2.3　有効性の結果

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

主要評価項目における evolocumab 群及びプラセボ群の群間差について、evolocumab 群の用法・世用量別に、アトルバスタチン 5 mg コホートは表 2.7.6.22-4、アトルバスタチン 20 mg コホートは表 2.7.6.22-5 に示す。いずれの主要評価項目においても、reflexive LDL-C について、両アトルバスタチンコホートの evolocumab Q2W 群及び QM 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた（調整後 P 値 < 0.001）。

アトルバスタチン 5 mg 及び 20 mg を併用した evolocumab 群では、reflexive LDL-C のベースラインから投与 10 週時点と 12 週時点の平均値にプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められ、群間差（標準誤差［SE］）は Q2W 群で 74%（2%）（5 mg）及び 74%（3%）（20 mg）、QM 群で 73%（2%）（5 mg）及び 74%（2%）（20 mg）であった。また、evolocumab 群ではベースラインから投与 12 週時点の reflexive LDL-C に統計学的に有意な低下が認められ、群間差（SE）は Q2W 群で 75%（3%）（5 mg）及び 76%（4%）（20 mg）、QM 群で 70%（2%）（5 mg）及び 67%（3%）（20 mg）であった。プラセボ群との比較で認められた群間差は、アトルバスタチン 5 mg コホートと 20 mg コホートで同程度であった。

また、算出 LDL-C 値のみを用いて、有効性の主要評価項目における LDL-C の追加解析を実施した。表 2.7.6.22-6 に reflexive LDL-C 及び算出 LDL-C による主要評価項目における有効性を示す。算出 LDL-C の解析結果は、reflexive LDL-C を用いた有効性の解析結果と一致していた。

有効性の主要評価項目に関するアトルバスタチンの併合解析の結果を表 2.7.6.22-7 に示す。

reflexive LDL-C のベースラインからの平均変化率を規定来院別及び投与群別に図 2.7.6.22-1（Q2W）及び図 2.7.6.22-2（QM）に示す。

被験者 5 例（evolocumab Q2W 群 1 例、evolocumab QM 群 2 例及びプラセボ Q2W 群 2 例）は自宅で治験薬を自己投与した。LDL-C 濃度及びベースラインからの変化量の要約を投与群別（evolocumab 群又はプラセボ群）、用法・用量別及びアトルバスタチン用量別に表 2.7.6.22-8 に示す。これらのデータは、自宅での自己投与を行ったほかの試験の LDL-C 値と同程度であった。

投与完了例の解析対象集団を用いた感度分析により、有効性の主解析の結果が裏付けられた。主解析モデルに各共変量を加えた調整解析においても、主解析と一致する結果が示された。

evolocumab Q2W 群及び QM 群は、両アトルバスタチンコホート（5 mg 又は 20 mg）のすべてのサブグループ（層別因子、性別、年齢等）においてプラセボ群と比較して有効性が認められ、サブグループ間で顕著な差は認められなかった（図 2.7.6.22-3 及び図 2.7.6.22-4）。被験者数が限られていたにもかかわらず、HeFH と診断されているサブグループ（層別因子）について同様の結果が得

られた。HeFH 被験者では、投与 10 週時点と投与 12 週時点の reflexive LDL-C のベースラインからの低下率の平均値（SE）は、Q2W 群で 70%（10%）（5 mg）及び 76%（4%）（20 mg）、QM 群で 69%（5%）（5 mg）及び 82%（3%）（20 mg）であった。また、HeFH 被験者では、evolocumab 及びアトルバスタチンを投与した結果、ベースラインから投与 12 週時点までの間に reflexive LDL-C の低下が認められ、低下率の平均値（SE）は Q2W 群で 74%（9%）（5 mg）及び 75%（4%）（20 mg）、QM 群で 66%（6%）（5 mg）及び 74%（5%）（20 mg）であった。

表 2.7.6.22-4　LDL-C のベースラインからの変化率に関する主解析
（アトルバスタチン 5 mg コホートーFAS）

	EvoMab Q2W vs プラセボ Q2W		EvoMab QM vs プラセボ QM	
	プラセボ Q2W (N=49)	EvoMab 140 mg Q2W (N=50)	プラセボ QM (N=50)	EvoMab 420 mg QM (N=50)
Weeks 10 及び 12 の平均				
要約統計量				
n	49	50	49	50
平均	-1.28	-75.28	0.80	-71.62
SD	12.76	9.87	12.22	10.24
SE	1.82	1.40	1.75	1.45
中央値	-0.48	-76.12	0.70	-72.21
Q1,Q3	(-7.89, 6.31)	(-83.51, -69.63)	(-7.00, 8.89)	(-78.35, -63.83)
最小, 最大	(-33.3, 26.1)	(-88.2, -47.1)	(-34.4, 33.0)	(-90.1, -50.0)
LS 平均 [a]				
推定 (SE)	0.27 (2.21)	-73.70 (2.26)	3.91 (2.09)	-68.98 (2.02)
95% CI	(-4.11, 4.66)	(-78.19, -69.21)	(-0.22, 8.05)	(-72.99, -64.97)
治療効果の差 [b]				
推定 (SE)	- (-)	-73.97 (2.30)	- (-)	-72.89 (2.18)
95% CI	(-, -)	(-78.54, -69.41)	(-, -)	(-77.22, -68.57)
p-値	-	<0.001	-	<0.001

CI =信頼区間、EvoMab = evolocumab (AMG 145)、LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール、LS =最小二乗、最大 = 最大値、 最小 = 最小値、N = 解析対象集団のアトルバスタチン 5 mg コホートに無作為割付けし、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)、SE = 標準誤差、- = 該当なし

算出 LDL-C が< 40 mg/dL 又はトリグリセリドが> 400 mg/dL のとき、可能な場合、超遠心法 LDL-C 値に置換する。

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

[b] プラセボを参照として用いた、投与頻度群内の治療差　　[c] 共通の評価項目に対する最大 p 値

[d] 逐次検定すべての主要及び副次評価項目に対する全体の有意水準を管理する目的の階層的逐次検定法、フォールバック法の組み合わせに基づく調整 p 値。統計的有意差を判断するのに個々の調整 p 値は 0.05 と比較。

Source: Modified from Table 14-4.1.1

表 2.7.6.22-4　LDL-C のベースラインからの変化率に関する主解析
（アトルバスタチン 5 mg コホートーFAS）（続き）

	EvoMab Q2W vs プラセボ Q2W		EvoMab QM vs プラセボ QM	
	プラセボ Q2W (N=49)	EvoMab 140 mg Q2W (N=50)	プラセボ QM (N=50)	EvoMab 420 mg QM (N=50)
Week 12				
要約統計量				
n	49	49	48	50
平均	-0.28	-75.16	2.67	-67.26
SD	15.04	11.60	13.53	9.67
SE	2.15	1.66	1.95	1.37
中央値	-0.81	-76.47	2.93	-66.61
Q1,Q3	(-8.85, 8.77)	(-83.52, -66.18)	(-3.37, 9.97)	(-73.18, -59.62)
最小, 最大	(-33.3, 33.9)	(-92.8, -38.2)	(-23.0, 37.1)	(-91.6, -51.1)
LS 平均 [a]				
推定 (SE)	1.28 (2.43)	-73.57 (2.48)	5.29 (2.19)	-64.62 (2.12)
95% CI	(-3.54, 6.09)	(-78.48, -68.66)	(0.96, 9.62)	(-68.81, -60.43)
治療効果の差 [b]				
推定 (SE)	- (-)	-74.85 (2.71)	- (-)	-69.91 (2.36)
95% CI	(-, -)	(-80.22, -69.47)	(-, -)	(-74.60, -65.23)
p-値	-	<0.001	-	<0.001
最小有意差 p-値 [c]	-	<0.001	-	<0.001
調整 p-値 (EvoMab vs プラセボ) [d]	-	**<0.001**	-	**<0.001**

CI =信頼区間、EvoMab = evolocumab (AMG 145)、LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール、LS =最小二乗、最大 = 最大値、 最小 = 最小値、N = 解析対象集団のアトルバスタチン 5 mg コホートに無作為割付けし、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)、SE = 標準誤差、- = 該当なし

算出 LDL-C が< 40 mg/dL 又はトリグリセリドが> 400 mg/dL のとき、可能な場合、超遠心法 LDL-C 値に置換する。

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

[b] プラセボを参照として用いた、投与頻度群内の治療差　　[c] 共通の評価項目に対する最大 p 値

[d] 逐次検定すべての主要及び副次評価項目に対する全体の有意水準を管理する目的の階層的逐次検定法、フォールバック法の組み合わせに基づく調整 p 値。統計的有意差を判断するのに個々の調整 p 値は 0.05 と比較。

Source: Modified from Table 14-4.1.1

表 2.7.6.22-5　LDL-C のベースラインからの変化率に関する主解析
（アトルバスタチン 20 mg コホートーFAS）

	EvoMab Q2W vs プラセボ Q2W		EvoMab QM vs プラセボ QM	
	プラセボ Q2W (N=52)	EvoMab 140 mg Q2W (N=51)	プラセボ QM (N=51)	EvoMab 420 mg QM (N=51)
Weeks 10 及び 12 の平均				
要約統計量				
n	49	50	51	51
平均	0.96	-72.55	-1.28	-75.62
SD	20.61	14.02	13.26	9.98
SE	2.94	1.98	1.86	1.40
中央値	0.00	-74.49	-2.15	-77.46
Q1,Q3	(-11.59, 10.10)	(-82.18, -67.13)	(-7.41, 5.65)	(-82.93, -69.79)
最小, 最大	(-26.3, 105.7)	(-96.4, -31.6)	(-27.1, 34.8)	(-92.6, -47.9)
LS 平均 [a]				
推定 (SE)	-0.42 (3.26)	-74.82 (3.26)	-2.67 (2.31)	-76.93 (2.24)
95% CI	(-6.88, 6.05)	(-81.29, -68.36)	(-7.24, 1.91)	(-81.36, -72.50)
治療差 [b]				
推定 (SE)	- (-)	-74.41 (3.43)	- (-)	-74.27 (2.35)
95% CI	(-, -)	(-81.21, -67.61)	(-, -)	(-78.93, -69.60)
p-値	-	<0.001	-	<0.001

CI =信頼区間、EvoMab = evolocumab (AMG 145)、LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール、LS =最小二乗、最大 = 最大値、 最小 = 最小値、N = 解析対象集団のアトルバスタチン 20 mg コホートに無作為割付けし、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)、SE = 標準誤差、- = 該当なし

算出 LDL-C が< 40 mg/dL 又はトリグリセリドが> 400 mg/dL のとき、可能な場合、超遠心法 LDL-C 値に置換する。

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

[b] プラセボを参照として用いた、投与頻度群内の治療差　　[c] 共通の評価項目に対する最大 p 値

[d]逐次検定すべての主要及び副次評価項目に対する全体の有意水準を管理する目的の階層的逐次検定法、フォールバック法の組み合わせに基づく調整 p 値。統計的有意差を判断するのに個々の調整 p 値は 0.05 と比較。

Source: Modified from Table 14-4.1.2

表 2.7.6.22-5　LDL-C のベースラインからの変化率に関する主解析
（アトルバスタチン 20 mg コホートーFAS）（続き）

	EvoMab Q2W vs プラセボ Q2W		EvoMab QM vs プラセボ QM	
	プラセボ Q2W (N=52)	EvoMab 140 mg Q2W (N=51)	プラセボ QM (N=51)	EvoMab 420 mg QM (N=51)
Week 12				
要約統計量				
n	49	50	50	51
平均	2.77	-72.48	-1.94	-69.05
SD	23.94	14.19	15.65	14.61
SE	3.42	2.01	2.21	2.05
中央値	0.81	-74.41	-1.58	-71.01
Q1,Q3	(-11.34, 10.58)	(-81.90, -66.12)	(-12.79, 4.26)	(-78.02, -60.56)
最小, 最大	(-27.7, 129.5)	(-97.1, -32.5)	(-34.1, 43.8)	(-93.0, -26.0)
LS 平均 [a]				
推定 (SE)	1.39 (3.51)	-74.46 (3.50)	-3.49 (2.67)	-70.36 (2.61)
95% CI	(-5.56, 8.35)	(-81.39, -67.52)	(-8.78, 1.80)	(-75.52, -65.20)
治療差 [b]				
推定 (SE)	- (-)	-75.85 (3.88)	- (-)	-66.87 (3.03)
95% CI	(-, -)	(-83.55, -68.15)	(-, -)	(-72.88, -60.87)
p-値	-	<0.001	-	<0.001
最小有意差 p-値 [c]	-	<0.001	-	<0.001
調整 p-値(EvoMab vs プラセボ) [d]	-	**<0.001**	-	**<0.001**

CI =信頼区間、EvoMab = evolocumab (AMG 145)、LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール、LS =最小二乗、最大 = 最大値、 最小 = 最小値、N = 解析対象集団のアトルバスタチン 20 mg コホートに無作為割付けし、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)、SE = 標準誤差、- = 該当なし

算出 LDL-C が< 40 mg/dL 又はトリグリセリドが> 400 mg/dL のとき、可能な場合、超遠心法 LDL-C 値に置換する。

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

[b]プラセボを参照として用いた、投与頻度群内の治療差　　[c]共通の評価項目に対する最大 p 値

[d]逐次検定すべての主要及び副次評価項目に対する全体の有意水準を管理する目的の階層的逐次検定法、フォールバック法の組み合わせに基づく調整 p 値。統計的有意差を判断するのに個々の調整 p 値は 0.05 と比較。

Source: Modified from Table 14-4.1.2

表 2.7.6.22-6　reflexive LDL-C 濃度又は算出 LDL-C 濃度に基づく主要評価項目の群間差
（FAS）

スタチン療法	複合主要評価項目	解析方法	ベースラインからの変化率における治療差 (95% CI) EvoMab Q2W	EvoMab QM
アトルバスタチン 5 mg	evolocumab vs プラセボ			
	weeks 10 及び 12 の平均	Reflexive LDL-C[a]	-73.97 (-78.54, -69.41)	-72.89 (-77.22, -68.57)
		Calculated LDL-C	-78.21 (-82.71, -73.71)	-75.82 (-80.23, -71.42)
	Week 12	Reflexive LDL-C[a]	-74.85 (-80.22, -69.47)	-69.91 (-74.60, -65.23)
		Calculated LDL-C	-79.15 (-84.39, -73.92)	-73.47 (-78.18, -68.76)
アトルバスタチン 20 mg	evolocumab vs プラセボ			
	weeks 10 及び 12 の平均	Reflexive LDL-C[a]	-74.41 (-81.21, -67.61)	-74.27 (-78.93, -69.60)
		Calculated LDL-C	-81.71 (-89.25, -74.17)	-76.82 (-81.45, -72.19)
	Week 12	Reflexive LDL-C[a]	-75.85 (-83.55, -68.15)	-66.87 (-72.88, -60.87)
		Calculated LDL-C	-83.17 (-91.91, -74.44)	-70.21 (-76.01, -64.41)

CI = 信頼区間、EvoMab = evolocumab (AMG 145)、 LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール、Q2W = 2 週 1 回、QM = 4 週 1 回

[a]算出 LDL-C が< 40 mg/dL 又はトリグリセリドが> 400 mg/dL のとき、可能な場合、超遠心法 LDL-C 値に置換する。

Source: Modified from Table 14-4.1.1, Table 14-4.1.2, Table 14-4.1.3, Table 14-4.1.4

表 2.7.6.22-7　LDL-C のベースラインからの変化率に関するアトルバスタチンの併合解析
（FAS）

	EvoMab Q2W vs プラセボ Q2W		EvoMab QM vs プラセボ QM	
	プラセボ (N=101)	EvoMab 140 mg (N=101)	プラセボ (N=101)	EvoMab 420 mg (N=101)
weeks 10 及び 12 の平均				
要約統計量				
n	98	100	100	101
平均	-0.16	-73.92	-0.26	-73.64
SE	1.73	1.21	1.27	1.02
中央値	-0.48	-75.33	-0.97	-74.34
Q1,Q3	(-9.51, 8.29)	(-82.66, -68.65)	(-7.28, 6.14)	(-80.30, -66.88)
最小, 最大	(-33.3, 105.7)	(-96.4, -31.6)	(-34.4, 34.8)	(-92.6, -47.9)
LS 平均 [a]				
推定	0.00	-74.27	0.64	-72.93
SE	1.98	2.00	1.57	1.52
95% CI	(-3.91, 3.90)	(-78.22, -70.32)	(-2.46, 3.74)	(-75.93, -69.93)
固定効果治療差 [a]				
推定	-	-74.27	-	-73.57
SE	-	2.07	-	1.61
95% CI	(-, -)	(-78.35, -70.18)	(-, -)	(-76.74, -70.40)
p-値	-	<0.001	-	<0.001
変量効果治療差 [b]				
推定	-	-74.11	-	-73.53
95% CI	(-, -)	(-77.85, -70.37)	(-, -)	(-76.66, -70.40)
Q 統計	-	0.01	-	0.18
Q 統計の d.f.	-	1	-	1
I-二乗検定	-	0.00	-	0.00

脚注は表最終ページに示した.

