2.7.6.26 20120348 試験

治験課題名：原発性高コレステロール血症又は混合型脂質異常症患者を対象とした自宅で使用するプレフィルドシリンジ又はペン型プレフィルドオートインジェクターを使用して evolocumab を被験者が全量投与できることを評価する無作為化多施設共同試験

1. 試験デザイン及び計画の要約

1.1 治験責任医師

[redacted]医師、その他米国及びカナダの 21 施設の医師

1.2 治験実施医療機関

[redacted]（米国[redacted]）、その他 21 施設

1.3 治験期間

2013 年 4 月 18 日（最初の被験者の組入れ日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の試験完了日）

1.4 開発のフェーズ

第 III 相

1.5 目的

1.5.1 主要目的

自宅でプレフィルドシリンジ（PFS）又はペン型プレフィルドオートインジェクター（AI/pen）を用いて evolocumab を使用者が全量投与できることを評価する。

1.5.2 副次目的

指定された医療機器を用いた evolocumab の低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）への効果を評価する。

1.6 治験方法

本試験では、無作為化前に皮下（SC）投与の忍容性を確認する 4 週間のスクリーニング期を設け、PFS によるプラセボ投与を行った後、149 例の被験者を無作為に割り付け登録した。スクリーニング期のプラセボ投与は、被験者の意向に従って、被験者又は治験実施医療機関の職員が PFS を用いて実施した。最終的に組み入れ可能な被験者を evolocumab 140 mg の PFS 又は AI/pen による SC 投

与群に 1:1 の割合で無作為に割り付けた。無作為化には、スクリーニング時の LDL-C 値（130 mg/dL［3.4 mmol/L］未満又は 130 mg/dL 以上）を因子とする層別割り付けを用いた。

被験者は、初回投与日（Day 1）に PFS 又は AI/pen の投与訓練（実施医療機関の職員による実演により、製剤ごとに確立された取扱説明書を用いて実施）を受けた後、実施医療機関の監督下で AI/pen 又は PFS のいずれかを用いて evolocumab 140 mg を自ら SC 投与し、その後の投与 2 週時及び 4 週時は、自宅にて自己投与した。実施医療機関の職員は、投与 2 週時及び 4 週時の各来院時（電話連絡含む）に、被験者が問題なく evolocumab（液剤投与量として 1.0 mL）を全量投与することができたかを質問し、その回答を電子症例報告書（eCRF）に記録した。被験者は LDL-C 測定のため、投与 6 週時に実施医療機関に来院し、投与 8 週時の追跡調査（電話連絡）をもって試験終了（EOS）とした（治験薬の最終投与からおよそ 28 日後）。

本試験の評価スケジュールを表 2.7.6.26-1 に示す。

表 2.7.6.26-1　評価スケジュール

Study Day / Time point	Screen-ing	D1[a] Visit	W2 Telephone visit	W4 Telephone visit	W6 Visit	W8 Telephone visit
General procedures						
Informed consent	X					
Medical history	X					
Vital signs (sitting BP, heart rate)	X	X			X	
Review AEs/ADEs/SAEs/CV events	X[b]	X	X	X	X	X
Concomitant therapy	X	X	X	X	X	X
Dietary instruction	X	X	X	X	X	X
Physical examination	X				X	
Body height	X					
Body weight, waist circumference		X			X	
ECG	X					
Randomization to IP		X[c]				
Central laboratory						
Fasting lipids	X[c]	X			X	
Chemistry	X[d]	X			X	
Hematology	X	X			X	
Hemoglobin A1c	X					
Thyroid-stimulating hormone	X					
Anti-evolocumab antibodies		X			X	
Hepatitis C virus antibodies	X[e]					
Hepatitis C virus viral load		X[e]			X[e]	
Serum pregnancy ; FSH[f]	X[g]				X[g]	
Urinalysis		X				
Urine pregnancy[h]		X[h]			X[h]	
Placebo run-in	X					
PFS or AI/pen instruction	X	X	X	X		
Investigational product						
SC IP on-site		X				
SC IP home-use setting			X	X		
SC IP dispense		X				
SC IP reconcile					X	
Site administered questionnaire (eCRF)						
Inquiry re: administration of IP			X	X		

ADE = 機器の有害事象、AE =有害事象、AI/pen = ペン型プレフィルドオートインジェクター、BP = 血圧、CV = 心血管系、ECG = 心電図、eCRF = 電子症例報告書、FSH = 卵胞刺激ホルモン、IP =治験薬、PFS = プレフィルドシリンジ、SAE = 重篤な有害事象、SC = 皮下

[a] D1 = day of first administration of IP; a visit window of ± 2 days applied to all other visits

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

[c] Randomization should occur within 5 to 10 days after obtaining the end of screening safety labs used to determine eligibility.

[d] Included fasting glucose

[e] Hepatitis C virus (HCV) antibodies only in high risk subjects or in subjects with a history of HCV or if alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) > 2x upper limit of normal (ULN) at any time during screening; viral load only in subjects positive for HCV

[f] Serum pregnancy in women of childbearing potential, FSH only if applicable per exclusion

[g] Blood draw for chemistry and serum pregnancy (women of childbearing potential only) by central laboratory was required.These laboratory results applied to relevant exclusion criteria.

[h] Urine pregnancy in women of childbearing potential

1.7　被験者数

予定被験者数：140 例

登録被験者数：149 例

1.8　診断及び適格性の主な基準

本試験に組み入れ可能な被験者は、年齢 18 歳以上 80 歳以下の、スクリーニング時の空腹時 LDL-C が 85 mg/dL（2.2 mmol/L）以上かつ空腹時トリグリセリドが 400 mg/dL（4.5 mmol/L）以下の男女とした。更に被験者は、無作為割り付け前 4 週間以上にわたり安定した用量でスタチンの投与を受けている（エゼチミブの併用有無にかかわらず）者とした。

すべての選択基準及び除外基準を、治験実施計画書の 4 項（16.1.1 項）に示した。

1.9　被験薬、用量及び投与方法

1.9.1　被験薬

evolocumab は Amgen 社が製造及び梱包を行い、無菌、防腐剤を含有しない溶液として、固定用量の evolocumab の SC 投与用として単回使用、使い捨ての PFS 又は手持ち式、バネ式 AI/pen に充填されて供給された。

PFS 及び AI/pen は、いずれも [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。被験者は、evolocumab 140 mg/mL 溶液を PFS 又は AI/pen で 2 週に 1 回（Q2W）SC 投与した。

スクリーニング期に投与したプラセボは、[redacted]%（w/v）[redacted]、[redacted] mmol/L [redacted]、[redacted] mmol/L [redacted]、[redacted]%（w/v）[redacted] で調整された pH [redacted] の溶液であり、1.0 mL が投与可能な液量が、同様に PFS に充填されていた。

1.9.2　対照薬

該当なし

1.10　投与期間

本試験では、4 週間のスクリーニング期（全被験者にプラセボを投与）と、無作為割り付け及び 4 週間の投与期間を設定し、全治験期間を最長 12 週間とした。

1.11 治験の評価項目

1.11.1 主要評価項目

投与2週時点及び4週時点における被験者の自己申告による全量投与の試みについての報告。治験薬の投与を中止した被験者は、「治験薬の投与前に投与を中止した」として記録した。すなわち、各人の主要評価項目は3つの回答（はい／いいえ／治験薬投与前の投与中止）のいずれかとなる。

1.11.2 副次評価項目

投与6週時点におけるLDL-Cのベースラインからの変化率

1.11.3 探索的評価項目

- 全死因による死亡
- 心血管系疾患に起因する死亡
- 心筋梗塞
- 不安定狭心症のための入院
- 冠動脈の血行再建
- 脳卒中
- 一過性脳虚血発作
- 心不全のための入院

1.12 統計手法

被験者の内訳、人口統計学的データ、ベースライン特性、曝露量、薬物動態データについて記述統計量を示した。連続変数の要約統計量は、平均値、中央値、標準偏差（SD）又は標準誤差（SE）、最小値及び最大値などであり、カテゴリカル変数に関しては、頻度及び割合を示した。

全量投与に関する質問に対する被験者の回答（はい／いいえ／治験薬投与前の投与中止）についてそれぞれの投与ごとで割合を示した。治験薬の投与を中止していないこと、治験薬の投与を試みたことを算出の条件とした。また、2回のVISITを通して取り得る回答のパターンごとの割合も示した。各投与群及び投与群間の割合の差について、95%信頼区間（CI）を算出した。

投与6週時点におけるLDL-Cのベースラインからの変化率は、投与群及び層別因子としてスクリーニング時のLDL-C値（130 mg/dL［3.4 mmol/L］未満又は130 mg/dL以上）をモデルに含めた共分散分析（ANCOVA）を用いて、投与群別に算出した。各投与群及び平均値における投与群間の差について、95% CIを算出した。

別途指定しない限り、LDL-Cに関連するすべての解析について、再測定法を用いた。この方法では、算出LDL-Cが40 mg/dL（1.0 mmol/L）未満又はトリグリセリドが400 mg/dL（4.5 mmol/L）超の基準に該当しない場合は算出LDL-Cを用い、該当する場合はUC LDL-Cの測定値を用いた。

