- 抗 evolocumab 抗体発現率（結合及び中和抗体）

1.11.2 第 III 相（無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験）

1.11.2.1 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

1.11.2.2 副次評価項目

- 投与 6 週時点と 12 週時点における LDL-C のベースラインからの平均変化率
- 投与 12 週時点における ApoB のベースラインからの変化率
- 投与 6 週時点と 12 週時点における ApoB のベースラインからの平均変化率
- 投与 12 週時点における Lp（a）のベースラインからの変化率
- 投与 6 週時点と 12 週時点における Lp（a）のベースラインからの平均変化率

1.11.2.3 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（第 II 相と同様）。

1.11.2.4 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パラメータ（RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTc 間隔等）
- 抗 evolocumab 抗体発現率（結合及び中和抗体）

1.11.2.5 探索的評価項目

- 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及び投与 6 週時点と 12 週時点の平均変化量
- 投与 12 週時点における 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、VLDL-C、トリグリセリド、HDL-C 及び PCSK9 のベースラインからの変化率及び投与 6 週時点と 12 週時点の平均変化率
- 投与 12 週時点にベースラインから 15%以上 LDL-C が低下した被験者の割合及び投与 6 週時点と 12 週時点の LDL-C の平均変化率がベースラインから 15%以上低下した被験者の割合

1.11.2.6 追加解析

- 規定来院ごとの脂質パラメータ及び高感度 C-反応性蛋白（hsCRP）のベースラインからの変化量及び変化率

- 心血管系評価項目であると判定された事象の発現率（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）
- 冠動脈以外の血行再建

1.12 統計手法

第II相（非盲検パイロット試験）

第II相において、有効性及び安全性の解析は、最大の解析対象集団（FAS）を用いて実施した。FASはevolocumabの投与を1回以上受けたすべての被験者とした。

主要評価項目は、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とし、要約統計量を示した。またUC LDL-Cと算出LDL-Cの両方を用いて解析した。副次評価項目について要約統計量を示した。第II相では正式な仮説検定は実施しなかった。

有害事象は、ICH国際医薬用語集（MedDRA）バージョン16.1を用いてコード化した。安全性の要約には、有害事象（医療機器と関連のある有害事象を含む）、臨床検査パラメータ（シフトテーブルを含む）、バイタルサイン、心電図及び抗evolocumab抗体の要約を含めた。

コールセンターにて確認された有害事象については、治験担当医師に照会した上で、電子症例報告書（eCRF）への記録を依頼し、その後臨床データベースに入力した。このような有害事象は、治験担当医師により医療機器との関連性が否定できないと判断されたものを含めて、治験中に発現した有害事象として報告した。

第III相（無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験）

第III相では、有効性及び安全性の解析は、FASを用いて実施した。FASは無作為化され、治験薬の投与を1回以上受けたすべての被験者とした。被験者の分類は、有効性解析では無作為割り付け、安全性解析では実際の投与群に基づいて実施した。

主要評価項目の主解析では、投与群、層別因子、来院時期、投与群と来院時期の交互作用項を含めた反復測定線形混合効果モデルを用いた。主要評価項目はUC LDL-Cと算出LDL-Cの両方の値を用いた。

主要評価項目の感度分析では、投与完了例の解析対象集団（FASのうち、予定された治験薬の投与を遵守し、主要評価項目の観測値が得られた被験者）及び低比重リポ蛋白受容体（LDLR）障害例の解析対象集団（FASのうち、変異があり、1つ以上のLDLR対立遺伝子においてLDLR活性が5%以上残存している被験者）を用いた。3種類目の感度分析ではFASを対象に、Wilcoxon順位和検定、並べ替え検定、局所最強力検定によるノンパラメトリック解析を用いた。主要評価項目に関する追加のサブグループ解析では、LDLRの機能状態が未確定／欠損のFASの被験者及び青年被験者（FASのうち、スクリーニング時の年齢が18歳未満の被験者）のデータを用いた。

副次評価項目は、FAS及びLDLR障害例の解析対象集団を用いて解析した。副次評価項目に関する解析の統計方法は、主要評価項目の主解析と同様の方法とした。

第III相の安全性の要約は、第II相の安全性の要約と同様とした。

2. 結果の要約

2.1 被験者の内訳

第 II 相（非盲検パイロット試験）

evolocumab の投与を 1 回以上受けた、合計 8 例の被験者を FAS とした。合計 8 例の全被験者が試験を完了した。

第 III 相（無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験）

合計 50 例の被験者が無作為に割り付けられた。evolocumab 群 33 例、プラセボ群 17 例のうち、治験薬の投与を受けた合計 49 例（evolocumab 群 33 例、プラセボ群 16 例）の被験者を FAS とした。合計 49 例の全被験者が試験を完了した。試験を完了し、主要評価項目のデータが得られた合計 44 例（evolocumab 群 29 例、プラセボ群 15 例）を投与完了例の解析対象集団とした。LDLR 障害例の解析対象集団は合計 28 例（evolocumab 群 20 例、プラセボ群 8 例）であり、FAS のうち、LDLR の機能状態が未確定／欠損の被験者は合計 21 例（evolocumab 群 13 例、プラセボ群 8 例）であった。青年被験者のサブグループ（12 歳以上 18 歳未満の被験者）は合計 10 例（evolocumab 群 7 例、プラセボ群 3 例）であった。PK 解析対象集団は、FAS の evolocumab 群の全被験者 33 例であった。

第 III 相における被験者の内訳を表 2.7.6.27-2 に示す。

表 2.7.6.27-2　被験者の内訳及び投与中止理由
第 III 相（無作為割り付けされた全被験者）

	プラセボ	EvoMab	
	QM (N = 17) n (%)	420 mg QM (N = 33) n (%)	合計 (N = 50) n (%)
治験薬の状況			
IP の投与を全く受けなかった被験者	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (2.0)
IP の投与を受けた被験者	16 (94.1)	33 (100.0)	49 (98.0)
IP の投与を完了した被験者	16 (94.1)	31 (93.9)	47 (94.0)
IP の投与を中止した被験者	0 (0.0)	2 (6.1)	2 (4.0)
被験者の希望	0 (0.0)	2 (6.1)	2 (4.0)
試験完了の状況			
試験を完了した被験者	16 (94.1)	33 (100.0)	49 (98.0)
試験を中止した被験者	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (2.0)
同意撤回	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (2.0)

EvoMab = evolocumab (AMG 145)、QM = 4 週に 1 回、IP = 治験薬
スクリーニングした被験者数 52 例
最初の被験者の組入れ日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
最後の被験者の最終来院日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
Source: Modified from Table 14-1.1.1 (Part B).

2.2　人口統計学的データ及びその他のベースライン特性

第 II 相（非盲検パイロット試験）

試験対象集団の構成は 75.0%が男性、25.0%が女性であった。ベースライン時の平均年齢（SD）は 34.3（12.4）歳で、14 歳以上 54 歳以下の範囲であった。ベースライン時点で 18 歳未満の被験者は 1 例であった。8 例の全被験者が白人の非ヒスパニック系であった。

ベースライン時の UC LDL-C の平均血清中濃度（SD）は 441.7（113.3）mg/dL（11.4［2.9］mmol/L）、ベースライン時の算出 LDL-C の平均血清中濃度（SD）は 448.4（117.7）mg/dL（11.6［3.0］mmol/L）であった。その他のベースライン時の脂質パラメータ及び hsCRP についても HoFH による重度の脂質異常症と一致する結果であった。ベースライン時の平均血清中 PCSK9 濃度（SD）は 598.6（121.1）ng/mL（8.3［1.7］nmol/L）であった。

第 III 相（無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験）

試験対象集団の構成は 51.0%が男性、49.0%が女性であった。ベースライン時の平均年齢（SD）は 30.9（12.8）歳で、13 歳以上 57 歳以下の範囲であった。ベースライン時点で 18 歳未満の被験者は 10 例（20.4%）であった。白人（89.8%）が集団の大部分を占め、次いでアジア人（4.1%）、その他（6.1%）であった。

脂質パラメータ、hsCRP 及び PCSK9 のベースライン値は投与群間で同様であった。ベースライン時の UC LDL-C の平均血清中濃度（SD）は 349.4（137.2）mg/dL（9.0［3.5］mmol/L）、ベースライン時の算出 LDL-C の平均血清中濃度（SD）は 348.1（138.0）mg/dL（9.0［3.6］mmol/L）であった。その他のベースライン時の脂質パラメータ及び hsCRP についても HoFH による重度の脂質異常症と

一致する結果であった。ベースライン時の平均血清中 PCSK9 濃度（SD）は 651.4（197.7）ng/mL（9.0［2.7］nmol/L）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 2.7.6.27-3 に示す。

表 2.7.6.27-3　ベースライン時の人口統計学的データ
第 III 相（FAS）

	プラセボ	EvoMab	
	QM (N = 16)	420 mg QM (N = 33)	合計 (N = 49)
性別- n (%)			
男性	8 (50.0)	17 (51.5)	25 (51.0)
女性	8 (50.0)	16 (48.5)	24 (49.0)
民族- n (%)			
ヒスパニック系又はラテン系	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (2.0)
非ヒスパニック系又はラテン系	16 (100.0)	32 (97.0)	48 (98.0)
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 (6.3)	1 (3.0)	2 (4.1)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ハワイ先住民又はその他太平洋諸島住民	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白人	15 (93.8)	29 (87.9)	44 (89.8)
その他	0 (0.0)	3 (9.1)	3 (6.1)
混血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
年齢 (歳)			
N	16	33	49
平均	32.1	30.3	30.9
SD	13.8	12.4	12.8
中央値	30.0	31.0	31.0
Q1, Q3	21.0, 45.0	18.0, 43.0	19.0, 43.0
最小, 最大	14, 57	13, 51	13, 57
年齢- n (%)			
< 18 歳	3 (18.8)	7 (21.2)	10 (20.4)
≥ 18 歳	13 (81.3)	26 (78.8)	39 (79.6)

N = 解析対象集団の組入れ投与した被験者数、EvoMab = evolocumab (AMG 145)、Q1 = 25 パーセンタイル、Q3 = 75 パーセンタイル、 QM = 4 週に 1 回、SD = 標準偏差、最小 = 最小値、最大 = 最大値

[redacted]

2.3　有効性の結果

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

第 II 相（非盲検パイロット試験）

FAS の投与 12 週時点におけるベースラインからの平均低下率（標準誤差［SE］）は、UC LDL-C が 16.5%（6.7%）、算出 LDL-C が 17.2%（6.7%）であった。

第 III 相（無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験）

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）の主解析、感度分析及び追加解析の結果を表 2.7.6.27-4 に示す。evolocumab 群では、プラセボ群と比較して UC LDL-C に統計学的に有意な低下が認められ（調整後 P 値<0.001）、群間差（SE）は 30.9%（6.4%）であった。

FAS における算出 LDL-C の低下についても同様の結果が認められ、evolocumab とプラセボの群間差（SE）は 32.1%（6.4%）であった（P<0.001）。感度分析では、投与完了例の解析対象集団における UC LDL-C の低下について同様の結果が認められ、evolocumab とプラセボの群間差（SE）は 31.9%（6.6%）であった（P<0.001）。また、ノンパラメトリック法による感度分析では、evolocumab はプラセボと比較して UC LDL-C を低下させ（正確検定及び局所最強力検定による P<0.001）、群間差の中央値（95%信頼区間［CI］）は 35.3%（23.6%、47.1%）であった。

LDLR 障害例の解析対象集団を用いた感度分析では、evolocumab とプラセボの群間差（SE）は UC LDL-C の低下が 40.8%（6.1%）（P<0.001）、算出 LDL-C の低下が 41.3%（6.1%）（P<0.001）であった。LDLR 障害例の解析対象集団における群間差は FAS より大きかった。この結果は、evolocumab 群ではベースラインからの平均低下が大きく、プラセボ群ではベースラインからの平均増加が大きかったことが一因であった。

追加解析の結果、LDLR の機能状態が未確定／欠損の被験者からなるサブグループでは、UC LDL-C の低下率（SE）は 16.1%（12.1%）（P=0.20）、算出 LDL-C の低下率は 19.5%（12.3%）（P=0.13）であり、青年被験者のサブグループでは、UC LDL-C の低下率（SE）は 26.7%（16.0%）（P=0.14）であった。

表 2.7.6.27-4　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
第 III 相

解析集団/ 評価項目	LS 平均 (SE)[a] ベースラインからの変化率 プラセボ (N = 16)	 Evolocumab (N = 33)	 治療差 (SE) (95% CI)	 p-値
一次解析				
全解析集団	(N = 16)	(N = 33)		
UC LDL-C、week 12	7.88 (5.26)	-23.05 (3.78)	-30.93 (6.42) (-43.86, -18.00)	<0.001[b]
算出 LDL-C、week 12	9.02 (5.23)	-23.09 (3.83)	-32.12 (6.42) (-45.05, -19.18)	<0.001[c]
感度解析				
完了者解析集団	(N = 15)	(N = 29)		
UC LDL-C、week 12	7.32 (5.35)	-24.61 (3.88)	-31.93 (6.56) (-45.17, -18.69)	<0.001[c]
ノンパラメトリック解析	(N = 15)	(N = 29)		
UC LDL-C、week 12	9.09 (-0.69, 13.14)[d]	-26.25 (-43.78, -13.98)[d]	-35.34 (-47.12, -23.56)[e]	<0.001[f] <0.001[g]
LDLR 障害解析集団	(N = 8)	(N = 20)		
UC LDL-C、week 12	11.21 (5.06)	-29.62 (3.35)	-40.83 (6.07) (-53.35, -28.30)	<0.001[c]
算出 LDL-C、week 12	11.96 (5.08)	-29.29 (3.36)	-41.25 (6.09) (-53.82, -28.68)	<0.001[c]
追加解析				
LDLR 不確定/陰性	(N = 8)	(N = 13)		
UC LDL-C、 week 12	4.43 (9.83)	-11.68 (7.78)	-16.11 (12.05) (-41.38, 9.16)	0.20[c]
算出 LDL-C、week 12	6.97 (9.88)	-12.48 (8.15)	-19.45 (12.34) (-45.39, 6.49)	0.13[c]
青年被験者	(N = 3)	(N = 7)		
UC LDL-C、 week 12	0.68 (10.99)	-26.04 (9.85)	-26.72 (15.95) (-65.67, 12.22)	0.14[c]

CI =信頼区間、 LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール、LDLR =低比重リポ蛋白受容体、LS = 最小二乗平均、SE = 標準誤差 UC = 超遠心法.

[a]治療群、層化因子、計画した来院日及び計画した来院日を共変量とした治療の相互作用を含む反復測定モデルからの最小二乗平均

[b] 多重性-調整 p-値.

[c] 名目上 p-値.

[d] 中央値(四分位範囲)

[e] 中央値の差 (95% CI)

[f] 並べ替え検定からの P-値(直接検定)

[g] 局所最強検定からの P-値

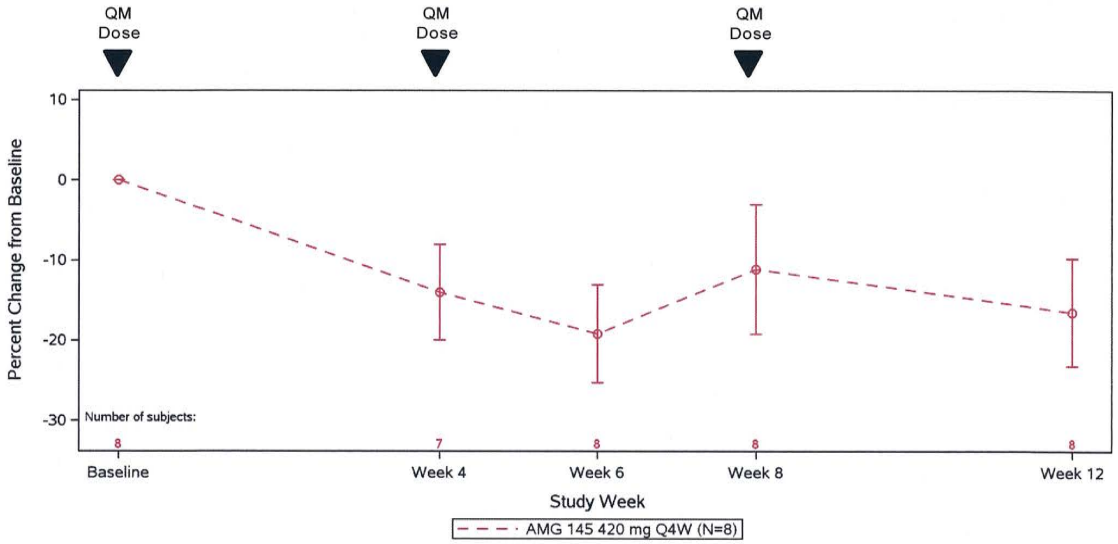
Source: Modified from Table 14-4.1.1 (Part B), Table 14-4.1.1.1 (Part B), Table 14-4.2.1 (Part B), Table 14-4.3.1 (Part B), Table 14-4.3.1.1 (Part B), Table 14-4.4.1 (Part B), Table 14-4.1.1.401 (Part B), Table 14-4.1.1.402 (Part B), and Table 14-4.1.1.410 (Part B).

