

審議結果報告書

令和 5 年 8 月 25 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] レクビオ皮下注300mgシリンジ
[一 般 名] インクリシランナトリウム
[申 請 者 名] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和4年11月17日

[審 議 結 果]

令和5年8月21日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は8年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[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。

審査報告書

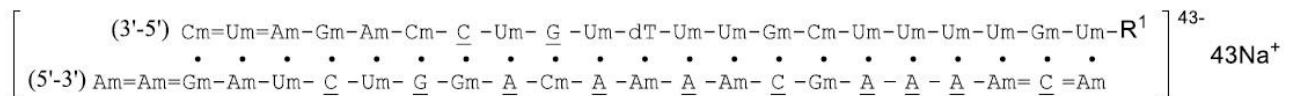
令和 5 年 8 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

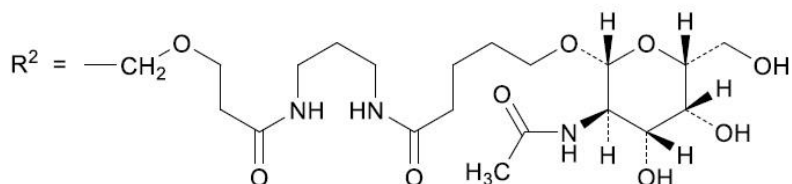
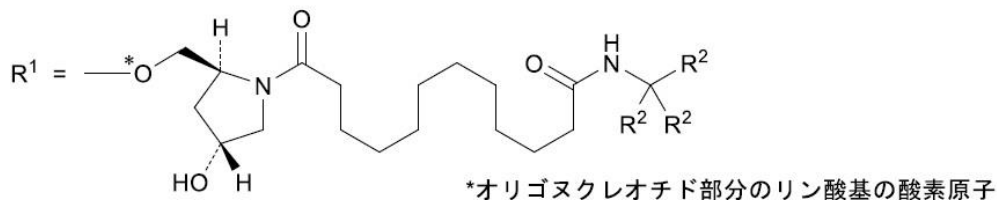
記

[販 売 名] レクビオ皮下注 300 mg シリンジ
[一 般 名] インクリシランナトリウム
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 11 月 17 日
[剤形・含量] 1 シリンジ (1.5 mL) 中にインクリシランナトリウムとして 300 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



$\underline{\text{X}}$: 2'-deoxy-2'-fluoronucleotide

$\underline{\text{Xm}}$: 2'-O-methylnucleotide



分子式: $\text{C}_{529}\text{H}_{664}\text{F}_{12}\text{N}_{176}\text{Na}_{43}\text{O}_{316}\text{P}_{43}\text{S}_6$

分子量: 17284.72

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／ケキシシ 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。

Inclisiran Sodium is a sodium salt of an siRNA derivative targeting proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) covalently linked to a ligand moiety containing three GalNAc at the 3' end of the sense strand. The siRNA moiety is composed of a duplex oligonucleotide of sense strand consisting of partially chemically modified 21 nucleotide residues and antisense strand consisting of chemically modified 23 nucleotide residues each.

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の家族性高コレステロール血症及び高コレステロール血症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[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 300 mg を初回、3 カ月後に皮下投与し、以降 6 カ月に 1 回の間隔で皮下投与する。

[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。

審査報告（1）

令和 5 年 6 月 23 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである

申請品目

- [販 売 名] レクビオ皮下注 300 mg シリンジ
[一 般 名] インクリシランナトリウム
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 11 月 17 日
[剤形・含量] 1 シリンジ（1.5 mL）中にインクリシランナトリウムとして 300 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

高コレステロール血症（家族性を含む）

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

[申請時の用法・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 300 mg を初回、3 カ月後に皮下投与し、以降 6 カ月に 1 回の間隔で皮下投与する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	13
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	19
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	34
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	75
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	75

[略語等一覧]

別記のとおり。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1 原薬の主な安定性試験

試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール	−20℃	成り行き	PP キャップ及び HDPE ボトル+	36 カ月
加速試験	5 ロット	25℃	60%RH	アルミパウチ	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、PP キャップ付き HDPE ボトルに充填した後、アルミパウチに入れて−20℃で保存するとき、36 カ月とされた。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 シリンジ中に原薬 300 mg（インクリシランとして 284 mg）を含有する水性注射剤である。製剤には、水酸化ナトリウム、リン酸及び注射用水が添加剤として含まれる。製剤は、あらかじめ薬液を封入した針付きガラス製シリンジに、投与後の針刺し事故を防止する装置（**針ガード**）が装着されたコンビネーション製品である。

2.2.2 製造方法

製剤は、製剤バルク溶液の調製、無菌ろ過・充填、**針ガード**及び最終包装工程により製造される。重要工程として、**無菌ろ過**工程が設定され、**針ガード**及び**最終包装**工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験 [**FTIR**（FTIR）、保持時間（IPRP-HPLC（非変性条件））]、浸透圧、pH、純度試験 [**IPRP-HPLC**（非変性条件）]、**AX-HPLC**（変性条件）、IPRP-HPLC（変性条件）]、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法（UV/VIS）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の主な安定性試験

試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール	25℃	60%RH	ステンレス製針付きガラス製シリンジ	36 カ月
加速試験	8 ロット	40℃	75%RH	及びブロモブチルゴム製プランジャー	6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ステンレス製針付きガラス製シリンジ及びプロモブチルゴム製プランジャーを用いて室温で保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 12 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

非臨床薬理試験においては、本薬の投与量はインクリシランナトリウム換算量で記載する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *In vitro* 試験

3.1.1.1 PCSK9 mRNA 発現量に対する作用 (CTD 4.2.1.1-1)

ヒト肝細胞癌由来 Hep3B 細胞に本薬 (0.001~10000 pmol/L) を導入し、24 時間インキュベーションした後、定量的 RT-PCR により PCSK9 mRNA 発現量を測定した結果、PCSK9 mRNA 発現量は本薬の濃度依存的に減少し、IC₅₀ は 2.5 pmol/L であった。

3.1.2 *In vivo* 試験

3.1.2.1 hPCSK9 トランスジェニックマウスを用いた単回投与による検討 (CTD 4.2.1.1-3)

hPCSK9 を肝臓で発現させたトランスジェニックマウス¹⁾ (各群 2~5 例) に本薬 (1、3、6 又は 10 mg/kg) 又は溶媒 (PBS) を単回皮下投与し、投与 10 日後における血清中 hPCSK9 濃度を測定した。その結果、血清中 hPCSK9 濃度は本薬の用量依存的に低下し、溶媒群と比較した hPCSK9 濃度の低下率 (平均値) は、本薬 1、3、6 及び 10 mg/kg 群でそれぞれ約 40%、約 65%、約 80% 及び約 85% であった。

3.1.2.2 サルを用いた単回投与による検討 (CTD 4.2.1.1-4)

雌性カニクイザル (各群 3 例) に本薬 (0.1、0.3、1、3、6 又は 10 mg/kg) を単回皮下投与し、投与から最大 182 日後まで経時的に血漿中 PCSK9 濃度及び血清中脂質パラメータを測定した。その結果、PCSK9 濃度及び LDL-C 値について、本薬 0.1 及び 0.3 mg/kg 群では変化が認められなかったが、本薬 1 mg/kg 以上の用量で用量依存的に低下した。PCSK9 濃度の最大の低下は、本薬 1、3、6 及び 10 mg/kg 群でそれぞれ投与 15、24、28 及び 49 日後に認められ、投与前値を 100% としたときの最大低下率 (平均値) は、それぞれ 40%、76%、85% 及び 88% であった。LDL-C 値の最大の低下は、本薬 1、3、6 及び 10 mg/kg 群でそれぞれ投与 15、15、35 及び 31 日後に認められ、投与前値を 100% としたときの最大低下率 (平均値) は、それぞれ 33%、52%、70% 及び 69% であった。また、PCSK9 濃度について、本薬 1、3 及び 6 mg/kg 群ではそれぞれ投与 63、154 及び 154 日後までに投与前値と同程度の値となった一方、10 mg/kg 群では投与 182 日後においても投与前値より低値であり、本薬の用量依存的に PCSK9 濃度の低下が持続する期間の延長が認められた。LDL-C 値については、本薬 1、3 及び 6 mg/kg 群ではそれぞれ投与 28、98 及び 98 日後までに投与前値と同程度の値となった一方、10 mg/kg 群では投与 182 日後にお

¹⁾ PCSK9 遺伝子配列は、ヒトとマウスでは完全な相同性を示さないため、hPCSK9 遺伝子を導入したトランスジェニックマウスを用いた。

いても投与前値より低値であり、本薬の用量依存的に LDL-C 値の低下が持続する期間の延長が認められた。HDL-C 値及び TG 値について、本薬のいずれの投与群においても変化は認められなかった。総コレステロール値は、本薬 3 mg/kg 以上の群で投与前値を 100%としたとき最大 30%低下した。

3.1.2.3 サルを用いた反復投与による検討 (CTD 4.2.1.1-5)

雌性カニクイザル（各群 3 例）に本薬（6 mg/kg）を単回皮下投与した後、①本薬（1 又は 3 mg/kg）を Q2W で 12 週間²⁾、②本薬（1、3 又は 6 mg/kg）を QM で 48 週間若しくは③本薬（6 mg/kg）を Q2M で 48 週間反復皮下投与、又は本薬（10 mg/kg）を単回皮下投与した後、本薬（10 mg/kg）を Q3M で 36 週間反復皮下投与し、投与開始から最大 483 日後まで経時的に血漿中 PCSK9 濃度及び血清中 LDL-C 値を測定した。QM 投与群及び Q2M 投与群では、投与開始から 337 日後に投与が終了し、いずれの用量群でも PCSK9 濃度及び LDL-C 値は投与開始から約 1 年後まで低値が維持され、本薬 6 mg/kg QM 投与群の PCSK9 濃度を除き 483 日後までに投与前値の約 80%まで回復した。Q3M 投与群では、PCSK9 濃度及び LDL-C 値は 2 回目の投与前に投与前値の 40～60%まで回復した。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 PCSK9 以外に本薬が結合する可能性がある遺伝子転写産物に関する解析 (CTD 4.2.1.2-1、4.2.1.2-2)

3.2.1.1 *In silico* 解析

本薬のアンチセンス鎖を対象に、本薬が結合する可能性がある遺伝子転写産物について、Alnylam 社が作成したアルゴリズム³⁾ 及び NCBI Refseq⁴⁾ を用いて解析した結果、本薬のアンチセンス鎖が転写産物に結合する可能性がある 20 遺伝子（*NEBL*、*BRWD3*、*LYRM2*、*ILF2*、*GPBP1L1*、*GPAT4*、*PDS5A*、*NOL4L*、*PELI1*、*SULF1*、*ATP7B*、*PRLR*、*KLHL42*、*SMIM10*、*INSYN2B*、*UROC1*、*STAU1*、*PPARGC1A*、*PIAS1*、*CTHRC1*）が抽出された。

3.2.1.2 *In vitro* 解析

Alnylam 社が作成したアルゴリズム³⁾ 及び NCBI Refseq⁴⁾ を用いた *in silico* 解析により、本薬のアンチセンス鎖が転写産物に結合する可能性のある 20 種類の遺伝子（「3.2.1.1 *In silico* 解析」の項参照）が抽出された。これらの遺伝子の mRNA の発現量に対する本薬の影響を解析するため、Hep3B 細胞に本薬（ $3.75 \times 10^{-5} \sim 10$ nmol/L）を導入したときの mRNA 発現に対する影響を定量的 RT-PCR 法により測定した。その結果、PCSK9 については mRNA 発現量の低下が認められたが（IC₅₀ : 0.218 nmol/L）、*NEBL*、*BRWD3*、*LYRM2*、*ILF2*、*GPBP1L1*、*GPAT4*、*PDS5A*、*NOL4L*、*PELI1*、*ATP7B*、*PRLR*、*KLHL42*、*SMIM10*、*UROC1*、*STAU1*、*PPARGC1A*、*PIAS1* 及び *CTHRC1* については mRNA 発現量の低下は認められなかった。*SULF1* 及び *INSYN2B* については、Hep3B 細胞において mRNA の発現は認められなかった。

²⁾ QM 投与群との間で血漿中 PCSK9 濃度及び血漿中 LDL-C 値に差が認められなかったため、初回投与から 119 日後で評価を終了した。

³⁾ Alnylam 社が開発した Python スクリプトにより検索が行われ、シード領域（■～■ 位）のミスマッチに対して■、切断部位（■～■ 位）のミスマッチに■、■～■ 位のミスマッチに対して■ のスコアを付与し、スコアの合計が■ 以下の配列を有する遺伝子を抽出した。XM_登録データの遺伝子はコード遺伝子としての存在やアノテーションが不明であることから、本薬のアンチセンス鎖に結合する可能性がある遺伝子転写産物に含めなかった。

⁴⁾ RefSeq データセット（2022 年 10 月 14 日ダウンロード）の NM 及び XM 登録データが使用された。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験の概略は、表3のとおりであった。

表3 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	カニクイザル（雌雄1群各5例）	姿勢反応 ^a 、脊髄神経機能 ^b 、脳神経への影響 ^c	0 ^d 、10、50及び250 mg/kg 1、15及び29日目に反復投与 30 mg/kg 1、8、15、22及び29日目に反復投与	皮下	影響なし	4.2.3.2-7
	カニクイザル（雌雄1群各5例）	姿勢反応 ^a 、脊髄神経機能 ^b 、脳神経への影響 ^c	0 ^d 、10、50及び250 mg/kg 1、29、57及び85日目に反復投与 125 mg/kg 1、15、29、43、57、71、85及び99日目に反復投与	皮下	影響なし	4.2.3.2-8
	カニクイザル（雌雄1群各4～6例）	姿勢反応 ^a 、脊髄神経機能 ^b 、脳神経への影響 ^c	0 ^d 、30、100及び300 mg/kg 1、29、57、85、113、141、169、197、225、253及び281日目に反復投与	皮下	影響なし	4.2.3.2-9
心血管系・呼吸系	カニクイザル（雄1群4例）	一般状態、血圧、心拍数、心電図（テレメトリー法）、呼吸数、体温	0 ^d 、10、50及び250 mg/kg 1、15及び29日目に反復投与	皮下	影響なし	4.2.1.3-1

a：固有位置感覚、踏み直り反応

b：筋緊張度、屈曲反射、会陰反射

c：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、対光反射

d：注射用生理食塩液

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬のLDL-C低下作用について

申請者は、本薬のLDL-C低下作用について、以下のように説明した。本薬はPCSK9のmRNAを標的としたsiRNAであり、センス鎖に結合した3分岐型のGalNAcと肝細胞表面に高発現するASGPRが結合してエンドサイトーシスにより肝細胞に取り込まれるように設計されている。肝細胞内に放出された本薬はRISCに取り込まれ、RNAの二本鎖が解離した後、本薬のアンチセンス鎖がhPCSK9 mRNAの分解を誘導することにより、PCSK9タンパク質の発現を抑制すると考えられる。Hep3B細胞を用いた*in vitro*試験において、本薬の導入によりPCSK9 mRNAの発現量の低下が認められ、*in vivo*試験において、本薬の投与により血漿中PCSK9濃度及び血清中LDL-C値の低下が認められたことを踏まえると、本薬はPCSK9発現低下作用によりLDL-Cを低下させることが期待できる。

機構は、申請者の説明を踏まえると、ヒトにおいても高コレステロール血症に対する本薬の有効性が期待できると考える。

3.R.2 本薬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

機構は、本薬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関連して、①Hep3B細胞で発現が認められなかったSULF1及びINSYN2B（「3.2.1.2 *In vitro* 解析」の項参照）の遺伝子発現抑制を介し

た安全性への影響、②*in silico* 解析の検索結果の網羅性及び③本薬のセンス鎖による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、それぞれ説明するように求めた。

申請者は、以下のように説明した。

① *SULF1* 及び *INSYN2B* の遺伝子発現抑制を介した安全性への影響について

SULF1 のノックアウトマウスは明確な表現型を示さないものの、海馬及び小脳ニューロンに軸索成長障害が認められている (J Cell Mol Med 2009; 13: 4505-21)。*INSYN2B* については、本薬の取込みに必要な ASGPR (*ASGR1* 又は *ASGR2*) と共発現している組織を遺伝子発現プロファイルデータベース⁵⁾ を用いて探索した結果、小脳においてのみ *ASGR1* との共発現が認められた。本薬は中枢神経系の組織にはほとんど分布しないため (「4.2.1 組織分布」の項参照)、本薬が *SULF1* 及び *INSYN2B* の mRNA 発現を抑制する場合でも、臨床問題となるリスクが生じる可能性は低いと考える。

② *in silico* 解析の検索結果の網羅性について

GGGenome 並びに NCBI Refseq⁶⁾ 及びヒト spliced RNA データベース⁷⁾ を用いた *in silico* 解析を実施した結果⁸⁾、本薬のアンチセンス鎖に結合する可能性がある遺伝子として、新たに *PAX5*、*PIAS4*、*PEG3*、*PPIG* 及び *CAPN10-DT* が抽出された。これら計 5 つの遺伝子の発現抑制により懸念される事象⁹⁾ について、海外第Ⅲ相試験 (ORION-9、ORION-10 及び ORION-11 試験) の併合解析及び ORION-15 試験における発現状況を検討した結果、臨床的に問題となる懸念は認められなかった。なお、*PEG3* のノックアウトマウスにおいて、離乳前までの成長ホルモン/インスリン様成長因子に依存した出生後の成長遅延及び思春期の性ステロイド依存性男性化が認められているものの (PLoS Genet 2022; 18: e1010003)、本薬は胎盤通過性が低く、臨床試験において内分泌障害⁹⁾ は安全性上の懸念となっていない。

以上を踏まえると、本薬がこれらの遺伝子の発現を抑制する場合でも臨床問題となるリスクを生じる可能性は低いと考える。

③ センス鎖による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

本薬のセンス鎖を対象に、本薬が結合する可能性がある遺伝子転写産物について、GGGenome 及びヒト spliced RNA データベース⁷⁾ を用いて解析した結果⁸⁾、本薬のセンス鎖に結合する可能性がある遺伝子転写産物として、6 遺伝子 (*SYTL2*、*RPS6KB1*、*ABCC4*、*AP3B2*、*RBM18* 及び *LOC100287072*) が抽出

5) [REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] のマイクロアレイデータベース並びに [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] の RNA-Seq データベースを用いた。

6) RefSeq データセット (2022 年 11 月) の NM 登録データが使用された。

7) GRCh38/hg38.p13, D3G 22.02 (2022 年 2 月) を用いた。

8) GGGenome により検索が行われ、シード領域 ([REDACTED] 位) のミスマッチに対して [REDACTED]、切断部位 ([REDACTED] 位) のミスマッチに [REDACTED]、[REDACTED] 位のミスマッチに対して [REDACTED] のスコアを付与し、スコアの合計が [REDACTED] 以下の配列を有する遺伝子を抽出した。

9) *PAX5* では MedDRA SOC 「感染症および寄生虫症」及び「筋骨格系および結合組織障害」に含まれる事象、PT 「骨減少症」及び「骨粗鬆症」の事象、*CAPN10-DT* では MedDRA SMQ 「高血糖/糖尿病の発症」、HLGT 「糖尿病合併症」並びに HLT 「真性糖尿病 (亜型を含む)」及び「炭水化物体系検査 (糖尿病を含む)」の事象 (PT 「血中ブドウ糖減少」を除く)、*PIAS4* では MedDRA SMQ 「薬剤に関連する肝障害-包括的検索」及び *PEG3* では MedDRA SOC 「内分泌障害」が検討された。*PPIG* は生理機能が不明であった。

された。これら計 6 つの遺伝子の発現抑制により懸念される事象¹⁰⁾ について海外第Ⅲ相試験（ORION-9、ORION-10 及び ORION-11 試験）及び ORION-15 試験における発現状況を検討した結果、臨床的に問題となる懸念は認められなかった。したがって、本薬がこれらの遺伝子の発現を抑制する場合でも臨床問題となるリスクを生じる可能性は低いと考える。

機構は、以下の点を踏まえ、*in silico* 解析で抽出されたオフターゲット候補遺伝子に限定せず、より広範な遺伝子転写産物について本薬投与による発現レベルの変動を *in vitro* 試験により確認する必要性について検討するよう求めた。

- siRNA はシード配列依存的なオフターゲット作用を示すことが報告されており（RNA 2006; 12: 1179-87）、*in silico* 解析で抽出されたオフターゲット候補遺伝子以外の遺伝子について、*in vitro* 試験で mRNA の発現抑制が認められた事例が報告されていること
- がん原性及び生殖発生毒性のリスクについて、臨床試験の安全性情報に基づき評価することには限界があること

申請者は、以下のように説明した。本薬のシード配列の Tm 値は 18.6℃であり、シード配列の Tm 値が低い siRNA ではシード配列依存的な作用が少ない傾向にあること（Nucleic Acids Research 2008; 36: 7100-9）を踏まえると、本薬がシード依存的なオフターゲット作用を示す可能性は低いと考える。また、海外第Ⅲ相試験（ORION-9、ORION-10 及び ORION-11 試験）の併合解析において、プラセボ群と比較して本薬群で多く認められた有害事象は注射部位反応に関連する有害事象¹¹⁾ のみであり、現時点で本薬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起因すると考えられる安全性への影響は認められていない。加えて、海外第Ⅲ相試験（ORION-9、ORION-10 及び ORION-11 試験）の併合解析、ORION-15 試験及び海外製造販売後¹²⁾ のいずれにおいても、がんに関連する有害事象¹³⁾ の増加は示唆されていないこと、並びに本薬の胎盤通過性は低いこと（「4.2.4 胎盤通過性」の項参照）を踏まえると、本薬がハイブリダイゼーション依存的オフターゲット作用を介して、がん原性及び生殖発生毒性を示す可能性は低いと考える。しかしながら、がん原性及び生殖発生毒性のリスクを臨床試験における安全性情報に基づき評価することには限界があること等も考慮し、*in silico* 解析で抽出されたオフターゲット候補遺伝子以外の遺伝子について、*in vitro* 試験で mRNA の発現抑制が認められる可能性について検討するため、*in vitro* での網羅的遺伝子発現解析を実施することとする。

機構は、以下のように考える。臨床試験等に基づくがん原性等の評価の限界を踏まえ、網羅的遺伝子発現解析を実施した上で、本薬のハイブリダイゼーション依存的オフターゲット作用を検討するとの申請者の方針は適切と考える。一方で、提示された *in vitro* 試験等の結果、並びに臨床試験及び海外の製造販売後の使用実績において、現時点で本薬について、ハイブリダイゼーション依存的なオフターゲット作用に起因すると考えられる安全性上の懸念は認められていないことを踏まえると（「7.R.4 安全性に

¹⁰⁾ RPS6LB1 では MedDRA PT「体重減少」、ABCC4 では MedDRA SMQ「薬剤に関連する肝障害-包括的検索」、AP3B2 では MedDRA PT「てんかん性脳症」が検討された。RBM18 及び LOC100287072 は生理機能が不明であった。SYTL2 は発現抑制によるリスクは特定されなかった。

¹¹⁾ MedDRA HLT「注射部位反応」

¹²⁾ 2023 年 5 月 7 日時点。2022 年 12 月 31 時点における推定使用患者数は 〇〇〇 人・年であった。

¹³⁾ MedDRA SOC「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）」

ついて」の項参照）、網羅的遺伝子発現解析の結果に基づき、必要に応じて適切な情報提供がなされることを前提として、本邦の医療現場に本剤を提供することは可能と考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

インクリシランの血漿中濃度は LC-TOF-MS 法により測定され、マウス、ラット、ウサギ及びサルにおける定量下限はいずれも 10 ng/mL であった。本薬の ^{14}C -標識体投与後の放射能は液体シンチレーションカウンタ又は定量的全身オートラジオグラフィーを用いて測定された。

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。なお、非臨床薬物動態試験においては、本薬の投与量はインクリシラン換算量で記載する。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与（CTD 4.2.1.1-6、4.2.2.2-1）

雌雄ラットにインクリシランを単回静脈内又は単回皮下投与したときの PK パラメータは、表 4 のとおりであった。インクリシラン 5 mg/kg を単回皮下投与したときの絶対的 BA は 35.1%¹⁴⁾ であった。

表 4 インクリシランを単回静脈内又は単回皮下投与したときの PK パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	性別	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-last} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	V _{ss} (mL/kg)
静脈内	5	雄	—	—	4.55	0.3	1090	208
		雌	—	—	6.17	0.2	806	73.5
皮下	1	雄	0.210	1.0	0.385	1.0	—	—
		雌	0.185	0.5	0.311	0.9	—	—
	5	雄	0.691	1.0	1.85	1.6	—	—
		雌	0.884	1.0	1.92	1.9	—	—
	25	雄	12.5	1.0	22.6	1.3	—	—
		雌	8.17	1.0	16.4	0.8	—	—

2 例/時点、—：算出せず

雌雄サルに本薬を単回静脈内又は単回皮下投与したときのインクリシランの PK パラメータは、表 5 のとおりであった。低濃度（4 mg/mL）及び高濃度（120 mg/mL）の投与液を用いて、本薬 6 mg/kg を単回皮下投与したときの絶対的 BA はそれぞれ 24.7%及び 33.8%¹⁵⁾ であり、投与液の濃度による影響は認められなかった。

¹⁴⁾ 4 例/時点のデータに基づき算出された本薬の静脈内投与時及び皮下投与時の AUC_{0-last}（それぞれ 5.36 及び 1.88 µg·h/mL）から算出した。

¹⁵⁾ 4 例のデータに基づき算出された本薬の静脈内投与時の AUC_{0-last}（26.4±2.2 µg·h/mL）、並びに皮下投与時（低濃度及び高濃度の投与液）の AUC_{0-last}（6.53±1.53 及び 8.93±2.61 µg·h/mL）から算出した。

表5 本薬を単回静脈内又は単回皮下投与したときのインクリシランの PK パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	性別	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-last} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	V _{ss} (mL/kg)
静脈内	6 ^{a, b}	雄	2	—	—	24.3, 27.0	0.6, 0.8	222, 246	40.9, 44.5
		雌	2	—	—	24.8, 29.1	0.6, 0.6	206, 241	40.8, 44.2
皮下	1	雄	4	0.148±0.0375	2.8±1.5	0.853±0.207	3.2±1.7	—	—
		雌	4	0.127±0.0635	1.3±0.5	0.629±0.188	4.8±2.1	—	—
	3	雄	4	0.593±0.243	1.5±0.6	3.43±1.47	2.5±0.8	—	—
		雌	4	0.459±0.0690	2.0±0.0	2.69±0.648	2.4±0.3	—	—
	6 ^b	雄	4	1.07±0.395	2.3±1.3	7.28±1.92	2.4±0.5	—	—
		雌	4	0.996±0.149	2.0±0.0	5.79±0.568	2.1±0.3	—	—
	6 ^{a, c}	雄	2	2.15, 3.99	0.5, 2.0	9.61, 12.3	1.3, 1.6	—	—
		雌	2	1.41, 1.65	1.0, 2.0	6.42, 7.41	2.1, 2.6	—	—

—：算出せず

a：PK パラメータは個別値、b：低濃度（4 mg/mL）の投与液を使用、c：高濃度（120 mg/mL）の投与液を使用

4.1.2 反復投与（CTD 4.2.1.1-6、4.2.2.2-1）

雌雄ラットにインクリシランを反復皮下投与したときの最終投与後（投与 85 日目）の PK パラメータは、表 6 のとおりであった。

表6 インクリシランを反復皮下投与したときの最終投与後（投与 85 日目）の PK パラメータ

投与方法	性別	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-last} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
5 mg/kg + 2.5 mg/kg QM	雄	0.497	1.0	1.76	1.1
	雌	0.542	1.0	1.10	0.8
5 mg/kg + 2.5 mg/kg Q2W	雄	0.643	1.0	1.74	1.7
	雌	0.557	0.5	1.21	0.9

2 例/時点

雌雄サルに本薬を反復皮下投与したときのインクリシランの PK パラメータは、表 7 のとおりであった。

表7 本薬を反復皮下投与したときのインクリシランの PK パラメータ

投与方法	性別	例数	測定時点 (日目)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-last} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
6 mg/kg + 3 mg/kg QM	雄	3	1	1.45±0.719	1.7±0.6	7.68±2.46	2.2±0.5
			85	0.518±0.256	2.0±0.0	2.91±0.486	4.4±2.2
	雌	3	1	1.25±0.202	1.7±0.6	6.45±0.881	2.0±0.1
			85	0.438±0.0532	1.7±0.6	2.30±0.150	2.5±0.5
6 mg/kg + 3 mg/kg Q2W	雄	3	1	1.13±0.436	3.0±1.7	7.90±2.25	2.9±1.2
			85	0.408±0.0719	1.7±0.6	2.70±0.0833	3.0±0.2
	雌	3	1	1.41±0.557	2.0±0.0	6.87±1.64	1.7±0.1
			85	0.461±0.238	1.7±0.6	2.52±0.508	3.5±1.2

4.2 分布

4.2.1 組織分布（CTD 4.2.2.2-3、4.2.2.2-4）

雄性白色ラットに本薬の ¹⁴C-標識体 65 mg/kg を単回皮下投与し、投与 1、4、24、72、120、168、336、672、1032 及び 2352 時間後における各組織の放射能濃度を測定した（1 例/時点）。大部分の組織では投与 24 又は 72 時間後に放射能濃度が最高値を示し、いずれの組織でも放射能濃度の t_{1/2} は 100 時間超で

あった。放射能濃度 ($C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ (以下同順)) は、投与部位 (5607.716 $\mu\text{g eq/g}$ 及び 1209768.170 $\mu\text{g}\cdot\text{h eq/g}$)、肝臓 (652.592 $\mu\text{g eq/g}$ 及び 120010.813 $\mu\text{g}\cdot\text{h eq/g}$)、腎臓 (皮質) (383.023 $\mu\text{g eq/g}$ 及び 104637.171 $\mu\text{g}\cdot\text{h eq/g}$) で、血液 (心臓) (10.015 $\mu\text{g eq/g}$ 及び 475.454 $\mu\text{g}\cdot\text{h eq/g}$) と比較して特に高かった。メラニン含有組織であるブドウ膜での放射能濃度は 2.498 $\mu\text{g eq/g}$ 及び 1328.297 $\mu\text{g}\cdot\text{h eq/g}$ であり、脊髄及び脳では放射能はほとんど検出されなかった。

雄性サルに本薬の ^{14}C -標識体 20 mg/kg を単回皮下投与し、投与 1、4、24、72、120、168、336、672 及び 1008 時間後における各組織の放射能濃度を測定した (1 例/時点)。放射能濃度は、腎臓 (351 $\mu\text{g eq/g}$ 、4 h 及び 33800 $\mu\text{g}\cdot\text{h eq/g}$)、肝臓 (327 $\mu\text{g eq/g}$ 、72 h 及び 706000 $\mu\text{g}\cdot\text{h eq/g}$) で、血液 (心臓) (4.20 $\mu\text{g eq/g}$ 、4 h 及び 304 $\mu\text{g}\cdot\text{h eq/g}$) と比較して特に高かった。メラニン含有組織であるブドウ膜における放射能濃度はいずれの測定時点においても低く、脊髄及び脳では放射能はほとんど検出されなかった。

4.2.2 血漿タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-2)

マウス、ラット及びサルの血漿に本薬 0.5~50 $\mu\text{g/mL}$ を添加したとき、血漿タンパク結合率はそれぞれ 25.2%~88.2%、36.1%~93.1%及び 35.7%~87.7%であった。

4.2.3 血球移行性 (CTD 4.2.2.2-3)

雄性ラットに本薬の ^{14}C -標識体 65 mg/kg を単回皮下投与したとき (1 例/時点)、血液及び血漿中の放射能濃度がいずれも定量可能であった投与 168 時間後までの血液/血漿中放射能濃度比は 0.58~1.27 であった。

4.2.4 胎盤通過性 (CTD 4.2.3.5.2-2、4.2.3.5.2-4)

妊娠 6 日目のラット (各群 9 例) に本薬 50、100 又は 150 mg/kg を妊娠 6 日目から 17 日目まで QD で 12 日間反復皮下投与したとき、妊娠 17 日目の投与 1 時間後における血漿中濃度の胎児/母体比は 0.0065~0.016 であった。

