2.5 臨床に関する概括評価

目次

目次 2
表一覧 4
図一覧 5
略号一覧 6
用語の定義一覧 10
臨床試験一覧表 11
1 製品開発の根拠 15
1.1 目標適応症及び開発の根拠 15
1.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性 15
1.1.2 目標適応症に対し試験を実施したことを支持する科学的背景 16
1.2 臨床開発計画 22
1.2.1 臨床開発計画の概略 22
1.2.2 治験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性 25
1.2.3 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 26
2 生物薬剤学に関する概括評価 26
3 臨床薬理に関する概括評価 27
3.1 薬物動態 27
3.1.1 吸収，分布，代謝，排泄 27
3.1.2 薬物間相互作用 28
3.1.3 特別な患者集団での薬物動態 29
3.2 薬力学 31
3.2.1 薬力学試験の概略 31
3.2.2 薬力学 31
3.2.3 特別な試験 32
3.3 臨床薬理の結論 33
4 有効性の概括評価 34
4.1 有効性評価の計画 34
4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略 34
4.1.2 有効性の評価方法 36
4.2 用法・用量設定の根拠 40
4.3 目標適応症に対する有効性 42
4.3.1 被験者の内訳，並びに治験対象患者の人口統計学的特性及びその他の特性 42
4.3.2 有効性の結果 45
4.3.3 外国試験データの外挿の妥当性 56

4.4 特別な患者集団での有効性 60
4.4.1 部分集団での検討....60
4.5 長期投与時の有効性及び耐薬性 61
4.5.1 外国試験....61
4.5.2 国内第 II 相試験（ORION-15，最終解析） 61
4.6 有効性と用法・用量の関係 61
4.6.1 用法・用量....61
4.6.2 特別な患者集団及び部分集団での検討....62
4.7 有効性の結論 62
5 安全性の概括評価 64
5.1 安全性評価の計画 64
5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略....64
5.1.2 安全性の評価方法....64
5.1.3 全般的な曝露状況....66
5.1.4 人口統計学的特性及びその他の特性....66
5.2 有害事象 67
5.2.1 比較的よくみられる有害事象....67
5.2.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象....69
5.3 器官別又は症候群別有害事象の解析 70
5.3.1 注射部位反応関連の有害事象....70
5.3.2 肝機能障害関連の有害事象....71
5.3.3 糖尿病の新規発症又は悪化....73
5.4 安全性に関する他の観察項目 75
5.4.1 バイタルサイン....75
5.4.2 心電図....75
5.4.3 免疫原性....76
5.5 特別な患者集団及び部分集団，状況下における安全性 76
5.5.1 部分集団での検討....76
5.5.2 特定の患者集団での検討....76
5.5.3 長期投与時の安全性....76
5.6 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性 77
5.7 安全性に関するその他の事項 77
5.7.1 過量投与....77
5.7.2 乱用を誘発する可能性....78
5.7.3 妊娠，出産，及び授乳....78
5.7.4 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害....78
5.8 安全性の結論 78

6 ベネフィットとリスクに関する結論 79
6.1 治療の背景 79
6.1.1 疾患又は症状 79
6.1.2 現行の治療 79
6.2 ベネフィット 80
6.3 リスク 84
6.4 ベネフィット・リスク評価 84
7 参考文献 86

表一覧

Table 1-1 有効性及び安全性の評価に用いた臨床試験 22
Table 3-1 臨床薬理に関する試験一覧 27
Table 3-2 日本人及び外国人におけるインクリシラン皮下投与時の PK パラメータの比較（ORION-15，ALN-PCSSC-001） 30
Table 4-1 米国（ACC/AHA）のガイドラインの LDL-C 管理目標値 57
Table 4-2 欧州（ESC/EAS）のガイドラインの LDL-C 管理目標値 57
Table 5-1 PT 別の有害事象の発現割合（いずれかの群で 3%以上）（外国第 III 相試験併合，SAF） 67
Table 5-2 PT 別の有害事象の発現割合（いずれかの群で 5%以上）（ORION-15，SAF） 69
Table 6-1 インクリシランの重要なベネフィットの要約（ORION-9，ORION-10，ORION-11，ITT 集団及び ORION-15，FAS，主要解析） 82

図一覧

Figure 1-1 冠動脈疾患予防からみた LDL-C 管理目標設定のための吹田スコアを用いたフローチャート（JAS ガイドライン 2017 年版） 18
Figure 1-2 インクリシランの肝臓特異的な送達機構及び RNA 干渉作用 21
Figure 1-3 臨床データパッケージの概略図....25
Figure 4-1 試験デザイン（ORION-9，ORION-10，ORION-11） 34
Figure 4-2 試験デザイン（ORION-15） 36
Figure 4-3 LDL-C のベースラインからの変化率の推移（ORION-9，ITT 集団） 47
Figure 4-4 LDL-C のベースラインからの変化率の推移（ORION-10，ITT 集団） 48
Figure 4-5 LDL-C のベースラインからの変化率の推移（ORION-11，ITT 集団） 49
Figure 4-6 LDL-C のベースラインからの変化率の推移（ORION-15，FAS，主要解析） 50
Figure 4-7 Day 180 の LDL-C 及び PCSK9 のベースラインからの変化率（ORION-15，FAS，主要解析，及び ORION-1，2 回投与，mITT 集団） 59

略号一覧

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
ACC	American College of Cardiology	米国心臓病学会
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
Ae	amount of drug excreted in urine	尿中排泄量
AHA	American Heart Association	アメリカ心臓協会
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
Apo-A1	apolipoprotein A1	アポリポ蛋白 A1
Apo-B	apolipoprotein B	アポリポ蛋白 B
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
ASCVD	atherosclerotic cardiovascular disease	動脈硬化性心血管疾患
ASGPR	asialoglycoprotein	アシアロ糖蛋白受容体
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC0-t	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to t) (t = 24h, 48h, 168h)	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（時間 0～t）（t = 24 時間，48 時間，168 時間）
AUCinf	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to infinity)	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～無限大）
AUClast	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～最終定量可能時点）
AUCtau	area under the drug plasma concentration-time curve during a dosing interval	投与間隔（tau）における血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
BMI	body mass index	体格指数
BQ	beta quantification	-
BUN	blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CBC	complete blood count	全血球計算
CCDS	company core data sheet	企業中核データシート
CFB	change from baseline	ベースラインからの変化
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	ヒト用医薬品委員会
CI	confidence interval	信頼区間
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
Clast	last quantifiable concentration	最終定量可能時点濃度
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
Cmax	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CP	Child-Pugh	-
COVID-19	Coronavirus disease 2019	2019 年新型コロナウイルス感染症
CRF	case report form	症例報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CV	coefficient of variation	変動係数

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
ddQTcF	time-matched placebo- and baseline-adjusted QTcF	ベースライン補正及び時間を一致させたプラセボ補正 QTcF
dQTcF	baseline-adjusted QTcF	ベースライン補正 QTcF
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EAS	European Atherosclerosis Society	欧州動脈硬化学会
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EOS	end of study	試験終了時来院
ESC	European Society of Cardiology	欧州心臓病学会
ET	early termination	早期終了
EU	European Union	欧州連合
EW	early withdrawal	早期終了
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
Fe	percent of unchanged drug excreted in urine	尿中排泄率
FH	familial hypercholesterolemia	家族性高コレステロール血症
FSH	follicle-stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
GalNAc	N-acetylgalactosamine	N-アセチルガラクトサミン
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量
GGT	γ-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GMR	geometric mean ratio	幾何平均比
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HBc	hepatitis B core antibody	B 型肝炎コア抗体
HBsAg	hepatitis B surface antigen	B 型肝炎表面抗原
hCG	human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HDL-C	high-density lipoprotein cholesterol	高比重リポ蛋白コレステロール
HeFH	heterozygous familial hypercholesterolemia	家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLGT	high level group term	高位グループ用語
HLT	high level term	高位用語
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A	3-ヒドロキシ-3-メチルグリタリル補酵素 A
HoFH	homozygous familial hypercholesterolemia	家族性高コレステロール血症ホモ接合体
HR	heart rate	心拍数
hsCRP	high sensitivity C-reactive protein	高感度 C-反応性蛋白
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
IFN	interferon	インターフェロン

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IL	interleukin	インターロイキン
INR	international normalized ratio	国際標準比
IP-10	interferon-gamma-inducible protein 10	-
ISR	injection site reaction	注射部位反応
ITT	intention-to-treat	-
JAS	Japan Atherosclerosis Society	日本動脈硬化学会
Lambda_z	elimination rate constant	消失速度定数
LDL	low-density lipoprotein	低比重リポ蛋白
LDL-C	low-density lipoprotein cholesterol	低比重リポ蛋白コレステロール
LDLR	low-density lipoprotein receptor	低比重リポ蛋白受容体
LLN	lower limit normal	基準値下限
LMT	lipid-modifying therapy	脂質低下剤
LOQ	limit of quantification	定量限界
Lp(a)	lipoprotein a	リポ蛋白 a
LS	least squares	最小二乗
MAR	missing at random	-
Max	maximum	最大値
MCH	mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MD	multiple dose	反復投与
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
Min	minimum	最小値
mITT	modified intention-to-treat	-
MMRM	mixed-effects model for repeated measures	反復測定混合モデル
MNAR	missing not at random	-
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
NA	not applicable	-
NC	not calculated	-
NEC	no elsewhere classified	他に分類できない
non-HDL-C	non-high-density lipoprotein-cholesterol	non-HDL コレステロール
%AUCextrap	percent of AUCinf due to extrapolation	定量可能な最終時点から無限大まで外挿した面積の AUCinf に対する割合（%）
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PCS	potentially clinically significant	-
PCSK9	proprotein convertase subtilisin/kexin type 9	プロ蛋白質転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型
PD	pharmacodynamics	薬力学
PFS	pre-filled syringe	プレフィルドシリンジ
PK	pharmacokinetics	薬物動態（学）

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
PMM	pattern mixture model	パターン混合モデル
popPD	population pharmacodynamics	母集団薬力学
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告
PT	preferred term	基本語
PTT	prothrombin time	プロトロンビン時間
Q1	first quartile	第 1 四分位数
Q2W	every 2 weeks	2 週間に 1 回
Q3	third quartile	第 3 四分位数
Q4W	every 4 weeks	4 週間に 1 回
QM	monthly	月 1 回
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate according to Fridericia's formula	Fridericia 式を用いて心拍数で補正した QT 間隔
QW	weekly	週 1 回
RAN	randomized population	ランダム化集団
RISC	RNA-induced silencing complex	RNA 誘導サイレンシング複合体
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
SAD	single ascending dose	単回漸増投与
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAF	safety analysis population	安全性解析対象集団
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SEM	standard error of the mean	標準誤差
siRNA	small interfering ribonucleic acid	低分子干渉リボ核酸
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SREBP	sterol regulatory element-binding protein	-
T1/2	elimination half life	消失半減期
TBL	total bilirubin	総ビリルビン
TEAE	treatment emergent adverse event	試験治療開始後に発現した有害事象
TESAE	treatment-emergent serious adverse event	試験治療開始後に発現した重篤な有害事象
TG	triglycerides	トリグリセリド
TIA	transient ischemic attack	一過性脳虚血発作
Tlast	time of last quantifiable concentration	最終定量可能時点
Tmax	time to reach the maximum drug plasma concentration following drug administration	最高血漿中薬物濃度到達時間
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
ULN	upper limit normal	基準値上限

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
VLDL-C	very low-density lipoprotein cholesterol	超低比重リポ蛋白コレステロール
Vss/F	apparent distribution volume at steady state	定常状態における見かけの分布容積
Vz/F	apparent distribution volume	見かけの分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機関

用語の定義一覧

用語	定義
試験の表記	本書では ALN-PCSSC-001 以外については各試験を試験番号の代わりに「ORION-数字」で表記した。
インクリシランナトリウムの用量	インクリシランナトリウム 300 mg はインクリシラン 284 mg に相当する。本書ではナトリウムの表記を省略し，「インクリシランナトリウム＋用量（例：インクリシランナトリウム 300 mg）」を「インクリシラン＋用量（例：インクリシラン 300 mg）」と示すこととした。

臨床試験一覧表

試験の種類	試験	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬 a)及び投与量/投与経路	被験者数(目標/登録/完了)	対象 b)	投与日	資料区分	添付資料番号
臨床薬物動態（PK）試験										
健康被験者における PK 及び初期忍容性	ALN-PCSSC-001	外国	LDL-C 高値の被験者での単回又は反復投与時の安全性，忍容性，PK，及び PD	単盲検，プラセボ対照，ランダム化，単回漸増投与，反復投与	【単回漸増投与】 インクリシラン 25 mg，100 mg，300 mg，500 mg，800 mg/皮下 プラセボ/皮下 【反復投与】 インクリシラン 125 mg QW 4 回（Statin 非併用）/皮下 インクリシラン 250 mg Q2W 2 回（Statin 非併用）/皮下 インクリシラン 300 mg QM 2 回（Statin 併用又は非併用）/皮下 インクリシラン 500 mg QM 2 回（Statin 併用又は非併用）/皮下 プラセボ QM 2 回（Statin 併用又は非併用）/皮下	【単回漸増投与】 25 mg：3/3/3 100 mg：3/3/3 300 mg：3/3/3 500 mg：3/3/3 800 mg：6/6/6 プラセボ：6/6/6 【反復投与】 125 mg：6/6/6 250 mg：6/6/6 300 mg（Statin 併用）：6/4/3 300 mg（Statin 非併用）：6/6/6 500 mg（Statin 併用）：6/5/5 500 mg（Statin 非併用）：6/6/6 プラセボ（Statin 併用）：4/4/3 プラセボ（Statin 非併用）：8/8/7	LDL-C 高値の被験者	【単回漸増投与】 Day 0 【反復投与】 125 mg：Day 0（初回投与日），7，14，21 250 mg：Day 0，14 300 mg：Day 0，28 500 mg：Day 0，28 プラセボ：Day 0，28	評価	5.3.3.1-1

試験の種類	試験	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬[a]及び投与量/投与経路	被験者数(目標/登録/完了)	対象[b]	投与日	資料区分	添付資料番号
内因性要因を検討した PK 試験	ORION-6	外国	肝機能障害患者での PK，PD，安全性，及び忍容性	非盲検， 並行群間， 単回投与	インクリシラン 300 mg/皮下	正常肝機能被験者：20/12/12 軽度肝機能障害患者：10/10/9 中等度肝機能障害患者：10/6/6	肝機能障害患者	Day 1	評価	5.3.3.3-1
	ORION-7	外国	腎機能障害患者での PK，PD，安全性，及び忍容性	非盲検， 並行群間， 単回投与	インクリシラン 300 mg/皮下	正常腎機能被験者：6-8/8/8 軽度腎機能障害患者：6-8/8/8 中等度腎機能障害患者：6-8/8/8 重度腎機能障害患者：6-8/7/7	腎機能障害患者	Day 1	評価	5.3.3.3-2
臨床薬力学（PD）試験										
健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験	ORION-12	外国	健康被験者での心臓再分極に対する影響，PK/PD，安全性	二重盲検， ランダム化， ダブルダミー， プラセボ対照， 陽性対照， 3 期クロスオーバー， 単回投与	インクリシラン 900 mg/皮下 モキシフロキサシン 400 mg/経口	インクリシラン：48/48/47 プラセボ：48/48/47 モキシフロキサシン（陽性対照）：48/48/46	健康被験者	第 1 期：Day 1 第 2 期：Day 9 第 3 期：Day 17	評価	5.3.4.1-1
有効性及び安全性試験										
申請する適応症に関する比較対照試験	ORION-9	外国	有効性， 安全性	二重盲検， ランダム化， 並行群間/ プラセボ対照	インクリシラン 300 mg プラセボ/ 皮下投与	インクリシラン：200/242/235 プラセボ：200/240/231	HeFH 患者[c]	Day 1，90，270，450	評価	5.3.5.1-1
	ORION-10	外国	有効性， 安全性	二重盲検， ランダム化， 並行群間/ プラセボ対照	インクリシラン 300 mg プラセボ/ 皮下投与	インクリシラン：750/781/721 プラセボ 750/780/694	ASCVD[d]の既往を有する患者	Day 1，90，270，450	評価	5.3.5.1-2

試験の種類	試験	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬[a]及び投与量/投与経路	被験者数(目標/登録/完了)	対象[b]	投与日	資料区分	添付資料番号
	ORION-11	外国	有効性, 安全性	二重盲検, ランダム化, 並行群間/ プラセボ対照	インクリシラン 300 mg プラセボ/ 皮下投与	インクリシラン： 750/810/772 プラセボ： 750/807/770	ASCVD[d]の既往又はASCVDと同等のリスク[e]を有する患者	Day 1，90，270，450	評価	5.3.5.1-3
	ORION-15	国内	有効性, 安全性, 用量設定 PK	二重盲検, ランダム化, 並行群間/ プラセボ対照	インクリシラン 100，200，300 mg / プラセボ/ 皮下投与	インクリシラン 100 mg：54/55/55 200 mg：100/101/100 300 mg：100/99/95 プラセボ：54/57/55	冠動脈疾患の既往を有する患者，冠動脈疾患の既往がない場合にはJASガイドライン2017年版により「高リスク」に分類される患者[f]，HeFH患者[g]	Day 1，90，270	評価	5.3.5.1-4
	ORION-1	外国	有効性, 安全性, 用量設定	二重盲検, ランダム化, 並行群間/ プラセボ対照	1回投与： インクリシラン 200，300，500 mg/ プラセボ/ 皮下投与 2回投与： インクリシラン 100，200，300 mg/ プラセボ/ 皮下投与	1回投与： インクリシラン 200 mg：60/60/59 300 mg：60/62/59 500 mg：60/66/58 プラセボ：60/65/60 2回投与： インクリシラン 100 mg：60/62/57 200 mg：60/63/59 300 mg：60/61/57 プラセボ：60/62/60	ASCVD[h]の既往又はASCVDと同等のリスク[i]を有する患者	1回投与： Day 1 2回投与： Day 1，90	評価	5.3.5.1-5
	ORION-5	外国	有効性, 安全性	【二重盲検パート】 二重盲検, ランダム化, 並行群間/ プラセボ対照 【非盲検パート】 非盲検, 非対照	【二重盲検パート】 インクリシラン 300 mg/ プラセボ 【非盲検パート】 インクリシラン 300 mg/ 皮下投与	【二重盲検パート】 インクリシラン： 30/37/34 プラセボ： 15/19/19 【非盲検パート】 継続投与：-/34/29 切替え：-/19/18	HoFH患者	【二重盲検パート】 Day 1，90 【非盲検パート】 Day 180[j]，270，450，630	評価	5.3.5.1-6

試験の種類	試験	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬[a]及び投与量/投与経路	被験者数(目標/登録/完了)	対象[b]	投与日	資料区分	添付資料番号
	ORION-3	外国	長期有効性，長期安全性	非盲検，長期継続/実薬対照	【グループ 1】インクリシラン 300 mg 180 日ごと/皮下投与 【グループ 2】エボロクマブ 140 mg Q2W（Day 336 又は 360 まで）/インクリシラン 300 mg 180 日ごと（Day 360 以降）/皮下投与	【グループ 1】（ORION-1 でインクリシラン群，インクリシラン継続投与）：-/290/233 【グループ 2】（ORION-1 でプラセボ群，エボロクマブから切替え）：-/92/80	ORION-1 を完了した被験者	Day 1～1350	参考	5.3.5.1-7
非対照試験	ORION-2	外国	有効性，安全性，忍容性	非盲検，非対照	インクリシラン 300 mg[k]/皮下投与	8～10/4/4	HoFH	Day 1，必要に応じて Day 90 又は 104[k]	評価(安全性) 参考(有効性)	5.3.5.2-1

HeFH：家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体，ASCVD：動脈硬化性心血管疾患，HoFH：家族性高コレステロール血症ホモ接合体，JAS ガイドライン：日本動脈硬化学会の動脈硬化性疾患予防ガイドライン，QW：週 1 回，Q2W：2 週間に 1 回，QM：月 1 回

a) インクリシランは，ORION-10 では Day 1 及び 90 の投与にはバイアル製剤，Day 270 及び 450 の投与にはプレフィルドシリンジ製剤を用い，その他の試験ではバイアル製剤を用いた。

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

c) 遺伝子検査で HeFH と診断されたことのある患者，若しくは，未治療時の LDL-C が 190 mg/dL を超え，かつ，FH の家族歴，若しくは FH が示唆される高コレステロール血症又は早発性冠動脈疾患の家族歴を有する患者

d) 冠動脈性心疾患，脳血管障害，又は末梢動脈疾患

e) 2 型糖尿病，FH，若しくはフラミンガムリスクスコア又は同等のもので評価した心血管イベントの 10 年リスクが 20%以上（LDL-C 目標値が 100 mg/dL 未満）

f) 糖尿病，慢性腎臓病，非心原性脳梗塞，又は末梢動脈疾患を有する，あるいは吹田スコアにより高リスクに分類される患者

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

h) 経皮的冠動脈インターベンションの施行，心筋梗塞，冠動脈バイパス術の施行，脳卒中，一過性脳虚血発作，末梢動脈疾患

i) 症候性の動脈硬化性心疾患，2 型糖尿病，FH，若しくはフラミンガムリスクスコア又は同等のもので評価した心血管イベントの 10 年リスクが 20%以上（LDL-C 目標値が 100 mg/dL 未満）

j) 二重盲検パートでプラセボ群に割り付けられていた被験者にインクリシラン 300 mg を投与した。

k) Day 60 又は Day 90 に血清 PCSK9 のベースライン値からの低下率が 70%を超えなかった被験者は，次回来院時（それぞれ Day 90 又は Day 104）に 2 回目の治験薬を投与されることとした。

1 製品開発の根拠

1.1 目標適応症及び開発の根拠

インクリシランは，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。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（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」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。国内では，インクリシランは高コレステロール血症（家族性を含む）に対する適応取得を目的として開発された。

1.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性

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 年版及び 2022 年版）では，LDL-C 140 mg/dL 以上を高 LDL コレステロール血症（以下，高コレステロール血症）の診断基準と規定している（日本動脈硬化学会 2017a，日本動脈硬化学会 2022a）。令和元年国民健康・栄養調査報告（厚生労働省 2020）では男性の 16.4%，女性の 20.6%がコレステロールを下げる薬を服用していると報告されている。高コレステロール血症のうち，LDL 受容体（LDLR）や PCSK9 等，LDL-C の代謝に関わる遺伝子に変異がある疾患が家族性高コレステロール血症（FH）である（日本動脈硬化学会 2017a，日本動脈硬化学会 2022a）。FH はヘテロ接合体（HeFH）とホモ接合体（HoFH）に大別される。国内では HeFH は 300 人に 1 人程度，HoFH は 30 万人に 1 人程度の頻度で認められる（日本動脈硬化学会 2022b）。JAS ガイドラインの FH の診断基準は，高 LDL-C 血症（未治療時の LDL-C 180 mg/dL 以上），腱黄色腫又は皮膚結節性黄色腫，FH 又は早発性冠動脈疾患の家族歴の 3 項目のうち 2 項目以上に合致と定義されている（日本動脈硬化学会 2017a，日本動脈硬化学会 2022a）。FH の診断には遺伝子検査は必須とはされておらず，実臨床では主に表現型で HeFH 及び HoFH の診断がされており，遺伝子型と表現型は必ずしも一致しない。臨床的に HoFH の表現型を示す遺伝子変異の組み合わせには真のホモ接合体のほか，複合ヘテロ接合体，ダブルヘテロ接合体等がある（日本動脈硬化学会 2017b，日本動脈硬化学会 2022c）。

LDL-C の上昇は動脈硬化性心血管疾患（ASCVD：虚血性心疾患，脳梗塞等）と密接に関連している。ASCVD は世界的に死因の第 1 位であり（WHO 2020），国内でも，2021 年の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おり，死亡者数は年間 30 万人を超えている（厚生労働省 2022）。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，LDL-C は介入可能かつ主要なリスク因子の一つとされている（日本動脈硬化学会 2017a，日本動脈硬化学会 2022a）。LDL-C は，米国［米国心臓病学会／アメリカ心臓協会（ACC/AHA）］及

び欧州［欧州心臓病学会／欧州動脈硬化学会（ESC/EAS）］のガイドラインでも ASCVD 予防のための主なターゲットとして挙げられている（Grundy et al. 2019，Mach et al. 2020）。LDL-C 低下による ASCVD 発症の予防効果は，スタチンの国内外の大規模臨床試験等により確認されており（日本動脈硬化学会 2017a，日本動脈硬化学会 2022a），発現リスクの低減は LDL-C の低下量に比例する（Ference et al. 2017，Wadhera et al. 2016，Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration 2010）。外国で実施されたスタチンの 28 のランダム化比較試験のメタ解析では，LDL-C が 1 mmol/L（38.6 mg/dL）低下するごとに，主な心血管イベントの発現リスクが 21%減少することが示されている（Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration 2019）。LDL-C 値を適切にコントロールすることの重要性は国内外を問わず広く認識されており，JAS ガイドラインは ASCVD の予防のためにまず優先すべきは LDL-C の管理目標値の達成としている（日本動脈硬化学会 2017a，日本動脈硬化学会 2022a）。

1.1.2 目標適応症に対し試験を実施したことを支持する科学的背景

1.1.2.1 目標適応症の治療法及び課題

1.1.2.1.1 治療目標

脂質異常症改善薬の臨床評価に関するガイドライン 2020（2021 年 7 月 6 日，薬生薬審発 0706 第 1 号）では，「脂質異常症を治療する主たる目的は脳心血管イベントの抑制であり，それらが原因となる死亡を防ぐことである」とされている。1.1.1 項で述べたとおり，LDL-C 高値と心血管イベント発症には関連が認められており，ASCVD 予防のため LDL-C を管理することが重要とされている。

JAS ガイドライン 2017 年版で設定している，冠動脈疾患発症リスク別の高コレステロール血症の治療方針の原則及び LDL-C 管理目標値を以下に示す。なお，JAS ガイドライン 2022 年版では冠動脈疾患及びアテローム血栓性脳梗塞の既往有無により LDL-C 管理目標値を設定している。本承認申請で評価資料とした国内臨床試験は，立案時及び実施時に最新であった JAS ガイドライン 2017 年版に基づき選択基準及び有効性評価項目を設定しており，本承認申請にあたっては，JAS ガイドライン 2017 年版に基づく評価を主な試験成績として提示する。

冠動脈疾患の既往ありの患者（二次予防患者）

生活習慣の是正とともに薬物療法を考慮し，LDL-C の管理目標値は 100 mg/dL 未満（ただし，急性冠症候群，糖尿病と他のリスクの高い病態（非心原性脳梗塞，末梢動脈疾患，慢性腎臓病，メタボリックシンドローム，主要危険因子の重複，又は喫煙）の合併の場合には 70 mg/dL 未満が妥当）であり，LDL-C 低下率 50%以上も目標値となり得るとされている。