治験中に発現した有害事象は、治験薬の初回投与後各被験者のEOSまでに発現したすべての有害事象と定義し、ICH国際医薬用語集（MedDRA）バージョン16.1を用いて全有害事象を器官別大分類及び基本語にコード化した。

治験中に発現した有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率を、器官別大分類及び基本語別に集計した。治験中に発現した有害事象の要約は、AI/penでの頻度の高い順に一覧表にまとめた。ほかの脂質低下療法と関連している可能性のある有害事象、ほかのタンパク質注射剤の投与と関連のある有害事象及びプロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン9型（PCSK9）阻害剤／LDL受容体の発現増加と理論的に関連のある有害事象（C型肝炎の有害事象）の発現率をカテゴリー及び基本語別に集計した。

本治験総括報告書では、医療機器に起因する副作用（有害事象のうち、治験担当医師が医療機器と関連があると判断した例）は、医療機器関連有害事象として記載した。医療機器関連有害事象は、取扱説明書の記載が不十分であったために生じた有害事象、医療機器の機能不良、使用法過誤又は企図的誤用として要約した。

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

治験期間を通した臨床検査データ及びバイタルサインの結果を要約した。

いずれかの時点で抗evolocumab抗体産生が認められた被験者の数及び割合を示した。

2. 結果の要約

2.1 被験者の内訳

米国及びカナダの22施設において149例の被験者が登録され、75例がPFS群、74例がAI/pen群に無作為に割り付けられた。149例全例が予定された3回のうちの1回以上のevolocumab 140 mg Q2WのSC投与を受け、144例が予定されたすべての投与を受け、試験を完了した。

被験者の内訳を表2.7.6.26-2に示す。

表 2.7.6.26-2　被験者の内訳及び投与中止理由（無作為割り付けされた全被験者）

被験者の状況	EvoMab PFS (N = 75) n (%)	EvoMab AI/pen (N = 74) n (%)	合計 (N = 149) n (%)
治験薬の状況			
投与を全く受けなかった被験者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与を受けた被験者数	75 (100.0)	74 (100.0)	149 (100.0)
投与完了	73 (97.3)	71 (95.9)	144 (96.6)
投与中止	2 (2.7)	3 (4.1)	5 (3.4)
有害事象	2 (2.7)	1 (1.4)	3 (2.0)
被験者の希望	0 (0.0)	2 (2.7)	2 (1.3)
試験完了の状況			
試験を完了した被験者	74 (98.7)	70 (94.6)	144 (96.6)
試験を中止した被験者	1 (1.3)	4 (5.4)	5 (3.4)
同意撤回	1 (1.3)	2 (2.7)	3 (2.0)
治験依頼者の判断 [a]	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)
追跡不能	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)

AI/pen = ペン型プレフィルドオートインジェクター、EvoMab = evolocumab、IP = 治験薬、N = 無作為割付した被験者数、 n = 測定値のある被験者数; PFS = プレフィルドシリンジ

[a] 1 例(被験者 [redacted])はすべてのスクリーニング及び有効性評価を完了したが、week 8 の有害事象の確認目的の電話での追跡調査前、早期に継続試験（20120138 試験）に組み入れられたため、治験依頼者の判断で中止した。

Source:Modified from Table 14-1.1.1

2.2 人口統計学的データ

試験対象集団の構成は 58.4%が男性、41.6%が女性であり、被験者の平均年齢（SD）は 60.9（10.3）歳であった。半数以上の被験者（59.1%）が 65 歳未満であった。白人（80.5%）が集団の大部分を占めており、次いで黒人（12.1%）、アジア人（6.0%）、ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系（0.7%）、不明（0.7%）であった。また、大部分の被験者（89.9%）が非ヒスパニック系又は非ラテン系であった。

治験薬の投与を受けた全被験者のベースライン時の人口統計学的データを表 2.7.6.26-3 に示す。

表 2.7.6.26-3 ベースライン時の人口統計学的データ（FAS）

	EvoMab PFS (N = 75)	EvoMab AI/pen (N = 74)	合計 (N = 149)
性別- n (%)			
男性	39 (52.0)	48 (64.9)	87 (58.4)
女性	36 (48.0)	26 (35.1)	62 (41.6)
民族- n (%)			
ヒスパニック又はラテン系	9 (12.0)	6 (8.1)	15 (10.1)
非ヒスパニック又はラテン系	66 (88.0)	68 (91.9)	134 (89.9)
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	2 (2.7)	7 (9.5)	9 (6.0)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	11 (14.7)	7 (9.5)	18 (12.1)
ハワイ先住民又はその他太平洋諸島住民	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)
白人	62 (82.7)	58 (78.4)	120 (80.5)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
混血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
欠落	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)
日本人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第 1 世代	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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			
北米	75 (100.0)	74 (100.0)	149 (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)

Page 1 of 2

N = 無作為割付けし治験薬投与した被験者数; EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、PFS = プレフィルドシリンジ、AI/pen = ペン型プレフィルドオートインジェクター、SD = 標準偏差、Q1 = 25 パーセンタイル、 Q3 = 75 パーセンタイル

被験者 [redacted] は人種情報の提供を拒否した。

[redacted]

表 2.7.6.26-3　ベースライン時の人口統計学的データ（FAS）（続き）

	EvoMab PFS (N = 75)	EvoMab AI/pen (N = 74)	合計 (N = 149)
年齢 (歳)			
n	75	74	149
平均	61.2	60.6	60.9
SD	11.1	9.6	10.3
中央値	62.0	61.5	62.0
Q1, Q3	54.0, 70.0	53.0, 68.0	54.0, 69.0
最小, 最大	31, 80	40, 79	31, 80
年齢 - n (%)			
< 65 歳	42 (56.0)	46 (62.2)	88 (59.1)
≥ 65 歳	33 (44.0)	28 (37.8)	61 (40.9)

N = 無作為割付けし治験薬投与した被験者数; EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、PFS = プレフィルドシリンジ、AI/pen = ペン型プレフィルドオートインジェクター、SD = 標準偏差、Q1 = 25 パーセンタイル、 Q3 = 75 パーセンタイル

被験者 [redacted] は人種情報の提供を拒否した。

[redacted]

2.3　有効性の結果

投与 2 週時点及び 4 週時点における自己投与による evolocumab の全量投与例は、PFS 群 96.0%、AI/pen 群 89.2%であった（表 2.7.6.26-4）。投与 4 週時点までに治験薬の投与を中止した被験者は、PFS 群及び AI/pen 群でそれぞれ 2.7%、4.1%であった。投与 2 週時点及び／又は 4 週時点に evolocumab を全量投与できなかった被験者は、PFS 群及び AI/pen 群でそれぞれ 1.3%、6.7%であった。投与 2 週時点及び 4 週時点に自己投与で evolocumab を全量投与することができた被験者の割合における AI/pen 群と PFS 群の差（95% CI）は-6.8%（-16.3%、2.0%）であった。PFS により evolocumab を全量投与することができた被験者の割合（95% CI）は、投与 2 週時点で 97.3%（90.8%、99.3%）、投与 4 週時点で 96.0%（88.9%、98.6%）であった。AI/pen により evolocumab を全量投与することができた被験者の割合（95% CI）は、投与 2 週時点で 95.9%（88.7%、98.6%）、4 週時点で 91.9%（83.4%、96.2%）であった。

表 2.7.6.26-4　投与 2 週及び 4 週時点における治験薬全量投与に関する被験者の自己申告結果（FAS）

	EvoMab PFS (N = 75)	EvoMab AI/pen (N = 74)	治療差
Week 2 結果			
被験者の状況			
全量投与 n (%)	73 (97.3)	71 (95.9)	-1.4
(95% CI)	(90.8, 99.3)	(88.7, 98.6)	(-8.8, 5.7)
全量投与できず n (%)	1 (1.3)	2 (2.7)	1.4
(95% CI)	(0.2, 7.2)	(0.7, 9.3)	(-4.8, 8.1)
治験薬投与中止 n (%)	1 (1.3)	1 (1.4)	0.0
(95% CI)	(0.2, 7.2)	(0.2, 7.3)	(-5.9, 6.0)
Week 4 の結果			
被験者の状況			
全量投与 n (%)	72 (96.0)	68 (91.9)	-4.1
(95% CI)	(88.9, 98.6)	(83.4, 96.2)	(-13.0, 4.2)
全量投与できず n (%)	1 (1.3)	3 (4.1)	2.7
(95% CI)	(0.2, 7.2)	(1.4, 11.3)	(-3.7, 10.0)
治験薬投与中止 n (%)	2 (2.7)	3 (4.1)	1.4
(95% CI)	(0.7, 9.2)	(1.4, 11.3)	(-5.7, 8.8)
Week 2 及び 4			
被験者の状況			
Week 2 全量投与及び			
Week 4 全量投与 n (%)	72 (96.0)	66 (89.2)	-6.8
(95% CI)	(88.9, 98.6)	(80.1, 94.4)	(-16.3, 2.0)
Week 4 全量投与できず n (%)	0 (0.0)	3 (4.1)	4.1
(95% CI)	(0.0, 4.9)	(1.4, 11.3)	(-1.5, 11.3)
Week 4 治験薬投与中止 n (%)	1 (1.3)	2 (2.7)	1.4
(95% CI)	(0.2, 7.2)	(0.7, 9.3)	(-4.8, 8.1)
Week 2 全量投与できず及び			
Week 4 全量投与 n (%)	0 (0.0)	2 (2.7)	2.7
(95% CI)	(0.0, 4.9)	(0.7, 9.3)	(-2.5, 9.3)
Week 4 全量投与できず n (%)	1 (1.3)	0 (0.0)	-1.3
(95% CI)	(0.2, 7.2)	(0.0, 4.9)	(-7.2, 3.7)
Week 4 治験薬投与中止 n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0
(95% CI)	(0.0, 4.9)	(0.0, 4.9)	(-4.9, 4.9)
Week 2 治験薬投与中止及び			
Week 4 治験薬投与中止 n (%)	1 (1.3)	1 (1.4)	0.0
(95% CI)	(0.2, 7.2)	(0.2, 7.3)	(-5.9, 6.0)