妊娠 7 日目のウサギ (各群 3 例) に本薬 50、100 又は 150 mg/kg を妊娠 7 日目から 19 日目まで QD で 13 日間反復皮下投与したとき、妊娠 19 日目の投与 24 時間後における胎児の血漿中濃度は定量下限未満であった。

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.4-1)

マウス、ラット若しくはサルの血清又は肝 S9 画分にインクリシラン 5 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37°C で 24 時間インキュベーションしたとき、インクリシランのアンチセンス鎖及びセンス鎖の残存率 (以下同順) は、血清では、マウスで 85%及び 95%、ラットで 82%及び 91%、サルで 72%及び 91%、肝 S9 画分では、マウスで 85%及び 94%、ラットで 43%及び 64%、サルで 63%及び 87%であった。

インクリシランの代謝プロファイルは動物種によらず同様であった。血清とのインキュベーションにより、インクリシランのアンチセンス鎖由来の代謝物として主に AS(n-1)5' 及び AS(n-1)3' が認められ、インクリシランのセンス鎖由来の代謝物として主に 3' 末端側の GalNAc 残基が切断された代謝物が認められた。肝 S9 画分とのインキュベーションにより、インクリシランのアンチセンス鎖由来の代謝物として主に AS(n-4)5' 及び AS(n-5)5' が認められ、インクリシランのセンス鎖由来の代謝物として主に 3' 末端側の GalNAc 残基が切断された代謝物が認められた。

なお、申請者は、検出されたほとんどの代謝物は、エキソヌクレアーゼ及びエンドヌクレアーゼによりインクリシランが加水分解され生成したと推察される旨説明している。

4.3.2 In vivo 代謝 (CTD 4.2.2.4-2、4.2.2.4-3)

雄性ラットに本薬の ^{14}C -標識体 65 mg/kg を単回皮下投与したとき、血漿中における投与 24 時間後までのインクリシランのアンチセンス鎖未変化体の $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ に対するアンチセンス鎖由来の主要代謝物 (AS(n-1)5'/AS(n-1)3') の $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ は 3.67% であり、その他のアンチセンス鎖由来の代謝物及びセンス鎖由来の代謝物はほとんど検出されなかった。

雄性ラットに本薬の ^{14}C -標識体 65 mg/kg を単回皮下投与したとき、尿中、糞中及び胆汁中における本薬 ^{14}C -標識体中のアンチセンス鎖の質量に占めるアンチセンス鎖未変化体又はアンチセンス鎖由来の主要代謝物の割合は、表 8 のとおりであった。また、その他のアンチセンス鎖由来の代謝物及びセンス鎖由来の代謝物は、いずれの試料中においてもほとんど検出されなかった。

表 8 本薬の ^{14}C -標識体を単回皮下投与したときの血漿中、尿中、糞中及び胆汁中における本薬のアンチセンス鎖未変化体及びアンチセンス鎖由来の主要代謝物の割合

動物	投与量 (mg/kg)	試料	区間 (h)	未変化体	AS(n-1)5' / AS(n-1)3'	AS(n-2)5'	AS(n-2)3'
intact ラット	65	尿中 ^a	0~168	18.8	0.76	—	0.01
		糞中 ^a		0.33	—	0.04	—
BDC ラット	65	尿中 ^a	0~96	3.47	0.66	0.01	0.01
		糞中 ^a		0.07	—	—	—
		胆汁中 ^a		12.8	1.65	—	—

割合%、—：算出せず

a：本薬 ^{14}C -標識体中のアンチセンス鎖のモル質量に対する割合

雄性サルに本薬の ^{14}C -標識体 20 mg/kg を単回皮下投与したとき、血漿中における投与 24 時間までのインクリシランのアンチセンス鎖未変化体の $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ に対するアンチセンス鎖由来の主要代謝物 (AS(n-1)5'/AS(n-1)3') の $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ は 2.31% であり、その他のアンチセンス鎖由来の代謝物及びセンス鎖由来の代謝物はほとんど検出されなかった。

4.4 排泄

4.4.1 尿中、糞中及び胆汁中排泄 (CTD 4.2.2.2-3、4.2.2.2-4)

雄性ラット (3 例) に本薬の ^{14}C -標識体 65 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与 168 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合、以下同様) は 29.4% 及び 23.0% であった。

胆管カニニューレを留置した雄性ラット (3 例) に本薬の ^{14}C -標識体 65 mg/kg を単回皮下内投与したとき、投与 96 時間後までの放射能の尿中、糞中及び胆汁中排泄率は 24.8%、0.7% 及び 19.6% であった。

雄性サル (5 例) に本薬の ^{14}C -標識体 20 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与 336 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率は 31.9% 及び 1.7% であった。

4.4.2 乳汁移行性 (4.2.3.5.3-1)

妊娠 6 日目のラット (各 4 例) に本薬 50、100 又は 150 mg/kg を QD で授乳 11 日目まで反復皮下投与したとき、授乳 11 日目の投与 8 時間後の母動物におけるインクリシランの血漿中濃度はそれぞれ 1110、8470 及び 11200 ng/mL であり、乳汁中濃度はそれぞれ 1170、3840 及び 3970 ng/mL であった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本薬の非臨床薬物動態は適切に評価されていると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の試験（免疫刺激作用に関する試験、アトルバスタチンとの併用投与毒性試験）が実施された。

なお、毒性試験においては、本薬の投与量はインクリシランナトリウム換算量で記載する。

5.1 単回投与毒性試験

独立した単回毒性試験は実施されていないが、ラットを用いた骨髄小核試験、マウスを用いた免疫刺激作用に関する試験の結果から、本薬の急性毒性が評価された（表 9）。

表 9 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	皮下	0 ^a , 500, 1000, 2000	なし	>2000	4.2.3.3.2-1
雄マウス (CD1)	皮下	0 ^b , 30, 100	なし	>100	4.2.3.7.7-1 (参考資料)

a : 注射用生理食塩液

b : PBS

5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた 4 週間、15 週間又は 29 週間反復投与毒性試験及びサルを用いた 4 週間、15 週間又は 40 週間反復皮下投与毒性試験が実施された（表 10）。主な所見として、ラット及びサルで肝毒性所見が認められた（「5.R.1 肝毒性について」の項参照）。ラット（29 週間）及びサル（40 週間）を用いた反復投与毒性試験における無毒性量（ラット：250 mg/kg、サル：300 mg/kg）でのインクリシランの AUC_{0-last}（ラット：438 µg・h/mL、サル：891 µg・h/mL）は、ヒトに臨床用量である本薬 300 mg を皮下投与したときの投与 1 回目における AUC_{0-24h}¹⁶⁾ と比較して、46.2 倍（ラット）及び 94 倍（サル）であった。

¹⁶⁾ LDL-C 高値の日本人患者を対象とした第Ⅱ相試験（ORION-15 試験）の 8 例における C_{max}（平均値）及び AUC_{0-24h}（平均値）は、それぞれ 607 ng/mL 及び 9480 ng・h/mL（「6.2.3.1 国内第Ⅱ相試験」の項参照）。

表 10 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (SD)	皮下	4 週間 (QW 又は Q2W ^a) + 休薬 8 週間	0 ^b 、10、 50、250	≥10 : 肝細胞の空胞化^c、投与部皮下の炎症・出血・変色ⁱ ≥50 : 腎尿細管の好塩基性顆粒^d、HDL-C の低値^e、 総コレステロールの低値^e 250 : 肝重量の高値 (雌)、ALP の高値 (雌)^f 回復性 : あり	250	4.2.3.2-3
雌雄 ラット (SD)	皮下	15 週間 (QM) + 休薬 8 週間	0 ^b 、10、 50、250	死亡 : 250 (雌 1 例^g、雄 1 例^h) ≥10 : 肝細胞の空胞化 (雄)、肝臓の単核細胞浸潤 25 : グロブリンの低値 (雄)ⁱ、肝細胞の空胞化 (雌)、 HDL-C の低値^e、総コレステロールの低値^e ≥25 : 腎尿細管の好塩基性顆粒^d ≥50 : 総コレステロールの低値 (雄)^e 250 : グロブリンの低値 (雄)ⁱ、カリウムの低値 (雄) ⁱ、腎皮質尿細管上皮細胞の変性^d、HDL-C の低値 (雄)^e、総コレステロールの低値 (雌)^e 回復性 : あり	250	4.2.3.2-4
		15 週間 (Q2W) + 休薬 8 週間	25	250 : グロブリンの低値 (雄)ⁱ、カリウムの低値 (雄) ⁱ、腎皮質尿細管上皮細胞の変性^d、HDL-C の低値 (雄)^e、総コレステロールの低値 (雌)^e 回復性 : あり		
雌雄 ラット (SD)	皮下	29 週間 (QM) + 休薬 13 週間	0 ^b 、10、 50、250	≥10 : 投与部位の暗色化 (雌)ⁱ、肝細胞の空胞化、 投与部皮下の出血、投与部位の血管周囲単核細胞 浸潤ⁱ、ALP の高値 (雌)^f ≥50 : LDL-C の低値^{e、j}、肝臓の淡色化 (雄)、腎 尿細管の好塩基性顆粒^d 250 : 投与部位の紅斑・浮腫・暗色化 (雄)ⁱ、血小 板数の低値 (雌)ⁱ、ALP の高値 (雄)^f、ALT の高 値 (雄)、腎皮質尿細管上皮細胞の空胞化^d 回復性 : あり	250	4.2.3.2-5
雌雄 カニク イザル	皮下	4 週間 (Q2W) + 休薬 8 週間	0 ^b 、10、 50、250	≥10 : LDL-C の低値^e、総コレステロールの低値^e、 リンパ節類洞の空胞化マクロファージ集簇^{k、l} 250 : ALP の高値^f 回復性 : あり	250	4.2.3.2-7
		4 週間 (QW) + 休薬 8 週間	30	回復性 : あり		
雌雄 カニク イザル	皮下	15 週間 (QM) + 休薬 8 週間	0 ^b 、10、 50、250	≥10 : PCSK9 の低値^e、LDL-C の低値^e、総コレス テロールの低値^e、リンパ節類洞の空胞化マクロフ ァージ集簇^k ≥50 : 肝細胞の好塩基性顆粒^l 回復性 : あり (PCSK9 の低値、LDL-C の低値、総 コレステロールの低値を除く)	250	4.2.3.2-8
		15 週間 (Q2W)	125	回復性 : あり (PCSK9 の低値、LDL-C の低値、総 コレステロールの低値を除く)		
雌雄 カニク イザル	皮下	40 週間 (QM) + 休薬 13 週間	0 ^b 、30、 100、300	≥30 : PCSK9 の低値^e、LDL-C の低値^e、総コレス テロールの低値^{e、m}、リンパ節類洞の空胞化マクロ ファージ集簇^k、肝細胞の好塩基性顆粒、IgM 応答 の低下^k ≥100 : ALP の高値 (雄)^f 300 : IgG 応答の低下^k 回復性 : あり (PCSK9 の低値、LDL-C の低値、総 コレステロールの低値を除く)	300	4.2.3.2-9

a : 0、10、50 及び 250 mg/kg の用量は Q2W で皮下投与され、10 mg/kg の用量のみ QW でも皮下投与された。

b : 注射用生理食塩液

c : 10 mg/kg の Q2W 投与群では認められなかった。

d : 変性性変化は認められなかったこと、腎機能の臨床検査値の大きな変化を伴わなかったこと、回復性が認められたことから、毒性所見ではないと申請者は説明した。

e : 本薬の薬理作用に伴う影響と申請者は説明した。

- f: ALP 及び本薬はいずれも ASGPR を介して排泄されるため (Clin Chim Acta 1998; 270: 125-37)、ALP の高値は本薬の ASGPR 結合による ALP の消失速度遅延により生じた可能性が高いことから、毒性所見ではないと申請者は説明した。
- g: 自然発生性の腫瘍により死亡した可能性が高いと申請者は説明した。
- h: 死因は不明であった。
- i: 認められた所見の程度が軽微であること、回復性が認められたこと等から、毒性所見ではないと申請者は説明した。
- j: 50 mg/kg の Q2W 投与群では雄のみで認められた。
- k: 免疫系細胞に関する血液学的検査の臨床検査値の変動は認められないこと、回復性が認められたことから、毒性所見ではないと申請者は説明した。
- l: 50 mg/kg の QW 投与群では雌のみで認められた。
- m: 30 mg/kg の Q4W 投与群では雄のみで認められた。

5.3 遺伝毒性試験

In vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、並びに *in vivo* 試験としてラットを用いた小核試験が実施された (表 11)。いずれの試験においても陰性の結果が得られたことから、申請者は、本薬が遺伝毒性を示す可能性は低いと判断した。

表 11 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処理)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL) 投与量 (mg/kg)	試験 成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌: TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌: WP2uvrA	S9 - / +	0 ^a 、1.6、5、16、50、160、 500、1600、 5000	陰性	4.2.3.3.1-1
	ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	S9 - (3 時間、24 時間) + (3 時間)	0 ^a 、245、350、500	陰性	4.2.3.3.1-2
<i>in vivo</i>	ラットを用いた小核試験	雌雄ラット (SD) 骨髄 単回皮下投与		0 ^a 、500、1000、2000	陰性	4.2.3.3.2-1

a: 注射用生理食塩液

5.4 がん原性試験

マウスを用いた 26 週間がん原性試験及びラットを用いた 104 週間がん原性試験が実施された (表 12)。すべての試験で認められた腫瘍性病変について、試験実施施設の背景値の範囲内であること、対照群と本薬群との間に統計学的な有意差は認められなかったこと等から、本薬に起因した所見である可能性は低いと申請者は説明した。

表 12 がん原性試験

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	用量	(mg/kg)				非発がん量 (mg/kg)	添付資料 CTD	
					0 ^a	300	600	1500			
				匹 (雌/雄)	雌雄 25/25	雌雄 25/25	雌雄 25/25	雌雄 25/25			
雌雄 マウス (Tg rasH2)	皮下	26 週間	腫瘍性病変					1500	4.2.3.4.2-2		
			細気管支・ 肺胞腺腫	雄	3	1	1			2	
				雌	0	1	2			1	
			細気管支・ 肺胞癌	雄	0	1	0			0	
				雌	0	2	1			0	
			血管肉腫	雄	0	3	1			2	
				雌	3	0	3			2	
非腫瘍性病変											
なし											
雌雄ラット (SD)	皮下	104 週間 ^b	主な病変	用量	(mg/kg)					250	4.2.3.4.1-1
				0 ^a	0 ^a	40	95	250			
				匹 (雌 / 雄)	雌雄 55/55	雌雄 55/55	雌雄 55/55	雌雄 55/55	雌雄 55/55		
			腫瘍性病変								
			乳腺／腺癌	雄	0	0	0	0	0		
				雌	14	13	16	16	15		
			乳腺／良性腺腫	雄	0	0	0	0	0		
				雌	2	2	3	3	3		
			乳腺／悪性癌肉腫	雄	0	0	0	0	0		
				雌	0	0	1	0	0		
			乳腺／良性線維腺腫	雄	1	2	2	0	5		
				雌	22	27	29	29	35		
			乳腺／腺扁平上皮癌	雄	0	0	0	0	0		
				雌	0	0	1	0	0		
			肝臓／良性肝細胞腺腫	雄	0	0	0	0	1		
				雌	0	0	0	1	0		
			肝臓／肝細胞癌	雄	0	0	0	1	0		
				雌	0	0	0	0	0		
			甲状腺／良性C細胞腺腫	雄	0	1	0	0	1		
				雌	0	0	0	0	0		
			皮下組織／良性線維腫	雄	1	1	1	0	1		
				雌	0	0	1	0	0		
			皮下組織／線維肉腫	雄	1	1	0	2	1		
				雌	0	0	0	0	0		
			血液リンパ細胞系組織／悪性リンパ腫	雄	0	0	0	2	0		
				雌	0	0	0	0	0		
			非腫瘍性病変								
			≥40：肝臓の卵円形細胞過形成（雌）、肝細胞空胞化、肝細胞肥大（雌）、嚢胞性変性、クッパー細胞の褐色色素顆粒蓄積、肝細胞の細胞質内硝子体封入（雄）、肝細胞の好酸性変異細胞巣、肝臓の好塩基性変異細胞巣、肝臓の単細胞壊死、近位尿細管上皮細胞の細胞質内好塩基性顆粒、投与部位のマクロファージ集簇 ≥95：肝臓の卵円形細胞過形成（雄）、肝細胞肥大（雄）、肝細胞の細胞質内硝子体封入（雌）、肝細胞の再生性過形成（雌）								

a：注射用生理食塩液

b：投与 100 週以前にすべての投与群で生存動物数が 15 例以下となったため、予定した 104 週間の投与期間を完了せずに早期に試験を終了（雄では 0 mg/kg 群：99 週、40 mg/kg 群：95 週、95 mg/kg 群：99 週、250 mg/kg 群：94 週、雌では 0 mg/kg 群：90 週、40 mg/kg 群：90 週、95 mg/kg 群：86 週、250 mg/kg 群：88 週）した。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた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が実施された（表 13）。

表 13 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雄ラット (SD)	皮下	交配前 29 日～交配後 14 日 (Q2W)	0 ^a 、10、50、250	なし	親動物：250	4.2.3.5.1-1
	雌ラット (SD)		交配前 14 日～交配期間 (1 回/4 日)	0 ^a 、10、50、250	≥10：黄体数の高値 ^b 、肝臓の淡色化 ^b ≥50：着床数の高値 ^c	母動物 (一般毒性)：250 (受胎能・初期胚発生)：150	4.2.3.5.1-2
			交配後～妊娠 7 日 (QD)	0 ^a 、10、50、150			
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	皮下	妊娠 6 日～17 日 (QD)	0 ^a 、50、100、150	母動物： ≥50：MCHC の低値 ^b 、HDL-C の低値 ^d 、LDL-C の低値 ^d 、肝臓の淡色化 ≥100：血小板数の低値 ^b 、TG の低値 ^d 、ALP の高値 ^e 胎児： なし	母動物：150 胚・胎児：150	4.2.3.5.2-2
	雌ウサギ (NZW)	皮下	妊娠 7 日～19 日 (QD)	0 ^a 、50、100、150	母動物： ≥100：ALP の高値、ALT の低値 ^f 150：TG の高値、γ-GTP の高値 胎児： なし	母動物：150 胚・胎児：150	4.2.3.5.2-4
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	雌ラット (SD)	皮下	母動物： 妊娠 6 日～分娩後 20 日 (QD)	0 ^a 、50、100、150	母動物： 死亡：100 (1 例) ^g F1 出生児： 死亡 ^h ：150 (1 例) 150：交尾所要日数の低下 ⁱ	母動物：150 F1 出生児 (発生)：150	4.2.3.5.3-1

a：注射用生理食塩液

b：認められた所見の程度が軽微であること等から、毒性所見ではないと申請者は説明した。

c：着床前胚死亡率及び生存胎児数への影響が認められていないことから、毒性所見ではないと申請者は説明した。

d：本薬の薬理作用に伴う影響であると申請者は説明した。

e：ALP 及び本薬はいずれも ASGPR を介して排泄されるため (Clin Chim Acta 1998; 270: 125-37)、ALP の高値は本薬の ASGPR 結合による ALP の消失速度遅延により生じた可能性が高いと申請者は説明した。

f：100 mg/kg 群のみで認められた。

g：難産による一般状態の悪化により安楽死させた。

h：死因は不明であった。

i：性周期に関連した変化と考えられ、毒性学的意義は低いと申請者は説明した。

5.6 局所刺激性試験

独立した局所刺激性試験は実施されていないが、ラットを用いた 4 週間、15 週間及び 29 週間反復投与毒性試験、並びにサルを用いた 4 週間、15 週間及び 40 週間反復投与毒性試験において本薬の局所刺激性が評価され（「5.2 反復投与毒性試験」の項参照）、本薬は局所刺激性を有しないと申請者は判断した。

5.7 その他の試験

5.7.1 サイトカイン誘導に関する試験

マウスを用いた免疫刺激探索試験により本薬の免疫系に対する影響が評価され、本薬は免疫刺激作用を示さないと申請者は判断した（表 14）。

表 14 サイトカイン誘導に関する試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雄マウス (CD-1)	5 種類の siRNA 製剤 ^a をそれぞれ 0 ^b 、30 及び 100 mg/kg を単回皮下投与した 4 時間後に採血し、サイトカイン濃度を測定した。	G-CSF、IL-6、IP-10、KC、MCP-1、TNF- α の誘導は認められなかった。	4.2.3.7.7-1 (参考資料)

a：インクリシラン、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX

b：PBS

5.7.2 アトルバスタチンとの併用投与毒性試験

本薬とアトルバスタチンの併用投与により発現する毒性評価を目的として、サルを用いた 85 日間反復投与毒性試験が実施された（表 15）。本薬とアトルバスタチンの併用により、未知の毒性の発現及び既知の毒性の増強は認められなかった。

表 15 本薬とアトルバスタチンの併用投与毒性試験

試験系	投与 経路	投与期間	投与量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	本薬：皮下 アトルバスタチン：経口	85 日間 本薬：QM アトルバスタチン：QD	本薬／アトルバスタチン 0 ^a ／0 ^b 、－ ^d ／40 ^c 、 30／40 ^c 、100／40 ^c 、 300／－ ^d 、300／40 ^c	30／40、100／40、300／40：LDL-C の低値 ^e 、HDL-C の低値 ^e 、総コレステロールの低値 ^e 、TG の低値 ^e 、液状又は赤色便 100／40、300／－、300／40：ALP の高値 －／40：HDL-C の低値 ^e 、総コレステロールの低値 ^e 、液状又は赤色便 ^f	本薬： 300 アトルバスタチン： 40	4.2.3.7.7-2

a：注射用生理食塩液

b：0.1% Tween 80 含有 0.5%メチルセルロース溶液

c：アトルバスタチン 40 mg/kg 投与による影響と考えられる液状又は赤色便が投与 5 日目から認められたことから、投与 15 又は 16 日目からアトルバスタチンの用量を 25 mg/kg に減量した。

d：投与なし。

e：本薬又はアトルバスタチンの薬理作用に伴う影響であると申請者は説明した。

f：アトルバスタチンの減量により消失した。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、毒性試験において、本薬の臨床使用にあたり問題となるような所見は認められていないと判断した。

5.R.1 肝毒性について

機構は、本薬は肝細胞内に取り込まれるように設計されており、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験（「5.2 反復投与毒性試験」の項参照）において肝臓に関連する所見（肝細胞空胞化、単核細胞

浸潤等)が認められていることを踏まえ、ヒトへの投与において肝毒性が問題となる可能性がないか、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験で認められた肝臓に関連する所見に関する以下の点を踏まえると、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験で認められた肝毒性が臨床上問題となる可能性は低い。なお、毒性試験で認められた肝臓に関連する所見はオリゴヌクレオチドのクラスエフェクト (Antisense drug technology. Principle, strategies, and applications. 2nd ed. CRC Press; 2007. p327-63) と一致している。

- ラットを用いた 29 週間反復投与毒性試験及びサルを用いた 40 週間反復投与毒性試験において ALT の高値が認められているが、所見の程度は軽微であったこと
- 壊死、胆道病変、線維化等の傷害性変化は認められていないこと
- 回復傾向が示されていること

機構は、申請者の説明を踏まえると、非臨床の観点からは本薬の臨床使用時に安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。ヒトでの肝機能障害のリスクについては、「7.R.4.3 肝機能障害について」の項において引き続き検討する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の主な臨床試験 (ALN-PCSSC-001 試験、並びに ORION-1 試験、ORION-9 試験、ORION-10 試験、ORION-11 試験及び ORION-15 試験) ではバイアル製剤が使用され、ORION-10 試験ではバイアル製剤に加えて市販予定製剤であるプレフィルドシリンジ製剤も使用された。バイアル製剤とプレフィルドシリンジ製剤の処方は同一である。

インクリシランの血漿中濃度及び尿中濃度は、それぞれ LC-MS/MS 法又は LC-TOF-MS 法、及び LC-TOF-MS 法により測定されたインクリシランのアンチセンス鎖及びセンス鎖それぞれの血漿中濃度に基づき算出¹⁷⁾された。インクリシランのアンチセンス鎖及びセンス鎖の血漿中濃度の定量下限はいずれも 10 ng/mL であった。血清中の ADA は ELISA 法により検出され、検出下限は 0.134～0.916 ng/mL であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

6.2.1.1 血漿タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-2)

ヒト血漿に本薬 0.5～50 µg/mL を添加したとき、血漿中タンパク結合率は 17.0%～87.4%であった。

¹⁷⁾ 本薬のアンチセンス鎖及びセンス鎖の血漿中濃度に対し、それぞれ 2.12252 及び 1.89086 (二本鎖の分子量/一本鎖の分子量) を乗じてインクリシラン濃度に換算した。センス鎖の血漿中濃度に対するアンチセンス鎖の血漿中濃度の比が 1 超の場合はセンス鎖の血漿中濃度、1 以下の場合はアンチセンス鎖の血漿中濃度をインクリシラン濃度とした。

6.2.1.2 *In vitro* 代謝

6.2.1.2.1 本薬の代謝 (CTD 4.2.2.4-1)

ヒト血清又は肝 S9 画分にインクリシラン 5 µmol/L を添加し、37℃で 24 時間インキュベーションしたとき、インクリシランのアンチセンス鎖及びセンス鎖の残存率は、血清では 80%及び 87%であり、肝 S9 画分では 41%及び 71%であった。

血清及び肝 S9 画分とのインキュベーション時のインクリシランの代謝プロファイルは、ヒトと動物で同様であった（「4.3.1 *In vitro* 代謝」の項参照）。

6.2.1.3 酵素阻害 (CTD 4.2.2.6-1)

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4/5) の基質を用いて、各 CYP 分子種の基質の代謝に対するインクリシラン 0.0006～612 µmol/L の阻害作用が検討された。その結果、いずれの CYP 分子種に対しても、IC₅₀ は 612 µmol/L 超であり、インクリシランによる明確な阻害作用は認められなかった。

6.2.1.4 酵素誘導 (CTD 4.2.2.6-2)

ヒト初代培養肝細胞に本薬 23.5～1175 nmol/L を添加し、37℃で 24 時間インキュベーションしたとき、いずれの濃度の本薬添加時においても CYP1A2、2B6 及び 3A4 の mRNA 発現量の増加は認められなかった。

6.2.1.5 トランスポーターに関する検討 (CTD 4.2.2.6-3、4.2.2.6-4)

P-gp を発現させた MDCK II 細胞及びコントロール細胞に、本薬 203500 ng/mL を添加したときの排出比 (P_{app} B→A/P_{app} A→B) は、P-gp 発現細胞では 1.6 であり、コントロール細胞では 1.3 であった。P-gp 阻害剤 (GF120918 2 µmol/L) 存在下において、本薬 203500 ng/mL を添加したときの排出比は、P-gp 発現細胞では 5.7 であり、コントロール細胞では 1.6 であった。

BCRP を発現させた MDCK II 細胞及びコントロール細胞に、本薬 203500 ng/mL を添加したときの排出比は、P-gp 発現細胞では 1.9 であり、コントロール細胞では 2.7 であった。P-gp 阻害剤 (Ko143 1 µmol/L) 存在下において、本薬 203500 ng/mL を添加したときの排出比は、P-gp 発現細胞では 3.0 であり、コントロール細胞では 2.0 であった。

OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞に本薬 203500 ng/mL を各トランスポーターの阻害剤¹⁸⁾ 存在下又は非存在下で添加したとき、いずれのトランスポーター発現細胞においても、トランスポーター阻害剤存在下と非存在下の間で本薬の細胞内取込みに差は認められなかった。

OCT1、OCT3 又は BSEP を発現させた HEK293 細胞及びコントロール細胞に本薬 203500 ng/mL を添加したとき、OCT1、OCT3 及び BSEP 発現細胞ではコントロール細胞と比較して細胞内取込みに差は認められなかった。

P-gp 若しくは BCRP を発現させた MDCK II 細胞、又は BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OCT3、MATE 若しくは MATE2-K を発現させた HEK293 細胞を用いて、各トランスポー

¹⁸⁾ 各トランスポーターの阻害剤として用いられた化合物は以下のとおりである。OATP1B1 又は OATP1B3 : Rifamycin SV 90 µmol/L、OAT1 又は OAT3 : プロベネシド 150 又は 60 µmol/L、OCT2 : キニジン 250 µmol/L、MATE1 又は MATE2-K : シメチジン 50 µmol/L

ターの基質の輸送に対する本薬（20350 ng/mL）の阻害作用を検討した結果、いずれのトランスポーターに対しても本薬はほとんど阻害作用を示さなかった。

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 LDL-C 高値の外国人成人における単回及び反復投与試験（ALN-PCSSC-001 試験、CTD 5.3.3.1-1、実施期間 2014 年 12 月～2015 年 11 月）

(1) 単回投与コホート

LDL-C 高値の外国人成人に、本薬 25、100、300、500 又は 800 mg を単回皮下投与したときのインクリシランの PK パラメータ及び尿中排泄に関するパラメータは、それぞれ表 16 及び 17 のとおりであった。

表 16 本薬を単回皮下投与したときのインクリシランの PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	AUC _{0-48h} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)
25	3	39.8±12.3	1.00	470±88.1	470±88.1	6.32 ^b	40.6 ^b	370 ^b
100	3	226±34.0	4.00	2800±214	3190±175	6.64 ^b	32.0 ^b	307 ^b
300	3	407±43.7	4.00	6670±524	7680±548	7.34±0.62	39.7±2.62	421±48.8
500	3	4040±4950	8.02	17000±4920	18800±4030	5.40 ^b	31.0 ^b	241 ^b
800	6	1800±565	4.00	29200±8020	36100±8800	6.32±1.14 ^c	24.9±6.90 ^c	234±91.5 ^c

a：中央値、b：1 例、c：4 例

表 17 本薬を単回皮下投与したときのインクリシランの尿中排泄に関するパラメータ

投与量 (mg)	例数	Ae ^a (mg)	Fe ^b (%)	CLr ^c (L/h)
25	3	2.37±0.745	9.48±2.98	5.28±2.14
100	3	13.2±2.68	13.2±2.68	4.71±1.02
300	3	41.5±8.91	13.8±2.97	6.26±1.60
500	3	156±43.3	31.2±8.66	9.77±3.81
800	6	165±300	20.6±3.76	5.99±1.75

a：投与 24 時間後までの累計値

b：(100×Ae) / 投与量により算出

c：Ae/AUC_{0-24h}により算出

(2) 反復投与コホート

スタチン非併用の LDL-C 高値の外国人成人に、プラセボ又は①本薬 300 mg を QM で 2 回、②本薬 500 mg を QM で 2 回、③本薬 125 mg を QW で 4 回、若しくは④本薬 250 mg を Q2W で 2 回反復皮下投与したとき、及びスタチン併用の LDL-C 高値の外国人成人に、プラセボ又は①本薬 300 mg を QM で 2 回、若しくは②本薬 500 mg を QM で 2 回反復皮下投与したときのインクリシランの PK パラメータ及び尿中排泄に関するパラメータは、それぞれ表 18 及び 19 のとおりであった。

表 18 本薬を反復皮下投与したときのインクリシランの PK パラメータ

投与方法	スタチン併用の有無	測定時点 (日目)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	AUC _{0-48h} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
125 mg QW	なし	1	6	292±99.1	4.00	3810±623	4240±659	5.36±1.58 ^b
		21	6	244±37.9	8.00	3860±483	—	7.77±1.91 ^c
250 mg Q2W	なし	1	6	485±60.6	4.00	7420±1310	8790±1630	9.06±1.86 ^c
		14	6	457±70.1	3.01	7450±1120	—	13.2±6.93 ^d
300 mg QM	なし	1	6	809±425	6.00	10100±3200	10900±2780	3.75±1.11 ^c
		28	6	750±349	8.00	9440±2610	—	3.54, 3.63 ^e
300 mg QM	あり	1	4	928±375	4.00	12300±4400	13100±3640	11.3±14.7 ^c
		28	3	1250±936	6.00	14200±6920	—	2.76, 12.0 ^e
500 mg QM	なし	1	6	1680±808	5.00	23300±12500	24800±12300	6.12±2.51 ^d
		28	6	1450±492	8.00	21300±8910	—	3.49, 5.66 ^e
500 mg QM	あり	1	5	1780±910	8.00	21800±7340	24200±6380	4.07, 12.9 ^e
		28	5	1740±647	4.00	22400±7150	—	2.87, 4.99 ^e