2.3.2　規定来院時における LDL-C のベースラインからの変化率

第 II 相（非盲検パイロット試験）

LDL-C のベースラインからの低下は、投与 4 週時点の初回評価時から投与 12 週時点までの evolocumab の投与期間にわたって維持され、各時点での平均低下率（SE）は 11.1%（8.1%）から 19.2%（6.1%）であった。各規定来院時の UC LDL-C のベースラインからの平均変化率を図 2.7.6.27-1 に示す。

算出 LDL-C を用いて、FAS における経時的な変化率を解析したところ、UC LDL-C と同様の結果が認められた。

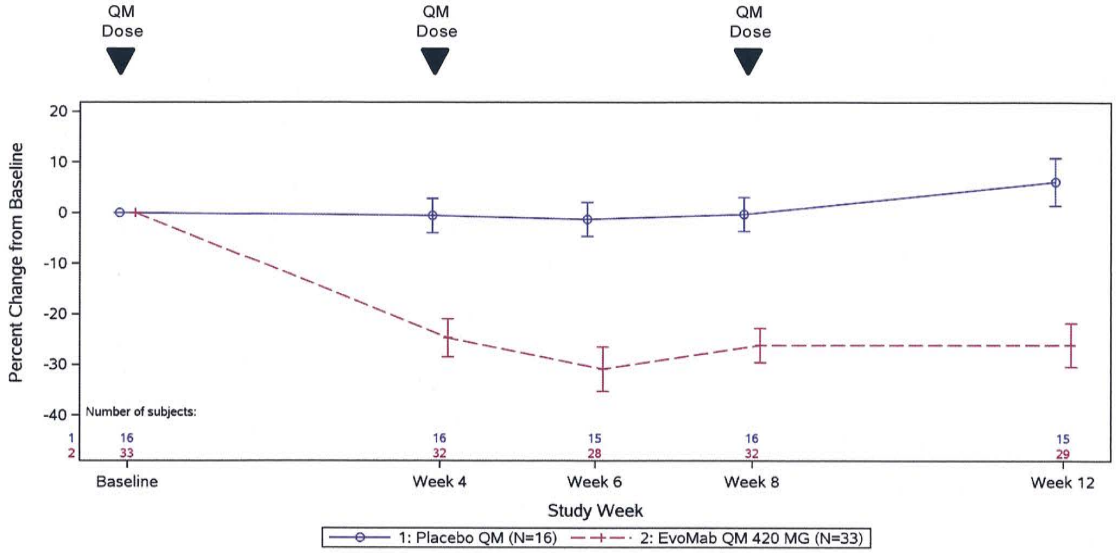


LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール、N = 組入れ、投与した被験者数、QM 又は Q4W = 4 週に 1 回
縦線は平均と標準誤差を示す。プロットは観察データに基づき欠測値は補完していない
Source: Modified from Figure 14-4.23.1.401.

図 2.7.6.27-1　規定来院別の UC LDL-C のベースラインからの平均変化率
第 II 相（FAS）

第 III 相（無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験）

規定来院及び投与群別の UC LDL-C のベースラインからの平均変化率を図 2.7.6.27-2 に示す。evolocumab 群では、UC LDL-C の平均低下率（SE）は 24.7%（3.7%）～30.9%（4.4%）であり、投与 4 週時点の初回評価時点（初回投与後）から投与 12 週時点までの治験期間を通して低下が認められた。プラセボ群では、UC LDL-C は、投与 4 週時点、6 週時点及び 8 週時点でベースライン値に近い値で推移し（ベースラインからの平均変化率は 2%未満）、投与 12 週時点では平均（SE）が 6.1%（4.7%）増加した。算出 LDL-C を用いて、FAS における経時的な変化率を解析したところ、同様の結果が認められた。



LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール、 N = 解析対象集団の組入れ投与した被験者数、EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、 QM = 4 週に 1 回
縦線は平均と標準誤差を示す。プロットは観察データに基づき欠測値は補完していない。
Source: Modified from Figure 14-4.23.1 (Part B).

図 2.7.6.27-2　規定来院及び投与群別の UC LDL-C のベースラインからの平均変化率
第 III 相（FAS）

2.3.3　有効性の副次評価項目

第 II 相（非盲検パイロット試験）

第 II 相の脂質の副次評価項目について、投与 12 週時点におけるベースラインからの変化量の要約を表 2.7.6.27-5 に示す。evolocumab の投与により、UC LDL-C（70.6［32.3］mg/dL、1.8［0.8］mmol/L）及び算出 LDL-C（75.8［32.6］mg/dL、2.0［0.8］mmol/L）の平均低下量（SE）、non-HDL-C（16.6%［6.5%］）、ApoB（14.9%［5.0%］）、総コレステロール／HDL-C 比（18.3%［6.1%］）及び ApoB/ApoA1 比（15.6%［4.7%］）の平均低下率（SE）において、投与 12 週時点におけるすべての有効性副次評価項目に改善が認められた。

また、その他の来院時点での各副次評価項目のベースラインからの変化量を表 2.7.6.27-5 に示す。これらの評価項目はいずれも evolocumab の初回投与後、投与 4 週時点からすべての評価時点で継続して改善が認められた。

投与 12 週時点で 4 例（50.0%）にベースラインから 15%以上の LDL-C 低下が見られた。投与 4 週時点、6 週時点及び 8 週時点における割合はそれぞれ 57.1%、62.5%及び 37.5%であった。

表 2.7.6.27-5　試験来院別の有効性の副次評価項目の要約
第 II 相（FAS）

	EvoMab 420 mg QM (N = 8)			
	Week 4	Week 6	Week 8	Week 12
ベースラインからの平均(SE)変化				
UC LDL-C				
mg/dL	-62.9 (26.2)	-89.4 (27.5)	-44.9 (34.3)	-70.6 (32.3)
mmol/L	-1.6 (0.7)	-2.3 (0.7)	-1.2 (0.9)	-1.8 (0.8)
算出 LDL-C				
mg/dL	-70.9 (24.6)	-88.9 (27.1)	-52.3 (32.1)	-75.8 (32.6)
mmol/L	-1.8 (0.6)	-2.3 (0.7)	-1.4 (0.8)	-2.0 (0.8)
非 HDL-C、%	-15.5% (5.4%)	-17.5% (5.8%)	-11.8% (6.9%)	-16.6% (6.5%)
ApoB、%	-12.6% (4.9%)	-16.8% (6.3%)	-14.2% (6.7%)	-14.9% (5.0%)
TC/HDL-C 比、%	-15.6% (6.5%)	-15.8% (5.6%)	-16.9% (5.6%)	-18.3% (6.1%)
ApoB/ApoA1 比、%	-15.9% (6.5%)	-16.7% (6.2%)	-18.0% (7.9%)	-15.6% (4.7%)
治療差(ベースラインから≥ 15%低下した)、n (%)				
UC LDL-C	4/7 (57.1%)	5/8 (62.5%)	3/8 (37.5%)	4/8 (50.0%)
算出 LDL-C	4/7 (57.1%)	5/8 (62.5%)	3/8 (37.5%)	4/8 (50.0%)

ApoA1 = アポリポ蛋白 A-1、ApoB = アポリポ蛋白 B、EvoMab = evolocumab (AMG 145)、HDL-C = 高比重リポ蛋白コレステロール、LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール、非-HDL-C = 非高比重リポ蛋白コレステロール、QM = 4 週に 1 回、SE = 標準誤差、TC = 総コレステロール、UC = 超遠心法

Source: Modified from Table 14-4.23.1.1 (Part A), Table 14-4.23.1.2 (Part A), Table 14-4.23.2.1 (Part A), Table 14-4.23.2.2 (Part A), Table 14-4.23.3.1 (Part A), Table 14-4.23.3.2 (Part A), Table 14-4.28.1 (Part A), Table 14-4.30.1 (Part A), Table 14-4.31.1 (Part A), and Table 14-4.32.1 (Part A).

第 III 相（無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験）

FAS（49 例）及び LDLR 障害例の解析対象集団（28 例）を用いた解析、並びに LDLR の機能状態が未確定／欠損の被験者からなるサブグループ（21 例）及び青年被験者のサブグループ（10 例）の追加解析について、第 III 相の副次評価項目における群間差を表 2.7.6.27-6 に示す。

evolocumab はプラセボと比較して、投与 6 週時点と 12 週時点の平均 LDL-C を低下させた。群間差は FAS において 29.8%（調整後 P 値<0.001）、LDLR 障害例の解析対象集団では 35.2%（P<0.001）、LDLR の機能状態が未確定／欠損の被験者では 22.5%（P=0.044）、青年被験者では 26.2%（P=0.13）であった。算出 LDL-C の低下についても同様の結果が認められた。

evolocumab はプラセボと比較して、ApoB の投与 12 週時点の値及び投与 6 週時点と投与 12 週時点の平均値を低下させた。群間差は FAS において 23.1%及び 22.9%（調整後 P 値<0.001）、LDLR 障害例の解析対象集団では 33.3%及び 31.0%（P<0.001）、LDLR の機能状態が未確定／欠損の被験者では 9.4%及び 12.9%（P≥0.22）、青年被験者では 16.3%及び 19.1%（P≥0.25）であった。

evolocumab はプラセボと比較して、両解析対象集団において Lp（a）の投与 12 週時点の値及び投与 6 週時点と投与 12 週時点の平均値を低下させた。群間差は FAS において 11.8%及び 11.3%（調整後 P 値=0.088）、LDLR 障害例の解析対象集団では 25.1%（P=0.005）及び 14.4%（P=0.13）であったが、投与 12 週時点において統計学的有意差が認められたのは LDLR 障害例の解析対象集団のみであった。

表 2.7.6.27-6　副次評価項目における群間差
第 III 相（FAS）

解析集団/評価項目	LS 平均 (SE)[a] ベースラインからの変化率 プラセボ	Evolocumab	治療差 (95% CI)	p-値
全解析集団	(N = 16)	(N = 33)		
UC LDL-C、%、weeks 6/12	4.22 (4.56)	-25.56 (3.28)	-29.78 (-40.94, -18.62)	<0.001[a]
算出 LDL-C、%、weeks 6/12	5.79 (4.61)	-25.18 (3.33)	-30.97 (-42.28, -19.67)	<0.001[b]
ApoB、%、week 12	3.97 (4.74)	-19.17 (3.46)	-23.14 (-34.83, -11.45)	<0.001[a]
ApoB、%、weeks 6/12	2.65 (4.42)	-20.24 (3.18)	-22.89 (-33.72, -12.05)	<0.001[a]
Lp(a)、%、week 12	2.43 (5.49)	-9.40 (4.07)	-11.83 (-25.48, 1.82)	0.088[a]
Lp(a)、%、weeks 6/12	-1.43 (4.78)	-12.71 (3.53)	-11.27 (-23.11, 0.56)	0.088[a]
LDLR 障害解析集団	(N = 8)	(N = 20)		
UC LDL-C、%、weeks 6/12	7.18 (4.87)	-28.01 (3.22)	-35.19 (-47.23, -23.15)	<0.001[b]
算出 LDL-C、%、weeks 6/12	8.54 (4.83)	-27.71 (3.20)	-36.25 (-48.21, -24.29)	<0.001[b]
ApoB、%、 week 12	7.10 (4.25)	-26.18 (2.82)	-33.28 (-43.82, -22.75)	<0.001[b]
ApoB、%、 weeks 6/12	7.36 (4.51)	-23.63 (2.97)	-31.00 (-42.13, -19.86)	<0.001[b]
Lp(a) 、%、 week 12	9.78 (6.67)	-15.34 (4.49)	-25.13 (-41.71, -8.55)	0.005[b]
Lp(a) 、%、weeks 6/12	-0.44 (7.54)	-14.80 (5.13)	-14.36 (-33.48, 4.75)	0.13[b]
不確定/陰性 LDLR	(N = 8)	(N = 13)		
UC LDL-C、%、weeks 6/12	1.67 (8.60)	-20.88 (6.81)	-22.54 (-44.42, -0.67)	0.044[b]
算出 LDL-C、%、weeks 6/12	3.82 (8.80)	-20.08 (6.99)	-23.90 (-46.42, -1.37)	0.039[b]
ApoB、%、week 12	0.76 (8.71)	-8.62 (7.04)	-9.38 (-32.08, 13.32)	0.40[b]
ApoB、%、weeks 6/12	-2.34 (8.31)	-15.22 (6.54)	-12.88 (-34.27, 8.51)	0.22[b]
Lp(a) 、%、week 12	-3.76 (8.48)	-0.52 (7.20)	3.24 (-19.57, 26.05)	0.77[b]
Lp(a) 、%、weeks 6/12	-4.94 (6.78)	-7.52 (5.50)	-2.58 (-20.23, 15.07)	0.76[b]
青年被験者	(N = 3)	(N = 7)		
UC LDL-C、%、weeks 6/12	2.74 (10.07)	-23.45 (9.14)	-26.19 (-62.43, 10.05)	0.13[b]
算出 LDL-C、%、weeks 6/12	-	-	-	-
ApoB、%、week 12	2.96 (12.29)	-13.31 (10.70)	-16.27 (-60.90, 28.35)	0.39[b]
ApoB、%、weeks 6/12	5.90 (10.37)	-13.23 (9.24)	-19.13 (-56.12, 17.86)	0.25[b]
Lp(a) 、%、week 12	-9.17 (16.20)	8.14 (13.49)	17.31 (-37.55, 72.17)	0.47[b]
Lp(a) 、%、weeks 6/12	-9.17 (16.20)	-5.82 (13.40)	3.35 (-51.51, 58.20)	0.89[b]

ApoB = アポリポ蛋白 B、CI = 信頼区間、LDL-C =低比重リポ蛋白コレステロール、 LDLR =低比重リポ蛋白受容体、Lp(a) = リポ蛋白（a）、 LS =最小二乗、SE = 標準誤差、UC = 超遠心法