LDL-C の管理目標値が 100 mg/dL 未満とされた根拠は，日本での二次予防患者の長期観察研究では LDL-C が 100 mg/dL 未満に管理されている患者で心血管イベントの発症率が有意に低かったこと，及び COREDO-Kyoto Registry Cohort-2 でも LDL-C 100 mg/dL 未満を目標に管理すること

の有用性が示唆されたことである。一方，外国のメタ解析で，LDL-C の到達レベルにかかわらず LDL-C 低下率 50%以上の患者では動脈硬化性疾患のリスクが有意に低下したことから，LDL-C 100 mg/dL 未満の管理が困難な患者では治療開始前の LDL-C から 50%以上の低下を目標とすることも推奨されている。二次予防患者の中でも急性冠症候群患者や糖尿病と他のリスクの高い病態を合併している患者では心血管イベントの発症率は明らかに高く，心血管イベントの発症リスクと有意な相関が認められるプラーク退縮をみた ESTABLISH，JAPAN-ACS 等の結果から，プラーク退縮のためには少なくとも LDL-C 70 mg/dL 未満を目標に管理することが有用とされている。

冠動脈疾患の既往なしの FH 患者

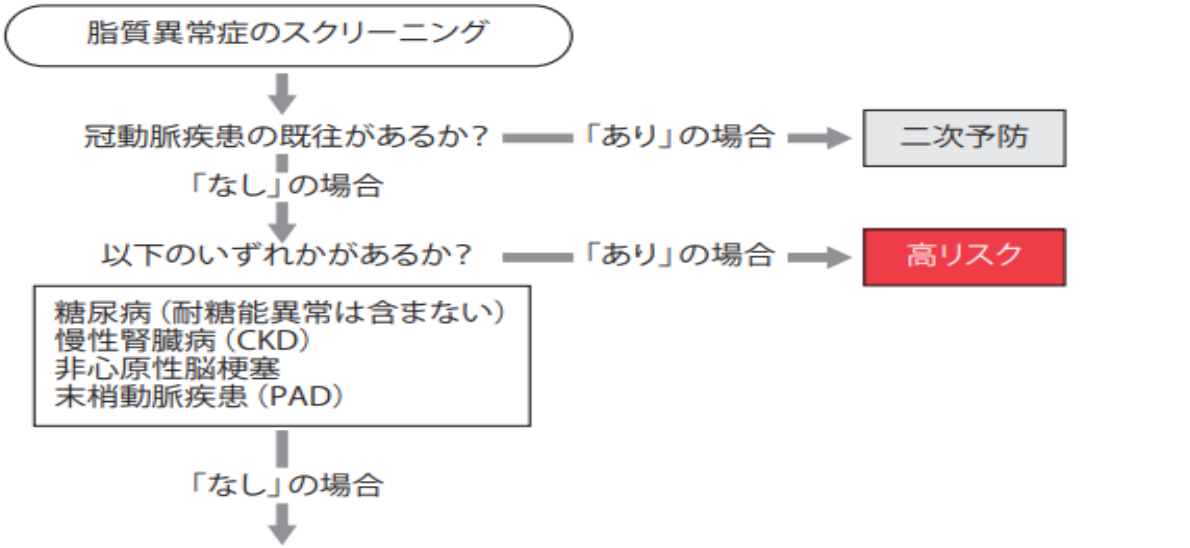
冠動脈疾患を発症するリスクが極めて高いことから，二次予防に相当するとみなされ，LDL-C の管理目標値は 100 mg/dL 未満とされている。しかし，実診療で 100 mg/dL 未満の管理目標値を達成することは困難なケースが多いため，治療前値の 50%未満を目指すことも可とされている。

冠動脈疾患の既往なしの患者（一次予防患者）

まず生活習慣の改善を行った後，薬物療法の適用を考慮するとされている。一次予防患者のうち，糖尿病，慢性腎臓病，非心原性脳梗塞，末梢動脈疾患を合併している患者，または危険因子の点数から算出される吹田スコアが 56 点以上（予測される 10 年間の冠動脈疾患発症リスク 9%以上）である患者は高リスクに分類され（Figure 1-1），LDL-C の管理目標値は 120 mg/dL 未満とされており，合併する病態の包括的管理とともに，薬物療法による早期の LDL-C 管理を考慮することが推奨されている。

LDL-C の管理目標値が 120 mg/dL 未満とされた根拠は，新規にスタチン治療を開始した一次予防の高リスク日本人患者を対象に心血管イベントの発症率を調査した APPROACH-J で冠動脈疾患の発症リスクが LDL-C 119 mg/dL 以下で横ばいになっていたことである。

Figure 1-1　冠動脈疾患予防からみた LDL-C 管理目標設定のための吹田スコアを用いたフローチャート（JAS ガイドライン 2017 年版）



吹田スコアの得点	予測される 10 年間の冠動脈疾患発症リスク	分類
40 以下	2% 未満	低リスク
41-55	2-9% 未満	中リスク
56 以上	9% 以上	高リスク

1.1.2.1.2 既存治療の問題点

国内では，LDL-C 低下を目的とした薬物療法の第一選択薬としてスタチンが推奨されている。スタチン単独で効果不十分な場合やスタチンの使用が適切と考えられない場合には，小腸コレステロールトランスポーター阻害薬（一般名：エゼチミブ），陰イオン交換樹脂，PCSK9 阻害薬（ヒト抗 PCSK9 モノクローナル抗体薬）といった非スタチン系の脂質低下剤の使用を検討する。

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 を十分に低下させることが困難な患者は多い。外国では多くの患者が LDL-C 管理目標値を達成できておらず（Fox et al. 2018，Wong et al. 2016），国内でも二次予防患者の LDL-C 管理目標値の達成率は，目標値が 100 mg/dL 未満の患者で約 60%，70 mg/dL 未満の患者で約 25%にとどまっている（Mitani et al. 2023）。特に FH 患者は，厳格な管理が必要であるにもかかわらず管理目標値を達成することが困難なケースがあるとされ（日本動脈硬化学会 2017a，日本動脈硬化学会 2022a，日本動脈硬化学会 2022c），国内の FH 患者を対象とした観察研究では，抗 PCSK9 抗体の国内承認以前のデータ（2009 年～2014 年）ではあるものの，HeFH 患者の管理目標値達成率は冠動脈疾患の既往なしの患者で 12.3%，既往ありの患者では 1.8%であり，顕著に低いことが報告されている（Yamashita et al. 2022）。LDL-C を十分に低下させることが困難な要因の一つとして，第一選

択薬であるスタチンは用量を倍にしても効果は 6%程度しか上がらず，単剤での LDL-C コントロールには限界があることが挙げられる。スタチンは転写因子 SREBP（sterol regulatory element-binding protein）-2 の活性化を通じて LDLR を高発現させることで血中の LDL を低下させる。その一方，SREBP-2 は LDLR を分解に導く PCSK9 の合成を亢進する可能性も示唆されており，スタチンの効果にブレーキをかけることになる（Welder et al. 2010，横手 2017）。2018 年 7 月～2021 年 6 月を調査期間とし診療情報データを用いた調査研究では，スタンダードスタチン（フルバスタチン，プラバスタチン，シンバスタチン）を投与されている一次予防の高リスク患者（管理目標値 120 mg/dL 未満）の目標値達成率は 63.9%，二次予防患者の達成率は，目標値が 100 mg/dL 未満の患者で 49.5%，70 mg/dL 未満の患者で 13.6%であった。インテンシブスタチン（ピタバスタチン，ロスバスタチン，アトルバスタチン）を投与されている一次予防の高リスク患者の目標値達成率は 83.9%，二次予防患者の達成率は，目標値が 100 mg/dL 未満の患者で 75.3%，70 mg/dL 未満の患者で 29.5%であった。スタチンとエゼチミブを併用している二次予防患者での目標値達成率は，目標値が 100 mg/dL 未満の患者で 86.4%，70 mg/dL 未満の患者で 46.4%であった（Mitani et al. 2023）。また，抗 PCSK9 抗体が併用されていた患者は極めて少ないことが示され，抗 PCSK9 抗体販売開始以降も管理目標値の達成率は販売開始以前から大きく変わっていないことが示唆された。

さらに，LDL-C を長期間にわたり安定的に下げることが ASCVD の発症予防となることが明らかになっているにもかかわらず（Ference et al. 2017），スタチンの肝障害やミオパチー様症状等の副作用により継続投与が困難な患者が一定数存在する（日本動脈硬化学会 2018）。また，LDL-C を十分に低下させることが困難な要因として既存治療のアドヒアランスの不良も挙げられる。国内のレセプトデータベースを用いた 2 つの調査研究の結果，ASCVD の既往を有し脂質低下剤が新たに処方された患者の約 4 割で開始 1 年後までに 1 つ以上の治療が中止されたこと（Wake et al. 2019），及び高リスク患者の 3 分の 1 が治療開始後 1 年以内に脂質低下剤（スタチン又はエゼチミブ）を中断し，その 8 割以上で治療が再開されなかったこと（Nagar et al. 2018）が報告されている。また，外国のレセプトデータベースを用いた調査研究では，中止理由は特定されていないものの，約 3 分の 1 の患者が抗 PCSK9 抗体を 60 日以内に中止したとの報告がある（Fairman et al. 2017）。JAS ガイドラインでは，服薬回数が増加すると服薬アドヒアランスが低下することが知られているため，服薬回数をできるだけ少なくすることとしている。抗 PCSK9 抗体は 2 週間又は 4 週間ごとに注射する薬剤であるため，それを負担と考える患者も存在すると考えられ，これが中止につながった可能性もある。なお，米国の 40 歳以上の高コレステロール血症患者及び FH 患者計 400 名を対象とした注射剤の選好調査では，2 週間又は 4 週間ごとの投与よりも 6 ヵ月間隔投与が患者にとって好ましいことが示された（5.3.5.3-4-Patient Preference Study Report）。

以上より，複数の既存治療が使用可能であるにもかかわらず，既存治療の限界やアドヒアランスの不良により LDL-C 目標値達成困難な患者が存在することから，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新たな治療法が望まれている。

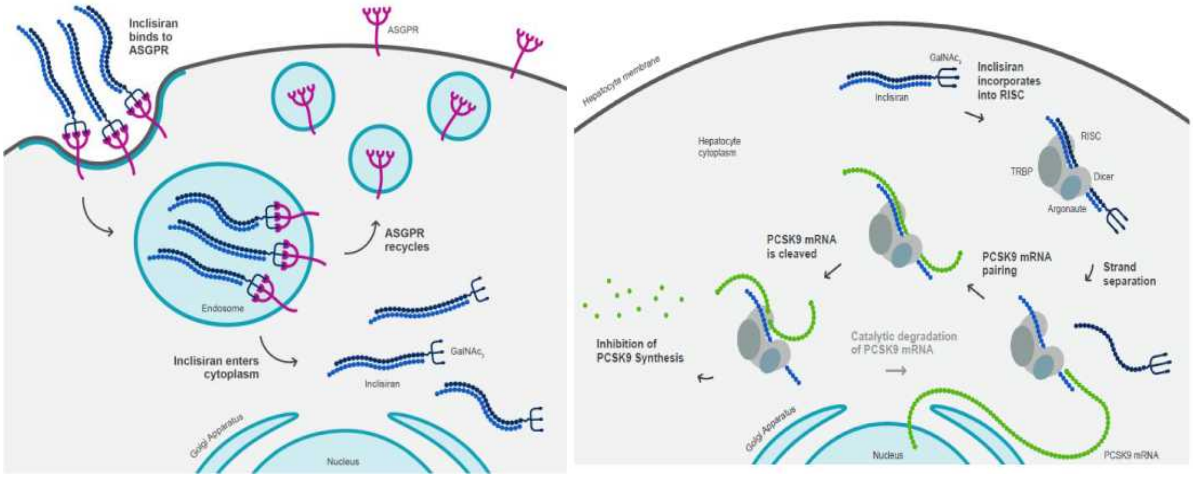
1.1.2.2 申請医薬品の薬理学的特性

インクリシランは，PCSK9 遺伝子を標的とした siRNA 治療薬であり，循環血中の LDL-C 濃度を低下させる。PCSK9 遺伝子のさまざまな変異（ナンセンス変異を含む）と ASCVD リスクとの関連が示唆されており，PCSK9 の機能欠損型変異を有する者は LDL-C 値が有意に低く，ASCVD リスクも低いことが報告されている（Cohen et al. 2006）。

インクリシランは，二本鎖（センス鎖 21 塩基長，アンチセンス鎖 23 塩基長）の siRNA であり，センス鎖には 3 分岐型の N-アセチルガラクトサミン（GalNAc）が結合した構造を有している。本剤の安定性を高めるため，アンチセンス鎖の 5’及び 3’末端には，それぞれ 2 箇所のホスホロチオエート結合が含まれており，センス鎖の 5’末端には 2 箇所のホスホロチオエート結合が含まれる。また，修飾部分である GalNAc は肝細胞表面に高発現するアシアロ糖蛋白受容体（ASGPR）に結合するため，本剤はエンドサイトーシスにより肝臓特異的に取り込まれるよう設計されている。この機構によって本剤が肝細胞内に取り込まれたのち，RNA 干渉作用により PCSK9 mRNA の分解が触媒され，PCSK9 蛋白の発現は持続的に低下する（Figure 1-2）。PCSK9 は LDLR と結合しリソソームによる LDLR の分解を促進する役割を有することから，本剤の PCSK9 発現低下効果により肝細胞表面上の LDLR 量は増加し，LDLR による LDL-C の取り込みが促進される。

HMG-CoA 還元酵素阻害剤であるスタチンの長期投与により PCSK9 の合成亢進が示唆されていることから（Welder et al. 2010，横手 2017），本剤の併用による LDL-C 低下効果も期待される。以上より，インクリシランは新規モダリティを有する持続型 LDL-C 低下 siRNA 製剤として，肝細胞内に特異的に取り込まれ RISC を形成し，細胞内での代謝安定性が高く，標的遺伝子の mRNA の発現を持続的に抑制することから，長期間にわたり循環血中の LDL-C 低下効果をもたらすことが期待される。

Figure 1-2　　インクリシランの肝臓特異的な送達機構及び RNA 干渉作用



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

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

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

インクリシランの塩基配列は，ヒト及びカニクイザルの PCSK9 遺伝子に作用する配列部分と完全な相同性を示し，ラット及びマウスでは部分的にしか相同性を示さない。そのため，*in vivo* 薬理試験では，主にカニクイザルを用いて薬理作用を評価した。カニクイザルを用いた単回投与試験では，本剤投与後に血漿中の PCSK9 蛋白は用量依存的かつ持続的に減少し，同時に血清中 LDL-C 濃度の低下が認められた。単回投与後の PCSK9 及び LDL-C 濃度は，投与後 20～30 日に最も低下し，ベースライン値まで回復するまでに投与後 150 日以上の期間を要した。また，PCSK9 及び LDL-C の最大低下率はそれぞれ 96%及び 77%であった。カニクイザルを用いた反復投与試験では，PCSK9 及び LDL-C の最大低下率はそれぞれ 93%及び 74%であり，投与終了後も PCSK9 蛋白及び LDL-C 濃度の持続的な低下が認められた。検討したいずれの用量及び投与レジメンにおいても薬効の減弱は認められなかった。また，インクリシランの全身曝露量が低下しても，PCSK9 及び LDL-C 濃度の低下が持続的に認められたことから，PK と PD の持続時間には乖離があることが示された。

ラット及びカニクイザルにインクリシランを単回皮下投与したときの T1/2 は，それぞれ 0.9～1.7 時間及び 2.2～4.3 時間であり，主に肝臓及び腎臓に分布し，肝臓中放射能濃度の半減期はそれぞれ約 271 時間及び約 1980 時間であった。また，Tmax 時点での肝組織中において未変化体の

アンチセンス鎖が主に認められた。これらのことから，本剤は種に関係なく標的組織である肝臓内に貯留すると考えられた。

以上，インクリシランは肝臓特異的に PCSK9 の発現を強く低下させる siRNA であり，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。このことから，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。国内では，インクリシランはスタチン治療下で効果不十分な患者及びスタチン不耐の患者を対象として開発を進めている。スタチンは，LDLR 合成亢進とともに PCSK9 の合成亢進ももたらすため，インクリシランが PCSK9 産生を抑制することにより，スタチンによる LDLR の発現上昇にも寄与でき，スタチンとの併用効果も期待できる。さらに，インクリシランの投与は半年ごとと低頻度のため，良好なアドヒアランスも期待できる。これらを踏まえ，インクリシランは日本の高コレステロール血症患者での確実な LDL-C 値の管理に貢献するものと考える。

1.2 臨床開発計画

1.2.1 臨床開発計画の概略

本剤の高コレステロール血症（家族性を含む）に対する開発は，Alnylam Pharmaceuticals 社，及び後に同社からライセンス供与された The Medicines Company 社（以下，MedCo 社）により外国で開始され，2020 年 1 月にノバルティス社が MedCo 社を買収し，開発を継承した。

本申請の有効性及び安全性の評価に用いた臨床試験を Table 1-1 に示す。

Table 1-1 有効性及び安全性の評価に用いた臨床試験

実施地域	相	試験名	対象	試験の概要	資料区分
外国	III	ORION-9	HeFH 患者 a)	二重盲検，ランダム化，並行群間，プラセボ対照，検証	評価
外国	III	ORION-10	ASCVD の既往を有する患者 a)	二重盲検，ランダム化，並行群間，プラセボ対照，検証	評価
外国	III	ORION-11	ASCVD の既往又は ASCVD と同等のリスクを有する患者 a)	二重盲検，ランダム化，並行群間，プラセボ対照，検証	評価
外国	III	ORION-5	HoFH 患者 a)	二重盲検パート：二重盲検，ランダム化，並行群間，プラセボ対照，検証 非盲検パート：非盲検，非対照	評価
国内	II	ORION-15	冠動脈疾患の既往を有する患者，冠動脈疾患の既往がない場合には JAS ガイドライン 2017 年版により「高リスク」に分類される患者，HeFH 患者 a)	二重盲検，ランダム化，並行群間，プラセボ対照，用量設定	評価
外国	II	ORION-1	ASCVD の既往又は ASCVD と同等のリスクを有する患者 a)	二重盲検，ランダム化，並行群間，プラセボ対照，用量設定	評価
外国	II	ORION-2	HoFH 患者 b)	非盲検，非対照，パイロット試験	評価 (安全性) 参考 (有効性)

実施地域	相	試験名	対象	試験の概要	資料区分
外国	II	ORION-3	ORION-1 を完了した被験者	ORION-1 の継続投与試験，非盲検，長期継続，実薬対照	参考
外国	I	ORION-6	肝機能障害患者	非盲検，単回投与	評価
外国	I	ORION-7	腎機能障害患者	非盲検，単回投与	評価
外国	I	ORION-12	健康被験者	二重盲検，ランダム化，ダブルダミー，プラセボ対照/陽性対照，クロスオーバー，QT/QTc 評価試験	評価
外国	I	ALN-PCSSC-001	LDL-C 高値の被験者	単盲検，ランダム化，プラセボ対照，単回用量漸増及び反復投与	評価

a) 最大耐用量のスタチンが投与されている又はスタチン不耐の，LDL-C が高値の患者を対象とした。
b) 最大耐用量の脂質低下剤が投与され，LDL-C が高値の患者を対象とした。

1.2.1.1 外国での臨床開発計画

外国での臨床開発は，欧米を中心に，FDA 及び EMA と協議の上で進められた。本項に記載した外国試験のいずれにも日本は参加していない。

まず LDL-C 高値の被験者を対象に，インクリシラン 25～800 mg を単回皮下投与，又は週 1 回，2 週間隔，月 1 回の頻度で反復皮下投与したときの安全性及び忍容性を確認するため，第 I 相試験（ALN-PCSSC-001）を実施した。ALN-PCSSC-001 の結果，すべての用法・用量で安全性及び忍容性は良好であることが確認された。次いで，インクリシランの至適用量設定を目的とし，ASCVD の既往又は ASCVD と同等のリスクを有する LDL-C 高値の患者を対象とした第 II 相試験（ORION-1）を実施した。ALN-PCSSC-001 及び ORION-1 の結果，LDL-C 及び PCSK9 の低下効果は 300 mg まで用量依存的であることが確認された。第 I 相試験（ALN-PCSSC-001）及び ORION-1 の結果，並びにシミュレーション結果より，第 III 相試験ではインクリシラン 300 mg を Day 1，Day 90 及びその後 6 ヵ月間隔皮下投与の用法・用量を用いることとなった。ORION-9 は HeFH 患者，ORION-10 は ASCVD の既往を有する患者，ORION-11 は ASCVD の既往又は ASCVD と同等のリスクを有する患者を対象とし，インクリシランの有効性及び安全性を検証した。これらの試験の結果より，インクリシランはいずれの対象患者においてもプラセボと比較して有意に LDL-C を低下させ，忍容性は良好で，安全性上の懸念は認められなかった。第 III 相試験（ORION-9，ORION-10，及び ORION-11）の結果が得られた時点で，欧州では 2020 年 1 月に承認申請を行い，同年 12 月に「原発性高コレステロール血症（家族性ヘテロ接合体及び非家族性）及び混合型脂質異常症」を効能・効果として承認され，米国では 2019 年 12 月に承認申請を行い，2021 年 12 月に「HeFH 及び ASCVD の既往を有する高コレステロール血症」を効能・効果として承認された。

また，その他の試験として，HoFH 患者を対象とした第 II 相試験及び第 III 相試験（ORION-2 及び ORION-5），肝機能障害及び腎機能障害を有する被験者を対象とした第 I 相試験（ORION-6 及び ORION-7），及び ICH E14 ガイドラインに従った QT/QTc 評価試験（ORION-12）を実施し

た。さらに，より長い期間でのインクリシランの有効性及び安全性を評価するため，継続試験として ORION-3（ORION-1 の継続投与試験）及び ORION-8（ORION-3，ORION-9，ORION-10，ORION-11 の継続投与試験）を計画した。ORION-3 は完了し，ORION-8 は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で試験総括報告書を準備中である。

1.2.1.2 国内での臨床開発計画

国内での臨床開発計画時には，外国では第 I 相試験（ALN-PCSSC-001）及び第 II 相試験（ORION-1）が完了しており，第 III 相試験を実施中であった。外国試験で得られる知見を最大限活用するため，ICH E5 ガイドラインに基づいたブリッジング戦略による国内臨床開発計画を立案した。すなわち，ORION-1 をブリッジング対象試験として，日本人高コレステロール血症患者を対象とした試験（ORION-15）を実施し，外国第 III 相試験の成績を日本人に外挿する計画とした。

[redacted]，[redacted]，及び[redacted]について，20[redacted]年[redacted]月に PMDA と対面助言［医薬品[redacted]相談（オーファン以外），受付番号：[redacted]号］にて確認した（1.13.2-1-治験相談記録）。PMDA は，[redacted]場合には[redacted]と助言した。

- [redacted]及び[redacted]及び[redacted]を示した上で，[redacted]こと。
- [redacted]を示した上で，[redacted]こと。
- [redacted]，[redacted]場合に，[redacted]こと。

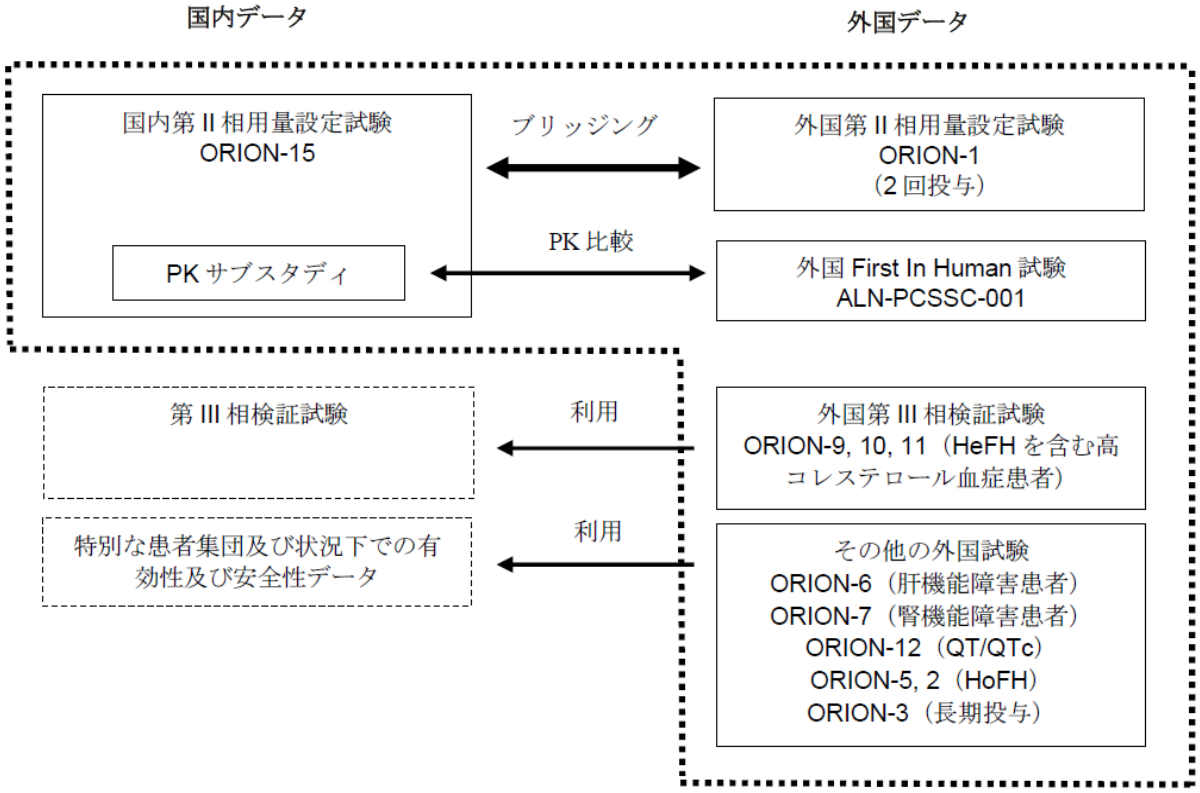
以上の助言に基づき，[redacted]を[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]とし，[redacted]を[redacted]，[redacted]，及び[redacted]とした。また，[redacted]，[redacted]，[redacted]，及び[redacted]を確認するため，[redacted]を設定した（[redacted]項）。

臨床データパッケージ

ORION-15 の結果，ブリッジング成立条件が満たされ，外国試験データの外挿の妥当性が確認されたことから（4.3.3 項），本承認申請の臨床データパッケージを Figure 1-3 に示すとおりとした。外国第 II 相試験（ORION-1）及び外国第 I 相 First In Human 試験（ALN-PCSSC-001）を ORION-15 のブリッジング及び PK 比較にそれぞれ用いた。検証試験である 3 つの外国第 III 相試験（ORION-9，ORION-10，ORION-11）を主に利用し，特別な患者集団及び状況下での有効性及

び安全性データとしてその他の外国試験（ORION-6，ORION-7，ORION-12，ORION-5，ORION-2，ORION-3）も利用した。

Figure 1-3　　臨床データパッケージの概略図



1.2.2　　治験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性

外国第 III 相試験（ORION-9，ORION-10，ORION-11）では，対象集団は計画立案時の ACC/AHA 及び ESC/EAS の診療ガイドライン，その他の試験デザインは EMA/CHMP の脂質異常症治療薬の評価ガイドライン（EMA 2016）に基づいて設定され，FDA 及び EMA との相談結果を踏まえて決定された。

