表 2.7.6.21-7　evolocumab の PK パラメータ

記述統計	$AUC_{week8-12}$ (day•μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (day)	C_{min} (μg/mL)
Evolocumab SC Q2W 70 mg				
N	14	14	14	14
平均	112	7.25	NR	2.40
SD	55.5	2.95	NR	1.39
最小値	42.2	2.94	5.0	0.818
中央値	104	7.37	19	1.72
最大値	217	13.0	22	4.74
CV%	49.7	40.7	NR	58.1
Evolocumab SC Q2W 140 mg				
N	21	21	21	21
平均	490	26.3	NR	12.3
SD	277	12.6	NR	9.84
最小値	137	6.32	7.0	1.29
中央値	433	24.2	7.0	9.66
最大値	1080	49.1	25	39.7
CV%	56.5	47.9	NR	79.8
Evolocumab SC Q4W 280 mg				
N	27	27	27	27
平均	514	35.8	NR	6.40
SD	291	17.0	NR	6.68
最小値	95.3	5.61	4.0	0.00
中央値	453	33.2	7.0	4.03
最大値	1210	74.6	13	32.8
CV%	56.7	47.6	NR	104.4
Evolocumab SC Q4W 420 mg				
N	20	20	20	20
平均	1140	68.8	NR	17.2
SD	544	27.0	NR	10.9
最小値	231	19.6	4.0	0.00
中央値	1170	72.2	7.0	15.8
最大値	2250	122	15	36.9
CV%	47.6	39.2	NR	63.6

$AUC_{week8-12}$ = 8～12 週までの evolocumab 血清中濃度-時間曲線下面積、C_{max} = 最高血中濃度、C_{min} =投与 8～12 週までの最低血中濃度、 CV% = 割合で示した変動係数、N = 無作為割付けし投与した被験者数、NR =未報告、SC = 皮下、SD = 標準偏差、Q2W = 2 週 1 回、 Q4W = 4 週 1 回、 t_{max} = 最高血中濃度到達時間

[redacted]

2.5　薬力学の結果

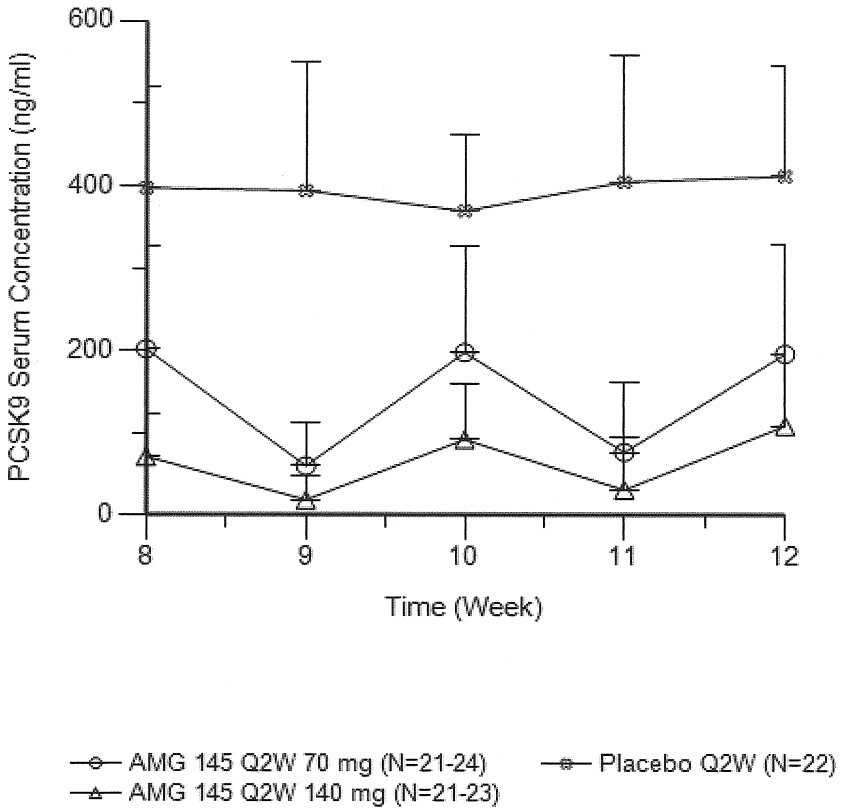
2.5.1　evolocumab サブスタディにおける PCSK9 に関連する薬力学

PK サブスタディにおける投与群別の時間に対する血清中非結合 PCSK9 濃度を図 2.7.6.21-4（Q2W）及び図 2.7.6.21-5（Q4W）に示す。PK サブスタディにおける投与群別の PCSK9 パラメータの平均値の要約を表 2.7.6.21-8（Q2W）及び表 2.7.6.21-9（Q4W）に示す。

ノンコンパートメント解析における PCSK9 パラメータの評価の要件を満たした被験者は、148 例中 132 例（89%）であった。プラセボの投与では PCSK9 への影響は認められなかった。PCSK9 の変動は Q2W 投与及び Q4W 投与のいずれにおいても認められ、投与間隔の最後にベースライン値に向けて戻る特徴が認められた。低用量の evolocumab のより高頻度の投与で予測されたとおり、Q2W

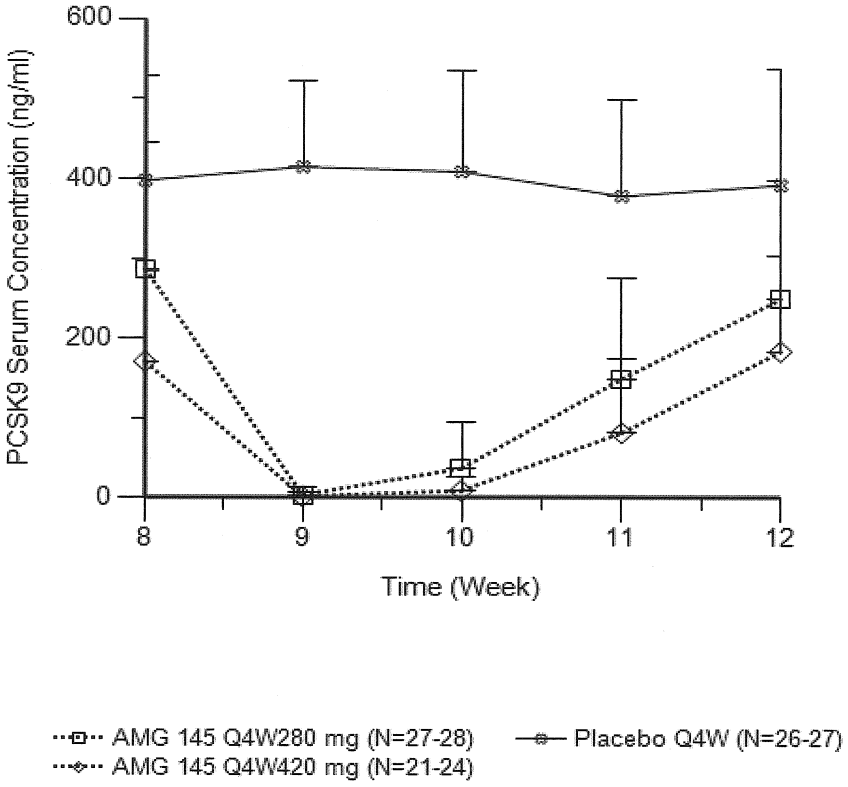
で投与したところ、Q4W 投与と比較して PCSK9 の平均値の最大低下が小さく、投与間隔の最後にベースライン値に向けての上昇が小さかった。140 mg Q2W を投与した結果、15 ng/mL 未満（BQL：15 ng/mL 未満）までの最大の低下が認められ、120 ng/mL 未満までの平均値の低下が維持された（表 2.7.6.21-8）。この結果とは対照的に Q4W の投与では、最大の低下が認められた時点で非結合 PCSK9 濃度の低下がより大きく、抑制時間がより長く、投与間隔の最後にベースライン値に向けての上昇がより大きかった（表 2.7.6.21-9）。これらのいずれの投与方法においても PCSK9 濃度はベースライン（投与群を通じて平均濃度が 378 ng/mL から 418 ng/mL）に戻らなかった（表 2.7.6.21-8 及び表 2.7.6.21-9）。420 mg Q4W を投与した結果、平均 PCSK9 濃度は投与 12 週時点で 200 ng/mL 未満であった（図 2.7.6.21-5）。PCSK9 濃度のベースライン値への戻りは、投与間隔中での血清 evolocumab 濃度の低下と一致した。

PCSK9 濃度-時間曲線下面積（$AUEC_{PCSK9}$）から特徴付けられるように、PCSK9 濃度の時間で平均した低下は、8 週から 12 週における平均 PCSK9 濃度の低下作用において、おおむね用量依存的な増加を示した。$AUEC_{PCSK9}$ の絶対値の平均値から、140 mg Q2W 投与及び 420 mg Q4W 投与では、最大の PCSK9 抑制作用が認められ、この効果においては同程度であった。すべての Q2W 及び Q4W の投与において、Day 56 の投与後の 8 週から 12 週に観測された最大低下（t_{min}、PCSK9）の中央値が投与 1 週後に認められ、これらの投与法における血清 evolocumab 濃度と一致する結果であった。



[redacted]

図 2.7.6.21-4　心血管系リスクの高い高コレステロール血症の日本人被験者のうち evolocumab を Q2W で SC 投与した際の PK サブスタディ被験者における
平均血清中非結合 PCSK9 濃度（＋標準偏差） - 時間推移曲線



[redacted]

図 2.7.6.21-5　心血管系リスクの高い高コレステロール血症の日本人被験者のうち evolocumab を Q4W で SC 投与した際の PK サブスタディ被験者における平均血清中非結合 PCSK9 濃度（＋標準偏差） - 時間推移曲線

表 2.7.6.21-8　Q2W 投与における PCSK9 の薬力学的パラメータ推定値

記述統計	$AUEC_{PCSK9}$ (day•ng/ml)	C_{min} (ng/mL)	t_{min} (day)	Week 12_{PCSK9} (ng/mL)	ベースライン $_{PCSK9}$ (ng/mL)
プラセボ SC Q2W					
N	22	22	22	22	22
平均	1520	300	11.2	412	378
SD	1310	72.1	98.7	134	96.4
最小値	70.6	195	0.00	273	238
中央値	1450	277	9.05	392	379
最大値	4480	467	30.0	849	647
CV%	86.3	24.0	87.8	32.5	25.5
Evolocumab SC Q2W 70 mg					
N	21	21	21	21	24
平均	7670	49.9	10.8	199	418
SD	2710	50.9	6.73	136	163
最小値	4110	0.00	5.00	49.5	230
中央値	6660	31.1	7.00	181	360
最大値	15000	155	22.0	649	820
CV%	35.4	102.1	62.3	68.6	39.0
Evolocumab SC Q2W 140 mg					
N	21	21	21	21	25
平均	8840	11.0	11.1	112	387
SD	2630	16.3	7.77	88.9	96.0
最小値	5280	0.00	0.00	16.0	230
中央値	8600	0.00	7.00	80.1	378
最大値	17300	70.0	23.0	302	661
CV%	29.7	147.6	70.0	79.3	24.8