AI/pen = ペン型プレフィルドオートインジェクター、CI = 信頼区間、 EvoMab = evolocumab; IP = 治験薬、N = 無作為割付けし治験薬投与した被験者数、n = 測定値のある被験者数、PFS = プレフィルドシリンジ

全量投与とは計画した投与時点での全量投与の記録がある場合。全量投与できなかったとは計画した投与時点で治験薬を中止していないが全量投与の記録がない場合。治験薬の中止とは計画した投与時点前に被験者が治験薬の投与を中止した記録がある場合。

95% CI は Wilson score 法を用いて算出した。治療差の 95% CI の割合は Newcombe hybrid score 法を用いて算出した。

[redacted]

ベースライン時の平均 LDL-C 濃度（SD）は、PFS 群 116.9（25.0）mg/dL、AI/pen 群 118.1（28.7）mg/dL であった。投与群及び層別因子を共変量としてモデルに含めた解析での投与 6 週時点の

reflexive LDL-C のベースラインからの低下率の最小二乗平均（SE）は、PFS 群 59.74%（2.57%）、AI/pen 群 63.43%（2.67%）であり、投与群差の推定値は-3.70%（3.38%）であった。

2.4　薬力学の結果

ベースライン時の平均 PCSK9 濃度（SD）は、PFS 群及び AI/pen 群の薬物動態解析対象集団において、それぞれ 314（101）ng/mL 及び 321（118）ng/mL であった。evolocumab 投与後の 6 週時点（4 週時の投与から 2 週間後）の平均 PCSK9 濃度（SD）は、PFS 群及び AI/pen 群でそれぞれ 180（101）ng/mL 及び 145（90.5）ng/mL であった。

2.5　薬物動態の結果

evolocumab 140 mg Q2W を 4 週間 SC 投与したときの投与 6 週時点の血清中非結合型 evolocumab の平均濃度（SD）は、PFS 群及び AI/pen 群でそれぞれ 3.12（3.24）μg/mL 及び 4.62（4.62）μg/mL であった。

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 2.7.6.26-5 に示す。

表 2.7.6.26-5　有害事象の要約（FAS）

	EvoMab PFS (N = 75)	EvoMab AI/pen (N = 74)
有害事象発現例 - n(%)	22 (29.3)	20 (27.0)
Grade ≥ 2	11 (14.7)	7 (9.5)
Grade ≥ 3	3 (4.0)	2 (2.7)
Grade ≥ 4	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	3 (4.0)	2 (2.7)
治験薬の投与中止	2 (2.7)	1 (1.4)
重篤	1 (1.3)	1 (1.4)
非重篤	1 (1.3)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)
機器に関連した有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)

AI/pen = ペン型プレフィルドオートインジェクター、EvoMab = evolocumab、IP = 治験薬、N = 無作為割付けし治験薬投与した被験者数、n = 測定値のある被験者数; PFS = プレフィルドシリンジ

Source:Modified from Table 14-6.1.1

2.6.1.2　全有害事象

有害事象は、PFS 群で 22 例（29.3%）、AI/pen 群で 20 例（27.0%）に認められた。有害事象共通用語規準（CTCAE、バージョン 4.03）グレード 2 以上の有害事象は、PFS 群で 11 例（14.7%）、AI/pen 群で 7 例（9.5%）、グレード 3 の有害事象は、PFS 群で 3 例（4.0%）、AI/pen 群で 2 例

（2.7%）に認められ、グレード4以上の有害事象は認められなかった。また重篤な有害事象は、PFS群で3例（4.0%）、AI/pen群で2例（2.7%）に1件以上認められた。

治験中に発現した有害事象を器官別大分類及び基本語別に表2.7.6.26-6に示す。

また、治験薬投与と関連ありと判断された器官別大分類及び基本語別の有害事象の要約をISSのTable 14-6.604.10（日本語訳）（5.3.5.3項）に示す。

表 2.7.6.26-6　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	EvoMab PFS (N = 75) n (%)	EvoMab AI/Pen (N = 74) n (%)
有害事象発現例	22 (29.3)	20 (27.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (1.4)
血小板減少症	0 (0.0)	1 (1.4)
耳および迷路障害	1 (1.3)	0 (0.0)
回転性めまい	1 (1.3)	0 (0.0)
眼障害	4 (5.3)	0 (0.0)
白内障	1 (1.3)	0 (0.0)
眼瞼紅斑	1 (1.3)	0 (0.0)
羞明	1 (1.3)	0 (0.0)
霧視	2 (2.7)	0 (0.0)
胃腸障害	4 (5.3)	3 (4.1)

AI/pen = ペン型プレフィルドオートインジェクター、EvoMab = evolocumab (AMG 145)、PFS = プレフィルドシリンジ、N = 無作為割付けし治験薬投与した被験者数
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.26-6　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	EvoMab PFS (N = 75) n (%)	EvoMab AI/Pen (N = 74) n (%)
胃腸障害（続き）		
上腹部痛	0 (0.0)	1 (1.4)
下痢	1 (1.3)	1 (1.4)
憩室	0 (0.0)	1 (1.4)
腹痛	3 (4.0)	0 (0.0)
鼓腸	1 (1.3)	0 (0.0)
排便回数増加	1 (1.3)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	1 (1.3)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (4.0)	2 (2.7)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	1 (1.4)
浮腫	0 (0.0)	1 (1.4)
疲労	2 (2.7)	0 (0.0)
医療機器合併症	1 (1.3)	0 (0.0)

AI/pen = ペン型プレフィルドオートインジェクター、EvoMab = evolocumab (AMG 145) 、PFS = プレフィルドシリンジ、N = 無作為割付けし治験薬投与した被験者数
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.26-6　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	EvoMab PFS (N = 75) n (%)	EvoMab AI/Pen (N = 74) n (%)
肝胆道系障害	1 (1.3)	0 (0.0)
胆嚢炎	1 (1.3)	0 (0.0)
胆石症	1 (1.3)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	4 (5.3)	4 (5.4)
気管支炎	0 (0.0)	3 (4.1)
憩室炎	0 (0.0)	1 (1.4)
副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (1.4)
カンジダ感染	1 (1.3)	0 (0.0)
眼感染	1 (1.3)	0 (0.0)
帯状疱疹	1 (1.3)	0 (0.0)
鼻膿瘍	1 (1.3)	0 (0.0)
ウイルス性上気道感染	1 (1.3)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.7)	0 (0.0)

AI/pen = ペン型プレフィルドオートインジェクター、EvoMab = evolocumab (AMG 145) 、PFS = プレフィルドシリンジ、N = 無作為割付けし治験薬投与した被験者数
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.26-6　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	EvoMab PFS (N = 75) n (%)	EvoMab AI/Pen (N = 74) n (%)
傷害、中毒および処置合併症（続き）		
動物咬傷	1 (1.3)	0 (0.0)
足骨折	1 (1.3)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	2 (2.7)	1 (1.4)
高血糖	1 (1.3)	1 (1.4)
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	1 (1.4)
食欲減退	1 (1.3)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	4 (5.3)	3 (4.1)
筋攣縮	0 (0.0)	1 (1.4)
四肢痛	0 (0.0)	1 (1.4)
腱炎	0 (0.0)	1 (1.4)
背部痛	2 (2.7)	0 (0.0)
変形性関節症	1 (1.3)	0 (0.0)

AI/pen = ペン型プレフィルドオートインジェクター、EvoMab = evolocumab (AMG 145)、PFS = プレフィルドシリンジ、N = 無作為割付けし治験薬投与した被験者数
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.26-6　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	EvoMab PFS (N = 75) n (%)	EvoMab AI/Pen (N = 74) n (%)
筋骨格系および結合組織障害（続き）		
足底筋膜炎	1 (1.3)	0 (0.0)
神経系障害	6 (8.0)	4 (5.4)
頭痛	4 (5.3)	2 (2.7)
脳血管発作	0 (0.0)	1 (1.4)
味覚異常	1 (1.3)	1 (1.4)
嗅覚錯誤	0 (0.0)	1 (1.4)
浮動性めまい	1 (1.3)	0 (0.0)
感覚鈍麻	2 (2.7)	0 (0.0)
錯感覚	1 (1.3)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	1 (1.4)
うつ病	0 (0.0)	1 (1.4)

