

# ASCVD二次予防における 脂質異常症治療の現状/課題

## レクビオの基礎的知見と臨床データ

### INDEX

#### Session 1

P.2

ASCVD二次予防における治療の現状と課題

#### Session 2

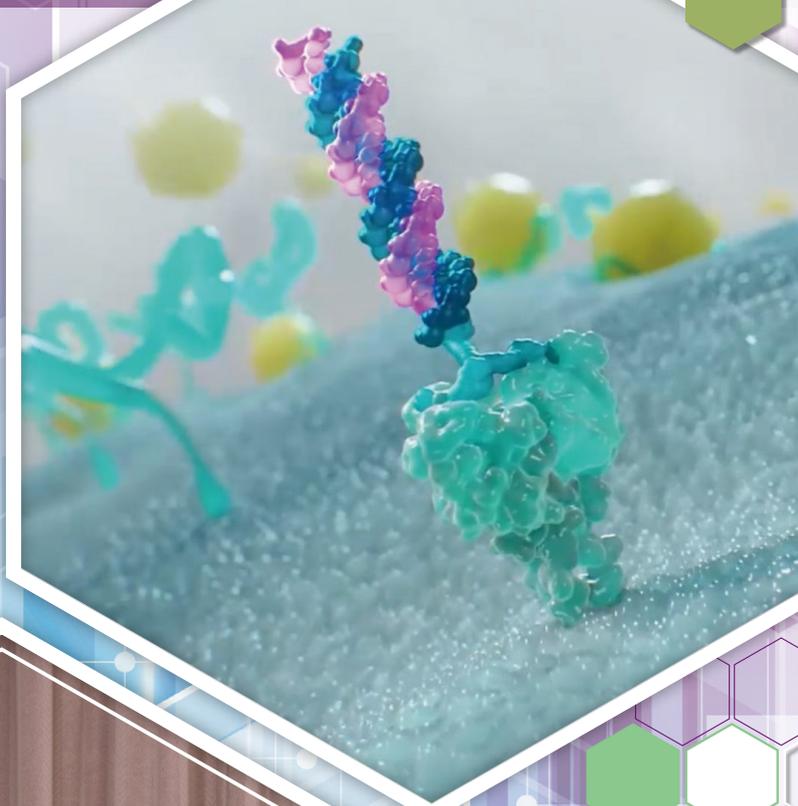
P.4

循環器疾患におけるsiRNAの可能性

#### Session 3

P.7

レクビオを踏まえたASCVD二次予防における  
脂質治療の展望



座長

国立循環器病研究センター  
冠疾患科 医長

**片岡 有**先生

演者

東京大学大学院理学系研究科  
生物科学専攻 准教授

**程 久美子**先生

演者

森山記念病院 循環器内科  
循環器センター長

**清末 有宏**先生

# ASCVD二次予防における治療の現状と課題

森山記念病院 循環器内科 循環器センター長

清末 有宏 先生

- ▶ 日本において、心疾患による死亡数は増え続けている
- ▶ 動脈硬化性心血管疾患 (ASCVD) 二次予防を考えるうえで、LDL-Cを含めた脂質異常に目を向けることが重要
- ▶ ASCVD二次予防の管理目標であるLDL-C値<70mg/dL<sup>注)</sup>を、既存薬だけで達成するのは難しいケースがある

## 国内の死因にかかわる脂質異常症の割合

日本の人口動態統計<sup>1)</sup>によると、心疾患はここ20年で増え続けています。高齢化が進み「心疾患で亡くなる方が増えるのは自然のこと」といったイメージが染み付いているように思います。ただ、私は日本の循環器診療がこのままで良いとは考えていません。

日本での全死因のうち心疾患(高血圧性を除く)・脳血管障害の合計は21.6%で<sup>1,2)</sup>、心疾患(高血圧性を除く)・脳血

管疾患の内訳では脂質管理が影響する虚血性心疾患+脳梗塞が39.5%を占めました<sup>1)</sup>。J-PCIレジストリーにおける経皮的冠動脈インターベンション (PCI) 実施の患者背景因子でも、脂質異常症は男性、高血圧に次いで3番目に割合が高いことが示されました<sup>3)</sup>。PCI後、すなわちASCVDの二次予防を考えるうえでも、脂質異常症に注目する必要があります。

## ガイドラインにおける二次予防の脂質管理目標値

「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版」<sup>4)</sup>で、カッコ付きではあるものの、二次予防の管理目標としてLDL-C値<70mg/dLが記されました。それまでLDL-C値<100mg/dLを目指して現場で奮闘していたのですが、もう一段厳格な目標値が設定された印象を受け、私は驚きました。最新の「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版」<sup>2)</sup>では、カッコなしで記載され、より多くの患者さん<sup>注)</sup>の管理目標がLDL-C値<70mg/dLになりました(図1)。

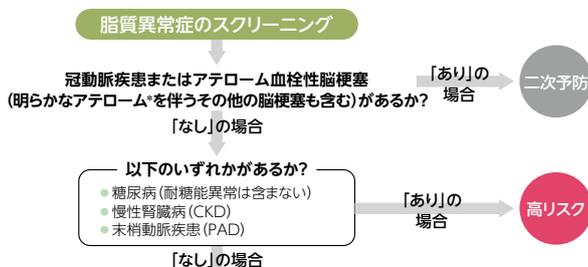
脂質低下療法では多くの薬剤が使えますが、LDL-C値<70mg/dLは単に高強度のスタチンを投与すれば達成できるわけではありません。二次予防・高リスクでACS発症例に

おけるLDL-C値<70mg/dLの達成率は31.8%でした<sup>5)</sup>。また、片岡先生のグループから、非糖尿病症例には厳格なLDL-C低下がプラーク安定化をもたらす一方、糖尿病症例では厳格にLDL-Cを低下させてもプラーク内の脂質成分が豊富にあり、かつ石灰化は軽度で(図2)、不安定プラークも観察されました(参考情報)<sup>6)</sup>。このデータは、既存薬だけでは糖尿病に代表されるハイリスク症例のイベント発生を十分抑制できないことを示唆していると私は思います(参考情報)。

注:急性冠症候群、家族性高コレステロール血症、糖尿病、冠動脈疾患とアテローム血栓性脳梗塞(明らかなアテロームを伴うその他の脳梗塞を含む)の4病態のいずれかを合併する場合に考慮する

### 図1 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版

#### ▶ 動脈硬化性疾患予防から見た脂質管理目標値設定のためのフローチャート



久山町研究によるスコア				予測される10年間の動脈硬化性疾患発症リスク	分類
40~49歳	50~59歳	60~69歳	70~79歳		
0~12	0~7	0~1	—	2%未満	低リスク
13以上	8~18	2~12	0~7	2%~10%未満	中リスク
—	19以上	13以上	8以上	10%以上	高リスク

久山町研究のスコア(右図)に基づいて計算する。

\* 頭蓋内外動脈に50%以上の狭窄、または弓部大動脈粥腫(最大肥厚4mm以上)

注:家族性高コレステロール血症および家族性Ⅲ型高脂血症と診断された場合はこのチャートを用いず、第4章「家族性高コレステロール血症」、第5章「原発性脂質異常症」の章をそれぞれ参照すること。