表 2.7.6.22-7　LDL-C のベースラインからの変化率に関するアトルバスタチンの併合解析（FAS）（続き）

	EvoMab Q2W vs プラセボ Q2W		EvoMab QM vs プラセボ QM	
	プラセボ (N=101)	EvoMab 140 mg (N=101)	プラセボ (N=101)	EvoMab 420 mg (N=101)
Week 12				
要約統計量				
n	98	99	98	101
平均	1.25	-73.81	0.31	-68.16
SE	2.01	1.30	1.49	1.23
中央値	-0.80	-76.36	0.00	-69.74
Q1,Q3	(-10.74, 10.53)	(-83.47, -66.12)	(-10.28, 8.45)	(-75.83, -60.42)
最小, 最大	(-33.3, 129.5)	(-97.1, -32.5)	(-34.1, 43.8)	(-93.0, -26.0)
LS 平均 [a]				
推定	1.41	-74.02	0.89	-67.45
SE	2.15	2.16	1.74	1.69
95% CI	(-2.82, 5.64)	(-78.28, -69.75)	(-2.54, 4.32)	(-70.78, -64.12)
固定効果 治療差 [a]				
推定	-	-75.43	-	-68.34
SE	-	2.38	-	1.92
95% CI	(-, -)	(-80.12, -70.74)	(-, -)	(-72.13, -64.55)
p-値	-	<0.001	-	<0.001
変量効果治療差 [b]				
推定	-	-75.17	-	-68.76
95% CI	(-, -)	(-79.53, -70.82)	(-, -)	(-72.41, -65.11)
Q 統計量	-	0.05	-	0.63
Q 統計量の差	-	1	-	1
I-二乗統計	-	0.00	-	0.00

脚注は表最終ページに示した

表 2.7.6.22-7　LDL-C のベースラインからの変化率に関するアトルバスタチンの併合解析（FAS）（続き）

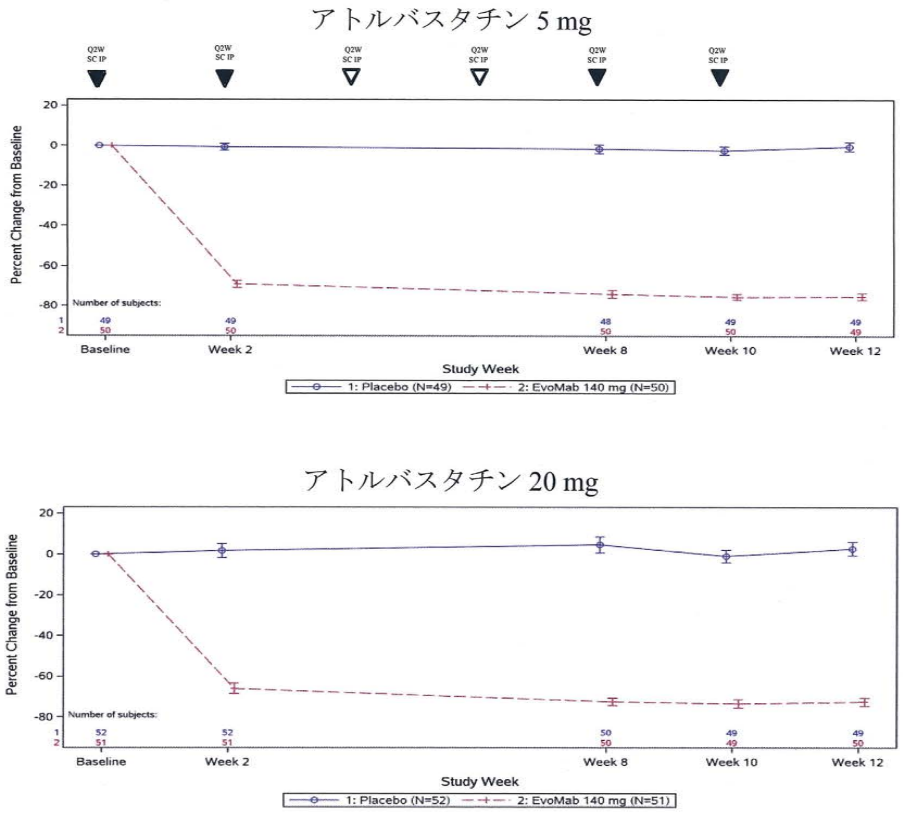
CI =信頼区間、d.f. =自由度、EvoMab = evolocumab (AMG 145)、LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール、LS =最小二乗、最大 = 最大値、 最小 = 最小値、N = 解析対象集団において無作為割付けし、投与した被験者数、 Q1 = 25 パーセンタイル、Q3 =75 パーセンタイル、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM =4 週 1 回(皮下)、SE = 標準誤差、- = 該当なし

算出 LDL-C が< 40 mg/dL 又はトリグリセリドが> 400 mg/dL のとき、可能な場合、超遠心法 LDL-C 値に置換する。

[a] 投与群、層化因子、無作為割付けしたアトルバスタチン群、無作為割付けした治験薬の投与群、予定来院日及び来院ごとの無作為割付けした治験薬の投与群などの反復測定モデルからの最小二乗平均及び固定効果治療差。

[b] Dersimonian-Laird 法を用いた推定治療差。Q 及び I 二乗検定は不均一性の測定として提供する。変量効果モデルで用いたアトルバスタチン群の推定治療差及び標準誤差は各アトルバスタチンコホートの解析対象集団の全例を含む主要解析モデルから得た。

Source: Modified from Table 14-4.2.1



▽は自宅使用、▼は施設での投与を示す。

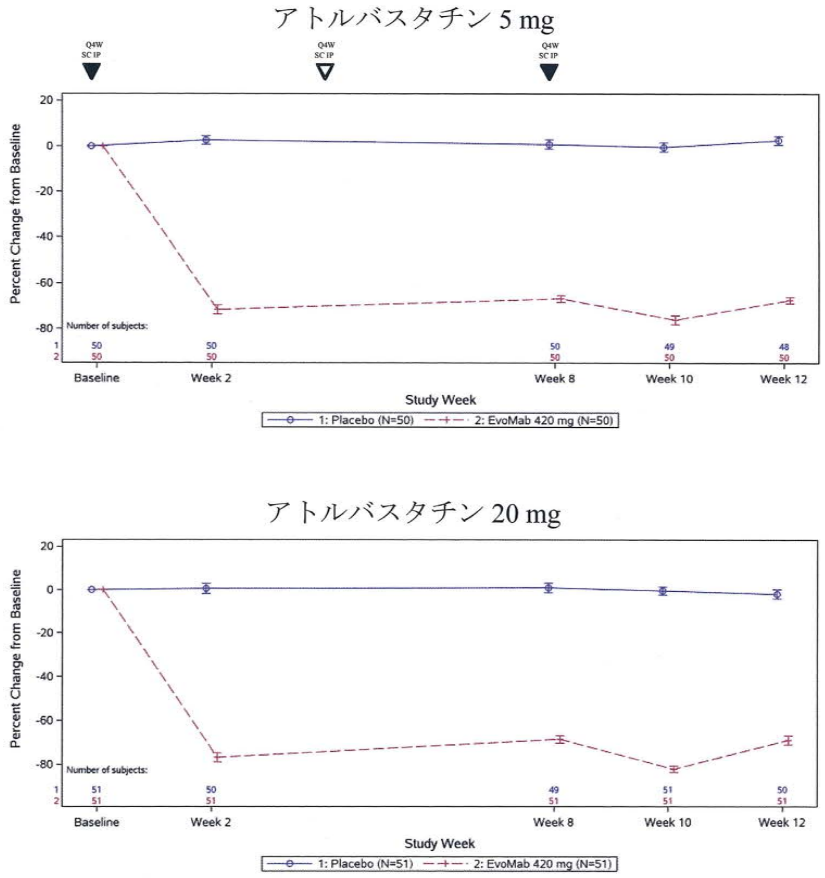
EvoMab = evolocumab (AMG 145)、LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール、N = 解析対象集団においてアトルバスタチン 5 mg 又は 20 mg コホートに無作為割付けし、投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回(皮下)

算出 LDL-C が< 40 mg/dL 又はトリグリセリドが> 400 mg/dL のとき、可能な場合、超遠心法 LDL-C 値に置換する。

縦線は平均と標準誤差を示す。プロットは測定値に基づいており、欠測値は補完していない。

Source: Modified from Figure 14-4.38.1 and Figure 14-4.38.2

図 2.7.6.22-1　Q2W 群の規定来院別及び投与群別の LDL-C のベースラインからの平均変化率（FAS）



▽は自宅使用、▼は施設での投与を示す。

EvoMab = evolocumab (AMG 145)、LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール、N = 解析対象集団においてアトルバスタチン 5 mg 又は 20 mg コホートに無作為割付けし、投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回(皮下)

算出 LDL-C が< 40 mg/dL 又はトリグリセリドが> 400 mg/dL のとき、可能な場合、超遠心法 LDL-C 値に置換する。

縦線は平均と標準誤差を示す。プロットは測定値に基づいており、欠測値は補完していない。

Source: Modified from Figure 14-4.38.3 and Figure 14-4.38.4

図 2.7.6.22-2　QM 群の規定来院別及び投与群別の LDL-C のベースラインからの平均変化率（FAS）

表 2.7.6.22-8　evolocumab 又はプラセボを自宅で自己投与した被験者の LDL-C 濃度及び LDL-C の変化率

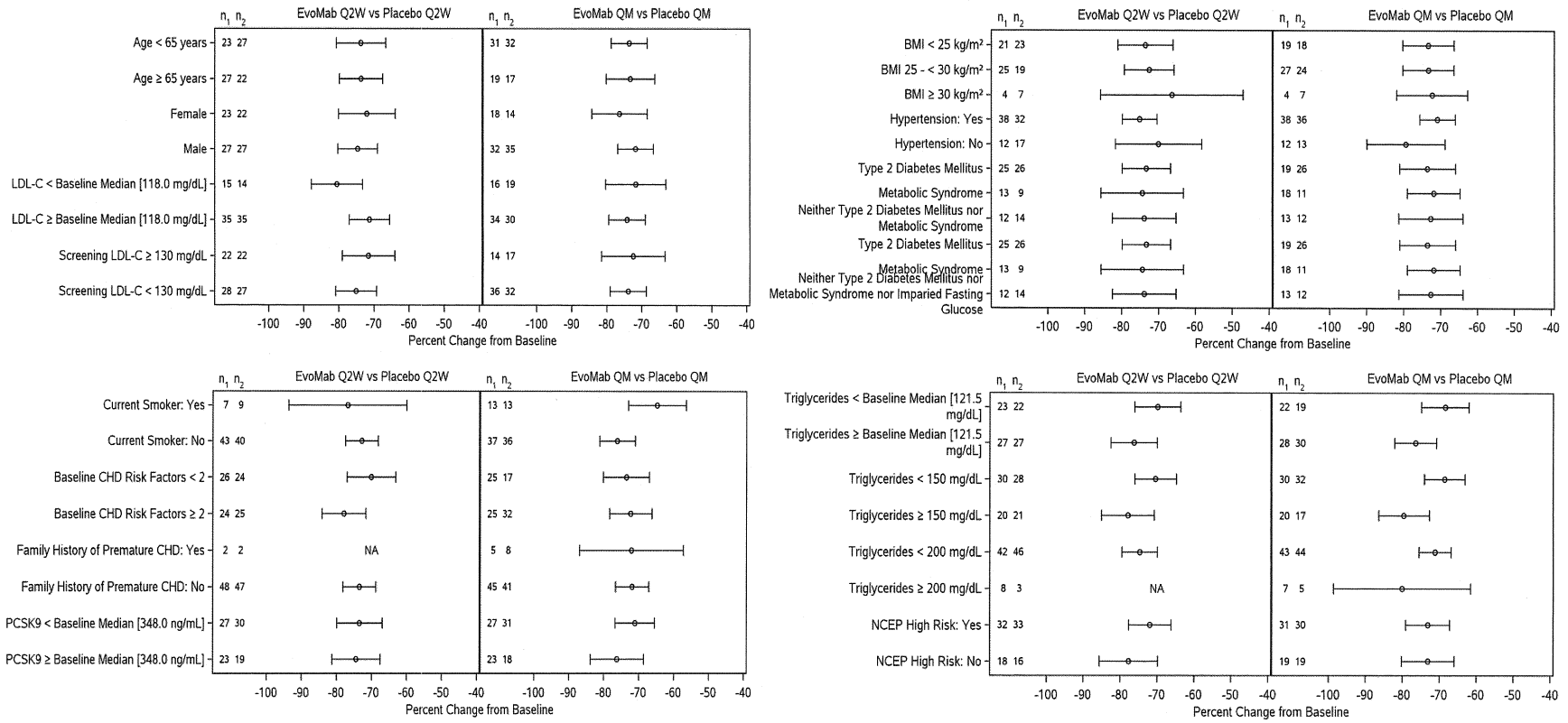
被験者	来院日	Reflexive LDL-C (mg/dL)	ベースラインからの変化率% LDL-C
evolocumab Q2W 及び 20 mg アトルバスタチン			
[redacted]	スクリーニング	115	-
	ベースライン	139	-
	Week 2[a]	23	-83.453
	Week 12	91	-34.532
	Weeks 10 及び 12 の平均	91	-34.532
evolocumab QM 及び 20 mg アトルバスタチン			
[redacted]	スクリーニング	124.0	-
	ベースライン	61.0	-
	Week 2	13.0	-78.689
	Week 8	21.0	-65.574
	Week 10	5.0	-91.803
	Week 12	43.0	-29.508
	Weeks 10 及び 12 の平均	24.0	-60.656
[redacted]	スクリーニング	112.0	-
	ベースライン	84.0	-
	Week 2	34.0	-59.524
	Week 8	32.0	-61.905
	Week 10	28.0	-66.667
	Week 12	27.0	-67.857
	Weeks 10 及び 12 の平均	27.5	-67.262
プラセボ Q2W 及び 5 mg アトルバスタチン			
[redacted]	スクリーニング	115.0	-
	ベースライン	118.0	-
	Week 2	129.0	9.322
	Week 8	142.0	20.339
	Week 10	125.0	5.932
	Week 12	124.0	5.085
	Weeks 10 及び 12 の平均	124.5	5.508
プラセボ Q2W 及び 20 mg アトルバスタチン			
[redacted]	スクリーニング	152.0	-
	ベースライン	97.0	-
	Week 2	91.0	-6.186
	Week 8	55.0	-43.299
	Week 10	63.0	-35.052
	Week 12	86.0	-11.340
	Weeks 10 及び 12 の平均	74.5	-23.196

LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール、 Q2W = 2 週 1 回、 QM = 4 週 1 回、 - = 該当なし

[a]被験者 [redacted] は自宅にて本被験者の最後の 4 用量を投与した。

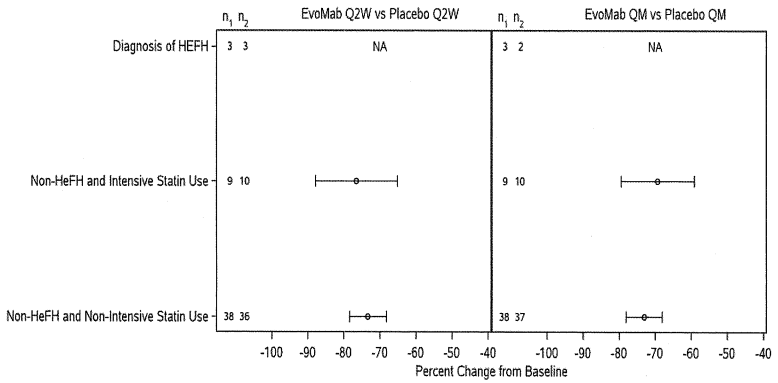
算出 LDL-C が< 40 mg/dL 又はトリグリセリドが> 400 mg/dL のとき、可能な場合、超遠心法 LDL-C 値に置換する。

[redacted]



脚注の定義は図最終ページに示した。

図 2.7.6.22-3　投与 10 週時点と 12 週時点の平均 LDL-C のベースラインからの変化率における
プラセボ群との群間差のフォレストプロット（サブグループ解析）
（アトルバスタチン 5 mg コホートーFAS）



