20110110 Subject with AE's leading to d/c of IP (narratives only for non serious; and subjects receiving AMG 145)

Year 1 Subjects; received AMG 145:

[redacted]
Subject [redacted] enrolled in study 20110110 was a 73 year old female. Subject received the first dose of 420 mg AMG 145 on 20 January, [redacted] and last dose on 03 August, same year*. On 10 July same year*, (approximately 173 days after first dose of AMG 145), the subject experienced a grade 1 arthralgia, dizziness, and myalgia leading to withdrawal of AMG 145. The event arthralgia and myalgia resolved on 15 December, same year* and the event dizziness resolved on 01 November same year*. There was no relevant medical history. The relevant concomitant medication included allopurinol, glucosamine and pantoprazole. On 03 August, same year*, the subject discontinued AMG 145. The investigator reported the events as unrelated to AMG 145.

[redacted]
Subject [redacted] enrolled in study 20110110 was a 62 year old female. Subject received the first dose of 420 mg AMG 145 on 21 February, [redacted] and last dose on 19 March, same year*. On 27 February, same year*, (7 days after first dose of AMG 145), the subject experienced a grade 2 arthralgia, constipation and malaise leading to withdrawal of AMG 145. The event arthralgia and malaise resolved on 01 May, same year* and the event constipation resolved on 15 April, same year*. The relevant medical history included muscular weakness and arthralgia. There was no relevant concomitant medication. On 19 March, same year*, the subject discontinued AMG 145. The investigator reported the events as related to AMG 145.

[redacted]
Subject [redacted] enrolled in study 20110110 was a 51 year old male. Subject received the first dose of 420 mg AMG 145 on 20 February, [redacted] and last dose on 20 February, one year after*. On 18 February, one year after*, (2 days prior to the last dose of AMG 145), the subject experienced a grade 2 peripheral coldness leading to withdrawal of AMG 145. The event was continuing. There was no relevant medical history. The relevant concomitant medication included doxycycline and paracetamol. On 20 February, one year after*, the subject discontinued AMG 145. The investigator reported the event as unrelated to AMG 145.

[redacted]
Subject [redacted] enrolled in study 20110110 was a 61 year old female. Subject received the first dose of 420 mg AMG 145 on 14 February, [redacted] and last dose on 09 April, one year after*. On 23 October, same year* (approximately 253 days after first dose of AMG 145), the subject experienced a grade 2 blood creatine phosphokinase increased leading to withdrawal of AMG 145. The event was continuing. There was no relevant medical history. There was no relevant concomitant medication. On 09 April, one year after*, the subject discontinued AMG 145. The investigator reported the event as related to AMG 145.

[redacted]
Subject [redacted] enrolled in study 20110110 was a 75 year old female. Subject received the first dose of 420 mg AMG 145 on 04 April, [redacted] and last dose on 21 June, same year*. On 25 June, same year* (approximately 82 days after first dose of AMG 145), the subject experienced a grade 1 fatigue leading to withdrawal of AMG 145. The event resolved on 23 July, same year*. There was no relevant medical history. There was no relevant concomitant medication. On 21 June same year*, the subject discontinued AMG 145. The investigator reported the event as unrelated to AMG 145.

*新薬承認情報提供時に置き換え

[redacted] Subject [redacted] enrolled in study 20110110 was a 68 year old male. Subject received the first dose of 420 mg AMG 145 on 03 February, [redacted] and last dose on 27 April, same year*. On 15 February, same year* (approximately 12 days after first dose of AMG 145), the subject experienced a grade 1 erectile dysfunction leading to withdrawal of AMG 145. The event was continuing. There was no relevant medical history. There was no relevant concomitant medication. On 27 April, same year* the subject discontinued AMG 145. The investigator reported the event as related to AMG 145.

[redacted] Subject [redacted] enrolled in study 20110110 was a 54 year old male. Subject received the first dose of 420 mg AMG 145 on 22 November, [redacted] and last dose on 20 December, same year*. On 28 November, same year* (approximately 6 days after first dose of AMG 145), the subject experienced a grade 2 pruritus generalized leading to withdrawal of AMG 145. The event was continuing. There was no relevant medical history. There was no relevant concomitant medication. On 20 December same year*, the subject discontinued AMG 145. The investigator reported the event as related to AMG 145.

[redacted] Subject [redacted] enrolled in study 20110110 was a 52 year old male. Subject received the first dose of 420 mg AMG 145 on 08 December, [redacted] and last dose on 08 January, two years after*. On 01 February, one year after* (approximately 56 days after first dose of AMG 145), the subject experienced a grade 1 memory impairment leading to withdrawal of AMG 145. The event was continuing. There was no relevant medical history. There was no relevant concomitant medication. On 08 January two years after*, the subject discontinued AMG 145. The investigator reported the event as unrelated to AMG 145.

[redacted] Subject [redacted] enrolled in study 20110110 was a 35 year old male. Subject received the first dose of 420 mg AMG 145 on 30 November, [redacted] and last dose on 21 December, same year*. On 19 January, one year after* (approximately 29 days after last dose of AMG 145), the subject experienced a grade 1 alanine aminotransferase increased leading to withdrawal of AMG 145. The event resolved on 10 February, one year after*. The relevant medical history included viral upper respiratory tract infection. There was no relevant concomitant medication. On 21 December, same year* the subject discontinued AMG 145. The investigator reported the event as related to AMG 145.

[redacted] Subject [redacted] enrolled in study 20110110 was a 46 year old male. Subject received the first dose of 420 mg AMG 145 on 30 January, [redacted] and last dose on 28 March, same year*. On 12 April, same year* (approximately 14 days after last dose of AMG 145), the subject experienced a grade 3 myalgia and on 16 April, same year* (approximately 18 days after last dose of AMG 145), the subject experienced a grade 2 hypotension leading to withdrawal of AMG 145. The event myalgia was continuing and the event hypotension resolved on 16 April, same year*. There was no relevant medical history. The relevant concomitant medication included rosuvastatin, lisinopril and prednisone. On 28 March, same year* the subject discontinued AMG 145. The investigator reported the event myalgia as related and hypotension as unrelated to AMG 145.

[redacted] Subject [redacted] enrolled in study 20110110 was a 55 year old female. Subject received the first dose of 420 mg AMG 145 on 03 February, [redacted] and last dose on 10 December, same year*. On 10 December, same year* (same day of the last dose of AMG 145), the subject experienced a grade 2 application site

*新薬承認情報提供時に置き換え

erythema leading to withdrawal of AMG 145. The event resolved on 12 December, same year*. There was no relevant medical history. There was no relevant concomitant medication. On 10 December, same year* the subject discontinued AMG 145. The investigator reported the event related to AMG 145.

[redacted]
Subject [redacted] enrolled in study 20110110 was a 65 year old female. Subject received the first dose of 420 mg AMG 145 on 10 February, [redacted] and last dose on 30 March, same year*. On 31 March, same year* (1 day after the last dose of AMG 145), the subject experienced a grade 2 diarrhoea leading to withdrawal of AMG 145. The event resolved on 06 May, same year*. There was no relevant medical history. The relevant concomitant medication included diacure plus. On 30 March, same year* the subject discontinued AMG 145. The investigator reported the event related to AMG 145.

[redacted]
Subject [redacted] enrolled in study 20110110 was a 64 year old female. Subject received the first dose of 420 mg AMG 145 on 06 February, [redacted] and last dose on 02 April, same year*. On 03 April, same year* (1 day after the last dose of AMG 145), the subject experienced a grade 2 arthralgia leading to withdrawal of AMG 145. The event was continuing. There was no relevant medical history. The relevant concomitant medication included tramadol, naproxen, paracetamol, and glucocorticoids. On 02 April, same year* the subject discontinued AMG 145. The investigator reported the event related to AMG 145.

[redacted]
Subject [redacted] enrolled in study 20110110 was a 57 year old female. Subject received the first dose of 420 mg AMG 145 on 14 February, [redacted] and last dose on 18 December, same year*. On 23 December, same year* (5 days after the last dose of AMG 145), the subject experienced a grade 1 haematoma leading to withdrawal of AMG 145. The event resolved on 03 January, one year after*. There was no relevant medical history. There was no relevant concomitant medication. On 18 December, same year* the subject discontinued AMG 145. The investigator reported the event related to AMG 145.

[redacted]
Subject [redacted] enrolled in study 20110110 was a 57 year old male. Subject received the first dose of 420 mg AMG 145 on 18 January, [redacted] and last dose on 08 March, same year*. On 22 March, same year* (14 days after the last dose of AMG 145), the subject experienced a grade 2 gout leading to withdrawal of AMG 145. The event resolved on 25 March, same year*. The relevant medical history included gout. There was no relevant concomitant medication. On 08 March, same year* the subject discontinued AMG 145. The investigator reported the event related to AMG 145.

[redacted]
Subject [redacted] enrolled in study 20110110 was a 74 year old female. Subject received the first dose of 420 mg AMG 145 on 08 March, [redacted] and last dose on 31 May, same year*. On 02 June, same year* (2 days after the last dose of AMG 145), the subject experienced a grade 2 angioedema leading to withdrawal of AMG 145. The event resolved on 30 August, same year*. There was no relevant medical history. The relevant concomitant medications included diphenhydramine, cetirizine hydrochloride, allopurinol, aspirin, clopidogrel, and metoprolol. On 31 May, same year* the subject discontinued AMG 145. The investigator reported the event unrelated to AMG 145.

[redacted]
Subject [redacted] enrolled in study 20110110 was a 67 year old male. Subject received the first dose of 420 mg AMG 145 on 07 December, [redacted] and last dose on 28 March, one year after*. On 28 March, one year after*

*新薬承認情報提供時に置き換え

(on the same day of the last dose of AMG 145), the subject experienced a grade 2 paraesthesia leading to withdrawal of AMG 145. The event resolved on 29 March, one year after*. There was no relevant medical history. There was no relevant concomitant medication. On 28 March, one year after* the subject discontinued AMG 145. The investigator reported the event related to AMG 145.

[redacted]
Subject [redacted] enrolled in study 20110110 was a 73 year old female. Subject received the first and last dose of 420 mg AMG 145 on 25 January, [redacted]. On 01 February, same year* (7 days after the first and last dose of AMG 145), the subject experienced a grade 2 dyspnoea leading to withdrawal of AMG 145. The event was continuing. The relevant medical history included hypokalaemia. There was no relevant concomitant medication. On 25 January, same year* the subject discontinued AMG 145. The investigator reported the event unrelated to AMG 145.

[redacted]
Subject [redacted] enrolled in study 20110110 was a 74 year old female. Subject received the first dose of 420 mg AMG 145 on 15 December, [redacted] and last dose on 07 March, one year after*. On 10 March, one year after* (3 days after the last dose of AMG 145), the subject experienced a grade 2 alopecia leading to withdrawal of AMG 145. The event resolved on 01 May, one year after*. There was no relevant medical history. There was no relevant concomitant medication. On 07 March, one year after* the subject discontinued AMG 145. The investigator reported the event related to AMG 145.

[redacted]
Subject [redacted] enrolled in study 20110110 was a 56 year old male. Subject received the first dose of 420 mg AMG 145 on 21 February, [redacted] and last dose on 02 October, same year*. On 03 October, same year* (1 day after last dose of AMG 145), the subject experienced a grade 1 rhinitis leading to withdrawal of AMG 145. The event resolved on 03 November, same year*. There was no relevant medical history. The relevant concomitant medication included xylometazoline hydrochloride and paracetamol. On 02 October, same year* the subject discontinued AMG 145. The investigator reported the event related to AMG 145.

[redacted]
Subject [redacted] enrolled in study 20110110 was a 50 year old female. Subject received the first and last dose of 420 mg AMG 145 on 10 February, [redacted]. On 10 February, same year* (same day of the last dose of AMG 145), the subject experienced a grade 2 migraine leading to withdrawal of AMG 145. The event resolved on 19 February, same year*. There was no relevant medical history. There was no relevant concomitant medication. On 10 February, same year* the subject discontinued AMG 145. The investigator reported the event related to AMG 145.

[redacted]
Subject [redacted] enrolled in study 20110110 was a 59 year old male. Subject received the first dose of 420 mg AMG 145 on 21 December, [redacted] and last dose on 18 January, one year after*. On 21 December, same year* (same day of the first dose of AMG 145), the subject experienced a grade 1 headache and influenza like illness leading to withdrawal of AMG 145. Both the events resolved on 21 February, one year after*. There was no relevant medical history. The relevant concomitant medication included loratadine. On 18 January, one year after* the subject discontinued AMG 145. The investigator reported the events as related to AMG 145.

*新薬承認情報提供時に置き換え

Year 2+ subjects; received AMG 145:

[redacted]

Subject [redacted] enrolled in study 20110110 was a 60 year old female. Subject received the first dose of 420 mg AMG 145 on 19 October, [redacted] and last dose on 09 January, two years after*. On 20 December, one year after* (20 days prior to the last dose of AMG 145), the subject experienced a grade 1 fatigue leading to withdrawal of AMG 145. The event resolved on 01 November, two years after*. There was no relevant medical history. There was no relevant concomitant medication. On 09 January, two years after* the subject discontinued AMG 145. The investigator reported the event unrelated to AMG 145.

[redacted]

Subject [redacted] enrolled in study 20110110 was a 47 year old female. Subject received the first dose of 420 mg AMG 145 on 30 November, [redacted] and last dose on 01 March, one year after*. On 21 March, one year after* (20 days after the last dose of AMG 145), the subject experienced a grade 1 angioedema leading to withdrawal of AMG 145. The event resolved on 21 March, one year after*. The relevant medical history included food allergy. The relevant concomitant medication included diphenhydramine, methylprednisolone acetate, dexamethasone, epinephrine, fexofenadine hydrochloride, famotidine, montelukast sodium, cetirizine hydrochloride, and prednisone. On 01 March, one year after* the subject discontinued AMG 145. The investigator reported the event unrelated to AMG 145.