#### ▶ リスク区分別脂質管理目標値

治療方針の原則	管理区分	脂質管理目標値(mg/dL)			
		LDL-C	Non-HDL-C	TG	HDL-C
一次予防 まず生活習慣の改善を行った後薬物療法の適用を考慮する	低リスク	<160	<190	<150(空腹時)*** <175(随時)	≥40
	中リスク	<140	<170		
	高リスク	<120 <100*	<150 <130*		
二次予防 生活習慣の是正とともに薬物治療を考慮する	冠動脈疾患またはアテローム血栓性脳梗塞(明らかなアテローム****を伴うその他の脳梗塞を含む)の既往	<100 <70**	<130 <100**		

▶ \* 糖尿病において、PAD、細小血管症(網膜症、腎症、神経障害)合併時、または喫煙ありの場合に考慮する。(「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版」第3章 5.2参照)

▶ \*\* 「急性冠症候群」、「家族性高コレステロール血症」、「糖尿病」、「冠動脈疾患とアテローム血栓性脳梗塞(明らかなアテロームを伴うその他の脳梗塞を含む)」の4病態のいずれかを合併する場合に考慮する。

▶ 一次予防における管理目標達成の手段は非薬物療法が基本であるが、いずれの管理区分においてもLDL-Cが180mg/dL以上の場合は薬物治療を考慮する。家族性高コレステロール血症の可能性も念頭に置いておく。(「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版」第4章参照)

▶ まずLDL-Cの管理目標値を達成し、次にnon-HDL-Cの達成を目指す。LDL-Cの管理目標を達成しても、non-HDL-Cが高い場合は高TG血症を伴うことが多く、その管理が重要となる。低HDL-Cについては基本的には生活習慣の改善で対処すべきである。

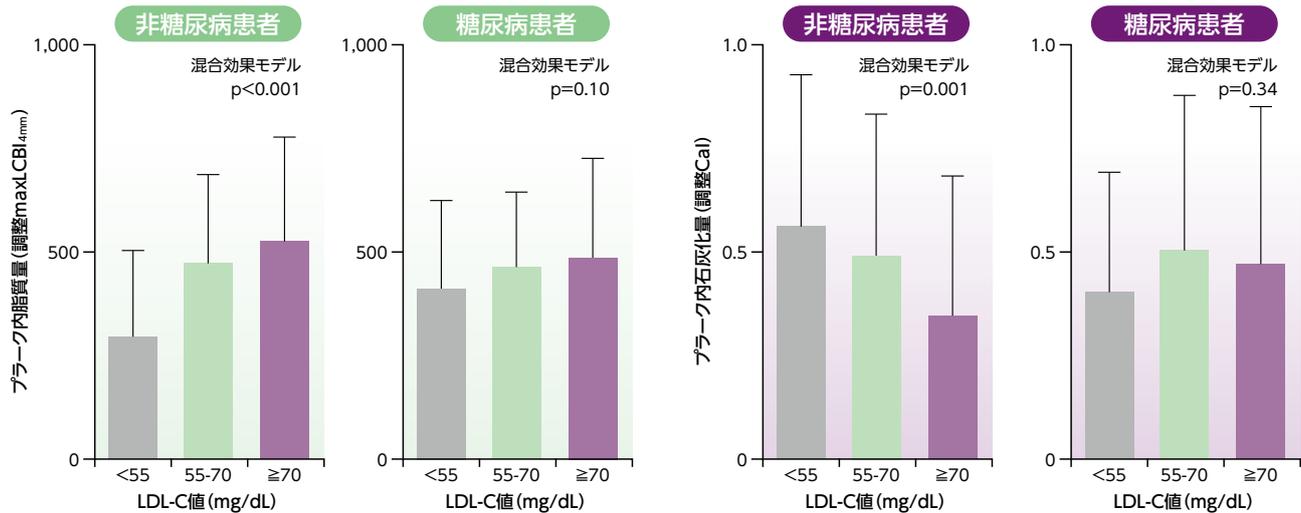
▶ これらの値はあくまでも到達努力目標であり、一次予防(低・中リスク)においてはLDL-C低下率20~30%も目標値としてなり得る。

▶ \*\*\* 10時間以上の絶食を(空腹時)とする。ただし水やお茶などカロリーのない水分の摂取は可とする。それ以外の条件を「随時」とする。

▶ \*\*\*\* 頭蓋内外動脈の50%以上の狭窄、または弓部大動脈粥腫(最大肥厚4mm以上)

▶ 高齢者については「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版」第7章を参照。

### LDL-C値で層別化したプラーク内脂質量および石灰化量



**対象** REASSURE-NIRS多施設登録の冠動脈疾患患者523例

**方法** 対象を、糖尿病患者246例(264病変)および非糖尿病患者277例(293病変)に分類し、後ろ向き解析を行った。近赤外分光イメージング法および血管内超音波法で測定したプラーク内脂質量と石灰化量をLDL-C値で層別化し、関連性を検討した。

Iwai T, et al. JACC Cardiovasc Imaging. 2022; 15 (6): 1166-1169より作成

## Discussion

### 脂質管理目標値は達成可能であることを実感できるように

(敬称略)

**片岡**▶ J-PCIレジストリーの対象症例のうち、PCI既往歴は40%台でした<sup>3)</sup>。つまり、二次予防の失敗が一定程度存在することになります。清末先生がPCI施行前後に注意していることはありますか。

**清末**▶ 患者さんが再びカテーテル台に乗らないようなケアが必要だと考えます。PCI実施施設に通院している患者さんはリスクが高いはずですから、インターベンション医ならば、一次予防に加えて、積極的な脂質低下療法を検討すべき患者さんを意識して見つけ出すことが大事です。

**片岡**▶ 実臨床では、PCIが成功して高強度のスタチンが投与されていればつい安心してしまうこともあります。実際には患者さんの特性やプラークの状態を考慮に入れたうえで、次のイベントを抑えるための脂質管理につなげたいですね。ただ、その脂質低下療法は一般に「the lower, the better」とされていますが、実臨床では管理目標値の達成率が31.8%です<sup>5)</sup>。清末先生はこのギャップが起きている理由をどのように考えますか。

**清末**▶ 糖尿病領域で「クリニカルイナーシャ(臨床的惰性)」が問題視されていますが、脂質異常症も似た状況ではないでしょうか。「31.8%しか管理目標値を達成できていない<sup>5)</sup>、過半数は達成していないのであれば、仕方がない」という感覚に慣れてしまうような状況です。

私はガイドラインの内容と日常臨床での現実と乖離が生じてしまうのではないかと危機感を感じています。レクビオ登場を機に、そのような雰囲気打開されてほしいですね。

**片岡**▶ 入院中は管理されていても、退院を機に管理がおろ

そかになってしまう可能性があります。開業医との連携を強めています。容易ではないのが正直なところですが。

また、日本の冠動脈疾患(CAD)患者像が少し欧米化している気がしています。脂質異常症を含めたリスクが集簇している患者さんが増え、若くて重症の患者さんも散見されるように感じており、開業医も含め認識を改めたほうが良い段階だと思っています。