AI/pen = ペン型プレフィルドオートインジェクター、EvoMab = evolocumab (AMG 145) 、PFS = プレフィルドシリンジ、N = 無作為割付けし治験薬投与した被験者数
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.26-6　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	EvoMab PFS (N = 75) n (%)	EvoMab AI/Pen (N = 74) n (%)
腎および尿路障害	2 (2.7)	1 (1.4)
微少病変糸球体腎炎	0 (0.0)	1 (1.4)
腎機能障害	1 (1.3)	0 (0.0)
尿閉	1 (1.3)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.3)	2 (2.7)
肺気腫	0 (0.0)	1 (1.4)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	1 (1.4)
睡眠時無呼吸症候群	0 (0.0)	1 (1.4)
喘息	1 (1.3)	0 (0.0)
慢性閉塞性肺疾患	1 (1.3)	0 (0.0)
咳嗽	1 (1.3)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	3 (4.1)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	2 (2.7)

AI/pen = ペン型プレフィルドオートインジェクター、EvoMab = evolocumab (AMG 145)、PFS = プレフィルドシリンジ、N = 無作為割付けし治験薬投与した被験者数
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.26-6　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	EvoMab PFS (N = 75) n (%)	EvoMab AI/Pen (N = 74) n (%)
皮膚および皮下組織障害（続き）		
発疹	0 (0.0)	1 (1.4)
外科および内科処置	1 (1.3)	0 (0.0)
手根管除圧	1 (1.3)	0 (0.0)
血管障害	2 (2.7)	0 (0.0)
高血圧	2 (2.7)	0 (0.0)

Page 7 of 7

AI/pen = ペン型プレフィルドオートインジェクター、EvoMab = evolocumab (AMG 145) 、PFS = プレフィルドシリンジ、N = 無作為割付けし治験薬投与した被験者数
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

2.6.1.3　主な有害事象

全被験者の 5%（4 例）以上に認められた有害事象は頭痛のみであり、PFS 群で 5.3%（4 例）、AI/pen 群で 2.7%（2 例）であった。頭痛に次いで多く認められた有害事象（PFS 群、AI/pen 群）は、気管支炎（0%［0 例］、4.1%［3 例］）及び腹痛（4.0%［3 例］、0%［0 例］）であった。

2.6.1.4　医療機器の安全性

治験期間中に、治験担当医師により医療機器との関連性が否定できないと判断された有害事象は認められなかった。

2.6.1.5　有害事象による投与中止

治験薬の投与中止に至った有害事象は、PFS 群及び AI/pen 群でそれぞれ 2.7%（重篤な胆嚢炎及び胆石症 1 例、非重篤かつグレード 1 の腎機能障害 1 例）及び 1.4%（重篤な脳血管発作 1 例）に認められた。

2.6.1.6　死に至った有害事象

本試験において死亡例は認められなかった。

2.6.1.7　重篤な有害事象

重篤な有害事象は 6 件に認められ、PFS 群で 3 例（4.0%）に 4 件、AI/pen 群で 2 例（2.7%）に 2 件であった。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。

2.6.2　臨床検査値の評価と心電図

本試験では、特定の臨床検査項目、心電図及びバイタルサインにおいて、臨床的に重要かつ治験薬投与と関連がある異常変動は認められなかった。肝機能検査値又はクレアチンホスホキナーゼ値の異常により、事前に規定された治験薬投与の中止基準に該当した被験者はいなかった。

2.6.3　抗 evolocumab 抗体産生の状況

149 例（ベースライン時 149 例及びベースライン後 147 例）について、抗 evolocumab 抗体が陽性となった被験者は認められなかった。

3.　結論

本試験では、PFS 又は AI/pen のいずれを用いても、被験者が投与訓練を実施後に、自宅にて問題なく evolocumab 140 mg/mL を 1mL 2 回（2 週及び 4 週時）自己投与できることを確認した。自己投与にて evolocumab を問題なく投与できる可能性は、PFS と AI/pen との間で類似していた。

投与 6 週時点における LDL-C のベースラインからの低下量は、PFS 又は AI/pen のいずれかを用いて evolocumab 140 mg を自己投与したときと臨床的に同様であった。薬物動態及び薬力学の結果から、evolocumab はいずれの方法（PFS 又は AI/pen）を用いても治療効果の点で臨床的に同程度であった。

有害事象及び医療機器関連有害事象については、PFS 群と AI/pen 群との間に差は認められなかった。投与に問題がないとの患者からの報告に基づき、PFS 及び AI/pen は、安定した用量でスタチンの投与を受けている（エゼチミブの併用有無にかかわらず）原発性高脂血症及び混合型脂質異常症患者への evolocumab 自己投与の目的に適した医療機器であると考えられた。

本試験の結果から、安定した用量でスタチンの投与を受けている（エゼチミブの併用有無にかかわらず）原発性高脂血症及び混合型脂質異常症を有する被験者で、自宅で問題なく自己投与できることが確認され、使用目的及び使用条件に関して、PFS 及び AI/pen の投与はいずれも有効かつ安全であり、忍容性は良好であった。

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

重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.26-7 に示す。

表 2.7.6.26-7　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	腎機能障害
2	[redacted]		X		胃食道逆流性疾患
3	[redacted]		X	X	胆嚢炎, 胆石症
4	[redacted]		X		喘息
5	[redacted]		X	X	脳血管発作
6	[redacted]		X		微少病変糸球体腎炎

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。

List of Safety Narratives - Main Page

Product : AMG 145 Study Drug Administered : Yes

Case Number	Study ID	Patient ID	Center ID	Related Case	Death Case	Death Date	Dose	Patient Route of Administration	Frequency	Last Dose
[redacted]	20120348.2	[redacted]	66011	No	No	---	UNK UNK, q2wk	Subcutaneous	q2wk	10-JUN-same year*

SAE Reported Term	SAE Preferred Term (SAE Lower Level Term)	Onset Date (Time to Onset)
MINIMAL CHANGE DISEASE	Glomerulonephritis minimal lesion (Minimal change disease)	11-JUN-same year* (1 day)

Case Narrative : INITIAL RECEIPT DATE = 03/JUL/same year*

This 75 year old, Caucasian male was participating in a multi-center, randomized study in subjects with primary hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia to assess subjects ability to administer a full dose of AMG 145 in home-use, using either a prefilled syringe or a prefilled autoinjector/pen and developed life threatening edema legs.

The subjects medical history included hypercholesterolemia, myocardial infarction, hypertension, former cigarette use, percutaneous coronary intervention, transient ischemic attack, acid reflux, kidney stones, prostate biopsy, presbyopia, appendicitis, coronary artery disease, urinary hesitancy and protein in urine. Previous and concurrent treatment for the condition under study included atorvastatin. Concomitant medications included multivitamin, bicalutamide, alfuzosin, losartan and Dexilant (dexlansoprazole).

The subject received the first dose of investigational product on 10/Jun/[redacted]. The next day, on 11/Jun/same year*, the subject developed edema legs. On 01/Jul/same year* the subject was admitted to the hospital. The outcome of the event was unknown and the subject remained hospitalized at the time of the report. The subjects last dose of investigational product prior to the event was on 10/Jun/same year*. Investigational product was continued.

The investigator reported that there was not a reasonable possibility that the event life threatening edema legs was related to investigational product or prefilled autoinjector/pen.

ADDITIONAL INFORMATION RECEIVED ON 17/JUL/same year*: Additional medical history included macular degeneration, dislipidemia, cardiac catheterization in three years ago*, benign prostate hypertrophy with prostate cancer, cervical degenerative disk disease and appendectomy. Additional concomitant medication included Pepcid(famotidine), Lasix (furosemide), Aspirin (acetylsalicylic acid), potassium chloride, Vitamin D3 (colecalciferol), and diclofenac sodium.

On 17/Jun/same year*, the subject was evaluated for edema legs, the subject reported weight gain for one week, and denied shortness of breath or syncope. The subject was started on Lasix, however the subject denied any relief of symptoms, edema and abdominal distention persisted. Zosyn (piperacillin sodium, tazobactam sodium) and bicalutamide were discontinued. Subjects vital signs showed blood pressure of 120/70 mmHg in sitting position, pulse rate of 64 /min. Physical examination revealed cardiac regular rhythm, tender abdomen and lower extremity edema. The subject was instructed on low sodium diet.

On 01/Jul/same year*, the subject was admitted to the hospital. The subject experienced shortness of breath increasing with exertion but denied orthopnea, paroxysmal nocturnal dyspnea. Subjects vital signs included blood pressure of 107/74 mmHg in the sitting position, heart rate of 85, respiratory rate of 18, oxygen saturation of 94 % on room air. Physical examination showed regular cardiovascular rate and rhythm. Lungs had mild bibasilar crackles. 2 + pitting edema to bilateral lower extremities. Urine culture showed no growth. Electrocardiogram revealed sinus rhythm at 58 beats /min, normal axis, normal intervals. Low QRS complexes, no ST or T wave changes noted. Echocardiogram revealed grossly normal left ventricular wall motion and ejection fraction with mild concentric left ventricular hypertrophy. Ejection fraction estimated visually at approximately 55 % without clear cut wall motion abnormalities. Mitral annular calcification with sclerotic changes of the leaflets without restriction to opening or prolapsed.