[redacted]

Subject [redacted] enrolled in study 20110110 was a 44 year old male diagnosed with hypercholesterolemia. Subject received the first dose of 420 mg AMG 145 on 11 December, [redacted] and last dose on 19 June, one year after*. On 10 March, one year after* (3 months after the first dose of AMG 145), the subject experienced a grade 1 blood testosterone decreased. On 01 June, one year after* (18 days prior to the last dose of AMG 145), the subject experienced a grade 1 hypogonadism. Both events led to withdrawal of AMG 145. The event blood testosterone decreased resolved on 05 December, one year after*. The event hypogonadism was continuing. Relevant medical history included prostatitis. The relevant concomitant medication included tadalafil. On 19 June, one year after* the subject discontinued AMG 145. The investigator reported the events as unrelated to AMG 145.

[redacted]

Subject [redacted] enrolled in study 20110110 was a 44 year old male. Subject received the first dose of 420 mg AMG 145 on 21 December, [redacted] and last dose on 30 August, two years after*. On 31 August, two years after* (1 day after the last dose of AMG 145), the subject experienced a grade 1 malaise leading to withdrawal of AMG 145. The event was continuing. There was no relevant medical history. There was no relevant concomitant medication. On 30 August, two years after* the subject discontinued AMG 145. The investigator reported the event related to AMG 145.

[redacted]

Subject [redacted] enrolled in study 20110110 was a 60 year old male. Subject received the first and last dose of 420 mg AMG 145 on 06 March, [redacted]. On 06 March, same year* (same day of the last dose of AMG 145), the subject experienced a grade 2 pruritus leading to withdrawal of AMG 145. The event resolved on 07 March, same year*. There was no relevant medical history. The relevant concomitant medication included loratadine. On 06 March, same year* the subject discontinued AMG 145. The investigator reported the event related to AMG 145.

*新薬承認情報提供時に置き換え

[redacted]
Subject [redacted] enrolled in study 20110110 was a 21 year old female. Subject received the first dose of 420 mg AMG 145 on 13 May, [redacted] and last dose on 18 December, same year*. On 21 October, same year* (approximately 6 months after first dose of AMG 145), the subject experienced a grade 2 weight increased leading to withdrawal of AMG 145. The event was continuing. Relevant medical history included blood cholesterol increased and blood triglycerides increased. There was no relevant concomitant medication. On 18 December, same year* the subject discontinued AMG 145. The investigator reported the event as unrelated to AMG 145.

[redacted]
Subject [redacted] enrolled in study 20110110 was a 54 year old male. Subject received the first dose of 140 mg AMG 145 on 08 January, [redacted] and last dose date is unknown. On 10 March, one year after* (approximately 1 year and 2 months after first dose of AMG 145), the subject experienced a grade 2 anxiety. On 11 March, one year after* the subject experienced a grade 2 dyspepsia. Both events led to the withdrawal of AMG 145. The subject received alprazolam for the treatment of anxiety and antacids for the treatment of dyspepsia. The event dyspepsia resolved on 08 April, one year after*. The event anxiety resolved on 29 April, one year after*. Relevant medical history included anxiety, chronic anxiety and indigestion. There was no relevant concomitant medication. The investigator reported both events as related to AMG 145.

[redacted]
Subject [redacted] enrolled in study 20110110 was a 70 year old female. Subject received the first dose of 420 mg AMG 145 on 04 April, [redacted] and last dose on 11 December, same year*. On 24 December, same year* (13 days after the last dose of AMG 145), the subject experienced a grade 1 arthralgia leading to the withdrawal of AMG 145. The event was continuing. There was no relevant medical history. There was no relevant concomitant medication. On 11 December, same year* the subject discontinued AMG 145. The investigator assessed the event as unrelated to AMG 145.

[redacted]
Subject [redacted] enrolled in study 20110110 was a 59 year old male. Subject received the first dose of 420 mg AMG 145 on 16 February [redacted] and last dose on 20 January two years after*. On 17 February two years after* (29 days after the last dose of AMG 145), the subject experienced a grade 2 event of drug eruption leading to withdrawal of AMG 145. The subject received prednisone, clobetasol, hydroxyzine, and cephalexin for the treatment of rash. The event was continuing. There was no relevant medical history. There was no relevant concomitant medication. On 20 January two years after* the subject discontinued AMG 145. The investigator assessed the event as unrelated to AMG 145.

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.24 20120138 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（OLE）試験- OSLER 2

1. 試験デザイン及び計画の要約

1.1 治験責任医師

[redacted]医師ほか。その他本中間解析の対象は、米国、カナダ、デンマーク、チェコ共和国、オーストラリア、英国、ベルギー、ドイツ、オランダ、ハンガリー、南アフリカ、スペイン、イタリア、スウェーデン、ロシア連邦、フランス、スイス、ノルウェー、香港、ニュージーランド、台湾、韓国の 281 施設の医師（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点では、日本の施設は含まれていない）。

1.2 治験実施医療機関

[redacted]（米国[redacted]）、その他本中間解析の 281 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（日本人被験者　20120122 試験から移行）、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（グローバル被験者　20110109、20110114、20110115、20110116、20110117、20120348 及び 20120356 試験から移行）（データカットオフ日、本試験は継続中）

1.4 開発のフェーズ

第 III 相

1.5 目的

1.5.1 主要目的

evolocumab の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

原発性高脂血症及び混合型脂質異常症患者を対象に、低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）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。

1.6 治験方法

本試験は、多施設共同、無作為化、比較対照、非盲検、3 年継続投与（OLE）第 III 相試験であり、原発性高コレステロール血症及び混合型脂質異常症患者を対象に、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。本報告の時点で、20110109、20110114、20110115、20110116、20110117、20120348 及び 20120356 試験から移行した被験者が本中間解析の対象となった（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点で、20120122 試験から移行した被験者は本中間解析の対象には含まれない）。この追加報告は[redacted]年[redacted]月[redacted]日での中間報告についての追加報告であり、[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点での 20120138 試験の標準療法対照期間での日本人被験者のデータを報告している。

12 週間の親試験を完了し OSLER-2 に移行した被験者は、本試験で適用する基礎療法の調整法が異なっていた。親試験である 20110114 試験の被験者は治験実施計画書に従い脂質低下基礎療法を受けておらず、大部分は Framingham risk score が 10%以下であることを考慮して、OLE 試験でも引き続き脂質低下基礎療法を行わなかった。同様に、親試験 20110116（スタチン忍容性不良）試験の被験者は、登録時にスタチンの忍容性が不良であり、忍容性のある脂質低下療法を親試験登録前に既に最大限に使用していたため、基礎療法の変更はほとんど行わなかった。家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体の被験者は親試験 20110117 試験で最大限の脂質低下療法（100%がスタチン、62.0%がスタチン及びエゼチミブの併用）を受け、OLE 試験でも、この治療を継続した。20110115 試験（スタチンとの併用投与）に参加した被験者は、5 つの異なるスタチン及び用量群（シンバスタチン 40 mg、アトルバスタチン 10 mg 又は 80 mg、ロスバスタチン 5 mg 又は 40 mg）に無作為に割り付けられた。これにより、親試験に参加する前に脂質低下療法が強化された症例が存在した。20110115 試験の終了後、被験者には無作為に割り付けされたスタチン療法は行わず、治験担当医師による被験者が忍容性を示すと予想される脂質低下基礎療法（親試験参加前の療法、あるいは親試験中のスタチン及び／又はエゼチミブ療法）を処方した。結果として、20110115 試験から OLE 試験に移行した一部の被験者は、脂質レベルを盲検化されていたが、OLE 試験の最初の 12 週間はスタチン療法の強度が減じた。

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 48 週間（本報告では標準療法対照期間又は Year 1 と記載）にわたり、標準療法と併用して evolocumab を皮下（SC）投与する群（evolocumab 群）又は標準療法単独の群（対照群）に 2 : 1 の割合で無作為に割り付けた。本試験の無作為化には、親試験及び親試験での用法・用量（2 週に 1 回［Q2W］又は月に 1 回［Q4W］）を因子とする層別割り付けを用いた。

Year 1 で evolocumab 群に無作為に割り付けられた被験者及び Year 2（48 週以降）の全被験者は、2 つの用法・用量（evolocumab 140 mg SC Q2W 及び標準療法の併用又は evolocumab 420 mg SC Q4W 及び標準療法の併用）のいずれかを選択し、来院時に 3 カ月間隔で用法・用量を変更することができた。evolocumab の各 Q2W 投与は、投与量 140 mg のペン型プレフィルドオートインジェクター（AI/pen）1 本を用いて投与し、各 Q4W 投与は、合計投与量を 420 mg とするため、AI/pen 3 本を用いて投与した。

初回投与日（Day 1）に全被験者（又は指名された者）は、実施医療機関において訓練を受けた職員の監督下で AI/pen の使用訓練を受け、evolocumab を投与した。以前の親試験で自己投与の経験が

ない被験者は、実施医療機関において訓練を受けた職員の監督下で更に2回以上にわたってevolocumabを投与し、AI/penを適切に使用できることを示した上で医療機関以外での自己投与（自宅など）を許可された。

継続投与試験の最初の12週間は親試験での盲検化を維持するため、LDL-C濃度は盲検のままとした。治験担当医師は被験者が忍容性を示すと予想される脂質低下基礎療法（親試験参加前の療法、あるいは親試験中のスタチン及び／又はエゼチミブ療法）を処方した。本継続投与試験の最初の12週間終了後、治験担当医師にLDL-C濃度を開示し地域の標準療法に基づき、必要に応じて脂質低下療法を変更することを許可した。ただし、被験者には試験期間を通して安定した脂質低下基礎療法を維持するよう指示した。

48週（Year 1）終了後、全被験者は治験薬投与群のみの期間（Year 2と記載）へ移行し、約1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 140 mg Q2W又は420 mg Q4Wでの投与を受けた。48週時点で、Year 1で標準療法単独群に無作為に割り付けられ、evolocumabの自己投与の経験がない被験者には上述と同様の訓練スケジュールを適用した。

独立データモニタリング委員会は、本試験及びその他の終了済み並びに実施中のevolocumabの第II相及び第III相試験から得られた蓄積データを評価し、被験者に影響を及ぼすような回避可能なリスクが増加していないことを確認した。

試験デザイン及び投与の概略図を図2.7.6.24-1に示す。

本試験の評価スケジュールを以下の表2.7.6.24-1に示す。

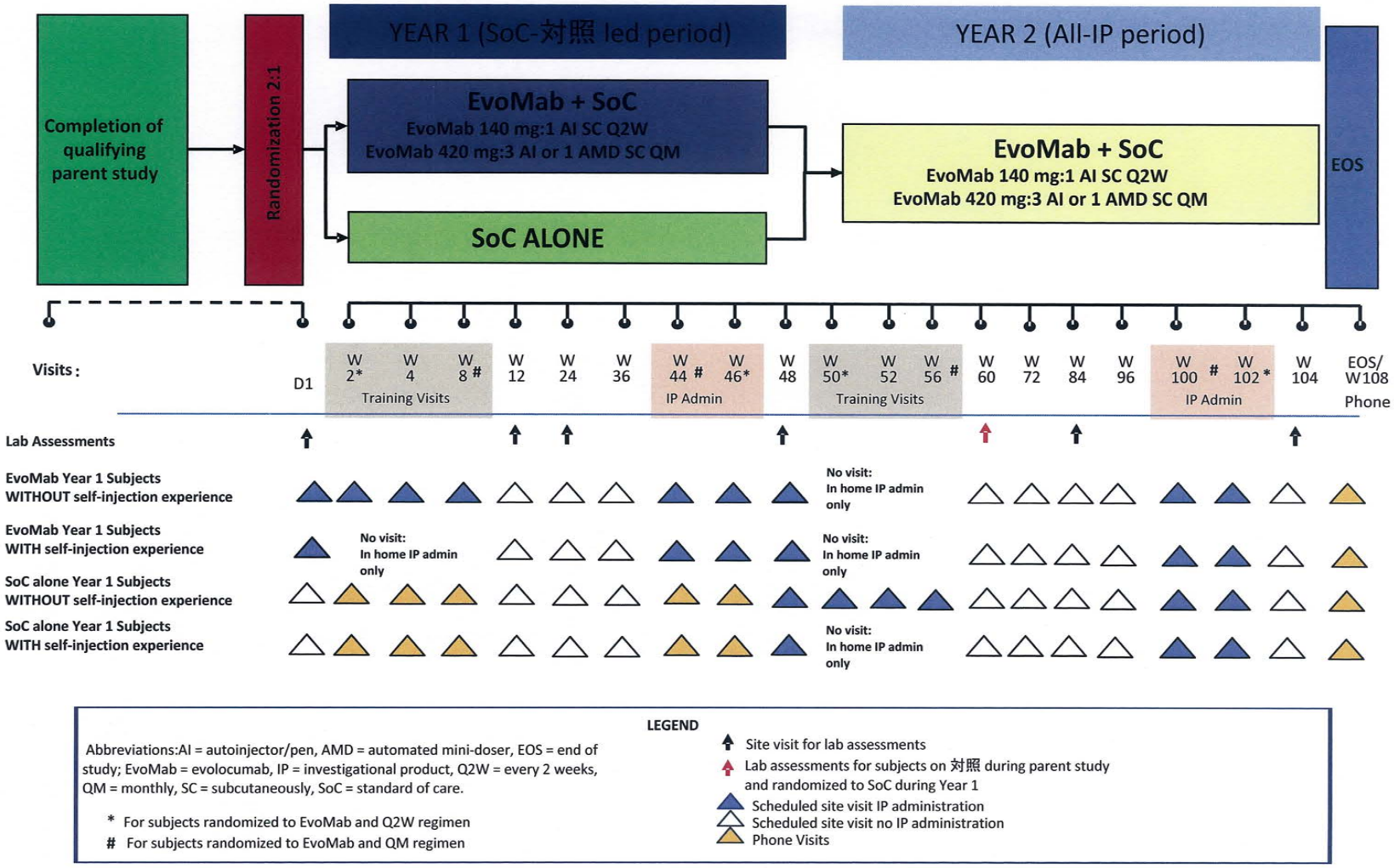


図 2.7.6.24-1　非盲検継続投与試験デザイン及び投与の概略図

表 2.7.6.24-1　評価スケジュール

Applies to both evolocumab and control groups unless specified otherwise																					
Time point/Frequency	D1[a]	W2[b]	W4[b/c]	W8[c]	W12	W24	W36	W44[f]	W46[g]	W48	W50[i]	W52[i/j]	W56[j]	W60	W72	W84	W96	W100[f]	W102[g]	W104 EOS	EOS W108
General Procedures																					
Informed consent	X																				
Medical history	X																				
Vital Signs (sitting BP, HR)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Review for AEs/SAEs	X	X[e]	X[e]	X[e]	X	X	X	X[e]	X[e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant therapy	X	X[e]	X[e]	X[e]	X	X	X	X[e]	X[e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Physical exam	X[d]																			X	
Body weight	X									X										X	
Randomization	X																				
Central Laboratory																					
Fasting lipids	X[d]				X	X				X				X[k]		X				X	
ApoA1, ApoB, Lp(a)	X[d]				X	X				X				X[k]		X				X	
Vitamin E[h]					X	X				X				X[k]		X				X	
hsCRP	X[d]									X										X	