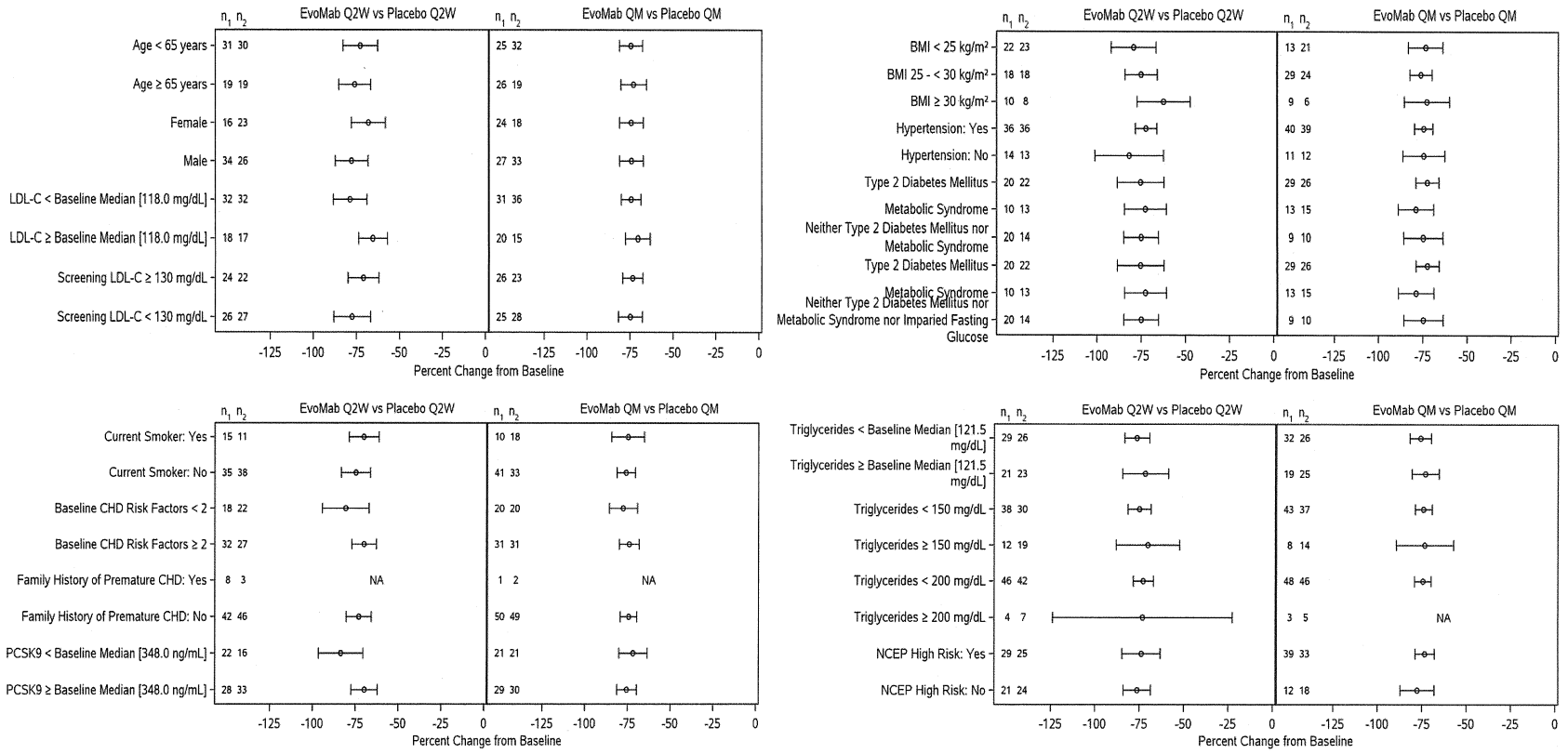
BMI =Body Mass Index、CAD = 冠動脈疾患、EvoMab = evolocumab (AMG 145)、HeFH（HEFH） = 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体、LDL-C=低比重リポ蛋白コレステロール、n1 =アトルバスタチン 5 mg コホート及び EvoMab 投与群の反復測定に含まれたサブグループの被験者数、n2 =アトルバスタチン 5 mg コホート及びプラセボ投与群の反復測定に含まれたサブグループの被験者数、NA= 該当なし、NCEP = National Cholesterol Education Program 、PCSK9 = プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型、Q2W = 2 週 1 回（皮下）、 QM = 4 週 1 回(皮下)、メタボリックシンドロームは 2012 年度 JAS(Teramoto et al, 2013)に従い定義した。

算出 LDL-C が< 40 mg/dL 又はトリグリセリドが> 400 mg/dL のとき、可能な場合、超遠心法 LDL-C 値に置換する。

反復測定モデルからの最小二乗平均差及び 95%信頼区間。欠測値に対し補完していない。

Source: Modified from Figure 14-4.6.3

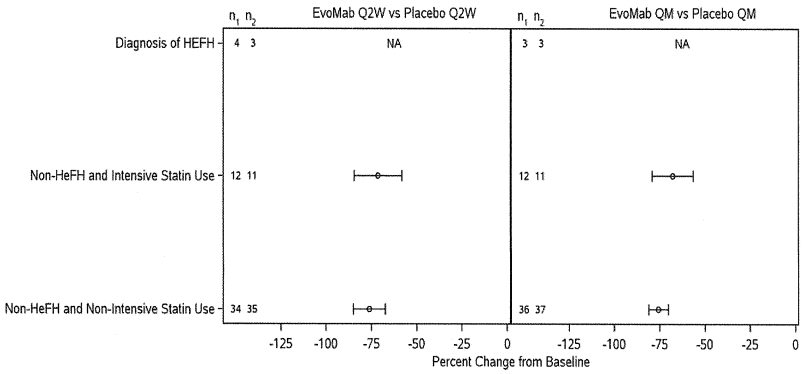
図 2.7.6.22-3　投与 10 週時点と 12 週時点の平均 LDL-C のベースラインからの変化率における プラセボ群との群間差のフォレストプロット（サブグループ解析） （アトルバスタチン 5 mg コホートーFAS）（続き）



Page 1 of 2

脚注の定義は図最終ページに示した。

図 2.7.6.22-4　投与 10 週時点と 12 週時点の平均 LDL-C のベースラインからの変化率における
プラセボ群との群間差のフォレストプロット（サブグループ解析）
（アトルバスタチン 20 mg コホートーFAS）



BMI =Body Mass Index、CAD = 冠動脈疾患、EvoMab = evolocumab (AMG 145)、HeFH（HEFH） = 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体、LDL-C=低比重リポ蛋白コレステロール、n1 =アトルバスタチン 20 mg コホート及び EvoMab 投与群の反復測定に含まれたサブグループの被験者数、n2 =アトルバスタチン 20 mg コホート及びプラセボ投与群の反復測定に含まれたサブグループの被験者数、NA= 該当なし、NCEP = National Cholesterol Education Program 、PCSK9 = プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型、Q2W = 2 週 1 回（皮下）、 QM = 4 週 1 回(皮下)、 メタボリックシンドロームは 2012 年度 JAS(Teramoto et al, 2013)に従い定義した。

算出 LDL-C が< 40 mg/dL 又はトリグリセリドが> 400 mg/dL のとき、可能な場合、超遠心法 LDL-C 値に置換する。

反復測定モデルからの最小二乗平均差及び 95%信頼区間。欠測値に対し補完していない。

Source: Modified from Figure 14-4.6.4

図 2.7.6.22-4　投与 10 週時点と 12 週時点の平均 LDL-C のベースラインからの変化率における プラセボ群との群間差のフォレストプロット（サブグループ解析） （アトルバスタチン 20 mg コホートーFAS）（続き）

2.3.2　有効性の副次評価項目

tier1の評価項目を解析したところ、各アトルバスタチンコホートではすべての評価項目（reflexive LDL-Cの変化量、non-HDL-C、ApoB、総コレステロール、総コレステロール／HDL-C比及びApoB/ApoA1比のベースラインからの変化率）について、evolocumab Q2W群及びQM群は投与10週時点及び12週時点の平均値及び投与12週時点の値に、プラセボ群と比較して有意な改善が認められた（すべてのP値＜0.001）。

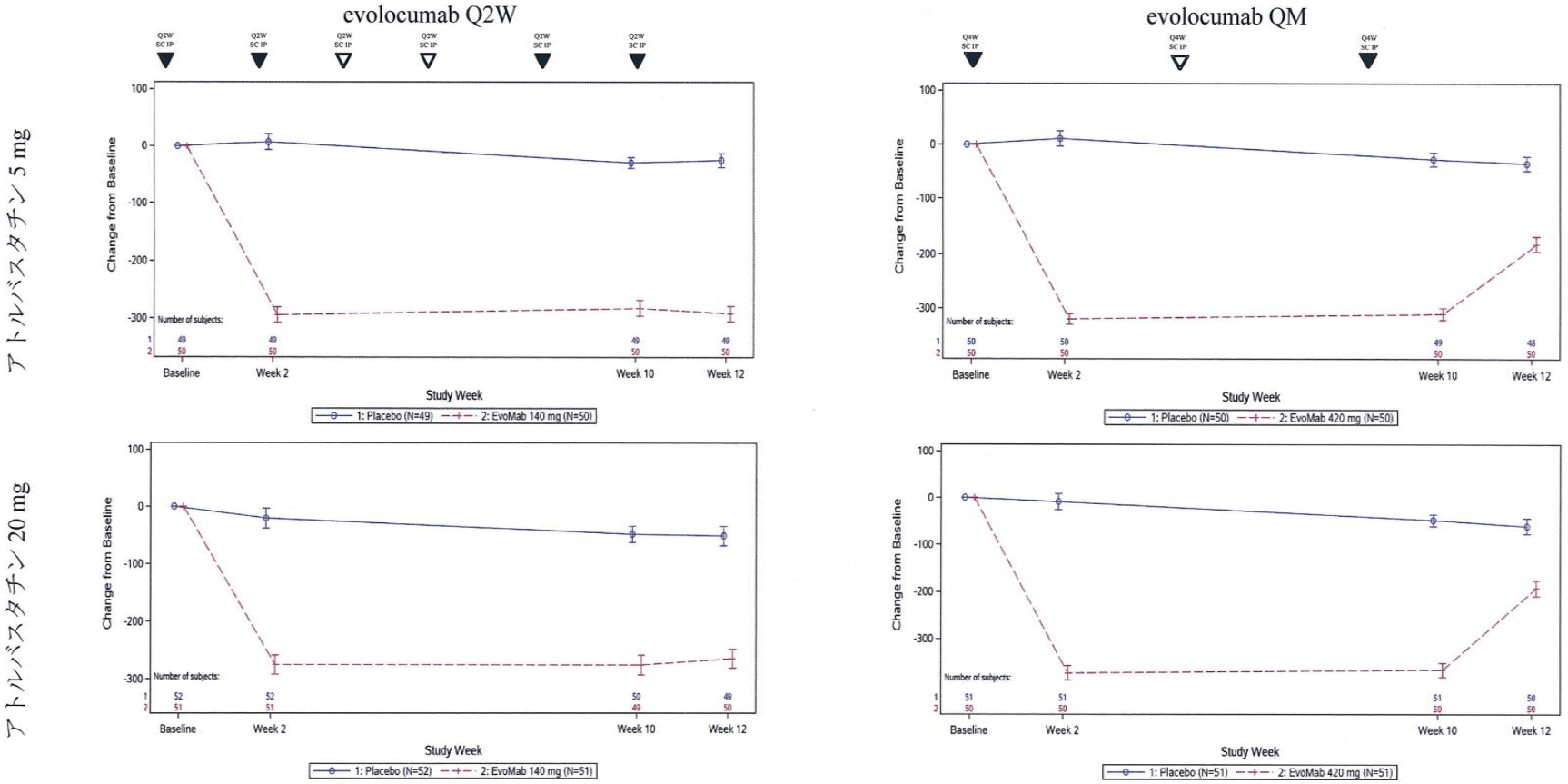
tier2の評価項目を解析したところ、各アトルバスタチンコホートではすべての評価項目（reflexive LDL-Cが70 mg/dL［1.8 mmol/L］となった被験者の割合、Lp（a）、トリグリセリド、HDL-C及びVLDL-Cのベースラインからの変化率）について、evolocumab Q2W群及びQM群は投与10週時点と12週時点の平均値及び投与12週時点の値に、プラセボ群と比較して有意な改善が認められた（すべてのP値＜0.01）。

2.3.3　有効性の三次評価項目

各アトルバスタチンコホートではApoA1について、用量にかかわらずevolocumab群ではプラセボ群と比較して、投与10週時点と12週時点の平均値及び12週時点の値に改善が認められた。

2.4　薬力学の結果

evolocumab Q2W群では、ベースライン後の各評価時点で非結合型PCSK9の低下が維持され（図2.7.6.22-5）、ベースラインからの低下率の平均値（FAS）は投与2週時点で76.55%、10週時点で73.97%、12週時点（Q2W群で直近の投与から2週時点）で74.19%であった。evolocumab QM群では、非結合型PCSK9のベースラインからの低下率の平均値（FAS）は投与2週時点で98.15%、10週時点で95.84%、12週時点（QM群で直近の投与から4週時点）で50.76%であった。



▽は自宅使用、▼は施設での投与を示す。

EvoMab = evolocumab (AMG 145)、PCSK9 = プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、Q4W = QM =2 週 1 回(皮下)

縦線は平均と標準誤差を示す。プロットは測定値に基づいており、欠測値は補完していない。

Source: Modified from Figure 14-4.50.1, Figure 14-4.50.2, Figure 14-4.50.3, and Figure 14-4.50.4

図 2.7.6.22-5　Q2W 群及び QM 群の規定来院別及び投与群別の非結合型 PCSK9 のベースラインからの平均変化量（ng/mL）

2.5　薬物動態の結果

evolocumabとスタチンを併用投与したとき、血清中非結合型evolocumab濃度はQM群でQ2W群よりも高く、用法・用量（Q2W又はQM）と一致する蓄積を示した（表2.7.6.22-9）。Q2W群の投与2週時点、10週時点及び12週時点における血清中濃度のトラフ値の平均値（SD）は、アトルバスタチン5 mgコホートでそれぞれ4.32 （3.69） μg/mL、10.5 （7.38） μg/mL及び12.0 （8.33） μg/mL、アトルバスタチン20 mgコホートでそれぞれ2.20 （2.13）μg/mL、5.83 （3.97）μg/mL及び5.80 （3.91） μg/mLであった。QM群では、投与2週時点、10週時点及び12週時点における血清中濃度の平均値（SD）は、アトルバスタチン5 mgコホートでそれぞれ29.1（13.0）μg/mL、35.6 （16.4） μg/mL及び13.3 （10.0） μg/mL、アトルバスタチン20 mgコホートでそれぞれ28.1 （12.8） μg/mL、34.7 （19.7） μg/mL及び9.79 （8.31） μg/mLであった。QM群では、投与2週時点及び10週時点における検体採取は直近の投与から2週時点に相当し、投与12週時点はQM投与でのトラフ値であった。AI/penを用いてevolocumabをQ2W又はQMで複数回投与した結果、血清中evolocumab濃度は定常状態に達したと考えられた。

同一の用法・用量では、アトルバスタチン20 mgとの併用投与後12週時点における非結合型evolocumabのトラフ値は、アトルバスタチン5 mgとの併用投与後と比較して約25%～50%低かった。原発性高脂血症又は混合型脂質異常症被験者ではスタチンにより血清中非結合型PCSK9濃度が上昇するため、血清中非結合型PCSK9濃度が高くなるとevolocumabとの結合が増加し、それによって血清中非結合型evolocumab濃度が低下するものと考えられた。

表 2.7.6.22-9　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アトルバスタチン療法併用下で 140 mg Q2W 又は 420 mg QM で evolocumab を SC 投与したときの血清中非結合型 evolocumab 濃度 - 時間データ（μg/mL）の記述統計

記述統計	140 mg evolocumab SC Q2W								420 mg evolocumab SC QM							
	D1	W2	W10	W12	D1	W2	W10	W12	D1	W2	W10	W12	D1	W2	W10	W12
	アトルバスタチン療法と併用															
	5 mg アトルバスタチン				20 mg アトルバスタチン				5 mg アトルバスタチン				20 mg アトルバスタチン			
n	50	49	50	43	48	48	48	42	50	47	44	49	51	48	42	49
平均	0.00	4.32	10.5	12.0	0.00	2.20	5.83	5.80	0.00	29.1	35.6	13.3	0.00	28.1	34.7	9.79
SD	0.00	3.69	7.38	8.33	0.00	2.13	3.97	3.91	0.00	13.0	16.4	10.0	0.00	12.8	19.7	8.31
最小	0.00	0.00	0.00	0.882	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	7.10	7.43	2.47	0.00	0.00	1.84	0.00
中央値	0.00	3.64	9.17	11.9	0.00	1.58	4.86	4.68	0.00	25.6	34.7	11.0	0.00	27.1	28.6	7.12
最大	0.00	21.0	40.5	44.7	0.00	9.52	16.5	13.9	0.00	65.5	67.5	43.0	0.00	70.3	93.0	44.6
CV%	NA	85.5	70.2	69.7	NA	96.6	68.1	67.4	NA	44.6	46.1	75.3	NA	45.5	56.7	84.9