[a] 多重性調整 p-値

[b] 名目上 p-値

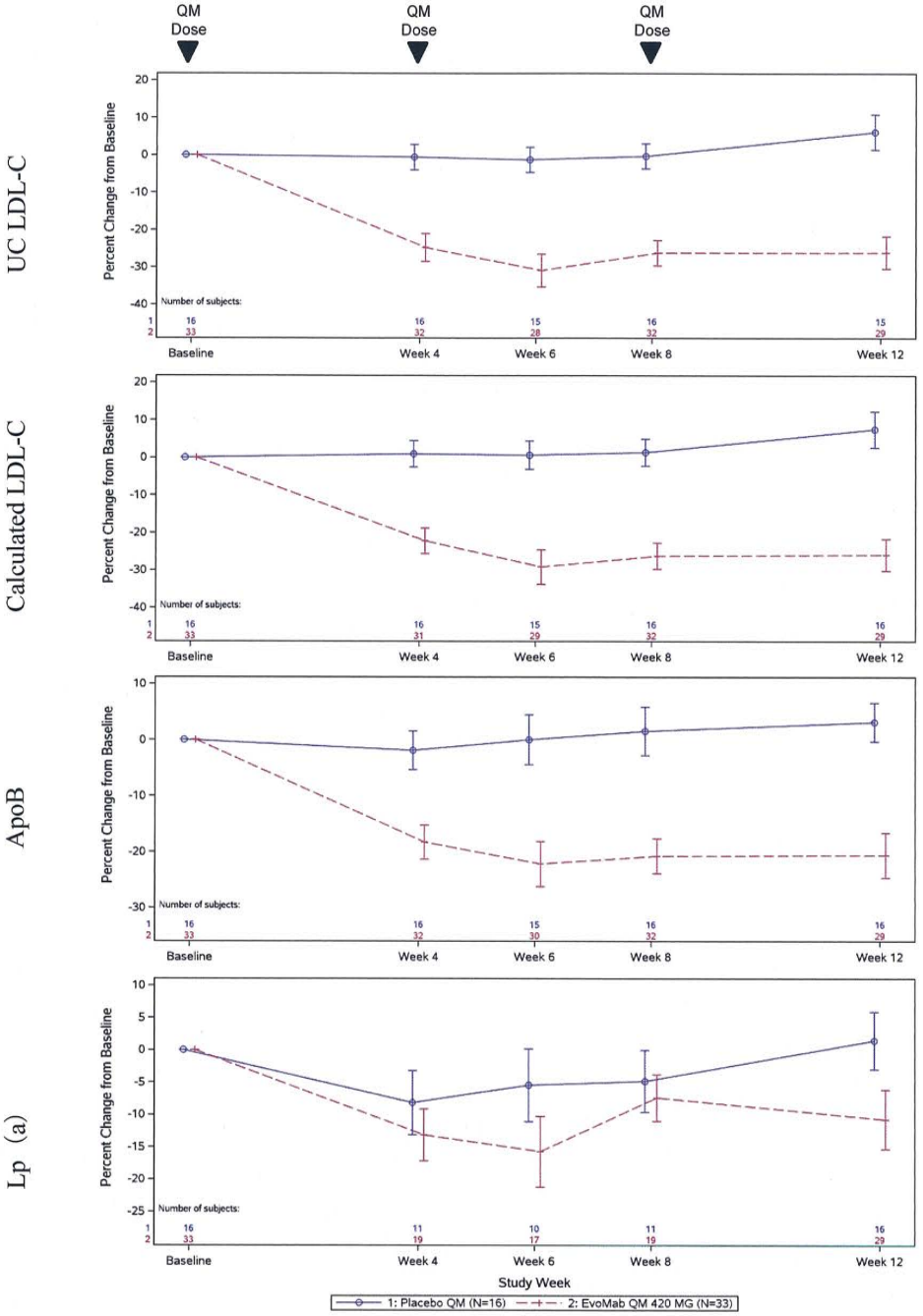
LDLR 欠損解析集団は欠損 LDLR の記録のある全解析対象集団の被験者

Source: Modified from Table 14-4.7.1 (Part B), Table 14-4.7.1.1 (Part B), Table 14-4.7.1.411 (Part B), Table 14-4.8.1 (Part B), Table 14-4.8.1.1 (Part B), Table 14-4.9.1 (Part B), Table 14-4.9.1.1 (Part B), Table 14-4.9.2 (Part B), Table 14-4.9.2.1 (Part B), Table 14-4.9.412 (Part B), Table 14-4.9.413 (Part B), Table 14-4.10.1 (Part B), Table 14-4.10.1.1 (Part B), Table 144.10.2 (Part B), Table 14-4.10.2.1 (Part B), Table 14-4.9.1.404 (Part B), Table 144.10.1.404 (Part B), Table 14-4.7.1.402 (Part B), Table 14-4.7.1.403 (Part B), Table 14-4.9.1.403 (Part B), Table 14-4.10.1.403 (Part B), Table 14-4.10.1.412 (Part B), Table 14-4.10.1.413 (Part B), and Table 14-4.22.1 (Part B).

FAS における有効性の副次評価項目のノンパラメトリック解析でも同様の結果が認められた。これらの解析では、evolocumab 群はプラセボ群と比較して、ApoB を有意に低下させた（正確検定及び局所最強力検定による P<0.001）。群間差の中央値（95% CI）は投与 12 週時点が 21.7%（10.3%、33.1%）、投与 6 週時点と 12 週時点の平均が 25.4%（15.7%、35.1%）であった。また、evolocumab

群はプラセボ群と比較して、Lp（a）を低下させた。群間差の中央値（95% CI）は投与12週時点が16.4%（6.1%、26.7%）、投与6週時点と12週時点の平均が11.3%（-1.3%、24.0%）であった。しかし、正確検定及び局所最強力検定を用いたノンパラメトリック解析におけるLp（a）のP値はそれぞれ0.05を上回った。

副次評価項目の経時的な平均変化率を図2.7.6.27-3に示す。evolocumab群では、すべての来院時に有効性の副次評価項目の低下が認められた。



ApoB = アポリポ蛋白 B、EvoMab = evolocumab (AMG 145)、LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール、Lp(a) = リポ蛋白(a)、N = 解析対象集団の組入れ投与した被験者数、QM = 4 週に 1 回、UC = 超遠心法

縦線は平均と標準誤差を示す。プロットは観察データに基づき欠測値は補完していない

Source: Modified from Figure 14-4.23.1 (Part B), Figure 14-4.24.1 (Part B), Figure 14-4.27.1 (Part B), and Figure 14-4.34.1 (Part B).

図 2.7.6.27-3　各規定来院時及び投与群別の有効性の副次評価項目のベースラインからの平均変化率
第 III 相（FAS）

2.3.4　探索的評価項目

第II相（非盲検パイロット試験）

evolocumabの投与により、総コレステロール（15.1%［6.4%］）、Lp（a）（11.7%［3.8%］）、トリグリセリド（5.7%［5.5%］）及びVLDL-C（14.2%［16.9%］）の平均低下率（SE）、並びにHDL-C（4.7%［7.8%］）及びApoA1（1.3%［5.0%］）の平均上昇率（SE）を含む有効性におけるすべての探索的評価項目において、投与12週時点にベースラインからの改善が認められた。総コレステロール、トリグリセリド及びApoA1はすべての評価時点でベースラインからの改善が認められ、VLDL-C及びHDL-Cは投与6週時点を除くすべての評価時点でベースラインからの改善が認められた。Lp（a）のベースラインからの変化量は投与12週時点のみ測定された。

hsCRPのカテゴリー変化に関する探索的解析では、ベースラインと比較してベースライン後にhsCRPのカテゴリーが高くなる変化は認められなかった。

第III相（無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験）

投与12週時点にUC LDL-Cのベースラインからの低下が認められた被験者はevolocumab群で26例、プラセボ群で5例であった。

evolocumab群の1例では、投与12週時点にUC LDL-C濃度のベースラインからの40%超の上昇が認められた。本被験者（[redacted]）の投与12週時点におけるUC LDL-C濃度はそれ以前のベースライン後の来院時と比較して大幅に高かった（ベースライン、投与4週時点、6週時点、8週時点及び12週時点においてそれぞれ330.5、253、239、295及び442 mg/dL）。本脂質パラメータ値が正しいことは、中央測定にて確認した。

投与12週時点にUC LDL-Cのベースラインからの15%以上の低下が認められた被験者は、evolocumab群で21例（72.4%）、プラセボ群で1例（6.7%）であった。投与6週時点と12週時点の平均において、UC LDL-Cのベースラインからの15%以上の低下が認められた被験者は、evolocumab群で22例（73.3%）、プラセボ群で1例（6.3%）であった。算出LDL-Cを用いて、投与12週時点又は6週時点と12週時点の平均のベースラインからの15%以上の低下を解析したところ、同様の結果が認められた。

evolocumab群のすべてのLDLR障害HoFH被験者において、UC LDL-Cのベースラインからの低下が認められた。プラセボ群のLDLR障害HoFH被験者では、ベースラインからの増加又はベースラインからのわずかな低下が認められた。

2.4　薬物動態／薬力学の結果

2.4.1　薬力学

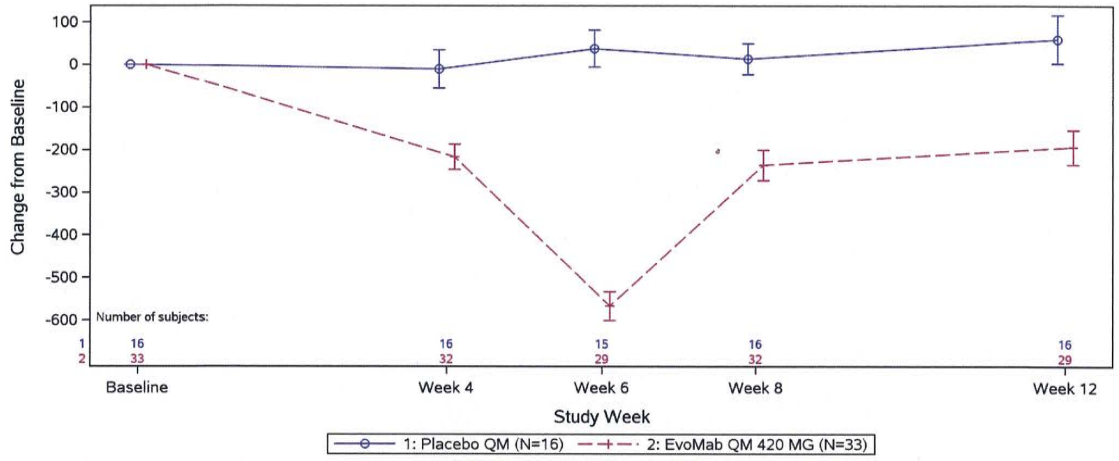
第II相（非盲検パイロット試験）

PCSK9のベースラインからの平均低下率（SE）は、投与6週時点（投与間隔の中間時点）で88.9%（1.6%）であり、投与4週時点、8週時点及び12週時点（各投与間隔の最終時点）で8.4%（10.0%）～22.7%（13.1%）の範囲であった。

第 III 相（無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験）

evolocumab 群ではプラセボ群と比較して、ベースラインから両方の評価時点の値について PCSK9 の有意な低下が認められた（P<0.001）。投与 12 週時点（QM 投与間隔の最終時点）における群間差（SE）は 39.7%（9.6%）、投与 6 週時点と 12 週時点（投与間隔の中間時点及び投与間隔の最終時点）の平均値での群間差（SE）は 68.7%（6.2%）であった。

各来院時における PCSK9 のベースラインからの平均変化量のプロットを図 2.7.6.27-4 に示す。evolocumab 群では、PCSK9 の低下率（平均［SE］）は、投与 6 週時点（90.1%［2.1%］）が投与 4 週時点（32.1%［4.1%］）、投与 8 週時点（33.3%［5.6%］）及び投与 12 週時点（26.6%［5.7%］）と比較して大きかった。プラセボ群では、PCSK9 はベースライン値に近い値で推移し、すべての来院時点で平均増加率（SE）は 2.5%（7.5%）～10.9%（7.8%）の範囲であった。



N =解析対象集団で無作為割付けし、投与した被験者数、EvoMab = evolocumab (AMG 145)、QM = 4 週に 1 回、
PCSK9 =プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型
縦線は平均と標準誤差を示す。プロットは観察データに基づき欠測値は補完していない。

[redacted]

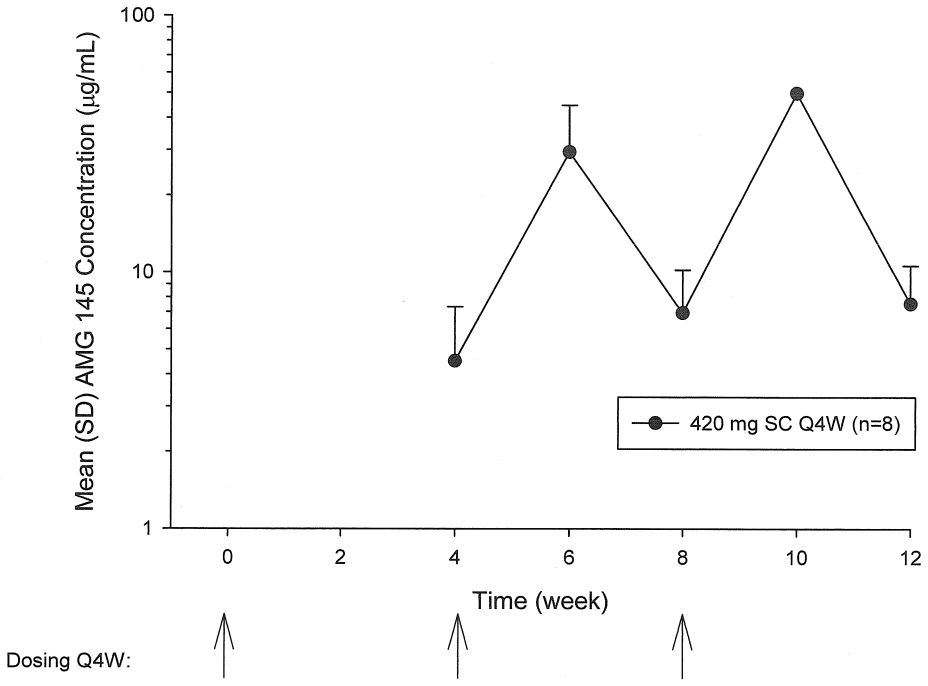
図 2.7.6.27-4　各規定来院時及び投与群別の PCSK9 のベースラインからの変化量の平均値（ng/mL）
第 III 相（FAS）

2.4.2　薬物動態

第 II 相（非盲検パイロット試験）

PK 解析対象集団は 8 例の被験者から採取した合計 42 検体とした。4 つの検体の濃度測定値は、検体採取における逸脱（実際の測定時間が治験実施計画書に規定された±3 日の来院期間外）のため、血清中濃度-時間データの解析から除外した。

SC 投与後の平均血清中非結合型 evolocumab 濃度-時間を図 2.7.6.27-5 に示す。投与 4 週時点、8 週時点及び 12 週時点における非結合型 evolocumab の平均血清中最低濃度（C_{min}）（SD）はそれぞれ 4.51（2.83）、6.94（3.27）及び 7.55（3.07）μg/mL であった。投与 6 週時点（7 例）及び 10 週時点（1 例）おける平均最高血中濃度（C_{max}）はそれぞれ 29.4（15.3）及び 49.9 μg/mL であった。



NOTE: only 1 subject was included at week 10 timepoint.

AMG 145 = evolocumab、QM 又は Q4W = 4 週に 1 回、SC =皮下、SD = 標準偏差

[redacted]

図 2.7.6.27-5　家族性高コレステロール血症ホモ接合体被験者における SC 投与後の血清中非結合型 evolocumab 濃度－時間の平均値（+SD）第 II 相

第 III 相（無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験）

PK 解析対象集団は、49 例の被験者から採取した evolocumab 及び PCSK9 濃度測定用の合計 431 検体とした。14 の検体の濃度測定値は、検体採取における逸脱（実際の測定時間の基準時間からの逸脱が 15%超）、投与前採取予定検体の投与後採取、又は投与忘れのため、血清中濃度-時間データの解析から除外した。

非結合型 evolocumab の血清中濃度-時間データの要約統計量を表 2.7.6.27-7 に示す。

投与 4 週時点、8 週時点及び 12 週時点における非結合型 evolocumab の平均血清中濃度（C_{min}）（SD）はそれぞれ 4.73（3.45）、8.12（5.93）及び 10.9（7.02）µg/mL であった。投与 2 週時点、6 週時点及び 10 週時点における非結合型 evolocumab の平均血清中濃度（C_{max}）（SD）は、それぞれ 21.1（12.0）、35.4（20.1）及び 26.7（12.9）µg/mL であった。

表 2.7.6.27-7　家族性高コレステロール血症ホモ接合体被験者における evolocumab 420 mg QM 投与後の血清中非結合型 evolocumab 濃度-時間データの要約統計量
第 III 相

	血清中非結合型 Evolocumab 濃度 (μg/mL)						
記述統計	Day 1 (N = 31)	Week 2[a] (N = 8)	Week 4 (N = 31)	Week 6 (N = 29)	Week 8 (N = 31)	Week 10[a] (N = 8)	Week 12/ 試験終了 (N = 30)
平均	0.00	21.1	4.73	35.4	8.12	26.7	10.9
SD	0.00	12.0	3.45	20.1	5.93	12.9	7.02
最小	0.00	0.00	0.00	3.75	0.00	1.23	0.00
中央値	0.00	21.0	3.81	33.9	8.68	28.2	10.8
最大	0.00	41.0	16.4	74.7	29.9	39.3	32.6
CV%	-	57.0	72.9	56.7	73.1	48.3	64.5

- = 未報告、CV% = 変動係数、最大= 最大値、最小=最小値、 QM = 4 週に 1 回、 SD = 標準偏差
定量下限は 0.800 μg/mL (0.800 μg/mL 未満を 0 とした)。
[a] Week 2 及び week 10 来院は治験実施計画書により必須ではない。

[redacted]