**清末**▶ 同感です。私たちの世代では年下の症例へのPCI施行は珍しかったのですが、最近は若年層の症例も多いです。一言でいえば欧米化なのでしょうが、このままにはしてはいけないと思います。

欧州のガイドライン<sup>7)</sup>は、欧米人にとって脂質異常症がハイリスクであることも考慮して、日本よりも厳しい目標にしているのだと思います。日本では、まずASCVD二次予防の管理目標であるLDL-C値<70mg/dL<sup>注)</sup>を達成しなければならぬでしょう(図1)。

**片岡**▶ 日本と欧州における管理目標値の差については、どのようにお考えですか。個人的には、日本もより低い目標値にしたほうが達成率も上がる気がしているのですが。

**清末**▶ 先生のお考え通りに事が進む可能性もありますが、同時に非現実的な目標になり、諦めや慣れにつながることを避けなければなりません。「上手に薬剤を選べば達成できる」ことを、医師(開業医・専門医)と患者さんが実感することが大事でしょう。

注:急性冠症候群、家族性高コレステロール血症、糖尿病、冠動脈疾患とアテローム血栓性脳梗塞(明らかなアテロームを伴うその他の脳梗塞を含む)の4病態のいずれかを合併する場合に考慮する

## 循環器疾患におけるsiRNAの可能性

東京大学大学院理学系研究科 生物科学専攻 准教授

程久美子先生

- ▶ siRNA医薬品は、メッセンジャー (m) RNAに作用し、疾患の原因となるタンパク質産生を抑制する
- ▶ siRNAは、ヒトに備わっているメカニズムを利用している
- ▶ レクビオの有効成分であるインクリシランのPCSK9に対する発現抑制作用とオフターゲット遺伝子に対する発現抑制作用の差は45倍以上

### siRNA医薬品と他の医薬品との違い

私からは、siRNA医薬品のメカニズムと安全性を中心に話します。

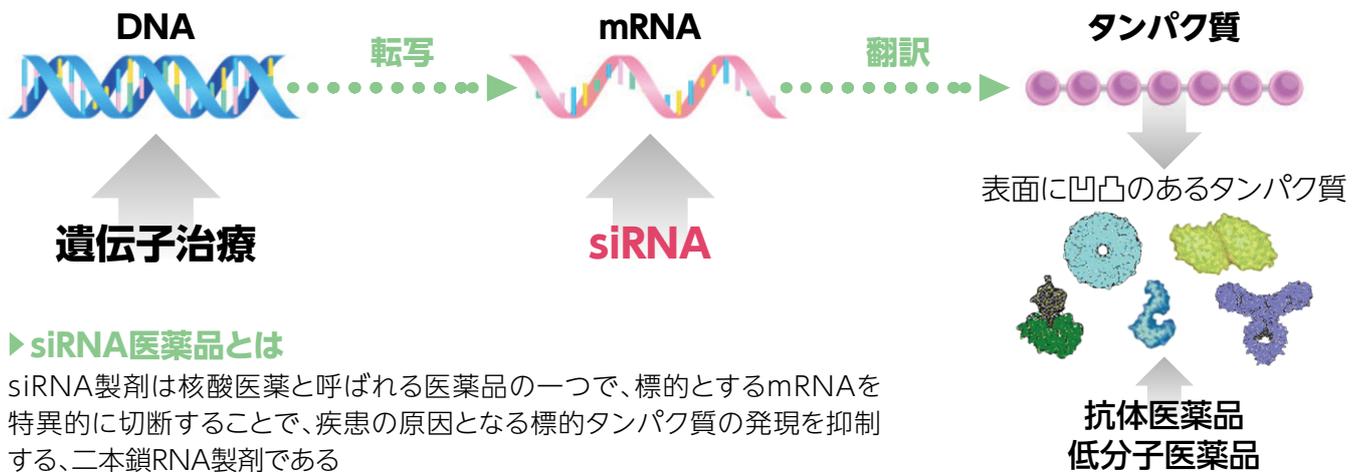
遺伝子の本体はDNAであり、DNAのもつ遺伝情報はmRNAに転写され、さらに翻訳されてタンパク質が産生されることで、遺伝子機能を発揮します (図3)。

これまでの医薬品は表面に凹凸のあるタンパク質に対して、いわば「鍵 (医薬品) と鍵穴 (タンパク質)」の関係で結合・作用

します (図3)。DNAを直接改変する遺伝子治療もありますが (図3)、倫理面を含めた厳密・精密な方法が望まれます。

siRNA医薬品は、標的であるmRNAの塩基配列を特異的に切断し、疾患の原因となるタンパク質の産生を抑制します (図3)。さまざまな遺伝子機能を制御できるうえに、低分子化合物や抗体医薬とは機序が異なる、新規カテゴリの医薬品です (図3)。

図3 遺伝子発現のセントラルドグマとsiRNAの作用点



程久美子先生ご提供

### siRNAのメカニズムはRNA干渉

では、siRNA医薬品の機序を解説します (図4)。

siRNA医薬品は片側のRNA鎖が21塩基長、RNA二重鎖のRNA分子であり、RNA-タンパク質複合体であるRNA誘導サイレンシング複合体 (RISC) を形成します (図4-①②)。

活性型RISCでは、活性部分であるargonauteというタンパク質が重要な役割を果たします。siRNA医薬品の二本鎖はRISCに取り込まれ、argonauteによって一本鎖にほどかれます (図4-②)。

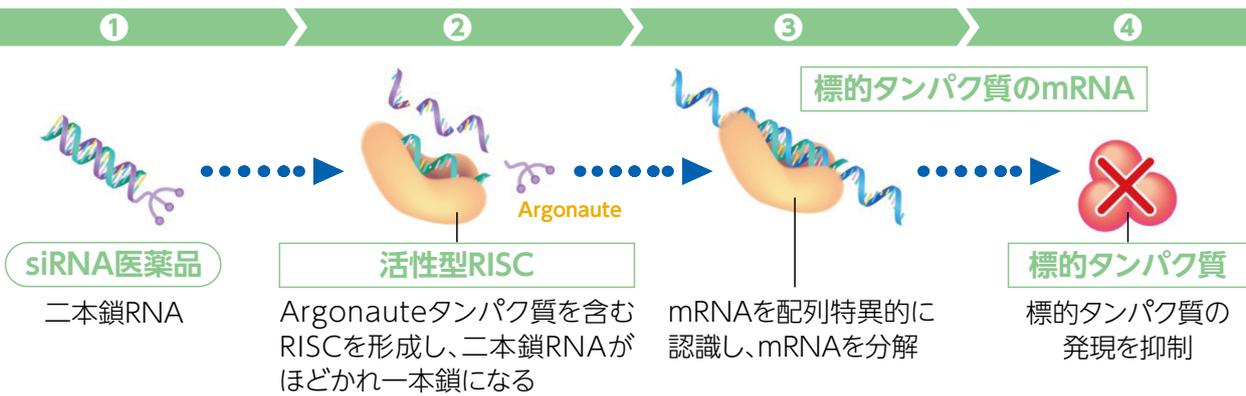
次いで、一本鎖のsiRNAは標的mRNAと対合し、さらにargonauteがsiRNAに相補的な標的RNA鎖を切断・分解します (図4-③)。標的mRNAが切断されるので、疾患の原因と