AE =有害事象、ApoA1 = アポリポ蛋白 A-1、ApoB = アポリポ蛋白 B、 BP = 血圧、 D = day、EOS = 試験終了、FSH =卵胞刺激ホルモン、HbA1C = ヘモグロビン A1c、 HCV = C 型肝炎ウイルス、 HR =心拍数、 hsCRP =高感度 C 反応性蛋白、INR =国際標準比、IP =治験薬(evolocumab)、Lp(a) = リポ蛋白(a)、PT = -プロトロンビン時間、Q2W = 2 週に 1 回、 Q4W =4 週に 1 回、 SAE = 重篤な有害事象、TSH = 甲状腺刺激ホルモン、W = week

[a] D1 = day of first administration of IP. This visit coincided with EOS visit for parent study. Procedures NOT conducted as part of EOS visit for parent study were completed at this visit.

[b] Training visit applied to subjects without prior experience of in-home use IP who were randomized to evolocumab and selected the Q2W regimen.

[c] Training visit applied to subjects without prior experience of in-home use IP who were randomized to evolocumab and selected the Q4W regimen.

[d] Only if enrollment into Study 20120138 exceeded last laboratory visit from parent study by 30 days. Cardiac History Form also needed to be completed.

[e] Telephone visit for subjects randomized to control

[f] Only for subjects receiving evolocumab who selected the Q4W regimen.

[g] Only for subjects receiving evolocumab who selected the Q2W regimen.

[h] Vitamin E samples were drawn for all applicable visits, testing was conducted only by reflex when low-density lipoprotein cholesterol was < 25 mg/dL.

[i] Training visit applied to subjects without prior experience of home-use IP who were randomized to control in year 1 and selected the Q2W regimen in year 2.

[j] Training visit applied to subjects without prior experience of home-use IP who were randomized to control in year 1 and selected the Q4W regimen in year 2.

[k] Only for subjects randomized to placebo or control in parent study AND randomized to control in year 1 of open-label extension.

表 2.7.6.24-1　評価スケジュール（続き）

Applies to both evolocumab and control groups unless specified otherwise																					
Time point/Frequency	D1[a]	W2[b]	W4[b/c]	W8[c]	W12	W24	W36	W44[f]	W46[g]	W48	W50[i]	W52[i/j]	W56[j]	W60	W72	W84	W96	W100[f]	W102[g]	W104 EOS	EOS W108
Central Laboratory																					
Chemistry, fasting glucose	X[d]				X	X				X				X[k]		X				X	
Coagulation (PT/INR)	X									X										X	
Hematology	X[d]				X	X				X				X[k]		X				X	
TSH	X[d]																				
HbA1c	X[d]				X	X				X										X	
Anti-evolocumab antibodies	X[d]				X	X				X						X				X	
HCV antibodies[l]	X[d]																				
HCV viral load[l]	X[d]				X	X				X				X[k]		X				X	
Urine pregnancy, FSH[m]	X[d]				X	X				X				X[k]		X				X	
Urinalysis	X[d]				X	X				X				X[k]		X				X	
Urine microalbumin	X[d]				X	X				X				X[k]		X				X	
Investigational Product																					
Subject **without** previous in home use experience: IP in-clinic administration	X	X[b]	X[b/c]	X[c]				X	X	X[i/j]	X[i]	X[i/j]	X[j]					X	X		
Subject **with** previous in-home use experience: IP in-clinic administration	X							X	X									X	X		
IP dispense/reconcile	X		X[b]	X[c]	X	X	X			X		X[i/j]	X[j]	X	X	X	X	X	X		

AE =有害事象、ApoA1 = アポリポ蛋白 A-1、ApoB = アポリポ蛋白 B、 BP = 血圧、 D =day、EOS = 試験終了、FSH =卵胞刺激ホルモン、HbA1C = ヘモグロビン A1c、 HCV = C 型肝炎ウイルス、 HR =心拍数、 hsCRP =高感度 C 反応性蛋白、INR =国際標準比、IP =治験薬(evolocumab)、Lp(a) = リポ蛋白(a)、PT = -プロトロンビン時間、Q2W = 2 週に 1 回、 Q4W =4 週に 1 回、 SAE = 重篤な有害事象、TSH = 甲状腺刺激ホルモン、W =week

[a] D1 = day of first administration of IP. This visit coincided with EOS visit for parent study. Procedures NOT conducted as part of EOS visit for parent study were completed at this visit.

[b] Training visit applied to subjects without prior experience of in-home use IP who were randomized to evolocumab and selected the Q2W regimen.

[c] Training visit applied to subjects without prior experience of in-home use IP who were randomized to evolocumab and selected the Q4W regimen.

[d] Only if enrollment into Study 20120138 exceeded last laboratory visit from parent study by 30 days. Cardiac History Form also needed to be completed.

[e] Telephone visit for subjects randomized to control

[f] Only for subjects receiving evolocumab who selected the Q4W regimen.

[g] Only for subjects receiving evolocumab who selected the Q2W regimen.

[h] Vitamin E samples were drawn for all applicable visits, testing was conducted only by reflex when low-density lipoprotein cholesterol was < 25 mg/dL.

[i] Training visit applied to subjects without prior experience of home-use IP who are randomized to control in year 1 and selected the Q2W regimen in year 2.

[j] Training visit applied to subjects without prior experience of home-use IP who are randomized to control in year 1 and selected the Q4W regimen in year 2.

[k] Only for subjects randomized to placebo or control in parent study AND randomized to control in year 1 of open-label extension.

[l] HCV antibodies only in high risk subjects or if alanine aminotransferase or aspartate aminotransferase > 2x upper level of normal; viral load only in subjects positive for HCV.

[m] FSH in applicable subjects for study entry only.

1.7　被験者数

予定された被験者数は約3500例であった。本試験にて無作為割り付けが行われた被験者は、[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点で全体で計3121例であった。データカットオフ[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、標準療法と併用してevolocumabを投与する群又は標準療法単独の群に無作為割り付けが行われた日本人集団は337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親試験の治験実施計画を完了し、有害事象などの何らかの理由で治験薬（IP）投与を中止することがなかった者とした。

1.9　被験薬、用量及び投与方法

1.9.1　治験薬

本試験ではevolocumabを治験薬とした。

evolocumabは、無菌、防腐剤を含有しない溶液として、SC投与用として単回使用の使い捨て、バネ式のAI/penに充填された上で供給された。AI/penの内容物は、[redacted] mmol/L [redacted]、[redacted]mmol/L [redacted]、[redacted]%（w/v）[redacted]で調製されたpH[redacted]のevolocumab 140 mg/mL溶液であり、1.0 mLが投与できるように充填されていた。

evolocumab群に無作為に割り付けられた被験者については、被験者の選択に基づき、以下の2つの用法・用量のいずれかにより治験薬を投与した。

- evolocumab 140 mg（AI/pen 1本で投与）SC Q2W
- evolocumab 420 mg（AI/pen 3本で投与）SC Q4W

被験者には、試験期間を通して注射部位を毎回変えるよう指示をした。Q4W投与については、AI/penを用いた3回のSC投与は連続して行い、30分以内にすべての投与を完了させた。

1.9.2　対照治療

試験開始後最初の48週間（Year 1）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。これら被験者は試験開始から48週後、非盲検下で被験者が選択した用法・用量（Q2W又はQ4W）でevolocumabの投与を受けることから、対照群ではなくなった。

1.10　投与期間

1.6項で述べたように、本試験は約3年間継続し、更に4週間の評価を実施する。本中間解析では、日本人被験者ではデータカットオフ日の[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで、全体データはデータカットオフ日の[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの期間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

有害事象の発現率

1.11.2 副次評価項目

- 各規定来院時の LDL-C の親試験ベースラインからの変化率
- 各規定来院時の LDL-C の親試験ベースラインからの変化量
- 各規定来院時の LDL-C の親試験終了時からの変化率
- 各規定来院時の LDL-C の親試験終了時からの変化量

1.11.3 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］など）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

1.11.4 探索的評価項目

- 心血管系評価項目と評価された事象の発現率
  - 死亡（全死因による死亡、心血管系疾患に起因する死亡）
  - 心虚血事象（心筋梗塞、不安定狭心症のための入院、冠動脈の血行再建）
  - 心不全のための入院
  - 脳血管系事象（一過性脳虚血発作、脳卒中）
- 冠動脈以外の血行再建施行率
- 各規定来院時における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及び親試験終了時からの変化量及び変化率
  - 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
  - 総コレステロール
  - ApoB／アポリポ蛋白 A1（ApoA1）比
  - リポ蛋白（a）［Lp（a）］
  - トリグリセリド
  - HDL-C
  - 超低比重リポ蛋白コレステロール（VLDL-C）
  - ApoA1
  - 高感度 C-反応性蛋白（hsCRP）

1.12 統計手法

一般的事項

本非盲検継続投与試験の統計解析は記述統計であった。申請時提出資料では、事前に計画したグローバル被験者の中間解析として、データカットオフの[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに収集したデータを集計している。今回の改訂では、事前に計画した日本人被験者の中間解析として、データカットオフの[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに収集したデータを集計している。本報告の安全性及び有効性の結果は、標準療法対照期間（48 週まで。本報告では Year 1 と記載）の標準療法対照期間中間解析対象集団（ICOAS）を対象とする解析に重点を置いている。ICOAS は、本試験で無作為に割り付けられ、少なくとも 12 週間の評価を受けた全被験者を対象とする。試験最初の 12 週間における来院スケジュールの差異によって生じる可能性のある操作上のバイアスを防ぐために、評価に対する制限を設けた。

治験薬投与群のみの期間（48 週から試験終了時まで。本報告では Year 2 と記載）については、治験薬投与群のみの解析対象集団（IAAS；Year 2 での投与データが得られた被験者）を対象とした解析結果を示した。ただし、現時点では被験者数は少ない。

48 週の評価の前に収集したデータは Year 1 のものとして示す。全被験者が非盲検で evolocumab 投与を受けた Year 2 期間中の有害事象を最も慎重に評価するために、48 週時点の結果は Year 2 のものとして示す。

すべての評価項目について、結果は本試験の Year 1 で被験者が無作為に割り付けられた投与群（evolocumab 群又は対照群）別に集計した。第 II 相試験及びそれに続く第 III 相試験のデータから、evolocumab の 140 mg Q2W と 420 mg Q4W は有効性、安全性及び忍容性において臨床的に同等であることが示され、予想される実際の使用方法を反映して試験期間を通して定期的に Q2W と Q4W の用法・用量の切り換えを許可したことから、evolocumab の両用法・用量は区別せずに解析した。親試験で被験者が無作為に割り付けられたのが evolocumab 群又は対照群のいずれであるかに応じて、被験者を更に分類した。この解析に関しては、以下のとおりに、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［20120138 試験］Year 1 の投与群）に分けられる。

- evolocumab 群（親試験）／evolocumab 群（OLE 試験）
- evolocumab 群（親試験）／対照群（OLE 試験）
- 対照群（親試験）／evolocumab 群（OLE 試験）
- 対照群（親試験）／対照群（OLE 試験）

別途指定しない限り、ベースライン値は親試験でのベースライン値を使用した。

被験者の内訳、人口統計学的データ及びベースライン特性を集計した。連続変数の要約統計量は、被験者数、平均値、中央値、標準偏差（SD）又は標準誤差（SE）、第 1 及び第 3 四分位数、最小値及び最大値などであった。カテゴリカル変数に関しては、頻度及び割合を示し、選択した連続変数及びカテゴリカル変数の評価項目に対して 95%信頼区間を算出した。欠測値の補完は行わなかった。

LDL-C の解析では reflexive 法を使用した。この方法では、算出された LDL-C が 40 mg/dL 未満、又はトリグリセリドが 400 mg/dL 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。時間全体のLDL-C値の解析はreflexive法を用い、算出LDL-Cを用いた全時点でのLDL-Cの追加解析を実施した。

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、独立臨床事象判定委員会による判定を行った。冠動脈以外の血行再建のデータは収集及び要約したが、判定を行わなかった。

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。重篤度の評価はNational Cancer Institute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。親試験で全被験者は治験薬の投与を受けていたので、本試験で認められたすべての有害事象は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、投与群別に器官別大分類及び基本語別に集計した。いずれかの投与群で被験者の1%以上に認められた有害事象及び重篤な有害事象の要約を基本語別に示した。