国内第 II 相試験（ORION-15）の試験デザインは PMDA との相談結果を踏まえて決定した。対象集団は JAS ガイドライン 2017 年版（日本動脈硬化学会 2017a）で LDL-C の目標値未達の患者とした。日本人と非日本人でインクリシランの有効性及び安全性に違いがないことを確認するため，ORION-1 を参考に試験デザインを設定した。また，日本人にインクリシランを投与したときの PK を確認する目的で，一部の患者を対象に PK サブスタディを実施することとした。また，日本人に対して初めてインクリシランを投与する試験であることから，安全性を綿密にモニタリングするため，まず PK サブスタディに参加する被験者の組入れから開始し，最初の 12 名が

Day 8 まで完了し，忍容性が良好であることを確認した後，PK サブスタディ以外の被験者の組入れを開始することとした。

試験デザイン，有効性の評価項目，及び解析方法の詳細は 2.7.3-1.1.1 項及び 2.7.3-1.2 項に，外国第 III 相試験で用いた用法・用量の設定根拠は 4.2 項及び 2.7.3-1.1.2 項に示した。

1.2.3 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

すべての臨床試験は，ヘルシンキ宣言の精神に基づき，各国の規制要件及び各臨床試験実施時点における GCP を遵守し実施した。なお，外国第 III 相試験の ORION-9 及び ORION-10 で，同一の 1 実施医療機関が治験実施計画書及び GCP の逸脱（主に選択基準の逸脱）のために試験を中止した。当該施設では，計 12 名［ORION-9 で 1/482 名（0.2%），ORION-10 で 11/1561 名（0.7%）］がランダム化された。被験者数が限定されていることから各試験の結果の解釈に影響はないと考え，本書ではこれらの被験者のデータを含めた解析に基づく成績を提示する。逸脱の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

2 生物薬剤学に関する概括評価

本剤は有効成分としてインクリシランナトリウム 300 mg（インクリシランとして 284 mg）を含む注射剤である。臨床試験用製剤としてバイアル充填した製剤（バイアル製剤）及びプレフィルドシリンジ製剤を使用した。市販予定製剤は，プレフィルドシリンジ製剤である。バイアル製剤からプレフィルドシリンジ製剤への変更にあたって，充填する製剤に処方変更はなかった。臨床試験用製剤は市販予定製剤と同一処方であり，バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験は行わなかった。バイアル製剤からプレフィルドシリンジ製剤への変更は，インクリシランの薬力学（PD）効果（PCSK9 及び LDL-C 低下効果）に影響を与えなかった（2.7.2-2.2.2 項）。

3 臨床薬理に関する概括評価

インクリシランの薬物動態（PK）及び PD を外国第 I 相試験 4 試験及び国内第 II 相試験 1 試験（ORION-15）を基に評価した。また，PD データを母集団 PD（popPD）解析で使用した。インクリシランの外国第 I 相試験及び国内第 II 相試験の詳細は「2.7.2 臨床薬理の概要」及び「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

Table 3-1 臨床薬理に関する試験一覧

試験番号	試験の目的，試験集団
健康被験者	
ALN-PCSSC-001	単回及び反復投与時の安全性，PK，PD，LDL-C 高値の男性及び女性
ORION-12	QT / QTc 評価，PD，安全性，PK，男性及び女性
患者	
ORION-6	PK，PD，安全性，肝機能障害患者（男性及び女性）
ORION-7	PK，PD，安全性，腎機能障害患者（男性及び女性）

3.1 薬物動態

3.1.1 吸収，分布，代謝，排泄

3.1.1.1 吸収

国内第 II 相試験（ORION-15）の PK サブスタディに参加した LDL-C 高値の日本人患者にインクリシラン 100，200，又は 300 mg を Day 1 に皮下投与したとき，Tmax の中央値（範囲）は 300 mg 投与時で 6.04（1.00～11.7）時間であり，T1/2 は約 7～8 時間であった（2.7.2-2.3.1 項）。また，LDL-C 高値の日本人患者では検討された用量範囲（100～300 mg）で Cmax 及び AUC0-48h の用量比例性が確認された（2.7.2-3.1.5.2 項）。

外国人の LDL-C 高値の被験者に皮下投与したとき，インクリシランの PK パラメータは，単回投与では 25～800 mg の用量範囲で Cmax 及び AUC ともにほぼ用量比例性が認められた（2.7.2-2.2.1.1 項）。反復投与時においても 125～500 mg の用量範囲で Cmax 及び AUC の用量比例性が確認された（2.7.2-3.1.5 項）。反復投与時の累積係数は Cmax 及び AUC0-24h ともに 1 に近い値であり，明らかな累積は認められなかった。

ヒトにインクリシランを皮下投与したときの絶対バイオアベイラビリティは検討していない。

動物に静脈内投与したときの組織中半減期が長いこと，ヒトでの PD 効果が長く持続することから，放射性標識体を用いたヒトでの試験は適切ではないと考えられ，インクリシランの放射性標識体を用いたヒトでの吸収・分布・代謝・排泄（ADME）試験は実施していない。

3.1.1.2 分布

血漿蛋白結合率は濃度依存的であり，インクリシラン濃度の低下とともに蛋白結合率は上昇した。ヒト血漿におけるインクリシランの蛋白結合率は，検討した最低濃度（0.5 μg/mL）において最も高い値（87.4%）を示した（2.6.4-4.1 項）。

日本人患者におけるインクリシランの平均 Vz/F は 300 mg 投与時で約 250 L であった（2.7.2-Table 2-7）。

3.1.1.3 代謝

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

血清及び肝 S9 画分中でインキュベートしたときのインクリシランの *in vitro* 代謝プロファイルは，動物種間で類似していた（2.6.4-5.1 項）。

ORION-7 で得られた健康被験者（正常腎機能被験者）の血漿試料を用いてインクリシランの代謝プロファイルを検討した（5.3.1.4-8-508N-1901）。ヒト血漿中では全長型インクリシラン親化合物が主要成分であった。主要な代謝物であるアンチセンス（AS）(n-1)［AS(n-1)3'及び AS(n-1)5'］が検出され，その血漿中濃度推移はインクリシランと類似していた（2.7.2-3.1.3 項）。

3.1.1.4 排泄

健康被験者にインクリシラン 300 mg を単回皮下投与したとき，投与後 48 時間までの尿中に投与量の約 16%が未変化体として排泄された（2.7.2-3.1.4 項）。

3.1.2 薬物間相互作用

3.1.2.1 *In vitro* 試験

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験においてインクリシランはヒトのチトクローム P450（CYP）の各分子種に対して直接的な阻害作用及び時間依存的阻害作用を示さなかった。ヒト培養肝細胞を用いた試験ではインクリシランは CYP1A2，CYP2B6，及び CYP3A4 を誘導しないことが示唆された（Table 2.6.5.12B-508N-1606）。

In vitro 試験において，インクリシランは PK に関わるトランスポーターに対して阻害作用を示さなかった（2.6.4-7.2 項）。

ヒトにおけるインクリシランの薬物動態学的薬物間相互作用のリスクは非常に低いと考える。

3.1.2.2 *In vivo* 試験

LDL-C 高値の外国人被験者を対象とした第 I 相試験（ALN-PCSSC-001）においてスタチン併用時のインクリシランの Cmax 及び AUCtau の平均値はスタチン非併用時と比べやや高い傾向を示したが，血漿中濃度推移は類似しており，全体としてスタチンの併用はインクリシランの PK に対して臨床的に重要な影響を及ぼさなかった（2.7.2-2.2.1.2 項）。

LDL-C 高値の ASCVD 患者を対象とした第 III 相試験（ORION-10）の PK サブスタディで得られたアトルバスタチン及びロスバスタチンの PK の結果から，インクリシランはスタチン系薬剤の PK に対して臨床的に重要な影響を及ぼさなかった（2.7.2-3.4.2 項）。

3.1.3 特別な患者集団での薬物動態

3.1.3.1 性別

第 I 相試験で得られた PK パラメータ（AUCinf，AUC0-24h，Cmax，CL/F，Vz/F，T1/2，及び Tmax）を用量で標準化して分散分析した結果，AUC0-24h（p = 0.009）を除き，男女間で統計的に有意な差はなかった。AUC0-24h の男女間の差には体重の差が関わっている可能性が考えられた（2.7.2-3.3.1.1 項）。

3.1.3.2 体重

対数変換した PK パラメータと共変量（体重，年齢，性別，及び人種）を解析した多重線形回帰モデルでは，Tmax を除くすべての PK パラメータについて体重のみが統計的に有意（p < 0.001）であった。

多重線形回帰モデルに基づいて用量で標準化した Cmax は，基準体重 80 kg と比較して 5[redacted].3 kg の被験者では約 2 倍であり，11[redacted] kg の被験者では約 1/2 と推定された。用量で標準化した AUCinf については，基準体重 80 kg と比較して 5[redacted].3 kg 及び 11[redacted] kg のときの体重の影響は，体重差よりも小さいと推定された。

インクリシランの PK の体重間の差はインクリシランに対する臨床応答において大きな影響はないものと思われる（2.7.2-3.3.1.2 項）。

3.1.3.3 民族差

PK の人種間での比較ではすべての PK パラメータについて人種（白人，黒人，アジア人，ハワイ原住民／太平洋諸島人，及びその他）間で統計的に有意な差はなかった。アジア人において Vz/F が高い傾向がみられたが，アジア人の被験者数（n = 5）が少数であったため，結論には至らなかった。

国内で実施した ORION-15 及び外国で実施した ALN-PCSSC-001 の PK データを比較した。外国人被験者の単回漸増投与（SAD）及び反復投与（MD）の初回投与後の結果を考慮すると，インクリシラン 100 mg 及び 300 mg 投与時の Cmax 及び AUC（AUC0-24h 及び AUCinf）に日本人と外国人の間で明らかな差はみられなかった。Tmax も日本人と外国人で類似しており，インクリシランの PK プロファイルに民族間で大きな差はないと考えられた（Table 3-2）。

Table 3-2 日本人及び外国人におけるインクリシラン皮下投与時の PK パラメータの比較（ORION-15，ALN-PCSSC-001）

PK parameter Mean (SD)	日本人 ORION-15[a]						外国人 ALN-PCSSC-001					
							SAD コホート				MD コホート[a]	
	100 mg (N = 8)		200 mg (N = 8)		300 mg (N = 8)		100 mg (N = 3)		300 mg (N = 3)		300 mg (N = 6)	
	n		n		n		n		n		n	
AUC0-24h (ng･h/mL)	8	2870 (846)	8	7710 (2370)	8	9470 (3380)	3	2804 (214)	3	6674 (524)	6	10068 (3196)
AUC0-48h (ng･h/mL)	8	3150 (755)	8	8580 (2210)	8	11200 (4320)	-	NA	-	NA	-	NA
AUCinf (ng･h/mL)	-	NA	4	8260 (2180)	2	11000, 13600[c]	1	3124	3	7576 (510)	3	12823 (2039)
Cmax (ng/mL)	8	211 (80.3)	8	539 (183)	8	607 (218)	3	226 (33.9)	3	407 (43.7)	6	809 (425)
Tmax[b] (h)	8	3.83 (0.50 - 8.00)	8	3.83 (0.433 - 6.00)	8	6.04 (1.00 - 11.7)	3	4.00 (0.50 - 4.00)	3	4.00 (2.00 - 4.00)	6	6.00 (0.50 - 12.00)
T1/2 (h)	-	NA	4	6.80 (2.00)	2	6.98, 8.18[c]	1	6.64	3	7.34 (0.62)	3	3.75 (1.10)

Source: 5.3.5.1-4-ORION-15-Table 14.2-7.2，5.3.3.1-1-ALN-PCSSC-001-16.1.13-Table 15.2.1.1
a) 初回投与
b) Median (Min - Max)
c) 個別値（n = 2）

3.1.3.4 年齢

インクリシランの AUCinf，AUC0-24h，及び Cmax は加齢に伴いわずかに減少し，CL/F，Vz/F，及び T1/2 は加齢に伴いわずかに増加した。Tmax には加齢による何らかの傾向はみられなかった。多重線形回帰モデルにより体重，年齢，性別，及び人種を共変量として解析した結果，PK パラメータに対する年齢の影響は統計的に有意ではなかった。65 歳未満と 65 歳以上で比較した場合のインクリシランの PK パラメータの差は統計的に有意ではなかった（2.7.2-3.3.1.4 項）。

3.1.3.5 腎機能障害

インクリシランの平均 CL/F 及び平均 CLr は腎機能障害の程度に伴い低下した。腎機能障害患者における平均 Vz/F は正常腎機能被験者よりも低かった。重度腎機能障害患者の正常腎機能被験者に対する Cmax 及び AUCinf の幾何平均比（GMR）はそれぞれ 3.31 及び 2.23 であった。腎機能障害患者において正常腎機能被験者と比べ T1/2 が延長する傾向はみられなかった（2.7.2-2.4.2 項）。

3.1.3.6 肝機能障害

インクリシランの平均 CL/F 及び平均 Vz/F は肝機能障害の程度に伴い低下した。中等度肝機能障害患者の正常肝機能被験者に対する Cmax 及び AUCinf の GMR はそれぞれ 2.11 及び 2.04 であった。肝機能障害患者において正常肝機能被験者と比べ T1/2 が延長する傾向はみられなかった（2.7.2-2.4.1 項）。

3.2 薬力学

3.2.1 薬力学試験の概略

PD については，国内外のすべての臨床試験で主要 PD パラメータとして LDL-C 及び PCSK9 を検討した。また，特別な試験（QT / QTc 評価試験，ORION-12）として QT 間隔に対する影響を検討した。

3.2.2 薬力学

3.2.2.1 LDL-C 及び PCSK9 に対する作用

インクリシランの血漿中濃度は，皮下投与後 24～48 時間まで検出されるが，PD 作用（LDL-C 及び PCSK9 の低下）は数ヵ月間持続する。この PK 及び PD プロファイルの違いは，インクリシランが肝細胞に取り込まれた後，サイトゾルのエンドソームから徐々に放出されるためである。インクリシランの臨床薬理試験では LDL-C 及び PCSK9 を主要 PD パラメータとして評価した。

LDL-C 及び PCSK9 は 300 mg まで用量に依存して低下し，最大の LDL-C の低下はインクリシラン 300 mg で達成された。用量効果は 300 mg で最大値に達し，500～900 mg ではそれ以上の効果はみられなかった（ALN-PCSSC-001：2.7.2-2.2.1 項，ORION-12：2.7.2-2.5.1 項）。MD での効果は，検討したすべての用法・用量（125 mg QW 4 回，250 mg Q2W 2 回，300 mg QM 2 回，及び 500 mg QM 2 回）で最大値に達し，LDL-C の低下は最終投与後 180 日まで持続した。ALN-PCSSC-001 においてインクリシランの PD に対するスタチン併用の影響はなかった。

ORION-7（腎機能障害）では，軽度腎機能障害患者，中等度腎機能障害患者，重度腎機能障害患者，及び正常腎機能被験者で LDL-C 及び PCSK9 の低下はそれぞれ Day 180 及び Day 60 まで認められた。中等度及び重度腎機能障害患者において正常腎機能被験者と比べて曝露量は高いが，LDL-C の低下は正常腎機能被験者と同程度であった（2.7.2-2.4.2 項）。

ORION-6（肝機能障害）において軽度肝機能障害患者，中等度肝機能障害患者，及び正常肝機能被験者で LDL-C 及び PCSK9 の低下は，Day 180 まで認められた。中等度肝機能障害患者では正常肝機能被験者と比べて曝露量（Cmax 及び AUC）が約 2 倍高いが，LDL-C の低下は同程度であった。PCSK9 のベースライン値が低かった Child-Pugh スコアが 9 の中等度肝機能障害患者では LDL-C の低下が小さい傾向がみられた（2.7.2-2.4.1 項）。

QT / QTc 評価試験（ORION-12）において臨床用量の 3 倍量（900 mg）を単回皮下投与したときの LDL-C 及び PCSK9 のベースラインからの変化率は，他の第 I 相試験の 300～800 mg の結果と同程度であった（2.7.2-付録 Table 5.3，Table 5.4）。

3.2.2.2 母集団 PD 解析

第 III 相試験の用量及び投与レジメンを選択するために ORION-1 で得られた PCSK9 及び LDL-C の結果を用いた予備的な popPD モデルを最初に構築した後，第 III 相試験を含む複数の臨床試験から得られたデータを含めて更新し，popPD 最終モデルを確立した（2.7.2-3.2.2.3 項）。

人口統計学的特性（体重，年齢，性別，患者集団），製剤（プレフィルドシリンジ，バイアル），スタチンの併用等の共変量と PD の関係を検討した結果，検討された共変量については臨床的に重要ではないと判断された。

ORION-9，ORION-10，及び ORION-11 の被験者特性を持つ仮想集団を用いた popPD 最終モデルによりインクリシラン 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，投与後 27 日で最大の低下作用を示し，6 ヵ月間隔の投与で LDL-C の変動はほとんど認められなかった。

定常状態のシミュレーションで推定された ASCVD 患者及び HeFH 患者における LDL-C は，いずれもそれぞれの目標値（ASCVD 患者：70 mg/dL，HeFH 患者：100 mg/dL）を下回った。LDL-C のベースライン値はこれらの患者集団で異なっていたが，推定されるベースラインからの変化量は ASVCD 患者と HeFH 患者で同程度（約−49 mg/dL）であった（2.7.2-3.2.2.3 項 Table 3-5）。

外国で実施された第 I 相から第 III 相までの 9 つの臨床試験（ALN-PCSSC-001，ORION-1，ORION-3，ORION-6，ORION-7，ORION-9，ORION-10，ORION-11，及び ORION-12）に基づいて構築した popPD 最終モデルのデータセットに国内で実施した ORION-15 のデータを追加し，日本人患者における LDL-C 及び PCSK9 の薬力学的反応を解析した。モデル推定した反復投与時の LDL-C 及び PCSK9 の低下率は日本人と外国人で同様であった。日本人における LDL-C 及び PCSK9 のベースラインからの低下率（中央値）は外国人よりもわずかに大きいことが推定されたが，推定値の範囲（5 パーセンタイル及び 95 パーセンタイル）はほぼ重なった。モデル推定した LDL-C 及び PCSK9 の用量反応曲線から 200 mg を上回る 300 mg の治療上のベネフィットは民族にかかわらず同じであることが示唆された。有効性の観点から日本人患者においても 300 mg が至適用量と考えられる（2.7.2-3.2.2.4 項）。

3.2.3 特別な試験

3.2.3.1 QT / QTc 間隔に対する影響

臨床用量の 3 倍（900 mg）のインクリシランを単回皮下投与したときの心再分極に対する影響について QT 間隔を指標に検討した（ORION-12，2.7.2-2.5.1 項）。インクリシランの曝露量に人種差がないこと，及び ICH E14 ガイドライン「非抗不整脈薬における QT / QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」（2009 年 10 月 23 日）に記載されているとおり，民族的要因は QT / QTc 評価試験の成績に影響することはないと考えられていることも踏まえ，QT / QTc 評価試験（ORION-12）を日本人のリスク評価に用いることは可能と判断した（2.7.2-4.1 項）。

インクリシランのベースライン補正及び時間を一致させたプラセボ補正 QTcF の両側 90%CI の上限値は，いずれの評価時点でも 10 msec 未満であり，QT 間隔延長は認められず，心再分極への影響は認められなかった。また，PR 間隔，QRS 間隔，及び心拍数のカテゴリカル解析，及び心電図波形の分析からインクリシラン投与に関連した変化は認められなかった（2.7.2-4.1 項）。

3.2.3.2 免疫原性

第 I 相試験では，抗薬物抗体（ADA）は ORION-6 においてのみ検出され，3 名の被験者（4 サンプル）において低い抗体価の ADA 陽性が確認された。ADA 陽性は，投与後の評価時点においても，投与前と同程度に検出された。すべての被験者で ADA は一過性と判断された。投与前に ADA が検出された 2 名の被験者においてインクリシランの曝露量（Cmax 及び AUC）は，他の被験者と同程度であった。ADA 陽性はインクリシランの PD に影響を及ぼさないと予想される（2.7.2-4.2 項）。なお，外国第 III 相試験及び ORION-15 の ADA については，それぞれ 2.7.4-4.3.1 項及び 2.7.4-4.3.3 項に示した。

3.3 臨床薬理の結論

ヒトにおいて皮下投与時のインクリシランの血漿中濃度は投与後 1～8 時間付近で Cmax に到達する。曝露量（Cmax 及び AUC）はほぼ用量に比例して増加する。血漿中インクリシランの T1/2 は 5～10 時間程度と短く，反復投与時の累積も認められない。300 mg 皮下投与時の血漿中インクリシランは投与後 48 時間以内に定量限界未満となる。血漿蛋白結合率は濃度依存的であり，臨床推奨用量（300 mg）の Cmax に相当する 0.5 μg/mL におけるヒト血漿蛋白結合率は 87.4%である。インクリシランは主にヌクレアーゼによりさまざまな長さの短いヌクレオチドに代謝され，ヒト特有の代謝物は同定されていない。PK に関連するトランスポーターの基質，又は CYP450 の誘導剤又は阻害剤には相当せず，臨床的に意味のある薬物相互作用のリスクは非常に低い。インクリシランは主に腎臓を介して消失すると考えられ，皮下投与後 48 時間までの尿中に投与量の約 16%が未変化体として排泄される。中等度肝機能障害患者，中等度及び重度腎機能障害患者において曝露量が増加するが，LDL-C に対する効果に大きな差は認められず，安全性にも問題がないことから（2.7.6-2.3 項，2.4 項），肝機能障害患者（軽度及び中等度）及び腎機能障害患者（軽度，中等度，及び重度）に対する用量調節は必要ないと考えられる。

LDL-C 及び PCSK9 に対する作用時間と比べて，インクリシランの血漿中濃度が検出可能な期間は短く，PK と PD の持続時間には乖離が認められた。300 mg 単回皮下投与で PCSK9 及び LDL-C の低下効果はプラトーに達し，Day 180 まで効果が持続する。

PopPD 解析によりインクリシラン 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。定常状態のシミュレーションで推定された ASCVD 患者及び HeFH 患者における LDL-C 値は，いずれもそれぞれの目標値（ASCVD 患者：70 mg/dL，HeFH 患者：100 mg/dL）を下回る。推定されるベースラインからの変化量は ASVCD 患者と HeFH 患者で同程度である。

インクリシランの PK，並びに LDL-C 及び PCSK9 に対する効果は，いずれも日本人と外国人で類似しており，民族間で大きな差はないと考えられた。

4 有効性の概括評価

4.1 有効性評価の計画

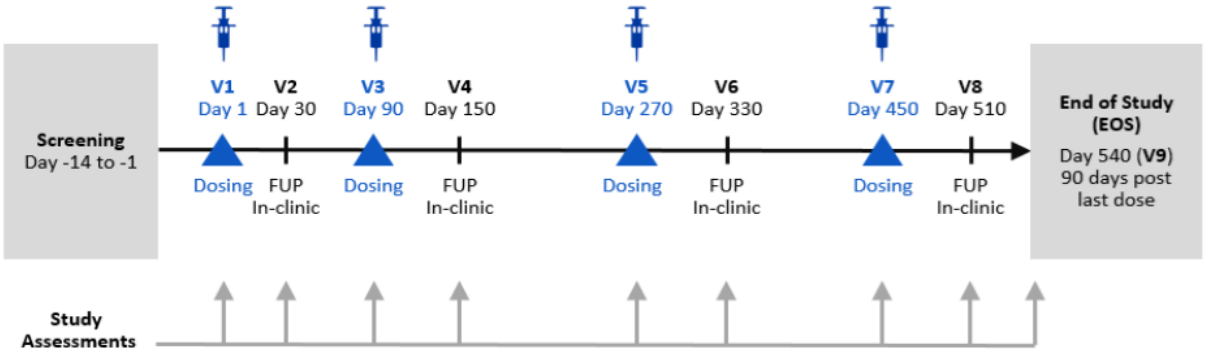
有効性の評価資料は，国内第 II 相試験（ORION-15），外国第 III 相検証試験（ORION-9，ORION-10，ORION-11，ORION-5）及び外国第 II 相試験（ORION-1）の 6 試験とした。本項では，主に ORION-9，ORION-10，ORION-11，及び ORION-15 の主要解析の結果に基づき有効性を評価した。ORION-1 の試験成績は「2.7.3 臨床的有効性」及び「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。ORION-5 は主な有効性の結果を提示し，その他は「2.7.3 臨床的有効性」及び「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

4.1.1.1 外国第 III 相試験（ORION-9，ORION-10，ORION-11）

検証試験である ORION-9，ORION-10，ORION-11 は，それぞれ HeFH 患者，ASCVD の既往を有する患者，ASCVD の既往又は ASCVD と同等のリスクを有する患者のうち，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，インクリシラン 300 mg を皮下投与したときの 18 ヵ月間の有効性，安全性，及び忍容性を評価する多施設共同，プラセボ対照，二重盲検，ランダム化試験である。3 試験は同様の試験デザインで実施した。いずれの試験も，最長 14 日間のスクリーニング期，Day 510 までの治療期，及び Day 540 の試験終了時来院から構成された。適格な被験者をインクリシラン群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 でランダム化した。ランダム化では，スタチン又はその他の脂質低下剤の使用有無を層別因子とし，ORION-9 及び ORION-11 では国も層別因子とした。インクリシラン 300 mg 又はプラセボを Day 1，90，270，450 に皮下投与した。基礎治療は抗 PCSK9 抗体を除く脂質低下剤とし，試験期間中は用法・用量を一定とした。