なる標的タンパク質の産生を阻害します (図4-④)。

図4の機序はRNA干渉と呼ばれます。線虫から発見されたメカニズムなのですが<sup>8)</sup>、特に重要だったのは、この機序が線虫のみならずヒトにも内在する点でした。つまり、ヒトに元来備わっている、人工的ではない機序を利用した治療法です。

siRNA医薬品ではdrug delivery system (DDS) やsiRNAを安定化する化学修飾技術が重要になるのですが、それらが組み込まれたsiRNA医薬品が、2018年から臨床で用いられるようになりました<sup>9)</sup>。レクビオの有効成分であるインクリシランは、希少疾患以外では初のsiRNA医薬品です。

図4 siRNA医薬品の機序 (RNA干渉の機構)



二本鎖RNAが遺伝子の発現を配列特異的に抑制することを「RNA干渉」という

mRNA: メッセンジャーRNA、RISC: RNA誘導サイレンシング複合体、siRNA: 低分子干渉RNA

イングリシランの作用機序① オフターゲット作用に対する影響<参考情報>

ここで、イングリシランの作用機序について述べたいと思います。イングリシランにおける標的タンパク質は、脂質異常に関係するPCSK9です。

ヒトにおいて、21塩基の塩基配列は6,000万種類程度設計できますが、そのうちヒトなどの哺乳類細胞で有効なsiRNAの配列は約15%です<sup>10,11)</sup>。さらに、siRNAでは塩基配列に依存したオフターゲット作用が大きな問題になります。なぜなら、意図しない、望まない作用を有する可能性があるからです。

私たちは、オフターゲット作用が起こる要因を見出したうえで配列の条件を厳しくすることで、標的の遺伝情報だけ特異的に抑制して、オフターゲット作用がほとんどないsiRNAの設計を行って報告しましたが<sup>12,13)</sup>、このような塩基配列をもつsiRNAをClass 1aと呼びます<sup>10)</sup>。イングリシランはClass 1aの薬剤で、実際イングリシランのPCSK9に対する発現抑制作用とオフターゲット遺伝子に対する発現抑制作用の差は45倍以上だったと報告されています<sup>14)</sup>。

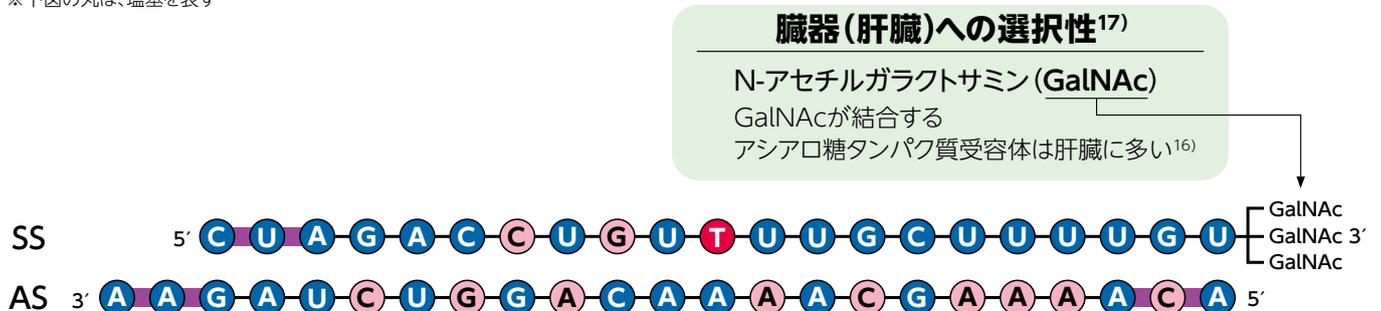
イングリシランの作用機序② イングリシランのDDS

イングリシランを肝臓へ届けるためのDDSとして、N-アセチルガラクトサミン(GalNAc)が用いられています(図5)<sup>15-17)</sup>。GalNAcが肝臓の表面に高発現するアジアロ糖蛋白質受容体(ASGPR)に結合することで、イングリシランが肝臓に取り込まれます<sup>16,17)</sup>。ASGPRは主に肝細胞に発現します<sup>18)</sup>。

また、GalNAcが結合している既存のsiRNA医薬品は投与間隔が短くても月1度、かつ皮下注射で投与できます。イングリシランの場合は初回~2回目は3ヵ月、2回目以降は6ヵ月間隔を空けられますから、患者さんのアドヒアランスへの影響が期待できます。

図5 イングリシランでの製剤的工夫: N-アセチルガラクトサミン(GalNAc)と化学修飾

※下図の丸は、塩基を表す



化学修飾による影響

- = DNA ..... 高いRNase耐性
- = 2'-OMe ..... 高いRNase耐性<sup>15)</sup>、高い自然免疫耐性<sup>15)</sup>
- = ホスホロチオエート ..... 高いエキソヌクレアーゼ耐性<sup>16)</sup>
- = 2'-F ..... 高いRNase耐性<sup>15)</sup>

SS: センス鎖,  
AS: アンチセンス鎖,  
GalNAc: N-アセチルガラクトサミン

15) Nair JK, et al. J Am Chem Soc. 2014; 136(49): 16958-16961  
16) Khvorova A. N Engl J Med. 2017; 376(1): 4-7  
17) Migliorati JM, et al. Trends Pharmacol Sci. 2022; 43(5): 455-456