また、ほかの脂質低下療法と関連のある有害事象（糖尿病、肝臓、筋肉に関するもの）、ほかのタンパク質注射剤の投与と関連のある有害事象（注射部位反応、過敏症反応、アレルギー反応）及びプロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン9（PCSK9）阻害／LDL受容体の発現増加と理論的に関連している有害事象（C型肝炎）をMedDRA標準検索式又はAmgen社の検索方法を用いて評価し集計した。

治験中に発現した医療機器と関連のある有害事象発現率は、投与群別に器官別大分類及び基本語別に集計した。

2. 結果の要約

2.1 被験者の内訳

[redacted]年[redacted]月[redacted]日の日本人被験者のデータカットオフの時点で、OLE試験に無作為割り付けされたすべての日本人被験者は20120122試験を完了していた。337例の日本人被験者がevolocumab群と対照群に無作為割り付けされ、ICOASに組み入れられた。このうち224例はevolocumab群に割り付けられ（101例はQ2W投与を維持し標準療法を併用し、123例はQ4W投与を維持し標準療法を併用した）、113例は対照群に無作為割り付けされた。（表2.7.6.24-2）

データカットオフ時点で200例（87例のQ2Wと113例のQ4W）のevolocumab群、98例の対照群の日本人被験者がYear 1を完了していた。Year 1の間、192例（85.7%）の被験者が治験薬投与を完了し（Q2W 83例[82.2%]、Q4W 109例[88.6%]）、10例（4.5%）が投与中だが48週に到達していなかった。治験薬投与を中止した22例（9.8%）のうち（Q2W 12例[11.9%]、Q4W 10例[8.1%]）、21例は被験者の希望により中止し、Q2W群の1例は非重篤、CTCAEグレード2のそう痒性皮疹のために中止した。なお、対照群の被験者は治験薬投与を受けていない。

表 2.7.6.24-2　標準療法対照期間の日本人被験者の内訳
20120138 試験（ICOAS）[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点

	SoC (N = 113) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W + SoC (N = 101) n (%)	EvoMab 420 mg Q4W + SoC N = 123) n (%)	EvoMab いずれかの EvoMab + SoC (N = 224) n (%)
治験薬の状況				
投与を全く受けなかった被験者	113 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与を受けた被験者	0 (0.0)	101 (100.0)	123 (100.0)	224 (100.0)
投与完了	-	83 (82.2)	109 (88.6)	192 (85.7)
投与継続	-	6 (5.9)	4 (3.3)	10 (4.5)
投与中止	-	12 (11.9)	10 (8.1)	22 (9.8)
有害事象	-	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
被験者	-	11 (10.9)	10 (8.1)	21 (9.4)
期間完了の状況				
期間完了	98 (86.7)	87 (86.1)	113 (91.9)	200 (89.3)
期間継続	7 (6.2)	7 (6.9)	4 (3.3)	11 (4.9)
期間中止	8 (7.1)	7 (6.9)	6 (4.9)	13 (5.8)
同意撤回	8 (7.1)	7 (6.9)	6 (4.9)	13 (5.8)

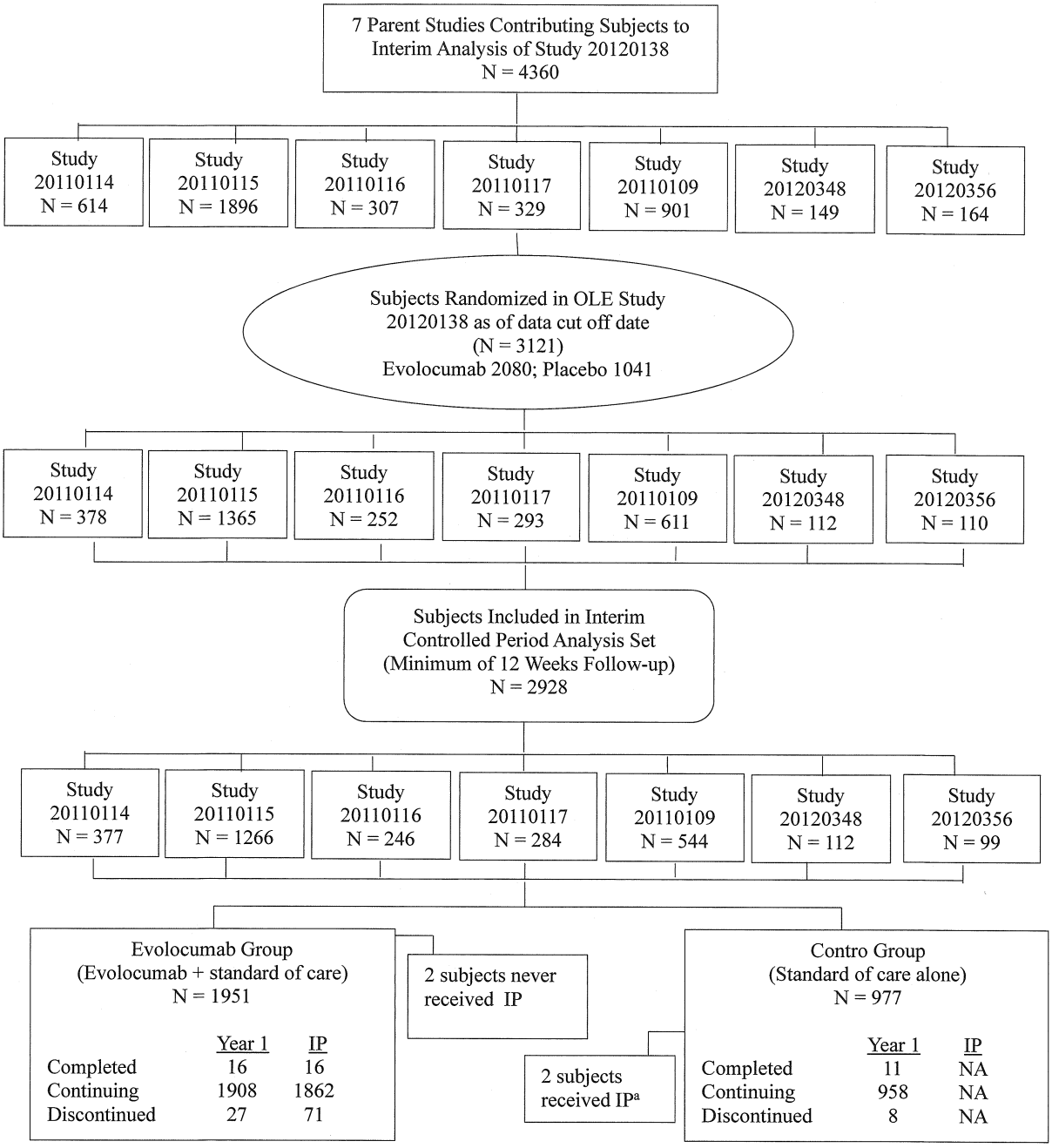
- = 該当なし、 EvoMab = evolocumab、 N = 無作為割付けされた SoC 対照期間の中間解析対象集団の日本人被験者、 Q2W = 2 週に 1 回、Q4W = 4 週に 1 回(1 カ月 1 回)、SoC = 標準治療.
Source: Modified from Table 14-1.1

[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフの時点で、全体で 3121 例の被験者が無作為に割り付けられた。これらの被験者のデータは以下の通りである。このうち 2928 例（93.8%）が継続投与試験の少なくとも 12 週間の評価を受け、ICOAS に組み入れられた。これらの被験者のうち、evolocumab 群には 1951 例、対照群には 977 例が無作為に割り付けられた。

ICOAS の中で evolocumab 群に無作為に割り付けられたグローバル被験者については、OLE 試験開始時点での被験者の用量選択の解析及び投与開始 12 週以降に用法・用量を切り換えた被験者数の解析を実施した。OLE 試験の開始時点では、いずれの用法・用量でもおよそ同じ割合の被験者（親試験で Q2W 投与の被験者 255 例［32%］、Q4W 投与の被験者 323 例［28%］）が他方の用法・用量に切り換えることを選択した。次に OLE 試験の投与 12 週時点では、他方の用法・用量に切り換えることを選択した被験者は、Q2W 投与の 30 例（4%）及び Q4W 投与の 28 例（3%）のみであった。また、データカットオフの時点では、最初に選択した後に用法・用量の切り換えを選択した被験者は、全体として OLE 試験の開始時点で Q2W 投与を選択した 32 例（4%）及び Q4W 投与を選択した 30 例（3%）のみであった。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフの時点で、evolocumab 群 1908 例（97.8%）及び対照群 958 例（98.1%）が試験の Year 1 への参加を継続していた。evolocumab 群 27 例（1.4%）及び対照群 8 例（0.8%）が試験を中止していた。27 例（0.9%）が Year 1 を完了して Year 2 に移行し、これらの被験者のうち 17 例が Year 2 で evolocumab の投与を受け、IAAS に組み入れられた。10 例が Year 2 に移行したが、データカットオフの時点で投与に関する情報は得られなかった。

被験者の内訳を図 2.7.6.24-2 及び表 2.7.6.24-3 に示す。



IP =治験薬、 NA = 該当なし (対照群の被験者は evolocumab の投与を受けていない)、OLE = 非盲検継続、SoC = 標準治療

[a] 対照群の 2 例は誤って OLE day 1 に evolocumab の単回投与を受けた。

Source: Table 9-1 of the Clinical Study Report and Table 14-1.1.1

図 2.7.6.24-2　親試験及び標準療法対照期間の中間解析対象集団のグローバル被験者の内訳

表 2.7.6.24-3　グローバル被験者の内訳（Year 1）（ICOAS）

	親試験の対照		親試験の EvoMab		すべて		
	対照 [a] (N = 352) n (%)	EvoMab[b] (N = 704) n (%)	対照 [a] (N = 625) n (%)	EvoMab[b] (N = 1247) n (%)	対照 [a] (N = 977) n (%)	EvoMab[b] (N = 1951) n (%)	合計 (N = 2928) n (%)
治験薬の状況							
治験薬の投与を全く受けなかった被験者数	350 (99.4)	2 (0.3)	625 (100.0)	0 (0.0)	975 (99.8)	2 (0.1)	977 (33.4)
治験薬の投与を受けた被験者数	2 (0.6)	702 (99.7)	0 (0.0)	1247 (100.0)	2 (0.2)	1949 (99.9)	1951 (66.6)
投与完了	NA	7 (1.0)	NA	9 (0.7)	NA	16 (0.8)	NA
投与継続	NA	664 (94.3)	NA	1198 (96.1)	NA	1862 (95.4)	NA
投与中止	NA	31 (4.4)	NA	40 (3.2)	NA	71 (3.6)	NA
有害事象	NA	11 (1.6)	NA	16 (1.3)	NA	27 (1.4)	NA
被験者の希望	NA	16 (2.3)	NA	20 (1.6)	NA	36 (1.8)	NA
治験依頼者の判断	NA	0 (0.0)	NA	0 (0.0)	NA	0 (0.0)	NA
治験担当医師判断	NA	0 (0.0)	NA	0 (0.0)	NA	0 (0.0)	NA
追跡不能	NA	2 (0.3)	NA	0 (0.0)	NA	2 (0.1)	NA
死亡	NA	0 (0.0)	NA	1 (0.1)	NA	1 (0.1)	NA
妊娠	NA	0 (0.0)	NA	0 (0.0)	NA	0 (0.0)	NA
その他	NA	2 (0.3)	NA	3 (0.2)	NA	5 (0.3)	N

Page 1 of 2

[a] 対照 = 標準治療のみ、 [b] EvoMab= evolocumab+標準治療

[redacted]年[redacted]月[redacted]日にデータカットオフした。

N = 20120138 試験で無作為割付けされ、また 12 週間の追跡調査結果のある被験者数、SoC = 標準治療.

スクリーニングした被験者数 3122、無作為割付けした被験者数 3121 例最初の被験者の組入れ日[redacted]年[redacted]月[redacted]日

Source: Modified from Table 14-1.1.1

表 2.7.6.24-3　グローバル被験者の内訳（Year 1）（ICOAS）（続き）

	親試験の対照		親試験の EvoMab		すべて		
	対照 [a] (N = 352) n (%)	EvoMab[b] (N = 704) n (%)	対照 [a] (N = 625) n (%)	EvoMab[b] (N = 1247) n (%)	対照 [a] (N = 977) n (%)	EvoMab[b] (N = 1951) n (%)	合計 (N = 2928) n (%)
期間完了の状況							
完了した被験者	2 (0.6)	7 (1.0)	9 (1.4)	9 (0.7)	11 (1.1)	16 (0.8)	27 (0.9)
継続中の被験者	347 (98.6)	687 (97.6)	611 (97.8)	1221 (97.9)	958 (98.1)	1908 (97.8)	2866 (97.9)
中止した被験者	3 (0.9)	10 (1.4)	5 (0.8)	17 (1.4)	8 (0.8)	27 (1.4)	35 (1.2)
同意撤回	0 (0.0)	6 (0.9)	2 (0.3)	15 (1.2)	2 (0.2)	21 (1.1)	23 (0.8)
治験依頼者の判断	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
追跡不能	2 (0.6)	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.3)	3 (0.2)	6 (0.2)
その他	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.1)	4 (0.1)

[a]対照 = 標準治療のみ、 [b] EvoMab = evolocumab+標準治療

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

N = 20120138 試験で無作為割付けされまた 12 週間の追跡調査結果のある被験者数、SoC = 標準治療

スクリーニングした被験者数 3122 例、無作為割付けした被験者数 3121 例、最初の被験者の組入れ日 [redacted]年[redacted]月[redacted]日

ource: Modified from Table 14-1.1.1

2.2　人口統計学的データ

Year 1（ICOAS）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点での標準療法対照期間の日本人被験者のベースラインの人口統計学的特徴を表 14-2-1 に示す。evolocumab 群の 139 人（62.1%）と対照群の 66 人（58.4%）は男性であった。平均年齢（SD）は evolocumab 群で 60.7（10.1）歳、対照群で 60.6（10.6）歳であり、evolocumab 群の 59.4%と対照群の 62.8%は 65 歳未満であった。