CV = 変動係数、D = 日、 最大 = 最大値、最小 = 最小値、 n = 被験者数、NA = 該当なし、Q2W = 2 週 1 回、QM = 4 週 1 回、SC = 皮下、SD = 標準偏差、W = week

[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 2.7.6.22-10 に示す。

表 2.7.6.22-10　有害事象の要約（FAS）

	プラセボ			EvoMab		
	Q2W (N = 101) n (%)	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 (%)
有害事象発現例	50 (49.5)	53 (52.5)	103 (51.0)	49 (48.5)	45 (44.6)	94 (46.5)
Grade ≥ 2	35 (34.7)	34 (33.7)	69 (34.2)	35 (34.7)	30 (29.7)	65 (32.2)
Grade ≥ 3	3 (3.0)	4 (4.0)	7 (3.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
Grade ≥ 4	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	2 (2.0)	3 (3.0)	5 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
治験薬の投与中止	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非重篤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
機器に関連した有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Grade ≥ 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade ≥ 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade ≥ 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

EvoMab = evolocumab (AMG 145)、MedDRA = ICH 国際医薬用語集、N = 解析対象集団において無作為割付けし投与した被験者数、 Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)

臨床評価項目に該当する有害事象は要約に含んでいない。筋肉関連の事象は臨床評価項目に該当しない。

MedDRA 17.0 版でコード化

Source: Modified from Table 14-6.1.1

2.6.1.2　全有害事象

evolocumab 群で 94 例（46.5%）（Q2W 群 49 例［48.5%］及び QM 群 45 例［44.6%］）及びプラセボ群で 103 例（51.0%）（Q2W 群 50 例［49.5%］及び QM 群 53 例［52.5%］）に、治験中に発現した有害事象が 1 件以上認められた。有害事象の総発現率は evolocumab 群の各群間で同程度であった。

ほとんどの有害事象の重症度はグレード 1 又はグレード 2 であった。evolocumab 群の 1 例（0.5%）及びプラセボ群の 7 例（3.5%）にグレード 3 以上の治験中に発現した有害事象が認められた。グレード 4 の有害事象は evolocumab 群では認められず、プラセボ群の 1 例（0.5%）に 1 件認められた。

事前に規定したほかの脂質降下療法と関連のある events of interest（糖尿病、肝臓、筋肉に関するもの）、ほかのタンパク質注射剤の投与と関連のある events of interest（過敏症、注射部位反応）及び PCSK9 阻害／LDLR の発現増加と理論的に関連している可能性のある events of interest（C 型肝炎）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。

治験中に発現した各有害事象の発現率を器官別大分類及び基本語別に表 2.7.6.22-11 に示す。

表 2.7.6.22-11　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象
（FAS）

器官別大分類 基本語	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 (%)
有害事象発現例	50 (49.5)	53 (52.5)	103 (51.0)	49 (48.5)	45 (44.6)	94 (46.5)
心臓障害	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室性期外収縮	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	3 (3.0)	0 (0.0)	3 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい	3 (3.0)	0 (0.0)	3 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜出血	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高眼圧症	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

EvoMab = evolocumab (AMG 145)、N = 解析対象集団において無作為割付けし投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)
臨床評価項目に該当する有害事象は要約に含んでいない。筋肉関連の事象は臨床評価項目に該当しない。
MedDRA 17.0 版でコード化



表 2.7.6.22-11　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象
（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ＋アトルバスタチン プラセボ Q2W (N = 101) n (%)	プラセボ＋アトルバスタチン プラセボ QM (N = 101) n (%)	プラセボ＋アトルバスタチン 全体 (N = 202) n (%)	EvoMab＋アトルバスタチン 140 mg Q2W (N = 101) n (%)	EvoMab＋アトルバスタチン 420 mg QM (N = 101) n (%)	EvoMab＋アトルバスタチン 全体 (N = 202) n (%)
眼障害（続き）						
硝子体浮遊物	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	14 (13.9)	5 (5.0)	19 (9.4)	4 (4.0)	5 (5.0)	9 (4.5)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.0)
腹部不快感	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
アフタ性口内炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
胃炎	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
痔出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
メレナ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
歯周病	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
腹部膨満	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

EvoMab = evolocumab (AMG 145)、N = 解析対象集団において無作為割付けし投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)
臨床評価項目に該当する有害事象は要約に含んでいない。筋肉関連の事象は臨床評価項目に該当しない。
MedDRA 17.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.22-11　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ＋アトルバスタチン プラセボ Q2W (N = 101) n (%)	プラセボ＋アトルバスタチン プラセボ QM (N = 101) n (%)	プラセボ＋アトルバスタチン 全体 (N = 202) n (%)	EvoMab＋アトルバスタチン 140 mg Q2W (N = 101) n (%)	EvoMab＋アトルバスタチン 420 mg QM (N = 101) n (%)	EvoMab＋アトルバスタチン 全体 (N = 202) n (%)
胃腸障害（続き）						
下腹部痛	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
齲歯	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚥下障害	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
放屁	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔核	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯痛	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

EvoMab = evolocumab (AMG 145)、N = 解析対象集団において無作為割付けし投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)
臨床評価項目に該当する有害事象は要約に含んでいない。筋肉関連の事象は臨床評価項目に該当しない。
MedDRA 17.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.22-11　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象
（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	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 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (5.0)	4 (4.0)	9 (4.5)	4 (4.0)	3 (3.0)	7 (3.5)
注射部位血腫	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.0)
注射部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
医療機器不具合	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
注射部位内出血	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
発熱	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
胸部不快感	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位硬結	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位疼痛	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位そう痒感	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

EvoMab = evolocumab (AMG 145)、N = 解析対象集団において無作為割付けし投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)
臨床評価項目に該当する有害事象は要約に含んでいない。筋肉関連の事象は臨床評価項目に該当しない。
MedDRA 17.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.22-11　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象
（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ＋アトルバスタチン プラセボ Q2W (N = 101) n (%)	プラセボ＋アトルバスタチン プラセボ QM (N = 101) n (%)	プラセボ＋アトルバスタチン 全体 (N = 202) n (%)	EvoMab＋アトルバスタチン 140 mg Q2W (N = 101) n (%)	EvoMab＋アトルバスタチン 420 mg QM (N = 101) n (%)	EvoMab＋アトルバスタチン 全体 (N = 202) n (%)
肝胆道系障害	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
脂肪肝	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
胆嚢ポリープ	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	30 (29.7)	33 (32.7)	63 (31.2)	30 (29.7)	29 (28.7)	59 (29.2)
鼻咽頭炎	15 (14.9)	21 (20.8)	36 (17.8)	19 (18.8)	15 (14.9)	34 (16.8)
胃腸炎	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	5 (5.0)	6 (3.0)
咽頭炎	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
気管支炎	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
上気道感染	0 (0.0)	3 (3.0)	3 (1.5)	3 (3.0)	0 (0.0)	3 (1.5)

EvoMab = evolocumab (AMG 145)、N = 解析対象集団において無作為割付けし投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)
臨床評価項目に該当する有害事象は要約に含んでいない。筋肉関連の事象は臨床評価項目に該当しない。
MedDRA 17.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.22-11　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象
（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ＋アトルバスタチン プラセボ Q2W (N = 101) n (%)	プラセボ＋アトルバスタチン プラセボ QM (N = 101) n (%)	プラセボ＋アトルバスタチン 全体 (N = 202) n (%)	EvoMab＋アトルバスタチン 140 mg Q2W (N = 101) n (%)	EvoMab＋アトルバスタチン 420 mg QM (N = 101) n (%)	EvoMab＋アトルバスタチン 全体 (N = 202) n (%)
感染症および寄生虫症（続き）						
結膜炎	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
ノロウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.0)
インフルエンザ	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.0)
膀胱炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
細菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
歯髄炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
急性扁桃炎	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性腸炎	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性胃腸炎	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉炎	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

EvoMab = evolocumab (AMG 145)、N = 解析対象集団において無作為割付けし投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)
臨床評価項目に該当する有害事象は要約に含んでいない。筋肉関連の事象は臨床評価項目に該当しない。
MedDRA 17.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.22-11　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ＋アトルバスタチン プラセボ Q2W (N = 101) n (%)	プラセボ＋アトルバスタチン プラセボ QM (N = 101) n (%)	プラセボ＋アトルバスタチン 全体 (N = 202) n (%)	EvoMab＋アトルバスタチン 140 mg Q2W (N = 101) n (%)	EvoMab＋アトルバスタチン 420 mg QM (N = 101) n (%)	EvoMab＋アトルバスタチン 全体 (N = 202) n (%)
感染症および寄生虫症（続き）						
帯状疱疹	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性皮膚嚢腫	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪囲炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足部白癬	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃炎	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性上気道感染	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.0)	3 (3.0)	5 (2.5)	4 (4.0)	1 (1.0)	5 (2.5)

EvoMab = evolocumab (AMG 145)、N = 解析対象集団において無作為割付けし投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)
臨床評価項目に該当する有害事象は要約に含んでいない。筋肉関連の事象は臨床評価項目に該当しない。
MedDRA 17.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.22-11　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ＋アトルバスタチン プラセボ Q2W (N = 101) n (%)	プラセボ＋アトルバスタチン プラセボ QM (N = 101) n (%)	プラセボ＋アトルバスタチン 全体 (N = 202) n (%)	EvoMab＋アトルバスタチン 140 mg Q2W (N = 101) n (%)	EvoMab＋アトルバスタチン 420 mg QM (N = 101) n (%)	EvoMab＋アトルバスタチン 全体 (N = 202) n (%)
傷害、中毒および処置合併症（続き）						
挫傷	0 (0.0)	3 (3.0)	3 (1.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
坐骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
下肢骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
肉離れ	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
熱傷	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
創傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
臨床検査	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	2 (2.0)	3 (3.0)	5 (2.5)
肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.0)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
心電図ＱＴ延長	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
尿中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

EvoMab = evolocumab (AMG 145)、N = 解析対象集団において無作為割付けし投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)
臨床評価項目に該当する有害事象は要約に含んでいない。筋肉関連の事象は臨床評価項目に該当しない。
MedDRA 17.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.22-11　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象
（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ＋アトルバスタチン プラセボ Q2W (N = 101) n (%)	プラセボ＋アトルバスタチン プラセボ QM (N = 101) n (%)	プラセボ＋アトルバスタチン 全体 (N = 202) n (%)	EvoMab＋アトルバスタチン 140 mg Q2W (N = 101) n (%)	EvoMab＋アトルバスタチン 420 mg QM (N = 101) n (%)	EvoMab＋アトルバスタチン 全体 (N = 202) n (%)
臨床検査（続き）						
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中血陽性	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	2 (2.0)	8 (7.9)	10 (5.0)	2 (2.0)	4 (4.0)	6 (3.0)
糖尿病	0 (0.0)	4 (4.0)	4 (2.0)	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
コントロール不良の糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
低血糖症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
2 型糖尿病	1 (1.0)	3 (3.0)	4 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)

EvoMab = evolocumab (AMG 145)、N = 解析対象集団において無作為割付けし投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)
臨床評価項目に該当する有害事象は要約に含んでいない。筋肉関連の事象は臨床評価項目に該当しない。
MedDRA 17.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.22-11　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象
（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	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 (%)
代謝および栄養障害（続き）						
食欲減退	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	9 (8.9)	8 (7.9)	17 (8.4)	3 (3.0)	4 (4.0)	7 (3.5)
背部痛	0 (0.0)	3 (3.0)	3 (1.5)	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
関節痛	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
椎間板突出	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
筋骨格硬直	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
筋膜炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腰部脊柱管狭窄症	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

EvoMab = evolocumab (AMG 145)、N = 解析対象集団において無作為割付けし投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)
臨床評価項目に該当する有害事象は要約に含んでいない。筋肉関連の事象は臨床評価項目に該当しない。
MedDRA 17.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.22-11　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象
（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ＋アトルバスタチン プラセボ Q2W (N = 101) n (%)	プラセボ＋アトルバスタチン プラセボ QM (N = 101) n (%)	プラセボ＋アトルバスタチン 全体 (N = 202) n (%)	EvoMab＋アトルバスタチン 140 mg Q2W (N = 101) n (%)	EvoMab＋アトルバスタチン 420 mg QM (N = 101) n (%)	EvoMab＋アトルバスタチン 全体 (N = 202) n (%)
筋骨格系および結合組織障害（続き）						
筋骨格不快感	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部痛	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
変形性関節症	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節周囲炎	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肩回旋筋腱板症候群	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
滑液嚢腫	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎関節症候群	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱鞘炎	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
狭窄性腱鞘炎	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

EvoMab = evolocumab (AMG 145)、N = 解析対象集団において無作為割付けし投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)
臨床評価項目に該当する有害事象は要約に含んでいない。筋肉関連の事象は臨床評価項目に該当しない。
MedDRA 17.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.22-11　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象
（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	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 (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚乳頭腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
子宮内膜癌	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
頭痛	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
視野欠損	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
脳幹梗塞	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
てんかん	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

EvoMab = evolocumab (AMG 145)、N = 解析対象集団において無作為割付けし投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)
臨床評価項目に該当する有害事象は要約に含んでいない。筋肉関連の事象は臨床評価項目に該当しない。
MedDRA 17.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.22-11　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象
（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	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 (%)
精神障害	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性前立腺肥大症	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.0)	3 (3.0)	6 (3.0)	8 (7.9)	4 (4.0)	12 (5.9)

EvoMab = evolocumab (AMG 145)、N = 解析対象集団において無作為割付けし投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)
臨床評価項目に該当する有害事象は要約に含んでいない。筋肉関連の事象は臨床評価項目に該当しない。
MedDRA 17.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.22-11　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ＋アトルバスタチン プラセボ Q2W (N = 101) n (%)	プラセボ＋アトルバスタチン プラセボ QM (N = 101) n (%)	プラセボ＋アトルバスタチン 全体 (N = 202) n (%)	EvoMab＋アトルバスタチン 140 mg Q2W (N = 101) n (%)	EvoMab＋アトルバスタチン 420 mg QM (N = 101) n (%)	EvoMab＋アトルバスタチン 全体 (N = 202) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き）						
上気道の炎症	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.0)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
萎縮性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
慢性気管支炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
しゃっくり	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻閉	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)	2 (2.0)	4 (4.0)	6 (3.0)

EvoMab = evolocumab (AMG 145)、N = 解析対象集団において無作為割付けし投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)
臨床評価項目に該当する有害事象は要約に含んでいない。筋肉関連の事象は臨床評価項目に該当しない。
MedDRA 17.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.22-11　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象
（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ＋アトルバスタチン プラセボ Q2W (N = 101) n (%)	プラセボ＋アトルバスタチン プラセボ QM (N = 101) n (%)	プラセボ＋アトルバスタチン 全体 (N = 202) n (%)	EvoMab＋アトルバスタチン 140 mg Q2W (N = 101) n (%)	EvoMab＋アトルバスタチン 420 mg QM (N = 101) n (%)	EvoMab＋アトルバスタチン 全体 (N = 202) n (%)
皮膚および皮下組織障害（続き）						
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
爪の障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
そう痒症	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
乾皮症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
アトピー性皮膚炎	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外科および内科処置	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
智歯抜歯	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)

EvoMab = evolocumab (AMG 145)、N = 解析対象集団において無作為割付けし投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)
臨床評価項目に該当する有害事象は要約に含んでいない。筋肉関連の事象は臨床評価項目に該当しない。
MedDRA 17.0 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.22-11　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象
（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	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 (%)
血管障害	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

EvoMab = evolocumab (AMG 145)、N = 解析対象集団において無作為割付けし投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)
臨床評価項目に該当する有害事象は要約に含んでいない。筋肉関連の事象は臨床評価項目に該当しない。
MedDRA 17.0 版でコード化



2.6.1.3　主な有害事象

evolocumab 群の 2%以上に認められた有害事象の発現率は、鼻咽頭炎（evolocumab 群 16.8%、プラセボ群 17.8%）、胃腸炎（3.0%、1.0%）、咽頭炎（2.5%、2.5%）、気管支炎（2.0%、1.5%）、糖尿病（2.0%、2.0%）及び上気道の炎症（2.0%、0.5%）であった。

2.6.1.4　治験薬投与と関連のある有害事象

FAS における治験薬投与と関連のある有害事象を表 2.7.6.22-12 に示す。evolocumab 群で 2 例（1.0%）及びプラセボ群で 9 例（4.5%）に治験薬投与と関連のある有害事象が認められた。各アトルバスタチンコホートにおける有害事象の発現率は同程度であった。

表 2.7.6.22-12　治験薬と関連のある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＋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 (%)
有害事象発現例	5 (5.0)	4 (4.0)	9 (4.5)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
眼障害	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高眼圧症	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	4 (4.0)	0 (0.0)	4 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚥下障害	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
放屁	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

EvoMab = evolocumab (AMG 145)、MedDRA = ICH 国際医薬用語集、N = 解析対象集団において無作為割付けし投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)