2.5　安全性の結果

2.5.1　有害事象

2.5.1.1　有害事象の要約

第 III 相において報告された有害事象の要約を表 2.7.6.27-8 に示す。

表 2.7.6.27-8　有害事象の要約
第 III 相（FAS）

	プラセボ	EvoMab
	QM (N = 16) n (%)	420 mg QM (N = 33) n (%)
有害事象発現例	10 (62.5)	12 (36.4)
Grade ≥2	3 (18.8)	7 (21.2)
Grade ≥3	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade ≥4	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤	0 (0.0)	0 (0.0)
非重篤	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)

N =解析対象集団の無作為割付けし投与した被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、QM = 4 週に 1 回
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

2.5.1.2　全有害事象

第 II 相（非盲検パイロット試験）

4 例（50.0%）に治験中に発現した有害事象が認められた。内訳は、アレルギー性鼻炎、消化不良、気管支炎及び疼痛が各 1 件であった。有害事象はすべて有害事象共通用語規準（CTCAE、バージョン 4.0）グレード 1 から 2（軽度から中等度）であった。有害事象による投与中止、重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

第 III 相（無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験）

evolocumab 群で 12 例（36.4%）、プラセボ群で 10 例（62.5%）に治験中に発現した有害事象が認められた。有害事象はすべて CTCAE グレード 1 から 2（軽度から中等度）であった。有害事象による投与中止、重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

青年被験者のサブグループでは、有害事象が evolocumab 群で 7 例中 3 例（42.9%）、プラセボ群で 3 例中 2 例（66.7%）に認められた。青年被験者のサブグループでは、いずれかの投与群で複数に認められた有害事象はなかった。

ベースライン時のサブグループ解析（LDL-C が 420 mg/dL 未満又は 420 mg/dL 以上、年齢が 18 歳未満又は 18 歳以上、性別が男性又は女性、人種が白人、黒人又はその他を含む）においても、有害事象の発現率は同様であった。特にプラセボ群において、被験者数が 10 例未満の場合が多く、安全性に関するサブグループ解析の評価には限界があった。

第 III 相において、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 2.7.6.27-9 に示す。

表 2.7.6.27-9　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象
第 III 相（FAS）

器官別大分類 基本語	プラセボ QM (N = 16) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 33) n (%)
有害事象発現例	10 (62.5)	12 (36.4)
心臓障害	1 (6.3)	0 (0.0)
動悸	1 (6.3)	0 (0.0)
胃腸障害	3 (18.8)	1 (3.0)
腹痛	1 (6.3)	1 (3.0)
上腹部痛	1 (6.3)	0 (0.0)
悪心	2 (12.5)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (18.8)	2 (6.1)
胸痛	1 (6.3)	1 (3.0)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	1 (3.0)
疲労	1 (6.3)	0 (0.0)
注射部位疼痛	1 (6.3)	0 (0.0)
医療機器使用部位反応	1 (6.3)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	1 (6.3)	10 (30.3)
インフルエンザ	0 (0.0)	3 (9.1)
上気道感染	1 (6.3)	3 (9.1)
胃腸炎	0 (0.0)	2 (6.1)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	2 (6.1)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	1 (3.0)
尿路感染	0 (0.0)	1 (3.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (3.0)

N =解析対象集団の無作為割付けし投与した被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、QM = 4 週に 1 回
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

表 2.7.6.27-9　治験中に発現した器官別大分類及び基本語別の有害事象
第 III 相（FAS）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ QM (N = 16) n (%)	EvoMab 420 mg QM (N = 33) n (%)
傷害、中毒および処置合併症（続き）		
足骨折	0 (0.0)	1 (3.0)
臨床検査	2 (12.5)	1 (3.0)
国際標準比増加	0 (0.0)	1 (3.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (6.3)	0 (0.0)
体重減少	1 (6.3)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (6.3)	2 (6.1)
筋骨格痛	0 (0.0)	1 (3.0)
腱炎	0 (0.0)	1 (3.0)
背部痛	1 (6.3)	0 (0.0)
神経系障害	3 (18.8)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (6.3)	0 (0.0)
頭痛	1 (6.3)	0 (0.0)
失神寸前の状態	1 (6.3)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	1 (6.3)	1 (3.0)
月経困難症	1 (6.3)	1 (3.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (3.0)
喘息	0 (0.0)	1 (3.0)

N =解析対象集団の無作為割付けし投与した被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、QM = 4 週に 1 回
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

2.5.1.3　主な有害事象

第 II 相（非盲検パイロット試験）

4 例（50.0%）に治験中に発現した有害事象が認められた。内訳は、アレルギー性鼻炎、消化不良、気管支炎及び疼痛が各 1 件であった。

第 III 相（無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験）

治験中に発現した有害事象は、evolocumab 群とプラセボ群で同様であった。いずれかの投与群において複数に認められた有害事象（evolocumab 群、プラセボ群）は、上気道感染（9.1%、6.3%）、

インフルエンザ（9.1%、0.0%）、胃腸炎（6.1%、0.0%）、鼻咽頭炎（6.1%、0.0%）及び悪心（0.0%、12.5%）であった。

2.5.1.4　治験薬投与と関連のある有害事象

器官別大分類及び基本語別の治験薬投与と関連のある有害事象を表 2.7.6.27-10 に示す。

evolocumab 群では治験薬投与と関連のある有害事象は認められなかった。プラセボ群の 2 例（12.5%）に治験薬投与と関連のある有害事象が各 1 件認められた。

表 2.7.6.27-10　治験薬投与と関連のある器官別大分類及び基本語別の有害事象
Study 20110233 Part B

	プラセボ	EvoMab
器官別大分類 基本語	Q 4 W (N = 16) n (%)	420 mg Q4W (N = 33) n (%)
有害事象発現例	2 (12.5)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (6.3)	0 (0.0)
悪心	1 (6.3)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (12.5)	0 (0.0)
疲労	1 (6.3)	0 (0.0)
注射部位疼痛	1 (6.3)	0 (0.0)
医療機器使用部位反応	1 (6.3)	0 (0.0)

Page 1 of 1

N =解析対象集団の無作為割付けし投与した被験者数、 EvoMab = Evolocumab (AMG 145)、
MedDRA 16.1 版でコード化

[redacted]

2.5.1.5　治験中に発現した医療機器関連の有害事象

第 II 相（非盲検パイロット試験）

第 II 相において、AI/pen は使用しなかった。

第 III 相（無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験）

合計 14 例（evolocumab 群 9 例、プラセボ群 5 例）が AI/pen を 1 回以上使用し、合計 104 本（evolocumab 群 69 本、プラセボ群 35 本）の AI/pen を使用した。医療機器と関連のある有害事象はプラセボ群の 1 例（[redacted]）に報告され、Day 1 の AI/pen の使用後に医療機器使用部位反応（CTCAE グレード 1）が認められた。治験担当医師は本事象を重篤と判断せず、処置は取らなかった。本有害事象は 15 日後に回復した。該当の被験者は、その後の来院時に AI/pen を継続して使用し、治験を完了した。

2.5.1.6　心血管系評価項目と判定された事象

第 III 相では、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、独立臨床評価項目判定委員会による判定を行った。心血管系評価項目と判定された事象又は冠動脈以外の血行再建が認められた被験者はいなかった。

2.5.1.7　有害事象による投与中止

本試験の第 II 相及び第 III 相において、有害事象による投与中止例は認められなかった。

2.5.1.8　死に至った有害事象

本試験の第 II 相及び第 III 相において、死亡は認められなかった。

2.5.1.9　重篤な有害事象

本試験の第 II 相及び第 III 相において、重篤な有害事象は認められなかった。

2.5.2　臨床検査値の評価と心電図

第 II 相（非盲検パイロット試験）

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は認められなかった。

第 III 相（無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験）

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

evolocumab 群の 1 例（3.0%）及びプラセボ群の 1 例（6.3%）では、ベースライン後に基準値上限（ULN）の 5 倍超のクレアチンホスホキナーゼ上昇が認められた。

evolocumab 群の 2 例（6.1%）及びプラセボ群の 1 例（6.3%）では、ベースライン後のいずれの来院時点においても ULN の 3 倍超のアラニン・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）の上昇が認められた。これらの被験者はいずれもベースライン時点で ALT 又は AST の上昇が認められており、治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。ALT 及び AST の上昇はいずれも次の検査時に ULN の 3 倍未満に戻った。

2.5.3　抗 evolocumab 抗体産生の状況

第 II 相（非盲検パイロット試験）

抗 evolocumab 抗体が陽性となった被験者はいなかった。

第 III 相（無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験）

evolocumab 群の被験者 1 例は、ベースライン時の抗 evolocumab 結合抗体が陽性であった。ベースライン後に抗 evolocumab 抗体が陽性となった被験者は認められず、また、抗 evolocumab 中和抗体が陽性となった被験者はいずれの時点でも認められなかった。

3. 結論

本試験では、エゼチミブの併用にかかわらず、スタチン等の脂質低下療法を受けているHoFH被験者を対象に、evolocumabの投与を評価した。本試験の第II相及び第III相全体で成人46例（18歳以上80歳以下）及び青年11例（12歳以上18歳未満）の被験者が含まれた。

本試験のデータから以下の結論が示された。

- evolocumab 420 mgのQM群はプラセボ群と比較して、12歳以上のHoFH被験者においてLDL-C、ApoB、総コレステロール／HDL-C比、総コレステロール、non-HDL-C、ApoB/ApoA1比及びLp（a）を低下させた。青年被験者におけるevolocumabの有効性は試験対象集団全体と同様であった。
- LDLR障害例では、非LDLR障害例（すなわち、LDLRの機能状態が未確定／欠損の被験者）と比較して、LDL-Cの低下が大きかった。
- evolocumabの投与により、プラセボと比較して血清中非結合型PCSK9濃度が著しく低下し、濃度は適切な目標範囲と一致した。
- evolocumab 420 mgを12週間QM投与したところ、平均血清中非結合型evolocumab濃度は約2倍の蓄積を示した。
- 治験中に発現した有害事象は、有害事象の発現率及び重症度を含め、evolocumabはプラセボと同様であった。また、青年被験者におけるevolocumabの安全性プロファイルは試験対象集団全体と同様であった。
- events of interestを評価した結果、evolocumabの全体的な安全性の評価は変わらなかった。
- 抗evolocumab抗体産生の所見は認められなかった。
- 心血管系評価項目であると判定された事象又は冠動脈以外の血行再建が認められた被験者はいなかった。

本試験の結果から、AI/penを用いたevolocumabのQM投与は、HoFH患者において安全かつ有効であることが示された。

本試験の結果から、12歳以上のHoFH患者において、ほかの脂質低下療法とevolocumabの併用投与のベネフィットリスクプロファイルは良好であることが示された。

4. 有害事象の叙述

本試験において、死亡、重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.28 20110271 試験

治験課題名：重症の家族性高コレステロール血症被験者を対象に evolocumab の長期投与の安全性、忍容性及び LDL-C に対する有効性を評価する多施設共同非盲検試験（中間治験総括報告書）－ TAUSSIG

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、その他カナダ、南アフリカ、チェコ共和国、オランダ、米国、フランス、スペイン、イタリア、ベルギー、オーストラリア、ニュージーランド、英国、日本、イスラエル、ギリシア、レバノン及び香港の 37 施設の医師

1.2 治験実施医療機関

[redacted]（米国[redacted]）、その他 37 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（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 II/III 相

1.5 目的

1.5.1 主要目的

家族性高コレステロール血症ホモ接合体（HoFH）を含む重症の家族性高コレステロール血症（FH）被験者を対象に、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

HoFH を含む重症 FH 被験者を対象に、低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）及び非高比重リポ蛋白コレステロール（non-HDL-C）、リポ蛋白（a）［Lp（a）］、アポリポ蛋白 B（ApoB）、総コレステロール／高比重リポ蛋白コレステロール（HDL-C）比、ApoB／アポリポ蛋白 A-1（ApoA1）比、並びに変化（15%以上の LDL-C 低下）を評価し、evolocumab 長期有効性を明らかにする。

1.5.3　探索的目的

血液検体の生化学分析によってバイオマーカーの開発を検討し、evolocumab の薬物動態及びプロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型（PCSK9）濃度を明らかにする。

1.6　治験方法

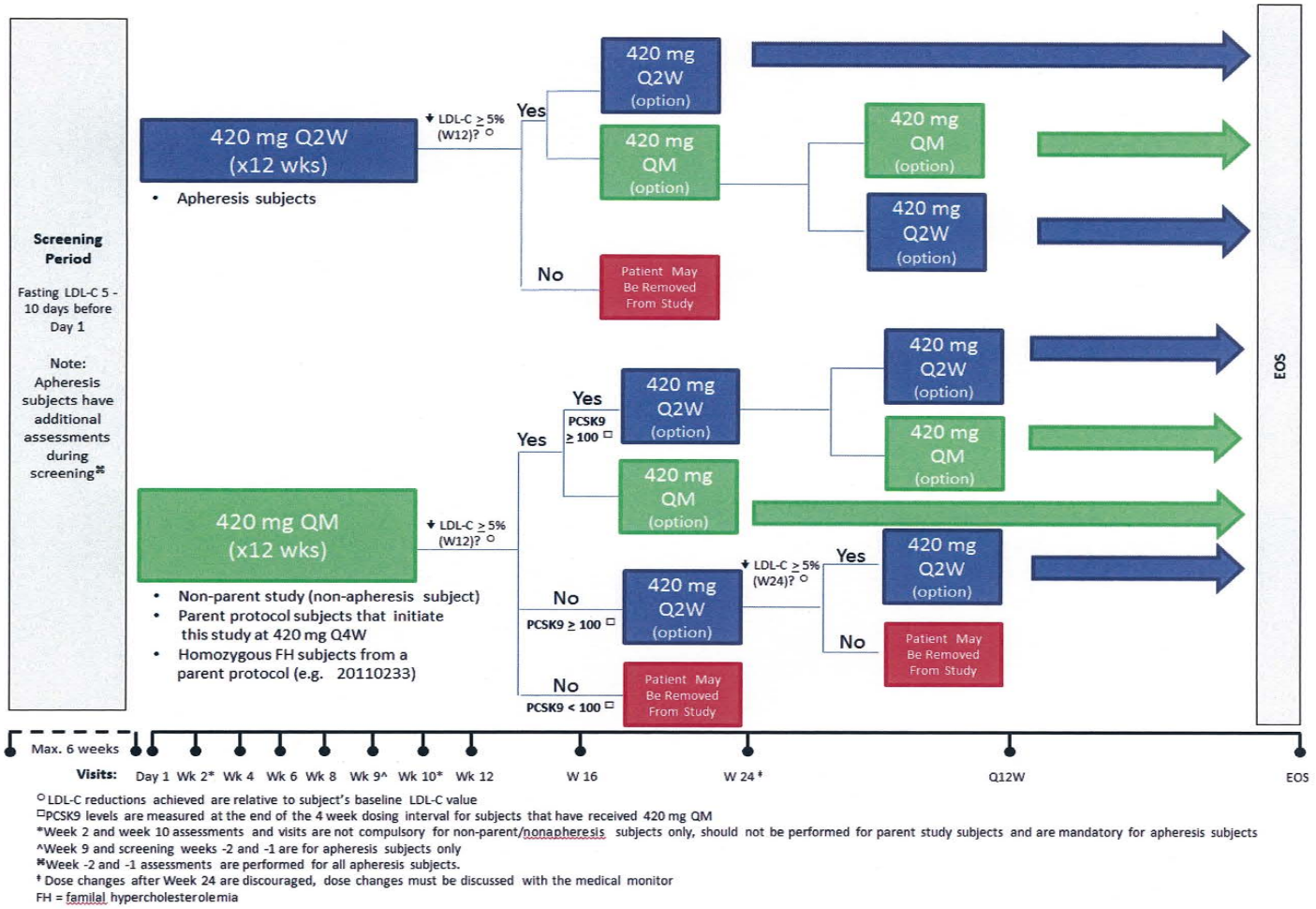
第 II/III 相非盲検継続投与（OLE）試験は、HoFH 被験者又は重症 FH 被験者に対する evolocumab の長期投与の安全性、忍容性及び有効性を明らかにすることを目的にデザインされた。HoFH 被験者及び重症 FH 被験者（治験実施計画書の HoFH の基準を満たさないすべての被験者）のデータについては個別に解析を行った。

