レクビオ皮下注 300 mg シリンジに関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は,
ノバルティスファーマ株式会社にあります。
当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を
利用することはできません。

ノバルティスファーマ株式会社

「起源又は発見の経緯及び開発の経緯」等の資料

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

1 起原又は発見の経緯

起原又は発見の経緯は「2.5 臨床に関する概括評価」参照。

2 開発の経緯

開発の経緯図を Figure 2-1 に示す。

Figure 2-1 開発の経緯図

試験項目		20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]
品質原薬	外国/物理的化学的性質	[redacted]									
	外国/規格及び試験方法										
	外国/安定性										
品質製剤	外国/規格及び試験方法										
	外国/安定性										
薬理	外国/効力を裏付ける試験										
	外国/副次的薬理試験										
	外国/安全性薬理試験										
薬物動態	外国/分析及びバリデーション報告書										
	外国/吸収，分布，代謝，排泄										
	外国/薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）										
毒性	外国/反復										
	外国/遺伝毒性										
	外国/がん原性										
	外国/生殖発生毒性										
	外国/その他の毒性試験										
臨床薬物動態	外国/健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験/ALN-PCSSC-001										
	外国/内因性要因を検討したPK試験/ORION-6										
	外国/内因性要因を検討したPK試験/ORION-7										
	外国/健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験/ORION-12										
臨床	外国/比較対照試験/ORION-9										
	外国/比較対照試験/ORION-10										
	外国/比較対照試験/ORION-11										
	国内/比較対照試験/ORION-15										
	外国/比較対照試験/ORION-1										
	外国/比較対照試験/ORION-5										
	外国/比較対照試験/ORION-3										
	外国/非対照試験/ORION-2										
治験相談	医薬品[redacted]相談（オーファン以外）/[redacted]										

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1 外国における使用状況等

2022 年 10 月現在，本剤は EU，米国等世界 60 ヵ国以上で承認されている。主要国での承認状況を，Table 1-1 に示す。

Table 1-1 主要国での承認状況

国名	承認年月	効能・効果
EU	2020 年 12 月	原発性高コレステロール血症（家族性ヘテロ接合体及び非家族性）及び混合型脂質異常症
米国	2021 年 12 月	家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体（HeFH）及び動脈硬化性心血管疾患（ASCVD）の既往を有する高コレステロール血症

2 外国の添付文書等の概要

スイス・ノバルティスファーマ社の企業中核データシート（CDS / Core Data Sheet，20[redacted]年[redacted]月改訂），米国の添付文書（2021 年 12 月初版）の原文及び和訳概要，並びに EU 共通の添付文書（2022 年 8 月改訂）の原文及び和訳概要を添付する。

NOVARTIS

[redacted]

LEQVIO™ (inclisiran)
284 mg/1.5 mL Solution for injection

Core Data Sheet (CDS)

[redacted]

2～23ページまで非公表とするため削除

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use LEQVIO safely and effectively. See full prescribing information for LEQVIO.

LEQVIO® (inclisiran) injection, for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 2021

----------INDICATIONS AND USAGE----------

LEQVIO is a small interfering RNA (siRNA) directed to PCSK9 (proprotein convertase subtilisin kexin type 9) mRNA indicated as an adjunct to diet and maximally tolerated statin therapy for the treatment of adults with heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH) or clinical atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), who require additional lowering of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). (1)

Limitations of Use:
The effect of LEQVIO on cardiovascular morbidity and mortality has not been determined. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- The recommended dosage of LEQVIO, in combination with maximally tolerated statin therapy, is 284 mg administered as a single subcutaneous injection initially, again at 3 months, and then every 6 months. (2.1)
- LEQVIO should be administered by a healthcare professional. (2.2)
- Inject LEQVIO subcutaneously into the abdomen, upper arm, or thigh. (2.2)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Injection: 284 mg/1.5 mL (189 mg/mL) in a single-dose prefilled syringe. (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

None. (4)

----------ADVERSE REACTIONS----------

Common adverse reactions in clinical trials (≥ 3%): injection site reaction, arthralgia, urinary tract infection, diarrhea, bronchitis, pain in extremity, and dyspnea. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Novartis Pharmaceuticals Corporation at 1-888-669-6682 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 12/2021

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dosage
2.2 Important Administration Instructions
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Immunogenicity
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

LEQVIO® is indicated as an adjunct to diet and maximally tolerated statin therapy for the treatment of adults with heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH) or clinical atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), who require additional lowering of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C).

Limitations of Use

The effect of LEQVIO on cardiovascular morbidity and mortality has not been determined.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

The recommended dosage of LEQVIO, in combination with maximally tolerated statin therapy, is 284 mg administered as a single subcutaneous injection initially, again at 3 months, and then every 6 months.

If a planned dose is missed by less than 3 months, administer LEQVIO and maintain dosing according to the patient's original schedule.

If a planned dose is missed by more than 3 months, restart with a new dosing schedule - administer LEQVIO initially, again at 3 months, and then every 6 months.

Assess LDL-C when clinically indicated. The LDL-lowering effect of LEQVIO may be measured as early as 30 days after initiation and anytime thereafter without regard to timing of the dose.

2.2 Important Administration Instructions

LEQVIO should be administered by a healthcare professional.

Inject LEQVIO subcutaneously into the abdomen, upper arm, or thigh. Do not inject in areas of active skin disease or injury, such as sunburns, skin rashes, inflammation, or skin infections.

Inspect LEQVIO visually before use. It should appear clear and colorless to pale yellow. Do not use if particulate matter or discoloration is seen.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 284 mg/1.5 mL (189 mg/mL) of inclisiran as a clear, and colorless to pale yellow solution in a single-dose prefilled syringe.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The data in Table 1 are derived from 3 placebo-controlled trials that included 1833 patients treated with LEQVIO, including 1682 exposed for 18 months (median treatment duration of 77 weeks) *[see Clinical Studies (14)]*. The mean age of the population was 64 years, 32% of the population were women, 92% were White, 6% were Black, 1% were Asian, and < 1% were other races. At baseline, 12% of patients had a diagnosis of heterozygous familial hypercholesterolemia and 85% had clinical atherosclerotic cardiovascular disease.

Adverse reactions reported in at least 3% of LEQVIO-treated patients, and more frequently than in placebo-treated patients, are shown in Table 1.

Table 1: Adverse Reactions Occurring in Greater Than or Equal to 3% of LEQVIO-treated Patients and More Frequently than with Placebo (Studies 1, 2, and 3)

Adverse Reactions	Placebo (N = 1822) %	LEQVIO (N = 1833) %
Injection site reaction†	1.8	8.2
Arthralgia	4.0	5.0
Urinary tract infection	3.6	4.4
Diarrhea	3.5	3.9
Bronchitis	2.7	4.3
Pain in extremity	2.6	3.3
Dyspnea	2.6	3.2

†includes related terms such as: injection site pain, erythema and rash

Adverse reactions led to discontinuation of treatment in 2.5% of patients treated with LEQVIO and 1.9% of patients treated with placebo. The most common adverse reactions leading to treatment discontinuation in patients treated with LEQVIO were injection site reactions (0.2% versus 0% for LEQVIO and placebo, respectively).

6.2 Immunogenicity

As with all oligonucleotides, there is potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors, including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies or to other products may be misleading.

The immunogenicity of LEQVIO has been evaluated using screening and confirmatory immunoassays for the detection of binding anti-drug antibodies to LEQVIO.

In the placebo-controlled clinical trials, 1830 patients had samples tested for anti-drug antibodies. Confirmed positivity was detected in 33 (1.8%) patients prior to dosing and in 90 (4.9%) patients during the 18 months of treatment with LEQVIO. Approximately 31 (1.7%) inclisiran-treated patients with a negative sample at baseline had a persistent anti-drug antibody response, defined as two confirmed positive samples separated by at least 16 weeks or a single confirmed positive final sample. There was no evidence that the presence of anti-drug binding antibodies impacted the pharmacodynamic profile, clinical response, or safety of LEQVIO, but the long-term consequences of continuing LEQVIO treatment in the presence of anti-drug binding antibodies are unknown.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Discontinue LEQVIO when pregnancy is recognized. Alternatively, consider the ongoing therapeutic needs of the individual patient. Inclisiran increases LDL-C uptake and lowers LDL-C levels in the circulation, thus decreasing cholesterol and possibly other biologically active substances derived from cholesterol; therefore, LEQVIO may cause fetal harm when administered to pregnant patients based on the mechanism of action *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*. In addition, treatment of hyperlipidemia is not generally necessary during pregnancy. Atherosclerosis is a chronic process and the discontinuation of lipid-lowering drugs during

pregnancy should have little impact on the outcome of long-term therapy of primary hyperlipidemia for most patients.

There are no available data on the use of LEQVIO in pregnant patients to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes.

In animal reproduction studies, no adverse developmental effects were observed in rats and rabbits with subcutaneous administration of inclisiran during organogenesis at doses up to 5 to 10 times the maximum recommended human dose (MRHD) based on body surface area (BSA) comparison *(see Data)*. No adverse developmental outcomes were observed in offspring of rats administered inclisiran from organogenesis through lactation at 5 times the MRHD based on BSA comparison *(see Data)*.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2%–4% and 15%–20%, respectively.

Data

Animal Data

In embryo-fetal development studies conducted in Sprague-Dawley rats and New Zealand White rabbits, inclisiran was administered by subcutaneous injection at dose levels of 50, 100, and 150 mg/kg once daily during organogenesis (rats: Gestation Days 6 to 17; rabbits: Gestation Days 7 to 19). There was no evidence of embryo-fetal toxicity or teratogenicity at doses up to 5 and 10 times, respectively, the MRHD based on BSA comparison/dose. Inclisiran crosses the placenta and was detected in rat fetal plasma at concentrations that were 65 to 154 times lower than maternal levels.

In a pre- and postnatal development study conducted in Sprague-Dawley rats, inclisiran was administered once daily by subcutaneous injection at levels of 50, 100, and 150 mg/kg from Gestation Day 6 through Lactation Day 20. Inclisiran was well-tolerated in maternal rats, with no evidence of maternal toxicity and no effects on maternal performance. There were no effects on the development of the F1 generation, including survival, growth, physical and reflexological development, behavior, and reproductive performance at doses up to 5 times the MRHD, based on BSA comparison/dose.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information on the presence of inclisiran in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Inclisiran was present in the milk of lactating rats in all dose groups. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk *(see Data)*. Oligonucleotide-based products typically have poor oral bioavailability; therefore, it is considered unlikely that low levels of inclisiran present in milk will adversely impact an infant's development during lactation. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for LEQVIO and any potential adverse effects on the breastfed infant from LEQVIO or from the underlying maternal condition.

Data

In lactating rats, inclisiran was detected in milk at mean maternal plasma:milk ratios that ranged between 0.361 and 1.79. However, there is no evidence of systemic absorption in the suckling rat neonates.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of LEQVIO have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

Of the 1833 patients treated with LEQVIO in clinical studies, 981 (54%) patients were 65 years of age and older, while 239 (13%) patients were 75 years of age and older. No overall differences in safety or effectiveness

were observed between these patients and younger patients, but greater sensitivity to adverse reactions of some older individuals cannot be ruled out.

8.6 Renal Impairment

No dose adjustments are necessary for patients with mild, moderate, or severe renal impairment *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. LEQVIO has not been studied in patients with end stage renal disease *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

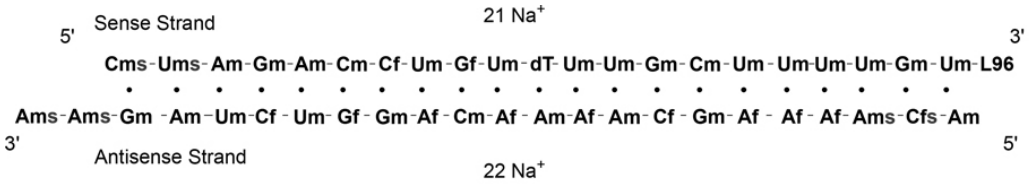
8.7 Hepatic Impairment

No dose adjustment is necessary in patients with mild to moderate hepatic impairment. LEQVIO has not been studied in patients with severe hepatic impairment *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

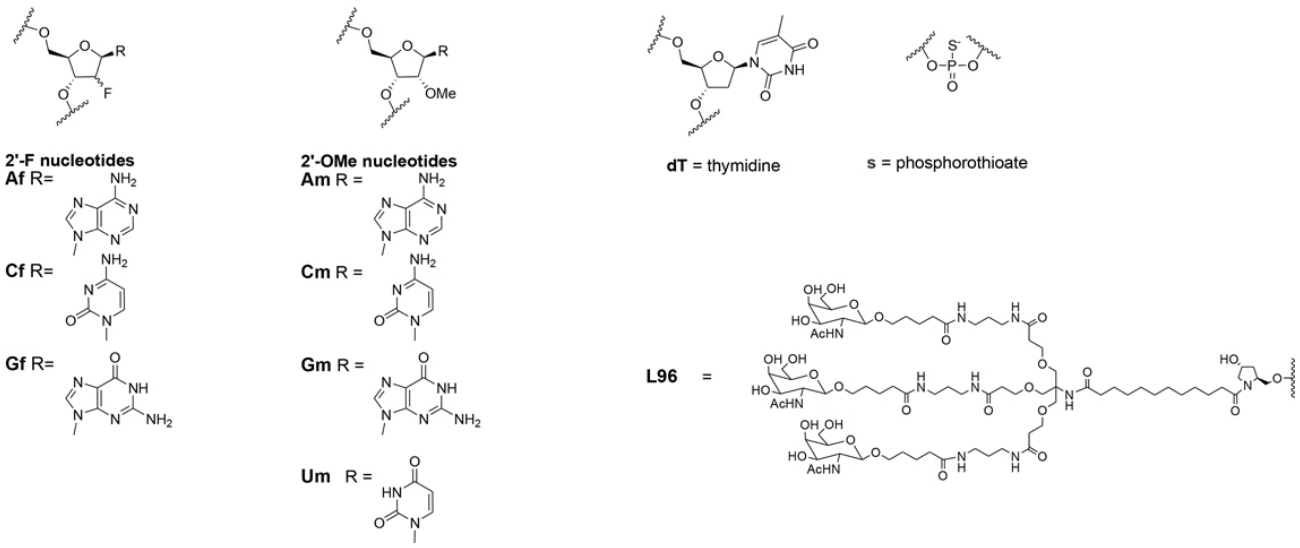
11 DESCRIPTION

LEQVIO contains inclisiran sodium, a small interfering RNA (siRNA) directed to PCSK9 (proprotein convertase subtilisin kexin type 9) mRNA. Inclisiran contains a covalently linked ligand containing three N-acetylgalactosamine (GalNAc) residues to facilitate delivery to hepatocytes. With one exception, the 2'ribose moieties of the inclisiran sodium are present as 2'-F or 2'-OMe ribonucleotide. In addition, six of the terminal phosphodiester backbones are present as phosphorothioate linkages as indicated below.

The molecular formula of inclisiran sodium is $C_{529}H_{664}F_{12}N_{176}Na_{43}O_{316}P_{43}S_6$ and its molecular weight is 17,284.72 g/mol. It has the following structural formula:



Inclisiran Sodium



Abbreviations: Af = adenine 2'-F ribonucleotide; Cf = cytosine 2'-F ribonucleotide; Gf = guanine 2'-F ribonucleotide; Am = adenine 2'-OMe ribonucleotide; Cm = cytosine 2'-OMe ribonucleotide; Gm = guanine 2'-OMe ribonucleotide; Um = uracil 2'-OMe ribonucleotide; L96 = triantennary GalNAc (N-acetyl-galactosamine)

LEQVIO is a sterile, preservative-free, clear, and colorless to pale yellow solution for subcutaneous use in a prefilled syringe. Each syringe contains 1.5 mL of solution containing the equivalent of 284 mg inclisiran (present as 300 mg inclisiran sodium salt). LEQVIO is formulated in Water for Injection and may also contain sodium hydroxide and/or phosphoric acid for pH adjustment to a target pH of 7.0.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Inclisiran is a double-stranded small interfering ribonucleic acid (siRNA), conjugated on the sense strand with triantennary N-Acetylgalactosamine (GalNAc) to facilitate uptake by hepatocytes. In hepatocytes, inclisiran utilizes the RNA interference mechanism and directs catalytic breakdown of mRNA for PCSK9. This increases LDL-C receptor recycling and expression on the hepatocyte cell surface, which increases LDL-C uptake and lowers LDL-C levels in the circulation.

12.2 Pharmacodynamics

Following a single subcutaneous administration of 284 mg of inclisiran, LDL-C reduction was apparent within 14 days post dose. Mean reductions of 38% to 51% for LDL-C were observed 30 to 180 days post dose. At Day 180, LDL-C levels were still reduced by approximately 53%.

Following a dose at Day 1 and Day 90 of 284 mg of inclisiran, mean serum PCSK9 levels were reduced by approximately 75% and 69% at Day 120, and Day 180, respectively.

In the clinical studies, following four doses of LEQVIO at Day 1, Day 90 (3 months), Day 270 (~6 months) and Day 450 (~12 months), LDL-C, total cholesterol, ApoB, and non-HDL-C were reduced *[see Clinical Studies (14)]*.

Cardiac Electrophysiology

At a dose 3 times the maximum recommended dose, inclisiran does not prolong the QT interval to any clinically relevant extent.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

Following a single subcutaneous administration, systemic exposure to inclisiran increased in a linear and dose proportional manner over a range from 25 mg to 800 mg of inclisiran sodium. At the recommended dosing regimen of 284 mg of LEQVIO, plasma concentrations reached peak in approximately 4 hours post dose with a mean C_{max} of 509 ng/mL. Concentrations reached undetectable levels after 24 to 48 hours post dosing. The mean area under the plasma concentration-time curve from dosing extrapolated to infinity was 7980 ng*h/mL. Pharmacokinetic findings following multiple subcutaneous administrations of LEQVIO were similar to single-dose administration.

Distribution

Inclisiran is 87% protein bound *in vitro* at the relevant clinical plasma concentrations. Following a single subcutaneous 284 mg dose of LEQVIO to healthy adults, the apparent volume of distribution is approximately 500 L. Inclisiran has been shown to have high uptake into, and selectively for the liver, the target organ for cholesterol lowering.

Elimination

The terminal elimination half-life of LEQVIO is approximately 9 hours, and no accumulation occurs with multiple dosing. Approximately 16% of LEQVIO is cleared through the kidney.

Metabolism

Inclisiran is primarily metabolized by nucleases to shorter nucleotides of varying length. Inclisiran is not a substrate for CYP450 or transporters.

Specific Populations

A population pharmacodynamic analysis was conducted on data from 4328 patients. Age, body weight, gender, race, and creatinine clearance were found not to significantly influence inclisiran pharmacokinetics.

Renal Impairment

Pharmacokinetic analysis of data from a dedicated renal impairment study reported increases in inclisiran C_{max} and AUC of approximately 2.3 to 3.3-fold and 1.6 to 2.3-fold, respectively, in patients with mild, moderate or severe renal impairment, relative to patients with normal renal function. Despite the higher plasma exposures, reductions in LDL-C were similar across all groups based on renal function.

Hepatic Impairment

Pharmacokinetic analysis of data from a dedicated hepatic impairment study reported increases in inclisiran C_{max} and AUC of approximately 1.1- to 2.1-fold and 1.3- to 2.0-fold, respectively, in patients with mild and moderate hepatic impairment, relative to patients with normal hepatic function. Despite the higher plasma inclisiran exposures, reductions in LDL-C were similar between the groups of patients administered inclisiran with normal hepatic function and mild hepatic impairment. In patients with moderate hepatic impairment, baseline PCSK9 levels were lower and reductions in LDL-C were less than those observed in patients with normal hepatic function. LEQVIO has not been studied in patients with severe hepatic impairment.

Drug Interaction Studies

No formal clinical drug interaction studies have been performed. The components of LEQVIO are not substrates, inhibitors or inducers of cytochrome P450 enzymes or transporters. In a population pharmacokinetic analysis, concomitant use of inclisiran did not have a clinically significant impact on atorvastatin or rosuvastatin concentrations. LEQVIO is not expected to cause drug-drug interactions or to be affected by inhibitors or inducers of cytochrome P450 enzymes or transporters.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

In a 2-year carcinogenicity study, Sprague-Dawley rats were administered subcutaneous doses of 40, 95, or 250 mg/kg inclisiran once every 28 days (1, 3, or 8 times the MRHD, based on BSA comparison/dose). Inclisiran was not carcinogenic up to the highest dose tested.

In a 26-week study in RasH2Tg mice, subcutaneous doses of 300, 600, or 1,500 mg/kg once every 28 days were administered. Inclisiran was not carcinogenic up to the highest dose tested.

Inclisiran was not mutagenic or clastogenic in a standard battery of genotoxicity tests, including a bacterial mutagenicity assay, an *in vitro* chromosome aberration assay using human peripheral lymphocytes, and an *in vivo* bone marrow micronucleus assay in rats.

Fertility and early embryonic-development studies were conducted in male and female rats. In male rats, inclisiran was administered subcutaneously at dose levels of 10, 50, and 250 mg/kg every 2 weeks for 4 weeks before cohabitation through mating, and until termination between Days 64 and 67. In female rats, inclisiran was administered subcutaneously at dose levels 10, 50, and 250 mg/kg once every 4 days beginning 14 days prior to cohabitation and through mating, followed by 10, 50, or 150 mg/kg once daily during the gestation period up to Gestation Day 7. There were no adverse effects on fertility up to the highest dose examined, corresponding to 8 times the MRHD, based on BSA comparison/dose.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of LEQVIO was investigated in three randomized, double-blind, placebo-controlled trials that enrolled 3457 adults with HeFH or clinical ASCVD, who were taking maximally tolerated statin therapy and who required additional LDL-C lowering. Demographics and baseline disease characteristics were balanced between the treatment arms in all trials.

LDL-C Reduction in Patients with Clinical Atherosclerotic Cardiovascular Disease

Study 1 (ORION-10, NCT03399370) was a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled 18-month trial in which 1561 patients with ASCVD were randomized 1:1 to receive subcutaneous injections of either LEQVIO 284 mg (n = 781) or placebo (n = 780) on Day 1, Day 90, Day 270, and at Day 450. Patients were taking a maximally tolerated dose of statin with or without other lipid modifying therapy, and required additional LDL-C reduction. Patients were stratified by current use of statins or other lipid-modifying therapies. Patients taking PCSK9 inhibitors were excluded from the trial.

The mean age at baseline was 66 years (range: 35 to 90 years), 60% were ≥ 65 years old, 31% were women, 86% were White, 13% were Black, 1% were Asian and 14% identified as Hispanic or Latino ethnicity. Forty-five percent (45%) of patients had diabetes at baseline. The mean baseline LDL-C was 105 mg/dL. At the time of randomization, 89% of patients were receiving statin therapy and 69% were receiving high-intensity statin therapy.

The primary efficacy outcome measure in Study 1 was the percent change from baseline to Day 510 in LDL-C. The difference between the LEQVIO and placebo groups in mean percentage change in LDL-C from baseline to Day 510 was -52% (95% CI: -56%, -49%; $p < 0.0001$). For additional results, see Table 2 and Figure 1.

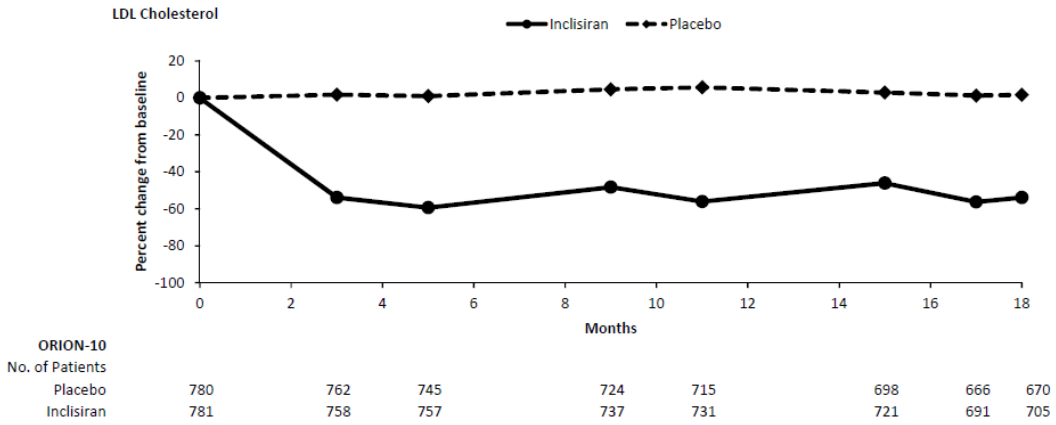
Table 2: Changes in Lipid Parameters in Patients with ASCVD on Maximally Tolerated Statin Therapy (Mean % Change from Baseline to Day 510 in Study 1)

Treatment Group	**LDL-C**	**Total Cholesterol**	**Non-HDL-C**	**ApoB**
Day 510 (mean percentage change from baseline)				
Placebo (n = 780)	1	0	0	-2
LEQVIO (n = 781)	-51	-34	-47	-45
Difference from placebo (LS Mean) (95% CI)	-52 (-56, -49)	-33 (-35, -31)	-47 (-50, -44)	-43 (-46, -41)

ApoB = apolipoprotein B; CI = confidence interval; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol

11.5% of subjects on LEQVIO and 14.6% of subjects on placebo had missing LDL-C data at primary endpoint (Day 510). Missing data were imputed using a modified control-based multiple imputation to account for treatment adherence. Percent change from baseline in LDL-C was analyzed using analysis of covariance (ANCOVA) with fixed effect for treatment group and baseline LDL-C as a covariate. Other endpoints were analyzed using a mixed-effect model for repeated measure (MMRM) with fixed effects for treatment group, visit, interaction between treatment and visit, and baseline value. Missing data were imputed using a control-based pattern-mixture model approach.

Figure 1: Mean Percent Change from Baseline in LDL-C Over 18 Months in Patients with ASCVD on Maximally Tolerated Statin Therapy (Study 1)



Study 2 (ORION-11, NCT03400800) was a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled 18-month trial in which 1414 adults with ASCVD were randomized 1:1 to receive subcutaneous injections of either LEQVIO 284 mg (n = 712) or placebo (n = 702) on Day 1, Day 90, Day 270, and Day 450. Patients were taking a maximally tolerated dose of statin with or without other lipid modifying therapy, and required additional LDL-C reduction. Patients were stratified by country and by current use of statins or other lipid-modifying therapies. Patients taking PCSK9 inhibitors were excluded from the trial.

The mean age at baseline was 65 years (range: 35 to 88 years), 56% were ≥ 65 years old, 25% were women, 98% were White, 1% were Black, < 1% were Asian, and 1% identified as Hispanic or Latino ethnicity. Thirty-one percent (31%) of patients had diabetes at baseline. The mean baseline LDL-C was 101 mg/dL. At the time of randomization, 96% of patients were receiving statin therapy and 80% were receiving high-intensity statin therapy.

The primary efficacy outcome measure in Study 2 was the percent change from baseline to Day 510 in LDL-C. The difference between the LEQVIO and placebo groups in mean percentage change in LDL-C from baseline to Day 510 was -51% (95% CI: -54%, -47%; p < 0.0001). For additional results, see Table 3 and Figure 2.