臨床評価項目に該当する有害事象は要約に含んでいない。筋肉関連の事象は臨床評価項目に該当しない。

MedDRA 17.0 版でコード化

Source: Modified from Table 14-6.4.4

表 2.7.6.22-12　治験薬と関連のある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＋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 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位硬結	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位そう痒感	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
尿中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)

EvoMab = evolocumab (AMG 145)、MedDRA = ICH 国際医薬用語集、N = 解析対象集団において無作為割付けし投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)

臨床評価項目に該当する有害事象は要約に含んでいない。筋肉関連の事象は臨床評価項目に該当しない。

MedDRA 17.0 版でコード化

Source: Modified from Table 14-6.4.4

表 2.7.6.22-12　治験薬と関連のある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＋アトルバスタチン プラセボ Q2W (N = 101) n (%)	プラセボ＋アトルバスタチン プラセボ QM (N = 101) n (%)	プラセボ＋アトルバスタチン 全体 (N = 202) n (%)	EvoMab＋アトルバスタチン 140 mg Q2W (N = 101) n (%)	EvoMab＋アトルバスタチン 420 mg QM (N = 101) n (%)	EvoMab＋アトルバスタチン 全体 (N = 202) n (%)
代謝および栄養障害（続き）						
2 型糖尿病	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格不快感	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

EvoMab = evolocumab (AMG 145)、MedDRA = ICH 国際医薬用語集、N = 解析対象集団において無作為割付けし投与した被験者数、Q2W = 2 週 1 回(皮下)、QM = 4 週 1 回(皮下)

臨床評価項目に該当する有害事象は要約に含んでいない。筋肉関連の事象は臨床評価項目に該当しない。

MedDRA 17.0 版でコード化

Source: Modified from Table 14-6.4.4

2.6.1.5　医療機器と関連のある有害事象

evolocumab群の2例（1.0%）に医療機器と関連のある有害事象が1件以上認められ、プラセボ群では認められなかった。認められた医療機器と関連のある有害事象は注射部位出血であった（evolocumab群2例［1.0%］、プラセボ群0例［0%］）。医療機器と関連のある有害事象の重症度はすべてグレード1であった。

医療機器と関連のある有害事象による治験薬の投与を中止、又は重篤な有害事象は認められなかった。

2.6.1.6　有害事象による投与中止

プラセボ群の1例（0.5%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められ、evolocumab群では認められなかった。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は脳幹梗塞の重篤な有害事象であり、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。また、本試験の脂質安定化期（治験薬投与前）に、1例が上腹部痛の有害事象により試験を中止した。

2.6.1.7　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。

2.6.1.8　重篤な有害事象

FASにおいて、evolocumab群の1例（0.5%）（細菌性肺炎）及びプラセボ群の5例（2.5%）（挫傷、肩回旋筋腱板症候群、子宮内膜癌、脳幹梗塞、てんかん）に重篤な有害事象が認められた。複数例に発現した重篤な有害事象は認められず、いずれも治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。重篤な有害事象のうち1件（脳幹梗塞、プラセボ群）は、治験薬の投与中止に至った。プラセボ群の1例においてEOS後に、2件の重篤な有害事象（胆嚢炎及び小腸壊疽）が認められた。胆嚢炎は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断され、小腸壊疽は治験薬と関連ありと判断された。また、脂質安定化期に、1例に1件の重篤な有害事象（鼠径ヘルニア）が認められ、治験担当医師によりアトルバスタチンと関連なしと判断された。

2.6.1.9　心血管系評価項目であると判定された事象

全死因による死亡、心血管系疾患に起因する死亡、MI、不安定狭心症のための入院、冠動脈血行再建、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。

心血管系評価項目であると判定された事象はevolocumab群では認められず、プラセボ群では1例（0.5%）に認められた（FAS）。プラセボ群における本事象は非致死性の虚血性脳卒中であった。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、ECG 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のある異常は認められなかった。

クレアチンホスホキナーゼ（CK）上昇の発現率は、各投与群及びアトルバスタチンコホートで同程度であった。いずれの evolocumab 群でもベースライン後に CK 値が基準値上限（ULN）の 10 倍超となった被験者は認められず、プラセボ Q2W 群では 1 例に認められた。この CK 値上昇は激しい運動によるものであり、CK 値は次回評価時までに ULN の 5 倍未満に戻った。このほかにベースライン後の CK 値が ULN の 5 倍超であった被験者は認められなかった。

肝機能検査異常の発現率は各投与群及びアトルバスタチンコホートで同程度であった。ベースライン後のいずれかの来院時点で、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 倍超であった被験者は、evolocumab 群の 1 例及びプラセボ群の 2 例であった。ALT 上昇及び AST 上昇はいずれも次回評価時に ULN の 3 倍未満に戻った。

2.6.3　抗 evolocumab 抗体産生の状況

抗 evolocumab 抗体検査を実施した evolocumab 群の 202 例（ベースライン時 202 例及びベースライン後 201 例）のうち、1 例でベースライン後に抗 evolocumab 抗体が陽性となり、もう 1 例ではベースライン時にのみ陽性であった。中和抗体が陽性となった被験者は認められず、関連する有害事象も認められなかった。

3.　結論

本試験では、心血管系リスクが高い原発性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、スタチン療法併用下で投与したときの evolocumab 投与について評価した。プラセボ対照、二重盲検の試験デザインを用いることにより、アトルバスタチン 5 mg 又は 20 mg を併用したときの evolocumab の有効性及び安全性を評価することが可能であった。本試験のデータから以下の結論が裏付けられた。

- LDL-C の低下及びその他の脂質パラメータの改善において、evolocumab はプラセボより優れていた。
- evolocumab の Q2W 投与と QM 投与は臨床的に同等であった。
- evolocumab の Q2W 及び QM 投与により、LDL-C、non-HDL-C、ApoB、総コレステロール、総コレステロール／HDL-C 比、ApoB/ApoA1 比、reflexive LDL-C の目標達成率、Lp（a）、トリグリセリド、HDL-C 及び VLDL-C を含む副次評価項目の脂質パラメータにおいて、いずれのアトルバスタチンコホート（5 mg 又は 20 mg）でもプラセボと比較して有意な改善が認められた。
- 血清中非結合型 evolocumab 濃度の平均値は、いずれのアトルバスタチンコホートでも QM 投与で Q2W 投与より高かった。

- evolocumab の投与により、いずれのアトルバスタチンコホートでも、プラセボと比較して血清中非結合型 PCSK9 濃度の平均値が著しく低下し、濃度は適切な目標範囲内となった。
- 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、重篤な有害事象の発現率を含め、evolocumab 群とプラセボ群間で同様であった。
- 治験中に発現した有害事象の発現率と evolocumab の用量又は用法・用量（Q2W 又は QM）との間に関連は認められなかった。
- 本試験では臨床的に重要な臨床検査値異常は認められなかった。筋肉及び肝臓に関連する臨床検査値異常の発現率は、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。
- 抗 evolocumab 抗体の産生は少なく、1 例はベースライン時に既存の抗 evolocumab 抗体陽性と判定され、1 例は投与 12 週時点で陽性であったが、いずれの被験者でもこれに関連する有害事象は認められなかった。抗 evolocumab 中和抗体が陽性となった被験者は認められなかった。
- AI/pen を用いた evolocumab の Q2W 投与又は QM 投与は、その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、心血管系リスクが高い原発性高脂血症又は混合型脂質異常症の日本人被験者においてスタチン併用療法下で evolocumab を投与したとき、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 2.7.6.22-13 に要約する。

表 2.7.6.22-13 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		挫傷
2			X		鼠径ヘルニア
3			X		細菌性肺炎
4			X		肩回旋筋腱板症候群
5			X		てんかん
6			X		胆嚢炎、小腸壊疽
7			X	X	脳幹梗塞
8			X		子宮内膜癌
9				X	上腹部痛

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。

被験者番号：[redacted]
治療： 20120122 試験、アトロバスタチン QD 5 mg + プラセボ SC QM
報告：挫傷

50 歳のアジア人男性、20120122 試験に参加しており、挫傷が発現（報告事象名：腰部挫傷）。

高血圧、高尿酸血症、脂肪肝、高脂血症の既往及び過去の喫煙歴あり。併用薬としてアロプリノール、アムロジピン、カフェイン／パラセタモール／プロメタジン／サリチルアミド、コデイン及びクラリスロマイシンを服用。高脂血症の前治療としてピタバスタチンを服用。

同年* 10 月 24 日、脂質安定化期にアトロバスタチンの投与を開始。

プラセボ群に割り付けられ、[redacted]年 11 月 23 日にプラセボの投与（アトロバスタチンと併用）を開始。

約 2 週間後の 同年* 12 月 13 日、階段から転落し、腰部挫傷のため入院となった。治療としてインドメタシンを服用。 同年* 12 月 18 日に退院。

挫傷は 翌年* 1 月 15 日に回復と報告。

事象発現前のアトロバスタチン + プラセボの最終投与は 同年* 11 月 28 日であった。その後もアトロバスタチン + プラセボの投与を継続した。プラセボの最終投与は 翌年* 1 月 23 日、アトロバスタチンの最終投与は 翌年* 2 月 21 日、同日に試験を完了。

治験担当医師は、挫傷の事象が治験薬（プラセボ）と関連する合理的な可能性はないと判断している。

*新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：[redacted]
治療： 20120122 試験、アトロバスタチン QD 5 mg + プラセボ SC Q2W
報告：鼠径ヘルニア

69 歳のアジア人男性、20120122 試験に参加しており、鼠径ヘルニアが発現（報告事象名：再発左鼠径ヘルニア）。

左鼠径ヘルニア、冠動脈疾患、狭心症、脳血管疾患、高血圧、高脂血症、肝嚢胞、慢性胃炎、不眠症の既往及び現在、喫煙あり。併用薬としてゾルピデム、ファモチジン、シロスタゾール、オルメサルタン、アムロジピン及びトリクロルメチアジドを服用。高脂血症の前治療としてプラタバスタチンを服用。

前年* 12 月 13 日、脂質安定化期にアトロバスタチンの投与を開始。

約 2 週間後の 前年* 12 月 30 日、再発左鼠径ヘルニアが発現。

プラセボ群に割り付けられ、[redacted]年 1 月 16 日にプラセボの投与（アトロバスタチンと併用）を開始。

同年* 1 月 21 日、CT スキャンで再発左鼠径ヘルニアを確認。 同年* 3 月 19 日に入院、 同年* 3 月 20 日に鼠径ヘルニアに対して待機的外科的修復術を実施。治療薬としてパラセタモール、セファゾリン、ペンタゾシン、ジクロフェナク、セフジニル及びロキソプロフェンを服用。

再発左鼠径ヘルニアは 同年* 3 月 25 日に回復。同日に退院。

再発左鼠径ヘルニア発症後に二重盲検でプラセボの投与を開始。その後もアトロバスタチン + プラセボの投与を継続。プラセボの最終投与は 同年* 3 月 24 日、アトロバスタチンの最終投与は 同年* 4 月 11 日。 同年* 4 月 24 日に試験を完了。

治験担当医師は、再発左鼠径ヘルニアの事象が試験参加と関連する合理的な可能性はないと判断している。

*新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：[redacted]
治療： 20120122 試験、アトロバスタチン QD 5 mg + evolocumab SC QM 420 mg
報告：細菌性肺炎

59 歳のアジア人男性、20120122 試験に参加しており、細菌性肺炎が発現。

高血圧、2 型糖尿病、高脂血症、脂質異常症の既往及び現在、喫煙あり。併用薬としてテルミサルタン、アムロジピン、グリメピリド、シタグリプチン及びメトホルミンを服用。高脂血症及び脂質異常症の前治療としてピタバスタチンを服用。

同年* 10 月 17 日、脂質安定化期にアトロバスタチンの投与を開始。evolocumab 群に割り付けられ、[redacted]年 11 月 14 日に evolocumab の投与（アトロバスタチンと併用）を開始。

evolocumab 投与開始から約 1.5 カ月後の 翌年* 1 月 6 日、黄色喀痰を伴う咽喉痛及び湿性咳嗽が発現し、翌日には発熱を認めた。 翌年* 1 月 9 日、発熱（38.2°C）が持続しており臨床検査結果は白血球数 18,700、C-反応性蛋白（CRP）16.10（単位及び基準値の記載なし）。胸部 X 線及び CT スキャンに基づき細菌性肺炎と診断された。 翌年* 1 月 10 日に入院。入院当日の血液培養の結果は陰性、喀痰培養の結果はグラム陽性球菌（少量）及びグラム陽性連鎖球菌（3+）。治療薬としてセフトリアキソンを服用。 翌年* 1 月 14 日、胸部 X 線で改善を認め、咳嗽及び黄色喀痰は減少し、WBC 及び CRP も減少した（それぞれ 8,800 及び 2.03）。 翌年* 1 月 15 日に退院。治験担当医師は、細菌性肺炎の既往がなかったことを確認している。 翌年* 1 月 21 日、WBC 及び CPR は正常化した（それぞれ 7,200 及び 0.30）。

細菌性肺炎は 翌年* 1 月 22 日に回復。

事象発現前のアトロバスタチン + evolocumab の最終投与は 同年* 12 月 12 日。本事象のため、予定していた evolocumab の最終投与は 翌年* 1 月 21 日まで延期した。アトロバスタチンの最終投与は 翌年* 2 月 6 日、同日に試験を完了。

治験担当医師は、細菌性肺炎の事象が治験薬（evolocumab）と関連する合理的な可能性はないと判断している。

*新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：[redacted]
治療： アトロバスタチン QD 20 mg + プラセボ SC QM
報告：肩回旋筋腱板症候群

66歳のアジア人女性、20120122試験に参加しており、肩回旋筋腱板症候群が発現（報告事象名：左肩回旋筋板断裂）。

関節周囲炎、高血圧、2型糖尿病、高脂血症、混合型脂質異常症の既往及び現在、喫煙あり。併用薬としてバルサルタン、アムロジピン、ジアゼパム、シタグリプチン及びグリベンクラミドを服用。高脂血症、高コレステロール血症及び脂質異常症の前治療としてプラバスタチンを服用。

前年* 12月 5日、脂質安定化期にアトロバスタチンの投与を開始。プラセボ群に割り付けられ、[redacted]年1月8日にプラセボの投与（アトロバスタチンと併用）を開始。

約3週間後の 同年* 1月27日に、交通事故（ 前年* 8月13日）以来、患っていた肩痛の検査を行った。MRIにて左肩回旋筋板断裂を認め、交通事故によるものと判断された。 同年* 2月24日に入院、その2日後に左肩回旋筋板断裂に対して外科的修復術を実施（ 同年* 2月26日）。治療薬としてロキソプロフェン、レバミピド、トリアゾラム、セフポドキシム、レボフロキサシン、フルコナゾール、トラネキサム酸、ヘモコアグラーゼ、ジクロフェナク及びケトプロフェンを服用。外科手術によって肩痛は回復。 同年* 4月18日に退院。

リハビリを継続していたため肩回旋筋腱板症候群は継続中と報告。

事象発現前のアトロバスタチン＋プラセボの最終投与は 同年* 1月8日。その後もアトロバスタチン＋プラセボの投与を継続。プラセボの最終投与は 同年* 3月18日、アトロバスタチンの最終投与は 同年* 4月1日、同日に試験を完了。

治験担当医師は、肩回旋筋腱板症候群の事象が治験薬（プラセボ）と関連する合理的な可能性はないと判断している。

*新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：[redacted]
治療： 20120122 試験、アトロバスタチン QD 5 mg + プラセボ SC Q2W
報告：てんかん

73 歳のアジア人男性、20120122 試験に参加しており、てんかんが発現（報告事象名：てんかん発作）。

てんかん発作（ 同年* 8 月）、メニエール病、脳卒中、脳血管疾患、高血圧、心筋梗塞、冠動脈疾患、慢性腎臓病、高尿酸血症、慢性胃炎、頚動脈狭窄、心室性期外収縮、鉄欠乏性貧血、高脂血症、脂質異常症、高コレステロール血症の既往及び過去の喫煙歴あり。併用薬としてヒドロクロロチアジド／テルミサルタン、フェブキソスタット及びアセチルサリチル酸を服用。高脂血症、脂質異常症及び高コレステロール血症の前治療としてアトロバスタチンを服用。

同年* 11 月 27 日、脂質安定化期にアトロバスタチンの投与を開始。プラセボ群に割り付けられ、[redacted]年 12 月 26 日にプラセボの投与（アトロバスタチンと併用）を開始。

4 日後の 同年* 12 月 30 日、就寝中に発作が起き、てんかんと診断され入院。脳 CT スキャンでは新たな病変を認めず、入院中にてんかん発作は発現せず。 翌年* 1 月 4 日に実施した臨床検査の結果は、クレアチニン 1.59 mg/dL（ 同年* 12 月 26 日のベースライン値が 1.51 mg/dL）、推算糸球体ろ過量（eGFR）34 mL/分（ 同年* 11 月 13 日のベースライン値が 41 mL/分）、バルプロ酸 42.2 mu/mL（ベースライン値の記載なし）。治療として静脈内輸液療法を実施。