登録時又は登録前 8 週間以内にアフェレーシス療法を受けていなかった被験者（非アフェレーシス被験者）は、evolocumab 420 mg を月に 1 回（QM）で投与を開始した。登録時にアフェレーシス療法を受けていた被験者（アフェレーシス被験者）は、evolocumab 420 mg を 2 週に 1 回（Q2W）で投与を開始した。Amgen 社の承認を受ければ、OLE の 12 週、24 週又はその他の来院時に投与頻度の変更（420 mg QM 又は 420 mg Q2W）を許可した。LDL-C のベースラインからの低下が 5%未満かつ血清中非結合型 PCSK9 が 100 ng/mL 未満の被験者は、evolocumab 投与を中止できることとした。QM 投与で血清中非結合型 PCSK9 が 100 ng/mL 以上の場合、その被験者は evolocumab 420 mg Q2W 投与に切り替えられることとした。Q2W 投与で LDL-C のベースラインからの低下が 5%以上のアフェレーシス被験者は、QM 投与に切り替えられることとした。

試験開始当初 evolocumab は、70 mg/mL 溶液 1.0 mL が投与できるようバイアルに充填された上で供給された。その後、evolocumab 140 mg/mL 溶液 1.0 mL が投与できるように単回使用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。被験者は、Q2W 又は QM にて来院し evolocumab の投与を受けた。OLE の 24 週以降に被験者は、来院を継続して evolocumab の投与を受けるか又は evolocumab を自己投与するかを決定できるものとした。evolocumab を自己投与する被験者は、適切な投与技術及び製品取り扱いについての訓練を受け、12 週分の evolocumab を受け取ることとした。

外部の独立したデータモニタリング委員会は、evolocumab の本試験とその他の第 II 相及び第 III 相試験から得られた蓄積データを評価し、被験者に対して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概略図を図 2.7.6.28-1 に示す。評価スケジュールを表 2.7.6.28-1（親試験からの移行被験者）、表 2.7.6.28-2（親試験に不参加の被験者／非アフェレーシス被験者）及び表 2.7.6.28-3（親試験に不参加の被験者／アフェレーシス被験者）に示す。



EOS = 試験終了、LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール、PCSK9 = プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型、Q2W = 2 週に 1 回、QM 又は Q4W = 1 カ月 1 回 (4 週に 1 回)、wks = 週

図 2.7.6.28-1　試験デザイン及び投与概略図

表 2.7.6.28-1　評価スケジュール（親試験からの移行被験者）

Study Day / Timepoint	Screening[a]	EOS Parent (Day 1 OL)[b]	Interval Visits (Weeks 4, 6, 8, 16, 20)	Quarterly Visits[c] (Every 12 weeks)	EOS/ ET OL
General Procedures					
Informed consent	X	X			
Vital signs (HR, BP)	X	X	X	X	X
AEs/SAEs	X	X	X	X	X
Concomitant medication	X	X	X	X	X
Physical exam	X	X[b]			X
Body weight	X	X[b]			X
12 Lead ECG	X	X[b]			X
Central Laboratory					
Fasting plasma lipids, ApoA1, Lp(a), ApoB[d]	X	X	X[e]	X	X
PK samples (evolocumab), PCSK9	X	X	X[e]	X	X
Chemistry	X	X		X	X
Hematology	X	X		X	X
HbA1c	X	X		X	X
Coagulation	X	X		X	X
hsCRP		X		X	X
Fasting Vitamin E		X[f]		X[f]	X
Biomarkers (blood)		X		X[g]	
Anti-evolocumab antibodies		X		X[h]	X
Serum pregnancy (women of childbearing potential) and FSH	X[i,j]	X[i]		X[j]	X
Urinalysis, eGFR	X[k]	X			X
Investigational Product					
IP administration, QM or Q2W[l]		X	X	X	

Footnotes displayed on the next page.

AE＝有害事象、 ApoA1＝アポリポ蛋白 A1、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、 ET OL＝非盲検試験終了時、FSH＝卵胞刺激ホルモン、 HbA1c ＝ヘモグロビン A1c 、HR＝心拍数、hsCRP＝ 高感度 C-反応性蛋白、IP＝治験薬、Lp(a)＝リポ蛋白(a) 、OL＝非盲検、PCSK9＝プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型、 PK＝薬物動態、 Q2W＝2 週に 1 回、 QM＝4 週に 1 回、SAE ＝重篤な有害事象

[a] Screening was for parent study subjects who fell outside the 1 month rollover-window.

[b] D1 = day of first administration of investigational product for the OL; parent study subjects underwent EOS procedures for their parent study and needed to have signed a new OL consent before study drug was administered at the site. If the subject missed the 1 month window and underwent screening procedures the physical exam, weight, and ECG did not need to be repeated on Day 1.

[c] Quarterly visits started at week 12 and occurred every 12 weeks thereafter. Starting at week 24, all subjects had the option of self-administering evolocumab. Prior to week 24, subjects who were treated with evolocumab 420 mg administered subcutaneously Q2W had to self-administer study drug between some visits.

[d] Investigators and staff involved with this trial remained blinded to locally obtained lipid panels until the week 8 visit for all subjects who transitioned from an ongoing blinded (or blinded portion) parent study into this study, in order to avoid potential unblinding of the ongoing parent study.

[e] Week 4, 6, 8, 16, and 20 – labs were mandatory for all subjects.

[f] Vitamin E was only collected at EOS Parent/Day 1 and at weeks 12, 24, 48 (year 1), 72, and 96 (year 2).

[g] Biomarkers were only collected at month 3 (week 12).

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

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

[j] Pregnancy testing occurred every 6 months and during screening.

[k] eGFR at screening only.

[l] Dose frequency could vary based on titration.

表 2.7.6.28-2　評価スケジュール（親試験に不参加の被験者／非アフェレーシス被験者）

Study Day / Timepoint	Screening[a]	Day 1 OL[b]	Optional Visits (Weeks 2,10[c])	Interval Visits (Weeks 4, 6, 8, 16, 20)	Quarterly Visits[d] (Every 12 weeks)	EOS/ ET OL
General Procedures						
Informed consent	X					
Vital signs (HR, BP)	X	X	X	X	X	X
AEs/SAEs	X	X	X	X	X	X
Concomitant medication	X	X	X	X	X	X
Physical exam	X					X
Body weight	X					X
12 Lead ECG	X					X
Central Laboratory						
Fasting plasma lipids, Lp(a), ApoA1, ApoB[e]	X	X	X	X[f]	X	X
PK samples (evolocumab), PCSK9	X[g]	X	X	X[f]	X	X
Chemistry	X	X			X	X
Hematology	X	X			X	X
HbA1c	X	X			X	X
Coagulation	X	X			X	X
hsCRP		X			X	X
Fasting Vitamin E		X[h]			X[h]	X
Biomarkers (blood)		X			X[i]	
Anti-evolocumab antibodies		X			X[j]	X
Serum pregnancy (women of childbearing potential) and FSH	X[k,l]	X[k]			X[l]	X
Urinalysis, eGFR	X[m]	X				X
Investigational Product						
IP administration, QM or Q2W[n]		X		X	X	

Footnotes displayed on the next page.

AE = 有害事象、 ApoA1 = アポリポ蛋白 A1、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、 ET OL = 非盲検試験終了時、FSH = 卵胞刺激ホルモン、 HbA1c =ヘモグロビン A1c 、HR = 心拍数、hsCRP = 高感度 C-反応性蛋白、IP = 治験薬、Lp(a) = リポ蛋白(a) 、OL = 非盲検、PCSK9 = プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型、 PK = 薬物動態、 Q2W = 2 週に 1 回、 QM = 4 週に 1 回、SAE =重篤な有害事象

[a] Screening was for all non-parent study subjects.

[b] D1 = day of first administration of investigational product for the open-label.

[c] Week 2 and week 10 assessments and visits were not compulsory. They could be performed according to the subject's availability for non-parent subjects only.

[d] Quarterly visits started at week 12 and occur every 12 weeks thereafter. Starting at week 24, all subjects had the option of self-administering evolocumab. Prior to week 24, subjects who were treated with evolocumab 420 mg administered subcutaneously Q2W had to self-administer study drug between some visits.

[e] Investigators and staff involved with this trial remained blinded to locally obtained lipid panels until the week 8 visit for all subjects who transitioned from an ongoing blinded (or blinded portion) parent study into this study, in order to avoid potential unblinding of the ongoing parent study.

[f] Week 4, 6, 8, 16, and 20 labs were mandatory for all subjects.

[g] PCSK9 only.

[h] Vitamin E was only collected at EOS Parent/Day 1 and at weeks 12, 24, 48 (year 1), 72, and 96 (year 2) .

[i] Biomarkers was only collected at month 3 (week 12).

[j] After year 1 antibody samples will only be collected at the end of each year.

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

[l] Pregnancy testing occurred every 6 months and during screening for non-parent subjects.

[m] eGFRr at screening only.

[n] Dose frequency could vary based on titration.

表 2.7.6.28-3　評価スケジュール（親試験に不参加の被験者／アフェレーシス被験者）

Study Day / Timepoint	Screening[a,c] (week -2)	Screening[a] (week -1)	Day 1 OL[b]	Interval Visits (Weeks 2, 4, 6, 8, 9, 10, 16, 20)	Quarterly Visits[c] (Every 12 weeks)	EOS/ ET OL
General Procedures						
Informed consent	X					
Vital signs (HR, BP)	X	X	X	X	X	X
AEs/SAEs	X	X	X	X	X	X
Concomitant medication	X	X	X	X	X	X
Physical exam	X					X
Body weight	X					X
12 Lead ECG	X					X
Central Laboratory						
Blood draws (lipids, PCSK9, and PK) were collected both before and after apheresis						
Fasting plasma lipids, Lp(a), ApoA1, ApoB[d]	X	X	X	X[e]	X	X
PK samples (evolocumab), PCSK9	X[g]	X[g]	X	X[e]	X	X
Chemistry	X		X		X	X
Hematology	X		X		X	X
HbA1c	X		X		X	X
Coagulation	X		X		X	X
hsCRP			X		X	X
Fasting Vitamin E			X[h]		X[h]	X
Biomarkers (blood)			X		X[i]	
Anti-evolocumab antibodies			X		X[j]	X
Serum pregnancy (women of childbearing potential) and FSH		X[k,l]	X[k]		X[l]	X
Urinalysis, eGFR	X[m]		X			X
Investigational Product						
IP administration, QM or Q2W[n]			X	X	X	

Footnotes displayed on the next page.

AE = 有害事象、ApoA1 = アポリポ蛋白 A1、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、ET OL = 非盲検試験終了時、FSH = 卵胞刺激ホルモン、HbA1c =ヘモグロビン A1c 、HR = 心拍数、hsCRP = 高感度 C-反応性蛋白、IP = 治験薬、Lp(a) = リポ蛋白(a)、OL = 非盲検、PCSK9 = プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型、PK = 薬物動態、Q2W = 2 週に 1 回、QM = 4 週に 1 回、SAE =重篤な有害事象

[a] All apheresis had their apheresis schedule aligned with evolocumab Q2W dosing. In addition, week -2 screening happened on an apheresis day. Week-1 did not occur on an apheresis day. Screening procedures could occur at any time during the 6-week screening window, with the exception of lipids, which needed to be drawn both at week-2 and at week-1.

[b] D1 = day of first administration of investigational product (evolocumab Q2W).

[c] Quarterly visits started at week 12 and occurred every 12 weeks thereafter. Starting at week 24, all subjects had the option of self-administering evolocumab. Prior to week 24, subjects who were treated with evolocumab 420 mg administered subcutaneously Q2W had to self-administer study drug between some visits or visit the site. Visits still coincided with apheresis sessions and evolocumab was provided after (but on the same day) as apheresis.

[d] Investigators and staff involved with this trial remained blinded to locally obtained lipid panels until the week 8 visit for all subjects who transitioned from an ongoing blinded (or blinded portion) parent study into this study, in order to avoid potential unblinding of the ongoing parent study.

[e] Weeks -2, -1, 2, 4, 6, 8, 9, 10,16, and 20 labs were mandatory for apheresis subjects.

[g] PCSK9 only.

[h] Vitamin E was only collected at EOS Parent/Day 1 and at weeks 12, 24, 48 (year 1), 72, and 96 (year 2).

[i] Biomarkers were only collected at month 3 (week 12).

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

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

[l] Pregnancy testing occurred every 6 months and during screening for non-parent subjects.

[m] GFR screening only.

[n] IP was not administered at week 9.

1.7 被験者数

予定された被験者数は約 310 例であり、データカットオフの時点で合計 242 例が evolocumab の投与を 1 回以上受けた。

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、12 歳以上 80 歳以下の男女で、HoFH 又は重症 FH と診断されている者とした。非アフェレーシス被験者は、LDL-C 上昇（冠動脈疾患と診断されているか又はそれに相当するリスクがある被験者では 100 mg/dL［2.6 mmol/L］以上、冠動脈疾患と診断されていないか又はリスクが同等である被験者では 130 mg/dL［3.4 mmol/L］以上）が認められる者とした。アフェレーシス被験者には LDL-C の最低濃度条件は設定されなかった。全被験者について、中央検査施設によるスクリーニング時の空腹時トリグリセリドが 400 mg/dL（4.5 mmol/L）以下である者とした。

HoFH 被験者は、20110233 試験から移行するか、あるいは 20110233 試験にの組み入れ基準に合致しなかった（調査していない遺伝子突然変異を持っていた又はアフェレーシス治療中であった）、もしくは 20110233 試験終了後に参加した場合には、本試験に直接組み入れることができるものとした。

重症 FH 被験者は、ほかの親試験から移行するか又は本試験に直接登録することができるものとした。

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、濃度 70 mg/mL の無菌、無色澄明の凍結液として、1.0 mL が投与できるようバイアルに充填された上で供給された。内容物は、[redacted] mmol/L [redacted]、[redacted]%（w/v）[redacted]、[redacted]%（w/v）[redacted] で調製された pH [redacted] の溶液である。

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

1.9.2　対照薬

本試験において対照薬は使用しなかった。

1.10　投与期間

被験者は最長 5 年間 evolocumab の投与を受けることとした。

1.11　治験の評価項目

1.11.1　主要評価項目

- 有害事象発現率

1.11.2　副次評価項目

各規定来院時における以下の項目を中間解析の副次評価項目とした（ベースラインは、移行被験者では親試験のベースライン、非移行被験者では OLE 試験のベースラインと定義した）。

- LDL-C、non-HDL-C、Lp（a）、ApoB、総コレステロール／HDL-C 比及び ApoB/ApoA1 比のベースラインからの変化率
- ベースラインから 15%以上 LDL-C の低下が見られた被験者の割合

1.11.3　探索的評価項目

- 心血管系事象の発現率：死亡（全死因による死亡、心血管系疾患に起因する死亡）、心虚血性事象又は血行再建（心筋梗塞、不安定狭心症、経皮的冠動脈インターベンション、冠動脈バイパス移植）、心不全による入院、又は脳血管系事象（一過性脳虚血発作）
- 上記の脂質に関する各副次評価項目のベースラインからの変化量

- 総コレステロール、超低比重リポ蛋白コレステロール（VLDL-C）、HDL-C、ApoA1、トリグリセリド、PCSK9 及び高感度 C-反応性蛋白（hsCRP）のベースラインからの変化量及び変化率
- ヘモグロビン A1c（HbA1c）の本 OLE 試験のベースラインからの変化量及び変化率

1.11.4 追加の安全性評価項目

- 中間解析のための追加安全性評価項目として以下を計画した。
- 各規定来院時の臨床検査値及びバイタルサインのベースラインからの変化量
- 抗 evolocumab 抗体

1.12 統計手法

非盲検、単一群、長期投与の安全性及び有効性に関する本試験の統計解析は、記述統計であった。統計的推測又は欠測値の補完は行わなかった。

本中間解析では、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）、25 パーセンタイル（Q1）、75 パーセンタイル（Q3）、最小値及び最大値等であった。カテゴリカル変数に関しては、頻度及び割合を示した。

以下の解析対象集団について有効性及び安全性の解析を行った。

- HoFH 中間解析対象集団：20110271 試験で evolocumab の投与を 1 回以上受け、HoFH の臨床基準に合致した又は根拠となる遺伝情報が認められた全被験者
  - HoFH の evolocumab 用量漸増解析対象集団：20110271 試験で evolocumab 420 mg QM の投与を 12 週間以上受けた後、evolocumab 420 mg Q2W の投与を 12 週間以上受けた被験者
  - 青年サブグループ：20110271 試験で evolocumab の投与を 1 回以上受けた全青年被験者（12 歳以上 18 歳未満）（全青年被験者が HoFH 被験者であった）
- 重症 FH 中間解析対象集団：20110271 試験で evolocumab の投与を 1 回以上受け、HoFH 中間解析対象集団に組み入れられなかった全被験者
- 中間解析対象集団：20110271 試験で evolocumab の投与を 1 回以上受け、データカットオフの時点で本試験に登録された全被験者。本解析対象集団には HoFH 被験者又は重症 FH 被験者が含まれる