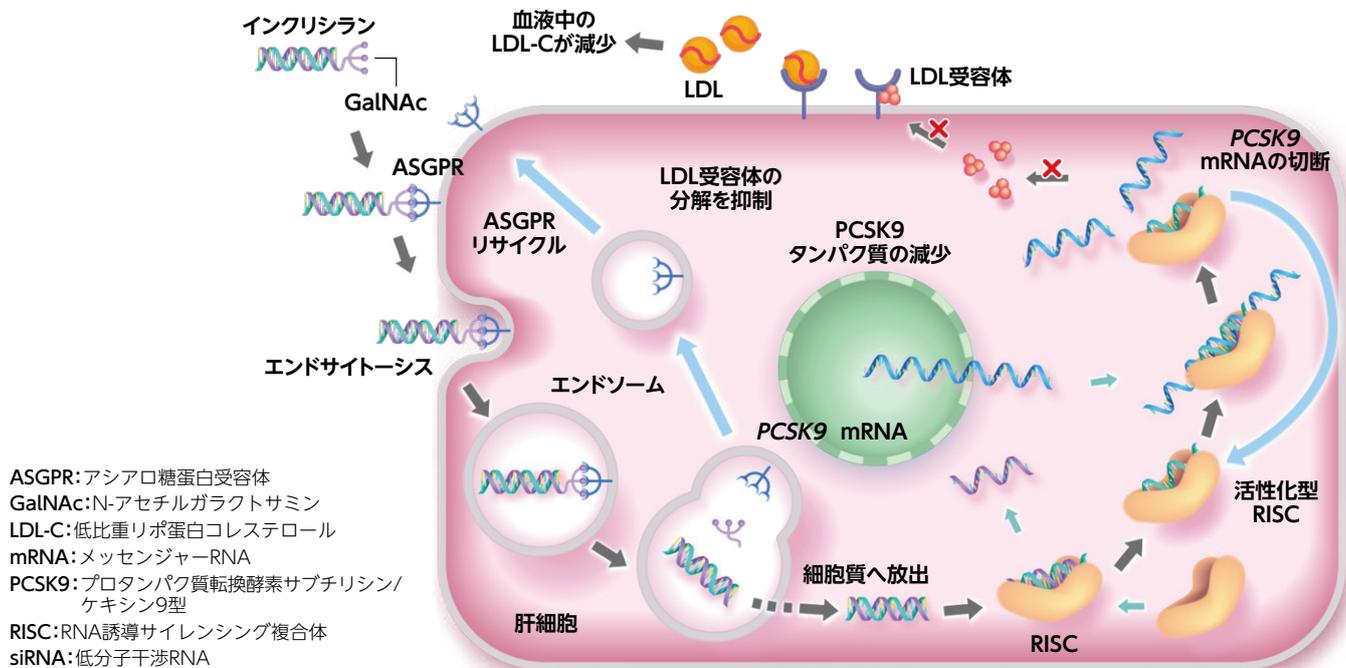
## イングリシランの作用機序⑥ 化学修飾

イングリシランのもう一つの作用機序の特徴として、化学修飾が挙げられます(図5)<sup>16,17)</sup>。化学修飾によってRNA分解酵素の耐性、自然免疫耐性、末端から切断するエキソヌクレアーゼ耐性がある製剤になっています。

図6に、イングリシランのメカニズムをまとめました<sup>17)</sup>。イングリシランはエンドソームとして肝細胞内に取り込まれ、細胞

質へと放出されると考えられます<sup>19)</sup>。また、イングリシランはRISCに取り込まれ、PCSK9 mRNAを切断しPCSK9産生を抑制します。結果、LDL受容体の分解が抑制されるので、LDL粒子が高濃度のLDL受容体によって取り込まれ、血中LDL-Cが減少します。

図6 イングリシランのLDL-C低下のメカニズム



Migliorati JM, et al. Trends Pharmacol Sci. 2022; 43(5): 455-456より作図

## Discussion イングリシランに施された化学修飾の可能性

(敬称略)

片岡 ▶ ご講演を聞き、大変面白いメカニズムだと思いました。図5,6にもあるGalNAcとASGPRの結合の際、肝細胞の状態や肝機能の良し悪しなどは影響しないのでしょうか。

程 ▶ イングリシランの取り込みは、ASGPRの濃度に依存すると思います。ただ、図6にあるような経路に、肝細胞の状態や肝機能などが若干影響するかもしれません。また、通常、ある物質がエンドサイトーシスによって細胞内に

取り込まれたらエンドソームに輸送され、多くはライソソームで分解されます。イングリシランは化学修飾(図5)により、血中及び細胞内での安定性が保たれるのではないかと推測されています。投与間隔が長くなる理由ははっきりしていませんが、図5のような各要因が重なってイングリシランが誕生したのだと考えられています。

### 6. 用法及び用量

通常、成人にはイングリシランナトリウムとして1回300mgを初回、3ヵ月後に皮下投与し、以降6ヵ月に1回の間隔で皮下投与する。

# レクビオを踏まえたASCVD二次予防における脂質治療の展望

森山記念病院 循環器内科 循環器センター長

清末 有宏 先生

- ▶ レクビオの国内第Ⅱ相試験 (ORION-15) により、LDL-Cのベースラインからの変化率において、レクビオ300mg群のプラセボ群に対する優越性が検証された ( $p < 0.0001$ 、Dunnettの検定)。ORION-15における副作用は、プラセボ群 ( $N = 57$ ) 及びレクビオ300mg群 ( $N = 99$ ) において、それぞれ6例 (10.5%) 及び13例 (13.1%) に認められた。
- ▶ LDL-C値  $< 70\text{mg/dL}$  が管理目標の患者集団での検討では、レクビオ300mg群の94.9%が目標を達成
- ▶ 循環器専門医とかかりつけ医の連携にはLDL-Cの管理目標値や連携の意義の共有が重要

## レクビオの臨床試験: ORION-15

程先生からお話いただいた基礎的知見を踏まえ、ASCVD二次予防における脂質管理の観点からレクビオの展望を述べたいと思います。

レクビオの国内第Ⅱ相試験はORION-15<sup>20,21)</sup>です。本試験はレクビオ群とプラセボ群を比較した多施設共同二重盲検ランダム化試験であり、投与間隔は1回目の投与後に3ヵ月、2回目の後に6ヵ月空け、1年間追跡しました。

患者背景をみると、レクビオ300mg群、プラセボ群とも

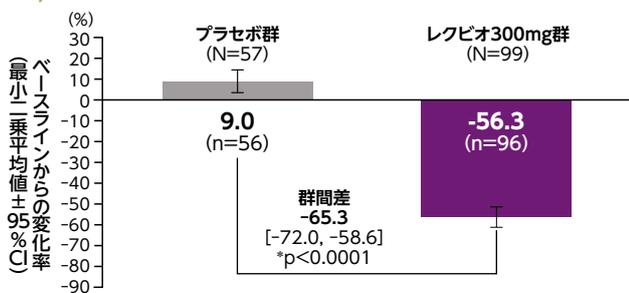
約2/3の症例でCADの病歴を有しており、LDL-Cの平均値は両群で112~114mg/dLの範囲でした。

主要評価項目 (検証的な解析結果) であるDay180のLDL-Cのベースラインからの変化率は、レクビオ300mg群で-56.3%、プラセボ群で9.0%でした。群間差 (レクビオ300mg群-プラセボ群) は-65.3% [95%CI: -72.0, -58.6] であり、レクビオのプラセボに対する優越性が検証されました ( $p < 0.0001$ 、Dunnettの検定、図7)。

図7 レクビオ国内第Ⅱ相試験 (ORION-15) : 心血管リスクが高いLDL-C高値の日本人患者にレクビオを投与したときの有効性及び安全性を評価する試験

### 主要評価項目 (検証的な解析結果)

Day180のLDL-Cのベースラインからの変化率 (FAS)



投与群、評価時点、評価時点と投与群の交互作用、ベースライン時のスタチン又はその他の脂質低下剤の有無を固定効果、ベースラインのLDL-C値を共変量とし、欠測データの発生がMARであると仮定したMWRMIによる解析。Dunnett多重検定により多重性を調整済みの片側p値。

\*: 有意差あり (片側p値  $< 0.025$ )

n: ベースライン及びDay180の検査値が欠測ではない被験者数

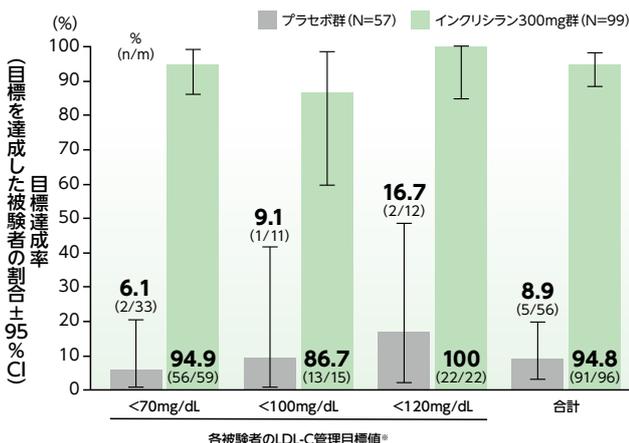
イングリシラン100mg群、200mg群は、承認外の用法及び用量のため削除し、300mg群の結果のみを掲載しています。