てんかんは 翌年* 1 月 4 日に回復し、同日に退院となった。 翌年* 1 月 11 日、バルプロ酸の投与を 400 mg1 日 2 回で開始。 翌年* 3 月 20 日に非重篤な発作が発現し、同日に回復。治療としてフェノバルビタールの単回筋肉内投与を実施。 翌年* 3 月 29 日、バルプロ酸を 200 mg1 日 1 回に減量し、レベチラセタムの投与を開始。

事象発現前のアトロバスタチン + プラセボの最終投与は 同年* 12 月 26 日。その後もアトロバスタチン + プラセボの投与を継続。プラセボの最終投与は 翌年* 3 月 6 日、アトロバスタチンの最終投与は 翌年* 3 月 18 日。 翌年* 4 月 3 日に試験を完了。

治験担当医師は、てんかんが治験薬（プラセボ）と関連する合理的な可能性はないと判断している。

*新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：[redacted]
治療： 20120122 試験、アトロバスタチン QD 20 mg + プラセボ SC Q2W
報告：小腸壊疽、胆嚢炎

72 歳のアジア人女性、20120122 試験に参加しており、小腸壊疽及び胆嚢炎が発現。

2 型糖尿病、高血圧、胃食道逆流性疾患（GERD）、高脂血症、脂質異常症の既往及び現在、喫煙あり。併用薬としてランソプラゾール、トリメブチン、水酸化アルミニウム／水酸化マグネシウム、枯草菌／フェカリス菌／アシドフィルス菌、ジメチコン、アムロジピン及びグリメピリドを服用。高脂血症及び脂質異常症の前治療としてプラバスタチンを服用。

同年* 11 月 27 日、脂質安定化期にアトロバスタチンの投与を開始した。プラセボ群に割り付けられ、[redacted]年 12 月 27 日にプラセボの投与（アトロバスタチンと併用）を開始。プラセボの最終投与は 翌年* 3 月 4 日、アトロバスタチンの最終投与は 翌年* 3 月 18 日。 翌年* 4 月 1 日に試験を完了。

プラセボの投与開始から約 3.5 カ月後、試験完了 17 日後の 翌年* 4 月 18 日に腹痛のため入院、小腸壊疽と診断。同日に外科手術（詳細不明）を施行。重篤な事象の小腸壊疽の前に発現した、翌年* 2 月 19 日のグレード 2 の左腹部膨満感は盲検治験薬（プラセボ）に関連すると判断されたが、翌年* 3 月 29 日に報告されたグレード 2 の GERD 悪化は盲検治験薬（プラセボ）に関連ないと判断された。これらの事象に対して対症療法（腹部膨満感には枯草菌／フェカリス菌／アシドフィルス菌、トリメブチン及びジメチコン、GERD にはランソプラゾール及び水酸化アルミニウム／水酸化マグネシウム）を実施。いずれの事象も、重篤な小腸壊疽の発現時に持続していた。 翌年* 5 月 27 日に退院し、外来にて経過観察を実施。

小腸壊疽は持続中と報告された。

プラセボの投与開始から約 5.5 カ月後で試験完了 2.5 カ月後の 翌年* 6 月 17 日に胆嚢炎のため入院。治療薬としてウルソデオキシコール酸を服用。 翌年* 7 月 8 日に退院。退院 2 カ月後に胆嚢摘出手術が予定された。

胆嚢炎は持続中と報告。

小腸壊疽及び胆嚢炎はいずれも 20120122 試験の完了後に発現。

治験担当医師は、小腸壊疽は盲検治験薬（プラセボ）の投与終了後に発現したものの、小腸壊疽が腹部膨満感及び GERD 悪化と関連して発現したことを否定できないことから、小腸壊疽の事象がプラセボと関連する合理的な可能性があると判断している。治験担当医師は、胆嚢炎の事象が治験薬（プラセボ）と関連する合理的な可能性はないと判断している。

*新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：[redacted]
治療： 20120122 試験、アトロバスタチン QD 20 mg + プラセボ SC Q2W
報告：脳幹梗塞

73 歳のアジア人男性、20120122 試験に参加しており、脳幹梗塞が発現（報告事象名：右脳幹梗塞）。

2 型糖尿病、高血圧、高脂血症、胃食道逆流性疾患（GERD）、胃潰瘍、虫垂炎の既往及び現在、喫煙あり。併用薬としてグリクラジド、ボグリボース、ビルダグリプチン、メトホルミン及びオメプラゾールを服用。高脂血症の前治療としてシンバスタチンを服用。

同年* 11 月 19 日、安定化期にアトロバスタチンの投与を開始。プラセボ群に割り付けられ、[redacted]年 12 月 20 日にプラセボの投与（アトロバスタチンと併用）を開始。

約 1 カ月後の 翌年* 1 月 22 日、左片麻痺及び悪心により入院。MRI（実施日不明）にて右脳幹梗塞を認めた。治療として絶対安静及び静脈内投与（詳細不明）を実施。 翌年* 3 月 19 日に退院し、リハビリのため転院。退院時の服用薬はシロスタゾール、ピオグリタゾン、テネリグリプチン、ランソプラゾール及びタムスロシン。

追跡不能となり脳幹梗塞の転帰は不明。

事象発現前のアトロバスタチン + プラセボの最終投与は 翌年* 1 月 16 日。プラセボは恒久的に中止された。アトロバスタチンの最終投与は 翌年* 1 月 31 日。本治験では追跡不能となった（最終参加日は 翌年* 4 月 3 日）。

治験担当医師は、脳幹梗塞の事象が治験薬（プラセボ）と関連する合理的な可能性はないと判断している。

*新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：[redacted]
治療： 20120122 試験、アトロバスタチン QD 5 mg + プラセボ SC QM
報告：子宮内膜癌

83 歳のアジア人女性、20120122 試験に参加しており、子宮内膜癌が発現。

骨粗鬆症、不眠症、慢性気管支炎、腰部脊柱管狭窄症、2 型糖尿病、末梢性ニューロパチー、胃潰瘍、膀胱炎、高脂血症及びアレルギー性鼻炎の既往あり。併用薬としてクロチアゼパム、トリアゾラム、ツロブテロール、ロルノキシカム、リマプロスト、ロキソプロフェン、メコバラミン、スクラルファート、テプレノン、レボフロキサシン、ヒヨスチン、レボセチリジン、カフェイン／パラセタモール／プロメタジン／サリチルアミド、ベタメタゾン及びゲンタマイシンを服用。この他に、 前年* 9 月 9 日から 前年* 12 月 23 日まで骨粗鬆症のためラロキシフェンを服用。高脂血症の前治療としてピタバスタチンを服用。

前年* 12 月 24 日、脂質安定化期にアトロバスタチンの投与を開始。プラセボ群に割り付けられ、[redacted]年 1 月 21 日にプラセボの投与（アトロバスタチンと併用）を開始。

約 1 カ月後の 同年* 2 月 24 日、不正子宮出血が発現。 同年* 3 月 13 日に MRI を実施（結果の記載なし）、 同年* 3 月 19 日に治験担当医師が子宮内膜癌と診断。 同年* 3 月 26 日に入院し、 同年* 3 月 28 日に腹式子宮全摘出、両側卵管卵巣摘除及び骨盤内リンパ節切除を施行。病理報告により子宮体部の子宮内膜腺癌を確認。 同年* 4 月 9 日に退院。 同年* 5 月 12 日から 同年* 5 月 17 日まで海外旅行をするのに十分に安定した状態と考えられた。

子宮内膜癌は 同年* 5 月 20 日に回復。

事象発現前のアトロバスタチン + プラセボの最終投与は 同年* 2 月 21 日。その後もアトロバスタチン + プラセボの投与を継続。プラセボの最終投与は 同年* 3 月 19 日、アトロバスタチンの最終投与は 同年* 5 月 20 日、同日に試験を完了。

治験担当医師は、子宮内膜癌の事象が治験薬（プラセボ）と関連する合理的な可能性はないと判断している。

<u>投与中止例</u>

[redacted]

20120122 試験に登録された 69 歳女性。脂質安定化期では、脂質低下剤（アトロバスタチン 5 mg）を[redacted]年 11 月 27 日から 同年* 12 月 18 日まで投与。 同年* 12 月 15 日（脂質安定化期のアトロバスタチンの初回投与から約 18 日後）、グレード 1 の上腹部痛が発現し、 同年* 12 月 18 日にアトロバスタチンの投与を中止。本事象は 同年* 12 月 19 日に回復。脂肪肝、胃炎、変形性関節症及び椎間板突出の既往あり。併用薬としてアムロジピン、ロキソプロフェンナトリウム、ピタバスタチン及びビオジアスターゼを服用。治験担当医師は本事象がアトロバスタチンと関連すると判断した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.23 20110110 試験

治験課題名：evolocumab 長期投与の安全性及び有効性を評価する多施設共同比較対照非盲検継続投与試験（中間治験総括報告書）

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、欧州（ベルギー、チェコ共和国、デンマーク、フィンランド、ドイツ、ハンガリー、オランダ、ノルウェー、スペイン、スウェーデン、英国の 11 カ国）、日本、カナダ、南アフリカ、オーストラリア、香港、シンガポールの 188 施設の医師

1.2 治験実施医療機関

[redacted]（米国[redacted]）、その他 188 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）～ほとんどの有効性及び安全性についてはデータカットオフ日の[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで、ほかの一部のデータについては[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで（本試験は継続中）

1.4 開発のフェーズ

第 II 相

1.5 目的

1.5.1 主要目的

evolocumab 長期投与の安全性及び忍容性を明らかにする。

1.5.2 副次目的

高脂血症又は混合型脂質異常症被験者を対象に、低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）及び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、並びに ApoB／アポリポ蛋白 A-1（ApoA1）比を評価することにより evolocumab 長期投与の有効性を明らかにする。

1.5.3 探索的目的

- 空腹時血漿脂質（non-HDL-C、ApoB、総コレステロール／HDL-C 比、総コレステロール）、ApoB/ApoA1 比、トリグリセリド、リポ蛋白（a）［Lp（a）］及び高感度 C-反応性蛋白（hsCRP）の変化率を評価する。
- evolocumab の薬物動態及びプロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型（PCSK9）濃度を明らかにする。
- evolocumab の投与を受けた被験者における心血管系事象の発現率を推定する。

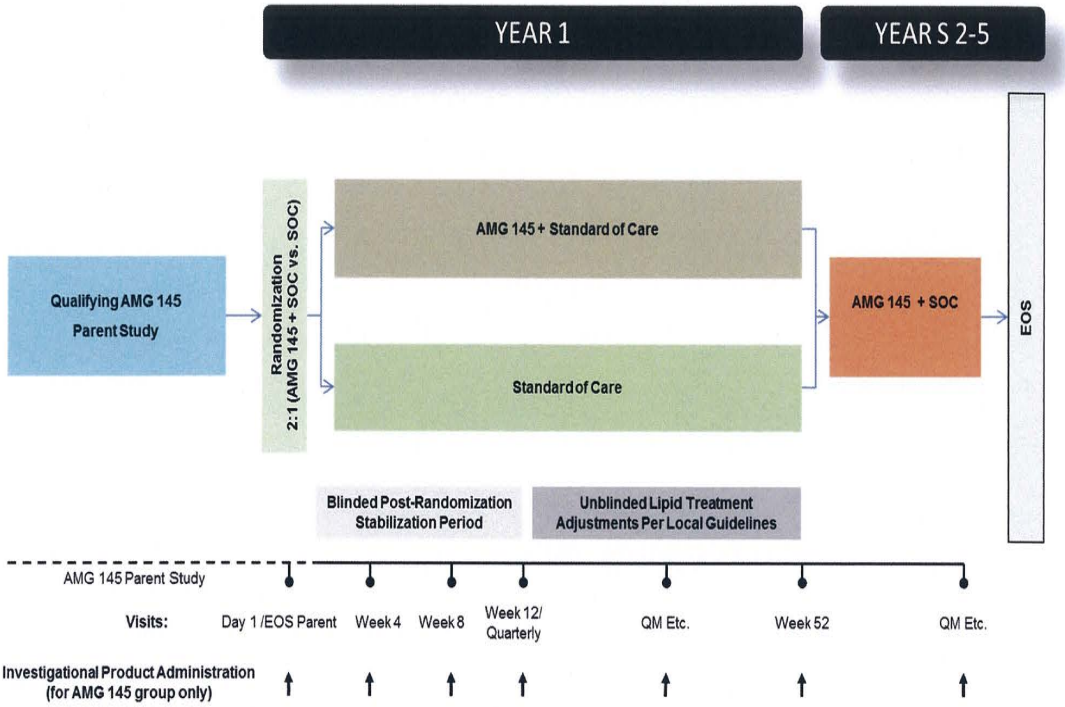
1.6 治験方法

本試験は、継続中の多施設共同、無作為化、比較対照、非盲検、5 年継続投与試験であり、原発性高脂血症又は混合型脂質異常症被験者を対象に、evolocumab 長期投与の安全性及び有効性を評価することを目的にデザインされた。要件を満たす 5 つの親試験（20090158、20090159、20101154、20101155、20110231）のうち 1 試験を完了した被験者を本継続投与試験に組み入れ可能とした。本試験の無作為割り付けでは、親試験にて被験者が無作為に割り付けられた投与群による層別割り付けを行った。

試験 1 年目は比較対照試験とし、適格な被験者を試験最初の 1 年間（Year 1）にわたり、標準療法と併用して evolocumab 420 mg を月に 1 回（QM）皮下（SC）投与する群（evolocumab 群）、又は標準療法（SoC）単独の群（対照群）に、2 : 1 の割合で無作為に割り付けた。本継続投与試験開始から 12 週間後、治験担当医師に LDL-C 値を開示し、地域の標準治療に基づき、基礎療法を変更することを許可した。ただし Year 1 の期間中、開示された LDL-C に応じたスタチン投与量の漸減は禁止した。

1 年目終了（投与 52 週時点）後、すべての被験者は治験薬（IP）投与のみの期間（Year 2+）へ移行し、その後 4 年間（あるいは治験担当医師が中止を推奨した場合、Amgen 社が中止を推奨した場合、被験者が何らかの理由で中止を決定した場合、管理上の判断により治験の終了が決定された場合は、その時点まで）にわたって全被験者が非盲検下で evolocumab 420 mg の QM 投与（投与 56 週時点から開始）を受けることとした。

試験デザイン及び投与の概略図を図 2.7.6.23-1 に示す。



AMG 145 = evolocumab、EOS = 試験終了、QM = 4 週 1 回、SOC = 標準療法

図 2.7.6.23-1　試験デザイン及び投与概略図

Year 1 の期間中に、ステロイドサブスタディを実施した。ステロイドサブスタディの目的は、循環血中コレステロールの減少がステロイドホルモンの合成に及ぼす影響を評価することであった。ステロイドサブスタディに参加する被験者は、継続投与試験の初回投与日（Day 1）、12 週、24 週及び 52 週にステロイド検査を行うための追加の血液検体を採取すること、あるいはバイオマーカー用検体（以前に採取した一部）を使用する可能性があることに同意していることとした。これらの検体は、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検査に使用した。

本試験の評価スケジュールを以下の表 2.7.6.23-1 に示す。
ステロイドサブスタディの評価スケジュールを表 2.7.6.23-2 に示す。

表 2.7.6.23-1　評価スケジュール

	Year 1 (evolocumab vs control)					Year 2+ (evolocumab)		
Study Day/Time point	EOS Parent Day 1 OLE[a]	Week 4	Interval Visits (4 Weeks) Weeks 8, 16, 20, 28, 32, 40, and 44	Quarterly Visits (12 weeks) Weeks 12, 24, 36, and 48	Week 52	Week 4/ Year 2[*]	Quarterly Visits 12 weeks	EOS/ET OLE[**]
General Procedures			EvoMab / SoC					
Medical history	X							
Informed consent	X	X						
Vital signs (HR, BP)	X	X	X	X	X	X	X	X
AEs/SAEs	X	X	X / X[b]	X	X	X	X	X
Con meds	X		X / X[b]	X	X	X	X	X
Body weight	X				X			X
Physical exam	X				X			X
12 Lead ECG[c]	X							
Fasting plasma lipids, ApoA1,ApoB	X[d]	X		X[d]	X[d]		X	X[d]
PK samples (evolocumab, PCSK9)	X	X		X	X		X	X
Chemistry	X	X		X	X		X	X
Hematology	X	X		X	X		X	X
HbA1c	X	X		X	X		X	X
Coagulation	X	X		X	X		X	X
hsCRP, Lp(a)	X			X	X		X	X
Fasting vitamin E	X[e]			X[e]	X[e]		X[e]	X[e]
Biomarkers (blood)	X	X[f]		X[f]				
Anti-evolocumab antibodies	X	X		X	X		X[g]	X
Serum pregnancy and FSH	X[h]			X[i]	X[i]		X[i]	X
Urinalysis	X				X			X
Randomization	X	X						
IP QM	X	X	X	X	X[j]	X	X	

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、EOS = 試験終了、ET = 早期中止、 EvoMab = evolocumab、FSH =卵胞刺激ホルモン、HbA1c = グリコヘモグロビン、 HR = 心拍数、hsCRP =高感度 C-反応性蛋白、 IP = 治験薬、LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール、Lp(a) =リポ蛋白(a)、OLE = 非盲検延長、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、Q2W = 2 週 1 回、Q4W = 4 週 1 回、SAE =重篤な有害事象、SoC =標準療法

[a] Day 1 = day of first administration of IP for the open-label extension; subjects underwent EOS procedures for their parent study and sign a new OLE consent before being randomized. Subjects randomized to study drug (evolocumab plus 標準療法 Q4W) had their first injection. Visit needed to occur within 3 days of the parent EOS or all procedures (except ECG) needed to be repeated.