—：算出せず、a：中央値、b：5 例、c：3 例、d：4 例、e：2 例

表 19 本薬を反復皮下投与したときのインクリシランの尿中排泄に関するパラメータ

投与方法	スタチン併用の有無	測定時点 (日目)	例数	Ae ^a (mg)	Fe ^b (%)	CLr ^c (L/h)
125 mg QW	なし	1	6	18.8±4.00	15.0±3.19	5.03±1.24
		21	6	17.7±2.08	14.1±1.66	4.66±0.896
250 mg Q2W	なし	1	6	31.4±7.56	12.5±3.02	4.42±1.60
		14	6	41.2±4.75	16.5±1.90	5.70±1.37
300 mg QM	なし	1	6	62.7±17.9	21.0±5.97	6.50±1.84
		28	6	57.4±17.8	19.1±5.93	6.10±1.03
300 mg QM	あり	1	4	44.8±21.6	15.0±7.19	3.62±1.57
		28	3	50.8±25.0	17.0±8.33	3.64±1.19
500 mg QM	なし	1	6	109±16.7	21.7±3.33	5.54±2.29
		28	6	105±27.2	21.0±5.43	5.60±2.71
500 mg QM	あり	1	5	78.7±32.2	15.7±6.45	3.89±2.03
		28	5	120±79.2	24.0±15.9	5.22±3.12

a：最終投与 24 時間後までの累計値

b：(100×Ae)/投与量により算出

c：Ae/AUC_{0-24h} により算出

また、LDL-C (β-Quantification 法) 及び PCSK9 のベースラインからの変化率は、表 20 のとおりであった。

表 20 LDL-C (β-Quantification 法) 及び PCSK9 のベースラインからの変化率の推移

投与群	スタチン併用の有無	例数	LDL-C の変化率 (%)		PCSK9 の変化率 (%)	
			最終投与 84 日目	最終投与 180 日目	最終投与 84 日目	最終投与 180 日目
プラセボ	なし	5	−7.0±11.6	—	1.3±36.7	—
プラセボ	あり	3	0.9±33.3	—	−0.5±33.4	—
本薬 125 mg QW	なし	6	−41.8±8.8	−34.5±5.8	−75.0±7.5	−63.3±14.5
本薬 250 mg Q2W	なし	6	−50.0±10.5	−42.1±16.6	−78.0±6.8	−67.4±9.9
本薬 300 mg QM	なし	6	−48.8±9.0	−44.3±12.8	−70.6±10.9	−62.6±10.7
本薬 300 mg QM	あり	3	−44.7±21.2	−30.0 ^a	−78.1±3.9	−69.7 ^a
本薬 500 mg QM	なし	6	−48.5±14.2	−45.3±16.1	−74.2±8.3	−72.3±14.3
本薬 500 mg QM	あり	5	−38.9±13.6	−44.2±26.2 ^b	−82.6±9.5	−75.9±10.8 ^b

平均値±標準偏差、—：算出せず、a：1 例、b：4 例

なお、いずれの投与群においても ADA 陽性例は認められなかった。

6.2.3 患者における検討

6.2.3.1 国内第Ⅱ相試験（ORION-15 試験、CTD 5.3.5.1-4、実施期間 2021 年 1 月～2022 年 10 月）

①冠動脈疾患の既往を有する、②冠動脈疾患の既往がない場合には JAS ガイドライン 2017 年版の「高リスク」¹⁹⁾ に分類される、又は③HeFH を有する日本人 HC 患者に、プラセボ、本薬 100、200 又は 300 mg を Q3M で 2 回皮下投与した後、Q6M で 1 回皮下投与したとき、投与 1 回目のインクリシランの PK パラメータは表 21 のとおりであり、LDL-C（Reflexive 法）及び PCSK9 のベースラインからの変化率の経時的推移は、それぞれ表 22 及び 23 のとおりであった。

表 21 本薬投与 1 回目のインクリシランの PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-48h} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)
100	8	211±80.3	3.83	3150±755	—	—	—
200	8	539±183	3.83	8580±2210	6.80±2.00 ^b	24.2±6.47 ^b	229±67.0 ^b
300	8	607±218	6.04	11200±4320	6.98, 8.18 ^c	20.8, 25.9 ^c	246, 261 ^c

—：算出せず、a：中央値、b：4 例、c：2 例

表 22 LDL-C（Reflexive 法）のベースラインからの変化率の経時的推移（FAS）

		プラセボ群	本薬 100 mg 群	本薬 200 mg 群	本薬 300 mg 群
ベースライン (mg/dL) (例数)		113.1±32.23 (57)	113.4±33.14 (55)	116.6±39.35 (101)	112.2±35.50 (99)
変化率 (%) (例数)	投与 14 日目	1.68±18.099 (57)	−37.15±21.855 (55)	−42.08±20.503 (101)	−47.60±19.889 (98)
	投与 30 日目	1.29±13.068 (57)	−52.20±18.389 (55)	−55.54±17.501 (101)	−62.77±15.097 (98)
	投与 60 日目	0.24±15.314 (57)	−50.06±19.173 (55)	−55.61±17.570 (101)	−62.35±13.976 (98)
	投与 90 日目	2.69±14.332 (57)	−46.39±17.872 (55)	−53.92±17.186 (101)	−61.51±15.480 (97)
	投与 104 日目	1.20±13.519 (57)	−53.00±19.001 (55)	−60.33±15.912 (101)	−65.68±15.321 (96)
	投与 120 日目	2.26±14.854 (55)	−54.91±19.410 (55)	−62.04±16.742 (101)	−67.23±16.017 (95)
	投与 150 日目	4.27±16.983 (56)	−55.46±18.817 (55)	−60.55±16.502 (101)	−66.15±15.197 (96)
	投与 180 日目	4.13±16.201 (56)	−53.07±18.871 (55)	−56.95±17.840 (101)	−61.75±16.922 (96)
	投与 210 日目	0.35±18.338 (56)	−46.96±19.835 (55)	−54.49±18.655 (101)	−60.61±19.301 (96)
	投与 270 日目	2.48±20.676 (56)	−40.07±18.522 (55)	−49.83±18.295 (101)	−53.38±21.032 (96)
	投与 300 日目	−1.86±16.426 (56)	−55.11±25.137 (55)	−59.75±22.001 (101)	−64.92±17.437 (95)
試験終了時		3.17±18.017 (55)	−50.44±21.430 (55)	−56.43±21.647 (100)	−60.57±18.489 (95)

平均値±標準偏差

¹⁹⁾ 糖尿病（耐糖能異常を除く）、CKD、非心原性脳梗塞若しくは PAD のいずれかを有する、又は吹田スコア 56 点以上

表 23 PCSK9 のベースラインからの変化率の経時的推移 (FAS)

		プラセボ群	本薬 100 mg 群	本薬 200 mg 群	本薬 300 mg 群
ベースライン (ng/mL) (例数)		422.2±108.82 (57)	420.9±125.66 (55)	414.6±118.62 (101)	400.9±112.26 (99)
変化率 (%) (例数)	投与 14 日目	4.79±21.623 (57)	-55.42±19.980 (55)	-65.64±13.677 (101)	-69.56±11.387 (98)
	投与 30 日目	1.92±22.427 (57)	-66.45±12.341 (55)	-72.94±8.809 (101)	-76.46±8.561 (98)
	投与 60 日目	-0.16±22.656 (57)	-62.56±15.356 (55)	-73.23±10.692 (101)	-76.52±9.953 (98)
	投与 90 日目	2.12±21.447 (57)	-59.76±14.503 (55)	-70.49±10.806 (101)	-73.09±11.525 (97)
	投与 104 日目	2.65±28.624 (57)	-69.05±11.109 (55)	-76.23±9.017 (101)	-78.55±8.052 (96)
	投与 120 日目	0.99±21.572 (55)	-70.29±11.543 (55)	-77.03±8.206 (101)	-79.80±6.994 (95)
	投与 150 日目	2.34±23.353 (56)	-66.02±12.724 (55)	-73.94±17.139 (101)	-77.12±8.770 (96)
	投与 180 日目	2.78±21.226 (56)	-63.62±14.012 (55)	-70.99±10.495 (101)	-75.97±9.885 (96)
	投与 210 日目	3.78±23.734 (56)	-56.17±19.323 (55)	-67.64±14.805 (101)	-70.72±15.054 (96)
	投与 270 日目	6.40±25.160 (56)	-46.71±20.492 (55)	-61.02±16.389 (100)	-63.02±15.509 (96)
	投与 300 日目	7.70±22.503 (56)	-65.71±12.127 (55)	-74.42±10.775 (101)	-76.39±9.484 (95)
試験終了時		6.24±29.069 (55)	-62.06±13.431 (55)	-71.53±10.259 (100)	-73.83±11.502 (95)

平均値±標準偏差

各評価時点における ADA 陽性例の割合は表 24 のとおりであった。

表 24 各評価時点における ADA 陽性例の割合

測定時点	プラセボ群	本薬 100 mg 群	本薬 200 mg 群	本薬 300 mg 群
投与前	0 (0/57 例)	0 (0/55 例)	2.0 (2/101 例)	2.0 (2/99 例)
投与 30 日目	0 (0/57 例)	0 (0/55 例)	0 (0/101 例)	2.0 (2/98 例)
投与 90 日目	0 (0/57 例)	0 (0/55 例)	0 (0/101 例)	2.1 (2/97 例)
投与 180 日目	1.8 (1/56 例)	0 (0/55 例)	1.0 (1/101 例)	2.1 (2/95 例)
投与 270 日目	0 (0/56 例)	0 (0/55 例)	1.0 (1/101 例)	2.1 (2/94 例)
試験終了時	0 (0/55 例)	0 (0/55 例)	0 (0/99 例)	2.2 (2/92 例)

割合% (発現例数/解析対象例数)

なお、申請者は、事後的に実施した投与部位別（腹部と上腕部又は大腿部の別）の部分集団解析の結果から、インクリシランの PK パラメータ (C_{max} 及び AUC_{0-48h}) は投与部位間で同様であり（表 25）、投与部位（腹部、上腕部及び大腿部）の違いがインクリシランの PK に及ぼす影響は小さいと考える旨説明している。

表 25 臨床試験における投与部位別（腹部と上腕部又は大腿部の別）の PK パラメータ

投与部位	例数	$C_{max}/Dose^a$ (ng/mL/mg)	$AUC_{0-48h}/Dose^a$ (ng·h/mL/mg)
腹部	15	2.29±0.896	34.4±10.3
上腕部又は大腿部	9	2.25±0.787	42.1±13.2

a: 実際のパラメータをそれぞれの投与量 (mg) により除した値を用いて、平均値±標準偏差を算出した

6.2.3.2 海外第Ⅱ相試験（ORION-1 試験、CTD 5.3.5.1-5、実施期間 2016 年 1 月～2017 年 6 月）

ASCVD の既往又は ASCVD と同等のリスク²⁰⁾ を有する外国人 HC 患者に、プラセボ、本薬 200、300 若しくは 500 mg を単回皮下投与、又はプラセボ、本薬 100、200 若しくは 300 mg を Q3M で 2 回皮下投与したとき、LDL-C (β -Quantification 法) 及び PCSK9 のベースラインからの変化率の経時的推移は、そ

²⁰⁾ 症候性の動脈硬化性心疾患、2 型糖尿病、家族性高コレステロール血症、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 の目標値が 100 mg/dL 未満)。

れぞれ表 26 及び 28（単回投与）並びに表 27 及び 29（2 回投与）のとおりであった。

表 26 LDL-C（ β -Quantification 法）のベースラインからの変化率の経時的推移（単回投与）（mITT）

ベースライン（mg/dL） （例数）		プラセボ群	本薬 200 mg 群	本薬 300 mg 群	本薬 500 mg 群
		127.2 $\pm$ 52.31（64）	122.5 $\pm$ 34.73（60）	119.5 $\pm$ 41.56（60）	138.1 $\pm$ 46.05（60）
変化率 （%） （例数）	投与 14 日目	-2.3 $\pm$ 14.66（64）	-31.0 $\pm$ 24.71（60）	-40.8 $\pm$ 19.77（60）	-39.8 $\pm$ 17.39（60）
	投与 30 日目	2.0 $\pm$ 20.22（64）	-44.5 $\pm$ 23.26（59）	-49.0 $\pm$ 19.14（60）	-50.5 $\pm$ 15.25（60）
	投与 60 日目	-4.3 $\pm$ 14.05（62）	-44.3 $\pm$ 24.12（60）	-50.9 $\pm$ 18.39（60）	-49.6 $\pm$ 17.27（58）
	投与 90 日目	-2.1 $\pm$ 25.26（63）	-41.0 $\pm$ 22.14（60）	-47.6 $\pm$ 18.91（59）	-48.5 $\pm$ 15.60（60）
	投与 104 日目	-（0）	-（0）	-（0）	-61.7（1）
	投与 120 日目	-0.9 $\pm$ 17.02（64）	-36.9 $\pm$ 22.29（58）	-43.3 $\pm$ 21.82（60）	-46.4 $\pm$ 15.85（57）
	投与 150 日目	-1.5 $\pm$ 17.57（62）	-32.1 $\pm$ 31.57（60）	-41.9 $\pm$ 24.54（60）	-40.7 $\pm$ 18.21（60）
	投与 180 日目	2.1 $\pm$ 15.92（64）	-28.1 $\pm$ 27.88（60）	-38.6 $\pm$ 23.16（60）	-41.5 $\pm$ 15.65（60）
	投与 210 日目	1.4 $\pm$ 18.14（62）	-29.0 $\pm$ 30.41（60）	-35.4 $\pm$ 23.54（60）	-39.2 $\pm$ 17.48（60）
	投与 240 日目	-6.9 $\pm$ 14.83（27）	-28.5 $\pm$ 16.47（52）	-32.3 $\pm$ 20.12（52）	-35.7 $\pm$ 19.92（57）
	投与 270 日目	-4.3 $\pm$ 33.86（22）	-25.3 $\pm$ 20.77（44）	-34.2 $\pm$ 16.59（52）	-32.4 $\pm$ 18.48（57）
	投与 300 日目	-13.4 $\pm$ 13.42（16）	-21.8 $\pm$ 26.39（43）	-35.1 $\pm$ 16.01（47）	-33.3 $\pm$ 19.74（51）
	投与 330 日目	-8.4 $\pm$ 16.32（12）	-31.1 $\pm$ 16.98（37）	-29.7 $\pm$ 17.84（46）	-28.4 $\pm$ 22.25（51）
	投与 360 日目	-13.4 $\pm$ 15.29（12）	-29.8 $\pm$ 15.95（30）	-29.5 $\pm$ 18.76（38）	-28.4 $\pm$ 17.01（44）

平均値 $\pm$ 標準偏差、-：該当せず

表 27 LDL-C（ β -Quantification 法）のベースラインからの変化率の経時的推移（2 回投与）（mITT）

ベースライン（mg/dL） （例数）		プラセボ群	本薬 100 mg 群	本薬 200 mg 群	本薬 300 mg 群
		124.9 $\pm$ 44.20（61）	127.9 $\pm$ 47.85（59）	137.1 $\pm$ 70.98（60）	131.8 $\pm$ 58.51（59）
変化率 （%） （例数）	投与 14 日目	-0.4 $\pm$ 12.70（61）	-27.4 $\pm$ 16.04（57）	-33.6 $\pm$ 18.95（60）	-38.9 $\pm$ 16.20（59）
	投与 30 日目	-3.6 $\pm$ 17.30（60）	-37.2 $\pm$ 15.92（59）	-43.4 $\pm$ 17.76（60）	-48.9 $\pm$ 18.18（59）
	投与 60 日目	-1.9 $\pm$ 18.65（61）	-35.7 $\pm$ 17.12（58）	-44.3 $\pm$ 18.65（60）	-50.6 $\pm$ 18.88（59）
	投与 90 日目	0.3 $\pm$ 19.28（60）	-34.2 $\pm$ 15.91（59）	-42.6 $\pm$ 18.10（60）	-44.1 $\pm$ 24.68（59）
	投与 104 日目	0.1 $\pm$ 29.78（31）	-44.8 $\pm$ 15.55（39）	-50.6 $\pm$ 17.85（34）	-55.2 $\pm$ 21.81（29）
	投与 120 日目	0.2 $\pm$ 14.77（61）	-41.4 $\pm$ 17.38（58）	-49.5 $\pm$ 19.39（59）	-54.7 $\pm$ 19.60（58）
	投与 150 日目	-1.1 $\pm$ 15.44（61）	-40.0 $\pm$ 19.17（57）	-49.0 $\pm$ 16.29（58）	-55.5 $\pm$ 16.03（58）
	投与 180 日目	1.5 $\pm$ 17.80（61）	-35.6 $\pm$ 17.70（59）	-44.4 $\pm$ 19.11（60）	-52.5 $\pm$ 16.36（59）
	投与 210 日目	0.6 $\pm$ 19.98（60）	-31.7 $\pm$ 16.90（59）	-42.6 $\pm$ 17.49（60）	-50.5 $\pm$ 16.31（58）
	投与 240 日目	-6.2 $\pm$ 12.14（31）	-27.7 $\pm$ 14.94（53）	-40.1 $\pm$ 16.95（58）	-47.2 $\pm$ 16.34（57）
	投与 270 日目	-9.9 $\pm$ 13.60（20）	-25.2 $\pm$ 19.61（52）	-39.4 $\pm$ 16.29（56）	-43.4 $\pm$ 18.08（54）
	投与 300 日目	-9.9 $\pm$ 12.25（16）	-24.3 $\pm$ 17.18（52）	-37.4 $\pm$ 18.66（56）	-40.6 $\pm$ 17.76（52）
	投与 330 日目	-8.4 $\pm$ 13.15（11）	-21.2 $\pm$ 18.70（49）	-29.4 $\pm$ 24.44（56）	-37.4 $\pm$ 18.40（53）
	投与 360 日目	-10.9 $\pm$ 10.26（10）	-17.6 $\pm$ 17.32（41）	-32.3 $\pm$ 17.88（48）	-33.8 $\pm$ 18.88（53）

平均値 $\pm$ 標準偏差

表 28 PCSK9 のベースラインからの変化率の経時的推移（単回投与）（mITT）

		プラセボ群	本薬 200 mg 群	本薬 300 mg 群	本薬 500 mg 群
ベースライン (ng/mL) (例数)		419.8±130.25 (64)	463.8±144.41 (60)	410.1±105.79 (60)	417.9±141.73 (60)
変化率 (%) (例数)	投与 14 日目	3.8±24.78 (64)	-59.6±13.97 (60)	-64.1±12.48 (59)	-68.7±12.77 (60)
	投与 30 日目	1.1±17.05 (64)	-66.2±12.88 (60)	-70.9±10.59 (60)	-74.0±9.09 (59)
	投与 60 日目	0.9±18.05 (62)	-64.8±14.04 (60)	-70.4±11.42 (60)	-73.4±16.12 (58)
	投与 90 日目	-4.9±21.96 (63)	-60.0±16.86 (60)	-67.6±11.82 (60)	-71.8±9.86 (60)
	投与 104 日目	- (0)	- (0)	- (0)	-81.4 (1)
	投与 120 日目	2.9±26.22 (64)	-56.6±17.96 (58)	-64.6±13.23 (60)	-67.2±15.11 (58)
	投与 150 日目	-0.9±25.66 (62)	-50.1±21.75 (60)	-60.6±14.89 (60)	-63.5±17.36 (60)
	投与 180 日目	2.2±23.44 (64)	-47.9±20.96 (60)	-56.0±19.24 (60)	-59.3±17.98 (60)
	投与 210 日目	3.1±27.00 (62)	-45.1±23.93 (60)	-50.5±21.31 (59)	-56.6±20.52 (60)
	投与 240 日目	5.7±28.54 (27)	-42.4±22.58 (52)	-50.1±17.78 (52)	-49.7±30.78 (58)
	投与 270 日目	0.9±19.66 (22)	-42.4±25.26 (44)	-43.8±21.86 (52)	-46.2±28.94 (57)
	投与 300 日目	3.2±13.86 (16)	-38.7±26.42 (42)	-40.9±23.58 (47)	-45.7±27.93 (51)
	投与 330 日目	12.9±24.59 (12)	-36.7±24.89 (37)	-40.1±19.65 (45)	-41.8±24.27 (51)
	投与 360 日目	9.2±17.34 (12)	-33.4±28.43 (31)	-36.5±20.17 (38)	-39.2±25.88 (44)

平均値±標準偏差、-：該当せず

表 29 PCSK9 のベースラインからの変化率の経時的推移（2 回投与）（mITT）

		プラセボ群	本薬 100 mg 群	本薬 200 mg 群	本薬 300 mg 群
ベースライン (ng/mL) (例数)		429.4±110.63 (61)	409.8±132.95 (59)	433.0±122.36 (60)	434.2±131.27 (59)
変化率 (%) (例数)	投与 14 日目	3.5±19.71 (61)	-49.1±17.86 (56)	-58.2±19.62 (59)	-64.6±11.63 (59)
	投与 30 日目	3.8±22.90 (59)	-55.6±16.32 (59)	-67.5±15.53 (60)	-69.9±11.07 (59)
	投与 60 日目	8.7±28.43 (61)	-51.1±20.56 (57)	-66.0±14.41 (60)	-69.3±10.98 (59)
	投与 90 日目	-0.6±20.55 (60)	-47.0±19.79 (59)	-62.8±13.77 (60)	-61.1±18.54 (59)
	投与 104 日目	-4.3±26.10 (31)	-58.0±19.35 (39)	-73.2±10.99 (34)	-70.8±16.30 (30)
	投与 120 日目	0.8±19.39 (61)	-60.4±16.53 (58)	-73.0±9.02 (59)	-74.5±10.42 (58)
	投与 150 日目	3.6±25.84 (61)	-57.9±17.24 (58)	-71.7±9.60 (57)	-69.8±27.27 (59)
	投与 180 日目	-1.2±20.74 (61)	-53.2±20.88 (59)	-66.2±15.60 (60)	-69.1±12.05 (59)
	投与 210 日目	-1.1±24.50 (60)	-46.6±22.55 (59)	-63.6±13.24 (60)	-64.3±14.48 (59)
	投与 240 日目	3.8±29.13 (31)	-38.9±23.52 (53)	-60.2±15.47 (58)	-61.3±19.81 (57)
	投与 270 日目	3.7±37.55 (20)	-39.8±21.87 (52)	-58.5±14.32 (56)	-55.6±20.26 (54)
	投与 300 日目	-1.5±24.76 (16)	-31.8±25.60 (51)	-54.5±17.66 (56)	-48.7±25.47 (53)
	投与 330 日目	8.2±40.52 (12)	-27.2±23.78 (49)	-48.9±19.07 (56)	-43.8±26.76 (53)
	投与 360 日目	-11.5±25.26 (10)	-22.6±21.99 (40)	-44.6±22.36 (48)	-40.6±27.27 (53)

平均値±標準偏差

なお、ADA 陽性例は、本薬 2 回投与の 200 mg 群において 1 例（投与 1 及び 90 日目）認められた。

6.2.4 内因性要因の検討

6.2.4.1 腎機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験（ORION-7 試験、CTD 5.3.3.3-2、実施期間 2017 年 6 月～2018 年 4 月）

外国人の軽度腎機能障害被験者（CL_{CR}：60 mL/min 以上 89 mL/min 以下）、中等度腎機能障害被験者（CL_{CR}：30 mL/min 以上 59 mL/min 以下）及び重度腎機能障害被験者（CL_{CR}：15 mL/min 以上 29 mL/min 以下）、並びに腎機能障害を有する被験者集団と被験者背景（年齢、体重、人種及び性別）を一致させた腎機能正常被験者に、本薬 300 mg を単回皮下投与したとき、インクリシランの PK パラメータ及び尿中排泄に関するパラメータは、それぞれ表 30 及び 31 のとおりであり、腎機能正常被験者に対する腎機能障害被験者のインクリシランの曝露量比は表 32 のとおりであった。

表 30 本薬を単回皮下投与したときのインクリシランの PK パラメータ

	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-48h} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _d /F (L)
腎機能正常	8	421±137	8.00	7300±1420	10.1±2.31 ^b	39.5±8.52 ^b	553±29.7 ^b
軽度腎機能障害	8	987±338	4.00	11700±2820	5.00±1.20 ^c	27.8±8.11 ^c	208±98.1 ^c
中等度腎機能障害	8	897±513	8.00	13800±4970	7.28±1.35 ^d	28.0±2.71 ^d	298±84.4 ^d
重度腎機能障害	7	1760±1550	4.00	18200±8800	6.76±4.96 ^c	18.6±7.03 ^c	215±228 ^c

a：中央値、b：4 例、c：6 例、d：3 例

表 31 本薬を単回皮下投与したときのインクリシランの尿中排泄に関するパラメータ

	例数	Ae ^a (mg)	Fe ^b (%)	CLr ^c (L/h)
腎機能正常	8	40.0±10.8	13.3±3.62	5.57±1.31
軽度腎機能障害	8	41.2±7.29	13.7±2.43	3.72±1.06
中等度腎機能障害	8	20.0±16.1	6.68±5.38	1.46±0.956
重度腎機能障害	7	9.49±6.58	3.16±2.19	0.526±0.275

a：投与 48 時間後までの累計値

b：(100×Ae)/投与量により算出

c：Ae/AUC_{0-48h}により算出

表 32 腎機能正常被験者に対する腎機能障害被験者のインクリシランの曝露量比

	例数	C _{max}	AUC _{0-48h}
軽度腎機能障害／腎機能正常	8/8	2.33 [1.51, 3.62]	1.58 [1.22, 2.06]
中等度腎機能障害／腎機能正常	8/8	1.97 [1.27, 3.05]	1.83 [1.41, 2.37]
重度腎機能障害／腎機能正常	7/8	3.31 [2.10, 5.22]	2.33 [1.78, 3.06]

幾何平均比 [90%CI]

また、LDL-C (β-Quantification 法) 及び PCSK9 のベースラインからの変化率の経時的推移は、それぞれ表 33 及び 34 のとおりであった。

表 33 LDL-C (β-Quantification 法) のベースラインからの変化率の経時的推移

		腎機能正常 (7 例)	軽度腎機能障害 (8 例)	中等度腎機能障害 (8 例)	重度腎機能障害 (7 例)
ベースライン (mg/dL)		135.7±48.9	139.0±49.7	112.9±30.7	95.4±37.2
変化率 (%) (例数)	投与 4 時間後	−6.56±5.21	−5.83±4.56	−6.16±6.40	−7.54±9.73
	投与 2 日目	−10.29±8.74	0.71±12.17	−7.84±13.73	−5.06±11.10
	投与 4 日目	−11.43±6.31	−5.71±7.89	−5.33±17.13	−14.89±11.20
	投与 7 日目	−26.23±12.40	−14.86±11.67	−17.25±21.63	−20.30±9.24
	投与 30 日目	−51.51±10.52	−32.84±17.87	−50.73±21.38	−51.31±18.50
	投与 60 日目	−57.56±10.66	−35.11±13.47	−53.09±21.29	−49.20±26.63
	投与 120 日目	−44.14±12.79	−24.86±23.91	−43.53±20.01	−38.04±29.62
	投与 180 日目	−34.64±14.58	−38.15±6.34 ^a	−35.48±19.23	−35.05±22.96 ^a

平均値±標準偏差、a：6 例

表 34 PCSK9 のベースラインからの変化率の経時的推移

		腎機能正常 (8 例)	軽度腎機能障害 (8 例)	中等度腎機能障害 (8 例)	重度腎機能障害 (7 例)
ベースライン (ng/mL)		336.45±92.34	272.39±88.09	272.05±62.02	261.66±84.83
変化率 (%) (例数)	投与 4 時間後	-11.69±7.42	-13.58±8.90	-15.31±8.22	-12.69±8.52
	投与 2 日目	-6.75±24.68	-22.90±21.77	-25.63±19.40	-16.53±19.36
	投与 4 日目	-34.85±17.01	-38.35±17.77	-48.63±14.26	-39.34±11.02
	投与 7 日目	-51.51±10.40	-53.79±16.94	-62.71±11.79	-51.05±17.30 ^a
	投与 30 日目	-70.15±9.82	-69.71±14.15	-78.14±7.32	-70.49±7.63
	投与 60 日目	-68.09±12.44	-74.15±12.28	-79.75±4.91	-67.87±16.40

平均値±標準偏差、a：6 例

なお、本試験において ADA の発現の有無は検討されなかった。

6.2.4.2 肝機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験 (ORION-6 試験、CTD 5.3.3.3-1、実施期間 2018 年 11 月～2019 年 9 月)

外国人の軽度肝機能障害被験者 (Child-Pugh 分類 A) 及び中等度肝機能障害被験者 (Child-Pugh 分類 B)、並びに肝機能障害を有する被験者集団と被験者背景 (年齢、BMI、人種及び性別) を一致させた肝機能正常被験者に、本薬 300 mg を単回皮下投与したとき、インクリシランの PK パラメータ及び尿中排泄に関するパラメータは、それぞれ表 35 及び 36 のとおりであり、肝機能正常被験者に対する肝機能障害被験者のインクリシランの曝露量比は表 37 のとおりであった。

表 35 本薬を単回皮下投与したときのインクリシランの PK パラメータ

	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-48h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _d /F (L)
肝機能正常	12	567±306	4.00	7840±1920	9.38±4.46 ^b	37.6±9.27 ^b	490±215 ^b
軽度肝機能障害	10	574±188	6.00	10500±3440	8.57±4.12 ^c	29.1±11.0 ^c	340±148 ^c
中等度肝機能障害	6	1160±526	5.00	16100±2380	7.01±2.44	18.1±2.44	183±71.3

a：中央値、b：10 例、c：6 例

表 36 本薬を単回皮下投与したときのインクリシランの尿中排泄に関するパラメータ

	例数	Ae ^a (mg)	Fe ^b (%)	CLr ^c (L/h)
肝機能正常	12	50.1±14.0	17.6±4.94	6.59±1.73
軽度肝機能障害	10	54.4±15.5	19.2±5.45	5.61±2.11
中等度肝機能障害	6	85.0±20.3	29.9±7.16	5.31±1.11

a：投与 48 時間後までの累計値

b：(100×Ae)/投与量により算出

c：Ae/AUC_{0-48h}により算出

表 37 肝機能正常被験者に対する肝機能障害被験者のインクリシランの曝露量比

	例数	C _{max}	AUC _{0-48h}
軽度肝機能障害／肝機能正常	10/12	1.07 [0.78, 1.45]	1.30 [1.07, 1.59]
中等度肝機能障害／肝機能正常	6/12	2.11 [1.47, 3.03]	2.09 [1.66, 2.62]

また、LDL-C (Reflexive 法) 及び PCSK9 のベースラインからの変化率の経時的推移は、それぞれ表 38 及び 39 のとおりであった。

表 38 LDL-C (Reflexive 法) のベースラインからの変化率の経時的推移

		肝機能正常 (12 例)	軽度肝機能障害 (10 例)	中等度肝機能障害 (6 例)
ベースライン (mg/dL)		132.9±27.36	97.4±27.34	160.0±177.69
変化率 (%) (例数)	投与 4 時間後	-2.87±5.378	-3.88±6.184	-3.27±8.107
	投与 2 日目	-2.38±11.625	-3.99±9.812	-7.67±8.430
	投与 5 日目	-7.25±6.649	-16.36±13.847	2.73±13.123
	投与 7 日目	-20.50±12.550	-22.53±15.313	-2.73±15.698
	投与 30 日目	-47.06±13.565	-53.74±23.521	-21.96±30.879
	投与 60 日目	-51.92±13.125	-53.24±18.111	-39.74±16.526 ^b
	投与 120 日目	-44.45±14.010	-55.19±14.835	-45.54±13.153 ^b
投与 180 日目		-40.01±15.358	-37.32±20.091 ^a	-23.82±33.417 ^c

平均値±標準偏差、a : 9 例、b : 5 例、c : 4 例

表 39 PCSK9 のベースラインからの変化率の経時的推移

		肝機能正常 (12 例)	軽度肝機能障害 (10 例)	中等度肝機能障害 (6 例)
ベースライン (ng/mL)		309.73±52.641	327±94.274	197.10±132.401
変化率 (%) (例数)	投与 4 時間後	-12.08±4.955	-9.98±9.625	0.21±8.258
	投与 2 日目	-10.63±10.048	-13.85±22.776	11.21±21.430
	投与 5 日目	-38.54±16.028	-42.85±16.252	-2.48±15.776
	投与 7 日目	-49.84±13.375	-54.04±17.867	-18.19±18.902
	投与 30 日目	-72.75±10.676	-70.99±11.613	-37.79±27.744
	投与 60 日目	-73.94±8.465	-70.33±11.238	-38.86±26.035
	投与 120 日目	-70.63±10.867	-58.52±15.951	-32.22±36.839 ^b
投与 180 日目		-65.74±9.975	-51.10±19.691 ^a	-26.08±32.801 ^b