社内資料: 国内第Ⅱ相試験 (ORION-15) (CTD2.7.6-4.1.4) [20230053] [承認時評価資料] Yamashita S, et al. J Atheroscler Thromb. 2024; 31(6): 876-903

COI: 著者にノバルティスの社員、ノバルティスより講演料を受けた者が含まれる。

### その他の副次評価項目

Day180時点の動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版により心血管リスクレベル別に規定されたLDL-C管理目標値を達成した被験者の割合 (FAS)



n/m: 規定されたLDL-C管理目標値を達成した被験者数/各LDL-C管理目標値に該当し、Day180の検査値が欠測ではない被験者数。

※ JASガイドライン2017年版でのLDL-C管理目標値:

LDL-C  $< 70\text{mg/dL}$ : 冠動脈疾患の既往があり、HeFH又は急性冠症候群を有する患者。又は、冠動脈疾患の既往があり、糖尿病を有し、なおかつ他の高リスク病態 (非心原性脳梗塞、末梢動脈疾患、慢性腎臓病、メタボリックシンドローム、主要危険因子の重複、喫煙) も有する患者の場合  
 LDL-C  $< 100\text{mg/dL}$ : 冠動脈疾患の既往はあるが上記の高リスク病態はない患者又は冠動脈疾患の既往がないHeFH患者の場合  
 LDL-C  $< 120\text{mg/dL}$ : 「高リスク」に分類される患者の場合

FAS (full analysis set: 最大の解析対象集団): ランダム化されたすべての被験者。  
 HeFH: 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体、JAS: 日本動脈硬化学会、  
 LDL-C: 低比重リポ蛋白コレステロール

イングリシラン100mg群、200mg群は、承認外の用法及び用量のため削除し、300mg群の結果のみを掲載しています。

社内資料: 国内第Ⅱ相試験 (ORION-15) (CTD2.7.6-4.1.4) [20230053] [承認時評価資料] Yamashita S, et al. J Atheroscler Thromb. 2024; 31(6): 876-903

COI: 著者にノバルティスの社員、ノバルティスより講演料を受けた者が含まれる。

Day180のLDL-Cのベースラインからの絶対変化量(主な副次評価項目)は、レクビオ300mg群で-57.7mg/dL、プラセボ群で13.2mg/dL、群間差(レクビオ300mg群-プラセボ群)は-70.9mg/dLでした。また、Day180のPCSK9のベース

ラインからの変化率はレクビオ300mg群で-76.2%、プラセボ群で3.1%、群間差(レクビオ300mg群-プラセボ群)は-79.2%でした(主な副次評価項目)。

### LDL-C値<70mg/dLが管理目標の患者集団のうち94.9%が目標を達成

個人的には、LDL-C管理目標値<70mg/dLに当てはまる患者集団の結果に興味がありました。Day180時点の「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版」<sup>4)</sup>により心血管リスクレベル別に規定されたLDL-C管理目標値<70mg/dLの達成率は、レクビオ300mg群で94.9%、プラセボ群で6.1%でした(その他の副次評価項目、[図7](#))。

管理目標値はエビデンスベースで設定されていますが、

最近ではLDL-Cの累積曝露量がプラークの形成や虚血性心疾患の発生に影響していることが指摘されています<sup>22)</sup>。単に管理目標を達成するだけでなく、早期介入で曝露期間を短くすることも重要だと考えます。

また、レクビオ300mg群では、動脈硬化のリスク因子であるLp(a)のDay180のベースラインからの変化率は-35.41%でした(その他の副次評価項目、参考情報)。

### レクビオ登場による、病診連携のより良いあり方

レクビオの登場で、循環器専門医とハイリスク患者さんとのかかわりにも変化が出てくると考えています。今まで、ACS後のフォローは「1年に1~2回、専門医受診をお願いします」とかかりつけ医に頼み、専門医のもとで受診・検査することが一般的でしたが、受診・検査だけでは患者さんの受診動機

につながっていませんでした。

レクビオは主に専門医療機関で投与します。レクビオの投与を専門医の担当にすれば、2回目以降は半年に一度のレクビオ投与で受診しますから、自然な形で病診連携が実現し、アドヒアランスや管理目標値達成率も上がると思われます。

## Discussion

## ASCVDの二次予防における脂質管理・ハイリスクとレクビオ

(敬称略)

**片岡** ▶ ORION-15<sup>20,21)</sup>の結果などから、清末先生は、どのような患者さんにレクビオを勧めていきますか。

**清末** ▶ 一言で申せば、ハイリスクの患者さんです。例えば、ACS直後の積極的な脂質低下療法でもLDL-Cが下がらない症例、糖尿病などの合併症を有する症例が思い浮かびます。特に、ACS直後はハイリスクであることが知られていますから<sup>23)</sup>、脂質管理治療が奏効しないのであれば機を逃さずレクビオ投与を検討することが大事だと思います。

**片岡** ▶ EXPLORE-J試験で、ACS後の早期にLDL-Cを十分に下げることの重要性が示されています<sup>24)</sup>。高強度スタチン、エゼチミブで管理目標値を達成しない場合にはレクビオを導入し、LDL-Cを安定させることが重要と言えます。

また、レクビオの活用にあたり、地域連携も重要になりそうですね。

**清末** ▶ 現状、かかりつけ医がレクビオを処方・投与するのはハードルが高いと思います。まずは循環器専門医と患者さんとの間で話し合っただけでレクビオを処方・投与し、最終的にかかりつけ医を含めた三者で連携し合うのが良いプロセスだと考えます。

**片岡** ▶ 専門医がエビデンスベースで診療を進めてしまうと、かかりつけ医とのギャップが生まれがちで、Session 1で議論したような達成率の低迷につながりそうです。LDL-Cの管理目標値の意義や連携の重要性を共有しながら進めることが大事です。

**清末** ▶ 実務的な面では、患者さんと医療事務課がレクビオ処方時の対応に慣れていただけると、より洗練されたフローが構築されるように思います。

**片岡** ▶ 最後に程先生を交え、イングリシランの体内動態について掘り下げたいと思います。

**清末** ▶ イングリシランが血中に留まるのは、2日程度だとされています<sup>20)</sup>。

**程** ▶ 用法設定の一因は、化学修飾されたイングリシランが肝細胞内で安定していることにあると考えられます。また、siRNAは細胞内で一度使ったから分解・廃棄されるわけではなく、循環的に使い回すことができる分子とされていますし、RISC上で安定化する性質もあります。[図9](#)にイングリシランのまとめをお示します。

### 図9 イングリシランのまとめ

- **安全性:** Class Ia配列<sup>10)</sup>を用いているため、オフターゲット作用が低い<sup>14,19)</sup>
- **選択性:** GalNAcは主に肝臓で発現するASGPRに結合するため<sup>18,19)</sup>、イングリシランは高い選択性をもって肝臓へ送達されると考えられる<sup>19)</sup>