[b] Subjects not receiving IP every 4 weeks received a phone call every 4 weeks to document any changes in concomitant medications or new AE/SAEs.

[c] ECGs for subjects randomized to Q2W in the parent study occurred at week 12.

[d] Includes LDL-C measurement by preparative ultracentrifugation. Note: day 1 measurement only occurred during parent EOS for Q2W subjects and QM subjects that missed their 3 day EOS window.

[e] Vitamin E was only collected at EOS parent/day 1 and at weeks 12, 24, 52 (Year 1), 76, and 100. Vitamin E remained masked throughout the study. If a subject terminated early before week 100, a vitamin E sample was collected.

[f] Biomarkers were collected only at week 4 and week 12.

[g] After Year 1, antibody samples were only collected at the end of each year.

[h] FSH was determined in applicable subjects for study entry only – see exclusion criteria.

[i] Serum pregnancy testing occurred at week 4, week 24, week 52, and every 6 months thereafter.

[j] Subjects in the control group had their first dose of evolocumab at week 56.

[*] Once the AI/pen was available, IP was self-administered at home or other locations both between and during quarterly visits after week 4/year 2. Subjects who preferred not to self-administer IP may have returned to the study site for administration.

[**]The EOS procedures were to be used as a guide for the depth of information obtained for any subject that elected to continue via follow-up.

表 2.7.6.23-2　ステロイドサブスタディの評価スケジュール

検査	Day 1	Week 12	Week 24	Week 52
同意取得	X			
ACTH	X	X	X	X
FSH	X	X	X	X
LH	X	X	X	X
コルチゾール	X	X	X	X
テストステロン	X	X	X	X
エストラジオール	X	X	X	X

ACTH = 副腎皮質刺激ホルモン、FSH = 卵巣刺激ホルモン、 LH = 黄体形成ホルモン

1.7　被験者数

予定された被験者数は約 1600 例であり、本試験にて無作為割り付けが行われた症例は、データカットオフ日の[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で 1324 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、規定された evolocumab 親試験の実施計画を完了し、治験薬の投与中止に至った治験薬投与と関連のある重篤な有害事象が認められなかった者とした。

1.9　被験薬、用量及び投与方法

1.9.1　被験薬

初期の evolocumab 製剤は、濃度 70 mg/mL の無菌、無色澄明の凍結液として、1 mL が投与できるようバイアル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]の溶液である。各バイアルは単回使用とし、投与液量 6 mL として evolocumab 420 mg を QM にて SC 投与した。投与液は分割し（各 2 mL を 3 回投与等）、別々の部位にすべて 30 分以内に投与した。

治験実施計画書の補遺 5 の適用後は、evolocumab はペン型プレフィルドオートインジェクター（AI/pen）3 本を用いて投与液量 3 mL で QM 投与を行った。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。

1.9.2　対照治療

試験開始後最初の 1 年間は、標準療法のみの群に無作為割り付けされた被験者を対照群とした。試験開始から 1 年後、これらの被験者は非盲検下で evolocumab の投与を受けることから、対照群ではなくなる。

1.10 投与期間

1.6項で述べたように、本試験では全被験者に対し最大5年間の投与を行う予定である。本中間解析では、データカットオフ日の[redacted]年[redacted]月[redacted]日までを投与期間として報告する。

1.11 治験の評価項目

1.11.1 主要評価項目

有害事象発現率

1.11.2 副次評価項目

- 各規定来院時におけるLDL-Cの親試験ベースラインからの変化率
- 各規定来院時におけるLDL-Cの親試験ベースラインからの変化量
- 各規定来院時におけるLDL-Cの親試験終了時（親試験の投与12週時点）からの変化率
- 各規定来院時におけるLDL-Cの親試験終了時（親試験の投与12週時点）からの変化量

1.11.3 探索的評価項目

- 以下と判定された事象の発現率：全死因による死亡、心血管系疾患に起因する死亡、心筋梗塞、不安定狭心症のための入院、冠動脈の血行再建、脳血管系事象（一過性脳虚血発作、脳卒中）、心不全のための入院、冠動脈以外の血行再建、筋肉関連事象
- 各規定来院時の以下の各脂質パラメータ及びほかの臨床検査パラメータの親試験ベースラインからの変化量及び変化率：non-HDL-C、ApoB、総コレステロール／HDL-C比、総コレステロール、ApoB/ApoA1比、Lp（a）、HDL-C、ApoA1、トリグリセリド、低比重リポ蛋白コレステロール（VLDL-C）、及びhsCRP

1.11.4 安全性評価項目

- 各規定来院時の安全性に関連する臨床検査値（ヘモグロビンA1c［HbA1c］、ビタミンE、ステロイド［サブスタディ；継続投与試験の投与0週時点からの変化量］を含む）及びバイタルサインの親試験ベースラインからの変化量
- 抗evolocumab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

特定の時点における血清中非結合型evolocumab濃度及び血清中非結合型PCSK9濃度

1.12 統計手法

一般的事項

比較対照（Year 1）非盲検継続投与試験の統計解析は、大部分が記述統計であった。事前に計画した中間解析として、データカットオフ日の[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに収集したデータを集計している。別途指定しない限り、親試験のデータについては、本報告に含まない。

別途指定しない限り、本試験におけるすべての評価項目の結果は、被験者が無作為割り付けされた投与群別に集計した。親試験でevolocumab群に無作為に割り付けられたか否かに応じ、更に被験者を分類した。この解析に関しては、以下の4種類の組み合わせの投与群（親試験の投与群／継続投与試験［20110110試験］Year 1の投与群）に分けられる。

- evolocumab群（親試験）／evolocumab群（継続投与試験）
- evolocumab群（親試験）／対照群（継続投与試験）
- 対照群（親試験）／evolocumab群（継続投与試験）
- 対照群（親試験）／対照群（継続投与試験）

別途指定しない限り、ベースライン値は親試験での被験者のベースライン値を使用した。

いずれのYearにおいても、LDL-C値は算出LDL-C値（Friedewald式）を示した。また、期間全体のLDL-C値の解析にも算出値を用いた。

別途指定しない限り、すべての解析は、Year 1 の標準療法対照期間の中間解析対象集団（ICOAS）とYear 2+の治験薬投与期間の中間解析対象集団（IAAS）を別々に実施し、欠測値の補完は行わなかった。

死亡及び主要な心血管系事象は、プログラム全体の統合解析を容易にするため、独立した臨床事象評価委員会（CEC）による判定を行った。判定された有害事象の発現率は投与群別に要約した。本試験ではこれらの臨床評価項目の心血管系事象も有害事象として報告された。筋肉関連事象も第II相試験でCECによる判定を行った。これらの事象は、臨床評価項目の心血管系事象ではないが、判定を行った事象とともに要約し、有害事象として集計する。

主要評価項目の解析

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。重症度の評価はNCI有害事象共通用語規準（CTCAE）バージョン4.0を用いて行った。本試験で認められたすべての有害事象は、親試験で全被験者が治験薬の投与を受けたため、治験中に発現したと判断し、これらの事象を有害事象として記載する。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、器官別大分類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（注射部位反応、過敏症反応、アレルギー反

応）及び PCSK9 阻害／LDL 受容体（LDLR）の発現増加と理論的に関連のある有害事象（C 型肝炎）を集計した。

副次評価項目の解析

LDL-C の親試験ベースラインからの変化率及び変化量は、規定来院時別に要約した。また、親試験終了時からの変化量及び変化率を用いて再解析を行い、規定来院時別に記述統計を用いて要約した。

探索的評価項目の解析

心血管系評価項目と判定された事象及び冠動脈以外の血行再建における有害事象の発現率を要約した。

臨床検査に基づく探索的評価項目のベースラインから各規定来院時までの変化率及び変化量を要約した。

ほかの安全性評価項目の解析

安全性に関連する臨床検査パラメータ及びバイタルサインの測定結果を規定来院時ごとに要約した。親試験又は継続投与試験のいずれかの時点で抗 evolocumab 抗体（結合抗体及び中和抗体）が陽性となった被験者を一覧表にまとめた。

また、以下のようなクレアチンホスホキナーゼ（CK）及び肝機能検査（LFT）異常（アラニン・アミノトランスフェラーゼ［ALT］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］及び総ビリルビン）を評価した。

- CK が基準値上限（ULN）の 5 倍超、ULN の 10 倍超
- ALT 又は AST が ULN の 3 倍超、ULN の 5 倍超
- 総ビリルビンが ULN の 2 倍超
- ALT 又は AST が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超
- ALT 又は AST が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超又は国際標準比が 1.5 倍超

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、Year 1 及び Year 2+を対象に、記述統計を用いて投与群別に要約した。

ステロイドサブスタディにおける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、Year 1 を対象にステロイドサブスタディ解析対象集団を用いて要約した。各規定来院時におけるこれらの検体は記述統計を用いて投与群別に要約した。

2. 結果の要約

2.1 被験者の内訳

本試験の全登録被験者の要約を表 2.7.6.23-3 に示す。

表 2.7.6.23-3　全登録被験者の親試験別の要約

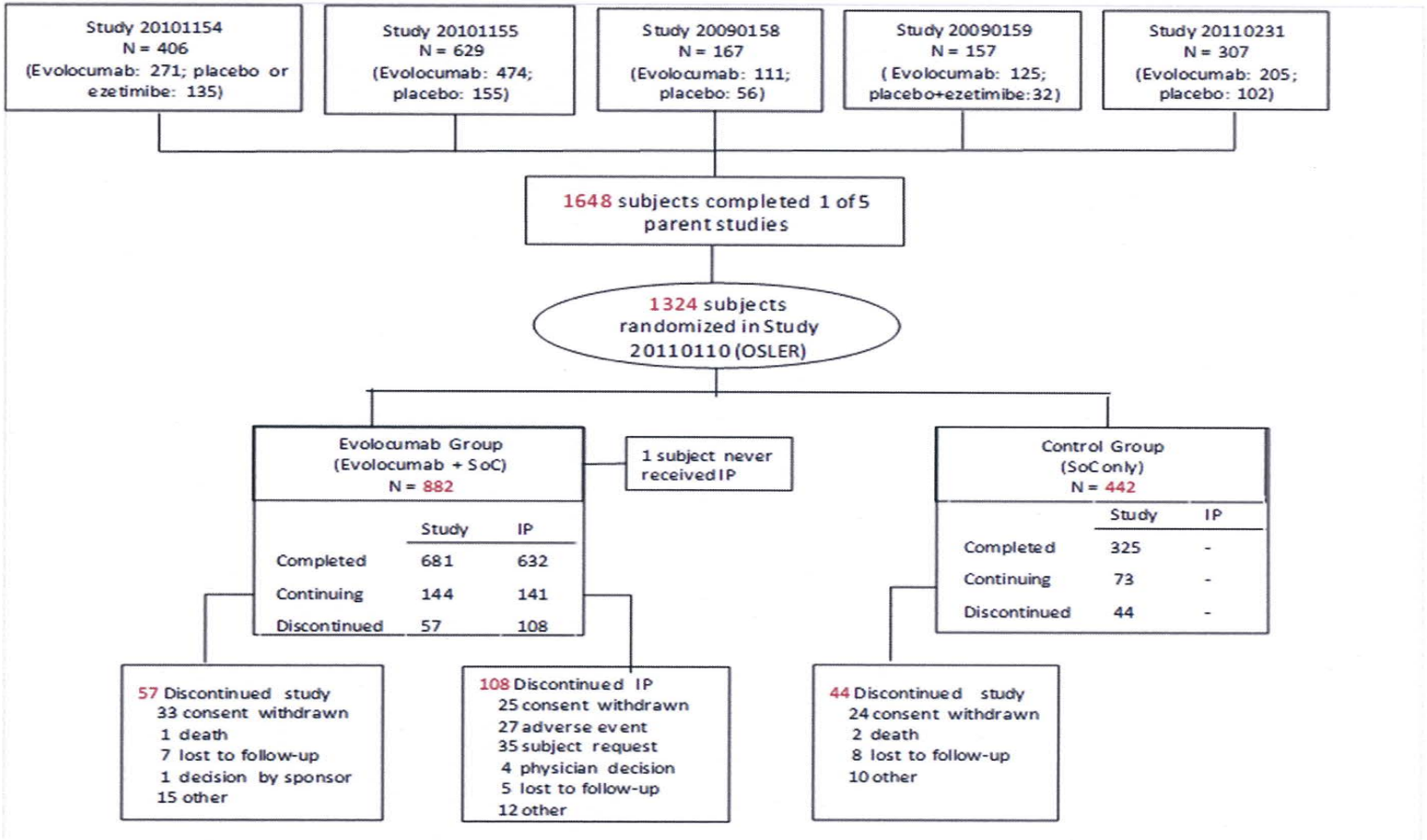
試験番号	20101154	20101155	20090158	20090159	20110231	
試験集団	スタチン投与を受けていない被験者	エゼチミブ併用又は非併用下のスタチン療法中の被験者	HeFH 被験者	スタチン忍容不良の被験者	高 CV リスクの日本人被験者	合計
親試験で IP 投与を受けた被験者数	406	629	167	157	307	1666
親試験を終了した被験者数	397	628	167	155	301	1648
OLE において無作為割付けされた被験者数	300	530	147	128	219	1324
親試験を終了し OLE において無作為割付けされた被験者の割合	76%	84%	88%	83%	73%	80%

CV = 心血管系、 HeFH =家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体、IP = 治験薬、OLE =非盲検延長

Year 1：計 1648 例が 5 つの親試験のうちの 1 試験を完了し、1324 例（80.3%）が [redacted]年[redacted]月[redacted]日までに非盲検継続投与試験に移行した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに本試験に新たに登録された被験者はいなかった。本継続投与試験で無作為に割り付けられた 1324 例のうち 882 例は、evolocumab と標準療法を併用する群（evolocumab 群）、442 例は標準療法のみの群（対照群）に無作為に割り付けられた。evolocumab 群に無作為に割り付けられた 1 例は治験薬投与を受けなかったが、ICOAS（1324 例）に含めた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日の時点で、1006 例（76.0%）が Year 1 を完了し、217 例（16.4%）がまだ Year 1 の期間を継続中であり、101 例（7.6%）が Year 1 の期間中に試験を中止した。

Year 1 における被験者の内訳を図 2.7.6.23-2 に示す。

Year 1 における evolocumab 投与の中止理由を表 2.7.6.23-4 に示す。



Control group = 標準療法 のみ、Evolocumab group = evolocumab 420 mg SC QM +標準療法、IP = 治験薬、N = 被験者数、SC = 皮下、SoC = 標準療法、QM =4 週 1 回
データカットオフ [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
Source: Table 14-1.1.1

