

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

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

剤形	注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 (注意 - 医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	(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)
一般名	和名: インクリシランナトリウム (JAN) 洋名: Inclisiran Sodium (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日: 2023年9月25日 薬価基準収載年月日: 2023年11月22日 販売開始年月日: 2023年11月22日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売(輸入): ノバルティス ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト TEL: 0120-003-293 受付時間: 月～金 9:00～17:30 (祝日及び当社休日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.drs-net.novartis.co.jp/

※: 登録商標本IFは2023年11月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。専用アプリ「添文ナビ®」でGS1バーコードを読み取ることにより、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987443409573

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	(2) 包装	7
I-1. 開発の経緯	1	(3) 予備容量	7
I-2. 製品の治療学的特性	2	(4) 容器の材質	7
I-3. 製品の製剤学的特性	2	IV-11. 別途提供される資材類	7
I-4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	IV-12. その他	7
I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	V. 治療に関する項目	8
(1) 承認条件	3	V-1. 効能又は効果	8
(2) 流通・使用上の制限事項	3	V-2. 効能又は効果に関連する注意	9
I-6. RMPの概要	3	V-3. 用法及び用量	9
II. 名称に関する項目	4	(1) 用法及び用量の解説	9
II-1. 販売名	4	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	9
(1) 和名	4	V-4. 用法及び用量に関連する注意	10
(2) 洋名	4	V-5. 臨床成績	10
(3) 名称の由来	4	(1) 臨床データパッケージ	10
II-2. 一般名	4	(2) 臨床薬理試験	13
(1) 和名(命名法)	4	(3) 用量反応探索試験	16
(2) 洋名(命名法)	4	(4) 検証的試験	22
(3) ステム	4	(5) 患者・病態別試験	36
II-3. 構造式又は示性式	4	(6) 治療的使用	43
II-4. 分子式及び分子量	4	(7) その他	43
II-5. 化学名(命名法)又は本質	4	VI. 薬効薬理に関する項目	44
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	44
III. 有効成分に関する項目	5	VI-2. 薬理作用	44
III-1. 物理化学的性質	5	(1) 作用部位・作用機序	44
(1) 外観・性状	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	45
(2) 溶解性	5	(3) 作用発現時間・持続時間	49
(3) 吸湿性	5	VII. 薬物動態に関する項目	50
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	5	VII-1. 血中濃度の推移	50
(5) 酸塩基解離定数	5	(1) 治療上有効な血中濃度	50
(6) 分配係数	5	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	50
(7) その他の主な示性値	5	(3) 中毒域	52
III-2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(4) 食事・併用薬の影響	53
III-3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	VII-2. 薬物速度論的パラメータ	53
IV. 製剤に関する項目	6	(1) 解析方法	53
IV-1. 剤形	6	(2) 吸収速度定数	53
(1) 剤形の区別	6	(3) 消失速度定数	53
(2) 製剤の外観及び性状	6	(4) クリアランス	53
(3) 識別コード	6	(5) 分布容積	53
(4) 製剤の物性	6	(6) その他	53
(5) その他	6	VII-3. 母集団(ポピュレーション)解析	53
IV-2. 製剤の組成	6	(1) 解析方法	53
(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	6	(2) パラメータ変動要因	54
(2) 電解質等の濃度	6	VII-4. 吸収	54
(3) 熱量	6	VII-5. 分布	55
IV-3. 添付溶解液の組成及び容量	6	(1) 血液-脳関門通過性	55
IV-4. 力価	6	(2) 血液-胎盤関門通過性	55
IV-5. 混入する可能性のある夾雑物	6	(3) 乳汁への移行性	55
IV-6. 製剤の各種条件下における安定性	7	(4) 髄液への移行性	55
IV-7. 調製法及び溶解後の安定性	7	(5) その他の組織への移行性	56
IV-8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	(6) 血漿蛋白結合率	59
IV-9. 溶出性	7	VII-6. 代謝	59
IV-10. 容器・包装	7	(1) 代謝部位及び代謝経路	59
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	7	(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率	60

(3) 初回通過効果の有無及びその割合	60	X-9.	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	72	
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	60	X-10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	72	
VII-7.	排泄	60	X-11.	再審査期間	72
VII-8.	トランスポーターに関する情報	60	X-12.	投薬期間制限に関する情報	72
VII-9.	透析等による除去率	60	X-13.	各種コード	72
VII-10.	特定の背景を有する患者	61	X-14.	保険給付上の注意	72
VII-11.	その他	61			
VIII.	安全性（使用上の注意等）に関する項目	62	X I.	文献	75
VIII-1.	警告内容とその理由	62	X I-1.	引用文献	75
VIII-2.	禁忌内容とその理由	62	X I-2.	その他の参考文献	76
VIII-3.	効能又は効果に関連する注意とその理由	62	X II.	参考資料	77
VIII-4.	用法及び用量に関連する注意とその理由	62	X II-1.	主な外国での発売状況	77
VIII-5.	重要な基本的注意とその理由	62	X II-2.	海外における臨床支援情報	78
VIII-6.	特定の背景を有する患者に関する注意	62	X III.	備考	81
(1) 合併症・既往歴等のある患者	62	X III-1.	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	81	
(2) 腎機能障害患者	62	(1) 粉碎	81		
(3) 肝機能障害患者	62	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	81		
(4) 生殖能を有する者	62	X III-2.	その他の関連資料	81	
(5) 妊婦	62				
(6) 授乳婦	63				
(7) 小児等	63				
(8) 高齢者	63				
VIII-7.	相互作用	63			
(1) 併用禁忌とその理由	63				
(2) 併用注意とその理由	63				
VIII-8.	副作用	63			
(1) 重大な副作用と初期症状	63				
(2) その他の副作用	63				
VIII-9.	臨床検査結果に及ぼす影響	63			
VIII-10.	過量投与	63			
VIII-11.	適用上の注意	64			
VIII-12.	その他の注意	64			
(1) 臨床使用に基づく情報	64				
(2) 非臨床試験に基づく情報	64				
IX.	非臨床試験に関する項目	65			
IX-1.	薬理試験	65			
(1) 薬効薬理試験	65				
(2) 安全性薬理試験	65				
(3) その他の薬理試験	65				
IX-2.	毒性試験	66			
(1) 単回投与毒性試験	66				
(2) 反復投与毒性試験	66				
(3) 遺伝毒性試験	68				
(4) がん原性試験	69				
(5) 生殖発生毒性試験	69				
(6) 局所刺激性試験	70				
(7) その他の特殊毒性	70				
X.	管理的事項に関する項目	72			
X-1.	規制区分	72			
X-2.	有効期間	72			
X-3.	包装状態での貯法	72			
X-4.	取扱い上の注意	72			
X-5.	患者向け資材	72			
X-6.	同一成分・同効薬	72			
X-7.	国際誕生年月日	72			
X-8.	製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	72			

略語表

略語	略語内容 (英語)	略語内容 (日本語)
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
Ae	amount of drug excreted in urine	尿中排泄量
Ago	argonaute	アルゴノート
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
Apo-A1	apolipoprotein A1	アポリポ蛋白 A1
Apo-B	apolipoprotein B	アポリポ蛋白 B
AS	antisense	アンチセンス
ASCVD	atherosclerotic cardiovascular disease	動脈硬化性心血管疾患
ASGPR	asialoglycoprotein receptor	アシアロ糖蛋白受容体
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _{0-t}	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to t) (t = 24h, 48h, 168h)	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (時間 0~t) (t=24 時間、48 時間、168 時間)
AUC _{inf}	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to infinity)	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (時間 0~無限大)
AUC _{last}	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (時間 0~最終定量可能時点)
AUC _{tau}	area under the drug plasma concentration-time curve during a dosing interval	投与間隔 (tau) における血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
%AUC _{extrap}	percent of AUC _{inf} due to extrapolation	定量可能な最終時点から無限大まで外挿した面積の AUC _{inf} に対する割合 (%)
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
BMI	body mass index	体格指数
BQ	beta quantification	—
BQL	below quantitation limit	定量限界未満
BSEP	bile salt export pump	—
CI	confidence interval	信頼区間
CK	creatinine kinase	クレアチンキナーゼ
CL _{cr}	creatinine clearance	クレアチンクリアランス
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
CL _r	renal clearance	腎クリアランス
C _{max}	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	2019 年新型コロナウイルス感染症
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
ddQTcF	time-matched placebo- and baseline-adjusted QTcF	ベースライン補正及び時間を一致させたプラセボ補正 QTcF
ED ₅₀	half maximal effective dose	50%有効量
ED ₈₀	80% effective dose	80%有効量
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法

EOS	end of study	試験終了時来院
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
Fe	percent of unchanged drug excreted in urine	尿中排泄率
FH	familial hypercholesterolemia	家族性高コレステロール血症
GalNAc	N-acetylgalactosamine	N-アセチルガラクトサミン
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GMR	geometric mean ratio	幾何平均比
HDL-C	high-density lipoprotein cholesterol	高比重リポ蛋白コレステロール
HeFH	heterozygous familial hypercholesterolemia	家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A	3-ヒドロキシ-3-メチルグリタリル補酵素A
HoFH	homozygous familial hypercholesterolemia	家族性高コレステロール血症ホモ接合体
hPCSK9	human PCSK9	ヒト PCSK9
IC ₅₀	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IL	interleukin	インターロイキン
IP-10	interferon-gamma-inducible protein 10	—
ITT	intention-to-treat	治療を意図した (解析対象集団)
JAS	Japan Atherosclerosis Society	日本動脈硬化学会
KC	keratinocyte chemoattractant	—
KLH	keyhole limpet hemocyanin	キーホールリムペットヘモシアニン
LDL	low-density lipoprotein	低比重リポ蛋白
LDL-C	low-density lipoprotein cholesterol	低比重リポ蛋白コレステロール
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
LOQ	limit of quantification	定量限界
Lp(a)	lipoprotein a	リポ蛋白 a
MATE	multidrug and toxin extrusion	—
MCP-1	monocyte chemoattractant protein-1	—
MDR	multidrug resistance	多剤耐性蛋白質
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
mITT	modified intention-to-treat	—
MMRM	mixed-effect model with repeated measures	反復測定混合効果モデル
MNAR	missing not at random	—
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリポ核酸
NOEL	no observed effect level	無作用量
non-HDL-C	non-high-density lipoprotein-cholesterol	non-高比重リポ蛋白コレステロール
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PBS	phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩液
PCSK9	proprotein convertase subtilisin/kexin type 9	プロ蛋白質転換酵素サブチリシン/ケキシン 9 型
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PMM	pattern mixture model	パターン混合モデル
popPD	population pharmacodynamics	母集団薬力学
PT	preferred term	基本語
QD	once daily	1 日 1 回

Q4D	once every four days	4 日間に 1 回
QM	once monthly	月 1 回
Q2M	every other month	2 ヶ月に 1 回
Q3M	every three months	3 ヶ月に 1 回
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate according to Fridericia's formula	Fridericia 式を用いて心拍数で補正した QT 間隔
QW	once weekly	1 週間に 1 回
Q2W	once every two weeks	2 週間に 1 回
Q4W	once every four weeks	4 週間に 1 回
QWBA	quantitative whole body autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィー
RISC	RNA-induced silencing complex	RNA 誘導サイレンシング複合体
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
SAF	safety analysis population	安全性解析対象集団
siRNA	small interfering ribonucleic acid	低分子干渉リボ核酸
SOC	system organ class	器官別大分類
T-Cho	total-cholesterol	総コレステロール
T _{1/2}	elimination half life	消失半減期
TDAR	T-cell dependent antibody responses	T 細胞依存性抗体産生
Tg	transgenic	遺伝子導入
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
T _{max}	time to reach the maximum drug plasma concentration following drug administration	最高血漿中薬物濃度到達時間
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
ULN	upper limit normal	基準値上限
VLDL-C	very low-density lipoprotein cholesterol	超低比重リポ蛋白コレステロール

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

レクビオ（一般的名称：インクリシランナトリウム）は、プロタンブリン転換酵素サブチリシン/ケキシシ 9 型 (PCSK9) 蛋白質をコードする mRNA を標的とした低分子干渉リボ核酸 (siRNA) 製剤である。

『脂質異常症改善薬の臨床評価に関するガイドライン 2020』では、「脂質異常症を治療する主たる目的は脳心血管イベントの抑制であり、それらが原因となる死亡を防ぐことである」とされている。低比重リポ蛋白コレステロール (LDL-C) 高値と心血管イベント発症には関連が認められており、動脈硬化性心血管疾患 (ASCVD) 予防のため LDL-C を管理することが重要とされているが、LDL-C 低下を目的とした薬物療法として、第一選択薬であるスタチンをはじめ、複数の脂質低下療法が利用可能であるにもかかわらず、LDL-C を管理目標値まで低下させることが困難な患者が一定数存在するのが現状である。国内の診療情報データを用いた調査研究（調査期間：2018 年 7 月～2021 年 6 月）において、二次予防患者の LDL-C 管理目標値達成率は、目標値が 70mg/dL 未満のより厳格な管理が必要と考えられる患者で 25.4%、100mg/dL 未満の患者で 60.6%、また一次予防高リスク患者の LDL-C 管理目標値 (120mg/dL 未満) 達成率は 65.5%であったことが報告されている。管理目標値達成のためには、服薬アドヒアランスの改善が課題のひとつであり『動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版』では、「薬剤の処方にあたっては、服薬回数をできるだけ少なくし、食前後などの服薬タイミングもできる限り煩雑とにならないように配慮する。」とされている。これらのことから、持続的な LDL-C 低下効果及び服薬回数が少なく良好なアドヒアランスが見込める新たな治療法が望まれていた。

レクビオは持続型 LDL コレステロール低下 siRNA 製剤であり、肝細胞内に取り込まれた後、細胞質内に放出され、PCSK9 mRNA の分解を促進することにより PCSK9 の発現を低下させる。このような作用機序から、レクビオの投与により、LDL 受容体の発現を増加させ、LDL の取り込みが促進することで、血中 LDL-C 値が低下することが期待される。また、レクビオは初回、3 ヶ月後、以降 6 ヶ月に 1 回の間隔で医療従事者により投与される薬剤であるため^{注)}、患者への投与頻度の負担軽減や患者の服薬遵守率に依存しない医療従事者による確実性の高い投与が期待できる。以上より、レクビオは日本の高コレステロール血症患者での LDL-C 値の管理に貢献するものと考えられることから、日本においてスタチン治療下で効果不十分又はスタチンによる治療が適さない家族性高コレステロール血症、高コレステロール血症患者を対象とする臨床開発が着手された。

海外においては、欧州では 2020 年 12 月に「原発性高コレステロール血症（家族性ヘテロ接合体及び非家族性）及び混合型脂質異常症」、米国では 2021 年 12 月に「HeFH 及び ASCVD の既往を有する高コレステロール血症」を効能又は効果として承認された。米国では 2023 年 7 月に、ASCVD の既往がないものの心血管イベントの発現リスクが高い患者も新たに投与対象に追加され、効能又は効果が「HeFH を含む LDL-C 高値の原発性高脂血症」に変更された。2023 年 7 月現在、80 超の国又は地域で承認を取得している。

国内においては、国内第 II 相臨床試験 (ORION-15) を実施し、日本人における有効性・安全性を検討した上で承認申請を行い、2023 年 9 月、「家族性高コレステロール血症、高コレステロール血症」を効能又は効果^{注)}として承認を取得した。

注) 本剤の承認されている「効能又は効果」及び「用法及び用量」は以下のとおりである。

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

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。

I-2. 製品の治療学的特性

1. 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は、プロタンチン/ケキシン 9 型 (PCSK9) 蛋白質をコードする mRNA を標的とした低分子干渉リボ核酸 (siRNA) 製剤である。肝臓に取り込まれ、肝臓内で *PCSK9* mRNA の分解を促進し、LDL-C 値を低下させる。
(「VI-2. 薬理作用」の項参照)

2. 初回、3 ヶ月後、以降 6 ヶ月に 1 回の間隔での医療従事者による投与

インクリシランナトリウムは、心血管イベントの発現リスクが高く、スタチンで効果不十分、又はスタチンによる治療が適さない家族性高コレステロール血症、高コレステロール血症患者に、初回、3 ヶ月後、以降 6 ヶ月に 1 回の間隔で医療従事者が投与を行う薬剤である^{注)}。
(「V-1. 効能又は効果」及び「V-3. 用法及び用量」の項参照)

3. 心血管リスクが高い LDL-C 高値の日本人患者におけるプラセボに対する優越性

心血管イベントの発現リスクが高く、最大耐用量のスタチンで治療を受けている又はスタチン不耐である高コレステロール血症患者 [家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体 (HeFH) 患者を含む] を対象とした国内第 II 相試験において、主要評価項目である Day180 の LDL-C のベースラインからの変化率の群間差 (インクリシランナトリウム 300mg 群・プラセボ群) は -65.3% [95%CI: -72.0、-58.6] であり、プラセボ群と比較してインクリシランナトリウム 300mg 群で有意に低下し、優越性が検証された (検証的な解析結果: $p < 0.0001$ 、Dunnett の検定)^{※1}。

※1: 国内第 II 相試験 (ORION-15) [一部承認外を含む試験デザイン (承認用量よりも低用量が使用された、1 回投与量 100mg、200mg の症例) が含まれる]

(「V-5. (3) 2) 国内第 II 相用量設定試験 (ORION-15)」の項参照)

4. 海外第 III 相検証試験におけるプラセボに対する優越性

HeFH 患者、ASCVD の既往を有する高コレステロール血症患者、ASCVD と同等のリスクを有する高コレステロール血症患者を対象とした海外第 III 相検証試験において、インクリシランナトリウム 300mg 投与によりプラセボと比較して主要評価項目である Day510 の LDL-C のベースラインからの変化率及び Day90 後 Day540 までの LDL-C のベースラインからの期間平均変化率が有意に低下し、優越性が検証された (検証的な解析結果: $p < 0.0001$ 、ANCOVA 及び $p < 0.0001$ 、MMRM)^{※2}。

※2: 海外第 III 相検証試験 (ORION-9、ORION-10、ORION-11)

(「V-5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

5. 安全性

主な副作用として、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) 5%以上、肝機能障害 5%未満が報告されている。

(「VIII-8. (2) その他の副作用」の項参照)

注) 本剤の承認されている「効能又は効果」及び「用法及び用量」は以下のとおりである。

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

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。

I-3. 製品の製剤学的特性

特になし

I-4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画(RMP)	有	「I-6. RMPの概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	有	最適使用推進ガイドライン インクリシランナトリウム（販売名：レクビオ皮下注300mgシリンジ） （独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページ参照）
保険適用上の留意事項通知	有	インクリシランナトリウム製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について（保医発 1121 第 3 号：令和 5 年 11 月 21 日） （「X-14. 保険給付上の注意」の項参照）

I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。
（「I-6. RMPの概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I-6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要（2023年10月）

1.1 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
該当なし	該当なし	・長期投与時の安全性 ・家族性高コレステロール血症ホモ接合体（HoFH）患者への投与
1.2 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・特定使用成績調査（CKJX839A11401 調査） ・市販直後調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 ・電子添文による情報提供
追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

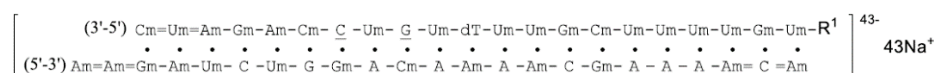
II-1. 販売名

- (1) 和名 レクビオ®皮下注 300mg シリンジ
- (2) 洋名 LEQVIO® for s.c. injection syringe 300mg
- (3) 名称の由来 LEQVIO は以下の要素を由来としている。
 ・この製品を通じて (VIO)
 ・LDL を正常レベルに戻す (LDL Equilibrium)

II-2. 一般名

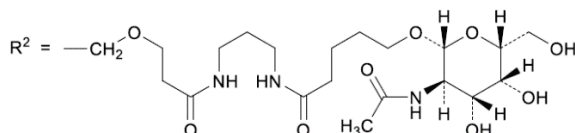
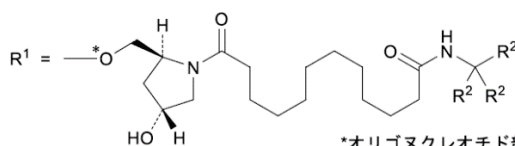
- (1) 和名 (命名法) インクリシランナトリウム (JAN)
- (2) 洋名 (命名法) Inclisiran Sodium (JAN)
 Inclisiran (INN)
- (3) ステム small interfering RNA : -siran

II-3. 構造式又は示性式



X: 2'-deoxy-2'-fluoronucleotide

Xm: 2'-O-methylnucleotide



II-4. 分子式及び分子量

分子式 : C₅₂₉H₆₆₄F₁₂N₁₇₆Na₄₃O₃₁₆P₄₃S₆
 分子量 : 17,284.72

II-5. 化学名 (命名法) 又は本質

本質 : インクリシランナトリウムは、プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン 9 型 (PCSK9) に対する siRNA 誘導体のナトリウム塩であり、センス鎖の 3'末端に 3 つの GalNAc を含むリガンド部が結合している。siRNA 部分は、部分的に化学修飾された 21 個のヌクレオチド残基からなるセンス鎖及び化学修飾された 23 個のヌクレオチド残基からなるアンチセンス鎖から構成される 2 本鎖オリゴヌクレオチドである。

II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号 (開発コード) : KJX839

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状 白色～微黄色の塊。
- (2) 溶解性 水への溶解度は 300mg/mL 以上で、アセトニトリル、メタノール、2-プロパノール及びその他の有機溶媒にはとけない。
- (3) 吸湿性 吸湿性である。
- (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点 該当しない
- (5) 酸塩基解離定数 該当しない
- (6) 分配係数 水/オクタノール分配係数は、LogKow<-1.4 (pH5 及び 9)
- (7) その他の主な示性値 該当しない

Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験	-20℃	高密度ポリエチレンボトル及びポリプロピレン製キャップ +ホイルパウチ	36 ヶ月	規格内
加速試験	25℃/60%RH	高密度ポリエチレンボトル及びポリプロピレン製キャップ +ホイルパウチ	6 ヶ月	規格内

Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：液体クロマトグラフィー 等
定量法：紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（プレフィルドシリンジ製剤）

(2) 製剤の外観及び性状

外観	<p style="text-align: center;">安全装置付き 27G 1/2 針付き 2.25mL ガラスシリンジ</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>使用前</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>使用后</p> </div> </div>
性状	無色～微黄色の澄明な液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH : 6.0～8.5
浸透圧 : 260～360mOsm/kg

(5) その他

該当しない

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

IV-3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV-4. 力価

該当しない

IV-5. 混入する可能性のある夾雑物

本剤に含まれる可能性のある類縁物質は原薬と同じである。

IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	包装形態	保存期間 又は光照射量	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	針・プランジャ ーロッド付 シリンジ製剤	36 ヶ月	規格内
加速試験	40°C/75%RH	針・プランジャ ーロッド付 シリンジ製剤	6 ヶ月	規格内
光安定性試験	—	—	120 万 lux・h、 ≥200W・h/m ²	規格内

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV-8. 他剤との配合変化
(物理化学的变化)

該当資料なし

IV-9. 溶出性

該当しない

IV-10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・
包装、外観が特殊な
容器・包装に関する
情報

該当しない

(2) 包装

(レク ビオ皮下注 300mg) 1 シリンジ

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

27G 1/2 針付き ガラスシリンジ	注射筒：ガラス 針：ステンレス リジッドニードル シールド：内側/熱可塑性ゴム 外側/ポリプロピレン
プランジャーストッパー	プロモプチルゴム
安全装置	ガード：ポリカーボネート ボディ：ポリカーボネート バネ：ステンレス プランジャーロッド：ポリカーボネート

IV-11. 別途提供される資材
類

該当資料なし

IV-12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

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

(解説)

日本人の家族性高コレステロール血症、高コレステロール血症患者に対する有効性及び安全性は、国内第 II 相試験 (ORION-15) 及び海外第 III 相試験 (ORION-9、ORION-10、ORION-11、ORION-5) の成績に基づき評価した。

ORION-15 では、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、日本動脈硬化学会により作成された動脈硬化性疾患予防ガイドライン (以下、JAS ガイドライン) 2017 年版に基づき「高リスク」に分類される患者 (糖尿病、慢性腎臓病、非心原性脳梗塞又は末梢動脈疾患を有する、あるいは吹田スコア 56 点以上)、並びに HeFH 患者のうち、LDL-C が高値の日本人患者を対象に二重盲検比較試験を行い、Day180 の LDL-C のベースラインからの変化率で、本剤 300mg 群のプラセボ群に対する優越性が示された。ORION-9、ORION-10、ORION-11 では、それぞれ HeFH 患者、ASCVD の既往を有する患者、ASCVD の既往又は ASCVD と同等のリスクを有する患者のうち、LDL-C が高値の患者を対象に、二重盲検比較試験を行い、いずれの試験でも、Day510 の LDL-C のベースラインからの変化率、及び Day90 後 Day540 までの LDL-C のベースラインからの期間平均変化率で、本剤 300mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

また、本剤 300mg の投与によって、ORION-15 では、ベースラインにスタチン^{*}を使用していた被験者、使用していない被験者 (スタチン^{*}不耐) で Day180 の LDL-C のベースラインからの変化率の群間差 (本剤群-プラセボ群) はそれぞれ -66.2%、-60.4%であった。本剤 300mg 群の LDL-C 低下効果はベースラインのスタチン^{*}使用の有無によらずプラセボ群よりも大きく、全体集団と同じ傾向であった。

家族性高コレステロール血症ホモ接合体 (HoFH) 患者を対象とした ORION-5 では、主要評価項目である Day150 の LDL-C のベースラインからの変化率で、本剤 300mg 群のプラセボ群に対する優越性を示せなかった。本試験には本剤の作用機序を考慮すると有効性が期待できないと考えられる肝細胞表面に LDL 受容体を発現しない null/null 型ホモ接合体の患者、及びアフエレス治療を実施中であった患者が含まれており、これらが交絡因子となった可能性がある。

上記の可能性を踏まえ、LDL アフエレスの実施有無別及び LDL 受容体遺伝子型別の部分集団における Day150 の LDL-C のベースラインからの変化率の追加解析を行った。この結果及び症例ごとの LDL-C の推移等を踏まえると LDL 受容体の遺伝子型が非 null/null 型の HoFH 患者に対しては治療効果が認められる可能性があるとして評価された。また、HoFH は重篤な希少疾患であり、その治療選択肢は限られていることを踏まえると、本剤を医療現場に提供する意義はある、として HoFH 患者への使用が認められた。

ORION-15 及び海外第 III 相試験併合データ (ORION-9、ORION-10、ORION-11) ではいずれも本剤投与は忍容であり、安全であった。ORION-5 の本剤の安全性プロファイルも他の第 III 相試験と同様であり、HoFH 患者での安全性上の懸念は特段認められなかった。

以上の結果に基づき、効能又は効果を設定した。

※HMG-CoA還元酵素阻害剤の表記を通称である「スタチン」に置き換えた。

(「V-5. (3) 2) 国内第 II 相用量設定試験 (ORION-15)」及び「V-5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

V-2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

- 5.1 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。
- 5.2 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〕
- 5.3 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〉

- 5.4 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

(解説)

- 5.1 本剤適用の前に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する必要があることから設定した。
- 5.2 本剤の臨床試験は心血管イベントの発症リスクが高い患者を対象に実施した。心血管イベントリスクが高い疾患である家族性高コレステロール血症 (FH) 以外の患者に本剤を投与する場合には、心血管イベント発症リスクが高いことを確認する必要があることから設定した。
- 5.3 HoFH 患者には本剤の作用機序を考慮すると有効性が期待できないと考えられる、肝細胞表面に LDL 受容体を発現しない null/null 型の患者が含まれること、また、HoFH 患者を対象とした海外第 III 相試験 (ORION-5) で主要評価項目を達成できず、LDL アフェレシスの実施有無別 (アフェレシス実施後 2 週間以内は LDL-C 値に影響を及ぼすとされている) 及び LDL 受容体遺伝子型別の部分集団解析を事後的に実施したことから、設定した。
- 5.4 スタチンによる治療が適さない場合について、本剤の投与対象となる患者をより明確にするために設定した。

V-3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

日本人の家族性高コレステロール血症、高コレステロール血症患者に対する用法・用量は、海外第 III 相試験 (ORION-9、ORION-10、ORION-11) 及び国内第 II 相試験 (ORION-15) の結果を中心に検討した。海外第 III 相試験 (ORION-9、ORION-10、ORION-11) の用法・用量は海外第 I 相試験 (ALN-PCSSC-001)、海外第 II 相試験 (ORION-1)、及び母集団薬力学 (PD) 解析のシミュレーション結果に基づき設定した。ALN-PCSSC-001 の結果、本剤 300mg 群で LDL-C 値及び PCSK9 濃度に最大の低下が認められ、これよりも高用量では意味のある追加的な効果は確認されなかった。検討したすべての用法・用量で忍容性は良好であった。ORION-1 でも同様に本剤 300mg 群で LDL-C 値と PCSK9 濃度に最大の低下が認められ、また、1 回投与 (Day1 に投与) と比べて 2 回投与 (Day1 及び Day90 に投与) で LDL-C の低下は大きかった。検討したすべての用法・用量で忍容性は良好であった。以上より、海外第 III 相試験で用いる用量として 300mg を選択した。また、ORION-1 のデータを用いたシミュレーションの結果、検討したいずれの投与レジメンでも LDL-C が同様に低下し、差はわずかであったことから、実臨床での患者の来院スケジュール及び ORION-1 の結果で 1 回投与に比べて 2 回投与で追加の効果が得られたことを考慮し、初回投与から 3 ヶ月後に再度投与し、その後は 6 ヶ月ごとに皮下投与するスケジュールが適していると考え、海外第 III 相試験ではこの投与レジメンを選択した。海外第 III 相試験 (ORION-9、ORION-10、ORION-11) で本剤 300mg を Day1、90、270、450 に皮下投

与した結果、本剤群でプラセボ群と比べて有意に LDL-C 及び PCSK9 が低下し、その効果は 18 ヶ月間の試験期間中持続した。また、忍容性は良好であり、注射部位に発現した有害事象の発現割合が本剤群で高かったことを除き、プラセボ群と臨床的に重要な安全性プロファイルの差は認められなかった。注射部位に発現した有害事象は、主に軽度で一過性であり、後遺症なく消失した。さらに、これらの第 III 相試験を含む複数の海外臨床試験から得られたデータを用いた母集団 PD 解析により、本剤 300mg を Day1、Day90、それ以降 6 ヶ月間隔で皮下投与したときの LDL-C 及び PCSK9 低下をシミュレートした結果、用法・用量の妥当性が確認された。

国内第 II 相用量設定試験 (ORION-15) では、日本人高コレステロール血症患者を対象に本剤 100mg、200mg、又は 300mg を Day1 及び Day 90 に皮下投与した結果、本剤群でプラセボ群と比べて有意に LDL-C 及び PCSK9 が低下した。本剤の用量増加に伴い LDL-C 及び PCSK9 の低下効果が増加し、300mg で最大の効果が得られた。また、検討したすべての用量で忍容性は良好であった。さらに、海外臨床試験のデータに ORION-15 のデータを加えた母集団 PD 解析を行い、日本人の仮想集団でも 300mg を Day1、Day90 及びその後 6 ヶ月間隔で皮下投与することの妥当性が確認された。また、ASCVD 発症に関連する non-HDL-C、アポリポ蛋白 B (Apo-B) 及び総コレステロールの低下も本剤 300mg 投与により最も大きかったことから、300mg が至適用量であることが支持されたと考える。

以上の結果に基づき、用法及び用量を設定した。

(「V-5. (2) 1) 海外第 I 相試験 (ALN-PCSSC-001)」及び「V-5. (3) 用量反応探索試験」、「V-5. (4) 1) 有効性検証試験」、及び「VII-3. 母集団 (ポピュレーション) 解析」の項参照)

V-4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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]

7.2 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。

(解説)

7.1 JAS ガイドラインではスタチンが高コレステロール血症治療の第一選択薬に位置付けられていること、また ORION-15 並びに海外第 III 相試験では最大耐用量のスタチンが投与されている又はスタチン不耐の患者で本剤の有効性、安全性を評価したことを踏まえ、設定した。

7.2 本剤の投与間隔が長いこと、また高コレステロール血症の治療は通常長期にわたることから、本剤に対する反応が認められないまま漫然と投与が続けられることを避けるために設定した。本剤投与中は定期的に血中脂質値を検査するとともに、投与継続可否の検討にあたっては、副作用の発現状況、他の治療選択肢の有無等を含めた患者の状態も踏まえた総合的な検討が重要である。

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験区分	試験番号	対象 ^{a)} 例数(目標/登録/完了)	試験デザイン	目的	治験薬 ^{b)} 及び投与量 /投与経路/投与日	資料区分
海外 第I相	ALN-PCSSC-001	LDL-C 高値の被験者 【単回漸増投与】 25mg : 3/3/3 100mg : 3/3/3 300mg : 3/3/3 500mg : 3/3/3 800mg : 6/6/6 プラセボ : 6/6/6 【反復投与】 125mg : 6/6/6 250mg : 6/6/6 300mg (スタチン併用) : 6/4/3 300mg (スタチン非併用) : 6/6/6 500mg (スタチン併用) : 6/5/5 500mg (スタチン非併用) : 6/6/6 プラセボ (スタチン併用) : 4/4/3 プラセボ (スタチン非併用) : 8/8/7	単盲検、 プラセボ対照、ランダム化、単回漸増投与、反復投与	LDL-C 高値の被験者での単回又は反復投与時の安全性、忍容性、PK、PD	【単回漸増投与】 インクリシラン*25mg、100mg、300mg、500mg、800mg/皮下/Day0 プラセボ/皮下/Day0 【反復投与】 インクリシラン*125mg QW 4回 (スタチン非併用) /皮下/Day0 (初回投与日)、7、14、21 インクリシラン*250mg Q2W 2回 (スタチン非併用) /皮下/Day0、14 インクリシラン*300mg QM 2回 (スタチン併用又は非併用) /皮下/Day0、28 インクリシラン*500mg QM 2回 (スタチン併用又は非併用) /皮下/Day0、28 プラセボ QM 2回 (スタチン併用又は非併用) /皮下/Day0、28	◎
海外 第I相	ORION-6	健康成人 : 20/12/12 軽度肝機能障害患者 : 10/10/9 中等度肝機能障害患者 : 10/6/6	非盲検、 並行群間、 単回投与	肝機能障害患者でのPK、PD、安全性、忍容性	インクリシラン*300mg/皮下/Day1	◎
海外 第I相	ORION-7	正常腎機能被験者 : 6-8/8/8 軽度腎機能障害患者 : 6-8/8/8 中等度腎機能障害患者 : 6-8/8/8 重度腎機能障害患者 : 6-8/7/7	非盲検、 並行群間、 単回投与	腎機能障害患者でのPK、PD、安全性、忍容性	インクリシラン*300mg/皮下/Day1	◎
海外 第I相	ORION-12	健康被験者 インクリシラン : 48/48/47 プラセボ : 48/48/47 モキシフロキサシン (陽性対照) : 48/48/46	二重盲検、ランダム化、ダブルダミー、プラセボ対照、陽性対照、3期クロスオーバー、単回投与	健康被験者での心臓再分極に対する影響、PK、PD、安全性	インクリシラン*900mg、プラセボ/皮下 モキシフロキサシン 400mg、プラセボ/経口 投与日 第1期 : Day1 第2期 : Day9 第3期 : Day17	◎
国内 第II相	ORION-15	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 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 ^{o)} 、HeFH 患者 ^{d)} インクリシラン 100mg : 54/55/55 200mg : 100/101/100 300mg : 100/99/95 プラセボ : 54/57/55	二重盲検、ランダム化、並行群間/プラセボ対照	有効性、安全性、PK	インクリシラン*100mg、200mg、300mg、プラセボ/皮下/Day1、90、270	◎
海外 第II相	ORION-1	ASCVD ^{e)} の既往又はASCVDと同等のリスク ^{f)}	二重盲検、ランダム化、並	有効性、安全性	1回投与 : インクリシラン*200mg、	◎

		を有する患者 1 回投与： インクリシラン 200mg：60/60/59 300mg：60/62/59 500mg：60/66/58 プラセボ：60/65/60 2 回投与： インクリシラン 100mg：60/62/57 200mg：60/63/59 300mg：60/61/57 プラセボ：60/62/60	行 群 間 / プラ セボ対照		300mg、500mg、プラセボ/皮下/Day1 2 回投与： インクリシラン* 100mg、 200mg、300mg、プラセボ/皮下/Day1、90	
海外 第 II 相	ORION-2	HoFH 患者：8~10/4/4	非盲検、 非対照	有効性、 安全性、 忍容性	インクリシラン* 300mg/皮下/Day1、必要に応じて Day90 又は 104 ^{g)}	◎ (安全性) ○ (有効性)
海外 第 II 相	ORION-3	ORION-1 を完了した被験者 【グループ 1】 (ORION-1 でインクリシラン群、インクリシラン継続投与)： -/290/233 【グループ 2】 (ORION-1 でプラセボ群、エボロクマブから切替え)：-/92/80	非盲検、 長期継続/ 実薬対照	長期有効性、 長期安全性	【グループ 1】 インクリシラン* 300mg/皮下/Day1、180、360、540、720、810、990、1170、1350 【グループ 2】 エボロクマブ 140mg Q2W (Day336 又は 360 まで)、 インクリシラン* 300mg (Day360 以降) / 皮下/Day360、450、630、810、990、1170、1350	○
海外 第 III 相	ORION-9	HeFH 患者 ^{h)} インクリシラン： 200/242/235 プラセボ：200/240/231	二重盲検、ランダム化、並行群間/プラセボ対照	有効性、 安全性	インクリシラン* 300mg、プラセボ/皮下/Day1、90、270、450	◎
海外 第 III 相	ORION-10	ASCVD ^{d)} の既往を有する患者 インクリシラン： 750/781/721 プラセボ：750/780/694	二重盲検、ランダム化、並行群間/プラセボ対照	有効性、 安全性	インクリシラン* 300mg、プラセボ/皮下/Day1、90、270、450	◎
海外 第 III 相	ORION-11	ASCVD ^{d)} の既往又は ASCVD と同等のリスク ^{j)} を有する患者 インクリシラン： 750/810/772 プラセボ：750/807/770	二重盲検、ランダム化、並行群間/プラセボ対照	有効性、 安全性	インクリシラン* 300mg、プラセボ/皮下/Day1、90、270、450	◎
海外 第 III 相	ORION-5	HoFH 患者 【二重盲検パート】 インクリシラン： 30/37/34 プラセボ：15/19/19 【非盲検パート】 継続投与：-/34/29 切替え：-/19/18	【二重盲検パート】 二重盲検、ランダム化、並行群間/プラセボ対照 【非盲検パート】 非盲検、非対照	有効性、 安全性	【二重盲検パート】 インクリシラン* 300mg、プラセボ/皮下/Day1、90 【非盲検パート】 インクリシラン* 300mg、皮下/Day180 ^{k)} 、270、450、630	◎