ベースラインのメタボリックシンドロームと JAS2012 ガイドラインに基づく心血管イベントのハイリスク被験者の要約を表 14-2-5 に示す。evolocumab 群の 96.9%、対照群の 100%とほぼすべての被験者が JAS ガイドラインでのハイリスクに該当した。

試験全体ではベースラインの冠動脈疾患（CHD）リスクを NCEP（National Cholesterol Education Program）の CHD リスク分類に基づき評価した（表 2.7.6.24-4）。その分類を Year 1 を完了した日本人被験者に適用すると evolocumab 群で 63.8%、対照群で 57.5%が CHD のハイリスクに分類され、中等度ハイリスクはそれぞれ 11.2%、12.4%、中等度リスクは 21.4%、24.8%、低リスクは 3.6%、5.3%であった。もっとも多く認められた心血管リスクファクターは高血圧であり、それぞれ 74.1%、70.8%に認められた。それぞれ 58.0%、52.2%の被験者が 2 つ以上の心血管リスクファクターを有していた。さらに 25.4%、31.9%の被験者が糖尿病以外の 3 つ以上のメタボリックシンドロームの因子を保有しており、51.8%、45.1%の被験者が糖尿病を合併していた。

表 2.7.6.24-4　ベースライン時の日本人被験者の冠動脈疾患リスクの要約（[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）　（ICOAS）

分類 サブカテゴリー	SoC (N = 113) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W + SoC (N = 101) n (%)	EvoMab 420 mg Q4W + SoC (N = 123) n (%)	EvoMab いずれかの EvoMab + SoC (N = 224) n (%)
National Cholesterol Education Program (NCEP) CHD リスク分類				
ハイリスク	65 (57.5)	59 (58.4)	84 (68.3)	143 (63.8)
中等度ハイリスク	14 (12.4)	15 (14.9)	10 (8.1)	25 (11.2)
中等度リスク	28 (24.8)	21 (20.8)	27 (22.0)	48 (21.4)
低リスク	6 (5.3)	6 (5.9)	2 (1.6)	8 (3.6)
冠動脈疾患	12 (10.6)	8 (7.9)	13 (10.6)	21 (9.4)
狭心症	8 (7.1)	4 (4.0)	9 (7.3)	13 (5.8)
心筋梗塞	7 (6.2)	5 (5.0)	7 (5.7)	12 (5.4)
冠動脈バイパス移植	0 (0.0)	3 (3.0)	5 (4.1)	8 (3.6)
経皮的冠インターベンション	8 (7.1)	2 (2.0)	5 (4.1)	7 (3.1)
脳血管又は末梢動脈疾患	15 (13.3)	9 (8.9)	16 (13.0)	25 (11.2)
一過性脳虚血発作	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
脳卒中	8 (7.1)	5 (5.0)	6 (4.9)	11 (4.9)
頚動脈又は椎骨動脈疾患	8 (7.1)	6 (5.9)	9 (7.3)	15 (6.7)
末梢動脈疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.4)	3 (1.3)

CHD = 冠動脈心疾患、 EvoMab = evolocumab、HDL-C = 高比重リポ蛋白コレステロール、 N = 無作為割付けされ SoC 対照期間の中間解析対象集団の日本人被験者、
Q2W = 2 週に 1 回、Q4W = 4 週に 1 回 (1 カ月 1 回)、SoC = 標準治療

末梢動脈疾患は閉塞性動脈硬化/末梢動脈疾患と定義した。

低 HDL-C はベースライン HDL-C < 40 mg/dL（男性）及び< 50 mg/dL（女性）

腹囲増大はアジア人男性で ≥ 90 cm 及び女性 ≥ 80 cm と定義した。メタボリックシンドロームは、グローバルの定義を基にした。

Source: Modified from Table 14-2.2

表 2.7.6.24-4　ベースライン時の日本人被験者の冠動脈疾患リスクの要約（[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）　（ICOAS）（続き）

分類 サブカテゴリー	SoC (N = 113) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W + SoC (N = 101) n (%)	EvoMab 420 mg Q4W + SoC (N = 123) n (%)	EvoMab いずれかの EvoMab + SoC (N = 224) n (%)
心血管系危険因子				
喫煙者	26 (23.0)	23 (22.8)	32 (26.0)	55 (24.6)
2 型糖尿病	51 (45.1)	49 (48.5)	67 (54.5)	116 (51.8)
高血圧	80 (70.8)	73 (72.3)	93 (75.6)	166 (74.1)
早発性 冠動脈性心疾患の家族歴	4 (3.5)	12 (11.9)	10 (8.1)	22 (9.8)
低 HDL-C	18 (15.9)	8 (7.9)	15 (12.2)	23 (10.3)
心血管系リスク因子が 2 つ以上ある	59 (52.2)	57 (56.4)	73 (59.3)	130 (58.0)
メタボリックシンドロームのベースライン因子				
腹囲増大	79 (69.9)	76 (75.2)	87 (70.7)	163 (72.8)
トリグリセリド ≥ 150 mg/dL	44 (38.9)	37 (36.6)	35 (28.5)	72 (32.1)
低 HDL-C	18 (15.9)	8 (7.9)	15 (12.2)	23 (10.3)
SBP ≥ 130 mmHg 又は DBP ≥ 85 mmHg 又は 高血圧	96 (85.0)	87 (86.1)	106 (86.2)	193 (86.2)
空腹時血糖 ≥ 100 mg/dL	82 (72.6)	70 (69.3)	92 (74.8)	162 (72.3)
ベースラインにメタボリックシンドロームと判定され(3 以上の因子)糖尿病 を有さない	36 (31.9)	30 (29.7)	27 (22.0)	57 (25.4)

CHD = 冠動脈心疾患、 EvoMab = evolocumab、HDL-C = 高比重リポ蛋白コレステロール、 N = 無作為割付けされ SoC 対照期間の中間解析対象集団の日本人被験者、Q2W = 2 週に 1 回、Q4W = 4 週に 1 回 (1 カ月 1 回)、SoC = 標準治療

末梢動脈疾患は閉塞性動脈硬化/末梢動脈疾患と定義した。

低 HDL-C はベースライン HDL-C < 40 mg/dL（男性）及び< 50 mg/dL（女性）

腹囲増大はアジア人男性で ≥ 90 cm 及び女性 ≥ 80 cm と定義した。メタボリックシンドロームは、グローバルの定義を基にした。

Source: Modified from Table 14-2.2

[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で全体集団の構成は51.8%が男性、48.2%が女性であり、平均年齢（SD）は58.3（10.7）歳であった。半分以上（68.7%）が65歳未満であった。白人（91.2%）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（4.3%）、アジア人（3.3%）、その他（0.7%）、アメリカ先住民又はアラスカ先住民（0.2%）、ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系（0.1%）、混血（0.1%）であった。ほとんどの被験者（95.1%）は非ヒスパニック系又は非ラテン系であった。これらの特性は各投与群間でおおむね同様であった。

継続投与試験の開始時点で、evolocumab群の70.1%の被験者及び対照群の76.2%の被験者が脂質低下薬を使用していた。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1303例（66.8%）及び対照群の698例（71.4%）の被験者から報告された。継続投与試験の開始時点でのエゼチミブの使用は、evolocumab群の232例（11.9%）及び対照群の157例（16.1%）の被験者で報告された。

親試験のベースライン時点で、全体の平均reflexive LDL-C（SD）は124.5（46.8）mg/dL（3.224［1.213］mmol/L）であり、各投与群間で同程度であった。その他の脂質パラメータのベースライン濃度も各投与群間で同程度であり、平均総コレステロール（SD）は204.5（51.5）mg/dL、HDL-Cは53.7（16.3）mg/dL、トリグリセリドは135.1（72.8）mg/dL、VLDL-Cは25.9（13.2）mg/dL、ApoBは98.3（29.0）mg/dL、ApoA1は152.0（28.1）mg/dL、non-HDL-Cは150.7（51.0）mg/dL、Lp（a）は86.1（102.8）nmol/L（中央値［Q1、Q3］は37.0［12.0、149.0］nmol/L）であった。これらの脂質パラメータに加えて、PCSK9及びhsCRPのベースライン濃度も各投与群間でおおむね同様であった。親試験のベースラインで、平均PCSK9（SD）は367.7（137.2）ng/mL、平均hsCRP（SD）は0.290（0.698）mg/dL（中央値［Q1、Q3］は0.134［0.069、0.277］mg/dL）であった。

ICOASの全被験者のベースライン時の人口統計学的データを表2.7.6.24-5に示す。

Year 2（IAAS）

データベースカットオフの時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）におけるIAASの全体被験者17例のベースライン時の人口統計学的データを表2.7.6.24-6に示す。

表 2.7.6.24-5　ベースライン時のグローバル被験者の人口統計学的データ（ICOAS）

	親試験の対照		親試験の EvoMab		すべて		
	SoC (N = 352)	EvoMab + SoC (N = 704)	SoC (N = 625)	EvoMab + SoC (N = 1247)	SoC (N = 977)	EvoMab + SoC (N = 1951)	合計 (N = 2928)
性別- n (%)							
男性	173 (49.1)	344 (48.9)	351 (56.2)	649 (52.0)	524 (53.6)	993 (50.9)	1517 (51.8)
女性	179 (50.9)	360 (51.1)	274 (43.8)	598 (48.0)	453 (46.4)	958 (49.1)	1411 (48.2)
民族- n (%)							
ヒスパニック系又はラテン系	24 (6.8)	37 (5.3)	26 (4.2)	56 (4.5)	50 (5.1)	93 (4.8)	143 (4.9)
非ヒスパニック系又はラテン系	328 (93.2)	667 (94.7)	599 (95.8)	1191 (95.5)	927 (94.9)	1858 (95.2)	2785 (95.1)

データカットオフ [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
EvoMab = evolocumab (AMG145)、最大 =最大値、最小 = 最小値、 N = 20120138 試験で無作為割付けされ追跡調査期間が 12 週間ある被験者数、Q1 =25 パーセンタイル、Q3 =75 パーセンタイル、SD = 標準偏差、SoC = 標準治療

[redacted]

表 2.7.6.24-5　ベースライン時のグローバル被験者の人口統計学的データ（ICOAS）（続き）

	親試験の対照		親試験の EvoMab		すべて		
	SoC (N = 352)	EvoMab + SoC (N = 704)	SoC (N = 625)	EvoMab + SoC (N = 1247)	SoC (N = 977)	EvoMab + SoC (N = 1951)	合計 (N = 2928)
人種- n (%)							
アメリカンインディアン又はアラスカ先住民	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	5 (0.4)	2 (0.2)	5 (0.3)	7 (0.2)
アジア人	10 (2.8)	21 (3.0)	25 (4.0)	42 (3.4)	35 (3.6)	63 (3.2)	98 (3.3)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	10 (2.8)	25 (3.6)	38 (6.1)	53 (4.3)	48 (4.9)	78 (4.0)	126 (4.3)
ハワイ先住民又はその他太平洋諸島住民	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
白人	325 (92.3)	650 (92.3)	556 (89.0)	1139 (91.3)	881 (90.2)	1789 (91.7)	2670 (91.2)
その他	4 (1.1)	6 (0.9)	5 (0.8)	6 (0.5)	9 (0.9)	12 (0.6)	21 (0.7)
混血	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.2)	4 (0.1)
日本人	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.1)	4 (0.1)
第 1 世代	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.1)	4 (0.1)
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)

データカットオフ [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
EvoMab = evolocumab (AMG145)、最大 =最大値、最小 = 最小値、 N = 20120138 試験で無作為割付けされ追跡調査期間が 12 週間ある被験者数、Q1 = 25 パーセンタイル、Q3 =75 パーセンタイル、SD = 標準偏差、SoC = 標準治療

[redacted]

表 2.7.6.24-5　ベースライン時のグローバル被験者の人口統計学的データ（ICOAS）（続き）

	親試験の対照		親試験の EvoMab		すべて		
	SoC (N = 352)	EvoMab + SoC (N = 704)	SoC (N = 625)	EvoMab + SoC (N = 1247)	SoC (N = 977)	EvoMab + SoC (N = 1951)	合計 (N = 2928)
地域- n (%)							
北米	141 (40.1)	310 (44.0)	327 (52.3)	609 (48.8)	468 (47.9)	919 (47.1)	1387 (47.4)
ヨーロッパ	187 (53.1)	341 (48.4)	250 (40.0)	544 (43.6)	437 (44.7)	885 (45.4)	1322 (45.2)
ラテンアメリカ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アジア太平洋	24 (6.8)	53 (7.5)	48 (7.7)	94 (7.5)	72 (7.4)	147 (7.5)	219 (7.5)
年齢 (歳)							
n	352	704	625	1247	977	1951	2928
平均	59.0	57.7	58.3	58.5	58.5	58.2	58.3
SD	10.5	10.9	10.7	10.7	10.6	10.8	10.7
中央値	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0
Q1, Q3	52.0, 66.5	51.0, 66.0	52.0, 66.0	52.0, 66.0	52.0, 66.0	52.0, 66.0	52.0, 66.0
最小, 最大	22, 80	20, 80	20, 80	20, 80	20, 80	20, 80	20, 80

データカットオフ [redacted]年[redacted]月[redacted]日
EvoMab = evolocumab (AMG145)、最大 =最大値、最小 = 最小値、 N = 20120138 試験で無作為割付けされ追跡調査期間が 12 週間ある被験者数、Q1 = 25 パーセンタイル、Q3 =75 パーセンタイル、SD = 標準偏差、SoC = 標準治療

[redacted]