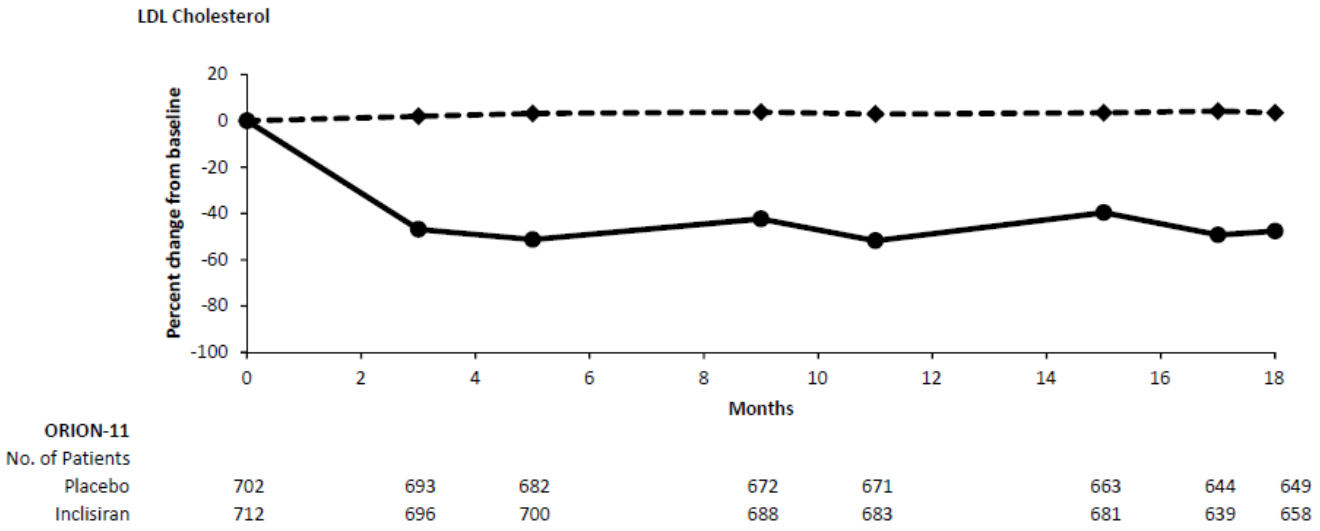
Table 3: Changes in Lipid Parameters in Patients with ASCVD on Maximally Tolerated Statin Therapy (Mean % Change from Baseline to Day 510 in Study 2)

Treatment Group	LDL-C	Total Cholesterol	Non-HDL-C	ApoB
Day 510 (mean percentage change from baseline)				
Placebo (n = 702)	4	2	2	1
LEQVIO (n = 712)	-46	-28	-42	-39
Difference from placebo (LS Mean) (95% CI)	-51 (-54, -47)	-30 (-32, -28)	-44 (-47, -41)	-40 (-42, -37)

ApoB = apolipoprotein B; CI = confidence interval; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol

10.3% of subjects on LEQVIO and 8.3% of subjects on placebo had missing LDL-C data at primary endpoint (Day 510). Missing data were imputed using a modified control-based multiple imputation to account for treatment adherence. Percent change from baseline in LDL-C was analyzed using analysis of covariance (ANCOVA) with fixed effect for treatment group and baseline LDL-C as a covariate. Other endpoints were analyzed using mixed-effect model for repeated measure (MMRM) with fixed effects for treatment group, visit, interaction between treatment and visit, and baseline value. Missing data were imputed using a control-based pattern-mixture model approach.

Figure 2: Mean Percent Change from Baseline in LDL-C Over 18 Months in Patients with ASCVD on Maximally Tolerated Statin Therapy (Study 2)



In a pooled analysis of Study 1 and Study 2, the observed treatment effect was similar across predefined subgroups, such as sex, age, race, disease characteristics, geographic regions, presence of diabetes, body mass index, baseline LDL-C levels, and intensity of statin treatment.

Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH)

Study 3 (ORION-9, NCT03397121) was a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled 18-month trial in which 482 patients with HeFH were randomized 1:1 to receive subcutaneous injections of either LEQVIO 284 mg (n = 242) or placebo (n = 240) on Day 1, Day 90, Day 270, and at Day 450. Patients with HeFH were taking a maximally tolerated dose of statin with or without other lipid modifying therapy, and required additional LDL-C reduction. The diagnosis of HeFH was made either by genotyping or clinical criteria using either the Simon Broome or WHO/Dutch Lipid Network criteria. Patients were stratified by country and by current use of statins or other lipid-modifying therapies. Patients taking PCSK9 inhibitors were excluded from the trial.

The mean age at baseline was 55 years (range: 21 to 80 years), 22% were ≥ 65 years old, 53% were women, 94% were White, 3% were Black, 3% were Asian and 3% identified as Hispanic or Latino ethnicity. Ten percent (10%) of patients had diabetes at baseline. The mean baseline LDL-C was 153 mg/dL. At the time of randomization, 90% of patients were receiving statin therapy and 74% were receiving high-intensity statin therapy. Fifty-two percent (52%) of patients were treated with ezetimibe. The most commonly administered statins were atorvastatin and rosuvastatin.

The primary efficacy outcome measure in Study 3 was the percent change from baseline to Day 510 in LDL-C. The difference between the LEQVIO and placebo groups in mean percentage change in LDL-C from baseline to Day 510 was -48% (95% CI: -54%, -42%; $p < 0.0001$). For additional results, see Table 4 and Figure 3.

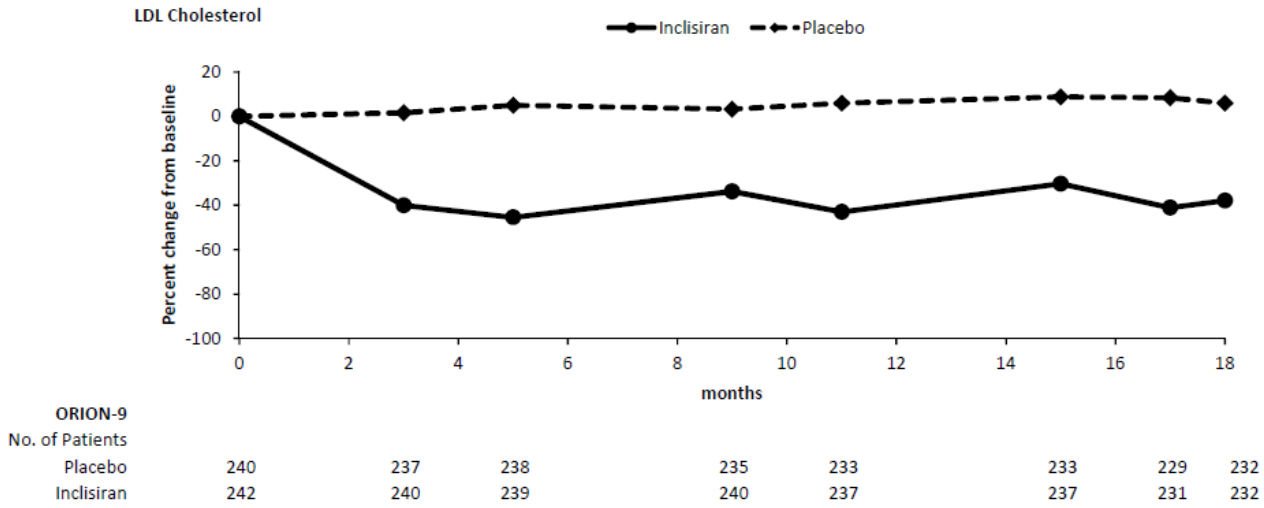
Table 4: Changes in Lipid Parameters in Patients with HeFH on Maximally Tolerated Statin Therapy (Mean % Change from Baseline to Day 510 in Study 3)

Treatment Group	LDL-C	Total Cholesterol	Non-HDL-C	ApoB
Day 510 (mean percentage change from baseline)				
Placebo (n = 240)	8	7	7	3
LEQVIO (n = 242)	-40	-25	-35	-33
Difference from placebo (LS Mean) (95% CI)	-48 (-54, -42)	-32 (-36, -28)	-42 (-47, -37)	-36 (-40, -32)

ApoB = apolipoprotein B; CI = confidence interval; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol

4.5% of subjects on LEQVIO and 4.6% of subjects on placebo had missing LDL-C data at primary endpoint (Day 510). Missing data were imputed using a modified control-based multiple imputation to account for treatment adherence. Percent change from baseline in LDL-C was analyzed using analysis of covariance (ANCOVA) with fixed effect for treatment group and baseline LDL-C as a covariate. Other endpoints were analyzed using mixed-effect model for repeated measure (MMRM) with fixed effects for treatment group, visit, interaction between treatment and visit, and baseline value as a covariate. Missing data were imputed using a control-based pattern-mixture model approach.

Figure 3: Mean Percent Change from Baseline in LDL-C Over 18 Months in Patients with HeFH on Maximally Tolerated Statin Therapy (Study 3)



16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

LEQVIO injection is a clear, colorless to pale yellow solution, 284 mg/1.5 mL (189 mg/mL) of inclisiran supplied as:

Carton containing 1 single-dose prefilled syringe.

NDC 0078-1000-60

Store LEQVIO at controlled room temperature 20°C to 25°C (68°F to 77°F) with allowable excursions between 15°C and 30°C (59°F and 86°F) [see USP, Controlled Room Temperature (CRT)].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Pregnancy

Advise pregnant patients and patients who can become pregnant of the potential risk to a fetus. Advise patients to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy to discuss if LEQVIO should be discontinued *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Injection Site Reactions

Advise patients that injection site reactions can occur with LEQVIO.

Distributed by:
Novartis Pharmaceuticals Corporation
East Hanover, New Jersey 07936

For more information, visit www.leqvio.com or call 1-833-LEQVIO2 (1-833-537-8462).

© Novartis

米国の添付文書（2021 年 12 月初版）の和訳概要

1 項～8 項までの和訳を以下に示す。

1　効能又は効果

LEQVIO®は，低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）のさらなる低下を必要とする家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体（HeFH）及び動脈硬化性心血管疾患（ASCVD）の既往を有する高コレステロール血症の成人患者の治療において，食事療法及び最大耐量のスタチン療法の補助として適応される。

使用制限

LEQVIO が心血管系の罹患率及び死亡率に及ぼす影響は明らかになっていない。

2　用法及び用量

2.1　推奨用量

LEQVIO の推奨用量は，最大耐量のスタチン療法と併用して，284 mg を初回，3 ヵ月後に皮下投与，以降 6 ヵ月ごとに 1 回の間隔で皮下投与である。

予定どおりに投与されなかった場合，当初の投与予定日から 3 ヵ月未満であれば，当初のスケジュールに従って投与を継続すること。

予定どおりに投与されなかった場合，当初の投与予定日から 3 ヵ月を超えていれば，新たな投与スケジュールで再開すること。すなわち，初回投与，3 ヵ月後の再投与，以降 6 ヵ月に 1 回の投与である。

臨床的に必要な場合は LDL-C を評価する。LEQVIO の LDL-C 低下作用は，投与時期にかかわらず，投与開始後 30 日の早い時点及びその後の任意の時点で測定することができる。

2.2　投与に関する重要な指示

LEQVIO は医療従事者が投与すること。

LEQVIO を腹部，上腕部又は大腿部に皮下注射すること。サンバーン，発疹，炎症，皮膚感染等，活動性の皮膚疾患や損傷がある部位には注射しないこと。

使用前に LEQVIO を目視により確認すること。本剤は澄明で無色～淡黄色である。粒子状物質や変色が認められる場合は使用しないこと。

3　剤型及び含量

注射：単回投与用プレフィルドシリンジに充填した，透明で無色～淡黄色の溶液として，インクリシラン 284 mg/1.5 mL（189 mg/mL）。

4　禁忌

なし。

6 副作用

6.1 臨床試験の経験

臨床試験はさまざまな条件下で実施されるため，ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を別の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできず，また臨床現場で認められる発現率を反映していない可能性がある。

表 1 のデータは，LEQVIO を投与した 1833 例を含む 3 件のプラセボ対照試験から得られており，そのうち 1682 例が 18 ヵ月間投与された（投与期間の中央値：77 週間）*［臨床成績（14）を参照］*。母集団の平均年齢は 64 歳であり，女性が 32%，白人が 92%，黒人が 6%，アジア人が 1%，その他の人種が 1%未満であった。ベースライン時に，患者の 12%が家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体と診断され，85%が動脈硬化性心血管疾患を有していた。

LEQVIO 群の患者の 3%以上で報告され，プラセボ群よりも発現頻度が高かった副作用を表 1 に示す。

表 1：LEQVIO 群の患者の 3%以上に発現し，プラセボ群よりも発現頻度が高かった副作用（試験 1，2 及び 3）

副作用	プラセボ（1822 例） %	LEQVIO（1833 例） %
注射部位反応†	1.8	8.2
関節痛	4.0	5.0
尿路感染	3.6	4.4
下痢	3.5	3.9
気管支炎	2.7	4.3
四肢痛	2.6	3.3
呼吸困難	2.6	3.2

†以下の関連用語を含む：注射部位疼痛，紅斑，発疹

LEQVIO 群の 2.5%及びプラセボ群の 1.9%が副作用により投与を中止した。LEQVIO 群において最も多く認められた投与中止に至った副作用は，注射部位反応であった（LEQVIO 群 0.2%及びプラセボ群 0%）。

6.2 免疫原性

すべてのオリゴヌクレオチドと同様に，免疫原性の可能性がある。抗体産生の検出は，分析法の感度及び特異度に大きく依存する。また，分析法で確認される抗体（中和抗体を含む）陽性率は，分析方法，検体の取扱い，検体採取時期，併用薬，基礎疾患等の複数の要因に影響を受けることがある。これらの理由から，以下に記載した試験における抗体発現率を他の試験又は他の製剤における抗体発現率と比較することは誤解を招くおそれがある。

LEQVIO の免疫原性は，LEQVIO に対する結合抗薬物抗体の検出のためのスクリーニング及び確認免疫測定法を用いて評価されている。

プラセボ対照臨床試験では，1830 例の検体で抗薬物抗体検査を実施した。投与前の患者の 33 例（1.8%），及び 18 ヵ月間の LEQVIO 投与中の 90 例（4.9%）で陽性が確定された。ベースライン時に陰性であったインクリシラン投与患者約 31 例（1.7%）では，抗薬物抗体反応が持続していた。抗薬物抗体反応の持続は，16 週間以上の間隔を空けて陽性が 2 検体確認されること，又は最終検体で陽性が 1 検体確認されることと定義した。抗薬物結合抗体の存在が LEQVIO の薬力学的プロファイル，臨床反応又は安全性に影響を及ぼすことを示すエビデンスは認められなかったが，抗薬物結合抗体の存在下で LEQVIO の投与を継続することによる長期的な影響は不明である。

8 特別な集団への投与

8.1 妊娠

リスクの概要

妊娠が認められた場合は，LEQVIO の投与を中止する。あるいは，個々の患者の継続的な治療ニーズを考慮する。インクリシランは循環血中の LDL-C 取り込みを増加させて LDL-C レベルを低下させるため，コレステロールや，場合によってはコレステロール由来の他の生物活性物質を減少させる。したがって，LEQVIO は作用機序に基づき，妊娠患者に投与した場合に胎児に害を及ぼす可能性がある*［臨床薬理（12.1）を参照］*。また，一般的に妊娠中の高脂血症の治療は必要ない。アテローム性動脈硬化症は慢性的に経過し，妊娠中の脂質低下剤の中止は，ほとんどの患者の原発性高脂血症に対する長期療法の転帰にほとんど影響を及ぼさないと考えられる。

重大な先天性欠損，流産，又は母体若しくは胎児の有害転帰の薬剤関連リスクを評価するための，妊娠患者における LEQVIO の使用に関する利用可能なデータはない。

動物を対象とした生殖試験では，器官形成期のラット及びウサギに，体表面積（BSA）の比較に基づきヒト最大推奨用量（MRHD）の 5 倍から 10 倍までの用量でインクリシランを皮下投与したが，発生に対する有害な作用は認められなかった*（データを参照）*。BSA の比較に基づく MRHD の 5 倍の曝露量で器官形成期から授乳期までインクリシランを投与したラットの出生児に有害な発生転帰は認められなかった*（データを参照）*。

対象集団における重大な先天性欠損及び流産の推定背景リスクは不明である。米国の一般集団では，臨床的に確認された妊娠における重大な先天性欠損及び流産の推定背景リスクは，それぞれ 2%～4%及び 15%～20%である。

データ

動物のデータ

Sprague-Dawley ラット及び New Zealand White ウサギを用いて実施した胚・胎児発生試験において，器官形成期（ラット：妊娠 6～17 日，ウサギ：妊娠 7～19 日）に，50，100 及び 150 mg/kg の用量でインクリシランを 1 日 1 回皮下注射した。BSA の比較／用量に基づく MRHD のそれぞれ 5 倍及び 10 倍までの用量において，胚・胎児毒性及び催奇形性のエビデンスは認められなかった。インクリシランは胎盤を通過し，母動物の 65～154 倍低い濃度でラット胎児血漿中に検出された。

Sprague-Dawley ラットを用いて実施した出生前及び出生後の発生試験では，妊娠 6 日目から授乳 20 日目まで，50，100 及び 150 mg/kg の用量でインクリシランを 1 日 1 回皮下注射した。母動物に対するインクリシランの忍容性は良好であり，母動物毒性のエビデンス及び母動物の一般状態への影響は認められなかった。BSA の比較／用量に基づき，MRHD の 5 倍までの用量において，生存，成長，身体的及び反射的発達，行動，並びに生殖能力を含む F1 世代の発達への影響は認められなかった。

8.2 授乳

リスクの概要

インクリシランのヒトの母乳への移行，母乳栄養児に対する影響，又は母乳産生に対する影響に関する情報はない。インクリシランはすべての投与群で授乳ラットの乳汁中に移行した。動物の乳汁中に薬物が移行する場合，その薬物はヒトの母乳中にも移行する可能性が高い*（データを参照）*。オリゴヌクレオチドをベースとした製剤は，通常，経口バイオアベイラビリティが低い。したがって，乳汁中に移行する少量のインクリシランが授乳中の乳児の発達に悪影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。授乳による発達及び健康上のベネフィットは，母親に対する LEQVIO の臨床的必要性及び LEQVIO 又は母体の基礎疾患による授乳中の乳児に対する潜在的な有害作用と併せて考慮する必要がある。

データ

授乳中のラットでは，インクリシランは乳汁中に検出され，母動物の平均血漿対乳汁比は 0.361～1.79 の範囲であった。しかし，哺乳ラット新生児における全身吸収のエビデンスはない。

8.4 小児への投与

小児患者に対する LEQVIO の安全性及び有効性は確立していない。

8.5 高齢者への投与

臨床試験で LEQVIO を投与した患者 1833 例のうち，981 例（54%）が 65 歳以上，239 例（13%）が 75 歳以上であった。これらの患者と若年患者との間で安全性又は有効性に全体的な差は認められなかったが，一部の高齢患者で副作用に対する感受性が高い可能性は否定できない。

8.6 腎機能障害

軽度，中等度又は重度の腎機能障害患者に対する用量調節は不要である*［臨床薬理（12.3）を参照］*。末期腎疾患患者を対象とした LEQVIO の試験は実施されていない*［臨床薬理（12.3）を参照］*。

8.7 肝機能障害

軽度から中等度の肝機能障害患者に対する用量調節は不要である。重度の肝機能障害患者を対象とした LEQVIO の試験は実施されていない*［臨床薬理（12.3）を参照］*。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Leqvio 284 mg solution for injection in pre-filled syringe

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each pre-filled syringe contains inclisiran sodium equivalent to 284 mg inclisiran in 1.5 ml solution.

Each ml contains inclisiran sodium equivalent to 189 mg inclisiran.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection (injection).

The solution is clear, colourless to pale yellow, and essentially free of particulates.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Leqvio is indicated in adults with primary hypercholesterolaemia (heterozygous familial and non-familial) or mixed dyslipidaemia, as an adjunct to diet:

- in combination with a statin or statin with other lipid-lowering therapies in patients unable to reach LDL-C goals with the maximum tolerated dose of a statin, or
- alone or in combination with other lipid-lowering therapies in patients who are statin-intolerant, or for whom a statin is contraindicated.

4.2 Posology and method of administration

Posology

The recommended dose is 284 mg inclisiran administered as a single subcutaneous injection: initially, again at 3 months, followed by every 6 months.

Missed doses
If a planned dose is missed by less than 3 months, inclisiran should be administered and dosing continued according to the patient's original schedule.

If a planned dose is missed by more than 3 months, a new dosing schedule should be started – inclisiran should be administered initially, again at 3 months, followed by every 6 months.

Treatment transition from monoclonal antibody PCSK9 inhibitors
Inclisiran can be administered immediately after the last dose of a monoclonal antibody PCSK9 inhibitor. To maintain LDL-C lowering it is recommended that inclisiran is administered within 2 weeks after the last dose of a monoclonal antibody PCSK9 inhibitor.

Special populations
Elderly (age ≥65 years)
No dose adjustment is necessary in elderly patients.

Hepatic impairment
No dose adjustments are necessary for patients with mild (Child-Pugh class A) or moderate (Child-Pugh class B) hepatic impairment. No data are available in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) (see section 5.2). Inclisiran should be used with caution in patients with severe hepatic impairment.

Renal impairment
No dose adjustments are necessary for patients with mild, moderate or severe renal impairment or patients with end-stage renal disease (see section 5.2). There is limited experience with inclisiran in patients with severe renal impairment. Inclisiran should be used with caution in these patients. See section 4.4 for precautions to take in case of haemodialysis.

Paediatric population
The safety and efficacy of inclisiran in children aged less than 18 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration

Subcutaneous use.

Inclisiran is for subcutaneous injection into the abdomen; alternative injection sites include the upper arm or thigh. Injections should not be given into areas of active skin disease or injury such as sunburns, skin rashes, inflammation or skin infections.

Each 284 mg dose is administered using a single pre-filled syringe. Each pre-filled syringe is for single use only.

Inclisiran is intended for administration by a healthcare professional.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Haemodialysis

The effect of haemodialysis on inclisiran pharmacokinetics has not been studied. Considering that inclisiran is eliminated renally, haemodialysis should not be performed for at least 72 hours after inclisiran dosing.

Sodium content

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially “sodium-free”.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Inclisiran is not a substrate for common drug transporters and, although *in vitro* studies were not conducted, it is not anticipated to be a substrate for cytochrome P450. Inclisiran is not an inhibitor or inducer of cytochrome P450 enzymes or common drug transporters. Therefore, inclisiran is not expected to have clinically significant interactions with other medicinal products. Based on the limited data available, clinically meaningful interactions with atorvastatin, rosuvastatin or other statins are not expected.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of inclisiran in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of inclisiran during pregnancy.

Breast-feeding

It is unknown whether inclisiran is excreted in human milk. Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of inclisiran in milk (see section 5.3). A risk to newborns/infants cannot be excluded.

A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from inclisiran therapy, taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

No data on the effect of inclisiran on human fertility are available. Animal studies did not show any effects on fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Leqvio has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The only adverse reactions associated with inclisiran were adverse reactions at the injection site (8.2%).

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions are presented by system organ class (Table 1). Frequency categories are defined as: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000); very rare (<1/10,000) and not known (cannot be estimated from the available data).

Table 1 Adverse reactions reported in patients treated with inclisiran

System organ class	Adverse reaction	Frequency category
General disorders and administration site conditions	Adverse reactions at the injection site[1]	Common
[1] See section "Description of selected adverse reactions"		

Description of selected adverse reactions

Adverse reactions at the injection site
Adverse reactions at the injection site occurred in 8.2% and 1.8% of inclisiran and placebo patients, respectively, in the pivotal studies. The proportion of patients in each group who discontinued treatment due to adverse reactions at the injection site was 0.2% and 0.0%, respectively. All of these adverse reactions were mild or moderate in severity, transient and resolved without sequelae. The most frequently occurring adverse reactions at the injection site in patients treated with inclisiran were injection site reaction (3.1%), injection site pain (2.2%), injection site erythema (1.6%), and injection site rash (0.7%).

Special populations

Elderly
Of the 1,833 patients treated with inclisiran in the pivotal studies, 981 (54%) were 65 years of age or older, while 239 (13%) were 75 years of age or older. No overall differences in safety were observed between these patients and younger patients.

Immunogenicity

In the pivotal studies 1,830 patients were tested for anti-drug antibodies. Confirmed positivity was detected in 1.8% (33/1,830) of patients prior to dosing and in 4.9% (90/1,830) of patients during the 18 months of treatment with inclisiran. No clinically significant differences in the clinical efficacy, safety or pharmacodynamic profiles of inclisiran were observed in the patients who tested positive for anti-inclisiran antibodies.

Laboratory values

In the phase III clinical studies, there were more frequent elevations of serum hepatic transaminases between >1x the upper limit of normal (ULN) and ≤3x ULN in patients on inclisiran (ALT: 19.7% and AST: 17.2%) than in patients on placebo (ALT: 13.6% and AST: 11.1%). These elevations did not progress to exceed the clinically relevant threshold of 3x ULN, were asymptomatic and were not associated with adverse reactions or other evidence of liver dysfunction.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

No clinically relevant adverse reactions were observed in healthy volunteers who received inclisiran at doses up to three times the therapeutic dose. No specific treatment for inclisiran overdose is available. In the event of an overdose, the patient should be treated symptomatically, and supportive measures instituted as required.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: lipid modifying agents, other lipid modifying agents, ATC code: C10AX16

Mechanism of action

Inclisiran is a cholesterol-lowering, double-stranded, small interfering ribonucleic acid (siRNA), conjugated on the sense strand with triantennary N-acetylgalactosamine (GalNAc) to facilitate uptake by hepatocytes. In hepatocytes, inclisiran utilises the RNA interference mechanism and directs catalytic breakdown of mRNA for proprotein convertase subtilisin kexin type 9. This increases LDL-C receptor recycling and expression on the hepatocyte cell surface, which increases LDL-C uptake and lowers LDL-C levels in the circulation.

Pharmacodynamic effects

Following a single subcutaneous administration of 284 mg inclisiran, LDL-C reduction was apparent within 14 days post-dose. Mean reductions of 49-51% for LDL-C were observed 30 to 60 days post-dose. At day 180, LDL-C levels were still reduced by approximately 53%.

Clinical efficacy and safety

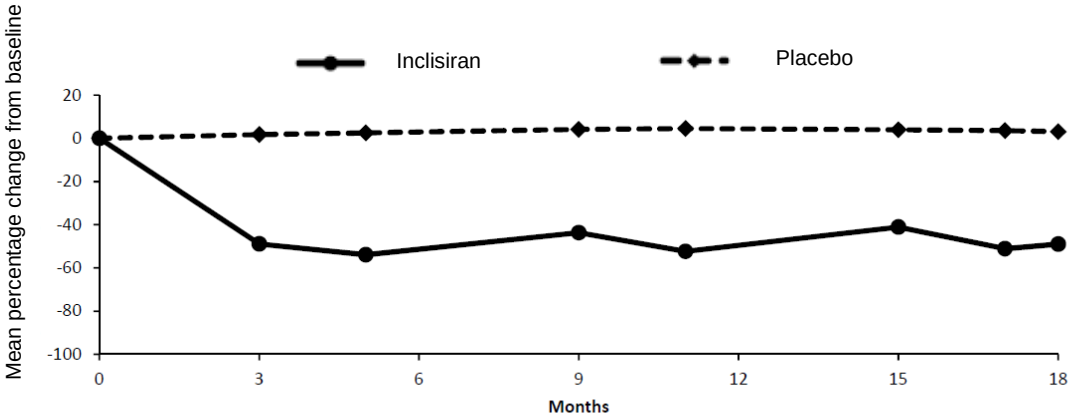
In clinical studies and some publications, the 284 mg inclisiran dose is equivalent and referred to as 300 mg inclisiran sodium salt.

The efficacy of inclisiran was evaluated in three phase III studies in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) (coronary heart disease, cerebrovascular disease or peripheral artery disease), ASCVD risk equivalents (type 2 diabetes mellitus, familial hypercholesterolaemia, or 10-year risk of 20% or greater of having a cardiovascular event assessed by Framingham Risk Score or equivalent) and/or familial hypercholesterolaemia (FH). Patients were taking a maximally tolerated dose of statin with or without other lipid-modifying therapy and required additional LDL-C reduction (patients unable to reach their treatment goals). Approximately 17% of patients were statin intolerant. Patients were administered subcutaneous injections of 284 mg inclisiran or placebo on day 1, day 90, day 270 and day 450. Patients were followed until day 540.