図 2.7.6.23-2　被験者の内訳（Year 1）

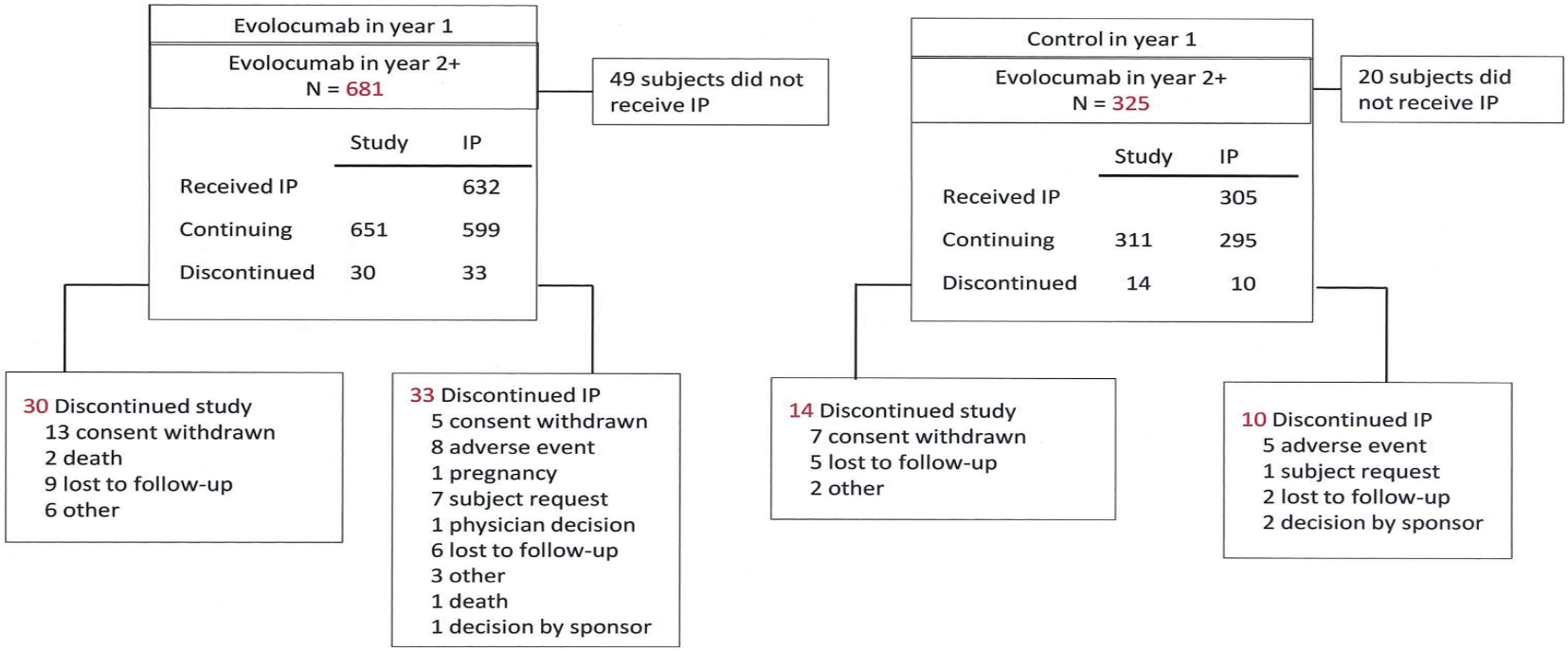
表 2.7.6.23-4　Year 1 における evolocumab 投与中止理由
（ICOAS）

	EvoMab[a] (N = 882) n (%)
IP 投与を中止した被験者	108 (12.2)
同意撤回	25 (2.8)
有害事象	27 (3.1)
被験者の希望	35 (4.0)
治験担当医師の判断	4 (0.5)
追跡不能	5 (0.6)
その他	12 (1.4)

EvoMab = evolocumab、ICOAS = Year 1 の標準療法対照期間の中間解析対象集団、IP = 治験薬、N =20110110 試験において無作為割付けされた被験者数
[a] evolocumab+標準療法群
データカットオフ [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
Source: Modified from Table 14-1.1.1

Year 2+ : Year 1 を完了した 1006 例のうち、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、937 例が試験の Year 2+において evolocumab の投与を受けた（Year 1 で evolocumab 群であった被験者は 632 例、対照群であった被験者は 305 例）。Year 1 を完了した 69 例は継続投与試験の Year 2+で evolocumab の投与を受けなかった。このうち 49 例は Year 1 で evolocumab 群、20 例は対照群であった。

Year 2+における被験者の内訳を図 2.7.6.23-3 に示す。
Year 2+における evolocumab 投与の中止理由を表 2.7.6.23-5 に示す。



主な用語　IP = 治験薬; N = 被験者数
データカットオフ [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
Source: Table 14-1.1.2

図 2.7.6.23-3　被験者の内訳（Year 2+）

表 2.7.6.23-5　Year 2+における evolocumab 投与中止理由
（IAAS）

中止理由	EvoMab[a] (N = 1006) n (%)
IP 投与を中止した被験者	43 (4.3)
同意撤回	5 (0.5)
有害事象	13 (1.3)
被験者の希望	8 (0.8)
治験依頼者の判断	3 (0.3)
治験担当医師の判断	1 (0.1)
追跡不能	8 (0.8)
死亡	1 (0.1)
妊娠	1 (0.1)
その他	3 (0.3)

EvoMab = evolocumab、IAAS = Year 2+の治験薬投与期間の中間解析対象集団、IP = 治験薬、N = year 2+ に試験中の被験者数

[a] evolocumab+標準療法群

データカットオフ [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

Source: Modified from Table 14-1.1.2

日本人集団

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、20110231 試験を終了した 301 例のうち 219 例が本試験に移行した。無作為化された 219 例（本薬群 146 例、対照群 73 例）のすべてが解析対象集団とされた。

1 年目の期間を継続中である日本人集団の症例数は、本薬群 144 例（うち、投薬を継続していた症例数は 141 例）、対照群 73 例である。

	対照 [a] (N=73)	EvoMab[b] (N=146)
1 年目の期間を継続中の被験者数	73	144
1 年目の期間中に中止した被験者数	0	2
治験薬を投与された被験者数	--	146
治験薬投与を継続中の被験者数	--	141
治験薬投与を中止した被験者数	--	5

[a] 標準療法群

[b] evolocumab+標準療法群

[redacted] 年 [redacted] 月データカット時点における日本人症例での中止例の内訳を以下に示す。なお、この時点で Year 2+の治験薬投与のみの期間に移行した症例はいなかった。

Year 1 の標準療法対照期間において、evolocumab＋SoC 群に割り当てられた 146 例中 2 例は「同意の撤回」により本試験を中止したが、144 例では治験での評価が継続された。

一方で、Year1 期間中に治験薬投与を中止した症例は 146 例中 5 例であり、141 例では治験薬の投与が継続された。治験薬投与中止の理由は「有害事象」、「同意の撤回」がそれぞれ 2 例、「被験者の要望」が 1 例であった。

なお、Year1 において、SoC 群に割り当てられた 73 例のうち本治験を中止した症例は認められなかった。

症例番号	治験の中止理由	治験薬投与の中止理由
[redacted]	同意の撤回	同意の撤回
[redacted]	-	被験者の要望
[redacted]	-	有害事象
[redacted]	同意の撤回	同意の撤回
[redacted]	-	有害事象

[redacted]

2.2 人口統計学的データ

Year 1：

グローバル集団

[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で試験対象集団の構成は 47.1%が男性、52.9%が女性であり、平均年齢（SD）は 57.1（11.6）歳であった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに新たに登録された被験者はいなかった。多くの被験者（70.9%）は 65 歳未満であった。白人（73.5%）が集団の大部分を占め、次いでアジア人（19.3%）、黒人／アフリカ系アメリカ人（5.9%）、ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系（0.5%）、その他（0.4%）、アメリカ先住民又はアラスカ先住民（0.3%）、混血（0.2%）であった。被験者の約 4%（3.9%）はヒスパニック系又はラテン系であった。16.6%は日本人で、このうち 220 例中 218 例が第一世代であった。

脂質低下薬の使用に関する適格性の要件は、それぞれの親試験で異なっていた。20101154 試験及び 20090159 試験の一部の被験者は脂質低下薬を使用していなかった。継続投与試験の開始時点で、evolocumab 群の 74.1%の被験者及び対照群の 70.1%の被験者が脂質低下薬の使用を報告していた。最も多く使用されていた併用薬はスタチンであり、継続投与試験の開始時点で evolocumab 群の 638 例（72.3%）及び対照群の 295 例（66.7%）で報告された。エゼチミブの使用は、継続投与試験の開始時点で evolocumab 群の 116 例（13.2%）及び対照群の 54 例（12.2%）で報告された。

親試験のベースラインの時点で、各脂質パラメータの平均値（SD）は超遠心法（UC） LDL-C は 141.3（37.0）mg/dL、総コレステロール／HDL-C 比は 4.4（1.5）、PCSK9 は 426.6（140.1）ng/mL、hsCRP は 0.3（0.4）mg/dL であった。

全般的に投与群は均等であり、人口統計学的特性又はベースライン特性の投与群間差はいずれも試験の解釈には影響を及ぼさないと判断した。

Year 1 における全被験者のベースライン時の人口統計学的データを表 2.7.6.23-6 に示す。

表 2.7.6.23-6　ベースライン時の人口統計学的データ
（ICOAS） - Year 1

	対照 [a] (N = 442)	EvoMab[b] (N = 882)	合計 (N = 1324)
性別 - n (%)			
男性	201 (45.5)	423 (48.0)	624 (47.1)
女性	241 (54.5)	459 (52.0)	700 (52.9)
民族- n (%)			
ヒスパニック又はラテン系	13 (2.9)	39 (4.4)	52 (3.9)
非ヒスパニック又はラテン系	429 (97.1)	843 (95.6)	1272 (96.1)
人種- n (%)			
アメリカンインディアン又はアラスカ先住民	3 (0.7)	1 (0.1)	4 (0.3)
アジア人	87 (19.7)	168 (19.0)	255 (19.3)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	24 (5.4)	54 (6.1)	78 (5.9)
ハワイ先住民又はその他太平洋諸島住民	2 (0.5)	5 (0.6)	7 (0.5)
白人	325 (73.5)	648 (73.5)	973 (73.5)
その他	1 (0.2)	4 (0.5)	5 (0.4)
混血	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)
日本人	73 (16.5)	147 (16.7)	220 (16.6)
地域- n (%)			
北米	214 (48.4)	441 (50.0)	655 (49.5)
ヨーロッパ	133 (30.1)	261 (29.6)	394 (29.8)
アジア太平洋	95 (21.5)	180 (20.4)	275 (20.8)
年齢 (歳)			
N	442	882	1324
平均	57.6	56.9	57.1
SD	11.5	11.6	11.6
年齢 - n (%)			
＜65 歳	307 (69.5)	632 (71.7)	939 (70.9)
≥65 歳	135 (30.5)	250 (28.3)	385 (29.1)

EvoMab = evolocumab、ICOAS = Year 1 の標準療法対照期間の中間解析対象集団、N =20110110 試験において無作為割付けされた被験者数、SD = 標準偏差

[a] 標準療法群

[b] evolocumab+標準療法群

データカットオフ [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　測定値を基にした要約、欠測値は補完していない

Source: Modified from Table 14-2.2.1

Year 2：

グローバル集団

グローバル試験対象集団の構成は [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で 44.8%が男性、55.2%が女性であり、平均年齢（SD）は 56.5（11.4）歳であった。多くの被験者（73.0%）は 65 歳未満であった。白人（88.6%）が集団の大部分を占め、次いで黒人／アフリカ系アメリカ人（6.8%）、アジア人（3.1%）、その他（0.5%）、ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系（0.4%）、アメリカ先住民又

はアラスカ先住民（0.3%）、混血（0.2%）であった。大部分の被験者（95.0%）は非ヒスパニック系又は非ラテン系であった。

日本人被験者

[redacted]年[redacted]月[redacted]日の時点で、日本人試験対象集団の構成は61.6%が男性、38.4%が女性であり、平均年齢（SD）は61.0（9.4）歳であった。多くの被験者（63.1%）は65歳未満であった。全被験者（100.0%）が日本人で、非ヒスパニック系又は非ラテン系であった。

2.3　有効性の結果

2.3.1　LDL-Cのベースラインからの変化率

Year 1：

グローバル集団

4種類の異なる投与群の組み合わせ（親試験／継続投与試験Year 1）のそれぞれについて、親試験のベースラインから継続投与試験の投与12週時点及び52週時点までの算出LDL-Cの変化率に基づく有効性の結果を以下に要約する。

- evolocumab群（親試験）／evolocumab群（継続投与試験）：算出LDL-Cの親試験からの平均低下量は継続投与試験Year 1の期間を通して維持された。算出LDL-Cの親試験ベースラインからの平均変化率［SD］（SE）は、継続投与試験投与12週時点で−59.1%［19.53%］（0.8%）、投与52週時点では−56.4%［23.31%］（1.0%）であった。
- evolocumab群（親試験）／対照群（継続投与試験）：平均算出LDL-C濃度は、継続投与試験投与12週時点までに親試験ベースライン時とほぼ同じ濃度に戻り、リバウンドの所見は認められなかった。親試験ベースラインからの平均変化率［SD］（SE）は、継続投与試験投与12週時点では−5.1%［18.11%］（1.0%）、投与52週時点では−3.0%［20.70%］（1.2%）であった。
- 対照群（親試験）／evolocumab群（継続投与試験）：親試験ベースラインから継続投与試験投与12週時点までの算出LDL-Cの平均変化率［SD］（SE）は−58.5%［21.34%］（1.4%）であった。継続投与試験Year 1の期間を通して同様の低下が維持された（ベースラインからの平均変化率＜SD＞［SE］は継続投与試験投与52週時点で−56.9%＜22.88%＞［1.5%］）。
- 対照群（親試験）／対照群（継続投与試験）：evolocumabの投与を受けたことのない被験者において、算出LDL-Cの親試験ベースラインからの平均変化率［SD］（SE）は、継続投与試験12週時点では−2.5%［21.88%］（2.0%）、継続投与試験52週時点では−2.6%［22.86%］（2.2%）であり、変化は認められなかった。

ほかの脂質パラメータに基づく有効性の結果から、non-HDL-C、ApoB、総コレステロール／HDL-C比、総コレステロール、ApoB/ApoA1比、Lp（a）及びVLDL-Cに関して、各投与群においてLDL-Cと同様の結果が認められた。トリグリセリド値でもLDL-Cと同様に低下が認められたが、低下の程度はLDL-Cよりも小さかった。また、evolocumab投与を受けた被験者において、HDL-C及びApoA1の平均値に持続的な増加が認められた。

日本人被験者

20110231試験を終了した301例のうち、219例が試験に移行した。無作為化された219例（本薬群146例、対照群73例）のすべてが解析対象集団とされた。日本人被験者における4種類の異なる投与群の組み合わせ（親試験／継続投与試験Year 1）のそれぞれについて、親試験のベースラインから継続投与試験の12週時点及び52週時点までの算出LDL-Cの変化率に基づく有効性の結果を以下に要約する。

- evolocumab群（親試験）／evolocumab群（継続投与試験）：算出LDL-Cの親試験からの平均低下量は継続投与試験Year 1の期間を通して維持された。算出LDL-Cの親試験ベースラインからの平均変化率［SD］（SE）は、継続投与試験の12週時点では−70.5%［11.43%］（1.2%）、継続投与試験52週時点では−69.6%［15.70%］（1.6%）であった。
- evolocumab群（親試験）／対照群（継続投与試験）：平均算出LDL-C濃度は、継続投与試験の12週時点までに親試験ベースライン時とほぼ同じ濃度に戻り、リバウンドの所見は認められなかった。親試験ベースラインからの平均変化率［SD］（SE）は、継続投与試験12週時点では−2.2%［13.70%］（2.0%）、継続投与試験52週時点では1.2%［16.46%］（2.4%）であった。
- 対照群（親試験）／evolocumab群（継続投与試験）：親試験ベースラインから継続投与試験12週時点までの算出LDL-Cの平均変化率［SD］（SE）は−69.3%［11.13%］（1.6%）であった。同程度の低下が継続投与試験Year 1の期間を通して維持された（ベースラインからの平均変化率＜SD＞［SE］は継続投与試験52週時点で-68.0%＜11.32%＞［1.7%］）。
- 対照群（親試験）／対照群（継続投与試験）：evolocumabの投与を受けたことのない被験者において、算出LDL-Cの親試験ベースラインからの平均変化率［SD］（SE）は、継続投与試験12週時点では−1.4%［11.82%］（2.4%）、継続投与試験52週時点では−2.0%［12.74%］（2.6%）であり、変化は認められなかった。

また、日本人集団の主要評価項目であるLDL-C（算出法）の親試験のベースラインからの変化率（[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフ時点）について、「親試験のベースライン値」「12週時点の変化率」「52週時点の変化率」の例数、平均値及び標準偏差を以下の表2.7.6.23-7に示す。

表 2.7.6.23-7　日本人集団の LDL-C（算出法）の親試験からのベースライン変化率
（[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフ時点）

親試験	本剤群			対照群								
継続投与試験	本剤群			対照群			本剤群			対照群		
	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差
親試験のベースライン値（mg/dL）	99	137.1	22.2	49	145.9	25.1	47	142.1	21.4	24	146.4	17.3
12 週時点の変化率（%）	98	-70.46	11.43	48	-2.18	13.70	47	-69.32	11.13	24	-1.43	11.82
52 週時点の変化率（%）	22	-65.44	24.10	9	10.52	12.51	12	-70.66	9.83	7	-1.39	13.83

Source: Modified from Table 150825c03-4.1.1

[redacted]

ほかの脂質パラメータに基づく有効性の結果から、non-HDL-C、ApoB、総コレステロール／HDL-C 比、総コレステロール、ApoB/ApoA1 比、Lp（a）及び VLDL-C に関しても、投与群に対応した LDL-C と同様の結果が認められた。トリグリセリド値も LDL-C と同様に低下が認められたが、低下の程度は LDL-C よりも小さかった。また、evolocumab 投与を受けた被験者において、HDL-C 及び ApoA1 の平均値に持続的な増加が認められた。