表 2.7.6.24-5　ベースライン時のグローバル被験者の人口統計学的データ（ICOAS）（続き）

	親試験の対照		親試験の EvoMab		すべて		
	SoC (N = 352)	EvoMab + SoC (N = 704)	SoC (N = 625)	EvoMab + SoC (N = 1247)	SoC (N = 977)	EvoMab + SoC (N = 1951)	合計 (N = 2928)
年齢- n (%)							
< 65 歳	236 (67.0)	492 (69.9)	427 (68.3)	857 (68.7)	663 (67.9)	1349 (69.1)	2012 (68.7)
≥ 65 歳	116 (33.0)	212 (30.1)	198 (31.7)	390 (31.3)	314 (32.1)	602 (30.9)	916 (31.3)
≥ 75 歳	18 (5.1)	20 (2.8)	16 (2.6)	60 (4.8)	34 (3.5)	80 (4.1)	114 (3.9)

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

EvoMab = evolocumab (AMG145)、最大 =最大値、最小 = 最小値、 N = 20120138 試験で無作為割付けされ追跡調査期間が 12 週間ある被験者数、Q1 =25 パーセンタイル、Q3 =75 パーセンタイル、SD = 標準偏差、SoC = 標準治療

[redacted]

表 2.7.6.24-6　ベースライン時のグローバル被験者の人口統計学的データ（IAAS）

	SoC EvoMab + SoC (N = 7)	SoC-対照期間の EvoMab + SoC EvoMab + SoC (N = 10)	合計 (N = 17)
性別 - n (%)			
男性	5 (71.4)	4 (40.0)	9 (52.9)
女性	2 (28.6)	6 (60.0)	8 (47.1)
民族- n (%)			
ヒスパニック系又はラテン系	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (5.9)
非ヒスパニック系又はラテン系	7 (100.0)	9 (90.0)	16 (94.1)
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)
アジア人	1 (14.3)	1 (10.0)	2 (11.8)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (5.9)
ハワイ先住民又はその他太平洋諸島住民	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白人	5 (71.4)	9 (90.0)	14 (82.4)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
混血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
日本人	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (5.9)
第 1 世代	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (5.9)
第 2 世代	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第 3 世代	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
地域- n (%)			
北米	7 (100.0)	10 (100.0)	17 (100.0)
ヨーロッパ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中南米	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アジア太平洋	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

データカットオフ [redacted]年[redacted]月[redacted]日
EvoMab = evolocumab (AMG145)、最大 =最大値、最小 = 最小値、 N = 20120138 試験で無作為割付けされ継続中、またすべて-IP 期間の投与情報がわかっている被験者数、Q1 = 25 パーセンタイル、 Q3 =75 パーセンタイル、SD = 標準偏差、SoC = 標準治療

[redacted]

表 2.7.6.24-6　ベースライン時のグローバル被験者の
人口統計学的データ（IAAS）（続き）

	SoC-対照期間の SoC → EvoMab + SoC (N = 7)	SoC-対照期間の EvoMab + SoC → EvoMab + SoC (N = 10)	合計 (N = 17)
年齢 (歳)			
N	7	10	17
平均	59.9	59.7	59.8
SD	5.9	9.5	8.0
中央値	63.0	61.0	61.0
Q1, Q3	56.0, 64.0	58.0, 67.0	58.0, 65.0
最小, 最大	49, 65	38, 69	38, 69
年齢- n (%)			
< 65 歳	6 (85.7)	6 (60.0)	12 (70.6)
≥ 65 歳	1 (14.3)	4 (40.0)	5 (29.4)
≥ 75 歳	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Page 2 of 2

データカットオフ [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
EvoMab = evolocumab (AMG145)、最大 =最大値、最小 = 最小値、 N = 20120138 試験で無作為割付けされ継続中、またすべて-IP 期間の投与情報がわかっている被験者数、Q1 =25 パーセンタイル、 Q3 =75 パーセンタイル、SD = 標準偏差、SoC = 標準治療

[redacted]

2.3　有効性の結果

2.3.1　投与 12 週および 24 週時点における LDL-C のベースラインからの変化率

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点での日本人被験者の親試験（20120122 試験）のベースラインから親試験終了時（EOS）、継続投与試験の各規定来院時（投与 12 週時点及び 48 週時点）までの算出 LDL-C（mg/dL）の平均変化率を表 2.7.6.24-8 に要約する。投与群における 4 種類の異なる組み合わせ（親試験における投与群／継続投与試験における投与群）のそれぞれについて解析を行った結果を示す。

表 2.7.6.24-7　日本人被験者の親試験のベースラインからの算出 LDL-C(mg/dL)の来院ごとの変化率(%)（[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）　（ICOAS）

	親試験の対照		親試験の EvoMab		すべて	
	SoC (N = 58)	EvoMab + SoC (N = 104)	SoC (N = 55)	EvoMab + SoC (N = 120)	SoC (N = 113)	EvoMab + SoC (N = 224)
ベースラインから親試験 EOS の変化率 (%)						
n	58	101	53	115	111	216
平均 (SE)	1.73 (3.55)	−1.14 (1.31)	−76.95 (1.53)	−75.23 (1.23)	−35.83 (4.24)	−40.59 (2.67)
SD	27.03	13.14	11.17	13.19	44.68	39.31
ベースラインから OLE week 12 の変化率(%)						
n	57	98	53	115	110	213
平均(SE)	16.50 (5.02)	−68.79 (2.36)	5.79 (3.80)	−71.00 (1.57)	11.34 (3.21)	−69.99 (1.37)
SD	37.89	23.34	27.67	16.83	33.64	20.07
ベースラインから OLE week 48 の変化率(%)						
n	48	87	48	107	96	194
平均(SE)	20.47 (4.05)	−64.00 (3.43)	16.86 (4.32)	−66.01 (2.85)	18.66 (2.95)	−65.11 (2.19)
SD	28.09	31.98	29.90	29.46	28.92	30.55

EOS = 試験終了、EvoMab = evolocumab、LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール、N = 無作為割付けされ SoC 対照期間の中間解析対象集団の日本人被験者、 n =無作為割付けし、投与しデータのある被験者数、OLE = 非盲検継続、SD =標準偏差、SE = 標準誤差、 SoC = 標準治療.

要約は測定値に基づき欠測値の補完はしていない。week 48 の n 数が少ないのは、データカットオフ時点で week 48 (n = 21)前に中止、week 48 (n = 18)に達していない、又は LDL-C がない(n = 6)あるいは未入手(n = 2)の被験者を反映している。

ベースラインは親試験のベースラインと定義。

日本人被験者のスタチン基礎療法の強度の変化について解析を行った結果、親試験のベースラインでは evolocumab 群の 76.8%、対照群の 76.1%は中等度（改変された ACC/AHA に基づく）のスタチン治療を受けていたが、20120138 試験の day1 では evolocumab 群の 22.3%、対照群の 23.0%が中等度から低強度のスタチンに変更していた。対照群では、スタチンの減量により LDL-C がわずかに上昇したと考えられる。evolocumab 群ではスタチンを減量した被験者がいたにも関わらず LDL-C の低下を認めた。

LDL-C に基づく有効性の結果では Q2W と Q4W の投与群では同様の変化を認めた。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点でのグローバル被験者の ICOAS を対象に、親試験のベースラインから継続投与試験の各規定来院時（投与 12 週時点及び 24 週時点）reflexive LDL-C（mg/dL）の平均変化率を表 2.7.6.24-8 に要約する。投与群における 4 種類の異なる組み合わせ（親試験における投与群／継続投与試験における投与群）のそれぞれについて解析を行った結果を示す。群間差の解析から、対照と比較して evolocumab により、平均算出 LDL-C（SE）のベースラインからの有意な低下が投与 12 週時点（64.5% [1.5%] ）及び 24 週時点（59.6% [1.7%] ）で認められた（P < 0.001）。上述の群間差（evolocumab 対標準治療）と evolocumab 群における LDL-C の親試験ベースラインからの低下（範囲：50%～53%）に認められる、LDL-C 及びほかの脂質パラメータ（non-HDL-C、ApoB、総コレステロールなど）の親試験終了時から OLE 試験投与 12 週時点までのわずかな増加は、おそらくかなりの数の OLE 試験被験者（43.7%）が親試験 20110115 から移行してきたことに起因すると考えられる。1.6 項で述べたように、これらの被験者の多くで行っていた脂質低下基礎療法は OLE 試験移行時に減量したため、おそらくこの結果として血清中脂質が増加したと思われる。

表 2.7.6.24-8　副次評価項目である規定来院時における reflexive LDL-C の親試験ベースラインからの変化率に関する中間結果の要約（ICOAS）

副次評価項目	LDL-C に関する主な結果の要約
親試験ベースラインからの変化率（%）	・ evolocumab 群（親試験）／evolocumab 群（OLE 試験）： reflexive LDL-C の親試験からの低下は継続投与試験において維持された。reflexive 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-53.0%［27.03%］（0.8%）、24 週時点では-51.3%［28.59%］（1.0%）であった。 ・ evolocumab 群（親試験）／対照群（OLE 試験）： LDL-C 濃度は継続投与試験 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、継続投与試験の 12 週時点では 6.9%［38.80%］（1.5%）、24 週時点では 5.3%［33.42%］（1.7%）であった。 ・ 対照群（親試験）／evolocumab 群（OLE 試験）： 親試験ベースラインから継続投与試験 12 週時点及び 24 週時点までの LDL-C の平均変化率［SD］（SE）はそれぞれ-52.2%［32.25%］（1.2%）及び-50.1%［31.97%］（1.5%）であり、親試験で evolocumab 群の被験者に認められた低下と同様であった。 ・ 対照群（親試験）／対照群（OLE 試験）： ・ evolocumab の投与を受けたことのない被験者において、親試験ベースラインの LDL-C 濃度が継続投与試験の 12 週時点及び 24 週時点でおおむね維持され、平均変化率［SD］（SE）はそれぞれ 13.8%［41.43%］（2.3%）及び 7.9%［41.17%］（2.7%）であった。

対照群 = 親試験の対照群又は OLE の標準療法単独群、LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール、OLE = 非盲検継続投与試験、SE = 標準誤差、SoC = 標準療法

[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点でのグローバル被験者では、reflexive LDL-C の親試験ベースラインから継続投与試験投与 12 週時点及び 24 週時点までの変化量の解析からも同様の結果が得られた。ICOAS を対象とした親試験ベースラインから継続投与試験 Year 1 の 3 カ月ごとの各規定来院時（投与 12 週時点及び投与 24 週時点）の算出 LDL-C の変化率及び変化量は reflexive LDL-C で述べた結果と同様であったが、evolocumab 群では、算出 LDL-C 値の変化量に関して、ベースラインからの数値的な低下がより大きいことが一貫して示された。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点でのグローバル被験者では、親試験終了時（親試験 12 週）から継続投与試験の 3 カ月ごとの各来院時（投与 12 週時点及び 24 週時点）の LDL-C の変化率及び変化量の解析結果から、親試験で evolocumab 投与を受けず、継続投与試験で evolocumab 投与に変更になった被験者は約 50%の LDL-C 低下を達成し、これは親試験で evolocumab 投与を受けた被験者に認められた結果と一致していた。本解析のベースライン値（親試験の終了時）は、脂質低下療法（スタチン及びエゼチミブ併用又はスタチン単独）併用下又は非併用下で evolocumab、エゼチミブ又はプラセボを投与した被験者が混在した親試験集団のものであり、親試験終了時から継続投与試験の無作為割り付けまでの期間が治験の開始時期により異なるため、その他の 3 つの投与群の組み合わせに関する有効性の結果の解釈は行わなかった。

ほかの脂質パラメータの親試験ベースラインからの変化率の解析結果には、対応する親試験投与群／継続投与試験投与群の組み合わせにおいて LDL-C の結果と同様のパターンが認められた。ベー

スラインから投与 12 週時点及び投与 24 週時点までに、evolocumab 群では対照群と比較して、non-HDL-C、ApoB、総コレステロール、Lp（a）、トリグリセリド及び VLDL-C が有意に低下し、HDL-C 及び ApoA1 が増加した（すべての群間差について $P < 0.001$）。

2.4 安全性の結果

2.4.1 有害事象

2.4.1.1 有害事象の要約

日本人被験者の有害事象の要約を表 2.7.6.24-9 に示す（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ時点）。

グローバル被験者（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ時点）の有害事象の要約を表 2.7.6.24-10 に示す。

表 2.7.6.24-9 日本人被験者の有害事象の要約（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ時点）（ICOAS）

分類 サブカテゴリー	SoC (N = 113) n (%)	EvoMab 140 mg Q2W + SoC (N = 101) n (%)	EvoMab 420 mg Q4W + SoC (N = 123) n (%)	EvoMab いずれかの EvoMab + SoC (N = 224) n (%)
有害事象発現例	76 (67.3)	75 (74.3)	81 (65.9)	156 (69.6)
Grade ≥ 2	70 (61.9)	61 (60.4)	78 (63.4)	139 (62.1)
Grade ≥ 3	14 (12.4)	12 (11.9)	6 (4.9)	18 (8.0)
Grade ≥ 4	1 (0.9)	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
重篤な有害事象	13 (11.5)	6 (5.9)	7 (5.7)	13 (5.8)
治験薬の投与中止となった有害事象	NA	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
重篤	NA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非重篤	NA	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

EvoMab = evolocumab、N = 無作為割付けされ SoC 対照期間の中間解析対象集団の日本人被験者、Q2W = 2 週 1 回、Q4W = 4 週 1 回 (1 カ月 1 回)、SoC = 標準治療

MedDRA 18.0 版でコード化

Source: Modified from Table 14-6.1.1

表 2.7.6.24-10　グローバル被験者の有害事象の要約（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）（ICOAS）