平均値±標準偏差、a : 9 例、b : 5 例

なお、ADA 陽性例は、肝機能正常被験者（投与 30 日目）、軽度肝機能障害被験者（投与前及び投与 30 日目）及び中等度肝機能障害被験者（投与前）で各 1 例認められた。

6.2.4.3 母集団 PD 解析 (CTD 5.3.3.5-1)

海外第Ⅱ相試験 (ORION-1 試験) の 497 例から得られた PD データ (LDL-C 及び PCSK9 の値、それぞれ 6689 点及び 6690 点) を用いて、本薬の用量と PD の関係を明らかにすることを目的とした popPD 解析を実施した (NONMEM version 7.2)。解析の対象患者の主な背景因子の分布は、性別は男性 323 例、女性 174 例、ベースライン時の LDL-C は 117 [58.5, 473.5] (中央値 [最小値, 最大値]、以下同様) mg/dL、ベースライン時の PCSK9 は 405.6 [176.6, 1032.8] ng/mL、ベースライン時の BMI は 28.1 [17, 58.3] kg/m²、ベースライン時の体重は 83 [48, 206] kg、ベースライン時の身長は 172 [142, 196] cm、ベースライン時の年齢は 64 [18, 89] 歳であった。

本薬の PD (LDL-C 及び PCSK9) の経時的推移は、本薬の一次消失過程を伴う薬効コンパートメント (線形 1-コンパートメント) に、PCSK9 のコンパートメント (間接反応モデル) 及び LDL-C のコンパートメント (間接反応モデル) を組み合わせたモデル (図 1) で記述され、Ke に対する有意な共変量としてベースライン時の BMI が選択された。

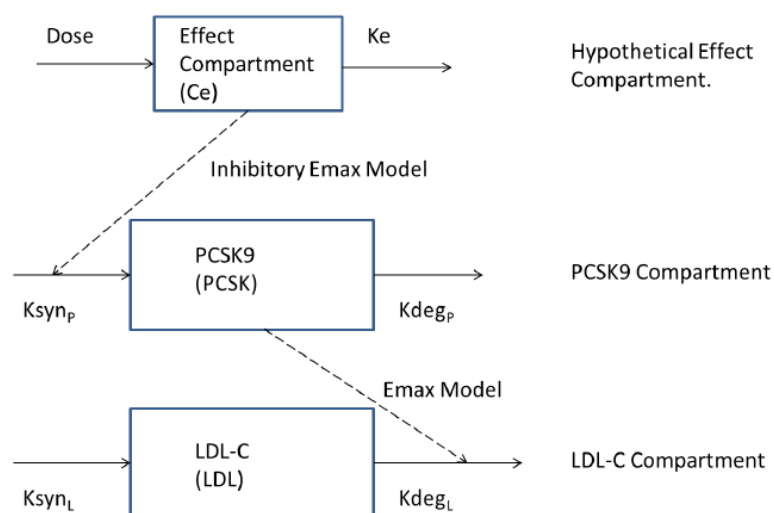


図1 PDモデルの概要

Ce：仮想薬効コンパートメントにおける本薬の濃度、 K_{deg_L} ：LDL-Cの分解速度定数、 K_{deg_P} ：PCSK9の分解速度定数、 K_e ：仮想薬効コンパートメントからの本薬の一次速度定数、 K_{syn_L} ：LDL-Cの生成速度定数、 K_{syn_P} ：PCSK9の生成速度定数

ORION-1試験で得られたデータを用いて、本薬300 mgを3つの投与方法で投与したときのLDL-Cの推移をシミュレーションした結果、検討した範囲内では投与間隔の違いによらずLDL-Cの低下は同程度であった（図2）。

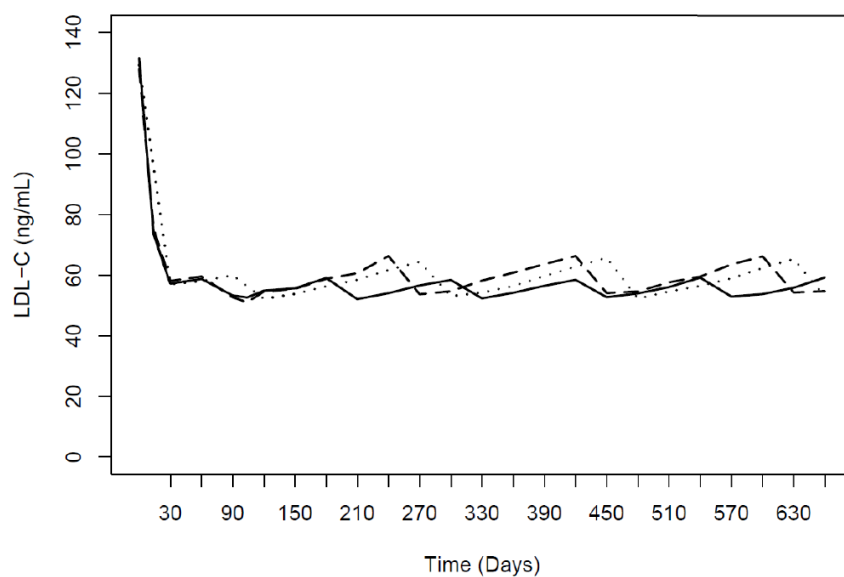


図2 本薬300 mgを反復皮下投与したときのLDL-Cの経時的推移

実線：投与1及び60日目に投与した後、120日間隔で反復皮下投与
 破線：投与1及び60日目に投与した後、180日間隔で反復皮下投与
 点線：投与1及び90日目に投与した後、180日間隔で反復皮下投与

6.2.5 薬物相互作用の検討

6.2.5.1 スタチンとの薬物相互作用について

申請者は、以下の点を踏まえると、本薬とスタチンの間で临床上問題となる薬物相互作用はないと考える旨説明している。

- スタチンが基質であると知られている代謝酵素（CYP2C8、2C9 及び 3A4）及びトランスポーター（OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、BCRP、P-gp 等）（Curr Opin Investig Drugs 2010; 11: 323-32）について、非臨床試験の検討結果から、本薬はこれら代謝酵素に対する阻害能及び誘導能を有さないこと（「6.2.1.3 酵素阻害」及び「6.2.1.4 酵素誘導」の項参照）、並びにこれらトランスポーターに対する阻害能を有さないこと（「6.2.1.5 トランスポーターに関する検討」の項参照）。
- ALN-PCSSC-001 試験において、スタチンを併用又は非併用下で本薬を反復投与した結果（表 18 及び 20）、スタチンの併用はインクリシランの PK 及び PD に临床上問題となるような影響を及ぼさなかったこと。
- ORION-10 試験のアトルバスタチン（プラセボ群：379 例、本薬群：393 例）又はロスバスタチン（プラセボ群：123 例、本薬群 113 例）が使用された患者において、治験薬の最終投与後（投与 450 及び 510 日目）のアトルバスタチン及びロスバスタチンの平均血漿中濃度は、いずれもプラセボ群と本薬群で同程度であり、本薬がスタチンの PK に及ぼす影響は临床上問題とならないと考えること。

6.2.6 QT/QTc 評価試験（ORION-12 試験、CTD 5.3.4.1-1、実施期間 2018 年 9 月～2019 年 4 月）

外国人健康成人 48 例を対象に、プラセボ若しくは本薬 900 mg を単回皮下投与、又はモキシフロキサシン 400 mg（陽性対照）を単回経口投与し、QT 間隔への影響を検討する 6 群 3 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：7 日間以上）。

本薬 900 mg を単回皮下投与したときのインクリシランの t_{max} （中央値）は 4.00 時間、 C_{max} は 2888 ± 1350 ng/mL、 AUC_{0-48h} は 39430 ± 10496 ng·h/mL であった。

本薬 900 mg 投与時における QTcF のベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ投与時との差（ $\Delta\Delta QTcF$ ）[90%CI] の上限値は、いずれの時点でも 10 ms 未満であった。なお、モキシフロキサシン投与時における $\Delta\Delta QTcF$ [90%CI] は、投与 2 及び 4 時間後でそれぞれ 9.6 [7.6, 11.5] 及び 11.4 [9.5, 13.4] ms であった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 PK の国内外差について

申請者は、インクリシランの PK の国内外差について、以下のように説明した。冠動脈疾患を有する日本人 HC 患者等を対象とした ORION-15 試験と LDL-C 高値の外国人成人を対象とした ALN-PCSSC-001 試験では、対象患者の背景は異なるが、ORION-15 試験において冠動脈疾患の既往の有無別の部分集団解析を実施した結果、冠動脈疾患の既往の有無がインクリシランの PK に及ぼす影響は小さいことが示唆されたことから、ORION-15 試験と ALN-PCSSC-001 試験の結果に基づき、インクリシランの PK の国内外差を評価することは可能と考えた。ORION-15 試験及び ALN-PCSSC-001 試験（単回投与コホート及び反復投与コホート）において、本薬 100 及び 300 mg を投与したときのインクリシランの PK パラメータ（ C_{max} 、 AUC_{0-24h} 及び t_{max} ）は、一部のパラメータで体重によるばらつきが認められたものの、試験間で同程度であり（表 21、16 及び 18）、インクリシランの PK について明確な国内外差は認められなかった。

機構は、申請者の説明を踏まえると、本薬の PK について国内外差は示されていないと判断する。

6.R.2 肝機能の低下が PD に及ぼす影響について

申請者は、肝機能の低下が PD に及ぼす影響について、以下のように説明した。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被験者で正常肝機能被験者及び軽度肝機能障害被験者よりも小さかったが、中等度肝機能障害被験者の 6 例中 4 例は、本薬投与後に JAS ガイドライン 2022 年版の LDL-C の管理目標値である 70 mg/dL 未満まで低下していた。残りの 2 例中 1 例は、投与前に LDL-C が 519 mg/dL と高値であったが、投与 60 日目には 232 mg/dL であり、50%以上の低下を示した。残り 1 例は、本薬投与後に LDL-C の低下が認められず、ノンレスポnderと考えられた。以上より、中等度肝機能被験者の 6 例中 5 例で臨床的に意義がある LDL-C の低下が認められたものとする。

また、ORION-6 試験では、肝機能障害の重症度によらず大部分の被験者において、PCSK9 及び LDL-C のベースラインからの変化率が投与 60 日目に最大の低下を示したことから、肝機能の低下により本薬の効果発現時期が遅延する可能性は低い。

以上より、正常肝機能被験者及び軽度肝機能障害被験者と中等度肝機能障害被験者で、LDL-C に対する効果及び効果発現時期に大きな差は認められなかったことから、軽度及び中等度肝機能障害を有する患者について追加の注意喚起は不要とする。なお、肝機能障害の程度が重度になるに伴いベースラインの LDL-C は低くなる傾向がある旨の報告があること（Hept Mon 2010; 10: 285-8）を踏まえると、重度肝機能障害を有する患者では LDL-C が低くなることが想定され、本薬の投与対象となる患者は少ないと考える。しかしながら、重度肝機能障害を有する患者においても本薬の投与対象となるような LDL-C 高値の患者は存在することから、肝機能の重症度が中等度までの範囲においては臨床的に意義がある LDL-C の低下が示されていることを考慮すると、本薬の投与を制限する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。ORION-6 試験において、中等度肝機能障害被験者と、正常肝機能被験者又は軽度肝機能障害被験者では、LDL-C の低下作用及び効果発現時期に明確な違いが認められなかったことを踏まえると、中等度肝機能障害を有する患者でも本薬の LDL-C 低下作用は期待できる。また、重度肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与経験はないものの、肝機能障害の重症度が中等度までの範囲において、肝機能障害の重症度が高くなるに伴い有害事象の発現割合や重症度が著しく高くなる傾向は認められていないことから（「7.R.4.4 肝機能障害患者への本剤の投与について」の項参照）、本薬投与中は血中脂質値を定期的に検査し、本薬に対する反応が認められない場合には本薬の投与中止を検討することを前提とすれば、重度肝機能障害を有する患者に対する投与を制限する必要はなく、特段の注意喚起も不要であると判断する。

6.R.3 ADA について

申請者は、ADA の発現がインクリシランの PK、有効性及び安全性に及ぼす影響について、以下のように説明した。ALN-PCSSC-001 試験、ORION-1 試験、ORION-6 試験、ORION-9 試験、ORION-10 試験、ORION-11 試験及び ORION-15 試験で ADA が測定され、ALN-PCSSC-001 試験では ADA は検出されな

かった。ORION-6 試験において、本薬の投与前又は投与 30 日目の測定時点²¹⁾ で ADA が認められた 3 例でのインクリシランの曝露量は、同じ重症度の肝機能障害を有する ADA 陰性例における曝露量と大きな違いは認められなかった（表 40）。

表 40 ADA 発現の有無別のインクリシランの PK パラメータ

	ADA	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-48h} (ng・h/mL)
肝機能正常	陽性	1 ^a	387	8030
	陰性	11	227, 1390 ^c	5060, 11300 ^c
軽度肝機能障害	陽性	1 ^{a, b}	758	15300
	陰性	9	302, 814 ^c	5660, 14900 ^c
中等度肝機能障害	陽性	1 ^b	643	13600
	陰性	5	904, 2040 ^c	14300, 19600 ^c

a：投与 30 日目に ADA 発現、b：投与前に ADA 発現、c：最小値、最大値

ORION-15 試験において、本薬の初回投与前又は投与 30 日目の測定時点²⁰⁾ で投与前に ADA が認められた 1 例²²⁾（本薬 200 mg 群）におけるインクリシランの曝露量（C_{max}：509 ng/mL、AUC_{0-48h}：7030 ng・h/mL）は、本薬 200 mg 群の ADA 陰性例（7 例）における曝露量（最小値～最大値）（C_{max}：276～887 ng/mL、AUC_{0-48h}：5870～12100 ng・h/mL）の範囲内であった。

ORION-15 試験のいずれの投与群でも、各評価時点（投与前、投与 30、60、90、180、270 及び 360 日目）における ADA 陽性例はそれぞれ 2 例以下であった。本薬群の ADA 陽性例は、本薬 200 mg 群で 3 例、本薬 300 mg 群で 2 例であった。本薬 200 mg 群の 2 例は、本薬投与前のみ ADA 陽性であり、投与後は ADA 陰性であった。他 1 例は投与 180 及び 270 日目に ADA 陽性であったが、認められた有害事象（薬物性肝障害、靱帯捻挫、下痢）はいずれも治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された。本薬 300 mg 群の 2 例は、投与前を含むすべての評価時点で ADA 陽性であったが、認められた有害事象（頸部痛・発熱・挫傷・鉄欠乏性貧血、副鼻腔炎・前立腺癌・肝臓血管腫・COVID-19・湿疹各 1 例）はいずれも治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された。また、本薬 200 mg 群の 1 例を除き試験期間を通して LDL-C の低下作用の減弱は認められず、試験期間の一部で LDL-C の低下作用の減弱が認められた 1 例については、スタチンの併用の中止による一過性のものと考えられた。

ORION-9 試験、ORION-10 試験及び ORION-11 試験の各評価時点（投与 30、150、330 及び 510 日目）において ADA 陽性となった患者の割合は、ORION-9 試験で 0.8～4.1%、ORION-10 試験で 0.4～2.1%、ORION-11 試験で 1.4～2.5%であった。ADA 陽性例で過敏症反応を示唆する症状や兆候は認められず、ADA 発現に伴う有害事象は認められなかった。また、本薬群の投与 510 日目の ADA の発現の有無別の LDL-C のベースラインからの変化率（平均値）は、ORION-9 試験では ADA 発現ありの集団で－40.46% 及び ADA 発現なしの集団で－41.20%（以下同順）、ORION-10 試験では－55.69%及び－56.38%、ORION-11 試験では－50.46%及び－49.28%であり、ADA の発現の有無によらず同程度であった。

以上より、ADA の発現は、本薬の PK、有効性及び安全性に影響を及ぼさないと考える。

機構は、申請者の説明を踏まえると、本薬の PK、有効性及び安全性に関して ADA の発現が臨床的に

²¹⁾ ADA の発現の有無を検討した測定時点のうち、インクリシランの PK に影響を及ぼす可能性のある測定時点に限定して検討した。

²²⁾ 本薬の初回投与前又は投与 30 日目に ADA 陽性例 4 例（本薬 200 mg 群及び 300 mg 群各 2 例）のうち、PK サブスタディに参加した患者は 1 例（本薬 200 mg 群 1 例）であった。

問題となることはないと判断する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、表 41 に示す 7 試験が提出された。

表 41 有効性及び安全性に関する主な評価資料

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	ALN-PCSSC-001	I	LDL-C 高値の成人	単回投与： 24 例 反復投与： 45 例	- プラセボ、本薬 25、100、300、500 又は 800 mg を単回皮下投与 - スタチン非併用下で、プラセボ又は①本薬 300 mg を QM で 2 回、②本薬 500 mg を QM で 2 回、③本薬 125 mg を QW で 4 回、若しくは④本薬 250 mg を Q2W で 2 回反復皮下投与 - スタチン併用下で、プラセボ又は①本薬 300 mg を QM で 2 回、若しくは②本薬 500 mg を QM で 2 回反復皮下投与	安全性 PK PD
	国内	ORION-15 ^a	II	HeFH 患者及び心血管イベントリスクの高い HC 患者	312 例	プラセボ、本薬 100、200 又は 300 mg を Q3M で 2 回皮下投与した後、Q6M で 1 回皮下投与	有効性 PK PD 安全性
	海外	ORION-1 ^b	II	ASCVD の既往又は ASCVD と同等のリスクを有する HC 患者	単回投与： 253 例 2 回投与： 248 例	プラセボ、本薬 200、300 若しくは 500 mg を単回皮下投与、又はプラセボ、本薬 100、200 若しくは 300 mg を Q3M で 2 回皮下投与	有効性 安全性
	海外	ORION-9	III	HeFH 患者	482 例	プラセボ又は本薬 300 mg を Q3M で 2 回皮下投与した後、Q6M で 2 回皮下投与	有効性 安全性
	海外	ORION-10	III	ASCVD の既往を有する HC 患者	1561 例	プラセボ又は本薬 300 mg を Q3M で 2 回皮下投与した後、Q6M で 2 回皮下投与	有効性 安全性
	海外	ORION-11	III	ASCVD の既往又は ASCVD と同等のリスクを有する HC 患者	1617 例	プラセボ又は本薬 300 mg を Q3M で 2 回皮下投与した後、Q6M で 2 回皮下投与	有効性 安全性
	海外	ORION-5	III	HoFH 患者	56 例	二重盲検期間：プラセボ又は本薬 300 mg を投与 1 及び 90 日目に皮下投与 非盲検期間：プラセボ群では本薬 300 mg を投与 180、270、450 及び 630 日目に、本薬群では本薬 300 mg を 270、450 及び 630 日目に皮下投与	有効性 安全性

a：ブリッジング試験

b：ブリッジング対象試験

7.1 第 I 相試験

7.1.1 海外第 I 相試験（ALN-PCSSC-001 試験、CTD 5.3.3.1-1、実施期間 2014 年 12 月～2015 年 11 月）

LDL-C 高値の外国人成人を対象に、本薬を単回又は反復投与したときの安全性、PK 及び PD を検討する目的で、無作為化単盲検試験が海外 2 施設で実施された（目標症例数：76 例（単回投与コホート：28 例、反復投与コホート：48 例））。

本試験は、単回投与コホート及び反復投与コホートから構成され、被験者は各コホートでプラセボ群又は本薬群に1:3の比で無作為割付けされた。

用法・用量は、単回投与コホートでは、プラセボ又は本薬25、100、300、500若しくは800mgを単回皮下投与することとされた。反復投与コホートでは、スタチン非併用の被験者に対しては、プラセボ又は①本薬300mgをQMで2回、②本薬500mgをQMで2回、③本薬125mgをQWで4回、若しくは④本薬250mgをQ2Wで2回反復皮下投与し、スタチン併用の被験者に対しては、プラセボ又は①本薬300mgをQMで2回、若しくは②本薬500mgをQMで2回反復皮下投与することとされた。69例に治験薬が投与され（単回投与コホート：24例〔プラセボ群6例、本薬25mg群3例、本薬100mg群3例、本薬300mg群3例、本薬500mg群3例、本薬800mg群6例〕、反復投与コホート：45例〔スタチン非併用：プラセボ群8例、本薬300mg QM群6例、本薬500mg QM群6例、本薬125mg QW群6例、本薬250mg Q2W群6例、スタチン併用：プラセボ群4例、本薬300mg QM群4例、本薬500mg QM群5例〕）、全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、単回投与コホートにおける有害事象の発現割合は、プラセボ群で33.3%（2/6例）、本薬25mg群で66.7%（2/3例）、100mg群で33.3%（1/3例）、300mg群で33.3%（1/3例）、500mg群で33.3%（1/3例）、800mg群で66.7%（4/6例）であり、いずれかの群で2例以上に発現した有害事象はなかった。反復投与コホートにおけるすべての有害事象及びいずれかの群で2例以上に発現した有害事象の発現状況は、表42のとおりであった。

表42 反復投与コホートにおけるすべての有害事象及び
いずれかの群で2例以上に発現した有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	スタチン非併用					スタチン併用		
	プラセボ (8例)	本薬 300 mg QM (6例)	本薬 500 mg QM (6例)	本薬 125 mg QW (6例)	本薬 250 mg Q2W (6例)	プラセボ (4例)	本薬 300 mg QM (4例)	本薬 500 mg QM (5例)
すべての有害事象	62.5 (5)	33.3 (2)	66.7 (4)	83.3 (5)	83.3 (5)	100 (4)	75.0 (3)	100 (5)
下痢	25.0 (2)	0 (0)	0 (0)	33.3 (2)	0 (0)	25.0 (1)	25.0 (1)	20.0 (1)
悪心	0 (0)	0 (0)	33.3 (2)	33.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
背部痛	12.5 (1)	0 (0)	50.0 (3)	16.7 (1)	0 (0)	25.0 (1)	0 (0)	20.0 (1)
注射部位発疹	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	33.3 (2)	0 (0)	0 (0)	20.0 (1)
上咽頭炎	12.5 (1)	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)	50.0 (3)	0 (0)	0 (0)	20.0 (1)
頭痛	12.5 (1)	16.7 (1)	33.3 (2)	16.7 (1)	16.7 (1)	25.0 (1)	25.0 (1)	0 (0)

発現割合%（例数）

死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 第Ⅱ相試験

7.2.1 国内第Ⅱ相試験（ORION-15 試験、ブリッジング試験、CTD 5.3.5.1-4、実施期間 2021 年 1 月～2022 年 10 月）

以下のいずれかに該当する日本人 HC 患者を対象に、本薬の有効性、PK 及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 42 施設で実施された（目標症例数：約 308 例²³⁾（PK 解析症例数：約 32 例））。

- 冠動脈疾患の既往を有する
- JAS ガイドライン 2017 年版の「高リスク」¹⁹⁾ に分類される
- HeFH を有する

本試験は、スクリーニング期間（最大 14 日間）及び二重盲検期間（360 日間）から構成され、被験者は二重盲検期間開始時に、スクリーニング来院時の LDL-C（130 mg/dL 以上/未満）、スタチン又は他の脂質低下剤の使用の有無、PK サブスタディへの参加の有無を層別因子として、プラセボ群²⁴⁾、本薬 100、200 又は 300 mg 群に 1：1：2：2（PK サブスタディに参加する被験者は 1：1：1：1）の比で無作為割付けされた。

用法・用量は、プラセボ、本薬 100、200 又は 300 mg を Q3M で 2 回皮下投与した後、Q6M で 1 回皮下投与することとされた。

主な選択基準は、以下に該当する 20 歳以上の患者とされた。

- スクリーニング時の LDL-C が、①冠動脈疾患の既往を有し、HeFH 若しくは急性冠症候群を有する場合、又は冠動脈疾患の既往及び糖尿病を有し、他のリスク因子（非心原性脳梗塞、PAD、CKD、メタボリックシンドローム、主要危険因子²⁵⁾）の重複、喫煙）を有する場合は、70 mg/dL 以上、②冠動脈疾患の既往を有するが、上記のリスク因子を有さない、又は冠動脈疾患の既往を有さない HeFH の場合は、100 mg/dL 以上、③JAS ガイドライン 2017 年版の「高リスク」¹⁹⁾ に分類される場合は、120 mg/dL 以上
- スクリーニング時の空腹時 TG が 400 mg/dL 未満
- スクリーニング時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 超

主な除外基準は、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及び LDL アフェレシス療法を必要とされる患者とされた。

基礎治療について、スタチン投与中の患者は、スタチンを最大耐用量²⁶⁾ で投与することとされ、スタチン投与中でない患者は、少なくとも 1 種類のスタチンに対して不耐であることとされた。また、その他の脂質低下剤は、少なくともスクリーニング開始前 30 日間は用量が一定で、投与 180 日目までは種類や用量は変更しないこととされた。

²³⁾ 海外第Ⅱ相試験（ORION-1 試験）の結果に基づき、投与 180 日目の LDL-C のベースラインからの変化率について、本薬の各用量群とプラセボ群の差を 30%超、標準偏差を約 20%と仮定した。試験全体での有意水準を 0.025（片側）とすると、症例数を 308 例（プラセボ群全体で 54 例、本薬 100 mg 群 54 例、本薬 200 mg 群 100 例、本薬 300 mg 群 100 例）確保した場合、Dunnnett 法により検定の多重性を調整した上で、本薬の少なくとも 1 つの用量群のプラセボ群に対する優越性を示す検出力は 90%超となる（このとき、LDL-C のベースラインからの変化率について 30%の群間差が認められると仮定）。

²⁴⁾ 本薬 100、200 及び 300 mg 群に対応するプラセボ群の併合（本薬 100 mg のプラセボ群に 12 例、本薬 200 mg のプラセボ群に 21 例、本薬 300 mg のプラセボ群に 21 例を割り付けることを想定）。

²⁵⁾ JAS ガイドライン 2017 年版における動脈硬化性疾患の危険因子を参考に、治験担当医師により判断された。

²⁶⁾ スタチン投与における忍容性が認められ、継続投与可能な最大用量。

無作為化された 312 例（プラセボ群 57 例、本薬 100 mg 群 55 例、200 mg 群 101 例、300 mg 群 99 例、以下同順）全例に治験薬が投与され、312 例全例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS が有効性解析対象集団とされた。試験期間における中止例は 7 例（2 例、0 例、1 例、4 例）であり、中止理由は、被験者判断 3 例（1 例、0 例、0 例、2 例）、死亡 1 例（1 例、0 例、0 例、0 例）、追跡不能 1 例（0 例、0 例、0 例、1 例）、医師の判断 1 例（0 例、0 例、0 例、1 例）、プロトコル逸脱 1 例（0 例、0 例、1 例、0 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与 180 日目の LDL-C（Reflexive 法）のベースラインからの変化率は、表 43 のとおりであった。

表 43 投与 180 日目の LDL-C（Reflexive 法）のベースラインからの変化率（FAS）

	プラセボ群 (57 例)	本薬 100 mg 群 (55 例)	本薬 200 mg 群 (101 例)	本薬 300 mg 群 (99 例)
ベースライン値 (mg/dL) 平均値±標準偏差	113.1±32.23	113.4±33.14	116.6±39.35	112.2±35.50
180 日目の測定値 (mg/dL) 平均値±標準偏差	117.4±39.73 ^b	54.1±29.08	51.9±31.81	44.6±28.29 ^c
180 日目の変化率 (%) ^a 最小二乗平均値 [95%CI]	9.0 [3.5, 14.5] ^b	-47.6 [-53.4, -41.8]	-51.9 [-56.8, -47.0]	-56.3 [-61.1, -51.4] ^c
プラセボ群との変化率の差 ^a 最小二乗平均値 [95%CI] p 値	—	-56.6 [-64.2, -49.0] p<0.0001	-60.9 [-67.6, -54.3] p<0.0001	-65.3 [-72.0, -58.6] p<0.0001

—：該当なし

a：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使用の有無を固定効果、ベースラインの LDL-C を共変量とする MMRM（共分散構造は AR(1)、本薬の各用量群とプラセボ群の比較については Dunnett 法により検定の多重性を調整）

b：56 例、c：96 例

また、副次評価項目とされた投与 180 日目の PCSK9 のベースラインからの変化率は、表 44 のとおりであった。

表 44 投与 180 日目の PCSK9 のベースラインからの変化率（FAS）

	プラセボ群 (57 例)	本薬 100 mg 群 (55 例)	本薬 200 mg 群 (101 例)	本薬 300 mg 群 (99 例)
ベースライン値 (ng/mL) 平均値±標準偏差	422.2±108.82	420.9±125.66	414.6±118.62	400.9±112.26
180 日目の測定値 (ng/mL) 平均値±標準偏差	426.6±120.45 ^b	148.4±63.71	120.0±60.32	93.8±40.73 ^c
180 日目の変化率 (%) ^a 最小二乗平均値 [95%CI]	3.1 [-1.2, 7.4] ^b	-63.3 [-67.7, -58.8]	-70.8 [-74.5, -67.1]	-76.2 [-79.8, -72.5] ^c
プラセボ群との変化率の差 ^a 最小二乗平均値 [95%CI]	—	-66.3 [-72.6, -60.1]	-73.9 [-79.3, -68.4]	-79.2 [-84.8, -73.7]

—：該当なし

a：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使用の有無を固定効果、ベースラインの PCSK9 を共変量とする MMRM（共分散構造は AR(1)）

b：56 例、c：96 例

安全性について、すべての有害事象及びいずれかの群で 5%以上に発現した有害事象の発現状況は、表 45 のとおりであった。

表 45 すべての有害事象及びいずれかの群で 5%以上に発現した有害事象の発現状況
(安全性解析対象集団)

MedDRA PT	プラセボ群 (57 例)	本薬 100 mg 群 (55 例)	本薬 200 mg 群 (101 例)	本薬 300 mg 群 (99 例)
すべての有害事象	84.2 (48)	89.1 (49)	83.2 (84)	80.8 (80)
発熱	12.3 (7)	14.5 (8)	11.9 (12)	18.2 (18)
コントロール不良の糖尿病	17.5 (10)	12.7 (7)	10.9 (11)	15.2 (15)
糖尿病	8.8 (5)	20.0 (11)	11.9 (12)	12.1 (12)
背部痛	8.8 (5)	10.9 (6)	3.0 (3)	8.1 (8)
倦怠感	10.5 (6)	1.8 (1)	2.0 (2)	7.1 (7)
上咽頭炎	5.3 (3)	7.3 (4)	5.9 (6)	7.1 (7)
COVID-19	3.5 (2)	14.5 (8)	5.9 (6)	6.1 (6)
注射部位反応	3.5 (2)	5.5 (3)	11.9 (12)	6.1 (6)
ワクチン接種部位疼痛	14.0 (8)	1.8 (1)	5.0 (5)	5.1 (5)
四肢痛	0 (0)	1.8 (1)	2.0 (2)	5.1 (5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7.0 (4)	1.8 (1)	3.0 (3)	5.1 (5)
C-反応性蛋白増加	0 (0)	1.8 (1)	1.0 (1)	5.1 (5)
頭痛	8.8 (5)	5.5 (3)	3.0 (3)	3.0 (3)
挫傷	5.3 (3)	7.3 (4)	3.0 (3)	3.0 (3)
関節痛	7.0 (4)	1.8 (1)	2.0 (2)	2.0 (2)
下痢	1.8 (1)	7.3 (4)	5.0 (5)	1.0 (1)
感覚鈍麻	7.0 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
帯状疱疹	5.3 (3)	1.8 (1)	3.0 (3)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

