徐脈
26	[redacted]			X	倦怠感, 筋肉痛
27	[redacted]			X	悪心, 頭痛
28	[redacted]			X	肝酵素上昇
29	[redacted]			X	上室性期外収縮
30	[redacted]		X	X	血中クレアチンホスホキナーゼ増加
31	[redacted]		X		肺塞栓症
32	[redacted]		X	X	遠隔転移を伴う卵巣癌
33	[redacted]		X		末梢性感覚ニューロパチー
34	[redacted]		X		背部痛
35	[redacted]		X		関節損傷
36	[redacted]		X		痔核
37	[redacted]		X		胸痛
38	[redacted]		X		狭心症
39	[redacted]		X		背部痛
40	[redacted]			X	悪寒, 悪心
41	[redacted]		X		変形性脊椎症
42	[redacted]			X	リウマチ性多発筋痛
43	[redacted]		X		虫垂炎
44	[redacted]		X		不安定狭心症
45	[redacted]		X		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加; アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
46	[redacted]		X		狭心症, 低マグネシウム血症, 動悸, 心室性期外収縮

MedDRA = ICH 国際医薬用語集

表 2.7.6.20-8　死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の要約（続き）

番号	被験者 ID	理由			MedDRA 基本語
		死亡	その他の重篤な有害事象	投与中止に至った有害事象	
47	[redacted]		X		狭心症, 低血圧, 心室性期外収縮
48	[redacted]		X		痙攣, 頭蓋骨骨折
49	[redacted]		X		胆石症
50	[redacted]		X		喘息
51	[redacted]		X		頭位性回転性めまい
52	[redacted]		X		卵巣嚢胞
53	[redacted]		X		肝酵素上昇
54	[redacted]		X		喘息
55	[redacted]		X		乳癌
56	[redacted]		X		肺塞栓症
57	[redacted]		X		失神
58	[redacted]		X		非心臓性胸痛

MedDRA = ICH 国際医薬用語集

表 2.7.6.20-9　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	食事療法 のみ		食事療法＋アトロバスタチン 10mg		食事療法＋アトロバスタチン 80mg		食事療法＋アトロバスタチン 80mg＋エゼチミブ 10mg		合計	
	プラセボ QM (N = 37) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 74) n (%)	プラセボ QM (N = 129) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 254) n (%)	プラセボ QM (N = 73) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 145) n (%)	プラセボ QM (N = 63) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 126) n (%)	プラセボ QM (N = 302) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 599) n (%)
有害事象発現例	30 (81.1)	52 (70.3)	101 (78.3)	201 (79.1)	54 (74.0)	111 (76.6)	39 (61.9)	84 (66.7)	224 (74.2)	448 (74.8)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	5 (2.0)	1 (1.4)	3 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.6)	1 (0.3)	11 (1.8)
貧血	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	7 (1.2)
リンパ節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
内出血発生の増加傾向	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (1.6)	13 (5.1)	0 (0.0)	5 (3.4)	4 (6.3)	10 (7.9)	6 (2.0)	29 (4.8)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	7 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	7 (1.2)

N = 無作為割付けし治験薬を投与した被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、QM = 4 週 1 回 (皮下)
MedDRA 16.1 版でコード化
治験薬初回投与から試験終了までに発現した事象を有害事象とした。



表 2.7.6.20-9　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	食事療法 のみ		食事療法＋アトロバスタチン 10mg		食事療法＋アトロバスタチン 80mg		食事療法＋アトロバスタチン 80mg＋エゼチミブ 10mg		合計	
	プラセボ QM (N = 37) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 74) n (%)	プラセボ QM (N = 129) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 254) n (%)	プラセボ QM (N = 73) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 145) n (%)	プラセボ QM (N = 63) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 126) n (%)	プラセボ QM (N = 302) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 599) n (%)
心臓障害（続き）										
狭心症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	4 (3.2)	2 (0.7)	6 (1.0)
心室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (1.6)	3 (2.4)	2 (0.7)	6 (1.0)
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.3)	3 (0.5)
心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.3)
洞性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
不安定狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)
第一度房室ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
第二度房室ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
二束ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
右脚ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
心筋症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
冠動脈疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

N = 無作為割付けし治験薬を投与した被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、QM = 4 週 1 回 (皮下)
MedDRA 16.1 版でコード化
治験薬初回投与から試験終了までに発現した事象を有害事象とした。

[redacted]

表 2.7.6.20-9　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	食事療法 のみ		食事療法＋アトロバスタチン 10mg		食事療法＋アトロバスタチン 80mg		食事療法＋アトロバスタチン 80mg＋エゼチミブ 10mg		合計	
	プラセボ QM (N = 37) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 74) n (%)	プラセボ QM (N = 129) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 254) n (%)	プラセボ QM (N = 73) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 145) n (%)	プラセボ QM (N = 63) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 126) n (%)	プラセボ QM (N = 302) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 599) n (%)
心臓障害（続き）										
心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
洞不全症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
洞性徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.2)
上室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
陰嚢水瘤	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
耳および迷路障害	0 (0.0)	4 (5.4)	7 (5.4)	9 (3.5)	5 (6.8)	3 (2.1)	2 (3.2)	1 (0.8)	14 (4.6)	17 (2.8)
回転性めまい	0 (0.0)	3 (4.1)	1 (0.8)	2 (0.8)	3 (4.1)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	5 (1.7)	5 (0.8)
頭位性回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	4 (0.7)

N = 無作為割付けし治験薬を投与した被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、QM = 4 週 1 回 (皮下)
MedDRA 16.1 版でコード化
治験薬初回投与から試験終了までに発現した事象を有害事象とした。

[redacted]

表 2.7.6.20-9　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	食事療法 のみ		食事療法＋アトロバスタチン 10mg		食事療法＋アトロバスタチン 80mg		食事療法＋アトロバスタチン 80mg＋エゼチミブ 10mg		合計	
	プラセボ QM (N = 37) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 74) n (%)	プラセボ QM (N = 129) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 254) n (%)	プラセボ QM (N = 73) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 145) n (%)	プラセボ QM (N = 63) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 126) n (%)	プラセボ QM (N = 302) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 599) n (%)
耳および迷路障害（続き）										
耳垢栓塞	0 (0.0)	1 (1.4)	3 (2.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.0)	2 (0.3)
耳痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.3)
耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.3)
難聴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
耳閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
外耳道の外骨腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
聴力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
耳不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
聴覚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	4 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	6 (1.0)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.7)
甲状腺腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

N = 無作為割付けし治験薬を投与した被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、QM = 4 週 1 回 (皮下)
MedDRA 16.1 版でコード化
治験薬初回投与から試験終了までに発現した事象を有害事象とした。

[redacted]