$AUEC_{PCSK9}$ =week 8～12 までの PCSK9 血清中濃度-時間曲線下面積、ベースライン $_{PCSK9}$ =evolocumab 投与開始前の PCSK9 濃度、 C_{min} = week 8～12 の PCSK9 の最低血中濃度、CV% =割合で示した変動係数、N = 無作為割付けし投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回、SC =皮下、SD = 標準偏差、t_{min} = week 8～12 の PCSK9 最低血中濃度到達時間、Week 12_{PCSK9} = week 12 の PCSK9 濃度

[redacted]

表 2.7.6.21-9　Q4W 投与における PCSK9 の薬力学的パラメータ

記述統計	$AUEC_{PCSK9}$ (day•ng/ml)	C_{min} (ng/mL)	t_{min} (day)	Week 12_{PCSK9} (ng/mL)	ベースライン $_{PCSK9}$ (ng/mL)
プラセボ SC Q4W					
N	25	25	25	25	27
平均	1780	311	12.8	398	409
SD	1520	98.4	10.7	149	109
最小値	30.2	154	0.00	164	267
中央値	1200	291	14.0	366	377
最大値	5580	628	31.0	794	679
CV%	85.4	31.6	83.8	37.5	26.6
Evolocumab SC Q4W 280 mg					
N	27	27	27	27	28
平均	8050	3.91	6.67	255	417
SD	2620	8.61	1.30	147	134
最小値	2550	0.00	4.00	32.8	225
中央値	7930	0.00	7.00	204	374
最大値	14300	29.2	9.98	628	876
CV%	32.6	220.0	19.4	57.6	32.0
Evolocumab SC Q4W 420 mg					
N	20	20	20	20	25
平均	9060	2.00	6.89	189	393
SD	2960	6.18	1.06	124	123
最小値	4440	0.00	4.02	44.3	216
中央値	8180	0.00	7.00	152	381
最大値	16100	21.7	9.96	501	737
CV%	32.7	309.0	15.4	65.8	31.3

$AUEC_{PCSK9}$ =week 8～12 までの PCSK9 血清中濃度-時間曲線下面積、ベースライン $_{PCSK9}$ =evolocumab 投与開始前の PCSK9 濃度、 C_{min} = week 8～12 の PCSK9 の最低血中濃度、CV% =割合で示した変動係数、N = 無作為割付けし投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回、SC =皮下、SD = 標準偏差、t_{min} = week 8～12 の PCSK9 最低血中濃度到達時間、Week 12_{PCSK9} = week 12 の PCSK9 濃度

[redacted]

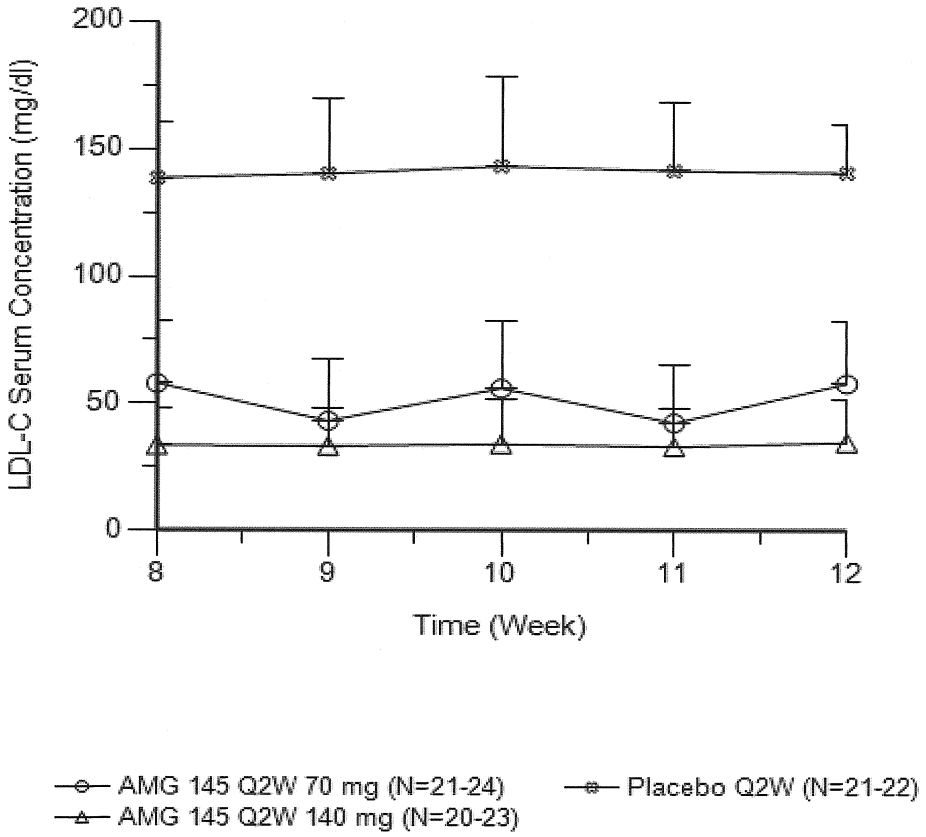
2.5.2　evolocumab サブスタディにおける LDL-C に関連する薬力学

PK サブスタディにおける投与群別の時間に対する LDL-C 推移を図 2.7.6.21-6（Q2W）及び図 2.7.6.21-7（Q4W）に示す。PK サブスタディにおける投与群別の LDL-C パラメータの平均値の要約を表 2.7.6.21-10（Q2W）及び表 2.7.6.21-11（Q4W）に示す。LDL-C の変化は、PD の経時的変化及び evolocumab PK パラメータとの関係をより詳細に評価するため、8 週から 12 週までの週単位で示した。これらの変化は、観測された最大値、最小値及び 8 週から 12 週までの LDL-C の平均低下量として示した。これらの結果は、evolocumab をスタチンと併用投与したときの LDL-C のベースラインからの変化率及び絶対値として示した。

ノンコンパートメント解析において、LDL-C パラメータの評価要件を満たした被験者は、148 例中 132 例（89%）であった。Q2W 投与及び Q4W 投与の各群において、推定可能な LDL-C パラメータが得られた被験者数は、不完全な検体採取や投与されなかったことにより、19 例から 26 例であった。

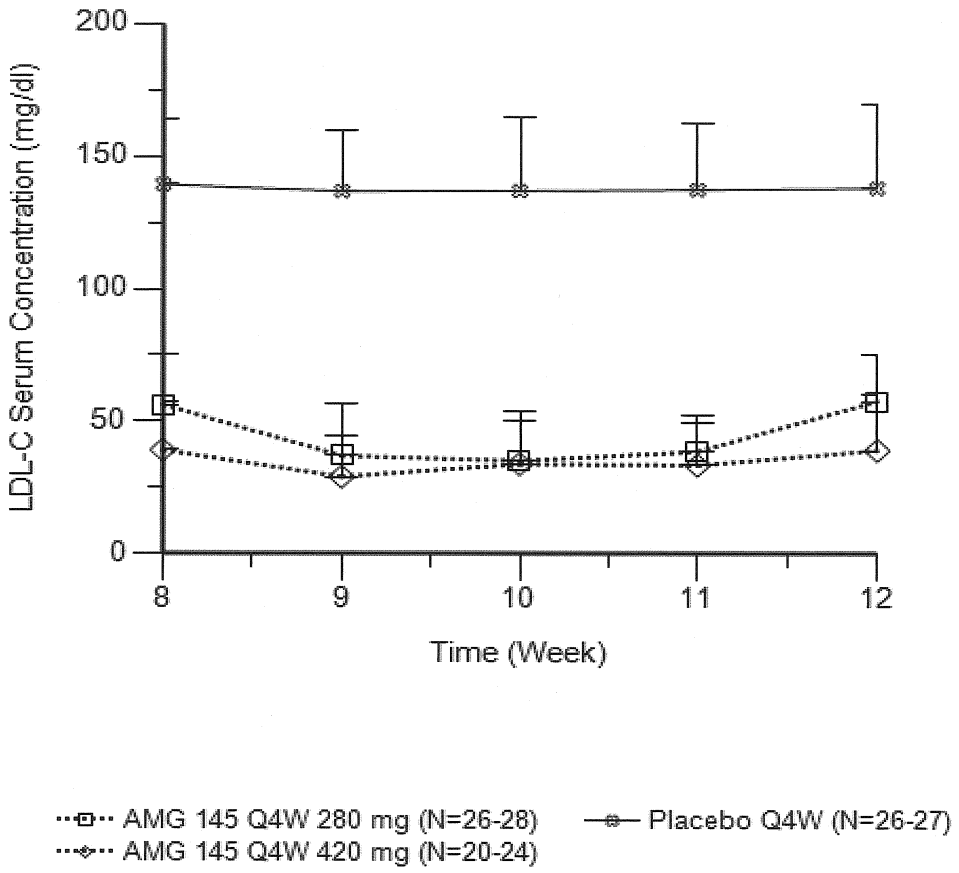
LDL-C の効果曲線下面積（$AUEC_{LDLC}$）、LDL-C 濃度絶対値の平均値（AVE_{LDLC}）、LDL-C 濃度のベースラインからの平均変化率（$AVEPCH_{LDLC}$）は、投与間隔における LDL-C 濃度の平均低下量

を更に評価するために算出した。これらのパラメータに、用量依存的な変化が Q2W 投与及び Q4W 投与で認められた。8 週から 12 週における LDL-C への効果の平均値を 140 mg Q2W 投与と 420 mg Q4W 投与で比較したところ、平均 $AUEC_{LDLC}$ は、それぞれ 3040 day•mg/dL 及び 3030 day•mg/dL であった。この結果は、140 mg Q2W 投与及び 420 mg Q4W 投与でそれぞれ AVE_{LDLC} が 34.3 mg/dL 及び 36.1 mg/dL、$AVEPCH_{LDLC}$ が-67.2%及び 65.5%に相当した。



[redacted]

図 2.7.6.21-6　心血管系リスクの高い高コレステロール血症の日本人被験者のうち evolocumab を Q2W で SC 投与した際の PK サブスタディ被験者における
平均血清中 LDL-C 濃度（＋標準偏差） - 時間推移曲線



[redacted]

図 2.7.6.21-7　心血管系リスクの高い高コレステロール血症の日本人被験者のうち evolocumab を Q4W で SC 投与した際の PK サブスタディ被験者における
平均血清中 LDL-C 濃度（＋標準偏差） - 時間推移曲線

表 2.7.6.21-10　日本人被験者の Q2W 投与での PK サブスタディにおける LDL-C 薬力学的パラメータ

記述統計	$AUEC_{LDLC}$ (day•mg/dL)	C_{min} (mg/dL)	t_{min_LDLC} (day)	ベースライン $_{LDLC}$ (mg/dL)	AVE_{LDLC} (mg/dL)	Week 12_{LDLC} (mg/dL)	$C_{min}PCH$ (%)	$AVEPCH_{LDLC}$ (%)	$PCHW12_{LDLC}$ (%)
プラセボ SC Q2W									
N	21	21	21	22	21	21	21	21	21
平均	327	126	10.8	146	141	141	-12.5	-2.44	-2.06
SD	260	16.6	9.01	22.4	23.9	19.3	10.1	7.42	12.4
最小値	10.3	105	0.00	112	115	113	-26.1	-12.7	-25.7
中央値	264	125	7.09	147	137	137	-13.7	-3.66	-4.82
最大値	830	182	28.0	202	221	182	13.8	17.9	22.7
CV%	79.4	13.2	83.7	15.3	16.9	13.7	-81.0	-304.2	-599.9
Evolocumab SC Q2W 70 mg									
N	20	20	20	24	20	20	20	20	20
平均	2600	35.9	14.7	144	50.7	57.6	-75.2	-54.7	-60.2
SD	532	20.7	7.67	27.6	21.6	26.3	11.8	8.99	14.0
最小値	1530	12.0	5.00	107	26.2	27.0	-89.1	-66.4	-76.8
中央値	2470	33.5	19.5	143	43.3	48.5	-76.8	-56.7	-63.7
最大値	3550	109	25.8	228	122	118	-38.8	-27.8	-35.9
CV%	20.5	57.7	52.2	19.1	42.6	45.8	-15.7	-16.4	-23.3
Evolocumab SC Q2W 140 mg									
N	20	20	20	22	20	20	20	20	20
平均	3040	24.1	14.9	141	34.3	35.8	-83.2	-67.2	-75.1
SD	513	10.8	10.1	22.0	13.7	16.8	7.21	7.84	11.3
最小値	2200	1.00	0.00	107	7.20	1.00	-99.2	-80.0	-99.2
中央値	2860	25.0	14.0	142	35.1	39.5	-82.3	-65.7	-72.7
最大値	4140	39.0	28.0	196	52.0	65.0	-69.4	-54.6	-55.6
CV%	16.9	44.7	67.8	15.6	39.9	47.0	-8.7	-11.7	-15.1