死亡に至った有害事象は、プラセボ群で 1 例 (死亡) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、プラセボ群で 10.5% (6/57 例: 不安定狭心症・各種物質毒性・創離開、膀胱新生物、コントロール不良の糖尿病、塞栓性脳梗塞、死亡、硝子体出血各 1 例)、本薬 100 mg 群で 3.6% (2/55 例: 不安定狭心症、橈骨骨折各 1 例)、本薬 200 mg 群で 6.9% (7/101 例: 網膜上膜、骨折痛、高血糖、狭心症、COVID-19、コントロール不良の糖尿病、末梢動脈閉塞各 1 例)、本薬 300 mg 群で 7.1% (7/99 例: COVID-19 肺炎、急性膵炎、心室性期外収縮、血管ステント狭窄、乳癌、前立腺癌、不安定狭心症・うっ血性心不全・電解質失調・感染各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬 200 mg 群で 1 例 (慢性胃炎)、本薬 300 mg 群で 1 例 (特発性蕁麻疹) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

7.2.2 海外第Ⅱ相試験（ORION-1 試験、ブリッジング対象試験、CTD 5.3.5.1-5、実施期間 2016 年 1 月～2017 年 6 月）

ASCVD の既往又は ASCVD と同等のリスク²⁰⁾ を有する外国人 HC 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 54 施設で実施された（目標症例数：無作為化症例として 480 例²⁷⁾）。

本試験は、単回投与の場合は、①スクリーニング期（最大 14 日間）、②治療期（投与 1 日目）と追跡調査期（209 日間）及び③追加追跡調査期（最大 150 日間）、2 回投与の場合は、①スクリーニング期（最大 14 日間）、②治療期（90 日間）、③追跡調査期（120 日間）及び④追加追跡調査期（最大 150 日間）から構成された。被験者は治療期の開始時に、国及びスタチン又はその他の脂質低下剤の併用の有無を層別因子として、単回投与のプラセボ群²⁸⁾、本薬 200、300 若しくは 500 mg 群、又は 2 回投与のプラセボ群²⁸⁾、本薬 100、200 若しくは 300 mg 群に無作為割付けされた。

用法・用量は、プラセボ、本薬 200、300 若しくは 500 mg を単回皮下投与、又はプラセボ、本薬 100、200 若しくは 300 mg を Q3M で 2 回皮下投与することとされた。

主な選択基準は、以下に該当する 18 歳以上の患者とされた。

- スクリーニング時の LDL-C が、ASCVD の既往を有する場合は 70 mg/dL 以上、ASCVD と同等のリスク²⁰⁾ を有する場合は 100 mg/dL 以上
- スクリーニング時の空腹時 TG が 400 mg/dL 未満
- スクリーニング時の eGFR が 30 mL/min 超

主な除外基準は、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とされた。

基礎治療について、脂質低下剤を使用中の患者は、少なくともスクリーニング開始前 30 日間は用量が一定で、試験中は種類や用量を変更しないこととされ、スタチン不耐の患者を除き、スタチンは最大耐用量²⁹⁾ を投与することとされた。

単回投与に割り付けられた集団のうち、無作為化された 253 例（プラセボ群²⁸⁾ 65 例、本薬 200 mg 群 60 例、300 mg 群 62 例、500 mg 群 66 例、以下同順）が ITT とされ、治験薬が投与されなかった 2 例（0 例、0 例、1 例、1 例）を除く 251 例（65 例、60 例、61 例、65 例）が安全性解析対象集団とされた。また、治験薬が 1 回以上投与され、ベースライン時と投与 180 日目の LDL-C 測定値を有する 244 例（64 例、60 例、60 例、60 例）が mITT とされ、有効性解析対象集団とされた。試験期間における中止例は 17 例（5 例、1 例、3 例、8 例）であり、主な中止理由は、同意撤回 6 例（2 例、0 例、0 例、4 例）、有害事象 3 例（0 例、1 例、1 例、1 例）、追跡不能 2 例（1 例、0 例、0 例、1 例）であった。

2 回投与に割り付けられた集団のうち、無作為化された 248 例（プラセボ群²⁸⁾ 62 例、本薬 100 mg 群 62 例、200 mg 群 63 例、300 mg 群 61 例、以下同順）が ITT とされ、治験薬が投与されなかった 2 例（0 例、1 例、1 例、0 例）を除く 246 例（62 例、61 例、62 例、61 例）が安全性解析対象集団とされた。ま

²⁷⁾ 海外第Ⅰ相試験（ALN-PCSSC-001 試験）の結果に基づき、投与 180 日目の LDL-C のベースラインからの変化量について、本薬の各用量群とプラセボ群の差を 30 mg/dL 以上、標準偏差を 20 mg/dL と仮定した。試験全体での有意水準を 0.025（片側）とすると、症例数を 400 例（プラセボ群全体で 100 例、本薬の 6 つの用量群でそれぞれ 50 例）確保した場合、Dunnnett 法により検定の多重性を調整した上で、本薬の少なくとも 1 つの用量群のプラセボ群に対する優越性を示す検出力は 90%以上となる（このとき、LDL-C のベースラインからの変化率について 30%の群間差が認められると仮定）。脱落率を約 15%と仮定し、目標症例数は無作為化症例として 480 例（プラセボ群全体で 120 例、本薬の 6 つの用量群でそれぞれ 60 例）とした。

²⁸⁾ 本薬の各用量に対応するプラセボ群の併合（各用量のプラセボ群に 20 例ずつ割り付けることを想定）。

²⁹⁾ 治験担当医師の判断により決定された。

た、治験薬が1回以上投与され、ベースライン時と投与180日目のLDL-C測定値を有する239例（61例、59例、60例、59例）がmITTとされ、有効性解析対象集団とされた。試験期間における中止例は15例（2例、5例、4例、4例）であり、主な中止理由は、同意撤回7例（2例、2例、2例、1例）、有害事象4例（0例、1例、1例、2例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与180日目のLDL-C（ β -Quantification法）のベースラインからの変化率は、表46のとおりであった。

表46 投与180日目のLDL-C（ β -Quantification法）のベースラインからの変化率（mITT）

単回投与	プラセボ群 (64例)	本薬200mg群 (60例)	本薬300mg群 (60例)	本薬500mg群 (60例)
ベースライン値 (mg/dL) 平均値±標準偏差	127.2±52.31	122.5±34.73	119.5±41.56	138.1±46.05
180日目の測定値 (mg/dL) 平均値±標準偏差	127.8±48.77	87.7±38.98	75.2±44.65	82.4±36.57
180日目の変化率 (%) ^a 最小二乗平均値 [95%CI]	2.1 [−2.9, 7.2]	−27.9 [−33.1, −22.7]	−38.4 [−43.6, −33.2]	−41.9 [−47.2, −36.7]
プラセボ群との変化率の差 最小二乗平均値 [95%CI] p値 ^a	—	−30.1 [−38.8, −21.3] p<0.0001	−40.5 [−49.3, −31.8] p<0.0001	−44.1 [−52.8, −35.3] p<0.0001
2回投与	プラセボ群 (61例)	本薬100mg群 (59例)	本薬200mg群 (60例)	本薬300mg群 (59例)
ベースライン値 (mg/dL) 平均値±標準偏差	124.9±44.20	127.9±47.85	137.1±70.98	131.8±58.51
180日目の測定値 (mg/dL) 平均値±標準偏差	124.1±39.57	82.9±40.36	82.0±70.53	67.6±55.81
180日目の変化率 (%) ^a 最小二乗平均値 [95%CI]	1.8 [−2.6, 6.3]	−35.5 [−40.0, −31.0]	−44.9 [−49.3, −40.4]	−52.6 [−57.1, −48.1]
プラセボ群との変化率の差 最小二乗平均値 [95%CI] p値 ^a	—	−37.3 [−44.9, −29.7] p<0.0001	−46.7 [−54.3, −39.1] p<0.0001	−54.5 [−62.1, −46.8] p<0.0001

—：該当なし

a：投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン時のLDL-Cを共変量とした反復測定線形効果モデル（共分散構造はAR(1)、単回投与及び2回投与それぞれの本薬の各用量群とプラセボ群の比較（計6つの比較）についてはDunnett法により検定の多重性を調整）

また、副次評価項目とされた投与180日目のPCSK9のベースラインからの変化率は、表47のとおりであった。

表 47 投与 180 日目の PCSK9 のベースラインからの変化率 (mITT)

単回投与	プラセボ群 (64 例)	本薬 200 mg 群 (60 例)	本薬 300 mg 群 (60 例)	本薬 500 mg 群 (60 例)
ベースライン値 (ng/mL) 平均値±標準偏差	419.8±130.25	463.8±144.41	410.1±105.79	417.9±141.73
180 日目の測定値 (ng/mL) 平均値±標準偏差	418.9±126.58	241.0±122.38	178.3±96.01	167.0±92.28
180 日目の変化率 (%) ^a 最小二乗平均値 [95%CI]	2.0 [-2.2, 6.3]	-47.4 [-51.8, -43.0]	-56.2 [-60.6, -51.8]	-59.4 [-63.8, -55.0]
プラセボ群との変化率の差 最小二乗平均値 [95%CI]	—	-49.4 [-55.6, -43.3]	-58.3 [-64.4, -52.1]	-61.5 [-67.6, -55.3]
2 回投与	プラセボ群 (61 例)	本薬 100 mg 群 (59 例)	本薬 200 mg 群 (60 例)	本薬 300 mg 群 (59 例)
ベースライン値 (ng/mL) 平均値±標準偏差	429.4±110.63	409.8±132.95	433.0±122.36	434.2±131.27
180 日目の測定値 (ng/mL) 平均値±標準偏差	419.2±125.92	184.7±88.79	145.4±77.23	130.5±53.16
180 日目の変化率 (%) ^a 最小二乗平均値 [95%CI]	-1.2 [-5.7, 3.4]	-53.5 [-58.1, -48.9]	-66.1 [-70.6, -61.5]	-68.9 [-73.5, -64.3]
プラセボ群との変化率の差 最小二乗平均値 [95%CI]	—	-52.4 [-58.8, -45.9]	-64.9 [-71.3, -58.5]	-67.8 [-74.2, -61.3]

— : 該当なし

a : 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン時の PCSK9 を共変量とした反復測定線形効果モデル (共分散構造は AR(1))

安全性について、すべての有害事象及びいずれかの群で 5%以上に発現した有害事象の発現状況は、表 48 及び表 49 のとおりであった。

表 48 単回投与時のすべての有害事象及びいずれかの群で 5%以上に発現した
有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	プラセボ群 (65 例)	本薬 200 mg 群 (60 例)	本薬 300 mg 群 (61 例)	本薬 500 mg 群 (65 例)
すべての有害事象	78.5 (51)	81.7 (49)	83.6 (51)	86.2 (56)
狭心症	1.5 (1)	5.0 (3)	8.2 (5)	3.1 (2)
腹痛	3.1 (2)	5.0 (3)	3.3 (2)	0 (0)
便秘	1.5 (1)	6.7 (4)	4.9 (3)	1.5 (1)
下痢	1.5 (1)	1.7 (1)	6.6 (4)	6.2 (4)
悪心	3.1 (2)	1.7 (1)	1.6 (1)	6.2 (4)
疲労	7.7 (5)	3.3 (2)	6.6 (4)	3.1 (2)
胃腸炎	0 (0)	5.0 (3)	3.3 (2)	1.5 (1)
インフルエンザ	4.6 (3)	5.0 (3)	6.6 (4)	7.7 (5)
上咽頭炎	6.2 (4)	13.3 (8)	14.8 (9)	13.8 (9)
上気道感染	3.1 (2)	3.3 (2)	6.6 (4)	7.7 (5)
尿路感染	1.5 (1)	1.7 (1)	8.2 (5)	0 (0)
関節痛	3.1 (2)	6.7 (4)	6.6 (4)	6.2 (4)
背部痛	7.7 (5)	6.7 (4)	6.6 (4)	6.2 (4)
筋肉痛	4.6 (3)	3.3 (2)	9.8 (6)	4.6 (3)
頭痛	9.2 (6)	3.3 (2)	3.3 (2)	3.1 (2)
咳嗽	3.1 (2)	6.7 (4)	11.5 (7)	4.6 (3)
鼻出血	6.2 (4)	0 (0)	0 (0)	1.5 (1)

発現割合%（発現例数）

表 49 2 回投与時のすべての有害事象及びいずれかの群で 5%以上に発現した
有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	プラセボ群 (62 例)	本薬 100 mg 群 (61 例)	本薬 200 mg 群 (62 例)	本薬 300 mg 群 (61 例)
すべての有害事象	82.3 (51)	85.2 (52)	80.6 (50)	85.2 (52)
腹痛	4.8 (3)	3.3 (2)	1.6 (1)	6.6 (4)
下痢	3.2 (2)	4.9 (3)	11.3 (7)	8.2 (5)
悪心	4.8 (3)	3.3 (2)	6.5 (4)	4.9 (3)
嘔吐	0 (0)	0 (0)	6.5 (4)	0 (0)
疲労	9.7 (6)	3.3 (2)	0 (0)	1.6 (1)
インフルエンザ	3.2 (2)	4.9 (3)	6.5 (4)	8.2 (5)
上咽頭炎	12.9 (8)	13.1 (8)	8.1 (5)	18.0 (11)
尿路感染	6.5 (4)	1.6 (1)	1.6 (1)	3.3 (2)
挫傷	8.1 (5)	4.9 (3)	1.6 (1)	3.3 (2)
転倒	1.6 (1)	6.6 (4)	1.6 (1)	0 (0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8.1 (5)	0 (0)	4.8 (3)	0 (0)
関節痛	1.6 (1)	3.3 (2)	8.1 (5)	4.9 (3)
背部痛	3.2 (2)	9.8 (6)	1.6 (1)	6.6 (4)
筋骨格痛	6.5 (4)	0 (0)	0 (0)	9.8 (6)
筋肉痛	4.8 (3)	11.5 (7)	8.1 (5)	8.2 (5)
変形性関節症	1.6 (1)	6.6 (4)	1.6 (1)	4.9 (3)
四肢痛	6.5 (4)	1.6 (1)	6.5 (4)	1.6 (1)
浮動性めまい	9.7 (6)	4.9 (3)	4.8 (3)	4.9 (3)
頭痛	8.1 (5)	8.2 (5)	1.6 (1)	8.2 (5)
咳嗽	4.8 (3)	1.6 (1)	9.7 (6)	4.9 (3)
高血圧	4.8 (3)	6.6 (4)	3.2 (2)	1.6 (1)
胃腸炎	3.2 (2)	6.6 (4)	1.6 (1)	1.6 (1)

発現割合%（発現例数）

死亡に至った有害事象は、単回投与の本薬 500 mg 群で 1 例（心筋梗塞）、2 回投与の本薬 200 mg 群で 1 例（医療機器関連感染）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

重篤な有害事象は、単回投与のプラセボ群で 4.6%（3/65 例）、本薬 200 mg 群で 18.3%（11/60 例）、300 mg 群で 18.0%（11/61 例）、500 mg 群で 12.3%（8/65 例）、2 回投与のプラセボ群で 11.3%（7/62 例）、本薬 100 mg 群で 21.3%（13/61 例）、200 mg 群で 12.9%（8/62 例）、300 mg 群で 14.8%（9/61 例）に認められた。治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、単回投与のプラセボ群 1 例（筋壊死）、本薬 300 mg 群 2 例（便秘・潰瘍性直腸炎・尿路感染、トランスアミナーゼ上昇各 1 例）、2 回投与のプラセボ群 1 例（失神）、本薬 300 mg 群 2 例（急性心筋梗塞、心筋梗塞各 1 例）に認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、2 回投与のプラセボ群で 1 例（帯状疱疹）、本薬 100 mg 群で 1 例（インフルエンザ様疾患・上咽頭炎・背部痛・筋肉痛）に認められ、本薬 100 mg 群 1 例（上咽頭炎・筋肉痛）では治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 海外第Ⅲ相試験（ORION-9 試験、CTD 5.3.5.1-1、実施期間 2017 年 12 月～2019 年 8 月）

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外国人 HeFH 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 47 施設で実施された〔目標症例数：無作為化症例として約 400 例（各群 200 例）³⁰⁾〕。

本試験はスクリーニング期間（最大 14 日間）及び二重盲検期間（540 日間）から構成され、二重盲検期間の開始時に、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て、プラセボ群又は本薬群に無作為割付けされた。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 300 mg を Q3M で 2 回皮下投与した後、Q6M で 2 回皮下投与することとされた。

主な選択基準は、HeFH と遺伝子診断又は臨床診断（未治療時の LDL-C が 190 mg/dL を超え、かつ FH の家族歴、又は FH が示唆される HC 若しくは早発性冠動脈疾患の家族歴を有する）された 18 歳以上の患者のうち、以下に該当する患者とされた。

- 低脂肪食を安定して摂取している
- スクリーニング時の LDL-C が 100 mg/dL 以上
- スクリーニング時の空腹時 TG が 400 mg/dL 未満
- スクリーニング時の eGFR が 30 mL/min 超

主な除外基準は、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とされた。

基礎治療について、脂質低下剤を使用中の患者は、少なくともスクリーニング開始前 30 日間は用量が一定で、試験中は種類や用量を変更しないこととされ、スタチンは最大耐用量²⁶⁾を投与することとされ

³⁰⁾ 海外第Ⅱ相試験（ORION-1 試験）の結果に基づき、投与 510 日目の LDL-C のベースラインからの変化量について、本薬群とプラセボ群の差を 30 mg/dL 以上、標準偏差を 20 mg/dL と仮定した。有意水準を 0.025（片側）としたとき、症例数を 380 例（各群 190 例）とすると、本薬群のプラセボ群に対する優越性を示す検出力は 90%超となる（このとき、LDL-C のベースラインからの変化率について 30%の群間差が認められると仮定）。脱落率を約 5%と仮定して、目標症例数を約 400 例とした。

た。スタチンを投与していない患者は、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との記録が確認できる場合は組入れ可能とされた。

無作為化された 482 例（プラセボ群 240 例、本薬群 242 例、以下同順）が ITT とされ、有効性解析対象集団とされた。また、治験薬が投与された 481 例（240 例、241 例）が安全性解析対象集団とされた。試験期間における中止例は 16 例（9 例、7 例）であり、主な中止理由は、同意撤回 4 例（4 例、0 例）、追跡不能 3 例（2 例、1 例）、死亡 2 例（1 例、1 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与 510 日目の LDL-C（Reflexive 法）のベースラインからの変化率及び投与 90 日後から 540 日目までの LDL-C（Reflexive 法）のベースラインからの期間平均変化率は、表 50 のとおりであった。投与 510 日目の LDL-C（Reflexive 法）のベースラインからの変化率及び投与 90 日後から 540 日目までの LDL-C（Reflexive 法）のベースラインからの期間平均変化率について、いずれも本薬群のプラセボ群に対する優越性が示された。

表 50 LDL-C (Reflexive 法) のベースラインからの変化率 (ITT)

	プラセボ群	本薬群
ベースライン値 (mg/dL)		
例数	240	242
平均値±標準偏差	154.7±58.07	151.4±50.36
90 日目の測定値 (mg/dL)		
例数	237	240
平均値±標準偏差	153.6±57.79	91.2±45.31
510 日目の測定値 (mg/dL)		
例数	229	231
平均値±標準偏差	162.4±69.21	91.5±56.07
540 日目の測定値 (mg/dL)		
例数	232	232
平均値±標準偏差	158.8±66.15	95.0±53.37
510 日目の変化率 (%) ^a		
例数	240	242
最小二乗平均値 [95%CI]	8.22 [4.27, 12.16]	-39.67 [-43.72, -35.62]
プラセボ群との変化率の差		
最小二乗平均値 [95%CI]	—	-47.89 [-53.52, -42.26]
p 値 ^c		p<0.0001
90 日後から 540 日目までの期間平均変化率 (%) ^b		
例数	240	242
最小二乗平均値 [95%CI]	6.22 [3.26, 9.17]	-38.08 [-41.03, -35.14]
プラセボ群との変化率の差		
最小二乗平均値 [95%CI]	—	-44.30 [-48.48, -40.12]
p 値 ^c		p<0.0001

—：該当なし

a：LDL-C の欠測値は、以下の①～③に基づいた多重代入法 (multiple imputation washout model) により補完した。

- ① プラセボ群でのすべての欠測値に対して MAR を仮定して補完
- ② 本薬群で 4 回すべての治験薬投与を受け、投与 540 日目のデータが得られている患者の投与 510 日目の欠測には MAR を仮定して補完
- ③ 本薬群での残りの投与 510 日目の欠測には MNAR を仮定して、背景の類似したプラセボ群のデータに基づき補完

補完した 100 個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 ANCOVA を適用し、得られた結果を Rubin の方法により併合した。

b：LDL-C の欠測値は、以下①及び②に基づいた多重代入法 (control-based pattern mixture model) により補完した。

- ① 試験完了例のすべての欠測値に対して MAR を仮定して補完
 - ② 試験中止例のすべての欠測値に対して MNAR を仮定して、背景の類似したプラセボ群のデータに基づき補完
- 補完した 100 個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 (共分散構造は無構造) を適用し、得られた結果を Rubin の方法により併合した。

c：固定順序法により検定の多重性を調整 (投与 510 日目の LDL-C のベースラインからの変化率、投与 90 日後から 540 日目までの 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)

安全性について、すべての有害事象及びいずれかの群で 5%以上に発現した有害事象の発現状況は、表 51 のとおりであった。

表 51 すべての有害事象及びいずれかの群で 5%以上に発現した有害事象の発現状況
(安全性解析対象集団)

MedDRA PT	プラセボ群 (240 例)	本薬群 (241 例)
すべての有害事象	71.7 (172)	76.8 (185)
上咽頭炎	8.3 (20)	11.6 (28)
注射部位反応	0 (0)	9.1 (22)
背部痛	4.2 (10)	7.1 (17)
上気道感染	6.7 (16)	6.6 (16)
インフルエンザ	8.8 (21)	5.4 (13)

発現割合% (発現例数)

死亡に至った有害事象は、プラセボ群で 1 例 (交通事故)、本薬群で 1 例 (心停止) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

重篤な有害事象は、プラセボ群で 13.8% (33/240 例)、本薬群で 7.5% (18/241 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は急性心筋梗塞 (プラセボ群 1 例、本薬群 2 例、以下同順)、大動脈弁狭窄 (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) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 0% (0/240 例)、本薬群で 1.2% (3/241 例：前立腺癌、注射部位反応、肋骨骨折・咳嗽各 1 例) に認められ、本薬群 2 例 (注射部位反応、咳嗽各 1 例) では治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 海外第Ⅲ相試験 (ORION-10 試験、CTD 5.3.5.1-2、実施期間 2017 年 12 月～2019 年 9 月)

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で、ASCVD の既往を有する外国人 HC 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 146 施設で実施された [目標症例数：無作為化症例として約 1500 例 (各群 750 例) ³¹⁾]。

本試験はスクリーニング期間 (最大 14 日間) 及び二重盲検期間 (540 日間) から構成され、二重盲検期の開始時に、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て、プラセボ群又は本薬群に無作為割付けされた。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 300 mg を Q3M で 2 回皮下投与した後、Q6M で 2 回皮下投与することとされた。

主な選択基準は、ASCVD (冠動脈性心疾患、脳血管障害又は PAD) の既往を有する 18 歳以上の患者のうち、以下に該当する患者とされた。

- ・ スクリーニング時の LDL-C が 70 mg/dL 以上
- ・ スクリーニング時の空腹時 TG が 400 mg/dL 未満
- ・ 腎透析又は腎移植を実施しておらず、今後も実施予定がない

主な除外基準は、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とされた。

³¹⁾ 海外第Ⅱ相試験 (ORION-1 試験) の結果に基づき、投与 510 日目の LDL-C のベースラインからの変化量について、本薬群とプラセボ群の差を 30 mg/dL 以上、標準偏差を 20 mg/dL と仮定した。有意水準を 0.025 (片側) としたとき、症例数を 1425 例 (各群への割付け比を 1 : 1) とすると、本薬群のプラセボ群に対する優越性を示す検出力は 90% 超となる (このとき、LDL-C のベースラインからの変化率について 30% の群間差が認められると仮定)。脱落率を約 5% と仮定して、目標症例数を約 1500 例とした。

基礎治療について、脂質低下剤を使用中の患者は、少なくともスクリーニング開始前 30 日間は用量が一定で、試験中は種類や用量を変更しないこととされ、スタチンは最大耐用量²⁶⁾を投与することとされた。スタチンを投与していない患者は、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との記録が確認できる場合は組入れ可能とされた。

無作為化された 1561 例（プラセボ群 780 例、本薬群 781 例、以下同順）が ITT とされ、有効性解析対象集団とされた。また、治験薬が投与されなかった 2 例（0 例、2 例）を除き、プラセボ群のうち誤って本薬が投与された 2 例を本薬群とした 1559 例（778 例、781 例）が安全性解析対象集団とされた。試験期間における中止例は 146 例（86 例、60 例）であり、主な中止理由は、同意撤回 58 例（34 例、24 例）、追跡不能 34 例（24 例、10 例）、死亡 23 例（11 例、12 例）、有害事象 13 例（5 例、8 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与 510 日目の LDL-C（Reflexive 法）のベースラインからの変化率及び投与 90 日後から 540 日目までの LDL-C（Reflexive 法）のベースラインからの期間平均変化率は、表 52 のとおりであった。投与 510 日目の LDL-C（Reflexive 法）のベースラインからの変化率及び投与 90 日後から 540 日目までの LDL-C（Reflexive 法）のベースラインからの期間平均変化率について、いずれも本薬群のプラセボ群に対する優越性が示された。

表 52 LDL-C (Reflexive 法) のベースラインからの変化率 (ITT)

	プラセボ群	本薬群
ベースライン値 (mg/dL)		
例数	780	781
平均値±標準偏差	104.8±37.03	104.5±39.57
90 日目の測定値 (mg/dL)		
例数	762	758
平均値±標準偏差	103.9±38.33	48.6±30.82
510 日目の測定値 (mg/dL)		
例数	666	691
平均値±標準偏差	102.3±43.00	45.7±32.90
540 日目の測定値 (mg/dL)		
例数	670	705
平均値±標準偏差	102.7±43.33	48.4±33.60
510 日目の変化率 (%) ^a		
例数	780	781
最小二乗平均値 [95%CI]	0.96 [-1.48, 3.40]	-51.28 [-53.76, -48.81]
プラセボ群との変化率の差		
最小二乗平均値 [95%CI]	—	-52.24 [-55.65, -48.83]
p 値 ^c		p<0.0001
90 日後から 540 日目までの期間平均変化率 (%) ^b		
例数	780	781
最小二乗平均値 [95%CI]	2.51 [0.77, 4.25]	-51.27 [-53.00, -49.54]
プラセボ群との変化率の差		
最小二乗平均値 [95%CI]	—	-53.78 [-56.23, -51.33]
p 値 ^c		p<0.0001

—：該当なし

- a：LDL-C の欠測値は、multiple imputation washout model (表 50 脚注参照) に基づく多重代入法により補完した。補完した 100 個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 ANCOVA を適用し、得られた結果を Rubin の方法により併合した。
- b：LDL-C の欠測値は、control-based pattern mixture model (表 50 脚注参照) に基づく多重代入法により補完した。補完した 100 個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 (共分散構造は無構造) を適用し、得られた結果を Rubin の方法により併合した。
- c：固定順序法により検定の多重性を調整 (投与 510 日目の LDL-C のベースラインからの変化率、投与 90 日後から 540 日目までの 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)

安全性について、すべての有害事象及びいずれかの群で 5%以上に発現した有害事象の発現状況は、表 53 のとおりであった。

表 53 すべての有害事象及びいずれかの群で 5%以上に発現した有害事象の発現状況
(安全性解析対象集団)

MedDRA PT	プラセボ群 (778 例)	本薬群 (781 例)
すべての有害事象	74.8 (582)	73.5 (574)
糖尿病	13.9 (108)	15.4 (120)
高血圧	5.4 (42)	5.4 (42)
背部痛	5.0 (39)	5.0 (39)
気管支炎	3.9 (30)	5.9 (46)
呼吸困難	4.2 (33)	5.0 (39)

発現割合% (発現例数)

死亡に至った有害事象は、プラセボ群で 1.4% (11/778 例)、本薬群で 1.5% (12/781 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、心筋梗塞 (2 例、3 例)、死亡 (1 例、2 例) であった。死亡に至った有害事象は、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

重篤な有害事象は、プラセボ群で 26.3% (205/778 例)、本薬群で 22.4% (175/781 例) に認められ、いずれかの群で 1% 以上に認められた有害事象は、冠動脈疾患 (2.8% (22 例)、1.9% (15 例))、うっ血性心不全 (2.6% (20 例)、0.9% (7 例))、急性心筋梗塞 (1.5% (12 例)、1.8% (14 例))、肺炎 (1.2% (9 例)、1.4% (11 例))、非心臓性胸痛 (1.2% (9 例)、1.3% (10 例))、心房細動 (1.0% (8 例)、1.3% (10 例))、慢性閉塞性肺疾患 (1.0% (8 例)、1.0% (8 例))、不安定狭心症 (1.3% (10 例)、0.5% (4 例))、急性腎障害 (1.0% (8 例)、0.4% (3 例)) であった。治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、プラセボ群 1 例 (視力障害・頭痛・低血圧)、本薬群 2 例 (便秘、膵炎各 1 例) に認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 2.2% (17/778 例)、本薬群で 2.4% (19/781 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、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)、頭痛 (2 例、1 例) であった。治験薬との因果関係が否定されなかった投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 6 例 (筋肉痛、無力症・関節痛・浮動性めまい・頭痛、CKD、肝酵素上昇、浮動性めまい、視力障害・頭痛各 1 例)、本薬群 6 例 (注射部位反応、AST 増加、便秘、悪心・嘔吐・浮動性めまい、頭痛・感覚鈍麻、筋痙縮各 1 例) に認められた。

7.3.3 海外第Ⅲ相試験 (ORION-11 試験、CTD 5.3.5.1-3、実施期間 2017 年 11 月～2019 年 7 月)

最大耐用量のスタチンが投与されている若しくはスタチン不耐で、ASCVD の既往又は ASCVD と同等のリスク³²⁾を有する外国人 HC 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 72 施設で実施された [目標症例数: 無作為化症例として約 1500 例 (各群 750 例)³¹⁾]。

本試験はスクリーニング期間 (最大 14 日間) 及び二重盲検期間 (540 日間) から構成され、二重盲検期の開始時に、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て、プラセボ群又は本薬群に無作為割付けされた。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 300 mg を Q3M で 2 回皮下投与した後、Q6M で 2 回皮下投与することとされた。

主な選択基準は、ASCVD (冠動脈性心疾患、脳血管障害又は PAD) の既往、又は ASCVD と同等のリスク³²⁾を有する 18 歳以上の患者のうち、以下に該当する患者とされた。

- スクリーニング時の LDL-C が、ASCVD の既往を有する場合は 70 mg/dL 以上、ASCVD と同等のリスク³²⁾を有する場合は 100 mg/dL 以上
- スクリーニング時の空腹時 TG が 400 mg/dL 未満
- スクリーニング時の eGFR が 30 mL/min 超

主な除外基準は、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とされた。

基礎治療について、脂質低下剤を使用中の患者は、少なくともスクリーニング開始前 30 日間は用量が一定で、試験中は種類や用量を変更しないこととされ、スタチンは最大耐用量²⁶⁾を投与することとされ

³²⁾ 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 100 mg/dL 未満) と定義した。

た。スタチンを投与していない患者は、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との記録が確認できる場合は組入れ可能とされた。

無作為化された 1617 例（プラセボ群 807 例、本薬群 810 例、以下同順）が ITT とされ、有効性解析対象集団とされた。また、治験薬が投与されなかった 2 例（2 例、0 例）を除き、プラセボ群のうち誤って本薬が投与された 1 例を本薬群とした 1615 例（804 例、811 例）が安全性解析対象集団とされた。試験期間における中止例は 75 例（37 例、38 例）であり、主な中止理由は、同意撤回 30 例（17 例、13 例）、死亡 29 例（15 例、14 例）、追跡不能 9 例（3 例、6 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与 510 日目の LDL-C（Reflexive 法）のベースラインからの変化率及び投与 90 日後から 540 日目までの LDL-C（Reflexive 法）のベースラインからの期間平均変化率は、表 54 のとおりであった。投与 510 日目の LDL-C（Reflexive 法）のベースラインからの変化率及び投与 90 日後から 540 日目までの LDL-C（Reflexive 法）のベースラインからの期間平均変化率について、いずれも本薬群のプラセボ群に対する優越性が示された。

