2.2 緒言

1 緒言

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（2017 年版及び 2022 年版）では LDL-C 140 mg/dL 以上を高コレステロール血症と定義し，LDL-C が高いほど動脈硬化性心血管疾患（ASCVD）の発症リスクが高くなることから，個々の患者の ASCVD 発症リスクに基づいて LDL-C を管理することを推奨している。ASCVD は世界的に死因の第 1 位であり，国内でも心疾患及び脳血管疾患による死亡は 22.2%と悪性腫瘍による死亡と同程度の割合を占めている。ASCVD の予防には動脈硬化の個々のリスクを評価し介入可能な因子を管理することが重要であり，喫煙，高血圧，糖尿病等とともに，介入可能かつ主要なリスク因子の一つが LDL-C 高値である。LDL-C 低下による ASCVD 発症の予防効果は国内外で確認されており，発現リスクの低減は LDL-C の低下量に比例する。

LDL-C 低下を目的とした薬物療法として，第一選択薬であるスタチンをはじめ，複数の脂質低下療法が利用可能であるにもかかわらず，LDL-C を管理目標値まで低下させることが困難な患者は多い。その要因には既存治療の限界やアドヒアランスの不良があり，長期的かつ確実な LDL-C 低下効果，及び服薬回数が少なく良好なアドヒアランスが見込める治療法が望まれている。

インクリシラン（開発コード：KJX839）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 を標的とした新規作用機序の低分子干渉リボ核酸（siRNA）治療薬である。インクリシランは肝細胞内に特異的に取り込まれ，細胞内での代謝安定性が高いことによって，長期間にわたる作用が期待される。非臨床試験で PCSK9 発現量の減少及び LDL-C 濃度の持続的な低下効果が認められたことから，高コレステロール血症（家族性を含む）に対する本剤の効果が期待された。インクリシランは，欧州では「原発性高コレステロール血症（家族性ヘテロ接合体及び非家族性）及び混合型脂質異常症」，米国では「家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体及び ASCVD の既往を有する高コレステロール血症」を効能・効果として承認されており，2022 年 12 月現在，70 の国又は地域で承認を取得している。

これらを背景に，インクリシランの高コレステロール血症患者を対象とした臨床開発が本邦で開始された。高コレステロール血症（家族性を含む）患者を対象とした国内外の臨床試験結果から，インクリシランは長期間にわたり優れた LDL-C 低下効果を示し，明らかな安全性上の懸念は認められないことが示された。また，インクリシランは初回投与，初回投与 3 ヵ月後の 2 回目投与以降は 6 ヵ月ごとの投与で投与回数が少なく，医療機関で皮下投与されるため，高いアドヒアランスが期待できる。

以上より，インクリシランの期待されるベネフィットはリスクを上回ると考えられたことから，「高コレステロール血症（家族性を含む）」を効能・効果とする製造販売承認申請を行うこととした。