$AUEC_{LDLC}$ = 8～12 週までの LDL-C 血清中濃度-時間曲線下面積、AVE_{LDLC} = week 8～12 の平均 LDL-C、$AVEPCH_{LDLC}$ = day 1～week 12 の平均変化率、ベースライン $_{LDLC}$ = evolocumab 投与開始前の LDL-C、 C_{min} = week 8～12 の LDL-C 最低濃度、$C_{min}PCH$ = week 8～12 の LDL-C の最低濃度の変化率、CV% =%で示した 変動係数、LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール、N = 無作為割付けし投与した被験者数、$PCHW12_{LDLC}$ = week 12 の LDL-C のベースラインからの変化率、Q2W = 2 週 1 回、SC =皮下、 SD = 標準偏差、t_{min_LDLC} = weeks 8～12 の LDL-C の最低血中濃度到達時間、Week 12_{LDLC} = 算出 LDL-C の week 12 の測定値

[redacted]

表 2.7.6.21-11　日本人被験者の Q4W 投与での PK サブスタディにおける LDL-C 薬力学的パラメータ（続き）

記述統計	$AUEC_{LDLC}$ (day•mg/dL)	C_{min} (mg/dL)	t_{min_LDLC} (day)	ベースライン $_{LDLC}$ (mg/dL)	AVE_{LDLC} (mg/dL)	Week 12_{LDLC} (mg/dL)	$C_{min}PCH$ (%)	$AVEPCH_{LDLC}$ (%)	$PCHW12_{LDLC}$ (%)
プラセボ SC Q4W									
N	26	26	26	27	26	26	26	26	26
平均	325	123	16.7	141	136	135	-11.5	-1.92	-2.22
SD	263	23.8	9.85	22.6	22.3	28.0	12.6	8.78	17.1
最小値	14.4	59.0	0.00	106	80.8	73.0	-47.8	-21.3	-35.4
中央値	292	124	14.0	133	135	137	-11.5	-4.08	-1.57
最大値	1100	177	31.0	198	192	210	7.22	15.4	42.3
CV%	80.8	19.4	59.0	16.1	16.4	20.7	-109.6	-457.0	-769.0
Evolocumab SC Q4W 280 mg									
N	26	26	26	28	26	26	26	26	26
平均	2730	28.3	14.2	141	44.5	57.3	-79.9	-60.6	-59.0
SD	609	13.2	5.86	19.7	13.6	17.8	9.84	7.76	13.2
最小値	1650	1.00	4.01	113	21.2	35.0	-99.1	-75.5	-78.2
中央値	2820	29.5	14.0	140	45.0	52.0	-79.5	-61.3	-61.5
最大値	4220	56.0	26.0	193	87.6	107	-58.8	-39.3	-19.2
CV%	22.3	46.6	41.3	13.9	30.7	31.1	-12.3	-12.8	-22.5
Evolocumab SC Q4W 420 mg									
N	19	19	19	25	19	19	19	19	19
平均	3030	25.0	12.8	140	36.1	40.1	-82.5	-65.5	-71.8
SD	449	12.6	7.89	18.6	15.1	19.7	8.37	9.24	13.5
最小値	2020	5.00	0.00	115	13.8	16.0	-95.7	-78.5	-87.2
中央値	2940	23.0	14.0	143	36.6	36.0	-81.9	-66.9	-74.3
最大値	3830	46.0	28.0	177	65.8	85.0	-64.7	-41.8	-31.7
CV%	14.8	50.5	61.5	13.2	41.8	49.3	-10.1	-14.1	-18.8

$AUEC_{LDLC}$ = 8～12 週までの LDL-C 血清中濃度-時間曲線下面積、AVE_{LDLC} = week 8～12 の平均 LDL-C、$AVEPCH_{LDLC}$ = day 1～week 12 の平均変化率、ベースライン $_{LDLC}$ = evolocumab 投与開始前の LDL-C、C_{min} = week 8～12 の LDL-C 最低濃度、$C_{min}PCH$ = week 8～12 の LDL-C の最低濃度の変化率、CV% =%で示した 変動係数、LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール、N = 無作為割付けし投与した被験者数、$PCHW12_{LDLC}$ = week 12 の LDL-C のベースラインからの変化率、Q4W =4 週 1 回、SC =皮下、 SD = 標準偏差、t_{min_LDLC} = weeks 8～12 の LDL-C の最低血中濃度到達時間、Week 12_{LDLC} = 算出 LDL-C の week 12 の測定値

[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 2.7.6.21-12 に示す。

表 2.7.6.21-12　有害事象の要約（FAS）

	プラセボ			Evolocumab					
	Q2W (N = 52) n (%)	Q4W (N = 50) n (%)	プラセボ 合計 (N = 102) n (%)	70 mg Q2W (N = 49) n (%)	140 mg Q2W (N = 52) n (%)	280 mg Q4W (N = 51) n (%)	420 mg Q4W (N = 53) n (%)	evolocumab 合計 (N = 205)	合計 (N = 307) n (%)
有害事象発現例	18 (34.6)	21 (42.0)	39 (38.2)	24 (49.0)	28 (53.8)	21 (41.2)	31 (58.5)	104 (50.7)	143 (46.6)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (3.8)	4 (2.0)	4 (1.3)
治験薬の投与中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (3.8)	4 (2.0)	4 (1.3)
重篤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.5)	1 (0.3)
非重篤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.9)	3 (1.5)	3 (1.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象発現例									
Grade 3 AEs	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (3.8)	3 (1.5)	5 (1.6)
Grade 4 AEs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
Grade 5 AEs	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)
治験薬と関連のある有害事象	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (2.0)	4 (8.2)	4 (7.7)	2 (3.9)	5 (9.4)	15 (7.3)	17 (5.5)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

FAS-=最大の解析対象集団、 AE = 有害事象、N = 無作為割付けし投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回、 Q4W = 4 週 1 回
MedDRA 16.0 版でコード化

Source: Modified from Table 14-6.1.1, Table 14-6.1.2, and Listing 16-2.7.1

2.6.1.2　全有害事象

evolocumab 群の被験者の 50.7%（104/205 例）及びプラセボ群の被験者の 38.2%（39/102 例）に 1 件以上の有害事象が発現した。evolocumab の 2 つの投与頻度グループ間（Q2W：52/101 例［51.5%］、Q4W：52/104 例［50.0%］）及びすべての evolocumab 投与群において、有害事象の発現率に差は認められなかった。重篤な有害事象は、evolocumab 群の 4 例に発現し、プラセボ群では認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、evolocumab 群の 4 例に認められ、プラセボ群では認められなかった。治験担当医師により治験薬と関連があると評価された有害事象は、evolocumab 群では 205 例中 15 例（7.3%）、プラセボ群では 102 例中 2 例（2.0%）に認められ、これらのうち重篤として報告された有害事象はなかった。有害事象が発現した被験者の割合と evolocumab の各用法・用量との間に関係は認められなかった。

投与群別にまとめた器官別大分類及び基本語別の治験中に発現した有害事象を表 2.7.6.21-13 に示す。

表 2.7.6.21-13　治験中に発現した投与群別並びに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		evolocumab				合計
	Q2W (N = 52) n (%)	Q4W (N = 50) n (%)	70 mg Q2W (N = 49) n (%)	140 mg Q2W (N = 52) n (%)	280 mg Q4W (N = 51) n (%)	420 mg Q4W (N = 53) n (%)	(N = 307) n (%)
有害事象発現例	18 (34.6)	21 (42.0)	24 (49.0)	28 (53.8)	21 (41.2)	31 (58.5)	143 (46.6)
心臓障害	0 (0.0)	3 (6.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.3)
狭心症	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
心房細動	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
動悸	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	1 (1.9)	4 (1.3)
眼精疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.3)
結膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
角膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

N = 無作為割付けし投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回、Q4W =4 週 1 回
MedDRA 16.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.21-13　治験中に発現した投与群別並びに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 = 52) n (%)	プラセボ Q4W (N = 50) n (%)	evolocumab 70 mg Q2W (N = 49) n (%)	evolocumab 140 mg Q2W (N = 52) n (%)	evolocumab 280 mg Q4W (N = 51) n (%)	evolocumab 420 mg Q4W (N = 53) n (%)	合計 (N = 307) n (%)
眼障害（続き）							
硝子体浮遊物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃腸障害	4 (7.7)	4 (8.0)	4 (8.2)	2 (3.8)	0 (0.0)	4 (7.5)	18 (5.9)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	2 (0.7)
口唇乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.3)
歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.3)
腹部不快感	1 (1.9)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.0)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
便秘	2 (3.8)	0 (0.0)	2 (4.1)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.6)
齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
下痢	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
腸炎	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

N = 無作為割付けし投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回、Q4W =4 週 1 回
MedDRA 16.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.21-13　治験中に発現した投与群別並びに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		evolocumab				合計
	Q2W (N = 52) n (%)	Q4W (N = 50) n (%)	70 mg Q2W (N = 49) n (%)	140 mg Q2W (N = 52) n (%)	280 mg Q4W (N = 51) n (%)	420 mg Q4W (N = 53) n (%)	(N = 307) n (%)
胃腸障害（続き）							
胃十二指腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
メレナ	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
食道炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
口内炎	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.9)	1 (2.0)	1 (2.0)	4 (7.7)	0 (0.0)	4 (7.5)	11 (3.6)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.3)
注射部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.3)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (0.7)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.3)
注射部位内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
注射部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
注射部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

N = 無作為割付けし投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回、Q4W =4 週 1 回
MedDRA 16.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.21-13　治験中に発現した投与群別並びに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		evolocumab				合計
	Q2W (N = 52) n (%)	Q4W (N = 50) n (%)	70 mg Q2W (N = 49) n (%)	140 mg Q2W (N = 52) n (%)	280 mg Q4W (N = 51) n (%)	420 mg Q4W (N = 53) n (%)	(N = 307) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）							
注射部位そう痒感	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
肝機能異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
免疫系障害	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
季節性アレルギー	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	8 (15.4)	7 (14.0)	11 (22.4)	14 (26.9)	13 (25.5)	11 (20.8)	64 (20.8)
鼻咽頭炎	6 (11.5)	6 (12.0)	10 (20.4)	9 (17.3)	12 (23.5)	8 (15.1)	51 (16.6)
感染性小腸結腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.3)
胃腸炎	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	5 (1.6)