Echo Doppler showed minimal mitral regurgitation, mild aortic insufficiency, mild tricuspid regurgitation, indirect indices of abnormal left ventricular relaxation, indirect indices of right ventricular systolic pressures of 31 mmHg. Chest x ray showed linear atelectasis in the left lower lobe. There was no evidence of pneumonia, pulmonary edema or pleural effusion. There was aortic atherosclerosis and mild ectasia. Venous Doppler of lower extremities revealed no evidence of deep vein or saphenous vein thrombosis. The common femoral, popliteal and calf veins, as well as the greater saphenous vein were patent with no visible thrombus and with normal venous compression.

Laboratory test results disclosed white blood cell count of 4.1, hemoglobin of 13.7, platelet count of 209, sodium of 141, potassium of 4.5, blood urea nitrogen of 19, creatinine of 1.29, troponin I less than 0.02 x 2, pro brain natriuretic peptide of 1563 and glucose of 106. Urinalysis revealed hazy and yellow in appearance and revealed specific gravity 1.015, pH urine 6.0, negative glucose, bilirubin, ketone bodies, leukocyte esterase and nitrite, urobilinogen < 2.0 mg/dl, small blood, protein 300 mg/dl, white blood cell (WBC) 3/HPF, and RBC 1/HPF, squamous epithelial cells 3 /HPF.

On 02/Jul/same year*, Lasix dose was increased to 40 mg and losartan was stopped. Urine creatinine was 44.38 mg/dl. On 03/Jul/same year*, subjects vital signs included temperature of 97.8 degrees Fahrenheit, pulse rate of 59/min, oxygen saturation of 98 % on room air, and blood pressure of 130/69 mmHg. Laboratory test results revealed hemoglobin of 11.6, platelet count of 161, white blood cell count of 3.1, sodium of 142, potassium of 4.3, chloride of 108, bicarbonate of 26, glucose of 94, blood urea nitrogen of 24, creatinine of 1.17,calcium of 7.3, and albumin of 0.9. Chest X ray showed no evidence of active cardiopulmonary disease.

On 04/Jul/same year*, laboratory test results disclosed antineutrophil cytoplasmic antibody < 1.20, u/ml, complement factor C3 118 mg/dl, complement factor C4 44 mg/dl, hepatitis B core antibody no react, hepatitis B surface antibody < 1.0 mIU/ml, hepatitis B surface antigen non react, hepatitis C antibody non react, and urine protein was 5404 mg/24 hr.

On 05/Jul/same year*, the subject underwent renal biopsy, the results were not provided. Subjects creatinine was 1.26, on 06/Jul/same year*, creatinine was 1.41. On 09/Jul/same year*, subjects vital signs included blood pressure of 90/60 mmHg in the sitting position, pulse rate of 72/min. Edema was unchanged despite of diuretic therapy. Lasix dose was decreased to 20 mg. The subject was diagnosed with nephrotic syndrome. Treatment medication included Lovenox (enoxaparin sodium) and pantoprazole. Risk factors reported included hypertension, dislipidemia and tobacco abuse (cigarettes).

ADDITIONAL INFORMATION RECEIVED ON 29/JUL/same year*: Event term was updated to nephrotic syndrome.

On 06/Jun/same year* the subject was discharged from the hospital. Investigational product was withdrawn. The subject no longer wished to participate in the trial.

The investigator reported that there was not a reasonable possibility that the event nephrotic syndrome was related to investigational product or prefilled autoinjector/pen.

ADDITIONAL INFORMATION RECEIVED ON 13/SEP/same year*: Additional medical history included hyperlipidemia. The subject was discharged on 01/Jul/same year*; however the event was reported as resolved on 07/Aug/same year*. The investigator reported that the event of nephrotic syndrome was secondary to minimal change disease. Reportedly, the event was not associated with worsening heart failure.

ADDITIONAL INFORMATION RECEIVED ON 16/Oct/same year*: The event term was updated to minimal change disease instead of nephrotic syndrome as previously reported by the investigator.

The investigator reported that there was not a reasonable possibility that the event minimal change disease was related to the investigational product or to the prefilled autoinjector/pen.

Product : AMG 145 Study Drug Administered : Yes

Case Number	Study ID	Patient ID	Center ID	Related Case	Death Case	Death Date	Dose	Patient Route of Administration	Frequency	Last Dose
[redacted]	20120348.2	[redacted]	[redacted]	No	No	---	UNK UNK, q2wk	Subcutaneous	q2wk	23-JUL-same year*

SAE Reported Term	SAE Preferred Term (SAE Lower Level Term)	Onset Date (Time to Onset)
CHOLECYSTITIS	Cholecystitis (Cholecystitis)	16-AUG-same year* (24 days)
CHOLELITHIASIS	Cholelithiasis (Cholelithiasis)	16-AUG-same year* (24 days)

Case Narrative : Initial Receipt Date = 22/Aug/same year*

This 75 year old Caucasian male subject was participating in a multi-center, randomized study in subjects with primary hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia to assess subjects ability to administer a full dose of AMG 145 in home-use, using either a prefilled syringe or a prefilled autoinjector/pen and developed chest pain non-cardiac.

The subjects medical history included hypercholesterolemia, mixed dyslipidemia, hypertension (receiving treatment), hypothyroidism, asthma, arthritis on both hands, breast reduction surgery, left ovary removal surgery, cataract surgery on both eyes and finger implant (left hand). Previous and current treatment for the condition under study included pravastatin. Additional concomitant medications included lisinopril, levothyroxine, vitamin B12 (cyanocobalamin) and vitamin D (ergocalciferol).

The subject received the first dose of investigational product AMG 145 on 23/Jul/[redacted]. Approximately three weeks later, on 16/Aug/same year*, the subject presented to the Emergency Room with non-cardiac chest pain. On the same day, the subject was admitted to the hospital and he was diagnosed with gallstones. The event chest pain non-cardiac was reported as not resolved and the subject remained hospitalized at the time of this report. The subjects last dose of investigational product prior to the onset of the event was on 23/Jul/same year*. Investigational product was temporarily withheld.

The investigator reported that there was not a reasonable possibility that the event chest pain non-cardiac was related to the investigational product or the device.

ADDITIONAL INFORMATION RECEIVED ON 05/SEP/same year*: The event term chest pain non cardiac was updated to gallstones. The event gallstones was reported as not resolved and the subject remained hospitalized at the time of this report. The investigator confirmed the investigational product had been withdrawn.

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

ADDITIONAL INFORMATION RECEIVED ON 23/SEP/same year*: The event gallstones were reported as resolved on unspecified date. The subject was discharged from hospital on 24/Aug/same year*.

ADDITIONAL INFORMATION RECEIVED ON 01/OCT/same year*: The event term was updated from gallstones to cholecystitis. The subject was female not male as previously reported. Medical history also included hemorrhoids, neck pain, gastroesophageal reflux disease (GERD), laryngeal spasm, sleep apnea, fatty liver, polyneuropathy, carpal tunnel syndrome on right hand, lyme disease, adrenal nodule, teratoma, chronic diarrhea, rosacea, rheumatoid arthritis, allergic rhinitis, uric acid retention, depression, stress, hepatitis b, genital herpes, hemorrhoidectomy, osteoporosis, neuralgia, vitamin B12 deficiency, hiatal hernia and degenerative joint disease. Concomitant medication also included Ventolin/Proventil (salbutamol), Drisdol (ergocalciferol), hydrochlorothiazide, Temovate E (clobetasol propionate), fluticasone and salmeterol.

On 16/Aug/same year* the subject presented to the emergency room with a 5 hour history of epigastric, right upper quadrant and left upper quadrant pain associated with nausea and watery emesis. The subject was put on nothing by mouth regimen and was started on intravenous fluids, ceftriaxone and Flagyl (metronidazole). Laboratory tests disclosed white blood cell count (WBC) of 13.3, alanine aminotransferase (ALT) of 239, aspartate aminotransferase (AST) of 310, total bilirubin of 4.1, direct bilirubin of 2.8, alkaline phosphatase of 210 and lipase of 169. Electrocardiogram (EKG) was done to rule out myocardial infarction. On 17/Aug/same year*, ultrasound revealed gallstones with gallbladder thickness of 0.4cm, common bile duct of 0.9, no pericholecystic fluid and no sonography Murphy's sign.

On 19/Aug/same year*, endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) with sphincterotomy with extraction of stones and sludge was performed. On 20/Aug/2013 ultrasound followed for endoscopy was performed to confirm the cholelithiasis and also revealed mild esophagitis and a small nodule on the proximal gastric body that was biopsied. Pathologic diagnosis was chronic inactive gastritis.

On 23/Aug/same year*, the subject underwent a laparoscopic cholecystectomy and also an ERCP was performed in order to explore the choledochal duct and removed another gallstone that traveled further down. Additional treatment medication for the event included sodium chloride, morphine, ondansetron and famotidine. The event cholecystitis was reported as resolved on 24/Aug/same year*. Upon discharge the subject was afebrile, tolerating by mouth, passing stool,

voiding, ambulating and pain controlled with medication.