Figure 4-1 試験デザイン（ORION-9，ORION-10，ORION-11）



FUP：follow-up，V：visit

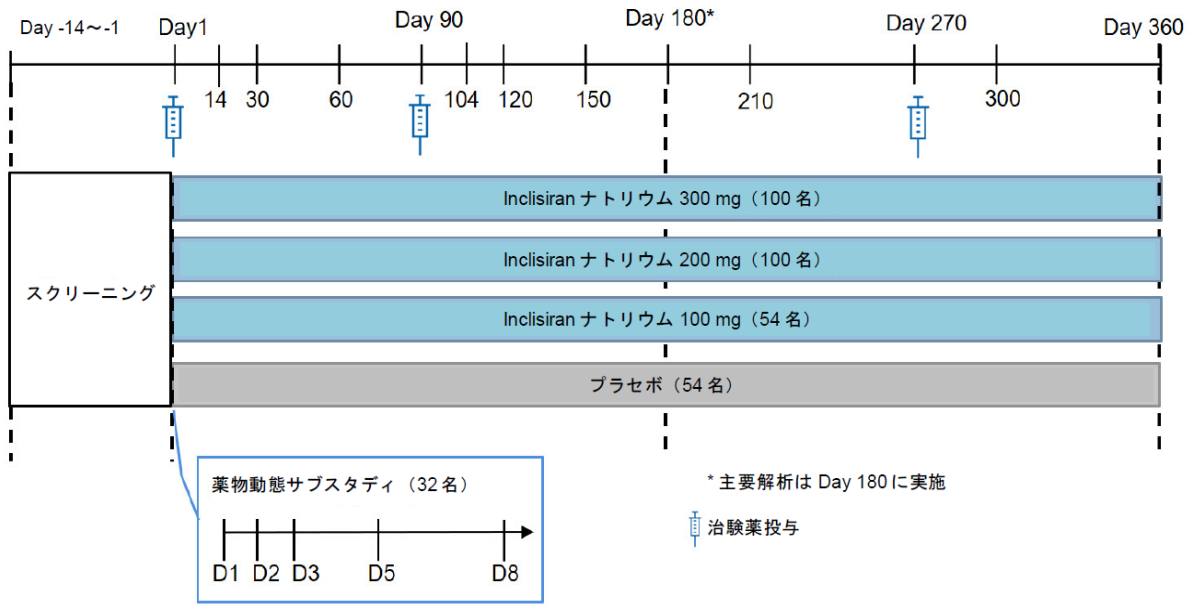
4.1.1.2 国内第 II 相試験（ORION-15）

用量設定試験である ORION-15 は，日本人患者を対象にインクリシランを皮下投与したときの有効性，安全性，忍容性及び PK を評価する多施設共同，プラセボ対照，二重盲検，ランダム化試験である。対象患者は，以下のうち，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 JAS ガイドライン 2017 年版の目標値よりも高値の日本人患者とした。

- 冠動脈疾患の既往を有する患者
- 冠動脈疾患の既往がない場合には JAS ガイドライン 2017 年版により「高リスク」に分類される患者
- HeFH 患者

本試験は，最長 14 日間のスクリーニング期，及び Day 360 までの治療期から構成された。日本人患者での PK を評価するため，一部の被験者（目標被験者数：各群から約 8 名，合計約 32 名）を対象に Day 8 までの PK サブスタディを実施した。適格な被験者を，プラセボ群，インクリシラン 100 mg 群，インクリシラン 200 mg 群，インクリシラン 300 mg 群にランダム化した。ランダム化では，スタチン又はその他の脂質低下剤の使用有無，スクリーニング時の LDL-C 値（130 mg/dL 以上又は 130 mg/dL 未満），PK サブスタディの参加の有無を層別因子とした。被験者が PK サブスタディに参加する場合のランダム化比は 1：1：1：1，それ以外の場合のランダム化比は 1：1：2：2 とした。インクリシラン又はプラセボを Day 1，90，270 に皮下投与することとした。基礎治療は抗 PCSK9 抗体を除く脂質低下剤とし，主要評価項目の評価時点である Day 180 まで用法・用量を一定とすることとした。試験対象集団がリスクの高い集団であることを考慮し，Day 180 以降は LDL-C が上昇し一定の基準を超えた場合にアラートが出る仕様とし，治験担当医師の判断で脂質低下剤の種類及び用法・用量を変更可とした。安全性を綿密にモニタリングするため，まず PK サブスタディに参加する被験者の組入れから開始し，最初の 12 名が Day 8 まで完了し，忍容性が良好であることを確認した後，PK サブスタディ以外の被験者の組入れを開始した。主要解析は，すべての被験者が Day 180 に規定した評価を終えるか，Day 180 より前に中止した時点で実施した。主要解析後，Day 360 まで二重盲検投与を継続するが，治験依頼者の特定の担当者（盲検モニターを除く）は，国内で予定されている承認申請のために盲検を解除することとした。

Figure 4-2　　試験デザイン（ORION-15）



4.1.2　有効性の評価方法

4.1.2.1　評価項目

外国第 III 相試験（ORION-9，ORION-10，ORION-11）

主要評価項目は，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を co-primary endpoint とした。

本書では以下の副次評価項目を示した。

- LDL-C
  - Day 510 の LDL-C のベースラインからの絶対変化量（主要な副次評価項目）
  - Day 90 後 Day 540 までの LDL-C のベースラインからの期間平均絶対変化量（主要な副次評価項目）
  - 各評価時点の LDL-C のベースラインからの変化率（その他の副次評価項目）
  - Day 510 の LDL-C のベースラインからの低下率が 50%以上の被験者の割合（その他の副次評価項目）
- PCSK9
  - Day 510 の PCSK9 のベースラインからの変化率（主要な副次評価項目）
- その他の脂質，リポ蛋白，アポリポ蛋白
  - Day 510 の non-HDL-C，Apo-B，総コレステロールのベースラインからの変化率（主要な副次評価項目）

- 各評価時点の総コレステロール，トリグリセリド，HDL-C，non-HDL-C，VLDL-C，Apo-A1，Apo-B，Lp(a) のベースラインからの変化率（その他の副次評価項目）

国内第 II 相試験（ORION-15）

主要評価項目は Day 180 の LDL-C のベースラインからの変化率とし，本書では以下の副次評価項目を示した。

- LDL-C
  - Day 180 の LDL-C のベースラインからの絶対変化量（主要な副次評価項目）
  - 各評価時点の LDL-C のベースラインからの変化率（その他の副次評価項目）
  - Day 180 の JAS ガイドライン 2017 年版の LDL-C 管理目標値を達成した被験者の割合（その他の副次評価項目）
  - Day 180 の LDL-C のベースラインからの低下率が 50%以上の被験者の割合（その他の副次評価項目）
- PCSK9
  - Day 180 の PCSK9 のベースラインからの変化率（主要な副次評価項目）
- その他の脂質，リポ蛋白，アポリポ蛋白
  - Day 180 の non-HDL-C，Apo-B，総コレステロールのベースラインからの変化率（その他の副次評価項目）

4.1.2.2 解析対象集団

ORION-9，ORION-10，ORION-11 の主な解析対象集団は ITT 集団とした。ITT 集団は，ランダム化されたすべての被験者と定義し，ランダム化時に割り付けられた群に従って解析した。ORION-15 の主な解析対象集団は最大の解析対象集団（FAS）とした。FAS は，治験薬がランダムに割り付けられたすべての被験者と定義し，誤ってランダム化され，かつ治験薬が投与されなかった被験者を除くこととした。ITT の原則に従い，ランダム化時に割り付けされた治療に基づき解析した。

4.1.2.3 統計解析方法

外国第 III 相試験（ORION-9，ORION-10，ORION-11）

- 主要評価項目

Day 510 の LDL-C のベースラインからの変化率，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の 2 つの主要評価項目がともに有意差が認められた場合に，試験の主要目的が達成されることとした。

Day 510 の LDL-C のベースラインからの変化率について，帰無仮説「インクリシラン群とプラセボ群で差はない」及び対立仮説「インクリシラン群はプラセボ群より小さい」を設定した。ま

た，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について，帰無仮説「インクリシラン群とプラセボ群で差はない」及び対立仮説「インクリシラン群はプラセボ群より小さい」を設定した。仮説検定では，仮説全体での第一種の過誤率を，ネステッド検定手法を用いて $\alpha = 0.05$（両側）として調整した。Day 510 の LDL-C のベースラインからの変化率について，$\alpha = 0.05$（両側）で帰無仮説が棄却され，インクリシランのプラセボに対する優越性が示された場合は，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を $\alpha = 0.05$（両側）で検証することとした。

- Day 510 の LDL-C のベースラインからの変化率
  群，試験を固定効果，ベースラインの LDL-C 値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて各多重補完データセットにおける解析を実施し，Rubin の方法を用いて統合した。主要評価変数の最小二乗平均及びその 95%信頼区間（CI）を群ごとに算出し，群間差（インクリシラン群 − プラセボ群）の推定値とその 95% CI を p 値とともに示した。
- 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
  群，評価時点，試験，群と評価時点の交互作用を固定効果，ベースラインの LDL-C 値を共変量とした反復測定混合モデル（MMRM）を用いて，すべての評価時点の LDL-C のベースラインからの変化率を解析した。Day 90 後 Day 540 までの推定平均値の線形的な組み合わせを用いて治療効果を群間で比較し，Rubin の方法を用いて統合した。なお，Day 90 は MMRM から除外した。主要評価変数の最小二乗平均及びその 95% CI を群ごとに算出し，群間差（インクリシラン群 − プラセボ群）の推定値とその 95% CI を p 値とともに示した。

試験を中止した被験者の欠測データは，欠測データの発生が Missing Not At Random（MNAR）であると仮定し，ウォッシュアウトモデル［コントロールベースのパターン混合モデル（PMM）］を用いて補完した。インクリシラン群は，1 つ目の主要評価項目（Day 510 の LDL-C のベースラインからの変化率）では，Day 510 のみを欠測データの補完の対象とし，2 つ目の主要評価項目（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）では，すべての評価時点の欠測データを補完した。試験を中止し，以後の追跡データがない被験者の欠測データは，同様の背景を有するプラセボ群と同様の転帰が得られると仮定して補完した。試験を中止しなかった被験者の欠測データは，欠測データの発生が Missing At Random（MAR）であると仮定して補完した。治験薬投与を中止した被験者で，治験薬投与中止後から治験完了（若しくは中止）までに得られたデータは，欠測データとみなさず，すべての解析に使用した。

- 主要な副次評価項目

主要な副次評価項目について，仮説全体での第一種の過誤率を $\alpha = 0.05$（両側）に制御した。欠測データはコントロールベースの PMM を用いて補完した。

- Day 510 の LDL-C のベースラインからの絶対変化量
  群，評価時点，試験，群と評価時点の交互作用を固定効果，ベースラインの LDL-C 値を共変量とした MMRM を用いて解析した。
- Day 90 後 Day 540 までの LDL-C のベースラインからの期間平均絶対変化量
  主要評価項目である LDL-C のベースラインからの期間平均変化率と同様に解析した。
- Day 510 の PCSK9，non-HDL-C，Apo-B，総コレステロールのベースラインからの変化率
  群，評価時点，試験，群と評価時点の交互作用を固定効果，ベースライン値を共変量とした MMRM を用いて解析した。

上記の主要な副次評価変数の最小二乗平均及びその 95% CI を群ごとに算出し，群間差（インクリシラン群－プラセボ群）の推定値とその 95% CI を p 値とともに示した。

- その他の副次評価項目
  - 各評価時点の LDL-C，その他の脂質，リポ蛋白，アポリポ蛋白のベースラインからの変化率
    MMRM 法を用いて解析した。モデルには，群，評価時点，試験，ベースライン値，群と評価時点の交互作用を固定効果として含めた。最小二乗平均及びその 95% CI を群ごとに算出し，群間差（インクリシラン群－プラセボ群）の推定値とその 95% CI を p 値とともに示した。
  - Day 510 の LDL-C のベースラインからの低下率が 50%以上の被験者の割合
    Day 510 に基準に該当した被験者の割合を算出した。

国内第 II 相試験（ORION-15）

- 主要評価項目

主要評価項目は，Day 180 の LDL-C のベースラインからの変化率とした。

主要な Estimand は，何らかの理由による治療中止や使用可能な併用薬の用量変更に関係なく，Day 180 における LDL-C の変化率に対するインクリシランの各用量（100 mg，200 mg，300 mg）のプラセボとの群間差とした。以下に，主要な Estimand の構成要素を示す。

- 対象集団：治験実施計画書の選択・除外基準に合致した日本人の高コレステロール血症患者
- 主要変数：Day 180 の LDL-C のベースラインからの変化率
- 関心のある治療：ランダム化された治験薬（被験薬である異なる用量のインクリシラン又は対照薬であるプラセボ）と最適な脂質低下剤による標準治療
- 中間事象：
  - 理由の如何を問わない治療中止：無視する（治療方針ストラテジー）
  - 使用可能な併用薬の予測できない用量変更：無視する（治療方針ストラテジー）

検定する全体的な統計的仮説は以下のとおりである。

- H0：μi-μ0 = 0（i = 1,2,3）
- Ha：μi-μ0 < 0（i = 1,2,3 の少なくともいずれか）

ここで，μ0 はプラセボ群における Day 180 の LDL-C のベースラインからの変化率を表し，μ1，μ2，μ3 はそれぞれインクリシラン 100 mg 群，200 mg 群，300 mg 群における Day 180 の LDL-C のベースラインからの変化率を表す。

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使用有無を固定効果，ベースラインの LDL-C 値を共変量とした MMRM を主要解析モデルとして使用した。

仮説検定の有意水準は，片側 0.025 とした。仮説全体の第一種の過誤率をコントロールするため，上記の統計的モデルに対して Dunnett の検定（ワンステップ）を使用して調整後 p 値を示した。主要評価変数の最小二乗平均及びその 95% CI を群ごとに算出し，群間差（インクリシラン群 − プラセボ群）の推定値とその 95% CI を示した。また，多重性の調整前及び調整後の p 値も示した。欠測データの発生が MAR であると仮定し，MMRM で解析した。

- 主要な副次評価項目

主要な副次評価項目は，Day 180 の PCSK9 のベースラインからの変化率，Day 180 の LDL-C のベースラインからの絶対変化量とし，主要評価項目と同様の手法を用いて解析した。

- その他の副次評価項目

Day 180 に JAS ガイドライン 2017 年版の LDL-C 管理目標値を達成した被験者の割合，及び Day 180 に LDL-C のベースラインからの低下率が 50%以上であった被験者の割合を算出した。各評価時点の LDL-C，Day 180 の non-HDL-C，Apo-B，総コレステロールのベースラインからの変化率は，評価変数の記述統計量を算出した。

部分集団解析

主要評価項目に対し，全体集団の主要解析と同様の手法を用いて部分集団解析を行った。ORION-9，ORION-10，ORION-11 では，包括的に評価するために 3 試験の併合データを用いた。ORION-15 は，インクリシラン 300 mg 群のデータを示した。検討した要因は，ベースライン時の主な人口統計学的特性及びその他の特性，使用していた脂質低下剤とした。

4.2 用法・用量設定の根拠

外国第 III 相検証試験（ORION-9，ORION-10，ORION-11）で用いた用法・用量の設定根拠を以下に示す。

非臨床試験及び外国第 I 相試験（ALN-PCSSC-001）の結果から，インクリシランの全身曝露量が低下しても LDL-C 及び PCSK9 の低下が持続した，すなわち，PK と PD の持続時間には乖離が認められた。

外国第 I 相試験（ALN-PCSSC-001）でインクリシラン 25 mg，100 mg，300 mg，500 mg 又は 800 mg を LDL-C 高値の被験者を対象に単回皮下投与したところ，LDL-C の最大の低下は投与開始 84 日後までにみられ，180 日後でも低下は持続していた。LDL-C の低下は 300 mg まで用量依存的であり，300 mg より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。同試験の反復投与期（インクリシラン 300 mg 又は 500 mg を月 1 回の頻度で 2 回，125 mg を週 1 回の頻度で 4 回，250 mg を 2 週間隔で 2 回皮下投与）では，LDL-C は 300 mg 投与時に最大の低下となり，300 mg と 500 mg では大きな違いはなかった。なお，検討したすべての用法・用量で忍容性は良好であった。

外国第 II 相用量設定試験（ORION-1）では，ASCVD の既往又は ASCVD と同等のリスクを有し，最大耐用量のスタチンが投与されている又はスタチン不耐の，LDL-C が高値の患者を対象に，インクリシラン 200 mg，300 mg 又は 500 mg を Day 1 に皮下投与（すなわち 1 回投与），又はインクリシラン 100 mg，200 mg 又は 300 mg を Day 1 及び Day 90 に皮下投与（すなわち 2 回投与）した。Day 180 の LDL-C は，1 回投与では 300 mg まで用量依存的に低下し，500 mg では意味のある追加的な効果は確認されなかった。LDL-C は 2 回投与では 300 mg まで用量依存的に低下した。1 回投与と比べて 2 回投与で LDL-C の低下率は大きかった。また，検討したすべての用法・用量で忍容性は良好であった。

以上より，第 III 相試験で用いる用量として 300 mg を選択した。ORION-1 のデータを用いて，300 mg の用量で異なる 3 つの投与レジメン，すなわち 1) Day 1，Day 60，以後 120 日間隔，2) Day 1，Day 60，以後 180 日間隔，3) Day 1，Day 90，以後 180 日間隔のシミュレーションを実施した。その結果，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。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，第 III 相試験ではこの投与レジメンを選択した。

4.3 目標適応症に対する有効性

4.3.1 被験者の内訳，並びに治験対象患者の人口統計学的特性及びその他の特性

4.3.1.1 被験者の内訳

4.3.1.1.1 外国第 III 相試験（ORION-9，ORION-10，ORION-11）

ORION-9

スクリーニングされた 617 名のうち，482 名がランダム化され，481 名（プラセボ群 240 名，インクリシラン群 241 名，以下同順）に治験薬が投与された。Day 540 の最終評価を実施し，試験を完了した被験者の割合は 96.7%（466 名）［96.3%（231 名），97.1%（235 名）］であった。試験を中止した被験者の割合は群間で同程度であった［3.8%（9 名），2.9%（7 名）］。主な中止理由は，プラセボ群では同意撤回，インクリシラン群ではその他（転居等）であった。ランダム化された被験者 482 名（240 名，242 名）全員が有効性の主な解析対象集団である ITT 集団に含まれた（2.7.3-3.1.2.1 項）。

ORION-10

スクリーニングされた 2329 名のうち，1561 名がランダム化され，1559 名（778 名，781 名）に治験薬が投与された。Day 540 の最終評価を実施し，試験を完了した被験者の割合は 90.6%（1415 名）［89.0%（694 名），92.3%（721 名）］であった。試験を中止した被験者の割合は群間で同程度であった［11.0%（86 名），7.7%（60 名）］。主な中止理由はいずれの群も同意撤回であった。ランダム化された被験者 1561 名（780 名，781 名）全員が有効性の主な解析対象集団である ITT 集団に含まれた（2.7.3-3.1.2.2 項）。

ORION-11

スクリーニングされた 2381 名のうち，1617 名がランダム化され，1615 名（805 名，810 名）に治験薬が投与された。Day 540 の最終評価を実施し，試験を完了した被験者の割合は 95.4%（1542 名）［95.4%（770 名），95.3%（772 名）］であった。試験を中止した被験者の割合は群間で同程度であった［4.6%（37 名），4.7%（38 名）］。主な中止理由はいずれの群も同意撤回及び死亡であった。ランダム化された被験者 1617 名（807 名，810 名）全員が有効性の主な解析対象集団である ITT 集団に含まれた（2.7.3-3.1.2.3 項）。

4.3.1.1.2 国内第 II 相試験（ORION-15）

スクリーニングされた 364 名のうち，312 名がランダム化され（プラセボ群 57 名，インクリシラン 100 mg 群 55 名，インクリシラン 200 mg 群 101 名，インクリシラン 300 mg 群 99 名，以下同順），すべての被験者に治験薬が投与された。主要解析の評価時点である Day 180 の評価を実

施した被験者の割合は 98.7%（308 名）［98.2%（56 名），100%（55 名），100%（101 名），97.0%（96 名）］，Day 180 までに試験を中止した被験者の割合は 1.3%（4 名）［1.8%（1 名），0%，0%，3.0%（3 名）］であった。中止理由は，プラセボ群では被験者の判断（1 名），インクリシラン 300 mg 群では被験者の判断（2 名）及び追跡不能（1 名）であった。また，治験薬の投与を中止した被験者［1.8%（1 名），0%，0%，5.1%（5 名）］のうち，有害事象により投与中止した被験者はいなかった。ランダム化された被験者 312 名（57 名，55 名，101 名，99 名）全員が有効性の主な解析対象集団である FAS に含まれた。

最終来院（Day 360）までに試験を中止した被験者の割合は 2.2%（7 名）［3.5%（2 名），0%，1.0%（1 名），4.0%（4 名）］であった。全体で最も多かった中止理由は被験者の判断（プラセボ群 1 名，インクリシラン 300 mg 群 2 名）であった。治験薬の投与を中止した被験者［1.8%（1 名），0%，2.0%（2 名），7.1%（7 名）］のうち，有害事象により投与中止した被験者はインクリシラン 200 mg 群及び 300 mg 群の各 1 名であった（2.7.3-3.1.2.5 項）。

4.3.1.2 人口統計学的特性及びその他の特性

いずれの試験も，組み入れられた被験者の人口統計学的特性及びその他の特性，使用していた脂質低下剤は，意図していた患者集団の特徴を反映したものであった。

4.3.1.2.1 外国第 III 相試験（ORION-9，ORION-10，ORION-11）

ORION-9

人口統計学的特性，背景因子及び心血管リスク因子に群間で明らかな不均衡はみられなかった。ITT 集団（482 名）の平均年齢は 54.7 歳，47.1%が男性，94.0%が白人であった。遺伝子検査に同意した被験者の 73.4%（317/432 名）が FH に関連する遺伝子変異を 1 つ有しており，そのうち 80.8%（256/317 名）が LDLR の単一遺伝子変異であった。8.6%（37/432 名）が臨床的に HoFH の表現型を示すダブルヘテロ接合体（2 つの異なる対立遺伝子に LDLR 及び Apo-B，又は LDLR 及び PCSK9 遺伝子の変異），複合ヘテロ接合体（2 つの異なる対立遺伝子に LDLR 遺伝子の変異）又は真のホモ接合体（同一の対立遺伝子に LDLR 遺伝子の変異）のいずれかと一致する変異を有していた。ITT 集団の 27.4%が ASCVD の病歴を有しており，72.6%が ASCVD と同等のリスクを有していた。ベースラインの LDL-C の平均値はプラセボ群で 154.7 mg/dL，インクリシラン群で 151.4 mg/dL であった（2.7.3-3.1.3.1.1 項，2.7.3-3.1.3.2.1 項）。

ベースラインの脂質低下剤の使用状況に群間で明らかな不均衡はみられなかった。ITT 集団の 94.4%が脂質低下剤を使用しており，スタチンを使用していた被験者の割合は 90.5%（高強度：73.9%，中強度：14.5%，低強度：1.9%，スタチン強度の定義は 2.7.3-6 項参照），スタチン以外の脂質低下剤を使用していた被験者の割合は 55.4%であった。ベースライン後に脂質低下剤の種類又は用量が変更された被験者の割合は 4.6%であり，群間で明らかな不均衡はみられなかった（プラセボ群 5.8%，インクリシラン群 3.3%）（2.7.3-3.1.3.3.1 項）。

ORION-10

人口統計学的特性，背景因子及び心血管リスク因子に群間で明らかな不均衡はみられなかった。ITT 集団（1561 名）の平均年齢は 66.0 歳，69.4%が男性，85.7%が白人であった。すべての被験者が ASCVD の病歴を有しており，そのうち，91.1%が冠動脈性心疾患，16.7%が脳血管障害，11.1%が末梢動脈疾患であった。ベースラインの LDL-C の平均値はプラセボ群で 104.8 mg/dL，インクリシラン群で 104.5 mg/dL であった（2.7.3-3.1.3.1.2 項，2.7.3-3.1.3.2.2 項）。

ベースラインの脂質低下剤の使用状況に群間で明らかな不均衡はみられなかった。ITT 集団の 94.7%が脂質低下剤を使用しており，スタチンを使用していた被験者の割合は 89.2%（高強度：69.4%，中強度：18.7%，低強度：0.8%，スタチン強度の定義は 2.7.3-6 項参照），スタチン以外の脂質低下剤を使用していた被験者の割合は 31.3%であった。ベースライン後に脂質低下剤の種類又は用量が変更された被験者の割合は 9.9%であり，群間で明らかな不均衡はみられなかった（プラセボ群 10.4%，インクリシラン群 9.3%）（2.7.3-3.1.3.3.2 項）。

ORION-11

人口統計学的特性，背景因子及び心血管リスク因子に群間で明らかな不均衡はみられなかった。ITT 集団（1617 名）の平均年齢は 64.8 歳，71.7%が男性，98.1%が白人であった。ITT 集団の 87.4%が ASCVD の病歴を有しており，12.6%が ASCVD と同等のリスクを有していた。ASCVD の病歴を有する被験者のうち，87.5%が冠動脈性心疾患，16.5%が脳血管障害，10.4%が末梢動脈疾患であった。ベースラインの LDL-C の平均値はプラセボ群で 103.7 mg/dL，インクリシラン群で 107.2 mg/dL であった（2.7.3-3.1.3.1.3 項，2.7.3-3.1.3.2.3 項）。

ベースラインの脂質低下剤の使用状況に群間で明らかな不均衡はみられなかった。ITT 集団の 96.8%が脂質低下剤を使用しており，スタチンを使用していた被験者の割合は 94.7%（高強度：78.0%，中強度：15.5%，低強度：0.4%，スタチン強度の定義は 2.7.3-6 項参照），スタチン以外の脂質低下剤を使用していた被験者の割合は 11.8%であった。ベースライン後に脂質低下剤の種類又は用量が変更された被験者の割合は 7.9%であり，群間で明らかな不均衡はみられなかった（プラセボ群 9.0%，インクリシラン群 6.7%）（2.7.3-3.1.3.3.3 項）。

4.3.1.2.2 国内第 II 相試験（ORION-15）

人口統計学的特性，背景因子及び心血管系リスク因子は群間で概ね同様であった。FAS（312 名）の平均年齢は 63.6 歳，74.4%が男性，全員が日本人であった。70.2%が冠動脈疾患の病歴，55.1%が糖尿病の病歴，71.2%が高血圧の病歴を有していた。HeFH 患者の割合は全体で 18.3%であり，プラセボ群で高く，インクリシラン 300 mg 群で低かった（プラセボ群 24.6%，インクリシラン 100 mg 群 21.8%，200 mg 群 17.8%，300 mg 群 13.1%）。ベースラインの LDL-C の平均値はプラセボ群で 113.1 mg/dL，インクリシラン 100 mg 群で 113.4 mg/dL，200 mg で 116.6 mg/dL，300 mg で 112.2 mg/dL であった（2.7.3-3.1.3.1.5 項，2.7.3-3.1.3.2.5 項）。

ベースラインの脂質低下剤の使用状況に群間で明らかな不均衡はみられなかった。SAF（312名）の96.2%が脂質低下剤を使用しており，スタチンを使用していた被験者の割合は89.4%（高強度：14.1%，中強度：60.9%，低強度：14.4%，スタチン強度の定義は2.7.3-6項参照），スタチン以外の脂質低下剤を使用していた被験者の割合は51.6%であった。ベースライン後に脂質低下剤の種類又は用量が変更された被験者は，Day 180まではおらず，Day 180以降に8名（プラセボ群3名，インクリシラン200 mg群1名，インクリシラン300 mg群4名）みられた（2.7.3-3.1.3.3.5項）。

4.3.2 有効性の結果

4.3.2.1 LDL-Cの変化率

4.3.2.1.1 外国第III相試験（ORION-9，ORION-10，ORION-11）

Day 510のLDL-Cのベースラインからの変化率（主要評価項目）

- ORION-9

主解析である，補完値を用いたDay 510のLDL-Cのベースラインからの変化率（最小二乗平均）は，プラセボ群で8.22%，インクリシラン群で−39.67%であった。変化率の群間差（インクリシラン群－プラセボ群）は−47.89%（95% CI：−53.52，−42.26）で，インクリシラン群でプラセボ群と比較して有意にLDL-Cが低下した（$p < 0.0001$）。実測値での変化率の群間差は−49.52%で，主解析と同様の結果が得られた（2.7.3-3.2.1.1.1項）。