The effect of inclisiran on cardiovascular morbidity and mortality has not yet been determined.

In the phase III pooled analysis, subcutaneously administered inclisiran lowered LDL-C between 50% and 55% as early as day 90 (Figure 1), which was maintained during long-term therapy. Maximal LDL-C reduction was achieved at day 150 following a second administration. Small but statistically significant increased LDL-C reductions up to 65% were associated with lower baseline LDL-C levels (approximately <2 mmol/l [77 mg/dl]), higher baseline PCSK9 levels and higher statin doses and statin intensity.

Figure 1 Mean percentage change from baseline LDL-C in patients with primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia treated with inclisiran compared to placebo (pooled analysis)



No. of patients								
Placebo	1827	1796	1768	1733	1721	1695	1634	1651
Inclisiran	1833	1788	1792	1755	1741	1726	1646	1679

ASCVD and ASCVD risk equivalents

Two studies were conducted in patients with ASCVD and ASCVD risk equivalents (ORION-10 and ORION-11). Patients were taking a maximally tolerated dose of statins with or without other lipid-modifying therapy, such as ezetimibe, and required additional LDL-C reduction. As lowering LDL-C is expected to improve cardiovascular outcomes, the co-primary endpoints in each study were the percentage change in LDL-C from baseline to day 510 relative to placebo and the time-adjusted percentage change in LDL-C from baseline after day 90 and up to day 540 to estimate the integrated effect on LDL-C over time.

ORION-10 was a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled 18-month study conducted in 1,561 patients with ASCVD.

The mean age at baseline was 66 years (range: 35 to 90 years), 60% were ≥65 years old, 31% were women, 86% were White, 13% were Black, 1% were Asian and 14% were Hispanic or Latino ethnicity. The mean baseline LDL C was 2.7 mmol/l (105 mg/dl). Sixty-nine percent (69%) were taking high-intensity statins, 19% were taking medium-intensity statins, 1% were taking low-intensity statins and 11% were not on a statin. The most commonly administered statins were atorvastatin and rosuvastatin.

Inclisiran significantly reduced the mean percentage change in LDL-C from baseline to day 510 compared to placebo by 52% (95% CI: -56%, -49%; p <0.0001) (Table 2).

Inclisiran also significantly reduced the time-adjusted percentage change in LDL-C from baseline after day 90 and up to day 540 by 54% compared to placebo (95% CI: -56%, -51%; p <0.0001). For additional results, see Table 2.

Table 2 Mean percentage change from baseline and difference from placebo in lipid parameters at day 510 in ORION-10

Treatment group	LDL-C	Total cholesterol	Non-HDL-C	Apo-B	Lp(a)*
Mean baseline value in mg/dl**	105	181	134	94	122
Day 510 (mean percentage change from baseline)					
Placebo (n=780)	1	0	0	-2	4
Inclisiran (n=781)	-51	-34	-47	-45	-22
Difference from placebo (LS mean) (95% CI)	-52 (-56, -49)	-33 (-35, -31)	-47 (-50, -44)	-43 (-46, -41)	-26 (-29, -22)
*At day 540; median percentage change in Lp(a) values **Mean baseline value in nmol/l for Lp(a)					

At day 510, the LDL-C target of <1.8 mmol/l (70 mg/dl) was achieved by 84% of inclisiran patients with ASCVD compared to 18% of placebo patients.

Consistent and statistically significant ($p<0.0001$) reductions in percentage change in LDL-C from baseline to day 510 and time-adjusted percentage change in LDL-C from baseline after day 90 and up to day 540 were observed across all subgroups irrespective of baseline demographics, baseline disease characteristics (including gender, age, body mass index, race and baseline statin use), comorbidities and geographic regions.

ORION-11 was an international, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled 18-month study which evaluated 1,617 patients with ASCVD or ASCVD risk equivalents. More than 75% of patients were receiving a high-intensity statin background treatment, 87% of patients had ASCVD and 13% were ASCVD risk equivalent.

The mean age at baseline was 65 years (range: 20 to 88 years), 55% were ≥65 years old, 28% were women, 98% were White, 1% were Black ,1% were Asian and 1% were Hispanic or Latino ethnicity. The mean baseline LDL-C was 2.7 mmol/l (105 mg/dl). Seventy-eight percent (78%) were taking high-intensity statins, 16% were taking medium-intensity statins, 0.4% were taking low-intensity statins and 5% were not on a statin. The most commonly administered statins were atorvastatin and rosuvastatin.

Inclisiran significantly reduced the mean percentage change in LDL-C from baseline to day 510 compared to placebo by 50% (95% CI: -53%, -47%; $p<0.0001$) (Table 3).

Inclisiran also significantly reduced time-adjusted percentage change in LDL-C from baseline after day 90 and up to day 540 by 49% compared to placebo (95% CI: -52%, -47%; $p<0.0001$). For additional results, see Table 3.

Table 3 Mean percentage change from baseline and difference from placebo in lipid parameters at day 510 in ORION-11

Treatment group	LDL-C	Total cholesterol	Non-HDL-C	Apo-B	Lp(a)*
Mean baseline value in mg/dl**	105	185	136	96	107
Day 510 (mean percentage change from baseline)					
Placebo (n=807)	4	2	2	1	0
Inclisiran (n=810)	-46	-28	-41	-38	-19
Difference from placebo (LS mean) (95% CI)	-50 (-53, -47)	-30 (-32, -28)	-43 (-46, -41)	-39 (-41, -37)	-19 (-21, -16)
*At day 540; median percentage change in Lp(a) values **Mean baseline value in nmol/l for Lp(a)					

At day 510, the LDL-C target of <1.8 mmol/l (70 mg/dl) was achieved by 82% of inclisiran patients with ASCVD compared to 16% of placebo patients. In patients with an ASCVD risk equivalent, the LDL-C target of <2.6 mmol/l (100 mg/dl) was achieved by 78% of inclisiran patients compared to 31% of placebo patients.

Consistent and statistically significant ($p<0.05$) percentage change in LDL-C from baseline to day 510 and time-adjusted percentage change in LDL-C from baseline after day 90 and up to day 540 was observed across all subgroups irrespective of baseline demographics, baseline disease characteristics (including gender, age, body mass index, race and baseline statin use), comorbidities, and geographic regions.

Heterozygous familial hypercholesterolaemia

ORION-9 was an international, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled 18-month trial in 482 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia (HeFH). All patients were taking maximally tolerated doses of statins with or without other lipid-modifying therapy, such as ezetimibe, and required additional LDL-C reduction. The diagnosis of HeFH was made either by genotyping or clinical criteria ("definite FH" using either the Simon Broome or WHO/Dutch Lipid Network criteria).

The co-primary endpoints were the percentage change in LDL-C from baseline to day 510 relative to placebo, and the time-adjusted percentage change in LDL-C from baseline after day 90 and up to day 540 to estimate the integrated effect on LDL-C over time. Key secondary endpoints were the absolute change in LDL-C from baseline to day 510, the time-adjusted absolute change in LDL-C from baseline after day 90 and up to day 540 and the percentage change from baseline to day 510 in PCSK9, total cholesterol, Apo-B, and non-HDL-C. Additional secondary endpoints included the, individual responsiveness to inclisiran and the proportion of patients attaining global lipid targets for their level of ASCVD risk.

The mean age at baseline was 55 years (range: 21 to 80 years), 22% were ≥65 years old, 53% were women, 94% were White, 3% were Black, 3% were Asian and 3% were Hispanic or Latino ethnicity. The mean baseline LDL-C was 4.0 mmol/l (153 mg/dl). Seventy-four percent (74%) were taking high-intensity statins, 15% were taking medium-intensity statins and 10% were not on a statin. Fifty-two percent (52%) of patients were treated with ezetimibe. The most commonly administered statins were atorvastatin and rosuvastatin.

Inclisiran significantly reduced the mean percentage change in LDL-C from baseline to day 510 compared to placebo by 48% (95% CI: -54%, -42%; $p<0.0001$) (Table 4).

Inclisiran also significantly reduced the time-adjusted percentage change in LDL-C from baseline after day 90 and up to day 540 by 44% compared to placebo (95% CI: -48%, -40%; p<0.0001). For additional results, see Table 4.

Table 4 Mean percentage change from baseline and difference from placebo in lipid parameters at day 510 in ORION-9

Treatment group	LDL-C	Total cholesterol	Non-HDL-C	Apo-B	Lp(a)*
Mean baseline value in mg/dl**	153	231	180	124	121
Day 510 (mean percentage change from baseline)					
Placebo (n=240)	8	7	7	3	4
Inclisiran (n=242)	-40	-25	-35	-33	-13
Difference from placebo (LS mean) (95% CI)	-48 (-54, -42)	-32 (-36, -28)	-42 (-47, -37)	-36 (-40, -32)	-17 (-22, -12)

*At day 540; median percentage change in Lp(a) values
**Mean baseline value in nmol/l for Lp(a)

At day 510, 52.5% of inclisiran patients with ASCVD achieved their LDL-C target of <1.8 mmol/l (70 mg/dl) compared to 1.4% of placebo patients with ASCVD, while in the group with ASCVD risk equivalents 66.9% of inclisiran patients achieved their LDL-C target of <2.6 mmol/l (100 mg/dl) compared to 8.9% of placebo patients.

Consistent and statistically significant (p<0.05) percentage change in LDL-C from baseline to day 510 and time-adjusted percentage change in LDL-C from baseline after day 90 and up to day 540 were observed across all subgroups irrespective of baseline demographics, baseline disease characteristics (including gender, age, body mass index, race and baseline statin use), comorbidities, and geographic regions.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with inclisiran in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of elevated cholesterol (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Following single subcutaneous administration, systemic exposure to inclisiran increased approximately dose-proportionally over a range from 24 mg to 756 mg. At the recommended dosing regimen of 284 mg plasma concentrations reached peak in approximately 4 hours post dose, with a mean C_{max} of 509 ng/ml. Concentrations reached undetectable levels within 48 hours post dosing. The mean area under the plasma concentration-time curve from dosing extrapolated to infinity was 7980 ng*h/ml. Pharmacokinetic findings following multiple subcutaneous administrations of inclisiran were similar to single-dose administration.

Distribution

Inclisiran is 87% protein bound *in vitro* at the relevant clinical plasma concentrations. Following a single subcutaneous 284 mg dose of inclisiran to healthy adults, the apparent volume of distribution is approximately 500 litres. Based on non-clinical data inclisiran has been shown to have high uptake into and selectivity for the liver, the target organ for cholesterol lowering.

Biotransformation

Inclisiran is primarily metabolised by nucleases to shorter inactive nucleotides of varying length. Inclisiran is not a substrate for common drug transporters and, although *in vitro* studies were not conducted, it is not anticipated to be a substrate for cytochrome P450.

Elimination

The terminal elimination half-life of inclisiran is approximately 9 hours and no accumulation occurs with multiple dosing. Sixteen percent (16%) of inclisiran is cleared through the kidney.

Linearity/non-linearity

In the phase I clinical study, an approximately dose proportional increase in inclisiran exposure was observed after administration of subcutaneous doses of inclisiran ranging from 24 mg to 756 mg. No accumulation and no time-dependent changes were observed after multiple subcutaneous doses of inclisiran.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship(s)

In the phase I clinical study, a dissociation was observed between inclisiran pharmacokinetic parameters and LDL-C pharmacodynamic effects. Selective delivery of inclisiran to hepatocytes, where it is incorporated into the RNA-induced silencing complex (RISC), results in a long duration of action, beyond that anticipated based on the plasma elimination half-life of 9 hours. The maximal effects of reducing LDL-C were observed with a 284 mg dose, with higher doses not producing greater effects.

Special populations

Renal impairment
Pharmacokinetic analysis of data from a dedicated renal impairment study reported an increase in inclisiran C_{max} of approximately 2.3, 2.0 and 3.3-fold and an increase in inclisiran AUC of approximately 1.6, 1.8 and 2.3-fold, in patients with mild (creatinine clearance [CrCL] of 60 ml/min to 89 ml/min), moderate (CrCL of 30 ml/min to 59 ml/min) and severe (CrCL of 15 ml/min to 29 ml/min) renal impairment, respectively, relative to patients with normal renal function. Despite the higher transient plasma exposures over 48 hours, the reduction in LDL-C was similar across all groups of renal function. Based on population pharmacodynamic modelling, no dose adjustment is recommended in patients with end-stage renal disease. Based on pharmacokinetic, pharmacodynamic and safety assessments, no dose adjustment is necessary in patients with mild, moderate or severe renal impairment. The effect of haemodialysis on inclisiran pharmacokinetics has not been studied. Considering that inclisiran is eliminated renally, haemodialysis should not be performed for at least 72 hours after Leqvio dosing.

Hepatic impairment
Pharmacokinetic analysis of data from a dedicated hepatic impairment study reported an increase in inclisiran C_{max} of approximately 1.1 and 2.1-fold, and an increase in inclisiran AUC of approximately1.3 and 2.0-fold, respectively, in patients with mild (Child-Pugh class A) and moderate (Child-Pugh class B) hepatic impairment relative to patients with normal hepatic function. Despite the higher transient inclisiran plasma exposures, the reductions in LDL-C were similar between the groups of patients administered inclisiran with normal hepatic function and mild hepatic impairment. In patients with moderate hepatic impairment baseline PCSK9 levels were markedly lower and the reduction in LDL-C was less than that observed in patients with normal hepatic function. No dose adjustment is necessary in patients with mild to moderate hepatic impairment (Child-Pugh class A and B). Leqvio has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C).

Other special populations
A population pharmacodynamic analysis was conducted on data from 4,328 patients. Age, body weight, gender, race, and creatinine clearance were not found to significantly influence inclisiran pharmacodynamics. No dose adjustments are recommended for patients with these demographics.

5.3 Preclinical safety data

In repeated dose toxicology studies conducted in rats and monkeys the no observed adverse effect levels (NOAEL) were identified as the highest doses administered subcutaneously which produced exposures considerably in excess of the maximum human exposure. Microscopic observations from toxicology studies included vacuolation in hepatocytes of rats and lymph node macrophages of monkeys, and the presence of basophilic granules in hepatocytes of monkeys and kidneys of rats and monkeys. These observations were not associated with changes in clinical laboratory parameters and are not considered adverse.

Inclisiran was not carcinogenic in Sprague-Dawley rats or in TgRasH2 mice administered inclisiran at doses sufficiently in excess of clinical doses.

No mutagenic or clastogenic potential of inclisiran was found in a battery of tests, including a bacterial mutagenicity assay, *in vitro* chromosomal aberration assay in human peripheral blood lymphocytes and an *in vivo* rat bone marrow micronucleus assay.

Reproduction studies performed in rats and rabbits have revealed no evidence of harm to the foetus due to inclisiran at the highest doses administered, which produced exposure considerably in excess of the maximum human exposure.

Inclisiran did not affect the fertility or reproductive performance of male rats and female rats exposed to inclisiran prior to gestation and during gestation. The doses were associated with systemic exposures many times greater than the human exposure at clinical doses.

Inclisiran has been observed in the milk of lactating rats; however, there is no evidence of systemic absorption in suckling rat neonates.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Water for injections
Sodium hydroxide (for pH adjustment)
Concentrated phosphoric acid (for pH adjustment)

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions. Do not freeze.

6.5 Nature and contents of container

Pre-filled syringe

1.5 ml solution in a pre-filled syringe (Type I glass) with plunger stopper (bromobutyl, fluorotec coated rubber), with needle and rigid needle shield.

Pack size of one pre-filled syringe.

Pre-filled syringe with needle guard

1.5 ml solution in a pre-filled syringe (Type I glass) with plunger stopper (bromobutyl, fluorotec coated rubber), with needle and rigid needle shield, with needle guard.

Pack size of one pre-filled syringe with needle guard.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Leqvio should be inspected visually prior to administration. The solution should be clear, colourless to pale yellow and essentially free of particulates. If the solution contains visible particulate matter, the solution should not be used.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/20/1494/001
EU/1/20/1494/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

09 December 2020

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu

ANNEX II

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austria

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Germany

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to medical prescription.

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:
- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON OF PRE-FILLED SYRINGE WITHOUT NEEDLE GUARD

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Leqvio 284 mg solution for injection in pre-filled syringe
inclisiran

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each pre-filled syringe contains inclisiran sodium equivalent to 284 mg inclisiran in 1.5 ml solution.
Each ml contains inclisiran sodium equivalent to 189 mg inclisiran.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Also contains: water for injections, sodium hydroxide and concentrated phosphoric acid. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection

1 pre-filled syringe

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Subcutaneous use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not freeze.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/20/1494/001 1 pre-filled syringe

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER FOIL OF PRE-FILLED SYRINGE WITHOUT NEEDLE GUARD

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Leqvio 284 mg solution for injection in pre-filled syringe
inclisiran
Subcutaneous use

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON OF PRE-FILLED SYRINGE WITH NEEDLE GUARD

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Leqvio 284 mg solution for injection in pre-filled syringe
inclisiran

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each pre-filled syringe contains inclisiran sodium equivalent to 284 mg inclisiran in 1.5 ml solution.
Each ml contains inclisiran sodium equivalent to 189 mg inclisiran.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Also contains: water for injections, sodium hydroxide and concentrated phosphoric acid. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection

1 pre-filled syringe with needle guard

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Subcutaneous use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not freeze.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/20/1494/002 1 pre-filled syringe with needle guard

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER FOIL OF PRE-FILLED SYRINGE WITH NEEDLE GUARD

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Leqvio 284 mg solution for injection in pre-filled syringe
inclisiran
Subcutaneous use

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

1 pre-filled syringe with needle guard

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

PRE-FILLED SYRINGE LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Leqvio 284 mg injection
inclisiran
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

1.5 ml

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Leqvio 284 mg solution for injection in pre-filled syringe
inclisiran

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you are given this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Leqvio is and what it is used for
2. What you need to know before you are given Leqvio
3. How Leqvio is given
4. Possible side effects
5. How to store Leqvio
6. Contents of the pack and other information

1. What Leqvio is and what it is used for

What Leqvio is and how it works
Leqvio contains the active substance inclisiran. Inclisiran lowers levels of LDL-cholesterol (“bad” cholesterol), which can cause heart and blood circulation problems when levels are raised.

Inclisiran works by interfering with RNA (genetic material in body cells) to limit the production of a protein called PCSK9. This protein can increase LDL-cholesterol levels and preventing its production helps to lower your LDL-cholesterol levels.

What Leqvio is used for
Leqvio is used in addition to your cholesterol-lowering diet if you are an adult with a high cholesterol level in your blood (primary hypercholesterolaemia, including heterozygous familial and non-familial, or mixed dyslipidaemia).

Leqvio is given:
- together with a statin (a type of medicine that treats high cholesterol), sometimes combined with another cholesterol-lowering treatment if the maximum dose of the statin does not work well enough, or
- alone or together with other cholesterol-lowering medicines when statins do not work well or cannot be used.

2. What you need to know before you are given Leqvio

You must not be given Leqvio
- if you are allergic to inclisiran or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions
Talk to your doctor, pharmacist or nurse before you are given Leqvio:
- if you are receiving dialysis
- if you have severe liver disease
- if you have severe kidney disease

Children and adolescents
Do not give this medicine to children and adolescents under 18 years of age, because there is no experience of using the medicine in this age group.

Other medicines and Leqvio
Tell your doctor, pharmacist or nurse if you are using, have recently used or might use any other medicines.

Pregnancy and breast-feeding
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor, pharmacist or nurse for advice before you are given this medicine.

The use of Leqvio should be avoided during pregnancy.

It is not yet known whether Leqvio passes into human breast milk. Your doctor will help you to decide whether to continue breast-feeding or to start treatment with Leqvio. Your doctor will consider the potential benefits of treatment for you, compared with the health benefits and risks of breast-feeding for your baby.

Driving and using machines
Leqvio is not expected to affect your ability to drive or use machines.

Leqvio contains sodium
This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially "sodium-free".

3. How Leqvio is given

The recommended dose of Leqvio is 284 mg given by injection under the skin (subcutaneous injection). The next dose is given after 3 months, followed by further doses every 6 months.

Before starting Leqvio you should be on a diet to lower your cholesterol and it is likely that you will be taking a statin. You should stay on this cholesterol-lowering diet and keep taking the statin all the time you receive Leqvio.

Leqvio is for injection under the skin of the abdomen; alternative injection sites include the upper arm or thigh. Leqvio will be given to you by a doctor, pharmacist or nurse (healthcare professional).

If you receive more Leqvio than you should
This medicine will be given to you by your doctor, pharmacist or nurse (healthcare professional). In the highly unlikely event that you are given too much (an overdose) the doctor or other healthcare professional will check you for side effects.

If you miss your dose of Leqvio
If you miss your appointment for your Leqvio injection, contact your doctor, pharmacist or nurse as soon as you can to arrange your next injection.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- Injection site reactions, such as pain, redness or rash.

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Leqvio

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the label and carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine does not require any special storage conditions. Do not freeze.

The doctor, pharmacist or nurse will check this medicine and will discard it if it contains particles.

Medicines should not be disposed of via wastewater or household waste. Your doctor, pharmacist or nurse will throw away medicines no longer being used. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Leqvio contains
- The active substance is inclisiran. Each pre-filled syringe contains inclisiran sodium equivalent to 284 mg inclisiran in 1.5 ml solution. Each ml contains inclisiran sodium equivalent to 189 mg inclisiran.
- The other ingredients are water for injections, sodium hydroxide (see section 2 “Leqvio contains sodium”) and concentrated phosphoric acid.

What Leqvio looks like and contents of the pack
Leqvio is a clear, colourless to pale yellow solution, essentially free of particulates.

Each pack contains one single-use pre-filled syringe.

Marketing Authorisation Holder
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

Manufacturer
Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austria

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Germany

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika
Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti
SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España
Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Lietuva
SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország
Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska
Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

France
Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska
Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Portugal
Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România
Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika
Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

This leaflet was last revised in

Other sources of information
Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu

The following information is intended for healthcare professionals only:

Leqvio 284 mg solution for injection in pre-filled syringe
inclisiran

Healthcare professionals should refer to the Summary of Product Characteristics for full prescribing information.

Indication *(see section 4.1 of the SmPC)*

Leqvio is indicated in adults with primary hypercholesterolaemia (heterozygous familial and non-familial) or mixed dyslipidaemia, as an adjunct to diet:

- in combination with a statin or statin with other lipid-lowering therapies in patients unable to reach LDL-C goals with the maximum tolerated dose of a statin, or
- alone or in combination with other lipid-lowering therapies in patients who are statin-intolerant, or for whom a statin is contraindicated.

Posology (*see section 4.2 of the SmPC*)

The recommended dose is 284 mg inclisiran administered as a single subcutaneous injection: initially, again at 3 months, followed by every 6 months.

Missed doses
If a planned dose is missed by less than 3 months, inclisiran should be administered and dosing continued according to the patient's original schedule.

If a planned dose is missed by more than 3 months, a new dosing schedule should be started – inclisiran should be administered initially, again at 3 months, followed by every 6 months.

Treatment transition from monoclonal antibody PCSK9 inhibitors
Inclisiran can be administered immediately after the last dose of a monoclonal antibody PCSK9 inhibitor. To maintain LDL-C lowering it is recommended that inclisiran is administered within 2 weeks after the last dose of a monoclonal antibody PCSK9 inhibitor.

Special populations
Elderly (age ≥65 years)
No dose adjustment is necessary in elderly patients.

Hepatic impairment
No dose adjustments are necessary for patients with mild (Child-Pugh class A) or moderate (Child-Pugh class B) hepatic impairment. No data are available in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C). Inclisiran should be used with caution in patients with severe hepatic impairment.

Renal impairment
No dose adjustments are necessary for patients with mild, moderate or severe renal impairment or patients with end stage renal disease. There is limited experience wth inclisiran in patients with severe renal impairment. Inclisiran should be used with caution in these patients. See section 4.4 of the SmPC for precautions to take in case of haemodialysis.

Paediatric population
The safety and efficacy of inclisiran in children aged less than 18 years has not yet been established. No data are available.

Method of administration (*see section 4.2 of the SmPC*)

Subcutaneous use.

Inclisiran is for subcutaneous injection into the abdomen; alternative injection sites include the upper arm or thigh. Injections should not be given into areas of active skin disease or injury such as sunburns, skin rashes, inflammation, or skin infections.

Each 284 mg dose is administered using a single pre-filled syringe. Each pre-filled syringe is for single use only.

Inclisiran is intended for administration by a healthcare professional.

Contraindications (*see section 4.3 of the SmPC*)

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

Special warnings and precautions (*see section 4.4 of the SmPC*)

Haemodialysis

The effect of haemodialysis on inclisiran pharmacokinetics has not been studied. Considering that inclisiran is eliminated renally, haemodialysis should not be performed for at least 72 hours after inclisiran dosing.

Storage *(see section 6.4 of the SmPC)*

This medicinal product does not require any special storage conditions. Do not freeze.

Package leaflet: Information for the patient

Leqvio 284 mg solution for injection in pre-filled syringe
Pre-filled syringe with needle guard
inclisiran

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you are given this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Leqvio is and what it is used for
2. What you need to know before you are given Leqvio
3. How Leqvio is given
4. Possible side effects
5. How to store Leqvio
6. Contents of the pack and other information

1. What Leqvio is and what it is used for

What Leqvio is and how it works
Leqvio contains the active substance inclisiran. Inclisiran lowers levels of LDL-cholesterol (“bad” cholesterol), which can cause heart and blood circulation problems when levels are raised.

Inclisiran works by interfering with RNA (genetic material in body cells) to limit the production of a protein called PCSK9. This protein can increase LDL-cholesterol levels and preventing its production helps to lower your LDL-cholesterol levels.

What Leqvio is used for
Leqvio is used in addition to your cholesterol-lowering diet if you are an adult with a high cholesterol level in your blood (primary hypercholesterolaemia, including heterozygous familial and non-familial, or mixed dyslipidaemia).

Leqvio is given:
- together with a statin (a type of medicine that treats high cholesterol), sometimes combined with another cholesterol-lowering treatment if the maximum dose of the statin does not work well enough, or
- alone or together with other cholesterol-lowering medicines when statins do not work well or cannot be used.

2. What you need to know before you are given Leqvio

You must not be given Leqvio
- if you are allergic to inclisiran or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions
Talk to your doctor, pharmacist or nurse before you are given Leqvio:
- if you are receiving dialysis
- if you have severe liver disease
- if you have severe kidney disease

Children and adolescents
Do not give this medicine to children and adolescents under 18 years of age, because there is no experience of using the medicine in this age group.

Other medicines and Leqvio
Tell your doctor, pharmacist or nurse if you are using, have recently used or might use any other medicines.

Pregnancy and breast-feeding
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor, pharmacist or nurse for advice before you are given this medicine.

The use of Leqvio should be avoided during pregnancy.

It is not yet known whether Leqvio passes into human breast milk. Your doctor will help you to decide whether to continue breast-feeding or to start treatment with Leqvio. Your doctor will consider the potential benefits of treatment for you, compared with the health benefits and risks of breast-feeding for your baby.

Driving and using machines
Leqvio is not expected to affect your ability to drive or use machines.

Leqvio contains sodium
This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially "sodium-free".

3. How Leqvio is given

The recommended dose of Leqvio is 284 mg given by injection under the skin (subcutaneous injection). The next dose is given after 3 months, followed by further doses every 6 months.

Before starting Leqvio you should be on a diet to lower your cholesterol and it is likely that you will be taking a statin. You should stay on this cholesterol-lowering diet and keep taking the statin all the time you receive Leqvio.

Leqvio is for injection under the skin of the abdomen; alternative injection sites include the upper arm or thigh. Leqvio will be given to you by a doctor, pharmacist or nurse (healthcare professional).