On 3/Sep/same year* the subject presented to the clinic 10 days following laparoscopic cholecystectomy for choledocholithiasis. She stated she had regular bowel movements but no flatus, eating a regular diet with no nausea or vomitting. She felt abdominal heaviness when she stands but symptoms improve while ambulatory, no diffuse tenderness or jaundice although one area of pain in the RLQ when standing. Vital signs revealed blood pressure of 120/71, pulse of 102, body temperature of 96.3 F and respiratory rate of 20. Physical examination revealed abdomen distended, non tender to palpation, soft laterally, bowel sounds present and right lower quadrant pain. Labwork including LFTs and ultrasound of RUQ abdomen for evaluation of abdominal distention. Scheduled to return to clinic in one week after studies.

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

ADDITIONAL INFORMATION RECEIVED ON 02/OCT/same year*: Additional subjects medical history included hyperlipidemia, cholelithiasis (Apr/eight years ago*) and stress. Additional concomitant medication included Proventil, Ventolin HFA (albuterol (salbutamol)), Pravachol (pravastatin sodium), Synthyroid (levothyroxine sodium), Advair (fluticasone propionate, salmeterol xinafoate), Prinzide (hydrochlorothiazide, lisinopril dihydrate), cyanocobalamin, insulin, Lipitor (atorvastatin calcium), melatonin, Lutein (xantofyl), Integra (ascorbic acid, ferrous fumarate, nicotinamide, polysaccharide-iron complex), nystatin, clobetasol, Flaxseed oil (linum usitatissimum seed oil), Omega 3 (fish oil, tocopherol), Glucosamine with chondroitin (chondroitin sulfate, glucosamine sulfate), Multivitamin (ascorbic acid, calcium pantothenate, ergocalciferol, nicotinamide, pyridoxine hydrochloride, retinol, riboflavin, thiamine hydrochloride).

The subject presented to the hospital due to sudden and constant epigastric RUQ (right upper quadrant) and LUQ (left upper quadrant) pain which started two hours after her last meal, it was constant, sharp, squeezing, and was gradually worsening until the subject received Dialudid (hydromorphone hydrochloride) which relieved the pain. Additionally the subject took Acetaminophen (paracetamol) at home, which did not relieve the pain, worsening with deep inspiration. Subsequently the subject presented with abdominal pain, nausea and vomiting of clear emesis, in the setting of hyperbilirrubinemia and a dilated CBD. The subject also presented with shortness of breath (related to asthma history) and pressure like pain that radiated to the chest occasionally. The subject thought she was having a heart attack and drove herself to the hospital. Pain was 10/10 in severity.

On 16/Aug/same year* the subjects vital signs revealed blood pressure of 112/59, heart rate of 69, body temperature of 99.1 Fahrenheit degrees, respiratory rate of 16 and oxygen saturation of 100%. Laboratory tests revealed white blood cell count of 13.3 k/mcL, hemoglobin of 15 g/dl, hematocrit of 47.1%, mean cell volume of 94, platelet count of 353, alanine aminotransferase of 239, aspartate aminotransferase of 310, alkaline phosphatase of 210U/L, total bilirubin of 4.1mg/dl, neutrophil percentage of 87%, potassium of 3.3mmol/l, glucose of 160mg/dl, calcium ionized of 1.07mmol/L, direct bilirubin of 2.8mg/dl, hepatitis panel was negative, urinalysis revealed urine orange, hazy, negative to glucose, nitrate and blood, protein 1+, ketone trace, bilirubin 1+, uribilinogen4EU/dl, leukocyte of 3+, red blood cells of 1, white blood cell of 18, ephitelial cells <1, mucus and hyaline cast of 5.

An ultrasound revealed gallstones, many of which were located near the gallbladder neck and low level echoes suggestive of stones within a prominent common bile duct was suspicious of acute cholecystitis. Gallbladder was mildly thickened. It was positive for sludge. An Ultrasound showed common bile duct of 0.9cm with low level echos possible representing small stones, multiple gallstones, and gallbladder was thickening. Laboratory tests revealed TBIII of 4.1, and leukocytosis of 13.3. After morphine treatment the subjects condition improved. There was no nausea or vomiting. There was no fever or chills, diarrhea or constipation.

List of Safety Narratives - Main Page

On 19/Aug/same year* an endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) showed the ampulla was partially inside of the large juxtapapillary duodenal diverticulum. The ampulla was everted using the sphicteoforme to facilitate cannulation. Cholangiogram showed normal IHDs, CHD/DBD filling defects in the CHD, and small filling defect distal CBC. There was sliliary sphincterotomy performed. There were multiple sweeps with 9-12mm balloon with extraction of sludge and stones. The occlusion cholangiogram was negative. The final diagnosis was ERCP with sphincterotomy and extraction of sludge and stones. An esophago-gastroduodenostomy (EGD) showed a mild esophagitis. There was a small nodule in the proximal gastric body which was biopsed. Random biopsies were taken from antrum. The stomach was normal. Retro Flexion did not reveal addition at abnormalities. Duodenum was normal.

On 23/Aug/same year* the subject underwent a laparoscopic cholecystectomy. The subject tolerated the procedure well.

The investigator reported choledocholithiasis with acute cholecystitis as postoperative diagnosis. Additional treatment for the event included Rocephin (ceftriaxone sodium), Zofran (ondansetron) and Pepcid (famotidine).

ADDITIONAL INFORMATION RECEIVED ON 15/OCT/same year*: The investigator added the event cholelithiasis. Further concomitant mediations included salmeterol. Reportedly, concomitant and treatment medication details were updated. On 16/Aug/same year*, the subject was rushed to the hospital after chest pain and was diagnosed with cholelithiasis and cholecystitis which were confirmed via US. The events cholelithiasis and cholecystitis resolved on 24/Aug/same year*. Investigational product was permanently discontinued.

The investigator reported that there was not a reasonable possibility that the events cholelithiasis and cholecystitis were related to the investigational product or to device.

ADDITIONAL INFORMATION RECEIVED ON 18/OCT/same year*: Additional medical history included hair loss, and worsening vision. Concomitant medication details were updated. On 04/Oct/same year*, the subject contacted site reporting her condition after the surgery. The subject went to four different places for post surgical follow up since 26/Aug/same year* to 04/Oct/same year*. Due to personal reasons, the subject refused to sign medical record release forms, but confirmed that she was doing very well and there was no abnormal finding during post surgical follow up.

Product : AMG 145 Study Drug Administered : Yes

Case Number	Study ID	Patient ID	Center ID	Related Case	Death Case	Death Date	Dose	Patient Route of Administration	Frequency	Last Dose
[redacted]	20120348.2	[redacted]	[redacted]	No	No	---	UNK UNK, q2wk	Subcutaneous	q2wk	24-JUL-same year*

SAE Reported Term	SAE Preferred Term (SAE Lower Level Term)	Onset Date (Time to Onset)
STROKE	Cerebrovascular accident (Stroke)	02-AUG-same year* (9 days)

*新薬承認情報提供時に置き換え

List of Safety Narratives - Main Page

Case Narrative : INITIAL RECEIPT DATE = 05/SEP/2013

This 71 year old, Caucasian female was participating in a multi-center, randomized study in subjects with primary hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia to assess subjects ability to administer a full dose of AMG 145 in home-use, using either a prefilled syringe or a prefilled autoinjector/pen and experienced stroke.

The subjects medical history included hypercholesterolemia, heart failure NYHA class I, hypertension, former cigarette use, coronary artery bypass graft, atrial fibrillation, chronic obstructive pulmonary disease, decreased appetite, coronary artery disease, tricuspid and mitral regurgitation, macular degeneration, depression, peptic ulcer disease without symptoms, fibrocystic breast disease, menopausal syndrome, osteoporosis, cough, vitamin D deficiency, gastrointestinal hemorrhage, emphysema, pulmonary hypertension, lymphadenectomy, sinus congestion, gastroesophageal reflux disease, mild bronchitis and family history of premature coronary heart disease. The subject had allergies to lisinopril, cholestyramine, Zoloft, Paxil and Welchol. Previous and concurrent treatment for the condition under study included atorvastatin. Concomitant medications included Albuterol (salbutamol), albuterol sulfate (salbutamol sulfate), dabigatran etexilate mesylate, mometasone furoate, multiple vitamin (ascorbic acid, ergocalciferol, folic acid, retinol, tocopherol, vitamin B NOS), furosemide, diltiazem hydrochloride, carvedilol, fluticasone salmeterol, guaifenesin codeine and rosuvastatin.

The subject received the first dose of investigational product on 24/Jul/[redacted]. Approximately one week later, on 02/Aug/same year*, the subject developed left leg restless, left foot tingly and then ached, had been sitting with that leg folded, the next day the subject had left arm weakness, but could use fingers, that lasted for a couple of days, slurred speech, felt like a mouthful of marbles, however the subject did not go to the emergency department. Treatment included acetylsalicylic acid. On 05/Aug/same year* the event was reported as resolved. On 27/Aug/same year* magnetic resonance imaging showed evidence of small vessel ischemia extending into the pons, no evidence of acute infarct, retention cyst or polyp within the sphenoid sinus. The investigator reported subjects high cholesterol and atrial fibrillation as risk factors associated with the event. The subject last dose of investigational product prior to the event was on 24/Jul/same year*. Investigational product was withdrawn.