10) Ui-Tei K, et al. Nucleic Acids Res. 2004; 32(3): 936-948

14) 社内資料: オフターゲット活性の解析(CTD2.6.2-3.1)

18) Cupido AJ, Kastelein JJP. Cardiovasc Res. 2020; 116(11): e136-e139

19) Dec A, et al. Int J Mol Sci. 2023; 24(7): 6858

**清末** ▶ また、レクビオは注入量1.5ccで最大6カ月間の効果が期待できます。

ORION-15のように1年間追跡した治験は幾度となくデータを見てきましたが、副作用の発現にも目を向けたいです(試験概要参照)。siRNA医薬品という21世紀を代表する薬剤の特徴であり、このような薬剤がますます広がることが期待されます。

**片岡** ▶ 先生方のご講演とディスカッションから、レクビオの効果とその背景にある基礎・臨床的知見がよく理解できました。先生方、本日はありがとうございました。

# レクビオ国内第II相試験 (ORION-15) : 心血管リスクが高いLDL-C高値の日本人患者にレクビオを投与したときの有効性及び安全性を評価する試験<sup>20,21)</sup>

一部承認外の効能又は効果や用法及び用量が含まれる試験デザインですが、承認時の評価資料であり、日本人での臨床試験データとして重要であるためご紹介します。結果については、承認の範囲内の投与群である300mg群のみに限定し、一部改変して掲載しました。

目的	心血管リスクが高いLDL-C高値の日本人患者を対象に、レクビオを皮下投与したときの有効性、安全性、忍容性、及びPKを評価する。
試験デザイン	多施設共同、第II相、プラセボ対照、二重盲検、ランダム化試験
対象	冠動脈疾患の既往を有する患者、冠動脈疾患の既往がない場合には日本動脈硬化学会、動脈硬化性疾患予防ガイドライン (JASガイドライン) 2017年版により「高リスク」に分類される患者、又は家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体 (HeFH) 患者のうち、LDL-CがJASガイドライン 2017年版の目標値よりも高値の日本人患者
症例数	ランダム化例数、最大の解析対象集団 (FAS) *1、安全性解析対象集団 (SAF) *2: いずれも312例 (プラセボ群: 57例、レクビオ100mg群: 55例、レクビオ200mg群: 101例、レクビオ300mg群: 99例) *1 ランダム化されたすべての被験者。 *2 試験薬を1回以上投与されたすべての被験者。
投与方法	被験者を、プラセボ群、レクビオ100mg群、200mg群、300mg群にランダム化し、プラセボ又はレクビオ100mg、200mg、300mgをDay1、90及び270に皮下投与した。基礎治療は抗PCSK9抗体を除く脂質低下剤とし、スタチンは最大耐用量を投与することとした。主要評価項目の評価時点であるDay180まで基礎治療の用法及び用量を一定とすることとした。 スクリーニング期: 最長14日間、治療期: 360日間、試験終了時来院: Day360
主要評価項目	Day180のLDL-Cのベースラインからの変化率 (検証的な解析項目)
副次評価項目	【主な副次評価項目】 ● Day180のPCSK9のベースラインからの変化率 ● Day180のLDL-Cのベースラインからの絶対変化量 【その他の副次評価項目】 ● Day14、30、60、90、104、120、150のLDL-Cのベースラインからの変化率 ● Day180時点のJASガイドライン2017年版により心血管リスクレベル別に規定されたLDL-C管理目標値を達成した被験者の割合 ● 事後解析: Day180時点のJASガイドライン2022年版により心血管リスクレベル別に規定されたLDL-C管理目標値を達成した被験者の割合 (JASガイドライン2022年版で脂質管理目標値が改訂されたことを受け、心血管リスクレベル別に規定されたLDL-C管理目標値を達成した被験者の割合の事後解析を行い、評価資料の一部として提出した) ● 参考情報: Day180のその他の脂質、リポ蛋白、アポリポ蛋白のベースラインからの変化率 ● レクビオの安全性及び忍容性等
探索的評価項目	Day210、270、300、360のLDL-Cのベースラインからの変化率等
解析計画	【主要評価項目】 有効性の主要解析の解析対象集団はFASとし、以下の統計的仮説を検定した。 $H_0: \mu_i - \mu_0 = 0$ ( $i = 1, 2, 3$ ) vs. $H_a: \mu_i - \mu_0 < 0$ ( $i = 1, 2, 3$ の少なくともいずれか) $\mu_0$ : プラセボ群のベースラインからDay180までのLDL-Cの平均変化率 $\mu_1, \mu_2, \mu_3$ : それぞれレクビオ100mg群、200mg群、300mg群のベースラインからDay180までのLDL-Cの平均変化率 投与群、評価時点、評価時点と投与群の交互作用、ベースライン時のスタチン又はその他の脂質低下剤の有無を固定効果、ベースラインのLDL-C値を共変量とした反復測定混合効果モデル (MMRM) を主要解析モデルとして使用した。仮説検定の有意水準は、片側0.025とした。全体の第I種の過誤率をコントロールするため、上記の統計的モデルに対してDunnett型検定 (ワンステップ) を使用して調整後p値を示した。レクビオ群とプラセボ群との差に関する点推定値及び95%CIも提示した。また、多重性の調整前及び調整後のp値も示した。欠測データの発生がMARであると仮定し、MMRMで解析した。主要目的 [Day180のLDL-C値を指標として、異なる用量 (100mg、200mg、300mg) のレクビオのプラセボに対する優越性を検証すること] は、帰無仮説が棄却された場合に達成されたものとみなすこととした。 【主な副次評価項目】 Day180のPCSK9のベースラインからの変化率、Day180のLDL-Cのベースラインからの絶対変化量について主要評価項目と同様の手法を用いて解析した。

## 安全性 (SAF)

ORION-15における副作用は、プラセボ群 (N=57) 及びレクビオ300mg群 (N=99) において、それぞれ6例 (10.5%) 及び13例 (13.1%) に認められました。いずれかの群で2例以上に発現した副作用 (基本語別) は、注射部位反応が2例 (3.5%) 及び5例 (5.1%)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が0例 (0.0%) 及び3例 (3.0%)、C-反応性蛋白増加が0例 (0.0%) 及び2例 (2.0%) でした。重篤な副作用、投与中止に至った副作用、死亡に至った副作用は両群において認められませんでした。