If you receive more Leqvio than you should
This medicine will be given to you by your doctor, pharmacist or nurse (healthcare professional). In the highly unlikely event that you are given too much (an overdose) the doctor or other healthcare professional will check you for side effects.

If you miss your dose of Leqvio
If you miss your appointment for your Leqvio injection, contact your doctor, pharmacist or nurse as soon as you can to arrange your next injection.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- Injection site reactions, such as pain, redness or rash.

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Leqvio

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the label and carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine does not require any special storage conditions. Do not freeze.

The doctor, pharmacist or nurse will check this medicine and will discard it if it contains particles.

Medicines should not be disposed of via wastewater or household waste. Your doctor, pharmacist or nurse will throw away medicines no longer being used. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Leqvio contains
- The active substance is inclisiran. Each pre-filled syringe contains inclisiran sodium equivalent to 284 mg inclisiran in 1.5 ml solution. Each ml contains inclisiran sodium equivalent to 189 mg inclisiran.
- The other ingredients are water for injections, sodium hydroxide (see section 2 “Leqvio contains sodium”) and concentrated phosphoric acid.

What Leqvio looks like and contents of the pack
Leqvio is a clear, colourless to pale yellow solution, essentially free of particulates.

Each pack contains one single-use pre-filled syringe with needle guard.

Marketing Authorisation Holder
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

Manufacturer
Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austria

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Germany

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika
Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti
SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España
Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Lietuva
SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország
Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska
Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

France
Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska
Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Portugal
Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România
Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika
Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

This leaflet was last revised in

Other sources of information
Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
http://www.ema.europa.eu

The following information is intended for healthcare professionals only:

Leqvio 284 mg solution for injection in pre-filled syringe
Pre-filled syringe with needle guard
inclisiran

Healthcare professionals should refer to the Summary of Product Characteristics for full prescribing information.

Indication *(see section 4.1 of the SmPC)*

Leqvio is indicated in adults with primary hypercholesterolaemia (heterozygous familial and non-familial) or mixed dyslipidaemia, as an adjunct to diet:

- in combination with a statin or statin with other lipid-lowering therapies in patients unable to reach LDL-C goals with the maximum tolerated dose of a statin, or
- alone or in combination with other lipid-lowering therapies in patients who are statin-intolerant, or for whom a statin is contraindicated.

Posology (*see section 4.2 of the SmPC*)

The recommended dose is 284 mg inclisiran administered as a single subcutaneous injection: initially, again at 3 months, followed by every 6 months.

Missed doses
If a planned dose is missed by less than 3 months, inclisiran should be administered and dosing continued according to the patient's original schedule.

If a planned dose is missed by more than 3 months, a new dosing schedule should be started – inclisiran should be administered initially, again at 3 months, followed by every 6 months.

Treatment transition from monoclonal antibody PCSK9 inhibitors
Inclisiran can be administered immediately after the last dose of a monoclonal antibody PCSK9 inhibitor. To maintain LDL-C lowering it is recommended that inclisiran is administered within 2 weeks after the last dose of a monoclonal antibody PCSK9 inhibitor.

Special populations
Elderly (age ≥65 years)
No dose adjustment is necessary in elderly patients.

Hepatic impairment
No dose adjustments are necessary for patients with mild (Child-Pugh class A) or moderate (Child-Pugh class B) hepatic impairment. No data are available in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C). Inclisiran should be used with caution in patients with severe hepatic impairment.

Renal impairment
No dose adjustments are necessary for patients with mild, moderate or severe renal impairment or patients with end stage renal disease. There is limited experience wth inclisiran in patients with severe renal impairment. Inclisiran should be used with caution in these patients. See section 4.4 of the SmPC for precautions to take in case of haemodialysis.

Paediatric population
The safety and efficacy of inclisiran in children aged less than 18 years has not yet been established. No data are available.

Method of administration (*see section 4.2 of the SmPC*)

Subcutaneous use.

Inclisiran is for subcutaneous injection into the abdomen; alternative injection sites include the upper arm or thigh. Injections should not be given into areas of active skin disease or injury such as sunburns, skin rashes, inflammation, or skin infections.

Each 284 mg dose is administered using a single pre-filled syringe. Each pre-filled syringe is for single use only.

Inclisiran is intended for administration by a healthcare professional.

Contraindications (*see section 4.3 of the SmPC*)

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

Special warnings and precautions (*see section 4.4 of the SmPC*)

Haemodialysis

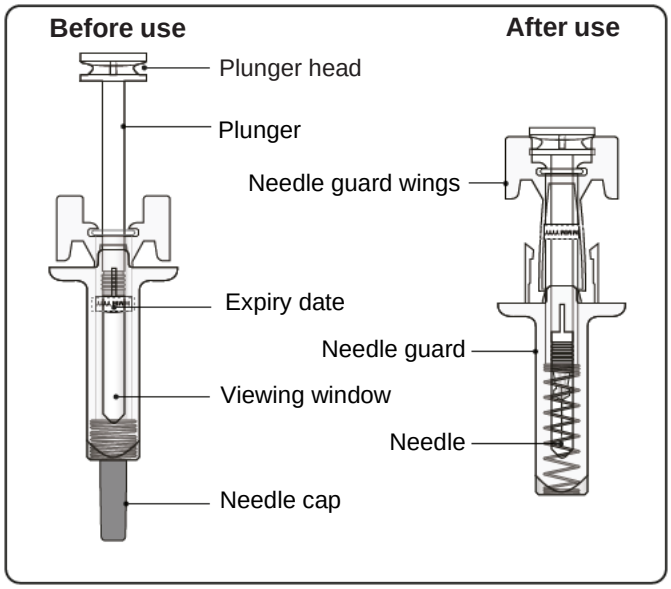
The effect of haemodialysis on inclisiran pharmacokinetics has not been studied. Considering that inclisiran is eliminated renally, haemodialysis should not be performed for at least 72 hours after inclisiran dosing.

Storage *(see section 6.4 of the SmPC)*

This medicinal product does not require any special storage conditions. Do not freeze.

Instructions for Use for Leqvio pre-filled syringe with needle guard

This section contains information on how to inject Leqvio.



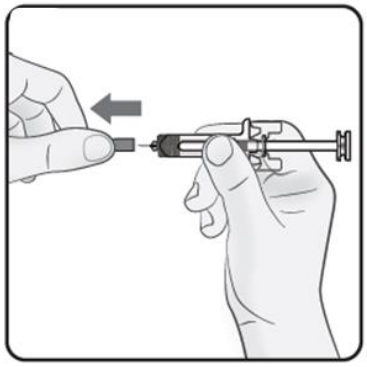
Important information you need to know before injecting Leqvio

- **Do not** use the pre-filled syringe if any of the seals on the outer carton or the seal of the plastic tray are broken.
- **Do not** remove the needle cap until you are ready to inject.
- **Do not** use if the pre-filled syringe has been dropped onto a hard surface or dropped after removing the needle cap.
- **Do not** try to re-use or take apart the pre-filled syringe.
- The pre-filled syringe has a needle guard that will be activated to cover the needle after the injection is finished. The needle guard will help to prevent needle stick injuries to anyone who handles the pre-filled syringe after injection.

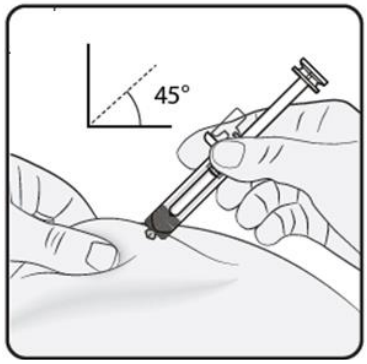
Step 1. Inspect the pre-filled syringe
You may see air bubbles in the liquid, which is normal. **Do not** try to remove the air.

- **Do not** use the pre-filled syringe if it looks damaged or if any of the solution for injection has leaked out of the pre-filled syringe.

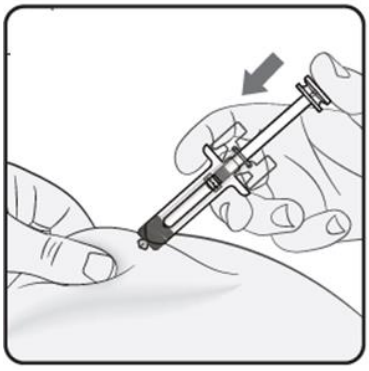
Step 2. Remove needle cap
Firmly pull straight to remove the needle cap from the pre-filled syringe. You may see a drop of liquid at the end of the needle. This is normal.
Do not put the needle cap back on. Throw it away.



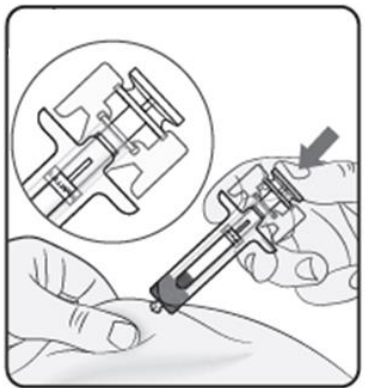
Step 3. Insert needle
Gently pinch the skin at the injection site and hold the pinch throughout the injection. With the other hand insert the needle into the skin at an angle of approximately 45 degrees as shown.



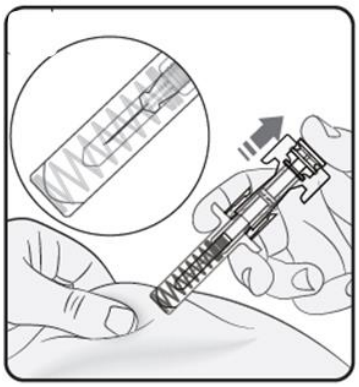
Step 4. Start injection
Continue to pinch the skin. Slowly press the plunger **as far as it will go**. This will make sure that a full dose is injected.



Step 5. Complete injection
Confirm that the plunger head is between the needle guard wings as shown. This will make sure that the needle guard has been activated and will cover the needle after the injection is finished.



Step 6. Release plunger
Keeping the pre-filled syringe at the injection site, slowly release the plunger until the needle is covered by the needle guard. Remove the pre-filled syringe from the injection site.



Step 7. Dispose of the pre-filled syringe
Dispose of the pre-filled syringe in accordance with local requirements.

EU 共通の添付文書（2022 年 8 月改訂）の和訳概要

4.1 項～4.9 項までの和訳を以下に示す。

4.1　効能又は効果

LEQVIO は，原発性高コレステロール血症（家族性ヘテロ接合体及び非家族性）及び混合型脂質異常症の成人における食事療法の補助を適応とする：

- 最大耐用量のスタチンで LDL-C の目標を達成できない患者におけるスタチン又はスタチンと他の脂質低下剤との併用
- スタチン忍容性不良患者又はスタチンが禁忌の患者では，単独投与又は他の脂質低下剤との併用投与

4.2　用法及び用量

用量

単回皮下注射として投与する場合の推奨用量はインクリシラン 284 mg である。初回，3 ヵ月後に再投与し，以降 6 ヵ月ごとに 1 回の間隔で投与する。

予定どおりに投与されなかった場合

予定どおりに投与されなかった場合，当初の投与予定日から 3 ヵ月未満であれば，インクリシランを投与し，当初のスケジュールに従って投与を継続すること。

予定どおりに投与されなかった場合，当初の投与予定日から 3 ヵ月を超えていれば，新たな投与スケジュールを開始すること。すなわち，初回投与，3 ヵ月後の再投与，以降 6 ヵ月に 1 回の投与である。

モノクローナル抗体 PCSK9 阻害剤からの治療移行

インクリシランは，モノクローナル抗体 PCSK9 阻害剤の最終投与直後から投与することが可能である。LDL-C 低下を維持するために，モノクローナル抗体 PCSK9 阻害剤の最終投与後 2 週間以内にインクリシランを投与することが推奨される。

特別な集団

高齢者（65 歳以上）

高齢患者に対する用量調節は不要である。

肝機能障害

軽度（Child-Pugh 分類 A）又は中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害患者に対する用量調節は不要である。重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）におけるデータは得られていない（5.2 項参照）。重度の肝機能障害患者にはインクリシランを慎重に投与すること。

腎機能障害

軽度，中等度又は重度の腎機能障害患者並びに末期腎疾患患者に対する用量調節は不要である（5.2 項参照）。重度の腎機能障害を有する患者におけるインクリシランの投与経験は限られて

いる。これらの患者にはインクリシランを慎重に投与すること。血液透析時の注意事項については 4.4 項を参照のこと。

小児集団

18 歳未満の小児におけるインクリシランの安全性及び有効性は確立されていない。データは得られていない。

投与方法

皮下投与。

インクリシランを腹部に皮下注射する。別の注射部位として上腕部又は大腿部がある。サンバーン，発疹，炎症，皮膚感染等，活動性の皮膚疾患や損傷がある部位には注射しないこと。

毎回 284 mg を単一のプレフィルドシリンジを用いて投与する。各プレフィルドシリンジは使い捨てである。

インクリシランは医療従事者による投与を意図している。

4.3 禁忌

本剤の有効成分又は 6.1 項に示す添加剤のいずれかに対する過敏症のある患者。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

血液透析

インクリシランの薬物動態に対する血液透析の影響は検討されていない。インクリシランが腎排泄されることを考慮すると，インクリシラン投与後少なくとも 72 時間は血液透析を行わないこと。

ナトリウム含量

本剤が含有するナトリウムは 1 回量あたり 1 mmol（23 mg）未満であり，実質的に「ナトリウムを含まない」。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

インクリシランは一般的な薬物トランスポーターの基質ではなく，*in vitro* 試験は実施していないが，チトクローム P450 の基質ではないと考えられる。インクリシランはチトクローム P450 酵素又は一般的な薬物トランスポーターの阻害剤又は誘導剤ではない。したがって，他の医薬品との間に臨床的に重要な相互作用はないと考えられる。入手可能な限られたデータに基づき，アトルバスタチン，ロスバスタチン又は他のスタチン系薬剤との臨床的に意味のある相互作用は予想されない。

4.6　受胎能，妊娠及び授乳

妊娠

インクリシランの妊婦への使用に関するデータはないか，限られている。動物試験では，生殖器毒性に関して直接的又は間接的な有害作用は示されていない（5.3 項参照）。予防措置として，インクリシランの妊娠中の使用は避けることが望ましい。

授乳

インクリシランのヒト乳汁中への移行は不明である。入手可能な動物における薬力学／毒性学的データでは，乳汁中へのインクリシランの排泄が示されている（5.3 項参照）。新生児／乳児に対するリスクは除外できない。

乳児への授乳のベネフィット及び女性への治療のベネフィットを考慮して，授乳を中止するか，又はインクリシラン投与を中止するか控えるかを決定しなければならない。

受胎能

ヒトの受胎能に及ぼすインクリシランの影響に関するデータは得られていない。動物試験では，受胎能への影響は認められなかった（5.3 項参照）。

4.7　運転及び機械操作能力に対する影響

LEQVIO は運転及び機械操作能力に全く又はほとんど影響しない。

4.8　好ましくない作用

安全性プロファイルの要約

インクリシランに関連する副作用は，注射部位の副作用（8.2%）のみであった。

副作用一覧表

副作用を器官別大分類別に示す（表 1）。発現頻度の分類は，極めて高頻度（1/10 以上），高頻度（1/100 以上 1/10 未満），低頻度（1/1,000 以上 1/100 未満），まれ（1/10,000 以上 1/1,000 未満），極めてまれ（1/10,000 未満）及び不明（入手可能なデータからは推定不能）と定義する。

表 1　　インクリシラン投与患者で報告された副作用

器官別大分類	副作用	発現頻度の分類
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位の副作用[1]	高頻度
[1]「特定の副作用の説明」の項を参照のこと。		

特定の副作用の説明

注射部位の副作用

注射部位の副作用は，主要試験において，インクリシラン群の 8.2%，プラセボ群の 1.8%で発現した。注射部位の副作用により投与を中止した各群の患者の割合は，それぞれ 0.2%及び 0.0%

であった。これらの副作用はすべて軽度又は中等度であり，一過性で，後遺症なく消失した。インクリシランを投与した患者に発現した主な注射部位の副作用は，注射部位反応（3.1%），注射部位疼痛（2.2%），注射部位紅斑（1.6%）及び注射部位発疹（0.7%）であった。

特別な集団

高齢者

主要試験でインクリシラン投与を受けた 1,833 例のうち，981 例（54%）が 65 歳以上，239 例（13%）が 75 歳以上であった。これらの患者と若年患者との間に全体的な安全性の差は認められなかった。

免疫原性

主要試験では，1,830 例で抗薬物抗体の検査を実施した。投与前の患者の 1.8%（33/1,830），及び 18 ヵ月間のインクリシラン投与中の患者の 4.9%（90/1,830）で陽性が確定された。抗インクリシラン抗体陽性例において，インクリシランの臨床的有効性，安全性及び薬力学的プロファイルに臨床的に重要な差は認められなかった。

臨床検査値

第 III 相臨床試験では，血清肝トランスアミナーゼの基準値上限（ULN）の 1 倍超～3 倍以下の上昇は，プラセボ群（ALT：13.6%，AST：11.1%）よりも，インクリシラン群（ALT：19.7%，AST：17.2%）において多く認められた。これらの上昇は，臨床的に意味のある閾値である ULN の 3 倍を超えるまで進行せず，無症候性であり，副作用又はその他の肝機能障害の徴候を伴わなかった。

副作用の疑いの報告

医薬品の承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。これにより，医薬品のベネフィット／リスクバランスを継続的にモニタリングすることができる。医療従事者は，付録 V に記載された国内報告システムを介して，副作用が疑われる事象を報告することが求められる。

4.9 過量投与

治療用量の最大 3 倍の用量でインクリシランを投与された健康被験者において，臨床的に重要な副作用は認められなかった。インクリシランの過量投与に対する特別な治療法はない。過量投与が生じた場合は，対症療法を行い，必要に応じて支持療法を開始する。

1.7 同種同効品一覧表

最新の添付文書を参照する

販売名	レクビオ皮下注 300mg シリンジ	[レパーサ皮下注 140mg ペン]
一般的名称	インクリシランナトリウム	エボロクマブ（遺伝子組換え）
会社名	ノバルティスファーマ株式会社	製造販売／アムジェン株式会社 発売／アステラス製薬株式会社
効能又は効果	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	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
添付文書改訂年月日	—	2021 年 8 月改訂（第 1 版）
備考	—	—

AMGEN®
2021年8月改訂（第1版）

astellas

日本標準商品分類番号
872189

承認番号	22800AMX00023000
販売開始	2016年7月

ヒト抗PCSK9モノクローナル抗体製剤
エボロクマブ（遺伝子組換え）注

レパーサ®皮下注140mgペン

Repatha® Subcutaneous Injection Pens

最適使用推進ガイドライン対象品目

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：36箇月

生物由来製品、
処方箋医薬品注)
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	レパーサ皮下注140mg ペン	1mL中の分量
有効成分	エボロクマブ（遺伝子組換え）注)	140mg
添加剤	L-プロリン 氷酢酸 ポリソルベート80 pH調節剤	25mg 1.2mg 0.1mg 適量

注）本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

性状	無色～微褐色の液で、半透明～白色の非晶質の微粒子を含むことがある。
pH	4.7～5.3
浸透圧比	1.0～1.2（日局生理食塩液に対する比）

4．効能又は効果

家族性高コレステロール血症、高コレステロール血症
ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。
・心血管イベントの発現リスクが高い
・HMG-CoA還元酵素阻害剤で効果不十分、又はHMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない

5．効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 適用の前に十分な診察及び検査を実施し、家族性高コレステロール血症又は高コレステロール血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。

5.2 家族性高コレステロール血症以外の患者では、冠動脈疾患、非心原性脳梗塞、末梢動脈疾患、糖尿病、慢性腎臓病等の罹患又は既往歴等から、心血管イベントの発現リスクが高いことを確認し、本剤投与の要否を判断すること。[17.1.1-17.1.5参照]

〈HMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない場合〉

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

6．用法及び用量

〈家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体及び高コレステロール血症〉

通常、成人にはエボロクマブ（遺伝子組換え）として140mgを2週間に1回又は420mgを4週間に1回皮下投与する。

〈家族性高コレステロール血症ホモ接合体〉

通常、成人にはエボロクマブ（遺伝子組換え）として420mgを4週間に1回皮下投与する。効果不十分な場合には420mgを2週間に1回皮下投与できる。なお、LDLアフェレーシスの補助として本剤を使用する場合は、開始用量として420mgを2週間に1回皮下投与することができる。

7．用法及び用量に関連する注意

HMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない場合を除き、HMG-CoA還元酵素阻害剤と併用すること。[8.3参照]

8．重要な基本的注意

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

8.2 投与中は血中脂質値を定期的に検査し、本剤に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。

8.3 HMG-CoA還元酵素阻害剤及び他の脂質異常症治療薬と併用する場合は、併用する薬剤の添付文書の2.禁忌、8.重要な基本的注意、9.特定の背景を有する患者に関する注意及び11.1重大な副作用の記載を必ず確認すること。[7.参照]

8.4 自己投与の実施について

8.4.1 自己投与を実施するにあたっては、医師がその妥当性を慎重に検討した上で、患者に対して医師又は医療従事者が十分な自己投与に向けての教育・訓練を実施すること。その後、患者自ら確実に自己投与ができることを医師が確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。

8.4.2 自己投与の実施後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な場合には、速やかに医療施設に連絡するよう指導し、直ちに自己投与を中止させるなど適切な処置を行うこと。

8.4.3 本剤は1回使用の製剤である。使用後、再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法に関する指導を徹底すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類C）

これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.1参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。HMG-CoA還元酵素阻害剤と併用する場合は、投与しないこと。HMG-CoA還元酵素阻害剤において、動物実験で出生児数の減少、生存・発育に対する影響、胎児の生存率の低下と発育抑制及び胎児の骨格奇形が報告され、ヒトでは胎児の先天性奇形があらわれたとの報告がある。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。HMG-CoA還元酵素阻害剤と併用する場合は、投与しないこと。HMG-CoA還元酵素阻害剤においてラットで乳汁中への移行が確認されている。

9.7 小児等

〈家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体及び高コレステロール血症〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施されていない。

〈家族性高コレステロール血症ホモ接合体〉

9.7.2 12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施されていない。

11. 副作用

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

11.2 その他の副作用

	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		貧血	
心臓障害		心筋虚血、動悸	
胃腸障害		下痢、鼓腸、胃粘膜病変、食道静脈瘤	悪心
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応（疼痛、紅斑、内出血、腫脹等）	無力症、倦怠感、末梢腫脹	インフルエンザ様疾患
肝胆道系障害	肝機能異常		
傷害、中毒及び処置合併症		肉離れ、腱断裂	
臨床検査	CK上昇、頚動脈内膜中膜肥厚度増加	低比重リポ蛋白減少、血小板凝集亢進、尿中蛋白陽性、尿中ビリルビン増加	
代謝及び栄養障害	糖尿病		
筋骨格系及び結合組織障害	筋肉痛、筋痙縮	関節痛、背部痛、四肢不快感、四肢痛、筋力低下	
神経系障害		感覚鈍麻、頭痛	
精神障害		不眠症	
生殖系及び乳房障害		女性化乳房	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		慢性気管支炎、咳嗽	上咽頭炎、上気道感染
皮膚及び皮下組織障害		発疹、そう痒性皮疹、皮膚炎、皮膚しわ、蕁麻疹	血管浮腫
血管障害		潮紅	
感染症及び寄生虫症			インフルエンザ

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与前30分程度、遮光した状態で室温に戻してから投与すること。

14.1.2 激しく振とうしないこと。

14.1.3 内容物を目視により確認し、変色、にごり、浮遊物が認められる場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下にのみ投与すること。

14.2.2 注射部位は上腕部、腹部又は大腿部とし、同一部位への反復投与は行わないこと。皮膚が敏感なところ、挫傷、発赤又は硬結している部位への注射は避けること。

14.2.3 本剤の注射針カバーは、アレルギー反応を起こす可能性がある天然ゴム（ラテックス）が含有されている。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者に対する国内で実施した臨床試験において、抗エボロクマブ抗体の検査を実施し、555例中2例（0.4%）に本剤に対する抗エボロクマブ抗体が認められた。家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者に対する臨床試験99例（日本人7例を含む）において、抗エボロクマブ抗体は認められなかった。中和抗体の産生はいずれの試験においても認められなかった[1)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人にエボロクマブ70mgから420mgを単回皮下投与[注)]したときの血清中エボロクマブの濃度推移を図1に、薬物動態パラメータを表1にそれぞれ示す[2)]。健康成人に単回皮下投与したときのエボロクマブのC_{max}及びAUCは、210mgから420mgの間で用量にほぼ比例して増加した。

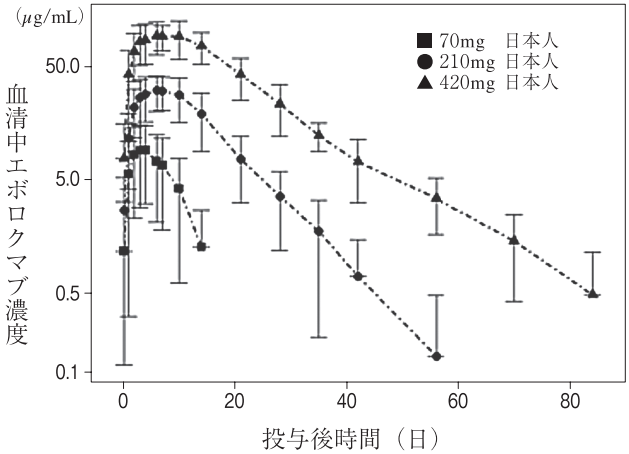


図1 健康成人にエボロクマブを単回皮下投与したときの血清中エボロクマブの濃度時間推移（平均値±標準偏差）

表1　健康成人にエボロクマブを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

用量	N	AUC_{last} (day・μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (day)
70mg	6	76.3（58.0）	9.53（6.37）	3.0(2.0 – 4.0)
210mg	6	501（218）	31.9（11.1）	6.5(4.0 – 9.0)
420mg	6	1970（749）	104（31.4）	6.5（3.0 – 10）

AUC_{last}及びC_{max}：平均値（標準偏差）
t_{max}：中央値（最小値 – 最大値）

健康成人にエボロクマブ420mgを単回静脈内投与[注)]したとき、定常状態の分布容積[平均値（標準偏差）]は3.3（0.5）L、全身クリアランス[平均値（標準偏差）]は11.6（2.26）mL/hrであった[3)]（外国人データ）。

注）本剤の承認用法・用量は140mgを2週間に1回皮下投与、あるいは420mgを4週間に1回皮下投与である。

16.1.2 反復投与

高コレステロール血症患者にエボロクマブを2週間に1回140mg、あるいは4週間に1回420mgを反復皮下投与したとき、エボロクマブの薬物動態パラメータは表2のとおりであった[4)]。また、定常状態におけるエボロクマブの血清中トラフ濃度（C_{min}）は初回投与時の約2～3倍であった[4)]。

表2　高コレステロール血症患者にエボロクマブを反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

用法	用量	N	$AUC_{week8\text{-}12}$[注)] (day・μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	C_{min} (μg/mL)
2週間に1回	140mg	21	490（277）	26.3（12.6）	12.3（9.84）
4週間に1回	420mg	20	1140（544）	68.8（27.0）	17.2（10.9）

平均値（標準偏差）
注）$AUC_{week8\text{-}12}$：投与8週から12週の血清中濃度－時間曲線下面積

16.2 吸収

エボロクマブの母集団薬物動態解析で得られた絶対バイオアベイラビリティは、約72%であった[5)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

軽度肝機能障害患者（Child-Pugh分類A）、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh分類B）、健康成人各8例にエボロクマブを140mg単回皮下投与したとき、軽度あるいは中等度肝機能障害患者におけるエボロクマブのC_{max}は、健康成人と比べてそれぞれ21%あるいは34%低下し、AUCはそれぞれ39%あるいは47%低下したが、LDL-コレステロールの低下効果に大きな違いはなかった[6)]（外国人データ）。[9.3参照]