- ORION-10

主解析である，補完値を用いたDay 510のLDL-Cのベースラインからの変化率（最小二乗平均）は，プラセボ群で0.96%，インクリシラン群で−51.28%であった。変化率の群間差（インクリシラン群－プラセボ群）は−52.24%（95% CI：−55.65，−48.83）で，インクリシラン群でプラセボ群と比較して有意にLDL-Cが低下した（$p < 0.0001$）。実測値での変化率の群間差は−57.64%で，主解析と同様の結果が得られた（2.7.3-3.2.1.1.1項）。

- ORION-11

主解析である，補完値を用いたDay 510のLDL-Cのベースラインからの変化率（最小二乗平均）は，プラセボ群で4.04%，インクリシラン群で−45.82%であった。変化率の群間差（インクリシラン群－プラセボ群）は−49.85%（95% CI：−53.07，−46.64）で，インクリシラン群でプラセボ群と比較して有意にLDL-Cが低下した（$p < 0.0001$）。実測値での変化率の群間差は−53.50%で，主解析と同様の結果が得られた（2.7.3-3.2.1.1.1項）。

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（主要評価項目）

- ORION-9

補完値を用いた 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（最小二乗平均）は，プラセボ群で 6.22%，インクリシラン群で−38.08%であった。変化率の群間差（インクリシラン群－プラセボ群）は−44.30%（95% CI：−48.48，−40.12）で，インクリシラン群でプラセボ群と比較して有意に LDL-C が低下した（$p < 0.0001$）（2.7.3-3.2.1.1.2 項）。

- ORION-10

補完値を用いた 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（最小二乗平均）は，プラセボ群で 2.51%，インクリシラン群で−51.27%であった。変化率の群間差（インクリシラン群－プラセボ群）は−53.78%（95% CI：−56.23，−51.33）で，インクリシラン群でプラセボ群と比較して有意に LDL-C が低下した（$p < 0.0001$）（2.7.3-3.2.1.1.2 項）。

- ORION-11

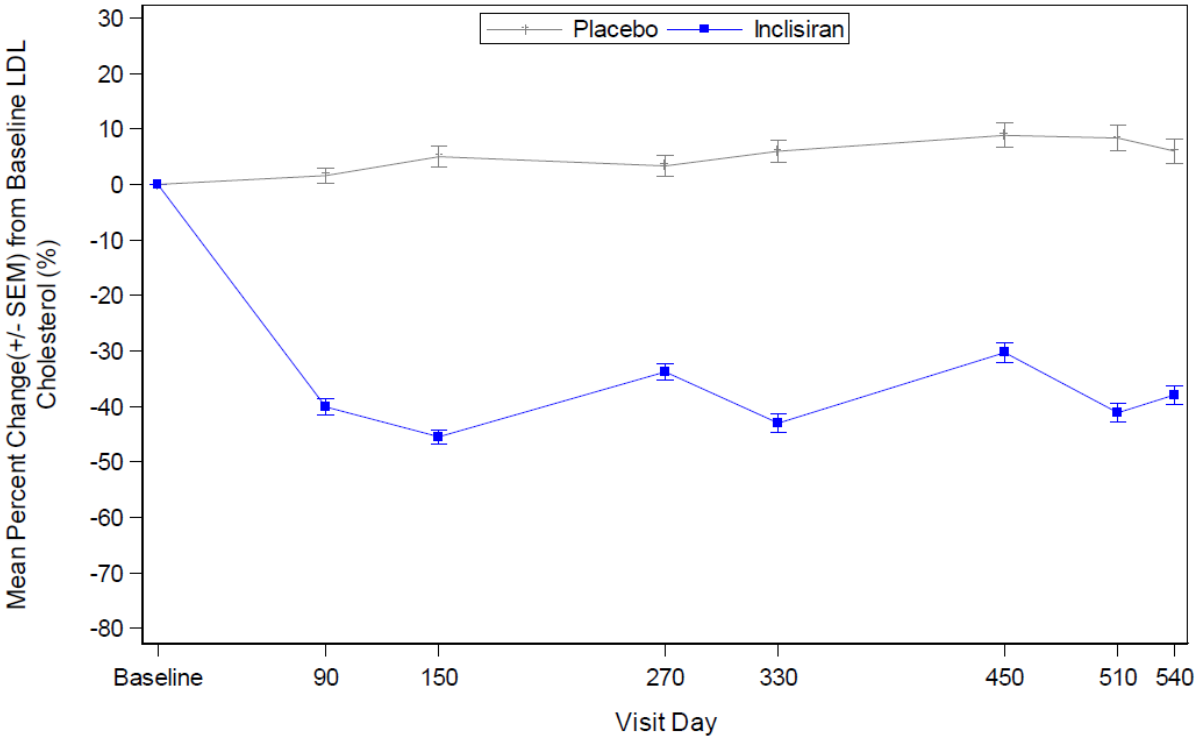
補完値を用いた Day 90 後 Day 540 までの LDL-C のベースラインからの期間平均変化率（最小二乗平均）は，プラセボ群で 3.35%，インクリシラン群で−45.82%であった。変化率の群間差（インクリシラン群－プラセボ群）は−49.17%（95% CI：−51.57，−46.77）で，インクリシラン群でプラセボ群と比較して有意に LDL-C が低下した（$p < 0.0001$）（2.7.3-3.2.1.1.2 項）。

各評価時点の LDL-C のベースラインからの変化率（その他の副次評価項目）

- ORION-9

LDL-C の低下は 18 ヵ月にわたり持続した。Day 540 までの各評価時点の LDL-C のベースラインからの変化率（最小二乗平均）の群間差（インクリシラン群－プラセボ群）は−37.2%～−50.5%であった（2.7.3-3.2.1.1.3 項）。

Figure 4-3 LDL-C のベースラインからの変化率の推移（ORION-9，ITT 集団）

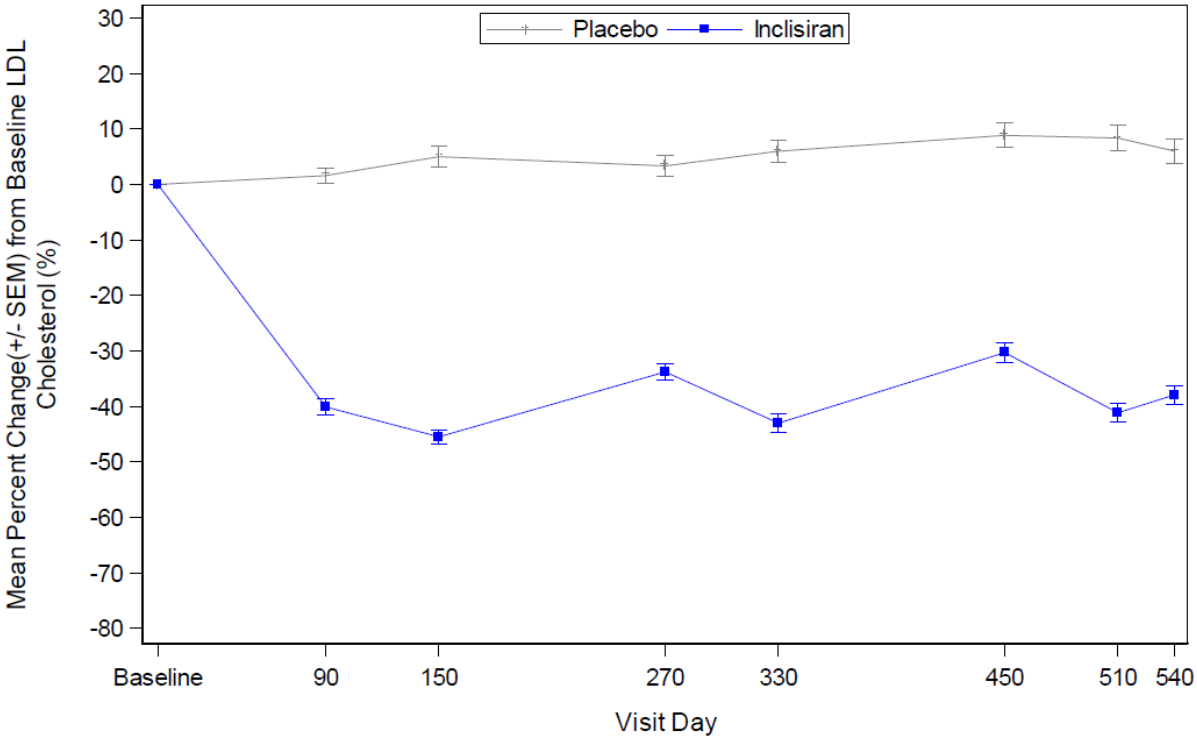


Source：5.3.5.1-1-ORION-9-Figure 14.2.1.3

- ORION-10

LDL-C の低下は 18 ヵ月にわたり持続した。Day 540 までの各評価時点の LDL-C のベースラインからの変化率（最小二乗平均）の群間差（インクリシラン群－プラセボ群）は−48.5%～−61.4%であった（2.7.3-3.2.1.1.3 項）。

Figure 4-4　　LDL-C のベースラインからの変化率の推移（ORION-10，ITT 集団）

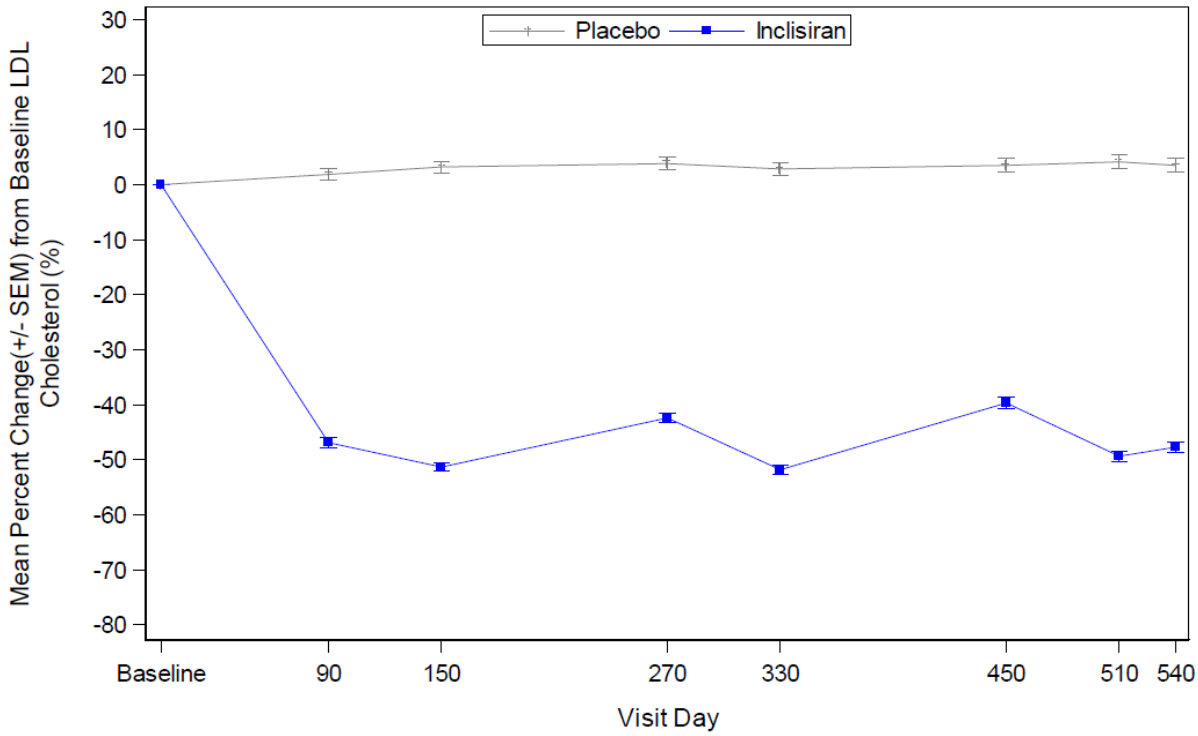


Source：5.3.5.1-2-ORION-10-Figure 14.2.1.3

- ORION-11

LDL-C の低下は 18 ヵ月にわたり持続した。Day 540 までの各評価時点の LDL-C のベースラインからの変化率（最小二乗平均）の群間差（インクリシラン群－プラセボ群）は−42.5%～−54.2%であった（2.7.3-3.2.1.1.3 項）。

Figure 4-5 LDL-C のベースラインからの変化率の推移（ORION-11，ITT 集団）



Source：5.3.5.1-3-ORION-11-Figure 14.2.1.3

4.3.2.1.2 国内第 II 相試験（ORION-15）

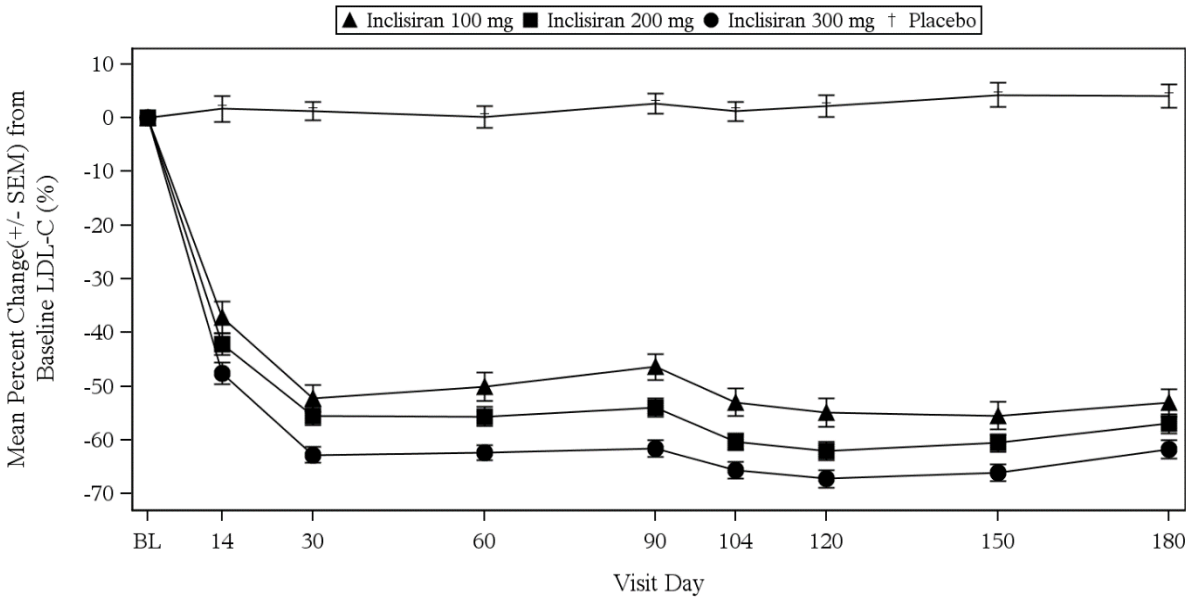
Day 180 の LDL-C のベースラインからの変化率（主要評価項目）

Day 180 の LDL-C のベースラインからの変化率（最小二乗平均）は，プラセボ群で 9.0%，インクリシラン 100 mg 群，200 mg 群，300 mg 群でそれぞれ−47.6%，−51.9%，−56.3%であった。変化率の群間差（インクリシラン群－プラセボ群）はそれぞれ−56.6%（95% CI：−64.2，−49.0），−60.9%（95% CI：−67.6，−54.3），−65.3%（95% CI：−72.0，−58.6）で，インクリシランの全用量群でプラセボ群と比較して有意に LDL-C が低下した（すべて $p < 0.0001$，調整済み p 値）。インクリシランの用量増加に伴い LDL-C 低下効果が増加し，300 mg 群で最大の低下となった（2.7.3-3.2.1.3.1 項）。

各評価時点の LDL-C のベースラインからの変化率（その他の副次評価項目）

インクリシランの全用量群で LDL-C は Day 14 を含むすべての評価時点で低下が認められた。LDL-C のベースラインからの低下はすべての評価時点でインクリシラン 300 mg 群で最大であった。Day 180 までの各評価時点の LDL-C のベースラインからの変化率は，プラセボ群で 0.24%～4.27%，インクリシラン 100 mg 群，200 mg 群，300 mg 群でそれぞれ−55.46%～−37.15%，−62.04%～−42.08%，−67.23%～−47.60%であった（2.7.3-3.2.1.3.2 項）。

Figure 4-6 LDL-C のベースラインからの変化率の推移（ORION-15，FAS，主要解析）



Source：5.3.5.1-4-ORION-15 Day 180-Figure 14.2-1.3

4.3.2.2 LDL-C の絶対変化量

4.3.2.2.1 外国第 III 相試験（ORION-9，ORION-10，ORION-11）

Day 510 の LDL-C のベースラインからの絶対変化量（主要な副次評価項目）

- ORION-9

補完値を用いた Day 510 の LDL-C のベースラインからの絶対変化量（最小二乗平均）は，プラセボ群で 9.94 mg/dL，インクリシラン群では−58.95 mg/dL であった。絶対変化量の群間差（インクリシラン群 − プラセボ群）は−68.89 mg/dL（95% CI：−77.11，−60.67）で，インクリシラン群でプラセボ群と比較して有意に LDL-C が低下した（$p < 0.0001$）（2.7.3-3.2.2.1.1 項）。

- ORION-10

補完値を用いた Day 510 の LDL-C のベースラインからの絶対変化量（最小二乗平均）は，プラセボ群で−2.06 mg/dL，インクリシラン群では−56.18 mg/dL であった。絶対変化量の群間差（インクリシラン群 − プラセボ群）は，−54.12 mg/dL（95% CI：−57.37，−50.88）で，インクリシラン群でプラセボ群と比較して有意に LDL-C が低下した（$p < 0.0001$）（2.7.3-3.2.2.1.1 項）。

- ORION-11

補完値を用いた Day 510 の LDL-C のベースラインからの絶対変化量（最小二乗平均）は，プラセボ群で 0.96 mg/dL，インクリシラン群では−50.91 mg/dL であった。絶対変化量の群間差（イ

ンクリシラン群－プラセボ群）は，−51.87 mg/dL（95% CI：−55.01，−48.72）で，インクリシラン群でプラセボ群と比較して有意に LDL-C が低下した（$p < 0.0001$）（2.7.3-3.2.2.1.1 項）。

Day 90 後 Day 540 までの LDL-C のベースラインからの期間平均絶対変化量（主要な副次評価項目）

- ORION-9

補完値を用いた Day 90 後 Day 540 までの LDL-C のベースラインからの期間平均絶対変化量（最小二乗平均）は，プラセボ群で 6.17 mg/dL，インクリシラン群では−56.58 mg/dL であった。絶対変化量の群間差（インクリシラン群－プラセボ群）は，−62.74 mg/dL（95% CI：−69.01，−56.48）で，インクリシラン群でプラセボ群と比較して有意に LDL-C が低下した（$p < 0.0001$）（2.7.3-3.2.2.1.2 項）。

- ORION-10

補完値を用いた Day 90 後 Day 540 までの LDL-C のベースラインからの期間平均絶対変化量（最小二乗平均）は，プラセボ群で−0.39 mg/dL，インクリシラン群では−53.66 mg/dL であった。絶対変化量の群間差（インクリシラン群－プラセボ群）は，−53.28 mg/dL（95% CI：−55.75，−50.80）で，インクリシラン群でプラセボ群と比較して有意に LDL-C が低下した（$p < 0.0001$）（2.7.3-3.2.2.1.2 項）。

- ORION-11

補完値を用いた Day 90 後 Day 540 までの LDL-C のベースラインからの期間平均絶対変化量（最小二乗平均）は，プラセボ群で 0.31 mg/dL，インクリシラン群では−48.63 mg/dL であった。絶対変化量の群間差（インクリシラン群－プラセボ群）は，−48.94 mg/dL（95% CI：−51.39，−46.48）で，インクリシラン群でプラセボ群と比較して有意に LDL-C が低下した（$p < 0.0001$）（2.7.3-3.2.2.1.2 項）。

4.3.2.2.2 国内第 II 相試験（ORION-15）

Day 180 の LDL-C のベースラインからの絶対変化量（主要な副次評価項目）

Day 180 の LDL-C のベースラインからの絶対変化量（最小二乗平均）は，プラセボ群で 13.2 mg/dL，インクリシラン 100 mg 群，200 mg 群，300 mg 群でそれぞれ−49.3 mg/dL，−53.9 mg/dL，−57.7 mg/dL であった。絶対変化量の群間差（インクリシラン群－プラセボ群）はそれぞれ−62.5 mg/dL（95% CI：−71.5，−53.4），−67.1 mg/dL（95% CI：−75.0，−59.1），−70.9 mg/dL（95% CI：−78.9，−62.9）で，インクリシランの全用量群でプラセボ群と比較して有意に LDL-C が低下した（すべて $p < 0.0001$，調整済み p 値）。インクリシランの用量増加に伴い LDL-C 低下効果が増加し，300 mg 群で最大の低下となった（2.7.3-3.2.2.3.1 項）。

4.3.2.3 LDL-C の管理目標値達成率

4.3.2.3.1 外国第 III 相試験（ORION-9，ORION-10，ORION-11）

Day 510 の LDL-C のベースラインからの低下率が 50%以上の被験者の割合（その他の副次評価項目）

- ORION-9

Day 510 に LDL-C がベースラインから 50%以上低下した被験者の割合は，プラセボ群 0.9%，インクリシラン群 39.8%であった（2.7.3-3.2.3.1.1 項）。

- ORION-10

Day 510 に LDL-C がベースラインから 50%以上低下した被験者の割合は，プラセボ群 2.6%，インクリシラン群 72.8%であった（2.7.3-3.2.3.1.1 項）。

- ORION-11

Day 510 に LDL-C がベースラインから 50%以上低下した被験者の割合は，プラセボ群 2.3%，インクリシラン群 57.7%であった（2.7.3-3.2.3.1.1 項）。

4.3.2.3.2 国内第 II 相試験（ORION-15）

Day 180 の JAS ガイドライン 2017 年版の LDL-C 管理目標値を達成した被験者の割合（その他の副次評価項目）

Day 180 に JAS ガイドライン 2017 年版の LDL-C 管理目標値を達成した被験者の割合は，プラセボ群 8.9%，インクリシラン 100 mg 群 90.9%，200 mg 群 86.1%，300 mg 群 94.8%で，インクリシラン群で約 9 割の被験者が LDL-C 管理目標値を達成した（2.7.3-3.2.3.3.2 項）。

Day 180 の LDL-C のベースラインからの低下率が 50%以上の被験者の割合（その他の副次評価項目）

Day 180 に LDL-C がベースラインから 50%以上低下した被験者の割合は，プラセボ群 0%，インクリシラン 100 mg 群 60.0%，200 mg 群 67.3%，300 mg 群 76.0%で，インクリシランの用量増加に伴い増加した（2.7.3-3.2.3.3.1 項）。

4.3.2.4 PCSK9 の変化率

4.3.2.4.1 外国第 III 相試験（ORION-9，ORION-10，ORION-11）

Day 510 の PCSK9 のベースラインからの変化率（主要な副次評価項目）

- ORION-9

Day 510 の PCSK9 のベースラインからの変化率（最小二乗平均）は，プラセボ群で 17.66%，インクリシラン群で−60.68%であった。変化率の群間差（インクリシラン群－プラセボ群）は−78.34%（95% CI：−83.65，−73.04）で，インクリシラン群でプラセボ群と比較して有意に PCSK9 が低下した（$p < 0.0001$）（2.7.3-3.2.4.1.1 項）。

- ORION-10

Day 510 の PCSK9 のベースラインからの変化率（最小二乗平均）は，プラセボ群で 13.52%，インクリシラン群で−69.78%であった。変化率の群間差（インクリシラン群－プラセボ群）は−83.30%（95% CI：−89.25，−77.34）で，インクリシラン群でプラセボ群と比較して有意に PCSK9 が低下した（$p < 0.0001$）（2.7.3-3.2.4.1.1 項）。

- ORION-11

Day 510 の PCSK9 のベースラインからの変化率（最小二乗平均）は，プラセボ群で 15.62%，インクリシラン群で−63.64%であった。変化率の群間差（インクリシラン群－プラセボ群）は−79.27%（95% CI：−81.97，−76.57）で，インクリシラン群でプラセボ群と比較して有意に PCSK9 が低下した（$p < 0.0001$）（2.7.3-3.2.4.1.1 項）。

4.3.2.4.2 国内第 II 相試験（ORION-15）

Day 180 の PCSK9 のベースラインからの変化率（主要な副次評価項目）

Day 180 の PCSK9 のベースラインからの変化率（最小二乗平均）は，プラセボ群で 3.1%，インクリシラン 100 mg 群，200 mg 群，300 mg 群でそれぞれ−63.3%，−70.8%，−76.2%であった。変化率の群間差（インクリシラン群－プラセボ群）はそれぞれ−66.3%（95% CI：−72.6，−60.1），−73.9%（95% CI：−79.3，−68.4），−79.2%（95% CI：−84.8，−73.7）で，インクリシランの全用量群でプラセボ群と比較して有意に PCSK9 が低下した（すべて $p < 0.0001$，調整済み p 値）。インクリシランの用量増加に伴い PCSK9 低下効果が増加し，300 mg 群で最大の低下となった（2.7.3-3.2.4.3.1 項）。

4.3.2.5 その他の脂質，リポ蛋白，アポリポ蛋白の変化率

4.3.2.5.1 外国第 III 相試験（ORION-9，ORION-10，ORION-11）

Day 510 の non-HDL-C，Apo-B，総コレステロールのベースラインからの変化率（主要な副次評価項目）

- ORION-9

（1）non-HDL-C

Day 510 の non-HDL-C のベースラインからの変化率（最小二乗平均）は，プラセボ群で 7.43%，インクリシラン群で−34.93%であった。変化率の群間差（インクリシラン群 − プラセボ群）は−42.36%（95% CI：−47.32，−37.40）で，インクリシラン群でプラセボ群と比較して有意に non-HDL-C が低下した（$p < 0.0001$）（2.7.3-3.2.5.1.1 項）。

（2）Apo-B

Day 510 の Apo-B のベースラインからの変化率（最小二乗平均）は，プラセボ群で 2.93%，インクリシラン群で−33.14%であった。変化率の群間差（インクリシラン群 − プラセボ群）は−36.06%（95% CI：−39.99，−32.14）で，インクリシラン群でプラセボ群と比較して有意に Apo-B が低下した（$p < 0.0001$）（2.7.3-3.2.5.1.1 項）。

（3）総コレステロール

Day 510 の総コレステロールのベースラインからの変化率（最小二乗平均）は，プラセボ群で 6.66%，インクリシラン群で−25.11%であった。変化率の群間差（インクリシラン群 − プラセボ群）は−31.77%（95% CI：−35.59，−27.94）で，インクリシラン群でプラセボ群と比較して有意に総コレステロールが低下した（$p < 0.0001$）（2.7.3-3.2.5.1.1 項）。