N = 無作為割付けし投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回、Q4W =4 週 1 回
MedDRA 16.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.21-13　治験中に発現した投与群別並びに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 = 52) n (%)	プラセボ Q4W (N = 50) n (%)	evolocumab 70 mg Q2W (N = 49) n (%)	evolocumab 140 mg Q2W (N = 52) n (%)	evolocumab 280 mg Q4W (N = 51) n (%)	evolocumab 420 mg Q4W (N = 53) n (%)	合計 (N = 307) n (%)
感染症および寄生虫症（続き）							
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.9)	3 (1.0)
気管支炎	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
感染性腸炎	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
ウイルス性胃腸炎	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
麦粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
足部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	3 (6.0)	0 (0.0)	3 (5.8)	1 (2.0)	2 (3.8)	9 (2.9)
動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.3)
挫傷	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	3 (1.0)

N = 無作為割付けし投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回、Q4W =4 週 1 回
MedDRA 16.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.21-13　治験中に発現した投与群別並びに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		evolocumab				合計
	Q2W (N = 52) n (%)	Q4W (N = 50) n (%)	70 mg Q2W (N = 49) n (%)	140 mg Q2W (N = 52) n (%)	280 mg Q4W (N = 51) n (%)	420 mg Q4W (N = 53) n (%)	(N = 307) n (%)
傷害、中毒および処置合併症（続き）							
腹部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
節足動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
手骨折	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
臨床検査	1 (1.9)	2 (4.0)	3 (6.1)	3 (5.8)	5 (9.8)	4 (7.5)	18 (5.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (3.8)	2 (3.9)	2 (3.8)	8 (2.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	1 (1.9)	4 (1.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.9)	3 (1.0)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

N = 無作為割付けし投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回、Q4W =4 週 1 回
MedDRA 16.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.21-13　治験中に発現した投与群別並びに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		evolocumab				合計
	Q2W (N = 52) n (%)	Q4W (N = 50) n (%)	70 mg Q2W (N = 49) n (%)	140 mg Q2W (N = 52) n (%)	280 mg Q4W (N = 51) n (%)	420 mg Q4W (N = 53) n (%)	(N = 307) n (%)
臨床検査（続き）							
グリコヘモグロビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
代謝および栄養障害	1 (1.9)	1 (2.0)	3 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	6 (2.0)
糖尿病	1 (1.9)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	4 (1.3)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
耐糖能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	3 (5.8)	2 (4.0)	8(16.3)	3 (5.8)	4 (7.8)	5 (9.4)	25 (8.1)
筋肉痛	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (4.1)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (3.8)	6 (2.0)
滑液包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.3)
筋骨格痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (0.7)
関節周囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.3)

N = 無作為割付けし投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回、Q4W =4 週 1 回
MedDRA 16.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.21-13　治験中に発現した投与群別並びに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		evolocumab				合計
	Q2W (N = 52) n (%)	Q4W (N = 50) n (%)	70 mg Q2W (N = 49) n (%)	140 mg Q2W (N = 52) n (%)	280 mg Q4W (N = 51) n (%)	420 mg Q4W (N = 53) n (%)	(N = 307) n (%)
筋骨格系および結合組織障害（続き）							
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.1)	2 (3.8)	2 (3.9)	0 (0.0)	6 (2.0)
背部痛	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
側腹部痛	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
単径部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
筋痙縮	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
頚部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
変形性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
肩回旋筋腱板症候群	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
変形性脊椎症	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	3 (1.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	2 (0.7)
盲腸のカルチノイド腫瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.3)

N = 無作為割付けし投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回、Q4W =4 週 1 回
MedDRA 16.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.21-13　治験中に発現した投与群別並びに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		evolocumab				合計
	Q2W (N = 52) n (%)	Q4W (N = 50) n (%)	70 mg Q2W (N = 49) n (%)	140 mg Q2W (N = 52) n (%)	280 mg Q4W (N = 51) n (%)	420 mg Q4W (N = 53) n (%)	(N = 307) 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）（続き）							
前立腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.3)
神経系障害	0 (0.0)	3 (6.0)	2 (4.1)	1 (1.9)	1 (2.0)	1 (1.9)	8 (2.6)
頭痛	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	4 (1.3)
頚腕症候群	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
意識レベルの低下	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
不安障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
ニコチン依存	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

N = 無作為割付けし投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回、Q4W =4 週 1 回
MedDRA 16.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.21-13　治験中に発現した投与群別並びに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 = 52) n (%)	プラセボ Q4W (N = 50) n (%)	evolocumab 70 mg Q2W (N = 49) n (%)	evolocumab 140 mg Q2W (N = 52) n (%)	evolocumab 280 mg Q4W (N = 51) n (%)	evolocumab 420 mg Q4W (N = 53) n (%)	合計 (N = 307) n (%)
腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	3 (1.0)
緊張性膀胱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
頻尿	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	3 (6.0)	1 (2.0)	5 (9.6)	2 (3.9)	2 (3.8)	13 (4.2)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (0.7)
上気道の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	1 (2.0)	1 (1.9)	4 (1.3)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.3)
湿性咳嗽	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (4.1)	3 (5.8)	0 (0.0)	2 (3.8)	8 (2.6)
発疹	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	2 (3.8)	6 (2.0)

N = 無作為割付けし投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回、Q4W =4 週 1 回
MedDRA 16.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.21-13　治験中に発現した投与群別並びに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 = 52) n (%)	プラセボ Q4W (N = 50) n (%)	evolocumab 70 mg Q2W (N = 49) n (%)	evolocumab 140 mg Q2W (N = 52) n (%)	evolocumab 280 mg Q4W (N = 51) n (%)	evolocumab 420 mg Q4W (N = 53) n (%)	合計 (N = 307) n (%)
皮膚および皮下組織障害（続き）							
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.1)	0 (0.0)	2 (3.9)	2 (3.8)	7 (2.3)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.3)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	3 (1.0)
動脈硬化症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
潮紅	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

N = 無作為割付けし投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回、Q4W =4 週 1 回
MedDRA 16.0 版でコード化

[redacted]

2.6.1.3　主な有害事象

最も多く認められた有害事象は、鼻咽頭炎（evolocumab：39/205 例［19.0%］、プラセボ：12/102 例［11.8%］）、クレアチンホスホキナーゼ（CK）増加（evolocumab：7/205 例［3.4%］、プラセボ：1/102 例［1.0%］）、関節痛（evolocumab：6/205 例［2.9%］、プラセボ：0/102 例［0%］）の 3 事象であった。evolocumab 群とプラセボ群全体との間で 3%以上の差が認められた有害事象は、鼻咽頭炎のみであった。鼻咽頭炎は evolocumab の各用量群において 2 例を超える被験者に発現した唯一の有害事象であった。

2.6.1.4　治験薬投与と関連のある有害事象

治験薬投与と関連のある有害事象を表 2.7.6.21-14 に示す。治験担当医師により治験薬と関連があると評価された有害事象は、evolocumab 群で 205 例中 15 例（7.3%）、プラセボ群で 102 例中 2 例（2.0%）に認められた。2 例を超える被験者に発現し、治験担当医師により治験薬と関連があると評価された有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.21-14　治験薬投与と関連のある投与群別並びに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		evolocumab				合計
	Q2W (N = 52) n (%)	Q4W (N = 50) n (%)	70 mg Q2W (N = 49) n (%)	140 mg Q2W (N = 52) n (%)	280 mg Q4W (N = 51) n (%)	420 mg Q4W (N = 53) n (%)	(N = 307) n (%)
治験薬投与と関連のある有害事象発現例	1 (1.9)	1 (2.0)	4 (8.2)	4 (7.7)	2 (3.9)	5 (9.4)	17 (5.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
注射部位そう痒感	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
肝機能異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
臨床検査	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	4 (7.5)	7 (2.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	2 (0.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	2 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.3)

N = 無作為割付けし投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回、Q4W =4 週 1 回
MedDRA 16.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.21-14　治験薬投与と関連のある投与群別並びに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		evolocumab				合計
	Q2W (N = 52) n (%)	Q4W (N = 50) n (%)	70 mg Q2W (N = 49) n (%)	140 mg Q2W (N = 52) n (%)	280 mg Q4W (N = 51) n (%)	420 mg Q4W (N = 53) n (%)	(N = 307) n (%)
臨床検査（続き）							
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.3)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.3)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	3 (1.0)

N = 無作為割付けし投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回、Q4W =4 週 1 回
MedDRA 16.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.21-14　治験薬投与と関連のある投与群別並びに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		evolocumab				合計
	Q2W (N = 52) n (%)	Q4W (N = 50) n (%)	70 mg Q2W (N = 49) n (%)	140 mg Q2W (N = 52) n (%)	280 mg Q4W (N = 51) n (%)	420 mg Q4W (N = 53) n (%)	(N = 307) n (%)
皮膚および皮下組織障害（続き）							
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (0.7)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
潮紅	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

N = 無作為割付けし投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回、Q4W =4 週 1 回
MedDRA 16.0 版でコード化

[redacted]

2.6.1.5　有害事象による投与中止

evolocumab 群では、205 例中 4 例（2.0%）において有害事象の発現により治験薬の投与を中止した。また、プラセボ群では、有害事象発現による治験薬の投与中止例は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、非重篤な有害事象であった肝機能異常（70 mg Q2W）、倦怠感（140 mg Q2W）、CK 増加及び筋肉痛（420 mg Q4W、同一被験者）、重篤な有害事象であった盲腸のカルチノイド腫瘍（420 mg Q4W）であった。重篤な有害事象であった盲腸のカルチノイド腫瘍が発現した被験者は、登録前に肛門出血の既往があった。盲腸のカルチノイド腫瘍を除く治験薬の投与中止に至った有害事象は治験薬投与と関連があると評価された（ADAE データセット）。

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

重篤な有害事象は、evolocumab 群の 205 例中 4 例（2.0%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。重篤な有害事象はそれぞれ 1 件のみの発現であり、骨折（140 mg Q2W）、盲腸のカルチノイド腫瘍（420 mg Q4W）、前立腺癌（420 mg Q4W）及び動脈硬化症（280 mg Q4W）であった。これらの中で盲腸のカルチノイド腫瘍は治験薬の投与中止に至った。盲腸のカルチノイド腫瘍は登録前に肛門出血の既往がある 64 歳男性（被験者 [redacted]）に認められ、evolocumab 420 mg Q4W 投与の初回投与 2 週間後に診断された（ADAE データセット）。また、これらの重篤な有害事象については、治験薬と関連があると評価された有害事象はなかった。

2.6.2　臨床検査値の評価と心電図

本試験では、臨床検査値又は尿検査値における変動は認められなかった。血液学的パラメータにおいて、ベースライン時のグレード 0～2 からベースライン後のグレード 3～4 への変化は認められなかった。治験薬投与後にグレード 4 の臨床検査値が認められた被験者はいなかった。

2.6.3　抗 evolocumab 抗体産生の状況

307 例の被験者について、抗 evolocumab 抗体検査を実施した。ベースライン時に検体が得られたいずれの被験者にも既存の抗 evolocumab 抗体は検出されなかった。プラセボ Q2W 投与群の被験者 1 例（プラセボ群の全被験者の 1%）は、ベースライン後に抗 evolocumab 結合抗体が陽性となった。evolocumab 群で抗 evolocumab 結合抗体産生が認められた被験者はいなかった。本試験では、いずれの被験者においても evolocumab の中和抗体は検出されなかった。