16.6.2 腎機能障害患者

エボロクマブの臨床試験で得られた血清中濃度を用いた母集団薬物動態解析により、軽度（クレアチニンクリアランス50～80mL/min）あるいは中等度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス30～50mL/min）におけるエボロクマブの薬物動態は、健康成人と比較して大きな違いはなかった[5)]（外国人データ）。重度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス＜30mL/min）、透析患者、健康成人各6例にエボロクマブを140mg単回皮下投与したとき、重度腎機能障害患者あるいは透析患者におけるエボロクマブのC_{max}は、健康成人と比べてそれぞれ35%あるいは63%低下し、AUCはそれぞれ37%あるいは67%低下したが、LDL-コレステロールの低下効果に大きな違いはなかった[7)]（外国人データ）。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

HMG-CoA還元酵素阻害剤で治療を受けている[注1)]心血管イベントの発現リスクが高い[注2)]高コレステロール血症患者404例（家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験[8)]において、アトルバスタチン5mg又は20mgとの併用にて、エボロクマブ140mgを2週間に1回又はエボロクマブ420mgを4週間に1回、プラセボを2週間に1回又は4週間に1回投与した結果、投与10週後と12週後のベースラインからの平均LDL-コレステロール変化率の差は表1のとおりであった。

非盲検長期継続投与試験[9,10)]において、エボロクマブ140mgを2週間に1回又はエボロクマブ420mgを4週間に1回投与した結果、1年後のベースラインからのLDL-コレステロール変化率（平均値）は-65～-70%で推移した。

副作用の発現割合は、エボロクマブ群で1.0%（2/202例）、プラセボ群で4.5%（9/202例）であった。本剤群で発現割合0.5%以上の副作用は、尿中蛋白陽性0.5%（1/202例）、尿中ビリルビン増加0.5%（1/202例）、糖尿病0.5%（1/202例）であった。[5.2参照]

注1）同一の用法・用量で4週間以上のHMG-CoA還元酵素阻害剤による治療を受けており、かつLDL-コレステロールが100mg/dL以上の患者

注2）心血管イベントの発現リスクに関する主な選択基準は以下のとおりであった。
以下のいずれかに該当する患者
○冠動脈性疾患の既往
○閉塞性動脈硬化症／末梢動脈疾患
○非心原性脳梗塞の既往
○家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体
○慢性腎疾患
○2型糖尿病
○下記の危険因子のうち3項目以上が認められる患者
・男性で年齢45歳以上、女性で年齢55歳以上
・過去に高血圧との診断、又はスクリーニング時に血圧高値（少なくとも3回の測定において収縮期血圧（SBP）140mmHg超又は拡張期血圧（DBP）90mmHg超）
・空腹時血糖110mg/dL超
・喫煙歴
・第1度近親者に冠動脈疾患の早期発症の病歴のある患者がいる（早期発症とは男性で55歳以下、女性で65歳以下の発症）
・HDL-コレステロール40mg/dL未満

表1　高コレステロール血症患者（家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者を含む）を対象とした二重盲検試験の結果－アトルバスタチン5mg併用－

投与群	2週間に1回投与		4週間に1回投与	
	プラセボ (n=49)	エボロクマブ 140mg (n=50)	プラセボ (n=50)	エボロクマブ 420mg (n=50)
LDL-コレステロール（mg/dL）				
ベースライン	115.7 (75, 187)	121.9 (61, 352)	114.0 (71, 213)	118.8 (71, 279)
10週	111.9 (75, 208)	31.1 (5, 192)	113.1 (65, 216)	28.7 (1, 84)
12週	114.1 (74, 184)	30.6 (10, 147)	117.7 (57, 251)	38.6 (9, 128)
12週のベースラインからの変化量及びプラセボ群とエボロクマブ群の差	-1.5 (-42, 39)	-92.0 (-205, -39)	3.9 (-28, 59)	-80.3 (-151, -46)
	-90.8 (-100.9, -80.7) [注)]		-83.6 (-92.5, -74.8) [注)]	
12週のベースラインからの変化率及びプラセボ群とエボロクマブ群の差（%）	-0.28 (-33.3, 33.9)	-75.16 (-92.8, -38.2)	2.67 (-23.0, 37.1)	-67.26 (-91.6, -51.1)
	-74.85# (-80.22, -69.47) [a, 注)]		-69.91# (-74.60, -65.23) [a, 注)]	
10週と12週の平均値のベースラインからの変化量及びプラセボ群とエボロクマブ群の差	-2.6 (-42, 30)	-91.1 (-195, -44)	1.0 (-43, 42)	-85.2 (-176, -49)
	-89.3 (-98.4, -80.2) [注)]		-86.3 (-95.1, -77.5) [注)]	
10週と12週の平均値のベースラインからの変化率及びプラセボ群とエボロクマブ群の差(%)	-1.28 (-33.3, 26.1)	-75.28 (-88.2, -47.1)	0.80 (-34.4, 33.0)	-71.62 (-90.1, -50.0)
	-73.97# (-78.54, -69.41) [a, 注)]		-72.89# (-77.22, -68.57) [a, 注)]	

－アトルバスタチン20mg併用－

投与群	2週間に1回投与		4週間に1回投与	
	プラセボ (n=52)	エボロクマブ 140mg (n=51)	プラセボ (n=51)	エボロクマブ 420mg (n=51)
LDL-コレステロール（mg/dL）				
ベースライン	90.9 (44, 184)	95.8 (52, 175)	90.7 (48, 171)	98.0 (49, 185)
10週	88.9 (45, 187)	25.0 (2, 65)	89.0 (56, 172)	17.4 (0, 43)
12週	91.3 (50, 146)	26.8 (2, 91)	87.4 (56, 202)	29.4 (9, 117)
12週のベースラインからの変化量及びプラセボ群とエボロクマブ群の差	0.0 (−38, 57)	−69.1 (−149, −27)	−2.8 (−38, 33)	−68.6 (−172, −18)
	−69.6（−76.5, −62.6）注)		−65.5（−73.8, −57.1）注)	
12週のベースラインからの変化率及びプラセボ群とエボロクマブ群の差（%）	2.77 (−27.7, 129.5)	−72.48 (−97.1, −32.5)	−1.94 (−34.1, 43.8)	−69.05 (−93.0, −26.0)
	−75.85#（−83.55, −68.15）a, 注)		−66.87#（−72.88, −60.87）a, 注)	
10週と12週の平均値のベースラインからの変化量及びプラセボ群とエボロクマブ群の差	−1.2 (−31, 47)	−69.3 (−149, −18)	−2.4 (−36, 24)	−74.6 (−169, −35)
	−68.7（−75.3, −62.1）注)		−72.0（−79.5, −64.6）注)	
10週と12週の平均値のベースラインからの変化率及びプラセボ群とエボロクマブ群の差(%)	0.96 (−26.3, 105.7)	−72.55 (−96.4, −31.6)	−1.28 (−27.1, 34.8)	−75.62 (−92.6, −47.9)
	−74.41#（−81.21, −67.61）a, 注)		−74.27#（−78.93, −69.60）a, 注)	

a：主要評価項目

#: p <0.001（投与群、層別因子、来院時期、投与群と来院時期の交互作用を固定効果とした反復測定混合効果モデル）

注）プラセボ群とエボロクマブ群との差については最小二乗平均値（95%信頼区間）、それ以外の箇所には平均値（最小値，最大値）を示した。

17.1.2 国際共同長期試験

家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者100例（日本人7例を含む）にエボロクマブ420mgを2週間に1回又は4週間に1回投与（登録時又は登録前8週間以内にアフェレーシスを受けていなかった患者は4週間に1回で投与を開始し、受けていた患者は2週間に1回で投与を開始）した非盲検試験[11]の結果、24週に到達した67例（日本人5例を含む）のLDL-コレステロールはベースラインと比較して23.4±28.8%（平均値±標準偏差、以下同様）低下した。

副作用の発現割合は、18.0%（18/100例）であり、発現割合2%以上の副作用は、注射部位紅斑4.0%（4/100例）、頚動脈内膜中膜肥厚度増加4.0%（4/100例）、注射部位疼痛2.0%（2/100例）、発疹2.0%（2/100例）、蕁麻疹2.0%（2/100例）であった。[5.2参照]

17.1.3 海外第Ⅱ／Ⅲ相試験

外国人家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者49例にエボロクマブ420mgを4週間に1回投与したプラセボ対照二重盲検比較試験[12]の結果、12週時点のベースラインからのLDL-コレステロールの変化率はエボロクマブ群で−26.1±23.2%及びプラセボ群で6.1±18.3%であった。

副作用の発現割合は、エボロクマブ群で0.0%（0/33例）、プラセボ群で12.5%（2/16例）であり、本剤群で発現した副作用はなかった。[5.2参照]

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験

HMG-CoA還元酵素阻害剤で治療を受けている[注3]心血管系疾患患者27564例（日本人429例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験[13,14]において、最大耐用量のHMG-CoA還元酵素阻害剤[注4]との併用にて、エボロクマブ140mgを2週間に1回若しくはエボロクマブ420mgを4週間に1回、又はプラセボを2週間に1回若しくは4週間に1回26.1カ月間（日本人では25.3カ月間、いずれも中央値）投与した主要評価項目[注5]及び重要な副次評価項目[注6]の結果は表2、図1のとおりであった。エボロクマブ群では、プラセボ群と比較して主要評価項目である心血管イベント発現リスクが有意に低かった（p < 0.0001、層別ログランク検定）。

副作用の発現割合は、27525例（日本人428例を含む）中、エボロクマブ群で9.7%（1341/13769例）、プラセボ群で9.0%（1240/13756例）であった。本剤群で発現割合0.4%以上の副作用は、筋肉痛0.9%（123/13769例）、糖尿病0.5%（66/13769例）、下痢0.4%（56/13769例）、疲労0.4%（53/13769例）であった。[5.2参照]

注3）2週間以上の安定した脂質低下療法の後にLDL-コレステロールが70mg/dL以上又はnon-HDL-コレステロールが100mg/dL以上の患者

注4）アトルバスタチン20mg／日又は同等用量以上：アトルバスタチン20～80mg／日、シンバスタチン40～80mg／日、ロスバスタチン5～40mg／日、ピタバスタチン4mg／日

注5）心血管系疾患に起因する死亡、心筋梗塞、脳卒中、冠動脈血行再建又は不安定狭心症による入院のいずれかが最初に発生するまでの時間

注6）心血管系疾患に起因する死亡、心筋梗塞又は脳卒中のいずれかが最初に発生するまでの時間

表2　心血管系疾患患者を対象とした二重盲検試験の結果

	全体集団			日本人集団		
投与群	プラセボ (N=13780) n (%)	エボロクマブ (N=13784) n (%)	ハザード比# (95%信頼区間)	プラセボ (N=225) n (%)	エボロクマブ (N=204) n (%)	ハザード比# (95%信頼区間)
主要評価項目	1563 (11.34)	1344 (9.75)	0.85 (0.79, 0.92)	28 (12.44)	12 (5.88)	0.47 (0.24, 0.92)
重要な副次評価項目	1013 (7.35)	816 (5.92)	0.80 (0.73, 0.88)	11 (4.89)	6 (2.94)	0.61 (0.23, 1.65)
主要評価項目の各構成要素						
心血管系疾患に起因する死亡	240 (1.74)	251 (1.82)	1.05 (0.88, 1.25)	1 (0.44)	3 (1.47)	3.27 (0.34, 31.42)
致死性、非致死性心筋梗塞	639 (4.64)	468 (3.40)	0.73 (0.65, 0.82)	6 (2.67)	3 (1.47)	0.57 (0.14, 2.28)
致死性、非致死性脳卒中	262 (1.90)	207 (1.50)	0.79 (0.66, 0.95)	6 (2.67)	2 (0.98)	0.37 (0.07, 1.83)
冠動脈血行再建	965 (7.00)	759 (5.51)	0.78 (0.71, 0.86)	22 (9.78)	9 (4.41)	0.46 (0.21, 0.99)
不安定狭心症による入院	239 (1.73)	236 (1.71)	0.99 (0.82, 1.18)	3 (1.33)	2 (0.98)	0.76 (0.13, 4.57)

#: 無作為化層別因子（最終スクリーニング時のLDL-コレステロールと地域）によって層別化したCoxモデルに基づく

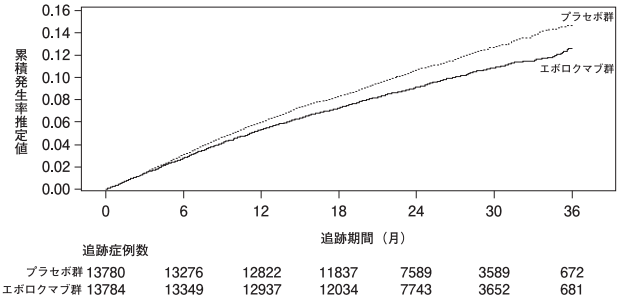


図1　主要評価項目[注5]の累積発生率推定値（全体集団）

17.1.5 国内第Ⅲ相試験

筋肉関連の副作用のため有効用量のHMG-CoA還元酵素阻害剤が投与できず[注7]、LDL-コレステロールをコントロールできない日本人高コレステロール血症患者61例（家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者6例を含む）を対象としたエゼチミブ対照二重盲検比較試験[15]の二重盲検期において、単独又は有効量以下のHMG-CoA還元酵素阻害剤との併用下で、エボロクマブ140mgを2週間に1回若しくはエボロクマブ420mgを4週間に1回、又はエゼチミブ10mgを1日1回投与した結果、投与10週後と12週後のベースラインからの平均LDL-コレステロール変化率の差は表3のとおりであった。

また、同試験[15]の非盲検期において、エボロクマブ140mgを2週間に1回又はエボロクマブ420mgを4週間に1回投与した結果、同試験[15]開始1年後のベースラインからのLDL-コレステロール変化率（平均値）は約-60%で推移した。

副作用の発現割合は、二重盲検期においては61例中、エボロクマブ群で17.5%（7/40例）、エゼチミブ群で14.3%（3/21例）であった。そのうち2例以上の症例において認められた副作用は、本剤群で注射部位疼痛5.0%（2/40例）であった。また、非盲検期における副作用の発現割合は58例中、12.1%（7/58例）であった。そのうち2例以上の症例において認められた副作用は、肝機能異常3.4%（2/58例）であった。[5.2参照]

注7）2種類以上のHMG-CoA還元酵素阻害剤の投与を試み、そのうち1種類以上のHMG-CoA還元酵素阻害剤で以下に記載した平均1日量又はそれ以下の用量で、耐え難いミオパチー、すなわち筋肉痛（CK値上昇を伴わない筋肉の疼痛、うずき又は筋力低下）、筋炎（CK値上昇を伴う筋肉症状）又は横紋筋融解症（CK値の顕著な上昇を伴う筋肉症状）のため、HMG-CoA還元酵素阻害剤投与継続が困難であった患者
○アトルバスタチン 10mg
○フルバスタチン 20mg
○プラバスタチン 10mg
○ロスバスタチン 2.5mg
○シンバスタチン 5mg
○ピタバスタチン 1mg

表3　HMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない高コレステロール血症患者を対象とした二重盲検試験の結果

投与群	エゼチミブ (n=21)	エボロクマブ[注8] (n=40)
LDL-コレステロール（mg/dL）		
ベースライン	181.9 (120，364)	192.8 (129，415)
10週	146.4 (78，390)	78.4 (25，210)
12週	151.0 (76，378)	79.7 (34，239)
12週のベースラインからの変化量及びエゼチミブ群とエボロクマブ群の差	−32.8 (−66，24)	−114.3 (−213，8)
	−79.4# (−96.7，−62.0) [注9]	
12週のベースラインからの変化率及びエゼチミブ群とエボロクマブ群の差（%）	−18.95 (−36.4，16.7)	−59.45 (−77.8，5.1)
	−40.14# (−48.68，−31.60) [a，注9]	
10週と12週の平均値のベースラインからの変化量及びエゼチミブ群とエボロクマブ群の差	−35.1 (−69，20)	−113.9 (−209，4)
	−77.6# (−93.9，−61.3) [注9]	
10週と12週の平均値のベースラインからの変化率及びエゼチミブ群とエボロクマブ群の差（%）	−20.26 (−35.6，7.3)	−59.79 (−79.3，2.2)
	−39.35# (−47.23，−31.48) [a，注9]	

a：主要評価項目
#：p <0.001（投与群、層別因子、来院時期、投与群と来院時期の交互作用を固定効果とした反復測定混合効果モデル）
注8）エボロクマブを2週間に1回投与した群とエボロクマブを4週間に1回投与した群の合計
注9）エゼチミブ群とエボロクマブ群との差については最小二乗平均値（95%信頼区間）、それ以外の箇所には平均値（最小値，最大値）を示した。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

エボロクマブはLDL受容体分解促進タンパク質であるPCSK9に高い親和性を示し[16]、PCSK9のLDL受容体への結合を阻害した[17]。また、培養ヒト肝細胞系において、PCSK9刺激によって低下したLDL取り込みを増加させた[18]（*in vitro*）。

18.2 血中コレステロールに対する作用

ハムスターにおいて、エボロクマブは肝臓のLDL受容体タンパク量を上昇させ、非HDL-コレステロールを低下させた[19]。サルにおいて、LDL-コレステロールを低下させた[20]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：エボロクマブ（遺伝子組換え）
Evolocumab（Genetical Recombination）
本　質：エボロクマブは、ヒトプロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン9型（PCSK9）に対する遺伝子組換えヒトIgG2モノクローナル抗体である。エボロクマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。エボロクマブは、441個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ2鎖）2本及び215個のアミノ酸残基からなるL鎖（λ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約144,000）である。

20．取扱い上の注意

20.1 凍結を避けて保存すること。
20.2 本剤は外箱に入れた状態で保存すること。外箱開封後は遮光して保存すること。

21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

ペン1本

23．主要文献

1）社内資料：Integrated Immunogenicity Report
2）社内資料：20110121試験 日本人第I相試験（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.10）
3）社内資料：20080397試験 海外第I相試験（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.9）
4）社内資料：20110231試験 日本人第II相試験（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.21）
5）社内資料：ポピュレーションPK試験報告書（2016年1月22日承認、CTD 2.7.2.3.5.8）
6）社内資料：20120341試験 肝機能障害患者における薬物動態（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.7）
7）社内資料：20140213試験 腎機能障害患者における薬物動態（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.8）
8）社内資料：20120122試験 日本人第III相試験（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.22）
9）社内資料：20110110試験 国際共同長期投与試験（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.23）
10）社内資料：20120138試験 国際共同長期投与試験（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.24）
11）社内資料：20110271試験 家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者を対象とした国際共同長期試験（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.28）
12）社内資料：20110233試験 家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者を対象とした海外第II/III相試験（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.27）
13）Sabatine MS，Giugliano RP，Keech AC，et al. :N Engl J Med. 2017; 376:1713-1722.
14）社内資料：20110118試験 日本人結果報告書
15）社内資料：20140234試験 日本人第III相試験（2019年6月18日承認、CTD 2.7.4.2及びCTD 2.7.6.1）
16）社内資料：R20080178 ヒトPCSK9に対する結合親和性試験（2016年1月22日承認、CTD 2.6.2.2.1.1）
17）社内資料：R20080177 PCSK9とLDL受容体の結合に対する影響試験（2016年1月22日承認、CTD 2.6.2.2.1.2）
18）社内資料：R20080176 肝細胞へのLDLの取り込み試験（2016年1月22日承認、CTD 2.6.2.2.1.4）
19）社内資料：R20080179 ハムスターにおける血清コレステロールと肝臓LDL受容体に対する作用（2016年1月22日承認、CTD 2.6.2.2.2.1）
20）社内資料：R20090025 カニクイザルの血清脂質に対する作用（2016年1月22日承認、CTD 2.6.2.2.2.2）

24．文献請求先及び問い合わせ先

アムジェン株式会社
メディカルインフォメーションセンター
〒107-6239 東京都港区赤坂九丁目7番1号
0120-790-549

アステラス製薬株式会社
メディカルインフォメーションセンター
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号
フリーダイヤル 0120-189-371

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

アムジェン株式会社

東京都港区赤坂九丁目7番1号

26.2 発売

アステラス製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照する

202X年X月作成（第1版）

貯法：室温保存
有効期間：36ヵ月

※最新の添付文書を参照する

日本標準商品分類番号
872189

承認番号	XXXXXXXXXX
販売開始	20XX年XX月

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

レクビオ® 皮下注 300mg シリンジ

LEQVIO® for s.c. injection syringe 300mg

処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

NOVARTIS

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果
家族性高コレステロール血症、高コレステロール血症
ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。
・心血管イベントの発現リスクが高い
・HMG-CoA還元酵素阻害剤で効果不十分、又はHMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない

5. 効能又は効果に関連する注意
〈効能共通〉
5.1 適用の前に十分な診察及び検査を実施し、家族性高コレステロール血症又は高コレステロール血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。
5.2 家族性高コレステロール血症以外の患者では、最新のガイドライン等を参考に、動脈硬化性心血管疾患、末梢動脈疾患、糖尿病、慢性腎臓病等の罹患又は既往歴等から、心血管イベントの発現リスクが高いことを確認し、本剤投与の要否を判断すること。［17.1.1、17.1.3-17.1.4参照］
5.3 家族性高コレステロール血症のうちホモ接合体については、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性について十分に理解した上で、本剤による治療の適否を慎重に判断すること。［17.1.5参照］
〈HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療が適さない場合〉
5.4 本剤は以下に示す患者に使用すること。
・副作用の既往等によりHMG-CoA還元酵素阻害剤の使用が困難な患者
・HMG-CoA還元酵素阻害剤の使用が禁忌とされる患者

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

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

8. 重要な基本的注意
8.1 本剤投与にあたっては、あらかじめ高コレステロール血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法、禁煙、他の虚血性心疾患のリスクファクター（糖尿病、高血圧症等）の軽減等も十分考慮すること。
8.2 HMG-CoA還元酵素阻害剤及び他の脂質異常症治療薬と併用する場合は、併用する薬剤の添付文書の2.禁忌、8.重要な基本的注意、9.特定の背景を有する患者に関する注意及び11.1重大な副作用の記載を必ず確認すること。［7.1参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットでは本剤の皮下投与により乳汁中への移行が確認されている。
9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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

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

14. 適用上の注意
14.1 薬剤投与前の注意
14.1.1 異物がないか目視により確認し、異常が認められる場合は使用しないこと。
14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下にのみ投与すること。

14.2.2 注射部位は腹部、上腕部又は大腿部とする。サンバーン、皮疹、炎症、皮膚感染症等、活動性の皮膚疾患や損傷がある部位には注射しないこと。

14.2.3 本剤は1回投与分を充填したプレフィルドシリンジである。1シリンジは1回のみの使用とすること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外第Ⅲ相試験において、1,830例に抗薬物抗体の検査を実施した。陽性が確認された患者は、投与前では1.8%(33/1,830例)、18ヵ月間の本剤投与期間中では4.9%（90/1,830例）であった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

高コレステロール血症患者(家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者を含む）を対象に、本剤100mgから300mgを皮下投与[注)]したときの血漿中濃度推移を下図に、薬物動態パラメータを下表にそれぞれ示す。200mg又は300mgを投与したときの見かけの分布容積は158～319Lであった[1)]。

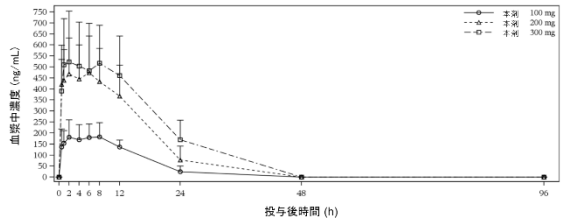


図 本剤100～300mgを皮下投与[注)]したときの血漿中濃度推移
（平均値±標準偏差、各8例）

表 本剤100～300mgを皮下投与[注)]したときの薬物動態パラメータ

投与量（mg）	100	200	300
Cmax (ng/mL)	211±80.3	539±183	607±218
AUC_{0-48h} (ng・h/mL)	3150±755	8580±2210	11200±4320
Tmax* (h)	3.83(0.50-8.00)	3.83(0.433-6.00)	6.04(1.00-11.7)
$T_{1/2}$ (h)	NA	6.80 ± 2.00 [a]	6.98, 8.18 [b]

n=8, 平均値±標準偏差
a： n=4、b：個別値（n=2）、NA：該当なし
＊中央値（最小値-最大値）

16.1.2 反復投与

LDL-C高値の被験者を対象に、本剤300mgを1ヵ月間隔で2回皮下投与[注)]したときのCmax及びAUC_{0-24h}に基づく累積係数は、スタチン非併用群で1.00及び0.967、スタチン併用群で1.31及び1.12であった。反復投与による明らかな累積は認められなかった[2)]（外国人データ）。

16.3 分布

血漿蛋白結合率は濃度依存的に低下し、0.5μg/mLで87.4%、50μg/mLで17.0%であった[3)]（*in vitro*）。

16.4 代謝

本剤は、エキソヌクレアーゼ及びエンドヌクレアーゼによる加水分解を介して代謝される[3)]（*in vitro*）。

16.5 排泄

健康成人に本剤300mgを単回皮下投与したとき、投与量の約16%が未変化体として尿中排泄された[3)]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1腎機能障害患者

健康成人（クレアチニンクリアランス（CLcr）90mL/min以上）、軽度腎機能障害患者（CLcr 60～89mL/min）、中等度腎機能障害患者（CLcr 30～59mL/min）、重度腎機能障害患者（CLcr 15～29mL/min）に本剤300mgを単回皮下投与したとき、健康成人に比べ、Cmaxがそれぞれ約2.3倍、約2.0倍、約3.3倍、及びAUC_{0-48h}が約1.6倍、約1.8倍、約2.3倍に増加した。本剤投与後60日目の健康成人、軽度腎機能障害患者、中等度腎機能障害患者及び重度腎機能障害患者における血清中LDLコレステロールのベースラインからの変化率は、それぞれ-57.6%、-35.1%、-53.1%及び-49.2%であり、血漿中PCSK9のベースラインからの変化率は、それぞれ-68.1%、-74.2%、-79.8%及び-67.9%であった[4)]（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者

健康成人、軽度肝機能障害患者（Child-Pugh分類A）、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh分類B）に本剤300mg単回皮下投与したとき、健康成人に比べ、Cmaxがそれぞれ約1.1倍、約2.1倍、及びAUC_{0-48h}が約1.3倍、約2.1倍に増加した。本剤投与後60日目の健康成人、軽度肝機能障害患者、及び中等度肝機能障害患者における血清中LDLコレステロールのベースラインからの変化率は、それぞれ-51.9%、-53.2%及び-39.7%であり、血漿中PCSK9のベースラインからの変化率は、それぞれ-73.9%、-70.3%及び-38.9%であった[5)]（外国人データ）。

注）本剤の承認された用法及び用量は1回300mgを初回、3ヵ月後に皮下投与し、以降6ヵ月に1回の間隔で皮下投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験（ORION-15）

最大耐用量[注1)]のHMG-CoA還元酵素阻害剤が投与されている、又は1種類以上のHMG-CoA還元酵素阻害剤に不耐である、日本人高コレステロール血症患者[注2)]312例を対象に、ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。本剤300mg又はプラセボを初回、3ヵ月後に皮下投与し、その6ヵ月後に皮下投与した。主要評価項目である投与180日目のLDLコレステロールのベースラインからの変化率は下表のとおりであった。また、投与180日目までのLDLコレステロールのベースラインからの変化率の推移は下図のとおりであった。なお、本剤群については、本剤の用法・用量である300mg投与時の結果のみを記載した。