◎：評価資料、○：参考資料

*ナトリウムの表記を省略し、「インクリシランナトリウム+用量 (例：インクリシランナトリウム 300mg)」を「インクリシラン+用量 (例：インクリシラン 300mg)」と示した。インクリシランナトリウム 300mg はインクリシラン 284mg に相当する。

JAS ガイドライン：日本動脈硬化学会の動脈硬化性疾患予防ガイドライン、QW：週 1 回、Q2W：2 週間に 1 回、QM：月 1 回

a) 有効性及び安全性試験は、最大耐用量のスタチンが投与されている又はスタチン不耐の、LDL-C が高値の患者を対象とした (ORION-2 は、最大耐用量の脂質低下剤が投与され、LDL-C が高値の患者)。

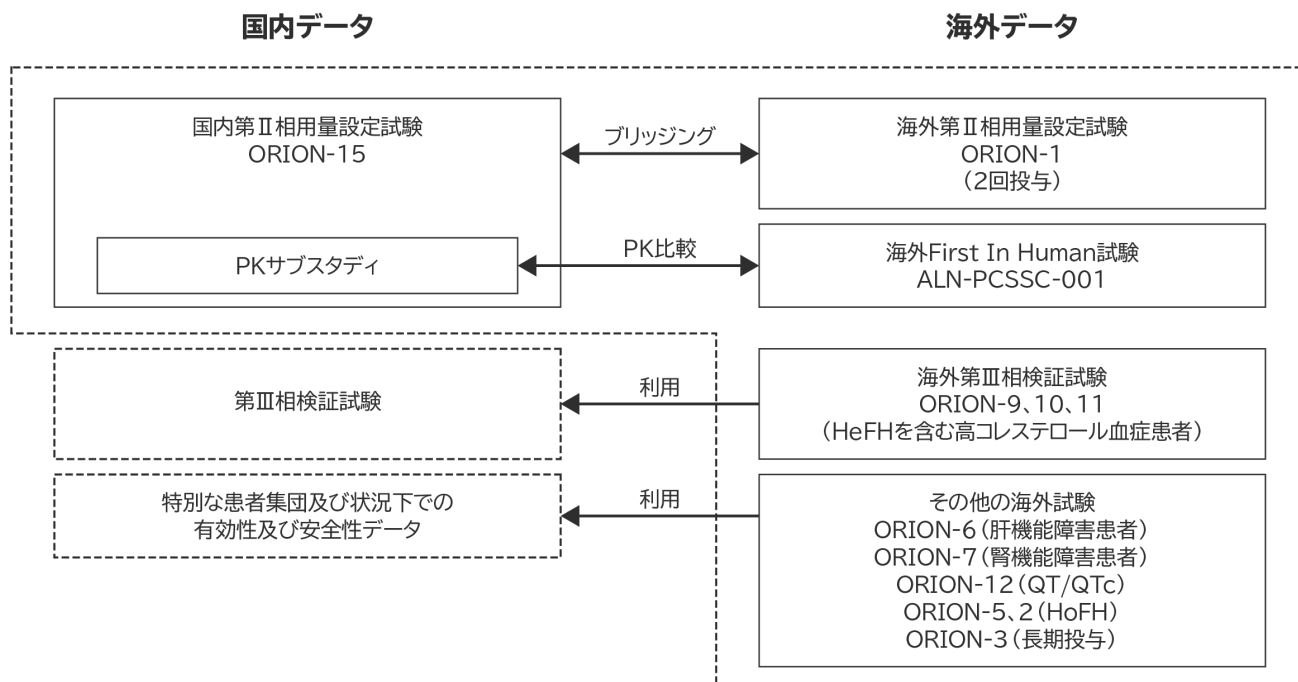
b) インクリシランは、ORION-10 では Day1 及び 90 の投与にはバイアル製剤、Day270 及び 450 の投与にはプレフィルドシリンジ製剤を用い、その他の試験ではバイアル製剤を用いた。

c) 糖尿病、慢性腎臓病、非心原性脳梗塞又は末梢動脈疾患を有する、あるいは吹田スコア 56 点以上の患者

d) JAS ガイドライン 2017 年版に基づき HeFH と診断された患者

- e) 経皮的冠動脈インターベンションの施行、心筋梗塞、冠動脈バイパス術の施行、脳卒中、一過性脳虚血発作、末梢動脈疾患
- f) 症候性の動脈硬化性心疾患、2型糖尿病、FH若しくはフラミンガムリスクスコア又は同等のもので評価した心血管イベントの10年リスクが20%以上 (LDL-C 目標値が100mg/dL未満)
- g) Day60 又は Day90 に血清 PCSK9 のベースライン値からの低下率が70%を超えなかった被験者は、次回来院時(それぞれ Day90 又は Day104) に2回目の治験薬を投与されることとした。
- h) 遺伝子検査で HeFH と診断されたことのある患者、若しくは、未治療時の LDL-C が190mg/dL を超え、かつ、FH の家族歴、若しくは FH が示唆される高コレステロール血症又は早発性冠動脈疾患の家族歴を有する患者
- i) 冠動脈性心疾患、脳血管障害、又は末梢動脈疾患
- j) 2型糖尿病、FH 若しくはフラミンガムリスクスコア又は同等のもので評価した心血管イベントの10年リスクが20%以上 (LDL-C 目標値が100mg/dL未満)
- k) 二重盲検パートでプラセボ群に割り付けられていた被験者にインクリシラン 300mg を投与した。

臨床データパッケージの構成



(2) 臨床薬理試験

1) 海外第 I 相試験 (ALN-PCSSC-001) ^{1,2)}

LDL-C 高値の外国人被験者を対象に、単回漸増投与及び反復投与試験を実施した。単回漸増投与試験では、24 例にプラセボ又はインクリシランナトリウム 25mg、100mg、300mg、500mg、800mg を単回皮下投与した。また、反復投与試験では、45 例にプラセボ又はインクリシランナトリウム 300mg、500mg を月 1 回 (QM) で 2 回、125mg を週 1 回 (QW) で 4 回、250mg を 2 週間に 1 回 (Q2W) で 2 回を反復皮下投与した。プラセボ又はインクリシランナトリウム 300mg、500mg を投与された被験者は、スタチン併用群と非併用群の 2 群に分けた。インクリシランナトリウム 125mg、250mg を投与された被験者は、スタチン非併用群のみである。

安全性

単回漸増投与試験では、試験治療開始後に発現した有害事象がプラセボ群で 2/6 例 (33.3%)、インクリシラン群全体で 9/18 例 (50.0%) に 1 件以上発現し、重症度はすべてで Grade1*又は Grade2**であった。インクリシラン群全体で最も多く発現した有害事象は、咳嗽、筋骨格痛、及び鼻咽頭炎であり、いずれも 2/18 例 (11.1%) に発現した。副作用はプラセボ群では発現しなかった。インクリシラン群全体で 2/18 例 (11.1%) [注射部位発疹、注射部位変色、疲労が各 1 例 (800mg 群)] に 1 件以上発現した。これらの副作用の重症度は Grade1*であった。

反復投与試験では、有害事象がプラセボ群で 9/12 例 (75.0%)、インクリシラン群全体で 24/33 例 (72.7%) に 1 件以上発現し、重症度は 1 例に発現した 1 件の有害事象を除き、Grade1*又は Grade2**であった。インクリシラン群全体で最も多く発現した有害事象は頭痛 (6/33 例、18.2%) であり、次いで背部

痛、鼻咽頭炎（いずれも 5/33 例、15.2%）、下痢、悪心（いずれも 4/33 例、12.1%）であった。スタチン併用の 500mg 群の 1 例において Grade3*の有害事象（ γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加）が発現した（治験担当医師により併用したスタチンに起因するものと判断された）。副作用はプラセボ群では発現しなかった。インクリシラン群全体では 9/33 例（27.3%）に発現し、重症度はすべて Grade1*であった。最も多く発現した副作用は注射部位発疹（3/33 例、9.1%）であり、次いで注射部位変色（2/33 例、6.1%）であった。試験期間中、重篤な有害事象、死亡、又は投与中止に至った有害事象は発現しなかった。

LDL-C 高値の被験者におけるインクリシランの忍容性は良好であった。

※有害事象の Grade は有害事象共通用語規準（CTCAE）version 4.0 に従って判定した。

薬力学（PD）

LDL-C 及び PCSK9 を主要 PD パラメータとして評価した。

・ LDL-C

単回漸増投与試験におけるベースラインの LDL-C の平均値（標準偏差）は、プラセボを含むすべての投与群で 3.50（0.149）～4.76（1.210）mmol/L であった。LDL-C の低下の用量効果がプラトーに達した 300mg まで、用量依存的な LDL-C の低下が認められた。LDL-C のベースラインからの低下は、25mg を除いたすべての投与群で最終測定日の Day180 まで持続した。

反復投与試験におけるベースラインの LDL-C の平均値（標準偏差）は、プラセボを含むすべての投与群で 3.35（0.643）～3.93（1.864）mmol/L であった。インクリシラン投与後すべての用量で、LDL-C の低下の用量効果はプラトーに達した。LDL-C のベースラインからの低下は、すべてのインクリシラン群で最終投与後 180 日まで持続した。投与量別で最大低下率に達する時間は 300mg 及び 500mg のいずれにおいてもスタチン併用と非併用で同じであった。

・ PCSK9

単回漸増投与試験におけるベースラインの PCSK9 の平均値（標準偏差）は、プラセボを含むすべての投与群で 233.77（39.167）～342.65（67.893） μ g/L であった。PCSK9 の低下の用量効果がプラトーに達した 300mg まで、用量依存的な PCSK9 の低下が認められた。投与群別の PCSK9 のベースラインからの最も大きな低下は、800mg の Day98 において認められ、平均最大変化率は 79.4%であった。PCSK9 のベースラインからの低下は、25mg 及び 100mg を除いたすべての投与群で最終測定日の Day180 まで持続した。

反復投与試験におけるベースラインにおける PCSK9 の平均値（標準偏差）は、プラセボを含むすべての投与群で 276.23（58.686）～460.69（209.435） μ g/L であった。インクリシラン投与後すべての用量で、PCSK9 の低下の用量効果はプラトーに達した。PCSK9 のベースラインからの低下は、すべてのインクリシラン群で最終投与後 180 日まで持続した。投与量別で最大低下率に達する時間は 300mg 及び 500mg のいずれにおいてもスタチン併用と非併用で同じであった。

薬物動態（PK）

「VII-1. (2) 2) 海外第 I 相試験（ALN-PCSSC-001、外国人）」の項参照。

注) 本剤の承認されている「効能又は効果」及び「用法及び用量」は以下のとおりである。

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

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。

2) 海外第 I 相試験（ORION-12）³⁾

外国人健康被験者 48 例を対象に、臨床用量の 3 倍（900mg）のインクリシランナトリウムを単回皮下投与したときの QT 間隔に対する影響を検討した。本試験は、二重盲検のプラセボ及び陽性（モキシフロキサシン 400mg 単回経口投与）対照 3 期クロスオーバー試験であった。

安全性

有害事象は 15/48 例 (31.3%) [プラセボ群 3/48 例 (6.3%)、インクリシラン群 5/48 例 (10.4%)、モキシフロキサシン群 7/48 例 (14.6%)] の被験者に 1 件以上発現した。全体で 2 例以上の被験者で発現した有害事象は、下痢、悪心、熱感、医療機器使用部位反応、及び頭痛であった。これらの有害事象はいずれも 2 例 (4.2%) の被験者に発現した。モキシフロキサシン群の 1 例において中等度の有害事象 (蕁麻疹) が発現したが、他の有害事象の重症度はすべて軽度であった。

副作用は 5/48 例 (10.4%) の被験者に 10 件 [プラセボ群 0/48 例、インクリシラン群 1/48 例 (2.1%) 1 件、モキシフロキサシン群 4/48 例 (8.3%) 9 件] 認められた。全体で 2 例以上の被験者に発現した副作用は、悪心 [インクリシラン群 1 例及びモキシフロキサシン群 1 例 (いずれも 2.1%)] 及び熱感 [モキシフロキサシン群 2 例 (4.2%)] であった。

本試験において死亡、高度の有害事象、重篤な有害事象、及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

インクリシラン投与時の臨床検査の結果、バイタルサイン、及び安全性の 12 誘導心電図の評価において臨床的に意味のある変化は認められなかった。抗薬物抗体 (ADA) の測定で陽性が確認されたサンプルはなかった。また、インクリシラン投与時の ST セグメント及び T 波の形態学的な評価においても臨床的に意味のある影響はなかった。

健康被験者に対し臨床用量の 3 倍 (900mg) のインクリシランナトリウムを皮下投与したときの安全性に問題はなく、忍容性は良好であった。

PD

ベースライン補正及び時間を一致させてプラセボ補正した QTcF (ddQTcF) を主要 PD 評価項目とした。

・心電図

治験薬投与日では連続心電図モニタリングをすべての被験者において投与の少なくとも 60 分前から投与後 48 時間まで実施した。QT 間隔から Fridericia 式を用いて心拍数で補正した QTcF を解析に使用した。

インクリシラン群の ddQTcF の両側 90%信頼区間 (CI) の上限値は、いずれの時点においても 10msec 未満であった。したがって、QTc 間隔の延長は認められず、心臓再分極への影響は認められなかった。一方、陽性対照であるモキシフロキサシン群の ddQTcF は、投与後 2 時間及び 4 時間でそれぞれ 9.6msec (90%CI : 7.6、11.5msec) 及び 11.4msec (90%CI : 9.5、13.4msec) であり、事前に規定した分析感度の基準 (少なくとも 1 時点で ddQTcF の 90%CI の下限が 5msec を上回る) を満たした。

また、房室伝導時間 (PR 間隔)、心室興奮時間 (QRS 間隔)、心拍数のカテゴリカル解析、及び心電図波形の分析から、インクリシラン投与に関連した変化は認められなかった。

・LDL-C 及び PCSK9

LDL-C はインクリシラン投与後 8 日から低下し始め、ベースラインからの変化率は、インクリシラン投与後 13 日から Day180 まで約-30%から-50%で推移した。インクリシラン投与後 29 日 (Day30) における LDL-C のベースラインからの変化率は-42.0%であった。

PCSK9 はインクリシラン投与後 2 日から低下し始め、ベースラインからの変化率は、インクリシラン投与後 8 日から Day180 まで約-70%から-80%で推移した。インクリシラン投与後 29 日 (Day30) における PCSK9 のベースラインからの変化率は-77.5%であった。

注) 本剤の承認されている「効能又は効果」及び「用法及び用量」は以下のとおりである。

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

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。

(3) 用量反応探索試験

1) 海外第 II 相用量設定試験 (ORION-1) ^{4,5)}

目的：外国人 ASCVD の既往又は ASCVD と同等のリスクを有する LDL-C 高値の患者を対象に、インクリシランナトリウムを皮下投与したときの有効性、安全性、及び忍容性を評価する。

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、並行群間比較試験
実施国	カナダ、ドイツ、オランダ、イギリス、米国
対象	ASCVD の既往又は ASCVD と同等のリスクを有し、LDL-C が高値の患者 501 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上の男女の患者。 ・ ASCVD の既往又は ASCVD と同等のリスク [症候性の動脈硬化性心疾患、2 型糖尿病、FH 若しくは Framingham リスクスコア又は同等のもので評価した心血管イベントの 10 年リスクが 20% 以上 (LDL-C 目標値が 100mg/dL 未満)] を有する患者。 ・ スクリーニング時の LDL-C が、ASCVD の既往を有する患者の場合は 1.8mmol/L (70mg/dL) 以上、ASCVD と同等のリスクを有する患者の場合は 2.6mmol/L (100mg/dL) 以上の患者。 ・ スクリーニング時の空腹時トリグリセリドが 4.52mmol/L (400mg/dL) 未満の患者。 ・ 各治験実施医療機関の標準的な臨床的方法で算出された推算糸球体濾過量 (eGFR) が 30mL/分を超える患者。 ・ スタチンを使用中の患者の場合は、スタチンを最大耐用量で使用していなければならない。 ・ 脂質低下剤を使用中の患者の場合は、その用量がスクリーニングの 30 日以上前から一定であり、試験参加期間中は薬剤変更及び用量変更の予定がない。
主な除外基準	・ スクリーニング前 90 日以内に抗 PCSK9 抗体による治療を受けた患者。
試験方法	<p>最長 14 日間のスクリーニング期、Day1 若しくは Day90 までの治療期、Day210 までの追跡調査期、Day210 の試験終了時来院 (EOS)、Day360 までの追加追跡調査期から構成された。適格な被験者を、プラセボ又はインクリシランナトリウムの 200mg 1 回投与、300mg 1 回投与、500mg 1 回投与、100mg 2 回投与、200mg 2 回投与、又は 300mg 2 回投与のいずれかにランダム化した。ランダム化では、国及びスタチン又はその他の脂質低下剤の使用有無を層別因子とした。1 回投与は Day1 に、2 回投与は Day1 及び Day90 に治験薬を皮下投与した。基礎治療は抗 PCSK9 抗体を除く脂質低下剤とし、試験期間中は用法・用量を一定とした。</p> <p>すべての被験者に対し Day210 まで追跡調査を実施した。Day210 の LDL-C がベースラインの 80% 超であった被験者は Day210 で試験完了とし、LDL-C がベースラインの 80% を超えなかった被験者は、超えるまで又は Day360 まで 1 ヶ月ごとに追加追跡調査を継続した。本試験を完了した被験者は、追跡調査完了時点で長期試験 (ORION-3) への移行を可能とした。</p>
評価項目	<p>有効性 主要評価項目：Day180 の LDL-C のベースラインからの変化率 副次評価項目：各評価時点の LDL-C 及び PCSK9 のベースラインからの変化率 等</p> <p>安全性 有害事象、臨床検査 (血液学的検査、血液生化学的検査) 等</p>
解析方法	<p>有効性 [主要評価項目] 主要評価項目は mITT 集団 (治験薬を 1 回以上投与され、ベースラインと Day180 の LDL-C 測定値を有するすべての被験者) を解析対象集団とした。 Day180 の LDL-C のベースラインからの変化率の平均値 (SD) を示した。反復測定線形効果モデルを用いて変化率の最小二乗平均を算出した。モデルには、投与群、評価時点、評価時点と投与群の交互作用、ベースラインの LDL-C 値を含めた。反復測定線形効果モデルを用い、インクリシラン各群とプラセボ群の最小二乗平均の差を比較した。 2 標本 t 検定でインクリシランの各群のプラセボ群に対する優越性を検定した。6 つの投与レジメンの多重比較を調整するため、Dunnett の検定を適用した。</p> <p>[副次評価項目] 副次評価項目は mITT 集団を解析対象集団とした。 6 つの投与レジメンの多重比較を調整するため、Dunnett の検定を適用した。</p>
結果	<p>有効性</p> <p>mITT 集団 (ランダム化され、治験薬を 1 回以上投与され、ベースラインと Day180 の LDL-C 測定値を有するすべての被験者) を対象とし、ランダム化時に割り付けられた群に従って解析した。1 回投与の mITT 集団は 244 例 (プラセボ群 64 例、インクリシラン 200mg 群 60 例、300mg 群 60 例、500mg 群 60 例)、2 回投与の mITT 集団は 239 例 (プラセボ群 61 例、インクリシラン 100mg 群 59 例、200mg 群 60 例、300mg 群 59 例) であった。</p> <p>[主要評価項目] <u>< Day180 の LDL-C のベースラインからの変化率 ></u> <u>1 回投与</u> Day180 の LDL-C のベースラインからの変化率 (最小二乗平均値) は、プラセボ群で 2.1%、インクリ</p>

シラン 200mg 群、300mg 群、及び 500mg 群の 1 回投与でそれぞれ-27.9%、-38.4%、及び-41.9%であり、インクリシランの全用量群でプラセボ群と比較して有意に LDL-C が低下した（すべて $p < 0.0001$ 、Dunnnett の検定）。LDL-C の低下はインクリシラン 200mg 群と 300mg 群の間で用量依存性を示し、500mg 群での低下効果の増加はわずかであった。

2 回投与

Day180 の LDL-C のベースラインからの変化率（最小二乗平均値）は、プラセボ群で 1.8%、インクリシラン 100mg 群、200mg 群、及び 300mg 群の 2 回投与でそれぞれ-35.5%、-44.9%、及び-52.6%であった。変化率の群間差（インクリシラン群-プラセボ群）はそれぞれ-37.3%（95%CI：-44.9、-29.7）、-46.7%（95%CI：-54.3、-39.1）、-54.5%（95%CI：-62.1、-46.8）で、インクリシランの全用量群でプラセボ群と比較して有意に LDL-C が低下した（すべて $p < 0.0001$ 、Dunnnett の検定）。インクリシラン群各用量での Day180 の LDL-C のベースラインからの平均低下量（低下率）は、100mg、200mg、及び 300mg の 2 回投与間で用量依存性が認められ、300mg の 2 回投与で最も大きかった。

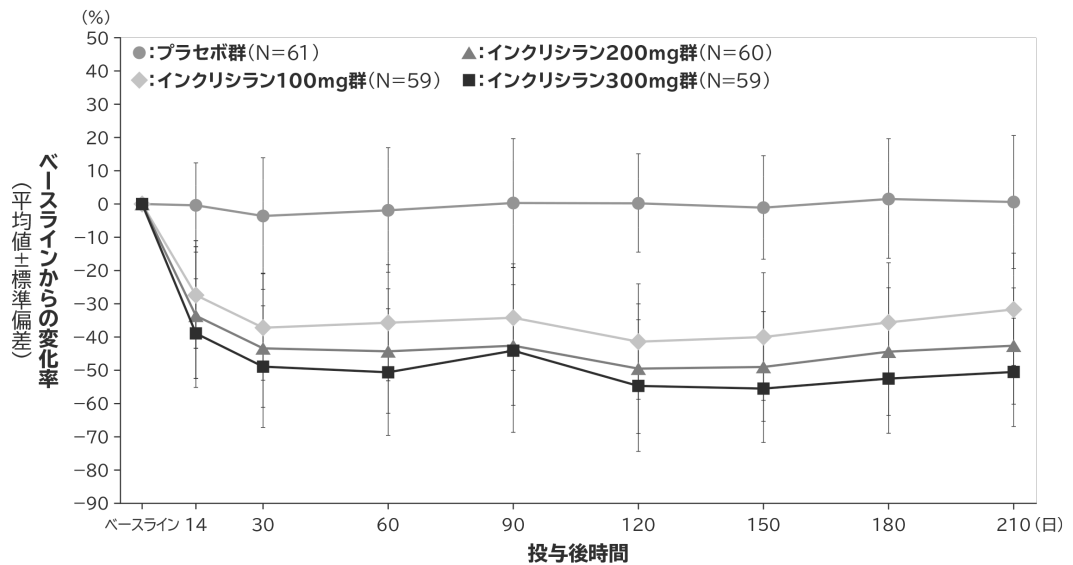
[副次評価項目]

<各評価時点の LDL-C のベースラインからの変化率>

2 回投与

インクリシランの全用量群で LDL-C は Day14 を含むすべての評価時点で低下が認められた。LDL-C のベースラインからの低下はすべての評価時点でインクリシラン 300mg 群で最大であった。Day210 までの各評価時点の LDL-C のベースラインからの変化率（平均値）は、プラセボ群で -3.6%~1.5%、インクリシラン 100mg 群、200mg 群及び 300mg 群でそれぞれ-41.4%~-27.4%、-49.5%~-33.6%、-55.5%~-38.9%であった。

【参考】



LDL-C のベースラインからの変化率の推移 (ORION-1, 2 回投与, mITT 集団)

<各評価時点の PCSK9 のベースラインからの変化率>

2 回投与

Day180 の PCSK9 のベースラインからの変化率（最小二乗平均値）は、プラセボ群で-1.2%、インクリシラン 100mg 群、200mg 群、及び 300mg 群でそれぞれ-53.5%、-66.1%、-68.9%であった。変化率の群間差（インクリシラン群-プラセボ群）は、それぞれ-52.4%、-64.9%、-67.8%であった。インクリシラン 100mg 群と 200mg 群でインクリシランの用量増加に伴い PCSK9 低下効果が増加したが、インクリシラン 300mg 群での 200mg 群からの追加の効果はわずかであった。インクリシランの全用量群で PCSK9 は Day14 を含むすべての評価時点で低下が認められた。Day210 までの各評価時点の PCSK9 のベースラインからの変化率（平均値）は、プラセボ群で-4.3%~8.7%、インクリシラン 100mg 群、200mg 群、及び 300mg 群でそれぞれ-60.4%~-46.6%、-73.2%~-58.2%、-74.5%~-61.1%であった。

安全性

安全性解析対象集団 (SAF) は、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とし、被験者が実際に投与された治験薬に基づいて解析した。Day210 の LDL-C 値によって追跡調査を継続したため、追跡調査期間は、1 回投与及び 2 回投与のいずれでも、インクリシラン群のすべての用量でプラセボ群よりも長かった (試験方法参照)。

	<p>1 回投与</p> <p>1 回投与での SAF は 251 例（プラセボ群 65 例、インクリシラン 200mg 群 60 例、300mg 群 61 例、500mg 群 65 例）であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象の発現割合は、プラセボ群 78.5% (51/65 例)、インクリシラン 200mg 群 81.7% (49/60 例)、300mg 群 83.6% (51/61 例)、500mg 群 86.2% (56/65 例) であった。発現割合の最も高かった PT 別の有害事象は、プラセボ群では頭痛（プラセボ群 9.2%、インクリシラン 200mg 群 3.3%、300mg 群 3.3%、500mg 群 3.1%、以下同順）、インクリシランの各用量群ではいずれも鼻咽頭炎（6.2%、13.3%、14.8%、13.8%）であった。 副作用の発現割合は、プラセボ群 18.5% (12/65 例)、インクリシラン 200mg 群 16.7% (10/60 例)、300mg 群 29.5% (18/61 例)、500mg 群 16.9% (11/65 例) であった。いずれかの群で 2 例以上に発現した副作用は、疲労（2 例、1 例、3 例、0 例）、筋肉痛（2 例、0 例、3 例、1 例）、注射部位反応（0 例、2 例、1 例、2 例）、注射部位疼痛（0 例、1 例、1 例、2 例）、腹部膨満（2 例、0 例、0 例、0 例）、及び頭痛（2 例、0 例、1 例、0 例）であった。 重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 4.6% (3/65 例)、インクリシラン 200mg 群 18.3% (11/60 例)、300mg 群 18.0% (11/61 例)、500mg 群 12.3% (8/65 例) であった。インクリシランの各用量群で 2 例以上に発現した事象は、200mg 群の前立腺癌（2 例）、500mg 群の心筋梗塞（2 例）であった。重篤な副作用の発現割合は、プラセボ群で 1.5% (1/65 例)、インクリシラン 300mg 群で 3.3% (2/61 例) であった。インクリシラン 300mg 群の事象（PT）はトランスアミナーゼ上昇、便秘、潰瘍性直腸炎及び、尿路感染 [各 1.6% (1/61 例)] であった。 有害事象により治験薬投与を中止した被験者はいなかった。 死亡がインクリシラン 500mg 群で 1 例（心筋梗塞）認められ、治験薬との関連はないと判断された。 いずれの臨床検査項目でも治験薬と関連のある持続的かつ臨床的に重要な検査値異常は報告されなかった。 <p>2 回投与</p> <p>2 回投与での SAF は 246 例（プラセボ群 62 例、インクリシラン 100mg 群 61 例、200mg 群 62 例、300mg 群 61 例）であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象の発現割合は、プラセボ群 82.3% (51/62 例)、インクリシラン 100mg 群 85.2% (52/61 例)、200mg 群 80.6% (50/62 例)、300mg 群 85.2% (52/61 例) であった。発現割合の最も高かった PT 別の有害事象は、プラセボ群、インクリシラン 100mg 群、300mg 群では鼻咽頭炎（プラセボ群 12.9%、インクリシラン 100mg 群 13.1%、200mg 群 8.1%、300mg 群 18.0%、以下同順）、200mg 群では下痢（3.2%、4.9%、11.3%、8.2%）であった。 副作用の発現割合は、プラセボ群 30.6% (19/62 例)、インクリシラン 100mg 群 27.9% (17/61 例)、200mg 群 24.2% (15/62 例)、300mg 群 32.8% (20/61 例) であった。発現割合の最も高かった PT 別の副作用は、プラセボ群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加（6.5%、0%、1.6%、0%）、インクリシランの各用量群ではいずれも筋肉痛（3.2%、6.6%、4.8%、4.9%）であった。 重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 11.3% (7/62 例)、インクリシラン 100mg 群 21.3% (13/61 例)、200mg 群 12.9% (8/62 例)、300mg 群 14.8% (9/61 例) であった。インクリシランの各用量群で 2 例以上に発現した事象は、200mg 群の処置後合併症（2 例）、300mg 群の冠動脈疾患（2 例）であった。重篤な副作用の発現割合は、プラセボ群で 1.6% (1/62 例)、インクリシラン 300mg 群で 3.3% (2/61 例) であった。インクリシラン 300mg 群の事象（PT）は急性心筋梗塞、心筋梗塞 [各 1.6% (1/61 例)] であった。 有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はプラセボ群で 1 例（帯状疱疹）、インクリシラン 100mg 群で 1 例（インフルエンザ様疾患・鼻咽頭炎・背部痛・筋肉痛）であった。インクリシラン 100mg 群の 1 例の事象のうち鼻咽頭炎（軽度）及び筋肉痛（中等度）は治験担当医師により治験薬との関連ありと判断され、いずれも消失した。 死亡がインクリシラン 200mg 群で 1 例 [大動脈疾患の手術後の併発症である敗血症及び肺炎（PT：医療機器関連感染）] 認められ、治験薬との関連はないと判断された。 いずれの臨床検査項目でも治験薬と関連のある持続的かつ臨床的に重要な検査値異常は報告されなかった。
--	---

注) 本剤の承認されている「効能又は効果」及び「用法及び用量」は以下のとおりである。
 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
 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。

2) 国内第 II 相用量設定試験 (ORION-15) ⁶⁾

目的：心血管リスクの高い LDL-C 高値の日本人患者を対象に、インクリシランナトリウム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、並行群間比較試験
実施国	日本
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 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、HeFH 患者のうち、最大耐用量のスタチンが投与されている又はスタチン不耐の、LDL-C が高値の日本人患者 312 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 20 歳以上の男女の患者。 ・ 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 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（糖尿病、慢性腎臓病、非心原性脳梗塞又は末梢動脈疾患を有する、あるいは吹田スコア 56 点以上）、又は JAS ガイドライン 2017 年版に基づき HeFH と診断された患者。 ・ JAS ガイドライン 2017 年版に従い、スクリーニング時の LDL-C が以下に該当する患者。 <ul style="list-style-type: none"> – 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\geq70mg/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\geq100mg/dL – 「高リスク」に分類される患者の場合：LDL-C\geq120mg/dL ・ スクリーニング時の空腹時トリグリセリドが 4.52mmol/L (400mg/dL) 未満の患者。 ・ スクリーニング時に、日本人の eGFR 推算式で算出された eGFR が 30mL/分/1.73m² を超える患者。 ・ スタチンを使用中の患者の場合は、スタチンを最大耐用量で使用していただけない。最大耐用量とは、忍容できない有害事象が発現することなく、スタチンを定期的に使用できる最大用量と定義する。 ・ スタチンを使用中でない患者の場合は、少なくとも 1 種類のスタチンに不耐であったことが記録していただけない。 ・ 脂質低下剤を使用中の患者の場合は、その用量がスクリーニングの 30 日以上前から一定であり、Day180 まで薬剤変更及び用量変更の予定がない。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ スクリーニング前 90 日以内に抗 PCSK9 抗体による治療を受けた患者。 ・ LDL アフェレシス療法を必要とする患者。
試験方法	最長 14 日間のスクリーニング期、及び Day360 までの治療期から構成された。日本人患者での PK を評価するため、一部の被験者を対象に Day8 までの PK サブスタディを実施した。適格な被験者を、インクリシラン 100mg 群、インクリシラン 200mg 群、インクリシラン 300mg 群、プラセボ群にランダム化し、インクリシランナトリウム 100mg、200mg、300mg 又はプラセボを Day1、90、270 に皮下投与することとした。ランダム化では、スタチン又はその他の脂質低下剤の使用有無、スクリーニング時の LDL-C 値 (130mg/dL 以上又は 130mg/dL 未満)、PK サブスタディの参加の有無を層別因子とした。基礎治療は抗 PCSK9 抗体を除く脂質低下剤とし、主要評価項目の評価時点である Day180 まで用法・用量を一定とすることとした。試験対象集団がリスクの高い集団であることを考慮し、Day180 以降は LDL-C が上昇し一定の基準を超えた場合にアラートが出る仕様とし、治験担当医師の判断で脂質低下剤の種類及び用法・用量を変更可とした。
評価項目	<p>有効性</p> <p>[主要評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Day180 の LDL-C のベースラインからの変化率 <p>[主な副次評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 <p>[その他の副次評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Day180 のその他の脂質、リポ蛋白、アポリポ蛋白、各評価時点の LDL-C のベースラインからの変化率 等 <p>安全性</p> <p>有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査）、心電図、バイタルサイン、免疫原性 等</p> <p>PK</p>
解析方法	<p>有効性</p> <p>[主要評価項目]</p> <p>有効性の主要解析の解析対象集団は FAS（ランダム化されたすべての被験者）とし、以下の統計的仮説を検定した。</p> <p>$H_0: \mu_i - \mu_0 = 0$ ($i = 1, 2, 3$) vs. $H_a: \mu_i - \mu_0 < 0$ ($i = 1, 2, 3$ の少なくともいずれか)</p>

	<p>$\mu 0$: 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 $\mu 1$、$\mu 2$、$\mu 3$: それぞれインクリシラン 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。全体の第一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 の検定 (ワンステップ) を使用して調整後 p 値を示した。 インクリシラン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) のインクリシラン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。</p> <p>[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。</p>																																			
結果	<p>有効性</p> <p>最大の解析対象集団 (FAS) (治験薬がランダムに割り付けられたすべての被験者) を対象とし、ITT の原則に従い、ランダム化時に割り付けられた治療に基づき解析した。ランダム化された被験者 312 例 (プラセボ群 57 例、インクリシラン 100mg 群 55 例、200mg 群 101 例、300mg 群 99 例) 全員が FAS に含まれた。</p> <p>[主要評価項目] Day180 の LDL-C 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変化率 (最小二乗平均値) は、プラセボ群で 9.0%、インクリシラン 100mg 群、200mg 群、300mg 群でそれぞれ -47.6%、-51.9%、-56.3% であった。変化率の群間差 (インクリシラン群-プラセボ群) はそれぞれ -56.6% [95%CI : -64.2、-49.0]、-60.9% [95%CI : -67.6、-54.3]、-65.3% [95%CI : -72.0、-58.6] で、インクリシランの全用量群でプラセボ群と比較して有意に LDL-C が低下した (すべて $p < 0.0001$、Dunnett の検定)。インクリシランの用量増加に伴い LDL-C 低下効果が増加し、300mg 群で最大の低下となった。</p> <p style="text-align: center;">Day180 の LDL-C のベースラインからの変化率 (ORION-15、FAS)</p> <table border="1" data-bbox="323 1133 1437 1581"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群 N=57</th> <th>インクリシラン 100mg 群 N=55</th> <th>インクリシラン 200mg 群 N=101</th> <th>インクリシラン 300mg 群 N=99</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>n^{a)}</td> <td>56</td> <td>55</td> <td>101</td> <td>96</td> </tr> <tr> <td>ベースライン値^{b)}</td> <td>113.1±32.23</td> <td>113.4±33.14</td> <td>116.6±39.35</td> <td>112.2±35.50</td> </tr> <tr> <td>Day180 の測定値^{b)}</td> <td>117.4±39.73</td> <td>54.1±29.08</td> <td>51.9±31.81</td> <td>44.6±28.29</td> </tr> <tr> <td>Day180 の LDL コレステロールのベースラインからの変化率 (%) c,d)</td> <td>9.0 [3.5、14.5]</td> <td>-47.6 [-53.4、-41.8]</td> <td>-51.9 [-56.8、-47.0]</td> <td>-56.3 [-61.1、-51.4]</td> </tr> <tr> <td>変化率の群間差 (%) (インクリシラン群-プラセボ群)^{d)}</td> <td>—</td> <td>-56.6 [-64.2、-49.0]</td> <td>-60.9 [-67.6、-54.3]</td> <td>-65.3 [-72.0、-58.6]</td> </tr> <tr> <td>片側 p 値^{e)}</td> <td>—</td> <td><0.0001</td> <td><0.0001</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) ベースライン及び Day180 の検査値が欠測ではない被験者数 b) 平均値±標準偏差 (mg/dL) c) 投与群、評価時点、評価時点と群の交互作用、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 コレステロール値を共変量とした MMRM (インクリシランの各用量群とプラセボ群の比較については Dunnett の検定により検定の多重性を調整) による解析。 d) 最小二乗平均値 [95%CI]</p> <p>[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 PCSK9 のベースラインからの変化率 (最小二乗平均値) は、プラセボ群で 3.1%、インクリシラン 100mg 群、200mg 群、300mg 群でそれぞれ -63.3%、-70.8%、-76.2% であった。変化率の群間差 (インクリシラン群-プラセボ群) はそれぞれ -66.3% [95%CI : -72.6、-60.1]、-73.9% [95%CI : -79.3、-68.4]、-79.2% [95%CI : -84.8、-73.7] で、インクリシランの全用量群でプラセボ群と比較して有意に PCSK9 が低下した (すべて $p < 0.0001$、Dunnett の検定)。インクリシランの用量増加に伴い PCSK9 低下効果が増加し、300mg 群で最大の低下となった。</p>		プラセボ群 N=57	インクリシラン 100mg 群 N=55	インクリシラン 200mg 群 N=101	インクリシラン 300mg 群 N=99	n ^{a)}	56	55	101	96	ベースライン値 ^{b)}	113.1±32.23	113.4±33.14	116.6±39.35	112.2±35.50	Day180 の測定値 ^{b)}	117.4±39.73	54.1±29.08	51.9±31.81	44.6±28.29	Day180 の LDL コレステロールのベースラインからの変化率 (%) c,d)	9.0 [3.5、14.5]	-47.6 [-53.4、-41.8]	-51.9 [-56.8、-47.0]	-56.3 [-61.1、-51.4]	変化率の群間差 (%) (インクリシラン群-プラセボ群) ^{d)}	—	-56.6 [-64.2、-49.0]	-60.9 [-67.6、-54.3]	-65.3 [-72.0、-58.6]	片側 p 値 ^{e)}	—	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	プラセボ群 N=57	インクリシラン 100mg 群 N=55	インクリシラン 200mg 群 N=101	インクリシラン 300mg 群 N=99																																
n ^{a)}	56	55	101	96																																
ベースライン値 ^{b)}	113.1±32.23	113.4±33.14	116.6±39.35	112.2±35.50																																
Day180 の測定値 ^{b)}	117.4±39.73	54.1±29.08	51.9±31.81	44.6±28.29																																
Day180 の LDL コレステロールのベースラインからの変化率 (%) c,d)	9.0 [3.5、14.5]	-47.6 [-53.4、-41.8]	-51.9 [-56.8、-47.0]	-56.3 [-61.1、-51.4]																																
変化率の群間差 (%) (インクリシラン群-プラセボ群) ^{d)}	—	-56.6 [-64.2、-49.0]	-60.9 [-67.6、-54.3]	-65.3 [-72.0、-58.6]																																
片側 p 値 ^{e)}	—	<0.0001	<0.0001	<0.0001																																