3. 結論

心血管系リスクの高い高コレステロール血症患者では、プラセボと比較して evolocumab の投与により、Q2W 及び Q4W のすべての用量で投与 12 週時点での LDL-C が有意に低下した（$P < 0.001$）。evolocumab 70 mg 群の HDL-C 及び ApoA1 を除き、evolocumab の各群では、各脂質パラメータ及び PCSK9 のすべての変化に有意差が認められた。概して、evolocumab 140 mg Q2W 投与及び 420 mg Q4W 投与で、脂質パラメータの変化が最も大きかった。

PK サブスタディの結果、用量の増加とともに evolocumab の曝露量は増加し、140 mg 以上の SC 投与でほぼ線形性を示した。PCSK9 濃度は低下し、投与間隔の間にベースライン値へ戻ることはなかった。また、PK サブスタディのデータから、140 mg Q2W 投与及び 420 mg Q4W 投与では、PCSK9 及び LDL-C 濃度の時間平均の低下が同様であり、同一期間に平均 LDL-C の低下が最大であることが示された。

安全性解析の結果は先行する evolocumab 試験の結果と一致しており、新たなリスクは特定されなかった。用量と有害事象が発現した被験者数との間に明らかな関係は認められず、evolocumab による臨床検査又は臨床パラメータへの臨床的に重要な影響を示す傾向は認められなかった。

本試験の結果から、スタチン療法併用時の evolocumab は、心血管系リスクの高い日本人高コレステロール血症被験者において良好なベネフィットリスクプロファイルが示され、evolocumab の更なる評価が裏付けられた。

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以下の表 2.7.6.21-15 に示す。

表 2.7.6.21-15 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		鎖骨骨折、腓骨骨折、肋骨骨折
2	[redacted]		X		動脈硬化症
3	[redacted]		X	X	盲腸のカルチノイド腫瘍
4	[redacted]		X		前立腺癌
5	[redacted]			X	肝機能異常
6	[redacted]			X	倦怠感
7	[redacted]			X	CK 増加及び筋肉痛

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。

被験者 [redacted]

家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体の 63 歳アジア人男性で、20110231 試験に登録し、[redacted]年 2 月 2 日に evolocumab 140 mg Q2W の初回投与を受けた。非重篤な有害事象としてグレード 2 の倦怠感（発現日： 同年* 3 月 18 日［Day 45］）が発現し、治験薬投与の中止に至った（最終投与： 同年* 3 月 18 日）。発現から 7 日後の 同年* 3 月 25 日に本有害事象は回復した。治験担当医師は、本事象は治験薬投与と関連ありと評価した。併用薬はなく、追加措置もなし。

被験者 [redacted]

重篤な有害事象を示した被験者（盲腸のカルチノイド腫瘍）の叙述を参照。

被験者 [redacted]

家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体の 66 歳アジア人女性で、20110231 試験に登録し、[redacted]年 10 月 4 日に evolocumab 70 mg Q2W の初回投与を受けた。非重篤な有害事象としてグレード 2 の肝機能異常（発現日： 同年* 11 月 26 日［Day 54］）が発現し、治験薬投与の中止に至った（最終投与： 同年* 11 月 15 日）。ベースラインの ALT は、ベースラインの 13 U/L から 8 週目には 229 U/L まで上昇し、AST はベースラインの 20 U/L から 8 週目には 67 U/L となった。発現から 42 日後の 翌年* 1 月 7 日に本有害事象は回復した。治験担当医師は、本事象は治験薬投与と関連ありと評価した。併用薬はなく、追加措置もなし。

被験者 [redacted]

家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体の 52 歳アジア人男性で、20110231 試験に登録し、[redacted]年 11 月 13 日に evolocumab 420 mg Q4W の初回投与を受けた。Evolocumab 420 mg の初回投与後に有害事象としてグレード 1 の血中クレアチンホスホキナーゼ上昇（発現日： 同年* 11 月 27 日［Day 15］）及び筋肉痛（発現日： 同年* 11 月 17 日［Day 5］）が発現し、治験薬の中止に至った（最終投与： 同年* 11 月 13 日）。クレアチンキナーゼはベースラインの 155 U/L から 4 週目来院時には 470 U/L に上昇した。血中クレアチンホスホキナーゼ上昇の有害事象は、 同年* 12 月 25 日に回復し、筋肉痛は 同年* 12 月 11 日には回復した。治験担当医師は、両事象とも治験薬と関連ありと評価した。併用薬はなく、追加措置もなし。

製剤：evolocumab vs プラセボ　　治験薬投与：あり

症例番号	試験 ID	患者 ID	施設 ID	関連症例	死亡例	死亡日	用量	投与経路	頻度	最終投与
[redacted]	20110231	[redacted]	[redacted]	いいえ	いいえ	---	---	---	---	---

重篤な有害事象（SAE）の報告用語	SAE の MedDRA 基本語（SAE 下層語）	発現日（発現までの日数）
骨折（左鎖骨、第 4、5、6 肋骨、腓骨）	鎖骨骨折（鎖骨骨折）	同年* 8 月 1 日 ()
骨折（左鎖骨、第 4、5、6 肋骨、腓骨）	腓骨骨折（腓骨骨折）	同年* 8 月 1 日 ()
骨折（左鎖骨、第 4、5、6 肋骨、腓骨）	肋骨骨折（肋骨骨折）	同年* 8 月 1 日 ()

症例の叙述：

63 歳のアジア人男性、高コレステロール血症日本人患者を対象に、安定した用量のスタチンと併用した際の evolocumab の忍容性及び 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に参加中、左鎖骨、左肋骨及び左足首を骨折した。

高コレステロール血症の既往あり。その他の既往歴及び対象疾患に対する前治療に記載なし。併用薬としてメバロチン（プラバスタチンナトリウム）及びアルドメット（メチルドーパ）を使用。

高コレステロール血症に対する盲検治験薬 evolocumab 又はプラセボの初回投与は [redacted] 年 7 月 27 日であった。その約 5 日後の 同年* 8 月 1 日に左鎖骨、左肋骨及び左足首を骨折した。 同年* 8 月 2 日に入院した。治験担当医師からこの外傷に至った状況の詳細な情報は提供されなかった。本報告時点で、左鎖骨、左肋骨及び左足首骨折の事象は未回復、被験者は入院中であった。本事象発現以前の盲検治験薬の最終投与は 同年* 7 月 27 日であった。 同年* 7 月 27 日で盲検治験薬を中止した。

治験担当医師は、左鎖骨、左肋骨及び左足首における骨折事象が盲検治験薬と関連する合理的可能性はないと報告した。

同年* 8 月 18 日受領の追加情報： 同年* 7 月 13 日、同意文書に署名。盲検治験薬の初回投与は 同年* 7 月 27 日であった。5 日後の 同年* 8 月 1 日 23 時 30 分、交通事故に遭遇した。オートバイ乗車中、左足首、左肋骨 3 本及び左鎖骨を骨折した。救急車で病院に搬送され、X 線（足首、胸部及び肩部）、超音波診断及びギプス固定による救急治療を受けた。専門病院を受診することを助言されて退院した。

同年* 8 月 2 日 14 時、「強い」疼痛症状を主訴に整形外科を受診した。入院し、X 線（足首、胸部及び肩部）、臨床検査、心電図及び超音波による検査を受けた。 同年* 8 月 3 日、左足首の外科手術を受け、左肋骨及び左鎖骨は「固定のみ」実施した。報告によると、プライマリーケア医は、同年* 8 月 17 日に退院可能だが自立歩行まで 2 カ月を要すると判断。治療薬として鎮痛薬（詳細不明）を使用。観察スケジュールの継続が困難なため、治験担当医師は本被験者の試験の早期中止を決定した。被験者の来院が可能になり次第、早期中止のための来院を実施する予定。

同年* 9 月 11 日受領の追加情報：対象疾患に対する前治療及び現治療としてメバロチン及びアルドメットを使用。 同年* 8 月 18 日に退院、松葉杖で歩行可能。治験担当医師は、詳細情報を請求中とのこと。

*新薬承認情報提供時に置き換え

同年* 10月10日受領の追加情報：高血圧及び脂質異常症の既往あり。治験責任医者は、同年* 8月10日には左鎖骨、左肋骨及び左足首の骨折事象は回復したと報告したが、本報告時点で最終転帰は未記載。

同年* 11月2日受領の追加情報：治験担当医師は本事象に関する記述を「左鎖骨、左肋骨、左足首の骨折」から「骨折（左鎖骨、第4、5、6肋骨、腓骨）」に変更した。同年* 8月1日及び同年* 8月2日のX線検査で骨折を認めた。同年* 8月2日の臨床検査では、クレアチンホスホキナーゼ（CPK）224、BUN 26.8、C-反応性蛋白（CRP）2.0、糸球体濾過率（eGRF）66.290、ヘマトクリット36.4、ヘモグロビン12.1、赤血球数（RBC）386及び白血球数（WBC）10440。同年* 8月15日の再検査では、CPK 55、BUN 26.0、CRP 0.4、eGFR 58.807、ヘマトクリット37.3、ヘモグロビン12.3、RBC 392及びWBC 7880。同年* 9月15日のX線検査で本事象に問題は認められず、自立歩行可能となった。本事象に対する追加治療薬として、ロキソニン（ロキソプロフェンナトリウム）、ロキソプロフェンナトリウム、ムコスタ（レバミピド）、レバミピド、ラリキシン（セファレキシン）、キシロカイン（リドカイン）及び通常生理食塩液（塩化ナトリウム）を使用。本事象は 同年* 8月15日に回復したと報告された。盲検治験薬を一時中止した。

治験担当医師は、本骨折（左鎖骨、第4、5、6肋骨、腓骨）事象が盲検治験薬と関連する合理的可能性はないと報告した。

翌年* 5月31日受領の追加情報：プライマリーケア医から医療処置報告書は未受領。同年* 8月2日から 同年* 8月9日までの経静脈栄養の詳細、足首（腓骨骨折）の観血的整復及び内固定中に用いた薬剤、超音波検査及びその結果は未だ不明。治験担当医師は、試験終了後6カ月以上経ち詳細情報の取得は困難であり、これが最終報告となるであろうと報告している。

試験終了のため開鍵された。

製剤：evolocumab vs プラセボ　　治験薬投与：あり

症例番号	試験 ID	患者 ID	施設 ID	関連症例	死亡例	死亡日	用量	投与経路	頻度	最終投与
[redacted]	20110231	[redacted]	[redacted]	いいえ	いいえ	---	UNK, UNK Q4W	皮下	Q4W	翌年* 1月9日

SAE の報告用語	SAE の MedDRA 基本語（SAE 下層語）	発現日（発現までの日数）
動脈硬化症の悪化	動脈硬化症（動脈硬化症）	翌年* 1月23日（14日）

症例の叙述：

62歳のアジア人女性、心疾患リスクの高い高コレステロール血症日本人患者を対象に、安定した用量のスタチンと併用した際の evolocumab の忍容性及び LDL-C に対する有効性を評価する二重盲検無無作為化プラセボ対照多施設共同試験に参加中、動脈硬化症が悪化した。