注1）忍容性が認められ、継続投与可能な最大用量

注2）以下のいずれかに該当する患者

- 冠動脈疾患の既往を有する
- 以下に該当する動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版で「高リスク」に分類される
  - 糖尿病
  - 慢性腎臓病
  - 非心原性脳梗塞又は末梢動脈疾患を有する
  - 吹田スコア56点以上
- 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体を有する

表 LDLコレステロールの変化率

	プラセボ群 (57 例)	本剤 300mg 群 (99 例)
ベースライン値[a]	113.1±32.23	112.2±35.50
180 日目の測定値[a]	117.4± 39.73[d]	44.6±28.29[e]
180 日目の LDL コレステロールのベースラインからの変化率 (%)[b、c]	9.0［3.5, 14.5］[d]	-56.3［-61.1, -51.4 ］[e]

プラセボ群との変化率の差（%）[c]	-65.3［-72.0，-58.6］
p値[b]	p＜0.0001

a：平均値±標準偏差（mg/dL）

b：投与群、評価時点、評価時点と群の交互作用、ベースライン時のスタチン又はその他の脂質低下剤の有無を固定効果、ベースラインのLDLコレステロール値を共変量としたmixed-effect model with repeated measures（MMRM）（本剤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）による解析。

c：最小二乗平均値［95%信頼区間］

d：56例、e：96例

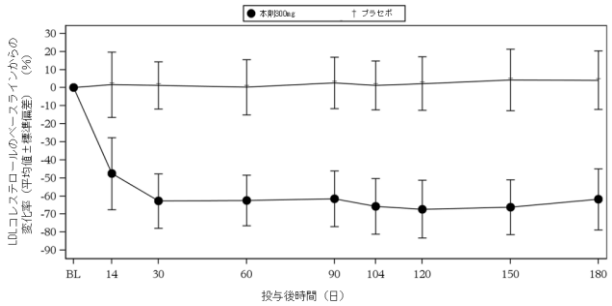


図 LDLコレステロールのベースラインからの変化率

1年間の治療期間中の副作用の発現割合は、本剤300mg群で13.1%（13/99例）であった。主な副作用は、注射部位反応5.1%（5/99例）であった[1)]。［5.2参照］

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（ORION-9 試験）

最大耐用量[注1)]のHMG-CoA還元酵素阻害剤が投与されている又はHMG-CoA還元酵素阻害剤に不耐の外国人家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者482例を対象に、ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。本剤300mg又はプラセボを初回、3ヵ月後に皮下投与し、以降6ヵ月に1回の間隔で2回皮下投与した。主要評価項目である投与510日目のLDLコレステロール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コレステロールのベースラインからの期間平均変化率は下表のとおりであった。

注1）忍容性が認められ、継続投与可能な最大用量

表 LDLコレステロールの変化率

	プラセボ群（240例）	本剤群（242例）
ベースライン値[a]	154.7±58.07	151.4±50.36
510日目の測定値[a]	162.4±69.21[f]	91.5±56.07[g]
510日目のLDLコレステロールのベースラインからの変化率（%）[b、c]	8.22［4.27，12.16］	-39.67［-43.72，-35.62］
プラセボ群との変化率の差（%）[b]	-47.89［-53.52，-42.26］	
p値[e]	p＜0.0001	
90日後から540日目までの期間平均変化率（%）[b、d]	6.22［3.26，9.17］	-38.08［-41.03，-35.14］
プラセボ群との変化率の差（%）[b]	-44.30［-48.48，-40.12］	
p値[e]	p＜0.0001	

a：平均値±標準偏差（mg/dL）、b：最小二乗平均値［95%CI］

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

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

e：固定順序法により検定の多重性を調整（投与510日目のLDLコレステロール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コレステロールのベースラインからの期間平均変化率の順）、有意水準5%（両側）

f：229例、g：231例

副作用の発現割合は、本剤群で24.1%（58/241例）であった。主な副作用は、注射部位反応 9.1%（22/241例）、注射部位紅斑 3.7%（9/241例）、注射部位疼痛 2.5%（6/241例）、注射部位そう痒感 2.5%（6/241例）であった[6)]。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（ORION-10 試験）

最大耐用量[注1)]のHMG-CoA還元酵素阻害剤が投与されている又はHMG-CoA還元酵素阻害剤に不耐で、動脈硬化性心血管疾患の既往を有する外国人高コレステロール血症患者1561例を対象に、ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。本剤300mg又はプラセボを初回、3ヵ月後に皮下投与し、以降6ヵ月に1回の間隔で2回皮下投与した。主要評価項目である投与510日目のLDLコレステロール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コレステロールのベースラインからの期間平均変化率は下表のとおりであった。

注1）忍容性が認められ、継続投与可能な最大用量

表 LDLコレステロールの変化率

	プラセボ群（780例）	本剤群（781例）
ベースライン値[a]	104.8±37.03	104.5±39.57
510日目の測定値[a]	102.3±43.00[f]	45.7±32.90[g]
510日目のLDLコレステロールのベースラインからの変化率（%）[b、c]	0.96［-1.48，3.40］	-51.28［-53.76，-48.81］
プラセボ群との変化率の差（%）[b]	-52.24［-55.65，-48.83］	
p値[e]	p＜0.0001	
90日後から540日目までの期間平均変化率（%）[b、d]	2.51［0.77，4.25］	-51.27［-53.00，-49.54］
プラセボ群との変化率の差（%）[b]	-53.78［-56.23，-51.33］	
p値[e]	p＜0.0001	

a：平均値±標準偏差（mg/dL）、b：最小二乗平均値［95%CI］

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

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

e：固定順序法により検定の多重性を調整（投与510日目のLDLコレステロール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コレステロールのベースラインからの期間平均変化率の順）、有意水準5%（両側）

f：666例、g：691例

副作用の発現割合は、本剤群で13.4%（105/781例）であった。主な副作用は、注射部位疼痛 2.9%（23/781例）、注射部位反応 1.7%（13/781例）であった[7)]。［5.2参照］

17.1.4 海外第Ⅲ相試験（ORION-11 試験）

最大耐用量[注1)]のHMG-CoA還元酵素阻害剤が投与されている又はHMG-CoA還元酵素阻害剤に不耐で、動脈硬化性心血管疾患の既往を有する又は動脈硬化性心血管疾患と同等のリスク[注2)]を有する外国人高コレステロール血症患者1617例を対象に、ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。本剤300mg又はプラセボを初回、3ヵ月後に皮下投与し、以降6ヵ月に1回の間隔で2回皮下投与した。主要評価項目である投与510日目のLDLコレステロール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コレステロールのベースラインからの期間平均変化率は下表のとおりであった。

注1）忍容性が認められ、継続投与可能な最大用量

注2）2型糖尿病、家族性高コレステロール血症又はフラミンガム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コレステロール100 mg/dL未満）

表 LDLコレステロールの変化率

	プラセボ群 (807例)	本剤群 (810例)
ベースライン値[a]	103.7±36.39	107.2±41.81
510日目の測定値[a]	105.3±43.77[f]	53.5±35.10[g]
510日目のLDLコレステロールのベースラインからの変化率（%）[b、c]	4.04 ［1.76, 6.31］	-45.82 ［-48.16,-43.48］
プラセボ群との変化率の差（%）[b]	-49.85［-53.07, -46.64］	
p値[e]	p＜0.0001	
90日後から540日目までの期間平均変化率（%）[b、d]	3.35 ［1.65, 5.05］	-45.82 ［-47.52, -44.13］
プラセボ群との変化率の差（%）[b]	-49.17［-51.57, -46.77］	
p値[e]	p＜0.0001	

a：平均値±標準偏差（mg/dL）、b：最小二乗平均値［95%CI］

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

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

e：固定順序法により検定の多重性を調整（投与510日目のLDLコレステロール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コレステロールのベースラインからの期間平均変化率の順）、有意水準5%（両側）

f：739例、g：724例

副作用の発現割合は、本剤群で15.2%（123/811例）であった。主な副作用は、注射部位反応 2.2%（18/811例）、注射部位紅斑 1.6%（13/811例）、注射部位疼痛 1.0%（8/811例）であった[8)]。［5.2参照］

17.1.5 海外第Ⅲ相試験（ORION-5 試験）

最大耐用量[注1)]のHMG-CoA還元酵素阻害剤が投与されている又はHMG-CoA還元酵素阻害剤に不耐である外国人家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者56例を対象に、ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。本剤300mg又はプラセボを初回、3ヵ月後に皮下投与した。主要評価項目である投与150日目のLDLコレステロールのベースラインからの変化率は下表のとおりであった。

注1）忍容性が認められ、継続投与可能な最大用量

表 LDLコレステロールの変化率

	プラセボ群 (19例)	本剤群 (37例)
ベースライン値[a]	356.7±122.37	294.0±136.29
150日目の測定値[a]	351.7±186.32[d]	282.7±149.48[e]
150日目のLDLコレステロールのベースラインからの変化率（%）[b、c]	2.39 ［-19.98, 24.75］	0.70 ［-14.03, 15.44］
プラセボ群との変化率の差（%）[b]	-1.68［-29.19, 25.83］	
p値	p=0.9047	

a：平均値±標準偏差（mg/dL）、b：最小二乗平均値［95%CI］

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

d：18例、e：34例

なお、LDLアフェレシスの実施有無別及びLDL受容体の遺伝子型別の部分集団における投与150日目のLDLコレステロールのベースラインからの変化率（事後解析）は下表のとおりであった。

表 LDLコレステロールの変化率（部分集団解析）

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

a：すべての患者で主要評価項目の評価時点である投与150日目まで、LDLコレステロールの測定時期はアフェレシス実施後と規定されていた。LDLアフェレシス実施後2週間以内は、LDL-C測定値がLDLアフェレシスによる影響を受けるとされており（動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症診療ガイド2023年版）、アフェレシス実施有の部分集団では、本剤群の76.9%（10/13例）及びプラセボ群の57.1%（4/7例）で、アフェレシス実施後2週間以内にLDLコレステロールのベースライン値が測定されていた。

b：肝細胞表面にLDL受容体を発現しない家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者

c：最小二乗平均値［95%CI］（例数）

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

e：最小二乗平均値［95%CI］

副作用の発現割合は、本剤群で5.4%（2/37例）であり、注射部位反応及び肝機能障害は認められなかった[9]［5.3参照］。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

インクリシランナトリウムは、*PCSK9* mRNAを標的とした二本鎖の低分子干渉リボ核酸（siRNA）であり、センス鎖に結合する3分岐型N-アセチルガラクトサミンを介して肝臓に取り込まれ、肝臓の*PCSK9* mRNAの分解を促進する。これにより、肝細胞上のLDL受容体の発現は増加し、LDLコレステロールの取り込みが促進され、血中LDLコレステロール値は低下する[10]。

18.2 血漿中PCSK9及び血清中LDLコレステロールに対する低下作用

カニクイザルへの単回又は反復皮下投与により、用量依存的かつ持続的な血漿中PCSK9及び血清中LDLコレステロール濃度低下作用が示され、最大93%及び74%の低下が認められた[11]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

インクリシランナトリウム（Inclisiran Sodium）

本質

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

分子式

$C_{529}H_{664}F_{12}N_{176}Na_{43}O_{316}P_{43}S_6$

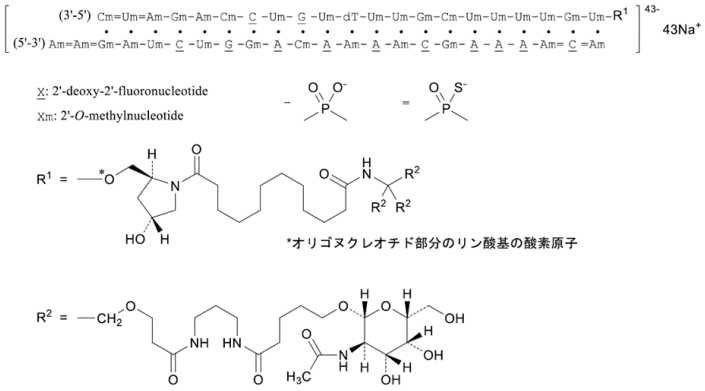
分子量

17,284.72

性状

白色～微黄色の塊

化学構造式



22. 包装

1シリンジ

23. 主要文献

1) 社内資料：国内第Ⅱ相試験（ORION-15）（202x年x月xx日承認、CTD 2.7.6-4.1.4）

2) 社内資料：海外第Ⅰ相試験（ALN-PCSSC-001）（202x年x月xx日承認、CTD 2.7.6-2.1.1）

3) 社内資料：吸収・分布・代謝・排泄（202x年x月xx日承認、CTD 2.7.2-3.1）

4) 社内資料：腎機能障害患者試験（202x年x月xx日承認、CTD 2.7.2-2.4.2）

5) Kallend D, et al.： J Clin Lipidol. 2022;16(2):208-219

6) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（ORION-9）（202x年x月xx日承認、CTD 2.7.6-4.1.1）

7) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（ORION-10）（202x年x月xx日承認、CTD 2.7.6-4.1.2）

8) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（ORION-11）（202x年x月xx日承認、CTD 2.7.6-4.1.3）

9) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（ORION-5）（202x年x月xx日承認、CTD 2.7.6-4.1.6）

10) 社内資料：作用機序の検討（202x年x月xx日承認、CTD 2.6.2-2.2）

11) 社内資料：*In vivo*薬理作用（202x年x月xx日承認、CTD 2.6.2-2.3）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト

〒105-6333　東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30

（祝日及び当社休日を除く）

www.novartis.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売（輸入）

ノバルティスファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門1-23-1

(01)

1.8.2 効能・効果（案），用法・用量（案）及び その設定根拠

目　　次

目　　次 2
1　効能又は効果欄 3
1.1　効能又は効果 3
1.2　効能又は効果の設定根拠 3
1.3　効能又は効果に関連する注意 5
1.4　効能又は効果に関連する注意の設定根拠 5
2　用法及び用量欄 5
2.1　用法及び用量 5
2.2　用法及び用量の設定根拠 6
2.3　用法及び用量に関連する注意 7
2.4　用法及び用量に関連する注意の設定根拠 7

1 効能又は効果欄

1.1 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

1.2 効能又は効果の設定根拠

インクリシランナトリウム（以下，本剤）は，プロ蛋白質転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型（PCSK9）蛋白質をコードする mRNA を標的とした低分子干渉リボ核酸（siRNA）治療薬である。本剤の PCSK9 発現低下効果により肝細胞表面上の低比重リポ蛋白受容体（LDLR）量は増加し，LDLR による低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）の取り込みが促進されることによって循環血中の LDL-C 濃度を低下させる。

日本人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患者に対する有効性及び安全性は，国内第 II 相試験（ORION-15）及び外国試験の臨床試験成績に基づき評価した。

ORION-15 は，日本動脈硬化学会により作成された動脈硬化性疾患予防ガイドライン（以下，JAS ガイドライン）2017 年版に基づき，冠動脈疾患の既往を有する患者，冠動脈疾患の既往がない場合には「高リスク」に分類される患者，並びに家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体（HeFH）患者のうち，最大耐用量の HMG-CoA 還元酵素阻害剤（スタチン）が投与されている又はスタチン不耐の，LDL-C が高値の日本人患者を対象に，本剤 100 mg，200 mg，300 mg を Day 1, Day 90, Day 270 に皮下投与したときの有効性，安全性，忍容性及び PK を評価した二重盲検比較試験である。主要評価項目である Day 180 の LDL-C のベースラインからの変化率は，用量依存的に低下し，本剤 300 mg のプラセボに対する優越性が示された[2.5-4.3.2.1.2 項]。副次評価項目である Day 180 の PCSK9 のベースラインからの変化率についても，用量依存的な低下効果の増加が認められた[2.5-4.3.2.4.2 項]。また，部分集団解析の結果，HeFH 患者も全体集団と同じく，本剤 300 mg による LDL-C 低下作用が認められた[2.7.3-3.3.3 項]。外国第 III 相検証試験である ORION-9，ORION-10，ORION-11 は，それぞれ HeFH 患者，動脈硬化性心血管疾患（ASCVD）の既往を有する患者，ASCVD の既往又は ASCVD と同等のリスクを有する患者のうち，最大耐用量のスタチンが投与されている又はスタチン不耐の，LDL-C が高値の患者を対象に，本剤 300 mg を Day 1，Day 90，それ以降 6 ヵ月間隔で皮下投与したときの 18 ヵ月間の有効性，安全性，及び忍容性を評価した二重盲検比較試験である。いずれの試験でも，co-primary endpoint として設定した主要評価項目，すなわち Day 510 の LDL-C のベースラインからの変化率，及び Day 90 後 Day 540 までの LDL-C のベースラインからの期間平均変化率で，本剤 300 mg のプラセボに

対する優越性が検証された[2.5-4.3.2.1.1 項]。副次評価項目である Day 510 の PCSK9 のベースラインからの変化率についても，本剤群でプラセボ群と比べて有意な低下効果が認められた[2.5-4.3.2.4.1 項]。また，ORION-15，及び外国第 III 相検証試験の併合データ（ORION-9，ORION-10，ORION-11）のいずれでも，本剤 300 mg の LDL-C 低下効果はベースラインのスタチン使用の有無によらずプラセボよりも大きく，全体集団と同じ傾向であったことから，スタチンによる治療が適さない患者も本剤の投与対象になると考える[2.7.3-3.3.5 項]。

家族性高コレステロール血症ホモ接合体（HoFH）患者を対象とした外国第 III 相試験である ORION-5 は，二重盲検パート（Day 180 まで）と非盲検パートから成り，本剤 300 mg を Day 1，Day 90，それ以降 6 ヵ月間隔で皮下投与した 24 ヵ月間の試験である。主要評価項目である Day 150 の LDL-C のベースラインからの変化率では，本剤 300 mg のプラセボに対する優越性を示せなかった。本試験には本剤の作用機序を考慮すると有効性が期待できないと考えられる肝細胞表面に LDLR を発現しない null/null 型ホモ接合体の患者，及びアフェレシス療法を受けていた患者が含まれており，これらが交絡因子となった可能性がある。副次評価項目である Day 150 の PCSK9 のベースラインからの変化率では，プラセボ群と比較して本剤群で大きな低下効果を示した。ORION-9 に組み入れられた，臨床的に HoFH の表現型を示す真のホモ接合体，複合ヘテロ接合体，又はダブルヘテロ接合体の患者を対象とした部分集団解析の結果，全体集団と同じく本剤群で LDL-C 低下効果が大きかった[2.5-4.4.1 項]。

ORION-15 及び外国第 III 相試験併合データ（ORION-9，ORION-10，ORION-11）ではいずれも本剤 300 mg 投与は忍容であり，安全であった。また，日本人で特有に認められる安全性上の問題はなかった[2.5-5.8 項]。また，ORION-5 での本剤の安全性プロファイルも他の第 III 相試験と同様であり，HoFH 患者での安全性上の懸念は特段認められなかった[2.5-5.5.2 項]。

本剤を最長 4 年間投与したときの有効性及び安全性を評価した外国第 II 相継続投与試験である ORION-3 の結果，LDL-C の低下は維持され，新たな安全性上の問題は認められなかった[2.5-4.5 項]，[2.5-5.5.3 項]。また，軽度，中等度又は重度の腎機能障害患者を対象とした ORION-7，並びに軽度又は中等度の肝機能障害患者を対象とした ORION-6 の結果，これらの患者と正常な腎機能又は肝機能を有する被験者で LDL-C 低下の大きな違いはみられず，忍容性は良好であった[2.5-4.6.2 項]，[2.5-5.5.2 項]。

以上より，効能又は効果（案）を「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」と設定した。

1.3 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 適用の前に十分な診察及び検査を実施し，家族性高コレステロール血症又は高コレステロール血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。

5.2 家族性高コレステロール血症以外の患者では，最新のガイドライン等を参考に，動脈硬化性心血管疾患，末梢動脈疾患，糖尿病，慢性腎臓病等の罹患又は既往歴等から，心血管イベントの発現リスクが高いことを確認し，本剤投与の要否を判断すること。

5.3 家族性高コレステロール血症のうちホモ接合体については，「17.臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性について十分に理解した上で，本剤による治療の適否を慎重に判断すること。

〈HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療が適さない場合〉

5.4 本剤は以下に示す患者に使用すること。

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

1.4 効能又は効果に関連する注意の設定根拠

5.1 本剤適用の前に家族性高コレステロール血症又は高コレステロール血症であることを確認する必要があることから，他の脂質低下剤を参考に設定した。

5.2 本剤の臨床試験は心血管イベントの発症リスクが高い患者を対象に実施した。心血管イベントリスクが高い疾患である家族性高コレステロール血症以外の患者に本剤を投与する場合には，心血管イベント発症リスクが高いことを確認する必要があることから設定した。

5.3 HoFH には本剤の作用機序を考慮すると有効性が期待できないと考えられる，肝細胞表面に LDLR を発現しない null/null 型の患者が含まれること，また，HoFH を対象とした外国第 III 相試験（ORION-5）で主要評価項目を達成できず，LDL アフェレシスの実施有無別（アフェレシス実施後 2 週間以内は LDL-C 値に影響を及ぼすとされている）及び LDLR 遺伝子型別の部分集団解析を事後的に実施したことから，設定した。

5.4 スタチンによる治療が適さない場合について，本剤の投与対象となる患者をより明確にするために設定した。

2 用法及び用量欄

2.1 用法及び用量

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

2.2 用法及び用量の設定根拠

日本人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患者に対する用法・用量は，外国第 III 相試験（ORION-9，ORION-10，ORION-11）及び国内第 II 相試験（ORION-15）の結果を中心に検討した。

外国第 III 相試験（ORION-9，ORION-10，ORION-11）の用法・用量は外国第 I 相試験（ALN-PCSSC-001），外国第 II 相試験（ORION-1），及び母集団 PD 解析のシミュレーション結果に基づき設定した。ALN-PCSSC-001 の結果，本剤 300 mg 群で LDL-C 値及び PCSK9 値に最大の低下が認められ，これよりも高用量では意味のある追加的な効果は確認されなかった。検討したすべての用法・用量で忍容性は良好であった。ORION-1 試験でも同様に本剤 300 mg 群で LDL-C 値と PCSK9 値に最大の低下が認められ，また，1 回投与（Day 1 に投与）と比べて 2 回投与（Day 1 及び Day 90 に投与）で LDL-C の低下は大きかった。検討したすべての用法・用量で忍容性は良好であった[2.5-4.2 項]。以上より，外国第 III 相試験で用いる用量として 300 mg を選択した。また，ORION-1 のデータを用いたシミュレーションの結果，検討したいずれの投与レジメンでも LDL-C が同様に低下し，差はわずかであったことから，実臨床での患者の来院スケジュール及び ORION-1 の結果で 1 回投与に比べて 2 回投与で追加の効果が得られたことを考慮し，初回投与から 3 ヵ月後に再度投与し，その後は 6 ヵ月ごとに皮下投与するスケジュールが適していると考え，外国第 III 相試験ではこの投与レジメンを選択した[2.5-4.2 項]。外国第 III 相試験（ORION-9，ORION-10，ORION-11）で本剤 300 mg を Day 1，90，270，450 に皮下投与した結果，本剤群でプラセボ群と比べて有意に LDL-C 及び PCSK9 が低下し，その効果は 18 ヵ月間の試験期間中持続した[2.5-4.3.2.1.1 項]。また，忍容性は良好であり，注射部位に発現した有害事象の発現割合が本剤群で高かったことを除き，プラセボ群と臨床的に重要な安全性プロファイルの差は認められなかった[2.5-5.8 項]。注射部位に発現した有害事象は，主に軽度で一過性であり，後遺症なく消失した[2.5-5.3.1 項]。さらに，これらの第 III 相試験を含む複数の外国臨床試験から得られたデータを用いた母集団 PD 解析により，本剤 300 mg を Day 1，Day 90，それ以降 6 ヵ月間隔で皮下投与したときの PCSK9 及び LDL-C の低下をシミュレートした結果，用法・用量の妥当性が確認された[2.5-4.6.1 項]。

国内第 II 相用量設定試験（ORION-15）では，高コレステロール血症患者を対象に本剤 100 mg，200 mg，又は 300 mg を Day 1 及び 90 に皮下投与した結果，本剤群でプラセボ群と比べて有意に LDL-C 及び PCSK9 が低下した。本剤の用量増加に伴い LDL-C 及び PCSK9 の低下効果が増加し，300 mg で最大の効果が得られた[2.5-4.3.2 項]。また，検討したすべての用量で忍容性は良好であった[2.5-5.2 項～5.4 項]。さらに，外国臨床試験のデータに ORION-15 のデータを加えた母集団 PD 解析を行い，日本人の仮想集団でも 300 mg を Day 1，Day 90 及びその後 6 ヵ月間隔で皮下投与することの妥当性が確認された[2.5-4.6.1 項]。また，ASCVD 発症に関連する non-HDL-C，Apo-B 及び総コレステロールの低下も本剤 300 mg 投与により最も大きかったことから，300 mg が至適用量であることが支持されたと考える[2.5-4.3.2.5.2 項]。

また，国内第 II 相試験（ORION-15）及び外国第 III 相試験併合の部分集団解析，腎機能障害患者を対象とした ORION-7，及び肝機能障害患者を対象とした ORION-6 の結果，本剤の用量調節を必要とする部分集団は高齢者を含め，特定されなかった[2.5-4.6.2 項]，[2.5-5.8 項]。

以上より，本剤の用法・用量は「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 ヵ月後に皮下投与し，以降 6 ヵ月に 1 回の間隔で皮下投与する。」が適切であると判断した。

2.3 用法及び用量に関連する注意

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

7.2 初回投与後の血中脂質値を測定し，患者の状態等も考慮して継続の可否を検討すること。投与を継続する場合は血中脂質値を定期的に検査し，本剤に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。

2.4 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

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

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

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

目　　次

目　　次 2
1 「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」欄 3
1.1 「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」 3
1.2 「2.禁忌（次の患者には投与しないこと）」の設定根拠 3
2 「8. 重要な基本的注意」欄 3
2.1 「8. 重要な基本的注意」 3
2.2 「8. 重要な基本的注意」の設定根拠 3
3 「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」欄 3
3.1 「9.5 妊婦」欄 3
3.1.1 「9.5 妊婦」 3
3.1.2 「9.5 妊婦」の設定根拠 3
3.2 「9.6 授乳婦」欄 4
3.2.1 「9.6 授乳婦」 4
3.2.2 「9.6 授乳婦」の設定根拠 4
3.3 「9.7 小児等」欄 4
3.3.1 「9.7 小児等」 4
3.3.2 「9.7 小児等」の設定根拠 4
4 「11. 副作用」欄 4
4.1 「11. 副作用」 4
4.2 「11. 副作用」の設定根拠 4
5 「14. 適用上の注意」欄 5
5.1 「14. 適用上の注意」 5
5.2 「14. 適用上の注意」の設定根拠 5
6 「15. その他の注意」欄 5
6.1 「15.1 臨床使用に基づく情報」欄 5
6.1.1 「15.1 臨床使用に基づく情報」 5
6.1.2 「15.1 臨床使用に基づく情報」の設定根拠 5

1 「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」欄

1.1 「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（赤枠）

1.2 「2.禁忌（次の患者には投与しないこと）」の設定根拠

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合，重篤な過敏症症状が発現する可能性が考えられることから，一般的な注意として記載した。

2 「8. 重要な基本的注意」欄

2.1 「8. 重要な基本的注意」

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

8.2 HMG-CoA 還元酵素阻害剤及び他の脂質異常症治療薬と併用する場合は、併用する薬剤の添付文書の 2. 禁忌、8. 重要な基本的注意、9. 特定の背景を有する患者に関する注意及び 11. 1 重大な副作用の記載を必ず確認すること。［7. 1 参照］

2.2 「8. 重要な基本的注意」の設定根拠

8.1 高コレステロール血症治療剤に共通する注意事項として設定した。

8.2 本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤及び他の脂質異常症治療薬を併用する場合は，併用する薬剤の注意事項も遵守する必要があることから設定した。