薬物動態解析対象集団には、非結合型 evolocumab 又は非結合型 PCSK9 の結果がある中間解析対象集団の全被験者を含めた。HoFH 被験者及び重症 FH 被験者については、個別に薬物動態解析を行った。

被験者の内訳、治験実施計画書からの重大な逸脱及び適格基準からの逸脱を要約した。遺伝子型及びアフェレーシス療法の状態等の人口統計学的データ及びベースライン特性を要約した。

有害事象はICH国際医薬用語集（MedDRA）バージョン17.0を用いてコード化した。重症度の評価はNational Cancer Instituteの有害事象共通用語規準（CTCAE）バージョン4.03を用いた。20110233試験から移行した被験者については、治験中に発現した有害事象は、その被験者の20110233試験の試験終了日又はOLE試験の同意文書の署名日のいずれか遅い日以降に発現した有害事象とした。20110233試験からの移行ではない被験者において治験中に発現した有害事象は、OLEのDay 1以降に発現した有害事象とした。

治験中に発現した有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、頻度の高い順に器官別大分類及び基本語別に集計した。また、有害事象及び重篤な有害事象の要約を頻度の高い順に示した。

ほかの脂質低下療法と関連のある有害事象（糖尿病関連、肝臓、筋肉関連の有害事象）、ほかのタンパク質注射剤の投与と関連のある有害事象（過敏症、注射部位反応）及びPCSK9阻害／低比重リポ蛋白受容体（LDLR）の発現増加と理論的に関連している可能性のある有害事象（C型肝炎）は、カテゴリー別及び基本語別に集計した。

コールセンターで確認された有害事象については、治験担当医師に照会した上で、電子症例報告書（eCRF）への記録を依頼し、その後臨床データベースに入力した。

副次評価項目は各解析対象集団における規定来院別に要約した。HoFHのevolocumab用量漸増解析対象集団については、OLE試験におけるQMの投与12週時点及びQ2Wの投与12週時点に副次評価項目を要約した。連続係数については、各投与群の平均値等の記述統計量を示した。目標達成率の解析については、各来院時のレスポンダー数及び割合を示した。

各規定来院時の臨床検査パラメータは、記述統計量を示した。また、CTCAEを用いて、臨床検査値のシフトテーブルを示した。結果はベースラインから試験終了までの最大（最も好ましくない）変化を基にした。更に、以下の値が認められたクレアチンホスホキナーゼ（CK）及び肝機能検査異常を総発現率別及び来院別に評価した。

- CKが基準値上限（ULN）の5倍超
- CKがULNの10倍超
- アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）がULNの3倍超
- ALT又はASTがULNの5倍超
- 総ビリルビンがULNの2倍超
- ALT又はASTがULNの3倍超かつ総ビリルビンがULNの2倍超又は国際標準比（INR）が1.5超

親試験又はOLE試験のいずれかの時点で抗evolocumab抗体が陽性となった被験者を一覧表にまとめた。各規定来院時のバイタルサインは、各投与群について記述統計量を示した。各規定来院時の心電図の結果を要約した。心電図は最大QTc間隔及びQTc間隔の最大変化量の度数分布表を示した。また、OLE試験期間内の各規定評価時のHbA1c、対象とした併用薬、心血管系有害事象と判定された被験者の発現率を要約した。

hsCRPのベースラインからの変化は、ベースライン時のhsCRPカテゴリー別（1 mg/L未満、1～3 mg/L及び3 mg/L超）に要約した。

非結合型evolocumabのノンコンパートメント解析を行い、以下の薬物動態パラメータを評価した（最高血中濃度［C_{max}］、C_{max}に到達した時間［t_{max}］及びOLEの投与8週時点から投与10週時点までの血清中濃度 - 時間曲線下面積［AUC_{8-10}］）。

2. 結果の要約

2.1 被験者の内訳

合計242例（98.0%）がevolocumabの投与を受け、5例（2.0%）はevolocumab未投与であった。20110271試験には8例の日本人被験者が組み入れられ、全例に治験薬が投与された。20110233試験から移行した症例はなく、全例が20110271試験に直接組み入れられた。

これらの8例の日本人被験者の内訳は、HoFH患者7例（アフェレーシス患者5例、非アフェレーシス患者2例）、重症FH患者1例（非アフェレーシス患者）であった。

解析対象集団は次のとおりであった。

- HoFH中間解析対象集団（100例）：非アフェレーシス被験者66例（54例は20110233試験から移行した被験者、12例は20110233試験からの移行ではない被験者）及びアフェレーシス被験者34例
  - HoFHのevolocumab漸増解析対象集団（28例）：全例が非アフェレーシスHoFH被験者で、6例は青年被験者であった。
  - 青年サブグループ（14例）：全例がHoFH被験者であり、10例は非アフェレーシス被験者、4例はアフェレーシス被験者であった。
- 重症FH中間解析対象集団（142例）：非アフェレーシス被験者126例（20110233試験から移行した被験者はいなかった）及びアフェレーシス被験者16例
- 中間解析対象集団（242例）：非アフェレーシス被験者192例及びアフェレーシス被験者50例

登録された全被験者について、解析対象集団の内訳を表2.7.6.28-4に示す。中間解析対象集団242例の内訳を図2.7.6.28-2に示す。

被験者の内訳及び投与中止理由を表2.7.6.28-5に示す。

表 2.7.6.28-4　解析対象集団の内訳（登録された全被験者）

	20110233 親試験から移行			20110271 非親試験 / その他親試験から移行			
	Part A EvoMab (N = 8) n (%)	Part B EvoMab (N = 30) n (%)	Part B プラセボ (N = 16) n (%)	登録時アフェレーシス (N = 50) n (%)	登録時非アフェレーシス (N = 143) n (%)	合計 (N = 193) n (%)	合計 (N = 247) n (%)
中間解析(IAS) 組入れ	8 (100.0)	30 (100.0)	16 (100.0)	50 (100.0)	138 (96.5)	188 (97.4)	242 (98.0)
HoFH 被験者(HIAS)	8 (100.0)	30 (100.0)	16 (100.0)	34 (68.0)	12 (8.4)	46 (23.8)	100 (40.5)
重症 FH 被験者(SIAS)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (32.0)	126 (88.1)	142 (73.6)	142 (57.5)
中間解析(IAS) 除外	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.5)	5 (2.6)	5 (2.0)
IP を投与しなかった	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.5)	5 (2.6)	5 (2.0)
レスポンダー解析対象集団 (RAS)組入れ	6 (75.0)	26 (86.7)	3 (18.8)	--	--	--	35 (64.8)
レスポンダー解析対象集団 (RAS) 除外	2 (25.0)	4 (13.3)	13 (81.3)	--	--	--	19 (35.2)
IAS から除外	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	--	--	--	0 (0.0)
20110233 試験で 15%以上の UC LDL-C 低下が認められた被験者	2 (25.0)	4 (13.3)	13 (81.3)	--	--	--	19 (35.2)

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

EvoMab = evolocumab (AMG 145) 、HoFH = 家族性高コレステロール血症ホモ接合体、HIAS = HoFH 中間解析集団、IAS = 中間解析集団、IP = 治験薬(evolocumab)、LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール、N = 解析対象集団の被験者数、OLE = 非盲検延長; Q2W = 2 週に 1 回、QM = 1 カ月 1 回、RAS = レスポンダー解析対象集団、RDAS = LDLR 障害解析対象集団、SIAS = 重症 FH 中間解析集団、 TAS = 漸増解析対象集団、UC = 超遠心法、- = 該当なし

注：解析対象からの除外理由は、重複、また RAS 及び RDAS の要約の N 数は、20110233 試験から計 54 例、TAS の要約 N 数は、計 197 例の非アフェレーシス被験者を組み入れた。

Source: Modified from Table 14-2.1.3.

表 2.7.6.28-4　解析対象集団の内訳（登録された全被験者）
（続き）

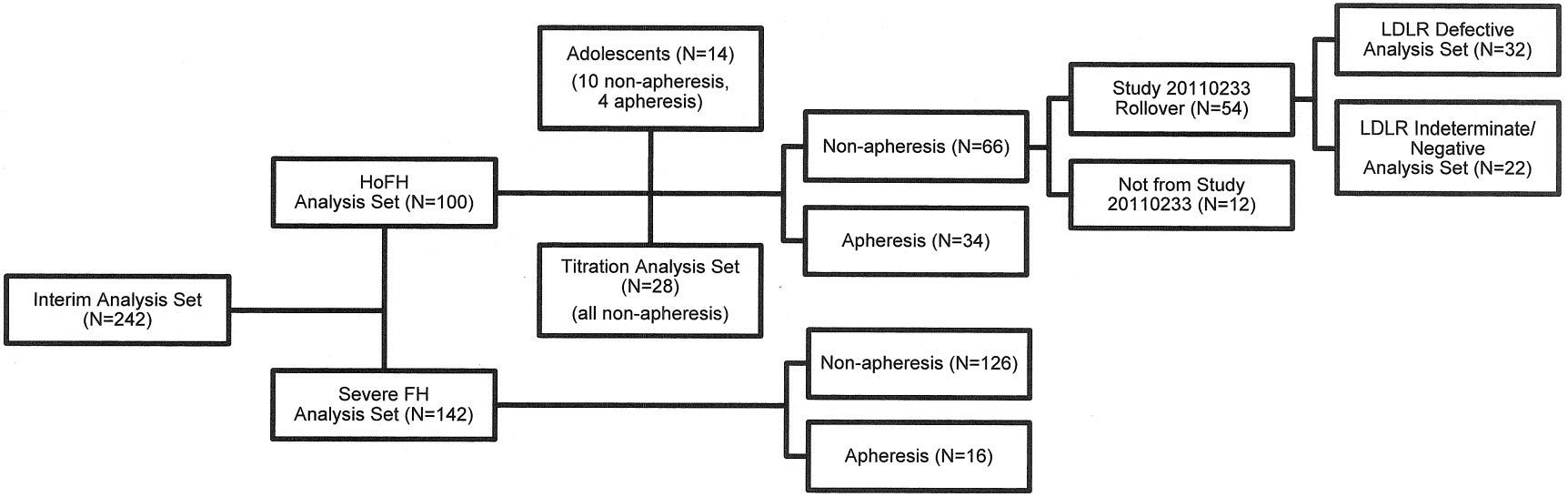
	20110233 親試験から移行			20110271 非親試験 / その他親試験から移行			
	Part A EvoMab (N = 8) n (%)	Part B EvoMab (N = 30) n (%)	Part B プラセボ (N = 16) n (%)	登録時アフェレーシス (N = 50) n (%)	登録時非アフェレーシス (N = 143) n (%)	合計 (N = 193) n (%)	合計 (N = 247) n (%)
LDL 受容体障害解析対象集団(RDAS) 組入れ	6 (75.0)	18 (60.0)	8 (50.0)	--	--	--	32 (59.3)
LDL 受容体不確定/陰性解析対象集団(RNAS) 組入れ	2 (25.0)	12 (40.0)	8 (50.0)	--	--	--	22 (40.7)
LDL 受容体陰性	2 (25.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	--	--	--	3 (5.6)
不確定	0 (0.0)	11 (36.7)	8 (50.0)	--	--	--	19 (35.2)
HoFH Evolocumab 漸増解析対象集団(TAS)組入れ	7 (87.5)	14 (46.7)	6 (37.5)	--	1 (0.7)	1 (0.7)	28 (14.2)
HoFH Evolocumab 漸増解析対象集団(TAS)除外	1 (12.5)	16 (53.3)	10 (62.5)	--	142 (99.3)	142 (99.3)	169 (85.8)
HIAS から除外	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	--	131 (91.6)	131 (91.6)	131 (66.5)
OLE 試験で QM 投与期間 12 週未満	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	--	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
OLE 試験で Q2W 投与期間 12 週未満	0 (0.0)	16 (53.3)	10 (62.5)	--	11 (7.7)	11 (7.7)	37 (18.8)

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

EvoMab = evolocumab (AMG 145) 、HoFH = 家族性高コレステロール血症ホモ接合体、HIAS = HoFH 中間解析集団、IAS = 中間解析集団、IP = 治験薬(evolocumab)、LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール、N = 解析対象集団の被験者数、OLE = 非盲検延長; Q2W = 2 週に 1 回、QM = 1 カ月 1 回、RAS = レスポンダー解析対象集団、RDAS = LDLR 障害解析対象集団、SIAS = 重症 FH 中間解析集団、 TAS = 漸増解析対象集団、UC = 超遠心法、- = 該当なし

注：解析対象からの除外理由は、重複。また RAS 及び RDAS の要約の N 数は、20110233 試験から計 54 例、TAS の要約 N 数は、計 197 例の非アフェレーシス被験者を組み入れた。

Source: Modified from Table 14-2.1.3.



FH = 家族性高コレステロール血症、HoFH = 家族性高コレステロール血症ホモ接合体、LDLR = 低比重リポ蛋白受容体
Source: Modified from Table 14-2.1.3 and Table 14-2.2.1.

図 2.7.6.28-2　解析対象集団の内訳（中間解析対象集団）

表 2.7.6.28-5　被験者の内訳及び投与中止理由（登録された全被験者）

	20110233 親試験から移行			20110271 非親試験 / その他親試験から移行			
	Part A EvoMab (N = 8) n (%)	Part B EvoMab (N = 30) n (%)	Part B プラセボ (N = 16) n (%)	登録時アフェレーシス (N = 50) n (%)	登録時非アフェレーシス (N = 143) n (%)	合計 (N = 193) n (%)	合計 (N = 247) n (%)
治験薬の状況							
IP の投与を全く受けなかった被験者	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.5)	5 (2.6)	5 (2.0)
IP の投与を受けた被験者	8 (100.0)	30 (100.0)	16 (100.0)	50 (100.0)	138 (96.5)	188 (97.4)	242 (98.0)
IP の投与継続中の被験者	7 (87.5)	28 (93.3)	15 (93.8)	44 (88.0)	137 (95.8)	181 (93.8)	231 (93.5)
IP の投与を完了した被験者	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
IP の投与を中止した被験者	1 (12.5)	2 (6.7)	1 (6.3)	6 (12.0)	1 (0.7)	7 (3.6)	11 (4.5)
同意撤回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.8)
妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
被験者の希望	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.8)
治験依頼者の判断	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験担当医師判断	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	5 (10.0)	0 (0.0)	5 (2.6)	6 (2.4)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	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

スクリーニングした被験者数 272 例

N = 20110271 試験に組み入れた被験者数、IP = 治験薬、 EvoMab = evolocumab (AMG 145)

最初の被験者の組入れ日 [redacted]年[redacted]月[redacted]日

[redacted]

表 2.7.6.28-5　被験者の内訳及び投与中止理由（登録された全被験者）
（続き）

	20110233 親試験から移行			20110271 非親試験 / その他親試験から移行			
	Part A EvoMab (N = 8) n (%)	Part B EvoMab (N = 30) n (%)	Part B プラセボ (N = 16) n (%)	登録時アフェレーシス (N = 50) n (%)	登録時非アフェレーシス (N = 143) n (%)	合計 (N = 193) n (%)	合計 (N = 247) n (%)
試験完了の状況							
現在試験を継続中の被験者	8 (100.0)	30 (100.0)	16 (100.0)	49 (98.0)	142 (99.3)	191 (99.0)	245 (99.2)
試験を完了した被験者	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
試験を中止した被験者	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.7)	2 (1.0)	2 (0.8)
同意撤回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.7)	2 (1.0)	2 (0.8)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
試験中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	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

スクリーニングした被験者数 272 例

N = 20110271 試験に組み入れた被験者数、IP = 治験薬、 EvoMab = evolocumab (AMG 145)

最初の被験者の組入れ日 [redacted]年[redacted]月[redacted]日

[redacted]

2.2　人口統計学的データ

試験対象集団の構成は、56.6%が男性、43.4%が女性であり、平均年齢（SD）は45.6（16.4）歳であった。青年被験者14例（5.8%）が組み入れられ、その全例がHoFH被験者であり、10例は非アフェレーシス被験者、4例はアフェレーシス被験者であった。重症FH被験者142例のうち29例（20.4%）及びHoFH被験者100例のうち4例（4.0%）を含む、合計33例（13.6%）が65歳以上であった。