高コレステロール血症の既往あり。対象疾患に対する前治療及び現治療薬については本報告時に記載なし。

盲検治験薬 evolocumab 又はプラセボの初回投与は[redacted]年 11 月 14 日であった。 同年* 12 月 12 日、頚動脈のデュプレックススキャンにより、収縮期最大血流速度（PSV）は 631 cm/秒であった。その後 同年* 12 月 20 日、脳血管造影で、NASCET 法による内頚動脈起始部の狭窄率は 90%であった。重度の頚動脈狭窄と診断されたが症状を伴わず、緊急ではない外科的血管再建を要した。

翌年* 1月 21 日～ 翌年* 1月 23 日、1月中旬から数回カタプレキシーが発現し、担当医は動脈硬化症の悪化（重度の頚動脈狭窄）と診断、 翌年* 2月 4日の手術を予定した。治験担当医師の報告では、臨床経過のため、12 週目の評価後の 翌年* 2月 4日に入院を予定した。動脈硬化症悪化の事象は未回復と報告された。本事象発現以前の盲検治験薬の最終投与は 翌年* 1月 9日、盲検治験薬のレジメンを終了した。

治験担当医師は、動脈硬化症悪化の事象が盲検治験薬投与と関連する合理的可能性はないと報告した。

翌年* 2月 5日受領の追加情報：治験薬投与開始前にラクナ梗塞に既往あり。 翌年* 2月 4日、予定通り入院した。 翌年* 2月 5日に経皮的血管形成を予定。治験担当医師は治療薬の使用を報告しているが、詳細の記載はなし。「1月中旬から数回カタプレキシーが発現」との報告あり。本報告時点で被験者は入院中であった。

その他の併用薬として、「セララ」、ノルバスク（アムロジピンベシル酸塩）、アバプロ（イルベサルタン）、メチコバール（メコバラミン）、アデホスコーワ顆粒（アデノシン三リン酸二ナトリウム塩）、ランタス（インスリングラルギン）、ノボラピッド（インスリンアスパルト）、ジャヌビア（シタグリプチンリン酸塩）、酸化マグネシウム、プレタール（シロスタゾール）、ネキシウム（エソメプラゾールマグネシウム）及びプラビックス（クロピドグレル二硫酸塩）を使用。治験担当医師が併用被疑薬とみなした薬剤はなかった。

翌年* 2月 27 日受領の追加情報：治験担当医師によると、対象疾患に対する前治療歴なし。本事象と関連する素因的リスク因子なし。予定通り、 翌年* 2月 5日に経皮的血管形成術を受けた。

*新薬承認情報提供時に置き換え

右内頚動脈の血流は改善したが、血管径の拡大は認められなかった。施術中合併症はなく、 翌年* 2月8日に退院した。頚動脈ステント挿入を予定したが、日程は未定。動脈硬化症悪化の転帰は未回復。

翌年* 4月9日受領の追加情報： 翌年* 3月25日、再入院した。 翌年* 3月26日、頚動脈ステント挿入を実施し、合併症はなかった。 翌年* 4月2日、頚動脈のデュプレックススキャンにより、PSVは205 cm/秒であった。 翌年* 4月2日、退院した。本事象は回復したと報告された（日付不明）。

翌年* 4月25日受領の追加情報：その他の併用薬としてピタバスタチンを使用。

翌年* 5月17日受領の追加情報：本事象は 翌年* 4月9日に回復したと報告された。

試験終了のため開鍵された。

*新薬承認情報提供時に置き換え

製剤：evolocumab vs プラセボ　　治験薬投与：あり

症例番号	試験 ID	患者 ID	施設 ID	関連症例	死亡例	死亡日	用量	投与経路	頻度	最終投与
[redacted]	20110231	[redacted]	[redacted]	いいえ	いいえ	---	不明	皮下	---	同年* 12月27日

SAE の報告用語	SAE の MedDRA 基本語 (SAE 下層語)	発現日（発現までの日数）
盲腸のカルチノイド腫瘍	盲腸のカルチノイド腫瘍 (盲腸のカルチノイド腫瘍)	翌年* 1月10日（14日）

症例の叙述：

64歳の日本人男性、高コレステロール血症日本人患者を対象に、安定した用量のスタチンと併用した際の evolocumab の忍容性及び 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に参加中、盲腸のカルチノイド腫瘍を発症した。

高コレステロール血症の現疾患あり。併用薬としてアトルバスタチン及びブロプレス（カンデサルタンシレキセチル）を使用。

同年* 6月以降、排便に伴う肛門出血の既往あり。[redacted]年12月27日、盲検治験薬を初回投与した。約2週間後の 翌年* 1月10日、結腸内視鏡検査により肛門出血を精査した結果、肛門痔核、内痔核、及び盲腸の入口部にカルチノイド隆起性病変を認めた。治験担当医師は、痔核が出血及び盲腸入口のカルチノイド隆起性病変の原因である可能性ありと判断した。結腸内視鏡検査中に、詳細評価のため生検を実施した。生検により盲腸のグループ4のカルチノイド腫瘍を認めた。盲腸は肥大しているが、腸粘膜には粘膜筋板より深部の組織は含まれなかった。楕円形の核をもち、不均一な細胞からなる小胞が基底膜の粘膜内に認められた。小胞の一部には粘液の蓄積を示す空胞化構造がみられたが、AP-PAS 染色は陰性であった。免疫染色から CGA（+）、CD56（+）、シナプトフィジン（+/-）が示された。盲腸のカルチノイド腫瘍の事象は未回復と報告された。本事象発現以前の盲検治験薬の最終投与は 同年* 12月27日であった。被験者の安全のため、盲検治験薬を中止した。

治験担当医師は、盲腸のカルチノイド腫瘍事象が盲検治験薬と関連する合理的可能性はないと報告した。治験担当医師によると、「本事象は治験薬投与後2週間で発現したため時間的な関連性は低い」としている。

翌年* 2月10日受領の追加情報： 翌年* 1月29日、造影コンピュータ断層撮影で転移を認めず。翌年* 2月10日、腹腔鏡補助下回盲部切除のため入院した。本報告時に、入院の詳細及びその他の情報の記載なし。盲腸のカルチノイド腫瘍の事象は未回復。

翌年* 2月19日受領の追加情報：高血圧、完全右脚ブロック、慢性胃炎、良性前立腺肥大、白内障、飛蚊症、痔核及び回転性めまいが含まれた。被験者には悪性腫瘍の家族歴はなかった。さらなる治療は実施しなかった。治験担当医師は治験登録後の 同年* 12月27日に結腸内視鏡検査を予定していたと報告した。 翌年* 2月12日、腹腔鏡補助下回盲部切除を実施した。盲腸のカルチノイド腫瘍事象の転帰は回復したと更新され、 翌年* 2月19日に退院した。本事象と関連する被験者の病因又は素因となるリスク要因については、不明と報告された。

*新薬承認情報提供時に置き換え

翌年* 2月26日受領の追加情報： 翌年* 2月19日、治験担当医師は被験者の試験中止の決心を確認した。本事象は回復し（本報告時）及び盲検治験薬投与と本事象との関連は否定された。そこで治験の一部である追跡調査は終了した。標準治療を継続した。

試験終了のため開鍵された。

製剤：evolocumab vs プラセボ　　治験薬投与：あり

症例番号	試験 ID	患者 ID	施設 ID	関連症例	死亡例	死亡日	用量	投与経路	頻度	最終投与
[redacted]	20110231	[redacted]	[redacted]	いいえ	いいえ	---	UNK, UNK Q4W	皮下	Q4W	---

SAE の報告用語	SAE の MedDRA 基本語（SAE 下層語）	発現日（発現までの日数）
前立腺癌	前立腺癌（前立腺癌）	同年* 12 月 20 日 ()

症例の叙述：

この 68 歳のアジア人男性は、高コレステロール血症日本人患者を対象に、安定した用量のスタチン療法と併用した際の evolocumab の忍容性及び 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に参加中、前立腺癌を発症した。

高コレステロール血症及び前立腺肥大の既往あり。対象疾患に対する前治療及び現治療薬としてメバロチン（プラバスタチンナトリウム）を使用。併用薬として、グルファスト（ミチグリニドカルシウム）、ビオフェルミン（枯草菌、好酸性乳酸桿菌、ストレプトコッカス・フェカリス）、バイアスピリン（アセチルサリチル酸）、タケプロン OD（ランソプラゾール）、パナルジン（塩酸チクロピジン）、テプレノン及びインフルエンザワクチンを使用。

盲検治験薬 evolocumab の初回投与は [redacted] 年 10 月 25 日であった。約 1 月と 3 週間後の 同年* 12 月 20 日、前立腺癌を発症した。 同年* 12 月 20 日、臨床検査結果では、前立腺特異性抗原（PSA）が 103.7、アルカリホスファターゼ（ALP）が 451 IU/L であった。次回の検査結果（日付不明）では、尿蛋白が+-10、尿 pH6.5～7.5、クレアチニン 15.1～22.1、ALP 350～458、血糖値 79～120、カリウム 4.5～5.1、ヘマトクリット 46.0～51.1、ヘモグロビン 15.2～17.6、血小板数 22.1～26.4、赤血球数 478～607、白血球数 5450～6580 であった。 翌年* 1 月 17 日、PSA は 98.9 であった。
翌年* 2 月 27 日、前立腺生検を実施した。前立腺癌の事象の転帰の報告はない。盲検治験薬を継続した。

治験担当医師は、本前立腺癌の事象が盲検治験薬と関連する合理的可能性はないと報告した。治験担当医師は併用被疑薬はないと報告した。

翌年* 3 月 28 日受領の追加情報：脳梗塞、糖尿病の既往及び喫煙歴が追加された。

翌年* 4 月 23 日受領の追加情報：対象疾患に対する前治療薬としてバレニクリン酒石酸塩及びエゼチミブを使用。併用薬からインフルエンザワクチンを削除。 翌年* 2 月 7 日、他院泌尿器科を受診。直腸検査により前立腺重量肥大（70 g）及び前立腺硬結を認めた。治験担当医師の報告では本事象に対する治療は実施していない。治験担当医師は前立腺癌が 8 週以内に生じた可能性は低いと判断した。報告時には本事象の転帰は未回復。本事象以前の盲検治験薬の最終投与は 同年* 12 月 6 日であった。盲検治験薬を完全に中止し、被験者の試験参加も中止した。

翌年* 5 月 15 日受領の追加情報：既往歴に前立腺癌の家族歴がない旨を追加。重篤性の判定を、生命を脅かすから持続性又は重大な障害に変更。

*新薬承認情報提供時に置き換え

翌年* 1月に排尿困難を呈したとの報告あり。 翌年* 1月17日、試験を終了した。 翌年* 2月7日、直腸検査により前立腺重量の肥大（70 g）及び前立腺硬結を認めた。

翌年* 2月27日、前立腺生検で左葉の悪性腫瘍を認めず。試験中の前立腺特異性抗原（PSA）増加が報告されている。

翌年* 4月20日、コンピュータ断層撮影及び核磁気共鳴画像により、前立腺癌の骨転移の可能性が判明した。治験担当医師は再検査を予定した。 翌年* 5月10日、ビカルタミドによる治療を開始した。

翌年* 5月31日受領の追加情報：治験担当医師は、治験薬の投与終了日は本事象にかかわらず予定通りとすると報告した。治験薬を継続した。

翌年* 6月24日受領の追加情報： 同年* 12月20日、試験8週目の来院を実施し、治験薬の投与を終了した。通常検査を院内で実施した。臨床検査の結果、PSAは103.7 ng/mL。 翌年* 1月17日、被験者は本試験を終了し、臨床検査でPSAは98.9。