3 「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」欄

3.1 「9.5 妊婦」欄

3.1.1 「9.5 妊婦」

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

3.1.2 「9.5 妊婦」の設定根拠

非臨床試験の結果から，妊娠中の胎児でインクリシラン投与によるリスクが生じる可能性は低いと考えられる。しかしながら，妊娠中の女性を対象とした臨床試験は実施しておらず，妊婦への投与経験が少ないため，新生児の発達に対するリスクは不明である。

3.2 「9.6 授乳婦」欄

3.2.1 「9.6 授乳婦」

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

3.2.2 「9.6 授乳婦」の設定根拠

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

3.3 「9.7 小児等」欄

3.3.1 「9.7 小児等」

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

3.3.2 「9.7 小児等」の設定根拠

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

4 「11. 副作用」欄

4.1 「11. 副作用」

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

11.2 その他の副作用

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

4.2 「11. 副作用」の設定根拠

注射部位反応は，本剤の企業中核データシートに記載の副作用に基づき設定した。肝機能障害は，国内第Ⅱ相試験（ORION-15）において肝機能障害に関連する有害事象の発現割合がプラセボ群と比較して本剤 300 mg 群で高かったこと，また本剤との因果関係が否定できないと判断され

た事象が複数例で認められていることを踏まえて設定した。発現割合は，海外第Ⅲ相試験（ORION-5，ORION-9，ORION-10，ORION-11）及び国内第Ⅱ相試験（ORION-15）の本剤群における副作用集計結果に基づき記載した。

5 「14. 適用上の注意」欄

5.1 「14. 適用上の注意」

14.1 薬剤投与前の注意

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

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下にのみ投与すること。

14.2.2 注射部位は腹部、上腕部又は大腿部とする。サンバーン、皮疹、炎症、皮膚感染症等、活動性の皮膚疾患や損傷がある部位には注射しないこと。

14.2.3 本剤は1回投与分を充填したプレフィルドシリンジである。1シリンジは1回のみの使用とすること。

5.2 「14. 適用上の注意」の設定根拠

本剤の臨床試験及び企業中核データシートに基づき設定した。

6 「15. その他の注意」欄

6.1 「15.1 臨床使用に基づく情報」欄

6.1.1 「15.1 臨床使用に基づく情報」

海外第Ⅲ相試験において、1,830 例に抗薬物抗体の検査を実施した。陽性が確認された患者は、投与前では 1.8%（33/1,830 例）、18 ヵ月間の本剤投与期間中では 4.9%（90/1,830 例）であった。

6.1.2 「15.1 臨床使用に基づく情報」の設定根拠

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

1.9 一般的名称に係る文書

1 医薬品一般的名称（JAN）

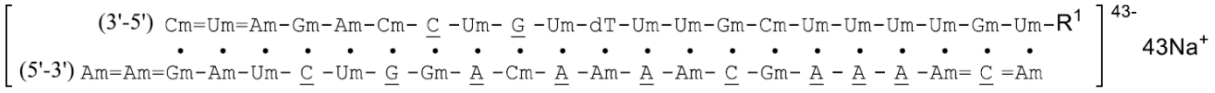
医薬品一般的名称は，2022 年 1 月 20 日付薬生薬審発 0120 第 4 号により，以下のとおり通知された。

登録番号：303-2-B12

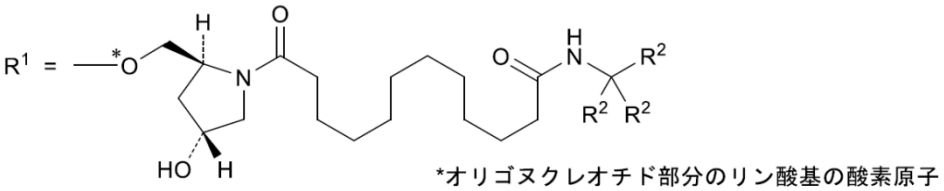
JAN（日本名）：インクリシランナトリウム

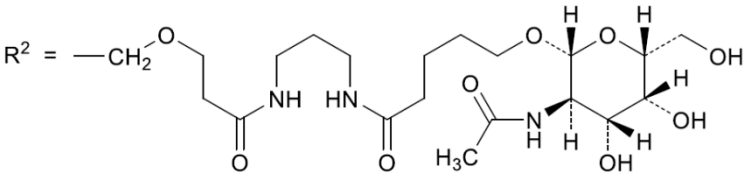
JAN（英名）：Inclisiran Sodium

構造式：





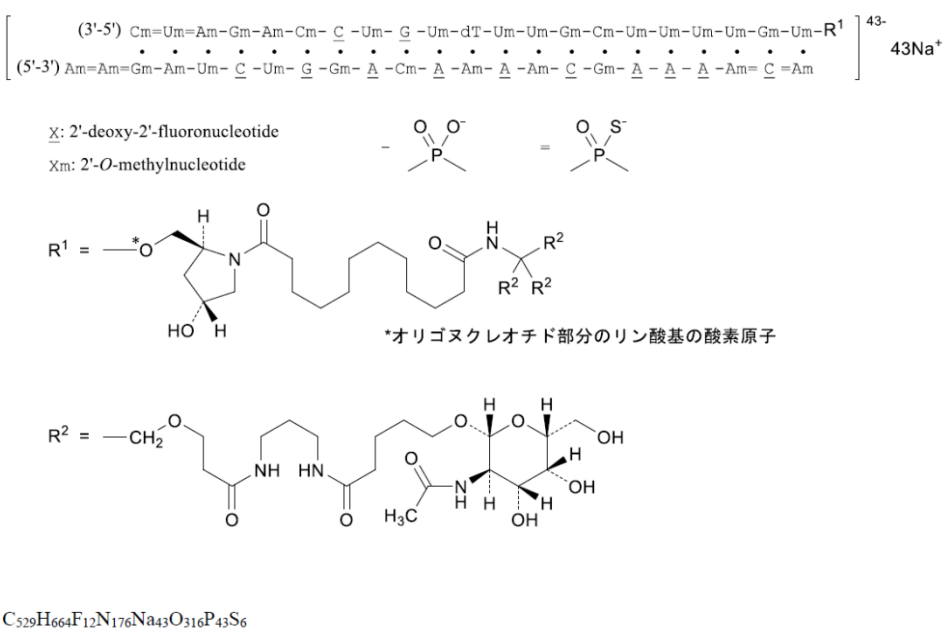




2 国際一般名（INN）

Inclisiran：WHO Drug Information Vol. 30, No. 3, 2016, Recommended INN List 76 の 504 頁に r-INN として収載された。

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

本　　質	和名：インクリシランナトリウムは，プロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型（PCSK9）に対する siRNA 誘導体のナトリウム塩であり，センス鎖の 3’末端に 3 つの GalNAc を含むリガンド部が結合している。siRNA 部分は，部分的に化学修飾された 21 個のヌクレオチド残基からなるセンス鎖及び化学修飾された 23 個のヌクレオチド残基からなるアンチセンス鎖から構成される 2 本鎖オリゴヌクレオチドである。 英名：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.
構　造　式	 $C_{529}H_{664}F_{12}N_{176}Na_{43}O_{316}P_{43}S_6$
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
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 300mg を初回，3 ヵ月後に皮下投与し，以降 6 ヵ月に 1 回の間隔で皮下投与する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分　量	原体：インクリシランナトリウム 製剤：レクビオ皮下注 300mg シリンジ（インクリシランナトリウム 300mg を含有）
毒　　性	単回投与毒性試験 実施せず

毒性（続き）

反復投与毒性試験

動物種	投与期間(週間)	投与経路	投与量(mg/kg)	無毒性量(mg/kg)	主な所見
マウス	4	皮下	0, 30, 100, 300, QW	300	300 mg/kg：T-Cho↓（雌），HDL-C↓（雌），TG↑（雌） ≥ 30 mg/kg：LDL-C↓，T-Cho↓（雄），HDL-C↓（雄），TG↑（雄），投与部皮下のマクロファージの空胞化
ラット	4	皮下	0, 30, 100, 300, QW	300	≥ 100 mg/kg：LDL-C↓（雌），腎尿細管の好塩基性色素沈着 ≥ 30 mg/kg：HDL-C↓，T-Cho↓，LDL-C↓（雄），肝細胞空胞化，最終投与部位の単核球浸潤
ラット	4	皮下	0, 10, 50, 250, Q2W 10, QW	250 Q2W 10 QW	250 mg/kg Q2W：ALP↑（雌），投与部位の変色（雄），肝臓重量の高値（雌） ≥ 50 mg/kg Q2W：肝細胞の空胞化，腎尿細管の好塩基性顆粒 50 mg/kg Q2W：投与部位の変色（雌） ≥ 10 mg/kg Q2W：LDL-C↓，HDL-C↓，T-Cho↓，投与部皮下の炎症及び出血 10 mg/kg QW：LDL-C↓，HDL-C↓，T-Cho↓，投与部位の変色（雄），投与部位の炎症（雄），肝細胞空胞化，投与部皮下の炎症及び出血 回復性試験群：いずれも休薬による回復又は回復傾向あり 250 mg/kg Q2W：T-Cho↓（雌），LDL-C↓（雌）HDL-C↓（雌），腎尿細管の好塩基性顆粒（雌） ≥ 50 mg/kg Q2W：肝細胞空胞化（雌） 10 及び 250 mg/kg Q2W：肝細胞空胞化（雄） 10 mg/kg QW：肝細胞空胞化（雄）

毒性（続き）

反復投与毒性試験（続き）

動物種	投与期間(週間)	投与経路	投与量(mg/kg)	無毒性量(mg/kg)	主な所見
ラット	15	皮下	0, 10, 50, 250, Q4W 25, Q2W	250 Q4W 25 Q2W	250 mg/kg Q4W：総蛋白↓（雄），グロブリン↓（雄），カリウム↓（雄），副腎重量↑（雄），皮質尿細管上皮細胞の変性，肝臓の単核細胞浸潤（雌） ≥ 50 mg/kg Q4W：腎尿細管上皮細胞の好塩基性顆粒，肝細胞空胞化（雌），肝臓の単核細胞浸潤（雄） ≥ 10 mg/kg Q4W：LDL-C↓，HDL-C↓，T-Cho↓，肝細胞空胞化（雄） 25 mg/kg Q2W：LDL-C↓，HDL-C↓，T-Cho↓，総蛋白↓（雄），グロブリン↓（雄），副腎重量↑（雄），腎尿細管上皮細胞の好塩基性顆粒，肝細胞空胞化，肝臓の単核細胞浸潤（雄） 回復性試験群：いずれも休薬による回復又は回復傾向あり 250 mg/kg Q4W：腎尿細管上皮細胞の好塩基性顆粒 ≥ 50 mg/kg Q4W：肝細胞空胞化（雄）

毒性（続き）

反復投与毒性試験（続き）

動物種	投与期間(週間)	投与経路	投与量(mg/kg)	無毒性量(mg/kg)	主な所見
ラット	29	皮下	0, 10, 50, 250, Q4W	250	250 mg/kg：投与部位の紅斑及び浮腫（雄），血小板数↓（雌），LDL-C↓（雄），ALP↑，ALT↑（雄），投与部位の暗色巣又は暗色化（雄），皮質尿細管上皮細胞の空胞化 ≥ 50 mg/kg：LDL-C↓（雌），肝臓の淡色化（雄），腎尿細管上皮細胞の好塩基性顆粒，投与部位の血管周囲単核細胞浸潤又は出血 ≥ 10 mg/kg：投与部位の暗色巣又は暗色化（雌），肝細胞空胞化 回復性試験群：いずれも休薬による回復又は回復傾向あり 250 mg/kg：肝臓の淡色化，腎尿細管上皮細胞の好塩基性顆粒，皮質尿細管上皮細胞の空胞化（雄） ≥ 50 mg/kg：好塩基性肝細胞巣（雌） ≥ 10 mg/kg：肝細胞空胞化（50 mg/kg の雄を除く）
サル 雄	4	皮下	0, 30, 100, 300, QW	300	300 mg/kg：腎尿細管上皮細胞の好塩基性顆粒 ≥ 30 mg/kg：LDL-C↓，T-Cho↓，TG↓，ALP↑
サル	4	皮下	0, 10, 50, 250, Q2W 30, QW	250 Q2W 30 QW	250 mg/kg Q2W：ALP↑ ≥ 10 mg/kg Q2W：LDL-C↓，T-Cho↓，リンパ節の空胞化マクロファージの集簇 30 mg/kg QW：LDL-C↓，T-Cho↓，リンパ節の空胞化マクロファージの集簇 回復性試験群：いずれも休薬による回復又は回復傾向あり ≥ 50 mg/kg Q2W，30 mg/kg QW：リンパ節の空胞化マクロファージの集簇 ≥ 10 mg/kg Q2W，30 mg/kg QW：LDL-C↓，T-Cho↓

毒性（続き）

反復投与毒性試験（続き）

動物種	投与期間(週間)	投与経路	投与量(mg/kg)	無毒性量(mg/kg)	主な所見
サル	15	皮下	0, 10, 50, 250, Q4W 125, Q2W	250 Q4W 125 Q2W	≥ 50 mg/kg Q4W：肝細胞の好塩基性顆粒 ≥ 10 mg/kg Q4W：LDL-C↓，T-Cho↓，PCSK9↓，リンパ節の空胞化マクロファージの集簇 125 mg/kg Q2W：LDL-C↓，T-Cho↓，PCSK9↓，リンパ節の空胞化マクロファージの集簇，肝細胞の好塩基性顆粒 回復性試験群：いずれも休薬による回復又は回復傾向あり 250 mg/kg Q4W：肝細胞の好塩基性顆粒 ≥ 50 mg/kg Q4W：リンパ節の空胞化マクロファージの集簇 ≥ 10 mg/kg Q4W：LDL-C↓，T-Cho↓，PCSK9↓ 125 mg/kg Q2W：LDL-C↓，T-Cho↓，PCSK9↓，肝細胞の好塩基性顆粒，リンパ節の空胞化マクロファージの集簇
サル	40	皮下	0, 30, 100, 300, Q4W	300	300 mg/kg：投与部位の紅斑及び浮腫（雌） ≥ 100 mg/kg：ALT↑（雌），ALP↑（雄） ≥ 30 mg/kg：LDL-C↓，T-Cho↓，PCSK9↓，リンパ節の空胞化マクロファージの集簇，肝細胞の好塩基性顆粒 回復性試験群：いずれも休薬による回復又は回復傾向あり 300 mg/kg：LDL-C↓，T-Cho↓，PCSK9↓，リンパ節の空胞化マクロファージの集簇，肝細胞の好塩基性顆粒

ALP：アルカリホスファターゼ，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，HDL-C：高比重リポ蛋白コレステロール，LDL-C：低比重リポ蛋白コレステロール，PCSK9：プロ蛋白質転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型，QW：週に 1 回投与，Q2W：2 週に 1 回投与，Q4W：4 週に 1 回投与，T-Cho：総コレステロール，TG：トリグリセリド

<table>
<tr><td>副　作　用</td><td>国内第 II 相試験（ORION-15）おいて，1 年間の治療期間中に本剤 300 mg 群で発現した副作用情報は以下のとおりである。
副作用発現率：13.1%（13/99 例）
<table>
<tr><td>副作用の種類</td><td>例数（%）</td></tr>
<tr><td>注射部位反応</td><td>5 (5.1)</td></tr>
<tr><td>血中クレアチンホスホキナーゼ増加</td><td>3 (3.0)</td></tr>
<tr><td>C-反応性蛋白増加</td><td>2 (2.0)</td></tr>
<tr><td>倦怠感</td><td>1 (1.0)</td></tr>
<tr><td>肝機能異常</td><td>1 (1.0)</td></tr>
<tr><td>好酸球百分率増加</td><td>1 (1.0)</td></tr>
<tr><td>肝機能検査値上昇</td><td>1 (1.0)</td></tr>
<tr><td>糖尿病</td><td>1 (1.0)</td></tr>
<tr><td>コントロール不良の糖尿病</td><td>1 (1.0)</td></tr>
<tr><td>筋痙縮</td><td>1 (1.0)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>会　　社</td><td>ノバルティスファーマ株式会社　製剤：輸入</td></tr>
</table>

1.12 添付資料一覧

目　次

目　次 2
1　第 3 部 3
2　第 4 部 3
3　第 5 部 12

1 第 3 部

添付資料番号	表　題	試験実施期間及び試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考
3.2　データ又は報告書				
－	原薬：インクリシランナトリウム 製剤：レクビオ皮下注 300mg シリンジ	－	海外	評価

2 第 4 部

添付資料番号	Report No. /Study No.	表　題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考
4.2　試験報告書						
4.2.1　薬理試験						
4.2.1.1　効力を裏付ける試験						
4.2.1.1-1	BIO14020	IDENTIFICATION OF PCSK9 TARGETING SIRNA CANDIDATES IN SUPPORT OF LEAD SELECTION FOR ALN-PCSSC	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	評価
4.2.1.1-2	BIO14041	ANALYSIS OF HUMAN PROPROTEIN CONVERTASE SUBTILISIN/KEXIN TYPE 9 POLYMORPHISM VARIATIONS IN SUPPORT OF ALN-PCSSC	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	評価
4.2.1.1-3	BIO14048	Pharmacodynamic Evaluation of ALN-60212 in hPCSK9 Transgenic Mice Following Single Subcutaneous Injection	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	評価
4.2.1.1-4	20049640	A Pharmacodynamic Evaluation of ALN-PCSSC Following Subcutaneous Injection of Cynomolgus Monkeys	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	評価
4.2.1.1-5	20052053	PCSK9 LEAD REGIMEN STUDY BY SUBCUTANEOUS INJECTION OF CYNOMOLGUS MONKEYS	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	評価

添付資料番号	Report No. /Study No.	表　題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考
4.2.1.1-6	8299434	The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of ALN-PCSSC After a Single Intravenous, or Single or Multiple Subcutaneous, Doses to Cynomolgus Monkeys	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	評価
4.2.1.2　副次的薬理試験						
4.2.1.2-1	BIO14019	In Vitro “Off-Target” Analysis of ALN-60212, the PCSK9-Targeting siRNA Component of ALN-PCSSC	2022 年 10 月 27 日	米国	海外	評価
4.2.1.2-2	DIS R2120284	ASGR1, ASGR2, INSYN2B, and SULF1 Comparative Target Expression Profiling	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	評価
4.2.1.3　安全性薬理試験						
4.2.1.3-1	8297017	ALN-PCSSC: A Cardiovascular and Respiratory Safety Pharmacology Evaluation Following Subcutaneous Injection to Telemetry-Instrumented Conscious Male Cynomolgus Monkeys	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	評価
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験						
－	－	該当資料なし	－	－	－	－
4.2.2 薬物動態試験						
4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書						
4.2.2.1-1	508-1603	Validation of a Method for the Determination of Inclisiran in K_2EDTA C57BL/6 Mouse Plasma by LC-TOF-MS	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	参考
4.2.2.1-2	319-1405	Validation of a Method for the Determination of ALN-PCSSC in Sprague Dawley Rat Plasma by LC-TOF-MS	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	参考
4.2.2.1-3	508-1713	Extended Validation of a Method for the Determination of Inclisiran in Rat Plasma by LC-TOF-MS to Include Rat Fetal Plasma	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	参考
4.2.2.1-4	508-1508	Validation of a Method for the Determination of Inclisiran in K_2EDTA New Zealand White Rabbit Plasma by LC-TOF-MS	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	参考
4.2.2.1-5	319-1406	Validation of a Method for the Determination of ALN-PCSSC in Cynomolgus Monkey Plasma by LC-TOF-MS	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	参考
4.2.2.1-6	3800015	Validation of an ELISA Method for the Quantitative Determination of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) in Cynomolgus Monkey Plasma	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	カナダ	海外	参考

添付資料番号	Report No. /Study No.	表　題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考
4.2.2.1-7	508N-1718	Qualification of a Method for the Determination of Inclisiran Concentration in C57BL/6 Mouse Liver and Kidney Tissues by LC-TOF-MS, Including Equivalency Test for CB6F1 Tissues	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	参考
4.2.2.1-8	508N-1503	Qualification of a Method for the Determination of ALN-PCSSC in Sprague Dawley Rat Liver, Kidney, and Heart by LC-TOF-MS	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	参考
4.2.2.1-9	508N-1703	Qualification of a Method for the Determination of Inclisiran in New Zealand White Rabbit Liver by LC-TOF-MS	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	参考
4.2.2.1-10	508N-1504	Qualification of a Method for the Determination of ALN-PCSSC in Cynomolgus Monkey Liver, Kidney, and Heart by LC-TOF-MS	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	参考
4.2.2.1-11	508N-1723	Qualification of a Method for the Determination of Inclisiran in Sprague Dawley Rat Milk Lysate by LC-TOF-MS	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	参考
4.2.2.1-12	508N-1714	Qualification of a Method for the Determination of Inclisiran Concentration in Rat Urine and Feces by LC-TOF-MS	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	参考
4.2.2.1-13	508N-1715	Qualification of a Method for the Determination of Inclisiran Concentration in Cynomolgus Monkey Urine and Feces by LC-TOF-MS	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	参考
4.2.2.1-14	2801087	Validation of a Semi-quantitative Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) for the Detection of Inclisiran IgG/IgM Antibodies in Rabbit Serum	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	カナダ	海外	参考
4.2.2.1-15	3000695	Validation of a Semi-quantitative ELISA for the Detection of ALN-PCSSC-Reactive IgG/IgM Antibodies in Rat Serum	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	カナダ	海外	参考
4.2.2.1-16	3000698	Validation of an ELISA Method for the Detection of Anti-ALN-PCSSC IgG/IgM Antibodies in Monkey Serum	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	カナダ	海外	参考
4.2.2.2　吸収						
4.2.2.2-1	8301499	The Pharmacokinetics, Bioavailability, Tissue Distribution and Pharmacodynamics of ALN-PCSSC After a Single Intravenous, or Single or Multiple Subcutaneous, Doses to Sprague-Dawley Rats	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	評価
4.2.2.2-2	508N-1902	Pharmacokinetics of Inclisiran in Sprague-Dawley Rats following a Single Intravenous Infusion or Subcutaneous Injection	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	評価

添付資料番号	Report No. /Study No.	表　題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考
4.2.2.2-3	508-1716	Excretion Mass Balance, Pharmacokinetics, Tissue Distribution by Quantitative Whole-Body Autoradiography, and Biodistribution of Radioactivity in Male Sprague Dawley Rats Following a Single Subcutaneous Administration of [^{14}C]inclisiran	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	評価
4.2.2.2-4	175986	[^{14}C]-Inclisiran: The Distribution, Metabolism and Excretion of [^{14}C]-Inclisiran Following Single Subcutaneous Administration in the Male Cynomolgus Monkey	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	イギリス	海外	評価
	175986 Erratum	Erratum	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	イギリス	海外	評価
4.2.2.3　分布						
4.2.2.3-1	BA14004	Binding of ALN 60212 to Mouse, Rat, Monkey, or Human Plasma Proteins	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	参考
4.2.2.3-2	PCSSC-DSM19-006	PCSSC-DSM19-006: Binding of ALN-PCSSC to Mouse, Rat, Monkey, and Human Plasma Proteins	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	評価
4.2.2.4　代謝						
4.2.2.4-1	BA14008	*In vitro* Metabolic Stability of ALN-60212 in Mouse, Rat, Monkey, and Human Serum and Liver S9-fractions, and *in vitro* and *in vivo* Metabolic Profiling of ALN-60212	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	評価
4.2.2.4-2	508N-1717	Metabolite Identification and Profiling in Plasma, Urine, Bile, Feces, Liver, Kidney and Injection Site Tissue from Male Sprague-Dawley Rats Following a Single Subcutaneous Administration of [^{14}C]Inclisiran	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	評価
4.2.2.4-3	508N-1722	Metabolite Identification and Profiling in Plasma, Urine, Feces, Liver and Kidney from Male Cynomolgus Monkeys Following a Single Subcutaneous Administration of [^{14}C]-Inclisiran	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	評価
4.2.2.5　排泄						
－	－	該当資料なし	－	－	－	－
4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）						
4.2.2.6-1	319N-1401	ALN-PCSSC: Evaluation of the Direct and Time-dependent Inhibitory Potential Against Seven Human Cytochrome P450 Isoforms Using Human Liver Microsomes	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	評価

添付資料番号	Report No. /Study No.	表　題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考
4.2.2.6-2	508N-1606	EVALUATION OF THE POTENTIAL OF INCLISIRAN TO INDUCE CYP1A2, CYP2B6 AND CYP3A4 IN CULTURED HUMAN HEPATOCYTES	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	評価
4.2.2.6-3	508N-1605	Inclisiran: Evaluation of Compound Interactions with Nine Transport Proteins Using Transfected HEK293 and MDCKII Cell Lines	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	評価
4.2.2.6-4	508N-1903	Inclisiran: Evaluation as a substrate and inhibitor of OCT1, OCT3 and BSEP transport proteins	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	評価
4.2.2.7　その他の薬物動態試験						
－	－	該当資料なし	－	－	－	－
4.2.3 毒性試験						
4.2.3.1　単回投与毒性試験						
－	－	該当資料なし	－	－	－	－
4.2.3.2　反復投与毒性試験						
4.2.3.2-1	8297717	ALN-PCSSC: A 4-Week Subcutaneous Repeat Dose Range-Finding Study with Toxicokinetics in CD-1 Mice	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	参考
4.2.3.2-2	PCSSC-NCD14-001	ALN-PCSSC: A REPEAT SUBCUTANEOUS DOSE RANGE-FINDING TOXICITY AND TOXICOKINETICS STUDY IN SPRAGUE DAWLEY RATS	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	参考
4.2.3.2-3	8302576	ALN-PCSSC: A 4-Week Repeat-Dose Toxicity and Toxicokinetics Study in Rats with an 8-Week Recovery	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	評価
	8302576-original	ALN-PCSSC: A 4-Week Repeat-Dose Toxicity and Toxicokinetics Study in Rats with an 8-Week Recovery (Original Version)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	評価
4.2.3.2-4	8297015	ALN-PCSSC: A 15 Week Repeat-Dose Cycle Toxicity Study with Toxicokinetics in Sprague-Dawley Rats with an 8 Week Recovery Phase	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	評価
4.2.3.2-5	5001351	PCSSC: A 29-Week Repeat Dose Subcutaneous Injection Toxicity and Toxicokinetic Study in the Sprague-Dawley Rat Followed by a 13-Week Recovery Period	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	カナダ	海外	評価

添付資料番号	Report No. /Study No.	表　題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考
4.2.3.2-6	8297013	ALN-PCSSC: A 4-Week Subcutaneous Repeat-Dose Range-Finding Study with Toxicokinetics in Cynomolgus Monkeys	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	参考
4.2.3.2-7	8302575	ALN-PCSSC: A 4-Week Repeat Dose Toxicity and Toxicokinetics Study in Cynomolgus Monkeys with an 8-Week Recovery Phase	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	評価
4.2.3.2-8	8297016	ALN-PCSSC: A 15-Week Repeat Dose Cycle Toxicity and Toxicokinetics Study with ALN-PCSSC in Cynomolgus Monkeys with an 8-Week Recovery Period	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	評価
4.2.3.2-9	5001352	PCSSC: A 40-Week Repeat Subcutaneous Injection Toxicity and Toxicokinetic Study in the Cynomolgus Monkey Followed by a 13-Week Recovery Period	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	カナダ	海外	評価
4.2.3.3　遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1　In Vitro 試験						
4.2.3.3.1-1	8297011	ALN-PCSSC: Bacterial Reverse Mutation Assay	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月 31 日	米国	海外	評価
4.2.3.3.1-2	8297023	ALN-PCSSC: Chromosomal Aberrations in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	評価
4.2.3.3.2　In Vivo 試験						
4.2.3.3.2-1	8297010	ALN-PCSSC: *In Vivo* Rat Bone Marrow Micronucleus Assay	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	評価
4.2.3.4　がん原性試験						
4.2.3.4.1　長期がん原性試験						
4.2.3.4.1-1	1016-1021	ALN-PCSSC: A 2-Year Subcutaneous Injection Carcinogenicity Study in Sprague-Dawley Rats	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	カナダ	海外	評価
4.2.3.4.2　短期又は中期がん原性試験						
4.2.3.4.2-1	8002111	A 58-Day Toxicity and Toxicokinetic Study of Inclisiran by Subcutaneous Injection in rasH2 Wild Type Mice	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	カナダ	海外	評価
4.2.3.4.2-2	8002112	A 26-Week Subcutaneous Injection Carcinogenicity Study of Inclisiran in TgRasH2 Mice	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	カナダ	海外	評価