白人（89.7%）が集団の大部分を占め、次いでアジア人（6.2%）、その他（2.1%）、黒人（1.2%）、アメリカ先住民又はアラスカ先住民（0.4%）、混血（0.4%）であった。被験者の3.3%が日本人であった。ヒスパニック系又はラテン系は3.3%であった。

ベースライン時の人口統計学的データを表2.7.6.28-6に示す。

表 2.7.6.28-6　ベースライン時の人口統計学的データ（中間解析対象集団）

	20110233 親試験から移行			20110271 非親試験 / その他親試験から移行			
	Part A EvoMab (N = 8)	Part B EvoMab (N = 30)	Part B プラセボ (N = 16)	登録時アフェレーシス (N = 50)	登録時非アフェレーシス (N = 138)	合計 (N = 188)	合計 (N = 242)
性別 - n (%)							
男性	6 (75.0)	15 (50.0)	8 (50.0)	27 (54.0)	81 (58.7)	108 (57.4)	137 (56.6)
女性	2 (25.0)	15 (50.0)	8 (50.0)	23 (46.0)	57 (41.3)	80 (42.6)	105 (43.4)
民族- n (%)							
ヒスパニック系又はラテン系	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	6 (4.3)	8 (4.3)	8 (3.3)
非ヒスパニック系又はラテン系	8 (100.0)	30 (100.0)	16 (100.0)	48 (96.0)	132 (95.7)	180 (95.7)	234 (96.7)
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)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
アジア人	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (6.3)	7 (14.0)	6 (4.3)	13 (6.9)	15 (6.2)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.2)	3 (1.6)	3 (1.2)
ハワイ先住民又はその他太平洋諸島住民	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白人	8 (100.0)	27 (90.0)	15 (93.8)	39 (78.0)	128 (92.8)	167 (88.8)	217 (89.7)
その他	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	3 (6.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	5 (2.1)
混血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.4)

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

N =20110271 試験に組入れ投与した被験者数、EvoMab = evolocumab (AMG 145)、最大 = 最大値、最小= 最小値、Q1 = 25 パーセンタイル、Q3 = 75 パーセンタイル、 SD = 標準偏差

親試験から移行した被験者のベースライン時の人口統計学的データは親試験のベースラインに定義した。

[redacted]

表 2.7.6.28-6　ベースライン時の人口統計学的データ（中間解析対象集団）
（続き）

	20110233 親試験から移行			20110271 非親試験 / その他親試験から移行			
	Part A EvoMab (N = 8)	Part B EvoMab (N = 30)	Part B プラセボ (N = 16)	登録時アフェレーシス (N = 50)	登録時非アフェレーシス (N = 138)	合計 (N = 188)	合計 (N = 242)
日本人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (10.0)	3 (2.2)	8 (4.3)	8 (3.3)
第 1 世代	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (10.0)	3 (2.2)	8 (4.3)	8 (3.3)
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)
年齢 (歳)							
n	8	30	16	50	138	188	242
平均	34.3	31.4	32.1	40.5	52.7	49.5	45.6
SD	12.4	12.4	13.8	16.6	13.5	15.3	16.4
中央値	33.5	31.5	30.0	39.0	53.0	50.5	47.0
Q1, Q3	27.0, 42.5	19.0, 43.0	21.0, 45.0	28.0, 55.0	45.0, 64.0	39.5, 62.0	32.0, 59.0
最小, 最大	14, 54	13, 51	14, 57	13, 76	20, 77	13, 77	13, 77
年齢- n (%)							
< 18 歳	1 (12.5)	6 (20.0)	3 (18.8)	4 (8.0)	0 (0.0)	4 (2.1)	14 (5.8)
≥ 18 歳	7 (87.5)	24 (80.0)	13 (81.3)	46 (92.0)	138 (100.0)	184 (97.9)	228 (94.2)

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

N =20110271 試験に組入れ投与した被験者数、EvoMab = evolocumab (AMG 145)、最大 = 最大値、最小 = 最小値、Q1 = 25 パーセンタイル、Q3 = 75 パーセンタイル、 SD = 標準偏差

親試験から移行した被験者のベースライン時の人口統計学的データは親試験のベースラインに定義した。

[redacted]

2.3 有効性の結果

2.3.1 UC LDL-C のベースラインからの変化率

HoFH 中間解析対象集団及び重症 FH 中間解析対象集団における OLE の投与 12 週時点、投与 24 週時点及び投与 36 週時点の超遠心法（UC）LDL-C のベースラインからの低下を以下の表 2.7.6.28-7 及び表 2.7.6.28-8 に示す。OLE の投与 48 週時点の低下率はその他の来院時と一致していたが、本来院時にデータが得られた被験者数が少なかったことから、結果の解釈には限界があった。

また、日本人集団における超遠心法（UC）LDL-C のベースライン値、OLE 投与 12 週時点、24 週時点、36 週時点のベースラインからの低下を以下の表 2.7.6.28-9 に示す。

表 2.7.6.28-7 来院別の UC LDL C のベースラインからの変化率（HoFH 中間解析対象集団）

解析対象集団	要約統計	OLE Week 12	OLE Week 24	OLE Week 36
HoFH 中間解析集団 (N = 100)	n	94	67	45
	平均(SE)	-20.93 (2.47)	-23.35 (3.51)	-23.79 (3.99)
	SD	23.96	28.76	26.74
	中央値	-17.35	-24.27	-23.48
	範囲	-89.1, 47.3	-67.8, 119.5	-72.4, 44.9
非アフェレーシス (N = 66)	n	63	45	32
	平均(SE)	-23.10 (2.78)	-28.07 (3.30)	-29.78 (4.27)
	SD	22.05	22.13	24.15
	中央値	-21.11	-27.19	-30.22
	範囲	-80.4, 23.9	-67.8, 39.9	-72.4, 44.9
アフェレーシス(N = 34)	n	31	22	13
	平均(SE)	-16.51 (4.90)	-13.70 (8.06)	-9.05 (7.77)
	SD	27.29	37.79	28.01
	中央値	-14.95	-21.66	-11.98
	範囲	-89.1, 47.3	-59.5, 119.5	-58.8, 37.1

HoFH = 家族性高コレステロール血症ホモ接合体、LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール、 OLE = 非盲検延長、SE = 標準誤差、 UC = 超遠心法

N/n =評価対象被験者数（N）及び特定の時点で低比重リポ蛋白コレステロールが認められた被験者数（n）

Source: Modified from Table 14-4.21.5.1 and Table 14-4.21.5.401

表 2.7.6.28-8　来院別の UC LDL C のベースラインからの変化率
（重症 FH 中間解析対象集団）

解析対象集団	要約統計	OLE Week 12	OLE Week 24	OLE Week 36
重症 FH 中間解析対象集団 (N = 142)	n	116	17	8
	平均(SE)	-52.44 (1.56)	-37.87 (8.71)	-50.24 (4.52)
	SD	16.76	35.93	12.78
	中央値	-53.23	-48.00	-51.45
	範囲	-88.2, -2.8	-78.5, 47.7	-66.7, -27.9
非アフェレーシス (N = 126)	n	109	17	8
	平均(SE)	-51.65 (1.57)	-37.87 (8.71)	-50.24 (4.52)
	SD	16.42	35.93	12.78
	中央値	-52.89	-48.00	-51.45
	範囲	-87.1, -2.8	-78.5, 47.7	-66.7, -27.9
アフェレーシス (N = 16)	n	7	0	0
	平均 (SE)	-64.84 (7.00)	-	-
	SD	18.52		
	中央値	-67.42	-	-
	範囲	-88.2, -31.9	-	-

- = 該当無、FH = 家族性高コレステロール血症、LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール、 OLE = 非盲検延長、SE = 標準誤差、UC = 超遠心法

N/n =評価対象被験者数（N）及び特定の時点で低比重リポ蛋白コレステロールが認められた被験者数（n）

Source: Table 14-4.21.6.1

表 2.7.6.28-9　来院別の UC LDL C のベースライン値及びベースラインからの変化率（日本人集団）

解析対象	要約解析	ベースライン	OLE Week 12	OLE Week 24	OLE Week 36
日本人集団(N=8)	n	8	8	6	4
	Mean (SE)	198.8	-48.68 (12.14)	-46.4 (32.7)	-61.03 (2.68)
	SD	55.2	34.35	80.0	5.36
組入れ時非アフェレーシス (N=3)	n	3	3	3	2
	Mean (SE)	167.3	-58.97 (19.63)	-45.7 (64.1)	-65.40 (0.70)
	SD	12.7	33.99	111.1	0.99
組入れ時アフェレーシス (N=5)	n	5	5	3	2
	Mean (SE)	217.6	-42.50 (16.49)	-47.2 (35.0)	-56.66 (2.09)
	SD	63.7	36.87	60.6	2.96

HoFH = 家族性高コレステロール血症ホモ接合体、LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール、 OLE = 非盲検延長、UC = 超遠心法

N/n = 評価対象被験者数（N）及び特定の時点で低比重リポ蛋白コレステロールが認められた被験者数（n）

Source: Modified from Table 150825c04-4.21.1

20110233 試験で evolocumab の投与を受け、その後 OLE 試験に移行した被験者では、親試験において LDL-C の低下が認められ、OLE 試験における evolocumab の継続投与により維持された。20110233 試験でプラセボの投与を受け、その後 OLE 試験に移行した被験者では、親試験において LDL-C についておおむね安定した濃度が認められた。OLE 試験で evolocumab 投与に切り替えた後、これらの被験者では、両試験を通して evolocumab の投与を受けた被験者と類似した LDL-C 濃度の低下が認められた。

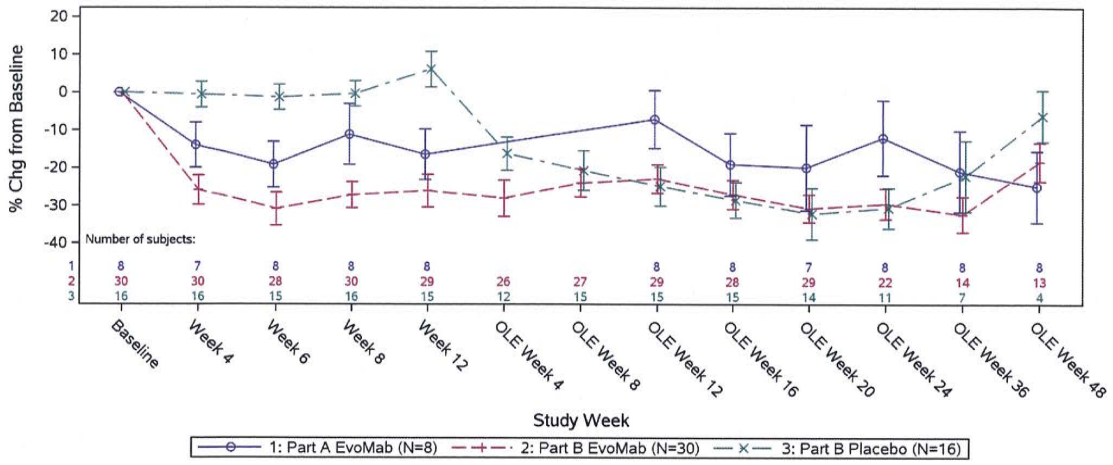
HoFH の evolocumab 用量漸増解析対象集団の全 28 例が HoFH の非アフェレーシス被験者であり、全例が OLE の投与 12 週時点に evolocumab 420 mg QM から evolocumab 420 mg Q2W に切り替え、うち 6 例は青年被験者であった。本解析対象集団では、UC LDL-C のベースラインからの低下率の平均値（SE）は、OLE の QM 投与 12 週時点で 16.2%（3.95%）、Q2W 投与 12 週時点で 22.4%（4.10%）であった。HoFH の evolocumab 用量漸増解析対象集団における UC LDL-C のベースラインからの変化率の中央値（Q1、Q3）は、QM 投与 12 週時点で−15.6%（−27.8%、−5.1%）、Q2W 投与 12 週時点で−23.1%（−33.6%、−9.7%）であった。したがって、これらの被験者では、より頻度の高い Q2W では QM に比べて LDL-C の低下が約 6%～8%大きかった。

青年被験者 14 例のサブグループでは、全例が HoFH 被験者（10 例は非アフェレーシス被験者、4 例はアフェレーシス被験者）、OLE の投与 12 週時点、投与 24 週時点及び投与 36 週時点の UC LDL-C のベースラインからの低下率の平均値（SE）は 13.1%（7.0%）、25.1%（8.6%）及び 28.6%（9.5%）であり、HoFH 中間解析対象集団と類似していた。

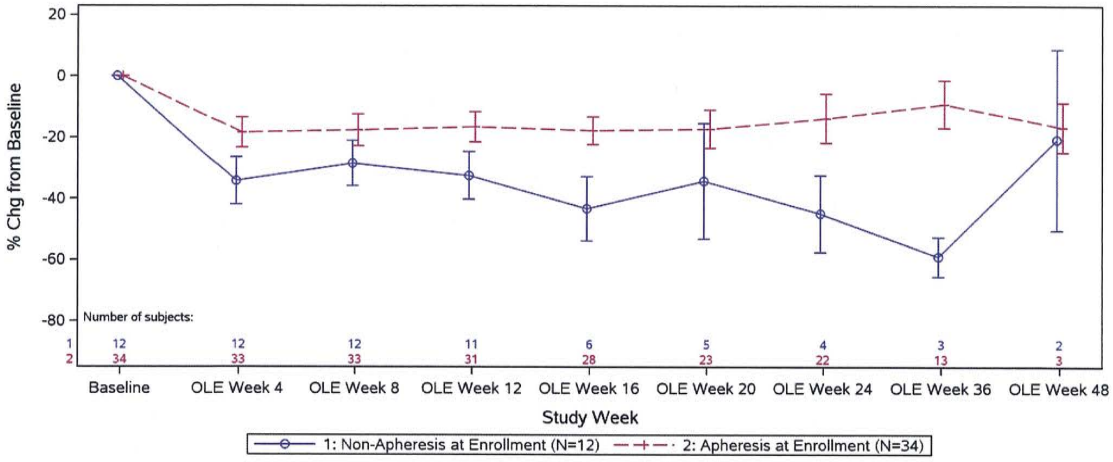
UC LDL-C のベースラインからの経時的な変化率の平均値を図 2.7.6.28-3 に示す。20110233 試験から移行した被験者はすべて非アフェレーシス HoFH 被験者であった。20110233 試験で evolocumab の投与を受け、その後 OLE 試験に移行した HoFH 被験者では、親試験において LDL-C の低下が認められ、LDL-C の低下は OLE 試験における evolocumab の継続投与により維持された。20110233 試験でプラセボの投与を受け、その後 OLE 試験に移行した被験者では、親試験において LDL-C 濃度は安定し変化が認められなかったが、OLE 試験で evolocumab 投与に切り替えた後は、これらの被験者では、両試験を通して evolocumab の投与を受けた被験者と類似した LDL-C の低下が認められた。

算出 LDL-C の結果は、HoFH 中間解析対象集団並びにアフェレーシス被験者及び非アフェレーシス被験者のサブグループの UC LDL-C の結果と類似していた。OLE の投与 12 週時点、投与 24 週時点、投与 36 週時点及び投与 48 週時点の HoFH 中間解析対象集団の目標達成率（UC LDL-C がベースラインから 15%以上低下）はそれぞれ 57.4%（94 例中 54 例）、68.7%（67 例中 46 例）、60.0%（45 例中 27 例）及び 46.7%（30 例中 14 例）であった。

20110233 試験から移行した HoFH 被験者



20110233 試験からの移行ではない HoFH 被験者



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

N = 20110271 試験に組入れ投与した HoFH 被験者数、HoFH = 家族性高コレステロール血症ホモ接合体、EvoMab = evolocumab (AMG 145)、LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール、 OLE = 非盲検延長、UC = 超遠心法、% chg = 変化率

縦線は平均と標準誤差を示す。プロットは観察データに基づき欠測値は補完していない。

Source: Modified from Figure 14-4.21.5.3 and Figure 14-4.21.5.4.