翌年* 2月7日、他院泌尿器科を受診。超音波検査により重量70 gの前立腺肥大が示され、直腸検査により触診可能な両側の硬結を認めた。 翌年* 2月27日、前立腺の針生検（10本：1-5番が右葉、6～10番が左葉）を実施した。7本で低分化型腺癌を認め、3本では悪性所見を認めなかった。

翌年* 3月25日、治験担当医師は前立腺針生検の病理検査結果を取得した。詳細を確認し、本被験者は既に 翌年* 1月17日に試験を終了していたが、本事象は重篤な有害事象として報告すべき事象と判断した。 翌年* 1月18日、治療計画の変更なし。本事象と治験薬投与との因果関係は否定された。治験薬投与中にPSA増加を示したが、因果関係は否定された。

試験終了のため開鍵された。

2.7.6.22 20120122 試験

治験課題名：心血管系リスクが高い高脂血症又は混合型脂質異常症の日本人被験者を対象にスタチン療法と併用したときの evolocumab の安全性、忍容性及び LDL-C に対する有効性を評価する二重盲検無作為化プラセボ対照多施設共同試験（YUKAWA-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、その他日本の 51 施設の医師

1.2 治験実施医療機関

[redacted]、その他 51 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

心血管系リスクが高い高脂血症又は混合型脂質異常症被験者を対象に、スタチン療法併用下で evolocumab を 2 週に 1 回（Q2W）又は月に 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及ぼす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

- 心血管系リスクが高い高脂血症又は混合型脂質異常症被験者を対象に、スタチン療法併用下で evolocumab を Q2W 又は QM で 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。
- 心血管系リスクが高い高脂血症又は混合型脂質異常症被験者を対象に、スタチン療法併用下で evolocumab を Q2W 又は QM で 12 週間 SC 投与したときの、LDL-C のベースラインからの変化量、並びに非高比重リポ蛋白コレステロール（non-HDL-C）、アポリポ蛋白 B（ApoB）、総コレステロール、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。

- 心血管系リスクが高い高脂血症又は混合型脂質異常症被験者を対象に、スタチン療法併用下で evolocumab を Q2W 又は QM で 12 週間 SC 投与したときの LDL-C が 70 mg/dL（1.8 mmol/L）未満となった被験者の割合に対する効果を、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、スタチン基礎療法を受けている高脂血症被験者を対象とした、多施設共同、二重盲検、無作為化、層別化、プラセボ対照、並行群間試験であった。

適格性を判定するため、被験者は無作為化前にスクリーニング期間に組み入れられた。無作為化前に SC 投与の忍容性を確認するため、スクリーニング期間においてプラセボを 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により、全被験者は QM 投与の投与液量（3.0 mL）に相当するプラセボの SC 投与を受けた。

スクリーニング期間終了後、4 週間の脂質安定化期に移行するため、初めに、組み入れ可能な被験者を非盲検下でアトルバスタチンを投与する 2 つのコホート（アトルバスタチン 1 日 5 mg 又は 20 mg［QD］）のいずれかに無作為に割り付けた。アトルバスタチンコホートへの割り付け時の無作為化には、過去に家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体（HeFH）と診断されたか、又は強力な脂質低下療法を受けているか（現在又は過去に HeFH と診断されている、HeFH と診断されておらず強力な脂質低下療法を受けている、HeFH と診断されておらず強力でない脂質低下療法を受けている）を因子とする層別割り付けを用いた。

脂質安定化期終了後、各スタチンコホートにおいて、組み入れ可能な被験者を盲検下で 1 : 1 : 1 : 1 の割合で各投与群（evolocumab SC 140 mg Q2W、evolocumab SC 420 mg QM、プラセボ SC Q2W 又はプラセボ SC QM）に無作為に割り付けた。いずれの無作為化にも同一の層別因子を用いた。

Q2W 群に無作為に割り付けられた被験者は、Day 1 及び投与 2 週時点、8 週時点及び 10 週時点に実施医療機関にて AI/pen を用いて治験薬の投与を受けた。QM 群に無作為に割り付けられた被験者は、Day 1 及び投与 8 週時点に実施医療機関にて AI/pen を用いて治験薬の投与を受けた。投与 4 週時点（Q2W 及び QM）及び 6 週時点（Q2W）については、自宅又は医療機関以外で治験薬の自己投与を行う選択肢が被験者に与えられた。被験者（又は指名された者）は、SC 投与を適切に実施できることを医療機関にて示した上で医療機関以外での自己投与を許可された。被験者（又は指名された者）による初回の自己投与は、医療機関にて職員の監督のもとで行った。治験薬の最終投与は、QM 群では投与 8 週時点、Q2W 群では投与 10 週時点であった。

evolocumabの各Q2W投与は、投与量140 mgのAI/pen 1本を用いて投与し、各QM投与は、合計投与量を420 mgとするため、AI/pen 3本を連続投与した。PO投与の基礎療法薬はすべて自己投与した。

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。独立したデータモニタリング委員会（DMC）が、evolocumabを用いた継続中試験の安全性データを正式に評価し、被験者に対する危害について、回避可能なリスクが増加していないことを確認する責務を負った。独立したDMCの検討は、Amgen社の外部の独立した生物統計グループにより実施された。

本試験の評価スケジュールを以下の表2.7.6.22-1に示す。

表 2.7.6.22-1　評価スケジュール

Study Day / Week / Time point[a]	Screening, Placebo Run-in, and Lipid Stabilization Period	Treatment Period							Phone
		D1 Visit	W2 Visit	W4	W6	W8 Visit	W10 Visit	W12 Visit (QM EOS)	W14[b] (Q2W EOS)
General Procedures									
Informed consent	X								
Medical history	X								
Vital signs (sitting blood pressure, heart rate)	X	X	X			X	X	X	
Review for AEs/SAEs/cardiovascular events	X[c]	X	X	(X)[c]	(X)[c]	X	X	X	X
Concomitant therapy	X	X	X	(X)[c]	(X)[c]	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 electrocardiogram	X	X					X	X	
Randomization	X[d]	X[d]							
Central Laboratory									
Fasting lipids[f]	X	X	X			X	X	X	
ApoA1, ApoB, Lp(a)		X					X	X	
PK (evolocumab)[e], PCSK9		X	X				X	X	
Chemistry[f]	X	X				X		X	
Hematology	X	X				X		X	
hsCRP		X						X	
HbA1c	X							X	
Thyroid stimulating hormone	X								
Biomarkers (blood)[g]		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	

Footnotes defined on next page

表 2.7.6.22-1　評価スケジュール（続き）

Study Day / Week / Time point[a]	Screening, Placebo Run-in, and Lipid Stabilization Period	Treatment Period							Phone
		D1 Visit	W2 Visit	W4	W6	W8 Visit	W10 Visit	W12 Visit (QM EOS)	W14[b] (Q2W EOS)
Urinalysis		X						X	
Investigational Product									
Placebo run-in	X								
Atorvastatin dispensation	X	X	X			X			
Atorvastatin tablet count	X	X	X			X		X[j]	
Autoinjector/pen instruction	X	X	X						
IP Q2W on-site		X	X			X	X		
IP Q2W study site or non-study site setting				X	X				
IP QM on-site		X				X			
IP QM study site or non-study site setting				X					
IP dispensation			X						
IP reconciliation						X			

AE = 有害事象、ApoA1 = アポリポ蛋白 A-1、ApoB = アポリポ蛋白 B、 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、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、Q2W = 2 週に 1 回、QM = 4 週に 1 回、SAE =重篤な有害事象

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

[b] Subjects on IP Q2W schedule; subjects were contacted by the site at week 14, eg, by phone call

[c] Only AEs possibly related to study procedures and SAEs were collected prior to randomization to Atorvastatin; weeks 4 and 6 only if subject was visiting the study site

[d] First randomization was to Atorvastatin 5 mg or 20 mg background therapy; second randomization was to evolocumab or Placebo SC and should have occurred at the end of the lipid stabilization period.

[e] PK samples must be taken prior to IP administration, if applicable.

[f] If subject was not fasting on day 1, reschedule; if subject was not fasting after day 1, all procedures were performed except fasting labs and IP administration, if applicable; scheduled another visit, if possible within the visit window for fasting labs and IP administration; chemistry included fasting glucose.

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

[h] Hepatitis C virus antibodies only in subjects at high risk for, or with history of, HCV infection, or if alanine aminotransferase or aspartate aminotransferase > 2x the 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 the protocol.

[j] All subjects took Atorvastatin daily until the week 12 visit.

1.7　被験者数

予定された被験者数は約 360 例（evolocumab 群 180 例、プラセボ群 180 例）であり、本試験にて無作為に割り付けが行われた症例は計 404 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、20 歳以上 85 歳以下の日本人成人男女で、HeFH 被験者を含む空腹時 LDL-C が 100 mg/dL（2.6 mmol/L）以上、空腹時トリグリセリドが 400 mg/dL（4.5 mmol/L）以下かつ心血管系事象のリスクの高い者とした。全被験者が登録時にいずれかの既承認のスタチン療法を受けており、スタチン及びその他の脂質低下薬はスクリーニング前の 4 週間以上にわたり安定した用量で投与されており、用量増量が不要であった者とした。

被験者へ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、並びにその既往歴又は所見を有する被験者は除外した。

1.9　被験薬、用量及び投与方法

1.9.1　被験薬

本試験では evolocumab 及びプラセボを被験薬とし、米国の Amgen 社が製造及び梱包を行った。

evolocumab は、無菌、防腐剤を含有しない溶液として、固定用量の SC 投与用として単回使用の使い捨て、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 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・用量のいずれかにより投与した。

- evolocumab 140 mg（AI/pen 1 本で投与）SC Q2W
- evolocumab 420 mg（AI/pen 3 本で投与［連続］）SC QM

プラセボは、[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 が投与できるように evolocumab と同一の AI/pen に充填されて供給された。

プラセボは、以下の 2 つの用法・用量のいずれかにより投与した。

- プラセボ（AI/pen 1 本で投与）SC Q2W
- プラセボ（AI/pen3 本で投与［連続］）SC QM

1.9.2 対照治療

スタチン基礎療法として非盲検下でアトルバスタチン（5 mg 又は 20 mg QD）を被験者に投与した。

1.10 投与期間

最長 8 週間のスクリーニング期間に続き、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 10 週時点及び 12 週時点における LDL-C のベースラインからの平均変化率
- 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

1.11.2 副次評価項目

以下のパラメータに関する投与 10 週時点と投与 12 週時点の平均値、及び 12 週時点の値を有効性の副次評価項目とした。

- tier1
  - LDL-C のベースラインからの変化量
  - non-HDL-C のベースラインからの変化率
  - ApoB のベースラインからの変化率
  - 総コレステロール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
- tier2
  - LDL-C が 70 mg/dL（1.8 mmol/L）未満となった被験者の割合
  - Lp（a）のベースラインからの変化率
  - トリグリセリドのベースラインからの変化率
  - HDL-C 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

1.11.3 三次評価項目

- 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
- 投与 12 週時点における ApoA1 のベースラインからの変化率

1.11.4 安全性評価項目

- 有害事象発現率

- 各規定来院時の臨床検査値及びバイタルサイン
- 各規定評価時の心電図（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（結合抗体及び中和抗体）