Day180 の LDL-C のベースラインからの絶対変化量

Day180 の LDL-C のベースラインからの絶対変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ群で 13.2mg/dL、インクリシラン 100mg 群、200mg 群、300mg 群でそれぞれ-49.3mg/dL、-53.9mg/dL、-57.7mg/dL であった。絶対変化量の群間差（インクリシラン群-プラセボ群）はそれぞれ-62.5mg/dL [95%CI : -71.5、-53.4]、-67.1mg/dL [95%CI : -75.0、-59.1]、-70.9mg/dL [95%CI : -78.9、-62.9] で、インクリシランの全用量群でプラセボ群と比較して有意に LDL-C が低下した（すべて p<0.0001、Dunnett の検定）。インクリシランの用量増加に伴い LDL-C 低下効果が増加し、300mg 群で最大の低下となった。

[その他の副次評価項目]

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

Day180 では、総コレステロール、トリグリセリド、non-HDL-C、VLDL-C、Apo-B、リポ蛋白 a [Lp(a)] はインクリシランの全用量群で低下した。HDL-C 及びアポリポ蛋白 A1 (Apo-A1) はインクリシランの全用量群で増加した。

Day180 の総コレステロールのベースラインからの変化率（平均値）は、プラセボ群で 2.78%、インクリシラン 100mg 群、200mg 群、300mg 群でそれぞれ-30.22%、-32.95%、-35.46%であった。

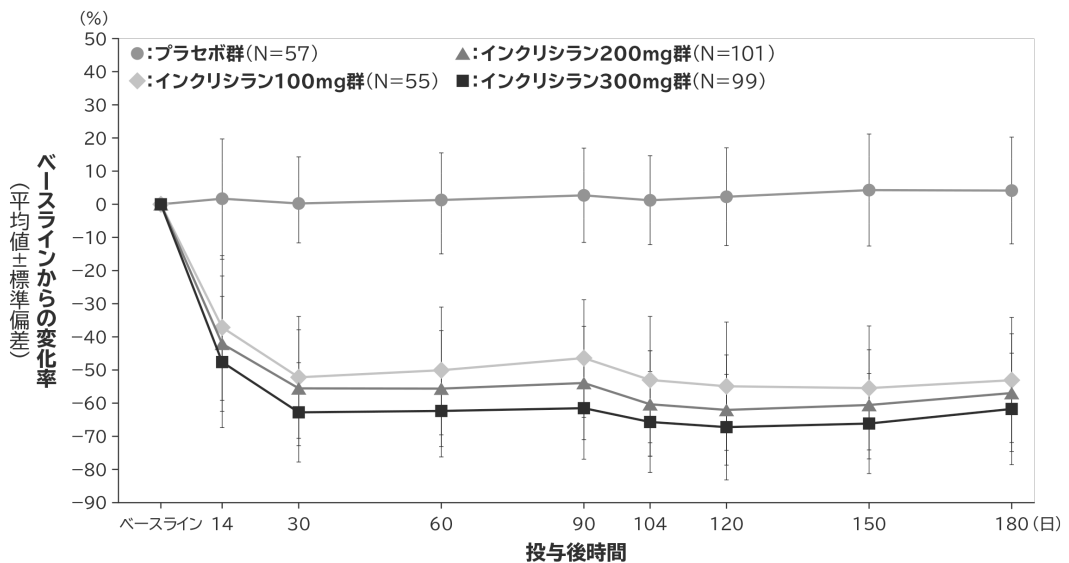
Day180 の Apo-B のベースラインからの変化率（平均値）は、プラセボ群で 3.82%、インクリシラン 100mg 群、200mg 群、300mg 群でそれぞれ-38.63%、-44.50%、-46.81%であった。

Day180 の non-HDL-C のベースラインからの変化率（平均値）は、プラセボ群で 1.29%、インクリシラン 100mg 群、200mg 群、300mg 群でそれぞれ-44.83%、-50.15%、-54.04%であった。

各評価時点の LDL-C のベースラインからの変化率

インクリシランの全用量群で LDL-C は Day14 を含むすべての評価時点で低下が認められた。LDL-C のベースラインからの低下はすべての評価時点でインクリシラン 300mg 群で最大であった。Day180 までの各評価時点の LDL-C のベースラインからの変化率（平均値）は、プラセボ群で 0.24%~4.27%、インクリシラン 100mg 群、200mg 群、300mg 群でそれぞれ-55.46%~-37.15%、-62.04%~-42.08%、-67.23%~-47.60%であった。

【参考】



LDL-C のベースラインからの変化率の推移 (ORION-15、FAS)

安全性

SAF は、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とし、被験者が実際に投与された治験薬に基づいて解析した。SAF (プラセボ群 57 例、インクリシラン 100mg 群 55 例、200mg 群 101 例、300mg 群 99 例、以下同順) で治験薬を 3 回すべて投与された被験者の割合は、98.2% (56/57 例)、100% (55/55 例)、98.0% (99/101 例)、92.9% (92/99 例) であった。

有害事象

・有害事象の発現割合は、プラセボ群 84.2% (48/57 例)、インクリシラン 100mg 群 89.1% (49/55 例)、200mg 群 83.2% (84/101 例)、300mg 群 80.8% (80/99 例) であった。発現割合の最も高かった PT 別の有害事象は、プラセボ群ではコントロール不良の糖尿病 (プラセボ群 17.5%、インクリシラン 100mg 群 12.7%、200mg 群 10.9%、300mg 群 15.2%、以下同順)、インクリシラン 100mg 群では糖尿病 (8.8%、20.0%、11.9%、12.1%)、200mg 群では発熱 (12.3%、14.5%、11.9%、18.2%)、糖尿病、及び注射部位反応 (3.5%、5.5%、11.9%、6.1%)、300mg 群では発熱であった。

	<ul style="list-style-type: none"> 副作用の発現割合は、プラセボ群 10.5% (6/57 例)、インクリシラン 100mg 群 7.3% (4/55 例)、200mg 群 13.9% (14/101 例)、300mg 群 13.1% (13/99 例) であった。発現割合の最も高かった PT 別の副作用は、いずれの群でも注射部位反応であった (3.5%、5.5%、10.9%、5.1%)。 重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 10.5% (6/57 例)、インクリシラン 100mg 群 3.6% (2/55 例)、200mg 群 6.9% (7/101 例)、300mg 群 7.1% (7/99 例) であった。インクリシランの各用量群の事象はいずれも 1 例での発現であり [100mg 群：不安定狭心症、橈骨骨折 (各 1 例)、200mg 群：狭心症、網膜上膜、COVID-19、コントロール不良の糖尿病、高血糖、骨折痛、末梢動脈閉塞 (各 1 例)、300mg 群：心室性期外収縮、急性膵炎、血管ステント狭窄、COVID-19 肺炎、乳癌、前立腺癌 (各 1 例)、不安定狭心症、うっ血性心不全、感染、及び電解質失調 (1 例)]、すべて治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。 有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はインクリシラン 200mg 群の 1 例 (1.0%) (慢性胃炎)、300mg 群の 1 例 (1.0%) (特発性蕁麻疹) でみられたが、いずれも治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。 プラセボ群の 1 例が死亡した (死因不明)。インクリシラン群では死亡した被験者はいなかった。 <p><u>臨床検査、バイタルサイン</u> 臨床検査、バイタルサイン、及び心電図で臨床的に意味のある変化は認められなかった。</p> <p><u>免疫原性</u> すべての評価時点の 1 評価時点以上で ADA 陽性となった被験者は、インクリシラン群では 200mg 群の 3 例、300mg 群の 2 例であった。インクリシラン 200mg 群の 3 例中 2 例は Day1 (治験薬投与開始前) に陽性であり、その後の評価時点では陰性であった。残る 1 例は Day180 及び Day270 に陽性であった。インクリシラン 300mg 群の 2 例は Day1 を含むすべての評価時点で陽性であった。ADA 陽性に起因すると考えられる有害事象はいずれの被験者でも認められなかった。また、インクリシランナトリウム投与後の 1 評価時点以上で陽性であったインクリシラン群の 3 例で、LDL-C 低下効果の減弱はみられなかった。</p>
PK	「VII-1. (2) 1) 国内第 II 相用量設定試験 (ORION-15)」の項参照。

注) 本剤の承認されている「効能又は効果」及び「用法及び用量」は以下のとおりである。
 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
 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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①海外第 III 相試験 (ORION-9)^{7,8)}

目的：外国人 HeFH 患者を対象に、インクリシランナトリウム 300mg を皮下投与したときの 18 ヶ月間の有効性、安全性、及び忍容性を評価する。

試験デザイン	多施設共同、第 III 相、プラセボ対照、二重盲検、ランダム化、並行群間比較試験
実施国	カナダ、チェコ共和国、デンマーク、オランダ、南アフリカ共和国、スペイン、スウェーデン、米国
対象	最大耐用量のスタチンが投与されている又はスタチン不耐の、LDL-C が高値の HeFH 患者 482 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 18 歳以上の男女の患者。 遺伝子検査で HeFH と診断された患者。若しくは、未治療時の LDL-C が 190mg/dL を超え、かつ、FH の家族歴、若しくは FH が示唆される高コレステロール血症又は早発性冠動脈疾患の家族歴を有する患者。 米国 National Cholesterol Education Program 等の低脂肪食を安定して摂取している患者。 スクリーニング時の LDL-C が 2.6mmol/L (100mg/dL) 以上の患者。 スクリーニング時の空腹時トリグリセリドが 4.52mmol/L (400mg/dL) 未満の患者。 標準的な臨床的方法で算出された eGFR が 30mL/分を超える患者。 スタチンを使用中の患者の場合は、スタチンを最大耐用量で使用していなければならない。最大耐用量とは、忍容できない有害事象が発現することなく、スタチンを定期的に使用できる最大用量と定義する。 スタチンを使用中でない患者の場合は、2 種類以上のスタチンのあらゆる用量に対して不耐であったことが記録されていなければならない。 脂質低下剤を使用中の患者の場合は、その用量がスクリーニングの 30 日以上前から一定であり、試験参加期間中は薬剤変更及び用量変更の予定がない。

主な除外基準	・スクリーニング前 90 日以内に抗 PCSK9 抗体による治療を受けた患者。
試験方法	最長 14 日間のスクリーニング期、Day510 までの治療期、及び Day540 の EOS から構成された。適格な被験者をインクリシラン群又はプラセボ群のいずれかに 1:1 でランダム化し、インクリシランナトリウム 300mg 又はプラセボを Day1、90、270、450 に皮下投与した。ランダム化では、国、スタチン又はその他の脂質低下剤の使用有無を層別因子とした。基礎治療は抗 PCSK9 抗体を除く脂質低下剤とし、試験期間中は用法・用量を一定とした。
評価項目	有効性 [主要評価項目] ・ Day510 の LDL-C のベースラインからの変化率 ・ Day90 後 Day540 までの LDL-C のベースラインからの期間平均変化率 [主な副次評価項目] ・ Day510 の LDL-C のベースラインからの絶対変化量 ・ Day90 後 Day540 までの LDL-C のベースラインからの期間平均絶対変化量 ・ Day510 の PCSK9、総コレステロール、Apo-B、及び non-HDL-C のベースラインからの変化率 [その他の副次評価項目] ・ 各評価時点の LDL-C のベースラインからの変化率 等 安全性 有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査）、バイタルサイン 等
解析方法	有効性 ITT 集団（ランダム化されたすべての被験者）を対象とし、ランダム化時に割り付けられた群に従って解析した。 [主要評価項目] 2 つの主要評価項目（co-primary endpoint）とともにインクリシラン群とプラセボ群の間に有意差が認められた場合に、試験の主要目的が達成されることとした。主要評価変数に関する仮説検定では、仮説全体での第一種の過誤率を $\alpha=0.05$ （両側）に制御した。Day510 の LDL-C のベースラインからの変化率について、 $\alpha=0.05$ （両側）で帰無仮説が棄却され、インクリシラン群のプラセボ群に対する優越性が示された場合は、Day90 後 Day540 までの LDL-C のベースラインからの期間平均変化率を $\alpha=0.05$ （両側）で検証することとした。 <u>Day510 の LDL-C のベースラインからの変化率</u> 多重補完法（合計 100 の補完データセット）ウォッシュアウトモデルを用いた回帰アプローチの後に LDL-C の欠測データを補完した。投与群を固定効果、ベースラインの LDL-C 値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて各多重補完データセットにおける Day510 の LDL-C のベースラインからの変化率を解析し、Rubin の方法を用いて併合した。 <u>Day90 後 Day540 までの LDL-C のベースラインからの期間平均変化率</u> コントロールベースのパターン混合モデル（PMM）を用いて、試験を中止した被験者のデータが、Missing Not At Random（MNAR）である可能性を探索した。投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインの LDL-C 値を共変量とした MMRM により多重補完した各データセット（合計 100）におけるすべての評価時点の LDL-C のベースラインからの変化率を解析した。Day90 後 Day540 までの推定平均値の線形的な組み合わせを用いて治療効果を群間で比較し、Rubin の方法を用いて併合した。 [主な副次評価項目] 仮説全体での第一種の過誤率を $\alpha=0.05$ （両側）に制御した。欠測データはコントロールベースの PMM を用いて補完した。 <u>Day510 の LDL-C のベースラインからの絶対変化量</u> <u>Day510 の PCSK9、総コレステロール、Apo-B、及び non-HDL-C のベースラインからの変化率</u> 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とした MMRM を用いて解析した。 <u>Day90 後 Day540 までの LDL-C のベースラインからの期間平均絶対変化量</u> 主要評価項目である LDL-C のベースラインからの期間平均変化率と同様に解析した。 [その他の副次評価項目] <u>各評価時点の LDL-C のベースラインからの変化率</u> MMRM 法を用いて解析した。モデルには、投与群、評価時点、試験、ベースライン値、投与群と評価時点の交互作用を固定効果として含めた。最小二乗平均値及びその 95%CI を群ごとに算出し、群間差（インクリシラン群-プラセボ群）の推定値とその 95%CI を p 値とともに示した。 安全性 SAF は治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とし、被験者が実際に投与された治験薬に基づいて解析した。試験期間中にインクリシランナトリウムを投与された被験者は、実際の投与量にかかわらずインクリシラン群として解析した。有害事象は、治験薬の初回投与以降に発現した事象、又は治験薬投

		<p>与開始前から存在していたものの投与開始後に重症度が悪化した事象を発現した被験者数及び発現割合を算出した。</p>																											
結果	有効性	<p>ITT 集団は 482 例（プラセボ群 240 例、インクリシラン群 242 例）であった。</p> <p>[主要評価項目] 2 つの主要評価項目（co-primary endpoint）とともにインクリシラン群とプラセボ群の間に有意差が認められ、試験の主要目的が達成された。</p> <p><u>Day510 の LDL-C のベースラインからの変化率</u> 補完値を用いた Day510 の LDL-C のベースラインからの変化率（最小二乗平均値）は、プラセボ群で 8.22%、インクリシラン群で-39.67%であった。変化率の群間差（インクリシラン群-プラセボ群）は -47.89% [95%CI : -53.52, -42.26] で、インクリシラン群でプラセボ群と比較して有意に LDL-C が低下した（$p < 0.0001$, ANCOVA）。実測値での変化率の群間差（インクリシラン群-プラセボ群）は -49.52%で、主解析と同様の結果が得られた。</p> <p><u>Day90 後 Day540 までの LDL-C のベースラインからの期間平均変化率</u> 補完値を用いた Day90 後 Day540 までの LDL-C のベースラインからの期間平均変化率（最小二乗平均値）は、プラセボ群で 6.22%、インクリシラン群で-38.08%であった。変化率の群間差（インクリシラン群-プラセボ群）は -44.30% [95%CI : -48.48, -40.12] で、インクリシラン群でプラセボ群と比較して有意に LDL-C が低下した（$p < 0.0001$, MMRM）。</p> <p>Day510 の LDL-C のベースラインからの変化率及び Day90 後 Day540 までの LDL-C のベースラインからの期間平均変化率（ORION-9、ITT 集団）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群 N=240</th> <th>インクリシラン群 N=242</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベースライン値^{a)}</td> <td>154.7±58.07</td> <td>151.4±50.36</td> </tr> <tr> <td>Day510 の測定値^{a)}</td> <td>162.4±69.21^{d)}</td> <td>91.5±56.07^{e)}</td> </tr> <tr> <td>Day510 の LDL-C のベースラインからの変化率 (%)^{b,c)}</td> <td>8.22 [4.27, 12.16]</td> <td>-39.67 [-43.72, -35.62]</td> </tr> <tr> <td>変化率の群間差 (%) (インクリシラン群-プラセボ群)^{b)}</td> <td>—</td> <td>-47.89 [-53.52, -42.26]</td> </tr> <tr> <td>p 値^{e)}</td> <td>—</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>Day90 後 Day540 までの期間平均変化率 (%)^{b,d)}</td> <td>6.22 [3.26, 9.17]</td> <td>-38.08 [-41.03, -35.14]</td> </tr> <tr> <td>変化率の群間差 (%) (インクリシラン群-プラセボ群)^{b)}</td> <td>—</td> <td>-44.30 [-48.48, -40.12]</td> </tr> <tr> <td>p 値^{e)}</td> <td>—</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 平均値±標準偏差 (mg/dL)、b) 最小二乗平均値 [95%CI] c) 欠測値は、多重代入法 (multiple imputation washout model) により補完した。補完後のデータセットに対して、投与群を固定効果、ベースラインの LDL-C を共変量とした共分散分析を適用し、Rubin の方法により併合した。 d) 欠測値は、多重代入法 (control-based pattern mixture model) により補完した。補完後のデータセットに対して、投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインの LDL-C を共変量とした MMRM を適用し、Rubin の方法により併合した。 e) 固定順序法により検定の多重性を調整 (Day510 の LDL-C のベースラインからの変化率、Day90 後 Day540 までの LDL-C のベースラインからの期間平均変化率の順)、有意水準 5% (両側) f) 229 例、g) 231 例</p> <p>[主な副次評価項目] <u>Day510 の LDL-C のベースラインからの絶対変化量</u> 補完値を用いた Day510 の LDL-C のベースラインからの絶対変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ群で 9.94mg/dL、インクリシラン群で-58.95mg/dL であった。絶対変化量の群間差（インクリシラン群-プラセボ群）は -68.89mg/dL [95%CI : -77.11, -60.67] で、インクリシラン群でプラセボ群と比較して有意に LDL-C が低下した（$p < 0.0001$, MMRM）。</p> <p><u>Day90 後 Day540 までの LDL-C のベースラインからの期間平均絶対変化量</u> 補完値を用いた Day90 後 Day540 までの LDL-C のベースラインからの期間平均絶対変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ群で 6.17mg/dL、インクリシラン群で-56.58mg/dL であった。絶対変化量の群間差（インクリシラン群-プラセボ群）は、-62.74mg/dL [95%CI : -69.01, -56.48] で、インクリシラン群でプラセボ群と比較して有意に LDL-C が低下した（$p < 0.0001$, MMRM）。</p> <p><u>Day510 の PCSK9、総コレステロール、Apo-B、及び non-HDL-C のベースラインからの変化率</u> Day510 の PCSK9、総コレステロール、Apo-B、及び non-HDL-C のベースラインからの変化率は、い</p>		プラセボ群 N=240	インクリシラン群 N=242	ベースライン値 ^{a)}	154.7±58.07	151.4±50.36	Day510 の測定値 ^{a)}	162.4±69.21 ^{d)}	91.5±56.07 ^{e)}	Day510 の LDL-C のベースラインからの変化率 (%) ^{b,c)}	8.22 [4.27, 12.16]	-39.67 [-43.72, -35.62]	変化率の群間差 (%) (インクリシラン群-プラセボ群) ^{b)}	—	-47.89 [-53.52, -42.26]	p 値 ^{e)}	—	<0.0001	Day90 後 Day540 までの期間平均変化率 (%) ^{b,d)}	6.22 [3.26, 9.17]	-38.08 [-41.03, -35.14]	変化率の群間差 (%) (インクリシラン群-プラセボ群) ^{b)}	—	-44.30 [-48.48, -40.12]	p 値 ^{e)}	—	<0.0001
	プラセボ群 N=240	インクリシラン群 N=242																											
ベースライン値 ^{a)}	154.7±58.07	151.4±50.36																											
Day510 の測定値 ^{a)}	162.4±69.21 ^{d)}	91.5±56.07 ^{e)}																											
Day510 の LDL-C のベースラインからの変化率 (%) ^{b,c)}	8.22 [4.27, 12.16]	-39.67 [-43.72, -35.62]																											
変化率の群間差 (%) (インクリシラン群-プラセボ群) ^{b)}	—	-47.89 [-53.52, -42.26]																											
p 値 ^{e)}	—	<0.0001																											
Day90 後 Day540 までの期間平均変化率 (%) ^{b,d)}	6.22 [3.26, 9.17]	-38.08 [-41.03, -35.14]																											
変化率の群間差 (%) (インクリシラン群-プラセボ群) ^{b)}	—	-44.30 [-48.48, -40.12]																											
p 値 ^{e)}	—	<0.0001																											

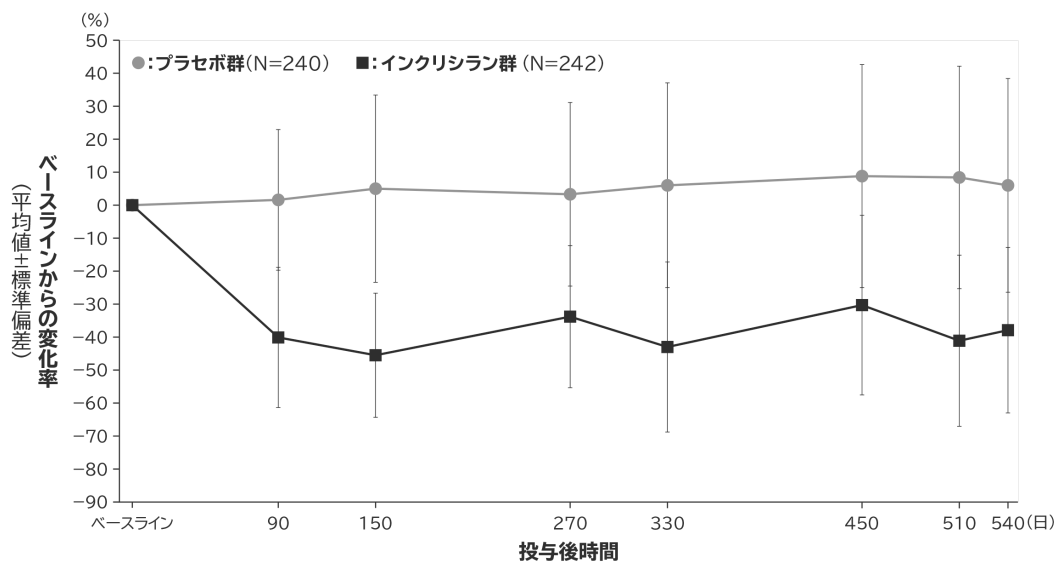
いずれもインクリシラン群でプラセボ群と比較して有意に低下した ($p < 0.0001$, MMRM)。
 Day510 の PCSK9 のベースラインからの変化率 (最小二乗平均値) は、プラセボ群で 17.66%、インクリシラン群で -60.68% であり、変化率の群間差 (インクリシラン群-プラセボ群) は -78.34% [95%CI : -83.65, -73.04] であった。
 Day510 の総コレステロールのベースラインからの変化率 (最小二乗平均値) は、プラセボ群で 6.66%、インクリシラン群で -25.11% であり、変化率の群間差 (インクリシラン群-プラセボ群) は -31.77% [95%CI : -35.59, -27.94] であった。
 Day510 の Apo-B のベースラインからの変化率 (最小二乗平均値) は、プラセボ群で 2.93%、インクリシラン群で -33.14% であり、変化率の群間差 (インクリシラン群-プラセボ群) は -36.06% [95%CI : -39.99, -32.14] であった。
 Day510 の non-HDL-C のベースラインからの変化率 (最小二乗平均値) は、プラセボ群で 7.43%、インクリシラン群で -34.93% であり、変化率の群間差 (インクリシラン群-プラセボ群) は -42.36% [95%CI : -47.32, -37.40] であった。

[その他の副次評価項目]

各評価時点の LDL-C のベースラインからの変化率

Day540 までの各評価時点の LDL-C のベースラインからの変化率 (平均値) は、プラセボ群で 1.6% ~ 8.8%、インクリシラン群で -45.5% ~ -30.3% であった。

【参考】



LDL-C のベースラインからの変化率の推移 (ORION-9, ITT 集団)

安全性

SAF には、ランダム化された被験者のうち、治験薬が投与されなかったインクリシラン群の 1 例を除外した 481 例 (プラセボ群 240 例、インクリシラン群 241 例) が含まれた。SAF で、治験薬を 4 回すべて投与された被験者の割合は、プラセボ群 96.7% (232/240 例)、インクリシラン群 95.4% (230/241 例) であった。被験者の試験参加期間は群間で同程度であった [平均値 (標準偏差) : プラセボ群 534.6 (54.18) 日、インクリシラン群 539.7 (32.38) 日]。

有害事象

- 有害事象の発現割合は、プラセボ群 71.7% (172/240 例)、インクリシラン群 76.8% (185/241 例) であった。比較的好くみられた PT 別の有害事象 (いずれかの群で発現割合が 5% 以上) は、上咽頭炎 [プラセボ群 8.3% (20/240 例)、インクリシラン群 11.6% (28/241 例)、以下同順]、注射部位反応 [0%、9.1% (22/241 例)]、背部痛 [4.2% (10/240 例)、7.1% (17/241 例)]、上気道感染 [6.7% (16/240 例)、6.6% (16/241 例)]、インフルエンザ [8.8% (21/240 例)、5.4% (13/241 例)] であった。
- 副作用の発現割合は、プラセボ群 4.2% (10/240 例)、インクリシラン群 24.1% (58/241 例) であった。インクリシラン群で最も発現割合が高かった PT 別の副作用は注射部位反応 [0%、9.1% (22/241 例)] であり、次いで注射部位紅斑 [0%、3.7% (9/241 例)]、注射部位疼痛 [0%、2.5% (6/241 例)]、注射部位そう痒感 [0.4% (1/240 例)、2.5% (6/241 例)]、注射部位発疹 [0%、1.2% (3/241 例)] であった。
- 重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 13.8% (33/240 例)、インクリシラン群 7.5% (18/241 例) であった。いずれの群でも最も発現割合の高かった SOC 別の事象は心臓障害 [4.2% (10/240 例)、3.7% (9/241 例)]、次いで感染症および寄生虫症 [3.3% (8/240 例)、1.2% (3/241 例)] であり、いずれかの群で 2 例以上に発現した PT 別の事象は急性心筋梗塞 (1 例、2 例)、大動脈弁狭

	<p>窄 (0 例、2 例)、不安定狭心症 (4 例、1 例)、心筋虚血 (3 例、1 例)、背部痛 (2 例、0 例) であった。インクリシラン群のいずれの事象も治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 0%、インクリシラン群 1.2% (3/241 例) であった。インクリシラン群の事象 (PT) は前立腺癌、注射部位反応が各 0.4% (1/241 例)、肋骨骨折及び咳嗽が 0.4% (1/241 例) であった。治験薬の投与中止に至った副作用の発現割合は、プラセボ群で 0%、インクリシラン群で 0.8% (2/241 例) であった。インクリシラン群の事象 (PT) は注射部位反応、咳嗽 [各 0.4% (1/241 例)] であった。 ・ 死亡に至った有害事象の発現割合はプラセボ群 0.4% (1/240 例、交通事故)、インクリシラン群 0.4% (1/241 例、心停止) であった。いずれの事象も治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。 <p><u>臨床検査、バイタルサイン</u> 臨床検査項目及びバイタルサインのベースライン後の変化又は異常値に該当した被験者の割合に、群間で違いはみられなかった。</p> <p><u>免疫原性</u> 抗薬物抗体陽性となった被験者の割合は低かった (Day30 以降の visit 別の陽性の割合は、0.8% ~ 4.1%)。陽性となった被験者で全身性のアレルギー反応、及びアレルギー反応を示唆する徴候又は症状はみられず、抗体産生に伴う有害事象又は重篤な有害事象の発現を示唆する所見はなかった。</p>
--	---

②海外第 III 相試験 (ORION-10)⁹⁾

目的：外国人 ASCVD の既往を有する LDL-C が高値の患者を対象に、インクリシランナトリウム 300mg を皮下投与したときの 18 ヶ月間の有効性、安全性、及び忍容性を評価する。

試験デザイン	多施設共同、第 III 相、プラセボ対照、二重盲検、ランダム化、並行群間比較試験
実施国	米国
対象	ASCVD の既往を有し、最大耐用量のスタチンが投与されている又はスタチン不耐の、LDL-C が高値の患者 1561 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上の男女の患者。 ・ ASCVD (冠動脈性心疾患、脳血管障害、又は末梢動脈疾患) の既往を有する患者。 ・ スクリーニング時の LDL-C が 1.8mmol/L (70mg/dL) 以上の患者。 ・ スクリーニング時の空腹時トリグリセリドが 4.52mmol/L (400mg/dL) 未満の患者。 ・ 腎透析又は腎移植を現在しておらず、また予定がない患者。 ・ スタチンを使用中の患者の場合は、スタチンを最大耐用量で使用していなければならない。最大耐用量とは、忍容できない有害事象が発現することなく、スタチンを定期的に使用できる最大用量と定義する。 ・ スタチンを使用中でない患者の場合は、2 種類以上のスタチンのあらゆる用量に対して不耐であったことが記録されていなければならない。 ・ 脂質低下剤を使用中の患者の場合は、その用量がスクリーニングの 30 日以上前から一定であり、試験参加期間中は薬剤変更及び用量変更の予定がない。
主な除外基準	・ スクリーニング前 90 日以内に抗 PCSK9 抗体による治療を受けた患者。
試験方法	最長 14 日間のスクリーニング期、Day510 までの治療期、及び Day540 の EOS から構成された。適格な被験者をインクリシラン群又はプラセボ群のいずれかに 1 : 1 でランダム化し、インクリシランナトリウム 300mg 又はプラセボを Day1、90、270、450 に皮下投与した。ランダム化では、スタチン又はその他の脂質低下剤の使用有無を層別因子とした。基礎治療は抗 PCSK9 抗体を除く脂質低下剤とし、試験期間中は用法・用量を一定とした。
評価項目	<p>有効性</p> <p>[主要評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Day510 の LDL-C のベースラインからの変化率 ・ Day90 後 Day540 までの LDL-C のベースラインからの期間平均変化率 <p>[主な副次評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Day510 の LDL-C のベースラインからの絶対変化量 ・ Day90 後 Day540 までの LDL-C のベースラインからの期間平均絶対変化量 ・ Day510 の PCSK9、総コレステロール、Apo-B、及び non-HDL-C のベースラインからの変化率 <p>[その他の副次評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 各評価時点の LDL-C のベースラインからの変化率 等 <p>安全性</p> <p>有害事象、臨床検査 (血液学的検査、血液生化学的検査)、バイタルサイン 等</p>
解析方法	<p>有効性</p> <p>ITT 集団 (ランダム化されたすべての被験者) を対象とし、ランダム化時に割り付けられた群に従って</p>

	<p>解析した。</p> <p>[主要評価項目] 2つの主要評価項目 (co-primary endpoint) でともにインクリシラン群とプラセボ群の間に有意差が認められた場合に、試験の主要目的が達成されることとした。主要評価変数に関する仮説検定では、仮説全体での第一種の過誤率を $\alpha=0.05$ (両側) に制御した。Day510 の LDL-C のベースラインからの変化率について、$\alpha=0.05$ (両側) で帰無仮説が棄却され、インクリシラン群のプラセボ群に対する優越性が示された場合は、Day90 後 Day540 までの LDL-C のベースラインからの期間平均変化率を $\alpha=0.05$ (両側) で検証することとした。</p> <p><u>Day510 の LDL-C のベースラインからの変化率</u> 多重補完法 (合計 100 の補完データセット) ウォッシュアウトモデルを用いた回帰アプローチの後に LDL-C の欠測データを補完した。投与群を固定効果、ベースラインの LDL-C 値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて各多重補完データセットにおける Day510 の LDL-C のベースラインからの変化率を解析し、Rubin の方法を用いて併合した。</p> <p><u>Day90 後 Day540 までの LDL-C のベースラインからの期間平均変化率</u> コントロールベースの PMM を用いて、試験を中止した被験者のデータが、MNAR である可能性を探索した。投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインの LDL-C 値を共変量とした MMRM により多重補完した各データセット (合計 100) におけるすべての評価時点の LDL-C のベースラインからの変化率を解析した。Day90 後 Day540 までの推定平均値の線形的な組み合わせを用いて治療効果を群間で比較し、Rubin の方法を用いて併合した。</p> <p>[主な副次評価項目] 仮説全体での第一種の過誤率を $\alpha=0.05$ (両側) に制御した。欠測データはコントロールベースの PMM を用いて補完した。</p> <p><u>Day510 の LDL-C のベースラインからの絶対変化量</u> <u>Day510 の PCSK9、総コレステロール、Apo-B、及び non-HDL-C のベースラインからの変化率</u> 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とした MMRM を用いて解析した。</p> <p><u>Day90 後 Day540 までの LDL-C のベースラインからの期間平均絶対変化量</u> 主要評価項目である LDL-C のベースラインからの期間平均変化率と同様に解析した。</p> <p>[その他の副次評価項目] <u>各評価時点の LDL-C のベースラインからの変化率</u> MMRM 法を用いて解析した。モデルには、投与群、評価時点、試験、ベースライン値、投与群と評価時点の交互作用を固定効果として含めた。最小二乗平均値及びその 95%CI を群ごとに算出し、群間差 (インクリシラン群-プラセボ群) の推定値とその 95%CI を p 値とともに示した。</p> <p>安全性 SAF は試験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とし、被験者が実際に投与された試験薬に基づいて解析した。試験期間中にインクリシランナトリウムを投与された被験者は、実際の投与量にかかわらずインクリシラン群として解析した。有害事象は、試験薬の初回投与以降に発現した事象、又は試験薬投与開始前から存在していたものの投与開始後に重症度が悪化した事象を発現した被験者数及び発現割合を算出した。</p>
結果	<p>有効性</p> <p>ITT 集団は 1561 例 (プラセボ群 780 例、インクリシラン群 781 例) であった。</p> <p>[主要評価項目] 2つの主要評価項目 (co-primary endpoint) でともにインクリシラン群とプラセボ群の間に有意差が認められ、試験の主要目的が達成された。</p> <p><u>Day510 の LDL-C のベースラインからの変化率</u> 補完値を用いた Day510 の LDL-C のベースラインからの変化率 (最小二乗平均値) は、プラセボ群で 0.96%、インクリシラン群で -51.28% であった。変化率の群間差 (インクリシラン群-プラセボ群) は -52.24% [95%CI : -55.65, -48.83] で、インクリシラン群でプラセボ群と比較して有意に LDL-C が低下した ($p<0.0001$, ANCOVA)。実測値での変化率の群間差 (インクリシラン群-プラセボ群) は -57.64% で、主解析と同様の結果が得られた。</p> <p><u>Day90 後 Day540 までの LDL-C のベースラインからの期間平均変化率</u> 補完値を用いた Day90 後 Day540 までの LDL-C のベースラインからの期間平均変化率 (最小二乗平均値) は、プラセボ群で 2.51%、インクリシラン群で -51.27% であった。変化率の群間差 (インクリシラン群-プラセボ群) は -53.78% [95%CI : -56.23, -51.33] で、インクリシラン群でプラセボ群と比較して有意に LDL-C が低下した ($p<0.0001$, MMRM)。</p>

Day510 の LDL-C のベースラインからの変化率及び Day90 後 Day540 までの LDL-C のベースラインからの期間平均変化率 (ORION-10、ITT 集団)

	プラセボ群 N=780	インクリシラン群 N=781
ベースライン値 ^{a)}	104.8±37.03	104.5±39.57
Day510 の測定値 ^{a)}	102.3±43.00 ^{d)}	45.7±32.90 ^{e)}
Day510 の LDL-C のベースラインからの変化率 (%) ^{b,c)}	0.96 [-1.48, 3.40]	-51.28 [-53.76, -48.81]
変化率の群間差 (%) (インクリシラン群-プラセボ群) ^{b)}	-	-52.24 [-55.65, -48.83]
p 値 ^{e)}	-	<0.0001
Day90 後 Day540 までの期間平均変化率 (%) ^{b,d)}	2.51 [0.77, 4.25]	-51.27 [-53.00, -49.54]
変化率の群間差 (%) (インクリシラン群-プラセボ群) ^{b)}	-	-53.78 [-56.23, -51.33]
p 値 ^{e)}	-	<0.0001

a) 平均値±標準偏差 (mg/dL)、b) 最小二乗平均値 [95%CI]

c) 欠測値は、多重代入法 (multiple imputation washout model) により補完した。補完後のデータセットに対して、投与群を固定効果、ベースラインの LDL-C を共変量とした共分散分析を適用し、Rubin の方法により併合した。

d) 欠測値は、多重代入法 (control-based pattern mixture model) により補完した。補完後のデータセットに対して、投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインの LDL-C を共変量とした MMRM を適用し、Rubin の方法により併合した。

e) 固定順序法により検定の多重性を調整 (Day510 の LDL-C のベースラインからの変化率、Day90 後 Day540 までの LDL-C のベースラインからの期間平均変化率の順)、有意水準 5% (両側)

f) 666 例、g) 691 例

[主な副次評価項目]