	親試験の対照		親試験の EvoMab		すべて	
	対照[a] (N = 352) n (%)	EvoMab[b] (N = 704) n (%)	対照[a] (N = 625) n (%)	EvoMab[b] (N = 1247) n (%)	対照[a] (N = 977) n (%)	EvoMab[b] (N = 1951) n (%)
有害事象発現例	175 (49.7)	382 (54.3)	281 (45.0)	606 (48.6)	456 (46.7)	988 (50.6)
Grade ≥ 2	99 (28.1)	177 (25.1)	141 (22.6)	323 (25.9)	240 (24.6)	500 (25.6)
Grade ≥ 3	18 (5.1)	33 (4.7)	29 (4.6)	62 (5.0)	47 (4.8)	95 (4.9)
Grade ≥ 4	1 (0.3)	5 (0.7)	3 (0.5)	4 (0.3)	4 (0.4)	9 (0.5)
重篤な有害事象	16 (4.5)	31 (4.4)	28 (4.5)	52 (4.2)	44 (4.5)	83 (4.3)
投与中止	-	14 (2.0)	-	17 (1.4)	-	31 (1.6)
重篤	-	2 (0.3)	-	4 (0.3)	-	6 (0.3)
非重篤	-	12 (1.7)	-	14 (1.1)	-	26 (1.3)
死亡	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.1)
機器に関連した有害事象	0 (0.0)	14 (2.0)	0 (0.0)	23 (1.8)	0 (0.0)	37 (1.9)
Grade ≥ 2	0 (0.0)	3 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)	7 (0.4)
Grade ≥ 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Grade ≥ 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] 対照 = 標準治療のみの群 [b] EvoMab = evolocumab+標準治療群

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

N = 20120138 試験で無作為割付けされ追跡調査期間が 12 週以上の被験者数、SoC = 標準治療
MedDRA 17.0 版でコード化

Source: Modified from Table 14-6.1.1

2.4.1.2　全有害事象

Year 1（ICOAS）

日本人被験者の evolocumab 群の 156 例（69.6%、Q2W 群 75 例［74.3%］及び Q4W 群 81 例［65.9%］）及び対照群の 76 例（67.3%）に 1 件以上の有害事象が認められた（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。Q2W 群及び Q4W 群の用量間で有害事象の発現に一定の傾向は認められなかった。

有害事象の大部分は CTCAE グレード 1 又はグレード 2 であった。グレード 3 以上の有害事象は、evolocumab 群の 18 例（8.0%）及び対照群の 14 例（12.4%）に認められた。グレード 4 以上の有害事象は、evolocumab 群 2 例（0.9%）及び対照群 1 例（0.9%）に認められた。グレード 4 の有害事象のうち、治験担当医師により治験薬投与と関連があると判断された事象はなかった。

Year 1 における治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象を表 2.7.6.24-14 に示す（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。

また、Year 1 における治験薬投与と関連ありと判断された器官別大分類及び基本語別の有害事象を表 2.7.6.24-15 に示す（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。

グローバル被験者の evolocumab 群の 988 例（50.6%）及び対照群の 456 例（46.7%）に 1 件以上の有害事象が認められた（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。

有害事象の大部分は CTCAE グレード 1 又はグレード 2 であった。グレード 3 以上の有害事象は、evolocumab 群の 95 例（4.9%）及び対照群の 47 例（4.8%）に認められた。グレード 4 以上の有害事象は、evolocumab 群 9 例（0.5%）及び対照群 4 例（0.4%）に認められた。グレード 4 の有害事象のうち、治験担当医師により治験薬投与と関連があると判断された事象はなかった。

ほかの脂質低下療法で認められた安全性リスク（糖尿病、肝臓、筋肉に関するもの）又はほかのタンパク質注射剤で認められた安全性リスク（過敏症反応、注射部位反応）又は C 型肝炎を特定するために、複数の MedDRA 基本語を包括的な検索方法で評価した結果、evolocumab の全体的な安全性の評価は変わらなかった。

Year 1 における治験薬投与と関連ありと判断された器官別大分類及び基本語別の有害事象を表 2.7.6.24-16 に示す。

また、Year 1 における治験薬投与と関連ありと判断された器官別大分類及び基本語別の有害事象を ISS の Table 14-6.604.3（日本語訳）（5.3.5.3 項）に示す。

Year 2（IAAS）

グローバル被験者の 2 例にグレード 1 の有害事象が認められた（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。グレード 2 以上の有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象又は死に至った有害事象は認められなかった。評価された心血管系事象又は冠動脈以外の血行再建は認められなかった。

Year 2 における治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象を表 2.7.6.24-17 に示す。

また、Year2 における治験薬投与と関連ありと判断された有害事象は認められなかった（ISS Table 14 6.604.4 ［5.3.5.3 項］）。

2.4.1.3　主な有害事象

Year 1（ICOAS）

日本人被験者のいずれかの群で5%以上に認められた有害事象（evolocumab群：対照群）は鼻咽頭炎（21.0%：22.1%）、気管支炎（6.3%：4.4%）、糖尿病（6.3%：2.7%）、咽頭炎（2.2%：5.3%）であった（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。糖尿病を発現したすべての被験者は、治療前より糖尿病の既往があり、その糖尿病が悪化した。これらすべての糖尿病は、非重篤で、CTCAEグレード1又はグレード2であり、evolocumabの投与は継続された。糖尿病の発現率は、evolocumab群で対照群よりもわずかに高かった。このことは、2型糖尿病の既往歴のある被験者が、evolocumab群（51.8%）で対照群（45.1%）より多く割付られたことと一致している。

グローバル被験者のevolocumab群で最も多く認められた3つの有害事象（evolocumab群：対照群）は鼻咽頭炎（5.1%：5.3%）、上気道感染（2.5%：2.9%）、筋肉痛（2.1%：1.7%）であった（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。対照群で最も多く認められた3つの有害事象（evolocumab群：対照群）にも鼻咽頭炎及び上気道感染（上述のとおり）が含まれており、次いで気管支炎（1.4%：2.6%）であった。

Year 2（IAAS）

グローバル被験者の17例のうち2例（11.8%）に有害事象（無力症、注射部位出血）が認められた（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。

2.4.1.4　治験中に発現した医療機器と関連のある有害事象

Year 1（ICOAS）

日本人被験者のevolocumab群の4例に治験中に発現した医療機器と関連のある有害事象が認められた（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。これらはすべてCTCAEグレード1又はグレード2であり、すべて投与部位反応であった。

グローバル被験者のevolocumab群の37例（1.9%）に治験中に発現した医療機器と関連のある有害事象が認められた（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。対照群の被験者は医療機器を使用しなかったため、対照群には医療機器と関連のある有害事象は認められなかった。治験中に発現した医療機器と関連のある有害事象を表2.7.6.24-11に示す。有害事象の大部分はグレード1であり、注射部位反応の所見と一致した。6例（0.3%）にグレード2の有害事象が認められ、1例（0.1%）にグレード3の有害事象が認められた。グレード4の有害事象は認められなかった。

Year 2（IAAS）

グローバル被験者の17例に医療機器と関連のある有害事象は報告されなかった（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。

表 2.7.6.24-11　グローバル被験者の基本語別の医療機器と関連のある有害事象（ICOAS）

基本語	EvoMab[a] （N = 1951） n (%)
有害事象発現例	37 (1.9)
注射部位内出血	10 (0.5)
注射部位紅斑	9 (0.5)
注射部位疼痛	6 (0.3)
注射部位血腫	3 (0.2)
注射部位過敏反応	3 (0.2)
注射部位出血	2 (0.1)
注射部位そう痒感	2 (0.1)
注射部位腫脹	2 (0.1)
注射部位硬結	1 (0.1)
注射部位光線過敏反応	1 (0.1)
注射部位発疹	1 (0.1)
注射部位反応	1 (0.1)
医療機器関連損傷	1 (0.1)
四肢痛	1 (0.1)
全身性そう痒症	1 (0.1)
皮膚腫瘤	1 (0.1)

[a] EvoMab = evolocumab + 標準治療

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

N = 20120138 試験で無作為割付けされ追跡調査期間が 12 週以上の被験者数、SoC = 標準治療

MedDRA 17.0 版でコード化

Source: Modified from Table 14-6.2.11

2.4.1.5　有害事象による投与中止

Year 1（ICOAS）

日本人被験者において、治験薬の投与中止に至った有害事象が 1 例（evolocumab 群、非重篤、グレード２のそう痒性皮疹）に認められた（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。なお、対照群の被験者は、治験薬の投与を受けていない。

グローバル被験者において、治験薬の投与中止に至った有害事象が 31 例（1.6%）に認められた（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。6 例（0.3%）に認められた有害事象は重篤と判断された。

Year 2（IAAS）

グローバル被験者において、evolocumab の投与中止に至った有害事象は認められなかった（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。

2.4.1.6　死に至った有害事象

Year 1（ICOAS）

日本人被験者において死亡は認められなかった（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。

グローバル被験者に4例の死亡が認められ、このうち2例（0.1%）はevolocumab群、2例（0.2%）は対照群であった（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。死に至った4件の有害事象は、evolocumab群では心筋梗塞及び突然死、対照群ではクロストリジウム・ディフィシレ感染及び肺の悪性新生物であった。

Year 2（IAAS）

グローバル被験者において、死亡は認められなかった（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。

2.4.1.7　重篤な有害事象

Year 1（ICOAS）

日本人被験者のevolocumab群13例（5.8%）及び対照群13例（11.5%）に少なくとも1件の重篤な有害事象が認められた（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。いずれの群においても1%以上に認められた重篤な有害事象はなかった。重篤な有害事象の発現率は、Q2W群（5.9%）及びQ4W群（5.7%）で同様であった。

グローバル被験者のevolocumab群83例（4.3%）及び対照群44例（4.5%）に重篤な有害事象が認められた（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。このうち5件は治験担当医師によりevolocumabと関連があると判断された。

Year 2（IAAS）

グローバル被験者において、重篤な有害事象は認められなかった（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。

2.4.1.8　心血管系評価項目と評価された事象

Year 1（ICOAS）

日本人被験者において、心血管系事象として評価された事象は5例（evolocumab群3例［1.3%］及び対照群2例［1.8%］）に認められた（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。

グローバル被験者において、心血管系事象として評価された事象が、合計23例（evolocumab群15例［0.8%］及び対照群8例［0.8%］）に認められた（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。死亡（evolocumab群2例［0.1%］、対照群2例［0.2%］）、心筋梗塞（evolocumab群6例［0.3%］、対照群2例［0.2%］）、冠動脈の血行再建（evolocumab群7例［0.4%］、対照群3例［0.3%］）及び脳血管事象（evolocumab群1例［0.1%］、対照群2例［0.2%］）の発現率はevolocumab群と対照群で同様であった。

冠状動脈以外の血行再建が4例に認められ、2例（0.1%）はevolocumab群、2例（0.2%）は対照群であった。

Year 2（IAAS）

グローバル被験者において、心血管事象として評価された事象又は冠動脈以外の血行再建は認められなかった（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。

2.4.2 臨床検査値の評価

Year 1（ICOAS）

日本人被験者において、グレード3以上の臨床検査値異常が3例に認められた（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。2例（evolocumab群1例、対照群1例）では、糖尿病の既往があり、グレード3のグルコースの上昇が認められた。その他の1例では、B型肝炎及び脂肪肝の既往があり、グレード3のアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）の上昇が認められたが、次回の来院時には正常値に戻った。

グローバル被験者において、基準値上限（ULN）の5倍又は10倍を超えるクレアチンホスホキナーゼ（CK）増加の発現率は、全被験者及びベースラインでCK濃度が正常であった被験者において、ベースライン後のすべての時点でevolocumab群と対照群で同様であった（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。

ベースラインのアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が正常であった被験者では、ベースライン後のALT又はASTがULNの3倍超、ALT又はASTがULNの5倍超、あるいは総ビリルビンがULNの2倍超となった事象の発現率は、すべての時点でevolocumab群と対照群で同様であった。evolocumab群の1例はベースライン後の投与12週時点及び24週時点でALT又はASTがULNの3倍超かつ総ビリルビンがULNの2倍超となった。この被験者はベースラインのALT及びASTが正常であり、事象発現時にスタチン及びニトロフラントインなどの複数の関連性が疑われる薬剤を併用していた。スタチン、治験薬及びその他関連性の疑われる併用薬を中止したところ、事象は消失した。

治験薬投与と関連のある臨床的に重要な臨床検査値の異常変動は認められなかった。

Year 2（IAAS）

グローバル被験者において、CK増加又は肝機能検査値の上昇は認められなかった（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。

2.4.3 抗evolocumab抗体産生の状況

グローバル被験者において、抗evolocumab抗体の産生はほとんど認められなかった（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。evolocumab群の被験者3例（3例全員が親試験においてevolocumabを投与されている）が、OLE試験開始後（投与12週時点で2例、投与24週時点で1例）に抗evolocumab結合抗体陽性となった。これらの被験者の1例は投与24週時点で再度の検査の結果が得られ、結果は陰性であった。evolocumab群の更に1例（親試験でプラセボ投与を受けた）がOLE試験のDay 1に抗evolocumab結合抗体陽性となった。この被験者は投与12週時点で抗体陰性となった。中和抗体が陽性となった被験者は認められなかった。

3. 結論

日本人被験者において、OLE試験の投与48週（Year 1の終了）時点でLDL-Cの親試験のベースラインからの平均変化率は、evolocumab群で-65.1%であった。このことは、日本人集団及びグローバル集団の第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の結果と一致しており、Q2W群及びQ4W群の用量で臨床的

に意義のある相違は認められなかった。対照群において、OLE 試験の投与 48 週時点で親試験のベースラインからの平均変化率は 18.7%であり、被験者の約 23%がスタチンを減量したことの影響が考えられた。evolocumab 群ではスタチンを減量した被験者がいたにも関わらず LDL-C の低下を認めた。

少なくとも 1 件以上に認められた有害事象は、evolocumab 群約 70%、対照群 67%であった。Q2W 群及び Q4W 群の用量間で有害事象の発現に一定の傾向は認められなかった。最もよく認められた有害事象は、鼻咽頭炎であった。糖尿病の発現率は、evolocumab 群で対照群よりもわずかに高かった。このことは、2 型糖尿病の既往歴のある被験者が、evolocumab 群で対照群より多く割付られたことと一致している。これらの結果より、新たな安全性のリスクは認められず、現在までに実施した日本人集団及びグローバル集団において認められた安全性プロファイルと一致していた。