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

ADDITIONAL INFORMATION RECEIVED ON 20/SEP/same year*: The subjects medical history included chronic rhinitis. The investigator reported that on an unknown date, speech therapy evaluation revealed residual pharyngoesophageal dysphagia and speech intelligibility difficulties. The subject had a treatment plan of two to three times per week for twelve weeks with the goal of returning to baseline. The event was reported as not resolved instead of resolved, as previously reported.

ADDITIONAL INFORMATION RECEIVED ON 01/NOV/same year*: The subject's medical history included normal systolic function 50%. The subject has a follow up appointment with her primary care physician and it was reported that the speech difficulty from her stroke reported was resolved. The event of stroke was reported to have resolved on 24/Sep/same year*.

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

Product : AMG 145

Study Drug Administered : Yes

List of Safety Narratives - Main Page

Case Number	Study ID	Patient ID	Center ID	Related Case	Death Case	Death Date	Dose	Patient Route of Administration	Frequency	Last Dose
[redacted]	20120348.2	[redacted]	[redacted]	No	No	---	UNK UNK, q2wk	Subcutaneous	q2wk	---

SAE Reported Term	SAE Preferred Term (SAE Lower Level Term)	Onset Date (Time to Onset)
BRONCHITIS ASTHMATIC	Asthma (Bronchitis asthmatic)	23-JUL-same year*---

Case Narrative : Initial Receipt Date = 24-JUL-same year*

This 75 year old, Caucasian male was participating in a multi-center, randomized study in subjects with primary hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia to assess subjects ability to administer a full dose of AMG 145 in home-use, using either a prefilled syringe or a prefilled autoinjector/pen and developed bronchitis asthmatic.

The subjects medical history included hypercholesterolemia, hyperlipidemia, angina due to atherosclerotic coronary disease, normal systolic function known (LVEF >=50%), myocardial infarction, hypertension, current cigarette use, percutaneous coronary intervention, increased expiratory phase, left kidney cyst, generalized arthritis, psoriasis, transurethral resection of the prostate, benign prostatic hypertrophy, proteinuria, coronary artery disease, mild anterior wall and apical hypokinesia, diastolic heart dysfunction, tricuspid regurgitation, left eye retinal bleed, hiatal hernia, reflux, and family history of premature coronary heart disease (CHD in first degree relative male). Previous and current treatment for the condition under study included simvastatin. Concomitant medications included simvastatin ,omeprazole , Aspirin (acetylsalicylic acid), metoprolol, and Prinivil ((lisinopril dihydrate).

The subject received the first dose of investigational product on 20/Jun/[redacted]. Approximately one month later on 23/Jul/same year*, the subject was hospitalized due to bronchitis asthmatic. The subject had cough that was constant, described as moderate, with no sputum, began gradually and become worse. The subject stated that symptoms were similar to when he was diagnosed with bronchitis before.

On admission, chest x ray revealed possible changes of bronchitis but no evidence of focal infiltrate was seen. On 25/Jul/same year*, laboratory test results disclosed white blood cell count of 16.6 K/UL (ULN 12.0). The investigator considered the subjects smoking history as risk factor associated with the event. Treatment medication included Albuterol (salbutamol), Atrovent (ipratropium bromide), Solumedrol (methylprednisolone sodium succinate), and Levaquin (levofloxacin). The event bronchitis asthmatic was reported as not resolved and the subject remained hospitalized at the time of the report. The subjects last dose of investigational product prior to the event was on 20/Jun/same year*. Investigational product was continued.

The investigator reported that there was not a reasonable possibility that the event bronchitis asthmatic was related to investigational product or prefilled autoinjector/pen.

ADDITIONAL INFORMATION RECEIVED ON 31/JUL/same year*: On 29/Jul/same year* the event was reported as resolved and the subject was discharged from the hospital.

Product : AMG 145

Study Drug Administered : Yes

List of Safety Narratives - Main Page

Case Number	Study ID	Patient ID	Center ID	Related Case	Death Case	Death Date	Dose	Patient Route of Administration	Frequency	Last Dose
[redacted]	20120348.2	[redacted]	[redacted]	No	No	---	UNK UNK, q2wk	Subcutaneous	q2wk	---

SAE Reported Term	SAE Preferred Term (SAE Lower Level Term)	Onset Date (Time to Onset)
CHEST PAIN CAUSED BY REFLUX	Gastrooesophageal reflux disease (Acid reflux (oesophageal))	06-JUL-same year*---

Case Narrative : Initial Receipt Date = 25/SEP/same year*

This 68 year old Caucasian female was participating in a multi-center, randomized study in patients with primary hypercholesterolemia and mixed dyslipidemia to assess users' ability to administer a full dose of AMG 145 in home-use using either a pre-filled syringe or an auto injector device AMG 145 and experienced chest pain caused by reflux.

The subjects medical history included hypercholesterolemia, mixed dyslipidemia, reflux, and headaches. Previous and current treatment for the condition under study included atorvastatin. Concomitant medications included lansoprazole, Imitrex (sumatriptan), Plavix (clopidogrel bisulfate), Aspirin (acetylsalicylic acid), Q10 (ubidecarenone), Omega (omeprazole), Vitamin E (tocopherol), and tramadol.

The subject received the first dose of the investigational product on 24/Jun/[redacted]. Approximately two weeks later, on 06/Jul/same year*, the subject was admitted to the hospital due to recurrent chest pain. During hospitalization troponin showed no elevation and an electrocardiogram (EKG) performed revealed there were no changes. The investigator reported that myocardial infarction was ruled out. The outcome of the event was reported as resolved on 07/Jul/same year* and the subject was discharged from the hospital on the same day. Discharge medication included Carafate (sucralfate). The subjects last dose of the investigational product prior to the event was on 24/Jun/same year*. The investigational product was continued.

The investigator reported that there was not a reasonable possibility that the event chest pain caused by reflux was related to the investigational product or to prefilled syringe.

20120348 Subject with AE's leading to d/c of IP (writing narratives only for non serious; and subjects receiving either AMG 145 or Placebo)

Subject [redacted] enrolled in study 20120348 was a 57 year old female. Subject received the first and last dose of 140 mg AMG 145 SC Q2W on 26 June, [redacted]. On 26 June, same year* (same day after first and last dose of AMG 145), the subject experienced a grade 1 renal impairment leading to withdrawal of AMG 145. The event was continuing. The subject's medical history included stress urinary incontinence. There was no relevant concomitant medication. On 26 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

2.7.6.27 20110233 試験

治験課題名：家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者を対象に evolocumab の安全性、忍容性及び有効性を評価する 2 部形式の第 II/III 相試験

第 II 相（Part A）–家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者を対象に evolocumab の安全性、忍容性及び有効性を評価する非盲検単群多施設共同パイロット試験

第 III 相（Part B）–家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者を対象に evolocumab の安全性、忍容性及び有効性を評価する二重盲検無作為化プラセボ対照多施設共同試験

1. 試験デザイン及び計画の要約

1.1 治験責任医師

[redacted] 医師、その他第 II 相（Part A）は米国の 1 施設の医師、第 III 相（Part B）は南アフリカ、オランダ、チェコ、スペイン、カナダ、米国、ベルギー、フランス、イタリア及びレバノンの 16 施設の医師

1.2 治験実施医療機関

[redacted]（南アフリカ [redacted]）、その他第 II 相（Part A）は 1 施設、第 III 相（Part B）は 16 施設

1.3 治験期間

2012 年 4 月 5 日（第 II 相［Part A］の最初の被験者の組入れ日）～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 III 相［Part B］の最後の被験者の最終来院日）

1.4 開発のフェーズ

第 II/III 相

1.5 目的

1.5.1 第 II 相（非盲検パイロット試験）

1.5.1.1 主要目的

家族性高コレステロール血症ホモ接合体（HoFH）被験者を対象に、evolocumab を 12 週間投与したときの低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）のベースラインからの変化率に対する効果を明らかにする。

1.5.1.2　副次目的

- HoFH 被験者を対象に、evolocumab の安全性及び忍容性を評価する。
- HoFH 被験者を対象に、evolocumab を 12 週間投与したときの LDL-C の変化量、並びに非高比重リポ蛋白コレステロール（non-HDL-C）、アポリポ蛋白 B（ApoB）、総コレステロール／高比重リポ蛋白コレステロール（HDL-C）比及び ApoB／アポリポ蛋白 A-1（ApoA1）比の変化率に対する効果を評価する。
- HoFH 被験者を対象に、evolocumab の薬物動態（PK）及びプロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型（PCSK9）の変化量を評価する。

1.5.2　第 III 相（無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験）

1.5.2.1　主要目的

HoFH 被験者を対象に、evolocumab を 12 週間投与したときの LDL-C のベースラインからの変化率に対する効果を、プラセボとの比較により評価する。