- ORION-10

（1）non-HDL-C

Day 510 の non-HDL-C のベースラインからの変化率（最小二乗平均）は，プラセボ群で−0.05%，インクリシラン群で−47.41%であった。変化率の群間差（インクリシラン群 − プラセボ群）は−47.36%（95% CI：−50.25，−44.47）で，インクリシラン群でプラセボ群と比較して有意に non-HDL-C が低下した（$p < 0.0001$）（2.7.3-3.2.5.1.1 項）。

（2）Apo-B

Day 510 の Apo-B のベースラインからの変化率（最小二乗平均）は，プラセボ群で−1.72%，インクリシラン群で−44.81%であった。変化率の群間差（インクリシラン群 − プラセボ群）は

−43.09%（95% CI：−45.50，−40.67）で，インクリシラン群でプラセボ群と比較して有意に Apo-B が低下した（p＜0.0001）（2.7.3-3.2.5.1.1 項）。

（3）総コレステロール

Day 510 の総コレステロールのベースラインからの変化率（最小二乗平均）は，プラセボ群で−0.42%，インクリシラン群で−33.56%であった。変化率の群間差（インクリシラン群－プラセボ群）は−33.13%（95% CI：−35.30，−30.97）で，インクリシラン群でプラセボ群と比較して有意に総コレステロールが低下した（p＜0.0001）（2.7.3-3.2.5.1.1 項）。

- ORION-11

（1）non-HDL-C

Day 510 の non-HDL-C のベースラインからの変化率（最小二乗平均）は，プラセボ群で 2.15%，インクリシラン群で−41.16%であった。変化率の群間差（インクリシラン群－プラセボ群）は−43.32%（95% CI：−46.04，−40.60）で，インクリシラン群でプラセボ群と比較して有意に non-HDL-C が低下した（p＜0.0001）（2.7.3-3.2.5.1.1 項）。

（2）Apo-B

Day 510 の Apo-B のベースラインからの変化率（最小二乗平均）は，プラセボ群で 0.79%，インクリシラン群で−38.15%であった。変化率の群間差（インクリシラン群－プラセボ群）は−38.94%（95% CI：−41.21，−36.67）で，インクリシラン群でプラセボ群と比較して有意に Apo-B が低下した（p＜0.0001）（2.7.3-3.2.5.1.1 項）。

（3）総コレステロール

Day 510 の総コレステロールのベースラインからの変化率（最小二乗平均）は，プラセボ群で 1.79%，インクリシラン群で−28.00%であった。変化率の群間差（インクリシラン群－プラセボ群）は−29.79%（95% CI：−31.78，−27.81）で，インクリシラン群でプラセボ群と比較して有意に総コレステロールが低下した（p＜0.0001）（2.7.3-3.2.5.1.1 項）。

各評価時点のその他の脂質，リポ蛋白，アポリポ蛋白のベースラインからの変化率（その他の副次評価項目）

ORION-9，ORION-10，ORION-11 のいずれの試験も Day 540 までのすべての評価時点で，総コレステロール，トリグリセリド，non-HDL-C，VLDL-C，Apo-B，Lp(a) は，プラセボ群に比べてインクリシラン群で低下し，HDL-C 及び Apo-A1 は増加した（2.7.3-3.2.5.1.2 項）。

4.3.2.5.2 国内第 II 相試験（ORION-15）

Day 180 の non-HDL-C，Apo-B，総コレステロールのベースラインからの変化率（その他の副次評価項目）

（1）non-HDL-C

Day 180 の non-HDL-C のベースラインからの変化率は，プラセボ群で 1.29%，インクリシラン 100 mg 群で−44.83%，200 mg で−50.15%，300 mg 群で−54.04%であり，インクリシラン群で用量増加に伴い non-HDL-C が低下した（2.7.3-3.2.5.3.1 項）。

（2）Apo-B

Day 180 の Apo-B のベースラインからの変化率は，プラセボ群で 3.82%，インクリシラン 100 mg 群で−38.63%，200 mg で−44.50%，300 mg 群で−46.81%であり，インクリシラン群で用量増加に伴い Apo-B が低下した（2.7.3-3.2.5.3.1 項）。

（3）総コレステロール

Day 180 の総コレステロールのベースラインからの変化率は，プラセボ群で 2.78%，インクリシラン 100 mg 群で−30.22%，200 mg で−32.95%，300 mg 群で−35.46%であり，インクリシラン群で用量増加に伴い総コレステロールが低下した（2.7.3-3.2.5.3.1 項）。

4.3.3 外国試験データの外挿の妥当性

4.3.3.1 インクリシランの民族的要因の受けやすさ

インクリシランの作用機序である RNA 干渉はさまざまな動物種に存在し自然界全体で広く保存されている生物学的プロセスであること，インクリシランの標的部位内の配列は種々の民族で 100%保存されていること，及び，インクリシランはエキソヌクレアーゼ及びエンドヌクレアーゼにより代謝され，ヒトにおいてヌクレアーゼに関する民族差は報告されていないことから，インクリシランは民族的要因による影響を受けにくいと考えられた。

4.3.3.2 国内外の LDL-C 管理目標値及び外国臨床試験の被験者背景

JAS ガイドライン 2017 年版では LDL-C 140 mg/dL 以上で高コレステロール血症と診断され，冠動脈疾患発症リスクに応じて LDL-C 管理目標値が設定されている（1.1.1 項，1.1.2.1.1 項）。米国（ACC/AHA）及び欧州（ESC/EAS）のガイドライン（Grundy et al. 2019，Mach et al. 2020）には高コレステロール血症の診断基準は明記されていないものの，動脈硬化性疾患（冠動脈性心疾患に加えて脳血管疾患及び下肢末梢動脈疾患の既往も二次予防の対象）の発症リスクに応じて LDL-C 管理目標値が設定されている。外国試験の実施国には欧米以外に南アフリカ共和国が含まれるが，南アフリカ共和国のガイドラインは欧州のガイドラインに準じている（Klug et al.

2018）。下表に示すとおり，LDL-C 管理目標値は国内外で相違はあるものの，治療方針の基本原則は大きく異ならないため，外国試験データを日本人に外挿する上で大きな障害にならないと判断した。

Table 4-1　　米国（ACC/AHA）のガイドラインの LDL-C 管理目標値

Risk category		LDL-C goals (starting with untreated LDL-C)
二次予防	Very high risk	< 70 mg/dL and ≥ 50% reduction
	Very high risk 以外	≥ 50% reduction
一次予防	High risk	≥ 50% reduction
	Intermediate risk	30-49% reduction
	Borderline risk	-
	Low risk	-

Table 4-2　　欧州（ESC/EAS）のガイドラインの LDL-C 管理目標値

Risk category		LDL-C goals (starting with untreated LDL-C)
二次予防	Very high risk	< 55 mg/dL and ≥ 50% reduction
一次予防	Very high risk	< 55 mg/dL and ≥ 50% reduction
	High risk	< 70 mg/dL and ≥ 50% reduction
	Moderate risk	< 100 mg/dL
	Low risk	< 116 mg/dL

実際，ORION-1，ORION-10，及び ORION-11 のうち，ORION-15 で用いた組入れ基準，つまり，JAS ガイドライン 2017 年版で LDL-C の目標値未達の被験者の割合はそれぞれ 82.8%（415 名），79.7%（1244 名）及び 71.0%（1148 名）であり，いずれの試験でも大部分の被験者が合致していた（5.3.5.3-3-Table JP_HAQ_1-1）。ORION-9 の対象は HeFH 患者のうち LDL-C が 100 mg/dL 超の患者であるため，すべての被験者が JAS ガイドライン 2017 年版での LDL-C 目標値未達であった。したがって，外国試験に組み入れられた被験者は ORION-15 に組み入れられた被験者と類似していると考えられた。

4.3.3.3　ブリッジング成立条件の検討

ブリッジング成立条件は以下のとおりである。

- 主要評価項目（Day 180 の LDL-C のベースラインからの変化率）で，プラセボに対するインクリシラン 300 mg の優越性が示されること。
- インクリシラン 300 mg の用量反応により LDL-C 及び PCSK9 の低下が最大になることが明確に示されること。
- すべての投与群で Day 180 の LDL-C のベースラインからの変化率が，ORION-15 と ORION-1 で一貫していることが示されること。

- すべての投与群で Day 180 の PCSK9 のベースラインからの変化率が，ORION-15 と ORION-1 で一貫していることが示されること。
- PK プロファイルが ORION-15 と外国第 I 相試験（ALN-PCSSC-001）で一貫していることが示されること。
- 安全性プロファイルが，ORION-15 と ORION-1 で一貫していることが示されること。

ORION-15 の主要解析の結果より，ブリッジング成立条件が満たされることが確認された。結果は以下に詳述する。

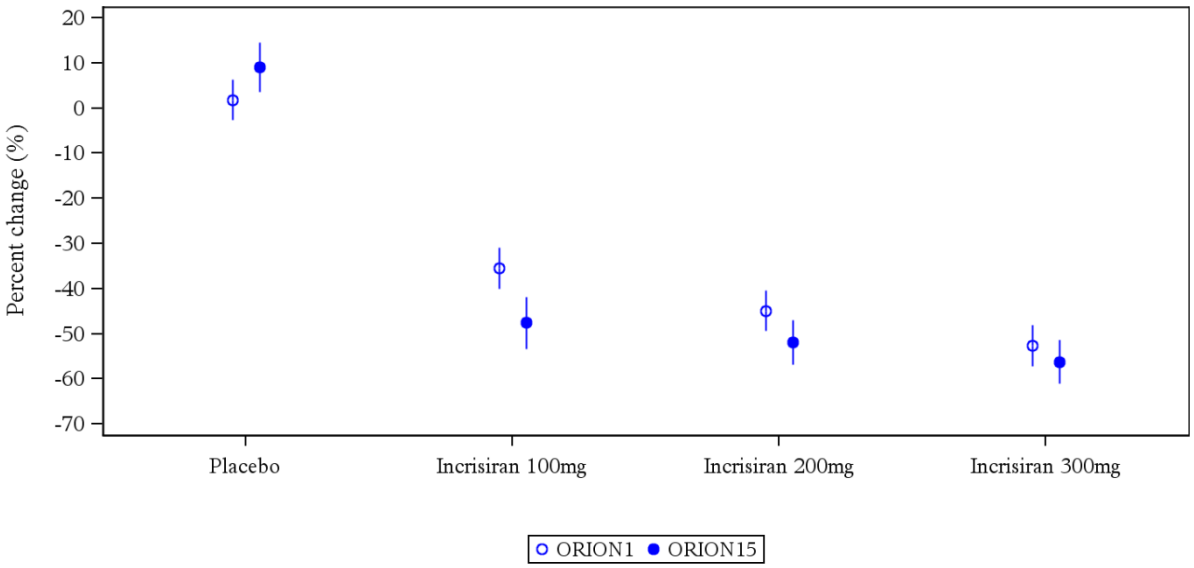
有効性

ORION-15 及び ORION-1 の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，いずれの試験もインクリシラン 300 mg 群のプラセボに対する優越性が示された。いずれの試験も LDL-C の変化率は用量依存的に低下し，300 mg 群で最大の低下となった。日本人患者で認められたインクリシラン群の LDL-C の変化率の大きさは，ORION-1 で認められたインクリシラン群の効果の範囲と重なっていた。Day 180 までの各評価時点の LDL-C のベースラインからの変化率は，いずれも用量依存的に低下した（2.7.3-3.2.1.2 項，2.7.3-3.2.1.3 項，2.7.2-3.3.2 項，Figure 4-7）。

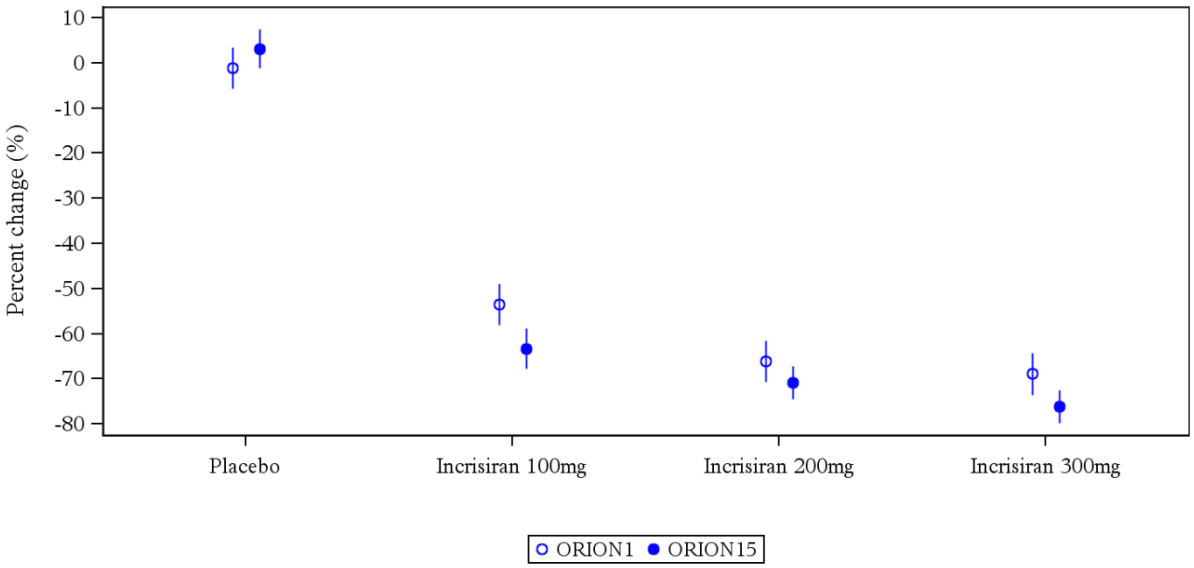
ORION-15 及び ORION-1 の Day 180 の PCSK9 のベースラインからの変化率は，いずれの試験も用量依存的に低下し，300 mg 群で最大の低下となった。日本人患者で認められたインクリシラン群の PCSK9 の変化率の大きさは，ORION-1 で認められたインクリシラン群の効果の範囲と重なっていた。Day 180 までの各評価時点の PCSK9 のベースラインからの変化率は，いずれも用量依存的に低下した（2.7.3-3.2.4.2 項，2.7.3-3.2.4.3 項，2.7.2-3.3.2 項，Figure 4-7）。

Figure 4-7 Day 180 の LDL-C 及び PCSK9 のベースラインからの変化率（ORION-15, FAS，主要解析，及び ORION-1，2 回投与，mITT 集団）

LDL-C



PCSK9



Source：Figure JP HA 20230714-C01
縦軸はベースラインからの変化率（最小二乗平均 ± 95% CI）を示す。

PK

LDL-C 高値の外国人被験者と日本人患者の PK プロファイルに大きな差はないと考えられた（2.7.2-3.3.1.3 項）。

安全性

ORION-15 での有害事象，副作用，高度の有害事象，重篤な有害事象の発現割合はいずれもプラセボ群とインクリシランの各用量群で大きな違いはなく，また，いずれも ORION-15 と ORION-1 で同程度又は ORION-15 で ORION-1 と比べて低い傾向であった。ORION-15 のインクリシラン群で比較的よくみられた有害事象及び副作用はいずれも，ORION-1 と同様に対象とした患者集団で想定されるものであり，ORION-15 でのインクリシランの安全性プロファイルは ORION-1 と同様であった（2.7.4-2.1.1.1 項，2.7.4-2.1.1.2 項，2.7.4-2.1.1.3 項，2.7.4-2.1.3 項）。

4.3.3.4 外国試験データの外挿の妥当性に関する結論

ORION-15 の結果からブリッジングが成立したこと，さらに，インクリシランは民族的要因による影響を受けにくいこと，国内外で治療方針の基本原則は大きく異ならないこと，国内試験と外国試験で組み入れられた被験者は類似していることからも，外国試験データの日本人への外挿が可能であると判断した。

4.4 特別な患者集団での有効性

4.4.1 部分集団での検討

ORION-9，ORION-10，ORION-11（外国第 III 相試験併合）及び ORION-15 で主要評価項目に対する部分集団解析を実施した。ORION-15 はインクリシラン 300 mg 群のデータを基に検討した。その結果，いずれの患者背景や疾患特性の部分集団でも，全体集団と同じくプラセボよりもインクリシランで LDL-C 低下効果は大きかった（2.7.3-3.3 項）。

HoFH を対象とした ORION-5 では主要評価項目（Day 150 の LDL-C のベースラインからの変化率）を達成できなかった（インクリシラン群 − プラセボ群：−1.68%，p = 0.9047）。本試験にはインクリシランの作用機序を考慮すると有効性が期待できないと考えられる肝細胞表面に LDLR を発現しない null/null 型ホモ接合体の被験者（プラセボ群 3/19 名，インクリシラン群 10/37 名），及びアフェレシスを実施中であった被験者（プラセボ群 7/19 名，インクリシラン群 13/37 名）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。Day 150 の PCSK9 のベースラインからの変化率（最小二乗平均）は，プラセボ群で 4.1%，インクリシラン群では−56.5%であった。変化率の群間差（インクリシラン群 − プラセボ群）は−60.6%で，インクリシラン群で PCSK9 が低下した。

ORION-9 には臨床的に 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被験者が 37 名（プラセボ群 15 名，インクリシラン群 22 名）が含まれていた。それらの被験者を対象とした部分集団解析の結果，Day 510 の LDL-C のベースラインからの変化率はプラセボ群で 3.8%，インクリシラン群で−37.4%で，全体集団と同じくプラセボよりもインクリシランで LDL-C 低下効果は大きかった（2.7.3-3.3.3 項）。

4.5 長期投与時の有効性及び耐薬性

4.5.1 外国試験

ORION-9，ORION-10，ORION-11 では，18 ヵ月間の試験期間中，LDL-C の低下は持続した。また，長期投与試験（ORION-3）では，ORION-1 でインクリシランを投与した被験者にインクリシランを 6 ヵ月ごとに投与し，最長 4 年間の有効性を評価した。その結果，LDL-C の低下は持続し，効果の減弱は認められなかった（2.7.6-4.1.7 項）。

4.5.2 国内第 II 相試験（ORION-15，最終解析）

ORION-15 では，12 ヵ月間の試験期間中，インクリシランの全用量群で LDL-C，PCSK9，その他の脂質，リポ蛋白，アポリポ蛋白に対する効果は持続した（2.7.3-5.2 項）。

4.6 有効性と用法・用量の関係

4.6.1 用法・用量

ORION-15 の主要解析の結果よりブリッジング成立条件が満たされ，外国試験データの外挿の妥当性が確認されたことから（4.3.3.4 項），日本人の高コレステロール血症患者（家族性を含む）に対する用法・用量は，外国試験及び ORION-15 の結果を中心に検討した。

ORION-9，ORION-10，ORION-11 でインクリシラン 300 mg を Day 1，90，270，450 に皮下投与した結果，インクリシラン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（4.3.2.1.1 項，4.3.2.4.1 項，2.7.3-3.2.4.1.2 項）。忍容性は良好で，安全性上の懸念は認められなかった（5.8 項）。さらに，これらの第 III 相試験を含む複数の外国試験から得られたデータを用いた popPD 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 LDL-C 及び PCSK9 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（3.2.2.2 項）。

ORION-15 でインクリシラン 100 mg，200 mg，又は 300 mg を Day 1 及び 90 に皮下投与した結果，インクリシランの全用量群でプラセボ群と比べて有意に LDL-C 及び PCSK9 が低下した。インクリシランの用量増加に伴い 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（4.3.2.1.2 項，4.3.2.4.2 項）。ASCVD 発症に関連する non-HDL-C，Apo-B，総コレステロールも 300 mg で最大の効果が得られた（4.3.2.5.2 項）。なお，日本人でも外国試験と同様に忍容性は良好であり，日本人で特有に認められる安全性上の問題はなかった（5.8 項）。

以上より，インクリシラン 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で LDL-C を確実かつ持続的に低下できると考え，推奨用法・用量として設定した。なお，ORION-15 を含む popPD 解析の結果より，推奨用法・用量の妥当性が確認され，日本人にもインクリシラン 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が適切であるという結論が得られた（3.2.2.2 項）。

4.6.2 特別な患者集団及び部分集団での検討

軽度，中等度又は重度の腎機能障害患者，並びに軽度又は中等度の肝機能障害患者を対象とした試験の結果，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ため，これらの患者に対するインクリシランの用量調節は必要ないと考えられた。また，外国第 III 相試験併合及び ORION-15 の部分集団解析の結果，インクリシラン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（2.7.3-4.1.2 項）。

4.7 有効性の結論

外国第 III 相試験（ORION-9，ORION-10，ORION-11）の結果，いずれの試験でも，主要評価項目である 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を指標に，最大耐用量のスタチンと併用下でインクリシラン 300 mg のプラセボに対する優越性が検証された。また，インクリシラン 300 mg 群の LDL-C の低下は，18 ヵ月間の試験期間中，持続していた（4.3.2.1.1 項）。国内第 II 相試験（ORION-15）の結果，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，インクリシランの用量依存的に低下し，最大耐用量のスタチンと併用下でインクリシラン 300 mg のプラセボに対する優越性が示された（4.3.2.1.2 項）。また，インクリシラン 300 mg 群の LDL-C の低下は，12 ヵ月間の試験期間中，持続していた（4.5.2 項）。外国試験，国内試験のいずれも，インクリシラン 300 mg 投与により多くの被験者が LDL-C 管理目標値（外国試験では LDL-C の 50%以上低下，国内試験では JAS ガイドライン 2017 年版の LDL-C 目標管理値及び LDL-C の 50%以上低下）を達成した（4.3.2.3 項）。外国第 III 相試験併合及び ORION-15 の部分集団解析の結果，インクリシラン 300 mg 群での LDL-C 低下効果は，患者背景や疾患特性によらず，プラセボ群より高いことが示された（4.4.1 項）。また，PCSK9，non-HDL-C，Apo-B，総コレステロールについて，国内外のいずれの試験でもインクリシラン 300 mg による改善がみられた（4.3.2.4 項，4.3.2.5 項）。

HoFH を対象とした外国第 III 相試験の ORION-5 では，主要評価項目の Day 150 の LDL-C のベースラインからの変化率でプラセボとの有意差は認められなかった。肝細胞表面に LDLR を発現しない null/null 型ホモ接合体の被験者やアフェレシスを実施中であった被験者が含まれており，これらが交絡因子となった可能性がある。ORION-9 には臨床的に 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被験者が 37 名（プラセボ群 15 名，インクリシラン群 22 名）が含まれていた。それらの被験者を対象とした部分集団解析の結果，Day 510 の LDL-C のベースラインからの変化率はプラセボ群で 3.8%，インクリシラン群で −37.4%で，全体集団と同じくプラセボよりもインクリシランで LDL-C 低下効果は大きかった（4.4.1 項）。

インクリシランを最長 4 年間投与した ORION-3 の結果，LDL-C の低下は持続した（4.5 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なかった（4.6.2 項）。

上記の結果から，高コレステロール血症患者（家族性を含む）に本剤を投与すると有効性が見込めると考える。

5 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の計画

本項では，評価資料のうち外国第 III 相試験 3 試験（ORION-9，ORION-10，ORION-11），及び国内で実施した ORION-15 の結果に基づき安全性を評価した。ORION-9，ORION-10，ORION-11 は，いずれも ASCVD リスクの高い高コレステロール血症患者を対象とし同様の試験デザインで実施しており，より大きい被験者集団で安全性を包括的に評価するためデータを併合した［外国第 III 相試験併合（プラセボ群 1822 名，インクリシラン群 1833 名）］。国内で実施した ORION-15 は併合には含めず個別に評価した（プラセボ群 57 名，インクリシラン 100 mg 群 55 名，200 mg 群 101 名，300 mg 群 99 名）。ORION-1 の試験成績は「2.7.4 臨床的安全性」又は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に詳述した。このほか，本項では HoFH 患者を対象に外国で実施した第 III 相試験（ORION-5）及びパイロット試験（ORION-2）の結果も要約した。

また，臨床薬理試験 4 試験を安全性評価の参考とし，本項では肝機能障害患者を対象とした ORION-6，腎機能障害患者を対象とした ORION-7，QT/QTc 評価試験である ORION-12 の結果を要約した。各試験の詳細な安全性の結果及び LDL-C 高値の被験者を対象とした First In Human 試験の結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略

外国第 III 相試験（ORION-9，ORION-10，ORION-11）及び ORION-15 の概略及び治験薬の投与方法は 4.1.1 項に示した。

5.1.2 安全性の評価方法

本項では，外国第 III 相試験併合（ORION-9，ORION-10，ORION-11）及び日本人を対象とした ORION-15 の安全性の評価方法の概略を示し，詳細及びその他の試験での安全性の評価方法は「2.7.4 臨床的安全性」又は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

5.1.2.1 評価項目

安全性は有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図，免疫原性により評価した。

安全性薬理試験及び毒性試験のいずれにおいても，インクリシランに関連した重篤な毒性は認められなかったことから（2.4-7 項），非臨床所見に基づく特別な安全性モニタリングは臨床試験では実施しなかった。ヒト特異的な代謝物は同定されていないことから，インクリシラン又は製剤の不純物の代謝物に関連する有害作用は，毒性試験で十分に検討されたと考える。

5.1.2.2 評価方法

有害事象の定義，収集方法，判定基準等の詳細は，2.7.4-1.1.3.2 項に示した。有害事象の標準化に際しては，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を使用した（外国第 III 相試験併合：Version 20.1，ORION-15：Version 25.1）。

インクリシランは既に外国で市販されており，市販後データ及び複数の長期投与試験を含めた安全性評価の結果，本剤の EU RMP Version 2.0 では特定された重要なリスク及び潜在的なリスクを，いずれも該当なしとしている。日本での承認申請にあたっては以下の事象を注目すべき有害事象として評価し，本書では特に注目すべき有害事象の結果を提示した。その他の注目すべき有害事象の結果は「2.7.4 臨床的安全性」に提示した。注目すべき有害事象は MedDRA 用語により定義した。

- 特に注目すべき有害事象
  - 投与経路に関連したリスク：注射部位反応関連の有害事象
  - 標的組織に関連したリスク：肝機能障害関連の有害事象
  - 既存の LDL-C 低下剤の潜在的リスク：糖尿病の新規発症又は悪化
- その他の注目すべき有害事象
  - 消失経路に関連したリスク：腎機能障害関連の有害事象
  - 既存の LDL-C 低下剤の潜在的リスク：過敏症反応，神経学的事象及び神経認知学的障害，眼科学的事象
  - 対象集団の特性に基づくリスク：主要な心血管イベント

注射部位反応は，治験薬投与後に注射部位に認められた個々の徴候又は症状を含めて症例報告書で情報を収集した。また，糖尿病の新規発症又は悪化については，空腹時血糖，HbA1c，及び糖尿病治療薬の使用状況に基づき有害事象として報告する基準を治験実施計画書で規定した（2.7.4-1.1.3.2 項）。