## 6. 用法及び用量

通常、成人にはインクリシランナトリウムとして1回300mgを初回、3ヵ月後に皮下投与し、以降6ヵ月に1回の間隔で皮下投与する。

併用されているスタチンは、国内承認範囲外の用法及び用量が含まれます。併用薬についての用法及び用量等詳細は、各製品の電子添文をご確認ください。

## 参考文献

- 厚生労働省、令和4年 (2022) 人口動態統計月報年計 (概数) の概況。p11、33-34  
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai22/index.html> [2024年5月16日アクセス]
- 日本動脈硬化学会、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版、p11, 71
- 日本心血管インターベンション治療学会 J-PCIレジストリー 2022年報告 (2020年・2021年施行症例)  
[https://www.cvit.jp/\\_assets/documents/registry/annual-report/j-pci/2021.pdf](https://www.cvit.jp/_assets/documents/registry/annual-report/j-pci/2021.pdf) [2024年5月16日アクセス]
- 日本動脈硬化学会、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版、p54
- Mitani H, et al. J Atheroscler Thromb. 2023; 30(11): 1622-1634  
COI: 著者にノバルティスの社員、ノバルティスより謝礼を受けた者が含まれる。
- Iwai T, et al. JACC Cardiovasc Imaging. 2022; 15 (6): 1166-1169
- 欧州心臓病学会/欧州動脈硬化学会 脂質異常症管理ガイドライン 2019, p125
- Fire A, et al. Nature. 1998; 391 (6669): 806-811
- 関島良樹. 日本内科学会雑誌. 2021; 10(6): 1170-1177
- Ui-Tei K, et al. Nucleic Acids Res. 2004; 32(3): 936-948
- 小林芳明, 程久美子. MEDCHEM NEWS. 2021; 31 (4): 186-189
- Ui-Tei K, et al. Nucleic Acids Res. 2008; 36(22): 7100-7109
- siDirect 2.1. <https://sidirect2.rnai.jp/> [2024年5月16日アクセス]
- 社内資料: オフターゲット活性の解析 (CTD2.6.2-3.1)
- Nair JK, et al. J Am Chem Soc. 2014; 136(49): 16958-16961
- Khvorova A. N Engl J Med. 2017; 376(1): 4-7
- Migliorati JM, et al. Trends Pharmacol Sci. 2022; 43(5): 455-456
- Cupido AJ, et al. Cardiovasc Res. 2020; 116(11): e136-e139
- Dec A, et al. Int J Mol Sci. 2023; 24(7): 6858
- 社内資料: 国内第II相試験 (ORION-15) (CTD2.7.6-4.1.4) [20230053] [承認時評価資料]
- Yamashita S, et al. J Atheroscler Thromb. 2024; 31(6): 876-903  
COI: 著者にノバルティスの社員、ノバルティスより講演料を受けた者が含まれる。
- Ference BA, et al. J Am Coll Cardiol. 2018; 72(10): 1141-1156
- Daida H, et al.; PACIFIC investigators. Circ J. 2013; 77(4): 934-943
- Nakamura M, et al. J Atheroscler Thromb. 2021; 28(12): 1307-1322

# Drug Information

持続型 LDL コレステロール低下 siRNA 製剤  
インクリシランナトリウム注射剤

# レクビオ®皮下注 300mg シリンジ

LEQVIO® for s.c. injection syringe 300mg

最適使用推進ガイドライン対象品目

日本標準商品分類番号	872189
貯法	室温保存
有効期間	36ヵ月
承認番号	30500AMX00279000
承認年月	2023年9月
薬価収載	2023年11月
販売開始	2023年11月
国際誕生	2020年12月

処方箋医薬品  
(注意—医師等の処方箋により使用すること)

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

販売名	レクビオ皮下注 300mg シリンジ
有効成分	(1 シリンジ 1.5mL 中) インクリシランナトリウム 300mg (インクリシランとして 284mg)
添加剤	pH 調節剤

### 3.2 製剤の性状

販売名	レクビオ皮下注 300mg シリンジ
性状	無色～微黄色の澄明な液
pH	6.0～8.5
浸透圧	260～360mOsm/kg

## 4. 効能又は効果

家族性高コレステロール血症、高コレステロール血症

ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。

- 心血管イベントの発現リスクが高い
- HMG-CoA 還元酵素阻害剤で効果不十分、又は HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療が適さない

## 5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

- 適用の前に十分な診察及び検査を実施し、家族性高コレステロール血症又は高コレステロール血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。
- 家族性高コレステロール血症以外の患者では、最新のガイドライン等を参考に、動脈硬化性心血管疾患、末梢動脈疾患、糖尿病、慢性腎臓病等の罹患又は既往歴等から、心血管イベントの発現リスクが高いことを確認し、本剤投与の要否を判断すること。[17.1.1、17.1.3、17.1.4 参照]
- 家族性高コレステロール血症のうちホモ接合体については、「[17. 臨床成績]」の項の内容を熟知し、本剤の有効性について十分に理解した上で、本剤による治療の適否を慎重に判断すること。[17.1.5 参照]

〈HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療が適さない場合〉

- 本剤は以下に示す患者に使用すること。
  - 副作用の既往等により HMG-CoA 還元酵素阻害剤の使用が困難な患者
  - HMG-CoA 還元酵素阻害剤の使用が禁忌とされる患者

## 6. 用法及び用量

通常、成人にはインクリシランナトリウムとして 1 回 300mg を初回、3 ヶ月後に皮下投与し、以降 6 ヶ月に 1 回の間隔で皮下投与する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

- HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療が適さない場合を除き、HMG-CoA 還元酵素阻害剤と併用すること。[8.2 参照]
- 初回投与後の血中脂質値を測定し、患者の状態等も考慮して継続の可否を検討すること。投与を継続する場合は血中脂質値を定期的に検査し、本剤に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。

## 8. 重要な基本的注意

- 本剤投与にあたっては、あらかじめ高コレステロール血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法、禁煙、他の虚血性心疾患のリスクファクター（糖尿病、高血圧症等）の軽減等も十分考慮すること。

- HMG-CoA 還元酵素阻害剤及び他の脂質異常症治療薬と併用する場合は、併用する薬剤の電子添文の 2. 禁忌、8. 重要な基本的注意、9. 特定の背景を有する患者に関する注意及び 11.1 重大な副作用の記載を必ず確認すること。[7.1 参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットでは本剤の皮下投与により乳汁中への移行が確認されている。

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応（注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位発疹等）	—
肝胆道系障害	—	肝機能障害

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤投与前の注意

- 14.1.1 異物がないか目視により確認し、異常が認められる場合は使用しないこと。

### 14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 皮下にのみ投与すること。
- 14.2.2 注射部位は腹部、上腕部又は大腿部とする。サンバーン、皮疹、炎症、皮膚感染症等、活動性の皮膚疾患や損傷がある部位には注射しないこと。
- 14.2.3 本剤は 1 回投与分を充填したプレフィルドシリンジである。1 シリンジは 1 回のみ使用とすること。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

海外第Ⅲ相試験において、1830 例に抗薬物抗体の検査を実施した。陽性が確認された患者は、投与前では 1.8% (33/1830 例)、18 ヶ月間の本剤投与期間中では 4.9% (90/1830 例) であった。

## 21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 22. 包装

1 シリンジ

2023年11月改訂（第2版） ●詳細につきましては製品の電子添文をご覧ください。  
2023年9月作成（第1版） ●電子添文の改訂にご留意下さい。

製造販売(輸入) (文献請求先及び問い合わせ先)  
**ノバルティス ファーマ株式会社**  
東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333

ノバルティス ダイレクト 販売情報提供活動に関するご意見  
TEL: 0120-003-293 TEL: 0120-907-026  
受付時間: 月～金 9:00～17:30 (祝日及び当社休日を除く)

LEQ0003DK0001  
2024年6月作成