添付資料番号	Report No. /Study No.	表　題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考
4.2.3.4.3　その他の試験						
－	－	該当資料なし	－	－	－	－
4.2.3.5　生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験						
4.2.3.5.1-1	9001068	A Fertility and Early Embryonic Development Study of Inclisiran Administered by Subcutaneous Injection in the Male Sprague-Dawley Rat	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	カナダ	海外	評価
4.2.3.5.1-2	9001069	A Fertility and Early Embryonic Development Study of Inclisiran Administered by Subcutaneous Injection in the Female Sprague-Dawley Rat	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	カナダ	海外	評価
4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験						
4.2.3.5.2-1	9001070	A Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development Study of Inclisiran by Subcutaneous Injection in Rats	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	カナダ	海外	参考
4.2.3.5.2-2	9001072	An Embryo-fetal Development Study of Inclisiran by Subcutaneous Injection in Sprague Dawley Rats	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	カナダ	海外	評価
4.2.3.5.2-3	9001071	A Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development Study of Inclisiran by Subcutaneous Injection in Rabbits	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	カナダ	海外	参考
4.2.3.5.2-4	9001073	An Embryo-Fetal Development Study of Inclisiran by Subcutaneous Injection in New Zealand White Rabbits	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	カナダ	海外	評価
4.2.3.5.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験						
4.2.3.5.3-1	9001159	A Subcutaneous Injection Pre and Postnatal Developmental Toxicity Study of Inclisiran in the Sprague-Dawley Rat, Including Postnatal Behavioral and Functional Evaluations	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	カナダ	海外	評価
4.2.3.5.4　新生児を用いた試験						
－	－	該当資料なし	－	－	－	－
4.2.3.6　局所刺激性試験						
－	－	該当資料なし	－	－	－	－
4.2.3.7　その他の毒性試験						

添付資料番号	Report No. /Study No.	表　題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考
4.2.3.7.1　抗原性試験						
―	―	該当資料なし	―	―	―	―
4.2.3.7.2　免疫毒性試験						
―	―	該当資料なし	―	―	―	―
4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験						
―	―	該当資料なし	―	―	―	―
4.2.3.7.4　依存性試験						
―	―	該当資料なし	―	―	―	―
4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験						
―	―	該当資料なし	―	―	―	―
4.2.3.7.6　不純物の毒性試験						
―	―	該当資料なし	―	―	―	―
4.2.3.7.7　その他の試験						
4.2.3.7.7-1	PCS-NCD13-002	AN EXPLORATORY SINGLE SUBCUTANEOUS DOSE IMMUNOSTIMULATION STUDY OF AD-57928, AD-59849, AD-59223, AD-59228, AND AD-60212 IN THE MALE CD-1 MOUSE	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	参考
4.2.3.7.7-2	20110258	A 85-Day PCSSC (Subcutaneous) and Atorvastatin (Oral) Combined Toxicity Study in the Cynomolgus Monkey with a 13-Week Recovery Period	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	評価

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
4.3 参考文献　（評価／参考の別：参考資料）		
4.3-1	Ashwell G and Morell AG (1974) The role of surface carbohydrates in the hepatic recognition and transport of circulating glycoproteins. Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol; 41: 99-128.	海外

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
4.3-2	Baenziger JU and Fiete D (1980) Galactose and N-acetylgalactosamine-specific endocytosis of glycopeptides by isolated rat hepatocytes. Cell; 22: 611-20.	海外
4.3-3	Blom E, Ali MM, Mortensen B, et al. (1998) Elimination of alkaline phosphatases from circulation by the galactose receptor. Different isoforms are cleared at various rates. Clin Chim Acta; 270(2): 125-37.	海外
4.3-4	Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, et al. (2006) Sequence variations in *PCSK9*, low LDL, and protection against coronary heart disease. N Engl J Med; 354: 1264-72.	海外
4.3-5	Elbashir SM, Lendeckel W, Tuschl T (2001) RNA interference is mediated by 21- and 22- nucleotide RNAs. Genes Dev; 15(2): 188-200.	海外
4.3-6	Geffen I and Spiess M (1992) Asialoglycoprotein receptor. Int Rev Cytol; 137B: 181-219.	海外
4.3-7	Giknis MLA and Clifford CB (2004) Compilation of Spontaneous Neoplastic Lesions and Survival in Crl:CD® (SD) Rats from Control Groups. Charles River, March 2004. (Internet) Available from: <http://www.centerforfoodsafety.org/files/charles-river-2004_39868.pdf> (Accessed 22 March 2019)	海外
4.3-8	Giknis MLA and Clifford CB (2013) Compilation of Spontaneous Neoplastic Lesions and Survival in Crl:CD® (SD) Rats from Control Groups. Charles River, March 2013. (Internet) Available from: <https://www.criver.com/sites/default/files/resources/CompilationofSpontaneousNeoplasticLesionsandSurvivalinCrlCD%C2%AESDRatsFromControlGroupsMarch2013.pdf> (Accessed 22 March 2019)	海外
4.3-9	Henry SP, Kim TW, Kramer-Stickland, et al. (2008) Toxicologic properties of 2'-O-methoxyethyl chimeric antisense inhibitors in animals and man. Antisense Drug Technology. Principles, Strategies, and Applications. 2nd ed; Boca Raton: CRC Press, p. 327-63.	海外
4.3-10	Lin KK and Rahman MA (1998) Overall false positive rates in tests for linear trend in tumor incidence in animal carcinogenicity studies of new drugs. J Biopharm Stat; 8(1): 1-15.	海外
4.3-11	Miller CM, Tanowitz M, Donner AJ, et al (2018) Receptor-mediated uptake of phosphorothioate antisense oligonucleotides in different cell types of the liver. Nucleic Acid Ther; 28(3): 119-27.	海外
4.3-12	Morimoto-Tomita M, Uchimura K, Werb Z, et al (2002) Cloning and characterization of two extracellular heparin-degrading endosulfatases in mice and humans. J Biol Chem; 277(51): 49175-85.	海外
4.3-13	Mousavi SA, Berge KE, Leren TP (2009) The unique role of proprotein convertase subtilisin/kexin 9 in cholesterol homeostasis. J Intern Med; 266(6): 507-19.	海外
4.3-14	Nambiar PR, Turnquist SE, Morton D (2012) Spontaneous tumor incidence in rasH2 mice: review of internal data and published literature. Toxicol Pathol; 40(4): 614-23.	海外
4.3-15	Paranjpe MG, Elbekaei RH, Shar SA, et al. (2013) Historical control data of spontaneous tumors in transgenic CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic (Tg.rasH2) mice. Int J Toxicol; 32(1): 48-57.	海外
4.3-16	Rashid S, Curtis DE, Garuti R, et al (2005) Decreased plasma cholesterol and hypersensitivity to statins in mice lacking Pcsk9. Proc Natl Acad Sci U S A; 102(15): 5374-9.	海外

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
4.3-17	Schwartz AL, Rup D, Lodish HF (1980) Difficulties in the quantification of asialoglycoprotein receptors on the rat hepatocyte. J Biol Chem; 255(19): 9033-6.	海外
4.3-18	Soutschek J, Akinc A, Bramlage B, et al. (2004) Therapeutic silencing of an endogenous gene by systemic administration of modified siRNAs. Nature; 432(7014): 173-8.	海外
4.3-19	Spiess M (1990) The asialoglycoprotein receptor: a model for endocytic transport receptors. Biochemistry; 29(43): 10009-18.	海外
4.3-20	Uezu A, Kanak DJ, Bradshaw TWA, et al (2016) Identification of an elaborate complex mediating postsynaptic inhibition. Science; 353(6304): 1123-9.	海外
4.3-21	Welder G, Zineh I, Pacanowski MA, et al. (2010) High-dose atorvastatin causes a rapid sustained increase in human serum PCSK9 and disrupts its correlation with LDL cholesterol. J Lipid Res; 51(9):2714-21.	海外
4.3-22	Wu J, Nantz MH, ZernMA (2002) Targeting hepatocytes for drug and gene delivery: emerging novel approaches and applications. Front Biosci, 7: d717-25.	海外
4.3-23	横手幸太郎 (2017) 動脈硬化予防を目指す生活習慣病の管理. 日本内科学会雑誌; 106(3): 484-9.	国内

3 第 5 部

添付資料番号	Report No. /Study No.	表 題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考	電子データの提出
5.2 全臨床試験一覧表							
5.2	―	全臨床試験一覧表	―	―	国内	評価	―
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
―	―	該当資料なし	―	―	―	―	―
5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
―	―	該当資料なし	―	―	―	―	―
5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書							

添付資料番号	Report No. /Study No.	表　題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考	電子データの提出
―	―	該当資料なし	―	―	―	―	―
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1	QPS-319-1418	Validation of a Method for the Determination of ALN-PCSSC in Human Plasma by LC-TOF-MS	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	参考	―
5.3.1.4-2	QPS-319-1419	Validation of a Method for the Determination of ALN-PCSSC in Human Urine by LC-TOF-MS	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	参考	―
5.3.1.4-3	QPS-42-1019	Validation of a Method for the Determination of Atorvastatin, *p*-Hydroxyatorvastatin, and *o*-Hydroxyatorvastatin in Human Plasma by LC-MS/MS	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	参考	―
5.3.1.4-4	QPS-42-1043	Validation of a Method for the Determination of Rosuvastatin in Human Plasma by LC-MS/MS	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	参考	―
5.3.1.4-5	QPS-42-1366	Partial Validation of a Method for the Determination of Atorvastatin, *p*-Hydroxyatorvastatin, and *o*-Hydroxyatorvastatin in Human Plasma by UPLC-MS/MS	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	参考	―
5.3.1.4-6	3001805	Validation of a Qualitative ELISA for the Detection of Anti-Inclisiran-reactive IgG/IgM Antibodies in Human Serum	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	カナダ	海外	参考	―
5.3.1.4-7	3000701	Validation of a Semi-quantitative ELISA for the Detection of ALN-PCSSC-reactive IgG/IgM Antibodies in Human Serum	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	カナダ	海外	参考	―
5.3.1.4-8	508N-1901	Screening and Semi Quantitation of AS(n-1) and AS(n-2) Metabolites in Human Plasma from Previously Generated Full Scan LC-TOF-HRMS Chromatograms	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	参考	―
5.3.1.4-9	2000084	Quantitative determination of A-120190 and A-122088 in human plasma by LC-MS/MS	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	参考	―
	2000084-01	Method validation report Amendment No. 1	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	参考	―
5.3.1.4-10	2200365	Quantitative determination of A-120190, A-122088 and KJX839 in human plasma by LC-MS/MS	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	参考	―

添付資料番号	Report No. /Study No.	表　題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考	電子データの提出
5.3.1.4-11	2200200	Laboratory Cross-Validation for the Determination of A-120190 and A-122088 in K_2EDTA Human Plasma by LC-TOF-MS	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	参考	－
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書							
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－
5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－
5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1　健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.1-1	ALN-PCSSC-001 (CKJX839A12101)	A PHASE 1, RANDOMIZED, SINGLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, SINGLE ASCENDING DOSE AND MULTIPLE DOSE STUDY TO EVALUATE THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, AND PHARMACODYNAMICS OF SUBCUTANEOUSLY ADMINISTERED ALN-PCSSC IN SUBJECTS WITH ELEVATED LOW-DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL	2014 年 12 月 9 日～ 2015 年 11 月 20 日	英国，計 2 施設	海外	評価	あり
	ALN-PCSSC-001 Errata	errata list	－	－	－	－	－
5.3.3.2　患者における PK 及び初期忍容性試験報告書							
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－
5.3.3.3　内因性要因を検討した PK 試験報告書							

添付資料番号	Report No. /Study No.	表　題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考	電子データの提出
5.3.3.3-1	ORION-6 (CKJX839A12102)	A SINGLE-DOSE, OPEN-LABEL, PARALLEL-GROUP STUDY TO ASSESS THE PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, AND SAFETY OF INCLISIRAN IN SUBJECTS WITH HEPATIC IMPAIRMENT COMPARED TO SUBJECTS WITH NORMAL HEPATIC FUNCTION	2018 年 11 月 14 日～ 2019 年 5 月 24 日	米国，計 1 施設	海外	評価	あり
	ORION-6 Amendment 1	Report Body - Amendment 1	2018 年 11 月 14 日～ 2019 年 5 月 24 日	－	海外	評価	あり
5.3.3.3-2	ORION-7 (CKJX839A12103)	A SINGLE-DOSE, OPEN-LABEL, PARALLEL-GROUP STUDY TO ASSESS THE PHARMACOKINETICS OF INCLISIRAN IN SUBJECTS WITH RENAL IMPAIRMENT COMPARED TO SUBJECTS WITH NORMAL RENAL FUNCTION (ORION-7)	2017 年 6 月 1 日～ 2018 年 4 月 4 日 (End of Additional Follow-up)	ニュージーランド，計 2 施設	海外	評価	あり
	ORION-7 Errata	errata list	－	－	－	－	－
5.3.3.4　外因性要因を検討した PK 試験報告書							
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－
5.3.3.5　ポピュレーション PK 試験報告書							
5.3.3.5-1	Pharmacodynamic Modeling Report ORION-1 Study（MDCO-PCS-15-01）	Pharmacodynamic Modeling Report ORION-1 Study	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	－	海外	評価	あり
5.3.3.5-2	Pharmacodynamic Modeling Report final model（MDCO-PCS-5353）	POPULATION PHARMACODYNAMIC MODELING AND SIMULATIONS OF THE IMPACT OF INCLISIRAN TREATMENT ON PROPROTEIN CONVERTASE SUBTILISIN/KEXIN TYPE 9 (PCSK9) AND LOW-DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL (LDL-C) IN SUBJECTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASE	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	－	海外	評価	あり

添付資料番号	Report No. /Study No.	表　題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考	電子データの提出
		Addendum Report	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	－	海外	評価	あり
		Addendum Report2	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	－	海外	評価	あり
5.3.3.5-3	Pharmacodynamic Modeling Report ORION-15 Study	PKPD and population PD analysis of inclisiran in Japanese participants with high cardiovascular risk and elevated lowdensity lipoprotein cholesterol (LDL-C) Modeling Report	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	－	海外	評価	あり
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書							
5.3.4.1　健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書							
5.3.4.1-1	ORION-12 (CKJX839A12104)	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PLACEBO- AND POSITIVE-CONTROLLED, CROSSOVER STUDY TO ASSESS THE ELECTROCARDIOGRAPHIC EFFECTS OF INCLISIRAN IN HEALTHY VOLUNTEERS	2018 年 9 月 24 日～ 2019 年 4 月 16 日	米国，計 1 施設	海外	評価	あり
5.3.4.2　患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書							
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1-1	ORION-9 (CKJX839A12303)	ORION-9 (MDC-PCS-17-03) A PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED TRIAL TO EVALUATE THE EFFECT OF 300 MG OF INCLISIRAN SODIUM GIVEN AS SUBCUTANEOUS INJECTIONS IN SUBJECTS WITH HETEROZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA (HeFH) AND ELEVATED LOW DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL (LDL-C)	2017 年 12 月 12 日～ 2019 年 8 月 27 日	カナダ，チェコ，デンマーク，オランダ，南アフリカ，スペイン，スウェーデン，米国，計 47 施設	海外	評価	あり

添付資料番号	Report No. /Study No.	表　題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考	電子データの提出
	ORION-9 Amendment 1	AMENDMENT 1 to ORION-9 (MDCO-PCS-17-03)	2017 年 12 月 12 日～ 2019 年 8 月 27 日	－	海外	評価	あり
	ORION-9 Errata	Errata list	－	－	－	－	－
5.3.5.1-2	ORION-10 (CKJX839A12304)	ORION-10 (MDCO-PCS-17-04) A PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED TRIAL TO EVALUATE THE EFFECT OF 300 MG OF INCLISIRAN SODIUM GIVEN AS SUBCUTANEOUS INJECTIONS IN SUBJECTS WITH ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASE (ASCVD) AND ELEVATED LOW DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL (LDL-C)	2017 年 12 月 21 日～ 2019 年 9 月 10 日	米国，計 146 施設	海外	評価	あり
	ORION-10 Amendment 1	AMENDMENT 1 to ORION-10 (MDCO-PCS-17-04)	2017 年 12 月 21 日～ 2019 年 9 月 10 日	－	海外	評価	あり
	ORION-10 Errata	Errata list	－	－	－	－	－
5.3.5.1-3	ORION-11 (CKJX839A12305)	ORION-11 (MDCO-PCS-17-08) A PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED TRIAL TO EVALUATE THE EFFECT OF 300 MG OF INCLISIRAN SODIUM GIVEN AS SUBCUTANEOUS INJECTIONS IN SUBJECTS WITH ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASE (ASCVD) OR ASCVD-RISK EQUIVALENTS AND ELEVATED LOW-DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL (LDL-C)	2017 年 11 月 1 日～ 2019 年 7 月 31 日	チェコ，ドイツ，ハンガリー，オランダ，ポーランド，南アフリカ，ウクライナ，イギリス，計 72 施設	海外	評価	あり
	ORION-11 Amendment 1	AMENDMENT 1 to ORION-11 (MDCO-PCS-17-08)	2017 年 11 月 1 日～ 2019 年 7 月 31 日	－	海外	評価	あり
	ORION-11 Amendment 2	AMENDMENT 2 to ORION-11 (MDCO-PCS-17-08)	2017 年 11 月 1 日～ 2019 年 7 月 31 日	－	海外	評価	あり
	ORION-11 Errata	Errata list	－	－	－	－	－

添付資料番号	Report No. /Study No.	表　題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考	電子データの提出
5.3.5.1-4	ORION-15 (CKJX839A11201)	A placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the effect of different doses of inclisiran given as subcutaneous injections in Japanese participants with high cardiovascular risk and elevated low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) (ORION-15)	2021 年 1 月 29 日～ 2022 年 4 月 18 日 （データカットオフ日） 本報告時点で継続中	日本，計 42 施設	国内	評価	あり
	ORION-15 (CKJX839A11201)	A placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the effect of different doses of inclisiran given as subcutaneous injections in Japanese participants with high cardiovascular risk and elevated low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) (ORION-15) (Day 360)	2021 年 1 月 29 日 ～2022 年 10 月 19 日	日本，計 42 施設	国内	評価	あり
5.3.5.1-5	ORION-1 (CKJX839A12201)	ORION-1 (MDCO-PCS-15-01) DAY 360 A PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED TRIAL TO COMPARE THE EFFECT OF DIFFERENT DOSES OF INCLISIRAN (ALN-PCSSC) GIVEN AS SINGLE OR MULTIPLE SUBCUTANEOUS INJECTIONS IN SUBJECTS WITH HIGH CARDIOVASCULAR RISK AND ELEVATED LDL-C	2016 年 1 月 21 日～ 2017 年 6 月 7 日	カナダ，ドイツ，オランダ，イギリス，米国，計 54 施設	海外	評価	あり
	ORION-1 Errata	Errata list	－	－	－	－	－
5.3.5.1-6	ORION-5 (CKJX839A12302)	MDCO-PCS-17-02 (CKJX839A12302) A two-part (double-blind placebo-controlled/open-label) multicenter study to evaluate safety, tolerability, and efficacy of inclisiran in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) (ORION-5)	2019 年 2 月 6 日～ 2021 年 9 月 9 日	ロシア，トルコ，ウクライナ，香港，イスラエル，セルビア，南アフリカ，台湾，計 13 施設	海外	評価	あり
	ORION-5 Errata	Errata list	－	－	－	－	－

添付資料番号	Report No. /Study No.	表　題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考	電子データの提出
5.3.5.1-7	ORION-3 (CKJX839A12201E1)	MDCO-PCS-16-01 (CKJX839A12201E1) An open-label, active comparator extension trial to assess the effect of long-term dosing of inclisiran and evolocumab given as subcutaneous injections in subjects with high cardiovascular risk and elevated LDL-C (ORION-3)	2017 年 3 月 24 日～ 2021 年 12 月 17 日	カナダ，ドイツ，オランダ，イギリス，米国，計 51 施設	海外	参考	－
5.3.5.2　非対照試験報告書							
5.3.5.2-1	ORION-2 (CKJX839A12202)	ORION-2 (MDCO-PCS-16-02) AN OPEN-LABEL, SINGLE-ARM, MULTICENTER PILOT STUDY TO EVALUATE SAFETY, TOLERABILITY, AND EFFICACY OF ALN-PCSSC IN SUBJECTS WITH HOMOZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA	2017 年 5 月 25 日～ 2018 年 10 月 8 日	米国，オランダ，南アフリカ，計 3 施設	海外	評価（安全性） 参考（有効性）	あり
	ORION-2 Errata	Errata list	－	－	－	－	－
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3-1	ISS/ISE TFLs	ISS/ISE Tables, Figures, and Listings	－	－	海外	評価	あり
	ISS/ISE TFLs Errata	Errata list	－	－	－	－	－
5.3.5.3-2	ISI	INTEGRATED SUMMARY OF IMMUNOGENICITY	－	－	海外	－	－
5.3.5.3-3	Appendix 1-Japan	SCE/SCS Appendix 1 - Japan (Integrated Summary of Efficacy and Safety, data analyses)	－	－	－	－	－
5.3.5.3-4	Patient Preference Study Report	Patient Preference Study	－	－	海外	－	－
5.3.5.3-5	Integrated PK Memorandum	Pharmacokinetics of Inclisiran in Healthy Subjects（ORION-6, ORION-7, and ORION-12）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	－	海外	参考	なし
5.3.5.3-6	KJX839A1-PK report	Summary of Pharmacokinetic Report – Japan	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	－	海外	参考	なし

添付資料番号	Report No. /Study No.	表　題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考	電子データの提出
5.3.5.4　その他の臨床試験報告書							
―	―	該当資料なし	―	―	―	―	―
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6-1	PSUR (01 Jan 2022 – 30 Jun 2022)	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (PSUR)	Period covered: 2022 年 1 月 1 日～ 2022 年 6 月 30 日	―	海外	参考	―
5.3.6-2	PSUR (01 Jul 2022 – 31 Dec 2022)	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (PSUR)	Period covered: 2022 年 7 月 1 日～ 2022 年 12 月 31 日	―	海外	参考	―
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録							
―	―	該当資料なし	―	―	―	―	―

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
5.4　参考文献　（評価／参考の別：参考資料）		
5.4-1	Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. (2005) Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet; 366(9493):1267-78.	海外
5.4-2	Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. (2010) Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet; 376(9753):1670-81.	海外
5.4-3	Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (2019) Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. Lancet; 393(10170):407-15.	海外
5.4-4	EMA (2016) Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders. EMA/CHMP/748108/2013, Rev. 3, 2016 (Internet) Available from <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-lipid-disorders_en-0.pdf> (Accessed 20 Sep 2022)	海外
5.4-5	Fairman KA, Davis LE, Sclar DA (2017) Real-world use of PCSK-9 inhibitors by early adopters: cardiovascular risk factors, statin co-treatment, and short-term adherence in routine clinical practice. Ther Clin Risk Manag; 13:957-65.	海外

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
5.4-6	Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. (2017) Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J; 38(32):2459-72.	海外
5.4-7	Fox KM, Tai MH, Kostev K, et al. (2018) Treatment patterns and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) goal attainment among patients receiving high- or moderate-intensity statins. Clin Res Cardiol; 107(5):380-8.	海外
5.4-8	Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. (2019) 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation; 139(25):e1082-143.	海外
5.4-9	Klug E, Raal FJ, Marais AD, et al. (2018) South African dyslipidaemia guideline consensus statement: 2018 update A joint statement from the South African Heart Association (SA Heart) and the Lipid and Atherosclerosis Society of Southern Africa (LASSA). S Afr Med J; 108(11b):973-1000.	海外
5.4-10	Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. (2020) 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J; 41(1):111-88.	海外
5.4-11	Nagar SP, Rane PP, Fox KM, et al. (2018) Treatment Patterns, Statin Intolerance, and Subsequent Cardiovascular Events Among Japanese Patients With High Cardiovascular Risk Initiating Statin Therapy. Circ J; 82(4):1008-16.	海外
5.4-12	Neuvonen PJ (2010) Drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors (statins): the importance of CYP enzymes, transporters and pharmacogenetics. Curr Opin Investig Drugs; 11(3):323-32.	海外
5.4-13	Wadhera RK, Steen DL, Khan I, et al. (2016) A review of low-density lipoprotein cholesterol, treatment strategies, and its impact on cardiovascular disease morbidity and mortality. J Clin Lipidol; 10(3):472-89.	海外
5.4-14	Wake M, Oh A, Onishi Y, et al. (2019) Adherence and persistence to hyperlipidemia medications in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and those with diabetes mellitus based on administrative claims data in Japan. Atherosclerosis; 282:19-28.	海外
5.4-15	WHO (2020) The top 10 causes of death (Internet) Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (Accessed 17 Oct 2022)	海外
5.4-16	Wong ND, Young D, Zhao Y, et al. (2016) Prevalence of the American College of Cardiology/American Heart Association statin eligibility groups, statin use, and low-density lipoprotein cholesterol control in US adults using the National Health and Nutrition Examination Survey 2011-2012. J Clin Lipidol; 10(5):1109-18.	海外
5.4-17	Yamashita S, Masuda D, Harada-Shiba M, et al. (2022) Effectiveness and safety of lipid-lowering drug treatments in Japanese patients with familial hypercholesterolemia: Familial Hypercholesterolemia Expert Forum (FAME) Study. J Atheroscler Thromb; 29(5):608-38.	海外
5.4-18	厚生労働省 (2020) 令和元年国民健康・栄養調査報告 (Internet) Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/000710991.pdf> (Accessed 17 Oct 2022)	国内

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
5.4-19	厚生労働省 (2022) 令和 3 年（2021）人口動態統計（確定数）の概況 第 6 表 (Internet) Available from: <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei21/dl/15_all.pdf> (Accessed 18 Oct 2022)	国内
5.4-20	日本動脈硬化学会 (2017b) 家族性高コレステロール血症診療ガイドライン 2017 (Internet) Available from: <https://www.j-athero.org/jp/wp-content/uploads/publications/pdf/JAS_FH_GL2017.pdf> (Accessed 03 Oct 2022)	国内
5.4-21	日本動脈硬化学会 (2018) スタチン不耐に関する診療指針 2018 (Internet) Available from: <https://www.j-athero.org/jp/wp-content/uploads/publications/pdf/statin_intolerance_2018.pdf> (Accessed 03 Oct 2022)	国内
5.4-22	日本動脈硬化学会 (2022b) 医師向け：家族性高コレステロール血症（FH）について (Internet) Available from: <https://www.j-athero.org/jp/specialist/fh_for_ms/> (Accessed 17 Oct 2022)	国内
5.4-23	日本動脈硬化学会 (2022c) 成人家族性高コレステロール血症診療ガイドライン 2022 (Internet) Available from <https://www.j-athero.org/jp/wp-content/uploads/publications/pdf/JAS_FH_GL2022.pdf> (Accessed 17 Oct 2022)	国内
5.4-24	Mitani H, Suzuki K, Ako J, et al. (2023) Achievement Rates for Low-Density Lipoprotein Cholesterol Goals in Patients at High Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in a Real-World Setting in Japan. J Atheroscler Thromb; (in press)	国内