各試験で評価した臨床検査及びバイタルサインの項目は，2.7.4-1.1.3.2 項に示した。臨床的に重要な項目については臨床的に注目すべき異常値の基準を設定した。本書では，特に注目すべき有害事象に関連した検査項目の結果を示し，その他の結果は「2.7.4 臨床的安全性」又は試験総括報告書に示した。心電図は，臨床的に重要な所見を有害事象としてデータ収集して評価した。免疫原性は抗薬物抗体を評価した。

5.1.2.3 解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）は，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。

5.1.2.4 解析手法

外国第 III 相試験併合，ORION-15 の本書で示した安全性評価項目の解析手法を以下に示す。その他の詳細は「2.7.4 臨床的安全性」に示した。

有害事象は，基本語（PT）に基づき，治験薬の初回投与以降に発現した事象，又は治療期の開始前から存在していたものの治療期の開始後に重症度が悪化した事象を発現した被験者数及び割合を，群別，重症度別，治験薬との関連別に算出した。また，死亡に至った有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，及び特に注目すべき有害事象（5.1.2.2 項）を集計した。糖尿病の新規発症又は悪化については，空腹時血糖及び HbA1c により定義した血糖コントロールの状態（Normal，Impaired，Diabetes，2.7.4-Table 1-9）について，投与前後の変化の各カテゴリーに該当した被験者数及び割合を群別に算出した。また，4 つの項目（有害事象，HbA1c，空腹時血糖，併用薬）により糖尿病を定義し（2.7.4-Table 1-10），ベースライン後の新規発症の割合を群別に算出した。

臨床検査，バイタルサイン，心電図（ORION-15 のみ）のカテゴリカル変数は，各評価時点での該当被験者数及び割合を群別に算出した。臨床的に注目すべき異常値については，ベースライン後新たに基準に該当した被験者数及び割合を算出した。

5.1.3 全般的な曝露状況

外国第 III 相試験併合

外国第 III 相試験併合の SAF（3655 名）には，プラセボが投与された 1822 名，インクリシランが投与された 1833 名が含まれた。プラセボ群，インクリシラン群とも SAF の 90%以上が試験を完了した（プラセボ群 92.8%，インクリシラン群 94.4%，以下同順）（2.7.4-1.2.1.1 項）。いずれの群でも 90%以上の被験者が 4 回すべての治験薬投与を受けた（90.6%，90.9%）（2.7.4-1.2.2.1 項）。

国内第 II 相試験（ORION-15）

ORION-15 ではランダム化された被験者 312 名全員が SAF に含まれた（プラセボ群 57 名，インクリシラン 100 mg 群 55 名，200 mg 群 101 名，300 mg 群 99 名，以下同順）（2.7.4-1.2.1.3 項）。いずれの群でも 90%以上の被験者が 3 回すべての治験薬投与を受けた（98.2%，100%，98.0%，92.9%）（2.7.4-1.2.2.3 項）。

5.1.4 人口統計学的特性及びその他の特性

外国第 III 相試験併合

安全性の評価対象とした被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に，群間で明らかな不均衡はみられなかった。SAF の 67.5%が男性，92.3%が白人であり，平均年齢は 64.0 歳であった。SAF の 84.9%は ASCVD の病歴を有し，15.1%は ASCVD と同等のリスクを有した。また，36.0%が糖尿病の病歴，79.8%が高血圧の病歴を有していた（2.7.4-1.3.1 項）。

ベースラインの脂質低下剤の使用状況にも群間で明らかな不均衡はみられなかった。SAF の 95.6%が何らかの脂質低下剤を使用していた。91.8%がスタチンを使用し，25.9%がスタチン以外

の脂質低下剤を使用していた。SAF の 17.8%はいずれかのスタチンのいずれかの用量に対して不耐であり，7.7%はいかなる用量でも投与継続が困難な完全不耐であった（2.7.4-1.3.1 項）。

国内第 II 相試験（ORION-15）

人口統計学的特性，ベースラインの疾患特性，ベースラインの脂質低下剤の使用状況は，群間で概ね同様であった（4.3.1.2.2 項）。SAF の 24.4%は，いずれかのスタチンのいずれかの用量に対して不耐であった（2.7.4-1.3.3 項）。

5.2 有害事象

5.2.1 比較的よくみられる有害事象

5.2.1.1 外国第 III 相試験併合

有害事象の発現割合はプラセボ群 77.3%，インクリシラン群 78.0%であり，群間で同程度であった。PT 別の有害事象の発現割合はいずれも群間で同程度であった（Table 5-1）。

治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された有害事象（副作用）の発現割合はプラセボ群と比較しインクリシラン群で高かった（プラセボ群 9.7%，インクリシラン群 15.6%，以下同順）。インクリシラン群で発現割合の最も高かった PT 別の副作用は注射部位反応（0.1%，2.9%）であり，次いで注射部位疼痛（0.3%，2.0%），注射部位紅斑（0.2%，1.5%）であった（2.7.4-2.1.1.2.1 項）。

高度の有害事象の発現割合はプラセボ群 15.3%，インクリシラン群 13.0%であり，群間で同程度であった。発現割合の最も高かった SOC 別の高度の事象は，いずれの群でも心臓障害であった（5.3%，4.4%）（2.7.4-2.1.1.3.1 項）。

対象とした患者集団で懸念される主要な心血管イベント（心血管死，心停止からの蘇生，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中）の発現割合はプラセボ群とインクリシラン群で同程度であった（プラセボ群 9.1%，インクリシラン群 7.1%）（2.7.4-2.1.5.8.1 項）。

Table 5-1 PT 別の有害事象の発現割合（いずれかの群で 3%以上）（外国第 III 相試験併合，SAF）

	Placebo N = 1822		Inclisiran N = 1833	
PT	n	(%)	n	(%)
合計	1409	(77.3)	1430	(78.0)
糖尿病	207	(11.4)	212	(11.6)
上咽頭炎	134	(7.4)	140	(7.6)
上気道感染	103	(5.7)	105	(5.7)
高血圧	104	(5.7)	104	(5.7)
関節痛	72	(4.0)	91	(5.0)
背部痛	77	(4.2)	83	(4.5)

PT	Placebo N = 1822 n	(%)	Inclisiran N = 1833 n	(%)
尿路感染	66	(3.6)	81	(4.4)
気管支炎	50	(2.7)	78	(4.3)
下痢	63	(3.5)	71	(3.9)
咳嗽	54	(3.0)	61	(3.3)
四肢痛	47	(2.6)	60	(3.3)
浮動性めまい	55	(3.0)	59	(3.2)
頭痛	56	(3.1)	59	(3.2)
呼吸困難	47	(2.6)	59	(3.2)
狭心症	57	(3.1)	58	(3.2)
注射部位反応	2	(0.1)	56	(3.1)
変形性関節症	62	(3.4)	49	(2.7)
非心臓性胸痛	58	(3.2)	44	(2.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	61	(3.3)	43	(2.3)
インフルエンザ	54	(3.0)	41	(2.2)

Source: 5.3.5.3-1-Table 14.3.1.2
事象はインクリシラン群の発現割合の降順で提示

5.2.1.2 国内第 II 相試験（ORION-15）

有害事象の発現割合はプラセボ群 84.2%，インクリシラン 100 mg 群 89.1%，200 mg 群 83.2%，300 mg 群 80.8%（以下同順）であり，インクリシランの用量が高いほど発現割合が明らかに高くなる傾向はなく，また，プラセボ群とインクリシラン 300 mg 群で大きな違いはなかった。PT 別では，四肢痛の発現割合（0%，1.8%，2.0%，5.1%）がインクリシランの用量が高いほど高くなる傾向であったものの，重症度はすべて軽度であり，重篤と判断された事象はなかった。その他の PT 別の有害事象では，インクリシランの用量が高いほど発現割合が明らかに高くなる傾向はなかった（Table 5-2）。

副作用の発現割合は 10.5%，7.3%，13.9%，13.1%であり，インクリシランの用量が高いほど発現割合が明らかに高くなる傾向はなく，また，プラセボ群とインクリシラン 300 mg 群で大きな違いはなかった。発現割合の最も高かった PT 別の副作用は，いずれの群でも注射部位反応であった（3.5%，5.5%，10.9%，5.1%）（2.7.4-2.1.1.2.3 項）。

有害事象の重症度はいずれの群でもほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現割合はプラセボ群と比べてインクリシランの各用量群で低かった（7.0%，0%，1.0%，2.0%）。インクリシラン群では 3 名で高度の事象が報告された［200 mg 群：末梢動脈閉塞，循環虚脱，及び横紋筋融解症（1 名），300 mg 群：急性膵炎（1 名），不安定狭心症，うっ血性心不全，感染，及び電解質失調（1 名）］。このうち 200 mg 群の末梢動脈閉塞及び 300 mg 群の 5 事象は重篤と判断された。インクリシラン群の高度な事象は，200 mg 群の末梢動脈閉塞，300 mg 群のうっ血

性心不全を除き消失し，また，すべて治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された（2.7.4-2.1.1.3.3 項）。

対象とした患者集団で懸念される主要な心血管イベント（外国第 III 相試験併合と同じ定義に基づく）の発現割合はプラセボ群と比べてインクリシランの各用量群で低かった（プラセボ群 12.3%，インクリシラン 100 mg 群 3.6%，200 mg 群 4.0%，300 mg 群 7.1%）（2.7.4-2.1.5.8.2 項）。

Table 5-2 PT 別の有害事象の発現割合（いずれかの群で 5%以上）（ORION-15, SAF）

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

Source: 5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.3.1-1.4
事象はインクリシラン 300 mg 群の発現割合の降順で提示

5.2.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象

5.2.2.1 外国第 III 相試験併合

死亡に至った有害事象の発現割合は低く，プラセボ群とインクリシラン群で同程度であった（プラセボ群 1.5%，インクリシラン群 1.5%，以下同順）。いずれの群でも発現割合の最も高かった SOC 別の事象は心臓障害（0.5%，0.7%）であり，心血管イベントのリスクの高い患者集団で想定されるとおりであった。PT 別の発現割合はいずれも群間で同程度であった。インクリシ

ラン群の死亡に至った有害事象はすべて治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された（2.7.4-2.1.2.1 項）。

重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群とインクリシラン群で同程度であった（23.0%，20.4%）。いずれの群でも発現割合の最も高かった SOC 別の事象は心臓障害であった（9.4%，8.0%）。PT 別の発現割合はいずれも群間で同程度であった。インクリシラン群で治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象は膵炎，便秘（各 1 名）であった。膵炎は約 4 ヵ月で消失し被験者はその後 3 回目（Day 270）及び 4 回目（Day 450）の治験薬投与を受けた。便秘が発現した被験者では治験薬投与が中止され，本事象は約 3 週間で消失した（2.7.4-2.1.3.1 項）。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く，プラセボ群とインクリシラン群で同程度であった（1.9%，2.5%）。インクリシラン群で 2 名以上にみられた事象は前立腺癌（4 名），注射部位反応（3 名），関節痛，筋肉痛，頭痛，脳血管発作（各 2 名）であった。このうち，治験担当医師により治験薬との関連ありと判断されたものは注射部位反応（3 名），頭痛（2 名），筋肉痛（1 名）であり，これらの事象はいずれも消失した（2.7.4-2.1.4.1 項）。

5.2.2.2 国内第 II 相試験（ORION-15）

インクリシラン群で死亡した被験者はいなかった（2.7.4-2.1.2.3 項）。

重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群 10.5%，インクリシラン 100 mg 群 3.6%，200 mg 群 6.9%，300 mg 群 7.1%であり，プラセボ群とインクリシラン 300 mg 群で大きな違いはなかった。インクリシランの各用量群の事象はいずれも 1 名のみでの発現であり，200 mg 群の骨折痛，末梢動脈閉塞，300 mg 群の前立腺癌は最終評価時に継続中であったが，他の事象は軽快又は消失した。また，すべて治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された（2.7.4-2.1.3.3 項）。

治験薬の投与中止に至った有害事象は少なく，インクリシラン 200 mg 群の慢性胃炎［1 名（1.0%）］，300 mg 群の特発性蕁麻疹［1 名（1.0%）］のみであった。慢性胃炎は最終評価時に継続中，特発性蕁麻疹は消失し，いずれも治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された（2.7.4-2.1.4.3 項）。

5.3 器官別又は症候群別有害事象の解析

インクリシランに関連した安全性の問題やリスクを検討するため，注目すべき有害事象及び関連する臨床検査の結果を包括的に評価した（5.1.2.2 項）。本項では特に注目すべき有害事象の結果を提示し，その他の注目すべき有害事象の結果は「2.7.4 臨床的安全性」に提示した。

5.3.1 注射部位反応関連の有害事象

注射部位反応関連の有害事象は注射部位反応（HLT）と定義した。

外国第 III 相試験併合

注射部位反応関連の有害事象の発現割合はプラセボ群［1.8%（33 名）］と比べてインクリシラン群［8.2%（150 名）］で高かったものの，インクリシラン群の事象の重症度は多くが軽度であり，高度の事象はなかった。インクリシラン群で重篤と判断された事象はなく，また，4 名（注射部位反応 3 名，注射部位過敏反応 1 名）を除き治験薬の投与継続が可能であった。投与中止に至った 4 名の注射部位反応関連の有害事象はいずれも治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。投与中止に至った 4 名の事象を含め，インクリシラン群の事象はほとんどが処置なし又は薬物治療により消失し，一過性であった（2.7.4-2.1.5.1.1 項）。

ORION-10 でバイアル製剤（臨床試験で使用した剤型）とプレフィルドシリンジ製剤（市販製剤の剤型）使用時の注射部位反応関連の有害事象を評価した結果，製剤の違いによる発現傾向の違いはなかった（2.7.4-2.1.5.1.1 項）。

国内第 II 相試験（ORION-15）

注射部位反応関連の有害事象の発現割合はプラセボ群 3.5%（2 名），インクリシラン 100 mg 群 5.5%（3 名），200 mg 群 11.9%（12 名），300 mg 群 6.1%（6 名）であり，インクリシランの用量が高いほど発現割合が明らかに高くなる傾向はなく，また，プラセボ群とインクリシラン 300 mg 群で大きな違いはなかった。インクリシラン群の事象はほとんどが軽度であり，高度の事象はなかった。また，重篤と判断された事象，投与中止に至った事象もなかった。インクリシラン群の事象は 2 名を除き治験担当医師により治験薬との関連ありと判断されたものの，すべての事象が処置なし又は薬物治療により消失し，一過性であった（2.7.4-2.1.5.1.2 項）。

以上より，インクリシラン群で報告された注射部位反応関連の有害事象は，外国第 III 相試験併合及び国内試験のいずれでも，ほとんどが軽度，かつ治験薬の投与中止又は処置なしで消失する一過性のものであり，管理可能であった。しかしながら，第 III 相試験併合でインクリシラン群でより多く発現する傾向がみられたことから，添付文書で副作用として挙げ注意喚起する。

5.3.2 肝機能障害関連の有害事象

肝機能障害関連の有害事象は，薬剤に関連する肝障害 - 包括的検索（SMQ，broad 及び narrow）と定義した。

外国第 III 相試験併合

肝機能障害関連の有害事象の発現割合は低く，プラセボ群とインクリシラン群で同程度であった［プラセボ群 4.2%（76 名），インクリシラン群 3.8%（70 名），以下同順］。インクリシラン群で発現割合が最も高かった事象はγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（1.0%，0.9%）であり，次いで脂肪肝（0.8%，0.8%）が高かった。これらを含め，PT 別の発現割合はすべて群間で同程度であった。インクリシラン群の事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。インクリ

シラン群での重篤な事象の発現は稀であった［0.2%（3 名）］。インクリシラン群の重篤な事象［肝癌，肝硬変，食道静脈瘤出血（各 1 名）］のうち食道静脈瘤出血は消失し，重篤な事象はいずれも治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。また，インクリシラン群で投与中止に至った被験者は 3 名であり［肝癌（重篤の 1 名），肝硬変，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 1 名）］，他の被験者は治験薬の投与継続が可能であった。肝癌及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は最終評価時に継続中であり，このうち肝癌は治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。肝硬変は上述の重篤な食道静脈瘤出血が発現した被験者で報告され，死亡日（死因不明）に消失と報告された。本被験者は食道静脈瘤の病歴を有し，またベースライン時に肝硬変を合併しており，肝硬変は治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された（2.7.4-2.1.5.2.1 項）。

ALT，AST，ALP，TBL の臨床的に注目すべき異常値にベースライン後新たに該当した被験者の割合は，すべてプラセボ群とインクリシラン群で同程度であり，インクリシラン群で Hy’s law の基準に該当した被験者もいなかった（2.7.4-2.1.5.2.1 項）。

国内第 II 相試験（ORION-15）

肝機能障害関連の有害事象の発現割合はプラセボ群 3.5%（2 名），インクリシラン 100 mg 群 1.8%（1 名），200 mg 群 5.0%（5 名），300 mg 群 10.1%（10 名）であり，インクリシラン 300 mg 群で他の群と比べて高かったものの，インクリシラン群の事象は用量を問わずすべて軽度であり，重篤と判断された事象，投与中止に至った事象はなかった。いずれかの群で 2 名以上に発現した PT 別の事象はインクリシラン 200 mg 群のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2 名），300 mg 群の肝機能異常（4 名），肝機能検査値上昇（2 名）であり，他の事象はいずれも 1 名で発現した。インクリシラン群では 3 名の事象が治験担当医師により治験薬との関連ありと判断されたが［200 mg 群：γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（1 名），300 mg 群：肝機能異常，肝機能検査値上昇（各 1 名）］，3 名はいずれもベースライン時に検査値上昇がみられ，また，2 名では脂肪肝等の合併があり，肝機能障害のリスク因子を有していた。3 名の ALT 及び AST の上昇は基準値上限 3 倍未満であり，また，インクリシラン投与と事象発現までの時間に特定の傾向は認められなかった（2.7.4-2.1.5.2.2 項）。

ALT，AST，ALP，TBL の臨床的に注目すべき異常値にベースライン後新たに該当したインクリシラン群の被験者は 200 mg 群 1 名（AST の異常値に該当），300 mg 群 2 名（ALT 及び AST の異常値に該当：1 名，AST の異常値に該当：1 名）であった。これら 3 名では ALT 又は AST の最悪値が基準値上限 3 倍超 5 倍以下となったが，いずれも最終評価時には基準値上限の 3 倍以下であった。3 名のうち 2 名では肝機能障害関連の有害事象が報告された。200 mg 群の 1 名では軽度かつ非重篤の薬物性肝障害が報告された。治験薬投与は継続され，最終評価時に本事象は処置なしで軽快していた。本被験者は本事象発現の約 2 週間前にフェブキソスタットの使用を開始しており，本事象は治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。300 mg 群の AST の異常

値に該当した 1 名では軽度かつ非重篤のトランスアミナーゼ上昇が報告された。本被験者は脂肪肝を有し，スクリーニング時の AST が基準値上限を超えていた。治験薬投与は継続され，本事象は約 5 ヵ月後に処置なしで消失し，治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。インクリシラン群で Hy's law の基準に該当した被験者はいなかった（2.7.4-2.1.5.2.2 項）。

以上より，国内試験では肝機能障害関連の有害事象の発現割合がインクリシラン 300 mg 群で他の群と比べて高かったものの，重症度はすべて軽度であり重篤と判断された事象及び投与中止に至った事象はなかった。治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象がみられた被験者及び臨床的に注目すべき異常値がみられた被験者の多くは肝機能障害のリスク因子を有していたこと，治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現時期とインクリシラン投与との時間的な関連は認められなかったこと，さらに，外国第 III 相試験併合でも重篤な事象は稀かつすべて治験薬と関連なしと判断され，投与中止に至った事象は稀であったことからも，添付文書上での注意喚起を要する安全性上の懸念はないと考える。

5.3.3 糖尿病の新規発症又は悪化

糖尿病の新規発症又は悪化は，高血糖／糖尿病の発症（SMQ，narrow），糖尿病合併症（HLGT），真性糖尿病（亜型を含む）（HLT），及び炭水化物耐性検査（糖尿病を含む）（HLT）［血中ブドウ糖減少（PT）を除く］と定義した。

外国第 III 相試験併合

糖尿病の新規発症又は悪化の発現割合はプラセボ群とインクリシラン群で同程度であった［プラセボ群 15.4%（280 名），インクリシラン群 15.8%（290 名），以下同順］。インクリシラン群で発現割合が最も高かった事象は糖尿病（11.4%，11.6%）であり，次いで高血糖（0.8%，1.4%）が高かった。これらを含め，PT 別の発現割合はすべて群間で同程度であった。インクリシラン群の事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。インクリシラン群での重篤な事象の発現は稀であり［0.4%（7 名）］，いずれも消失又は軽快し，また，すべて治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。また，インクリシラン群ではすべての被験者で治験薬の投与継続が可能であった（2.7.4-2.1.5.3.1 項）。

HbA1c の臨床的に注目すべき異常値にベースライン後新たに該当した被験者の割合は，群間で同程度であった。空腹時血糖及び HbA1c により定義した血糖コントロールの状態の投与前後の変化の傾向に群間で違いはなく，両群ともにほとんどの被験者が変化なしであった（74.9%，71.6%）（2.7.4-2.1.5.3.1 項）。

ベースライン時に糖尿病なし（糖尿病の病歴なし，HbA1c 6.5%未満，空腹時血糖 126 mg/dL 未満，の 3 つの条件すべてに該当）の被験者での新規発症の割合も，群間で同程度であった（8.1%，8.0%）（2.7.4-2.1.5.3.1 項）。

国内第 II 相試験（ORION-15）

糖尿病の新規発症又は悪化の発現割合はプラセボ群 26.3%（15 名），インクリシラン 100 mg 群 36.4%（20 名），200 mg 群 27.7%（28 名），300 mg 群 29.3%（29 名）（以下同順）であり，インクリシランの用量が高いほど発現割合が明らかに高くなる傾向はなく，また，プラセボ群とインクリシラン 300 mg 群で大きな違いはなかった。発現割合が最も高かった PT 別の事象はプラセボ群及びインクリシラン 300 mg 群ではコントロール不良の糖尿病（17.5%，12.7%，10.9%，15.2%），100 mg 群及び 200 mg 群では糖尿病（8.8%，20.0%，11.9%，12.1%）であった。インクリシラン群の事象はほとんどが軽度であった。インクリシラン群で重篤と判断された事象は 200 mg 群の高血糖及びコントロール不良の糖尿病（各 1 名）であった。いずれの事象も薬物治療により消失し，また，治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。インクリシラン群ではすべての被験者で治験薬の投与継続が可能であった（2.7.4-2.1.5.3.2 項）。

いずれの群でも HbA1c 及び空腹時血糖の推移に臨床的に意味のある変動はみられなかった。HbA1c の臨床的に注目すべき異常値にベースライン後新たに該当した被験者の割合はプラセボ群と比べてインクリシランの各用量群で高い傾向であった［0%，12.9%（4 名），10.9%（7 名），10.2%（5 名）］。インクリシラン群の 16 名中 14 名で糖尿病関連の有害事象として報告されたものの，上述の重篤な高血糖（1 名）を除きすべて軽度であり，また，いずれも治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。空腹時血糖及び HbA1c により定義した血糖コントロールの状態は，いずれの群でもほとんどの被験者が投与前後で変化なしであった（93.0%，78.2%，84.2%，76.8%）。Worsened（Normal から Impaired，Normal から Diabetes，又は Impaired から Diabetes に変化）に該当した被験者の割合はプラセボ群と比べてインクリシランの各用量群で高い傾向であったものの［3.5%（2 名），20.0%（11 名），14.9%（15 名），17.2%（17 名）］，インクリシラン群で糖尿病関連の有害事象として報告された被験者は半数（100 mg 群 11 名中 7 名，200 mg 群 15 名中 8 名，300 mg 群 17 名中 7 名）であり，また，上述の重篤な高血糖（1 名）を除きすべて軽度であった。これらの有害事象はいずれも治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された（2.7.4-2.1.5.3.2 項）。

ベースライン時に糖尿病なし（外国第 III 相試験併合と同じ定義に基づく）の被験者での新規発症はインクリシラン群のみでみられたものの，その数はいずれの群も 5 名以下であった（100 mg 群 5 名，200 mg 群 4 名，300 mg 群 4 名）。新規発症に該当した 13 名全員で糖尿病関連の有害事象が報告されたが，すべて治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。13 名はいずれも脂質低下剤（主にスタチン）を使用しており，治験薬投与開始前から HbA1c 又は空腹時血糖が基準値上限を超えるか基準値上限付近の高値であり，投与開始後の顕著な上昇は認められなかった。13 名でのインクリシラン投与と糖尿病発症までの時間に特定の傾向は認められなかった（2.7.4-2.1.5.3.2 項）。

以上より，外国第 III 相試験併合での糖尿病の新規発症又は悪化の割合はインクリシラン群とプラセボ群で大きな違いはなく，また，国内試験での発現割合がインクリシランの用量が高いほど高くなる傾向はなかった。いずれの試験でもインクリシラン群の事象はほとんどが軽度又は中等度であった。重篤と判断された事象は稀であり，かつほとんどが消失又は軽快した。また，すべての被験者で治験薬の投与継続が可能であった。国内試験では，HbA1c の臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者，空腹時血糖及び HbA1c により定義した血糖コントロールの状態が Worsened に該当した被験者，並びに糖尿病の新規発症が，プラセボ群と比べてインクリシランの各用量群で多い傾向であった。しかしながら，いずれの群でも HbA1c 及び空腹時血糖の推移に臨床的に意味のある変動はみられなかったこと，治験担当医師がインクリシラン投与と関連のある有害事象と判断したものはなかったこと，新規発症の被験者では治験薬投与開始前の空腹時血糖及び HbA1c が基準値上限を超えるか基準値上限付近の高値であり，また，発症の時期とインクリシラン投与との時間的な関連は認められなかったこと，さらに外国第 III 相試験併合の結果では上記に群間差が認められなかったことから，添付文書上での注意喚起を要する安全性上の懸念はないと考える。

5.4 安全性に関する他の観察項目

5.4.1 バイタルサイン

外国第 III 相試験併合では，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍の投与後の変化に，プラセボ群とインクリシラン群で臨床的に意味のある違いはみられなかった（2.7.4-2.1.5.8.1 項）。

ORION-15 では，収縮期血圧，拡張期血圧，及び脈拍の臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者はいずれの項目も各群で 2 名以下と少なかった。このうち，インクリシラン 200 mg 群 1 名で有害事象（高血圧）が報告されたが，軽度かつ非重篤であり，最終評価時に処置なしで軽快し，治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された（2.7.4-2.1.5.8.2 項）。

5.4.2 心電図

QT/QTc 評価試験である ORION-12 で推奨用量の 3 倍にあたるインクリシラン 900 mg を健康被験者に投与した結果，インクリシラン投与による臨床的に意味のある QT 延長は認められず，他の心電図上の間隔や ST 波，T 波の形態等の判定結果にも臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。また，インクリシラン 900 mg を投与したときの安全性と忍容性は良好であった（2.7.4-4.2.1 項）。