Day510 の LDL-C のベースラインからの絶対変化量

補完値を用いた Day510 の LDL-C のベースラインからの絶対変化量 (最小二乗平均値) は、プラセボ群で -2.06mg/dL、インクリシラン群で -56.18mg/dL であった。絶対変化量の群間差 (インクリシラン群-プラセボ群) は、-54.12mg/dL [95%CI : -57.37, -50.88] で、インクリシラン群でプラセボ群と比較して有意に LDL-C が低下した (p<0.0001、MMRM)。

Day90 後 Day540 までの LDL-C のベースラインからの期間平均絶対変化量

補完値を用いた Day90 後 Day540 までの LDL-C のベースラインからの期間平均絶対変化量 (最小二乗平均値) は、プラセボ群で -0.39mg/dL、インクリシラン群で -53.66mg/dL であった。絶対変化量の群間差 (インクリシラン群-プラセボ群) は、-53.28mg/dL [95%CI : -55.75, -50.80] で、インクリシラン群でプラセボ群と比較して有意に LDL-C が低下した (p<0.0001、MMRM)。

Day510 の PCSK9、総コレステロール、Apo-B、及び non-HDL-C のベースラインからの変化率

Day510 の PCSK9、総コレステロール、Apo-B、及び non-HDL-C のベースラインからの変化率は、いずれもインクリシラン群でプラセボ群と比較して有意に低下した (p<0.0001、MMRM)。

Day510 の PCSK9 のベースラインからの変化率 (最小二乗平均値) は、プラセボ群で 13.52%、インクリシラン群で -69.78% であり、変化率の群間差 (インクリシラン群-プラセボ群) は -83.30% [95%CI : -89.25, -77.34] であった。

Day510 の 総コレステロールのベースラインからの変化率 (最小二乗平均値) は、プラセボ群で -0.42%、インクリシラン群で -33.56% であり、変化率の群間差 (インクリシラン群-プラセボ群) は -33.13% [95%CI : -35.30, -30.97] であった。

Day510 の Apo-B のベースラインからの変化率 (最小二乗平均値) は、プラセボ群で -1.72%、インクリシラン群で -44.81% であり、変化率の群間差 (インクリシラン群-プラセボ群) は -43.09% [95%CI : -45.50, -40.67] であった。

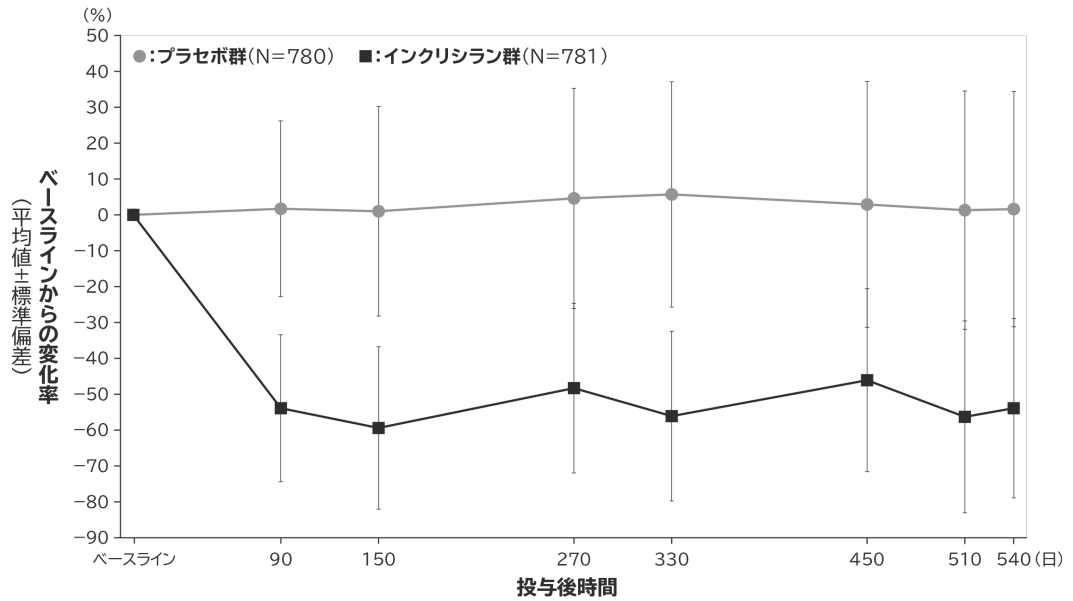
Day510 の non-HDL-C のベースラインからの変化率 (最小二乗平均値) は、プラセボ群で -0.05%、インクリシラン群で -47.41% であり、変化率の群間差 (インクリシラン群-プラセボ群) は -47.36% [95%CI : -50.25, -44.47] であった。

[その他の副次評価項目]

各評価時点の LDL-C のベースラインからの変化率

Day540 までの各評価時点の LDL-C のベースラインからの変化率 (平均値) は、プラセボ群で 1.0%~1.6%、インクリシラン群で -59.4%~-46.1% であった。

【参考】



LDL-Cのベースラインからの変化率の推移 (ORION-10、ITT 集団)

安全性

SAF には、ランダム化された被験者のうち、治験薬が投与されなかったインクリシラン群の 2 例を除外し、誤ってインクリシランナトリウムが投与されたプラセボ群の 2 例をインクリシラン群とみなし、1559 例（プラセボ群 778 例、インクリシラン群 781 例）が含まれた。SAF で、治験薬を 4 回すべて投与された被験者の割合は、プラセボ群 86.9% (676/778 例)、インクリシラン群 89.1% (696/781 例) であった。被験者の試験参加期間は群間で同程度であった [平均値 (標準偏差) : プラセボ群 513.3 (89.85) 日、インクリシラン群 517.9 (82.32) 日]。

有害事象

- 有害事象の発現割合は、プラセボ群 74.8% (582/778 例)、インクリシラン群 73.5% (574/781 例) であった。比較的好くみられた PT 別の有害事象 (いずれかの群で発現割合が 5%以上) は、糖尿病 [プラセボ群 13.9% (108/778 例)、インクリシラン群 15.4% (120/781 例)、以下同順]、高血圧 [5.4% (42/778 例)、5.4% (42/781 例)]、背部痛 [5.0% (39/778 例)、5.0% (39/781 例)]、気管支炎 [3.9% (30/778 例)、5.9% (46/781 例)]、呼吸困難 [4.2% (33/778 例)、5.0% (39/781 例)] であった。
- 副作用の発現割合は、プラセボ群 10.9% (85/778 例)、インクリシラン群 13.4% (105/781 例) であった。インクリシラン群で最も発現割合が高かった PT 別の副作用は、注射部位疼痛 [0.4% (3/778 例)、2.9% (23/781 例)] であり、次いで糖尿病 [1.2% (9/778 例)、2.3% (18/781 例)]、注射部位反応 [0.3% (2/778 例)、1.7% (13/781 例)]、頭痛 [1.0% (8/778 例)、0.4% (3/781 例)] の順に高かった。
- 重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 26.3% (205/778 例)、インクリシラン群 22.4% (175/781 例) であった。いずれの群でも最も発現割合の高かった SOC 別の事象は心臓障害 [11.3% (88/778 例)、7.8% (61/781 例)]、次いで感染症および寄生虫症 [4.4% (34/778 例)、5.0% (39/781 例)] であり、いずれかの群で 1%以上に発現した PT 別の事象は冠動脈疾患 (2.8%、1.9%)、うっ血性心不全 (2.6%、0.9%)、急性心筋梗塞 (1.5%、1.8%)、肺炎 (1.2%、1.4%)、非心臓性胸痛 (1.2%、1.3%)、心房細動 (1.0%、1.3%)、慢性閉塞性肺疾患 (1.0%、1.0%)、不安定狭心症 (1.3%、0.5%)、及び急性腎障害 (1.0%、0.4%) であった。重篤な副作用は、プラセボ群 0.1% (1/778 例)、インクリシラン群 0.3% (2/781 例) であった。インクリシラン群の事象 (PT) は膵炎、便秘が各 0.1% (1/781 例) であった。膵炎は初回治験薬投与の約 2 週間後に発現し、約 4 ヶ月で消失した。被験者はその後 3 回目 (Day270) 及び 4 回目 (Day450) の治験薬投与を受けた。便秘は、慢性便秘の合併が報告されていた高齢の被験者で初回治験薬投与の約 2 週間後に発現した。治験薬投与は中止され、便秘は約 3 週間で消失した。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 2.2% (17/778 例)、インクリシラン群 2.4% (19/781 例) であった。いずれかの群で 2 例以上に発現した PT 別の事象は、前立腺癌 (0 例、2 例)、脳血管発作 (0 例、2 例)、浮動性めまい (2 例、1 例)、及び頭痛 (2 例、1 例) であった。治験薬の投与中止に至った副作用の発現割合は、プラセボ群で 0.8% (6/778 例)、インクリシラン群で 0.6% (5/781 例) であった。インクリシラン群の事象 (PT) は注射部位反応、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、便秘、筋痙縮、悪心、嘔吐、浮動性めまい、頭痛、感覚鈍麻 [各 0.1% (1/781 例)] であった。
- 死亡に至った有害事象の発現割合はプラセボ群 1.4% (11/778 例)、インクリシラン群 1.5% (12/781 例) であった。

	<p>例)であった。いずれの群でも最も発現割合の高かった SOC 別の事象は心臓障害 [0.5% (4/778 例)、0.6% (5/781 例)] であった。いずれかの群で 2 例以上にみられた PT 別の事象は、心筋梗塞 (2 例、3 例) 及び死亡 (1 例、2 例) であった。死亡に至った有害事象はいずれも治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。</p> <p><u>臨床検査、バイタルサイン</u> 臨床検査項目及びバイタルサインのベースライン後の変化又は異常値に該当した被験者の割合に、群間で違いはみられなかった。</p> <p><u>免疫原性</u> 抗薬物抗体陽性となった被験者の割合は低かった (Day30 以降の visit 別の陽性の割合は、0.4%~2.1%)。陽性となった被験者で全身性のアレルギー反応、及びアレルギー反応を示唆する徴候又は症状はみられず、抗体産生に伴う有害事象又は重篤な有害事象の発現を示唆する所見はなかった。</p>
--	---

③海外第 III 相試験 (ORION-11)¹⁰⁾

目的：外国人 ASCVD の既往又は ASCVD と同等のリスクを有する LDL-C が高値の患者を対象に、インクリシランナトリウム 300mg を皮下投与したときの 18 カ月間の有効性、安全性、及び忍容性を評価する。

試験デザイン	多施設共同、第 III 相、プラセボ対照、二重盲検、ランダム化、並行群間比較試験
実施国	チェコ共和国、ドイツ、ハンガリー、オランダ、ポーランド、南アフリカ共和国、ウクライナ、英国
対象	ASCVD の既往又は ASCVD と同等のリスクを有し、最大耐用量のスタチンが投与されている又はスタチン不耐の、LDL-C が高値の患者 1617 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上の男女の患者。 ・ ASCVD (冠動脈性心疾患、脳血管障害、又は末梢動脈疾患) の既往を有する患者、又は ASCVD と同等のリスクを有する患者 [2 型糖尿病、FH 又は Framingham リスクスコア若しくは同等のもので評価した心血管イベントの 10 年リスクが 20%以上 (目標 LDL-C 値 100mg/dL 未満) と定義]。 ・ スクリーニング時の LDL-C が以下に該当する患者。 <ul style="list-style-type: none"> ・ ASCVD の既往を有する患者の場合、1.8mmol/L (70mg/dL) 以上。 ・ ASCVD と同等のリスクを有する患者の場合、2.6mmol/L (100mg/dL) 以上。 ・ スクリーニング時の空腹時トリグリセリドが 4.52mmol/L (400mg/dL) 未満の患者。 ・ 標準的な臨床的方法で算出された eGFR が 30mL/分を超える患者。 ・ スタチンを使用中の患者の場合は、スタチンを最大耐用量で使用していただなければならない。最大耐用量とは、忍容できない有害事象が発現することなく、スタチンを定期的に使用できる最大用量と定義する。 ・ スタチンを使用中でない患者の場合は、2 種類以上のスタチンのあらゆる用量に対して不耐であったことが記録されていなければならない。 ・ 脂質低下剤を使用中の患者の場合は、その用量がスクリーニングの 30 日以上前から一定であり、試験参加期間中は薬剤変更及び用量変更の予定がない。
主な除外基準	・ スクリーニング前 90 日以内に抗 PCSK9 抗体による治療を受けた患者。
試験方法	最長 14 日間のスクリーニング期、Day510 までの治療期、及び Day540 の EOS から構成された。適格な被験者をインクリシラン群又はプラセボ群のいずれかに 1 : 1 でランダム化し、インクリシランナトリウム 300mg 又はプラセボを Day1、90、270、450 に皮下投与した。ランダム化では、国、スタチン又はその他の脂質低下剤の使用有無を層別因子とした。基礎治療は抗 PCSK9 抗体を除く脂質低下剤とし、試験期間中は用法・用量を一定とした。
評価項目	<p>有効性</p> <p>[主要評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Day510 の LDL-C のベースラインからの変化率 ・ Day90 後 Day540 までの LDL-C のベースラインからの期間平均変化率 <p>[主な副次評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Day510 の LDL-C のベースラインからの絶対変化量 ・ Day90 後 Day540 までの LDL-C のベースラインからの期間平均絶対変化量 ・ Day510 の PCSK9、総コレステロール、Apo-B、及び non-HDL-C のベースラインからの変化率 <p>[その他の副次評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 各評価時点の LDL-C のベースラインからの変化率 等 <p>安全性</p> <p>有害事象、臨床検査 (血液学的検査、血液生化学的検査)、バイタルサイン 等</p>
解析方法	<p>有効性</p> <p>ITT 集団 (ランダム化されたすべての被験者) を対象とし、ランダム化時に割り付けられた群に従って解析した。</p>

	<p>[主要評価項目]</p> <p>2つの主要評価項目 (co-primary endpoint) でともにインクリシラン群とプラセボ群の間に有意差が認められた場合に、試験の主要目的が達成されることとした。主要評価変数に関する仮説検定では、仮説全体での第一種の過誤率を $\alpha=0.05$ (両側) に制御した。Day510 の LDL-C のベースラインからの変化率について、$\alpha=0.05$ (両側) で帰無仮説が棄却され、インクリシラン群のプラセボ群に対する優越性が示された場合は、Day90 後 Day540 までの LDL-C のベースラインからの期間平均変化率を $\alpha=0.05$ (両側) で検証することとした。</p> <p><u>Day510 の LDL-C のベースラインからの変化率</u> 多重補完法 (合計 100 の補完データセット) ウォッシュアウトモデルを用いた回帰アプローチの後に LDL-C の欠測データを補完した。投与群を固定効果、ベースラインの LDL-C 値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて各多重補完データセットにおける Day510 の LDL-C のベースラインからの変化率を解析し、Rubin の方法を用いて併合した。</p> <p><u>Day90 後 Day540 までの LDL-C のベースラインからの期間平均変化率</u> コントロールベースの PMM を用いて、試験を中止した被験者のデータが、MNAR である可能性を探索した。投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインの LDL-C 値を共変量とした MMRM により多重補完した各データセット (合計 100) におけるすべての評価時点の LDL-C のベースラインからの変化率を解析した。Day90 後 Day540 までの推定平均値の線形的な組み合わせを用いて治療効果を群間で比較し、Rubin の方法を用いて併合した。</p> <p>[主な副次評価項目]</p> <p>仮説全体での第一種の過誤率を $\alpha=0.05$ (両側) に制御した。欠測データはコントロールベースの PMM を用いて補完した。</p> <p><u>Day510 の LDL-C のベースラインからの絶対変化量</u> <u>Day510 の PCSK9、総コレステロール、Apo-B、及び non-HDL-C のベースラインからの変化率</u> 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とした MMRM を用いて解析した。</p> <p><u>Day90 後 Day540 までの LDL-C のベースラインからの期間平均絶対変化量</u> 主要評価項目である LDL-C のベースラインからの期間平均変化率と同様に解析した。</p> <p>[その他の副次評価項目]</p> <p><u>各評価時点の LDL-C のベースラインからの変化率</u> MMRM 法を用いて解析した。モデルには、投与群、評価時点、試験、ベースライン値、投与群と評価時点の交互作用を固定効果として含めた。最小二乗平均値及びその 95%CI を群ごとに算出し、群間差 (インクリシラン群-プラセボ群) の推定値とその 95%CI を p 値とともに示した。</p> <p>安全性</p> <p>SAF は治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とし、被験者が実際に投与された治験薬に基づいて解析した。試験期間中にインクリシランナトリウムを投与された被験者は、実際の投与量にかかわらずインクリシラン群として解析した。有害事象は、治験薬の初回投与以降に発現した事象、又は治験薬投与開始前から存在していたものの投与開始後に重症度が悪化した事象を発現した被験者数及び発現割合を算出した。</p>
結果	<p>有効性</p> <p>ITT 集団は 1617 例 (プラセボ群 807 例、インクリシラン群 810 例) であった。</p> <p>[主要評価項目]</p> <p>2つの主要評価項目 (co-primary endpoint) でともにインクリシラン群とプラセボ群の間に有意差が認められ、試験の主要目的が達成された。</p> <p><u>Day510 の LDL-C のベースラインからの変化率</u> 補完値を用いた Day510 の LDL-C のベースラインからの変化率 (最小二乗平均値) は、プラセボ群で 4.04%、インクリシラン群で-45.82%であった。変化率の群間差 (インクリシラン群-プラセボ群) は -49.85% [95%CI : -53.07, -46.64] で、インクリシラン群でプラセボ群と比較して有意に LDL-C が低下した ($p<0.0001$, ANCOVA)。実測値での変化率の群間差 (インクリシラン群-プラセボ群) は -53.50%で、主解析と同様の結果が得られた。</p> <p><u>Day90 後 Day540 までの LDL-C のベースラインからの期間平均変化率</u> 補完値を用いた Day90 後 Day540 までの LDL-C のベースラインからの期間平均変化率 (最小二乗平均値) は、プラセボ群で 3.35%、インクリシラン群で-45.82%であった。変化率の群間差 (インクリシラン群-プラセボ群) は -49.17% [95%CI : -51.57, -46.77] で、インクリシラン群でプラセボ群と比較して有意に LDL-C が低下した ($p<0.0001$, MMRM)。</p>

Day510 の LDL-C のベースラインからの変化率及び Day90 後 Day540 までの LDL-C のベースラインからの期間平均変化率 (ORION-11、ITT 集団)

	プラセボ群 N=807	インクリシラン群 N=810
ベースライン値 ^{a)}	103.7±36.39	107.2±41.81
Day510 の測定値 ^{a)}	105.3±43.77 ^{f)}	53.5±35.10 ^{g)}
Day510 の LDL-C のベースラインからの変化率 (%) ^{b,c)}	4.04 [1.76, 6.31]	-45.82 [-48.16, -43.48]
変化率の群間差 (%) (インクリシラン群-プラセボ群) ^{b)}	-	-49.85 [-53.07, -46.64]
p 値 ^{e)}	-	<0.0001
Day90 後 Day540 までの期間平均変化率 (%) ^{b,d)}	3.35 [1.65, 5.05]	-45.82 [-47.52, -44.13]
変化率の群間差 (%) (インクリシラン群-プラセボ群) ^{b)}	-	-49.17 [-51.57, -46.77]
p 値 ^{e)}	-	<0.0001

a) 平均値±標準偏差 (mg/dL)、b) 最小二乗平均値 [95%CI]

c) 欠測値は、多重代入法 (multiple imputation washout model) により補完した。補完後のデータセットに対して、投与群を固定効果、ベースラインの LDL-C 値を共変量とした共分散分析を適用し、Rubin の方法により併合した。

d) 欠測値は、多重代入法 (control-based pattern mixture model) により補完した。補完後のデータセットに対して、投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインの LDL-C 値を共変量とした MMRM を適用し、Rubin の方法により併合した。

e) 固定順序法により検定の多重性を調整 (Day510 の LDL-C のベースラインからの変化率、Day90 後 Day540 までの LDL-C のベースラインからの期間平均変化率の順)、有意水準 5% (両側)

f) 739 例、g) 724 例

[主な副次評価項目]

Day510 の LDL-C のベースラインからの絶対変化量

補完値を用いた Day510 の LDL-C のベースラインからの絶対変化量 (最小二乗平均値) は、プラセボ群で 0.96mg/dL、インクリシラン群で-50.91mg/dL であった。絶対変化量の群間差 (インクリシラン群-プラセボ群) は、-51.87mg/dL [95%CI : -55.01, -48.72] で、インクリシラン群でプラセボ群と比較して有意に LDL-C が低下した (p<0.0001、MMRM)。

Day90 後 Day540 までの LDL-C のベースラインからの期間平均絶対変化量

補完値を用いた Day90 後 Day540 までの LDL-C のベースラインからの期間平均絶対変化量 (最小二乗平均値) は、プラセボ群で 0.31mg/dL、インクリシラン群で-48.63mg/dL であった。絶対変化量の群間差 (インクリシラン群-プラセボ群) は、-48.94mg/dL [95%CI : -51.39, -46.48] で、インクリシラン群でプラセボ群と比較して有意に LDL-C が低下した (p<0.0001、MMRM)。

Day510 の PCSK9、総コレステロール、Apo-B、及び non-HDL-C のベースラインからの変化率

Day510 の PCSK9、総コレステロール、Apo-B、及び non-HDL-C のベースラインからの変化率は、いずれもインクリシラン群でプラセボ群と比較して有意に低下した (p<0.0001、MMRM)。

Day510 の PCSK9 のベースラインからの変化率 (最小二乗平均値) は、プラセボ群で 15.62%、インクリシラン群で-63.64%であり、変化率の群間差 (インクリシラン群-プラセボ群) は-79.27% [95%CI : -81.97, -76.57] であった。

Day510 の総コレステロールのベースラインからの変化率 (最小二乗平均値) は、プラセボ群で 1.79%、インクリシラン群で-28.00%であり、変化率の群間差 (インクリシラン群-プラセボ群) は-29.79% [95%CI : -31.78, -27.81] であった。

Day510 の Apo-B のベースラインからの変化率 (最小二乗平均値) は、プラセボ群で 0.79%、インクリシラン群で-38.15%であり、変化率の群間差 (インクリシラン群-プラセボ群) は-38.94% [95%CI : -41.21, -36.67] であった。

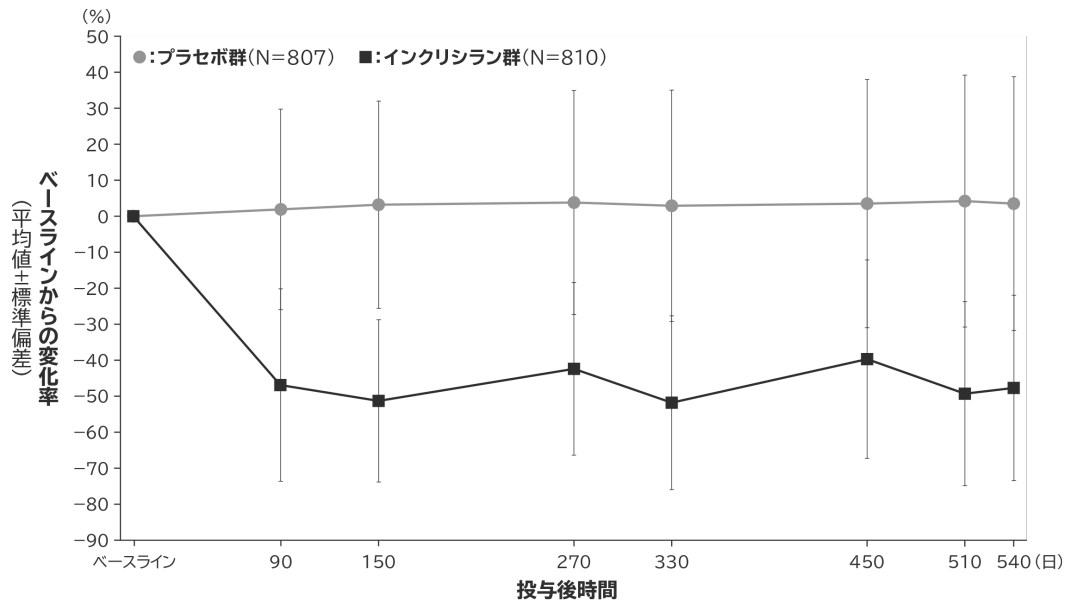
Day510 の non-HDL-C のベースラインからの変化率 (最小二乗平均値) は、プラセボ群で 2.15%、インクリシラン群で-41.16%であり、変化率の群間差 (インクリシラン群-プラセボ群) は-43.32% [95%CI : -46.04, -40.60] であった。

[その他の副次評価項目]

各評価時点の LDL-C のベースラインからの変化率

Day540 までの各評価時点の LDL-C のベースラインからの変化率 (平均値) は、プラセボ群で 1.9%~3.8%、インクリシラン群で-51.8%~-39.7%であった。

【参考】



LDL-Cのベースラインからの変化率の推移 (ORION-11、ITT 集団)

安全性

SAF には、ランダム化された被験者のうち、治験薬が投与されなかったプラセボ群の 2 例を除外し、誤ってインクリシランナトリウムが投与されたプラセボ群の 1 例をインクリシラン群とみなし、1615 例 (プラセボ群 804 例、インクリシラン群 811 例) が含まれた。SAF で、治験薬を 4 回すべて投与された被験者の割合はプラセボ群 92.3% (742/804 例)、インクリシラン群 91.2% (740/811 例) であった。被験者の試験参加期間は群間で同程度であった [平均値 (標準偏差) : プラセボ群 528.6 (55.71) 日、インクリシラン群 528.8 (55.49) 日]。

有害事象

- 有害事象の発現割合は、プラセボ群 81.5% (655/804 例)、インクリシラン群 82.7% (671/811 例) であった。比較的よくみられた PT 別の有害事象 (いずれかの群で発現割合が 5%以上) は、糖尿病 [プラセボ群 11.7% (94/804 例)、インクリシラン群 10.9% (88/811 例)、以下同順]、上咽頭炎 [11.2% (90/804 例)、11.2% (91/811 例)]、高血圧 [6.7% (54/804 例)、6.5% (53/811 例)]、上気道感染 [6.1% (49/804 例)、6.4% (52/811 例)]、関節痛 [4.0% (32/804 例)、5.8% (47/811 例)]、変形性関節症 [5.0% (40/804 例)、3.9% (32/811 例)] であった。
- 副作用の発現割合は、プラセボ群 10.2% (82/804 例)、インクリシラン群 15.2% (123/811 例) であった。インクリシラン群で最も発現割合が高かった PT 別の副作用は、注射部位反応 [0%、2.2% (18/811 例)] であり、次いで注射部位紅斑 [0.1% (1/804 例)、1.6% (13/811 例)]、糖尿病 [0.5% (4/804 例)、1.0% (8/811 例)]、注射部位疼痛 [0.4% (3/804 例)、1.0% (8/811 例)] の順に高かった。
- 重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 22.5% (181/804 例)、インクリシラン群 22.3% (181/811 例) であった。いずれの群でも最も発現割合の高かった SOC 別の事象は心臓障害 [9.2% (74/804 例)、9.4% (76/811 例)]、次いで感染症および寄生虫症 [3.0% (24/804 例)、3.6% (29/811 例)] であった。比較的よくみられた PT 別の重篤な有害事象 (いずれかの群で発現割合が 1%以上) は、狭心症 [1.6% (13/804 例)、1.7% (14/811 例)]、不安定狭心症 [1.4% (11/804 例)、1.4% (11/811 例)]、心房細動 [0.7% (6/804 例)、1.2% (10/811 例)]、肺炎 [0.9% (7/804 例)、1.1% (9/811 例)]、冠動脈疾患 [1.4% (11/804 例)、1.0% (8/811 例)]、末梢動脈閉塞性疾患 [1.0% (8/804 例)、0.9% (7/811 例)]、急性心筋梗塞 [2.2% (18/804 例)、0.6% (5/811 例)]、非心臓性胸痛 [1.0% (8/804 例)、0.5% (4/811 例)] であった。インクリシラン群のいずれの事象も治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 2.2% (18/804 例)、インクリシラン群 2.8% (23/811 例) であった。いずれかの群で 2 例以上にみられた PT 別の事象は、筋肉痛 (1 例、2 例)、疲労 (2 例、0 例)、前立腺癌 (2 例、1 例) であった。治験薬の投与中止に至った副作用の発現割合は、プラセボ群で 0.7% (6/804 例)、インクリシラン群で 1.0% (8/811 例) であった。インクリシラン群の事象 (PT) は頭痛、注射部位過敏反応、筋肉痛、喘息、注射部位反応、消化不良、記憶障害、頻脈、血圧上昇 [各 0.1% (1/811 例)] であった。
- 死亡に至った有害事象の発現割合はプラセボ群 1.9% (15/804 例)、インクリシラン群 1.7% (14/811 例) であった。いずれの群でも最も発現割合の高かった SOC 別の事象は心臓障害 [0.6% (5/804 例)、0.9% (7/811 例)] であった。いずれかの群で 2 例以上にみられた PT 別の事象は、心筋梗塞 (2 例、1 例)、心筋虚血 (2 例、1 例)、死亡 (2 例、1 例)、うっ血性心不全 (0 例、2 例)、肺の

	<p>悪性新生物（0例、2例）であった。いずれの事象も治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。</p> <p><u>臨床検査、バイタルサイン</u> 臨床検査項目及びバイタルサインのベースライン後の変化又は異常値に該当した被験者の割合に、群間で違いはみられなかった。</p> <p><u>免疫原性</u> 抗薬物抗体陽性となった被験者の割合は低かった（Day30以降の visit 別の陽性の割合は、1.4%～2.5%）。陽性となった被験者で全身性のアレルギー反応、及びアレルギー反応を示唆する徴候又は症状はみられず、抗体産生に伴う有害事象又は重篤な有害事象の発現を示唆する所見はなかった。</p>
--	--

2) 安全性試験

①海外第 II 相試験（ORION-3）^{11,12)}

目的：ORION-1 を完了した外国人患者を対象に、インクリシランナトリウム 300mg を皮下投与したときの長期投与時の有効性、安全性を評価する。

試験デザイン	多施設共同、第 II 相、実薬対照、非盲検、長期継続、ORION-1 の継続投与試験
実施国	カナダ、ドイツ、オランダ、イギリス、米国
対象	ORION-1 を完了した患者 382 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ ORION-1 を完了し、インクリシラン及びエボロクマブの投与が禁忌に該当しない患者。 ・ 自己注射が可能な患者。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 試験登録前 90 日以内に抗 PCSK9 抗体による治療を受けた患者。
試験方法	<p>治験薬の初回投与（Day1）前までの観察期、Day1 から Day360 までの治療期、Day360 後から Day1350 までの追跡治療期、及び Day1440（最終投与後 90 日）の EOS から構成された。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。</p> <p><u>グループ 1</u> ORION-1 でインクリシランナトリウムを投与された被験者をグループ 1 とし、試験期間を通してインクリシランナトリウム 300mg を Day1、180、360、540、720、810、990、1170、1350 に皮下投与した。</p> <p><u>グループ 2</u> ORION-1 でプラセボを投与された被験者をグループ 2 とし、最初の 1 年間はエボロクマブ 140mg を 2 週間に 1 回（Day336 又は 360 まで）皮下投与し、2 年目以降はインクリシランナトリウム 300mg を Day360、450、630、810、990、1170、1350 に皮下投与した。エボロクマブからインクリシランへの切替えは、以下の 2 つの方法のいずれかで実施した。</p> <ul style="list-style-type: none"> - Transition1（段階的投与）：Day336 にエボロクマブを最終投与（自己投与）し、Day360 にインクリシランの初回投与を受けた。 - Transition2（同時投与）：Day336 にエボロクマブを自己投与し、Day360 に治験担当医師によるエボロクマブの最終投与及びインクリシランの初回投与を受けた。
評価項目	<p>有効性</p> <p>[主要評価項目] グループ 1：Day210 の LDL-C の ORION-1 ベースラインからの変化率</p> <p>[副次評価項目] グループ 1：LDL-C の ORION-1 ベースラインからの変化率、PCSK9 の ORION-1 ベースラインからの変化率 等</p> <p>[探索的評価項目] グループ 2：Day360 から Day720 または EOS までの、LDL-C の ORION-3 ベースラインからの変化率、Day360 から Day720 または EOS までの、PCSK9 の ORION-3 ベースラインからの変化率 等</p> <p>安全性 有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査） 等</p>
解析方法	<p>有効性</p> <p>ITT 集団（本試験に組み入れたすべての被験者）を対象とし、割り付けられた群に従って解析した。 mITT 集団（治験薬を 1 回以上投与され、ORION-3 ベースラインと Day210 の LDL-C 測定値を有するすべての被験者）を対象とし、割り付けられた群に従って解析した。</p> <p>[主要評価項目] <u>グループ 1：Day210 の LDL-C の ORION-1 ベースラインからの変化率</u> 1 標本 t 検定を用いて Day210 の LDL-C の ORION-1 ベースラインからの変化率が 0 か 0 以外かを検定し、p 値（両側検定）を示した。</p>

	<p>安全性</p> <p>SAF（治験薬を1回以上投与されたすべての被験者）を対象とした。</p> <p>有害事象は、本試験での治験薬の初回投与以降に発現した事象、又は本試験での治験薬投与開始前から存在していたものの投与開始後に重症度が悪化した事象について発現した被験者数及び発現割合を算出した。</p>
結果	<p>有効性</p> <p>[主要評価項目] グループ1のmITT集団277例のDay210のLDL-CのORION-1ベースラインからの変化率は-47.48% [95%CI: -50.69, -44.27] であり、Day210のLDL-CはORION-1ベースラインから有意に低下した (p<0.0001, 1標本t検定)。</p> <p>[副次評価項目] グループ1のmITT集団277例のLDL-C及びPCSK9のORION-1ベースラインからの変化率は、本試験のDay30からDay1440までの各評価時点で-34.30%~-53.81%及び-61.71%~-77.81%の範囲であり、試験期間を通してLDL-C及びPCSK9の持続的な低下が認められた。</p> <p>[探索的評価項目] ・グループ2のITT集団92例のLDL-CのORION-3ベースラインからの変化率は、エボロクマブの最終投与後0~24日にインクリシラン投与を開始したかどうかにかかわらず、インクリシランへの切替え時 [Day390~450 (インクリシランの初回投与後30~90日)] に約-50%を維持した。切替え方法別のLDL-CのORION-3ベースラインからの変化率は、Transition1及びTransition2でDay360 (インクリシランの初回投与日) に-50.61%及び-41.48%、Day390 (インクリシランの初回投与後30日) に-56.24%及び-63.76%、Day450 (インクリシランの初回投与後90日) に-43.18%及び-43.74%であった。グループ2でのインクリシランの効果はグループ1と同様に認められた。 ・グループ2のITT集団では、Day360及び450での2回のインクリシラン投与後、Day510のPCSK9のORION-3ベースラインからの変化率は-70.78%であり、グループ1と同程度であった。</p>
	<p>安全性</p> <p><u>グループ1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・SAF（治験薬を1回以上投与されたすべての被験者）284例を対象に、実際に受けた治療に従って解析した。 ・本試験でのインクリシランの曝露期間の中央値（最小値、最大値）は1443.0（71.0、1610.0）日、総曝露期間は1045.5人・年であった。ORION-1の期間を含むインクリシランの曝露期間の中央値（最小値、最大値）は1654.0（281.0、1820.0）日で、総曝露期間は1209.6人・年であった。 ・有害事象の発現割合は96.8%（275/284例）であった。比較的好くみられたPT別の有害事象（発現割合が10%以上）は、上咽頭炎 [19.4%（55/284例）]、高血圧 [14.8%（42/284例）]、関節痛 [14.1%（40/284例）]、尿路感染 [13.0%（37/284例）]、インフルエンザ [12.7%（36/284例）]、及び糖尿病 [11.3%（32/284例）] であった。 ・副作用の発現割合は、27.8%（79/284例）であった。最も発現割合が高かったPT別の副作用は、注射部位反応 [5.6%（16/284例）] であり、次いで注射部位紅斑及び注射部位疼痛 [各 4.2%（12/284例）] であった。 ・重篤な有害事象の発現割合は、36.6%（104/284例）であった。最も発現割合が高かったPT別の重篤な有害事象は狭心症 [2.5%（7/284例）] であり、次いでCOVID-19及び変形性関節症 [各 2.1%（6/284例）] であった。重篤な副作用の発現割合は、1.1%（3/284例）であった。事象（PT）は洞性頻脈、急性胆嚢炎及び、肝線維症 [各 0.4%（1/284例）] であった。 ・治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は6.7%（19/284例）であった。2例以上に認められたPT別の治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。治験薬の投与中止に至った副作用の発現割合は、2.5%（7/284例）であった。事象（PT）は筋肉痛 [0.7%（2/284例）]、肝酵素上昇、肉離れ、上咽頭炎、悪心、皮膚色素脱失及び、肝機能検査異常 [各 0.4%（1/284例）] であった。 ・死亡に至った有害事象は7/284例（2.5%）に認められ、PT別の内訳は、COVID-19、呼吸困難、呼吸不全、虚血性脳卒中、狭心症、冠動脈閉塞及び、大動脈瘤破裂 [各 1/284例（0.4%）] であった。いずれの事象も治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。 <p><u>グループ2（インクリシラン切替え後、Day360からEOS）</u></p> <p>エボロクマブからインクリシランに切り替えた87例でのインクリシランの安全性プロファイルはグループ1と同様であり、また、切替え方法による大きな違いもなかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・SAF90例のうちDay360にエボロクマブからインクリシランに切り替えた87例を対象に、実際に受けた治療に従って解析した。87例のうち、Transition1は60例、Transition2は27例であった。 ・インクリシランの曝露期間の中央値（最小値、最大値）は1086.0（216.0、1204.0）日、総曝露期間は250.2人・年であった。 ・有害事象の発現割合は、92.0%（80/87例）であった。比較的好くみられたPT別の有害事象（発現割合が10%以上）は、高血圧 [19.5%（17/87例）]、上咽頭炎及び背部痛 [各 14.9%（13/87例）]、疲労、関節痛、及びインフルエンザ [各 11.5%（10/87例）]、下痢 [10.3%（9/87例）] であった。 ・副作用の発現割合は、25.3%（22/87例）であった。最も発現割合が高かったPT別の副作用は、注射