1.5.2.2　副次目的

HoFH 患者を対象に、evolocumab を 12 週間投与したときの ApoB 及びリポ蛋白（a）［Lp（a）］のベースラインからの変化率に対する効果を、プラセボとの比較により評価する。

1.5.2.3　探索的目的

- HoFH 被験者を対象に、evolocumab を 12 週間投与したときの LDL-C のベースラインからの変化量、並びに non-HDL-C、総コレステロール、総コレステロール／HDL-C 比、ApoB/ApoA1 比、超低比重リポ蛋白コレステロール（VLDL-C）、トリグリセリド及び HDL-C の変化率に対する効果をプラセボとの比較により評価する。
- evolocumab を 12 週間投与したときの 15%以上の LDL-C 低下が見られた被験者の割合に対する効果を、プラセボとの比較により評価する。
- HoFH 被験者を対象に、evolocumab の PK 及び PCSK9 の変化量を評価する。

1.6　治験方法

第 II 相（非盲検パイロット試験）

第 II 相（治験実施計画書では［Part A］と記載）は、非盲検、単群、多施設共同、パイロット試験であり、8 例の被験者を登録し、非盲検下で evolocumab 420 mg を月に 1 回（QM）皮下（SC）投与した。初回投与日（Day 1）、投与 4 週時点及び 8 週時点の来院時に、実施医療機関にて evolocumab を投与し、有効性及び安全性のデータを収集した。12 週時点の来院及び脂質パラメータの測定をもって、試験終了とした。超遠心法（UC）及び算出 LDL-C を含む脂質パラメータの中央測定施設による評価は、Day 1、投与 4 週時点、6 週時点、8 週時点及び 12 週時点の規定来院日のほか、投与 2 週時点及び 10 週時点の追加（任意）試験来院を含む各来院日に実施した。生化学検査及

び血液学的検査の安全性評価は、4週に1回の来院時に実施した。有害事象の報告及び臨床評価項目事象の判定のための報告は、投与12週時点まで時期を問わず実施した。

第III相（無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験）

第III相（治験実施計画書では［Part B］と記載）は、第II相試験において有効なLDL-Cの低下（投与12週時点におけるLDL-Cの平均低下率が15%以上と定義）が示された後に開始された二重盲検、無作為化、プラセボ対照、多施設共同試験であった。第III相では、スクリーニング時のLDL-C値（420 mg/dL［10.9 mmol/L］未満又は420 mg/dL以上）を因子とする層別割り付けを用い、HoFH被験者50例をevolocumab 420 mg SC QM群又はプラセボSC QM群に2:1の割合で無作為に割り付けた。投与、試験来院及び評価のスケジュールは第II相と同様であった。

本試験に参加した全被験者の評価スケジュールを以下の表2.7.6.27-1に示す。

表 2.7.6.27-1　評価スケジュール
（全被験者 - 第 II 相及び第 III 相）

Study Day / Timepoint[a]	Screening	Day 1	Week 2*	Week 4	Week 6[b]	Week 8	Week 10*	Week 12 (EOS)
General Procedures								
Informed consent	X							
Medical history	X							
Vital Signs (sitting BP, HR)	X	X	X	X		X	X	X
Review for AEs/SAEs	X[c]	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant therapy	X	X	X	X	X	X	X	X
Physical exam	X	X						X
Body height		X						
Body weight		X						X
12 lead ECG	X							X
Dietary instruction	X	X	X	X	X	X	X	
Enrollment/Randomization		X[d]						
Central Laboratory								
Fasting lipids[e], ApoA1, ApoB	X	X	X	X	X	X	X	X
PK (evolocumab[f]; PCSK9)	X	X	X	X	X	X	X	X
Chemistry	X	X		X		X		X
Hematology	X	X		X		X		X
hsCRP, Lp(a)		X						X
eGFR, FSH[g]	X							
Biomarkers (blood)[h]		X		X				X
Anti-evolocumab antibodies		X		X				X
Serum pregnancy (females of childbearing potential)	X							X
Urinalysis		X						X
Investigational Product								
IP administration[i]		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、ECG = 心電図、eGFR = 推算糸球体濾過量、EOS =試験終了、FSH = 卵胞刺激ホルモン、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)、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、SAE = 重篤な有害事象

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

[b] If necessary, week 6 visit could occur via phone. Labs were drawn at a clinic near the patient's home and sent to the central lab for processing.

[c] Only serious adverse events and study-related adverse events were collected during the screening period.

[d] Enrollment/randomization occurred within 5-10 days of the screening LDL-C blood sample that determined eligibility.

[e] Included LDL-C measurement by preparative 超遠心法.

[f] Not measured in screening samples and samples from subjects not receiving evolocumab.

[g] FSH only in females and if applicable.

[h] If the subject consented to pharmacogenetics analyses, DNA was extracted from blood samples (eg, biomarker samples).

[i] IP was administered after vital signs and blood sampling procedures.

* Week 2 and week 10 assessments and visits were not compulsory. They could be performed according to the subject's availability.

1.7　被験者数

第 II 相において、予定された被験者数は 4～16 例であり、登録された症例は合計 8 例であった。第 III 相において、予定された被験者数は 51 例（evolocumab 群：34 例、プラセボ群：17 例）であり、登録された症例は合計 50 例（evolocumab 群：33 例、プラセボ群：17 例）であった。

1.8　診断及び適格性の主な基準

第 II 相及び第 III 相

第 II 相及び第 III 相に組み入れ可能な被験者は、12 歳以上 65 歳以下（第 III 相では 12 歳以上 80 歳以下）の成人及び青年の男女とした。また、被験者は遺伝子学的に HoFH の診断が確定した者又は未治療時の LDL-C が 500 mg/dL（13 mmol/L）超の既往歴かつ 10 歳未満での黄色腫又は両親の家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体の所見に基づき、臨床的に診断された者とした。さらに、安定した低脂肪食及び既存の脂質低下療法を 4 週間以上にわたって受けており、スクリーニング時の空腹時 LDL-C が 130 mg/dL（3.4 mmol/L）以上、トリグリセリドが 400 mg/dL（4.5 mmol/L）以下、体重が 40 kg 以上である者とした。

1.9　被験薬、用量及び投与方法

1.9.1　被験薬

第 II 相（非盲検パイロット試験）

第 II 相試験の被験薬は evolocumab であり、無菌、無色澄明の凍結液として供給された。各無菌バイアルの内容物は、[redacted] mmol/L [redacted]、[redacted]%（w/v）[redacted]、[redacted]%（w/v）[redacted] [redacted]で調製された pH [redacted]の evolocumab 70 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。

第 III 相（無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験）

第 III 相の被験薬は、evolocumab とプラセボであった。

evolocumab は当初第 III 相では、無菌、無色澄明の凍結液として供給された。各無菌バイアルの内容物は、[redacted] mmol/L [redacted]、[redacted]%（w/v）[redacted]、[redacted]%（w/v）[redacted] [redacted]で調製された pH [redacted]の evolocumab 70 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。その後、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、バネ式のペン型プレフィルドオートインジェクター（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] [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。

プラセボは当初、無菌、無色澄明、蛋白を含有しない凍結液として evolocumab と同様に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] [redacted]で調製された pH [redacted]の溶液であった。その後、プラセボも同様に 1.0 mL が投与できるよう AI/pen に充填されて供給された。内容物は、[redacted]%（w/v）[redacted] [redacted]、[redacted] mmol/L [redacted]、[redacted] mmol/L [redacted]、[redacted]%（w/v）[redacted] [redacted]で調整された pH [redacted]の溶液であった。

第II相及び第III相

第II相及び第III相において、バイアル及びシリンジを用いて液量6 mL又はAI/pen 3本を用いて液量3 mLとして、evolocumab 420 mg（第III相ではそのプラセボ）をQMにてSC投与した。6 mLの液量を分割し（各2 mLを3回投与など）、異なる部位に投与することも可能とした。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 対照薬

本試験において対照薬は使用しなかった。

1.10 投与期間

被験者は、12週間にわたってQMにて合計3回（Day 1、4週及び8週）、治験薬のSC投与を受けた。

1.11 治験の評価項目

1.11.1 第II相（非盲検パイロット試験）

1.11.1.1 主要評価項目

投与12週時点におけるLDL-Cのベースラインからの変化率

1.11.1.2 副次評価項目

- 投与12週時点におけるLDL-Cのベースラインからの変化量
- 投与12週時点におけるnon-HDL-Cのベースラインからの変化率
- 投与12週時点におけるApoBのベースラインからの変化率
- 投与12週時点における総コレステロール／HDL-C比のベースラインからの変化率
- 投与12週時点におけるApoB/ApoA1比のベースラインからの変化率
- 投与12週時点におけるベースラインから15%以上LDL-Cが低下した被験者の割合
- 投与12週時点におけるPCSK9のベースラインからの変化量

1.11.1.3 薬物動態学的／薬力学的評価項目

特定の時点の血清中非結合型evolocumab濃度及び血清中非結合型PCSK9濃度とした。

1.11.1.4 安全性評価項目

- 有害事象の発現率
- 各規定来院時の臨床検査値及びバイタルサイン
- 各規定来院時の心電図（ECG）パラメータ（RR間隔、PR間隔、QRS間隔、QT間隔、QTc間隔等）