1.11.5 薬物動態学的評価項目及び薬力学的評価項目

特定の時点（投与 10 週時点及び 12 週時点）における血清中非結合型 evolocumab 濃度

1.11.6 探索的評価項目

- 心血管系評価項目と判定された事象（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、冠動脈血行再建、脳卒中、一過性脳虚血発作［TIA］）の発現率、又は心不全のための入院の発現率
- 冠動脈以外の血行再建の発現率
- 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、VLDL-C、HDL-C、ApoA1、トリグリセリド及び Lp（a）の各規定来院時のベースラインからの変化量及び変化率
- 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

本試験の有効性及び安全性の解析には、最大の解析対象集団（FAS）を用いた。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。また、無作為化され、アトルバスタチンの投与を 1 回以上受け、脂質安定化期の安全性解析に用いられたすべての被験者を脂質安定化期解析対象集団（LSAS）とした。ベースライン時の臨床検査値は、Day 1 の来院時の測定値とした。

別途指定しない限り、各アトルバスタチンコホート及び用法・用量（Q2W 及び QM）別に解析を行った。有効性の全評価項目について、evolocumab のプラセボに対する優越性を評価した。

別途指定しない限り、LDL-C に関連するすべての解析には reflexive 法を用いた。この方法では、算出 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（UC）による UC LDL-C の測定値を用いた。

死亡、MI、不安定狭心症のための入院、冠動脈再建、脳卒中、TIA及び心不全のための入院の事象は、独立した臨床事象評価委員会による判定を行った。心血管系評価項目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10週時点及び12週時点のLDL-Cのベースラインからの平均変化率並びに投与12週時点におけるLDL-Cのベースラインからの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それぞれのアトルバスタチンコホート及び用法・用量群におけるevolocumabの有効性をプラセボと比較した。反復測定モデルには投与群、層別因子、来院時期及び投与群と来院時期との交互作用の項を含めた。同モデルを用いた際は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に用いた統計モデルは、有効性の主要評価項目と同様であった。ただし、有効性の副次評価項目である投与12週時点におけるLDL-Cの目標達成率（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の解析

非結合型evolocumabの平均血清中濃度は、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17.0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、治験薬投与と関連のある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。LSASの全被験者について、脂質安定化期における有害事象を別途集計した。

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。これらの有害事象は、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事象を含め、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の発現率は、頻度の高い順に投与群及び、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（糖尿病関連、肝臓、筋肉関連の有害事象）、ほかのタンパク質注射剤の投与と関連のある有害事象（過敏症、注射部位反応）及びPCSK9阻害／

LDL 受容体（LDLR）の発現増加と理論的に関連している有害事象（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。

臨床検査パラメータ、ECG 及びバイタルサインの測定結果は経時的に示した。特定のパラメータについては臨床検査値のシフトテーブルを示した。evolocumab 群において、いずれかの時点で抗 evolocumab 抗体産生が認められた被験者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については、投与群及び来院時期別に記述統計量を示した。心血管系評価項目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 404 例を以下の 4 つの投与群のいずれかに無作為に割り付けた。

- evolocumab 群：202 例（Q2W 群：101 例、QM 群：101 例）
- プラセボ群：202 例（Q2W 群：101 例、QM 群：101 例）

全 404 例（100%）がアトルバスタチンに加えて治験薬の投与を 1 回以上受け、これらの被験者を FAS とした。397 例（98.3%）がスタチン及び治験薬の投与を完了し、402 例（99.5%）が試験を完了した。試験を完了した被験者の割合は各投与群及びアトルバスタチンコホートで同様であった。

被験者の内訳を表 2.7.6.22-2 に示す。

表 2.7.6.22-2　二重盲検無作為化期の被験者の内訳及び投与中止理由
（無作為割り付けされた全被験者）

	プラセボ＋アトルバスタチン			EvoMab＋アトルバスタチン			合計
	プラセボ Q2W (N = 101) n (%)	プラセボ QM (N = 101) n (%)	全体 (N = 202) n (%)	140 mg Q2W (N = 101) n (%)	420 mg QM (N = 101) n (%)	全体 (N = 202) n (%)	(N = 404) n (%)
スタチンの状況							
二重盲検無作為化期間にスタチンの投与を全く受けなかった被験者	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
二重盲検無作為化期間にスタチンの投与を受けた被験者	101 (100.0)	101 (100.0)	202 (100.0)	101 (100.0)	101 (100.0)	202 (100.0)	404 (100.0)
スタチン投与完了	97 (96.0)	101 (100.0)	198 (98.0)	100 (99.0)	101 (100.0)	201 (99.5)	399 (98.8)
スタチン投与中止	4 (4.0)	0 (0.0)	4 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	5 (1.2)
有害事象	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
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	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
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	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.5)

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(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下、SC = 皮下
最初の被験者の組入れ日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　最初の被験者の無作為割付け日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日最後の被験者の最終来院日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
スタチン療法は試験中はアトルバスタチンが提供された。

Source: Modified from Table 14-1.1.2

表 2.7.6.22-2　二重盲検無作為化期の被験者の内訳及び投与中止理由（無作為割り付けされた全被験者）（続き）

	プラセボ＋アトルバスタチン			EvoMab＋アトルバスタチン			合計
	プラセボ Q2W (N = 101) n (%)	プラセボ QM (N = 101) n (%)	全体 (N = 202) n (%)	140 mg Q2W (N = 101) n (%)	420 mg QM (N = 101) n (%)	全体 (N = 202) n (%)	(N = 404) n (%)
治験薬 SC の状況							
IP の SC 投与を全く受けなかった被験者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
IP の SC 投与を受けた被験者数	101 (100.0)	101 (100.0)	202 (100.0)	101 (100.0)	101 (100.0)	202 (100.0)	404 (100.0)
投与完了	97 (96.0)	100 (99.0)	197 (97.5)	99 (98.0)	101 (100.0)	200 (99.0)	397 (98.3)
投与中止	4 (4.0)	1 (1.0)	5 (2.5)	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	7 (1.7)
有害事象	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
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	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	4 (1.0)
治験依頼者の判断	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験担当医師判断	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.5)

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(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下、SC = 皮下
最初の被験者の組入れ日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　最初の被験者の無作為割付け日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日最後の被験者の最終来院日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
スタチン療法は試験中はアトルバスタチンが提供された。

Source: Modified from Table 14-1.1.2

表 2.7.6.22-2　二重盲検無作為化期の被験者の内訳及び投与中止理由
（無作為割り付けされた全被験者）（続き）

	プラセボ＋アトルバスタチン			EvoMab＋アトルバスタチン			
	プラセボ Q2W (N = 101) n (%)	プラセボ QM (N = 101) n (%)	全体 (N = 202) n (%)	140 mg Q2W (N = 101) n (%)	420 mg QM (N = 101) n (%)	全体 (N = 202) n (%)	合計 (N = 404) n (%)
すべての治験薬の状況							
IP の投与を 1 度は受けた	101 (100.0)	101 (100.0)	202 (100.0)	101 (100.0)	101 (100.0)	202 (100.0)	404 (100.0)
スタチンの投与及び IP の投与を 1 度は受けた	101 (100.0)	101 (100.0)	202 (100.0)	101 (100.0)	101 (100.0)	202 (100.0)	404 (100.0)
スタチン及び IP 投与完了	97 (96.0)	100 (99.0)	197 (97.5)	99 (98.0)	101 (100.0)	200 (99.0)	397 (98.3)
試験完了の状況							
試験完了	99 (98.0)	101 (100.0)	200 (99.0)	101 (100.0)	101 (100.0)	202 (100.0)	402 (99.5)
試験中止	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
同意撤回	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
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	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 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

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(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下、SC = 皮下
最初の被験者の組入れ日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　最初の被験者の無作為割付け日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日最後の被験者の最終来院日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
スタチン療法は試験中はアトルバスタチンが提供された。

Source: Modified from Table 14-1.1.2

2.2　人口統計学的データ

試験対象集団の構成は60.4%が男性、39.6%が女性であり、平均年齢（標準偏差［SD］）は61.3（10.3）歳であった。被験者の半数以上（57.2%）が65歳未満であり、全被験者が第1世代の日本人であった。ベースライン時の人口統計学的データは、投与群間及びアトルバスタチンコホート間で類似していた。

治験薬の投与を受けた全被験者のベースライン時の人口統計学的データを表2.7.6.22-3に示す。

表 2.7.6.22-3　ベースライン時の人口統計学的データ
（FAS）

	プラセボ＋アトルバスタチン			EvoMab＋アトルバスタチン			
	プラセボ Q2W (N = 101)	プラセボ QM (N = 101)	全体 (N = 202)	140 mg Q2W (N = 101)	420 mg QM (N = 101)	全体 (N = 202)	合計 (N = 404)
性別-n (%)							
男性	55 (54.5)	68 (67.3)	123 (60.9)	62 (61.4)	59 (58.4)	121 (59.9)	244 (60.4)
女性	46 (45.5)	33 (32.7)	79 (39.1)	39 (38.6)	42 (41.6)	81 (40.1)	160 (39.6)
民族 -n (%)							
ヒスパニック系又はラテン系	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非ヒスパニック系又はラテン系	101 (100.0)	101 (100.0)	202 (100.0)	101 (100.0)	101 (100.0)	202 (100.0)	404 (100.0)

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(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)、SD = 標準偏差



表 2.7.6.22-3　ベースライン時の人口統計学的データ
（FAS）（続き）

	プラセボ＋アトルバスタチン			EvoMab＋アトルバスタチン			
	プラセボ Q2W (N = 101)	プラセボ QM (N = 101)	全体 (N = 202)	140 mg Q2W (N = 101)	420 mg QM (N = 101)	全体 (N = 202)	合計 (N = 404)
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	101 (100.0)	101 (100.0)	202 (100.0)	101 (100.0)	101 (100.0)	202 (100.0)	404 (100.0)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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	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)
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	101 (100.0)	101 (100.0)	202 (100.0)	101 (100.0)	101 (100.0)	202 (100.0)	404 (100.0)
第 1 世代	101 (100.0)	101 (100.0)	202 (100.0)	101 (100.0)	101 (100.0)	202 (100.0)	404 (100.0)
第 2 世代	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第 3 世代	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)、SD = 標準偏差

[redacted]

表 2.7.6.22-3　ベースライン時の人口統計学的データ
（FAS）（続き）

	プラセボ＋アトルバスタチン			EvoMab＋アトルバスタチン			
	プラセボ Q2W (N = 101)	プラセボ QM (N = 101)	全体 (N = 202)	140 mg Q2W (N = 101)	420 mg QM (N = 101)	全体 (N = 202)	合計 (N = 404)
年齢 (歳)							
n	101	101	202	101	101	202	404
平均	61.2	60.5	60.8	62.6	60.9	61.8	61.3
SD	10.1	10.1	10.1	9.2	11.7	10.6	10.3
中央値	63.0	61.0	62.0	64.0	62.0	63.5	63.0
Q1, Q3	54.0, 69.0	52.0, 69.0	53.0, 69.0	58.0, 69.0	52.0, 70.0	53.0, 69.0	53.0, 69.0
最小, 最大	25, 80	41, 83	25, 83	42, 83	23, 84	23, 84	23, 84
年齢 - n (%)							
＜65 歳	57 (56.4)	64 (63.4)	121 (59.9)	54 (53.5)	56 (55.4)	110 (54.5)	231 (57.2)
≥65 歳	44 (43.6)	37 (36.6)	81 (40.1)	47 (46.5)	45 (44.6)	92 (45.5)	173 (42.8)

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(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)、SD = 標準偏差

[redacted]