	<p>部位疼痛及び注射部位反応 [各 4.6% (4/87 例)]、肝酵素上昇 [3.4% (3/87 例)] であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> 重篤な有害事象の発現割合は、34.5% (30/87 例) であった。2 例以上に認められた PT 別の重篤な有害事象は、冠動脈疾患 [3.4% (3/87 例)]、急性心筋梗塞、一過性脳虚血発作、及び高血圧切迫症 [各 2.3% (2/87 例)] であった。重篤な副作用の発現割合は、1.1% (1/87 例) であった。事象 (PT) は肝酵素上昇 [1.1% (1/87 例)] であった。 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、5.7% (5/87 例) であった。2 例以上に認められた PT 別の治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。治験薬の投与中止に至った副作用の発現割合は、2.3% (2/87 例) であった。事象 (PT) は肝酵素上昇、低比重リポ蛋白増加、下肢静止不能症候群 [各 1.1% (1/87 例)] であった。 死亡に至った有害事象は 1 例 (COVID-19) に認められ、治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。 <p><u>臨床検査</u> いずれのグループでも Hy's Law の定義に該当する臨床検査値が認められた被験者はいなかった。</p>
--	--

(5) 患者・病態別試験

1) 海外第 I 相試験 (ORION-7)¹³⁾

目的：外国人腎機能障害（軽度、中等度、及び重度）患者を対象にインクリシランナトリウム 300mg を単回皮下投与したときの安全性、忍容性、PK、及び PD を正常腎機能被験者と比較、評価する。

試験デザイン	第 I 相、非盲検、並行群間、単回投与試験	
実施国	ニュージーランド	
対象	正常腎機能被験者 (CLcr : 90mL/分以上) : 8 例 軽度腎機能障害患者 (CLcr : 60~89mL/分) : 8 例 中等度腎機能障害患者 (CLcr : 30~59mL/分) : 8 例 重度腎機能障害患者 (CLcr : 15~29mL/分) : 7 例	
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 年齢：18~80 歳。 男性又は女性（閉経後女性、2 種類以上の信頼性のある避妊法の使用が可能な女性、又は子宮摘出若しくは両側卵巣摘出手術を受けた女性）。 体格指数 (BMI) : 約 18~40kg/m² 体重：50kg 超 正常腎機能を有する者、並びに軽度、中等度、及び重度腎機能障害を有する者。 腎機能に関連する除外基準（急性腎疾患、腎移植の既往、透析、アミロイド腎症）に抵触しない者。 LDL-C の除外基準 [60mg/dL (1.55mmol/L) 未満] に抵触しない者。 	
試験方法	<p>最長 30 日間のスクリーニング期、Day1 の投与期、60 日間 [Day60 (EOS) まで] の追跡調査期、LDL-C のベースラインからの絶対変化量がベースラインの 50%以内に返るまで、又は Day180 のいずれか早い時点までの LDL-C の追加の追跡調査期から構成された。</p> <p>適格と判断された被験者にインクリシランナトリウム 300mg を単回皮下投与した。腎機能障害患者に治験薬を投与した後、正常腎機能被験者へ投与した。人口統計学的特性（年齢、体重、人種、性別）が腎機能障害患者と正常腎機能被験者で同様となるように組み入れた。</p>	
結果	対象集団	組み入れられたすべての被験者 31 例（正常腎機能被験者 8 例、軽度腎機能障害患者 8 例、中等度腎機能障害患者 8 例、重度腎機能障害患者 7 例）が、PK、PD、及び安全性の解析対象であった。
	PK	「VII-10. (1) 腎機能障害患者 (ORION-7、外国人)」の項参照。
	PD	<ul style="list-style-type: none"> LDL-C (BQ 法) のベースラインからの低下はすべての腎機能群で同程度であった。LDL-C のベースライン値 (平均値) は、正常腎機能被験者、軽度、中等度、及び重度腎機能障害患者においてそれぞれ、135.7、139.0、112.9、及び 95.4mg/dL であった。正常腎機能被験者、軽度、中等度、及び重度腎機能障害患者における LDL-C のベースラインからの変化率 (平均値) は、Day60 でそれぞれ -57.56%、-35.11%、-53.09%、及び -49.20% であり、Day180 ではそれぞれ -34.64%、-38.15%、-35.48%、及び -35.05% であった。平均 LDL-C の持続的な低下は、軽度腎機能障害患者の Day2 (ベースラインから 0.71%の上昇) を除き、すべての腎機能群において Day180 まで認められた。 PCSK9 のベースラインからの低下はすべての腎機能群において測定された最終時点 (Day60) まで認められ、各腎機能群で同程度であった。正常腎機能被験者、軽度、中等度、及び重度腎機能障害患者における PCSK9 のベースライン値 (平均値) は、それぞれ、336.45、272.39、272.05、及び 261.66µg/L であり、PCSK9 のベースラインからの変化率 (平均値) は Day60 でそれぞれ -68.09%、-74.15%、-79.75%、及び -67.87% であった。 総コレステロール、トリグリセリド (TG)、及び HDL-C の低下もすべての腎機能群において概ね同程度であった。 <p>インクリシランの最高曝露量 (C_{max}) 及び全身曝露量 (AUC_{0-24h}、AUC_{0-48h}、AUC_{last}、及び AUC_{inf}) が腎機能障害患者の方が正常腎機能被験者よりも高かったことと PD との間に関連はみられなかった。</p>
安全性	1 件以上の有害事象が発現した被験者は 23/31 例 (74.2%) [正常腎機能被験者 3/8 例 (37.5%)、軽度	

	<p>腎機能障害患者 6/8 例 (75.0%)、中等度腎機能障害患者 8/8 例 (100%)、重度腎機能障害患者 6/7 例 (85.7%)、以下同順] であった。</p> <p>1 件以上の副作用が発現した被験者は 15/31 例 (48.4%) [1/8 例 (12.5%)、6/8 例 (75.0%)、6/8 例 (75.0%)、2/7 例 (28.6%)] であった。</p> <p>いずれかの群で 2 例以上の被験者に発現した有害事象は、頭痛 6/31 例 (19.4%) : [1/8 例 (12.5%)、3/8 例 (37.5%)、2/8 例 (25.0%)、0 例]、注射部位疼痛 4/31 例 (12.9%) : [0 例、3/8 例 (37.5%)、1/8 例 (12.5%)、0 例]、悪心 4/31 例 (12.9%) : [0 例、2/8 例 (25.0%)、1/8 例 (12.5%)、1/7 例 (14.3%)]、四肢痛 2/31 例 (6.5%) : [0 例、2/8 例 (25.0%)、0 例、0 例]、交通事故 2/31 例 (6.5%) : [0 例、0 例、2/8 例 (25.0%)、0 例] であった。そのうち、副作用は、頭痛 6/31 例 (19.4%) : [1/8 例 (12.5%)、3/8 例 (37.5%)、2/8 例 (25.0%)、0 例]、注射部位疼痛 4/31 例 (12.9%) : [0 例、3/8 例 (37.5%)、1/8 例 (12.5%)、0 例]、及び悪心 4/31 例 (12.9%) : [0 例、2/8 例 (25.0%)、1/8 例 (12.5%)、1/7 例 (14.3%)] であった。</p> <p>重篤な有害事象は、8/31 例 (25.8%) [0 例、0 例、3/8 例 (37.5%)、5/7 例 (71.4%)] に発現したが、いずれも治験薬との関連はなかった。</p> <p>本試験において死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。</p> <p>治験薬と関連のある持続的又は臨床的に重要な臨床検査値異常及び傾向は、いずれの腎機能群でも認められなかった。また、持続的又は臨床的に重要なバイタルサイン、12 誘導心電図、又は身体所見の異常も認められなかった。</p>
--	--

2) 海外第 I 相試験 (ORION-6) ^{14,15)}

目的：外国人肝機能障害（軽度及び中等度）患者を対象にインクリシランナトリウム 300mg を単回皮下投与したときの安全性、忍容性、PK、及び PD を健康成人と比較、評価する。

試験デザイン	第 I 相、非盲検、並行群間、単回投与試験	
実施国	米国	
対象	健康成人：12 例 軽度肝機能障害患者 [Child-Pugh スコア分類 A (5~6 点)]：10 例 中等度肝機能障害患者 [Child-Pugh スコア分類 B (7~9 点)]：6 例	
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・年齢：18~79 歳。 ・男性又は女性（妊娠中又は授乳中ではない女性で、避妊のために二重バリア法を使用している女性、若しくは閉経後女性又は外科的不妊手術を受けた女性）。 ・スクリーニング時の体重が 50kg 以上、BMI が 40kg/m² 以下の者。 ・健康成人用の組入れ基準 <ul style="list-style-type: none"> - スクリーニング時の病歴の調査、身体検査、12 誘導心電図、バイタルサイン、及び臨床検査の結果から健康状態が良好と判断された者。 ・軽度及び中等度肝機能障害患者用の組入れ基準 <ul style="list-style-type: none"> - 臨床的に肝硬変（3 ヶ月超安定）と診断され、肝硬変の特徴を有する肝不全の基礎疾患の病歴があり、スクリーニング前 30 日以内に急性疾患がなく、スクリーニングから Day-1 までの間に病態に著しい変化がない者。 - Child-Pugh スコアで軽度 [分類 A (5~6 点)] 又は中等度 [分類 B (7~9 点)] の肝機能障害の基準に該当する者。 - バイタルサインが年齢相応の基準範囲（3 分間坐位の収縮期血圧：100~160mmHg、拡張期血圧：60~90mmHg、脈拍数：50~100bpm）の者。 ・LDL-C 低下剤（スタチン系薬剤、エゼチミブ、ロミタピド、ミボメルセン、ナイアシン、及びコレセベラム）、胆汁酸再吸収阻害剤、又は抗 PCSK9 モノクローナル抗体を試験期間中に追加で使用する予定がない者（Day60 以降に抗 PCSK9 モノクローナル抗体による治療を開始した場合、被験者は追跡調査から除外することとした）。 	
試験方法	<p>最長 30 日間のスクリーニング期、2 日間（治験薬投与：Day1）の投与期、60 日間（Day60 まで）の追跡調査期、LDL-C のベースラインからの絶対変化量がベースラインの 50%以内に返るまで、又は Day180 のいずれか早い時点までの LDL-C の追加の追跡調査期から構成された。</p> <p>適格と判断された被験者にインクリシランナトリウム 300mg を単回皮下投与した。肝機能障害患者と人口統計学的特性をマッチングさせるために健康成人への投与は肝機能障害患者の後に実施した。年齢、BMI、性別、及び人種（可能であれば）をマッチングさせた。健康成人は、肝機能障害患者と 1：1 で組み入れ、同じ重症度カテゴリーの肝機能障害患者 2 例以上とマッチングさせないようにした。</p>	
結果	対象集団	組み入れられたすべての被験者 28 例（健康成人 12 例、軽度肝機能障害患者 10 例、中等度肝機能障害患者 6 例）が、PK、PD、及び安全性の解析対象であった。
	PK	「VII-10. (2) 肝機能障害患者 (ORION-6、外国人)」の項参照。
	PD	・LDL-C のベースライン値（平均値）は、健康成人並びに軽度及び中等度肝機能障害患者でそれぞれ 132.9、97.4、及び 160mg/dL であった。LDL-C のベースラインからの低下はすべての群で Day180 まで認められた。健康成人並びに軽度及び中等度肝機能障害患者における LDL-C のベースラインからの

	<p>変化率（平均値）は、Day60 でそれぞれ-51.9%、-53.2%、及び-39.7%であり、Day180 ではそれぞれ-40.1%、-37.3%、及び-23.8%であった。LDL-C のベースラインからの平均変化率は、中等度肝機能障害患者が健康成人及び軽度肝機能障害患者よりも小さく、被験者間の変動が大きかった。PCSK9 のベースライン値が低かった Child-Pugh スコアが 9 の中等度肝機能障害患者では LDL-C の低下が小さい傾向がみられた。</p> <ul style="list-style-type: none"> PCSK9 のベースライン値（平均値）は、健康成人並びに軽度及び中等度肝機能障害患者でそれぞれ 309.7、327.9、及び 197.1ng/mL であった。PCSK9 のベースラインからの低下はすべての群で Day180 まで認められた。健康成人並びに軽度及び中等度肝機能障害患者における PCSK9 のベースラインからの変化率（平均値）は、Day60 でそれぞれ-73.9%、-70.3%、及び-38.9%であり、Day180 ではそれぞれ-65.7%、-51.1%、及び-26.1%であった。 総コレステロール、トリグリセリド、及び HDL-C を含むすべての PD パラメータに対するインクリシランの効果は健康成人と軽度肝機能障害患者で同程度であった。
安全性	<p>有害事象は全体で 13/28 例（46.4%）〔健康成人 2/12 例（16.7%）、軽度肝機能障害患者 8/10 例（80.0%）、中等度肝機能障害患者 3/6 例（50.0%）、以下同順〕に 44 件発現した。最も多く発現した有害事象は咳嗽 [0 例、2/10 例（20.0%）、1/6 例（16.7%）] であり、次いで糖尿病、排尿困難、注射部位疼痛、全身性そう痒症、及び嘔吐であった。全体で 44 件中 37 件の有害事象は軽度であった。中等度及び高度の有害事象は、それぞれ 3 件（アルコール離脱症候群、手首関節骨折、及び嘔吐）及び 4 件（胃腸炎、脱水、肝性脳症、及び痙攣発作）発現した。注射部位関連の有害事象は軽度肝機能障害患者の 2 例に 3 件発現し、その内訳は注射部位疼痛（2 例 2 件）及び注射部位内出血（1 例 1 件）であった。</p> <p>副作用（治験薬と関連のある有害事象）は全体で 8/28 例（28.6%）〔0 例、7/10 例（70.0%）、1/6 例（16.7%）〕に 10 件発現した。最も多く発現した副作用は注射部位疼痛 [0 例、2/10 例（20.0%）、0 例] 及び全身性そう痒症 [0 例、1/10 例（10.0%）、1/6 例（16.7%）] であった。発現した副作用はすべて軽度であった。</p> <p>重篤な有害事象として 3 例（0 例、2 例、1 例）に痙攣発作、肝性脳症、及び脱水が発現したが、いずれも治験薬との関連はなかった。</p> <p>本試験において死亡及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。</p> <p>数例の被験者において臨床的に注目すべき臨床検査値異常が認められたが、有害事象に該当する異常は認められなかった。12 誘導心電図及びバイタルサインに臨床的に意味のある所見はみられなかった。バイタルサイン、12 誘導心電図、身体検査、及び臨床検査値の結果から有害事象と判断された事象はなかった。</p>

3) 海外第 III 相試験 (ORION-5)¹⁶⁾

目的：外国人 HoFH 患者を対象に、インクリシランナトリウム 300mg を皮下投与したときの有効性、安全性、及び忍容性を評価する。

試験デザイン	二重盲検パート：多施設共同、第 III 相、プラセボ対照、二重盲検、ランダム化、並行群間比較試験 非盲検パート：多施設共同、第 III 相、非対照、非盲検試験
実施国	ロシア、トルコ、ウクライナ、香港、イスラエル、セルビア、南アフリカ共和国、台湾
対象	最大耐用量のスタチンが投与されている又はスタチン不耐の、LDL-C が高値の HoFH 患者 56 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> HoFH と遺伝子診断又は臨床診断〔未治療時の LDL-C が 500mg/dL (13mmol/L) を超え、かつ、10 歳未満時の黄色腫の発症又は両親ともに HeFH であることに基づく〕された 18 歳以上の男女の患者。 低脂肪食を安定して摂取している患者。 スタチンを使用中の患者の場合は、スタチンを最大耐用量で使用していなければならない。最大耐用量とは、忍容できない有害事象が発現することなく、スタチンを定期的に使用できる最大用量と定義する。 スタチンを使用中でない患者の場合は、2 種類以上のスタチンのあらゆる用量に対して不耐であったことが記録されていなければならない。 脂質低下剤を使用中の患者の場合は、その用量がスクリーニングの 30 日以上前から一定であり、試験参加期間中は薬剤変更及び用量変更の予定がない。 空腹時 LDL-C が 130mg/dL (3.4mmol/L) 以上の患者。 トリグリセリドが 400mg/dL (4.5mmol/L) 未満の患者。 腎透析又は腎移植を現在しておらず、また予定がない患者。 LDL 又は血漿アフェレシス療法を受けたことが記録されている患者の場合は、必要に応じて試験参加中もアフェレシス療法を継続することができる。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> スクリーニング前 5 ヶ月以内に Mipomersen (国内未承認) 又はロミタビドによる治療を受けた患者。 スクリーニング前 90 日以内に抗 PCSK9 抗体による治療を受けた患者。
試験方法	最長 28 日間のスクリーニング期、Day690 までの治療期（二重盲検パート Day1-180、非盲検パート Day180-690）、及び Day720（最終投与後 90 日）の EOS から構成された。

	<p><u>二重盲検パート (6 ヶ月)</u> Day1 に被験者をインクリシラン群又はプラセボ群のいずれかに 2 : 1 でランダム化し、インクリシランナトリウム 300mg 又はプラセボを Day1 及び 90 に皮下投与した。</p> <p><u>非盲検パート (18 ヶ月)</u> 二重盲検パートでプラセボ群に割り付けられた被験者はプラセボの投与からインクリシランナトリウムの投与に移行した (プラセボ-インクリシラン群)。二重盲検パートでインクリシラン群に割り付けられた被験者はインクリシランナトリウムの投与を継続した (インクリシラン-インクリシラン群)。被験者にインクリシランナトリウム 300mg を Day180 (プラセボ-インクリシラン群のみ)、270、450、及び 630 に皮下投与した。</p> <p>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。また、ベースライン時に LDL 又は血漿アフェレシス療法を受けていた被験者は試験期間中も頻度・タイミングを変えなければ継続可とした。治験実施計画書の改訂 (改訂 1、2020 年 10 月 8 日) により、「すべての患者で主要評価項目の評価時点である投与 150 日目まで、LDL コレステロールの測定時期はアフェレシス実施後と規定されていた。」の規定を追加したが、改訂は全被験者が主要評価項目の Day150 の評価を完了した後に実施されたものである。</p>	
評価項目	<p>有効性 [主要評価項目] ・ Day150 の LDL-C のベースラインからの変化率 [事後解析・部分集団解析] ・ LDL アフェレシスの実施有無別及び LDL 受容体の遺伝子型別の部分集団における Day150 の LDL-C のベースラインからの変化率</p> <p>安全性 有害事象、臨床検査 (血液学的検査、血液生化学的検査) 等</p>	
解析方法	<p>有効性 ITT 集団 (ランダム化されたすべての被験者) を対象とし、ランダム化時に割り付けられた群に従って解析した。</p> <p>[主要評価項目] 多重補完法 (合計 100 の補完データセット) ウォッシュアウトモデルを用いた回帰アプローチの後に LDL-C の欠測データを補完した。二重盲検パートの投与群を固定効果に、ベースラインの LDL-C 値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて各多重補完データセットにおける Day150 の LDL-C のベースラインからの変化率を解析し、Rubin の方法を用いて併合した。</p> <p>[事後解析・部分集団解析] 主要評価項目である Day150 の LDL-C のベースラインからの変化率について、プラセボ群に対するインクリシラン群の優越性が示されなかった理由として、本剤の作用機序を考慮すると有効性が期待できないと考えられる、肝細胞表面に LDL 受容体を発現しない null/null 型ホモ接合体の患者及び LDL アフェレシス療法を受けていた患者が含まれたことが交絡因子となった可能性があることを考慮し、LDL アフェレシスの実施有無別及び LDL 受容体遺伝子型別の部分集団における Day150 の LDL-C のベースラインからの変化率の追加解析を行った。部分集団解析は主要評価項目と同じ解析を実施した。</p> <p>安全性 SAF は治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とし、被験者が実際に投与された治験薬に基づいて解析した。試験期間中にインクリシランナトリウムを投与された被験者は、実際の投与量にかかわらずインクリシラン群として解析した。有害事象は、治験薬の初回投与以降に発現した事象、又は治験薬投与開始前から存在していたものの投与開始後に重症度が悪化した事象の発現被験者数及び発現割合をパート別及び投与群別に算出した。</p>	
結果	対象集団	<p><u>二重盲検パート</u> ランダム化された被験者 56 例 (プラセボ群 19 例、インクリシラン群 37 例) 全員が ITT 集団及び SAF に含まれた。</p> <p><u>非盲検パート</u> 非盲検パートに組み入れられた被験者 53 例 (プラセボ-インクリシラン群 19 例、インクリシラン-インクリシラン群 34 例) 全員が ITT 集団及び SAF に含まれた。</p>
	有効性	<p>[主要評価項目] Day150 の LDL-C のベースラインからの変化率 (最小二乗平均値) は、プラセボ群で 2.39%、インクリシラン群で 0.70% であり、インクリシラン群のプラセボ群との差は -1.68% [95%CI : -29.19、25.83] であった (p=0.9047、ANCOVA)。群間に有意差は認められず、主要評価項目は達成されなかった。</p>

Day150 の LDL-C のベースラインからの変化率 (ORION-5、ITT 集団)

	プラセボ群 N=19	インクリシラン群 N=37
ベースライン値 ^{a)}	356.7±122.37	294.0±136.29
Day150 の測定値 ^{a)}	351.7±186.32 ^{d)}	282.7±149.48 ^{e)}
Day150 の LDL-C のベースラインからの変化率 (%) ^{b,c)}	2.39 [-19.98, 24.75]	0.70 [-14.03, 15.44]
変化率の群間差 (%) (インクリシラン群・プラセボ群) ^{b)}	—	-1.68 [-29.19, 25.83]
p 値	—	0.9047

a) 平均値±標準偏差 (mg/dL)、b) 最小二乗平均値 [95%CI]

c) 欠測値は、多重代入法 (multiple imputation washout model) により補完した。補完後のデータセットに対して、二重盲検期間の投与群を固定効果、ベースラインの LDL-C を共変量として、投与群間の不等分散を仮定した共分散分析を適用し、Rubin の方法により併合した。

d) 18 例、e) 34 例

[HoFH 患者における有効性について]

ORION-5 試験において、主要評価項目である Day150 の LDL-C のベースラインからの変化率について、プラセボ群に対するインクリシラン群の優越性が示されなかった理由として、以下 2 点が交絡因子となった可能性があることを考慮し、追加解析を行った。

(1) LDL-C 測定値が LDL アフェレシスの影響を受ける可能性がある、LDL アフェレシス実施後 2 週間以内の患者の組み入れが許容されていた

(2) インクリシランの作用機序を考慮すると有効性が期待できないと考えられる、肝細胞表面に LDL 受容体を発現しない null/null 型の HoFH 患者の組み入れが許容されていた

上記の可能性を踏まえ、LDL アフェレシスの実施有無別及び LDL 受容体遺伝子型別の部分集団における Day150 の LDL-C のベースラインからの変化率の追加解析を行った結果は下表のとおりであった。

Day150 の LDL-C のベースラインからの変化率 (ORION-5、事後解析・部分集団解析)

	プラセボ ^{c,d)} 群	インクリシラン ^{c,d)} 群	群間差 ^{e)}
LDL アフェレシス			
実施 ^{a)}	1.65 [-45.23, 48.53] (7)	19.95 [-7.90, 47.80] (13)	18.30 [-35.36, 71.97]
非実施	6.51 [-22.51, 35.53] (12)	-11.56 [-27.18, 4.05] (24)	-18.07 [-51.70, 15.56]
LDL 受容体遺伝子型			
null/null 型 ^{b)}	7.97 [-31.64, 47.58] (3)	8.41 [-12.05, 28.87] (10)	0.44 [-45.61, 46.49]
非 null/null 型	2.49 [-23.81, 28.79] (16)	-2.83 [-21.57, 15.90] (27)	-5.32 [-38.44, 27.79]

a) すべての患者で主要評価項目の評価時点である Day150 まで、LDL-C の測定時期はアフェレシス実施後と規定されていた。LDL アフェレシス実施後 2 週間以内は、LDL-C 測定値が LDL アフェレシスによる影響を受けるとされており (動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症診療ガイド 2023 年版)、アフェレシス実施有の部分集団では、プラセボ群の 57.1% (4/7 例) 及びインクリシラン群の 76.9% (10/13 例) で、アフェレシス実施後 2 週間以内に LDL-C のベースライン値が測定されていた。

b) 肝細胞表面に LDL 受容体を発現しない HoFH 患者

c) 最小二乗平均値 [95%CI] (例数)

d) 欠測値は、多重代入法 (multiple imputation washout model) により補完した。補完後のデータセットに対して、二重盲検期間の投与群を固定効果、ベースラインの LDL-C を共変量として、投与群間の不等分散を仮定した共分散分析を適用し、Rubin の方法により併合した。

e) 最小二乗平均値 [95%CI]

安全性

既知の安全性プロファイルと同様であり、新たな安全性シグナルは認められなかった。

二重盲検パート

・インクリシラン群の 2 例を除くすべての被験者で、治験薬が 2 回すべて投与された。被験者の試験参加期間は群間で同程度であった [平均値 (標準偏差) : プラセボ群 187.8 (7.36) 日、インクリシラン群 183.1 (22.42) 日]。

・有害事象はプラセボ群の 31.6% (6/19 例)、インクリシラン群の 35.1% (13/37 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた PT 別の有害事象は、ウイルス性気道感染 (プラセボ群 2 例、

	<p>インクリシラン群 2 例、以下同順)、下痢及び発熱 (各 0 例、2 例) であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> 副作用はプラセボ群ではみられなかった。インクリシラン群では 5.4% (2/37 例) に認められた。PT 別の副作用の発現割合は、下痢が 5.4% (2/37 例)、発熱が 2.7% (1/37 例) で、重症度はいずれも軽度であった。 死亡に至った有害事象は認められなかった。 重篤な有害事象は、プラセボ群の 5.3% (1/19 例)、インクリシラン群の 5.4% (2/37 例) に認められた。PT 別の重篤な有害事象は、プラセボ群では家庭内ストレスが 1 例、インクリシラン群では、非心臓性胸痛が 1 例、心内膜炎及び結腸腺癌が 1 例 (同一被験者に発現) であった。いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された。 治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。 糖尿病、ミオパチー、及び腎機能のバイオマーカーに臨床的に注目すべき変化は認められなかった。 プラセボ群の 5.3% (1/19 例) が、肝機能関連の臨床的に注目すべき異常値に該当し、ALT 及び AST の増加がいずれも ULN の 3 倍超かつ 5 倍以下であった。この値はその後の来院の臨床検査で回復した。Hy's law の定義に該当する被験者は認められなかった。 <p><u>非盲検パート</u></p> <ul style="list-style-type: none"> プラセボ-インクリシラン群で治験薬を 4 回すべて投与された被験者は 89.5% (17/19 例)、インクリシラン-インクリシラン群で治験薬を 3 回すべて投与された被験者は 82.4% (28/34 例) であった。被験者の試験参加期間は群間で同程度であった [平均値 (標準偏差) : プラセボ-インクリシラン群 560.6 (20.15) 日、インクリシラン-インクリシラン群 515.9 (117.86) 日]。 有害事象はプラセボ-インクリシラン群の 57.9% (11/19 例)、インクリシラン-インクリシラン群の 55.9% (19/34 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた PT 別の有害事象は、コロナウイルス感染 (プラセボ-インクリシラン群 1 例、インクリシラン-インクリシラン群 3 例、以下同順)、国際標準比増加 (1 例、2 例)、狭心症、大動脈硬化症、大動脈弁狭窄、糖尿病、肺炎、及び鼻漏 (0 例、各 2 例) であった。 副作用はインクリシラン-インクリシラン群の 2.9% (1/34 例) に認められ、PT 別の副作用は注射部位紅斑で、重症度は軽度であった。 死亡に至った有害事象は、インクリシラン-インクリシラン群の 3 例に認められた。PT 別の死亡に至った有害事象は、多臓器機能不全症候群、心突然死、及びウイルス性肺炎が各 1 例であった。いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された。 重篤な有害事象は、プラセボ-インクリシラン群の 15.8% (3/19 例)、インクリシラン-インクリシラン群の 23.5% (8/34 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた PT 別の重篤な有害事象は、大動脈弁狭窄 (0 例、2 例) のみであった。いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された。 治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。 各群 5.3% (1/19 例)、2.9% (1/34 例) が、肝機能関連の臨床的に注目すべき異常値に該当した。プラセボ-インクリシラン群の 1 例は、ALT 及び AST の増加がいずれも ULN の 3 倍超かつ 5 倍以下であった。インクリシラン-インクリシラン群の 1 例は、ALT の増加が ULN の 3 倍超かつ 5 倍以下であった。これらの値はその後の来院の臨床検査で回復した。Hy's law の定義に該当する被験者は認められなかった。 インクリシラン-インクリシラン群の 5.9% (2/34 例) が、クレアチニンの臨床的に注目すべき異常値に該当した (ベースラインから 50%以上の増加)。 CK の臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者は認められなかった。 HbA1c の臨床的に注目すべき異常値 (6.5%以上かつベースラインからの変化量が 0.5%以上) に該当した被験者は各群 10.5% (2/19 例)、5.9% (2/34 例) であった。
--	--

4) 海外第 II 相試験 (ORION-2) ^{17,18)}

目的: 外国人 HoFH 患者を対象に、インクリシランナトリウム 300mg を皮下投与したときの有効性、安全性、及び忍容性を評価する。

試験デザイン	多施設共同、第 II 相、非盲検、単群試験
実施国	米国、オランダ、南アフリカ共和国
対象	最大耐用量の脂質低下剤を投与されている 12 歳以上 (ただし、オランダでは倫理委員会の要求により 18 歳以上) の HoFH 患者 4 例
登録基準	<ul style="list-style-type: none"> HoFH と遺伝子診断又は臨床診断 [未治療時の LDL-C が 500mg/dL (13mmol/L) を超え、かつ、10 歳未満時の黄色腫の発症又は両親ともに HeFH であることに基づく] された 12 歳以上の男女の患者。 低脂肪食を安定して摂取している患者。 既存の脂質低下剤 (スタチン、コレステロール吸収阻害薬、胆汁酸吸着薬、又はこれらの併用等) を 4 週間以上安定して投与されており、試験期間中に薬剤又は用量の変更予定がない患者。

	<ul style="list-style-type: none"> 空腹時 LDL-C が 130mg/dL (3.4mmol/L) を超え、空腹時トリグリセリドが 400mg/dL (4.5mmol/L) 未満の患者。 スクリーニング時の体重が 40kg 以上の患者。 																						
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> アフエレス実施中は安定した LDL-C の維持が困難なことから、スクリーニング来院前 8 週間以内に LDL 又は血漿アフエレス療法を受け、試験参加中は実施予定がない患者。 スクリーニング前 5 ヶ月以内に Mipomersen (国内未承認) 又はロミタピドによる治療を受けた患者。 スクリーニング前 8 週以内に抗 PCSK9 抗体による治療を受けた患者。 																						
試験方法	<p>最長 28 日間のスクリーニング期、180 日間の治療期、Day180 の EOS 及び Day210、240、270 及び 300 の追加追跡調査 (追加追跡調査は、Day90 の LDL-C のベースラインからの低下量が絶対値の 20% 未満である被験者のみ実施することとした) から構成された。</p> <p>Day1 に、スクリーニングで適格であった被験者を登録し、インクリシランナトリウム 300mg の初回の皮下投与を行った。被験者は Day14 及び 30、その後は月 1 回来院した。Day60 又は 90 に血清 PCSK9 のベースライン値からの低下率が 70% を超えなかった被験者は、次回来院時 (それぞれ Day90 又は 104) に 2 回目のインクリシランナトリウム 300mg を投与されることとした。</p>																						
主要評価項目	<p>有効性</p> <p>Day90 及び Day180 の LDL-C のベースラインからの変化率</p>																						
副次評価項目	<p>安全性</p> <p>有害事象、臨床検査 (血液学的検査、血液生化学的検査) 等</p>																						
解析方法	<p>有効性</p> <p>mITT 集団 (治療薬を 1 回以上投与され、ベースラインと 1 回以上のベースライン後の評価時点の主要評価変数の測定値を有するすべての被験者) を対象とした。</p> <p>[主要評価項目]</p> <p>Day90 及び Day180 の LDL-C のベースラインからの変化率は、要約統計量及び 95%CI を示した。</p> <p>安全性</p> <p>SAF は治療薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。治療期及び追加追跡調査期の有害事象について、発現被験者数及び発現割合を算出した。</p>																						
結果	対象集団	<p>治療薬を 1 回以上投与された 4 例はいずれもベースラインと 1 回以上のベースライン後の評価時点の主要評価変数の測定値を有し、mITT 集団及び SAF に含まれた。</p>																					
	有効性	<p>[主要評価項目]</p> <p>4 例のうち 3 例で、インクリシラン 300mg 皮下投与により LDL-C が低下した。LDL-C のベースラインからの平均変化率 (標準偏差) は、Day90 及び Day180 でそれぞれ -12.3% (19.79) 及び -21.0% (18.23) であった。</p> <p style="text-align: center;">Day90 及び Day180 の LDL-C のベースラインからの変化率 (ORION-2、mITT 集団)</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="4">被験者</th> <th rowspan="2">全体 (N=4) 平均値 (標準偏差)</th> </tr> <tr> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Day90</td> <td>14.26%</td> <td>-11.70%</td> <td>-33.06%</td> <td>-18.52%</td> <td>-12.3% (19.79)</td> </tr> <tr> <td>Day180</td> <td>3.33%</td> <td>-32.72%</td> <td>-36.97%</td> <td>-17.46%</td> <td>-21.0% (18.23)</td> </tr> </tbody> </table>		被験者				全体 (N=4) 平均値 (標準偏差)	1	2	3	4	Day90	14.26%	-11.70%	-33.06%	-18.52%	-12.3% (19.79)	Day180	3.33%	-32.72%	-36.97%	-17.46%
	被験者				全体 (N=4) 平均値 (標準偏差)																		
	1	2	3	4																			
Day90	14.26%	-11.70%	-33.06%	-18.52%	-12.3% (19.79)																		
Day180	3.33%	-32.72%	-36.97%	-17.46%	-21.0% (18.23)																		
	安全性	<p>臨床的に重要な安全性所見はみられなかった。</p> <p><u>有害事象</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象は 3/4 例に認められた。 副作用は認められなかった。 重篤な有害事象は、1/4 例に認められた。重篤な有害事象は、不安定狭心症が 1 例であった。不安定狭心症は、治療薬との関連なしと判断された。 治療薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。 死亡に至った有害事象は認められなかった。 血液生化学的検査では、スクリーニング時に ULN を超える総ビリルビン高値がみられた 1 例で、Day120 に ULN の 2 倍を超える総ビリルビン高値が 1 回みられた。ULN の 3 倍を超える ALT 又は AST 高値、あるいは ULN の 5 倍を超える CK 高値は認められなかった。 																					

注) 本剤の承認されている「効能又は効果」及び「用法及び用量」は以下のとおりである。
 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
 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。

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査（販売開始時より開始予定）

目的	本剤が投与された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患者を対象として、製造販売後の使用実態下における長期の安全性を評価すること
実施方法	中央登録方式
目標登録症例数	560例（うち HoFH 患者 8 例）
実施期間（予定）	4年間（登録期間：2年、観察期間：2年）

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

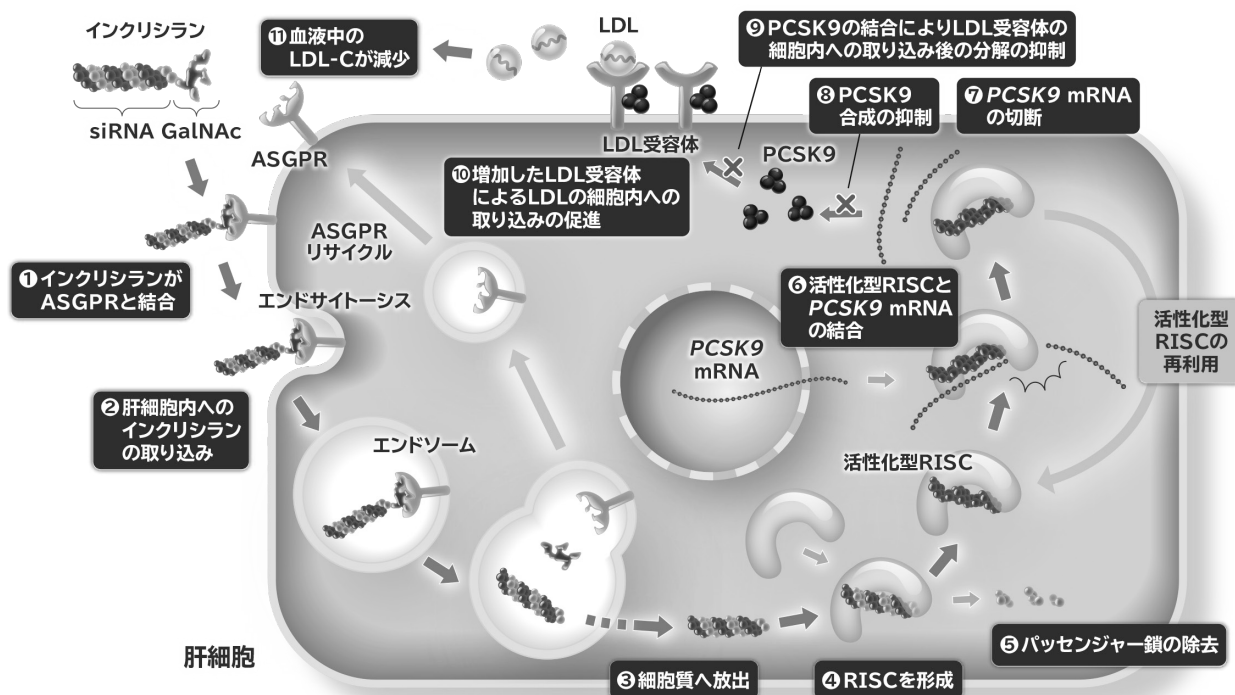
一般名：エボロクマブ（遺伝子組換え）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