ORION-15 で心電図の悪化又は新たな異常所見が報告された被験者は少なかった（プラセボ群 2 名，インクリシラン 100 mg 群 1 名，200 mg 群 0 名，300 mg 群 3 名）。インクリシラン群の 4 名の異常所見は有害事象として報告されたものの，入院加療を要し重篤と判断された 300 mg 群の 1 名 1 件（心室性期外収縮，3 日で消失）を除きいずれも軽度かつ非重篤であり，また，4 名の事象はすべて治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された（2.7.4-4.2.3 項）。

5.4.3 免疫原性

外国第 III 相試験で抗薬物抗体陽性となった被験者の割合は低かった（Day 30 以降の visit 別の陽性の割合は ORION-9 が 0.8%～4.1%，ORION-10 が 0.4%～2.1%，ORION-11 が 1.4%～2.5%）。抗体産生に伴う有害事象又は重篤な有害事象の発現を示唆する所見はなかった（2.7.4-4.3.1 項）。

ORION-15 でも抗薬物抗体陽性となった被験者は少なかった。ベースラインを含む 1 評価時点以上で抗薬物抗体陽性となったインクリシラン群の被験者は 5 名であった（200 mg 群 3 名，300 mg 群 2 名，以下同順）。また，インクリシラン投与後の 1 評価時点以上で陽性であったインクリシラン群の 3 名（1 名，2 名）で，抗薬物抗体陽性に起因すると考えられる有害事象及び LDL-C 低下効果の減弱はみられなかった（2.7.4-4.3.3 項）。

5.5 特別な患者集団及び部分集団，状況下における安全性

5.5.1 部分集団での検討

外国第 III 相試験併合データ及び日本人のデータ（ORION-15）を対象に，部分集団別の安全性を，有害事象を指標に検討した。その結果，各部分集団での有害事象の発現傾向にプラセボ群とインクリシラン群で臨床的に意味のある違いはみられず，特定の部分集団でインクリシラン投与により有害事象の発現が増加する傾向はみられなかった（2.7.4-5.1 項）。

5.5.2 特定の患者集団での検討

軽度（Child-Pugh 分類 A）又は中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害患者を対象とした ORION-6 では，インクリシランの忍容性は良好であり，安全性プロファイルは正常肝機能被験者と変わらなかった（2.7.4-5.1.5 項）。なお，重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していないため，その旨を添付文書で注意喚起する。

腎機能障害患者を対象とした ORION-7 では，軽度（クレアチニンクリアランス 60～89 mL/min），中等度（30～59 mL/min），重度（15～29 mL/min）の腎機能障害患者でのインクリシランの忍容性は良好であり，また，安全性プロファイルは正常腎機能被験者と変わらなかった（2.7.4-5.1.4 項）。

HoFH 患者を対象としたパイロット試験（ORION-2）で臨床的に重要な安全性所見はみられず，また，第 III 相試験（ORION-5）でのインクリシランの安全性プロファイルは他の第 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（2.7.4-5.1.3 項）。

5.5.3 長期投与時の安全性

外国第 II 相試験（ORION-1）を完了した被験者を対象とした長期投与試験（ORION-3）では，ORION-1 でインクリシランを投与した被験者にインクリシランを 6 ヵ月ごとに投与し，最長 4 年間の安全性を評価した。その結果，インクリシランの安全性プロファイルは臨床開発プログラムでこれまでに得られた知見と合致しており，新たな安全性上の懸念はなかった（2.7.4-5.2 項）。

また，日本で実施した ORION-15 で 1 年間の安全性を評価した結果，新たな安全性上の懸念は認められなかった（2.7.4-5.2 項）。

5.6 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性

インクリシランは，2020 年 12 月 9 日（国際誕生日）に欧州で初めて承認され，2022 年 12 月現在，世界 70 の国又は地域で承認されている。

国際誕生日である 2020 年 12 月 9 日から最新の PSUR のデータロック日（2022 年 12 月 31 日）までの推定使用患者数は約 [redacted] 人・年であった。

最新の EU RMP（Version 2.0）では，重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに定められているリスクはない。

国際誕生日である 2020 年 12 月 9 日から最新の PSUR のデータロック日（2022 年 12 月 31 日）までに，安全性の理由により規制当局又は製造業者が取った措置で，販売承認の取り下げ又は中止，販売承認更新の不可，販売の制限，臨床試験の中止，用法・用量の変更，対象患者の変更又は処方変更に至ったものはなかった。

最新の PSUR での検討の結果，本剤の安全性プロファイル及びリスクベネフィットプロファイルは良好であり，変更はなかった。PSUR の調査期間中に本剤の製造販売後の自発報告として重篤なアナフィラキシー反応が報告されたが，アナフィラキシー反応は siRNA 及び抗 PCSK9 抗体のクラスエフェクトとして認められていないこと，本剤投与によりアナフィラキシー反応が発現したとする公表文献はないこと，本剤の非臨床試験，臨床試験，及び製造販売後の自発報告から得られている情報から本剤とアナフィラキシー反応との明確な関連性は示されていないことから，現時点で得られている情報からは本剤の安全性プロファイルには影響を及ぼさないと評価した。アナフィラキシー反応は安全性シグナルとして引き続き評価を実施する。

なお，全世界から集積された安全性情報は海外本社で定期的に分析され，新たに明らかになった安全性プロファイルは最新の企業中核データシート（CCDS）に反映されている。最新の CCDS は「1.6.2 企業中核データシート」に示す。

5.7 安全性に関するその他の事項

5.7.1 過量投与

臨床開発プログラムで検討されたインクリシランの最高用量は 900 mg であり，100 名超の被験者に推奨用量である 300 mg を超える用量が投与されたが，安全性上の懸念は認められなかった。臨床試験でのインクリシランの過量投与はなく，最新の PSUR の調査期間中にも過量投与に関する報告はなかった（2.7.4-5.5 項）。

5.7.2 乱用を誘発する可能性

これまでに実施されたインクリシランの非臨床試験及び臨床試験の結果から，インクリシランは中枢神経系活性を有さず，乱用の可能性は極めて低い（2.4-3.4 項，2.7.4-5.6 項）。

5.7.3 妊娠，出産，及び授乳

妊婦

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ものの，妊娠中の女性を対象とした特別な臨床試験は実施しておらず，妊婦への投与経験が少なく，新生児の発達に対するリスクは不明である。以上より，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を添付文書で注意喚起する（2.7.4-5.4 項）。

授乳中の女性

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のエビデンスはない。インクリシランのヒト乳汁中への移行性は不明である。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。また，授乳中の女性への投与経験はない。以上より，授乳中の女性にインクリシランを投与する場合には，治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮して授乳の継続又は中止を検討することを添付文書で注意喚起する（2.7.4-5.4 項）。

5.7.4 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

外国第 III 相試験併合及び ORION-15 での自動車運転及び機械操作に対する影響が考えられる有害事象の発現が，インクリシランの投与により増加する傾向はみられなかった。インクリシランが自動車の運転及び機械の操作能力に影響を及ぼす可能性は，極めて低いと考える（2.7.4-5.8 項）。

5.8 安全性の結論

外国第 III 相試験である ORION-9，ORION-10，ORION-11 では推奨用量であるインクリシラン 300 mg が 1833 名に投与された。有害事象によりインクリシランの投与が中止された被験者の割合は低く忍容性は良好であり，有害事象，死亡に至った有害事象，重篤な有害事象の PT 別の発現割合はいずれもプラセボ群とインクリシラン 300 mg 群で同程度であった（5.2 項）。特に注目すべき有害事象のうち発現割合に群間差がみられたものは注射部位反応関連の有害事象のみであり，肝機能障害関連の有害事象，糖尿病の新規発症・悪化がインクリシランの投与により増加する傾向はみられなかった（5.3 項）。抗薬物抗体陽性となった被験者の割合は低く，安全性上の問題はなく，薬力学的効果の減弱はないと考えられる（5.4.3 項，3.2.3.2 項）。ORION-2 及び ORION-5 の結果，HoFH 患者に投与したときにも安全性上の懸念は特段認められなかった（5.5.2

項）。国内で実施した ORION-15 でのインクリシラン 300 mg の忍容性も良好であった。有害事象，重篤な有害事象の PT 別の発現割合はいずれもプラセボ群とインクリシラン 300 mg 群で大きな違いはなかった。特に注目すべき有害事象のうち，肝機能障害関連の有害事象，糖尿病の新規発症はインクリシラン群で多くみられたが，多くが軽度でありインクリシラン投与による重篤な事象の増加はなく，被験者背景が影響している可能性も考えられ，時間的な関連も認められなかったことから，安全性上の大きな懸念はないと考える（5.2 項～5.3 項）。ORION-15 のこれらの結果から，日本人で特有の安全性上の懸念はないと考える。さらに，長期投与試験（ORION-3）で ORION-1 でインクリシランを投与した被験者にインクリシランを 6 ヵ月ごとに投与し最長 4 年間の安全性を評価した結果，新たな安全性上の懸念はなかった（5.5.3 項）。

軽度及び中等度の肝機能障害患者，並びに軽度，中等度，及び重度の腎機能障害患者でのインクリシランの安全性プロファイルは，それぞれ肝機能正常被験者，腎機能正常被験者と同様であった（5.5.2 項）。外国第 III 相試験併合及び ORION-15 での部分集団別の安全性について有害事象を指標に検討した結果，特定の部分集団で，インクリシラン投与により有害事象の発現が増加する傾向はみられなかった（5.5.1 項）。

以上より，インクリシラン 300 mg の 6 ヵ月ごと投与の忍容性は良好であり，明らかな安全性上の懸念はなく，用量調節が必要な集団もなかった。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

JAS ガイドライン 2017 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 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。この方針は JAS ガイドライン 2022 年版でも同じである。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（1.1.1 項）。

6.1.2 現行の治療

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（1.1.2.1.2 項）。

6.2 ベネフィット

外国第 I 相試験（ALN-PCSSC-001）及び外国第 II 相試験（ORION-1）の結果，LDL-C はインクリシラン 300 mg 投与時に最大の低下となり（2.7.2-3.2.2.2 項），検証試験ではインクリシラン 300 mg の有効性及び安全性を検証した。以下，300 mg の結果を中心に記載する。なお，ORION-15 の主要解析における日本人患者のデータは 6 ヵ月間と限られているものの，外国試験の ORION-9，ORION-10，ORION-11 では 18 ヵ月間の長期データが得られており，ORION-3 ではさらに長期の最長 4 年間のデータが得られている。

LDL-C を確実かつ持続的に低下させる

外国第 III 相検証試験（ORION-9，ORION-10，ORION-11）では，スタチンで LDL-C 目標値未達若しくはスタチン不耐である高コレステロール血症患者（家族性を含む）に対し，インクリシラン 300 mg はプラセボと比較して有意に LDL-C を低下させた。Day 510 の LDL-C のベースラインからの変化率は，プラセボと比べて約 50%と大きく低下し，また，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についても持続的な LDL-C 低下効果がみられた（4.3.2.1.1 項）。さらに，インクリシランを最長 4 年間投与した ORION-3 の結果，LDL-C の低下は持続した（4.5 項）。国内第 II 相試験（ORION-15，主要解析）でも，日本人患者の LDL-C はインクリシランの用量が高いほど大きく低下し，外国試験と同様の強力な LDL-C 低下がみられた（4.3.2.1.2 項）。これらの LDL-C 低下効果は，外国試験，国内試験ともに，部分集団によらず一貫して示された（4.4.1 項）。ORION-15 でのインクリシラン 300 mg 投与による LDL-C 低下効果は，すべての評価項目で 100 mg，200 mg と比較して大きかった（4.3.2.1.2 項，4.3.2.2.2 項，4.3.2.3.2 項）。申請用量であるインクリシラン 300 mg 投与による LDL-C のベースラインからの変化率は，外国人と比較して日本人でやや大きな低下が認められたものの，効果の範囲は重なっていた（5.3.5.3-3-Figure ORION 9 and 15，Figure ORION 10 and 15，Figure ORION 11 and 15）。また，いずれの試験でも，インクリシラン 300 mg 投与により多くの被験者が LDL-C 管理目標値（外国試験では LDL-C の 50%以上低下，国内試験では JAS ガイドライン 2017 年版の LDL-C 管理目標値及び LDL-C の 50%以上低下）を達成した（4.3.2.3 項）。スタチンの 14 のランダム化比較試験のメタ解析では，LDL-C が 1.5 mmol/L（58 mg/dL）低下した場合，たとえば LDL-C が 100 mg/dL から 50 mg/dL 以下へ低下した場合（ベースラインからの低下率 50%以上），主な血管イベントの発症リスクが 5 年間で約 30%減少することが示されている（Baigent et al. 2005）。ORION-15 では，インクリシラン 300 mg 投与により LDL-C 平均値がベースラインの 112.2 mg/dL から Day 180 の 44.6 mg/dL へ約 65 mg/dL 低下したことから（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 180-Table

14.2-4.1），インクリシラン投与により ASCVD の発症を抑制し，それらが原因となる死亡のリスクを低下させることが期待できる。

ASCVD 発症に関連する他の脂質及び蛋白レベルを改善させる

外国第 III 相検証試験（ORION-9，ORION-10，ORION-11，ORION-5）では，インクリシラン 300 mg 投与によりプラセボに比べて PCSK9 が有意に低下した。国内第 II 相試験（ORION-15）でも同様の結果が得られ，インクリシランの用量増加に伴い PCSK9 の低下効果が増加し，300 mg で最大の低下が認められた。以上より，インクリシラン投与により LDLR の分解を促進する PCSK9 の血中濃度が大きく低下することが示された（4.3.2.4 項，4.4.1 項）。

ASCVD 発症に関連する non-HDL-C，Apo-B，及び総コレステロールも ORION-9，ORION-10，ORION-11 でインクリシラン投与によりプラセボに比べてそれぞれ有意に低下し，ORION-15 でも低下がみられた（4.3.2.5 項）。特に ORION-15 では，JAS ガイドラインで LDL-C の次に管理目標値の達成を目指すべきとされている non-HDL-C がインクリシラン 300 mg 投与により 100 mg，200 mg よりも大きく低下した。このことからも 300 mg 投与によりベネフィットが最大になることが裏付けられたと考える。

Table 6-1 インクリシランの重要なベネフィットの要約（ORION-9，ORION-10，ORION-11，ITT 集団及び ORION-15，FAS，主要解析）

	ORION-9		ORION-10		ORION-11		ORION-15	
	Placebo N = 240	Inclisiran N = 242	Placebo N = 780	Inclisiran N = 781	Placebo N = 807	Inclisiran N = 810	Placebo N = 57	Inclisiran 300 mg N = 99
LDL-C								
LDL-C のベースラインからの変化率	Day 510 時点 [a)]		Day 510 時点 [a)]		Day 510 時点 [a)]		Day 180 時点 [d)]	
LS Mean (95% CI)	8.22 (4.27, 12.16)	−39.67 (−43.72, −35.62)	0.96 (−1.48, 3.40)	−51.28 (−53.76, −48.81)	4.04 (1.76, 6.31)	−45.82 (−48.16, −43.48)	9 (3.5, 14.5)	−56.3 (−61.1, −51.4)
Difference (95% CI) from Placebo		−47.89 (−53.52, −42.26)		−52.24 (−55.65, −48.83)		−49.85 (−53.07, −46.64)		−65.3 (−72.0, −58.6)
p-value		< 0.0001		< 0.0001		< 0.0001		< 0.0001
LDL-C のベースラインからの期間平均変化率	Day 90 後 Day 540 まで [b)]		Day 90 後 Day 540 まで [b)]		Day 90 後 Day 540 まで [b)]			
LS Mean (95% CI)	6.22 (3.26, 9.17)	−38.08 (−41.03, −35.14)	2.51 (0.77, 4.25)	−51.27 (−53.00, −49.54)	3.35 (1.65, 5.05)	−45.82 (−47.52, −44.13)	-	-
Difference (95% CI) from Placebo		−44.30 (−48.48, −40.12)		−53.78 (−56.23, −51.33)		−49.17 (−51.57, −46.77)		-
p-value		< 0.0001		< 0.0001		< 0.0001		
LDL-C のベースラインからの低下率が 50%以上の被験者の割合	Day 510 時点		Day 510 時点		Day 510 時点		Day 180 時点	
n/N (%) (ORION-9/10/11) / n/m (%) (ORION-15) [e)]	2/229 (0.9)	92/231 (39.8)	17/666 (2.6)	503/691 (72.8)	17/739 (2.3)	418/724 (57.7)	0/56	73/96 (76.0)
JAS ガイドライン 2017 年版の LDL-C 管理目標値を達成した被験者の割合							Day 180 時点	
n/m (%) [e)]	-		-		-		5/56 (8.9)	91/96 (94.8)
95% CI	-		-		-		(3.0, 19.6)	(88.3, 98.3)
PCSK9								
PCSK9 のベースラインからの変化率	Day 510 時点 [c)]		Day 510 時点 [c)]		Day 510 時点 [c)]		Day 180 時点 [f)]	
LS Mean (95% CI)	17.66 (13.91, 21.42)	−60.68 (−64.40, −56.96)	13.52 (9.28, 17.77)	−69.78 (−73.88, −65.67)	15.62 (13.72, 17.53)	−63.64 (−65.55, −61.74)	3.1 (−1.2, 7.4)	−76.2 (−79.8, −72.5)
Difference (95% CI) from Placebo		−78.34 (−83.65, −73.04)		−83.30 (−89.25, −77.34)		−79.27 (−81.97, −76.57)		−79.2 (−84.8, −73.7)
p-value		< 0.0001		< 0.0001		< 0.0001		< 0.0001

	ORION-9		ORION-10		ORION-11		ORION-15	
	Placebo N = 240	Inclisiran N = 242	Placebo N = 780	Inclisiran N = 781	Placebo N = 807	Inclisiran N = 810	Placebo N = 57	Inclisiran 300 mg N = 99
その他の脂質，リポ蛋白，アポリポ蛋白								
ベースラインからの変化率	Day 510 時点 [c)]		Day 510 時点 [c)]		Day 510 時点 [c)]		Day 180 時点	
Non-HDL-C								
LS Mean (ORION-9/10/11) / Mean (ORION-15) (95% CI)	7.43 (3.93, 10.92)	−34.93 (−38.46, −31.40)	−0.05 (−2.08, 1.99)	−47.41 (−49.44, −45.38)	2.15 (0.22, 4.09)	−41.16 (−43.09, −39.24)	1.29 −13.455	−54.04 −14.23
Difference (95% CI) from Placebo		−42.36 (−47.32, −37.40)		−47.36 (−50.25, −44.47)		−43.32 (−46.04, −40.60)	-	-
p-value		< 0.0001		< 0.0001		< 0.0001		
Apo-B								
LS Mean (ORION-9/10/11) / Mean (ORION-15)	2.93 (0.14, 5.71)	−33.14 (−35.91, −30.36)	−1.72 (−3.46, 0.02)	−44.81 (−46.52, −43.10)	0.79 (−0.82, 2.41)	−38.15 (−39.76, −36.54)	3.82 −14.649	−46.81 −13.968
Difference (95% CI) from Placebo		−36.06 (−39.99, −32.14)		−43.09 (−45.50, −40.67)		−38.94 (−41.21, −36.67)	-	-
p-value		< 0.0001		< 0.0001		< 0.0001		
総コレステロール								
LS Mean (ORION-9/10/11) / Mean (ORION-15)	6.66 (3.96, 9.36)	−25.11 (−27.83, −22.39)	−0.42 (−1.95, 1.11)	−33.56 (−35.09, −32.03)	1.79 (0.38, 3.21)	−28.00 (−29.40, −26.60)	2.78 −10.272	−35.46 −11.941
Difference (95% CI) from Placebo		−31.77 (−35.59, −27.94)		−33.13 (−35.30, −30.97)		−29.79 (−31.78, −27.81)	-	-
p-value		< 0.0001		< 0.0001		< 0.0001		

Source：5.3.5.3-1-Table 14.2.1.1.1，Table 14.2.5.1.1，Table 14.2.6.1.1，Table 14.2.7.1.1，Table 14.2.8.1.1，Table 14.2.17.1，5.3.5.1-4-ORION-15 Day 180-Table 14.2-1.1，Table 14.2-2.1，Table 14.2-4.1，Table 14.2-5.1，Table 14.2-6.1

a) A multiple imputation washout model was used for missing data imputation with 100 total imputed datasets. This model assumed missing Day 510 MAR for Inclisiran subjects if they had not discontinued (received all 4 doses and had data observed at Day 540). Analysis of covariance (ANCOVA) on each of the 100 datasets was performed by including fixed effects for treatment and study, and baseline LDL-C as a covariate. Treatment effects from the 100 analyses were combined using Rubin's Method.

b) A control-based pattern mixture model (PMM) was used for missing data imputation with 100 total imputed datasets. A mixed-effects model for repeated measures (MMRM) on each of the 100 datasets was performed by including fixed effects for treatment, visit, interaction between treatment and visit, and study, and baseline LDL-C as a covariate. A linear combination of the estimated means after Day 90 and up to Day 540 was used to compare treatment groups. Treatment effects from the 100 analyses were combined using Rubin's method.

c) A control-based pattern mixture model (PMM) was used for missing data imputation with 100 total imputed datasets. A mixed-effects model for repeated measures (MMRM) on each of the 100 datasets was performed by including fixed effects for treatment, visit, interaction between treatment and visit, study, and baseline value as a covariate. A linear contrast at Day 510 was used to compare treatment groups. Treatment effects from the 100 analyses were combined using Rubin's method.

d) one-sided adjusted p-value for multiple comparison using Dunnett's multiple t-test. MMRM used with treatment group, visits, interaction between visits and treatment groups and current use of statins or other lipid-modifying therapies as fixed effects and baseline LDL-C as a continuous covariate.

e) n=Number of subjects who met the criteria. m=The total number of subjects with a value for a specific categorical variable.

f) one-sided adjusted p-value for multiple comparison using Dunnett's multiple t-test. MMRM used with treatment group, visits, interaction between visits and treatment groups and current use of statins or other lipid-modifying therapies as fixed effects and baseline PCSK9 as a continuous covariate.

高いアドヒアランスが期待できる

インクリシランは 6 ヵ月に 1 回（2 回目投与のみ初回投与の 3 ヵ月後）医療機関で皮下投与される薬剤であるため，本剤のアドヒアランスは高いと想定している。併用が想定される経口剤のアドヒアランスに影響を及ぼすことはできないものの，本剤が確実に投与されることにより，LDL-C の確実なコントロールに寄与できるものと考える。

6.3 リスク

外国で実施した第 III 相試験を含む臨床試験の結果，インクリシラン 300 mg の 6 ヵ月ごと投与の忍容性は良好であり，明らかな安全性上の懸念はなかった。インクリシランは既に外国で市販されており，市販後データ及び複数の長期投与試験を含めた安全性評価の結果，本剤の最新の EU RMP では特定された重要なリスク及び潜在的なリスクを，いずれも該当なしとしている。国内第 II 相試験（ORION-15）の結果，日本人で新たな安全性の懸念は認められなかったことから（5.8 項，5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360），日本の RMP でも重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクの設定は不要と考える。

ORION-15 での注射部位反応関連の有害事象の発現割合は，プラセボ群とインクリシラン 300 mg 群で違いがなかった。また，外国第 III 相試験（ORION-9，ORION-10，ORION-11），ORION-15 のいずれでも，多くは軽度かつ一過性であり管理可能であった。しかしながら，第 III 相試験併合ではインクリシラン群でより多く発現する傾向がみられたことから，添付文書で副作用として挙げ注意喚起する（5.3.1 項）。

軽度及び中等度の肝機能障害患者，軽度，中等度，及び重度の腎機能障害患者を対象とした臨床試験の結果，並びに外国第 III 相試験（ORION-9，ORION-10，ORION-11）及び ORION-15 の部分集団別の安全性の検討の結果，インクリシランの用量調節が必要な集団はなかった。なお，重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していないため，その旨を添付文書で注意喚起する（5.5.2 項）。

6.4 ベネフィット・リスク評価

推奨する使用法

推奨する使用法は主に，臨床試験成績に基づき以下のとおり設定した。これらの設定の根拠は CTD 1.8.2 に示した。

- 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

- 用法及び用量：通常，成人にはインクリシランナトリウムとして 1 回 300 mg を初回，3 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。

総合的なベネフィットとリスク

現在，複数の既存治療が使用可能であるにもかかわらず，スタチン単剤での LDL-C コントロールの限界や，複数の脂質低下剤使用下での目標値達成困難等の既存治療の限界，さらにスタチン不耐やアドヒアランスの不良により，LDL-C 目標値達成が困難な患者が一定数存在する。LDL-C を長期間にわたり安定的に下げることは ASCVD の発症予防につながるため，長期的かつ確実な LDL-C 低下効果が見込め，かつ，服薬回数が少なく良好なアドヒアランスも見込める薬剤が必要と考える。

インクリシランは，PCSK9 蛋白質をコードする mRNA を標的とした新規作用機序の 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。高コレステロール血症患者（家族性を含む）に対し，インクリシラン 300 mg を 1 日目，90 日目，及び以後 6 ヵ月ごとに投与することにより，LDL-C の目標値未達であった患者の多くで LDL-C は大きく低下し，目標値を達成し，その効果は長期間持続した。JAS ガイドライン 2022 年版では，インクリシランの適応となる一次予防の高リスク患者及び二次予防の患者での LDL-C 管理は「the lower, the better」とされており，ASCVD 予防に必要な長期間かつ安定的な LDL-C の低下のためには効果が最大となる 300 mg が日本人に最大のベネフィットをもたらす用量であると考える。また，LDLR の分解を促進する PCSK9 の血中濃度，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 300 mg で最も大きかったことからも 300 mg が至適用量であることが支持されたと考える。さらに，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。

最新の EU RMP では重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクは設定されていない。ORION-15 の結果，日本人で新たな安全性上の懸念は認められなかったことから，日本の RMP でも重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクの設定は不要と考える。注射部位反応については，多くは軽度で一過性の事象であったものの外国第 III 相試験併合ではインクリシラン群でより多く発現する傾向がみられたことから，添付文書で副作用として挙げ注意喚起する。

以上より，明らかな安全性上の懸念はなく，LDL-C 低下の明らかなベネフィットが示されたことから，インクリシラン 300 mg 投与時のベネフィットはリスクを上回ると考えた。よって，インクリシランは，スタチンで LDL-C 目標値達成困難若しくはスタチン不耐である高コレステロール血症患者（家族性を含む）に対する新たな治療選択肢になると考える。

7 参考文献

[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.

[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.

[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.

[Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, et al. (2006)] Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. N Engl J Med; 354(12):1264-72.

[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)

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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)

[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.

[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.

[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.

[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.

[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)

[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.

[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.

[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)

[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)

日本動脈硬化学会 (2017a) 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版. 一般社団法人 日本動脈硬化学会. (available upon request)

[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)

[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)

日本動脈硬化学会 (2022a) 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版. 一般社団法人 日本動脈硬化学会 (Internet) Available from <https://www.j-athero.org/jp/wp-content/uploads/publications/pdf/GL2022_s/jas_gl2022_2_220926.pdf> (Accessed 17 Oct 2022) (available upon request)

[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)

[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)

[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.