7 試験の親試験に参加した合計 3121 例のグローバル被験者を長期非盲検継続投与試験である本試験の中間解析の対象とした（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。このうち 2928 例が本試験で少なくとも 12 週間の評価を受け、本報告で評価した ICOAS の対象となった。1951 例が標準療法と併用して evolocumab 投与を受ける群（evolocumab 群）、977 例が標準療法単独を受ける群（対照群）に無作為に割り付けられた。本中間解析では、合計 1066.5 患者年の evolocumab 曝露を受けた 1951 例のデータを示す。

本中間解析によるデータから、evolocumab 長期投与に関して以下の結論が示された。

- 親試験の投与群（evolocumab 群又は対照群）にかかわらず、本継続投与試験で evolocumab の長期投与を受けた被験者において LDL-C の 50%以上の低下が認められ、低下が維持された。
- 投与 12 週時点及び 24 週時点で認められた LDL-C 及びほかの脂質パラメータの低下は、親試験で evolocumab 投与を受けた被験者の親試験終了時に認められた低下と一致しており、脂質パラメータに対する evolocumab 長期投与の安定的な効果が示された。
- LDL-C 及びほかの脂質パラメータの低下は投与中止により可逆的となり、リバウンドの所見は認められなかった。
- 非盲検継続投与試験の開始時点で、被験者の約 30%が用法・用量（Q2W 及び Q4W）を切り換えた。その後は用法・用量を切り換える被験者はほとんどいなかった。
- evolocumab の長期投与の忍容性は良好であった。有害事象、グレード 3～4 の有害事象及び重篤な有害事象の総発現率は evolocumab 群と対照群でおおむね類似していた。events of interest の包括的な検索方法で評価した結果、evolocumab の全体的な安全性の評価は変わらなかった。
- 治験薬投与と関連のある臨床的に重要な臨床検査値異常を示す変動は認められなかった。抗 evolocumab 結合抗体の産生はまれであり、中和抗体は検出されなかった。
- 心血管系評価項目と評価された事象及び冠動脈以外の血行再建の発現率は evolocumab 群とプラセボ群で同程度であった。
- AI/pen を用いた evolocumab の自宅での自己投与は、安全かつ有効であった。

本試験の中間結果から、原発性高脂血症及び混合型脂質異常症被験者において、evolocumab Q2W 又は Q4W の長期投与は、LDL-C の低下及びほかの脂質パラメータの改善を維持し、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

日本人被験者における死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.24-12 に要約する（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。

グローバル被験者における死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.24-13 に要約する（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。

表 2.7.6.24-12 日本人被験者の 死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）

No	被験者 ID	理由			MedDRA 基本語
		死亡	その他 重篤な AE	有害事象による 中止	
1	[redacted]		X		尿路結石
2	[redacted]		X		狭心症
3	[redacted]		X		結腸ポリープ
4	[redacted]		X		頚部膿瘍
5	[redacted]		X		脂肪腫
6	[redacted]		X		口腔乳頭腫
7	[redacted]		X		大腸ポリープ
8	[redacted]		X		浮動性めまい
9	[redacted]		X		白内障
10	[redacted]		X		硬膜下血腫
11	[redacted]		X		虚血性大腸炎
12	[redacted]		X		肺腺癌
13	[redacted]		X		大腸腺腫性ポリポーシス
14	[redacted]		X		尿路結石
15	[redacted]		X		急性心筋梗塞
16	[redacted]		X		白内障
17	[redacted]		X		感音性難聴, 貧血
18	[redacted]		X		てんかん, 不安定狭心症
19	[redacted]		X		変形性関節症
20	[redacted]		X		大腸ポリープ
21	[redacted]		X		尿管結石
22	[redacted]		X		肝機能異常, 動脈解離
23	[redacted]		X		ラクナ梗塞
24	[redacted]		X		虫垂炎, 腹膜炎

AE = 有害事象、 MedDRA = ICH 国際医薬用語集

a year 2 の治験薬のみの投与期間中に発現

表 2.7.6.24-12　日本人被験者の 死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）（続き）

No	被験者 ID	理由			MedDRA 基本語
		死亡	その他 重篤な AE	有害事象による 中止	
25	[redacted]		X		大腿骨頚部骨折
26	[redacted]		X		リンパ腫
27	[redacted]		X		急性心筋梗塞
28	[redacted]		X		急性腎盂腎炎, 変形性関節症
29	[redacted]			X	そう痒性皮疹

AE = 有害事象、 MedDRA = ICH 国際医薬用語集

a　　year 2 の治験薬のみの投与期間中に発現

表 2.7.6.24-13　グローバル被験者の死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の要約
（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）

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			肺の悪性新生物
2	[redacted]	X			心筋梗塞
3	[redacted]	X		X	突然死
4	[redacted]	X			クロストリジウム・ディフィシレ感染
5	[redacted]		X	X	脳血管発作
6	[redacted]		X		気胸
7	[redacted]		X		陰茎新生物
8	[redacted]		X	X	浸潤性乳頭状乳癌
9	[redacted]		X		放射線胃腸炎
10	[redacted]		X		乳管内増殖性病変
11	[redacted]		X		節足動物刺傷アレルギー
12	[redacted]		X		直腸瘤
13	[redacted]		X		狭心症
14	[redacted]		X		臨床検査異常, 尿路感染, 回転性めまい
15	[redacted]		X		狭心症
16	[redacted]		X		変形性関節症
17	[redacted]		X		尿失禁
18	[redacted]		X		造影剤アレルギー

MedDRA = ICH 国際医薬用語集

表 2.7.6.24-13　グローバル被験者の死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の要約（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）（続き）

番号	被験者 ID	理由			MedDRA 基本語
		死亡	その他の重篤な有害事象	中止に至った有害事象	
19	[redacted]		X		頚動脈狭窄
20	[redacted]		X		喘息, 非心臓性胸痛
21	[redacted]		X		脊髄血腫
22	[redacted]		X		脊柱変形
23	[redacted]		X		乳癌
24	[redacted]		X		乳癌
25	[redacted]		X		呼吸困難
26	[redacted]		X		結腸腺癌
27	[redacted]		X		頭蓋脳損傷, 裂傷, 橈骨骨折
28	[redacted]		X		運動失調
29	[redacted]		X		気管支炎
30	[redacted]		X		憩室炎
31	[redacted]		X		尿路感染
32	[redacted]		X		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
33	[redacted]		X		交通事故
34	[redacted]		X		自殺念慮
35	[redacted]		X		穿孔性虫垂炎
36	[redacted]		X		非心臓性胸痛
37	[redacted]		X		悪性黒色腫
38	[redacted]		X		心膜炎
39	[redacted]		X		急性心筋梗塞
40	[redacted]		X		痛風
41	[redacted]		X		細菌性関節炎
42	[redacted]		X		基底細胞癌
43	[redacted]		X		喀血
44	[redacted]		X		一過性脳虚血発作

MedDRA = ICH 国際医薬用語集

表 2.7.6.24-13　グローバル被験者の死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の要約（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）（続き）

番号	被験者 ID	理由			MedDRA 基本語
		死亡	その他の重篤な有害事象	中止に至った有害事象	
45	[redacted]		X		腟脱
46	[redacted]		X		半月板損傷
47	[redacted]		X		熱傷
48	[redacted]		X		前立腺癌
49	[redacted]		X		半月板損傷
50	[redacted]		X		高血圧
51	[redacted]		X		アルコール症
52	[redacted]		X		大腿骨寛骨臼インピンジメント
53	[redacted]		X	X	急性膵炎
54	[redacted]		X		心房粗動
55	[redacted]		X		腸憩室
56	[redacted]		X	X	リウマチ性多発筋痛, 肺感染, 変形性関節症, 体重減少
57	[redacted]		X		変形性関節症
58	[redacted]		X		腺癌, 前立腺癌
59	[redacted]		X		橈骨骨折
60	[redacted]		X		冠動脈疾患
61	[redacted]		X		顎の骨折
62	[redacted]		X		疼痛
63	[redacted]		X		坐骨神経痛
64	[redacted]		X		線維筋痛
65	[redacted]		X		腰椎骨折
66	[redacted]		X		坐骨神経痛
67	[redacted]		X		狭心症, 失神
68	[redacted]		X		心房細動
69	[redacted]		X		子宮出血
70	[redacted]		X		狭心症
71	[redacted]		X		不安定狭心症, 徐脈, 呼吸困難, 高血圧
72	[redacted]		X		肝酵素上昇, 肺炎, 肺塞栓症

MedDRA = ICH 国際医薬用語集

表 2.7.6.24-13　グローバル被験者の死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の要約
（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）（続き）

番号	被験者 ID	理由			MedDRA 基本語
		死亡	その他の重篤な有害事象	中止に至った有害事象	
73	[redacted]		X		胸膜炎
74	[redacted]		X		肝機能異常
75	[redacted]		X		心筋梗塞
76	[redacted]		X		末梢動脈閉塞性疾患
77	[redacted]		X		膀胱移行上皮癌
78	[redacted]		X		胆管結石, 慢性胆嚢炎
79	[redacted]		X		多発骨折
80	[redacted]		X		腱断裂
81	[redacted]		X		大動脈狭窄, 冠動脈疾患
82	[redacted]		X		運動失調, 頭痛
83	[redacted]		X		心室性頻脈
84	[redacted]		X		痙攣
85	[redacted]		X		肺塞栓症
86	[redacted]		X		腹痛, 十二指腸炎
87	[redacted]		X		胸痛
88	[redacted]		X		末梢性虚血, 移植血管合併症
89	[redacted]		X		食道潰瘍出血
90	[redacted]		X		不安定狭心症
91	[redacted]		X		双極１型障害
92	[redacted]		X		変形性関節症
93	[redacted]		X		変形性関節症
94	[redacted]		X		急性冠動脈症候群, 不安定狭心症
95	[redacted]		X		歩行障害
96	[redacted]		X		冠動脈疾患
97	[redacted]		X		処置後感染

MedDRA = ICH 国際医薬用語集

表 2.7.6.24-13　グローバル被験者の死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の要約（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）（続き）

番号	被験者 ID	理由			MedDRA 基本語
		死亡	その他の重篤な有害事象	中止に至った有害事象	
98	[redacted]		X		急性心筋梗塞, 冠動脈狭窄
99	[redacted]		X		関節脱臼
100	[redacted]		X		不安定狭心症
101	[redacted]		X		末梢動脈瘤
102	[redacted]		X		変形性関節症
103	[redacted]		X		前立腺癌
104	[redacted]		X		房室ブロック
105	[redacted]		X		進行性高血圧
106	[redacted]		X		変形性関節症
107	[redacted]		X		尿路性敗血症
108	[redacted]		X		急性心筋梗塞
109	[redacted]		X		一過性脳虚血発作
110	[redacted]		X		低ナトリウム血症
111	[redacted]		X		急性心筋梗塞, 急性肺水腫, 胸部不快感, 血腫
112	[redacted]		X		子宮平滑筋腫
113	[redacted]		X		胸痛, 筋骨格系胸痛
114	[redacted]		X		下気道感染
115	[redacted]		X		無力症, 頚動脈狭窄, 食道炎, 失神
116	[redacted]		X	X	間質性肺疾患, 肺線維症
117	[redacted]		X		急性心筋梗塞
118	[redacted]		X		切開部位血腫, 単径ヘルニア, 心筋梗塞
119	[redacted]		X		冠動脈血行再建
120	[redacted]		X		腎結石症
121	[redacted]		X		変形性関節症
122	[redacted]		X		臍ヘルニア
123	[redacted]		X		冠動脈狭窄, 心筋梗塞
124	[redacted]		X		膀胱新生物, 尿管結石
125	[redacted]		X		心室性頻脈

MedDRA = ICH 国際医薬用語集

表 2.7.6.24-13　グローバル被験者の死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の要約（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）（続き）

番号	被験者 ID	理由			MedDRA 基本語
		死亡	その他の重篤な有害事象	中止に至った有害事象	
126	[redacted]		X		胸痛
127	[redacted]		X		胆石症, 術後膿瘍
128	[redacted]			X	注射部位紅斑, 注射部位疼痛, 注射部位腫脹
129	[redacted]			X	嘔吐
130	[redacted]			X	認知症
131	[redacted]			X	注射部位発疹
132	[redacted]			X	全身性皮疹
133	[redacted]			X	疲労, 注射部位疼痛
134	[redacted]			X	胸部不快感, 呼吸困難, 疲労, 頭痛, 振戦
135	[redacted]			X	不眠症
136	[redacted]			X	筋肉痛, 悪心
137	[redacted]			X	不眠症
138	[redacted]			X	注射部位紅斑, 注射部位疼痛, 注射部位そう痒感, 注射部位腫脹
139	[redacted]			X	全身性浮腫, 高血圧
140	[redacted]			X	蕁麻疹
141	[redacted]			X	記憶障害
142	[redacted]			X	発疹
143	[redacted]			X	筋肉痛
144	[redacted]			X	関節痛
145	[redacted]			X	注射部位過敏反応
146	[redacted]			X	四肢痛, 鼻漏

MedDRA = ICH 国際医薬用語集

表 2.7.6.24-13　グローバル被験者の死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の要約（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）（続き）

番号	被験者 ID	理由			MedDRA 基本語
		死亡	その他の重篤な有害事象	中止に至った有害事象	
147	[redacted]			X	胸痛, 末梢性浮腫, 動悸, 落ち着きのなさ
148	[redacted]			X	筋肉痛
149	[redacted]			X	注射部位過敏反応
150	[redacted]			X	筋肉痛
151	[redacted]			X	蕁麻疹
152	[redacted]			X	筋肉痛

MedDRA = ICH 国際医薬用語集