インクリシランナトリウムは、*PCSK9* mRNA を標的とした二本鎖の siRNA であり、センス鎖に結合する 3 分岐型 GalNAc を介して肝臓に取り込まれ、肝臓の *PCSK9* mRNA の分解を促進する。これにより、肝細胞上の LDL 受容体の発現は増加し、LDL の取り込みが促進され、血中 LDL コレステロール値は低下する¹⁹⁾。



インクリシランは、その化学的修飾部分である GalNAc の肝細胞上の ASGPR への結合を介して、エンドサイトーシスにより肝細胞内に取り込まれる。その後、エンドソーム内に取り込まれたインクリシランは細胞質内に放出され、ASGPR が細胞表面上にリサイクルされる。

細胞質内に放出されたインクリシランは RISC に取り込まれ、RNA 二本鎖がほどかれて解離したガイド鎖（アンチセンス鎖）が *PCSK9* mRNA の相補的な配列を認識し、*PCSK9* mRNA のコピーが順次切断され、肝臓での *PCSK9* 発現は低下する。

ASGPR：アシアロ糖蛋白質受容体、GalNAc：N-アセチルガラクトサミン、mRNA：メッセンジャーリボ核酸、RISC：RNA 誘導サイレンシング複合体

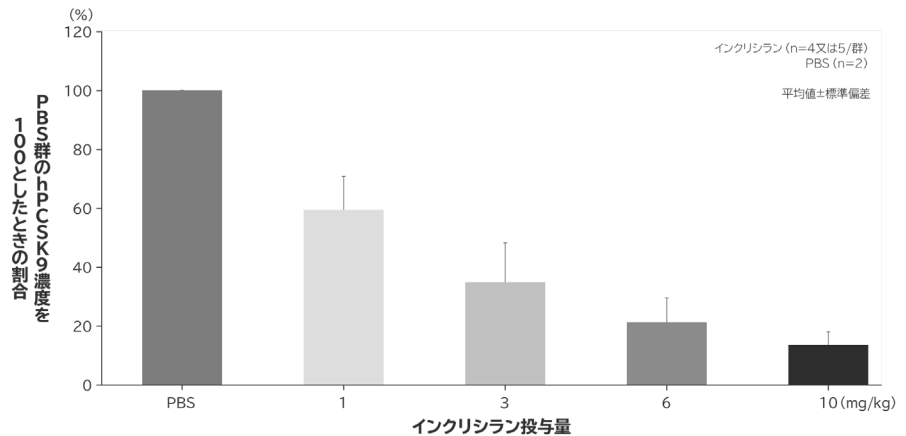
インクリシランの作用機序

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒト *PCSK9* 遺伝子導入マウスに対するインクリシランの薬理作用²⁰⁾ (マウス) インクリシランの *in vivo* 薬理作用を検討する目的で、ヒト *PCSK9* (*hPCSK9*) を C57BL/6 マウスの肝臓で発現させた *hPCSK9* 遺伝子導入 (Tg) マウスを用いて、*hPCSK9* 低下効果を評価した。

本 Tg マウスには *hPCSK9* 遺伝子が導入されているものの依然としてマウスの *PCSK9* が発現しているため、インクリシランにより *PCSK9* mRNA レベルが低下しても血清中脂質パラメータの変化を適切に評価できない。そのため、本試験ではインクリシランナトリウムを 1、3、6、又は 10mg/kg の用量で単回皮下投与 (n=4 又は 5/群) した後、Day10 に採血し、*hPCSK9* 特異的酵素結合免疫吸着測定法 (ELISA) により血清中の *hPCSK9* 濃度を測定し、薬理作用を評価した。対照として溶媒 [リン酸緩衝生理食塩液 (PBS)] を投与した (n=2)。

その結果、インクリシランの用量増加に伴う *hPCSK9* 濃度の低下が認められ、得られたデータから *hPCSK9* 低下効果の 50%有効量 (ED₅₀) 及び 80%有効量 (ED₈₀) は 2 及び 6mg/kg と推定された。



値は溶媒対照群の *hPCSK9* 濃度を 100 としたときの割合 (%、平均値±標準偏差)

hPCSK9 Tg マウスに対するインクリシランの *hPCSK9* 低下効果

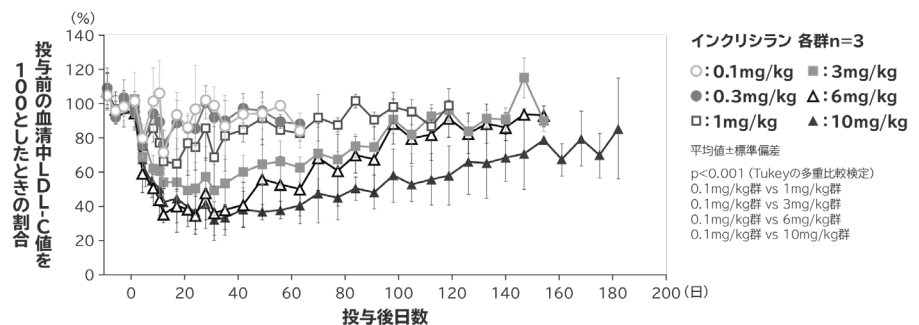
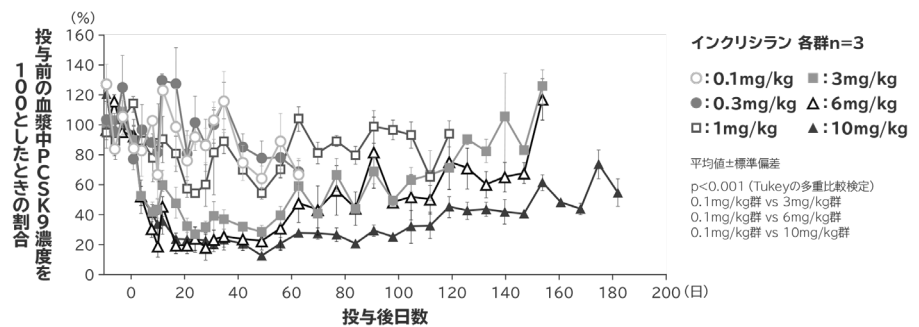
2) 単回投与での薬理作用の検討²⁰⁾ (カニクイザル)

インクリシランの薬理作用及び効果をカニクイザルで確認する目的で、血漿中 PCSK9 低下効果及び脂質低下効果を評価した。

雌性カニクイザル (n=3/群) にインクリシランナトリウムを 0.1、0.3、1、3、6、及び 10mg/kg の用量で単回皮下投与した後、経時的に採血し、血漿中 PCSK9 濃度並びに血清中総コレステロール、HDL-C、LDL-C、トリグリセリド値、及び血漿中インクリシラン濃度を測定した。血漿中 PCSK9 濃度を ELISA 法で、血清中 LDL-C を酵素比色法で測定した。

その結果、インクリシランは 1mg/kg 以上の用量で血漿中 PCSK9 濃度を用量依存的かつ持続的に低下させ、PCSK9 の低下と並行して血清中 LDL-C 値の低下が認められた。1mg/kg 投与群では PCSK9 及び LDL-C はそれぞれ 40%及び 30%低下し、投与後 1 ヶ月以内にいずれも投与前値まで回復した。3mg/kg 以上の用量ではより著明な効果が認められ、1、3、6、及び 10mg/kg 群で PCSK9 濃度が最も低下するまでの到達日数は、それぞれ Day15、24、28、及び 49 であり、LDL-C 値が最も低下するまでの到達日数は、それぞれ Day15、15、35、及び 31 であった。PCSK9 の最大低下率の平均は、1、3、6、及び 10mg/kg 群で、各々、40、76.2、85、及び 88.3%であった。また、LDL-C の最大低下率の平均は、1、3、6、及び 10mg/kg 群で、各々、33、52.4、69.6、及び 68.8%であった。6mg/kg と 10mg/kg の用量間で効力に違いは認められなかったことから、カニクイザルでのインクリシランの PCSK9 及び LDL-C 低下効果は 6mg/kg で最大に達することが示された。一方、作用持続時間に関しては用量依存的な効果が認められ、3 及び 6mg/kg 群では LDL-C 値が Day100 までに、また、PCSK9 は Day150 に投与前値まで回復したが、10mg/kg 群では PCSK9 及び LDL-C 値が投与前値に戻る傾向を示したものの Day180 まで投与前値よりも低値のまま維持された。

いずれの投与群も、HDL-C 及びトリグリセリド値に対してインクリシラン投与に関連した変化は認められなかった。3mg/kg 以上の群では、総コレステロール値は LDL-C の低下を反映して最大 30%低下した。



【上図】値は投与前の血漿中 PCSK9 濃度を 100 としたときの割合 (%、平均値±標準偏差、n=3)。0.1mg/kg 群と 3、6、及び 10mg/kg 群との間に有意差 (p<0.001) が認められた (Tukey の多重比較検定)。

【下図】値は投与前の血清中 LDL-C 値を 100 としたときの割合 (%、平均値±標準偏差、n=3)。0.1mg/kg 群と 1、3、6、及び 10mg/kg 群との間に有意差 (p<0.001) が認められた (Tukey の多重比較検定)。

カニクイザルにインクリシランを単回投与したときの
血漿中 PCSK9 濃度及び血清中 LDL-C 値

3) 反復投与での用法用量検討²⁰⁾ (カニクイザル)

インクリシランの反復投与での用法用量の検討を、PCSK9 及び LDL-C 低下効果を指標にカニクイザルを用いて行った。

雌性カニクイザル (n=3/群) にインクリシランナトリウムを初回用量 6mg/kg で皮下投与した後、Q2W (1 又は 3mg/kg の用量で 2 週に 1 回、計 6 回皮下投与)、QM (1、3、又は 6mg/kg の用量で月 1 回、計 12 回皮下投与)、若しくは Q2M (6mg/kg の用量で 2 ヶ月に 1 回、計 6 回皮下投与)、又は初回用量 10mg/kg で皮下投与した後、Q3M (10mg/kg の用量で 3 ヶ月に 1 回、計 3 回皮下投与) のいずれかの用法用量で投与、経時的に採血し、血漿中 PCSK9 濃度及び血清中 LDL-C 値を求めた。血漿中 PCSK9 濃度を ELISA 法で、血清中 LDL-C 値を酵素比色法で測定した。

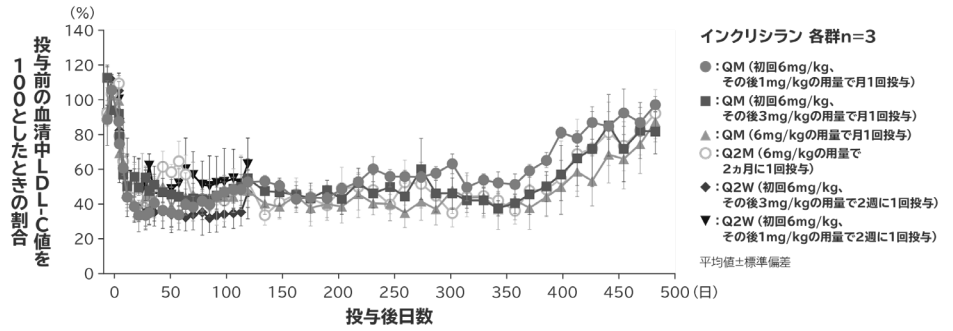
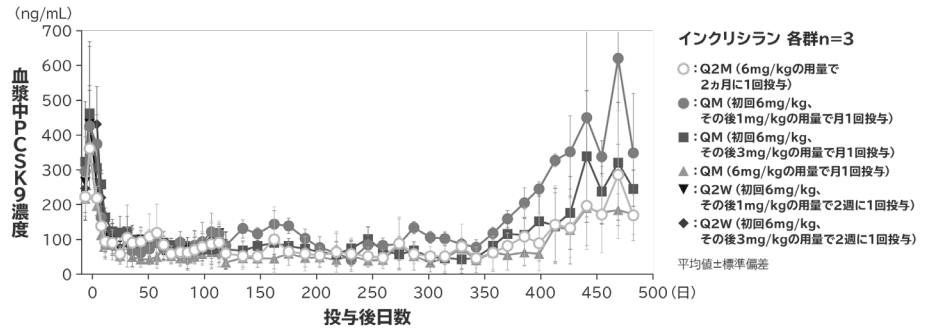
その結果、QM 投与群で PCSK9 濃度及び LDL-C 値の低下効果の用量依存的な持続がみられた。また、Q2W、QM、又は Q2M のいずれの投与群も血漿中 PCSK9 濃度及び血清中 LDL-C 値は投与前値と比較して低下し、Day20 までに最大の低下率 (PCSK9 : 93%、LDL-C : 74%) を示し、約 1 年後の投与終了まで低値を示した。用法用量により PCSK9 濃度及び LDL-C 値の低下率に大きな違いはみられなかった。インクリシランナトリウムの初回用量 6mg/kg を投与した後、より低用量 (1 又は 3mg/kg) を維持投与しても、血漿中 PCSK9 濃度及び血清中 LDL-C 値が低値のまま持続することが示された。

カニクイザルにインクリシランナトリウムを初回用量 6mg/kg で皮下投与した後、Q2W の用法用量で投与した群では、投与期間中に血漿中 PCSK9 濃度及び血清中 LDL-C 値は低下したものの、用量間で反応に差は認められなかった。また、Q2W と QM 投与の間で反応に差は認められなかったため、Day119 に薬力学的作用の評価を終了した。Q2W で 1mg/kg 及び 3mg/kg を投与した群では、Day119 の平均 LDL-C 値はそれぞれ 59%及び 46%であった。

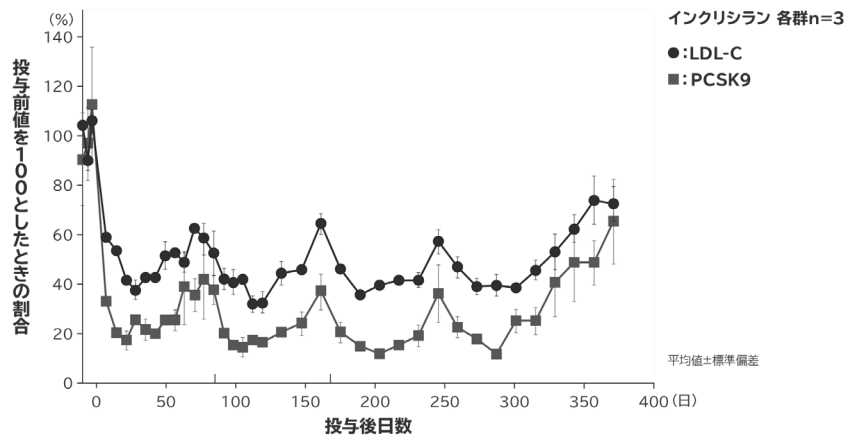
カニクイザルにインクリシランナトリウムを初回用量 6mg/kg で皮下投与した後、Q2M の用法用量で投与した群では、血漿中 PCSK9 濃度及び血清中 LDL-C 値の低下は Q2W 及び QM 投与群と同程度であった。Q2M 投与群では、次の投与前までに PCSK9 濃度及び LDL-C 値は部分的に回復した。試験終了時の Day483 では、LDL-C 値は 88%まで回復した。Q3M (10mg/kg) の初回投与後、血漿中 PCSK9 濃度及び血清中 LDL-C 値は低下したが、2 回目の投与前にはいずれも投与前値の 40%~60%まで回復した。Day253 で投与を終了し、Day371 に採血を終了した。

最終測定時の Day371 に LDL-C 値及び PCSK9 濃度の部分的回復が認められた (LDL-C 値及び PCSK9 濃度は投与前値の平均約 60%~70%まで回復)。

なお、検討したいずれの用法用量でもタキフィラキシーの兆候は認められなかった。



【上図】値は血漿中 PCSK9 濃度 (ng/mL、平均値±標準偏差、n=3) の推移を示す。
 【下図】値は投与前の血清中 LDL-C 値を 100 としたときの割合 (%、平均値±標準偏差、n=3)。
 カニクイザルにインクリシランを Q2W、QM、又は Q2M 投与したときの
 血漿中 PCSK9 濃度及び血清中 LDL-C 値



値は投与前の血漿中 PCSK9 濃度又は血清中 LDL-C 値を 100 としたときの割合 (%、平均値±標準偏差、n=3)。

カニクイザルにインクリシランを Q3M 投与したときの
 血漿中 PCSK9 濃度及び LDL-C 値

4) カニクイザルに対するインクリシランの PK/PD 試験²⁰⁾ (カニクイザル)

雌雄のカニクイザルにインクリシランナトリウム 6mg/kg を単回静脈内投与 (n=2/性)、又は 1、3、若しくは 6mg/kg を単回皮下投与した (n=4/性/群)。反復投与試験では、6mg/kg を単回皮下投与した後、3mg/kg を QM で計 3 回皮下投与し、もう一方の群には 3mg/kg を Q2W で計 6 回皮下投与した (n=3/性/群)。その結果、インクリシランナトリウムを 6mg/kg で単回静脈内投与したときの PCSK9 濃度及び LDL-C 値の最大低下率はそれぞれ 67% 及び 34% であり、このときのインクリシランの C_{max} 及び投与 4 時間後までの AUC_{0-t} 値はそれぞれ 146 µg/mL 及び 26.4h・µg/mL であった。インクリシランナトリウム (1、3、又は 6mg/kg) を皮下投与すると、用量増加とともに血漿中インクリシラン濃度の上昇と血漿中 PCSK9 濃度及び血清中 LDL-C 値の低下が認められ、6mg/kg 群での PCSK9 及び LDL-C の最大低下率はそれぞれ 78% 及び 50% であり、このときのインクリシランの C_{max} 及び投与 8 時間後までの AUC_{0-t} 値はそれぞれ 1.03 µg/mL 及び 6.53h・µg/mL であった。3mg/kg 単回投与でも 6mg/kg 単回投与と同程度の PCSK9 及び LDL-C 低下率が認められたが、3mg/kg 群の C_{max} 及び AUC_{0-t} は 6mg/kg 群の約半分であった。ただし、3mg/kg 群の PCSK9 低下効果の持続時間は 6mg/kg 群の 3 分の 1 であった。QM と Q2W 投与群で同程度の曝露量と PCSK9 及び LDL-C 低下率が認められたことから、低頻度の投与でも同等の効果が得られることが示された。

PCSK9 の最大低下率は用量増加とともにわずかな上昇が認められた。一方、PCSK9 低下効果の持続時間に対しては用量による影響がより顕著に認められており、PCSK9 濃度が投与前値の 50% 未満に維持された期間は、1、3、及び 6mg/kg の単回投与群でそれぞれ投与後 7、28、及び 84 日間であり、用量増加とともに維持期間が延長された。Q2W 及び QM 投与群では最終投与後 84 日間であった。LDL-C 値が投与前値の 50% 未満に維持された期間は、QM 及び Q2W 投与群でそれぞれ最終投与後 49 及び 56 日間であった。なお、血漿中インクリシラン濃度はすべての投与群で投与 24 時間後までに検出限界 (20ng/mL) 以下になったことから、インクリシランの血中濃度と作用持続時間との間には時間的なずれがあることが示された。

カニクイザルにおけるインクリシランの曝露量と
血漿中 PCSK9 及び血清中 LDL-C 低下効果を指標とした PK/PD 相関

用量 (mg/kg) 及び n 数	投与回数 / 投与経路	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-t} (h・µg/mL)	血漿中 PCSK9 濃度		血清中 LDL-C 値	
				最大低下率 (%)	50%以上の 低下効果の 持続時間 (日)	最大低下率 (%)	50%以上の 低下効果の 持続時間 (日)
6 (雄 2、雌 2)	単回/IV	146	26.4	67	7	34	—
1 (雄 4、雌 4)	単回/SC	0.137	0.741	60	7	30	—
3 (雄 4、雌 4)	単回/SC	0.526	3.06	73	28	48	—
6 (雄 4、雌 4)	単回/SC	1.03	6.53	78	84	50	1
6/3 QM ^{a)} (雄 3、雌 3)	反復/SC	0.478	2.60	84	154 (最終投与 後 84 日間)	67	112 (最終投与 後 49 日間)
6/3 Q2W ^{b)} (雄 3、雌 3)	反復/SC	0.434	2.61	85	154 (最終投与 後 84 日間)	71	119 (最終投与 後 56 日間)

a) 初回 6mg/kg を投与後、3mg/kg を月 1 回、計 3 回投与 (6/3mg/kg QM)

b) 初回 6mg/kg を投与後、3mg/kg を 2 週に 1 回、計 6 回投与 (6/3mg/kg Q2W)

— : 50%に到達せず

(3) 作用発現時間・持続時間

「V-5. (2) 臨床薬理試験」及び「V-5. (3) 用量反応探索試験」の項参照。
(カニクイザル)

カニクイザルを用いた単回投与試験では、単回投与後の PCSK9 及び LDL-C 値は、投与後 20~30 日に最も低下し、ベースライン値まで回復するまでに投与後 150 日以上を要した。カニクイザルを用いた反復投与試験では、投与終了後も PCSK9 蛋白及び LDL-C 値の持続的な低下が認められた。検討したいずれの用量及び投与レジメンにおいても薬効の減弱は認められなかった。また、インクリシランの全身曝露量が低下しても、PCSK9 及び LDL-C 値の低下が持続的に認められたことから、PK と PD の持続時間には乖離があることが示された。

(「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な
血中濃度

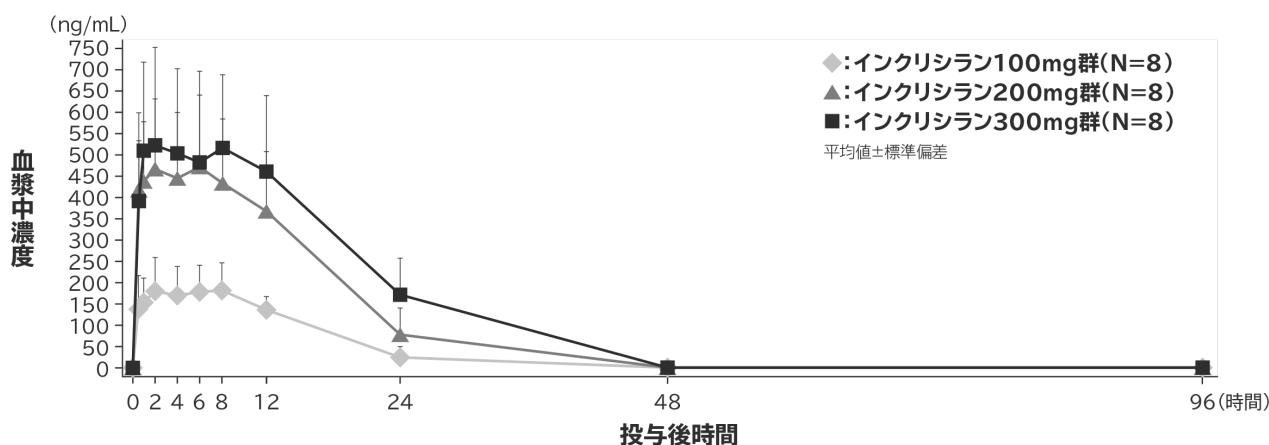
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認され
た血中濃度

1) 国内第 II 相用量設定試験 (ORION-15) ⁶⁾

[初回投与]

日本人高コレステロール血症患者 (HeFH 患者を含む) 24 例を対象に、インクリシランナトリウム 100mg、200mg、300mg を皮下投与したとき、インクリシランは速やかに吸収され、投与後 48 時間の間にはほぼ定量限界以下となった。200mg 及び 300mg を投与したときのインクリシランの半減期は、約 4~9 時間であった。なお、100mg の半減期については、 T_{max} 以降に定量限界を上回る濃度データが 3 点以上存在しなかったため算出しなかった。インクリシランの曝露量 (C_{max} 及び AUC_{0-48h}) は 100~300mg の用量範囲でほぼ投与量に比例して増加した。



インクリシランナトリウム 100~300mg を皮下投与したときの血漿中濃度推移
(平均値±標準偏差、各 8 例)
(ORION-15、PK 解析対象集団)

日本人患者にインクリシランナトリウム 100~300mg を皮下投与したときの
PK パラメータ (ORION-15、PK 解析対象集団)

PK パラメータ 平均値±標準偏差 (CV%)	インクリシランナトリウムの投与量					
	100mg (N=8)		200mg (N=8)		300mg (N=8)	
	n		n		n	
AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	8	2870±846 (29.5)	8	7710±2370 (30.8)	8	9470±3380 (35.6)
AUC_{0-48h} (ng·h/mL)	8	3150±755 (23.9)	8	8580±2210 (25.8)	8	11200±4320 (38.5)
AUC_{inf} (ng·h/mL) ^{a)}	-	NA	4	8260±2180 (26.4)	2	11000、13600
C_{max} (ng/mL)	8	211±80.3 (38.1)	8	539±183 (34.0)	8	607±218 (35.9)
T_{max} ^{b)} (h)	8	3.83 (0.50-8.00)	8	3.83 (0.433-6.00)	8	6.04 (1.00-11.7)
$T_{1/2}$ ^{a)} (h)	-	NA	4	6.80±2.00 (29.4)	2	6.98、8.18

CV : 変動係数、NA : 該当なし

C_{max} 後、3 つ以上のデータポイントが含まれない場合は、 $T_{1/2}$ を算出しなかった。

a) 消失相の回帰分析の R^2 補正値が 0.75 を下回る場合、又は AUC_{last} からの推定で求めた AUC_{inf} に対する外挿部分の比率 (% AUC_{extrap}) が 20% 超の被験者は要約統計量から除外した。

b) 中央値 (最小値-最大値)

注) 本剤の承認されている「効能又は効果」及び「用法及び用量」は以下のとおりである。
 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
 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。

2) 海外第I相試験 (ALN-PCSSC-001、外国人) ^{4,5)}

[単回投与]

LDL-C高値の成人を対象に、インクリシランナトリウム300mgを単回皮下投与したときのインクリシランの血漿中濃度は、投与後4.00時間(範囲：2.00～4.00時間)にC_{max}に達し、インクリシランの曝露量(C_{max}及びAUC)は以下のとおりであった。

インクリシランナトリウム単回皮下投与時(スタチン非併用)の PKパラメータ (ALN-PCSSC-001、PK解析対象集団)

PKパラメータ 平均値(CV%)	インクリシラン300mg群 (N=3)
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	6674 (7.9)
AUC _{last} (ng·h/mL)	6682 (7.8)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	7576 (6.7)
C _{max} (ng/mL)	407 (10.7)
T _{max} ^{a)} (h)	4.00 (2.00-4.00)
T _{1/2} (h)	7.34 (8.4)

CV：変動係数

a) 中央値(最小値-最大値)

[反復投与]

LDL-C高値の成人を対象にインクリシランナトリウム300mgをQMで2回反復皮下投与した。インクリシランナトリウム300mgを投与された被験者は、スタチン併用群と非併用群の2群に分けた。インクリシランの血漿中濃度は投与後非スタチン群で8.00時間(範囲：2.0～12.0時間)、スタチン併用群で6.00時間(範囲：4.0～8.0時間)にC_{max}に達し、インクリシランの曝露量(C_{max}及びAUC)は以下のとおりであった。C_{max}及びAUC_{0-24h}に基づく累積係数は、スタチン非併用群で1.00及び0.967、スタチン併用群で1.31及び1.12であった。反復投与による明らかな累積は認められなかった。

インクリシランナトリウム反復投与時の PK パラメータ
(ALN-PCSSC-001、PK 解析対象集団)

PK パラメータ 平均値 (CV%)	インクリシランナトリウムの用法・用量	
	300mg QM	
	スタチン非併用群	スタチン併用群
初回投与		
N	6	4
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	10068 (31.7)	12286 (35.9)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	12823 ^{b)} (15.9)	13415 ^{b,c)} (13.0)
AUC _{last} (ng·h/mL)	10070 (31.7)	12286 (35.9)
C _{max} (ng/mL)	809 (52.6)	928 (40.4)
T _{max} ^{a)} (h)	6.00 (0.50-12.00)	4.00 (2.00-8.00)
T _{1/2} (h)	3.75 ^{b)} (29.5)	11.3 ^{b,c)} (130)
最終投与 (Day28) 後		
N	6	3
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	9444 (27.7)	14183 (48.8)
AUC _{tau} (ng·h/mL)	15586 (19.8)	18860 (21.0)
AUC _{last} (ng·h/mL)	9444 (27.7)	14183 (48.8)
C _{max} (ng/mL)	750 (46.5)	1252 (74.8)
T _{max} ^{a)} (h)	8.00 (2.00-12.00)	6.00 (4.00-8.00)
T _{1/2} (h)	3.54、3.63 ^{d)}	2.76、12.0 ^{c,d)}
累積係数		
AUC _{0-24h}	0.967 (18.3)	1.12 (7.0)
C _{max}	1.00 (30.5)	1.31 (33.1)

CV：変動係数

a) 中央値 (最小値-最大値)

b) n=3

c) %AUC_{extrap} が 20% を上回った被験者 1 例を含む

d) n=2、個別値

注) 本剤の承認されている「効能又は効果」及び「用法及び用量」は以下のとおりである。

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

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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) スタチンとの薬物間相互作用

(*in vitro*)²¹⁾

ヒトにおいて、インクリシランが CYP アイソザイム及びトランスポーターと関係する薬物相互作用の可能性は低いと考えられる（「VII-6. (2) 代謝に關与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率」及び「VII-8. トランスポーターに関する情報」の項参照）。

(外国人)²¹⁾

LDL-C 高値の外国人被験者を対象とした ALN-PCSSC-001 においてスタチン併用又は非併用下でインクリシランナトリウムを反復投与したとき、スタチンの併用はインクリシランの PK 及び PD に対して臨床的に重要な影響を及ぼさなかった（「VII-1. (2) 2) 海外第 I 相試験 (ALN-PCSSC-001、外国人)」の項参照）。

2) アトルバスタチン及びロスバスタチンの PK に対するインクリシランの影響 (ORION-10、外国人)²²⁾

LDL-C 高値の外国人 ASCVD 患者を対象に、プラセボ又はインクリシランナトリウム 300mg を Day1、90、270、450 に皮下投与した第 III 相試験 (ORION-10) において、ITT 集団 (1561 例) の 94.7% が脂質低下剤を使用しており、スタチンを使用していた被験者の割合は 89.2% であった。

アトルバスタチン 80mg 1 日 1 回 (QD) 及びロスバスタチン 40mg QD の PK に対するインクリシランの影響を評価した結果、Day450 及び Day510 のアトルバスタチン及びロスバスタチンの血漿中濃度は、いずれも非併用 (プラセボ群) 及び併用 (インクリシラン群) 間で大きな差はなく、全体としての幾何平均比 (GMR、併用/非併用) は Day450 でそれぞれ 1.05 及び 1.19、Day510 でそれぞれ 1.04 及び 1.02 であった。Time window (アトルバスタチン又はロスバスタチンの投与時間に対する実時間の許容範囲) 別の血漿中アトルバスタチン濃度及びロスバスタチン濃度 (平均値) は、アトルバスタチンの 0h to <6h (Day450 で非併用 21.1ng/mL、併用 37.8ng/mL、Day510 で非併用 20.4ng/mL、併用 47.4ng/mL) を除き、非併用と併用で大きな差はみられなかった。

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメント解析

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

「VII-1. (2) 1) 国内第 II 相用量設定試験 (ORION-15)」の項参照。

(5) 分布容積

日本人高コレステロール血症患者 (HeFH 患者を含む) 16 例を対象に、インクリシランナトリウム 200mg 又は 300mg を投与したときの見かけの分布容積は 158~319L であった⁶⁾ (「VII-1. (2) 1) 国内第 II 相用量設定試験 (ORION-15)」の項参照)。

(6) その他

該当資料なし

VII-3. 母集団 (ポピュレーション) 解析²³⁾

PK について母集団解析は実施していない。

海外で実施された第 I 相から第 III 相までの臨床試験に基づいて構築した母集団薬力学 (popPD) 最終モデル、さらに最終モデルのデータセットに国内で実施した ORION-15 のデータを追加して popPD 解析を実施した。

(1) 解析方法

薬効コンパートメント (one compartment, first order elimination) に PCSK9 コンパートメント (間接反応) 及び LDL-C コンパートメント (間接反応) を組み合わせた kinetic-pharmacodynamic (K-PD) モデルを適用した。

(2) パラメータ変動要因

1) popPD 最終モデル²³⁾

モデルの構築には 9 つのインクリシランの臨床試験 (ALN-PCSSC-001、ORION-1、ORION-3、ORION-6、ORION-7、ORION-9、ORION-10、ORION-11、及び ORION-12) における 4328 例のデータを利用し、そのうち 1967 例にはプラセボが、2361 例にはインクリシランナトリウム 25~900mg が投与された。

共変量解析において、体重、年齢、性別、スタチンの併用、患者集団 (ASCVD 患者 vs HeFH 患者 vs 腎機能又は肝機能障害患者 vs 健康被験者)、及び人種など 120 の共変量と PD の関係 (5 つの PD パラメータそれぞれに対して 24 の共変量) を検討した結果、検討された共変量については臨床的に重要ではないと判断された。

ORION-9、ORION-10、及び ORION-11 の被験者特性を持つ仮想集団を用いた popPD 最終モデルによりインクリシランナトリウム 300mg を Day1、Day90、及びそれ以降 6 ヶ月間隔で皮下投与したときの PCSK9 及び LDL-C の低下をシミュレートした結果、投与後 27 日で最大の低下作用を示し、6 ヶ月間隔の投与で LDL-C の変動はほとんど認められなかった。定常状態のシミュレーションで推定された ASCVD 患者及び HeFH 患者における LDL-C は、いずれもそれぞれの目標値 (ASCVD 患者: 70mg/dL、HeFH 患者: 100mg/dL) を下回った。LDL-C のベースライン値はこれらの患者集団で異なっていたが、推定されるベースラインからの変化量は ASCVD 患者と HeFH 患者で同程度 (約 -49mg/dL) であった。

注) 本剤の承認されている「効能又は効果」及び「用法及び用量」は以下のとおりである。

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

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。

2) ORION-15 popPD 解析²³⁾

外国人 4319 例を含めた popPD 最終モデルのデータセットに国内で実施した ORION-15 の日本人 312 例のデータを追加し、日本人患者における LDL-C 及び PCSK9 の薬力学的反応を popPD で解析した。

モデル推定した反復投与時の LDL-C 及び PCSK9 の低下率は日本人と外国人で同様であった。日本人における LDL-C 及び PCSK9 のベースラインからの低下率 (中央値) は外国人よりもわずかに大きいことが推定されたが、推定値の範囲 (5 パーセントイル及び 95 パーセントイル) はほぼ重なった。モデル推定した LDL-C 及び PCSK9 の用量反応曲線から 200mg を上回る 300mg の治療上のベネフィットは民族にかかわらず同じであることが示唆された。

VII-4. 吸収

該当資料なし

(ヒトにインクリシランナトリウムを皮下投与したときの絶対バイオアベイラビリティは算出していない²⁴⁾。)

<参考: ラット及びカニクイザル>²⁵⁾

雌雄 Sprague-Dawley ラット (n=20/性/群) にインクリシランナトリウム 5mg/kg を単回静脈内ボーラス投与及び単回皮下投与したときの絶対バイオアベイラビリティは 35.1%であった。

また、雄の Sprague-Dawley ラット (n=3/群) にインクリシランナトリウム 5mg/kg を単回静脈内投与 (1 時間の持続注入) 及び単回皮下投与したときのバイオアベイラビリティは 48.9%であった。

雌雄カニクイザルにインクリシランナトリウム 6mg/kg を単回静脈内ボーラス投与 (n=2/性)、及び 4 又は 120mg/mL の投与液としてインクリシランナトリウム 6mg/kg を単回皮下投与 (n=4/性/群) したときの絶対バイオアベイラビリティの平均値は、それぞれ 24.7%及び 33.8%であり、皮下投与時のバイオアベイラビリティは、投与液の濃度にはほとんど影響を受けないことが示された。

VII-5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット、カニクイザル>

雄 Sprague-Dawley ラット (n=10) に ^{14}C -インクリシランナトリウム 65mg/kg を単回皮下投与し、定量的全身オートラジオグラフィ (QWBA) で臓器及び組織中の総放射能濃度を測定した。脊髄及び脳において、測定した投与後 1～2352 時間のほとんどの時点で、放射能が非常に低濃度、又はほとんど検出されなかった²⁶⁾。

また、雄カニクイザル (n=9) に ^{14}C -インクリシランナトリウム 20mg/kg を単回皮下投与し、全身切片中の放射能を QWBA により測定した。脊髄及び脳において、測定した投与後 1～1008 時間のすべての時点で、放射能は非常に低く、定量限界値をわずかに上回る程度の濃度であった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット、ウサギ>

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験でインクリシランの胎盤通過を検討した。

妊娠ラット (n=9/群) にインクリシランナトリウム 50、100、及び 150mg/kg を 12 日間 (妊娠 6 日から妊娠 17 日) 反復皮下投与したとき、母動物における C_{\max} 及び AUC_{last} は概ね用量に比例して増加した。いずれの用量でも胎児血漿中インクリシラン濃度は定量可能であった。投与後 1 時間における胎児/母動物血漿中濃度比は 0.0065～0.016 の範囲であった。

妊娠ウサギ (n=3/群) にインクリシランナトリウム 50、100、及び 150mg/kg を 13 日間 (妊娠 7 日から妊娠 19 日) 反復皮下投与したとき、母動物における C_{\max} 及び AUC_{last} は概ね用量に比例して増加した。投与後 24 時間における胎児血漿中インクリシラン濃度は、いずれの用量でも定量限界未満 (BQL) であった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>²⁷⁾

授乳中のラット (n=4/群) にインクリシランナトリウム 50、100、及び 150mg/kg を妊娠 6 日から授乳 11 日まで反復皮下投与したとき、授乳 11 日の投与後 8 時間における母動物血漿中インクリシラン濃度は用量の増加に伴って上昇し、50、100、及び 150mg/kg 群でそれぞれ 1110、8470、及び 11200ng/mL であった。乳汁中濃度は 50、100、及び 150mg/kg 群でそれぞれ 1170、3840、及び 3970ng/mL であり、インクリシランの乳汁移行が認められた。投与後 1 及び 2 時間における乳児血漿中インクリシラン濃度はいずれの用量でも BQL であった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：ラット、カニクイザル>