図 2.7.6.28-3　規定来院別及びコホート別の UC LDL C のベースラインからの平均変化率（HoFH 中間解析対象集団）

2.3.2　その他の脂質パラメータ

20110233 試験で evolocumab の投与を受け、その後 OLE 試験に移行した被験者では、親試験において ApoB、総コレステロール／HDL-C 比、総コレステロール、non-HDL-C 及び ApoB/ApoA1 比の低下が認められ、OLE 試験における evolocumab の継続投与により維持された。20110233 試験でプラセボの投与を受け、その後 OLE 試験に移行した被験者では、親試験において上記の各脂質パラメータについておおむね安定した値が認められた。OLE 試験で evolocumab 投与に切り替えた後、これらの被験者では、両試験を通して evolocumab の投与を受けた被験者と類似した脂質パラメータの低下が認められた。

2.4　薬物動態の結果

evolocumab 420 mg QM の投与を受けた非アフェレーシス HoFH 被験者では、OLE の投与 4 週時点、投与 8 週時点及び投与 12 週時点の血清中非結合型 evolocumab 濃度（トラフ値）の平均値（SD）はそれぞれ 8.42（6.73）μg/mL、11.6（10.4）μg/mL 及び 12.3（10.6）μg/mL であった。投与 2 週時点、投与 6 週時点及び投与 10 週時点の血清中非結合型 evolocumab 濃度（ピーク値）の平均値（SD）は、それぞれ 38.6 μg/mL（1 例）、34.4（19.6）μg/mL 及び 44.6（19.3）μg/mL であった。evolocumab を 12 週間投与した結果、血清中 evolocumab 濃度は定常状態に近づいた。

evolocumab 420 mg Q2W の投与を受けたアフェレーシス HoFH 被験者では、OLE の投与 2 週時点、投与 4 週時点、投与 6 週時点、投与 8 週時点、投与 10 週時点及び投与 12 週時点のアフェレーシス治療前の血清中非結合型 evolocumab 濃度（トラフ値）の平均値（SD）は 32.9（15.9）～77.8（29.0）μg/mL であった。アフェレーシス治療直後の平均血清中非結合型 evolocumab 濃度は、アフェレーシス治療直前より約 20%～30%低かった。

evolocumab 420 mg QM の初回投与を受けた非アフェレーシス重症 FH 被験者では、OLE の投与 4 週時点、投与 8 週時点及び投与 12 週時点の血清中非結合型 evolocumab 濃度（トラフ値）の平均値（SD）はそれぞれ 4.62（5.16）μg/mL、7.14（7.91）μg/mL 及び 10.7（11.2）μg/mL であった。OLE の投与 2 週時点、投与 6 週時点及び投与 10 週時点の血清中非結合型 evolocumab 濃度（ピーク値）の平均値（SD）はそれぞれ 27.3（14.1）μg/mL、29.5（19.9）μg/mL 及び 36.8（21.1）μg/mL であった。

evolocumab 420 mg Q2W の初回投与を受けたアフェレーシス重症 FH 被験者では、OLE の投与 2 週時点、投与 4 週時点、投与 6 週時点、投与 8 週時点及び投与 10 週時点のアフェレーシス治療前の血清中非結合型 evolocumab 濃度（トラフ値）の平均値（SD）は 17.0（10.5）～59.4（37.5）μg/mL であった。アフェレーシス直後の平均血清中非結合型 evolocumab 濃度は、アフェレーシス治療直前より約 15%～30%低かった。

evolocumabのQ2W投与前にアフェレーシスを受けたHoFH被験者を対象にノンコンパートメント解析を行った。この薬物動態サブグループの血清中非結合型evolocumabの$AUC_{8\text{-}10}$及びC_{max}の平均値（SD）は、それぞれ1050（359）day•μg/mL及び101（30.6）μg/mLであり、t_{max}の中央値は6.8日であった。

2.5　薬力学の結果

evolocumab 420 mg QMの投与を受けた非アフェレーシスHoFH被験者では、ベースライン時の血清中非結合型PCSK9濃度の平均値（SD）は639（198）ng/mLであり、OLEの投与2週時点、投与6週時点及び投与10週時点（evolocumab濃度ピーク値の時点）の血清中濃度（SD）はそれぞれ32.0 ng/mL、91.7（145）ng/mL及び31.5（9.36）ng/mLであった。OLEの投与4週時点、投与8週時点及び投与12週時点（evolocumab濃度トラフ値の時点）では、非アフェレーシスHoFH被験者における血清中非結合型PCSK9濃度の平均値（SD）は428（197）～467（209）ng/mLであった。

evolocumab 420 mg Q2Wの投与を受けたアフェレーシスHoFH被験者では、ベースライン（OLEのDay-1）時の血清中非結合型PCSK9濃度の平均値（SD）は746（214）ng/mLであり、OLEの投与2週時点、投与4週時点、投与6週時点、投与8週時点、投与10週時点及び投与12週時点（evolocumab濃度トラフ値の時点）のアフェレーシス治療前の血清中濃度（SD）は37.4（24.7）～47.6（49.2）ng/mLであった。OLEの9週時（evolocumab濃度ピーク値の時点）では、アフェレーシスHoFH被験者における血清中非結合型PCSK9濃度の平均値（SD）は7.12（10.5）ng/mLであった。アフェレーシス直後の平均血清中非結合型PCSK9濃度は、アフェレーシス治療直前より約30%～50%低かった。

OLE試験で各投与法による投与を12週間以上受けたHoFHのevolocumab用量漸増解析対象集団の28例では、血清中非結合型PCSK9濃度の低下率の平均値（SD）は、QM投与12週時点で34.0%（35.5%）、Q2W投与12週時点で93.0%（6.1%）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

日本人集団を含むグローバル集団の有害事象の要約を表2.7.6.28-10に示す。なお、日本人集団とは、日本人HoFH被験者7例及び日本人重症FH被験者1例から構成する集団とする。また、グローバル集団とは、この日本人集団を含む本試験に登録したHoFH被験者100例及び重症FH被験者142例から構成する集団とする。

日本人集団の有害事象の要約を表2.7.6.28-11に示す。

表 2.7.6.28-10　日本人集団を含むグローバル集団の有害事象の要約（中間解析対象集団）

	20110233 親試験から移行			20110271 非親試験 / その他親試験から移行			
	Part A EvoMab (N = 8) n (%)	Part B EvoMab (N = 30) n (%)	Part B プラセボ (N = 16) n (%)	組入れ時アフェレーシス (N = 50) n (%)	組入れ時非アフェレーシス (N = 138) n (%)	合計 (N = 188) n (%)	合計 (N = 242) n (%)
有害事象発現例	7 (87.5)	13 (43.3)	13 (81.3)	34 (68.0)	81 (58.7)	115 (61.2)	148 (61.2)
Grade ≥2	6 (75.0)	11 (36.7)	6 (37.5)	18 (36.0)	33 (23.9)	51 (27.1)	74 (30.6)
Grade ≥3	3 (37.5)	3 (10.0)	1 (6.3)	6 (12.0)	2 (1.4)	8 (4.3)	15 (6.2)
Grade ≥4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
重篤な有害事象	2 (25.0)	3 (10.0)	1 (6.3)	5 (10.0)	2 (1.4)	7 (3.7)	13 (5.4)
治験薬の投与中止	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.8)
重篤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非重篤	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.8)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
機器に関連した有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	7 (14.0)	6 (4.3)	13 (6.9)	14 (5.8)

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

N = 20110271 試験に組み入れ投与した被験者数、EvoMab = evolocumab (AMG 145)

MedDRA 17.0 版でコード化

親試験から移行した被験者に関して、TEAE は非盲検延長期間中に発現した AE と定義した。非親試験の被験者に関して、TEAE は試験期間中治験薬初回投与後に発現した AE と定義した。

[redacted]

表 2.7.6.28-11　日本人集団の有害事象の要約（中間解析対象集団）

	重症 FH 合計 (N = 1)	HoFH の日本人			合計
		組入れ時アフェレーシス (N = 5) n (%)	組入れ時非アフェレーシス (N = 2) n (%)	HoFH 合計 (N = 7) n (%)	
有害事象発現例	1 (100.0)	5 (100.0)	2 (100.0)	7 (100.0)	8(100.0)
Grade ≥2	1 (100.0)	4 (80.0)	0 (0.0)	4 (57.1)	5(62.5)
Grade ≥3	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1(12.5)
Grade ≥4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0(0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1(12.5)
治験薬の投与中止	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1(12.5)
重篤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0(0.0)
非重篤	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1(12.5)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0(0.0)
機器に関連した有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0(0.0)

Page 1 of 1

データカットオフ [redacted]年[redacted]月[redacted]日.
N = 20110271 試験に組み入れ投与した日本人 HoFH 及び重症 FH 被験者数、HoFH=家族性高コレステロール血症ホモ接合体、EvoMab=Evolocumab (AMG 145).
MedDRA 17.0 版でコード化
TEAE は試験期間中の初回治験薬初回投与後発現した AE と定義した。

[redacted]

2.6.1.2　全有害事象

日本人集団を含むグローバル集団：

HoFH 被験者 68 例（68.0%）及び重症 FH 被験者 80 例（56.3%）を含む、中間解析対象集団の 148 例（61.2%）に、治験中に発現した有害事象が 1 件以上認められた。

ほとんどの有害事象はグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 の有害事象は全体で 15 例（6.2%）に認められた（HoFH 被験者 11 例、重症 FH 被験者 4 例）。グレード 4 以上の冠動脈疾患の有害事象が 1 例（0.4%）に認められ（HoFH 被験者 1 例、重症 FH 被験者 0 例）、治験担当医師により evolocumab と関連なしと報告された。

事前に規定した events of interest を評価した結果、evolocumab の全般的な安全性に関する評価は変わらなかった。

日本人集団を含むグローバル集団の治験中に発現した各有害事象の発現率を器官別大分類及び基本語別に表 2.7.6.28-12 に示す。

日本人集団：

HoFH 被験者 7 例及び重症 FH 被験者 1 例の全例に、治験中に発現した有害事象が 1 件以上認められた。日本人集団の治験中に発現した各有害事象の発現率を器官別大分類及び基本語別に表 2.7.6.28-13 に示す。

表 2.7.6.28-12　日本人集団を含むグローバル集団の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（中間解析対象集団）

	20110233 親試験から移行			20110271 非親試験/その他親試験から移行			
器官別大分類 基本語	Part A EvoMab (N = 8) n (%)	Part B EvoMab (N = 30) n (%)	Part B プラセボ (N = 16) n (%)	組入れ時アフェレーシス (N = 50) n (%)	組入れ時非アフェレーシス (N = 138) n (%)	合計 (N = 188) n (%)	合計 (N = 242) n (%)
有害事象発現例	7 (87.5)	13 (43.3)	13 (81.3)	34 (68.0)	81 (58.7)	115 (61.2)	148 (61.2)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (6.3)	5 (10.0)	2 (1.4)	7 (3.7)	9 (3.7)
貧血	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (6.3)	3 (6.0)	1 (0.7)	4 (2.1)	6 (2.5)
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.8)
脾嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.4)
心臓障害	1 (12.5)	3 (10.0)	1 (6.3)	2 (4.0)	2 (1.4)	4 (2.1)	9 (3.7)
狭心症	1 (12.5)	2 (6.7)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	4 (1.7)
大動脈弁閉鎖不全症	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.8)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.8)

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

EvoMab = evolocumab (AMG 145)、N = 20110271 試験に組み入れ投与した被験者数

MedDRA 17.0 版でコード化

有害事象の要約には臨床評価項目と判定された事象は含まれない。

[redacted]

表 2.7.6.28-12　日本人集団を含むグローバル集団の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（中間解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	20110233 親試験から移行 Part A EvoMab (N = 8) n (%)	20110233 親試験から移行 Part B EvoMab (N = 30) n (%)	20110233 親試験から移行 Part B プラセボ (N = 16) n (%)	20110271 非親試験/その他親試験から移行 組入れ時アフェレーシス (N = 50) n (%)	20110271 非親試験/その他親試験から移行 組入れ時非アフェレーシス (N = 138) n (%)	20110271 非親試験/その他親試験から移行 合計 (N = 188) n (%)	合計 (N = 242) n (%)
心臓障害（続き）							
大動脈弁疾患	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
冠動脈疾患	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
冠動脈閉塞	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
心筋虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.4)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.4)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.8)
眼そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
視力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.4)
胃腸障害	0 (0.0)	3 (10.0)	2 (12.5)	11 (22.0)	14 (10.1)	25 (13.3)	30 (12.4)

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

EvoMab = evolocumab (AMG 145)、N = 20110271 試験に組み入れ投与した被験者数

MedDRA 17.0 版でコード化

有害事象の要約には臨床評価項目と判定された事象は含まれない。

[redacted]

表 2.7.6.28-12　日本人集団を含むグローバル集団の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（中間解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	20110233 親試験から移行			20110271 非親試験/その他親試験から移行			
	Part A EvoMab (N = 8) n (%)	Part B EvoMab (N = 30) n (%)	Part B プラセボ (N = 16) n (%)	組入れ時アフェレーシス (N = 50) n (%)	組入れ時非アフェレーシス (N = 138) n (%)	合計 (N = 188) n (%)	合計 (N = 242) n (%)
胃腸障害（続き）							
下痢	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	4 (8.0)	2 (1.4)	6 (3.2)	7 (2.9)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (8.0)	2 (1.4)	6 (3.2)	6 (2.5)
腹痛	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (6.3)	1 (2.0)	1 (0.7)	2 (1.1)	4 (1.7)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (8.0)	0 (0.0)	4 (2.1)	4 (1.7)
消化不良	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (1.1)	3 (1.2)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.4)
便習慣変化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.4)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.4)
放屁	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.4)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.4)

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

EvoMab = evolocumab (AMG 145)、N = 20110271 試験に組み入れ投与した被験者数

MedDRA 17.0 版でコード化

有害事象の要約には臨床評価項目と判定された事象は含まれない。

[redacted]

表 2.7.6.28-12　日本人集団を含むグローバル集団の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（中間解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	20110233 親試験から移行 Part A EvoMab (N = 8) n (%)	20110233 親試験から移行 Part B EvoMab (N = 30) n (%)	20110233 親試験から移行 Part B プラセボ (N = 16) n (%)	20110271 非親試験/その他親試験から移行 組入れ時アフェレーシス (N = 50) n (%)	20110271 非親試験/その他親試験から移行 組入れ時非アフェレーシス (N = 138) n (%)	20110271 非親試験/その他親試験から移行 合計 (N = 188) n (%)	合計 (N = 242) n (%)
胃腸障害（続き）							
舌炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.4)
痔核	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.4)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.4)
口腔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (25.0)	1 (3.3)	3 (18.8)	16 (32.0)	18 (13.0)	34 (18.1)	40 (16.5)
注射部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (12.0)	4 (2.9)	10 (5.3)	10 (4.1)
注射部位内出血	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (8.0)	2 (1.4)	6 (3.2)	7 (2.9)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	4 (2.9)	6 (3.2)	6 (2.5)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	4 (2.9)	6 (3.2)	6 (2.5)
注射部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (8.0)	2 (1.4)	6 (3.2)	6 (2.5)

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

EvoMab = evolocumab (AMG 145)、N = 20110271 試験に組み入れ投与した被験者数

MedDRA 17.0 版でコード化

有害事象の要約には臨床評価項目と判定された事象は含まれない。

[redacted]

表 2.7.6.28-12　日本人集団を含むグローバル集団の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（中間解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	20110233 親試験から移行 Part A EvoMab (N = 8) n (%)	20110233 親試験から移行 Part B EvoMab (N = 30) n (%)	20110233 親試験から移行 Part B プラセボ (N = 16) n (%)	20110271 非親試験/その他親試験から移行 組入れ時アフェレーシス (N = 50) n (%)	20110271 非親試験/その他親試験から移行 組入れ時非アフェレーシス (N = 138) n (%)	20110271 非親試験/その他親試験から移行 合計 (N = 188) n (%)	合計 (N = 242) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）							
注射部位血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (8.0)	0 (0.0)	4 (2.1)	4 (1.7)
胸痛	1 (12.5)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (1.2)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	3 (1.2)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (2.0)	1 (0.7)	2 (1.1)	3 (1.2)
注射部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.7)	2 (1.1)	2 (0.8)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.7)	2 (1.1)	2 (0.8)
注射部位腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.8)
異常感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.4)
硬結	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
注射部位硬結	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
注射部位結節	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
注射部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.4)

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

EvoMab = evolocumab (AMG 145)、 N = 20110271 試験に組み入れ投与した被験者数

MedDRA 17.0 版でコード化

有害事象の要約には臨床評価項目と判定された事象は含まれない。

[redacted]