表 54 LDL-C（Reflexive 法）のベースラインからの変化率（ITT）

	プラセボ群	本薬群
ベースライン値 (mg/dL)		
例数	807	810
平均値±標準偏差	103.7±36.39	107.2±41.81
90 日目の測定値 (mg/dL)		
例数	797	790
平均値±標準偏差	103.4±40.28	57.1±39.37
510 日目の測定値 (mg/dL)		
例数	739	724
平均値±標準偏差	105.3±43.77	53.5±35.10
540 日目の測定値 (mg/dL)		
例数	749	742
平均値±標準偏差	104.6±43.83	56.1±38.52
510 日目の変化率 (%) ^a		
例数	807	810
最小二乗平均値 [95%CI]	4.04 [1.76, 6.31]	-45.82 [-48.16, -43.48]
プラセボ群との変化率の差		
最小二乗平均値 [95%CI]	—	-49.85 [-53.07, -46.64]
p 値 ^c		p<0.0001
90 日後から 540 日目までの期間平均変化率 (%) ^b		
例数	807	810
最小二乗平均値 [95%CI]	3.35 [1.65, 5.05]	-45.82 [-47.52, -44.13]
プラセボ群との変化率の差		
最小二乗平均値 [95%CI]	—	-49.17 [-51.57, -46.77]
p 値 ^c		p<0.0001

—：該当なし

a：LDL-C の欠測値は、multiple imputation washout model（表 50 脚注参照）に基づく多重代入法により補完した。補完した 100 個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 ANCOVA を適用し、得られた結果を Rubin の方法により併合した。

b：LDL-C の欠測値は、control-based pattern mixture model（表 50 脚注参照）に基づく多重代入法により補完した。補完した 100 個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（共分散構造は無構造）を適用し、得られた結果を Rubin の方法により併合した。

c：固定順序法により検定の多重性を調整（投与 510 日目の LDL-C のベースラインからの変化率、投与 90 日後から 540 日目までの 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）

安全性について、すべての有害事象及びいずれかの群で 5%以上に発現した有害事象の発現状況は、表 55 のとおりであった。

表 55 すべての有害事象及びいずれかの群で 5%以上に発現した有害事象の発現状況
(安全性解析対象集団)

MedDRA PT	プラセボ群 (804 例)	本薬群 (811 例)
すべての有害事象	81.5 (655)	82.7 (671)
糖尿病	11.7 (94)	10.9 (88)
上咽頭炎	11.2 (90)	11.2 (91)
高血圧	6.7 (54)	6.5 (53)
上気道感染	6.1 (49)	6.4 (52)
関節痛	4.0 (32)	5.8 (47)
変形性関節症	5.0 (40)	3.9 (32)

発現割合 (%) (発現例数)

死亡に至った有害事象は、プラセボ群で 1.9% (15/804 例)、本薬群で 1.7% (14/811 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、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)、肺の悪性新生物 (0 例、2 例) であった。死亡に至った有害事象は、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

重篤な有害事象は、プラセボ群で 22.5% (181/804 例)、本薬群で 22.3% (181/811 例) に認められ、いずれかの群で 1%以上に認められた有害事象は、狭心症 (1.6% (13 例)、1.7% (14 例))、不安定狭心症 (1.4% (11 例)、1.4% (11 例))、心房細動 (0.7% (6 例)、1.2% (10 例))、肺炎 (0.9% (7 例)、1.1% (9 例))、冠動脈疾患 (1.4% (11 例)、1.0% (8 例))、末梢動脈閉塞性疾患 (1.0% (8 例)、0.9% (7 例))、急性心筋梗塞 (2.2% (18 例)、0.6% (5 例))、非心臓性胸痛 (1.0% (8 例)、0.5% (4 例)) であった。治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、プラセボ群 4 例 (結腸癌、胆嚢炎・胆嚢蓄膿、腎明細胞癌、良性前立腺肥大症各 1 例) に認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 2.2% (18/804 例)、本薬群で 2.8% (23/811 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、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。治験薬との因果関係が否定されなかった投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 6 例 (運動耐性低下・疲労・関節痛、結腸癌、筋肉痛、腎明細胞癌、末梢性ニューロパチー、疲労・体重減少各 1 例)、本薬群 8 例 (頭痛、注射部位過敏反応、筋肉痛、頻脈・血圧上昇、喘息、注射部位反応、消化不良、記憶障害各 1 例) に認められた。

7.3.4 海外第Ⅲ相試験 (ORION-5 試験、CTD 5.3.5.1-6、実施期間 2019 年 2 月～2021 年 9 月)

外国人 HoFH 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検比較試験が海外 13 施設で実施された [目標症例数: 無作為化症例として 45 例 (プラセボ群 15 例、本薬群 30 例)³³⁾]。

³³⁾ 投与 150 日目における LDL-C のベースラインからの変化率について、本薬群とプラセボ群の差を 20%超、標準偏差を 20%と仮定し、有意水準を 0.025 (片側)、症例数を少なくとも 45 例 (プラセボ群と本薬群への割付け比を 1:2、本薬群で少なくとも 30 例) とすると、本薬群のプラセボ群に対する優越性を示す検出力は 80%超となる (このとき、LDL-C のベースラインからの変化率について 20%の群間差が認められると仮定)。

本試験はスクリーニング期間（最大 28 日間）、二重盲検期間（180 日間）及び非盲検期間（540 日間）から構成され、二重盲検期の開始時にプラセボ群又は本薬群に 1 : 2 の比で無作為割付けされた。

二重盲検期間における用法・用量は、プラセボ又は本薬 300 mg を投与 1 及び 90 日目に皮下投与することとされた（以下、二重盲検期間にプラセボ群に割り付けられた被験者を「プラセボ群」、本薬群に割り付けられた被験者を「本薬群」という。）。非盲検期間における用法・用量は、本薬 300 mg をプラセボ群では投与 180、270、450 及び 630 日目に、本薬群では投与 270、450 及び 630 日目に皮下投与することとされた（以下、二重盲検期間にプラセボ群に割り付けられ、非盲検期間に本薬投与に移行した被験者を「プラセボ/本薬群」、二重盲検期間に本薬群に割り付けられ、非盲検期間に本薬投与を継続した被験者を「本薬/本薬群」という。）。

主な選択基準は、HoFH と遺伝子診断又は臨床診断（未治療時の LDL-C が 500 mg/dL を超え、かつ 10 歳未満時の黄色腫の発症又は両親が HeFH であることに基づく）された 18 歳以上の患者のうち、以下に該当する患者とされた。

- 低脂肪食を安定して摂取している
- スクリーニング時の空腹時 LDL-C が 130 mg/dL 以上
- スクリーニング時の TG が 400 mg/dL 未満
- 腎透析又は腎移植を実施しておらず、今後も実施予定がない

主な除外基準は、スクリーニング前 5 カ月以内に Mipomersen（本邦未承認の HoFH 治療薬）又はロミタピドによる治療を受けた患者、及びスクリーニング前 90 日以内に抗 PCSK9 抗体による治療を受けた患者とされた。

基礎治療について、脂質低下剤を使用中の患者は、スクリーニング開始 30 日以上前から用量が一定で、試験期間中は種類や用量を変更しないこととされ、スタチンは最大耐用量²⁶⁾を投与することとされた。スタチンを投与していない患者は、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る場合は組入れ可能とされた。なお、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患者については、LDL 又は血漿アフェレシス療法実施の頻度及びタイミングを変更しなければ、試験期間中も当該療法を継続可能とされた。

無作為化され、治療薬が 1 回以上投与された 56 例（プラセボ群 19 例、本薬群 37 例、以下同順）が二重盲検期間の安全性解析対象集団及び ITT とされ、ITT が主要な有効性解析対象集団とされた。二重盲検期間における中止例は 3 例（0 例、3 例）であり、中止理由は、同意撤回 2 例（0 例、2 例）、その他（0 例、1 例）であった。二重盲検期間を完了した 53 例（プラセボ群 19 例、本薬群 34 例）全例が非盲検期間に移行し、安全性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目とされた投与 150 日目の LDL-C³⁴⁾（Reflexive 法）のベースラインからの変化率は、表 56 のとおりであり、本薬群のプラセボ群に対する優越性は示されなかった。

³⁴⁾ アフェレシス実施患者における LDL-C 及びその他の脂質の測定時期は、試験計画時にはアフェレシス実施後と規定されていたが、試験開始後に計画が変更され（治験実施計画書改訂版第 1 版、2020 年 10 月 8 日）、アフェレシスの実施前と変更された。

表 56 投与 150 日目の LDL-C (Reflexive 法) のベースラインからの変化率 (ITT)

	プラセボ群 (19 例)	本薬群 (37 例)
ベースライン値 (mg/dL) 平均値±標準偏差	356.7±122.37	294.0±136.29
150 日目の測定値 (mg/dL) 平均値±標準偏差	351.7±186.32 ^b	282.7±149.48 ^c
150 日目の変化率 (%) ^a 最小二乗平均値 [95%CI]	2.39 [-19.98, 24.75]	0.70 [-14.03, 15.44]
プラセボ群との変化率の差 ^a 最小二乗平均値 [95%CI] p 値	—	-1.68 [-29.19, 25.83] p=0.9047

—：該当なし

a：LDL-C の欠測値は、以下の①～③に基づく多重代入法 (multiple imputation washout model) により補完した。

- ① プラセボ群での二重盲検期間のすべての欠測値に対して MAR を仮定して補完
- ② 本薬群で二重盲検期間の 2 回すべての治験薬投与を受け、投与 180 日目のデータが得られている患者の投与 150 日目の欠測には MAR を仮定して補完
- ③ 本薬群での残りの投与 150 日目の欠測には MNAR を仮定して、背景の類似したプラセボ群のデータに基づき補完

補完した 100 個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 ANCOVA を適用し、得られた結果を Rubin の方法により併合した。

b：18 例、c：34 例

安全性について、二重盲検期間におけるすべての有害事象は、プラセボ群で 31.6% (6/19 例)、本薬群で 35.1% (13/37 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象は、ウイルス性気道感染 (プラセボ群 10.5% (2/19 例)、本薬群 5.4% (2/37 例)、以下同順)、下痢 (0% (0/19 例)、5.4% (2/37 例))、発熱 (0% (0/19 例)、5.4% (2/37 例)) であった。

二重盲検期間に、死亡に至った有害事象及び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。

二重盲検期間に、重篤な有害事象は、プラセボ群で 5.3% (1/19 例：家庭内ストレス 1 例)、本薬群で 5.4% (2/37 例：非心臓性胸痛、心内膜炎・結腸腺癌各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

非盲検期間におけるすべての有害事象は、プラセボ/本薬群で 57.9% (11/19 例)、本薬/本薬群で 55.9% (19/34 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象は、コロナウイルス感染 (プラセボ/本薬群 5.3% (1/19 例)、本薬/本薬群 8.8% (3/34 例)、以下同順)、国際標準比増加 (5.3% (1/19 例)、5.9% (2/34 例))、狭心症 (0% (0/19 例)、5.9% (2/34 例))、大動脈硬化症 (0% (0/19 例)、5.9% (2/34 例))、大動脈弁狭窄 (0% (0/19 例)、5.9% (2/34 例))、糖尿病 (0% (0/19 例)、5.9% (2/34 例))、肺炎 (0% (0/19 例)、5.9% (2/34 例))、鼻漏 (0% (0/19 例)、5.9% (2/34 例)) であった。

非盲検期間に、死亡に至った有害事象は、本薬/本薬群で 3 例 (多臓器機能不全症候群、心突然死、ウイルス性肺炎各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

非盲検期間に、重篤な有害事象は、プラセボ/本薬群で 15.8% (3/19 例：胆嚢炎、骨盤内炎症性疾患、ウイルス性肺炎各 1 例)、本薬/本薬群で 23.5% (8/34 例：平滑筋腫、不安定狭心症・大動脈弁狭窄・冠動脈硬化症、呼吸困難・大動脈弁狭窄・肺水腫・心不全・急性腎障害・ウイルス性肺炎、心内膜炎・直腸癌・尿路感染・多臓器機能不全症候群・細菌性肺炎・慢性呼吸不全、過量投与・卵巣嚢胞破裂、肺炎、冠動脈疾患、心突然死各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

非盲検期間に、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。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。高 LDL-C 血症は、ASCVD の主要なリスク因子の一つであり、ASCVD の予防には LDL-C 低下のための治療介入が重要である。JAS ガイドライン 2022 年版では、患者のリスクに応じて治療方針及び LDL-C の管理目標値が決められており、第一選択薬であるスタチンによる効果が不十分、又はスタチンの投与が困難な場合には、非スタチン系の脂質低下剤の使用を検討することが推奨されている。しかしながら、スタチンや非スタチン系の脂質低下剤を使用しても、LDL-C の管理目標値に達していない患者が存在することが国内外で報告されており（J Atheroscler Thromb 2023; doi: 10.5551/jat.63940、Clin Res Cardiol 2018; 107: 380-8、J Clin Lipidol 2016; 10: 1109-18）、長期的、かつより確実に LDL-C を低下させる治療法が必要とされている。

本剤は、肝細胞内での PCSK9 産生を抑制し、LDLR を増加させることで血中の LDL-C を持続的に低下させる製剤として開発され、スタチンで LDL-C の管理目標値に達しない、又はスタチンによる治療が適さない HC 患者若しくは FH 患者を対象とした国内外の臨床試験の成績により有効性及び安全性が確認された。本剤は siRNA 製剤であり、PCSK9 に対するモノクローナル抗体である既承認の PCSK9 阻害薬とは作用機序が異なることから、皮疹、紅斑等の注射部位反応により既承認の PCSK9 阻害薬の投与継続が困難である HC 患者に対しても投与できる可能性がある。また、本剤の投与間隔（Q3M で 2 回皮下投与し、以降は Q6M で皮下投与する）は、本邦で既承認の PCSK9 阻害薬（Q2W 又は Q4W）より長く、服薬アドヒアランスの向上が期待できる。

以上より、本剤は、スタチンで LDL-C の管理目標値に達しない、又はスタチンによる治療が適さない HC 患者（家族性を含む）に対する新たな治療選択肢になるものと考ええる。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験で、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 高値の患者での本薬の有効性及び安全性が示されていること（「7.R.3 有効性について」及び「7.R.4 安全性について」の項参照）等を踏まえると、スタチンの効果不十分又はスタチン不耐の HC 患者及び FH 患者に対し、既承認の PCSK9 阻害薬とはモダリティや投与間隔が異なる新たな治療選択肢として、本剤を医療現場に提供する意義はある。ただし、本剤は既承認の脂質低下剤と比較して投与間隔が長いことから、本剤の有効性が期待できない患者に漫然と投与されることがないように、その他の脂質低下剤と同様に、JAS ガイドライン 2022 年版等を踏まえた適切な間隔で脂質パラメータを検査する等し、安全性に加えて有効性も評価した上で投与継続の可否を判断するよう注意喚起する必要がある。

7.R.2 臨床データパッケージの適切性について

申請者は、本剤の臨床データパッケージの適切性について、以下のように説明した。

① ブリッジング戦略について

国内での本剤の臨床開発計画時には、海外第 I 相試験（ALN-PCSSC-001 試験）及び第 II 相試験（ORION-1 試験）が完了しており、海外第 III 相試験を実施中であった。そこで、日本人 HC 患者を対象とした国内第 II 相試験（ORION-15 試験）を実施し、海外第 III 相試験の成績を日本人に外挿するブリッジング戦略により臨床データパッケージを構築する計画とした。

本剤は siRNA 製剤であり、エキソヌクレアーゼ及びエンドヌクレアーゼにより代謝されるが、これらの遺伝子多型等による民族差は報告されていないことから、内因性民族的要因による影響を受けにくい

と考えた。また、外因性民族的要因について、国内ガイドライン（JAS ガイドライン 2017 年版）と海外ガイドライン（ACC/AHA ガイドライン（Circulation 2019; 139: e1082-143）及び ESC ガイドライン（Eur Heart J 2020; 41: 111-88））で LDL-C の管理目標値に差異があるものの、国内外で治療薬の選択等、HC の治療方針に大きな違いはないと考えた。

以上を踏まえ、ORION-1 試験をブリッジング対象試験とした上で、ORION-15 試験をブリッジング試験として計画し、ORION-15 試験で試験実施計画書に規定した以下のブリッジング成立要件が満たされた場合には、海外第Ⅲ相試験（ORION-9 試験、ORION-10 試験及び ORION-11 試験）の成績を日本人に外挿することが可能と考えた。

- 主要評価項目とされた投与 180 日目の 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本薬 300 mg 群の優越性が示されること。
- 投与 180 日目の LDL-C 及び PCSK9 のベースラインからの変化率について、本薬 300 mg 群で最大の低下が示されること。
- 投与 180 日目の LDL-C 及び PCSK9 のベースラインからの変化率の用量反応関係が ORION-15 試験と ORION-1 試験で類似していること。
- PK プロファイルが ORION-15 試験と ALN-PCSSC-001 試験で類似していること。
- 安全性プロファイル（有害事象、副作用、重症度が高度の有害事象、重篤な有害事象の発現状況等）が ORION-15 試験と ORION-1 試験で類似していること。

② ブリッジング戦略により海外臨床試験成績を外挿することの妥当性

ORION-15 試験において、以下のとおり、事前に規定したブリッジング成立要件をすべて満たす結果が得られた。

- ORION-15 試験の投与 180 日目の 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本薬 300 mg 群の優越性が示された（「7.2.1 国内第Ⅱ相試験」の項参照）。
- ORION-15 試験及び ORION-1 試験における投与 180 日目の LDL-C 及び PCSK9 のベースラインからの変化率は、それぞれ表 57 及び表 58 のとおりであり、LDL-C 及び PCSK9 は、いずれの試験でも本薬 300 mg 群で最大の低下を示し、試験間で用量反応関係は類似していた。
- ORION-15 試験と ALN-PCSSC-001 試験でインクリシランの PK に大きな差は認められなかった（「6.R.1 PK の国内外差について」の項参照）。
- ORION-15 試験と ORION-1 試験の有害事象の発現状況に大きな違いはなく、両試験で示された本薬の安全性プロファイルは類似していた（「7.2.1 国内第Ⅱ相試験」及び「7.2.2 海外第Ⅱ相試験」の項参照）。

表 57 ORION-15 試験 (FAS) 及び ORION-1 試験 (mITT) における
投与 180 日目の LDL-C^a のベースラインからの変化率

ORION-15 試験		プラセボ群 (57 例)	100 mg 群 (55 例)	200 mg 群 (101 例)	300 mg 群 (99 例)
	ベースライン値 (mg/dL)				
	平均値±標準偏差	113.1±32.23	113.4±33.14	116.6±39.35	112.2±35.50
	180 日目の変化率 (%)				
	最小二乗平均値 [95%CI]	9.0 [3.5, 14.5] ^c	-47.6 [-53.4, -41.8]	-51.9 [-56.8, -47.0]	-56.3 [-61.1, -51.4] ^d
ORION-1 試験 ^b		プラセボ群 (61 例)	100 mg 群 (59 例)	200 mg 群 (60 例)	300 mg 群 (59 例)
	ベースライン値 (mg/dL)				
	平均値±標準偏差	124.9±44.20	127.9±47.85	137.1±70.98	131.8±58.51
	180 日目の変化率 (%)				
	最小二乗平均値 [95%CI]	1.8 [-2.6, 6.3]	-35.5 [-40.0, -31.0]	-44.9 [-49.3, -40.4]	-52.6 [-57.1, -48.1]

a : ORION-15 試験では Reflexive 法、ORION-1 試験では β -Quantification 法により測定された。

b : 本薬 2 回投与時の投与 180 日目のベースラインからの変化率

c : 56 例、d : 96 例

表 58 ORION-15 試験 (FAS) 及び ORION-1 試験 (mITT) における
投与 180 日目の PCSK9 のベースラインからの変化率

ORION-15 試験		プラセボ群 (57 例)	100 mg 群 (55 例)	200 mg 群 (101 例)	300 mg 群 (99 例)
	ベースライン値 (ng/dL)				
	平均値±標準偏差	422.2±108.82	420.9±125.66	414.6±118.62	400.9±112.26
	180 日目の変化率 (%)				
	最小二乗平均値 [95%CI]	3.1 [-1.2, 7.4] ^b	-63.3 [-67.7, -58.8]	-70.8 [-74.5, -67.1]	-76.2 [-79.8, -72.5] ^c
ORION-1 試験 ^a		プラセボ群 (61 例)	100 mg 群 (59 例)	200 mg 群 (60 例)	300 mg 群 (59 例)
	ベースライン値 (ng/dL)				
	平均値±標準偏差	429.4±110.63	409.8±132.95	433.0±122.36	434.2±131.27
	180 日目の変化率 (%)				
	最小二乗平均値 [95%CI]	-1.2 [-5.7, 3.4]	-53.5 [-58.1, -48.9]	-66.1 [-70.6, -61.5]	-68.9 [-73.5, -64.3]

a : 本薬 2 回投与時の投与 180 日目のベースラインからの変化率

b : 56 例、c : 96 例

なお、ORION-1 試験 (2 回投与) と ORION-15 試験の患者背景は表 59 のとおりであった。

表 59 ORION-15 試験 (FAS) 及び ORION-1 試験 (2 回投与) (ITT) の主な患者背景

背景因子	ORION-15 試験				ORION-1 試験 (2 回投与)			
	プラセボ群 (57 例)	100 mg 群 (55 例)	200 mg 群 (101 例)	300 mg 群 (99 例)	プラセボ群 (62 例)	100 mg 群 (62 例)	200 mg 群 (63 例)	300 mg 群 (61 例)
年齢 (歳) ^a	63.8±11.1	62.7±9.3	64.7±10.6	63.0±10.7	62.8±10.3	65.2±9.4	62.3±10.8	64.1±9.4
性別 (男性) ^b	68.4 (39)	65.5 (36)	79.2 (80)	77.8 (77)	53.2 (33)	62.9 (39)	61.9 (39)	73.8 (45)
BMI (kg/m ²) ^a	25.5±3.50	26.1±4.31	25.7±3.81	26.5±4.00	29.2±4.8	29.3±5.9	30.5±5.0	29.2±6.7
ベースライン LDL-C (mg/dL) ^a	113.1±32.2	113.4±33.1	116.6±39.4	112.2±35.5	125.0±43.8	127.1±47.4	136.8±69.6	130.7±57.9
ベースライン PCSK9 (ng/mL) ^a	422.2±108.8	420.9±125.7	414.6±118.6	400.9±112.3	427.8±110.4	409.4±132.6	432.2±119.8	434.8±130.9
ベースライン時の スタチン使用 ^b	87.7 (50)	90.9 (50)	90.1 (91)	88.9 (88)	77.4 (48)	71.0 (44)	65.1 (41)	73.8 (45)
糖尿病 ^b	54.4 (31)	49.1 (27)	53.5 (54)	60.6 (60)	22.6 (14)	33.9 (21)	33.3 (21)	23.0 (14)
高血圧症 ^b	70.2 (40)	76.4 (42)	71.3 (72)	68.7 (68)	72.1 (44)	74.2 (46)	74.6 (47)	70.5 (43)

a : 平均値±標準偏差、b : 割合 (%) (例数)

また、国内外のガイドラインで LDL-C の管理目標値に差異があるものの、海外第Ⅲ相試験のうち、ORION-9 試験では、すべての患者が国内ガイドラインで治療が必要とされるベースラインの LDL-C が 100 mg/dL 以上の HeFH 患者であり、ORION-10 試験及び ORION-11 試験では、ORION-15 試験の LDL-C に関する選択基準 (JAS ガイドライン 2017 年版の LDL-C の管理目標値以上³⁵⁾) に該当する患者の割合がそれぞれ 79.7% (1244/1561 例) 及び 71.0% (1148/1617 例) であったことから、いずれの試験も大部分の患者が国内ガイドラインで治療が必要とされている患者であった。

以上の検討結果から、ORION-15 試験と ORION-1 試験のブリッジングは成立し、海外第Ⅲ相試験の成績を日本人に外挿することが可能であると判断した。

機構は、以下のように考える。ORION-15 試験開始前に検討された内因性及び外因性民族的要因の比較結果から、ブリッジング戦略を採るにあたり問題となるような国内外差は示されておらず、ORION-15 試験の結果から、事前に規定されたブリッジング成立要件は満たされた。なお、ORION-15 試験と ORION-1 試験の間で、BMI、糖尿病の合併率等の患者背景に差異が認められたものの、これらの患者背景によらず本薬の有効性が示されていることから (表 60 参照)、ブリッジング成立の可否に関わる重大な問題ではないと判断する。以上の結果に加え、海外第Ⅲ相試験 (ORION-9 試験、ORION-10 試験及び ORION-11 試験) の患者の大部分は国内ガイドラインでも治療が必要とされる患者であったことを踏まえると、これらの海外第Ⅲ相試験の成績を日本人に外挿して本薬の有効性及び安全性を評価することは可能と判断する。

7.R.3 有効性について

7.R.3.1 HC 及び HeFH 患者における有効性について

申請者は、HC 及び HeFH 患者における本剤の有効性について、以下のように説明した。

① LDL-C 低下作用について

³⁵⁾ スクリーニング時の LDL-C が、①冠動脈疾患の既往を有し、HeFH 又は急性冠症候群を有する場合、又は冠動脈疾患の既往及び糖尿病を有し、かつ他のリスク因子 (非心原性脳梗塞、PAD、CKD、メタボリックシンドローム、主要危険因子) の重複、喫煙) を有する場合は、70 mg/dL 以上、②冠動脈疾患の既往を有するが、上記のリスク因子を有さない、又は冠動脈疾患の既往を有さない HeFH の場合は、100 mg/dL 以上、③JAS ガイドライン 2017 年版の「高リスク」に分類される場合は、120 mg/dL 以上の患者が組み入れられた。

海外第Ⅲ相試験（ORION-9 試験、ORION-10 試験及び ORION-11 試験）では、主要評価項目として、投与 510 日目の LDL-C のベースラインからの変化率、及び投与 90 日後から投与 540 日目までの LDL-C のベースラインからの期間平均変化率を設定した。HC の治療における真のエンドポイントは心血管イベントの抑制であるが、脂質異常症改善薬の有効性評価においては投与前後の LDL-C の低下を主要評価項目とすることができるとされている（「脂質異常症改善薬の臨床評価に関するガイドライン」（令和 3 年 7 月 6 日付け薬生薬審発 0706 第 1 号））。また、LDL-C を長期間にわたり安定的に下げることにより ASCVD の発症を予防することが報告されている（Eur Heart J 2017; 38: 2459-72）ことから、LDL-C の持続的な低下効果を評価するために LDL-C のベースラインからの期間平均変化率も主要評価項目として設定した。なお、現在、本薬による心血管イベントの抑制効果を評価するための臨床試験（ORION-4 試験、VICTORION-2-PREVENT 試験及び VICTORION-1-PREVENT 試験）を実施中である。

ORION-9 試験、ORION-10 試験及び ORION-11 試験において、主要評価項目とされた投与 510 日目の LDL-C のベースラインからの変化率、及び投与 90 日後から 540 日目までの LDL-C のベースラインからの期間平均変化率は、表 50、52 及び 54 のとおりであり、いずれの試験及び評価項目においてもプラセボ群と比較して本薬群で有意な低下が認められた。

海外第Ⅲ相試験（ORION-9、ORION-10 及び ORION-11 試験）の併合解析に基づき、ベースライン時のスタチン併用有無別で主要評価項目のプラセボ群と本薬群の差を検討した結果、投与 510 日目の LDL-C のベースラインからの変化率についてはスタチン併用ありで－54.5%及びスタチン併用なしで－48.8%、投与 90 日後から投与 540 日目までの LDL-C のベースラインからの期間平均変化率についてはスタチン併用ありで－52.4%及びスタチン併用なしで－44.8%であり、ベースライン時のスタチンの併用の有無により本薬の LDL-C の低下効果が大きく異なる傾向は認められなかった。また、ベースライン時に併用していたスタチンの種類及び用量により本薬の有効性が異なる傾向も認められなかった（表 67）。

国内第Ⅱ相試験（ORION-15 試験）で、投与 180 日目において最新の国内ガイドライン（JAS ガイドライン 2022 年版）の LDL-C 管理目標値を達成した患者の割合（事後解析）は、プラセボ群で 7.1%、本薬 100 mg 群で 90.9%、本薬 200 mg 群で 85.1%、本薬 300 mg 群で 94.8%であった。当該結果に基づき、本薬の臨床的意義のある有効性が示されたと考える。

また、海外第Ⅲ相試験（ORION-9 試験、ORION-10 試験及び ORION-11 試験）は試験デザイン、目的等が同様であるため、これらの試験を併合して患者背景別の部分集団解析を実施した。その結果、いずれの部分集団でもプラセボ群と比較して本薬群で LDL-C が低下する傾向が示された（表 60）。

表 60 海外第Ⅲ相試験（ORION-9、ORION-10 及び ORION-11 試験）の併合解析における患者背景別の投与 510 日目の LDL-C のベースラインからの変化率（ITT）

		プラセボ群 最小二乗平均値 [95%CI]（例数）	本薬群 最小二乗平均値 [95%CI]（例数）	群間差 最小二乗平均値 [95%CI]
全体集団		5.60 [3.91, 7.30] (1827)	－45.05 [－46.85, －43.25] (1833)	－50.65 [－52.86, －48.43]
年齢（歳）	65 未満	6.51 [4.14, 8.88] (884)	－44.74 [－47.22, －42.26] (853)	－51.25 [－54.55, －47.95]
	65 以上	3.01 [0.35, 5.66] (943)	－47.14 [－49.89, －44.40] (980)	－50.15 [－53.04, －47.26]
性別	男性	5.23 [3.09, 7.37] (1244)	－45.41 [－47.66, －43.17] (1226)	－50.64 [－53.27, －48.02]
	女性	6.71 [3.86, 9.57] (583)	－43.92 [－46.82, －41.03] (607)	－50.64 [－54.58, －46.69]

		プラセボ群 最小二乗平均値 [95%CI] (例数)	本薬群 最小二乗平均値 [95%CI] (例数)	群間差 最小二乗平均値 [95%CI]
BMI (kg/m ²)	29.7 以下	4.84 [2.67, 7.01] (888)	-43.75 [-46.02, -41.47] (942)	-48.58 [-51.52, -45.65]
	29.7 超	7.02 [4.36, 9.68] (937)	-46.01 [-48.73, -43.30] (891)	-53.03 [-56.28, -49.79]
ベースライン LDL-C (mg/dL)	82 以下	27.20 [17.23, 37.17] (482)	-34.79 [-44.84, -24.75] (455)	-62.00 [-67.24, -56.76]
	82 超 100 以下	4.74 [0.67, 8.82] (443)	-48.77 [-52.74, -44.80] (472)	-53.51 [-57.53, -49.50]
	100 超 129 以下	0.40 [-2.49, 3.29] (465)	-45.84 [-49.00, -42.67] (434)	-46.24 [-50.29, -42.18]
	129 超	-4.34 [-6.98, -1.71] (437)	-45.00 [-47.54, -42.45] (472)	-40.65 [-44.30, -37.01]
ベースライン PCSK9 (ng/mL)	378.1 以下	3.24 [0.84, 5.65] (938)	-42.41 [-45.03, -39.79] (887)	-45.65 [-48.64, -42.67]
	378.1 超	8.04 [5.63, 10.45] (884)	-47.90 [-50.30, -45.51] (939)	-55.94 [-59.11, -52.77]
ベースラインの スタチン使用	あり	5.84 [4.02, 7.65] (1675)	-45.23 [-47.13, -43.32] (1686)	-51.06 [-53.41, -48.72]
	なし	5.14 [0.90, 9.37] (152)	-40.26 [-44.63, -35.90] (147)	-45.40 [-51.11, -39.69]
代謝性疾患	糖尿病	4.14 [0.02, 8.25] (631)	-47.10 [-51.32, -42.88] (687)	-51.24 [-55.13, -47.35]
	糖尿病なし 肥満症あり	5.91 [2.89, 8.92] (526)	-47.43 [-50.55, -44.32] (499)	-53.34 [-57.32, -49.36]
	どちらもなし	5.60 [3.13, 8.07] (670)	-42.89 [-45.52, -40.25] (647)	-48.49 [-51.99, -44.99]
ASCVD の既往	ASCVD 既往あり	6.10 [3.72, 8.47] (1555)	-45.49 [-47.96, -43.01] (1552)	-51.58 [-53.99, -49.17]
	ASCVD と同等の リスク	5.18 [1.41, 8.95] (272)	-40.12 [-44.02, -36.22] (281)	-45.30 [-50.59, -40.01]
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	90 以上	6.03 [3.82, 8.24] (1020)	-45.18 [-47.46, -42.90] (996)	-51.21 [-54.20, -48.22]
	60 以上 90 未満	3.79 [0.84, 6.74] (600)	-45.88 [-48.92, -42.85] (637)	-49.68 [-53.32, -46.03]
	30 以上 60 未満	5.39 [-0.49, 11.26] (202)	-46.79 [-52.83, -40.75] (196)	-52.18 [-59.09, -45.27]
地域	北米	7.41 [3.35, 11.47] (823)	-44.45 [-48.54, -40.36] (826)	-51.86 [-55.16, -48.56]
	欧州	8.33 [5.45, 11.21] (854)	-40.53 [-43.48, -37.58] (859)	-48.86 [-52.01, -45.71]
	南アフリカ	7.74 [2.85, 12.62] (150)	-46.50 [-51.74, -41.26] (148)	-54.23 [-61.27, -47.19]
人種	白人	5.80 [4.07, 7.53] (1708)	-45.26 [-47.10, -43.42] (1670)	-51.06 [-53.32, -48.80]
	黒人	0.17 [-10.06, 10.40] (102)	-45.88 [-55.64, -36.12] (130)	-46.05 [-55.89, -36.20]
	その他	0.57 [-21.48, 22.63] (17)	-48.98 [-64.78, -33.17] (33)	-49.55 [-76.04, -23.06]