1) ラットにおける組織分布（ラット）²⁶⁾

雄 Sprague-Dawley ラット (n=10) に ¹⁴C-インクリシランナトリウムを 65mg/kg で単回皮下投与し、QWBA で臓器及び組織中の総放射能濃度を測定した。測定は投与後 1、4、24、72、120、168、336、672、1032、及び 2352 時間に行った。

すべての時点で最高濃度の放射能が確認された組織は投与部位であり、続いて肝臓及び腎皮質に高い放射能濃度が認められた。ほとんどの時点で、放射能が非常に低濃度、又はほとんど検出されなかった組織は、眼の水晶体、白色脂肪、骨、骨格筋、及び神経組織（脊髄及び脳）であった。最終測定時点である投与後 2352 時間では、45 組織のうち 15 組織で放射能が定量可能であった。

ほとんどの組織（45 組織中 28 組織）における放射能の T_{max} は投与後 24～72 時間の範囲で観察された。皮下投与部位、肝臓、及び腎臓の C_{max} 及び AUC の値は、通常、他の組織よりも少なくとも 10 倍大きかった。すべての組織からの放射能の消失は比較的遅く、すべての組織の半減期は 100 時間を超えていた。

500 時間以上の組織中半減期は、血液（心臓、1304.7 時間）、脳（延髄、1105.9 時間）、眼（ブドウ膜、1070.8 時間）、副腎（725.2 時間）、副腎髄質（618.6 時間）、脾臓（606.7 時間）、脊髄（553.1 時間）、胃（胃粘膜、531.6 時間）、及び皮下投与部位（526.1 時間）で確認された。2 組織（大脳及び眼の水晶体）の放射能半減期は、十分な評価時点数が得られず、算出できなかった。標的臓器である肝臓の半減期は 270.6 時間であった。

雄ラットに¹⁴C-インクリシランナトリウムを単回皮下投与したときの組織中総放射能濃度 (QWBA)

組織	濃度 (µg equiv/g 組織)									
	1h	4h	24h	72h	120h	168h	336h	672h	1032h	2352h
脂肪 (褐色)	4.7	4.9	2.8	3.1	2.1	3.1	1.6	0.7	0.2	BQL
脂肪 (白色)	0.2	0.6	1.0	1.2	0.9	0.4	0.3	0.2	BQL	BQL
副腎	2.0	3.3	3.6	6.6	5.2	3.3	2.0	0.9	0.5	0.2
副腎 (皮質)	1.6	2.8	3.2	5.6	3.7	2.9	1.7	0.5	0.2	0.1
副腎 (髄質)	3.6	5.3	7.2	10.0	9.9	6.5	4.5	1.9	1.4	0.3
胆汁 (胆管内)	20.7	25.7	28.2	25.1	14.0	7.5	6.0	0.5	BQL	BQL
血液 (心臓)	10.0	6.9	0.5	0.3	0.2	0.2	0.2	0.1	0.1	BQL
骨	0.3	0.7	0.9	1.4	0.8	0.9	0.5	0.3	0.3	BQL
骨髄	3.2	6.2	10.9	16.3	12.8	10.5	9.1	2.5	1.6	0.2
脳 (小脳)	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2	0.2	BQL	BQL
脳 (大脳)	0.1	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.4	0.3	BQL	BQL
脳 (延髄)	BQL	0.3	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	BQL	BQL
盲腸	4.2	16.4	21.4	12.4	10.6	9.2	6.6	4.8	2.3	BQL
盲腸 (内容物)	BQL	4.9	208.5	69.1	9.8	6.8	2.8	0.5	BQL	BQL
精巣上体	1.5	2.8	4.6	3.7	3.2	3.2	2.0	1.4	0.5	BQL
食道	1.2	3.7	4.6	3.4	3.2	3.7	2.7	0.6	0.1	BQL
眼 (水晶体)	BQL	BQL	0.3	0.1	0.1	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
眼 (ブドウ膜)	1.2	2.3	2.5	1.4	1.6	0.7	0.6	0.4	0.4	BQL
ハーダー腺	2.2	6.7	13.2	15.9	13.6	10.2	8.7	8.2	4.2	0.6
心臓	3.0	4.3	3.9	3.7	3.2	3.1	2.1	0.9	0.2	BQL
腎臓 (皮質)	53.7	152.7	383.0	278.4	226.0	151.3	114.4	30.9	9.0	1.8
腎臓 (髄質内層)	25.9	18.9	2.4	2.2	3.8	2.6	1.6	0.5	0.1	BQL
腎臓 (髄質)	26.2	30.1	42.3	43.3	29.1	17.7	12.6	7.2	2.5	0.4
腎臓 (髄質外層)	30.4	51.5	69.6	61.7	43.0	22.5	23.2	10.8	2.9	0.2
大腸	3.0	8.7	18.7	18.2	14.7	13.4	9.7	3.6	1.5	BQL
大腸 (内容物)	BQL	0.3	114.5	66.6	6.2	7.0	4.4	0.6	BQL	BQL
肝臓	144.5	463.4	652.6	335.3	351.7	284.0	101.4	6.8	0.4	0.3
肺	2.3	2.4	1.1	1.7	1.4	1.6	1.5	0.3	0.1	BQL
リンパ節	1.6	3.4	14.5	18.3	17.1	10.7	6.7	2.7	1.3	BQL
乳腺領域	1.3	3.5	4.4	4.3	3.6	3.5	3.3	0.3	0.2	BQL
口腔粘膜	2.2	5.0	2.3	2.6	5.4	1.9	1.3	1.0	0.2	0.1
膵臓	2.1	5.5	11.2	12.3	13.7	12.4	12.1	6.3	2.0	0.4
脳下垂体	1.9	2.6	1.2	3.9	3.2	2.5	1.7	1.0	BQL	BQL
包皮腺	2.2	5.5	6.7	12.7	13.4	9.9	6.7	2.6	1.0	BQL
前立腺	1.9	2.8	4.4	6.3	2.7	2.6	2.2	0.7	0.2	BQL
唾液腺	4.3	6.8	13.5	17.9	14.2	14.3	14.3	3.9	1.1	0.2
精囊	0.5	1.7	1.8	2.5	2.2	2.0	1.0	0.2	BQL	BQL
骨格筋	0.4	0.8	1.1	1.2	0.9	0.9	0.6	0.4	0.2	BQL
皮膚 (非有色)	1.7	4.1	3.0	2.1	2.0	1.2	1.1	0.7	0.2	BQL
小腸	2.2	3.0	4.9	5.3	4.5	3.7	2.2	1.1	0.4	BQL
小腸 (内容物)	19.7	91.3	301.9	34.4	9.5	7.4	4.8	0.4	BQL	BQL
脊髄	BQL	0.2	0.2	0.3	0.4	0.3	0.2	0.1	0.1	BQL
脾臓	1.2	2.7	5.8	6.1	6.2	5.3	4.8	1.8	0.8	0.5
胃 (内容物)	BQL	37.4	2.1	0.2	3.2	0.1	BQL	BQL	BQL	BQL
胃 (胃粘膜)	2.0	2.9	3.8	5.2	7.3	5.8	5.4	2.4	1.0	0.3
皮下投与部位	5607.7	5485.1	3209.4	3119.1	3069.6	2239.1	524.5	344.1	217.6	37.2
精巣	0.7	2.0	3.3	2.5	2.4	2.2	1.5	0.7	0.2	BQL
胸腺	0.5	0.9	2.5	3.6	5.4	4.2	3.6	2.2	0.4	BQL
甲状腺	4.1	9.3	15.4	18.3	13.7	13.1	12.2	1.2	0.8	BQL
膀胱	3.9	9.4	9.9	13.6	10.7	9.5	9.1	0.3	0.3	BQL
膀胱 (貯尿)	1991.4	2505.1	71.8	20.5	14.3	8.0	4.3	0.3	BQL	BQL

BQL : 定量限界 (0.101µg equiv/g) 未満

2) カニクイザルにおける組織分布 (カニクイザル)

雄カニクイザル (n=9) に ^{14}C -インクリシランナトリウムを 20mg/kg 単回皮下投与し、全身切片中の放射能を QWBA により測定した。測定は投与後 1、4、24、72、120、168、336、672、及び 1008 時間に行った。

すべての時間で高濃度の放射能が認められた組織は肝臓であり、次いで、初期の時点 (投与後 4 時間) のみであったが腎臓中の放射能も高かった。すべての時点で放射能が低濃度、又はほとんど検出されなかった組織は、眼全体及び関連する組織 (水晶体及びブドウ膜) であった。神経組織 (脊髄及び脳) 中の放射能も非常に低く、定量限界値をわずかに上回る程度の濃度であった。

C_{\max} の値から、肝臓及び腎臓が最も高い放射能濃度を示し、どちらも同程度の値であった (それぞれ、327 及び 351 $\mu\text{g equiv/g}$)。次に高い濃度を示した組織は胆嚢であり (78.2 $\mu\text{g equiv/g}$)、肝臓及び腎臓の約 1/4 であった。 T_{\max} はすべての組織で 1~672 時間の範囲内であり、肝臓及び腎臓では、それぞれ 72 及び 4 時間であった。肝臓の AUC_{last} (200000h $\cdot\mu\text{g equiv/g}$) は、リンパ節 (25100h $\cdot\mu\text{g equiv/g}$) の約 8 倍高かった。腎臓の皮質、全体、錐体、及び髄質の値は、それぞれ 8510、7360、6280、及び 2900h $\cdot\mu\text{g equiv/g}$ であった。放射能の滞留時間が長いため、大部分の組織で正確な半減期を算出することはできなかったが、肝臓及び腎臓の半減期は、それぞれ約 1980 及び 657 時間であった。QWBA の最終測定時点 (投与後 1008 時間) においても、すべての組織で放射能が検出された。

雄カニクイザルに ¹⁴C-インクリシランナトリウムを単回皮下投与したときの組織中総放射能濃度 (QWBA)

組織	総放射能 (μg equiv/g)								
	1h	4h	24h	72h	120h	168h	336h	672h	1008h
副腎皮質	2.7	4.6	14.2	13.3	9.0	8.4	12.7	5.7	3.6
副腎髄質	3.3	2.9	15.3	3.4	3.9	15.9	7.6	2.9	2.4
副腎全体	2.7	4.3	12.9	12.5	8.0	9.7	12.0	5.3	3.3
膀胱壁	12.1	2.1	4.0	4.1	5.5	6.0	4.1	8.6	ND
血液 (心臓)	2.5	4.2	0.3	0.1	0.1	0.1 ^a	0.2	0.2	0.1
骨髄	1.0	5.9	13.8	12.3	14.4	6.8	5.1	4.8	7.1
脳	0.0 ^a	0.1	0.3	0.2	0.4	0.2	0.4	0.5	0.5
褐色脂肪	0.8	4.5	10.4	10.8	6.4	7.4	13.4	ND	ND
精巣上体	0.4	0.8	2.5	3.8	1.5	1.4	2.5	5.4	ND
眼 (水晶体)	ND	ND	0.2	0.2	0.4	0.0 ^a	0.2	0.2	0.3
眼 (ブドウ膜)	1.0	2.3	3.7	3.2	2.6	3.9	3.9	1.8	3.2
眼全体	0.1	0.3	0.5	0.4	0.4	0.7	0.6	0.2	0.3
胆嚢	2.8	37.1	78.2	12.3	9.4	3.7	7.6	5.1	4.6
ハーダー腺	NP	NP	NP	NP	NP	2.1	NP	NP	NP
心筋	0.5	3.1	4.1	4.3	4.2	3.8	4.7	4.2	3.8
腎皮質	9.0	35.2	17.2	15.5	20.1	7.4	7.3	7.4	4.0
腎髄質	7.1	20.9	8.1	2.4	3.6	1.5	2.3	3.0	2.0
腎錐体	19.3	351.4	3.1	1.9	NP	1.9	2.1	2.5	2.0
腎臓全体	9.0	46.3	13.4	11.9	17.6	5.7	6.3	6.6	3.1
大腸壁	1.0	6.0	17.6	11.7	9.6	7.2	10.2	5.9	5.1
肝臓	18.1	93.7	283.1	326.6	274.3	168.9	224.0	165.5	177.1
肺	3.0	6.6	1.4	0.7	0.7	0.6	0.6	0.5	0.7
リンパ節	1.8	14.9	20.7	NP	66.2	43.8	30.9	38.2	NP
膝臓	0.7	3.0	6.1	4.6	10.8	7.3	12.8	18.2	13.7
前立腺	0.9	2.2	4.4	4.0	3.9	2.9	10.8	2.1	NP
直腸壁	1.7	5.3	11.5	13.1	10.4	7.7	7.5	5.8	3.8
唾液腺	0.5	2.0	5.5	6.9	6.1	11.2	5.7	8.8	8.5
精嚢	0.6	NM	2.9	3.9	3.1	3.5	NP	2.3	ND
骨格筋	0.1	0.4	0.9	1.0	0.9	0.8	1.0	1.1	1.0
皮膚	0.2	1.9	3.5	2.8	3.6	3.9	3.4	2.6	0.8
小腸壁	1.3	4.2	13.1	12.0	10.5	7.7	7.7	5.0	4.6
脊髄	0.0 ^a	0.1	0.2	0.4	0.1	0.1 ^a	0.5	0.3	0.4
脾臓	1.0	6.2	12.2	10.1	11.7	4.7	5.9	6.9	5.2
胃壁 (gastric)	1.2	5.3	4.8	4.6	6.8	4.1	6.4	5.4	5.7
胃壁 (non-gastric)	ND	3.8	ND	ND	ND	ND	8.0	ND	ND
精巣	0.6	2.6	6.2	4.6	3.9	8.2	13.7	5.7	3.2
胸腺	1.1	3.4	6.2	ND	11.1	8.0	4.9	6.4	3.2
甲状腺	1.0	1.9	5.2	5.6	3.7	6.3	2.5	2.6	NP
白色脂肪	0.1	1.1	2.7	0.2	1.0	0.2	0.2	0.8	0.3
定量限界値	0.1	0.1	0.1	0.0	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1

ND: 識別できず (可視化のための組織中放射能濃度が不十分)、NM: 測定できず、NP: 存在せず

a 信頼性のある定量限界値未満

(6) 血漿蛋白結合率

(*in vitro*)

血漿蛋白結合率は濃度依存的であり、インクリシラン濃度の低下とともに上昇した。ヒト血漿におけるインクリシランの蛋白結合率は、検討した最低濃度 (0.5μg/mL) において最高値 (87.4%) を示し、最高濃度 (50μg/mL) では最低値 (17.0%) であった²⁴⁾。

VII-6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

(*in vitro*)

インクリシランはヌクレアーゼ (エキソヌクレアーゼ及びエンドヌクレアーゼ) による加水分解を介して代謝される²⁴⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率	<p>(<i>in vitro</i>) プールしたヒト肝ミクロソーム及びCYP特異的マーカー基質反応を用いた試験において、インクリシランはヒトCYPアイソフォーム (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、及びCYP3A4/5) に対して直接的な阻害作用及び時間依存的阻害作用を示さなかった [50%阻害濃度 (IC₅₀) : >612µmol/L]。インクリシランナトリウム 300mg 投与後の C_{max} [ORION-15 : 607ng/mL (0.037µmol/L)] に基づくと、IC₅₀ よりも十分低いため、インクリシランと併用薬間でCYPを介した薬物間相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。</p> <p>培養ヒト肝細胞を用いた試験において、インクリシランは濃度 1175nmol/L まで、CYP1A2、CYP2B6、及びCYP3A4のmRNA発現を誘導しなかった。</p>
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	該当しない
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	<p>(<i>in vitro</i>)²⁴⁾ ヒト血清中でインクリシランを 37°C、24 時間インキュベートしたときの残存アンチセンス (AS) 鎖の割合は約 80%、残存 S 鎖の割合は約 87%であった。ヒトの肝 S9 画分中でインクリシランを 37°C、24 時間インキュベーションしたときの残存 AS 鎖の割合は約 41%、残存 S 鎖の割合は約 71%であった。血清及び肝 S9 画分中でインキュベートしたときのインクリシランの <i>in vitro</i> 代謝プロファイルは、動物種間で類似していた。AS 鎖は、初期の時点で主に AS(n-1)3' 及び AS(n-1)5' に代謝された。遅い時点では、肝 S9 画分とのインキュベーションにより AS(n-4)5' 及び AS(n-5)5' が観察された。S 鎖に関しては、3' 末端に存在する GalNAc 残基が、エキソヌクレアーゼによる代謝から 3' 末端を保護する立体的効果を有しているため、比較的安定である。しかし、遅い時点では、糖部分が GalNAc リンカーから順次切断され、S 鎖の 3' 末端での連続的なエキソヌクレアーゼ作用に基づく代謝物が観察された。</p> <p>(外国人)²⁴⁾ インクリシランナトリウム 300mg を単回皮下投与した ORION-7 で得られた外国人健康被験者 (正常腎機能被験者) の血漿試料を用いて、インクリシランの代謝プロファイルを検討した結果、ヒト血漿中では全長型インクリシラン親化合物が主要成分であった。AS(n-1)3' 及び AS(n-1)5' [以下、AS(n-1)] も検出され、その血漿中濃度推移はインクリシランと類似していた。投与後 0.5 時間で AS(n-1) 濃度はインクリシラン濃度の約 11% であり、投与後 8 時間 (T_{max}) 及び投与後 48 時間にはそれぞれインクリシラン濃度の約 27% 及び 86% に増加した。代謝物 AS(n-2)3' 及び AS(n-2)5' はヒト血漿では確認されなかった。</p>
VII-7. 排泄	<p>(外国人)²⁴⁾ ORION-6 と ORION-7 の 2 試験を併合し、健康被験者にインクリシランナトリウム 300mg を単回皮下投与したときの投与後 0~24 時間の尿中排泄率 (Fe) % (0-24) 及び 0~48 時間の Fe% (0-48) はそれぞれ投与量の 14.0% 及び 15.9% であった。</p>
VII-8. トランスポーターに関する情報	<p>(<i>in vitro</i>) インクリシランは、多剤耐性蛋白質 (MDR) 1、乳癌耐性蛋白質 (BCRP)、有機アニオントランスポーター (OAT) 1、OAT3、有機カチオントランスポーター (OCT) 1、OCT2、OCT3、有機アニオントランスポーターポリペプチド (OATP) 1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、及び BSEP の基質ではなく、これらに対する阻害作用も示さなかった。</p>
VII-9. 透析等による除去率	<p>該当資料なし</p> <p>(参考) 末期腎不全患者を対象とした試験及び血液透析の影響を検討した試験は実施していない (「VII-10. (1) 腎機能障害患者 (ORION-7、外国人)」の項参照)。</p>

VII-10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者 (ORION-7、外国人)²⁸⁾

正常腎機能被験者 (CLcr 90mL/分以上) 8 例、軽度腎機能障害患者 (CLcr 60～89mL/分) 8 例、中等度腎機能障害患者 (CLcr 30～59mL/分) 8 例、重度腎機能障害患者 (CLcr 15～29mL/分) 7 例にインクリシランナトリウム 300mg を単回皮下投与したとき、 $T_{1/2}$ (平均値) は正常腎機能被験者で 10.1 時間、軽度、中等度、及び重度腎機能障害患者でそれぞれ 5.00、7.28、及び 6.76 時間であり、腎機能障害に伴う延長はみられなかった。

正常腎機能被験者に比べ、 C_{max} がそれぞれ約 2.3 倍、約 2.0 倍、約 3.3 倍、及び AUC_{0-48h} が約 1.6 倍、約 1.8 倍、約 2.3 倍に増加した。インクリシランナトリウム 300mg 投与後 60 日目の正常腎機能被験者、軽度腎機能障害患者、中等度腎機能障害患者及び重度腎機能障害患者における血清中 LDL コレステロールのベースラインからの変化率は、それぞれ-57.6%、-35.1%、-53.1%及び-49.2%であり、血漿中 PCSK9 のベースラインからの変化率は、それぞれ-68.1%、-74.2%、-79.8%及び-67.9%であった。

(2) 肝機能障害患者 (ORION-6、外国人)¹⁵⁾

健康成人 12 例、軽度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 A) 10 例、中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 B) 6 例にインクリシランナトリウム 300mg を単回皮下投与したとき、健康成人に比べ、 C_{max} がそれぞれ約 1.1 倍、約 2.1 倍、及び AUC_{0-48h} が約 1.3 倍、約 2.1 倍に増加した。軽度及び中等度肝機能障害患者における平均 $T_{1/2}$ はそれぞれ 8.57 時間及び 7.01 時間であり、健康成人 (9.38 時間) と比較して $T_{1/2}$ の延長はみられなかった。

インクリシランナトリウム 300mg 投与後 60 日目の健康成人、軽度肝機能障害患者、及び中等度肝機能障害患者における血清中 LDL コレステロールのベースラインからの変化率は、それぞれ-51.9%、-53.2%及び-39.7%であり、血漿中 PCSK9 のベースラインからの変化率は、それぞれ-73.9%、-70.3%及び-38.9%であった。

VII-11. その他

該当しない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由	設定されていない
VIII-2. 禁忌内容とその理由	<div style="border: 1px solid red; padding: 5px;"> <p>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</p> </div> <p>（解説） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症症状が発現する可能性が考えられることから、一般的な注意として記載した。</p>
VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。
VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。
VIII-5. 重要な基本的注意とその理由	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1 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。</p> <p>8.2 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]</p> </div> <p>（解説） 8.1 高コレステロール血症治療剤に共通する注意事項として設定した。 8.2 本剤とスタチン及び他の脂質異常症治療薬を併用する場合は、併用する薬剤の注意事項も遵守する必要があることから設定した。</p>
VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意	
(1) 合併症・既往歴等のある患者	設定されていない
(2) 腎機能障害患者	設定されていない
(3) 肝機能障害患者	設定されていない
(4) 生殖能を有する者	設定されていない
(5) 妊婦	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>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。</p> </div> <p>（解説） 非臨床試験の結果から、妊娠中の胎児でインクリシラン投与によるリスクが生じる可能性は低いと考えられる（「IX-2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）。しかしながら、妊娠中の女性を対象とした臨床試験は実施しておらず、妊婦への投与経験が少ないため、新生児の発達に対するリスクは不明である。</p>

(6) 授乳婦

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。

(解説)

非臨床試験では、1日1回の皮下投与後にラット乳汁中でインクリシランが認められているものの、哺乳中のラット新生児における全身吸収は認められていない(「VII-5.(3) 乳汁への移行性」の項参照)。また、インクリシランのヒト乳汁中への移行性は不明であり、母乳栄養児又は乳汁産生に対するインクリシランの影響に関するデータはない。

(7) 小児等

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。

(解説)

本剤の医薬品製造販売承認申請時点において、小児等に対する有効性及び安全性が確立していないことから記載した。

(8) 高齢者

設定されていない

VIII-7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

VIII-8. 副作用

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

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

(解説)

注射部位反応は、本剤の企業中核データシートに記載の副作用に基づき設定した。肝機能障害は、国内第II相試験(ORION-15)において肝機能障害に関連する有害事象の発現割合がプラセボ群と比較して本剤300mg群で高かったこと、また本剤との因果関係が否定できないと判断された事象が複数例で認められていることを踏まえて設定した。発現割合は、海外第III相試験(ORION-5、ORION-9、ORION-10、ORION-11)及び国内第II相試験(ORION-15)の本剤群※における併合解析から算出した。

※ORION-15では300mg群を記載した。

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

VIII-10. 過量投与

設定されていない

VIII-11. 適用上の注意

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。

(解説)

本剤の臨床試験及び企業中核データシートに基づき設定した。

VIII-12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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ヵ月間の本剤投与期間中では4.9% (90/1830例)であった。

(解説)

本剤投与によりADAが産生される可能性があるため、海外第III相試験(ORION-9、ORION-10、ORION-11)の情報に基づき記載した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験

インクリシランの心血管系、呼吸系及び中枢神経系に及ぼす影響を検討した。結果の概略を下表に示す。
テレメトリー装着カニクイザルを用いた *in vivo* 安全性薬理試験で心血管系及び呼吸系に対するインクリシランの影響を評価したところ、心電図パラメータに変化は認められず、心電図波形の異常及び不整脈も認められなかった。また、インクリシランは心拍数、血圧、呼吸数及び体温に影響を及ぼさなかった。カニクイザルを用いた4週間反復投与毒性試験、15週間反復投与毒性試験、40週間反復投与毒性試験で神経学的評価を実施し中枢神経系に対する影響を評価したところ、いずれの検査項目でも検討した最高用量までインクリシラン投与に関連する影響は認められなかった。

試験項目	動物種	検査項目	投与量及び投与方法	試験結果
心血管系及び呼吸系に及ぼす影響	雄カニクイザル n=4/群	心拍数、収縮期、拡張期、及び平均動脈圧、並びに脈圧、心電図パラメータ (PR、QT、QTc 間隔、QRS 時間)、呼吸数、及び体温	0、10、50、250mg/kg Day1、Day15、Day29 に 反復皮下投与	影響なし NOEL： 250mg/kg 以上
中枢神経系に及ぼす影響	雌雄カニクイザル n=5/性/群	姿勢の反応（固有位置感覚、踏み直り反応）、脊髄神経機能（筋緊張度、屈曲反射、及び陰反射）、及び脳神経への影響（頭部運動、頭部対称性、頭部筋緊張度、顎緊張度、眼の反応、眼の対称性、眼位、眼瞼反射、及び対光反射）	0、10、50、250mg/kg Q2W 計3回、又は 30mg/kg QW 計5回 4週間反復皮下投与	影響なし NOEL： 250mg/kg 以上
			0、10、50、250mg/kg Q4W 計4回、又は 125mg/kg Q2W 計8回 15週間反復皮下投与	
	雌雄カニクイザル n=4/性/群		0、30、100、300mg/kg Q4W 計11回 40週間反復皮下投与	影響なし NOEL： 300mg/kg 以上

NOEL：無作用量、QW：1週間に1回、Q2W：2週間に1回、Q4W：4週間に1回

(3) その他の薬理試験

1) 副次的薬理試験（参考情報）

① オフターゲット活性の解析 (*in silico* 及び *in vitro*)

インクリシランにより阻害される可能性のある RNA を特定する目的で、「BruteForce」検索アルゴリズムを用いた *in silico* 解析を実施した。インクリシランの AS 鎖の骨格ヌクレオチドと相補性を有するヒトゲノムの塩基配列を検索した。バイオインフォマティクス解析の結果、20の標的がオフターゲットと予測され、Hep3B細胞を用いて確認試験を実施した。
オフターゲットと予測された20の標的のうちSULF1及びFAM196BはHep3B細胞での発現が認められず、UniGeneデータベースを用いた追加解析ではこの2つの標的が通常肝臓には発現していないことが確認された。インクリシランは肝臓に指向性を示すため、この2つの標的はインクリシランによるオフターゲット作用を受けない遺伝子と考えられる。その他の18のオフターゲットと予測された標的に対しても、Hep3B細胞を用いた検討結果から、オフターゲット作用であるPCSK9に対する発現低下効果のIC₅₀と、オフターゲットと予測される標的に対する低下作用のIC₅₀の間には、いずれも45倍以上の差があり、インクリシランはPCSK9に特異的であることが裏付けられた。インクリシランは、検討した最高濃度の10nmol/LでPCSK9を約80%低下させたが、オフターゲットと予測された標的の発現にほとんど影響を及ぼさなかったことから、インクリシランがPCSK9以外の蛋白質の発現に影響を及ぼす可能性は非常に低いと考えられた。なお、オフターゲットと予測されたがHep3B細胞での発現がみられなかったSULF1及びFAM196Bについて、肝臓以外の組織における発現が報告されていることから、肝臓以外の組織を用いたアジアロ糖蛋白受容体(ASGPR)との共発現解析を実施したところ、インクリシランがヒ

トの肝臓以外の組織で SULF1 及び FAM196B にオフターゲット作用を示す可能性は低いと考えられた。
 また、本薬のセンス鎖のハイブリダイゼーション依存的オフターゲット作用について、ヒト spliced RNA データベース (human spliced RNA, RefSeq curated on GRCh38/hg38.p13, D3G 22.02) を用いて GGenome 解析を実施したところ、6 つのオフターゲット候補遺伝子 (SYTL2、RPS6KB1、ABCC4、AP3B2、RBM18、及び LOC100287072) が特定された。これら 6 つの遺伝子は、インクリシランのセンス鎖に対して複数のミスマッチを有しており、これらの遺伝子発現が阻害される可能性は極めて低いと考えられた。

②標的外組織での RNA 誘導サイレンシング複合体 (RISC) への結合 (ラット、カニクイザル)

ラット及びカニクイザルを用いた PK 試験では、インクリシランは広範な組織内分布を示し、毒性試験では心臓組織でも分布が認められた。標的外組織で認められたインクリシランの量は標的器官である肝臓と比較して著しく少なかったが (心臓組織中濃度は肝臓の 1/300~1/200 程度)、インクリシランがこれらの標的外組織で RISC と結合する可能性も考えられるため、雄カニクイザル (n=3/群) を用いた 4 週間反復投与用量設定試験 (インクリシランナトリウムを 0、30、100、又は 300mg/kg の用量で週 1 回皮下投与) で得られた心臓組織検体を用いて RISC 結合アッセイを実施した。

その結果、インクリシランはアルゴノート (Ago) 2 結合 RISC 中に検出されなかったことから、心臓組織で検出されたインクリシランは RISC に結合しないことが示された。したがって、PCSK9 を発現していない標的外組織ではインクリシランは RISC に結合しない可能性が高いと考えられる。

IX-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

独立した単回投与毒性試験は実施しなかった。インクリシランの急性毒性は、単回投与で実施された試験、並びにラット及びカニクイザルを用いた間欠皮下投与による反復投与毒性試験 (QW、Q2W、又は Q4W 皮下投与) にて評価した。

単回投与による試験は 2 試験実施され、SD 系ラットを用いた骨髄小核試験では、インクリシランナトリウムを 500、1000、及び 2000mg/kg の用量 (500 及び 1000mg/kg 群：雄、n=10/群、2000mg/kg 群：雌雄、n=10/性) で単回皮下投与し、CD1 系雄マウスを用いた免疫刺激作用に関する探索的試験では、30 及び 100mg/kg の用量 (n=5/群) で単回皮下投与した。いずれの試験においても死亡及び一般状態の変化は認められなかった。

また、ラット及びカニクイザルを用いた間欠皮下投与による反復投与毒性試験では、投薬に関連した死亡及び一般状態の変化は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

インクリシランの反復投与毒性は、ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験で評価した。

動物種	投与期間 (回復性)	投与経路 投与量 (mg/kg) 投与頻度	性別 n 数/群	無毒性量 (mg/kg)	主な所見
SD 系ラット	4 週間 回復性試験： 8 週間	皮下投与 0、10、50、250 Q2W 計 3 回 10 QW 計 5 回	雌雄 15/性/群 回復性試験： 雌雄 5/性/群	250 Q2W 10 QW	250mg/kg Q2W：ALP↑ (雌)、投与部位の変色 (雄)、肝臓重量の高値 (雌) ≥50mg/kg Q2W：肝細胞空胞化、腎尿細管の好塩基性顆粒 50mg/kg Q2W：投与部位の変色 (雌) ≥10mg/kg Q2W：LDL-C↓、HDL-C↓、T-Cho↓、投与部皮下の炎症及び出血 10mg/kg QW：LDL-C↓、HDL-C↓、T-Cho↓、投与部位の変色 (雄)、投与部位の炎症 (雄)、肝細胞空胞化、投与部皮下の炎症及び出血

					<p>回復性試験群：いずれも休薬による回復又は回復傾向あり</p> <p>250mg/kg Q2W：T-Cho ↓（雌）、LDL-C ↓（雌）、HDL-C ↓（雌）、腎尿細管の好塩基性顆粒（雌）</p> <p>≥50mg/kg Q2W：肝細胞空胞化（雌）</p> <p>10 及び 250mg/kg Q2W：肝細胞空胞化（雄）</p> <p>10mg/kg QW：肝細胞空胞化（雄）</p>
SD 系ラット	15 週間 回復性試験： 8 週間	皮下投与 0、10、50、250 Q4W 計 4 回 25 Q2W 計 8 回	雌雄 15/性/群 回復性試験： 雌雄 5/群/性	250 Q4W 25 Q2W	<p>250mg/kg Q4W：総蛋白 ↓（雄）、グロブリン ↓（雄）、カリウム ↓（雄）、副腎重量 ↑（雄）、皮質尿細管上皮細胞の変性、肝臓の単核細胞浸潤（雌）</p> <p>≥50mg/kg Q4W：腎尿細管上皮細胞の好塩基性顆粒、肝細胞空胞化（雌）、肝臓の単核細胞浸潤（雄）</p> <p>≥10mg/kg Q4W：LDL-C ↓、HDL-C ↓、T-Cho ↓、肝細胞空胞化（雄）</p> <p>25mg/kg Q2W：LDL-C ↓、HDL-C ↓、T-Cho ↓、総蛋白 ↓（雄）、グロブリン ↓（雄）、副腎重量 ↑（雄）、腎尿細管上皮細胞の好塩基性顆粒、肝細胞空胞化、肝臓の単核細胞浸潤（雄）</p> <p>回復性試験群：いずれも休薬による回復又は回復傾向あり</p> <p>250mg/kg Q4W：腎尿細管上皮細胞の好塩基性顆粒</p> <p>≥50mg/kg Q4W：肝細胞空胞化（雄）</p>
SD 系ラット	29 週間 回復性試験： 13 週間	皮下投与 0、10、50、250 Q4W 計 8 回	雌雄 20/性/群 回復性試験： 雌雄 5/性/群	250 Q4W	<p>250mg/kg Q4W：投与部位の紅斑及び浮腫（雄）、血小板数 ↓（雌）、LDL-C ↓（雄）、ALP ↑、ALT ↑（雄）、投与部位の暗色巣又は暗色化（雄）、皮質尿細管上皮細胞の空胞化</p> <p>≥50mg/kg Q4W：LDL-C ↓（雌）、肝臓の淡色化（雄）、腎尿細管上皮細胞の好塩基性顆粒、投与部位の血管周囲単核細胞浸潤又は出血</p> <p>≥10mg/kg Q4W：投与部位の暗色巣又は暗色化（雌）、肝細胞空胞化</p> <p>回復性試験群：いずれも休薬による回復又は回復傾向あり</p> <p>250mg/kg Q4W：肝臓の淡色化、腎尿細管上皮細胞の好塩基性顆粒、皮質尿細管上皮細胞の空胞化（雄）</p> <p>≥50mg/kg Q4W：好塩基性肝細胞巣（雌）</p> <p>≥10mg/kg Q4W：肝細胞空胞化（50mg/kg の雄を除く）</p>
カニクイザル	4 週間 回復性試験： 8 週間	皮下投与 0、10、50、250 Q2W 計 3 回 30 QW 計 5 回	雌雄 5/性/群 回復性試験： 雌雄 2/性/群	250 Q2W 30 QW	<p>250mg/kg Q2W：ALP ↑</p> <p>≥10mg/kg Q2W：LDL-C ↓、T-Cho ↓、リンパ節の空胞化マクロファージの集簇</p> <p>30mg/kg QW：LDL-C ↓、T-Cho ↓、リンパ節の空胞化マクロファージの集簇</p>

					回復性試験群：いずれも休薬による回復又は回復傾向あり $\geq 50\text{mg/kg}$ Q2W、 30mg/kg QW：リンパ節の空胞化マクロファージの集簇 $\geq 10\text{mg/kg}$ Q2W、 30mg/kg QW：LDL-C \downarrow 、T-Cho \downarrow
カニクイザル	15 週間 回復性試験：8 週間	皮下投与 0、10、50、250 Q4W 計 4 回 125 Q2W 計 8 回	雌雄 5/性/群 回復性試験： 雌雄 2/性/群	250 Q4W 125 Q2W	$\geq 50\text{mg/kg}$ Q4W：肝細胞の好塩基性顆粒 $\geq 10\text{mg/kg}$ Q4W：LDL-C \downarrow 、T-Cho \downarrow 、PCSK9 \downarrow 、リンパ節の空胞化マクロファージの集簇 125mg/kg Q2W：LDL-C \downarrow 、T-Cho \downarrow 、PCSK9 \downarrow 、リンパ節の空胞化マクロファージの集簇、肝細胞の好塩基性顆粒 回復性試験群：いずれも休薬による回復又は回復傾向あり 250mg/kg Q4W：肝細胞の好塩基性顆粒 $\geq 50\text{mg/kg}$ Q4W：リンパ節の空胞化マクロファージの集簇 $\geq 10\text{mg/kg}$ Q4W：LDL-C \downarrow 、T-Cho \downarrow 、PCSK9 \downarrow 125mg/kg Q2W：LDL-C \downarrow 、T-Cho \downarrow 、PCSK9 \downarrow 、リンパ節の空胞化マクロファージの集簇、肝細胞の好塩基性顆粒
カニクイザル	40 週間 回復性試験：13 週間	皮下投与 0、30、100、300 Q4W 計 11 回	雌雄 4/性/群 回復性試験： 0mg/kg 群、 300mg/kg 群 雌雄 2/性/群	300 Q4W	300mg/kg Q4W：投与部位の紅斑及び浮腫（雌） $\geq 100\text{mg/kg}$ Q4W：ALT \uparrow （雌）、ALP \uparrow （雄） $\geq 30\text{mg/kg}$ Q4W：LDL-C \downarrow 、T-Cho \downarrow 、PCSK9 \downarrow 、リンパ節の空胞化マクロファージの集簇、肝細胞の好塩基性顆粒 回復性試験群：いずれも休薬による回復又は回復傾向あり 300mg/kg Q4W：LDL-C \downarrow 、T-Cho \downarrow 、PCSK9 \downarrow 、リンパ節の空胞化マクロファージの集簇、肝細胞の好塩基性顆粒

T-Cho：総コレステロール、QW：週に1回投与、Q2W：2週に1回投与、Q4W：4週に1回投与

(3) 遺伝毒性試験

1) 細菌を用いた復帰突然変異試験 (*in vitro*)

ネズミチフス菌株 (TA98、TA100、TA1535、及び TA1537) 及び大腸菌 (WP2uvrA) を用いた復帰突然変異試験によりインクリシランの遺伝子突然変異誘発性を評価した。インクリシランナトリウムの適用濃度は、予備試験の結果から代謝活性化系非存在下及び存在下ともに $1.60\sim 5000\mu\text{g/plate}$ とした。試験の結果、代謝活性化系非存在下及び存在下ともに、 $5000\mu\text{g/plate}$ までの濃度で細胞毒性は認められなかった。本試験では、いずれの菌株においても、インクリシラン適用による復帰突然変異コロニー数の増加は認められなかった。以上のことから、本試験条件下においてインクリシランに遺伝子突然変異誘発性はないものと考えられた。

2) ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験 (*in vitro*)

ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験によりインクリシランの染色体異常誘発性を評価した。インクリシランナトリウムの適用濃度は、連続処理法 (代謝活性化系非存在下) 及び短時間処理法 (代謝活性化系存在下及び非存在下) とともに、0、245、350、及び $500\mu\text{g/mL}$ とした。

本試験では、連続処理法及び短時間処理法ともに染色体異常を有する細胞の出現頻度の増加は認められず、インクリシランに染色体異常誘発性はないものと考えられた。

3) ラットを用いた小核試験（ラット）

ラットの骨髄を用いた *in vivo* 小核試験によりインクリシランの小核誘発性を評価した。

インクリシランナトリウムを、0、500、1000、及び 2000mg/kg の用量で、SD 系ラット（0 及び 2000mg/kg 群：雌雄、n=10/性/群、500 及び 1000mg/kg 群：雄、n=10/群）に単回皮下投与し、投与 24 時間後又は 48 時間後に骨髄を採取した。骨髄標本は acridine orange 染色後、蛍光顕微鏡で観察した。

本試験では、いずれの用量においてもインクリシランの細胞毒性はみられず、小核を有する網状赤血球の発現頻度の有意な増加は認められなかったことから、本試験条件下においてインクリシランに小核誘発性はないものと考えられた。

(4) がん原性試験

1) トランスジェニックマウスを用いた 26 週間がん原性試験（マウス）

雌雄 rasH2 マウス（n=25/性/群）を用いたがん原性試験では、インクリシランナトリウムを 0、300、600、及び 1500mg/kg の用量で 4 週間に 1 回、26 週間反復皮下投与（計 7 回）した。生存率及び触知可能腫瘍の発現率にインクリシラン投与の影響はみられず、剖検及び病理組織学的検査で投薬による異常は認められなかった。対照群を含むすべての投与群で、肺における腫瘍性病変（細気管支・肺胞腺腫及び癌）の発現頻度の高値がみられたが、この系統及び週齢のマウスで高頻度に見られる腫瘍であり、対照群と同頻度あるいは公表背景値の範囲内であったことから、自然発生性腫瘍と考えられた。

以上のとおり、rasH2 マウスを用いたがん原性試験ではインクリシランのがん原性を示唆する腫瘍性病変は認められなかった。

2) ラットを用いた 2 年間がん原性試験（ラット）

雌雄 SD 系ラット（n=55/性/群）を用いたがん原性試験では、インクリシランナトリウムを 0、40、95、及び 250mg/kg の用量で 4 週間に 1 回、2 年間反復皮下投与した。本試験ではすべての投与群で投与 100 週以前に生存動物数が 15 例以下となったため、予定していた 104 週間の投与期間前に投与を中止し、早期試験終了とした。生存動物数には性差がみられ、雌ではすべての群で、雄の最初の群よりも早期に試験終了した。雌雄ともに生存期間に用量関連性はみられず、正常な生物学的変動を反映したものと考えられた。

病理組織学的検査では、腫瘍性増殖性変化として、雌で乳腺の良性線維腺腫の発現頻度の増加が認められたが、公表背景値の範囲内であった。ヒトでは良性乳腺線維腺腫は前腫瘍性病変とは考えられていないため、ヒトへの外挿性は低いと考えられた。また、非増殖性病変が肝臓、腎臓、及び投与部位に認められた。肝臓の変化として肝細胞空胞化、肝細胞肥大、単細胞壊死、嚢胞性変性（巣状性/多巣性）、クッパー細胞の褐色色素顆粒蓄積、及び肝細胞の細胞質内硝子体封入がみられた。腎臓の変化として尿細管に好塩基性顆粒がみられ、投与部位の変化として灰色色素顆粒を含むマクロファージの集簇が認められた。

以上のとおり、ラットを用いたがん原性試験では、インクリシランのがん原性を示唆する腫瘍性病変は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び初期胚発生に関する試験（ラット）

①雄ラットを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験

雄親動物に毒性変化はみられず、精子形成、雄受胎能、及び初期胚発生への影響は認められなかった。

②雌ラットを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験

雌親動物に毒性変化はみられず、生殖及び子宮内パラメータに影響は認められなかった。

2) 胚・胎児発生に関する試験（ラット、ウサギ）

①ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験

母動物毒性はみられず、胚・胎児発生への影響及び催奇形性は認められなかった。胎児血漿中にインクリシランが検出されたが、母動物の血漿中濃度と比較して極めて低値（1/65～1/154）であった。いずれの群でも胎児の肝臓中にイ

ンクリシランは検出されなかった。

②ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験

母動物毒性はみられず、胚・胎児発生への影響及び催奇形性は認められなかった。100 及び 150mg/kg 群の一部の胎児で LLOQ よりわずかに高い血漿中及び肝臓中インクリシランが認められたが、肝臓中インクリシランが確認された個体は、血漿中で認められた個体とは異なっていた。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (ラット)

F0 母動物に毒性変化はみられず、F1 出生児の生存、成長、身体的発達、感覚機能、運動機能、学習・記憶機能、及び生殖機能への投薬の影響は認められなかった。また、F0 母動物の乳汁中にはインクリシランが確認されたが、F1 出生児の血漿中には検出されなかった。

試験の種類	動物種 (性別、n 数/群)	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg) 投与頻度	無毒性量
受胎能及び初期胚発生に関する試験	SD 系ラット (雄、22)	皮下投与 交配前 29 日～交配後 14 日間	0、10、50、250 Q2W 1、15、29、 43、57 日計 5 回	雄親動物の一般毒性、 生殖機能、初期胚発生： 250mg/kg Q2W
	SD 系ラット (雌、22)	皮下投与 交配前及び期間中： 交配前 14 日～交配期間中 妊娠期間中： 妊娠 0 日～妊娠 7 日	交配前及び期間中： 0、10、50、250 Q4D 1、5、9、13、 17、21、25 日計 7 回 妊娠期間中： 0、10、50、150 QD	雌親動物の一般毒性、 生殖機能、初期胚発生： 250mg/kg Q4D、 150mg/kg QD
胚・胎児発生に関する試験	SD 系妊娠ラット (雌、20) [TK 試験] 対照群：雌、3 投薬群：雌、9	皮下投与 妊娠 6 日～17 日	0、50、100、150 QD	母動物、胚・胎児発生： 150mg/kg QD
	NZW 妊娠ウサギ (雌、20) [TK 試験] 対照群：雌、2 投薬群：雌、3	皮下投与 妊娠 7 日～19 日	0、50、100、150 QD	母動物、胚・胎児発生： 150mg/kg QD
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	SD 系妊娠ラット (雌、22) [TK 試験] 対照群：雌、2 投薬群：雌、4	皮下投与 妊娠 6 日～授乳 20 日 [TK 試験] 妊娠 6 日～授乳 11 日	0、50、100、150 QD	F0 母動物、F1 出生児： 150mg/kg QD

TK：トキシコキネティクス、Q2W：2 週間に 1 回、Q4D：4 日に 1 回、QD：1 日 1 回

(6) 局所刺激性試験

(ラット、カニクイザル)

インクリシランの独立した局所刺激性試験は実施しなかった。

ラット及びカニクイザルを用いた毒性試験では、Draize 変法による投与部位の肉眼的観察、並びに剖検及び病理組織学的検査を実施した（「IX-2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照）。

試験の結果、投与部位におけるインクリシランの良好な忍容性が確認された。投与部位の主な変化は、投与部位の変色を伴うごく軽度の紅斑又はごく軽度から軽度の浮腫であり、自然治癒による回復が認められた。投与部位の病理組織学的変化はラットを用いた 29 週間投与試験のみで認められ、50mg/kg Q4W 以上の群の雌雄で、軽微から中等度の血管周囲単核細胞浸潤又は出血が認められた。これらの所見は休薬によりほぼ回復した。サルを用いた試験では、投与部位の病理組織学的変化は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 免疫刺激作用に関する探索的試験 (マウス)

雄 CD1 系マウス (n=5/群) に、インクリシランナトリウムを含む 5 種類の siRNA を 0、30、及び 100mg/kg の用量で単回皮下投与し、潜在的な免疫刺激作用を評価した。投与 4 時間後に採血し、血清中サイトカイン [顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)、インターロイキン (IL) -6、IP-10、KC、MCP-1、及

び腫瘍壊死因子 (TNF) - α] 濃度を測定した。
試験の結果、いずれの用量においてもサイトカイン濃度に投薬の影響は認められず、インクリシランに免疫刺激作用 (炎症誘発作用) はないと考えられた。

2) アトルバスタチンとの 85 日間併用投与毒性試験 (カニクイザル)

雌雄カニクイザル (n=5/性/群) に、インクリシランナトリウムを Q4W (計 4 回) 85 日間反復皮下投与、及びアトルバスタチンを QD で 85 日間反復経口投与して併用投与による潜在的毒性を評価した。投与期間終了後、13 週間回復性試験により回復性を検討した。群構成を下表に示す。なお、アトルバスタチンの用量は、40mg/kg QD で毒性変化がみられたため、投与 15 又は 16 日から 25mg/kg QD に減量した。

併用投与毒性試験の群構成

群	被験物質	用量 (mg/kg)	動物数	
			主試験	回復性試験
1	媒体	0+0	雄 5、雌 5	雄 3、雌 3
2	アトルバスタチン	0+40/25	雄 5、雌 5	雄 3、雌 3
3	インクリシラン+アトルバスタチン	30+40/25	雄 5、雌 5	雄 0、雌 0
4	インクリシラン+アトルバスタチン	100+40/25	雄 5、雌 5	雄 0、雌 0
5	インクリシラン	300+0	雄 5、雌 5	雄 3、雌 3
6	インクリシラン+アトルバスタチン	300+40/25	雄 5、雌 5	雄 3、雌 3

インクリシランはインクリシランナトリウムとしての投与用量を記載

インクリシラン及びアトルバスタチン投与により薬理作用による脂質パラメータの低下がみられ、それぞれの単剤投与に比較して併用投与による増強が確認された。アトルバスタチン単剤群では PCSK9 濃度の増加がみられたが、インクリシラン投与では単剤投与群、併用投与群のいずれも PCSK9 濃度が低下した。これらの結果は、高用量のスタチン存在下においてもインクリシランが PCSK9 濃度を低下させることを示しており、単剤投与に比較して、インクリシランとアトルバスタチンの併用投与によるさらなる LDL-C の低下効果が示唆された。病理組織学的検査では、投薬に関連した毒性変化は認められなかった。したがって、本試験の無毒性量はインクリシラン単剤及びアトルバスタチン 25mg/kg QD との併用投与ともに 300mg/kg Q4W と考えられた。

3) 免疫原性 (ラット、カニクイザル)

ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、ADA 産生状況について検討した (「IX-2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照)。

ラットを用いた 15 週間反復投与毒性試験及び 29 週間反復投与毒性試験では、いずれの試料採取時点においても ADA 産生は認められなかった。

カニクイザルを用いた 15 週間反復投与毒性試験では、投与期間後半に 5/40 例に ADA 陽性 (抗体価: $\leq 50 \sim 400$) が、40 週間反復投与毒性試験では、投与期間後半に 3/28 例に ADA 陽性 (抗体価: $\leq 50 \sim 800$) が認められたものの、インクリシランの曝露量及び PD パラメータ (LDL-C 及び PCSK9) に影響は認められなかったことから、ADA には中和活性がないことが示唆された。

4) 免疫毒性 (カニクイザル)

インクリシランの独立した免疫毒性試験は実施しなかった。

カニクイザルを用いたアトルバスタチンとの併用投与毒性試験において、リンパ球フェノタイピング及び T 細胞依存性抗体産生 (TDAR) 試験を実施し、免疫毒性について評価した (「IX-2. (7) 2) アトルバスタチンとの 85 日間併用投与毒性試験 (カニクイザル)」の項参照)。

フローサイトメトリーによるリンパ球イムノフェノタイピングでは、いずれの用量においても T リンパ球、ヘルパー T 細胞、細胞傷害性 T リンパ球、B リンパ球、及びナチュラルキラー細胞にインクリシラン又はアトルバスタチン投与の影響は認められなかった。また、TDAR 試験では、投与期間中及び回復性試験期間中ともに、すべての動物で抗キーホールリンペットヘモシアニン (KLH) 免疫グロブリン M (IgM) 抗体及び免疫グロブリン G (IgG) 抗体の産生が確認され、いずれの用量においてもインクリシラン及びアトルバスタチン投与の影響は認められなかった。

以上のとおり、リンパ球フェノタイピング及び抗 KLH 抗体産生状況に投薬の影響はみられず、インクリシランに免疫毒性はないと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	製 剤：レクビオ皮下注 300mg シリンジ 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること） 有効成分：インクリシランナトリウム 該当しない										
X-2. 有効期間	36 ヶ月										
X-3. 包装状態での貯法	室温保存										
X-4. 取扱い上の注意	設定されていない										
X-5. 患者向け資材	患者向医薬品ガイド：無し くすりのしおり：有り その他の患者向け資材：レクビオ®はじめてガイド 「XⅢ-2. その他の関連資料」の項参照										
X-6. 同一成分・同効薬	該当しない										
X-7. 国際誕生年月日	2020 年 12 月 9 日（EU）										
X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準記載年月日、販売開始年月日	<table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>製造販売承認年月日</th> <th>承認番号</th> <th>薬価基準記載年月日</th> <th>販売開始年月日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>レクビオ皮下注 300mg シリンジ</td> <td>2023 年 9 月 25 日</td> <td>30500AMX00279000</td> <td>2023 年 11 月 22 日</td> <td>2023 年 11 月 22 日</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準記載年月日	販売開始年月日	レクビオ皮下注 300mg シリンジ	2023 年 9 月 25 日	30500AMX00279000	2023 年 11 月 22 日	2023 年 11 月 22 日
販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準記載年月日	販売開始年月日							
レクビオ皮下注 300mg シリンジ	2023 年 9 月 25 日	30500AMX00279000	2023 年 11 月 22 日	2023 年 11 月 22 日							
X-9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない										
X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	該当しない										
X-11. 再審査期間	8 年：2023 年 9 月 25 日～2031 年 9 月 24 日										
X-12. 投薬期間制限に関する情報	該当しない										
X-13. 各種コード	<table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>厚生労働省薬価基準記載医薬品コード</th> <th>個別医薬品コード（YJコード）</th> <th>HOT（13桁）番号</th> <th>レセプト電算処理コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>レクビオ皮下注 300mgシリンジ</td> <td>2189403G1029</td> <td>2189403G1029</td> <td>12948660101</td> <td>622948601</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	厚生労働省薬価基準記載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT（13桁）番号	レセプト電算処理コード	レクビオ皮下注 300mgシリンジ	2189403G1029	2189403G1029	12948660101	622948601
販売名	厚生労働省薬価基準記載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT（13桁）番号	レセプト電算処理コード							
レクビオ皮下注 300mgシリンジ	2189403G1029	2189403G1029	12948660101	622948601							
X-14. 保険給付上の注意	<p>インクリシランナトリウム製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について（令和 5 年 11 月 21 日 保医発 1121 第 3 号）（抜粋）</p> <p>(1) レクビオ皮下注 300mg シリンジについては、最適使用推進ガイドラインに従い、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、本製剤の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用するよう十分留意すること。</p> <p>(2) 本製剤の効能又は効果は、 「家族性高コレステロール血症、高コレステロール血症</p>										

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

であることから、心血管イベントの発現リスクが高く、HMG-CoA 還元酵素阻害剤の最大耐用量を服用しているが、十分な治療効果が得られていない患者、又は HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療が適切ではない患者（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又は HMG-CoA 還元酵素阻害剤の使用が禁忌とされる患者）に限り使用すること。

また、本製剤の重要な基本的注意において、「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。」とされているので、患者に対して必要な治療及び指導を十分に行った上で、本製剤の使用を考慮すること。

- (3) 本製剤の投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。本製剤の継続投与に当たっては、投与開始時の情報を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。
- ① 次に掲げる施設のうち、該当するもの（「施設要件ア」又は「施設要件イ」と記載）
 - ア 医師免許取得後、満 6 年以上の臨床研修歴を有し、このうち 3 年以上は循環器診療に関する臨床研修歴を有する医師が所属する施設
 - イ 医師免許取得後、満 6 年以上の臨床研修歴を有し、このうち 3 年以上は動脈硬化学に関する臨床研修歴を有する医師が所属する施設
 - ② 本製剤の使用が必要と判断するに当たって参照した LDL-コレステロールの検査値及び当該検査の実施年月日
 - ③ 食事療法を行っている旨及び患者の状況に応じて、運動、喫煙等に関する指導又は糖尿病、高血圧症等の虚血性心疾患の危険因子に対する治療若しくは指導を行っている旨
 - ④ HMG-CoA 還元酵素阻害剤で効果不十分な患者に投与する場合には、投与中の HMG-CoA 還元酵素阻害剤の成分名及び 1 日投与量。なお、1 日投与量が最大用量でない場合は、最大耐用量である旨もあわせて記載すること。
 - ⑤ 本製剤を HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療が適さない患者（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又は HMG-CoA 還元酵素阻害剤の使用が禁忌とされる患者）に投与する場合には、使用可能な HMG-CoA 還元酵素阻害剤がないと判断した理由
 - ⑥ 家族性高コレステロール血症以外の患者では、以下の心血管イベントのリスク因子のいずれに該当するか（「リスク因子ア」から「リスク因子カ」までのうち該当するものを記載）。
 - ア 冠動脈疾患（安定狭心症に対する冠動脈形成術を含む）の既往歴
 - イ 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も含む）の既往歴
 - ウ 糖尿病
 - エ 慢性腎臓病
 - オ 末梢動脈疾患
 - カ 久山町研究スコアにて高リスク分類
 - ⑦ 家族性高コレステロール血症以外の患者で、⑥の「リスク因子ウ」から「リスク因子カ」までのいずれかに該当し、HMG-CoA 還元酵素阻害剤で効果不十分な患者に投与する場合、投与中の HMG-CoA 還元酵素阻害剤の投与期間
- (4) 本製剤の用法及び用量に関連する注意において、「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。」とされていることから、本製剤の 2 回目の投与時は、診療報酬明細書の摘要欄に次に掲げるすべての項目を記載すること。
- ア 直近の LDL-コレステロール及び検査年月日
 - イ LDL-コレステロール及び患者の状態等を踏まえ、投与継続が可能と判断した理由

- (5) 本製剤の用法及び用量に関連する注意において、「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。」とされていることから、本製剤の投与継続に当たっては留意すること。

XI. 文献

X I -1. 引用文献

- | | 社内文献 No. |
|---|------------|
| 1)社内資料：海外第I相試験（ALN-PCSSC-001）（2023年9月25日承認、CTD2.7.6-2.1.1） | [20230058] |
| 2)Fitzgerald, K. et al. : N Engl J Med. 2017; 376(1):41-51 (PMID : 27959715) | [20230038] |
| 3)社内資料：海外第I相試験（ORION-12）（2023年9月25日承認、CTD2.7.6-3.1.1） | [20230059] |
| 4)社内資料：海外第II相用量設定試験（ORION-1）（2023年9月25日承認、CTD2.7.6-4.1.5） | [20230061] |
| 5)Ray, K.K. et al. : N Engl J Med. 2017; 376(15):1430-1440 (PMID : 28306389) | [20230039] |
| 6)社内資料：国内第II相試験（ORION-15）（2023年9月25日承認、CTD2.7.6-4.1.4） | [20230053] |
| 7)社内資料：海外第III相試験（ORION-9）（2023年9月25日承認、CTD2.7.6-4.1.1） | [20230062] |
| 8)Raal, F.J. et al. : N Engl J Med. 2020; 382(16):1520-1530 (PMID : 32197277) | [20230048] |
| 9)社内資料：海外第III相試験（ORION-10）（2023年9月25日承認、CTD2.7.6-4.1.2） | [20230063] |
| 10)社内資料：海外第III相試験（ORION-11）（2023年9月25日承認、CTD2.7.6-4.1.3） | [20230064] |
| 11)社内資料：海外第II相試験（ORION-3）（2023年9月25日承認、CTD2.7.6-4.1.7） | [20230065] |
| 12)Ray, K.K. et al. : Lancet Diabetes Endocrinol. 2023; 11(2):109-119 (PMID : 36620965) | [20230046] |
| 13)社内資料：海外第I相試験（ORION-7）（2023年9月25日承認、CTD2.7.6-2.2.2） | [20230066] |
| 14)社内資料：海外第I相試験（ORION-6）（2023年9月25日承認、CTD2.7.6-2.2.1） | [20230067] |
| 15)Kallend, D. et al. : J Clin Lipidol. 2022; 16(2):208-219 (PMID : 35168913) | [20230047] |
| 16)社内資料：海外第III相試験（ORION-5）（2023年9月25日承認、CTD2.7.6-4.1.6） | [20230068] |
| 17)社内資料：海外第II相試験（ORION-2）（2023年9月25日承認、CTD2.7.6-4.2.1） | [20230060] |
| 18)Hovingh, G.K. et al. : Circulation. 2020; 141(22):1829-1831 (PMID : 32479195) | [20230045] |
| 19)社内資料：作用機序の検討（2023年9月25日承認、CTD2.6.2-2.2） | [20230056] |
| 20)社内資料：In vivo薬理作用（2023年9月25日承認、CTD2.6.2-2.3） | [20230057] |
| 21)社内資料：スタチンとの薬物間相互作用（in vitro）（2023年9月25日承認、CTD2.7.2-3.4.1） | [20230069] |
| 22)社内資料：アトルバスタチン及びロスバスタチンのPKに対するインクリシランの影響（ORION-10）（2023年9月25日承認、CTD2.7.2-3.4.2） | [20230070] |
| 23)社内資料：薬物動態 母集団解析（2023年9月25日承認、CTD2.5-3.2.2.2） | [20230071] |
| 24)社内資料：吸収・分布・代謝・排泄（2023年9月25日承認、CTD2.7.2-3.1） | [20230054] |
| 25)社内資料：吸収に関する検討（2023年9月25日承認、CTD2.6.4-3.1.1） | [20230072] |

- 26)社内資料：分布に関する検討（2023年9月25日承認、 [20230073]
CTD2.6.4-4.3)
- 27)社内資料：乳汁への移行性（2023年9月25日承認、 [20230074]
CTD2.6.4-6.3)
- 28)社内資料：腎機能障害患者試験（2023年9月25日承認、 [20230055]
CTD 2.7.2-2.4.2)

X I-2. その他の参考文献

「I-1. 開発の経緯」に関する参考資料

- 参 1)「脂質異常症改善薬の臨床評価に関するガイドラインについて」（令和 3
年 7 月 6 日付け薬生薬審発 0706 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬
品審査管理課長通知)
- 参 2)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, p112-
113,132
- 参 3)Mitani, H. et al. : J Atheroscler Thromb. 2023; 30(11):1622-1634
(PMID : 36928267)

XII. 参考資料

X II-1. 主な外国での発売状況

2023年7月現在、レクビオはEU、米国等世界80超の国又は地域で承認されており、EUでは「原発性高コレステロール血症（家族性ヘテロ接合体及び非家族性）及び混合型脂質異常症」、米国では「HeFHを含むLDL-C高値の原発性高脂血症」に対する治療薬として使用されている。
 なお、本邦におけるレクビオの効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

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

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。

EUにおける承認状況（2023年9月時点）

販売名	Leqvio [®]
剤形・規格	注射剤 Leqvio [®] 284 mg solution for injection in pre-filled syringe
販売企業名	Novartis Europharm Limited
承認年月	2020年12月
効能又は効果	<p>原発性高コレステロール血症（家族性ヘテロ接合体及び非家族性）及び混合型脂質異常症の成人における食事療法の補助を適応とする：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・最大耐用量のスタチンでLDL-Cの目標を達成できない患者におけるスタチン又はスタチンと他の脂質低下剤との併用 ・スタチン忍容性不良患者又はスタチンが禁忌の患者では、単独投与又は他の脂質低下剤との併用投与
用法及び用量	<p>用量 単回皮下注射として投与する場合の推奨用量はインクリシラン284mgである。初回、3ヵ月後に再投与し、以降6ヵ月ごとに1回の間隔で投与する。</p> <p>予定どおりに投与されなかった場合 予定どおりに投与されなかった場合、当初の投与予定日から3ヵ月未満であれば、インクリシランを投与し、当初のスケジュールに従って投与を継続すること。 予定どおりに投与されなかった場合、当初の投与予定日から3ヵ月を超えていれば、新たな投与スケジュールを開始すること。すなわち、初回投与、3ヵ月後の再投与、以降6ヵ月に1回の投与である。</p> <p>モノクローナル抗体PCSK9阻害剤からの治療移行 インクリシランは、モノクローナル抗体PCSK9阻害剤の最終投与直後から投与することが可能である。LDL-C低下を維持するために、モノクローナル抗体PCSK9阻害剤の最終投与後2週間以内にインクリシランを投与することが推奨される。</p> <p>特別な集団 <u>高齢者（65歳以上）</u> 高齢患者に対する用量調節は不要である。 <u>肝機能障害</u> 軽度（Child-Pugh分類A）又は中等度（Child-Pugh分類B）の肝機能障害患者に対する用量調節は不要である。重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）におけるデータは得られていない（5.2項参照）。重度の肝機能障害患者にはインクリシランを慎重に投与すること。 <u>腎機能障害</u> 軽度、中等度又は重度の腎機能障害患者並びに末期腎疾患患者</p>

	<p>に対する用量調節は不要である（5.2項参照）。重度の腎機能障害を有する患者におけるインクリシランの投与経験は限られている。これらの患者にはインクリシランを慎重に投与すること。血液透析時の注意事項については4.4項を参照のこと。</p> <p><u>小児集団</u></p> <p>18歳未満の小児におけるインクリシランの安全性及び有効性は確立されていない。データは得られていない。</p> <p>投与方法</p> <p>皮下投与。</p> <p>インクリシランを腹部に皮下注射する。別の注射部位として上腕部又は大腿部がある。サンバーン、発疹、炎症、皮膚感染等、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。毎回284mgを単一のプレフィルドシリンジを用いて投与する。各プレフィルドシリンジは使い捨てである。インクリシランは医療従事者による投与を意図している。</p>
--	--

(2022年8月改訂)

米国における承認状況（2023年9月時点）

販売名	LEQVIO®
剤形・規格	注射剤 284 mg/1.5 mL (189 mg/mL) in a single-dose prefilled syringe.
販売企業名	Novartis Pharmaceuticals Corporation
承認年月	2021年12月
効能又は効果	LDL-Cのさらなる低下を必要とするHeFHを有する原発性高コレステロール血症の成人患者の治療において、食事療法及びスタチン療法の補助として適応される。
用法及び用量	<p>推奨用量</p> <ul style="list-style-type: none"> ●推奨用量は、スタチン療法と併用して、284mgを初回、3ヵ月後に皮下投与、以降6ヵ月ごとに1回の間隔で皮下投与である。 ●予定どおりに投与されなかった場合、当初の投与予定日から3ヵ月未満であれば、当初のスケジュールに従って投与を継続すること。 ●予定どおりに投与されなかった場合、当初の投与予定日から3ヵ月を超えていれば、新たな投与スケジュールで再開すること。すなわち、初回投与、3ヵ月後の再投与、以降6ヵ月に1回の投与である。 ●臨床的に必要な場合はLDL-Cを評価する。LEQVIOのLDL-C低下作用は、投与時期にかかわらず、投与開始後30日の早い時点及びその後の任意の時点で測定することができる。 <p>投与に関する重要な指示</p> <ul style="list-style-type: none"> ●LEQVIOは医療従事者が投与すること。 ●LEQVIOを腹部、上腕部又は大腿部に皮下注射すること。サンバーン、発疹、炎症、皮膚感染等、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。 ●使用前にLEQVIOを目視により確認すること。本剤は澄明で無色～淡黄色である。粒子状物質や変色が認められる場合は使用しないこと。

(2023年7月改訂)

X II-2. 海外における臨床支援情報

1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における本剤の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書及びオーストラリアの分類とは異なる。

<p>9.5 妊婦</p> <p>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。</p> <p>9.6 授乳婦</p> <p>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。</p>
--

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023年7月)	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u></p> <p>Discontinue LEQVIO when pregnancy is recognized. Alternatively, consider the ongoing therapeutic needs of the individual patient. Inclisiran increases LDL-C uptake and lowers LDL-C levels in the circulation, thus decreasing cholesterol and possibly other biologically active substances derived from cholesterol; therefore, LEQVIO may cause fetal harm when administered to pregnant patients based on the mechanism of action [see <i>Clinical Pharmacology (12.1)</i>]. In addition, treatment of hyperlipidemia is not generally necessary during pregnancy. Atherosclerosis is a chronic process and the discontinuation of lipid-lowering drugs during pregnancy should have little impact on the outcome of long-term therapy of primary hyperlipidemia for most patients. There are no available data on the use of LEQVIO in pregnant patients to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes.</p> <p>In animal reproduction studies, no adverse developmental effects were observed in rats and rabbits with subcutaneous administration of inclisiran during organogenesis at doses up to 5 to 10 times the maximum recommended human dose (MRHD) based on body surface area (BSA) comparison (see <i>Data</i>). No adverse developmental outcomes were observed in offspring of rats administered inclisiran from organogenesis through lactation at 5 times the MRHD based on BSA comparison (see <i>Data</i>).</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2%–4% and 15%–20%, respectively.</p> <p><u>Data</u> <i>Animal Data</i></p> <p>In embryo-fetal development studies conducted in Sprague-Dawley rats and New Zealand White rabbits, inclisiran was administered by subcutaneous injection at dose levels of 50, 100, and 150 mg/kg once daily during organogenesis (rats: Gestation Days 6 to 17; rabbits: Gestation Days 7 to 19). There was no evidence of embryo-fetal toxicity or teratogenicity at doses up to 5 and 10 times, respectively, the MRHD based on BSA comparison/dose. Inclisiran crosses the placenta and was detected in rat fetal plasma at concentrations that were 65 to 154 times lower than maternal levels. In a pre- and postnatal development study conducted in Sprague-Dawley rats, inclisiran was administered once daily by subcutaneous injection at levels of 50, 100, and 150 mg/kg from Gestation Day 6 through Lactation Day 20. Inclisiran was well-tolerated in maternal rats, with no evidence of maternal toxicity and no effects on maternal performance. There were no effects on the development of the F1 generation, including survival, growth, physical and reflexological development, behavior, and reproductive performance at doses up to 5 times the MRHD, based on BSA comparison/dose.</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u></p>

	<p>There is no information on the presence of inclisiran in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Inclisiran was present in the milk of lactating rats in all dose groups. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk (<i>see Data</i>). Oligonucleotide-based products typically have poor oral bioavailability; therefore, it is considered unlikely that low levels of inclisiran present in milk will adversely impact an infant's development during lactation. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for LEQVIO and any potential adverse effects on the breastfed infant from LEQVIO or from the underlying maternal condition.</p> <p><u>Data</u></p> <p>In lactating rats, inclisiran was detected in milk at mean maternal plasma:milk ratios that ranged between 0.361 and 1.79. However, there is no evidence of systemic absorption in the suckling rat neonates.</p>
--	---

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B1 (2023年1月)

<参考>オーストラリアの分類の概要：An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

B1：Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における本剤の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書及び EU 共通の添付文書とは異なる。

<p>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。</p>
--

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023年7月)	<p>8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of LEQVIO have not been established in pediatric patients.</p>
EU の添付文書 (2020年12月)	<p><i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of inclisiran in children aged less than 18 years have not yet been established. No data are available.</p>

XIII. 備考

XIII-1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎 該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 該当しない

XIII-2. その他の関連資料

① 医療関係者向け資料

- ・「レクビオ®を適正にご使用いただくために」
- ・「レクビオ®皮下注 300mg シリンジ投与ガイド」
- ・製品同梱の使用説明書

最新の資料については、弊社ホームページを確認すること。

<https://www.drs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/leqvio/document/>

② 患者向け資料

- ・「レクビオ®はじめてガイド」

<https://www.drs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/leqvio/patients/support/>

<別紙>

ORION-5、ORION-9、ORION-10、ORION-11、及びORION-15の併合集計における副作用の種類別発現状況一覧

器官別大分類 基本語	インクリシラン 300mg 群 N=1969
	発現例数 (%)
副作用発現例数 (%)	301 (15.3)
心臓障害	4 (0.2)
冠動脈硬化症	1 (0.1)
心房粗動	1 (0.1)
房室ブロック	1 (0.1)
動悸	1 (0.1)
頻脈	1 (0.1)
耳および迷路障害	1 (0.1)
回転性めまい	1 (0.1)
内分泌障害	1 (0.1)
甲状腺機能低下症	1 (0.1)
甲状腺腫瘍	1 (0.1)
眼障害	4 (0.2)
上強膜炎	1 (0.1)
緑内障	1 (0.1)
霧視	1 (0.1)
視力障害	1 (0.1)
胃腸障害	36 (1.8)
腹部不快感	2 (0.1)
腹部膨満	1 (0.1)
腹痛	1 (0.1)
上腹部痛	4 (0.2)
肛門そう痒症	1 (0.1)
便秘	1 (0.1)
下痢	9 (0.5)
口内乾燥	2 (0.1)
排便困難	1 (0.1)
消化不良	3 (0.2)
鼓腸	1 (0.1)
胃炎	1 (0.1)
消化器痛	1 (0.1)
悪心	10 (0.5)
膝炎	1 (0.1)
舌腫脹	1 (0.1)
嘔吐	2 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	154 (7.8)
無力症	2 (0.1)
胸痛	1 (0.1)
疲労	6 (0.3)
冷感	1 (0.1)
インフルエンザ様疾患	1 (0.1)
注射部位内出血	2 (0.1)
注射部位変色	3 (0.2)
注射部位紅斑	27 (1.4)
注射部位血腫	1 (0.1)
注射部位過敏反応	2 (0.1)
注射部位硬結	4 (0.2)
注射部位浮腫	1 (0.1)
注射部位疼痛	37 (1.9)
注射部位蒼白	1 (0.1)

器官別大分類 基本語	インクリシラン 300mg 群 N=1969
	発現例数 (%)
注射部位知覚異常	3 (0.2)
注射部位そう痒感	8 (0.4)
注射部位発疹	12 (0.6)
注射部位反応	58 (2.9)
注射部位熱感	2 (0.1)
倦怠感	4 (0.2)
非心臓性胸痛	1 (0.1)
疼痛	2 (0.1)
末梢腫脹	2 (0.1)
発熱	2 (0.1)
肝胆道系障害	2 (0.1)
肝機能異常	1 (0.1)
高ビリルビン血症	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	21 (1.1)
気管支炎	3 (0.2)
膀胱炎	1 (0.1)
真菌感染	1 (0.1)
胃腸炎	2 (0.1)
迷路炎	1 (0.1)
下気道感染	1 (0.1)
上咽頭炎	2 (0.1)
肺炎	2 (0.1)
気道感染	3 (0.2)
鼻炎	1 (0.1)
副鼻腔炎	1 (0.1)
上気道感染	2 (0.1)
ウイルス感染	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.1)
処置によるめまい	1 (0.1)
臨床検査	37 (1.9)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (0.3)
血中ビリルビン増加	3 (0.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	14 (0.7)
血中ブドウ糖増加	1 (0.1)
血中乳酸増加	3 (0.2)
血圧上昇	2 (0.1)
C-反応性蛋白増加	2 (0.1)
好酸球百分率増加	1 (0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (0.2)
肝酵素上昇	2 (0.1)
国際標準比増加	1 (0.1)
肝機能検査異常	1 (0.1)
肝機能検査値上昇	1 (0.1)
前立腺特異性抗原増加	1 (0.1)
体重増加	2 (0.1)
代謝および栄養障害	32 (1.6)
糖尿病	27 (1.4)

器官別大分類 基本語	インクリシラン 300mg 群 N=1969
	発現例数 (%)
コントロール不良の糖尿病	2 (0.1)
高血糖	1 (0.1)
高尿酸血症	1 (0.1)
空腹時血中ブドウ糖不良	1 (0.1)
2型糖尿病	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	28 (1.4)
関節痛	5 (0.3)
関節炎	1 (0.1)
背部痛	2 (0.1)
関節硬直	1 (0.1)
筋痙縮	6 (0.3)
筋力低下	1 (0.1)
筋骨格硬直	1 (0.1)
筋肉痛	10 (0.5)
ミオパチー	1 (0.1)
頸部痛	1 (0.1)
四肢痛	4 (0.2)
関節リウマチ	1 (0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞 およびポリープを含む）	1 (0.1)
異形成母斑	1 (0.1)
神経系障害	20 (1.0)
灼熱感	1 (0.1)
浮動性めまい	6 (0.3)
味覚不全	1 (0.1)
頭痛	7 (0.4)
感覚鈍麻	1 (0.1)
嗜眠	1 (0.1)
記憶障害	1 (0.1)
片頭痛	1 (0.1)
前兆を伴う片頭痛	1 (0.1)
末梢性ニューロパチー	1 (0.1)
錯感覚	1 (0.1)
多発ニューロパチー	1 (0.1)
精神障害	3 (0.2)

器官別大分類 基本語	インクリシラン 300mg 群 N=1969
	発現例数 (%)
不眠症	1 (0.1)
悪夢	1 (0.1)
強迫観念	1 (0.1)
腎および尿路障害	4 (0.2)
慢性腎臓病	1 (0.1)
排尿困難	1 (0.1)
腎機能障害	1 (0.1)
腎臓痛	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	1 (0.1)
乳房腫大	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (0.8)
喘息	1 (0.1)
咳嗽	9 (0.5)
呼吸困難	2 (0.1)
鼻出血	1 (0.1)
鼻閉	1 (0.1)
くしゃみ	1 (0.1)
上気道咳症候群	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	9 (0.5)
皮膚炎	1 (0.1)
皮膚乾燥	1 (0.1)
湿疹	1 (0.1)
そう痒症	1 (0.1)
発疹	2 (0.1)
そう痒性皮膚疹	1 (0.1)
酒さ	1 (0.1)
皮膚変色	1 (0.1)
血管障害	4 (0.2)
潮紅	1 (0.1)
高血圧	1 (0.1)
低血圧	1 (0.1)
不安定高血圧	1 (0.1)

MedDRA/J version 25.1

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