② LDL-C 以外の脂質パラメータへの影響について

ORION-9 試験、ORION-10 試験及び ORION-11 試験のいずれにおいても、投与 540 日目までのすべての評価時点で、プラセボ群と比較して本薬群で non-HDL-C、Apo-B、TC、TG、VLDL-C 及び Lp (a) が低下し、HDL-C 及び Apo-A1 が上昇した。

③ 長期投与時の有効性について

ORION-9 試験、ORION-10 試験及び ORION-11 試験のいずれにおいても、18 カ月間の試験期間中、LDL-C の低下効果は持続した（表 50、52 及び 54）。また、ORION-1 試験を完了した患者（治験薬投与 210～360 日目）を対象とした長期投与試験である ORION-3 試験（グループ 1）³⁶⁾ において、LDL-C のベースライン（ORION-1 試験の投与開始時）からの変化率の最小二乗平均値は－53.81%～－34.30%の範囲であり³⁷⁾、LDL-C の低下効果は持続した。

機構は、以下のように考える。「7.R.2 臨床データパッケージの適切性について」の項での検討のとおり、海外第Ⅲ相試験（ORION-9 試験、ORION-10 試験及び ORION-11 試験）の成績を日本人に外挿して本薬の有効性及び安全性を評価可能と判断できることに加え、これらの海外第Ⅲ相試験の結果を踏まえると、日本人の HC 及び HeFH 患者において本薬の投与により臨床的意義のある LDL-C 低下効果が期待できる。また、長期投与試験（ORION-3 試験）の LDL-C の推移から、本薬は長期投与時にも一定の有効性が期待できる。なお、海外第Ⅲ相試験（ORION-9 試験、ORION-10 試験及び ORION-11 試験）において、本薬投与により LDL-C 以外の脂質パラメータについて安全性上懸念される影響は認められていないと判断する。

7.R.3.2 HoFH 患者における有効性について

機構は、HoFH 患者を対象とした ORION-5 試験において、主要評価項目とされた投与 150 日目の 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本薬群の優越性が示されなかった理由を説明した上で、HoFH 患者に対する本剤の有効性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。ORION-5 試験では主要評価項目（投与 150 日目の 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本薬群の優越性が示されなかったが、当該試験には、（i）LDL アフェレシスを実施中の患者及び（ii）本薬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 LDLR を発現しない null/null 型の HoFH 患者の組入れが許容されていたことから、LDL アフェレシスの実施及び LDLR の遺伝子型が交絡因子となった可能性がある。

ORION-5 試験では、すべての患者で主要評価項目の評価時点である二重盲検期の投与 150 日目の評価が完了するまで、LDL アフェレシスの実施時期及び LDL-C の測定時期に関する規定が設けられていなかった。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いることから（動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症診療ガイド 2018 年版）、LDL-C 測定の直前に LDL アフェレシスを実施した患者では LDL-C が LDL アフェレシスにより低値となった可能性がある。LDL アフェレシス実施集団のうち、実際にベースライン測定前 2 週間以内に LDL アフェレシスを実施した患者は、プラセボ群で 57.1%（4/7 例）、本薬群で 76.9%（10/13 例）に認められた。ま

³⁶⁾ 本薬の長期投与時（最長 4 年間）の有効性及び安全性を評価することを目的とした非盲検第Ⅱ相試験。ORION-1 試験で本薬が投与された患者に対し、ORION-3 試験の試験期間を通して本薬 300 mg を 6 カ月に 1 回で皮下投与する群をグループ 1、及び ORION-1 試験でプラセボが投与された患者に対し、最初の 1 年間はエボロクマブを投与し、2 年目以降は本薬 300 mg を皮下投与する群をグループ 2 とした。

³⁷⁾ ORION-3 試験（グループ 1）の LDL-C の評価時点は、ORION-3 試験における本薬投与 30、90、180、210、270、360、390、450、540、570、630、720、810、870～900、990、1080、1170、1260、1350 及び 1440 日目。

た、LDLR の遺伝子型が null/null 型の患者は、プラセボ群で 15.8% (3/19 例)、本薬群で 27.0% (10/37 例) に認められた。

上記の可能性を踏まえ、治験薬の投与 150 日目の LDL-C 及び PCSK9 のベースラインからの変化率について、LDL アフェレシス実施の有無及び LDLR 遺伝子型別の部分集団解析を行った結果、PCSK9 についてはいずれの部分集団でもプラセボ群と比較して本薬群で低下する傾向が認められた一方で、LDL-C については LDL アフェレシス非実施集団及び LDLR の遺伝子型が非 null/null 型の集団のみで低下する傾向が認められた (表 61)。

表 61 LDL アフェレシス実施の有無及び LDLR 遺伝子型別の
投与 150 日目の LDL-C 及び PCSK9 のベースラインからの変化率 (ITT)

		プラセボ群 最小二乗平均値 [95%CI] (例数)	本薬群 最小二乗平均値 [95%CI] (例数)	群間差 最小二乗平均値 [95%CI]
LDL-C ^a				
LDL アフェレシス	実施	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]
LDLR 遺伝子型	null/null 型	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]
PCSK9				
LDL アフェレシス	実施	−13.1 [−27.1, 0.8] (7)	−62.5 [−72.7, −52.3] (13)	−49.4 [−66.7, −32.1]
	非実施	12.8 [−14.3, 40.0] (12)	−52.3 [−72.0, −32.7] (24)	−65.2 [−98.8, −31.5]
LDLR 遺伝子型	null/null 型	12.3 [−37.9, 62.4] (3)	−58.7 [−87.9, −29.5] (10)	−71.0 [−129.0, −12.9]
	非 null/null 型	3.0 [−18.2, 24.2] (16)	−55.8 [−72.3, −39.4] (27)	−58.8 [−85.7, −31.9]

a : LDL-C の欠測値は、multiple imputation washout model (表 56 脚注参照) に基づく多重代入法により補完した。

補完した 100 個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 ANCOVA を適用し、得られた結果を Rubin の方法により併合した。

また、表 62 に示したとおり、本薬群の投与 150 日目の LDL-C のベースラインからの変化率は、LDL アフェレシス非実施集団では LDLR の遺伝子型が null/null 型の集団と比較して非 null/null 型の集団で、非 null/null 型の集団では LDL アフェレシス実施集団と比較して LDL アフェレシス非実施集団でより低下する傾向が認められた。LDL アフェレシス非実施かつ非 null/null 型の集団では、投与 150 日目の LDL-C 変化率の群間差 (最小二乗平均値 [95%CI]) は −19.34 [−58.78, 20.11] % であった。

表 62 投与 150 日目の LDL-C のベースラインからの変化率 (ITT) に対する

LDL アフェレシス及び LDLR の遺伝子型の影響

	LDLR 遺伝子型 (null/null/非 null/null)	プラセボ群		本薬群	
		例数	変化率 (%)	例数	変化率 (%)
LDL アフェレシス 実施あり	null/null 型	1	-5.8 ^a	6	23.0±38.43
	非 null/null 型	6	-10.6±51.57	7	28.8±57.14
LDL アフェレシス 実施なし	null/null 型	2	5.5±24.23	3	-10.2±3.01
	非 null/null 型	9	-2.2±36.62	18	-14.5±34.54

平均値±標準偏差、a：個別値

ORION-5 試験の LDL アフェレシス非実施かつ非 null/null 型の集団において、本薬群で認められた投与 150 日目の LDL-C のベースラインからの変化率は、HC 患者及び HeFH 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (ORION-9 試験、ORION-10 試験及び ORION-11 試験) と比べて小さかったものの、本薬と同様の PCSK9 阻害薬であるエボロクマブの HoFH 患者を対象とした臨床試験における LDL-C のベースラインからの変化率³⁸⁾と大きな違いはないと考える (「レパーサ皮下注 140 mg シリンジ、レパーサ皮下注 140 mg ペン」審査報告書 (平成 27 年 11 月 9 日))。

以上より、LDLR の発現が認められる HoFH 患者に対する本薬の有効性は示唆されたと考える。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、本剤を早期に医療現場に提供する意義は高い。なお、本剤は siRNA 製剤であり、負に荷電していることから、LDL アフェレシスにより除去される可能性は低く、LDL アフェレシスにより本剤の有効性が減弱するとは考えにくいことから、LDL アフェレシス実施中の患者においても本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。HoFH 患者を対象とした ORION-5 試験では、主要評価項目とされた投与 150 日目の 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本薬群の優越性が示されなかった。しかしながら、下記の点を踏まえると、LDL アフェレシスの実施時期及び LDLR の遺伝子型が null/null 型の患者が ORION-5 試験に含まれていたことが、試験結果に影響を及ぼしたとする申請者の説明について、一定の理解は可能である。

- ベースライン測定前 2 週間以内に LDL アフェレシスを実施した患者は、プラセボ群で 57.1% (4/7 例)、本薬群で 76.9% (10/13 例) と高く、これらの患者では本薬による LDL-C の変化率が適切に評価できていなかった可能性があること
- ORION-5 試験の LDL アフェレシス非実施の集団では、投与 150 日目の LDL-C の変化率の群間差 (最小二乗平均値 [95%CI]) は -18.07 [-51.70, 15.56] % であり、試験計画時に想定した投与 150 日目の LDL-C の変化率の群間差 (20%) ³⁹⁾ と同程度であったこと

³⁸⁾ LDL-C のベースラインからの変化率は、HoFH 患者を対象とした 20110233 試験 (Part B) において -26.07% (投与 12 週間後)、20110271 試験の HoFH 患者かつアフェレシス実施集団 (試験期間を通して LDL-C 測定 2 週間前のアフェレシス実施は禁止) において -16.51% ~ -9.05% (投与 12 ~ 36 週間後)、20110271 試験の HoFH 患者かつアフェレシス非実施集団において -29.78% ~ -23.10% (投与 12 ~ 36 週間後) であった。

³⁹⁾ ORION-9 試験、ORION-10 試験及び ORION-11 試験の計画時に想定した投与 510 日目の LDL-C のベースラインからの変化率の群間差 (30%) に基づき、HoFH 患者では LDLR の機能が消失又は減弱していること及び本薬の作用機序を考慮して設定された。

- LDLR の遺伝子型が null/null 型の HoFH 患者がプラセボ群で 16.7%、本薬群で 26.5%含まれており⁴⁰⁾、本薬の作用機序を考慮すると、肝細胞表面に LDLR を発現していないこれらの患者では有効性が期待できないと考えられること

また、LDL アフェレシス非実施かつ LDLR の遺伝子型が非 null/null 型の患者集団で示された投与 150 日目の LDL-C の変化率の群間差（最小二乗平均値 [95%CI] ）は -19.34 [-58.78, 20.11] %であり、異なる試験間の比較に限界はあるものの、既承認の PCSK9 阻害薬の臨床試験で示された LDL-C 低下作用と大きく異ならないとの申請者の説明も踏まえると、HoFH 患者で本薬の有効性は示唆されている。加えて、HoFH は希少疾患であり治療選択肢が限られることも考慮して、HoFH 患者における新たな治療選択肢の一つとして本剤を医療現場に提供する意義はあると判断する。

一方で、実臨床では高コレステロール血症の日常診療において、HoFH の遺伝子診断や LDLR の遺伝子型に係る診断は必ずしも行われておらず、本剤が投与される患者の中には、LDLR の遺伝子型が null/null 型の HoFH 患者等、本剤の有効性が期待できない患者も想定されることから、本剤が漫然と投与されることのないよう、添付文書において適切な注意喚起が必要と考える。具体的な注意喚起の内容については、「7.R.5 効能・効果及び対象対象について」の項で議論する。

なお、LDL アフェレシス実施中に本薬が投与された症例数は限られる⁴¹⁾ものの、得られた成績の範囲で安全性に係る懸念は示唆されていないこと等を踏まえると、LDL アフェレシス実施中の患者への投与を制限する必要はなく、追加の注意喚起も不要と判断する。

7.R.4 安全性について

機構は、提出された国内外の臨床試験での有害事象の発現状況及び海外製造販売後における安全性情報（2022 年 7 月 1 日～2022 年 12 月 31 日）、並びに以下の検討結果より、「7.R.3 有効性について」の項で認められた本薬の有効性を踏まえると、LDL-C が高値の HC 患者における本薬の安全性は臨床的に許容可能と判断する。

7.R.4.1 注射部位反応について

申請者は、以下のように説明した。海外第Ⅲ相試験（ORION-9、ORION-10 及び ORION-11 試験）の併合解析において、注射部位反応に関連する有害事象⁴¹⁾は、プラセボ群で 1.8%（33/1822 例）、本薬群で 8.2%（150/1833 例）に認められ、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高かったが、いずれも非重篤な事象だった。そのうち、治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群の 4 例（注射部位反応 3 例、注射部位過敏反応 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係ありと判断されたが、3 例は処置なしで回復し、他 1 例（注射部位反応）も薬物治療後に回復した。

ORION-15 試験では、注射部位反応に関連する有害事象は、プラセボ群で 3.5%（2/57 例）、本薬 100 mg 群で 5.5%（3/55 例）、本薬 200 mg 群で 11.9%（12/101 例）、本薬 300 mg 群で 6.1%（6/99 例）に認められ、本薬 200 mg 群で他の投与群と比較して発現割合が高かったものの、用量依存的に発現割合が増加す

⁴⁰⁾ 投与 150 日目の LDL-C 測定値を有する患者のうち、プラセボ群で 16.7%（3/18 例（ホモ接合体：3/3 例））、本薬群で 26.5%（9/34 例（ホモ接合体：7/9 例、複合ヘテロ接合体：2/9 例））

⁴¹⁾ ORION-5 試験以外の試験のうち、ORION-15 試験では LDL アフェレシスが必要な患者は組入れから除外され、海外第Ⅲ相試験（ORION-9 試験、ORION-10 試験及び ORION-11 試験）では試験期間中に LDL アフェレシスを実施した患者は認められなかった。

る傾向は認められなかった。また、いずれの事象も非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、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。注射部位反応に関連する有害事象のうち、本薬群の2例（200 mg 群及び 300 mg 群の各 1 例）を除いて治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断されたものの、すべて処置なし又は薬物治療後に消失した。

海外製造販売後において、注射部位反応に関連する重篤な有害事象が3例9件報告されたが、いずれの症例も、本薬以外の交絡因子がある症例又は情報不足で評価困難な症例であり、注射部位反応に関連する重篤な有害事象と本薬との明確な因果関係は示されていない。

投与部位（腹部、上腕部、大腿部）別の注射部位反応に関連する有害事象の発現状況について、ORION-9 試験、ORION-10 試験及び ORION-11 試験では、投与部位は腹部と規定されていたことから、腹部以外への投与は稀であり（ORION-9 試験：全投与 1888 回中 7 回、ORION-10 試験：全投与 5883 回中 1 回、ORION-11 試験：全投与 6215 回中 1 回）、腹部以外の箇所へに投与した際に注射部位反応に関連する有害事象は認められなかった。ORION-15 試験における投与部位別の注射部位反応に関連する有害事象の発現割合は、腹部でプラセボ群 3.2%（1/31 例）及び本薬群 5.7%（3/53 例）（以下同順）、上腕部で 3.3%（1/30 例）及び 5.9%（3/51 例）、大腿部で 0%（0/1 例）及び 0%（0/1 例）であり、いずれの事象の重症度も軽度又は中等度であった。大腿部に投与した患者数は少なく結果の解釈に限界はあるものの、投与部位の違いにより有害事象の発現状況に異なる傾向は認められなかった。

以上より、臨床試験及び海外製造販売後で得られた情報からは注射部位反応に関する特段の懸念は示されていないと考える。

機構は、海外第Ⅲ相試験（ORION-9、ORION-10 及び ORION-11 試験）の併合解析、ORION-15 試験での注射部位反応に関連する有害事象の発現状況等から、本薬投与中は、注射部位反応に関連する有害事象の発現に注意する必要があるものの、臨床使用上大きな問題となる注射部位反応に関する懸念は示唆されていないと判断する。

7.R.4.2 過敏症について

申請者は、本剤投与時の過敏症反応について、以下のように説明した。海外第Ⅲ相試験（ORION-9、ORION-10 及び ORION-11 試験）の併合解析において、過敏症反応⁴²⁾は、プラセボ群で 7.5%（137/1822 例）、本薬群で 7.4%（136/1833 例）、重篤な有害事象はプラセボ群で 0.7%（12/1822 例）、本薬群で 0.5%（9/1833 例）、治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群で 0%（0/1822 例）、本薬群で 0.1%（2/1833 例）に認められ、いずれも群間で明らかな違いは認められなかった。本薬群で死亡に至った有害事象が 1 例（急性呼吸不全）に認められたが、既往歴の特発性肺線維症の増悪後に死亡しており、治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された。本薬群のその他の重篤な有害事象は治験薬との因果関係なしと判断され、治験薬の投与中止に至った有害事象（喘息、皮膚炎各 1 例）のうち、喘息（1 例）は因果関係ありと判断されたが、投与開始時から喘息を合併しており、治療中の患者であった。

ORION-15 試験では、過敏症反応は、プラセボ群で 7.0%（4/57 例）、本薬 100 mg 群で 7.3%（4/55 例）、本薬 200 mg 群で 12.9%（13/101 例）、本薬 300 mg 群で 16.2%（16/99 例）に認められた。本薬 200 mg 群及び 300 mg 群でプラセボ群及び本薬 100 mg 群と比較して有害事象の発現割合が高かったものの、いず

⁴²⁾ MedDRA SMQ「過敏症」〔広域及び狭域〕

れも非重篤であり、本薬 200 mg 群で認められた循環虚脱 1 例⁴³⁾を除き、重症度は軽度又は中等度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬 300 mg 群の 1 例（特発性蕁麻疹）に認められ、薬物治療により約 4 カ月で消失し、治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された。本薬 100 mg 群の過敏症（1 例）及び本薬 300 mg 群の好酸球百分率増加（1 例）は、治験薬との因果関係ありと判断されたが、いずれも重症度は軽度で、特段の処置なく回復した。

海外製造販売後（2022 年 7 月 1 日～2022 年 12 月 31 日）において、6 例でアナフィラキシー反応が報告された。このうち 3 例は実施中の臨床試験で認められ、発現時期はそれぞれ本剤投与 46、105 及び 147 日後であり、治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された。他 3 例のうち、1 例⁴⁴⁾では、本剤投与後約 20 秒後に失神し、軽度の気管支痙攣及び蕁麻疹が出現したが、抗ヒスタミン剤及びステロイド剤の投与による救急処置が行われ、同日に回復した。他 2 例は、アナフィラキシー反応として報告されたが、このうち 1 例は複数の薬物に対するアナフィラキシーの既往歴があり、いずれの症例も発現時期、転帰等は報告されなかった。

以上より、臨床試験及び海外製造販売後で得られた情報から、過敏症反応に関する懸念は示されていないと考える。

機構は、提示された臨床試験における過敏症反応に関連する有害事象の発現状況等から、過敏症反応に関する特段の懸念は示されていないと判断する。

7.R.4.3 肝機能障害について

申請者は、本薬投与後の肝機能障害の発現リスクについて、以下のように説明した。海外第Ⅲ相試験（ORION-9、ORION-10 及び ORION-11 試験）の併合解析において、肝機能障害に関連する有害事象⁴⁵⁾はプラセボ群で 4.2%（76/1822 例）、本薬群で 3.8%（70/1833 例）、重篤な有害事象はプラセボ群で 0.1%（2/1822 例）、本薬群で 0.2%（3/1833 例）、治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群で 0.1%（2/1822 例）、本薬群で 0.2%（3/1833 例）に認められ、いずれも群間で明らかな違いは認められなかった。肝機能障害に関連する有害事象の重症度は、本薬群の食道静脈瘤出血（1 例）を除き、いずれも軽度又は中等度であった。肝機能障害に関連する有害事象のうち、重篤な有害事象はいずれも治験薬との因果関係なしと判断され、治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群の AST 増加（1 例）のみが治験薬との因果関係ありと判断され、転帰は未回復であった。

ORION-15 試験では、肝機能障害に関連する有害事象は、プラセボ群で 3.5%（2/57 例）、本薬 100 mg 群で 1.8%（1/55 例）、本薬 200 mg 群で 5.0%（5/101 例）、本薬 300 mg 群で 10.1%（10/99 例）に認められた。本薬 300 mg 群で他の投与群と比較して発現割合が高かったものの、本薬 300 mg 群で認められた肝機能障害に関連する有害事象はいずれも非重篤で、重症度はすべて軽度であり、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。本薬 200 mg 群の 1 例（ γ -GTP 増加）及び本薬 300 mg の 2 例（肝機能異常、肝機能検査値上昇各 1 例）では治験薬との因果関係ありと判断されたが、本薬 200 mg 群の 1

43) 治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断され、本薬の投与を中断せず、処置により回復した。

44) スタチンに不耐（ロスバスタチンに不耐、並びにプラバスタチン及びエゼチミブに不耐）の 61 歳男性で、他の PCSK9 阻害剤の投与経験なし。本剤投与 21 日前に COVID-19 に対する 4 回目の mRNA ワクチンが投与され、併用薬としてレカルニジピン 10 mg 及びエナラプリル 20 mg が投与されていた。

45) MedDRA SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」〔広域及び狭域〕

例はベースライン時の γ -GTP が基準値上限を超えており、本薬群 300 mg の 2 例は脂肪肝を合併していた。

海外第Ⅲ相試験及び ORION-15 試験において、Hy's law に該当する症例（ALT 又は AST が ULN の 3 倍超、総ビリルビンが ULN の 2 倍超、かつ ALP が ULN の 2 倍未満）は認められなかった。

以上より、本薬投与に際し、肝機能障害に関連する有害事象について特段の懸念は示されていないと考える。

機構は、以下のように考える。海外第Ⅲ相試験（ORION-9、ORION-10 及び ORION-11 試験）の併合解析及び ORION-15 試験の成績から、本薬が要因となる Hy's law に該当する重篤な肝機能障害を発現した症例は認められていない。また、ORION-15 試験で、プラセボ群と比較して、本薬 300 mg 群で肝機能障害に関連する有害事象の発現割合が増加し、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も認められたものの、いずれも軽症であったことから、現時点で本薬投与による肝機能への影響が臨床上大きな問題となる可能性は示唆されていないと判断する。

7.R.4.4 肝機能障害患者への本剤の投与について

申請者は、肝機能障害を有する患者における本剤投与時の安全性について、以下のように説明した。ORION-6 試験において、軽度肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）被験者及び中等度肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）被験者では、肝機能正常被験者と比較してインクリシランの C_{max} がそれぞれ 1.07 倍及び 2.11 倍、AUC が 1.30 倍及び 2.09 倍に増加した（「6.2.4.2 肝機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験」の項参照）。また、ORION-6 試験で肝機能正常被験者、軽度肝機能障害被験者及び中等度肝機能障害被験者に本薬 300 mg を単回皮下投与したときの有害事象の発現割合は、それぞれ 16.7%（2/12 例）、80.0%（8/10 例）及び 50.0%（3/6 例）であった。重篤な有害事象は、軽度肝機能障害被験者の 2 例（痙攣発作、肝性脳症各 1 例）、中等度肝機能障害被験者の 1 例（脱水）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。認められた 44 件の有害事象のうち、37 件の有害事象の重症度は軽度であった。重症度が中等度の有害事象は 3 件（アルコール離脱症候群、手首関節骨折、嘔吐各 1 件）、高度の有害事象は 4 件（胃腸炎、脱水、肝性脳症、痙攣発作各 1 件）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡に至った有害事象及び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。

以上より、軽度及び中等度肝機能障害を有する患者に対する注意喚起は不要と考える。また、重度肝機能障害を有する患者（Child-Pugh 分類 C）を対象とした臨床試験は実施していないことから、添付文書においてその旨を情報提供する。

機構は、以下のように考える。少数例での検討であるため評価に限界があるものの、ORION-6 試験では、肝機能正常被験者と比較して、中等度肝機能障害被験者でインクリシランの曝露量が高く、軽度及び中等度肝機能障害被験者で有害事象の発現割合が高い傾向が認められた。しかしながら、肝機能障害の重症度に伴い有害事象の発現割合や重症度が著しく高くなる傾向は認められず、本薬が投与された中等度肝機能障害被験者で治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は認められていない。したがって、「6.R.2 肝機能の低下が PD に及ぼす影響について」での検討も踏まえると、軽度及び中等度肝機能障害を有する患者に対して、減量等の特段の注意喚起を行わず、本薬を投与することは可能と判断する。

重度肝機能障害を有する患者への本薬の投与については、臨床試験で検討されておらず、これらの患者に本薬を投与した際の有効性及び安全性は明らかでないものの、これまでに得られたデータの範囲で肝機能障害の重症度が高くなることに伴い有害事象の発現割合や重症度が高くなる傾向は認められていない。したがって、本薬に対する反応や副作用の発現を定期的にモニタリングし、投与の継続可否を判断するとの前提で、重度肝機能障害を有する患者に対して本薬を投与することは可能と判断する。

7.R.4.5 腎機能障害患者における本剤の投与について

申請者は、腎機能障害を有する患者における本剤投与時の安全性について、以下のように説明した。ORION-7 試験において、軽度腎機能障害（CL_{CR}：60 mL/min 以上 89 mL/min 以下）被験者、中等度腎機能障害（CL_{CR}：30 mL/min 以上 59 mL/min 以下）被験者及び重度腎機能障害（CL_{CR}：15 mL/min 以上 29 mL/min 以下）被験者では、腎機能正常被験者と比較して、インクリシランの C_{max} がそれぞれ 2.33 倍、1.97 倍及び 3.11 倍、AUC が 1.58 倍、1.83 倍及び 2.33 倍に増加した（「6.2.4.1 腎機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験」の項参照）。腎機能正常被験者、軽度腎機能障害被験者、中等度腎機能障害被験者及び重度腎機能障害被験者に本薬 300 mg を単回皮下投与したときの有害事象の発現割合は、腎機能正常被験者で 37.5%（3/8 例）、軽度腎機能障害被験者で 75.0%（6/8 例）、中等度腎機能障害被験者で 100.0%（8/8 例）、重度腎機能障害被験者で 85.7%（6/7 例）であった。重篤な有害事象は中等度腎機能障害被験者で 37.5%（3/8 例：交通事故、意識消失・交通事故、高カリウム血症各 1 例）、重度腎機能障害被験者で 71.4%（5/7 例：狭心症、慢性閉塞性肺疾患・高インスリン血症性低血糖症、腹痛、緑内障、鼠径ヘルニア各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。重症度が高度の有害事象は、中等度腎機能障害被験者で 37.5%（3/8 例：視力障害、交通事故、高カリウム血症各 1 例）、重度腎機能障害被験者で 28.6%（2/7 例：高インスリン血症性低血糖症、緑内障各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。死亡に至った有害事象及び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。また、海外第Ⅲ相試験（ORION-9、ORION-10 及び ORION-11 試験）の併合解析において、腎機能の違いにより有害事象の発現が明らかに増加する傾向は認められず（表 63）、ORION-15 試験でも同様の傾向であった。以上より、腎機能障害を有する患者に対して特段の注意喚起を行わず、本薬を投与することは可能と考える。

表 63 海外第Ⅲ相試験（ORION-9、ORION-10 及び ORION-11 試験）の併合解析における腎機能障害の重症度別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

腎機能障害の程度 eGFR (mL/min/1.73 m ²)	正常 (90 以上)		軽度 (60 以上 90 未満)		中等度 (30 以上 60 未満)		重度 (15 以上 30 未満)	
	プラセボ群 (1018 例)	本薬群 (995 例)	プラセボ群 (597 例)	本薬群 (639 例)	プラセボ群 (202 例)	本薬群 (195 例)	プラセボ群 (3 例)	本薬群 (4 例)
すべての有害事象	75.7 (771)	76.9 (765)	78.9 (471)	79.5 (508)	80.2 (162)	78.5 (153)	100.0 (3)	100.0 (4)
死亡に至った有害事象	1.1 (11)	1.2 (12)	1.3 (8)	1.6 (10)	3.0 (6)	2.1 (4)	66.7 (2)	25.0 (1)
重篤な有害事象	20.9 (213)	18.6 (185)	23.6 (141)	21.6 (138)	31.2 (63)	24.6 (48)	66.7 (2)	75.0 (3)
治験薬の投与中止 に至った有害事象	1.9 (19)	2.1 (21)	1.5 (9)	2.7 (17)	3.0 (6)	3.6 (7)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）

機構は、以下のように考える。ORION-7 試験では、腎機能障害被験者で腎機能正常被験者と比較してインクリシランの曝露量が高く、有害事象の発現割合が高い傾向が認められたが、死亡に至った有害事象や治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は認められていない。加えて、海外第Ⅲ相試験（ORION-9、ORION-10 及び ORION-11 試験）の併合解析及び ORION-15 試験の有害事象の発現状況も踏まえると、腎機能障害を有する患者で腎機能が正常な患者と比較して有害事象の発現割合が一貫して高くなる傾向は認められていないことから、減量等の特段の注意喚起を行わず、腎機能障害を有する患者に対して本薬を投与することは可能と判断する。

7.R.4.6 長期投与時の安全性について

申請者は、本剤の長期投与時の安全性について、以下のように説明した。ORION-3 試験³⁶⁾、海外第Ⅲ相試験（ORION-9、ORION-10 及び ORION-11 試験）の併合解析、ORION-15 試験における投与期間別のすべての有害事象及び主な有害事象の発現状況は、表 64、65 及び 66 のとおりであった。本薬群で認められた死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象について、投与期間別の発現割合に大きな違いは認められなかった。また、長期投与に伴い発現割合が増加する特有の有害事象は認められなかった。

以上より、本薬の長期投与に伴う新たな安全性上の懸念は認められていないと考える。

表 64 ORION-3 試験のグループ 1 における投与期間別のすべての有害事象及び
主な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

投与期間	1～180 日 (284 例)	181～360 日 (277 例)	361～540 日 (269 例)	541～720 日 (261 例)	721～900 日 (255 例)	901～1080 日 (253 例)	1081～1260 日 (247 例)	1261～1440 ^a 日 (244 例)	全投与 期間 (284 例)
すべての有害事象	61.3 (174)	56.3 (156)	65.8 (177)	59.0 (154)	58.4 (149)	47.4 (120)	50.6 (125)	49.2 (120)	96.8 (275)
死亡に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)	1.2 (3)	0.4 (1)	0.8 (2)	2.5 (7)
重篤な有害事象	7.7 (22)	6.9 (19)	8.6 (23)	6.5 (17)	3.5 (9)	9.1 (23)	8.9 (22)	6.6 (16)	36.6 (104)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1.4 (4)	0.7 (2)	0.7 (2)	0.4 (1)	0.4 (1)	1.6 (4)	0.4 (1)	1.2 (3)	6.7 (19)

発現割合%（発現例数）

a：試験終了時来院

表 65 海外第Ⅲ相試験（ORION-9、ORION-10 及び ORION-11 試験）の併合解析における
投与期間別のすべての有害事象及び主な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

投与期間	投与 1～180 日		投与 181～360 日		投与 361～540 ^a 日		全投与期間	
	プラセボ群 (1822 例)	本薬群 (1833 例)	プラセボ群 (1784 例)	本薬群 (1791 例)	プラセボ群 (1711 例)	本薬群 (1730 例)	プラセボ群 (1822 例)	本薬群 (1833 例)
すべての有害事象	54.7 (997)	56.3 (1032)	43.8 (781)	46.5 (832)	42.9 (734)	45.8 (793)	77.3 (1409)	78.0 (1430)
死亡に至った有害事象	0.6 (11)	0.7 (12)	0.3 (5)	0.5 (9)	0.6 (11)	0.2 (4)	1.5 (27)	1.5 (27)
重篤な有害事象	9.8 (178)	8.1 (149)	9.0 (160)	8.7 (156)	9.5 (163)	8.8 (152)	23.0 (419)	20.4 (374)
治験薬の投与中止 に至った有害事象	1.1 (20)	1.1 (21)	0.3 (5)	0.8 (14)	0.4 (7)	0.4 (7)	1.9 (35)	2.5 (45)

発現割合%（発現例数）

a：試験終了時来院

表 66 ORION-15 試験におけるすべての有害事象及び主な有害事象の発現状況
（安全性解析対象集団）

投与期間	投与 1～180 日		投与 181～360 ^a 日		全投与期間	
	プラセボ群 (57 例)	本薬 300 mg 群 (99 例)	プラセボ群 (57 例)	本薬 300 mg 群 (95 例)	プラセボ群 (57 例)	本薬 300 mg 群 (99 例)
すべての有害事象	70.2 (40)	64.6 (64)	59.6 (34)	52.6 (50)	84.2 (48)	80.8 (80)
死亡に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	1.8 (1)	0 (0)	1.8 (1)	0 (0)
重篤な有害事象	5.3 (3)	3.0 (3)	5.3 (3)	4.2 (4)	10.5 (6)	7.1 (7)
治験薬の投与中止に至 った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.1 (1)	0 (0)	1.0 (1)

発現割合%（発現例数）

a：試験終了時来院

機構は、国内外の臨床試験成績から、4 年までの投与期間において、本薬の長期投与時に有害事象の発現割合が増加する傾向や長期投与時に特有の有害事象の発現等は認められておらず、本薬の長期投与時の有用性について大きな問題はないと判断する。

7.R.5 投与対象及び効能・効果について

申請者は、申請効能・効果及び本剤の投与対象について、以下のように説明した。海外第Ⅲ相試験（ORION-9 試験、ORION-10 試験及び ORION-11 試験）及び国内第Ⅱ相試験（ORION-15 試験）の成績に加え、国内のガイドラインにおいて PCSK9 阻害剤の投与が推奨される患者も考慮すると、本剤の投与対象は、心血管イベントの発現リスクが高いスタチンの効果が不十分又はスタチン不耐の HC 患者及び HeFH 患者とすることが適切と考える。HoFH 患者を対象とした ORION-5 試験では、主要評価項目とされた投与 150 日目の 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本薬群の優越性が示されなかったが、HoFH 患者でも本薬の有効性は期待でき（「7.R.3.2 HoFH 患者における有効性について」の項参照）、本剤の投与対象となると考える。

以上より、効能・効果を以下のとおり設定した。

高コレステロール血症（家族性を含む）

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

機構は、以下のように考える。海外第Ⅲ相試験（ORION-9 試験、ORION-10 試験及び ORION-11 試験）及び国内第Ⅱ相試験（ORION-15 試験）の成績から、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 HC 患者及び HeFH 患者に対する本薬の有効性及び安全性が確認された。また、ORION-5 試験から HoFH 患者での本薬の有効性を示唆する結果が得られていることから（「7.R.3.2 HoFH 患者における有効性について」の項参照）、HoFH 患者も本剤の投与対象とすることは可能と判断する。ただし、日常診療においては、HoFH の診断に際して必ずしも遺伝子検査は行われず、本薬が投与される患者の中には、本薬の有効性が期待できない患者も想定されることから、HoFH 患者に本剤を投与する場合には、「7.R.6.1 用法・用量の妥当性」の項での議論も踏まえて、基本的には初回投与後から 2 回目投与前までの脂質パラメータ等を確認した上で投与の継続可否を判断するよう、添付文書等において注意喚起する必要がある。

以上より、効能・効果及び効能・効果に関連する注意は以下のようにすることが妥当と考えるが、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

〔効能・効果〕

高コレステロール血症（家族性を含む）

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

〔効能・効果に関連する注意〕

<効能共通>

- 適用の前に十分な診察及び検査を実施し、高コレステロール血症（家族性を含む）であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。
- 家族性高コレステロール血症以外の患者では、最新のガイドラインを参考に、心血管イベントの発現リスクが高いことを確認し、本剤投与の可否を判断すること。
- 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、「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。投与する場合には、初回投与後の血中脂質値や患者の状態等を考慮の上、本剤の継続の可否を検討すること。

<HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療が適さない場合>

本剤は以下に示す患者に使用すること。

- 副作用の既往等により HMG-CoA 還元酵素阻害剤の使用が困難な患者
- HMG-CoA 還元酵素阻害剤の使用が禁忌とされる患者

7.R.6 用法・用量について

機構は、以下の検討結果から、用法・用量及び添付文書における関連する注意喚起は以下のようにすることが妥当と判断するが、具体的な記載内容については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

〔用法・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 300 mg を初回、3 カ月後に皮下投与し、以降 6 カ月に 1 回の間隔で皮下投与する。

〔用法・用量に関連する注意〕

HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療が適さない場合を除き、HMG-CoA 還元酵素阻害剤と併用すること。

7.R.6.1 用法・用量の妥当性

申請者は、用法・用量の設定根拠及び妥当性について、以下のように説明した。海外第 I 相試験 (ALN-PCSSC-001 試験) 及び海外第 II 相試験 (ORION-1 試験) において、本薬 300 mg 投与時に LDL-C 及び PCSK9 の最大の低下が認められ、本薬 300 mg 以上ではさらなる LDL-C 低下作用は認められなかったこと、並びに検討した用量範囲で忍容性が良好であったことから、海外第 III 相試験 (ORION-9 試験、ORION-10 試験及び ORION-11 試験) における本薬の用量として 300 mg を選択した。また、投与間隔について、構築した母集団 PD モデルと ORION-1 試験で得られた LDL-C のデータを用いたシミュレーションの結果、検討した範囲では投与間隔の違いによらず本薬投与後のベースラインからの LDL-C 低下率は同程度であったことから (「6.2.4.3 母集団 PD 解析」の項参照)、実臨床における来院スケジュールも考慮し、海外第 III 相試験 (ORION-9 試験、ORION-10 試験及び ORION-11 試験) では、本薬の初回投与から 3 カ月後に投与し、その後は 6 カ月間隔で投与することとした。これらの海外第 III 相試験の結果、プラセボ群と比較して本薬群で LDL-C が有意に低下し、それらの低下効果は投与 540 日目まで持続し、安全性上の懸念も認められなかった。

以上より、本剤の用法・用量は、海外第 III 相試験 (ORION-9 試験、ORION-10 試験及び ORION-11 試験) の設定と同様に、本剤 300 mg を初回投与から 3 カ月後に投与し、その後は 6 カ月に 1 回の間隔で皮下投与することが適切と考えた。

機構は、本剤による LDL-C 低下作用が認められない場合の投与継続の判断時期及び基準について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬の臨床試験で、初回投与から 3 カ月後 (2 回目投与前) に LDL-C のベースラインからの低下が認められなかった患者の割合は、ORION-5 試験の LDL アフェレシス非実施かつ非 null/null 型の部分集団で 35.0% (7/20 例)、ORION-9 試験で 4.2% (10/240 例)、ORION-10 試験で 2.4% (18/758 例) 及び ORION-11 試験で 4.3% (34/790 例) (以下同順) であった。そのうち、本薬の投与 2 回目 (投与 3 カ月) から投与 3 回目 (投与 9 カ月) 前までに LDL-C のベースラインからの低下が認められた患者の割合は、それぞれ 42.9% (3/7 例)、80.0% (8/10 例)、83.3% (15/18 例) 及び 79.4% (27/34 例) であった。ORION-15 試験では、本薬 300 mg を投与した全ての患者で初回投与後に LDL-C のベースラインからの低下が認められ、2 回目投与後の投与 120 日後に LDL-C の変化率 (最小二乗平均値) の絶対値が最大になった。

以上より、本剤 2 回目投与後 3 回目投与前までに、LDL-C の低下を指標に有効性を評価し、本剤の投与継続の可否を判断することが望ましく、投与開始前と比較して、LDL-C が低下しない患者はノンレスポonderと考え、投与中止を検討すべきと考える。また、以上の検討を踏まえ、添付文書において、投与中は血中脂質値を定期的に検査し、本剤による LDL-C 低下作用が認められない場合には投与を中止する旨を注意喚起するとともに、ORION-15 試験における LDL-C の経時変化を情報提供する。なお、本剤の 3 回目投与前までに有効性を評価することが望ましい旨を資材等を用いて情報提供することとする。

機構は、以下のように考える。提出された試験成績及び申請者の説明から、本剤の用法・用量を、申請どおり、本剤 300 mg を初回、3 カ月後に皮下投与し、以降は 6 カ月に 1 回の間隔で皮下投与とすることは妥当と判断する。一方、以下の点を踏まえると、本剤の投与継続の要否については、基本的には本剤の 2 回目投与前に、LDL-C 等の検査値や副作用の発現状況に基づき検討することが適切と考える。

- 本剤の投与間隔が既承認の脂質低下剤と比較して長いこと
- 海外第Ⅲ相試験（ORION-9 試験、ORION-10 試験及び ORION-11 試験）及び ORION-15 試験において、本薬投与後に LDL-C の低下効果が得られた患者の大部分では、本薬初回投与後から 2 回目投与前までに LDL-C が低下する傾向が認められていること

ただし、海外第Ⅲ相試験（ORION-5 試験、ORION-9 試験、ORION-10 試験及び ORION-11 試験）において、本薬の 2 回目投与後以降に初めて LDL-C が低下する患者も認められたことから、本剤の投与継続の要否は、他の治療選択肢の有無や 1 回目投与後の LDL-C の経時的推移等も考慮した上で、総合的に判断されるものとする。

7.R.6.2 併用するスタチンの種類及び用量について

機構は、ベースライン時に併用していたスタチンの種類又は用量により、本薬の有効性及び安全性が異なる傾向はないか説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。ORION-1 試験、ORION-9 試験、ORION-10 試験、ORION-11 試験及び ORION-15 試験におけるベースライン時に併用していた各スタチンの用量別の主要評価時点における LDL-C のベースラインからの変化率は、表 67 のとおりであった。少数例の部分集団を含む検討であることから結果の解釈に限界はあるものの、各スタチンの用量別のいずれの部分集団においても本薬群で LDL-C 低下効果が認められた。また、海外第Ⅲ相試験（ORION-9、ORION-10 及び ORION-11 試験）で併用されていた各スタチンの用量別の有害事象の発現状況は表 68 のとおりであり、スタチンの種類又は用量により有害事象の発現状況に異なる傾向は認められなかった。国内第Ⅱ相試験（ORION-15 試験）においても同様の傾向であった。以上より、併用するスタチンの種類や用量にかかわらず、本薬の有効性及び安全性が期待できるものとする。

表 67 ORION-1、ORION-9、ORION-10、ORION-11 試験及び ORION-15 試験におけるベースライン時に併用していた各スタチンの用量別のベースラインからの LDL-C 変化率 (%) (mITT (ORION-1 試験)、ITT (ORION-9、ORION-10 及び ORION-11 試験)、FAS (ORION-15 試験))

スタチンの種類	用量 ^a	投与群	ORION-1 試験 ^b	ORION-9 試験 ^c	ORION-10 試験 ^c	ORION-11 試験 ^c	ORION-15 試験 ^b
アトルバスタチン	低用量	プラセボ群	0.24±15.764 (7)	7.60±15.394 (8)	15.96±24.247 (19)	16.04±60.397 (17)	-6.16±11.923 (15)
		本薬 300 mg 群	-56.25±18.539 (6)	-47.20±10.883 (7)	-57.09±28.024 (22)	-46.21±26.980 (21)	-68.08±11.624 (24)
	高用量	プラセボ群	4.78±23.783 (15)	2.79±31.289 (77)	2.99±34.252 (347)	3.35±31.282 (390)	5.74±11.870 (4)
		本薬 300 mg 群	-52.21±19.227 (13)	-43.46±26.075 (93)	-58.88±22.964 (365)	-49.80±24.765 (364)	-52.78±32.727 (3)
ロスバスタチン	低用量	プラセボ群	8.05±32.414 (3)	1.70±30.656 (13)	-1.17±28.065 (17)	17.13±38.018 (5)	14.69±16.338 (11)
		本薬 300 mg 群	-45.77±3.957 (2)	-33.40±18.661 (9)	-52.12±17.347 (16)	-35.09±39.596 (8)	-70.75±18.084 (20)
	高用量	プラセボ群	-5.14±12.124 (5)	13.92±43.070 (87)	-1.62±37.535 (109)	7.51±44.702 (180)	1.43±9.696 (5)
		本薬 300 mg 群	-52.24±18.927 (7)	-40.64±30.065 (81)	-51.48±44.340 (103)	-47.62±28.454 (193)	-61.85±17.226 (7)
シンバスタチン	低用量	プラセボ群	3.73±12.541 (9)	4.16±17.088 (16)	-5.67±32.394 (77)	0.97±26.667 (97)	-24.80 (1)
		本薬 300 mg 群	-64.03±9.364 (11)	-41.09±18.685 (13)	-53.81±23.268 (86)	-56.06±23.630 (90)	- (0)
	高用量	プラセボ群	9.66 (1)	22.36±0.196 (2)	-7.66±28.770 (9)	3.74±16.585 (7)	- (0)
		本薬 300 mg 群	- (0)	-57.24±12.789 (2)	-61.46±20.609 (10)	-58.94±20.276 (4)	- (0)
ピタバスタチン	低用量	プラセボ群	- (0)	- (0)	14.85±18.667 (3)	- (0)	4.40±10.741 (6)
		本薬 300 mg 群	- (0)	-26.23 (1)	-65.64±15.034 (4)	- (0)	-61.32±12.740 (17)
フルバスタチン	低用量	プラセボ群	-8.56±11.093 (2)	- (0)	- (0)	-21.18 (1)	- (0)
		本薬 300 mg 群	-48.99 (1)	-32.76±21.880 (3)	- (0)	-40.98 (1)	- (0)
プラバスタチン	低用量	プラセボ群	-0.47±22.472 (4)	8.48±20.098 (7)	-17.02±12.089 (10)	-1.12±23.450 (6)	0.90±14.594 (7)
		本薬 300 mg 群	-63.18±7.885 (3)	-43.10 (1)	-60.22±17.577 (12)	-58.40±24.122 (2)	-55.40±11.464 (14)
ロバスタチン	低用量	プラセボ群	-0.46 (1)	- (0)	22.44±10.515 (2)	- (0)	- (0)
		本薬 300 mg 群	- (0)	- (0)	-78.77±13.855 (4)	- (0)	- (0)

平均値±標準偏差 (例数)、-: 算出せず

a: 海外臨床試験 (ORION-1 試験、ORION-9 試験、ORION-10 試験及び ORION-11 試験) 及び国内臨床試験 (ORION-15 試験) の各スタチンの用量は、以下のとおり分類された。

- ・アトルバスタチン: 海外臨床試験で高用量は 40 mg 以上、低用量は 20 mg 以下、国内臨床試験で高用量は 40 mg、低用量は 40 mg 未満
- ・ロスバスタチン: 海外臨床試験で高用量は 20 mg 以上、低用量は 10 mg 以下、国内臨床試験で高用量は 20 mg、低用量は 20 mg 未満
- ・シンバスタチン: 海外臨床試験で高用量は 40 mg 超、低用量は 40 mg 以下、国内臨床試験で低用量は 20 mg 以下
- ・ピタバスタチン: 海外臨床試験で低用量は 4 mg 以下、国内臨床試験で低用量は 4 mg 以下
- ・フルバスタチン: 海外臨床試験で低用量は 80 mg 以下、国内臨床試験で低用量は 60 mg 以下
- ・プラバスタチン: 海外臨床試験で低用量は 80 mg 以下、国内臨床試験で低用量は 20 mg 以下
- ・ロバスタチン: 海外臨床試験で低用量は 40 mg 以下

b: 投与 180 日目、c: 投与 510 日目

表 68 海外第Ⅲ相試験（ORION-9、ORION-10 及び ORION-11 試験）の併合解析における
ベースライン時に併用していた各スタチンの用量別の有害事象の発現状況

スタチンの種類		アトルバスタチン		ロスバスタチン		シンバスタチン		ピタバスタチン	フルバスタチン	プラバスタチン	ロバスタチン
用量 ^a		高用量	低用量	高用量	低用量	高用量	低用量	低用量	低用量	低用量	低用量
すべての有害事象	プラセボ群	77.0 (707/918)	80.9 (38/47)	73.2 (295/403)	86.1 (31/36)	90.9 (20/22)	80.0 (168/210)	50.0 (3/6)	100 (1/1)	85.2 (23/27)	66.7 (2/3)
	本薬 300 mg 群	78.5 (726/925)	75.0 (39/52)	77.2 (319/413)	88.2 (30/34)	78.3 (18/23)	75.1 (157/209)	50.0 (3/6)	100 (1/4)	71.4 (15/21)	75.0 (3/4)
死亡に至った有害事象	プラセボ群	1.7 (16/918)	0 (0/47)	1.2 (5/403)	0 (0/36)	0 (0/22)	1.9 (4/210)	0 (0/6)	0 (0/1)	0 (0/27)	0 (0/3)
	本薬 300 mg 群	1.5 (14/925)	0 (0/52)	1.2 (5/413)	0 (0/34)	0 (0/23)	2.4 (5/209)	0 (0/6)	0 (0/4)	4.8 (1/21)	0 (0/4)
重篤な有害事象	プラセボ群	22.1 (203/918)	23.4 (11/47)	20.3 (82/403)	38.9 (14/36)	27.3 (6/22)	25.2 (53/210)	0 (0/6)	100 (1/1)	29.6 (8/27)	33.3 (1/3)
	本薬 300 mg 群	20.6 (191/925)	17.3 (9/52)	19.9 (82/413)	11.8 (4/34)	26.1 (6/23)	20.6 (43/209)	16.7 (1/6)	0 (0/4)	19.0 (4/21)	25.0 (1/4)
治験薬の投与中に至った有害事象	プラセボ群	2.2 (20/918)	4.3 (2/47)	1.2 (5/403)	0 (0/36)	0 (0/22)	1.9 (4/210)	0 (0/6)	0 (0/1)	0 (0/27)	33.3 (1/3)
	本薬 300 mg 群	1.8 (17/925)	5.8 (3/52)	2.7 (11/413)	0 (0/34)	4.3 (1/23)	1.0 (2/209)	16.7 (1/6)	0 (0/4)	4.8 (1/21)	0 (0/4)
注射部位反応	プラセボ群	2.0 (18/918)	2.1 (1/47)	1.2 (5/403)	2.8 (1/36)	9.1 (2/22)	1.4 (3/210)	0 (0/6)	0 (0/1)	0 (0/27)	0 (0/3)
	本薬 300 mg 群	8.8 (81/925)	11.5 (6/52)	6.3 (26/413)	14.7 (5/34)	8.7 (2/23)	6.2 (13/209)	0 (0/6)	25.0 (1/4)	0 (0/21)	0 (0/4)
肝機能障害	プラセボ群	5.2 (48/918)	4.3 (2/47)	4.5 (18/403)	0 (0/36)	4.5 (1/22)	2.4 (5/210)	0 (0/6)	0 (0/1)	0 (0/27)	0 (0/3)
	本薬 300 mg 群	3.2 (30/925)	3.8 (2/52)	4.1 (17/413)	5.9 (2/34)	0 (0/23)	4.3 (9/209)	0 (0/6)	0 (0/4)	0 (0/21)	0 (0/4)
過敏症反応	プラセボ群	8.8 (81/918)	8.5 (4/47)	5.5 (22/403)	0 (0/36)	13.6 (3/22)	6.2 (13/210)	0 (0/6)	0 (0/1)	3.7 (1/27)	0 (0/3)
	本薬 300 mg 群	7.5 (69/925)	9.6 (5/52)	5.6 (23/413)	0 (0/34)	13.0 (3/23)	7.7 (16/209)	16.7 (1/6)	25.0 (1/4)	14.3 (3/21)	0 (0/4)

発現割合%（発現例数/解析対象例数）

a：海外臨床試験（ORION-1 試験、ORION-9 試験、ORION-10 試験及び ORION-11 試験）及び国内臨床試験（ORION-15 試験）の各スタチンの用量は、以下のとおり分類された。

- ・アトルバスタチン：海外臨床試験で高用量は 40 mg 以上、低用量は 20 mg 以下、国内臨床試験で高用量は 40 mg、低用量は 40 mg 未満
- ・ロスバスタチン：海外臨床試験で高用量は 20 mg 以上、低用量は 10 mg 以下、国内臨床試験で高用量は 20 mg、低用量は 20 mg 未満
- ・シンバスタチン：海外臨床試験で高用量は 40 mg 超、低用量は 40 mg 以下、国内臨床試験で低用量は 20 mg 以下
- ・ピタバスタチン：海外臨床試験で低用量は 4 mg 以下、国内臨床試験で低用量は 4 mg 以下
- ・フルバスタチン：海外臨床試験で低用量は 80 mg 以下、国内臨床試験で低用量は 60 mg 以下
- ・プラバスタチン：海外臨床試験で低用量は 80 mg 以下、国内臨床試験で低用量は 20 mg 以下
- ・ロバスタチン：海外臨床試験で低用量は 40 mg 以下

機構は、国内外の臨床試験においてベースライン時に併用していたスタチンの種類及び用量別に本薬の有効性及び安全性を検討した部分集団解析の結果（表 67 及び 68）から、本邦の医療現場において本剤に併用されるスタチンの種類及び用量にかかわらず、本剤について臨床的に意義のある LDL-C 低下作用と許容可能な安全性が期待できると判断する。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。HC（家族性を含む）患者を対象に、使用実態下における長期投与時の安全性を検討することを目的とした特定使用成績調査を中央登録方式（観察期間：2年間、目標登録症例数：560例）で実施する。

機構は、以下のように考える。本邦での使用実態下における長期投与時の安全性を、製造販売後調査により検討することは有用と考えるが、HoFH 患者について本薬の使用経験が限られているため、当該患者に本剤を投与した際の有効性及び安全性に係る情報についても併せて収集する必要がある。製造後販売後の調査計画の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付け 薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号）に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-4）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の高コレステロール血症（家族性を含む）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は PCSK9 遺伝子に対する siRNA であり、高コレステロール血症に対する新たな治療選択肢として医療現場に提供する意義があると考ええる。また、機構は、効能・効果、用法・用量、添付文書における注意喚起の内容、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 5 年 8 月 7 日

申請品目

[販 売 名] レクビオ皮下注 300 mg シリンジ
[一 般 名] インクリシランナトリウム
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 11 月 17 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

海外第Ⅲ相試験 (ORION-9 試験、ORION-10 試験及び ORION-11 試験) 及び長期投与試験 (ORION-3 試験) の結果に基づき、HC 及び HeFH 患者に対し、本剤投与により臨床的意義のある LDL-C 低下効果が期待でき、長期投与時にも一定の有効性が期待できるとの機構の判断は、専門委員に支持された。

HoFH 患者への本剤の投与について、HoFH 患者での治療選択肢が限られていることも考慮し、本剤投与により反応が認められない場合には投与を中止する旨が注意喚起されることを前提として、HoFH 患者に対する新たな治療選択肢の一つとして本剤を医療現場に提供する意義があるとの機構の判断は専門委員に支持された。一方で、専門委員より、HoFH 患者における有効性を ORION-5 試験の部分集団解析の結果に基づき検討することには限界があるとの意見が出された。

機構は、審査報告 (1) 「7.R.3.2 HoFH 患者における有効性について」の項における検討に加え、以下の点も考慮し、LDLR の遺伝子型が非 null/null 型の HoFH 患者に対し、本剤の有効性が期待できると判断した旨を説明し、機構の判断は専門委員に支持された。

- ORION-5 試験の LDL アフェレシス非実施の患者集団及び LDLR の遺伝子型が非 null/null 型の患者集団における症例毎の LDL-C の推移に基づき、当該集団では、本剤により LDL-C が低下する傾向が示唆されていること
- 本剤の同種同効薬である抗 PCSK9 抗体において、HoFH 患者でその他の HC や HeFH 患者と比較して有効性が著しく劣るような傾向は示されていないこと

1.2 本剤の投与対象及び効能・効果について

海外第Ⅲ相試験 (ORION-9 試験、ORION-10 試験及び ORION-11 試験) 及び国内第Ⅱ相試験 (ORION-15 試験) の成績、上記の「1.1 有効性について」の項における議論等を踏まえ、効能・効果及び添付文

書における関連する注意喚起を以下のとおりとすることが妥当とする機構の判断は、専門委員に支持された。

〔効能・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

〔効能・効果に関連する注意〕

＜効能共通＞

- 適用の前に十分な診察及び検査を実施し、家族性高コレステロール血症又は高コレステロール血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。
- 家族性高コレステロール血症以外の患者では、最新のガイドライン等を参考に、動脈硬化性心血管疾患、末梢動脈疾患、糖尿病、慢性腎臓病等の罹患又は既往歴等から、心血管イベントの発現リスクが高いことを確認し、本剤投与の要否を判断すること。
- 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、「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。

＜HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療が適さない場合＞

本剤は以下に示す患者に使用すること。

- 副作用の既往等により HMG-CoA 還元酵素阻害剤の使用が困難な患者
- HMG-CoA 還元酵素阻害剤の使用が禁忌とされる患者

1.3 用法・用量について

提出された試験成績に基づき、家族性高コレステロール血症、高コレステロール血症に係る本剤の用法・用量を申請用法・用量のとおり設定することは妥当とした機構の判断は専門委員に支持された。

また、専門委員より、本剤は投与間隔が極めて長いことから適切な間隔で血中脂質値を確認した上で、HoFH 患者を含め、反応が認められない患者に漫然と投与が継続されないよう注意喚起する必要がある旨の意見が出された。

上記の議論も踏まえ、機構は、用法・用量及び添付文書における関連する注意喚起を以下のとおりとすることが妥当と判断した。

〔用法・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 300 mg を初回、3 カ月後に皮下投与し、以降 6 カ月に 1 回の間隔で皮下投与する。

〔用法・用量に関連する注意〕

- HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療が適さない場合を除き、HMG-CoA 還元酵素阻害剤と併用すること。
- 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。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議での議論等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 69 に示す安全性検討事項を設定すること、表 70 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施すること、並びに表 71 に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 69 医薬品リスク管理計画書（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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 ・HoFH 患者への投与
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 70 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査	・市販直後調査による情報提供

表 71 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における長期投与時の安全性等の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	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、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
観察期間	2 年間
予定症例数	560 例（うち HoFH 患者 8 例）
主な調査項目	患者背景、併用薬、LDL アフェレシスの実施状況、脂質検査値、有害事象の発現状況等

1.5 ハイブリダイゼーション依存的オフターゲット作用に関連した安全性について

審査報告（1）「3.R.2 本薬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」の項における検討を踏まえ、*in vitro*での網羅的遺伝子発現解析の結果が提出された。

申請者は、当該結果について、以下のように説明した。本薬を導入したHep3B細胞を用いて、RNA-Seqによる網羅的遺伝子発現解析を実施した結果、PCSK9及び機能未知のノンコーディング遺伝子として報告されているSLC16A4-AS1の転写産物の発現量の減少が認められた。当該解析より、がん原性及び生殖発生毒性に関連する遺伝子転写産物の発現抑制は認められなかったことから、本薬のオフターゲット作用が臨床上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
36	30	また、 <u>その他の</u> 脂質低下剤は、	また、脂質低下剤は、

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は8年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・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・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300 mgを初回、3カ月後に皮下投与し、以降6カ月に1回の間隔で皮下投与する。

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ABCC4	ATP binding cassette subfamily C member 4	—
ACC	American college of cardiology	米国心臓病学会
██████	████████████████████	████████████████████ ████
████████	████████████████████	████████████████████ ████
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
Ae	Amount excreted in urine	尿中排泄量
AHA	American heart association	米国心臓協会
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
AP3B2	Adaptor related protein complex 3 subunit beta 2	—
Apo-A1	Apolipoprotein A1	アポリポタンパク A1
Apo B	Apolipoprotein B	アポリポタンパク B
ASCVD	Atherosclerotic cardiovascular disease	動脈硬化性心血管疾患
ASGPR	Asialoglycoprotein receptor	アシアロ糖タンパク受容体
ASGR1	Asialoglycoprotein receptor 1	—
ASGR2	Asialoglycoprotein receptor 2	—
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP7B	ATPase copper transporting beta	—
AUC	Area under the concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	—	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
AUC _{0-last}	—	投与 0 時間後から最終測定可能時点までの AUC
AUC _{0-t}	—	投与 0 時間後から時間 t までの AUC
██████	████████████████████ ██████████	████████████████████ ████
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BMI	Body mass index	体格指数
BRWD3	Bromodomain and WD repeat domain containing 3	—
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
██████	████████████████████	████████████████████ ████
████████	████████████████████	████████████████████ ████
CAPN10-DT	Calpain 10-divergent transcript	—
CI	Confidence interval	信頼区間
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
CL _{CR}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス

KLHL42	Kelch like family member 42	—
LC-MS	Liquid chromatography mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/質量分析
LC-MS/MS	Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LC-TOF-MS	Liquid chromatography - Time-of-flight mass spectrometry	液体クロマトグラフィーー飛行時間型質量分析
LDL	Low-density lipoprotein	低比重リポタンパク
LDL-C	Low-density lipoprotein cholesterol	低比重リポタンパクコレステロール
LDLR	Low-density lipoprotein receptor	低比重リポタンパク受容体
LOC100287072	Ribosomal protein S6 kinase B1 pseudogene	—
Lp (a)	Lipoprotein a	リポタンパク a
LYRM2	LYR motif containing 2	—
MAR	Missing at random	—
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MCHC	Maen corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein 1	—
MDCK	Madin-Darby canine kidney	イヌ腎臓尿細管上皮由来
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA HLGT	MedDRA high level group term	ICH 国際医薬用語集 高位グループ用語
MedDRA HLT	MedDRA high level term	ICH 国際医薬用語集 高位用語
MedDRA PT	MedDRA preferred Term	ICH 国際医薬用語集 基本語
MedDRA SMQ	MedDRA standardised MedDRA queries	ICH 国際医薬用語集 MedDRA 標準検索式
MedDRA SOC	MedDRA system organ class	ICH 国際医薬用語集 器官別大分類
mITT	Modified intention-to-treat	—
MMRM	Mixed-effects model for repeated measures	反復測定混合効果モデル
MNAR	Missing not at random	—
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MS	Mass spectrometry	質量分析法
MS/MS	Tandem mass spectrometry	タンデム質量分析法
NCBI	National Center for Biotechnology Information	米国国立生物工学情報センター
NEBL	Nebulette	—
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NOL4L	Nucleolar protein 4 like	—
non-HDL-C	Non-high-density lipoprotein cholesterol	non-HDL 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	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P _{app} A→B	Apical-to-basolateral apparent permeability coefficient	基底膜側から頂端膜側への見かけの膜透過係数
P _{app} B→A	Basolateral-to-apical apparent permeability coefficient	頂端膜側から基底膜側への見かけの膜透過係数

$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
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
ULN	Upper limit normal	基準値上限
UROCI	Urocanate hydratase 1	—
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrophotometry	紫外可視吸光度測定法
VLDL-C	Very low-density lipoprotein cholesterol	超低比重リポタンパクコレステロール
V_{ss}	Distribution volume at steady state	定常状態における分布容積
V_z/F	Apparent distribution volume	見かけの分布容積
アトルバスタチン	—	アトルバスタチンカルシウム
スタチン	—	HMG-CoA 還元酵素阻害剤
ピタバスタチン	—	ピタバスタチンカルシウム
プラバスタチン	—	プラバスタチンナトリウム
フルバスタチン	—	フルバスタチンナトリウム
ロスバスタチン	—	ロスバスタチンカルシウム
ロミタピド	—	ロミタピドメシル酸塩
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	レクビオ皮下注
本薬	—	インクリシランナトリウム